

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 862**

51 Int. Cl.:
A61K 38/04 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10170694 .3**
96 Fecha de presentación: **10.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2236151**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2010**

54 Título: **Ligandos de los receptores de la melanocortina**

30 Prioridad:
08.07.2005 US 697779 P
09.12.2005 US 748850 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.09.2012

73 Titular/es:
IPSEN PHARMA
65 QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR

72 Inventor/es:
Dong, Zheng Xin y
Moreau, Jacques-Pierre

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 862 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ligandos de los receptores de la melanocortina

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a péptidos que son ligandos del receptor de melanocortina-4 (MC4-R), a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a métodos para usar dichos péptidos para tratar mamíferos y a composiciones farmacéuticas útiles que comprenden dichos péptidos.

10 Las melanocortinas son una familia de péptidos reguladores que se forman por procesamiento postraduccional de la pro-hormona pro-opiomelanocortina (POMC; 131 aminoácidos de longitud). La POMC se procesa en tres clases de hormonas; las melanocortinas, la hormona adrenocorticotropa y diversas endorfinas (por ejemplo, lipotropina) (Cone, et al., Recent Prog. Horm. Res., 51: 287-317, (1996); Cone et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 31: 342-363, (1993)).

15 Se han encontrado melanocortinas en una amplia diversidad de tejidos humanos normales incluyendo el cerebro, glándulas suprarrenales, piel, testículos, bazo, riñón, ovario, pulmón, tiroides, hígado, colon, intestino delgado y páncreas (Tatro, J. B. et al., Endocrinol. 121: 1900-1907 (1987); Mountjoy, K. G. et al., Science 257: 1248-1251 (1992); Chhajlani, V. et al., FEBS Lett. 309: 417-420 (1992); Gantz, I. et al. J. Biol. Chem. 268: 8246-8250 (1993) y Gantz, I. et al., J. Biol. Chem. 268: 15174-15179 (1993)).

20 Se ha mostrado que péptidos de melanocortina presentan una amplia diversidad de actividades fisiológicas incluyendo el control del comportamiento y la memoria, afectando a propiedades neurotróficas y antipiréticas además de afectar a la modulación del sistema inmune. Aparte de sus efectos bien conocidos sobre las funciones de la corteza suprarrenal (hormona adrenocorticotrópica, ACTH), y sobre los melanocitos (hormona estimulante de melanocitos, MSH), también se ha demostrado que las melanocortinas controlan el sistema cardiovascular, la analgesia, la termorregulación y la liberación de otros agentes neurohumorales incluyendo prolactina, hormona luteinizante y aminas biogénicas (De Wied, D. et al., Methods Achiev. Exp. Pathol. 15: 167-199 (1991); De Wied, D. et al., Physiol. Rev. 62: 977-1059 (1982); Guber, K.A. et al., Am. J. Physiol. 257: R681 -R694 (1989); Walker J.M. et al., Science 210: 1247-1249 (1980); Murphy, M. T. et al., Science 221: 192-193 (1983); Ellerkmann, E. et al., Endocrinol. 130: 133-138 (1992) y Versteeg, D. H. G. et al., Life Sci. 38: 835-840 (1986)).

30 También se ha demostrado que los sitios de unión para las melanocortinas están distribuidos en muchos tipos de tejidos diferentes que incluyen glándulas lacrimales y submandibulares, páncreas, adiposo, vejiga, duodeno, bazo, cerebro y tejidos gonadales, así como tumores de melanoma malignos. Hasta la fecha se han caracterizado cinco receptores de melanocortina (MC-R). Estos incluyen el receptor específico de melanocitos (MC1-R), el receptor de ACTH específico de la corteza suprarrenal (MC2-R), el receptor de melanocortina-3 (MC3-R), melanocortina-4 (MC4-R) y melanocortina 5 (MC5-R). Todos los receptores de melanocortina responden a la clase de hormonas peptídicas conocida como hormonas estimulante de melanocitos (MSH) (Cone, R. D. et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 680: 342-363 (1993); Cone, R. D. et al., Recent Prog. Horm. Res., 51: 287-318 (1996)).

35 El MC1-R, conocido en la técnica como Receptor de Hormona Estimulante de Melanocitos (MSH-R), Receptor de Melanotropina o Receptor de Melanocortina-1, es una proteína transmembrana de 315 aminoácidos que pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G. El MC1-R es un receptor tanto para MSH como para ACTH. La actividad del MC1-R está mediada por proteínas G que activan la adenilato ciclasa. Se encuentran receptores MC1-R en melanocitos y en tejido corticoadrenal, así como en otros diversos tejidos tales como glándula suprarrenal, leucocitos, pulmón, ganglio linfático, ovario, testículos, pituitaria, placenta, bazo y útero. El MC2-R, también denominado receptor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH-R), es una proteína transmembrana de 297 aminoácidos encontrada en melanocitos y en el tejido corticoadrenal. El MC2-R media el efecto corticotrópico de la ACTH. En seres humanos, el MC3-R es una proteína de 360 aa encontrada en tejido cerebral; en ratones y ratas el MC3-R es una proteína de 323 aa. El MC4-R es una proteína transmembrana de 332 aminoácidos que también se expresa en cerebro así como en tejido placentario e intestinal. El MC5-R es una proteína transmembrana de 325 aminoácidos expresada en las glándulas suprarrenales, estómago, pulmón y bazo y a muy bajos niveles en el cerebro. El MC5-R también se expresa en las tres capas de la corteza suprarrenal, predominantemente en las células de la zona glomerulosa productoras de aldosterona.

50 Sin embargo, los cinco receptores de melanocortina conocidos difieren en sus funciones. Por ejemplo, el MC1-R es un receptor acoplado a proteínas G que regula la pigmentación en respuesta a α -MSH, un potente agonista de MC1-R. El agonismo del receptor MC1-R da como resultado la estimulación de los melanocitos, que produce eumelanina y aumenta el riesgo de cáncer de piel. El agonismo de MC1-R también puede tener efectos neurológicos. La estimulación de la actividad de MC2-R puede ocasionar carcinoma de tejido adrenal. Una reciente confirmación farmacológica ha establecido que los receptores MC4-R centrales son los mediadores principales de los efectos anoréxicos y orexigénicos notificados para los agonistas y antagonistas de melanocortina, respectivamente. Los efectos del agonismo del MC3-R y MC5-R aún no se conocen.

55 Ha habido un gran interés en los receptores de melanocortina (MC-R) como dianas para el diseño de nuevos agentes terapéuticos para tratar trastornos del peso corporal tales como obesidad y caquexia. Tanto las pruebas genéticas como las pruebas farmacológicas apuntan a los receptores MC4-R centrales como la diana principal

(Giraud, S. Q. et al., *Brain Res.*, 809: 302-306 (1998); Farooqi, I. S. et al., *NE J Med.*, 348: 1085-1095 (2003); MacNeil, D. J. et al., *Eu. J. Pharm.*, 44: 141-157 (2002); MacNeil, D. J. et al., *Eu. J. Pharm.*, 450: 93-109 (2002); Kask, A. et al., *NeuroReport*, 10: 707-711 (1999)). El progreso actual con agonistas y antagonistas selectivos de receptores demuestra el potencial terapéutico de la activación de receptores de melanocortina, particularmente

5 MC4-R.

Los agonistas, antagonistas u otros compuestos ligados que activan uno o más receptores de melanocortina serían útiles para tratar una amplia diversidad de indicaciones en un sujeto que lo necesite o con riesgo de padecer dichas indicaciones, incluyendo enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como inflamación general (Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), enfermedad inflamatoria del intestino (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), inflamación cerebral (Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), septicemia (Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874; Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)) y choque séptico (Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)); enfermedades con un componente autoinmune tales como artritis reumatoide (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), artritis gotosa (Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), Getting, S. J. et al., *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2: 1064-1069 (2001)) y esclerosis múltiple ((Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487); enfermedades metabólicas y situaciones médicas acompañadas por aumento de peso tales como obesidad (Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874; Patente de Estados Unidos Nº 6.600.015; Fehm, H. L. et al., *J. Clin. Endo. & Metab.*, 86: 1144-1148 (2001); Hansen, M. J. et al., *Brain Res.*, 1039: 137-145 (2005); Ye, Z. et al., *Peptides*, 26: 2017-2025 (2005); Farooqi, I. S. et al., *NE J Med.*, 348: 1085-1095 (2003); MacNeil, D. J. et al., *Eu. J. Pharm.*, 44: 141-157 (2002); MacNeil, D. J. et al., *Eu. J. Pharm.*, 450: 93-109 (2002); Kask, A. et al., *NeuroReport*, 10:707-711 (1999); Schwartz, M. W., *J. Clin. Invest.*, 108: 963-964 (2001), Gura, T., *Science*, 287: 1738-1740 (2000), Raffin-Sanson, M. L., *Eu. J. Endo.*, 144: 207-208 (2001), Hamilton, B. S. et al., *Obesity Res.* 10: 182-187 (2002)), trastornos de la alimentación (Patente de Estados Unidos Nº 6.720.324; Fehm, H. L. et al., *J. Clin. Endo. & Metab.*, 86: 1144-1148 (2001); Pontillo, J. et al., *Bioorganic & Med. Chem. Ltrs.*, 15: 2541-2546 (2005)) y síndrome de Prader-Willi (GE, Y. et al., *Brain Research*, 957: 42-45 (2002)); enfermedades metabólicas y situaciones médicas acompañadas por pérdida de peso tales como anorexia (Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874; Wisse, B. R. et al., *Endo.*, 142: 3292-3301 (2001)), bulimia (Patente de Estados Unidos Nº 6.720.324), desgaste por SIDA (Marsilje, T. H. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 3721-3725 (2004); Markison, S. et al., *Endocrinology*, 146: 2766-2773 (2005)), caquexia (Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874; Lechan, R. M. et al., *Endo.*, 142: 3288-3291 (2001); Pontillo, J. et al., *Bioorganic & Med. Chem. Ltrs.*, 15: 2541-2546 (2005)), caquexia cancerosa (Patente de Estados Unidos Nº 6.639.123) y debilitamiento en ancianos delicados (Patente de Estados Unidos Nº 6.639.123); diabetes (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487) y afecciones diabéticas relacionadas y complicaciones de la diabetes tales como retinopatía (Patente de Estados Unidos Nº 6.525.019); proliferación neoplásica (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487) tal como cáncer de piel (Sturm, R.A., *Melanoma Res.*, 12: 405-416 (2002); Bastiens, M. T. et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 68: 884-894 (2001)), y cáncer de próstata (Luscombe, C. J. et al., *British J. Cancer*, 85: 1504-1509 (2001); situaciones médicas relacionadas con la reproducción o sexuales tales como endometriosis (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487) y hemorragia uterina en mujeres (Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874), disfunción sexual (Patente de Estados Unidos Nº 6.720.324; Van der Ploeg, L. H. T. et al., *PNAS*, 99: 11381-11386 (2002); Molinoff, P. B. et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 994: 96-102 (2003); Hopps, C. V. et al., *BJU International*, 92: 534-538 (2003)), disfunción eréctil ((Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874; Diamond, L. E. et al., *Urology*, 65: 755-759 (2005); Wessells, H. et al., *Int. J. Impotence Res.*, 12: S74-S79 (2000); Andersson, K-E. et al., *Int. J. Impotence Res.*, 14: S82-S92 (2002); Bertolini, A. et al., *Sexual Behavior: Pharmacology and Biochemistry*, Raven Press, NY, p 247-257 (1975); Wessells, H. et al., *Neuroscience*, 118: 755-762 (2003); Wessells, H. et al., *Urology*, 56: 641-646 (2000); Shadiack, A. M. et al., *Society for Neuroscience Abstract*, (2003); Wessells, H. et al., *J. Urology*, 160: 389-393 (1998); Rosen, R. C. et al., *Int. J. Impotence Res.*, 16: 135-142 (2004); Wessells, H. et al., *Peptides*, 26: 1972-1977 (2005)) y reducción de la respuesta sexual en el sexo femenino (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487; Fourcroy, J. L., *Drugs*, 63: 1445-1457 (2003)); enfermedades o afecciones resultantes del tratamiento o una agresión en el organismo tal como rechazo de un trasplante de órganos (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), lesión de isquemia y reperfusión (Mioni, C. et al., *Eu. J. Pharm.*, 477: 227-234 (2003); Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), tratamiento de lesiones de la médula espinal y para acelerar la curación de heridas (Sharma H. S. et al., *Acta. Neurochir. Suppl.*, 86: 399-405 (2003); Sharma H.S., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1053: 407-421 (2005); Patente de Estados Unidos Nº 6.525.019), así como pérdida de peso producida por quimioterapia, radioterapia, o inmovilización temporal o permanente (Harris, R. B. et al., *Physiol. Behav.*, 73: 599-608 (2001)) o diálisis; enfermedades o afecciones cardiovasculares tales como choque hemorrágico (Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), choque cardiogénico (Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874), choque hipovolémico (Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874), trastornos cardiovasculares (Patente de Estados Unidos Nº 6.613.874) y caquexia cardíaca (Markison, S. et al., *Endocrinology*, 146: 2766-2773 (2005); enfermedades o afecciones pulmonares tales como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (Patente de Estados Unidos Nº 6.350.430; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487), asma (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487) y fibrosis pulmonar; para aumentar la tolerancia inmune (Luger, T. A. et al., *Pathobiology*, 67: 318-321 (1999)) y para combatir agresiones al sistema inmune tales como las asociadas con ciertas alergias (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487) o rechazo de trasplantes de órganos (Patente de Estados Unidos Nº 6.713.487; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)); tratamiento de enfermedades y afecciones dermatológicas tales como psoriasis (Patente de Estados Unidos Nº

6.713.487), reducción de la pigmentación de la piel (Patente de Estados Unidos N° 6.713.487; Ye, Z. et al., Peptides, 26: 2017-2025 (2005)), acné (Hatta, N. et al., J. Invest. Dermatol., 116: 564-570 (2001); Bohm, M. et al., J. Invest. Dermatol., 118: 533-539 (2002)), formación de queloides (Patente de Estados Unidos N° 6.525.019) y cáncer de piel (Sturm, R.A., Melanoma Res., 12: 405-416 (2002); Bastiens, M. T. et al., Am. J. Hum. Genet., 68: 884-894 (2001));
 5afecciones y trastornos conductuales, sistema nervioso central o neuronales tales como ansiedad (Patente de Estados Unidos N° 6.720.324; Pontillo, J. et al., Bioorganic & Med. Chem. Ltrs., 15: 2541-2546 (2005)), depresión (Chaki, S. et al., Peptides, 26: 1952-1964 (2005), Bednarek, M. A. et al., Expert Opinion Ther. Patents, 14: 327-336 (2004); Patente de Estados Unidos N° 6.720.324), memoria y disfunción de la memoria (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874; Voisey, J. et al., Curr. Drug Targets, 4: 586-597 (2003)), modulación de la percepción del dolor
 10(Patente de Estados Unidos N° 6.613.874; Bertolini, A. et al., J. Endocrinol. Invest., 4: 241-251 (1981); Vrinten, D. et al., J. Neuroscience, 20: 8131-8137 (2000)) y tratamiento del dolor neuropático (Pontillo, J. et al., Bioorganic & Med. Chem. Ltrs., 15: 2541-2546 (2005));
 15afecciones y enfermedades asociadas con el consumo de alcohol, abuso de alcohol y/o alcoholismo (documento WO 05/060985; Navarro, M. et al., Alcohol Clin. Exp. Res., 29: 949-957 (2005)); yafecciones o enfermedades renales tales como el tratamiento de caquexia renal (Markison, S. et al., Endocrinology, 146: 2766-2773 (2005)) o natriuresis (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874).

Los compuestos ligandos activadores de uno o más receptores de melanocortina serían útiles para modular una amplia diversidad de actividades de normalización u homeostáticas en un sujeto que lo necesita incluyendo liberación de tiroxina (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), síntesis y liberación de aldosterona (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), temperatura corporal (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), presión sanguínea
 20(Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), ritmo cardíaco (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), tono vascular (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), flujo de sangre cerebral (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), niveles de glucosa en sangre (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), metabolismo óseo, formación o desarrollo de hueso (Dumont, L. M. et al., Peptides, 26: 1929-1935 (2005), peso ovárico (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), desarrollo placentario (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), secreción de prolactina y FSH
 25(Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), crecimiento fetal intrauterino (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), parto (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), espermatogénesis (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), secreción de sebo y feromona (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), neuroprotección (Patente de Estados Unidos N° 6.639.123) y crecimiento de nervios (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874) así como modulación de la motivación (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), aprendizaje (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874) y
 30otros comportamientos (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874).

El documento WO2005/000339 A2 se refiere a agonistas peptídicos del receptor de MC4, y a su uso en el tratamiento de trastornos tales como obesidad, diabetes mellitus y disfunción sexual masculina y/o femenina.

Haskell-Luevano et al, J Med. Chem. 40: 1738-1748 (1997) presenta un examen biológico y conformacional de modificaciones estereoquímicas usando el péptido de melanotropina molde Ac-Nle-c[Asp-His-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys]-NH₂ en receptores de melanocortina humanos.
 35

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar ligandos para los receptores de melanocortina que presenten mayor estabilidad y selectividad por los receptores de melanocortina que los ligandos nativos del receptor de melanocortina.

Sumario de la invención

40 En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
 45

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una enfermedad o afección médica inflamatoria aguda o crónica seleccionada entre inflamación general, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación cerebral, septicemia y choque séptico. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una enfermedad o afección médica con un componente autoinmune seleccionada entre artritis reumatoide, artritis gotosa y esclerosis múltiple. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una enfermedad o afección médica
 50
 55

- metabólica acompañada por aumento de peso seleccionada entre obesidad, trastornos de la alimentación y síndrome de Prader-Willi. En un aspecto adicional, la enfermedad o afección tratada es la obesidad. En un aspecto adicional, la enfermedad o afección tratada es un trastorno de la alimentación. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para reducir la ingesta de alimentos, para reducir el peso corporal o una combinación de los mismos.
- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una enfermedad o afección médica neoplásica seleccionada entre cáncer de piel y caquexia cancerosa.
- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una afección médica reproductiva o sexual seleccionada entre endometriosis, hemorragia uterina, disfunción sexual, disfunción eréctil y reducción de la respuesta sexual en el sexo femenino.
- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una enfermedad o afección médica resultante del tratamiento o agresión en un organismo seleccionada entre rechazo de trasplante de órganos, lesión de isquemia y reperfusión, heridas y lesión de la médula espinal, y pérdida de peso debida a un procedimiento médico seleccionado entre el grupo que consiste en quimioterapia, radioterapia, inmovilización temporal o permanente y diálisis.
- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una enfermedad o afección médica cardiovascular seleccionada entre choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares y caquexia cardiaca.
- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una enfermedad o afección médica pulmonar seleccionada entre síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para aumentar la tolerancia inmune y tratar alergias.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una enfermedad o afección médica dermatológica seleccionada entre psoriasis, reducción de la pigmentación de la piel, acné y formación de queloides.
- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una enfermedad o afección médica conductual o del sistema nervioso central o neuronal seleccionada entre ansiedad, depresión, disfunción de memoria y dolor neuropático.
- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para tratar una enfermedad o afección médica renal seleccionada entre caquexia renal y natriuresis.
- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para modular el peso ovárico, desarrollo placentario, secreción de prolactina, secreción de FSH, crecimiento fetal intrauterino, parto, espermatogénesis, liberación de tiroxina, síntesis y liberación de aldosterona, temperatura corporal, presión sanguínea, ritmo cardíaco, tono vascular, flujo sanguíneo cerebral, niveles de glucosa
- 55

en sangre, secreción de sebo, secreción de feromonas, motivación, aprendizaje y comportamiento, percepción del dolor, neuroprotección y crecimiento de nervios.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para modular el metabolismo óseo, formación de hueso y desarrollo óseo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, útil para inhibir el consumo de alcohol, para reducir el consumo de alcohol, para tratar el alcoholismo o para tratar el abuso de alcohol.

También se describe en el presente documento el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de la SEC ID N°: 50, como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para inhibir el consumo de alcohol, para reducir el consumo de alcohol, para tratar el alcoholismo o para tratar el abuso de alcohol en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

También se describe un método para inducir un efecto agonista en un receptor de melanocortina en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica inflamatoria aguda o crónica seleccionada entre inflamación general, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación cerebral, septicemia y choque séptico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica con un componente autoinmune seleccionada entre artritis reumatoide, artritis gotosa y esclerosis múltiple.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica metabólica acompañada por aumento de peso seleccionada entre obesidad, trastornos de la alimentación y síndrome de Prader-Willi. En un aspecto adicional del uso anterior, la enfermedad o afección tratada es obesidad. En otro aspecto adicional del uso anterior, la enfermedad o afección tratada es un trastorno de la alimentación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso para reducir la ingesta de alimentos, reducir el peso corporal o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica neoplásica seleccionada entre cáncer de piel y caquexia cancerosa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de una afección médica reproductiva o sexual seleccionada entre endometriosis, hemorragia uterina, disfunción sexual, disfunción eréctil y reducción de la respuesta sexual en el sexo femenino.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ (SEC ID N°: 50) o una sal

- 5 farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica resultante del tratamiento o agresión en un organismo, y seleccionada entre rechazo de trasplantes de órganos, lesión de isquemia y reperfusión, heridas y lesión de médula espinal, y pérdida de peso debida a un procedimiento médico seleccionado entre el grupo que consiste en quimioterapia, radioterapia, inmovilización temporal o permanente y diálisis.
- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica cardiovascular seleccionada entre choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares y caquexia cardiaca.
- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica pulmonar seleccionada entre síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.
- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso para aumentar la tolerancia inmune o tratar alergias.
- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas dermatológicas seleccionadas entre psoriasis, reducción de la pigmentación de la piel, acné y formación de queloides.
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica conductual o del sistema nervioso central o neuronal seleccionada entre ansiedad, depresión, disfunción de memoria y dolor neuropático.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica renal seleccionada entre caquexia renal y natriuresis.
- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en la modulación del peso ovárico, desarrollo placentario, secreción de prolactina, secreción de FSH, crecimiento fetal intrauterino, parto, espermatogénesis, liberación de tiroxina, síntesis y liberación de aldosterona, temperatura corporal, presión sanguínea, ritmo cardiaco, tono vascular, flujo sanguíneo cerebral, niveles de glucosa en sangre, secreción de sebo, secreción de feromonas, motivación, aprendizaje y comportamiento, percepción del dolor, neuroprotección y crecimiento de nervios.
- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso en la modulación del metabolismo óseo, formación de hueso y desarrollo óseo.
- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso para inhibir el consumo de alcohol,
- 55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto agonista o sal del mismo como se describe en el presente documento, para uso para inhibir el consumo de alcohol,

reducir el consumo de alcohol, tratar el alcoholismo o tratar el abuso de alcohol.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la fórmula: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto

5 afeciones diabéticas relacionadas o complicaciones de la diabetes.

También se describe en el presente documento el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para tratar una enfermedad y/o afección médica seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como inflamación general, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación cerebral, septicemia y choque séptico; enfermedades con un componente autoinmune tales como artritis reumatoide, artritis gotosa y esclerosis múltiple; enfermedades metabólicas y trastornos médicos acompañados por aumento de peso tales como obesidad, trastornos de la alimentación y síndrome de Prader-Willi; caquexia cancerosa; diabetes, afecciones diabéticas relacionadas y complicaciones de la diabetes tales como retinopatía; proliferación neoplásica tal como cáncer de piel y cáncer de próstata; afecciones médicas reproductivas o sexuales tales como endometriosis y hemorragia uterina en mujeres, disfunción sexual, disfunción eréctil y reducción de la respuesta sexual en el sexo femenino; enfermedades o afecciones debidas al tratamiento o agresión en el organismo tal como rechazo de trasplante de órganos, lesión de isquemia y reperfusión lesión y heridas en la médula espinal, así como pérdida de peso producida por quimioterapia, radioterapia, inmovilización temporal o permanente o diálisis; enfermedades o afecciones cardiovasculares tales como choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares y caquexia cardiaca; enfermedades o afecciones pulmonares tales como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y fibrosis pulmonar; para aumentar la tolerancia inmune y combatir agresiones al sistema inmune tales como las asociadas con ciertas alergias o el rechazo de trasplantes de órganos; tratamiento de enfermedades y afecciones dermatológicas tales como psoriasis, reducción de la pigmentación de la piel, acné, formación de queloides y cáncer de piel; trastornos conductuales, del sistema nervioso central y neuronales tales como ansiedad, depresión, disfunción de memoria y dolor neuropático; y afecciones o enfermedades renales tales como el tratamiento de caquexia renal y natriuresis.

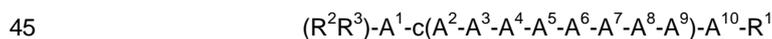
30 También se describe el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la SEC ID N°: 50 como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para modular o normalizar actividades homeostáticas tales como el peso ovárico, desarrollo placentario, secreción de prolactina, secreción de FSH, crecimiento fetal intrauterino, parto, espermatogénesis, liberación de tiroxina, síntesis y liberación de aldosterona, temperatura corporal, presión sanguínea, ritmo cardiaco, tono vascular, flujo sanguíneo cerebral, niveles de glucosa en sangre, secreción de sebo, secreción de feromonas, motivación, aprendizaje y comportamiento, percepción del dolor, neuroprotección, crecimiento de nervios, metabolismo óseo, formación de hueso y desarrollo óseo.

40 Se apreciará que también se contemplan las intervenciones terapéuticas que se dirigen a procesos fisiológicos normales y patofisiológicos que utilizan los receptores de melanocortina.

Otros objetos, ventajas y características adicionales de la invención serán evidentes tras la siguiente descripción y reivindicaciones adjuntas, consideradas junto con los dibujos que los acompañan.

En el presente documento se hace referencia a:

- compuestos de acuerdo con la fórmula (I):



en la que:

A¹ es Acc, HN-(CH₂)_m-C(O), L- o D-aminoácido o está suprimido;

A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp o Glu;

A³ es Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-aminoácido o está suprimido;

50 A⁴ es His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi o (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe;

A⁵ es D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe, L-Phe o D-(Et)Tyr;

A⁶ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Om o HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A⁷ es Trp, 1-Nal₁, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-l-Nal₁, D-2-Nal, D-Bal o D-Bip;

A⁸ es Gly, D-Ala, Acc, Ala, β-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-(CH₂)_s-C(O) o está suprimido;

A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Om o Lys;

A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_t-C(O) L- o D-aminoácido o está suprimido;

R¹ es -OH o -NH₂;

5 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₃₀), heteroalquilo (C₁-C₃₀), acilo (C₁-C₃₀), alquenilo (C₂-C₃₀), alquinilo (C₂-C₃₀), arilalquilo (C₁-C₃₀), arilacilo (C₁-C₃₀), alquilo (C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₃₀) sustituido, acilo (C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo (C₁-C₃₀) sustituido y arilacilo (C₁-C₃₀) sustituido;

10 cada R⁴ y R⁵ es, independientemente en cada caso, H, alquilo (C₁-C₄₀), heteroalquilo (C₁-C₄₀), acilo (C₁-C₄₀), alquenilo (C₂-C₄₀), alquinilo (C₂-C₄₀), arilalquilo (C₁-C₄₀), arilacilo (C₁-C₄₀), alquilo (C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₄₀) sustituido, acilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₄₀) sustituido, arilalquilo (C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo (C₁-C₄₀) o -C(NH)-NH₂;

m es, independientemente en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es, independientemente en cada caso, 1, 2, 3, 4 o 5;

15 s es, independientemente en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

t es, independientemente en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es, independientemente en cada caso, H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁₋₁₀), alquilo (C₁₋₁₀) sustituido, alquenilo (C₂₋₁₀), alquenilo (C₂₋₁₀) sustituido, alquinilo (C₂₋₁₀), alquinilo (C₂₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN; con la condición de que

20 (I). cuando R⁴ es acilo (C₁-C₄₀), arilacilo (C₁-C₄₀), acilo (C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo (C₁-C₄₀) o -C(NH)-NH₂, entonces R⁵ es H o alquilo (C₁-C₄₀), heteroalquilo (C₁-C₄₀), alquenilo (C₂-C₄₀), alquinilo (C₂-C₄₀), arilalquilo (C₁-C₄₀), alquilo (C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₄₀) sustituido o arilalquilo (C₁-C₄₀) sustituido;

25 (II). cuando R² es acilo (C₁-C₃₀), arilacilo (C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀) sustituido o arilacilo (C₁-C₃₀) sustituido, entonces R³ es H, alquilo (C₁-C₃₀), heteroalquilo (C₁-C₃₀), alquenilo (C₂-C₃₀), alquinilo (C₂-C₃₀), arilalquilo (C₁-C₃₀), alquil (C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₃₀) sustituido o arilalquilo (C₁-C₃₀) sustituido;

(III). A³ o A⁸ o ambos deben estar presentes en dicho compuesto;

30 (IV). cuando A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen, entonces A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen;

(V). cuando A² es Asp o Glu, entonces A⁹ es Dab, Dap, Om o Lys;

(VI). cuando A⁸ es Ala o Gly, entonces A¹ no es Nle; y

(VII). cuando A¹ se suprime, entonces R² y R³ no pueden ser ambos H;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

35 - compuestos de acuerdo con formula (II):



en la que:

A¹ es Nle o se suprime;

A² es Cys o Asp;

40 A³ es Glu o D-Ala;

A⁴ es His;

A⁵ es D-Phe;

A⁶ es Arg;

A⁷ es Trp, 2-Nal o Bal;

A⁸ es Gly, Ala, D-Ala, β-Ala, Gaba o Apn;

A⁹ es Cys o Lys;

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H o acilo (C₁-C₆);

5 con la condición de que

(I). cuando R² es acilo (C₁-C₆), entonces R³ es H; y

(II). cuando A² es Cys, entonces A⁹ es Cys,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Los compuestos de fórmulas (I) o (II) son ligandos para al menos uno de los receptores de melanocortina (MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R) y en una selección de los mismos que incluía el compuesto agonista de la invención se ensayó la capacidad de actuar como ligando en el ensayo *in vitro* descrito más adelante.

Breve descripción de los dibujos:

Figura 1A: Diferencia media en consumo de alimento con respecto al vehículo en ratas en ayunas 6 horas después de la administración de 100 nmol/Kg de compuestos seleccionados.

15 Figura 1B. Diferencia media en consumo de alimento con respecto al vehículo en ratas en ayunas 6 horas después de la administración de 500 nmol/Kg de compuestos seleccionados.

Figura 2A. Diferencia acumulativa en la ingesta media de alimento con respecto al vehículo en ratas después de la administración de diversas concentraciones de Compuesto A.

20 Figura 2B. Diferencia media acumulativa de peso corporal con respecto al vehículo en ratas después de la administración de diversas concentraciones de Compuesto A.

Figura 3A. Diferencia acumulativa en ingesta media de alimento con respecto al vehículo en ratas después de la administración de compuestos seleccionados.

Figura 3B. Diferencia media acumulativa de peso corporal con respecto al vehículo en ratas después de la administración de compuestos seleccionados.

25 Figura 4A. Diferencia acumulativa en ingesta media de alimento con respecto al vehículo en ratas después de la administración de compuestos seleccionados.

Figura 4B. Diferencia media acumulativa de peso corporal con respecto al vehículo en ratas después de la administración de compuestos seleccionados.

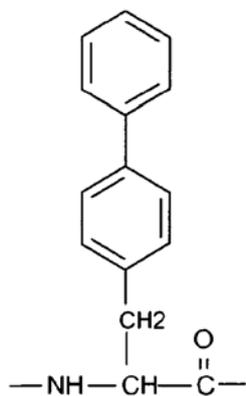
Descripción detallada de la invención

30 La nomenclatura usada para definir los péptidos en el presente documento es la usada típicamente en la técnica en la que el grupo amino del extremo N aparece a la izquierda y el grupo carboxilo del extremo C aparece a la derecha. Cuando el aminoácido tiene formas isoméricas, es la forma L del aminoácido la que se representa a menos que se indique explícitamente otra cosa. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por los expertos en la materia a la que pertenece esta invención. Además, todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan como referencia.

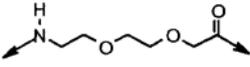
Nomenclatura y Abreviaturas

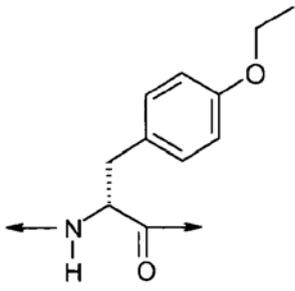
Símbolo	Significado
Abu	ácido α-aminobutírico
Ac	grupo acilo
Acc	ácido 1-amino-1-cicloalquil(C ₃ -C ₉)carboxílico
A3c	ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico

Símbolo	Significado
A4c	ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico
A5c	ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico
A6c	ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico
Aha	ácido 7-aminoheptanoico
Ahx	ácido 6-aminohexanoico
Aib	ácido α -aminoisobutírico
Ala o A	alanina
β -Ala	β -alanina
Apn	ácido 5-aminopentanoico (HN-(CH ₂) ₄ -C(O))
Arg o R	arginina
hArg	homoarginina
Asn o N	asparagina
Asp o D	ácido aspártico
Bal	3-benzotienilalanina
Bip	4,4'-bifenilalanina, representada por la estructura



Bpa	4-benzoilfenilalanina
4-Br-Phe	4-bromo-fenilalanina
Cha	8-ciclohexilalanina
hCha	homo-ciclohexilalanina
Chg	ciclohexilglicina
Cys o C	cisteína
hCys	homocisteína
Dab	ácido 2,4-diaminobutírico
Dap	ácido 2,3-diaminopropiónico
Dip	β,β -difenilalanina

Símbolo	Significado
Doc	ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico con la estructura de: 
2-Fua	β -(2-furil)-alanina
Gaba	ácido 4-aminobutírico
Gln o Q	glutamina
Glu o E	ácido glutámico
Gly o G	glicina
His o H	histidina
3-Hyp	trans-3-hidroxi-L-prolina, es decir, ácido (2S,3S)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
4-Hyp	4-hidroxiprolina, es decir, ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico
Ile o I	isoleucina
Leu o L	leucina
hLeu	homoleucina
Lys o K	lisina
Met o M	metionina
β -hMet	β -homometionina
1-Nal	β -(1-naftil)alanina:
2-Nal	β -(2-naftil)alanina
Nip	ácido nipecótico
Nle	norleucina
Oic	ácido octahidroindolo-2-carboxílico
Om	ornitina
2-Pal	β -(2-piridil)alanina
3-Pal	β -(3-piridil)alanina
4-Pal	β -(4-piridil)alanina
Pen	penicilamina
Phe o F	fenilalanina
hPhe	homofenilalanina
Pro o P	Prolina
hPro	homoprolina
Ser o S	Serina
Tie	terc-Leucina
Taz	β -(4-tiazolil)alanina
2-Thi	β -(2-tienil)alanina

Símbolo	Significado
3-Thi	β -(3-tienil)alanina
Thr o T	treonina
Trp o W	triptófano
Tyr o Y	tirosina
D-(Et)Tyr	tiene la estructura de
	
Val o V	Valina

Otras ciertas abreviaturas usadas en el presente documento se definen como se indica a continuación:

	Boc:	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	Bzl:	bencilo
5	DCM:	diclorometano
	DIC:	N, N-diisopropilcarbodiimida
	DIEA:	diisopropiletilamina
	Dmab:	4-{N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil)-amino}bencilo
	DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
10	DMF:	dimetilformamida
	DNP:	2,4-dinitrofenilo
	Fm:	fluorenilmetilo
	Fmoc:	fluorenilmetiloxicarbonilo
	For:	formilo
15	HBTU:	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	cHex:	ciclohexilo
	HOAT:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HOBt:	1-hidroxi-benzotriazol
	MBHA:	4-metilbenzhidrilamina
20	Mmt:	4-metoxitritilo
	NM P:	N-metilpirrolidona
	O-tBu:	oxi- <i>tert</i> -butilo
	Pbf:	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo

PyBroP: hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio

tBu: terc-butilo

TIS: triisopropilsilano

TOS: tosilo

5 Trt: tritilo

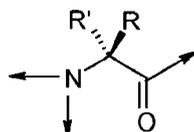
TFA: ácido trifluoroacético

TFFH: hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformidinio

Z: benciloxycarbonilo

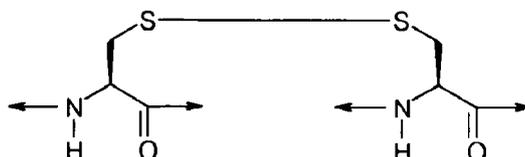
10 A menos que se indique otra cosa, con la excepción del aminoácido N-terminal, todas las abreviaturas (por ejemplo, Ala) de aminoácidos en esta divulgación representan la estructura de $-NH-C(R)(R')-CO-$, en la que cada uno de R y R' es, independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (por ejemplo, $R = CH_3$ y $R' = H$ para Ala), o R y R' pueden estar unidos para formar un sistema de anillo.

Para el aminoácido N-terminal, la abreviatura representa la estructura de:

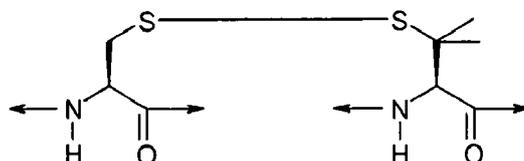


15 La designación "NH₂" en, por ejemplo, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂, indica que el término C del péptido está amidado. Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys), o como alternativa, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH, indica que el término C es el ácido libre.

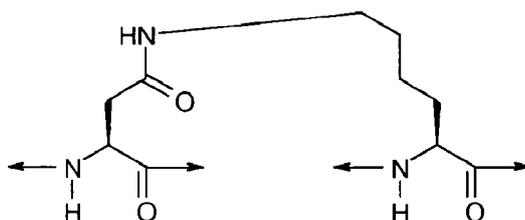
"-c(Cys-Cys)-" o "-ciclo(Cys-Cys)-" representa la estructura:



20 "-c(Cys-Pen)-" o "-ciclo(Cys-Pen)-" representa la estructura:



"-c(Asp-Lys)-" o "-ciclo(Asp-Lys)-" representa la estructura:



"Acilo" se refiere a $R''-C(O)-$, donde R'' es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido,

alqueno, alqueno sustituido, arilo, alquilarilo o alquilarilo sustituido, y se indica en la fórmula general de una realización en particular como "Ac".

5 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo que contiene uno o más átomos de carbono, en el que múltiples átomos de carbono, si están presentes, están unidos mediante enlaces sencillos. El grupo hidrocarburo alquilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

"Hidroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo están sustituidos con uno o más radicales hidroxilo, tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo y similares.

10 "Alquilo sustituido" se refiere a un alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo se han reemplazado con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo, y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂ y -alquilo C₁₋₂₀, donde dicho -alquilo C₁₋₂₀ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En realizaciones diferentes, están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. La presencia de -(CH₂)₀₋₂₀-COOH da como resultado la producción de un ácido de alquilo. Los ejemplos no limitantes de ácidos de alquilo que contienen, o que consisten en, -(CH₂)₀₋₂₀-COOH incluyen ácido 2-norbornano acético, ácido terc-butírico, ácido 3-ciclopentilpropiónico y similares.

El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

20 "Heteroalquilo" se refiere a un alquilo, en el que uno o más de los átomos de carbono en el grupo hidrocarburo se han reemplazado con uno o más de los siguientes grupos: amino, amido, -O-, -S- o carbonilo. En realizaciones diferentes, están presentes 1 o 2 heteroátomos.

25 "Heteroalquilo sustituido" se refiere a un heteroalquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo se han reemplazado con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂ y -alquilo C₁₋₂₀, donde dicho -alquilo C₁₋₂₀ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En realizaciones diferentes, están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

"Alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo constituido por dos o más carbonos, en el que están presentes uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El grupo hidrocarburo alqueno puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

30 "Alqueno sustituido" se refiere a un alqueno, en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂ y -alquilo C₁₋₂₀, donde dicho -alquilo C₁₋₂₀ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En realizaciones diferentes, están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

35 "Arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados, que contiene hasta tres sistemas de anillos condensados o conjugados. Arilo incluye grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y biarilo. Preferiblemente, el arilo es un anillo de 5 o 6 miembros. Son átomos preferidos para un arilo heterocíclico uno o más de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol, quinolina, 2-imidazol, 9-antraceno y similares. Los sustituyentes de arilo se seleccionan entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₂₀, -alcoxi C₁₋₂₀, halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NO₂, -alquilo C₁₋₂₀ sustituido con halógenos, -CF₃, -OCF₃ y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En realizaciones diferentes, el arilo contiene 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

"Alquilarilo" se refiere a un "alquilo" unido a un "arilo".

45 La expresión "resto hidrocarburo (C₁-C₁₂)" incluye alquilo, alqueno y alquino, y en el caso de alqueno y alquino, es C₂-C₁₂.

Como se usa en el presente documento, el término "normalización" de funciones o actividades se refiere a los tipos de funciones que pueden considerarse implicadas en la función corporal normal u homeostasis de un organismo. Dichas funciones incluyen, pero sin limitación, actividades y funciones que afectan a la temperatura corporal, presión sanguínea, ritmo cardíaco, tono vascular, flujo sanguíneo cerebral y niveles de glucosa en sangre y similares.

50 Como se usa en el presente documento, los compuestos que se consideran "selectivos" para un receptor de melanocortina particular son los compuestos con una actividad funcional caracterizada por un valor de CE₅₀ de al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 17 veces, al menos aproximadamente 90 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 3000 veces o al menos aproximadamente 10000 veces, o incluso mayor, de selectividad por cualquier receptor de melanocortina en comparación con cualquier otro

55

receptor de melanocortina. Por ejemplo, un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4 de la invención presenta una actividad funcional caracterizada por un valor de CE_{50} al menos aproximadamente 15 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 1 humano, el receptor de melanocortina 3 humano y el receptor de melanocortina 5 humano. Además, por ejemplo, un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4 de la invención presenta una actividad funcional caracterizada por un valor de CE_{50} al menos 17 veces más selectivo por el receptor de melanocortina-4 humano que por el receptor de melanocortina 3 humano.

Síntesis

Los péptidos descritos en el presente documento pueden prepararse por síntesis de péptidos en fase sólida convencional. Véase, por ejemplo, Stewart, J.M., et al., Solid Phase Synthesis (Pierce Chemical Co., 2ª ed. 1984). Los sustituyentes R^2 y R^3 de la fórmula genérica anterior pueden unirse a la amina libre del aminoácido N-terminal por métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos alquilo, por ejemplo, alquilo (C_1 - C_{30}) pueden unirse usando alquilación reductora. Los grupos hidroxialquilo, por ejemplo, hidroxialquilo (C_1 - C_{30}) también pueden unirse usando alquilación reductora en la que el grupo hidroxilo libre está protegido con un éster t-butílico. Los grupos acilo, por ejemplo COE^1 , pueden unirse por acoplamiento del ácido libre, por ejemplo E^1COOH , a la amina libre del aminoácido N-terminal mezclando la resina completada con 3 equivalentes molares tanto del ácido libre como de la diisopropilcarbodiimida en cloruro de metileno durante una hora. Si el ácido libre contiene un grupo hidroxilo libre, por ejemplo, ácido p-hidroxifenilpropiónico, el acoplamiento debe realizarse con 3 equivalentes molares adicionales de HOBt.

Cuando R^1 es $-NH_2$, la síntesis del péptido empieza con un Fmoc-aminoácido que se acopla a la resina Rink Amide MBHA. Si R^1 es $-OH$, la síntesis del péptido empieza con un Fmoc-aminoácido que se acopla a resina de Wang.

En la síntesis de un péptido de esta invención que contiene A6c y/o Aib, el tiempo de acoplamiento es de 2 horas para estos restos y el resto que les sigue inmediatamente.

Los siguientes ejemplos describen métodos sintéticos para fabricar un péptido descrito en el presente documento, siendo dichos métodos bien conocidos por el experto en la materia. Los expertos en la materia también conocen otros métodos. Los ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de forma alguna.

Ejemplos

Ejemplo 1: Ac-Nle-c(Cvs-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂, SEC ID N°: 7

El péptido del título se sintetizó en un sintetizador de péptidos múltiple Advanced ChemTech modelo 396® (Louisville, KY 40228) usando la química de Fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc). Se usó una resina Rink Amide 4-metilbencilhidrilamina (MBHA) (Novabiochem®, San Diego, CA) con sustitución de 0,58 mmol/g. Los Fmoc aminoácidos (Nova-biochem®, CA y Chem-Impex®, IL) usados fueron Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-D-Ala-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-D-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH y Fmoc-Trp(Boc)-OH. La síntesis se realizó a una escala de 0,035 mmol. Los grupos Fmoc se retiraron por tratamiento con piperidina al 25% en *N,N*-dimetilformamida (DMF) durante 30 minutos. En cada etapa de acoplamiento, el Fmoc-aminoácido (10 eq, 0,35 mmol), la *N,N*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (10 eq, 0,35 mmol) y el 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) (10 eq, 0,35 mmol) se usaron en DMF (1,4 ml). Después de lavar con DMF, se realizó un doble acoplamiento con el Fmoc-aminoácido (10 eq, 0,35 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,2,3-tetrametiluronio (HBTU) (8 eq, 0,28 mmol), HOBt (10 eq, 0,35 mmol) y diisopropiletil amina (DIEA) (20 eq, 0,7 mmol) en DMF (1,26 ml). El sintetizador de péptidos múltiple ACT 396® se programó para realizar el siguiente ciclo de reacciones: (1) lavado con DMF, (2) retirada del grupo protector Fmoc con piperidina al 25% en DMF durante 30 minutos, (3) lavado con DMF, (4) acoplamiento con Fmoc-aminoácido en presencia de DIC y HOBt durante 1 hora, (5) lavado con DMF, (6) doble acoplamiento con el mismo Fmoc-aminoácido en la etapa 4 en presencia de HBTU, HOBt y DIEA durante 1 hora. La resina se acopló sucesivamente de acuerdo con la secuencia del péptido del título. Después de ensamblar la cadena peptídica y de retirar el último grupo protector Fmoc, la resina se lavó completamente usando DMF y diclorometano (DCM).

Para escindir el péptido del título, la resina se trató con una solución (1,5 ml) de TFA, H₂O y triisopropilsilano (TIS) (v/v/v: 90/6,2/3,8) durante 2 horas a temperatura ambiente. La resina se retiró por filtración y el filtrado se vertió en 30 ml de éter. El precipitado se recogió por centrifugación. Este producto bruto se disolvió en agua (-7 ml) y el pH de la solución acuosa se ajustó a -7,5 añadiendo NH₄HCO₃ 2 N. La solución se abrió al aire durante 72 horas a temperatura ambiente. El producto bruto resultante se purificó en un sistema de HPLC preparativo de fase inversa con una columna (4x43 cm) de C₁₈ DYNAMAX-100®A⁰ (Varian®, Walnut Creek, CA). La columna se eluyó durante aproximadamente 1 hora usando un gradiente lineal de 85% de A:15% de B a 30% de A:70% de B, donde A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Las fracciones se comprobaron por HPLC analítica y las que contenían el producto bruto se reunieron y liofilizaron a sequedad para dar 10,3 mg (rendimiento del 27%) de un sólido blanco. La pureza se ensayó usando HPLC y se observó que era de aproximadamente un 88%. El análisis de espectrometría de masas de ionización de electronebulización (ESI-MS) proporcionó un peso molecular de 1073,6 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 1074,3).

Ejemplo 2: Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ SEC ID N°:6

El péptido del título se sintetizó en un sintetizador de péptidos Applied Biosystems® (Foster City, CA) modelo 430A que se modificó para realizar una síntesis de péptidos en fase sólida de la química Boc acelerada. Véase Schnolzer, et al., Int. J. Peptide Protein Res., 40: 180 (1992). Se usó resina de 4-metilbenzidrilamina (MBHA) (Peninsula®, Belmont, CA) con la sustitución de 0,91 mmol/g. Los Boc-aminoácidos (Novabiochem®, San Diego, CA y Chem-Impex®, Wood Dale, IL) usados fueron: Boc-Cha-OH, Boc-Asp(O^tPr)-OH, Boc-His(DNP)-OH, Boc-D-Phe-OH, Boc-Arg(Tos)-OH, Boc-Trp(For)-OH, Boc-Gaba-OH y Boc-Lys(Fmoc)-OH. La síntesis se realizó a una escala de 0,20 mmol. Los grupos Boc se retiraron por tratamiento con TFA al 100% 2 veces durante 1 minuto. Los Boc-aminoácidos (2,5 mmol) se preactivaron con HBTU (2,0 mmol) y DIEA (1,0 ml) en 4 ml de DMF y se acoplaron sin neutralización previa de la sal de TFA de péptido-resina. Los tiempos de acoplamiento fueron de 5 minutos.

Al final del ensamblaje de Boc-Asp(O^tPr)-His(DNP)-D-Phe-Arg(Tos)-Trp(For)-Gaba-Lys(Fmoc)-MBHA, el péptido-resina se transfirió a un recipiente de reacción en un agitador. La resina se trató dos veces con piperidina al 25% en DMF durante 15 minutos por sesión, se lavó con DMF y se agitó con hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP) (6 eq, 0,3 mmol), DIEA (1 ml) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (24 mg) en DMF (2 ml) durante 12 horas. Después de lavar con DMF, la resina se trató dos veces con TFA al 100% durante 2 minutos por tratamiento; le lavó con DMF y DCM y después se secó a presión reducida. Se usó un cuarto del péptido-resina (0,05 mmol) para el siguiente acoplamiento con Boc-Cha-OH (10 eq, 0,5 mmol) en presencia de HBTU (9 eq, 0,45 mmol) y DIEA (0,25 ml) en DMF durante 10 minutos. Después de la desprotección con TFA al 100% en dos sesiones que duraban aproximadamente 2 minutos cada una, el péptido-resina se lavó con DMF. La etapa de protección final se realizó agitando la resina con anhídrido acético (40 eq, 2,0 mmol) y DIEA (20 eq, 1,0 mmol) en DMF durante 1 hora. Después de lavar con DMF, la resina se trató dos veces con una solución de mercaptoetanol al 20%/DIEA al 10% en DMF, durando cada tratamiento aproximadamente 30 minutos, para retirar el grupo DNP de la cadena lateral de Histidina. El grupo formilo en la cadena lateral de Triptófano se retiró por agitación con una solución de etanolamina al 15%/agua al 15%/DMF al 70% dos veces durante 30 minutos por agitación. El péptido-resina se lavó con DMF y DCM y se secó a presión reducida. La escisión final se realizó agitando el péptido-resina en 10 ml de HF que contenía 1 ml de anisol y ditiotreitól (30 mg) a 0 °C durante 75 minutos. El HF se retiró por un flujo de nitrógeno. El residuo se lavó con éter (6 x 10 ml) y se extrajo con HOAc 4 N (6 x 10 ml).

La mezcla de péptido en el extracto acuoso se purificó en cromatografía líquida de alta presión (HPLC) preparativa de fase inversa usando una columna VYDAC® C₁₈ de fase inversa (Nest Group®, Southborough, MA). La columna se eluyó con un gradiente lineal (de 10% a 50% de solución B durante 40 minutos) a un caudal de 10 ml/minuto (Solución A = agua que contenía TFA al 0,1%; Solución B = acetonitrilo que contenía 0,1% de TFA). Las fracciones se recogieron y se comprobaron en HPLC analítica. Las que contenían el producto puro se combinaron y liofilizaron a sequedad. Se obtuvieron 5,1 mg de un sólido blanco. El rendimiento fue del 8,9%. La pureza fue del 94,5% basándose en el análisis de HPLC analítico. El análisis del espectrómetro de masas de electronebulización (MS(ES))S proporcionó un peso molecular de 1148,5 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 1148,3).

Otros péptidos descritos en el presente documento pueden prepararse por un experto en la materia usando procedimientos sintéticos análogos a los desvelados en general anteriormente en el presente documento y/o los desvelados específicamente en los ejemplos anteriores, así como los compuestos representados en las Tablas 1A y 1B.

El experto en la materia puede preparar otros péptidos usando procedimientos sintéticos análogos a los desvelados en general anteriormente en el presente documento y/o los desvelados específicamente en los ejemplos anteriores, así como los compuestos representados en las Tablas 1A y 1B.

Los siguientes ejemplos pueden fabricarse de acuerdo con los procedimientos apropiados descritos anteriormente:

- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 1
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 1
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 2
- D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ata-D-Cys)-Thr-NH₂; SEC ID N°: 3
- D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEC ID N°: 3
- D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂; SEC ID N°: 3
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 2
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 4
- Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 5
- Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 6

ES 2 386 862 T3

- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 6
- Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 7
- Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 7
- Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 7
- 5 Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 7
- Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 8
- Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 8
- Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 8
- Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 8
- 10 Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 8
- Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 8
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 9
- Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 9
- Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 9
- 15 Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 9
- Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 9
- Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 10
- Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 10
- Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 10
- 20 Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 10
- Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 10
- Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- 25 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- 30 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- n-butanoil-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 12
- Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- 35 Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11
- Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 11

ES 2 386 862 T3

- Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 13
- Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 13
- Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 13
- Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 13
- 5 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 13
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 14
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 14
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 14
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 14
- 10 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 14
- Ac-Nle-c(Cys-Nis-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 15
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 15
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 15
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 15
- 15 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 15
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 16
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 16
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 16
- n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ SEC ID N°: 17
- 20 n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 17
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 18
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 18
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 18
- Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 61
- 25 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 19
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 20
- Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 21
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEC ID N°: 22
- Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEC ID N°: 22
- 30 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEC ID N°: 23
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEC ID N°: 24
- D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEC ID N°: 25
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEC ID N°: 24
- D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEC ID N°: 26
- 35 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEC ID N°: 26
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 54

ES 2 386 862 T3

- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 54
5 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 27
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 28
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 28
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 55
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 55
10 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 56
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 56
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 57
15 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; SEC ID N°: 29
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 30
20 Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 31
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEC ID N°: 32
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEC ID N°: 32
25 Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 33
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 33
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 33
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 33
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 33
30 Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 33
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 34
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 34
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 35
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; SEC ID N°: 36
35 Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 37
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 58

ES 2 386 862 T3

- Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 38
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 38
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 39
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 39
5 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 40
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 40
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH; SEC ID N°: 41
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH; SEC ID N°: 42
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH; SEC ID N°: 43
10 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH; SEC ID N°: 43
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH; SEC ID N°: 43
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH; SEC ID N°: 42
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH; SEC ID N°: 41
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEC ID N°: 44
15 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEC ID N°: 44
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; SEC ID N°: 29
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEC ID N°: 44
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEC ID N°: 44
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEC ID N°: 44
20 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEC ID N°: 44
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEC ID N°: 44
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH; SEC ID N°: 45
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH; SEC ID N°: 45
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH; SEC ID N°: 45
25 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH; SEC ID N°: 45
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH; SEC ID N°: 46
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH; SEC ID N°: 46
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH; SEC ID N°: 46
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH; SEC ID N°: 46
30 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; SEC ID N°: 47
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; SEC ID N°: 29
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEC ID N°: 51
35 Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEC ID N°: 52
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEC ID N°: 52

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEC ID N°: 51

Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 53

Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEC ID N°: 53

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEC ID N°: 49 y

5 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH SEC ID N°: 48.

Un experto en la materia puede preparar otros péptidos descritos en el presente documento usando procedimientos sintéticos análogos a los desvelados en general anteriormente en el presente documento y/o a los desvelados específicamente en los ejemplos anteriores, así como los compuestos representados en las Tablas 1A y 1B.

TABLAS 1A y 1B – Peso molecular y pureza de péptidos seleccionados

10

Tabla 1A

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza	SEC ID N°:
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	1095,27	1095,2	96,4	SEC ID N°:1
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH ₂	1149,36	1149,05	96	SEC ID N°:1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1116,38	1115,8	98	SEC ID N°: 2
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1167,38	1167,3	99	SEC ID N°: 3
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1167,38	1167,5	93	SEC ID N°: 3
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	1181,41	1181,9	99	SEC ID N°: 3
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1102,35	1103	99	SEC ID N°: 2
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	1123,32	1123,9	99	SEC ID N°: 4
Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1121,31	1121,2	93	SEC ID N°: 5
Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1193,37	1193,2	92,6	SEC ID N°: 6
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1149,36	1149,4	94,5	SEC ID N°: 6
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1109,3	1109,2	91,5	SEC ID N°: 6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,6	98,3	SEC ID N°: 7
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	91	SEC ID N°: 7
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	93	SEC ID N°: 7

ES 2 386 862 T3

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza	SEC ID N°:
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	80	SEC ID N°: 7
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1060,27	1060,4	90	SEC ID N°: 7
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	93	SEC ID N°: 8
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	81	SEC ID N°: 8
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	92	SEC ID N°: 8
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	94	SEC ID N°: 8
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	91	SEC ID N°: 8
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1060,27	1060,4	96	SEC ID N°: 8
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	66	SEC ID N°: 9
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,2	94	SEC ID N°: 9
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,2	93	SEC ID N°: 9
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	90	SEC ID N°: 9
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1060,27	1060,4	91	SEC ID N°: 9
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	65	SEC ID N°: 10
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,2	93	SEC ID N°: 10
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	92	SEC ID N°: 10
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	90	SEC ID N°: 10
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088,32	1088	95	SEC ID N°: 10
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1147,35	1147,4	97,5	SEC ID N°: 11
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1135,33	1135,1	99	SEC ID N°: 11
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1163,39	1163,4	99	SEC ID N°: 11

ES 2 386 862 T3

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza	SEC ID N°:
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1149,36	1149,2	99	SEC ID N°: 11
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1107,28	1107	98,9	SEC ID N°: 11
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1107,28	1107,4	99	SEC ID N°: 11
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1123,32	1123,2	99	SEC ID N°: 11
Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1163,39	1163,6	94	SEC ID N°: 59
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1143,31	1143,3	96,9	SEC ID N°: 11
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1143,31	1143,3	96,5	SEC ID N°: 11
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1135,33	1135,4	99	SEQ 10 N°: 11
n-Butiril-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1177,41	1177,5	88,6	SEC ID N°: 60
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1157,34	1157,2	70	SEC ID N°: 11
Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1141,36	1141,2	89	SEC ID N°: 11
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1081,24	1080,9	92,5	SEC ID N°: 11
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1135,33	1135,2	85	SEC ID N°: 13
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1149,36	1149,1	87	SEC ID N°: 13
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1095,27	1095,4	98,6	SEC ID N°: 13
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1109,3	1109,2	93,8	SEC ID N°: 13
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1129,29	1129,2	81,9	SEC ID N°: 13
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH ₂	1095,27	1095,3	97	SEC ID N°: 14
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	1095,27	1095,3	82	SEC ID N°: 14
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1109,3	1109,1	99	SEC ID N°: 14
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH ₂	1137,35	1137,4	98	SEC ID N°: 14

ES 2 386 862 T3

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza	SEC ID N°:
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	1123,32	1123,3	97,3	SEC ID N°: 14
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1102,35	1102	99	SEC ID N°: 15
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088,32	1087,8	97	SEC ID N°: 15
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1116,38	1116,2	99	SEC ID N°: 15
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1074,3	1073,8	99,9	SEC ID N°: 15
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	1074,3	1073,8	99,9	SEC ID N°: 15
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1124,36	1123,6	96,1	SEC ID N°: 16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1135,38	1134,5	99,1	SEC ID N°: 16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	1135,38	1134,6	94,8	SEC ID N°: 16
nButanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1113,37	1112,6	95,7	SEC ID N°: 17
nButanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102,35	1101,5	99,9	SEC ID N°: 17
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1085,32	1084,4	97,7	SEC ID N°: 18
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	1085,32	1084,5	96,6	SEC ID N°: 18
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	1091,35	1090,4	96,2	SEC ID N°: 18
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1132,33	1131,5	99,9	SEC ID N°: 61
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH ₂	1095,27	1094,6	99,9	SEC ID N°: 19
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	1141,41	1140,5	95,6	SEC ID N°: 20
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102,35	1101,6	99,9	SEC ID N°: 21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1102,35	1101,6	99,9	SEC ID N°: 22
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1130,4	1129,6	99,9	SEC ID N°: 22
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1181,41	1181,7	96,9	SEC ID N°: 23

ES 2 386 862 T3

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza	SEC ID N°:
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1211,43	1211,7	97,1	SEC ID N°: 24
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1204,44	1204,6	99	SEC ID N°: 25
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1225,46	1225,7	97	SEC ID N°: 24
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1218,47	1218,8	99	SEC ID N°: 26
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1262,52	1263	99	SEC ID N°: 26
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH ₂	1131,35	1131,2	96,8	SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	1145,37	1145,3	96,4	SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1145,37	1145,2	98,2	SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1159,4	1159,2	95,1	SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1173,43	1173,3	96,8	SEC ID N°: 54
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1060,31	1060,3	98,5	SEC ID N°: 27
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	1095,27	1094,7	96,2	SEC ID N°: 28
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	1112,32	1111,7	96,5	SEC ID N°: 28
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	1090,25	1089,6	99,9	SEC ID N°: 55
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	1101,27	1100,6	98,3	SEC ID N°: 55
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	1032,22	1031,5	95,2	SEC ID N°: 56
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	1043,24	1042,5	95,6	SEC ID N°: 56
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	1144,39	1144,6	95,3	SEC ID N°: 57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1145,37	1144,6	97,3	SEC ID N°: 57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1158,41	1158,6	96,5	SEC ID N°: 57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	1103,33	1103	99,9	SEC ID N°: 29

ES 2 386 862 T3

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza	SEC ID N°:
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088,32	1087,6	99,9	SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102,35	1101,7	99,9	SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1116,38	1115,7	99,9	SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1116,38	1115,8	97,4	SEQ 10 N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1116,38	1115,5	96,5	SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1156,44	1155,6	96,4	SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1116,38	1115,7	95	SEC ID N°: 31
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1116,38	1115,5	99,9	SEC ID N°: 32
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1144,43	1144	99,9	SEC ID N°: 32
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088,32	1088	96,7	SEC ID N°: 33
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1128,39	1128,4	95,8	SEC ID N°: 33
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	95	SEC ID N°: 33
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1122,34	1122	95,2	SEC ID N°: 33
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,6	95,4	SEC ID N°: 33
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1172,4	1172,2	95,2	SEC ID N°: 33
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1046,29	1046,4	97,6	SEC ID N°: 34
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1080,3	1080	95,8	SEC ID N°: 34
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1099,35	1099,6	96,6	SEC ID N°: 35
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	1075,28	1075,2	99,9	SEC ID N°: 36
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088,32	1088	95,8	SEC ID N°: 37
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH ₂	1183,4	1182,85	99,9	SEC ID N°: 58

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza	SEC ID N°:
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1145,33	1145	99,99	SEC ID N°: 38
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-βAla-Lys)-NH ₂	1145,33	1145	99,99	SEC ID N°: 38
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1138,38	1137,8	99,99	SEC ID N°: 39
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1166,44	1166	99	SEC ID N°: 39
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1207,4	1206,9	99	SEC ID N°: 40
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1199,42	1198,8	100	SEC ID N°: 40
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1117,3	1116,9	95,10	SEC ID N°: 50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1117,33	1116,8	99,2	SEC ID N°: 50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1145,38	1144,9	96,4	SEC ID N°: 51
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1159,41	1158,9	99,9	SEC ID N°: 52
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1159,41	1159,1	99	SEC ID N°: 52
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1145,38	1145,1	99	SEC ID N°: 51
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1138,3	1138,0	98,0	SEQ 10NO:53
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1138,3	1138,1	99,0	SEC ID N°: 53

Tabla 1B

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza	SEC ID N°:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1167,39	1167,40	99,9	SEC ID N°: 49

5 Ejemplo 3: Estudios *in vitro*

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse y se ensayaron con respecto a su actividad como ligandos de uno o más de los receptores de melanocortina de acuerdo con los siguientes procedimientos. Un experto en la materia conocería procedimientos similares a los descritos en el presente documento que pueden usarse para ensayar las actividades de unión de los compuestos a moléculas receptoras de melanocortina.

10 **Ensayos de unión de radioligandos**

Se obtuvieron membranas celulares usadas para los ensayos de unión a receptores *in vitro* a partir de células CHO-

K1 transgénicas que expresaban de forma estable el receptor hMC-R de subtipos 1,3, 4 o 5. Las células CHO-K1 que expresaban el tipo de receptor hMC-R deseado se sonicaron (Branson® posición 7, aproximadamente 30 seg) en Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo a pH 7,4 y después se centrifugaron a 39.000 g durante 10 minutos a aproximadamente 4 °C. Los sedimentos se resuspendieron en el mismo tampón y se centrifugaron a 50.000 g durante 10 minutos a aproximadamente 4 °C. Los sedimentos lavados que contenían las membranas celulares se almacenaron a aproximadamente -80 °C.

La inhibición competitiva de la unión de [¹²⁵I](Tyr²)-(Nle⁴-D-Phe⁷) α -MSH ([¹²⁵I]-NDP- α -MSH, Amersham Biostiences®) se realizó en placas de polipropileno de 96 pocillos. Las membranas celulares (1-10 μ g proteína/pocillo) preparadas como se ha descrito anteriormente se incubaron en Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 que contenía albúmina de suero bovino (BSA) al 0,2%, MgCl₂ 5 mM, CaCh 1 mM y bacitracina a 0,1 mg/ml, con concentraciones crecientes del compuesto de ensayo y [¹²⁵I]-NDP- α -MSH 0,1-0,3 nM durante aproximadamente 90-120 minutos a aproximadamente 37 °C. El ligando [¹²⁵I]-NDP- α -MSH unido se separó del [¹²⁵I]-NDP- α -MSH libre por filtración a través de placas de filtro de fibra de vidrio GF/C (Unifilter®; Packard) prehumedecidas con polietilenimina (PEI) al 0,1% (p/v), usando un recolector Packard Filtermate®. Los filtros se lavaron tres veces con Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 a una temperatura de aproximadamente 0-4 °C y después se ensayaron con respecto a la radiactividad usando un contador de centelleo Packard Topcount®. Los datos de unión se analizaron por análisis de regresión no lineal asistido por ordenador (ajuste XL; IDBS).

Se ensayó una selección de los péptidos usando el ensayo analizado anteriormente y las constantes de unión (Ki en nM) se presentan en las Tablas 2A, 2B y 2C.

20 TABLAS 2A, 2B y 2C - Datos del ensayo de unión de radioligandos para compuestos seleccionados

Tabla 2A

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/MC4-R	SEC ID N°:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3,87	10,1	2,09	430	1,9	SEC ID N°: 50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4,01	12,1	1,76	352	2,3	SEC ID N°: 50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	8,29	13,3	2,78	816	3,0	SEC ID N°: 51
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	3,93	172	11,0	538	0,36	SEC ID N°: 52
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1,81	20,5	4,57	502	0,4	SEC ID N°: 52
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	9,67	22,0	4,2	1900	2,3	SEC ID N°: 51
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0,79	45,5	1,21	493	0,6	SEC ID N°: 53
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0,68	20,7	1,01	783	0,7	SEC ID N°: 53

Tabla 2B

25

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/MC4-R	SEC ID N°:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	114	63,9	3,07	1657	37,1	SEC ID N°: 16

ES 2 386 862 T3

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC 5-R	Ki hMC1-R/MC4-R	SEC ID N°:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11	26	7,6	1800	1,4	SEC ID N°: 7
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,05	9,3	1,1	2,9	0,0	SEC ID N°: 24
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0,07	4,1	0,85	8,8	0,1	SEC ID N°: 27
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0,12	10	0,43	0,42	0,3	SEC ID N°: 32
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,05	1,3	0,47	0,2	0,1	SEC ID N°: 34
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0,0996	9318	0,617	10,9	0,16	SEC ID N°: 1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0,0132	16,1	1,23	0,359	0,11	SEC ID N°: 2
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,207	43,2	2,58	344	0,08	SEC ID N°: 3
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,420	106	4,75	1260	0,09	SEC ID N°: 3
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0,0951	9,33	0,894	13,4	0,11	SEC ID N°: 2
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	0,999	300	11,1	431	0,09	SEC ID N°: 4
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,106	11,8	1,49	110	0,07	SEC ID N°: 6
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,0506	9,89	1,04	16,3	0,05	SEC ID N°: 6
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,884	223	22,5	609	0,04	SEC ID N°: 11
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,721	93,5	56,0	747	0,01	SEC ID N°: 11
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,227	14,5	2,99	164	0,08	SEC ID N°: 11
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,277	25,2	3,37	203	0,08	SEC ID N°: 11
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0,323	14,1	1,96	24,0	0,16	SEC ID N°: 15
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	34,1	118	17,0	5560	2,01	SEC ID N°: 21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	29,1	22,8	3,84	2550	7,58	SEC ID N°: 22
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,442	123	10,3	521	0,04	SEC ID N°: 23

ES 2 386 862 T3

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC 5-R	Ki hMC1-R/MC4-R	SEC ID N°:
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	5,80	3370	583	1130	0,01	SEC ID N°: 25
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,0567	31,4	14,7	9,27	0	SEC ID N°: 24
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1,68	1260	172	1220	0,01	SEC ID N°: 26
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,128	85,6	36,9	38,0	0	SEC ID N°: 26
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH ₂	0,352	149	3,01	339	0,12	SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	3,93	876	48,0	4940	0,08	SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0,995	287	4,80	766	0,21	SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,848	184	3,76	956	0,23	SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1,10	228	7,58	859	0,15	SEC ID N°: 54
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	0,659	98,9	2,55	4,19	0,26	SEC ID N°: 28
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	4,12	445	50,6	4300	0,08	SEC ID N°: 28
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	111	1710	47,7	694	2,33	SEC ID N°: 55
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	262	2500	96,4	1460	2,72	SEC ID N°: 55
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	199	5990	96,7	>10000	2,06	SEC ID N°: 56
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	132	4560	40,7	8810	3,24	SEC ID N°: 56
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	9,12	1130	22,1	2860	0,41	SEC ID N°: 57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1,00	227	5,55	496	0,18	SEC ID N°: 57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,536	169	3,12	358	0,17	SEC ID N°: 57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	32,1	330	17,4	165	1,84	SEC ID N°: 29
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	10,6	41,1	7,69	54,9	1,38	SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	13,0	104	10,1	40	1,29	SEC ID N°: 30

ES 2 386 862 T3

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC 5-R	Ki hMC1-R/MC4-R	SEC ID N°:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4,28	38,5	9,0	12,5	0,48	SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1,60	6,82	4,13	5,57	0,39	SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	12,0	85,8	11,2	40	1,07	SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0,353	2,08	1,41	0,857	0,25	SEC ID N°: 30
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,537	86,1	5,89	2,56	0,09	SEC ID N°: 31
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0,744	178	3,51	2,69	0,21	SEC ID N°: 32
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,216	17,4	0,995	0,486	0,22	SEC ID N°: 33
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,107	9,11	0,884	0,354	0,12	SEC ID N°: 33
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,148	13,9	1,06	0,423	0,14	SEC ID N°: 33
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,254	18,5	2,13	0,714	0,12	SEC ID N°: 33
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,256	29,9	1,98	0,864	0,13	SEC ID N°: 33
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,560	39,2	2,94	2,73	0,19	SEC ID N°: 33
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,186	15,2	4,93	0,537	0,04	SEC ID N°: 34
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	21,1	151	10,4	92,6	2,03	SEC ID N°: 35
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	30,7	152	15,6	114	1,97	SEC ID N°: 36
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	5,20	150	138	20,3	0,04	SEC ID N°: 37
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH ₂	4,89	290	21,3	11,1	0,23	SEC ID N°: 58
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	25,5	3,82	7,61	102	3,35	SEC ID N°: 16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	32,5	5,85	2,53	94,6	12,85	SEC ID N°: 16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	22,2	12,7	16,6	125	1,34	SEC ID N°: 20
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1,17	1,56	0,277	3,24	4,22	SEC ID N°: 38

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC 5-R	Ki hMC1-R/MC4-R	SEC ID N°:
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0,648	2,78	0,329	1,4	1,97	SEC ID N°: 38
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,393	1,86	0,375	1,11	1,05	SEC ID N°: 39
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0,333	2,91	0,998	0,366	0,33	SEC ID N°: 39
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,461	2,45	0,931	1,37	0,50	SEC ID N°: 40
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,576	3,98	2,82	3,91	0,20	SEC ID N°: 40

Tabla 2C

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC 3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC 5-R	Ki hMC1 - R/MC4-R	SEC ID N°:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17,9	1,68	0,256	23,4	69,9	SEC ID N°: 49

5 Bioensayo de AMP cíclico

Se determinaron los niveles de AMP cíclico (AMPc) intracelular por un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) (Meso Scale Discovery®, Gaithersburg, MD; denominado en lo sucesivo MSD). Se suspendieron células CHO-K1 que expresaban de forma estable los subtipos de receptor de hMC en tampón de ensayo RMPI 1640® (el tampón RMPI 1640 contiene isobutimetilxantina (IBMX) 0,5 mM y cóctel de proteína al 0,2% (MSD blocker A)). Se distribuyeron células CHO-K1 transgénicas que expresaban de forma estable los subtipos de receptor de hMC 1, 3, 4 o 5 a una densidad de aproximadamente 7.000 células/pocillo en placas Multi-Array® de 384 pocillos (MSD) que contenían electrodos de carbono integrados y recubiertas con anticuerpo anti-AMPc. Se añadieron concentraciones crecientes de los compuestos de ensayo y las células se incubaron durante aproximadamente 40 minutos a aproximadamente 37 °C. Después de esta incubación, se añadió tampón de lisis (solución salina tamponada con HEPES con MgCl₂ y Triton X-100® a pH 7,3) que contenía cóctel de proteína al 0,2% y AMPc marcado con rutenio TAG™ 2,5 nM (MSD) y las células se incubaron durante aproximadamente 90 minutos a temperatura ambiente. Al final del segundo periodo de incubación se añadió tampón de lectura (solución tamponada con Tris que contenía un co-reactivo ECL y Triton X-100 a pH 7,8) y los niveles de AMPc en los lisados celulares se determinaron inmediatamente por detección ECL con un lector Sector Imager 6000® (MSD). Los datos se analizaron usando un análisis de regresión no lineal asistido por ordenador (ajuste XL; IDBS) y se presentaron como un valor de CE₅₀ o un valor de Kb.

La CE₅₀ representa la concentración de un compuesto agonista necesaria para obtener 50% de la respuesta de reacción máxima, por ejemplo, 50% del nivel máximo de AMPc determinado usando el ensayo descrito anteriormente. El valor de Kb refleja la potencia de un antagonista y se determina por el análisis de Schild. En resumen, se realizan curvas de concentración-respuesta de un agonista en presencia de concentraciones crecientes de un antagonista. El valor de Kb es la concentración de antagonista que produciría un cambio de 2 veces en la curva de concentración-respuesta para un agonista. Se calcula extrapolando la línea en un gráfico de Schild a cero en el eje y.

Se ensayó una selección de compuestos usando el análisis analizado anteriormente y los resultados se presentan en las Tablas 3A, 3B, 3C y 3D.

TABLAS 3A, 3B, 3C y 3D – Datos de bioensayos de AMPc para compuestos seleccionados

Tabla 3A

Compuesto	CE ₅₀ hMC1-R	CE ₅₀ hMC3-R	CE ₅₀ hMC4-R	CE ₅₀ hMC5-R	CE ₅₀ hMC1-R /MC4-R	SEC ID Nº:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5,79	5,25	0,313	1630	18,0	SEC ID Nº: 50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6,17	5,6	0,397	1020	16,0	SEC ID Nº: 50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	26,5	10,5	0,493	2440	54,0	SEC ID Nº: 51
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	8,43	32,4	0,959	2140	9,0	SEC ID Nº: 52
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	4,23	8,09	0,719	23,2	6,0	SEC ID Nº: 52
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	48,3	13,3	0,79	10000	61,0	SEC ID Nº: 51
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1,48	5,76	0,078	297	19,0	SEC ID Nº: 53
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1,39	2,89	0,055	467	25,0	SEC ID Nº: 53
ND = no determinado						

Tabla 3B

Compuesto	CE ₅₀ hMC1-R	CE ₅₀ hMC3-R	CE ₅₀ hMC4-R	CE ₅₀ hMC5-R	CE ₅₀ hMC1-R /MC4-R	SEC ID Nº:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	2,4	0,33	0,078	420	31	SEC ID Nº: 7

ES 2 386 862 T3

Compuesto	CE ₅₀ hMC1-R	CE ₅₀ hMC3-R	CE ₅₀ hMC4-R	CE ₅₀ hMC5-R	CE ₅₀ hMC1-R /MC4-R	SEC ID Nº:
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,35	1,1	0,11	0,37	3	SEC ID Nº: 24
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0,31	0,27	0,018	3,1	17	SEC ID Nº: 27
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0,28	0,24	0,028	3,9	10	SEC ID Nº: 32
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,37	0,1	0,021	1,7	18	SEC ID Nº: 34
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0,834	0,145	0,128	2,79	6,52	SEC ID Nº: 1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0,76	0,199	0,0492	1,73	15,45	SEC ID Nº: 2
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	3,26	0,189	0,0949	30,2	34,35	SEC ID Nº: 6
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1,37	0,628	0,131	3,48	10,46	SEC ID Nº: 6
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	2,27	3,32	7,24	415	0,31	SEC ID Nº: 11
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	ND	1,89	0,531	ND	ND	SEC ID Nº: 21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	14,3	2,03	0,183	2240	78,14	SEC ID Nº: 22
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,345	2,71	5376	2,38	0,06	SEC ID Nº: 24
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,685	81,8	86,9	31,8	0,01	SEC ID Nº: 26
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	0,931	3,22	1,65	>10000	0,56	SEC ID Nº: 28
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3,24	0,465	0,0915	78,5	35,41	SEC ID Nº: 30
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0,819	0,541	0,453	45,3	1,81	SEC ID Nº: 30
ND = no determinado						

Tabla 3C

Compuesto	CE50 hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	CE50 hMC5-R	SEC ID N°:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17,6	12,4	38,8	11,8	SEC ID N°: 16
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0,619	2,98	0,109	0,189	SEC ID N°: 38
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0,913	0,536	0,346	0,489	SEC ID N°: 38
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,231	18,4	0,782	0,153	SEC ID N°: 39
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0,581	10,8	0,967	0,126	SEC ID N°: 39
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,413	9,32	0,824	0,307	SEC ID N°: 40
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1,27	3,02	0,442	0,736	SEC ID N°: 40
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	383	61,5	53,6	2842	SEC ID N°: 16

Tabla 3D

Compuesto	CE50 hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	CE50 hMC5-R	SEC ID N°:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	193	5,72	1,58	1111	SEC ID N°: 49

5

Ejemplo 4: Estudios *in vivo*

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse y se ensayaron con respecto a un efecto sobre la ingesta de alimentos y/o el peso corporal de acuerdo con los siguientes procedimientos. Un experto en la materia sabría que pueden usarse procedimientos similares a los descritos en el presente documento para ensayar el efecto de los compuestos sobre la ingesta de alimentos y/o el peso corporal.

10

Los compuestos ligandos que activaban los receptores de melanocortina ensayados en los estudios *in vivo* fueron los siguientes (Tabla 4):

Tabla 4

Código de Ligando	Estructura
Compuesto A	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ SEC ID N°: 7
Compuesto B	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ SEC ID N°: 22
Compuesto C	Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂ SEC ID N°: 32
Compuesto D	D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ SEC ID N°: 24
Compuesto E	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ SEC ID N°: 50

Compuesto F	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ SEC ID N°: 50
Compuesto G	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ SEC ID N°: 51

Experimentos de alimentación agudos (en ayunas)

- 5 Se encerraron ratas Sprague Dawley Macho (250 g) en jaulas individuales y se mantuvieron en condiciones de 12 horas de luz:12 horas de oscuridad. Las ratas se dejaron en ayunas durante 18 horas antes de comenzar el experimento con agua disponible *ad libitum*. A tiempo 0, en las ratas se inyectaron subcutáneamente (sc) compuestos seleccionados a dosis de 500 o 100 nmol/kg, o vehículo, y se les proporcionó alimento. Se midió el consumo individual de alimento aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas después de la inyección. Los datos para los compuestos seleccionados se presentan en las Figuras 1A y 1B.

Experimentos de alimentación agudos (sin ayuno)

- 10 Se encierran ratas Sprague Dawley Macho (250 g) en jaulas individuales y se mantienen en condiciones de 12 horas de luz:12 horas de oscuridad. El alimento y el agua están disponibles *ad libitum* a lo largo de todo el experimento. A tiempo 0, en las ratas se inyecta sc compuesto a dosis de 500 o 100 nmol/kg, o vehículo. Se mide el consumo individual de alimento aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas después de la inyección.

Experimentos de alimentación crónicos

- 15 Se encerraron ratas Sprague Dawley Macho (250 g) en jaulas individuales y se mantuvieron en condiciones de 12 horas de luz:12 horas de oscuridad con alimento y agua disponibles *ad libitum*. En las ratas se inyectó compuesto sc 3 veces/día (aproximadamente a las 08:00 horas, 12:00 horas y 16:00 horas) a varias dosis o vehículo durante 7 días. Se midieron diariamente el peso corporal individual y el consumo de alimento. Los datos para los compuestos seleccionados de la invención se presentan en las Figuras 2A y 2B, Figuras 3A y 3B y Figuras 4A y 4B.

20 Administración y uso

- Los péptidos descritos en el presente documento pueden proporcionarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero sin limitación, las formadas con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, láctico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, metanosulfónico, toluenosulfónico o pamoico), ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) y ácidos poliméricos (por ejemplo, ácido tánico, carboximetilcelulosa, ácido poliláctico, poliglicólico o copolímeros de ácido poliláctico-glicólico). En la técnica se conoce bien un método típico para fabricar una sal de un péptido y puede realizarse por métodos convencionales de intercambio de sales. Por consiguiente, la sal de TFA de un péptido (la sal de TFA se obtiene por la purificación del péptido usando HPLC preparativa, eluyendo con soluciones tampón que contienen TFA) puede convertirse en otra sal, tal como una sal acetato, disolviendo el péptido en una cantidad pequeña de solución acuosa de ácido acético 0,25 N. La solución resultante se aplica a una columna de HPLC semi-prep (Zorbax®, 300 SB, C-8). La columna se eluye con: (1) solución acuosa de acetato amónico 0,1 N durante 0,5 horas; (2) solución acuosa de ácido acético 0,25 N durante 0,5 horas; y (3) un gradiente lineal (de 20 a 100% de solución B durante 30 minutos) a un caudal de 4 ml/min (la solución A es solución acuosa de ácido cítrico 0,25 N; la solución B es ácido acético 0,25 N en acetonitrilo/agua, 80:20). Las fracciones que contienen el péptido se recogen y liofilizan a sequedad.

Como es bien conocido para los expertos en la materia, los usos conocidos y potenciales de péptidos con actividad agonista o antagonista del receptor de melanocortina (MC-R) son variados y múltiples, por lo que la administración de los compuestos descritos en el presente documento para inducir un efecto agonista pueden tener los mismos efectos y usos que la propia melanocortina.

- 40 La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de fórmula Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID N°: 50) en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- La dosificación de ingrediente activo en las composiciones de esta invención puede variar; sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. En general, una dosificación eficaz para las actividades de esta invención está en el intervalo de 1×10^{-7} a 200 mg/kg/día, preferiblemente de 1×10^{-4} a 100 mg/kg/día que pueden administrarse como una sola dosis o dividida en múltiples dosis.

- 50 Los compuestos de esta invención pueden administrarse por la vía de administración oral, parenteral (por ejemplo inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse con vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar formas de dosificación apropiadas para cada vía de administración.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de dichos diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Además pueden prepararse comprimidos y píldoras con recubrimiento entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones y jarabes farmacéuticamente aceptables, conteniendo los elixires diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua. Además de dichos diluyentes inertes, las composiciones también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y edulcorantes, saporíferos y agentes de perfume.

Las preparaciones de acuerdo con esta invención para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Son ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Dichas formas de dosificación también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Las preparaciones pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, por incorporación de agentes esterilizantes en las composiciones, por irradiación de las composiciones o por calentamiento de las composiciones. También pueden fabricarse preparaciones en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios que pueden contener, además de la sustancia activa, excipientes tales como manteca de cacao o una cera de supositorios.

También se preparan composiciones para administración nasal o sublingual con excipientes convencionales bien conocidos en la técnica.

Además, un compuesto de esta invención puede administrarse en una composición de liberación sostenida tales como las descritas en las siguientes patentes y solicitudes de patente. La Patente de Estados Unidos N° 5.672.659 enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y un poliéster. La Patente de Estados Unidos N° 5.595.760 enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo en una forma gelificable. La Patente de Estados Unidos N° 5.821.221 enseña composiciones de liberación sostenida poliméricas que comprenden un agente bioactivo y quitosano. La Patente de Estados Unidos N° 5.916.883 enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y ciclodextrina.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> BIOMEASURE, INCORPORATED
- <120> LIGANDOS DE RECEPTORES DE MELANOCORTINA
- <130> 146P2/PCT2
- <140> PCT/US2006/26586
- <141> 10-07-2006
- <150> US 60/748850
- <151> 09-12-2005
- <150> US 60/697779
- <151> 08-07-2005
- <160> 61
- <170> PatentIn versión 3.3
- <210> 1
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 10 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> xaa = D-Phe
 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = beta-Ala o ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)
 <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 1

Xaa	Asp	His	Xaa	Arg	Trp	Xaa	Lys
1				5			

 25 <210> 2
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 35 <220>
 <221> DOMINIO

<222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 5 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 10 <223> Xaa = ácido 6-aminohexanoico (Ahx) o 5-aminopentanoico (Apr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 15 <400> 2

 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

 <210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 25 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 30 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Ala, beta-Ala o ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 5 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 10 <223> AMIDACIÓN
 <400> 3

	Xaa	Cys	His	Xaa	Arg	Trp	Xaa	Xaa	Thr
	1				5				

 <210> 4
 <211> 8
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 25 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 30 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 5-aminopentanoico (Apn)
 35 <220>
 <221> MOD_RES

ES 2 386 862 T3

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 4

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
1 5

5 <210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c) modificado con acilo (AC)

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

<220>

20 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

25 <222> (7)..(7)

<223> Xaa = -acido 4-aminobutírico (Gaba)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

30 <223> AMIDACIÓN

<400> 5

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
1 5

<210> 6

<211> 8

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 5 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal), beta-ciclohexilAla (Cha) o Nle, todos modificados con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 15 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 6

 25

Xaa	Asp	His	Xaa	Arg	Trp	Xaa	Lys
1				5			

 <210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 35 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>

<221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 5 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala, beta-Ala, ácido 4-aminobutírico (Gaba), ácido alfa-aminoisobutírico (Aib) o Gly
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 10 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 15 <223> AMIDACIÓN
 <400> 7

Xaa	Cys	Xaa	Hís	Xaa	Arg	Trp	Cys
1				5			

 <210> 8
 <211> 8
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 30 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 35 <223> Xaa = D-Cys
 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Ala, D-Ala, beta-Ala, ácido 4-aminobutírico (Gaba), ácido alfa-aminoisobutírico (Aib) o Gly
 <220>

5 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>

10 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 8

Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys
1 5

<210> 9

15 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>

25 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>

30 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala, beta-Ala, ácido 4-aminobutírico (Gaba), ácido alfa-aminoisobutírico (Aib) o Gly
 <220>

35 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 9

 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
 1 1 5

 10 <210> 10
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 20 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = D-Cys
 <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Ala, D-Ala, beta-Ala, ácido 4-aminobutírico (Gaba) o ácido alfa-aminoisobutírico (Aib)
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 35 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 10

Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
1 5

10 <210> 11
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 20 <223> Xaa = ácido octahidroindol-2-carboxílico (Oic), ciclohexilGly (Chg), homo-ciclohexilAla (hCha), D-
 betaciclohexilAla (D-Cha), ácido nipecótico (Nip), homo-Pro (hPro), homo-Leu (hLeu), Phe, D-Phe, D-
 ciclohexilGly (D-Chg) homo-Phe (hPhe), beta-homoMet (beta-hMet) o ácido 4-aminobutírico (Gaba), todos
 modificados con acilo (AC)
 <220>
 25 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 30 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 35 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 <220>
 <221> MOD_RES

ES 2 386 862 T3

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 11

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
1 5

5 <210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = beta-ciclohexilAla (Cha) modificado con n-butanoílo

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

<220>

20 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

25 <222> (7)..(7)

<223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

30 <223> AMIDACIÓN

<400> 12

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
1 5

<210> 13

<211> 8

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 5 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = beta-ciclohexilAla (Cha), homo-ciclohexilAla (hCha), Leu, homo-Leu (hLeu) o Phe, todos modificados con acilo (AC)
 <220>
 10 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 15 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 20 <223> Xaa = D-Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 25 <400> 13

Xaa Asp His Xaa Arg Xaa Ala Lys
 1 5

<210> 14
 <211> 8
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 35 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 10 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 15 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = D-Ala, beta-Ala, ácido 4-aminobutírico (Gaba), ácido 7-aminoheptanoico (Aha) o ácido 5-aminopentanoico (Apn)
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 14

Xaa Asp His Xaa Arg Xaa Xaa Lys
 1 5

 <210> 15
 25 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 35 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)

<223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 5 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp
 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 5-aminopentanoico (Apn), ácido 4-aminobutírico (Gaba), ácido 6-aminohexanoico (Ahx),
 beta-Ala, D-Ala
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 15
 20 **Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Cys**
1 5
 <210> 16
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 30 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 5 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 10 <223> Xaa = Trp, beta-(2-naftil)Ala (2-Nal) o beta-(1-naftil)Ala (1-Nal)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 15 <400> 16

Xaa	Cys	Xaa	His	Xaa	Arg	Xaa	Cys
1				5			

 <210> 17
 <211> 8
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 25 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con n-butanoílo
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 30 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 5 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = beta-(2-naftil)Ala (2-Nal) o Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 10 <223> AMIDACIÓN
 <400> 17

Xaa	Cys	Xaa	His	Xaa	Arg	Xaa	Cys
1				5			

 <210> 18
 <211> 8
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 25 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 30 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa = beta-(2-naftil)Ala (2-Nal), beta-(1-naftil)Ala (1-Nal) o 3-benzotienilAla (Bal)
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 18

Xaa	Cys	Xaa	His	Xaa	Arg	Xaa	Cys
1				5			

 <210> 19
 10 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 20 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 25 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 30 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 35 <400> 19

ES 2 386 862 T3

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
1 5

- <210> 20
<211> 8
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina
<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
10 <222> (1)..(1)
<223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
15 <223> Cíclico
<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = D-Ala
20 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-beta-2-naftilAla (D-2-Nal)
<220>
25 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = 3-benzotienilAla (Bal)
<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (8)..(8)
<223> AMIDACIÓN
<400> 20

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys
1 5

- <210> 21
35 <211> 8

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 10 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 15 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 20 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 21
 30 **Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys**
1 5
 <210> 22
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Cys o penicilamina (Pen)
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 15 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 20 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 22
 30 Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5
 <210> 23
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
 5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 15 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = homo-Arg (hArg)
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 20 <223> Xaa = beta-Ala
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 23
 30 Xaa Cys His Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Thr
 1 5
 <210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
 5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-(Et)Tyr
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 15 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = Arg u homo-Arg (hArg)
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 20 <223> Xaa = beta-Ala
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 24
 30 Xaa Cys His Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Thr
 1 5
 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
 5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 15 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = 4,4'-bifenilAla (Bip)
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 20 <223> Xaa = beta-Ala
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 25
 30 Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Thr
 1 5
 <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
 5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 10 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe o D-(Et)Tyr
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 15 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = homo-Arg (hArg)
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 20 <223> Xaa = 4,4'-bifenilAla (Bip)
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = beta-Ala
 25 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
 <220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 26

Xaa Cys His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
 1 5

35 <210> 27

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle
 10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 15 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 5-aminopentanoico (Apn)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 25 <223> AMIDACIÓN
 <400> 27

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

<210> 28
 <211> 8
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 35 <221> CARATERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 5 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 10 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 15 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Trp o 3-benzotienilAla (Bal)
 <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 28

 Xaa Asp Xaa His Xaa Arg Xaa Lys
 1 5

 25 <210> 29
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 35 <220>

<221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 5 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 10 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 15 <223> Xaa = penicilamina (Pen) o Cys
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre
 20 <400> 29

 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5

 <210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 30 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 35 <223> Cíclico

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 5 <223> Xaa = ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu), D-Val, D-Ile, D-Leu, D-*terc*-Leu (D-Tle) o D-beta-ciclohexilAla (D-cha)
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 30

 xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5
 15 <210> 31
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 25 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 30 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)
 <220>
 35 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 5 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 10 <400> 31

Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

<210> 32
 <211> 8
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 20 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 25 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Cys o penicilamina (Pen)
 30 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 35 <221> CARATERÍSTICA_MISC

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 33

5

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(1)

15

<223> Xaa = Nle o Phe

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

20

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

25

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)

<220>

<221> MOD_RES

30

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 34

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
1 5

<210> 35

35

<211> 8

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 5 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 10 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 15 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = beta-(3-piridil)Ala (3-Pal)
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 20 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 35

 Xaa Cys Xaa Xaa Arg Trp Xaa Cys
 30 1 5
 <210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>

<223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 5 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 10 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 15 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre
 <400> 36

Xaa	Cys	Xaa	His	Xaa	Arg	Trp	Cys
1				5			

 <210> 37
 25 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 30 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 35 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)

<223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 5 <223> Xaa = D-Trp
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 37

 Xaa Cys His Phe Arg Xaa Xaa Cys
 15 1 5
 <210> 38
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 25 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 30 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)
 <220>
 35 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)

<223> Xaa = Ala o beta-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 5 <223> AMIDACIÓN
 <400> 38

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 39
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 15 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 20 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 25 <223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba) o ácido 6-aminohexanoico (Ahx)
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 39

ES 2 386 862 T3

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
1 5

<210> 40
<211> 8
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina
<220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
10 <222> (1)..(1)
<223> Xaa = homo-Phe (hPhe) o beta-ciclohexilAla (cha), ambos modificados con acilo (AC)
<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
15 <223> Cíclico
<220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)
20 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
<220>
25 <221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDACIÓN
<400> 40

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
1 5

30 <210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 5 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = beta-Ala o ácido 5-aminopentanoico (Apn)
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre
 <400> 41

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 42
 25 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 35 <221> DOMINIO

<222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 5 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 10 <223> Xaa = ácido 6-aminohexanoico (Ahx) o ácido 5-aminopentanoico (Apn)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre
 15 <400> 42

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
1 5

 <210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 25 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(9)
 30 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 35 <220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Ala, beta-Ala o ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 <220>

5 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
 <220>

<221> MOD_RES
 10 <222> (9)..(9) es el ácido libre
 <223> El extremo C es el ácido libre
 <400> 43

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa Thr
1 5

<210> 44

15 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Ligando de receptores de melanocortina

20 <220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = beta-ciclohexilAla (Cha), Nle, ciclohexilGly (Chg), D-beta-ciclohexilAla (D-cha), homo-ciclohexilAla (hcha), D-ciclohexilGly (D-chg) o homo-Phe (hPhe), todos modificados con acilo (AC)

25 <220>

<221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>

30 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC
 35 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)

ES 2 386 862 T3

<223> El extremo C es el ácido libre

<400> 45

Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Cys
1 5

<210> 46

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ligando de receptores de melanocortina

10 <220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

<220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC

20 <222> (3)..(3)

<223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

25 <223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)

<220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Trp, beta-(2-naftil)Ala (2-Nal), beta-(1-naftil)Ala (1-Nal) o 3-benzotienilalanina (Bal)

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> El extremo C es el ácido libre

<400> 46

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys
1 5

35

<210> 47
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 10 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 15 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)
 <220>
 20 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 25 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 30 <223> El extremo C es el ácido libre
 <400> 47

Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

<210> 48
 <211> 8
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 10 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 15 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 <220>
 20 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre
 <400> 48

Xaa	Cys	His	Xaa	Arg	Trp	Xaa	Xaa
1				5			

 <210> 49
 30 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 35 <220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 5 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 50

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

<210> 51
 15 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 20 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Arg o Arg, ambas modificadas con acilo (AC)
 <220>
 25 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 30 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 35 <223> Xaa = D-Phe

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 51

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
1 5

10 <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)

20 <223> Xaa = D-Arg o Arg, ambas modificadas con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

25 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>

30 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 <220>

35 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)

ES 2 386 862 T3

<223> Xaa = penicilamina (Pen)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
5 <223> AMIDACIÓN
<400> 52

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa
1 5

<210> 53
<211> 8
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina
<220>

15 <221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Arg o Arg, ambas modificadas con acilo (AC)
<220>

<221> DOMINIO
20 <222> (2)..(8)
<223> Cíclico
<220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (4)..(4)
25 <223> Xaa = D-Phe
<220>

<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDACIÓN
30 <400> 53

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Ala Lys
1 5

<210> 54
<211> 9
<212> PRT

<223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 10 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 15 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = Trp o beta-(2-naftil)alanina (2-Nal)
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 55

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys
 1 5

<210> 56
 25 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> modificado con acilo (AC)
 <220>
 35 <221> DOMINIO

<222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 5 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 10 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = Trp o beta-(2-naftil)Ala (2-Nal)
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 56
 20 Cys Xaa His Xaa Arg xaa Ala Cys
 1 5
 <210> 57
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 30 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(9)
 <223> Cíclico
 35 <220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 5 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 3-benzotienilAla (Bal)
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 58

 Xaa Asp Xaa His Xaa Arg Xaa Ala Lys
 1 5

 <210> 59
 15 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 20 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-homo-ciclohexilAla (D-hcha) modificado con acilo (AC)
 <220>
 25 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 30 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 35 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 5 <400> 59

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 60
 <211> 8
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 15 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = beta-ciclohexilAla (Cha) modificado con n-butilo

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 20 <223> Cíclico

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

25 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)

<220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 60

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 61
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5 <220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina
<220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(1)
10 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (AC)
<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico
15 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = D-Glu
<220>
20 <221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Phe
<220>
<221> MOD_RES
25 <222> (8)..(8)
<223> AMIDACIÓN
<400> 61

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina 4 de acuerdo con la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica inflamatoria aguda o crónica, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en inflamación general, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación cerebral, septicemia y choque séptico.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica con un componente autoinmune, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis gotosa y esclerosis múltiple.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica metabólica acompañada por aumento de peso, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en obesidad, trastornos de la alimentación y Síndrome de Prader-Willi.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de la obesidad o un trastorno de la alimentación.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso para reducir la ingesta de alimentos, o para reducir el peso corporal, o para reducir la ingesta de alimentos y reducir el peso corporal.
- 25 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica neoplásica, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de piel y caquexia cancerosa, o para uso en el tratamiento de una afección médica reproductiva o sexual donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en endometriosis, hemorragia uterina, disfunción sexual, disfunción eréctil y
- 30 reducción de la respuesta sexual en el sexo femenino, o para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica resultante del tratamiento o agresión a un organismo donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en rechazo de trasplantes de órganos, lesión de isquemia y reperfusión, heridas y lesión de médula espinal, y pérdida de peso debido a un procedimiento médico seleccionado entre el grupo que consiste en quimioterapia, radioterapia, inmovilización temporal o permanente y diálisis, o para uso en el tratamiento de una
- 35 enfermedad cardiovascular o afección médica, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares y caquexia cardiaca, o para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica pulmonar, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma, o para uso para aumentar la tolerancia inmune
- 40 o tratar alergias, o para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica dermatológica, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en psoriasis, reducción de la pigmentación de la piel, acné y formación de queloides, o para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica conductual o del sistema nervioso central o neuronal, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en ansiedad, depresión, disfunción de memoria y dolos neuropático, o para uso en el tratamiento de una
- 45 enfermedad o afección médica renal, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en caquexia renal y natriuresis, o para uso en la modulación del peso ovárico, desarrollo placentario, secreción de prolactina, secreción de FSH, crecimiento fetal intrauterino, parto, espermatogénesis, liberación de tiroxina, síntesis y liberación de aldosterona, temperatura corporal, presión sanguínea, ritmo cardíaco, tono vascular, flujo sanguíneo cerebral, niveles de glucosa en sangre, secreción de sebo, secreción de feromonas, motivación, aprendizaje y
- 50 comportamiento, percepción del dolor, neuroprotección y crecimiento de nervios, o para uso en la modulación del metabolismo óseo, formación de hueso y desarrollo óseo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso para inhibir el consumo de alcohol, reducir el consumo de alcohol, tratar el alcoholismo o trata el abuso de alcohol.
- 55 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de la diabetes, afecciones diabetológicas relacionadas o complicaciones

de la diabetes tales como retinopatía.

Figura 1A

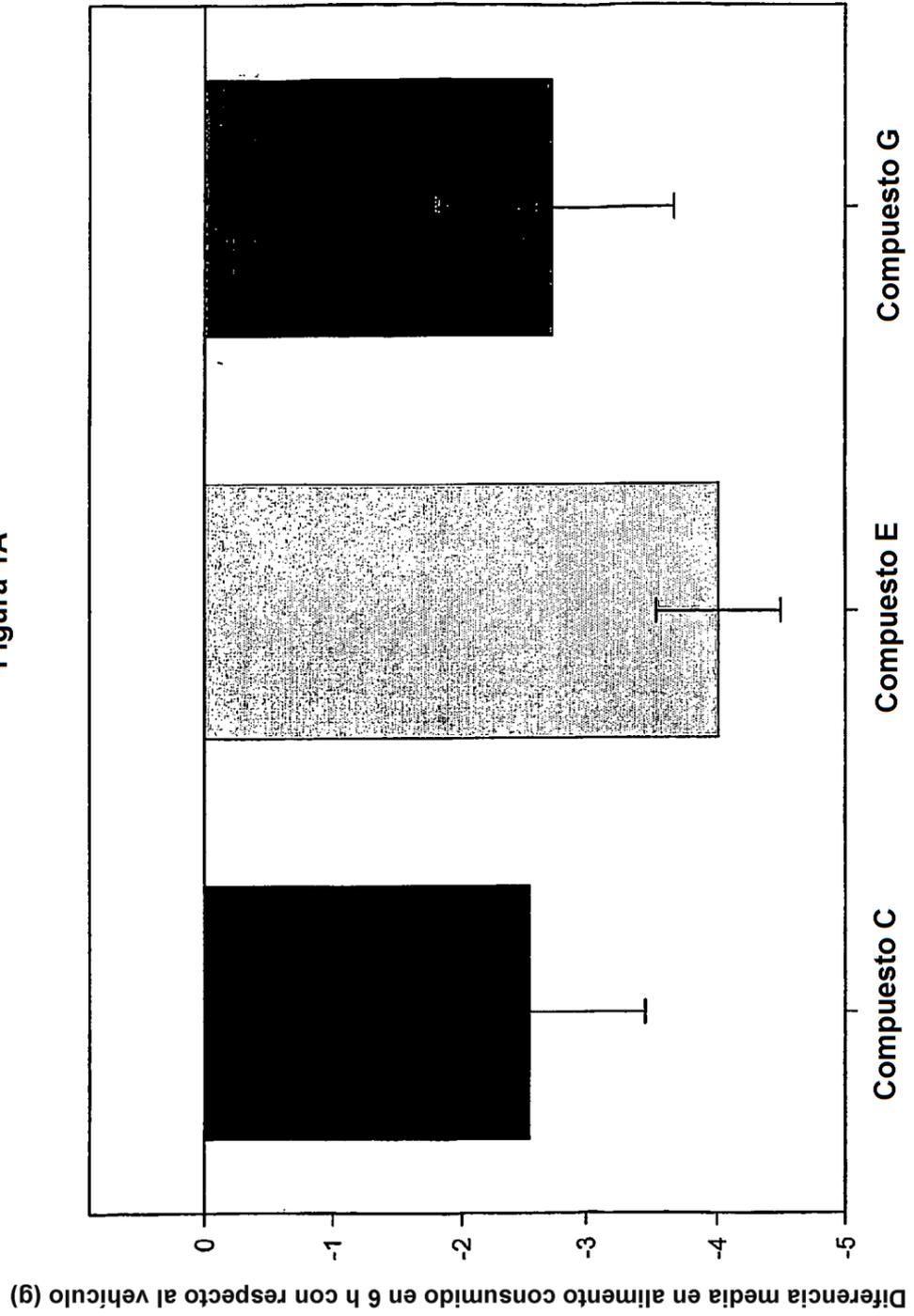


Figura 1B

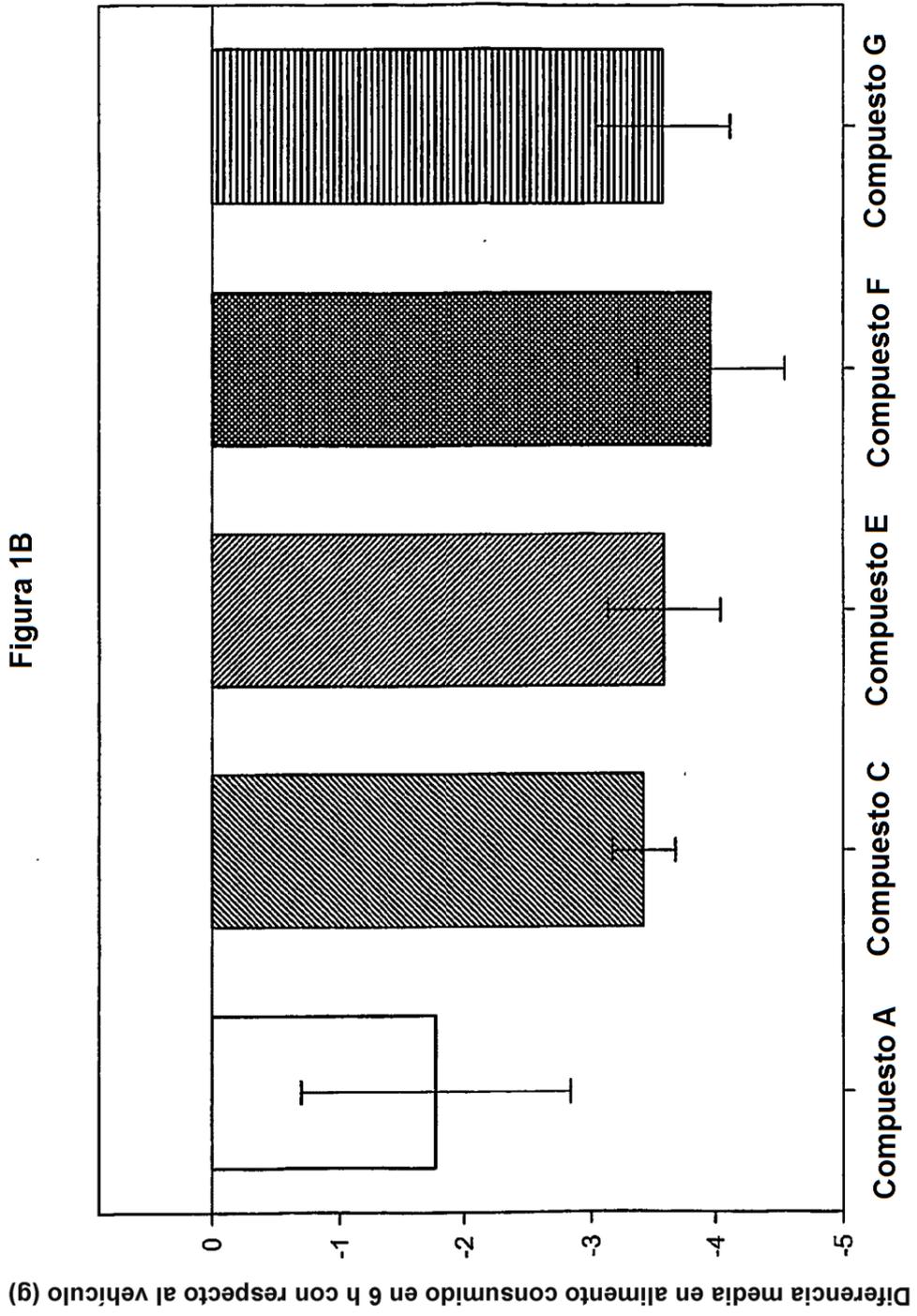


Figura 2A

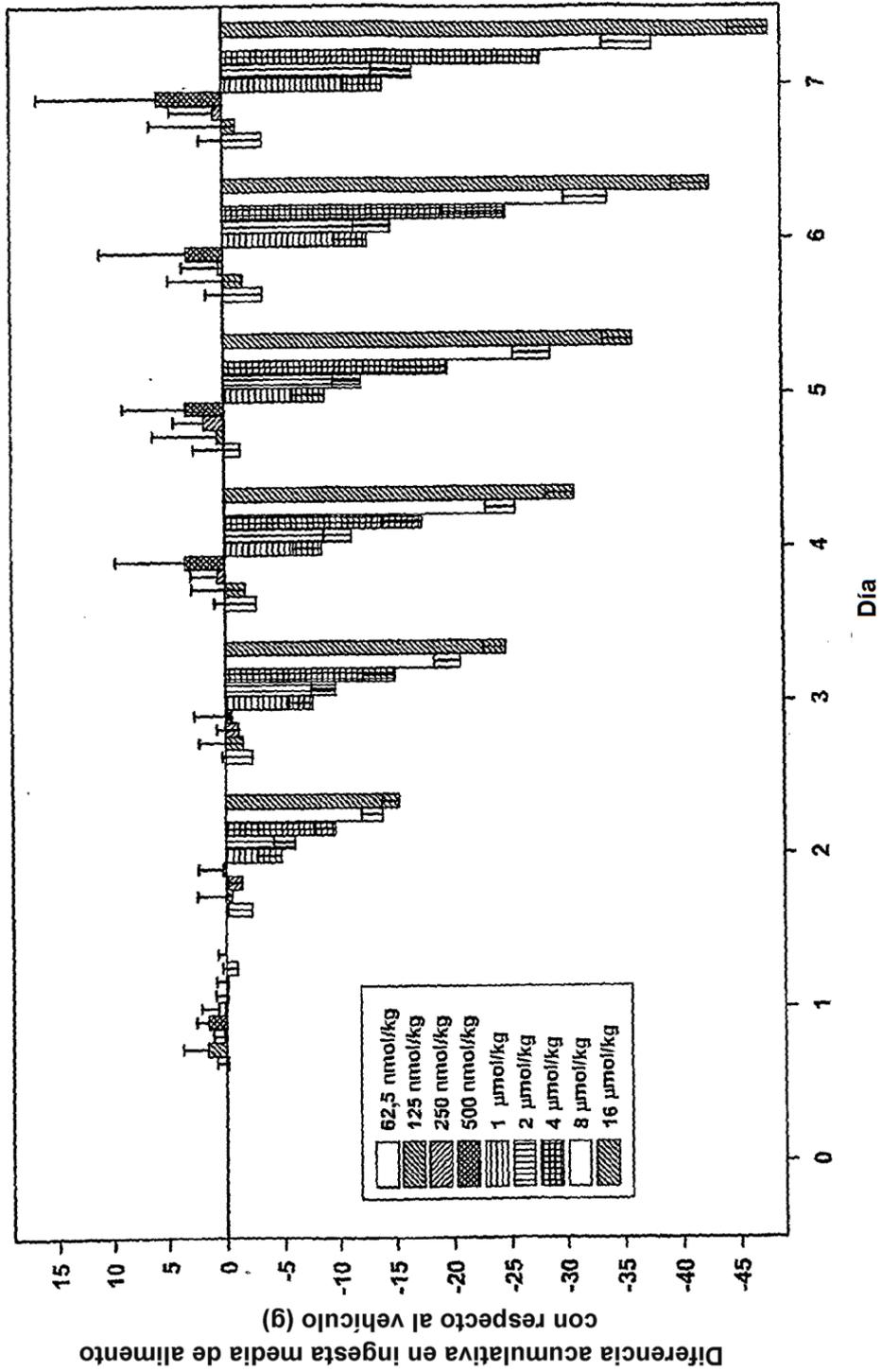


Figura 2B

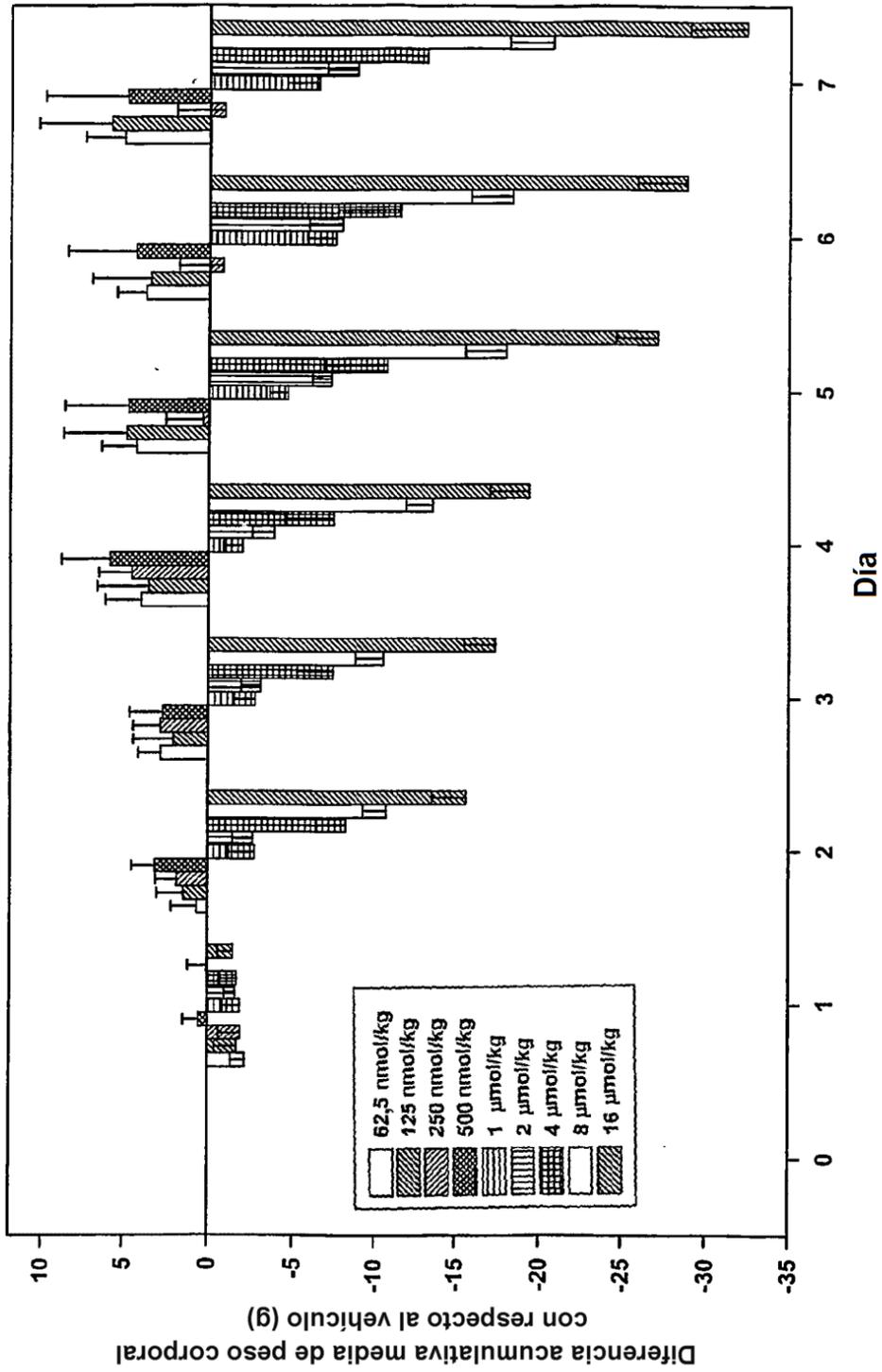


Figura 3A

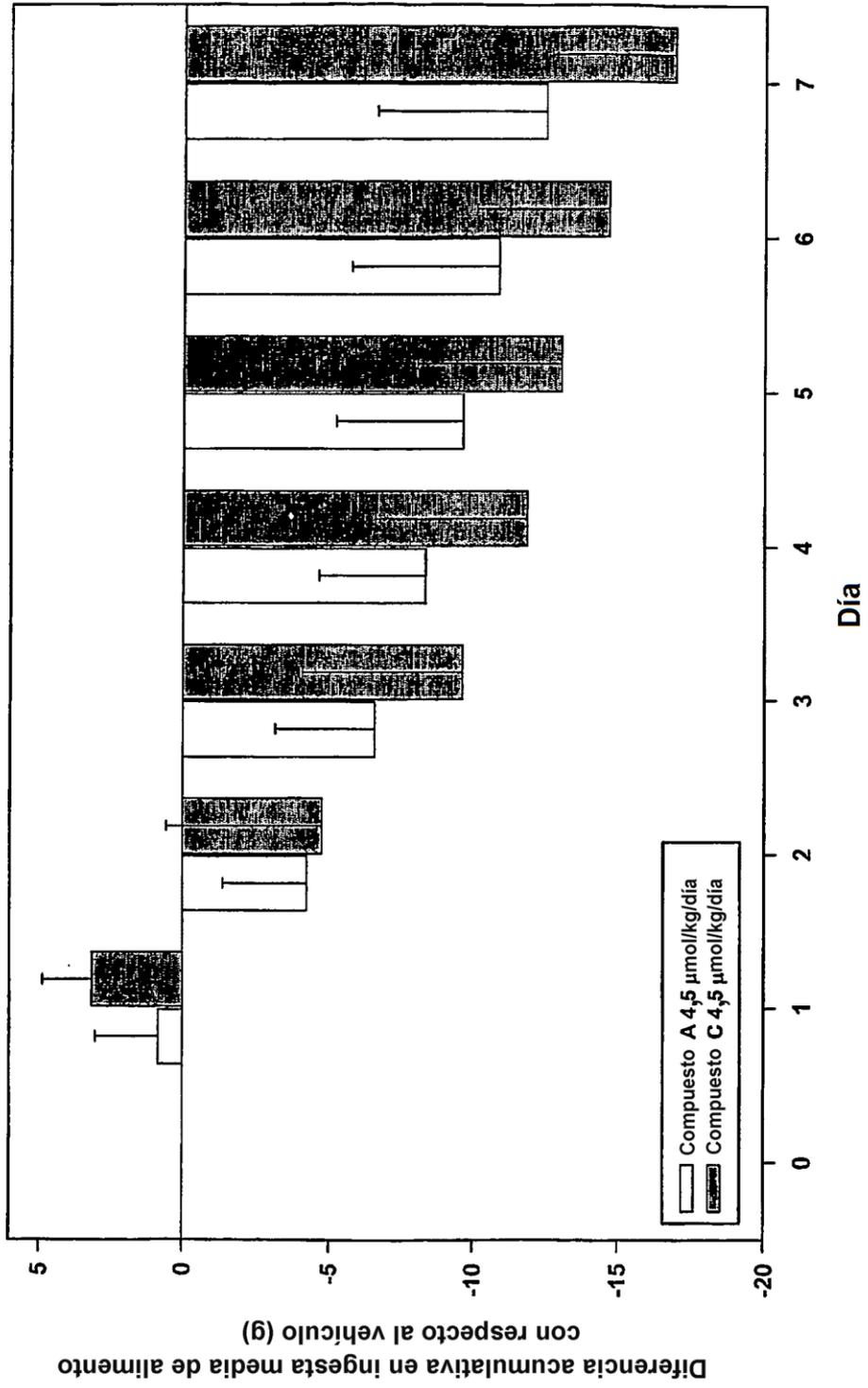


Figura 3B

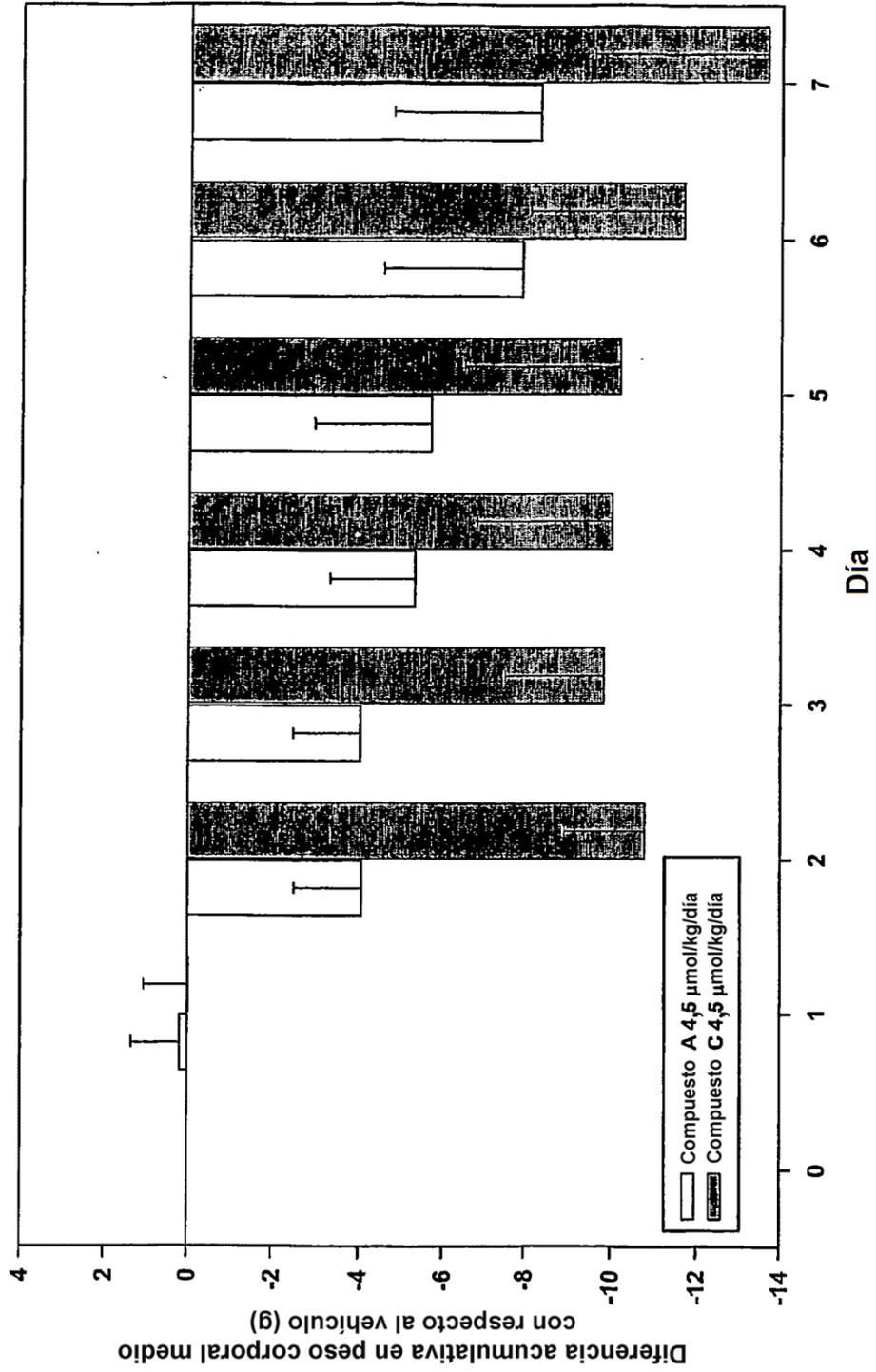


Figura 4A

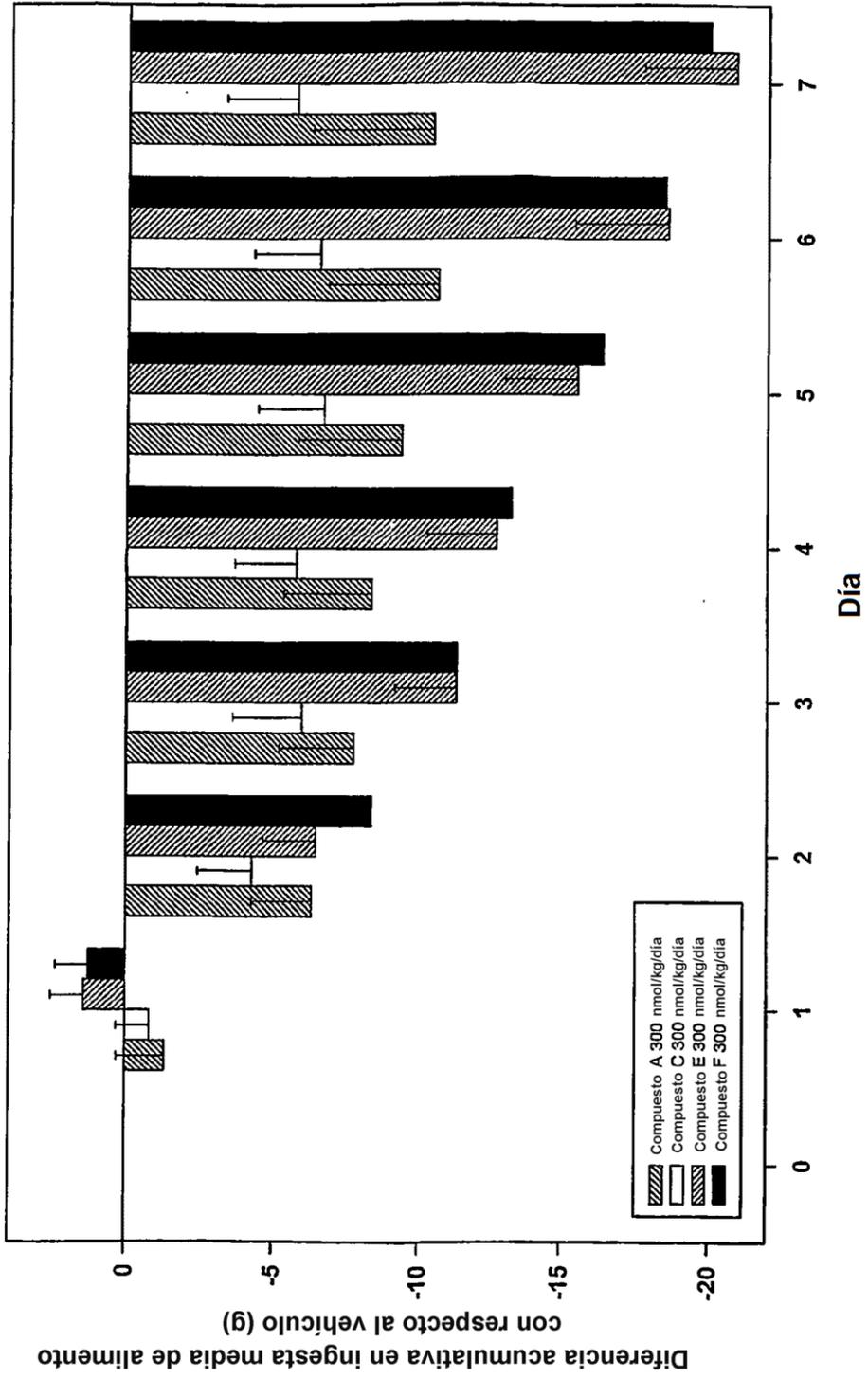


Figura 4B

