

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 916**

51 Int. Cl.:

A61K 38/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2006 E 12188784 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2548568**

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 y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2018

73 Titular/es:

IPSEN PHARMA (100.0%)
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es:

DONG, ZHENG XIN y
MOREAU, JACQUES-PIERRE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 916 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 de uno o más de los receptores de melanocortina (MC-R), a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a usos médicos de 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 adrenocorticotrófica, 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 adrenocorticotrófica (ACTH-R), es una proteína transmembrana de 297 aminoácidos encontrada en melanocitos y en el tejido corticoadrenal. El MC2-R media el efecto corticotrófico 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 MC4-R.

Los agonistas, antagonistas u otros compuestos ligandos 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 N° 6.613.874; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), enfermedad inflamatoria del intestino (Patente de Estados Unidos N° 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 N° 6.613.874; Patente de Estados Unidos N° 6.713.487; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)) y choque séptico (Patente de Estados Unidos N° 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 N° 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 N° 6.713.487); enfermedades metabólicas y situaciones médicas acompañadas por aumento de peso tales como obesidad (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874; Patente de Estados Unidos N° 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 N° 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 N° 6.613.874; Wisse, B. R. et al., *Endo.*, 142: 3292-3301 (2001)), bulimia (Patente de Estados Unidos N° 6.720.324), debilitamiento 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 N° 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 N° 6.639.123) y debilitamiento en ancianos delicados (Patente de Estados Unidos N° 6.639.123); diabetes (Patente de Estados Unidos N° 6.713.487) y afecciones diabéticas relacionadas y complicaciones de la diabetes tales como retinopatía (Patente de Estados Unidos N° 6.525.019); proliferación neoplásica (Patente de Estados Unidos N° 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 N° 6.713.487) y hemorragia uterina en mujeres (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), disfunción sexual (Patente de Estados Unidos N° 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 N° 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 mujeres (Patente de Estados Unidos N° 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 trasplante de órganos (Patente de Estados Unidos N° 6.713.487; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), lesión de isquemia y reperusión (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 N° 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 N° 6.613.874), choque hipovolémico (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), trastornos cardiovasculares (Patente de Estados Unidos N° 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 N° 6.350.430; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56: 1-29 (2004)), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Patente de Estados Unidos N° 6.713.487), asma (Patente de Estados Unidos N° 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 N° 6.713.487) o rechazo de trasplante de órganos (Patente de Estados Unidos N° 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 N°

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 (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874), ritmo cardiaco (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 (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 otros comportamientos (Patente de Estados Unidos N° 6.613.874).

Hruby V J et al, Peptides (1998). Proceedings of the 25th European Peptide Symposium. Budapest, HU, 30 de agosto - 4 de septiembre de 1998; [Proceedings of the European Peptide Symposium], Budapest: Akademiai Kiado, HU, 30 de agosto de 1998, páginas 70-71, describen el diseño de ligandos agonistas y antagonistas de melanocortina para los receptores 3, 4 y 5 de melanocortina.

35 Hruby V J et al, Peptides (1996). Proceedings of the 24th European Peptide Symposium. Edinburgh, 8-13 de septiembre de 1996; [Proceedings of the European Peptide Symposium], West Midlands: Mayflower Scientific, GB, vol. SYMP.24, páginas 485/486 describen el diseño de agonistas y antagonistas de melanotropina incluyendo la investigación de ligandos para los receptores MC3 y MC4.

40 Nikiforovich G V et al (1998), Biopolymers 46: 155-167 describen estudios de isomerismo conformacional en la hormona estimuladora de melanocitos alfa mediante diseño de análogos cíclicos.

Haskell-Luevano C et al (1997), Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, 40: 1738-1748, describen 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.

45 El documento WO 2005/000339 A está relacionado con agonistas peptídicos del receptor MC4, útiles en el tratamiento de trastornos sensibles a la activación de este receptor, tales como obesidad, diabetes mellitus y disfunción sexual en hombres y/o mujeres.

Mayer JP et al (2005), Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, vol 48: 3095-3098 describen el descubrimiento de un agonista selectivo de MC-4R derivado de β-MSH.

50 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

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



55 en donde:

A³ es D-Ala;

A¹ es D-Arg, Arg, hArg (homoarginina) o D-hArg;

A² es Cys o Asp;

A⁴ es His;

5 A⁵ es D-Phe o D-2-Nal (D-β-(2-naftil)alanina);

A⁶ es Arg;

A⁷ es Trp;

A⁸ está suprimido, Ala o Gaba (ácido 4-aminobutírico);

A⁹ es Cys, Pen (penicilamina) o Lys;

10 A¹⁰ está suprimido;

en donde

R¹ es -NH₂ o -OH; y

R² y R³ son, independientemente de cada aparición: H; o acilo seleccionado de acilo(C₁-C₃₀), aril(C₁-C₃₀)acilo, acilo(C₁-C₃₀) sustituido, o aril(C₁-C₃₀)acilo sustituido;

15 con la condición que

(I) cuando R² es acilo(C₁-C₃₀), arilo(C₁-C₃₀)acilo, acilo(C₁-C₃₀) sustituido o arilo(C₁-C₃₀)acilo sustituido, entonces R³ es H;

(II) cuando A² es Cys, entonces A⁹ es Cys o Pen; y

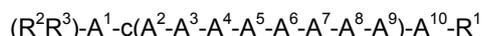
(III) cuando A² es Asp, entonces A⁹ es Lys;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, el compuesto en la composición es un agonista del receptor de melanocortina-4 selectivo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

25 La invención proporciona adicionalmente un compuesto según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para uso tal como se expone en las reivindicaciones presentes.

En el presente documento también se describe un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



30 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;

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

35 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-1-Nal₁, D-2-Nal, D-Bal o D-Bip;

A⁸ es Gly, D-Ala, Acc, Ala, β-Ala, Gaba, Apr, 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;

40 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;

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;

10 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;

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;

15 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;

(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;

30 (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.

Un ejemplo de un grupo de compuestos de las fórmulas inmediatamente anteriores, es uno en el que A¹ es A¹ is A6c, Gaba, Nle, Met, Phe, D-Phe, D-2-Nal, hPhe, Chg, D-Chg, Cha, hCha, hPro, hLeu, Nip, β-hMet, u Oic;

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

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

A⁴ es His;

A⁵ es D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, o D-(Et)Tyr;

A⁶ es Arg, o hArg;

40 A⁷ es Trp, Bip, D-Trp, 1-Nal, o 2-Nal;

A⁸ es A6c, Ala, β-Ala, Gaba, Apn, o Ahx;

A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, o Lys;

A¹⁰ es Thr, o está suprimido

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un ejemplo de un grupo de compuestos del grupo de compuestos inmediatamente anterior es uno en el que cada uno de R² y R³ es, independientemente, H, acilo, n-propanoilo, o n-betanoilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un ejemplo de un compuesto de fórmula (I) es uno en el que dicho compuesto tiene las fórmulas:

- 5 A¹ es Acc, Arg, D-Arg, Cha, D-Cha, hCha, Chg, D-Chg, Gaba, Ile, Leu, hLeu, β-hMet, 2-Nal, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro, Val o está suprimido;
 A² es Cys, D-Cys, Pen o Asp;
 A³ es Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-Ala, D-Abu, D-Cha, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Val o está suprimido;
 A⁴ es His o 3-Pal;
- 10 A⁵ es D-Phe, D-2-Nal o D-(Et)Tyr;
 A⁶ es Arg o hArg;
 A⁷ es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip o D-Trp;
 A⁸ es Gly, D-Ala, Acc, Ala, β-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha o está suprimido;
 A⁹ es Cys, D-Cys, Pen o Lys;
- 15 A¹⁰ es Thr o está suprimido;

en el que al menos uno de A³ o A⁸ está suprimido, pero no ambos,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Son ejemplos de compuestos del grupo de compuestos inmediatamente anterior aquellos en donde dicho compuesto es de la fórmula

- 20 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
- 25 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
 Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 30 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 35 Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

- Ac-Nle-c(D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 5 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 10 Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 15 Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 20 Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 25 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 n-butanoil-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac- β -hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 30 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- 35 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 5 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 10 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 15 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 20 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 25 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 30 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 35 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

- Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 5 Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 10 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 15 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 20 Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
 25 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 30 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 35 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;

- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;
 5 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH; or
 10 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; or
 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son ejemplos del grupo de compuestos inmediatamente anterior los compuestos de las fórmulas:

- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 15 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; or
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;
 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 Un ejemplo de un compuesto de fórmula (I) es uno en el que dicho compuesto tiene las fórmulas:

A¹ es Arg, D-Arg, Cha, hCha, Chg, D-Chg, Ile, Leu, 2-Nal, Nle, Phe, D-Phe, hPhe, Val o está suprimido;

A² es Cys, Pen o Asp;

A³ es D-Ala, D-Abu, D-Cha, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Val o está suprimido;

A⁴ es His o 3-Pal;

- 25 A⁵ es D-Phe, D-2-Nal o D-(Et)Tyr;

A⁶ es Arg o hArg;

A⁷ es Trp, 2-Nal, Bal, Bip o D-Trp;

A⁸ es Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Apn, Ahx, o está suprimido;

A⁹ es Cys, D-Cys, Pen o Lys;

- 30 A¹⁰ es Thr o está suprimido;

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H o acilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Son ejemplos del grupo de compuestos inmediatamente anterior los compuestos de las fórmulas:

- Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 35 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;

- Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- 5 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- 10 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
- 15 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 20 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- 25 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
- 30 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 35 Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

- Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 5 Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 10 Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-3Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 15 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 20 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; or
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 Un ejemplo de un compuesto de fórmula (I) es uno en el que dicho compuesto tiene la fórmula:
 A¹ es Arg, D-Arg, hArg o D-hArg;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Un ejemplo de un compuesto del grupo de compuestos inmediatamente anterior es uno en el que dicho compuesto tiene las fórmulas:
- 30 A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp, o Glu;
 A³ es Gly, Ala, D-Ala, D-Glu, β-Ala, Gaba, Aib, o está suprimido;
 A⁴ es His;
 A⁵ es D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, o D-(Et)Tyr;
 A⁶ es Arg, o hArg;
- 35 A⁷ es Trp, Bip, D-Trp, 1-Nal, o 2-Nal;
 A⁸ es A6c, Ala, β-Ala, Gaba, Apr, Ahx o está suprimido;
 A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, o Lys;

A¹⁰ es Thr, o está suprimido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un ejemplo de un compuesto del grupo de compuestos inmediatamente anterior es uno en el que cada uno de R² y R³ es, independientemente, H, acilo, n-propanoilo, o n-butanoilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

Un ejemplo de un compuesto del grupo de compuestos inmediatamente anterior es uno en el que dicho compuesto tiene las fórmulas:

A² es Cys o Asp;

A³ es D-Ala o está suprimido;

10

A⁴ es His;

A⁵ es D-Phe o D-2-Nal;

A⁶ es Arg;

A⁷ es Trp;

A⁸ es Ala, Gaba o está suprimido;

15

A⁹ es Cys, Pen o Lys;

A¹⁰ está suprimido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un ejemplo de un compuesto del grupo de compuestos inmediatamente anterior es uno en el que cada uno de R² y R³ es, independientemente, H o acilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Son ejemplos del grupo de compuestos inmediatamente anterior los compuestos de las fórmulas:

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;

25

Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;

Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; or

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

30

o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Son ejemplos del grupo de compuestos inmediatamente anterior los compuestos de las fórmulas:

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; o

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

35

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un ejemplo del grupo de compuestos inmediatamente anterior es un compuesto de las formulas:

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos.

Un ejemplo del grupo de compuestos inmediatamente anterior es un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un ejemplo del grupo de compuestos inmediatamente anterior es un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se describe un compuesto de acuerdo con la fórmula (II):



en la que:

10 A^1 es Nle o está suprimido;

A^2 es Cys o Asp;

A^3 es Glu o D-Ala;

A^4 es His;

A^5 es D-Phe;

15 A^6 es Arg;

A^7 es Trp, 2-Nal o Bal;

A^8 es Gly, Ala, D-Ala, β -Ala, Gaba o Apn;

A^9 es Cys o Lys;

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H o acilo($\text{C}_1\text{-C}_6$);

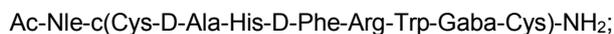
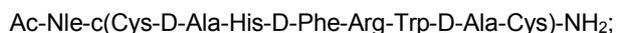
20 con la condición de que

(I). cuando R^2 es acilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), entonces R^3 es H; y

(II). cuando A^2 es Cys, entonces A^9 es Cys,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Son ejemplos del grupo de compuestos inmediatamente anterior los compuestos de las fórmulas:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro ejemplo de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) es cada uno de los compuestos que se enumeran específicamente más adelante en el presente documento en la sección de Ejemplos de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto es un agonista selectivo del receptor de melanocortina-4.

15 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto es un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4 con 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.

20 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto es un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4 con una actividad funcional caracterizada por un valor de CE_{50} al menos aproximadamente 17 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 3 humano, un valor de CE_{50} al menos 90 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 3 humano, un valor de CE_{50} al menos 200 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 5 humano, o un valor de CE_{50} al menos 300 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 5 humano.

30 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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.

35 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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.

40 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 metabólica acompañada por aumento de peso, tal como obesidad, trastornos de la alimentación y síndrome de Prader-Willi. En un caso, la enfermedad o afección tratada puede ser la obesidad. La enfermedad o afección tratada puede ser un trastorno de la alimentación.

45 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 disminuir la ingesta de alimentos, para disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos. En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, que es útil para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos, donde el ingrediente activo es uno o más de los siguientes compuestos: Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂, Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂, Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂, Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂, D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ o Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂. En el presente documento también se describe una

- composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, que es útil para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal, o una combinación de los mismos, donde el ingrediente activo es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂. En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, que es útil para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal, o una combinación de los mismos, donde el ingrediente activo es Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂. En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, que es útil para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal, o una combinación de los mismos, donde el ingrediente activo es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂.
- En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, que es útil para reducir el apetito sin comprometer el peso corporal. En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 disminuir el consumo de alimentos al mismo tiempo que aumenta el peso corporal.
- En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, que es útil para tratar una enfermedad o afección médica metabólica acompañada de pérdida de peso tal como anorexia, bulimia, debilitamiento por SIDA, caquexia, caquexia cancerosa y debilitamiento en ancianos delicados. La enfermedad o afección tratada puede ser anorexia. La enfermedad o afección tratada puede ser bulimia. La enfermedad o afección tratada puede ser debilitamiento por SIDA o debilitamiento en ancianos delicados. La enfermedad o afección tratada puede ser caquexia o caquexia cancerosa.
- En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, que es útil para tratar una enfermedad o afección médica neoplásica tal como cáncer de piel y caquexia cancerosa.
- En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 tal como endometriosis, hemorragia uterina, disfunción sexual, disfunción eréctil y reducción de la respuesta sexual en mujeres.
- En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 tal como 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.
- En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 tal como choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares y caquexia cardiaca.
- En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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, útil para tratar una enfermedad o afección médica pulmonar tal como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.
- En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 para aumentar la tolerancia inmune y tratar alergias.

5 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 tal como psoriasis, reducción de la pigmentación de la piel, acné y formación de queloides.

10 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 tal como ansiedad, depresión, disfunción de memoria y dolor neuropático.

15 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 tal como caquexia renal y natriuresis.

20 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 en sangre, secreción de sebo, secreción de feromonas, motivación, aprendizaje y comportamiento, percepción del dolor, neuroprotección y crecimiento de nervios.

25 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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 para modular el metabolismo óseo, la formación de hueso y el desarrollo óseo.

30 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) 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. El compuesto de la composición útil para inhibir el consumo de alcohol, para reducir el consumo de alcohol, para tratar el alcoholismo o para tratar el abuso de alcohol puede ser un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4. El compuesto de la composición útil para inhibir el consumo de alcohol puede ser un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con 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. El compuesto de la composición útil para inhibir el consumo de alcohol puede ser un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con 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, un valor de CE_{50} al menos 90 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 3 humano, un valor de CE_{50} al menos 200 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 3 humano, un valor de CE_{50} al menos 3000 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 5 humano, o un valor de CE_{50} al menos 3000 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 5 humano.

35 En el presente documento también se describe el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto agonista del receptor de melanocortina 4 de fórmula (I) o fórmula (II) 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.

40 En el presente documento también se describe un método para inducir un efecto agonista o antagonista en un receptor de melanocortina en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En el presente documento también se describe un método para inducir un efecto agonista o antagonista en un receptor de melanocortina en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es un agonista selectivo del receptor de

melanocortina 4.

5 En el presente documento también se describe un método para inducir un efecto agonista o antagonista en un receptor de melanocortina en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4 con una actividad funcional caracterizada por un valor de CE_{50} al menos 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.

10 En el presente documento también se describe un método para inducir un efecto agonista o antagonista en un receptor de melanocortina en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4 con 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, un valor de CE_{50} al menos 90 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 3 humano, un valor de CE_{50} al menos 200 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 5 humano, o un valor de CE_{50} al menos 3000 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 5 humano.

20 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o afección médica inflamatoria aguda o crónica tal como inflamación general, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación cerebral, septicemia y choque séptico induciendo un efecto agonista o antagonista en un receptor de melanocortina administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o afección médica con un componente autoinmune tal como artritis reumatoide, artritis gotosa y esclerosis múltiple, induciendo un efecto agonista o antagonista en un receptor de melanocortina administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o afección médica metabólica acompañada por aumento de peso tal como obesidad, trastornos de la alimentación y síndrome de Prader-Willi, induciendo un efecto agonista o antagonista en un receptor de melanocortina administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La enfermedad o afección tratada puede ser obesidad. La enfermedad o afección tratada puede ser un trastorno de la alimentación.

35 En el presente documento también se describe un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En el presente documento también se describe un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho compuesto es: Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂, Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂, Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂, Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂, D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ o Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂. En el presente documento también se describe un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal, o una combinación de los mismos, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂. En el presente documento también se describe un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal, o una combinación de los mismos, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto es Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂. En el presente documento también se describe un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal, o una combinación de los mismos, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂.

60 En el presente documento también se describe un método para reducir el apetito sin comprometer el peso corporal administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En el presente documento también se

describe un método para disminuir el consumo de alimentos al mismo tiempo que aumenta el peso corporal, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o afección médica metabólica acompañada de pérdida de peso tal como anorexia, bulimia, debilitamiento por SIDA, caquexia, caquexia cancerosa y debilitamiento en ancianos delicados, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método anterior se puede usar para tratar la anorexia. El método anterior se puede usar para tratar la bulimia. El método anterior se puede usar para tratar el debilitamiento por SIDA o debilitamiento en ancianos delicados. El método anterior se puede usar para tratar la caquexia o caquexia cancerosa.

10 En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o afección médica neoplásica tal como cáncer de piel y caquexia cancerosa, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En el presente documento también se describe un método para tratar una afección médica reproductiva o sexual tal como endometriosis, hemorragia uterina, disfunción sexual, disfunción eréctil y reducción de la respuesta sexual en mujeres, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o afección médica resultante del tratamiento o agresión en un organismo tal como 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, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o afección médica cardiovascular tal como choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares y caquexia cardíaca, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o afección médica pulmonar tal como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En el presente documento también se describe un método para aumentar la tolerancia inmune y tratar alergias, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o afección médica dermatológica tal como psoriasis, reducción de la pigmentación de la piel, acné y formación de queloides, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o afección médica conductual o del sistema nervioso central o neuronal tal como ansiedad, depresión, disfunción de memoria y dolor neuropático, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o afección médica renal tal como caquexia renal y natriuresis, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En el presente documento también se describe un método para modular una actividad de normalización u homeostática, tales como 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 induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se describe un método para modular una actividad de normalización u homeostática tal como metabolismo óseo, formación de hueso y desarrollo óseo, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se describe un método para inhibir el consumo de alcohol, para reducir el consumo de alcohol, para tratar el alcoholismo o para tratar el abuso de alcohol, induciendo un efecto agonista o antagonista de un receptor de melanocortina, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto puede ser un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4. El compuesto de la composición útil para inhibir el consumo de alcohol puede ser un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una actividad funcional caracterizada por un valor de CE_{50} al menos 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. El compuesto de la composición útil para inhibir el consumo de alcohol puede ser un agonista selectivo del receptor de melanocortina 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con 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, un valor de CE_{50} al menos 90 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 3 humano, un valor de CE_{50} al menos 200 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 5 humano, o un valor de CE_{50} al menos 3000 veces más selectivo por el receptor de melanocortina 4 humano que por el receptor de melanocortina 5 humano.

En el presente documento también se describe una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto agonista o antagonista del receptor de melanocortina 4 de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) 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 del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias agudas o crónicas tales como inflamación general, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación cerebral, septicemia y choque séptico; enfermedades con un componente autoinmune tal como artritis reumatoide, artritis gotosa y esclerosis múltiple; enfermedades y afecciones médicas metabólicas acompañadas de aumento de peso, tal como obesidad, trastornos de la alimentación y síndrome de Prader-Willi; enfermedades y afecciones médicas metabólicas acompañadas de pérdida de peso, tales como anorexia, bulimia, debilitamiento por SIDA, caquexia, caquexia cancerosa y debilitamiento en ancianos delicados; diabetes, afecciones relacionadas con la diabetes y complicaciones de la diabetes, tales como retinopatía; proliferación neoplásica tal cáncer de piel y de próstata; afecciones medicas reproductivas o sexuales tales como endometriosis y hemorragia uterina en mujeres, disfunción sexual, disfunción eréctil y reducción de la respuesta sexual en mujeres; enfermedades o afecciones resultantes de tratamiento o daños al organismo, tal como rechazo de trasplante de órganos, lesión de isquemia y reperfusión, heridas y lesión de la médula espinal, así como pérdida de peso debida a 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 el aumento de la tolerancia inmune y para combatir agresiones al sistema inmunitario tales como las asociadas con determinadas alergias o rechazo de trasplante 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 neuronales y del sistema nervioso central, conductuales, tales como ansiedad, depresión, disfunción de memoria y dolor neuropático; y afecciones o enfermedades renales tales como el tratamiento de caquexia renal y natriuresis.

En el presente documento también se describe el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto agonista o antagonista del receptor de melanocortina 4 de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) 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 actividades de normalización u homeostática, tales como 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.

Se apreciará que también se contemplan las intervenciones terapéuticas que se dirigen a procesos normales tanto fisiológicos como 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.

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 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.

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.

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.

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

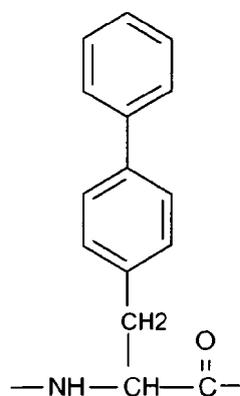
Figura 4B: Diferencia media acumulativa de peso corporal con respecto al vehículo en ratas después de la administración de compuestos seleccionados.

La nomenclatura usada para definir los péptidos 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.

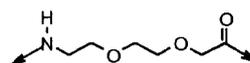
Nomenclatura y Abreviaturas

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
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))

Símbolo	Significado
Arg o R	arginina
hArg	homoarginina
Asn o N	asparagina
Asp o D	ácido aspártico
Bal	3-benzotienilalanina
Asp o D	ácido aspártico
Bal	3-benzotienilalanina
Bip	4,4'-bifenilalanina, representada por la estructura



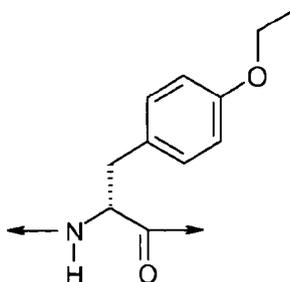
Bpa	4-benzoilfenilalanina
4-Br-Phe	4-bromo-fenilalanina
Cha	β -ciclohexilalanina
hCha	homo-ciclohexilalanina
Chg	ciclohexilglicina
Cys o C	cisteína
hCys	homocisteína
Dab	ácido 2,4-diaminobutírico
Dap	ácido 2,3-diaminopropiónico
Dip	β,β -difenilalanina
Doc	ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico con la estructura 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

Símbolo	Significado
3-Hyp	trans-3-hidroxi-L-prolina, es decir, ácido (2S,3S)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
1-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
Orn	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
3-Thi	β -(3-tienil)alanina
Thr o T	treonina
Trp o W	triptófano
Tyr o Y	tirosina

Símbolo	Significado
D-(Et)Tyr	tiene la estructura de



Val o V Valina

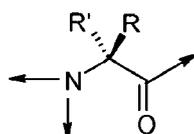
Otras ciertas abreviaturas usadas en el presente documento se definen como se indica a continuación:

	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
	NMP:	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
25	tBu:	<i>tert</i> -butilo
	TIS:	triisopropilsilano
	TOS:	tosilo

- Trt: tritilo
 TFA: ácido trifluoroacético
 TFFH: hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformidinio
 Z: benciloxycarbonilo

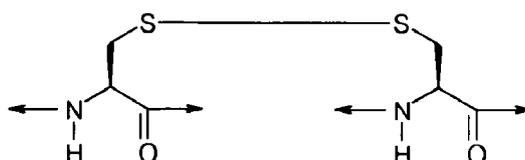
5 A menos que se indique otra cosa, con la excepción del aminoácido N-terminal, todas las abreviaturas (por ejemplo, Ala) de aminoácidos en esta divulgación representan la estructura de $-NH-C(R)(R')-CO-$, en la que cada uno de R y R' es, independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (por ejemplo, R = CH₃ 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:

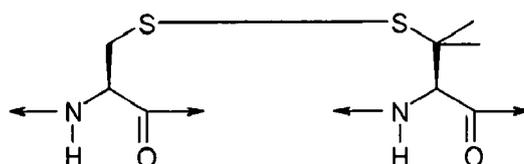


10 La designación "NH₂" en, por ejemplo, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂, indica que el término C del péptido está amidado. Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys), o como alternativa, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH, indica que el término C es el ácido libre.

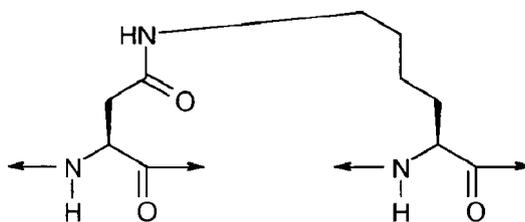
"-c(Cys-Cys)-" o "-ciclo(Cys-Cys)-" representa la estructura:



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



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



20 "Acilo" se refiere a R'-C(O)-, donde R' es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, arilo, alquilarilo o alquilarilo sustituido, y se indica en la fórmula general de una realización en particular como "Ac".

"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.

5 "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.

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

"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.

15 "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.

"Alquenilo" 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 alquenilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

25 "Alquenilo sustituido" se refiere a un alquenilo, 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.

30 "Ariilo" 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. Ariilo incluye grupos ariilo carbocíclico, ariilo heterocíclico y biarilo. Preferiblemente, el ariilo es un anillo de 5 o 6 miembros. Son átomos preferidos para un ariilo heterocíclico uno o más de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de ariilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol, quinolina, 2-imidazol, 9-antraceno y similares. Los sustituyentes de ariilo 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 ariilo contiene 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

35 "Alquilarilo" se refiere a un "alquilo" unido a un "ariilo".

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

40 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.

45 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 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 CE₅₀ 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 CE₅₀ al menos 17 veces más selectivo por el receptor de melanocortina-4 humano que por el receptor de melanocortina 3 humano.

Síntesis

Los péptidos de la presente memoria 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 R² y R³ 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 (C₁-C₃₀) pueden unirse usando alquilación reductora. Los grupos hidroxialquilo, por ejemplo, hidroxialquilo (C₁-C₃₀) también pueden unirse usando alquilación reductora en la que el grupo hidroxilo libre está protegido con un éster t-butilico. Los grupos acilo, por ejemplo COE¹, pueden unirse por acoplamiento del ácido libre, por ejemplo E¹COOH, 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 R¹ es -NH₂, la síntesis del péptido empieza con un Fmoc-aminoácido que se acopla a la resina Rink Amide MBHA. Si R¹ 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 la presente memoria 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 de la presente memoria, siendo dichos métodos bien conocidos por el experto en la materia. Los expertos en la materia también conocen otros métodos.

Ejemplos**Ejemplo 1 de referencia: Ac-Nle-c(Cvs-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂**

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 electrospray (ESI-MS) proporcionó un peso molecular de 1073,6 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 1074,3).

Ejemplo 2 de referencia: Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂

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-metilbencilhidrilamina (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^tfm)-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.

5 Al final del ensamblaje de Boc-Asp(OFm)-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 ditiotretol (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).

Un experto habitual en la materia puede preparar otros péptidos de la presente memoria 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.

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

- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;
- 35 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
- D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
- D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
- D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
- 40 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
- Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 45 Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

- Ac-Nle-c(D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 5 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 10 Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 15 Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 20 Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 25 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 n-butanoil-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac- β -hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 30 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 35 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Lys)-NH₂;

- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-Nis-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 5 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 10 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂
 n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 15 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 20 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 25 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂;
 30 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 35 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;

- Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 5 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 10 Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 15 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 20 Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 25 Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂;
 30 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 35 Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;

- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;
- 5 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
- 10 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- 15 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;
- 20 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- 25 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
- 30 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; y
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH.
- 35 Un experto habitual en la materia puede preparar otros péptidos de la presente memoria 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 compuestos seleccionados

Tabla 1A

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	1095,27	1095,2	96,4
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH ₂	1149,36	1149,05	96
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1116,38	1115,8	98
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1167,38	1167,3	99
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1167,38	1167,5	93
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	1181,41	1181,9	99
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1102,35	1103	99
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	1123,32	1123,9	99
Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1121,31	1121,2	93
Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1193,37	1193,2	92,6
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1149,36	1149,4	94,5
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1109,3	1109,2	91,5
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,6	98,3
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	91
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	93
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	80
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1060,27	1060,4	90
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	93
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	81
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	92
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	94
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	91
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1060,27	1060,4	96
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	66
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,2	94
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,2	93
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	90
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1060,27	1060,4	91
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	65
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,2	93

ES 2 663 916 T3

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,4	92
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	90
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088,32	1088	95
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1147,35	1147,4	97,5
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1135,33	1135,1	99
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1163,39	1163,4	99
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1149,36	1149,2	99
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1107,28	1107	98,9
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1107,28	1107,4	99
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1123,32	1123,2	99
Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1163,39	1163,6	94
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1143,31	1143,3	96,9
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1143,31	1143,3	96,5
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1135,33	1135,4	99
n-Butiril-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1177,41	1177,5	88,6
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1157,34	1157,2	70
Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1141,36	1141,2	89
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1081,24	1080,9	92,5
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1135,33	1135,2	85
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1149,36	1149,1	87
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1095,27	1095,4	98,6
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1109,3	1109,2	93,8
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1129,29	1129,2	81,9
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH ₂	1095,27	1095,3	97
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	1095,27	1095,3	82
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1109,3	1109,1	99
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH ₂	1137,35	1137,4	98
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	1123,32	1123,3	97,3
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1102,35	1102	99
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088,32	1087,8	97
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1116,38	1116,2	99
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1074,3	1073,8	99,9

ES 2 663 916 T3

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	1074,3	1073,8	99,9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1124,36	1123,6	96,1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1135,38	1134,5	99,1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	1135,38	1134,6	94,8
nButanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1113,37	1112,6	95,7
nButanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102,35	1101,5	99,9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1085,32	1084,4	97,7
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	1085,32	1084,5	96,6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	1091,35	1090,4	96,2
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1132,33	1131,5	99,9
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH ₂	1095,27	1094,6	99,9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	1141,41	1140,5	95,6
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102,35	1101,6	99,9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1102,35	1101,6	99,9
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1130,4	1129,6	99,9
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1181,41	1181,7	96,9
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1211,43	1211,7	97,1
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1204,44	1204,6	99
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1225,46	1225,7	97
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1218,47	1218,8	99
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1262,52	1263	99
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH ₂	1131,35	1131,2	96,8
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	1145,37	1145,3	96,4
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1145,37	1145,2	98,2
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1159,4	1159,2	95,1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1173,43	1173,3	96,8
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1060,31	1060,3	98,5

ES 2 663 916 T3

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	1095,27	1094,7	96,2
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	1112,32	1111,7	96,5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	1090,25	1089,6	99,9
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	1101,27	1100,6	98,3
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	1032,22	1031,5	95,2
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	1043,24	1042,5	95,6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	1144,39	1144,6	95,3
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1145,37	1144,6	97,3
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1158,41	1158,6	96,5
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	1103,33	1103	99,9
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088,32	1087,6	99,9
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102,35	1101,7	99,9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1116,38	1115,7	99,9
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1116,38	1115,8	97,4
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1116,38	1115,5	96,5
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1156,44	1155,6	96,4
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1116,38	1115,7	95
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1116,38	1115,5	99,9
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1144,43	1144	99,9
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088,32	1088	96,7
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1128,39	1128,4	95,8
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088,32	1088,4	95
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1122,34	1122	95,2
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1074,3	1074,6	95,4
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1172,4	1172,2	95,2
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1046,29	1046,4	97,6
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1080,3	1080	95,8
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1099,35	1099,6	96,6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	1075,28	1075,2	99,9
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088,32	1088	95,8
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH ₂	1183,4	1182,85	99,9
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1145,33	1145	99,99

Compuesto	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular Experimental	Pureza
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-βAla-Lys)-NH ₂	1145,33	1145	99,99
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1138,38	1137,8	99,99
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1166,44	1166	99
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1207,4	1206,9	99
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1199,42	1198,8	100
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1117,3	1116,9	95,10
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1117,33	1116,8	99,2
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1145,38	1144,9	96,4
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1159,41	1158,9	99,9
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1159,41	1159,1	99
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1145,38	1145,1	99
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1138,3	1138,0	98,0
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1138,3	1138,1	99,0

Tabla 1B

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

Ejemplo 3: Estudios *in vitro*

- 5 Los compuestos de la presente memoria 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 de la presente memoria 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 μg 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, CaCl₂ 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 polietilimina (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 compuestos del presente documento usando el ensayo analizado anteriormente y las constantes de unión (Ki en nM) se presentan en las Tablas 2A, 2B y 2C.

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

5 Tabla 2A

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

Tabla 2B

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/MC4-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	114	63,9	3,07	1657	37,1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11	26	7,6	1800	1,4
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
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0,07	4,1	0,85	8,8	0,1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0,12	10	0,43	0,42	0,3
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,05	1,3	0,47	0,2	0,1
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0,0996	9318	0,617	10,9	0,16
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0,0132	16,1	1,23	0,359	0,11
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

ES 2 663 916 T3

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/MC4-R
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,420	106	4,75	1260	0,09
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0,0951	9,33	0,894	13,4	0,11
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	0,999	300	11,1	431	0,09
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,106	11,8	1,49	110	0,07
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,0506	9,89	1,04	16,3	0,05
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,884	223	22,5	609	0,04
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,721	93,5	56,0	747	0,01
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,227	14,5	2,99	164	0,08
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,277	25,2	3,37	203	0,08
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
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	34,1	118	17,0	5560	2,01
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	29,1	22,8	3,84	2550	7,58
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0,442	123	10,3	521	0,04
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	5,80	3370	583	1130	0,01
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
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1,68	1260	172	1220	0,01
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
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH ₂	0,352	149	3,01	339	0,12
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	3,93	876	48,0	4940	0,08
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0,995	287	4,80	766	0,21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,848	184	3,76	956	0,23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1,10	228	7,58	859	0,15

ES 2 663 916 T3

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/MC4-R
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	0,659	98,9	2,55	4,19	0,26
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	4,12	445	50,6	4300	0,08
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	111	1710	47,7	694	2,33
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	262	2500	96,4	1460	2,72
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	199	5990	96,7	>10000	2,06
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	132	4560	40,7	8810	3,24
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	9,12	1130	22,1	2860	0,41
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1,00	227	5,55	496	0,18
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,536	169	3,12	358	0,17
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	32,1	330	17,4	165	1,84
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	10,6	41,1	7,69	54,9	1,38
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	13,0	104	10,1	40	1,29
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4,28	38,5	9,0	12,5	0,48
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1,60	6,82	4,13	5,57	0,39
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	12,0	85,8	11,2	40	1,07
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0,353	2,08	1,41	0,857	0,25
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,537	86,1	5,89	2,56	0,09
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0,744	178	3,51	2,69	0,21
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,216	17,4	0,995	0,486	0,22
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,107	9,11	0,884	0,354	0,12
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,148	13,9	1,06	0,423	0,14
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,254	18,5	2,13	0,714	0,12

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/MC4-R
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,256	29,9	1,98	0,864	0,13
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,560	39,2	2,94	2,73	0,19
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,186	15,2	4,93	0,537	0,04
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	21,1	151	10,4	92,6	2,03
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	30,7	152	15,6	114	1,97
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	5,20	150	138	20,3	0,04
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH ₂	4,89	290	21,3	11,1	0,23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	25,5	3,82	7,61	102	3,35
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
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	22,2	12,7	16,6	125	1,34
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1,17	1,56	0,277	3,24	4,22
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
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,393	1,86	0,375	1,11	1,05
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0,333	2,91	0,998	0,366	0,33
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,461	2,45	0,931	1,37	0,50
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,576	3,98	2,82	3,91	0,20

Tabla 2C

Compuesto	Ki hMC1-R	Ki hMC 3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/MC4-R
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

Bioensayo de AMP cíclico

- 5 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 isobutilmetilxantina (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

10

5 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 coctel 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.

15 La CE₅₀ representa la concentración de un compuesto agonista necesaria para obtener en 50% de la respuesta de reacción máxima, por ejemplo, un 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.

20 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
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5,79	5,25	0,313	1630	18,0
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6,17	5,6	0,397	1020	16,0
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	26,5	10,5	0,493	2440	54,0
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	8,43	32,4	0,959	2140	9,0
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	4,23	8,09	0,719	23,2	6,0
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	48,3	13,3	0,79	10000	61,0
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1,48	5,76	0,078	297	19,0
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1,39	2,89	0,055	467	25,0
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
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	2,4	0,33	0,078	420	31
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

ES 2 663 916 T3

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

Tabla 3C

Compuesto	CE50 hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	CE50 hMC5-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17,6	12,4	38,8	11,8
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0,619	2,98	0,109	0,189
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0,913	0,536	0,346	0,489

Compuesto	CE50 hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	CE50 hMC5-R
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0,231	18,4	0,782	0,153
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0,581	10,8	0,967	0,126
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0,413	9,32	0,824	0,307
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1,27	3,02	0,442	0,736
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	383	61,5	53,6	2842

Tabla 3D

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

Ejemplo 4: Estudios *in vivo*

- 5 Los compuestos de la presente memoria 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 ligados 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
Compuesto B	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂
Compuesto C	Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂
Compuesto D	D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂
Compuesto E	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂
Compuesto F	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂
Compuesto G	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂

Experimentos de alimentación agudos (en ayunas)

- 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. 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.

20 Experimentos de alimentación agudos (sin ayuno)

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

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 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 se presentan en las Figuras 2A y 2B, Figuras 3A y 3B y Figuras 4A y 4B.

Administración y uso

10 Los péptidos de esta divulgación 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 de la presente memoria y puede realizarse por métodos convencionales de intercambio de sales. Por consiguiente, la sal de TFA de un péptido de la presente memoria (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.

25 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 de esta memoria para inducir un efecto agonista pueden tener los mismos efectos y usos que la propia melanocortina.

30 Por consiguiente, en la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos uno de los compuestos de fórmula (I) en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 La dosificación de ingrediente activo en las composiciones de esta memoria 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 memoria 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.

40 Los compuestos de esta memoria 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.

45 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.

50 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.

55 Las preparaciones de acuerdo con esta memoria 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

5 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.

10 Además, un compuesto de esta memoria 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 Nº 5.672.659 enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y un poliéster. La Patente de Estados Unidos Nº 5.595.760 enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo en una forma gelificable. La Patente de Estados Unidos Nº 5.821.221 enseña composiciones de liberación sostenida
15 poliméricas que comprenden un agente bioactivo y quitosano. La Patente de Estados Unidos Nº 5.916.883 enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y ciclodextrina.

Listado de secuencias

20 <110> IPSEN PHARMA
<120> LIGANDOS DE RECEPTORES DE MELANOCORTINA
<130> P120298EP3
25 <141> 10-07-2006
<150> US 60/748850
<151> 09-12-2005
30 <150> US 60/697779
<151> 08-07-2005
<160> 61
35 <170> PatentIn versión 3.3
<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
40 <220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina
45 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)
50 <220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico
55 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = D-Phe
60 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = beta-Ala o ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

ES 2 663 916 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 1

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 2
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

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

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

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

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 6-aminohexanoico (Ahx) o 5-aminopentanoico (Apn)

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

<400> 2

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

<210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe

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

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

ES 2 663 916 T3

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c) modificado con acilo (Ac)

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = -acido 4-aminobutírico (Gaba)

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 5

25 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

35 <220>
 <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)

40 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 6

60 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 7
 <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)
 10
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 15
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala, beta-Ala, ácido 4-aminobutírico (Gaba), ácido alfa-aminoisobutírico (Aib) o Gly
 20
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 30
 <400> 7

Xaa	Cys	Xaa	His	Xaa	Arg	Trp	Cys
1				5			

 <210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 40
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)
 45
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = D-Cys
 55
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Ala, D-Ala, beta-Ala, ácido 4-aminobutírico (Gaba), ácido alfa-aminoisobutírico (Aib) o Gly
 60
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe

ES 2 663 916 T3

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

 <400> 8

 Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

 10 <210> 9
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

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

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

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

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

 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 9

 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5

 50 <210> 10
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

 <220>

ES 2 663 916 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

10

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = beta-ciclohexilAla (Cha) modificado con n-butanoilo

20

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

25

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

30

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

35

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

<400> 12

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

40

<210> 13
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

50

<220>
 <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)

55

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

60

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

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 13

Xaa Asp His Xaa Arg Xaa Ala Lys
 1 5

15 <210> 14
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

30 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = D-Ala, beta-Ala, ácido 4-aminobutírico (Gaba), ácido 7-aminoheptanoico (Aha) o ácido 5-aminopentanoico (Apn)

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 14

Xaa Asp His Xaa Arg Xaa Xaa Lys
 1 5

55 <210> 15
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <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

10

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

15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp

20

<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

25

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

30

<400> 15

Xaa	Cys	His	Xaa	Arg	Xaa	Xaa	Cys
1				5			

<210> 16
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

40

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

45

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

50

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

55

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)

60

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Trp, beta-(2-naftil)Ala (2-Nal) o beta-(1-naftil)Ala (1-Nal)

65

ES 2 663 916 T3

<223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 5 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 10 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 15 <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
 20 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 18
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys
 1 5
 25 <210> 19
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <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
 40 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 45 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 50 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 19
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5
 60 <210> 20
 <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)
 10
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 15
 <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)
 25
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 3-benzotienilAla (Bal)
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 35
 <400> 20
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys
 1 5
 <210> 21
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 45
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)
 60
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = homo-Arg (hArg)

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = beta-Ala

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 23

40 Xaa Cys His Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Thr
 1 5

<210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe

55 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-(Et)Tyr

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = Arg u homo-Arg (hArg)
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = beta-Ala
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 20

<400> 24

 Xaa Cys His Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Thr
 1 5

<210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
 35

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 40

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 45

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = 4,4'-bifenilAla (Bip)
 50

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = beta-Ala
 55

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cyz
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN

ES 2 663 916 T3

<400> 25

Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Thr
1 5

5 <210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina

15 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Phe

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

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

30 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = homo-Arg (hArg)

35 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = 4,4'-bifenilAla (Bip)

40 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = beta-Ala

45 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = D-Cys

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDACIÓN

<400> 26

Xaa Cys His Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
1 5

55 <210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>

<221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle

5

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

10

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

15

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 5-aminopentanoico (Apn)

20

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

25

<400> 27

Xaa	Cys	His	Xaa	Arg	Trp	Xaa	Cys
1				5			

<210> 28
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

35

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

40

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

45

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

50

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

55

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Trp o 3-benzotienilAla (Bal)

60

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

ES 2 663 916 T3

<400> 28

Xaa Asp Xaa His Xaa Arg Xaa Lys
1 5

<210> 29

<211> 8

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ligando de receptores de melanocortina

10

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(1)

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

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

20

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = D-Ala

25

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = D-Phe

30

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = penicilamina (Pen) o Cys

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> El extremo C es el ácido libre

40

<400> 29

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
1 5

<210> 30

<211> 8

45

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ligando de receptores de melanocortina

50

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(1)

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

55

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

60

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

ES 2 663 916 T3

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

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

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN

15 <400> 30

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

<210> 31
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

25 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

30 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

35 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)

40 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

45 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN

55 <400> 31

Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

<210> 32
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

ES 2 663 916 T3

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

5 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Cys o penicilamina (Pen)

20 <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)

30 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 32

40 **Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Xaa**
1 5

<210> 33
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

50 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Leu, beta-ciclohexilAla (Cha), Ile, Phe, Val o beta-(2-naftil)Ala (2-Nal), todos modificados con acilo (Ac)

55 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

60 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 10

<400> 33

 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

<210> 34
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 20

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle o Phe
 25

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 30

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 35

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 45

<400> 34

 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

<210> 35
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 55

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)
 60

<220>
 <221> DOMINIO

ES 2 663 916 T3

<222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

5 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = beta-(3-piridil)Ala (3-Pal)

10 <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)

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 35

25 Xaa Cys Xaa Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

<210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

35 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

40 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

45 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

50 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre

<400> 36

60 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

<210> 37
 <211> 8

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 10 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 15 <223> Cíclico

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 20 <223> Xaa = D-Trp

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

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

 <400> 37

 Xaa Cys His Phe Arg Xaa Xaa Cys
 1 5

 35 <210> 38
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 45 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 50 <223> Cíclico

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 55 <223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 60 <223> Xaa = Ala o beta-Ala

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)

ES 2 663 916 T3

<223> AMIDACIÓN

<400> 38

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
1 5

5 <210> 39
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina

15 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

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

25 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)

30 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba) o ácido 6-aminohexanoico (Ahx)

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDACIÓN

<400> 39

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
1 5

40 <210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina

50 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homo-Phe (hPhe) o beta-ciclohexilAla (cha), ambos modificados con acilo (Ac)

55 <220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico

60 <220>
<221> CARATERÍSTICA_MISC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)

ES 2 663 916 T3

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 5 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 10 <223> AMIDACIÓN

<400> 40

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 41
 <211> 8
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <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)
 30 <223> Cíclico

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 35 <223> Xaa = D-Phe

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 40 <223> Xaa = beta-Ala o ácido 5-aminopentanoico (Apn)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 45 <223> El extremo C es el ácido libre

<400> 41

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 42
 <211> 8
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 55 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 60 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

<220>

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

5

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

10

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 6-aminohexanoico (Ahx) o ácido 5-aminopentanoico (Apn)

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre

20

<400> 42

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

<210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

30

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe

35

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(9)
 <223> Cíclico

40

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

45

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

50

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

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9) es el ácido libre
 <223> El extremo C es el ácido libre

60

<400> 43

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa Thr
 1 5

<210> 44
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 10 <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)
 <220>
 15 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 20 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 25 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 <220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre
 <400> 44
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 35 1 5
 <210> 45
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 45 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)
 <220>
 50 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 55 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 60 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp
 <220>

ES 2 663 916 T3

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba), ácido 6-aminohexanoico (Ahx), beta-Ala o D-Ala

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre

10

<400> 45

Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Cys
1 5

<210> 46
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

20

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

25

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

30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)

40

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Trp, beta-(2-naftil)Ala (2-Nal), beta-(1-naftil)Ala (1-Nal) o 3-benzotienilalanina (Bal)

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre

50

<400> 46

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys
1 5

<210> 47
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

60

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)

<223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)
 <220>
 <221> DOMINIO
 5 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 10 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 15 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 20 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre
 <400> 47
 Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5
 30 <210> 48
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 40 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)
 <220>
 <221> DOMINIO
 45 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 50 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 55 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 60 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)
 <220>
 <221> MOD_RES

ES 2 663 916 T3

<222> (8)..(8)
 <223> El extremo C es el ácido libre

<400> 48

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa
 1 5

5 <210> 49
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> modificado con acilo (Ac)

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

25 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

30 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-beta-(2-naftil)Ala (D-2-Nal)

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN

40 <400> 49

Arg Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

45 <210> 50
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

55 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Arg o D-Arg, ambas modificadas con acilo (Ac)

60 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

60 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)

<223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 5 <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
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 25 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Arg o Arg, ambas modificadas con acilo (Ac)
 <220>
 <221> DOMINIO
 30 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 35 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 40 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 45 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = penicilamina (Pen)
 <220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 51
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5
 <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 5 <223> Xaa = D-Arg o Arg, ambas modificadas con acilo (Ac)

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 10 <223> Cíclico

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 15 <223> Xaa = D-Phe

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 20 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 25 <223> Xaa = penicilamina (Pen)

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

<400> 52

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa
1 5

<210> 53
 <211> 8
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 40

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 45 <223> Xaa = D-Arg o Arg, ambas modificadas con acilo (Ac)

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 50 <223> Cíclico

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 55 <223> Xaa = D-Phe

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

<400> 53

ES 2 663 916 T3

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Ala Lys
1 5

- 5 <210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- <220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina
- 10 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)
- 15 <220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(9)
<223> Cíclico
- 20 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = D-Ala
- 25 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Phe
- 30 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Gly, D-Ala, beta-Ala, ácido 4-aminobutírico (Gaba) o ácido 5-aminopentanoico (Apn)
- 35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDACIÓN
- 40 <400> 54

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Cys

- 45 <210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- <220>
<223> Ligando de receptores de melanocortina
- 50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con acilo (Ac)
- 55 <220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 5

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = Trp o beta-(2-naftil)alanina (2-Nal)
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 15

<400> 55

 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys
 1 5

<210> 56
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> modificado con acilo (Ac)
 30

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 35

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = D-Ala
 40

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 45

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = Trp o beta-(2-naftil)Ala (2-Nal)
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 55

<400> 56

 Cys Xaa His Xaa Arg xaa Ala Cys
 1 5

<210> 57
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

5 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(9)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

20 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe

25 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Ala, beta-Ala o ácido 4-aminobutírico (Gaba)

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN

35 <400> 57

Xaa	Cys	Xaa	His	Xaa	Arg	Trp	Xaa	Cys
1				5				

<210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina

45 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle modificado con acilo (Ac)

50 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(9)
 <223> Cíclico

55 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

60 <220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe

ES 2 663 916 T3

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 3-benzotienilAla (Bal)
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 10

<400> 58

 Xaa Asp Xaa His Xaa Arg Xaa Ala Lys
 1 5

<210> 59
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15

<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)
 25

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 30

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
 35

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 45

<400> 59

 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 60
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50

<220>
 <223> Ligando de receptores de melanocortina
 55

<220>
 <221> CARATERÍSTICA_MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = beta-ciclohexilAla (Cha) modificado con n-butililo
 60

<220>
 <221> DOMINIO

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



en donde

- 5 A³ es D-Ala;
 A¹ es D-Arg, Arg, hArg (homoarginina) o D-hArg;
 A² es Cys o Asp;
 A⁴ es His;
 A⁵ es D-Phe o D-2-Nal (D-β-(2-naftil)alanina);
- 10 A⁶ es Arg;
 A⁷ es Trp;
 A⁸ está suprimido, Ala o Gaba (ácido 4-aminobutírico);
 A⁹ es Cys, Pen (penicilamina) o Lys;
 A¹⁰ está suprimido;
- 15 en donde
 R¹ es -NH₂ o -OH; y
 R² y R³ son, independientemente de cada aparición: H; o acilo seleccionado de acilo(C₁-C₃₀), aril(C₁-C₃₀)acilo, acilo(C₁-C₃₀) sustituido, o aril(C₁-C₃₀)acilo sustituido;
 con la condición que
- 20 (I) cuando R² es acilo(C₁-C₃₀), aril(C₁-C₃₀)acilo, acilo(C₁-C₃₀) sustituido o arilo(C₁-C₃₀)acilo sustituido, entonces R³ es H;
 (II) cuando A² es Cys, entonces A⁹ es Cys o Pen; y
 (III) cuando A² es Asp, entonces A⁹ es Lys;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es un agonista del receptor de la melanocortina-4 selectivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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, 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, en el tratamiento de una enfermedad o afección médica metabólica acompañada de aumento de peso, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en obesidad, trastornos de la alimentación, Síndrome de Prader-Willi, diabetes, afecciones diabetológicas relacionadas y complicaciones de la diabetes tales como retinopatía
- 35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en la reducción de peso corporal.
- 40 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica metabólica acompañada de pérdida de peso donde dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en anorexia, bulimia, debilitamiento por SIDA, caquexia, caquexia cancerosa y debilitamiento en
- 45

ancianos delicados.

- 5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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
- 10 cáncer de piel, caquexia cancerosa, endometriosis, hemorragia uterina, disfunción sexual, disfunción eréctil, reducción de la respuesta sexual en mujeres, rechazo de trasplante de órganos, lesión de isquemia y reperfusión, heridas, lesión de médula espinal; pérdida de peso debida a un procedimiento médico seleccionado entre el grupo que consiste en quimioterapia, radioterapia, inmovilización temporal o permanente y diálisis; choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares, caquexia cardiaca, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, aumento de la tolerancia inmune, alergias, psoriasis, reducción de la pigmentación de la piel, acné, formación de queloides, ansiedad, depresión, disfunción de memoria, dolor neuropático, caquexia renal y natriuresis.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 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 comportamiento, percepción del dolor, neuroprotección y crecimiento de nervios, metabolismo óseo, formación de hueso y desarrollo óseo.
- 20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en la inhibición de consumo de alcohol, la reducción de consumo de alcohol, el tratamiento del alcoholismo o el tratamiento del abuso de alcohol.
- 25 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para inducir un efecto agonista o antagonista en un receptor de melanocortina en un sujeto que lo necesita, en donde dicho compuesto se administra al sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso para inducir un efecto agonista o antagonista de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho compuesto es un agonista del receptor de la melanocortina 4 selectivo.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso es disminuir la ingesta de alimentos.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de la diabetes, afecciones diabéticas relacionadas y complicaciones de la diabetes tales como retinopatía
- 35 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso de acuerdo con la reivindicación 13 en donde dicho uso es en el tratamiento de la diabetes.

Figura 1A

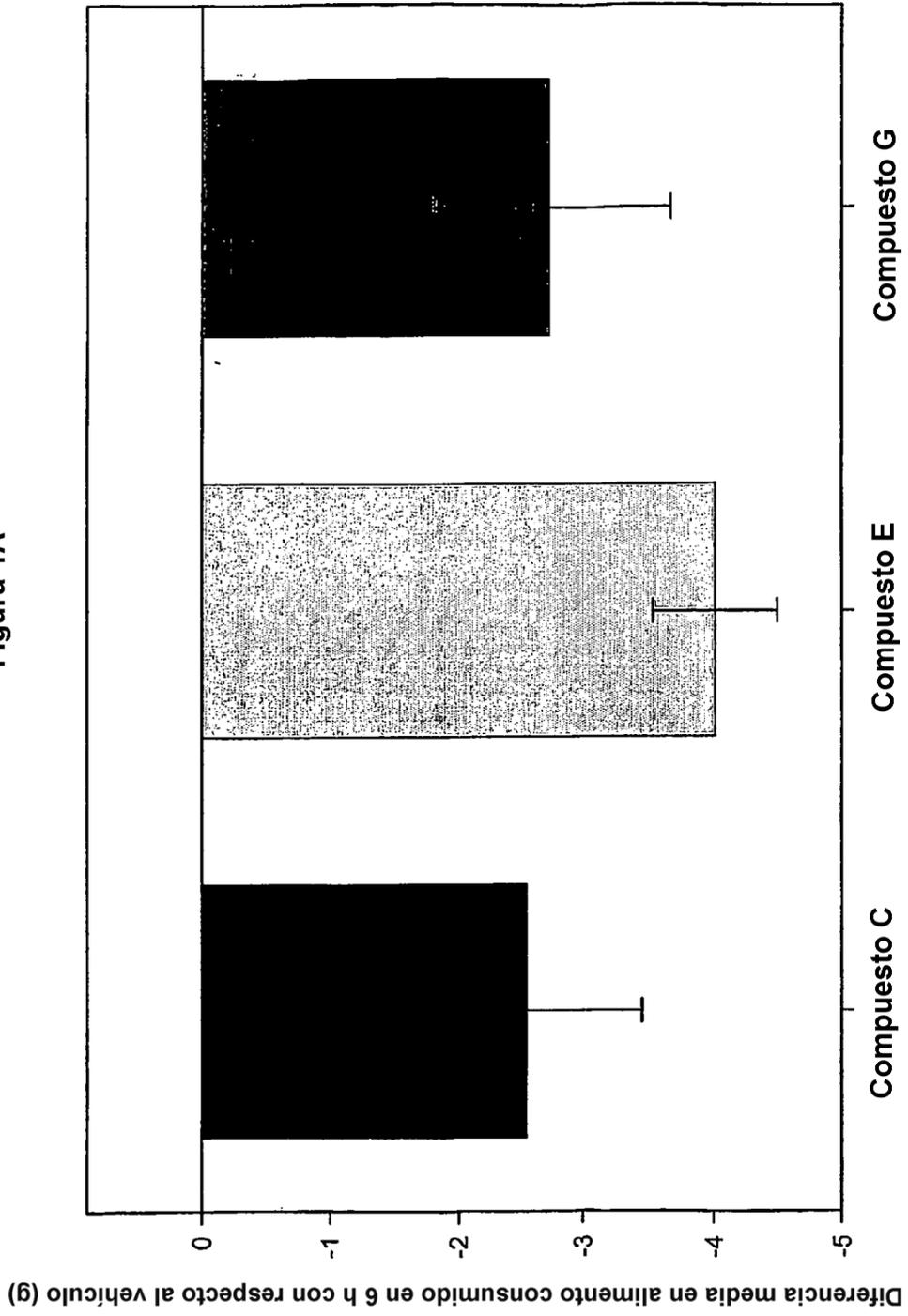


Figura 1B

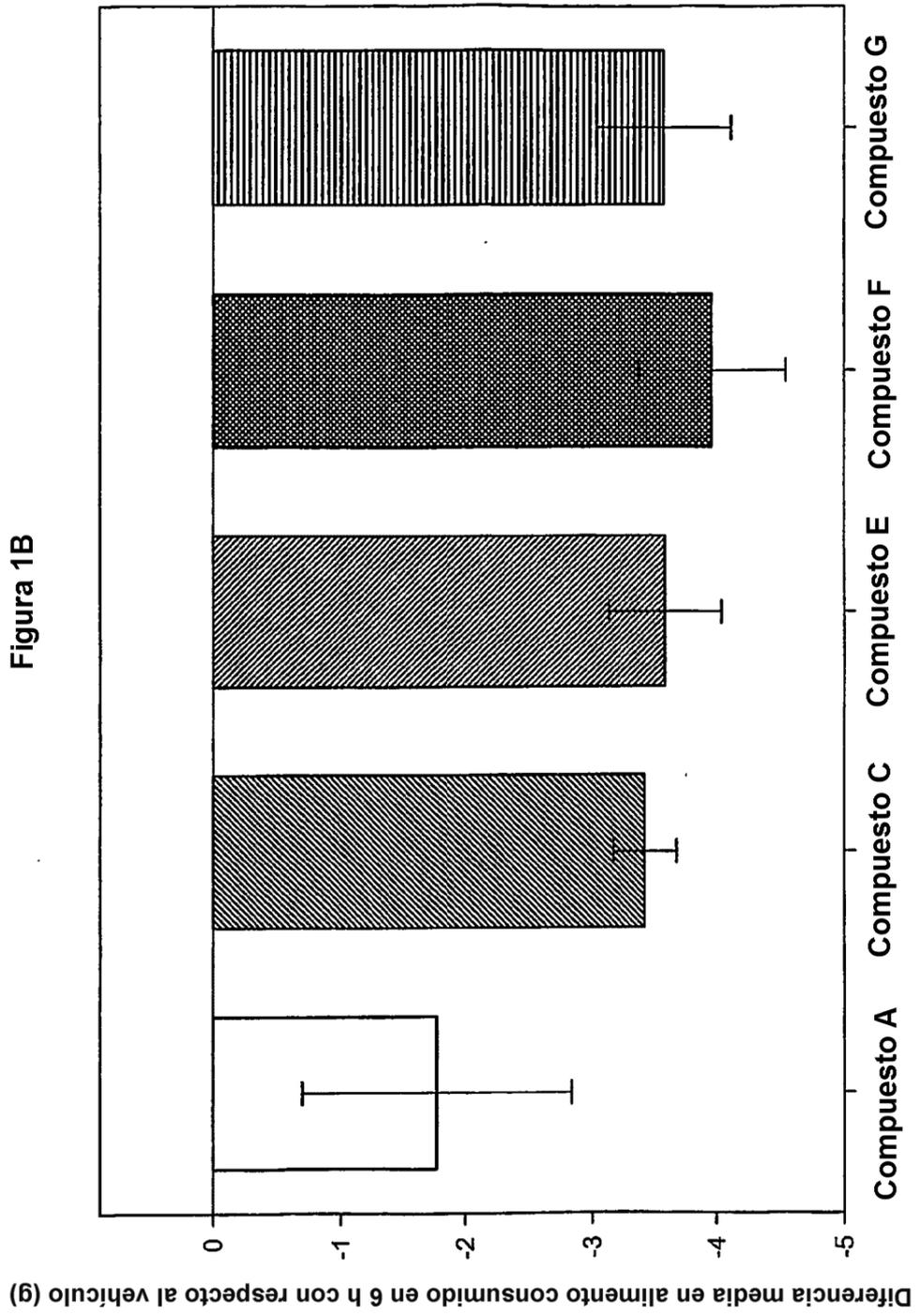


Figura 2A

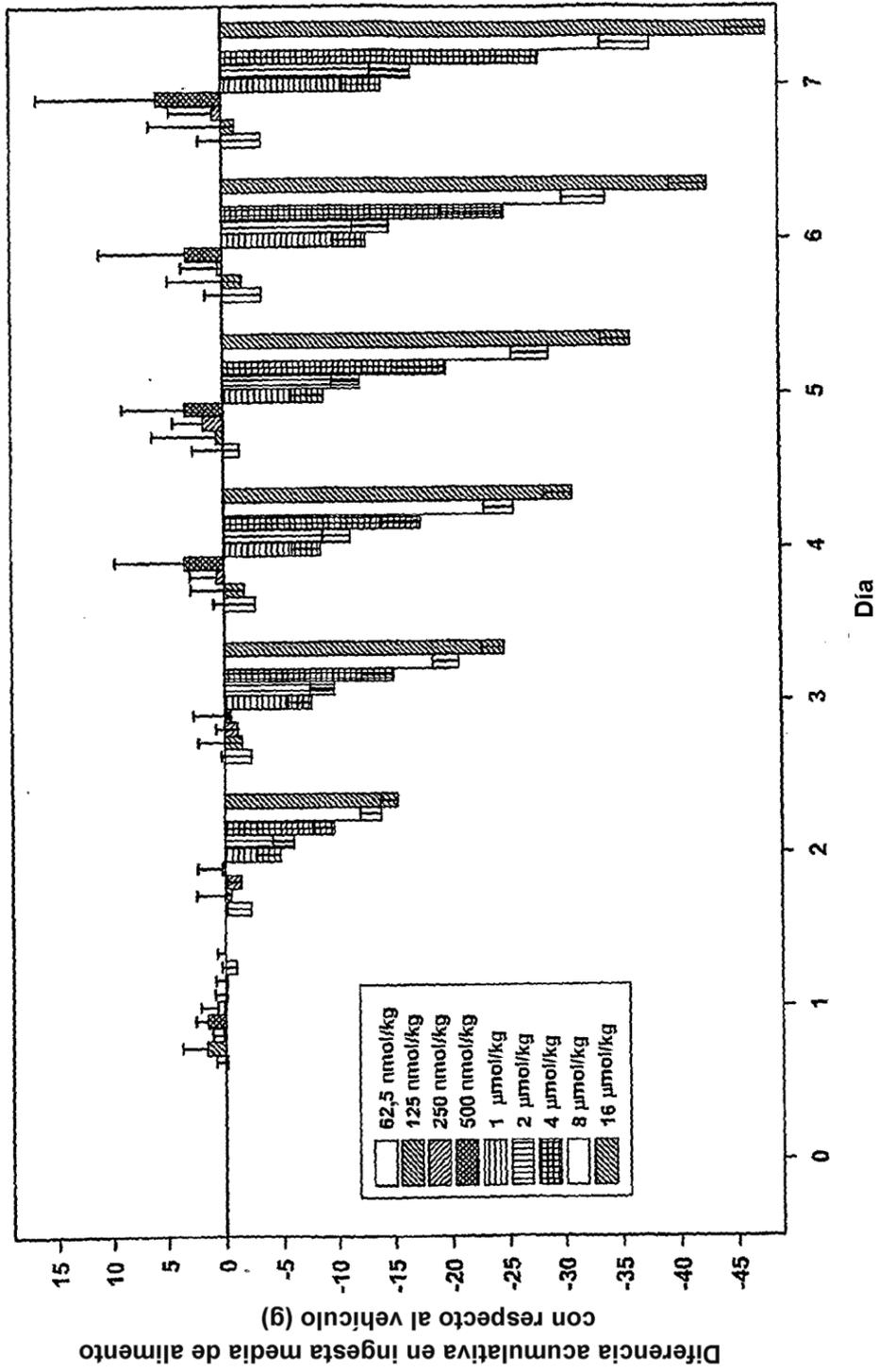


Figura 2B

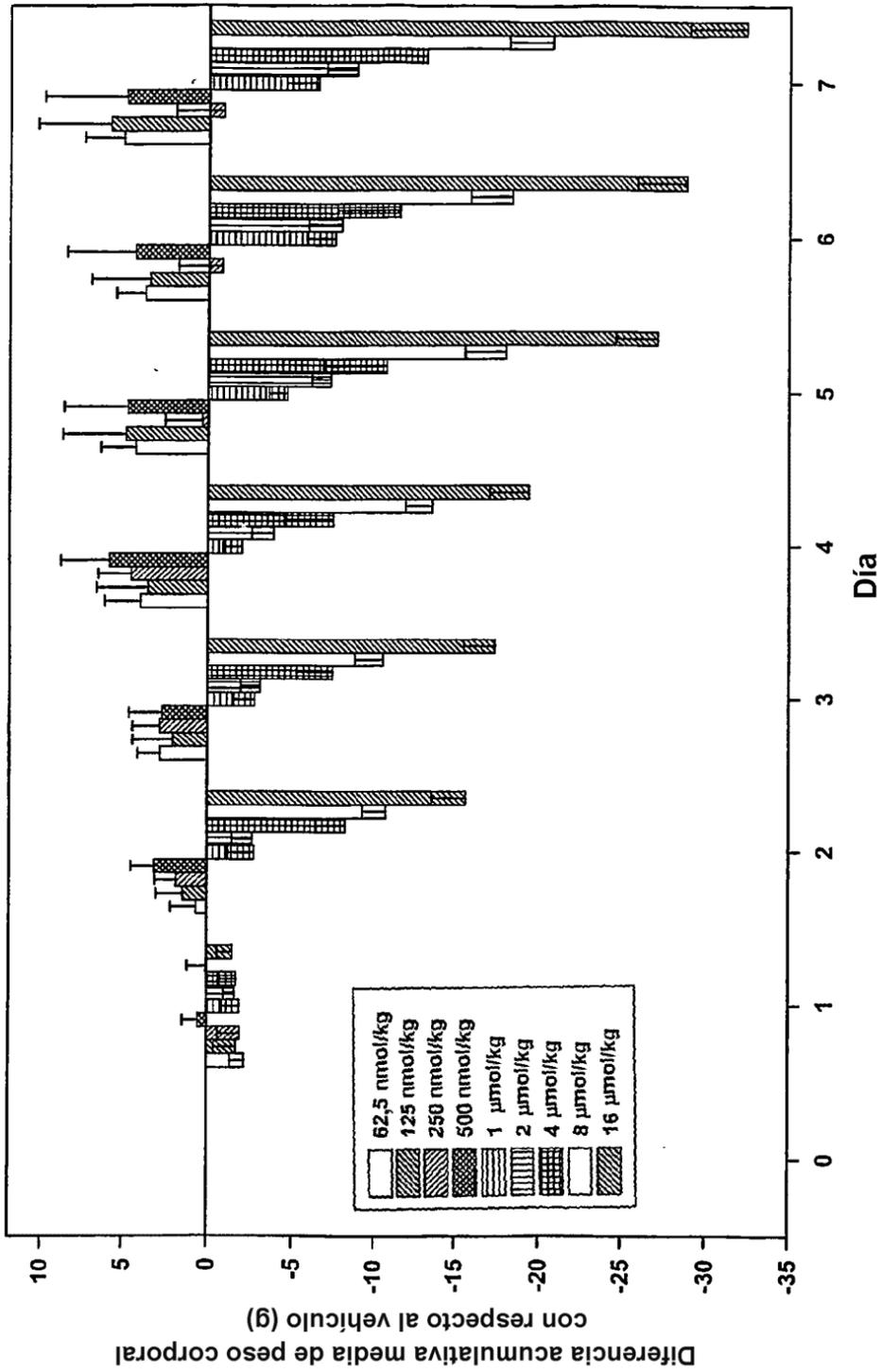


Figura 3A

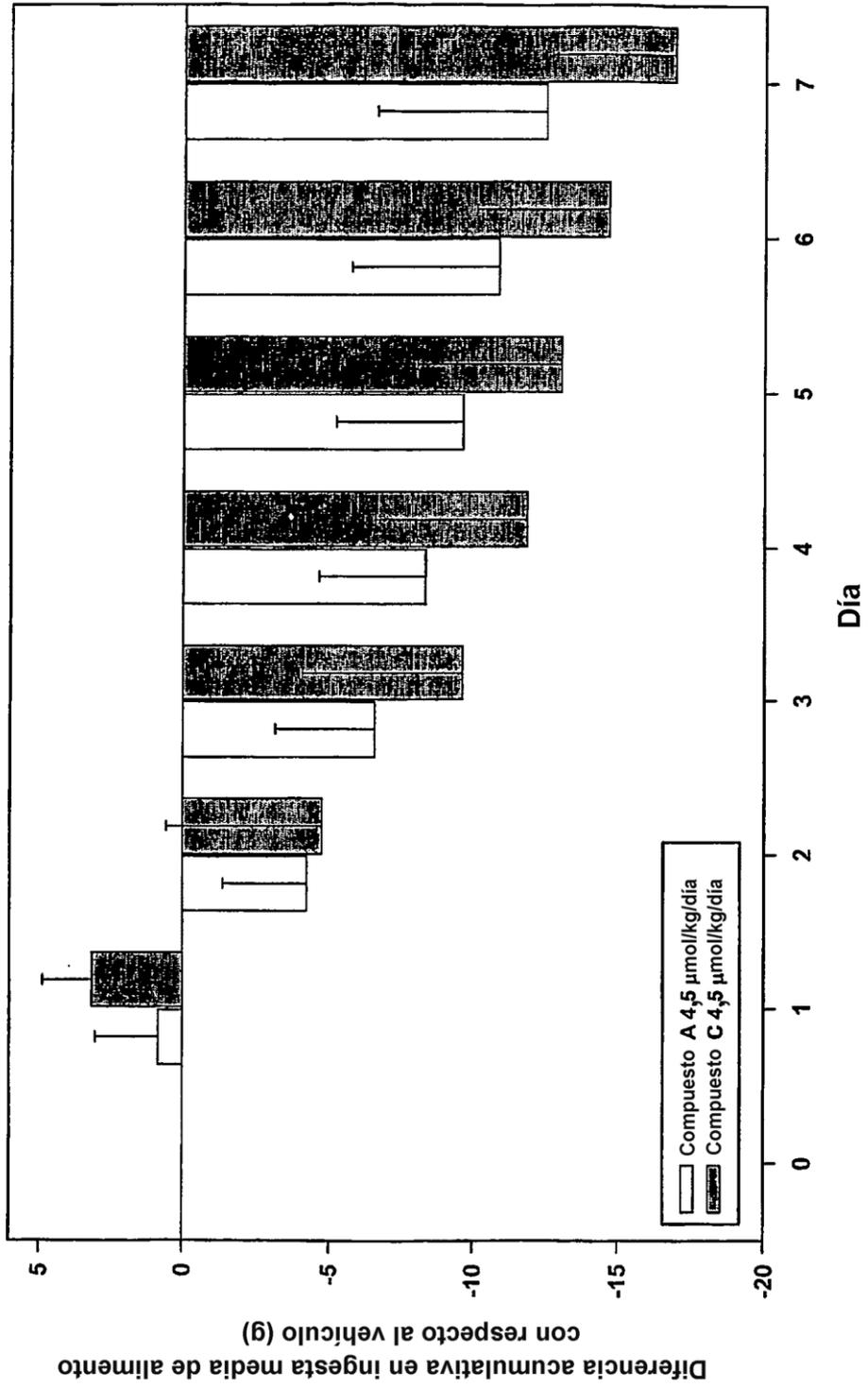


Figura 3B

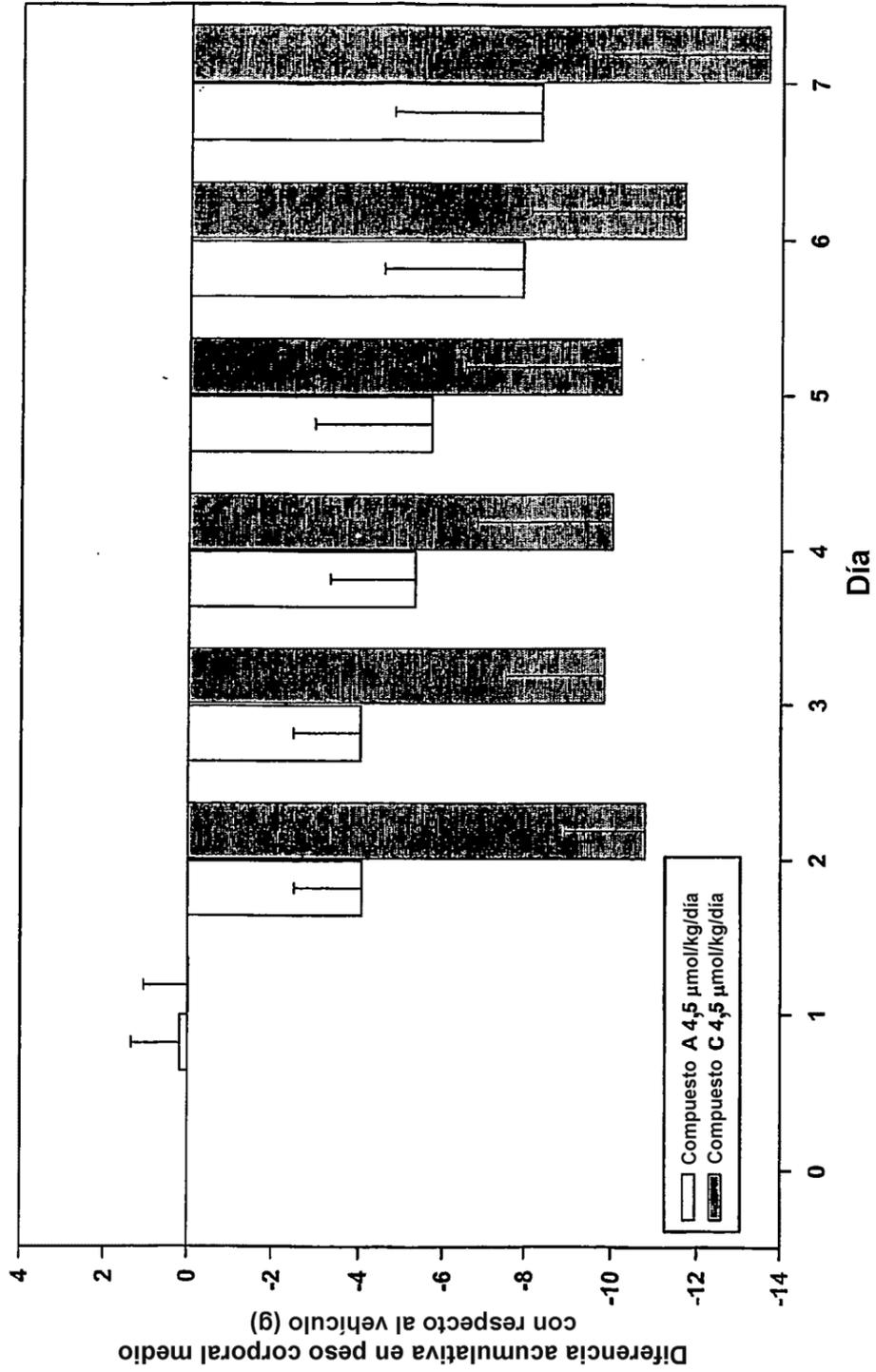


Figura 4A

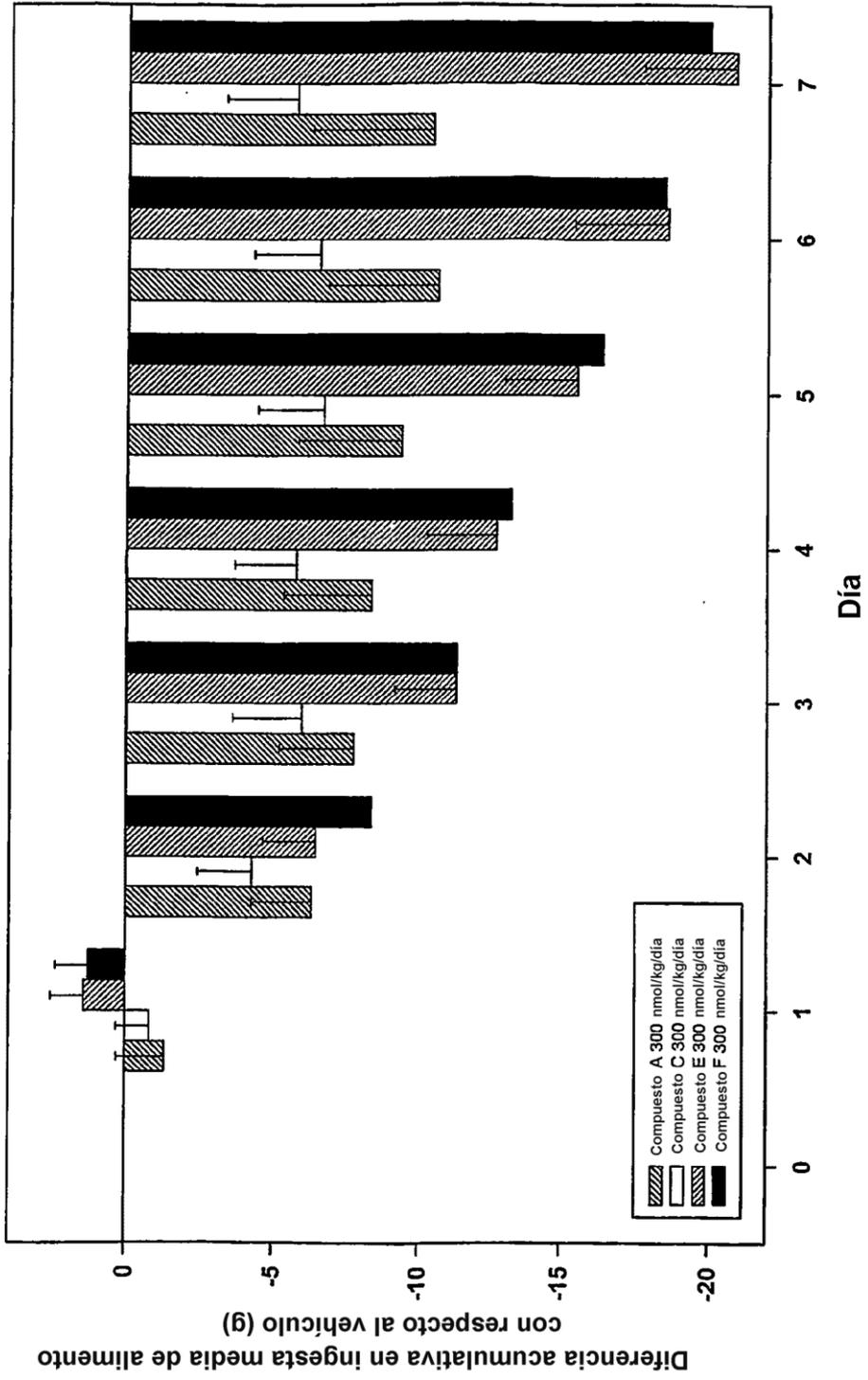


Figura 4B

