

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 761**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/54** (2006.01)

**A61K 38/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/028590**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14144260**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14719988 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2970388**

54 Título: **Composiciones de péptidos**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361790469 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**13.12.2018**

73 Titular/es:

**RHYTHM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
855 Boylston Street, 11th Floor  
Boston, MA 02116, US**

72 Inventor/es:

**SHARMA, SHUBH;  
VAN DER PLOEG, LEONARDUS H.T. y  
HENDERSON, BART**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 693 761 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

Composiciones de péptidos

5 **Antecedentes de la invención**

Los trastornos tales como la obesidad, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la diabetes aumentan enormemente los costes nacionales de sanidad, y pueden tener un grave impacto en la calidad de vida de los individuos afectados, de sus familias y de sus cuidadores. La incidencia de estos trastornos está aumentando, acercándose a proporciones epidémicas. Por consiguiente, existe la necesidad de composiciones y métodos para tratar estos trastornos.

El documento WO 2005/000339 (D8) describe agonistas peptídicos del receptor de la melanocortina-4 (MC4R), tales como ciertos hexapéptidos cíclicos que comprenden un resto de histidina, y sus usos.

El documento WO 2009/151383 (D12) describe péptidos cíclicos específicos del receptor de melanocortina usados para el tratamiento de la obesidad y otras enfermedades asociadas con la función del receptor de melanocortina.

El documento WO 2011/060355 (D15) describe un proceso para la síntesis de un análogo de melanocortina que es un heptapéptido cíclico.

Yan *et al* (D17) describen la identificación de nuevos análogos de hexapéptidos limitados por el disulfuro selectivos de MC4R.

25 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un polipéptido aislado seleccionado de: Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7); Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 8); Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2); Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 51); Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52); Ac-Arg-ciclo[Cys-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 57); Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 11); Ac-TzAla-ciclo[Cys-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 59); Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9); Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Tyr-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39); Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4); Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 15); Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 14); o Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 45), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un polipéptido de la invención para su uso en un método para tratar un trastorno que es sensible a la modulación de MC4R. Se describe la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un modulador de MC4R descrito en el presente documento. En un ejemplo particular, el trastorno sensible a la modulación de MC4R incluye diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, disfunción eréctil masculina, trastorno sexual femenino, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, trastornos de abuso de sustancias, incluyendo trastornos por alcoholismo, caquexia, inflamación y ansiedad.

Se divulgan compuestos y composiciones que poseen mayor selectividad y potencia hacia el MC4R y el receptor de la melanocortina-3 (MC3R) en comparación con el receptor de la melanocortina-1 (MC1R). Los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento pueden reducir o eliminar efectos secundarios no deseados tales como el aumento de los efectos en la presión arterial, el aumento de la frecuencia cardíaca, los efectos no deseados sobre la excitación sexual y el aumento de la pigmentación cutánea.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de la invención.

55 **Descripción detallada de la invención**

A continuación, se presenta una descripción de las realizaciones ilustrativas de la invención.

60 **Glosario**

La nomenclatura usada para definir los péptidos es la que se usa normalmente 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.

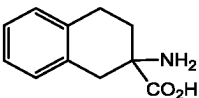
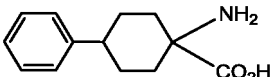
65 Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" incluye tanto un aminoácido natural como un aminoácido no natural. A menos que se indique otra cosa, todos los aminoácidos y sus restos encontrados en los

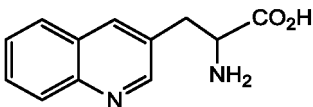
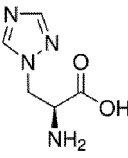
compuestos descritos en el presente documento pueden estar en la configuración D o L.

5 Los compuestos de la invención útiles para poner en práctica los métodos descritos en el presente documento pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, existen en una serie de formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros y las mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención. Los compuestos racémicos pueden separarse usando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral o resolverse para producir enantiómeros individuales usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y usarse para preparar compuestos quirales de la invención.

10 Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en una o más formas tautoméricas. Todos los tautómeros y las mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

15 Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención.

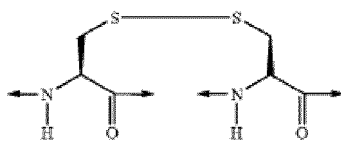
Símbolo	Significado
Abu	ácido $\alpha$ -aminobutírico
Ac	grupo acilo
Aib	ácido $\alpha$ -aminoisobutírico
Ala o A	alanina
Arg o R	arginina
Asn o N	asparagina
Asp o D	ácido aspártico
Atc	
	ácido 2-aminotetralin-2-carboxílico
Cha	$\beta$ -ciclohexilalanina
sChp	
	ácido 1-amino-4-fenilciclohexan-1-carboxílico
Cys o C	cisteína
hCys	homocisteína
Dbu	ácido 2,4-diaminobutírico
Dpr	ácido 2,3-diaminopropiónico
Gln o Q	glutamina
Glu o E	ácido glutámico
Gly o G	glicina
His o H	histidina
Hyp	hidroxiprolina
Ile o I	isoleucina
Leu o L	leucina
Lys o K	lisina
Met o M	metionina
1-Nal	(1-naftil)-alanina
2-Nal	(2-naftil)-alanina
Nle	norleucina
Orn	ornitina
Pen	penicilamina
Phe o F	fenilalanina
Pro o P	prolina

Símbolo	Significado
QAla	 <p>ácido quinolinilalanina o ácido 2-amino-3-(quinolin-3-il)propanoico</p>
Sar	sarcosina (N-metilglicina)
Ser o S	Serina
Tle	<i>terc</i> -leucina ( <i>terc</i> -butilglicina)
TzAla	 <p>3-(1,2,4-triazol-1-il)-L-Ala</p>
Thr o T	treonina
Trp o W	triptófano
Tyr o Y	tirosina
Val o V	valina
BHA	benzhidrilamina
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
But	butilo terciario
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DTT	ditiotreititol
Fmoc	fluorenilmetiloxicarbonilo
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
MCR4	receptor de la melanocortina-4
Mtt	4-metiltritilo
NMP	N-metilpirrolidona
OBu	butoxi terciario
OPip	2-fenilisopropilo
Pbf	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo
Trt	tritilo
TIS	triisopropilsilano
TFA	ácido trifluoroacético

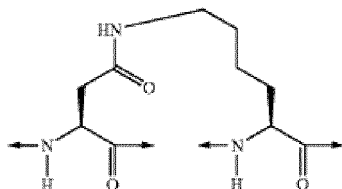
A menos que se indique otra cosa, todas las abreviaturas (por ejemplo, Ala) de aminoácidos de la presente divulgación se refieren a restos de aminoácidos, es decir, cadena de estructura de  $\text{-NH-C(R)(R')-CO-}$ , en la que cada R y R' es, independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (por ejemplo,  $\text{R=CH}_3$  y  $\text{R'=H}$  para Ala, o R y R' pueden unirse para formar un sistema anular).

La designación "Ac" o "NH<sub>2</sub>" del extremo de un polipéptido indica que el extremo correspondiente está acilado o amidado, respectivamente.

La expresión "un enlace covalente entre cadenas laterales de aminoácidos" significa que las cadenas laterales de los dos restos de aminoácidos en cuestión incluyen cada una un grupo funcional capaz de formar un enlace covalente entre sí. Los ejemplos de dichos enlaces incluyen puentes disulfuro formados por cadenas laterales Cys, hCys o Pen, y enlaces amida formados por un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos y un grupo carboxi de otra cadena lateral de aminoácidos, tales como, por ejemplo, Asp, Glu, Lys, Orn, Dbu o Dpr. En realizaciones ilustrativas, los aminoácidos pueden seleccionarse por pares para poder formar un enlace covalente entre sus respectivas cadenas laterales. Cuando se forma un enlace covalente entre las cadenas laterales de aminoácidos, el polipéptido se puede ciclar. Dicho polipéptido cíclico puede indicarse mediante una fórmula estructural o usando la notación corta "c()" o "ciclo()". Por ejemplo, "-c(Cys-Cys)-" o "-ciclo(Cys-Cys)-" denota la estructura:



mientras que "-c(Asp-Lys)-" o "-ciclo(Asp-Lys)-" denota la estructura:



5

"Alquilo", usado solo o como parte de un resto mayor tal como "hidroxialquilo", "alcoxialquilo", "alquilamina" se refiere a un grupo alifático saturado, lineal o ramificado, que tiene el número especificado de átomos de carbono, normalmente, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Más concretamente, el grupo alifático puede tener de 1 a 8, de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Este término se ilustra mediante grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo, y similares.

10

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

15 "Halógeno" o "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Ciano" se refiere al grupo -CN.

"Ph" se refiere a un grupo fenilo.

20

"Carbonilo" se refiere a un grupo -C(O)- divalente.

"Ariilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 18 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. El término "arilo" también incluye carbociclo/s aromático/s condensado/s a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, benzo[tf][1,3]dioxol, naftilo, fenantrenilo y similares.

25

"Arioxi" se refiere a un grupo -OAr, en el que O es un átomo de oxígeno y Ar es un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

30

"Aralquilo" se refiere a un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado por un resto arilo, tal como bencilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>fenilo, -CH(fenil)<sub>2</sub>, y similares.

"Heteroarilo" usado solo o como una parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" se refiere a un sistema anular heteroaromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 18 miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heteroarilo" también incluye uno o varios anillos heteroaromáticos condensados a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos concretos de grupos heteroarilo incluyen opcionalmente piridilo sustituido, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]-benzofuranilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, benzoimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-*b*]piridilo, pirido[3,2-*b*]piridilo, pirido[4,3-*b*]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo, benzoquinolilo y similares.

35

40

45

"Heteroaralquilo" se refiere a un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno en el alquilo reemplazado por un resto heteroarilo, tal como -CH<sub>2</sub>-piridinilo, -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo, y similares.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-R, en el que R es "alquilo", "cicloalquilo", "alqueno" o "alquinilo". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, etenoxi y similares.

50

"Hidroxialquilo" y "alcoxialquilo" son grupos alquilo sustituidos con hidroxilo y alcoxi, respectivamente.

"Amino" significa -NH<sub>2</sub>; "alquilamina" y "dialquilamina" significan -NHR y -NR<sub>2</sub>, respectivamente, en los que R es un

grupo alquilo. "Cicloalquilamina" y "dicroalquilamina" significan -NHR y -NR<sub>2</sub>, respectivamente, en los que R es un grupo cicloalquilo. "Cicloalquilalquilamina" significa -NHR, en el que R es un grupo cicloalquilalquilo. "[Cicloalquilalquil][alquil]amina" significa -N(R)<sub>2</sub>, en el que un R es cicloalquilalquilo y el otro R es alquilo.

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

10 Los sustituyentes adecuados para "alquilo", "arilo" o "heteroarilo", etc., son aquellos que formarán un compuesto estable de la invención. Los ejemplos de sustituyentes adecuados son aquellos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo (de 5 a 7 miembros), -NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -OCONH<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCON(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)CON(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(S)NH<sub>2</sub>, -N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(S)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(S)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(S)N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(S)N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OCONH-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CON(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(S)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>p</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>p</sub>N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OCO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)H o -CO<sub>2</sub>H. Más concretamente, los sustituyentes se seleccionan entre halógeno, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>). Dentro del marco de la presente invención, dicha "sustitución" también pretende englobar situaciones en las que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un átomo de deuterio. p es un número entero con un valor de 1 o 2.

25 Los sustituyentes adecuados de un Phe sustituido incluyen de uno a cinco sustituyentes en cualquier átomo de carbono aromático, seleccionándose los sustituyentes entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -OH, -CN, amina, -NO<sub>2</sub>, u -OCH<sub>3</sub>. Los ejemplos incluyen Phe(2'-F), Phe(2'-Cl), Phe(2'-Br), Phe(2'-I), Phe(2'-CN), Phe(2'-CH<sub>3</sub>), Phe(2'-OCH<sub>3</sub>), Phe(2'-CF<sub>3</sub>), Phe(2'-NO<sub>2</sub>), Phe(3'-F), Phe(3'-Cl), Phe(3'-Br), Phe(3'-I), Phe(3'-CN), Phe(3'-CH<sub>3</sub>), Phe(3'-OCH<sub>3</sub>), Phe(3'-CF<sub>3</sub>), Phe(3'-NO<sub>2</sub>), Phe(4'-F), Phe(4'-Cl), Phe(4'-Br), Phe(4'-I), Phe(4'-CN), Phe(4'-CH<sub>3</sub>), Phe(4'-OCH<sub>3</sub>), Phe(4'-CF<sub>3</sub>), Phe(4'-NO<sub>2</sub>), Phe(4'-t-Bu), Phe(2',4'-diF), Phe(2',4'-diCl), Phe(2',4'-diBr), Phe(2',4'-diI), Phe(2',4'-dil), Phe(2',4'-di-CN), Phe(2',4'-di-CH<sub>3</sub>), Phe(2',4'-di-OCH<sub>3</sub>), Phe(3',4'-diF), Phe(3',4'-diCl), Phe(3',4'-diBr), Phe(3',4'-diI), Phe(3',4'-di-CN), Phe(3',4'-di-CH<sub>3</sub>), Phe(3',4'-di-OCH<sub>3</sub>), Phe(3',5'-diF), Phe(3',5'-diCl), Phe(3',5'-diBr), Phe(3',5'-diI), Phe(3',5'-di-CN), Phe(3',5'-di-CH<sub>3</sub>), Phe(3',5'-di-OCH<sub>3</sub>) o Phe(3',4',5'-triF).

35 Los sustituyentes adecuados en una His sustituida incluyen de uno a tres sustituyentes en cualquier átomo sustituible del anillo, seleccionándose los sustituyentes entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -OH, -CN, amina, -NO<sub>2</sub>, bencilo o -OCH<sub>3</sub>. Los ejemplos incluyen 1-metil-histidina y 3-metil-histidina.

40 La designación "(aminoácido)<sub>n</sub>" significa que un aminoácido se repite n veces. Por ejemplo, la designación "(Pro)<sub>2</sub>" o "(Arg)<sub>3</sub>" significa que los restos de prolina o arginina se repiten, respectivamente, dos o tres veces.

45 En la presente invención, se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos polipeptídicos desvelados en el presente documento. Por ejemplo, una sal de ácido de un compuesto que contiene una amina u otro grupo básico puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, dando como resultado formas de sal aniónicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales aniónicas incluyen las sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietiyoduro y trifluoroacetato.

55 Las sales de los compuestos que contienen un grupo funcional ácido se pueden preparar mediante la reacción con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metal alcalino (especialmente sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-hidroxiethylamina, bis-(2-hidroxiethyl)amina, tri-(2-hidroxiethyl)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidoabietilamina, *N,N'*-bisdeshidoabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina.

60 Los compuestos desvelados pueden administrarse al sujeto junto con un vehículo farmacéutico aceptable como parte de una composición farmacéutica. La formulación del compuesto que se va a administrar variará de acuerdo con la vía de administración seleccionada (por ejemplo, solución, emulsión, cápsula). Los vehículos farmacéuticos adecuados pueden contener ingredientes inertes que no interactúan con el compuesto. Pueden emplearse técnicas de formulación farmacéutica convencionales, tales como las descritas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton, PA. Los vehículos farmacéuticos adecuados para la administración parenteral

incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina fisiológica, solución salina bacteriostática (solución salina que contiene aproximadamente el 0,9 % mg/ml de alcohol bencílico), solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, lactato de Ringer y similares. Los métodos para encapsular composiciones (tales como en el recubrimiento de gelatina dura o ciclodextrano) se conocen en la técnica (Baker, *et al.*, "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986).

Como se usa en el presente documento, la expresión "un trastorno sensible a la modulación del receptor de la melanocortina-4" se refiere a cualquier trastorno que pueda tratarse mediante la activación (agonización) o inhibición de MC4R. A continuación, se describirán en detalle ejemplos de dichos trastornos.

Como se usa en el presente documento, el término "modulador" se refiere a compuestos que interactúan con el receptor diana y afectan a su función biológica. Los ejemplos de moduladores incluyen agonistas completos, agonistas parciales, antagonistas neutros y agonistas inversos.

Como se usa en el presente documento, el término "agonista" se refiere a cualquier compuesto químico, ya sea natural o sintético, que, al interactuar con (por ejemplo, unirse a) su diana, en el presente documento, MC4R, eleva la actividad de señalización de MC4R por encima de su nivel basal. Un agonista puede ser un superagonista (es decir, un compuesto que es capaz de producir una respuesta máxima superior a la del agonista endógeno hacia el receptor diana, y por lo tanto, tiene una eficacia superior al 100 %), un agonista completo (es decir, un compuesto que genera una respuesta máxima tras la ocupación y activación del receptor) o un agonista parcial (es decir, un compuesto que puede activar los receptores, pero que no puede generar la respuesta máxima del sistema receptor). A continuación, se describirán en detalle ejemplos de agonistas de MC4R.

Como se usa en el presente documento, el término "antagonista" se refiere a cualquier compuesto químico que, al interactuar con (por ejemplo, unirse a) su diana, en el presente documento, MC4R, bloquea, de una manera dependiente de la dosis, la actividad de señalización de un compuesto agonista con el MC4R.

Como se usa en el presente documento, el término "agonista inverso" se refiere a cualquier compuesto químico que, al interactuar con (por ejemplo, unirse a) su diana, en el presente documento, MC4R, disminuye, de una manera dependiente de la dosis, el nivel basal de la actividad de señalización del MC4R.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un agente terapéutico o una combinación de agentes terapéuticos que es terapéutica o profilácticamente suficiente para tratar el trastorno diana. Los ejemplos de cantidades eficaces normalmente varían entre aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal. Un intervalo ilustrativo es de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 500 mg/kg. Por ejemplo, la cantidad eficaz puede variar de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. En otros ejemplos, el intervalo puede ser de aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg. En otros ejemplos más, las cantidades eficaces varían de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a 50 mg/kg de peso corporal, o de 0,01 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un mamífero, preferentemente, un ser humano, pero también puede significar un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

Como se usa en el presente documento, la expresión "segundo agente" incluye cualquier principio farmacéutico activo (API) que, en combinación con un péptido descrito en el presente documento, potencia el efecto terapéutico producido por un péptido descrito en el presente documento solo o muestra sinergia con un péptido descrito en el presente documento (es decir, muestra un efecto combinado que es superior al efecto aditivo). Como se usa en el presente documento, "un efecto terapéutico potenciado" incluye un perfil terapéutico mejorado distinto de la sinergia. Los ejemplos de efectos terapéuticos mejorados incluyen una dosis eficaz reducida de un péptido descrito en el presente documento, una ventana terapéutica prolongada de un péptido descrito en el presente documento, etc. Se pueden administrar uno o más segundos agentes. A continuación, se describirán detalladamente los ejemplos de segundos agentes.

Un segundo agente puede administrarse antes, simultáneamente con o después de la administración de un péptido descrito en el presente documento. Por consiguiente, un péptido descrito en el presente documento y un segundo agente pueden administrarse juntos en una sola formulación o pueden administrarse en formulaciones separadas, por ejemplo, de forma simultánea o secuencial. Por ejemplo, si un péptido descrito en el presente documento y un segundo agente se administran secuencialmente en composiciones separadas, un péptido descrito en el presente documento puede administrarse antes o después de un segundo agente terapéutico. Además, un péptido descrito en el presente documento y un segundo agente pueden o no administrarse en pautas posológicas similares. Por ejemplo, un péptido descrito en el presente documento y un segundo agente terapéutico pueden tener semividas diferentes y/o actuar en diferentes escalas de tiempo, de manera que un péptido descrito en el presente documento se administre con mayor frecuencia que el segundo agente terapéutico o viceversa. Finalmente, un péptido descrito en el presente documento

puede ir seguido de un segundo agente, que mejore aún más la eficacia terapéutica, como resultado de la aplicación consecutiva de ambos agentes terapéuticos. Un péptido descrito en el presente documento o un segundo agente pueden administrarse de forma aguda o crónica.

- 5 Se puede lograr una cantidad eficaz en los métodos o las composiciones administrando conjuntamente una primera cantidad de un compuesto que tenga una actividad moduladora de MC4R o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda cantidad de al menos un segundo agente. En un caso, un péptido descrito en el presente documento y un segundo agente se administran cada uno en una cantidad eficaz respectiva (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente eficaz si se administrara sola). En otro caso, un péptido descrito en el presente documento y un segundo agente se administran cada uno en una cantidad que por sí sola no proporciona un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). En otro caso más, un péptido descrito en el presente documento puede administrarse en una cantidad eficaz, mientras que el segundo agente se administra en una dosis subterapéutica. En otro caso más, un péptido descrito en el presente documento puede administrarse a una dosis subterapéutica, mientras que el segundo agente se administra en una cantidad eficaz. Una combinación de un péptido descrito en el presente documento y un segundo agente presenta un efecto terapéutico potenciado o una sinergia en comparación con un péptido descrito en el presente documento o un segundo agente solo.

La presencia de un efecto sinérgico se puede determinar usando métodos adecuados para evaluar la interacción del fármaco. Los métodos adecuados incluyen, por ejemplo, la ecuación de Sigmoid-Emax (Holford, N. H. G. y Scheiner, L. B., *Clin. Pharmacokinet.* 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S. y Muischnek, H., *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 114: 313-326 (1926)) y la ecuación de efecto de la mediana (Chou, T. C. y Talalay, P., *Adv. Enzyme Regul.* 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación referida anteriormente se puede aplicar con los datos experimentales para generar el gráfico correspondiente para contribuir a la evaluación de los efectos de la combinación de fármacos. Los correspondientes gráficos asociados a las ecuaciones referidas anteriormente son la curva de concentración-efecto, curva de isoblograma y la curva de índice de combinación, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, "tratar" incluye lograr, retrasar, parcial o sustancialmente, inhibir o prevenir la progresión de las indicaciones clínicas relacionadas con el trastorno diana. Por ejemplo, "tratar" incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: la reducción parcial o total del peso corporal (medido, por ejemplo, según el índice de masa corporal, IMC); la mejora de un síntoma o indicador clínico asociado con la obesidad, tal como la diabetes de tipo II, afección prediabética, nivel de hemoglobina en sangre A1C (Hb1Ac) superior al 6 %, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, insensibilidad a la insulina, intolerancia a la glucosa, etc.; retraso, inhibición o prevención de la progresión de la obesidad y de la indicación relacionada con la obesidad; retraso parcial o total, inhibición o prevención de la aparición o del desarrollo de la obesidad o de la indicación relacionada con la obesidad. El retraso, la inhibición o la prevención de la progresión de la obesidad incluyen, por ejemplo, el retraso, la inhibición o la prevención de la progresión de un sujeto que tiene un peso normal a la obesidad. El término "tratar" incluye además reducir parcial o totalmente el riesgo de enfermedad arterial coronaria, apoplejía y diabetes (por ejemplo, de tipo 2) asociadas con el síndrome metabólico, así como mejorar un síntoma clínico o signos clínicos del síndrome metabólico asociados con el síndrome metabólico, tales como uno cualquiera o más de los cinco indicadores mencionados anteriormente. Por ejemplo, el término "tratar" incluye retrasar, inhibir o prevenir la progresión de los parámetros asociados con el síndrome metabólico, incluyendo la resistencia a la insulina, el aclaramiento de la glucosa y los parámetros de la enfermedad cardiovascular, incluyendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial, enfermedad de las articulaciones, inflamación, apnea del sueño, atracones y otros trastornos de la alimentación como la bulimia, la terapia de apoyo para la cirugía de pérdida de peso y la terapia de apoyo para perder peso antes de la cirugía ortopédica. "Tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento antes de la aparición de los síntomas clínicos de un trastorno diana para prevenir, inhibir o reducir su aparición.

#### Trastorno sensible a la modulación del MC4R

50 Los ejemplos de trastornos sensibles a la modulación de MC4R incluyen enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como inflamación general, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación cerebral, sepsis y choque séptico; enfermedades con un componente autoinmunitario tales como la artritis reumatoide, la artritis gotosa y la esclerosis múltiple; enfermedades metabólicas y afecciones médicas acompañadas del aumento de peso, tales como obesidad, trastornos de la alimentación y síndrome de Prader-Willi; enfermedades metabólicas y afecciones médicas acompañadas de pérdida de peso, tales como anorexia, bulimia, desgaste por SIDA, caquexia, caquexia por cáncer y desgaste en ancianos débiles; diabetes, y afecciones relacionadas con la diabetes y complicaciones de la diabetes, tales como retinopatía; proliferación neoplásica tal como cáncer de piel y cáncer de próstata; afecciones médicas reproductivas o sexuales tales como endometriosis y hemorragia uterina en la mujer, disfunción sexual, disfunción eréctil y disminución de la respuesta sexual en la mujer; enfermedades o afecciones debidas al tratamiento del o acceso al organismo, tales como el rechazo del trasplante de órgano, lesión por isquemia y reperfusión, tratamiento de la lesión de la médula espinal y la aceleración de la curación de las heridas, así como la pérdida de peso causada por la quimioterapia, radioterapia, inmovilización temporal o permanente, o diálisis; enfermedades o afecciones cardiovasculares tales como choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares y caquexia cardíaca; enfermedades o afecciones pulmonares tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y fibrosis pulmonar; para potenciar la tolerancia inmunitaria y combatir los ataques al sistema inmunitario, tales como los relacionados con ciertas alergias o el rechazo



- de trasplante de órgano; tratamiento de enfermedades y afecciones dermatológicas tales como psoriasis, agotamiento de la pigmentación de la piel, acné, formación de queloides y cáncer de piel; afecciones y trastornos del comportamiento, del sistema nervioso central o neuronales, tales como ansiedad, depresión, memoria y disfunción de la memoria, modulación de la percepción del dolor y tratamiento del dolor neuropático; afecciones y enfermedades asociadas con el consumo de alcohol, abuso del alcohol y/o alcoholismo; y afecciones o enfermedades renales, tales como el tratamiento de la caquexia renal o la natriuresis. Otros ejemplos adicionales incluyen actividades normalizadoras u homeostáticas en un sujeto, incluyendo la liberación de tiroxina, la síntesis y liberación de aldosterona, la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el tono vascular, el flujo arterial cerebral, los niveles de glucosa en sangre, el metabolismo óseo, la formación o el desarrollo óseo, el peso de los ovarios, el desarrollo de la placenta, la secreción de prolactina y FSH, el crecimiento fetal intrauterino, el parto, la espermatogénesis, la secreción de sebo y feromonas, la neuroprotección y el crecimiento nervioso, así como modulación de la motivación, del aprendizaje y de otras conductas. Otros ejemplos incluyen atracones, bulimia u otros trastornos de la alimentación.
- 15 Los trastornos sensibles a la modulación del receptor MC4R pueden ser diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular o desequilibrio de lipoproteína de baja densidad/lipoproteína de alta densidad/triglicéridos, enfermedad del hígado graso no alcohólico y trastornos de abuso de sustancias.
- 20 Los trastornos sensibles a la modulación del receptor MC4R pueden ser diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

*Obesidad*

- 25 Como se usa en el presente documento, el término "obeso" se refiere a un sujeto que tiene un índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 30 kg/m<sup>2</sup> o superior, por ejemplo, un IMC de 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 kg/m<sup>2</sup> o superior. En realizaciones particulares, un sujeto obeso tiene un IMC dentro de los intervalos definidos como "obeso" por el Centro para el Control de Enfermedades. Véase, URL <http://www.cdc.gov/obesity/defining.html>, última consulta el 28 de octubre de 2011. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un adulto que tiene un IMC >= 30,0 kg/m<sup>2</sup> es obeso.

*Diabetes y trastornos relacionados*

- 35 Los sujetos que se van a tratar mediante los métodos descritos pueden tener o tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos relacionados con la diabetes. "Trastornos relacionados con la diabetes" se refiere a la diabetes (que incluye el tipo 1 (OMIM 222100) y el tipo 2 (OMIM 125853)), la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.

- 40 El sujeto que se va a tratar puede tener diabetes (tipo 1 o tipo 2), resistencia a la insulina o síndrome metabólico. El trastorno puede ser diabetes, por ejemplo, diabetes de tipo 2. El sujeto puede tener o está en mayor riesgo de desarrollar, diabetes de tipo 2 según lo definido por la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de la Diabetes en "Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia", publicado en 2006. Un sujeto diabético puede presentar una glucosa plasmática en ayunas de >= 126 mg/dl o una glucosa plasmática a las 2 horas (2 horas después de la administración oral de 75 glucosa) >= 200 mg/dl. Un sujeto diabético o prediabético puede presentar niveles elevados de hemoglobina glucosilada, por ejemplo, superiores al 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,8, 6,0, 6,2, 6,4, 6,6, 6,8, 7,0, 7,2, 7,4, 7,6 %, o más de hemoglobina total. Un sujeto diabético o prediabético puede ser identificado o caracterizado además por polimorfismos genéticos (incluyendo, por ejemplo, polimorfismos que conducen a niveles de expresión alterados, por ejemplo, niveles de expresión elevados o reducidos y/o variaciones en secuencias codificantes) en o cerca de uno o más de los genes de la siguiente Tabla 1:

50

Tabla 1

Localización	Gen/locus	N.º de OMIM	Localización	Gen/locus	N.º de OMIM
2q24.1	GPD2	138430	11p15.1	ABCC8	600509
2q31.3	NEUROD1	601724	11p11.2	MAPK8IP1	604641
2q36.3	IRS1	147545	12q24.31	HNF1A	142410
3p25.2	PPARG	601487	13q12.2	IPF1	600733
3q27.2	IGF2BP2	608289	13q34	IRS2	600797
4p16.1	WFS1	606201	15q21.3	LIPC	151670
5q34-q35.2	NIDDM4	608036	17p13.1	SLC2A4	138190
6p22.3	CDKAL1	611259	17q12	HNF1B	189907
6p21.31	HMGA1	600701	17q25.3	GCGR	138033
6q23.2	ENPP1	173335	19p13.2	RETN	605565
7p13	GCK	138079	19p13.2	RETN	605565

Localización	Gen/locus	N.º de OMIM	Localización	Gen/locus	N.º de OMIM
7q32.1	PAX4	167413	19q 13.2	AKT2	164731
8q24.11	SLC30A8	611145	20q12-q13.1	NIDDM3	603694
10q25.2-q25.3	TCF7L2	602228	20q13.12	HNF4A	600281
11p15.1	KCNJ11	600937	20q13.13	PTPN1	176885

Los genes adicionales que se pueden usar para identificar o caracterizar mejor a los sujetos que se van a tratar mediante los métodos descritos incluyen FTO (OMIM 610966), JAZF1 (OMIM 606246) y HHEX (OMIM 604420).

- 5 Un sujeto que se va a tratar mediante los métodos descritos puede tener diabetes de tipo I. Un sujeto con diabetes de tipo I se caracteriza en virtud de un ensayo del péptido C, por ejemplo, niveles de péptido C en ayunas inferiores a aproximadamente 1,0 nmol/l, por ejemplo, inferiores a 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4 nmol/l, o inferiores, por ejemplo, inferiores a 0,33, 0,25, 0,2 o 0,1 nmol/l. Los niveles de péptido C se miden tras la exposición oral a la glucosa (2 horas después de la administración oral de 75 g de glucosa) y se detecta un aumento inferior a 0,54 nmol/l, por ejemplo, inferior a 0,50, 0,45, 0,40, 0,35, 0,30, 0,25, 0,20, 0,15 o 0,10 nmol/l. La glucosa en ayunas alterada (110-125 mg/dl) o la tolerancia a la glucosa alterada (glucosa a las 2 h tras la exposición de 75 g: 140-199 mg/dl) pueden usarse para identificar o caracterizar mejor la función reducida de las células beta en los sujetos con diabetes de tipo 1. Los diabéticos de tipo 1 pueden identificarse o caracterizarse mejor por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de células de los islotes y/o insulina, por ejemplo, autoanticuerpos dirigidos a 65 kDa de GAD (OMIM 138275) y/o molécula IA-2 relacionada con la fosfatasa.

#### *Resistencia a la insulina*

- 20 En algunos casos, el trastorno es la "resistencia a la insulina", que puede identificarse mediante cualquier medio conocido en la técnica, y se caracteriza por una capacidad reducida de la insulina para disminuir los niveles de glucosa en sangre. La resistencia a la insulina puede identificarse o caracterizarse mejor por la presencia de uno o más polimorfismos (incluyendo, por ejemplo, polimorfismos que conducen a niveles de expresión alterados, por ejemplo, niveles de expresión elevados o reducidos, así como variantes de secuencia codificante de productos génicos, tales como proteínas) en uno o más de los siguientes genes: RETN, PTPN1, TCF1 (OMIM 142410; véase, por ejemplo, polimorfismo 0011), PPP1R3A (OMIM 600917; véase, por ejemplo, polimorfismos 0001, 0003), PTPN1 (OMIM 176885; véase, por ejemplo, polimorfismo 0001), ENPP1 (OMIM 173335; véase, por ejemplo, polimorfismo 0006), IRS1 (OMIM 147545; véase, por ejemplo, polimorfismo 0002), EPHX2 (OMIM 132811; véase, por ejemplo, polimorfismo 0001), leptina (OMIM 164160; véase, por ejemplo, polimorfismos 0001 y 0002), receptor de leptina (OMIM 601007, véase, por ejemplo, polimorfismos 0001, 0002, 0004 y 0005) o el receptor de insulina (INSR, OMIM 147670, véase, por ejemplo, polimorfismo 0001-0037).

#### *Síndrome metabólico*

- 35 En algunos casos, el trastorno es el síndrome metabólico. Como se usa en el presente documento, la expresión "síndrome metabólico" se refiere a un grupo de síntomas que ocurren juntos y aumentan el riesgo de la enfermedad arterial coronaria, apoplejía y diabetes de tipo 2. De acuerdo la Asociación Americana del Corazón y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, el síndrome metabólico también conocido como Síndrome X) está presente si un sujeto tiene tres o más de los siguientes signos:

- 40 1) presión arterial igual o superior a 130/85 mmHg;  
 2) azúcar en sangre en ayunas (glucosa) igual o superior a 100 mg/dl;  
 3) perímetro de la cintura (longitud alrededor de la cintura):
- 45 - varones: 101,6 cm (40 pulgadas) o más;  
 - mujeres: 88,9 cm (35 pulgadas) o más;
- 4) colesterol HDL bajo:
- 50 - varones - inferior a 40 mg/dl;  
 - mujeres- inferior a 50 mg/dl;
- 5) triglicéridos igual o superior a 150 mg/dl.

- 55 El síndrome metabólico se puede diagnosticar midiendo la presión arterial del sujeto, el nivel de glucosa en sangre, el nivel de colesterol HDL, el nivel de colesterol LDL, el nivel de colesterol total y el nivel de triglicéridos.

En algunos casos, el sujeto tiene obesidad central (perímetro de la cintura  $\geq$  80 cm para las mujeres;  $\geq$  90 cm para los varones asiáticos, incluyendo las etnias centroamericanas y sudamericanas, y  $\geq$  94 cm para todos los demás varones), IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados ( $\geq$  150 mg/dl, o tratamiento específico para esta anomalía lipídica),

colesterol HDL reducido (< 40 mg/dl en varones, < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico para esta anomalía lipídica), presión arterial elevada (PAS  $\geq$  130 mmHg o PAD  $\geq$  85 mmHg o tratamiento de la hipertensión diagnosticada previamente) o glucosa plasmática elevada en ayunas (GPA  $\geq$  100 mg/dl o diagnóstico de diabetes de tipo 2 previo), incluyendo combinaciones de los mismos. El sujeto que se va a tratar mediante los métodos descritos puede tener o tiene un mayor riesgo de padecer síndrome metabólico, según lo definido por la Federación Internacional de la Diabetes en "The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome", publicado en 2006, es decir, el sujeto tiene una obesidad central (como se ha descrito anteriormente y/o un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) Y dos cualquiera de entre triglicéridos elevados, colesterol HDL reducido, presión arterial elevada o glucosa plasmática en ayunas elevada. En algunos casos, el síndrome metabólico se caracteriza, o se caracteriza mejor, por la presencia de una mutación en un locus seleccionado entre 3q27 (véase, por ejemplo, OMIM 605552) y/o 17p12 (véase, por ejemplo, OMIM 605572) en el sujeto.

#### *Trastornos causados por mutaciones de MC4R*

La presente invención se refiere a un polipéptido aislado para su uso en un método para tratar un trastorno caracterizado por una respuesta atenuada de MC4R hacia la hormona estimulante de la  $\alpha$ -melanocortina ( $\alpha$ -MSH). El método comprende administrar una cantidad eficaz de un agonista del receptor de la melanocortina-4 (MC4R). En algunos casos, el sujeto es un portador heterocigótico de una mutación de MC4R que genera la respuesta atenuada de MC4R a la hormona estimulante de la  $\alpha$ -melanocortina ( $\alpha$ -MSH). Debido a que los portadores heterocigóticos conservan la capacidad de responder al ligando natural de MC4R, el tratamiento de los trastornos asociados con MC4R en portadores heterocigóticos mediante la administración de un agonista de MC4R no se basa en el conocimiento del tipo de mutación de MC4R.

En algunos casos, el trastorno es la obesidad, por ejemplo, la obesidad asociada a MC4R. El trastorno también puede ser síndrome metabólico.

El gen MC4R humano (hMC4R) es una proteína bien caracterizada codificada por una secuencia genómica que tiene el número de acceso del GenBank CH471077. Las mutaciones en el receptor de MC4R son una causa asociada de obesidad infantil grave. Se ha observado que la frecuencia en los portadores de las mutaciones de MC4R en una población obesa de inicio en la juventud es de alrededor el 2,5 %, con la frecuencia más alta del 6 % entre los niños con obesidad grave. Los seres humanos con mutaciones de MC4R muestran un fenotipo más o menos similar al descrito para los ratones con mutaciones en el gen del receptor de MC4. Esas personas muestran hiperfagia clara, hiperinsulinemia, aumento de la masa grasa, acompañada de masa corporal magra, densidad mineral ósea y tasa de crecimiento lineal, sin cambios en los niveles de cortisol, gonadotropina, tiroides y esteroides sexuales. En contraste con la eliminación del receptor de MC4, la hiperfagia y la hiperinsulinemia tienden a disminuir con la edad en los sujetos humanos. Al igual que en los ratones con desactivación de MC4R, el fenotipo en los portadores heterocigóticos es intermedio en comparación con los portadores homocigóticos. La hiperfagia presentada observada tras una comida de ensayo es menos grave que la observada en personas con deficiencia de leptina. La gravedad de la disfunción del receptor de MC4 observada en ensayos *in vitro* puede predecir la cantidad de alimento ingerido en una comida de ensayo por el sujeto que porta esa mutación en particular, y se correlaciona con el inicio y la gravedad del fenotipo obeso. Se han asociado al menos 90 mutaciones diferentes del receptor de MC4 con la obesidad, y es probable que se descubran mutaciones adicionales en el receptor de MC4, lo que conduce a un fenotipo de obesidad similar.

Los ejemplos de las mutaciones de MC4R que causan obesidad en seres humanos se describen en Farooqi *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation*, julio de 2000, vol. 106 (2), pág. 271-279 y Vaisse *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation*, julio de 2000, vol. 106(2), pág. 253-262.

Otras mutaciones adicionales que potencialmente causan obesidad en los seres humanos incluyen: R18H, R18L, S36Y, P48S, V50M, F51L, E61K, I69T, D90N, S94R, G98R, I121T, A154D, Y157S, W174C, G181D, F202L, A219 V, I226T, G231S, G238D, N240S, C271R, S295P, P299L, E308K, I317V, L325F y 750DelGA, según lo descrito en Xiang *et al.*, "Pharmacological characterization of 30 human melanocortin-4 receptor polymorphisms with the endogenous proopiomelanocortin-derived agonists, synthetic agonists, and the endogenous agouti-related protein antagonist". *Biochemistry*, 8 de junio de 2010; 49(22):4583-600.

Otros ejemplos de mutaciones que potencialmente causan obesidad en los seres humanos son las enumeradas en la "Online Mendelian Inheritance" (OMIM), una base de datos de genes y trastornos genéticos humanos, con el número de acceso 155541 (MC4R) (más exactamente, n.º de acceso 155541.0001-155541.0023) en la URL <http://omim.org/entry/155541>. Los ejemplos representativos incluyen 4-BP DEL, NT631; 4-BP INS, NT732; TYR35TER; ASP37VAL; SER58CYS; ILE102SER; ASN274SER; 1-BP INS, 112A; 4-BP DEL, 211CTCT; ILE125LYS; ALA175THR; ILE316SER; TYR287TER; ASN97ASP; 15-BP DEL (codones delta88-92); y SER127LEU.

En algunos casos, la mutación de MC4R produce la retención de la actividad de señalización de MC4R.

Las mutaciones en la secuencia genómica que codifica MC4R pueden detectarse mediante los métodos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la secuencia genómica puede clonarse usando cebadores de nucleótidos, tales como, por ejemplo, los cebadores descritos en Farooqi *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation*,

julio de 2000, vol. 106 (2), pág. 271-279 y Vaisse *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation*, julio de 2000, vol. 106(2), pág. 253-262, y la secuencia clonada analizada usando secuenciadores y software disponibles en el mercado.

5 La actividad de MC4R puede medirse mediante los métodos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, se pueden transfectar células transitoriamente con el ADN de MC4R clonado, ponerse en contacto las células transfectadas con un agonista de MC4R (por ejemplo,  $\alpha$ -MSH), y medirse el nivel intracelular de AMPc, el mensajero secundario de MC4R, mediante un ensayo electroquimiluminiscente descrito, por ejemplo, en Roubert *et al.*, *Journal of Endocrinology* (2010) 207, pág. 177-183. Se puede determinar una reducción en la señalización de MC4R comparando el nivel intracelular de AMPc producido en respuesta a un agonista dado por un MC4R de tipo silvestre con el producido por un MC4R mutante.

10 Los moduladores de MC4R (por ejemplo, agonistas) también se pueden usar para tratar a los pacientes que padezcan otros trastornos, tales como la disponibilidad reducida de los agonistas naturales del MC4R. El ejemplo de dichos pacientes incluye individuos heterocigóticos u homocigóticos para mutaciones en los genes importantes en la vía dependiente de la leptina ("Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism", 2006; 2; 6; 318 y *NEng J Med*: 2007; 356; 3; 237), el procesamiento de la proopiomelanocortina (*Nature Genetics*, 1998, 155; *Cell Metabolism*, 2006; 3; 135; *Annals Acad Med*, 2009, 38; 1; 34), o mutaciones en los genes que codifican las prohormonas convertidas.

#### 20 Modos de administración

La administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéutica de un compuesto de la invención útil para poner en práctica los métodos descritos en el presente documento, puede ser continua, por hora, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes o una vez cada dos meses, o más prolongada, o alguna otra pauta posológica intermitente.

25 Los ejemplos de administración de un compuesto o de una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéutica de un compuesto de la invención incluyen la administración periférica. Los ejemplos de la administración periférica incluyen la forma de administración oral, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, rectal, transdérmica, bucal, sublingual, inhalación, pulmonar o intranasal.

#### 30 Terapia de combinación

35 Un péptido descrito en el presente documento puede usarse para el tratamiento de cualquiera de los trastornos sensibles a la modulación de MC4R, mediante la administración en combinación con uno o más otros compuestos farmacéuticamente activos ("segundo agente"). Dicha administración de combinación puede ser por medio de una sola forma farmacéutica que incluya uno o más péptidos descritos en el presente documento y uno o más segundos agentes, dichas formas farmacéuticas individuales incluyen un comprimido, una cápsula, un pulverizado, un polvo de inhalación, un líquido inyectable o similares. Como alternativa, la administración de la combinación puede ser por medio de la administración de dos formas farmacéuticas diferentes, conteniendo una forma farmacéutica uno o más péptidos descritos en el presente documento, e incluyendo la otra forma farmacéutica uno o más segundos agentes. En este caso, las formas farmacéuticas pueden ser iguales o diferentes. Sin el deseo de limitar las terapias de combinación, lo siguiente ilustra ciertas terapias de combinación que pueden emplearse.

45 Un péptido descrito en el presente documento puede combinarse con uno o más segundos agentes útiles en el tratamiento de diversos trastornos relacionados con el peso y la alimentación, tales como la obesidad y/o el sobrepeso. En particular, un segundo agente puede ser un fármaco antiobesidad que afecte el gasto de energía, la glucólisis, la gluconeogénesis, la glucogenólisis, la lipólisis, la lipogénesis, la absorción de grasa, el almacenamiento de grasa, la excreción de grasa, el hambre y/o la saciedad y/o los mecanismos de deseo, el apetito/la motivación, la ingesta de alimentos o la motilidad gastrointestinal. Los fármacos que reducen el consumo de energía incluyen, en parte, diversos agentes farmacológicos, conocidos como fármacos anoréxicos, que se usan como adyuvantes de la terapia conductual en los programas de reducción de peso.

50 En general, una dosis total de los agentes o medicamentos para el control de la obesidad, cuando se usan en combinación con uno o más péptidos descritos en el presente documento puede variar de 0,1 a 3.000 mg/día, preferentemente de aproximadamente 1 a 1.000 mg/día, y más preferentemente de aproximadamente 1 a 200 mg/día en una o dos o cuatro dosis divididas. La dosis exacta, sin embargo, es determinada por el médico asistente, y depende de factores tales como la potencia del compuesto administrado, la edad, el peso, el estado y la respuesta del paciente.

60 Uno o más péptidos descritos en el presente documento pueden combinarse con uno o más segundos agentes útiles en el tratamiento de la diabetes.

65 Uno o más péptidos descritos en el presente documento se pueden combinar además o alternativamente con uno o más segundos agentes útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o afecciones asociados con la obesidad y/o el sobrepeso, tales como la resistencia a la insulina; la tolerancia alterada a la glucosa; la diabetes de tipo 2; el síndrome metabólico; la dislipidemia (incluyendo hiperlipidemia); la hipertensión; los trastornos del corazón (por

ejemplo, enfermedad coronaria, infarto de miocardio); trastornos cardiovasculares; enfermedad del hígado graso no alcohólico (incluyendo la esteatohepatitis no alcohólica); trastornos de las articulaciones (incluyendo la osteoartritis secundaria); reflujo gastroesofágico; apnea del sueño; aterosclerosis; apoplejía; enfermedades macro y microvasculares; esteatosis (por ejemplo, en el hígado); cálculos biliares; y trastornos de la vesícula biliar.

5

### Segundo agente

Los uno o más segundos agentes se seleccionan, por ejemplo, entre:

- 10 insulina y análogos de insulina;  
secretagogos de insulina, incluyendo sulfonilureas (por ejemplo, glipizida) y reguladores de glucosa prandiales (a veces denominados "secretagogos de acción corta"), tales como las meglitinidas (por ejemplo, repaglinida y nateglinida);
- 15 los agentes que mejoran la acción de la incretina: una incretina, un mimético de la incretina, agentes que mejoran la función de la incretina, por ejemplo, GLP-1, GIP; agonistas de GLP-1 (por ejemplo, exenatida y liraglutida (VICTOZA)), inhibidores de la DPP-4 (por ejemplo, vildagliptina, saxagliptina y sitagliptina);  
agentes sensibilizantes a la insulina, incluyendo los agonistas gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ), tales como las tiazolidindionas (por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona), y agentes con cualquier combinación de actividad PPAR alfa, gamma y delta;
- 20 agentes que modulan el equilibrio hepático de la glucosa, por ejemplo, biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de la glicógeno sintasa quinasa y activadores de la glucoquinasa;  
agentes diseñados para reducir/ralentizar la absorción de glucosa del intestino, tales como los inhibidores de la alfa-glucosidasa (por ejemplo, miglitol y acarbosa);
- 25 agentes que antagonizan las acciones de o reducen la secreción del glucagón, tales como los análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida);  
agentes que evitan la reabsorción de la glucosa por el riñón, tales como los inhibidores del transportador de glucosa dependiente del sodio 2 (SGLT-2) (por ejemplo, dapagliflozina);  
agentes diseñados para tratar las complicaciones de la hiperglucemia prolongada, tales como los inhibidores de la
- 30 aldosa reductasa (por ejemplo, epalrestat y ranirestat);  
agentes usados para tratar las complicaciones relacionadas con las microangiopatías;  
agentes antidislipidémicos, tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, por ejemplo, rosuvastatina) y otros agentes reductores del colesterol;  
agonistas de PPAR $\alpha$  (fibratos, por ejemplo, gemfibrozilo y fenofibrato);
- 35 secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina);  
inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, esteroides vegetales (es decir, fitosteroides), inhibidores sintéticos);  
inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP); inhibidores del sistema de transporte de ácido biliar ileal (inhibidores de IBAT);
- 40 resinas de unión a ácidos biliares;  
ácido nicotínico (niacina) y sus análogos;  
antioxidantes, tales como el probucol;  
ácidos grasos omega-3;
- 45 agentes antihipertensivos, incluyendo los antagonistas del receptor adrenérgico, tales como los bloqueadores beta (por ejemplo, atenolol), los bloqueadores alfa (por ejemplo, doxazosina) y los bloqueadores alfa/beta mixtos (por ejemplo, labetalol);  
agonistas del receptor adrenérgico, incluyendo los agonistas alfa-2 (por ejemplo, clonidina);  
inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (por ejemplo, lisinopril), bloqueadores de los canales de calcio, tales como dihidropiridinas (por ejemplo, nifedipina), fenilalquilaminas (por ejemplo, verapamilo) y
- 50 benzotiazepinas (por ejemplo, diltiazem);  
antagonistas del receptor de angiotensina II (por ejemplo, candesartán); antagonistas del receptor de aldosterona (por ejemplo, eplerenona); fármacos adrenérgicos de acción central, tales como los agonistas alfa centrales (por ejemplo, clonidina); y agentes diuréticos (por ejemplo, furosemida);  
moduladores de la hemostasia, incluyendo los antitrombóticos, tales como los activadores de la fibrinólisis;
- 55 antagonistas de la trombina;  
inhibidores del factor VIIa; anticoagulantes, tales como los antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina), heparina y sus análogos de bajo peso molecular, los inhibidores del factor Xa y los inhibidores directos de la trombina (por ejemplo, argatrobán); agentes antiplaquetarios, tales como inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, aspirina), inhibidores del receptor de adenosina difosfato (ADP) (por ejemplo, clopidogrel), inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, cilostazol), inhibidores de la glicoproteína IIB/IIA (por ejemplo, tirofiban) e inhibidores de la reabsorción de adenosina (por ejemplo, dipiridamol);
- 60 agentes antiobesidad, tales como supresores del apetito (por ejemplo, efedrina), incluyendo los agentes noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina) y agentes serotoninérgicos (por ejemplo, sibutramina), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat), moduladores de la proteína de transferencia microsomal (MTP),
- 65 moduladores de diacilgliceroltransferasa (DGAT) inhibidores y antagonistas del receptor cannabinoide (CB1) (por ejemplo, rimonabant);

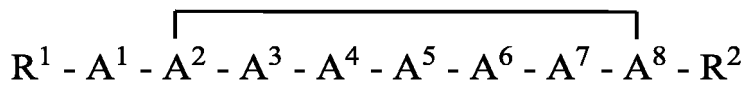
agentes modificadores del comportamiento de la alimentación, tales como moduladores del receptor de orexina y moduladores de la hormona concentradora de melanina (MCH);  
 moduladores del neuropéptido Y (NPY)/del receptor del NPY;  
 moduladores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK);  
 5 moduladores del receptor de serotonina;  
 moduladores de la leptina/del receptor de leptina;  
 moduladores de la ghrelina/del receptor de ghrelina;  
 un agente que potencia la función de los linfocitos beta;  
 un agente que estimula el gasto de energía (por ejemplo, estimulantes beta-adrenérgicos,  
 10 agonistas de UCP-1, moduladores y estimulantes de la grasa parda);  
 un agente que induce la lisis de los adipocitos (por ejemplo, un anticuerpo);  
 nicotina o una ayuda para la abstinencia de la nicotina;  
 estrógeno, un modulador natural o sintético de un receptor de estrógeno;  
 un modulador del receptor  $\mu$ -opioide; y  
 15 agentes moduladores de la transmisión de monoaminas, tales como los inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (ISRS) (por ejemplo, fluoxetina), inhibidores de la reabsorción de la noradrenalina (INNA), inhibidores de la reabsorción de la noradrenalina-serotonina (IRSN), bloqueadores de la reabsorción de monoaminas triples (por ejemplo, tesofensina) e inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) (por ejemplo, toloxatona y amiflamina), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un agonista de MC4R y un segundo agente pueden administrarse con la administración simultánea, secuencial o separada de dietas muy bajas en calorías (DMBC) o dietas bajas en calorías (DBC).

Polipéptidos aislados de la presente divulgación

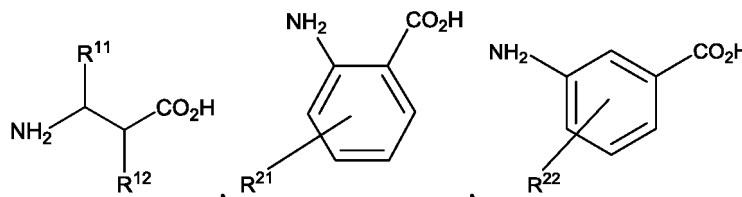
Los polipéptidos aislados (por ejemplo, agonistas de MC4R) pueden ser los de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

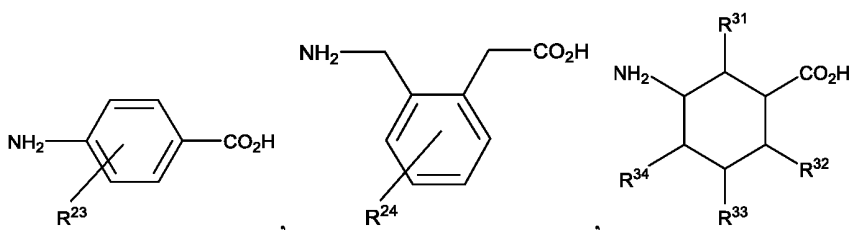
Un polipéptido aislado de la siguiente fórmula estructural (I):



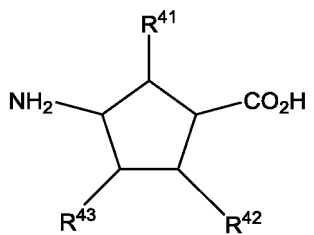
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R<sup>1</sup> es H o un acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, u -OR<sup>5</sup> en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente H o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- A<sup>1</sup> es un resto de aminoácido seleccionado entre Arg, Lys, Orn, His, Nle, Phe, Val, Leu, Trp, Tyr, Ala, Ser, Thr, Gln, Asn, Asp, Glu o TzAla; o
- A<sup>1</sup> es un resto seleccionado de un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, un aralquilo en el que la parte arilo es un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, y la parte alquilo es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo, en la que la parte heteroarilo es un heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, y la parte alquilo es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido;
- A<sup>2</sup> y A<sup>8</sup> son cada uno independientemente un resto de aminoácido seleccionado de Cys, hCys, Pen, Asp, Glu, Lys, Orn, Dbu o Dpr, en la que A<sup>2</sup> y A<sup>8</sup> se seleccionan por pares para poder formar un enlace covalente entre sus respectivas cadenas laterales;
- A<sup>3</sup> está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Tie, Val, Leu, Ile, Cha, Pro, Ser, Thr, Lys, Arg, His, Phe, Gln, Sar, Gli, Asn, Aib o resto Y, en la que Y es un aminoácido seleccionado de los aminoácidos representados por las siguientes fórmulas estructurales:





y



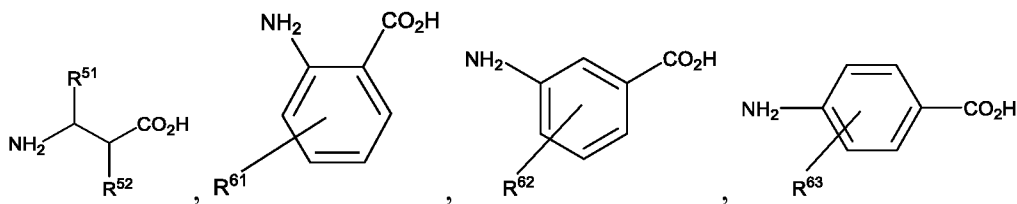
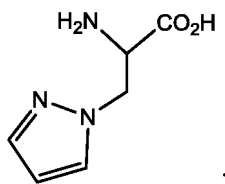
5

en las que:

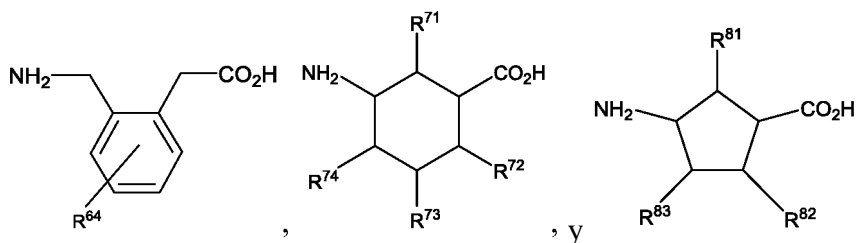
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cada uno independientemente, es H, -CH<sub>3</sub>, fenilo o bencilo;  
 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, y R<sup>24</sup>, cada uno es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, - OCH<sub>3</sub>, u -OH;  
 R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, y R<sup>43</sup>, cada uno es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, - OCH<sub>3</sub>, u -OH;  
 A<sup>4</sup> está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, una His opcionalmente sustituida, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp o resto X, en las que X es un aminoácido seleccionado de los aminoácidos representados por las siguientes fórmulas estructurales:

10

15



20



en las que:

25

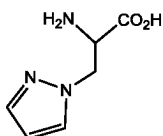
30

R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup>, cada uno independientemente, es H, -CH<sub>3</sub>, fenilo o bencilo;  
 R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup>, R<sup>63</sup>, y R<sup>64</sup>, cada uno es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, - OCH<sub>3</sub>, u -OH;  
 R<sup>71</sup>, R<sup>72</sup>, R<sup>73</sup>, R<sup>74</sup>, R<sup>81</sup>, R<sup>82</sup>, y R<sup>83</sup>, cada uno es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, - OCH<sub>3</sub>, u -OH;  
 R<sup>5</sup> es un Phe opcionalmente sustituido, un 1-Nal opcionalmente sustituido o un 2-Nal opcionalmente sustituido;

A<sup>6</sup> es Arg; y  
A<sup>7</sup> es Trp,

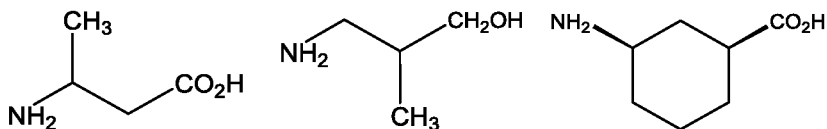
en las que cualquier resto de aminoácido está en configuración L o D.

En algunos casos, A<sup>3</sup> está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Tie, Val, Leu, Ile, Cha, Pro, Ser, Thr, Lys, Arg, His, Phe, Gln, Sar, Gli, Asn o Aib; y A<sup>4</sup> está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de Aic, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, una His opcionalmente sustituida, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp o resto X, en las que X es un aminoácido representado por la siguiente fórmula estructural:

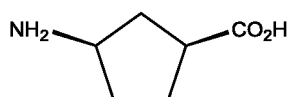


Los valores y valores preferidos del resto de las variables son como se han definido anteriormente y más adelante con respecto a la Fórmula (I).

En algunos casos, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup>, cada uno independientemente, es un resto de un aminoácido seleccionado de los aminoácidos representados por las siguientes fórmulas estructurales:



y



Los valores y valores preferidos del resto de las variables son como se han definido anteriormente y más adelante con respecto a la Fórmula (I).

En algunos casos, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> están ambos ausentes. Los valores y valores preferidos del resto de las variables son como se han definido anteriormente y más adelante con respecto a la Fórmula (I).

En algunos casos, cuando A<sup>4</sup> es un aminoácido, A<sup>3</sup> no es Aib ni Gly. Los valores y valores preferidos del resto de las variables son como se han definido anteriormente con respecto a la Fórmula (I).

En algunos casos, cuando A<sup>4</sup> es His y A<sup>5</sup> es un D-Phe o 2-Nal, A<sup>3</sup> no es un D-aminoácido ni L-Ala. Los valores y valores preferidos del resto de las variables son como se han definido anteriormente con respecto a la Fórmula (I).

En algunos casos, cuando cada A<sup>2</sup> y A<sup>8</sup> se selecciona de Cys, hCys o Pen, entonces: (a) cuando A<sup>4</sup> está ausente, entonces A<sup>3</sup> no es L-His; (b) cuando A<sup>3</sup> está ausente, entonces A<sup>4</sup> no es L-His; y (c) cuando A<sup>4</sup> es His, entonces A<sup>3</sup> no es Glu, Leu ni Lys. Los valores y valores preferidos del resto de las variables son como se han definido anteriormente con respecto a la Fórmula (I).

En algunos casos: 1) A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> no están ambos ausentes; 2) cuando A<sup>4</sup> es un aminoácido, A<sup>3</sup> no es Aib ni Gly; y 3) cuando A<sup>4</sup> es His y A<sup>5</sup> es un D-Phe o 2-Nal, A<sup>3</sup> no es un D-aminoácido ni L-Ala; 4) cuando cada A<sup>2</sup> y A<sup>8</sup> se selecciona de Cys, hCys o Pen, entonces: (a) cuando A<sup>4</sup> está ausente, entonces A<sup>3</sup> no es L-His; (b) cuando A<sup>3</sup> está ausente, entonces A<sup>4</sup> no es L-His; y (c) cuando A<sup>4</sup> es His, entonces A<sup>3</sup> no es Glu, Leu ni Lys. Los valores y valores preferidos del resto de las variables son como se han definido anteriormente con respecto a la Fórmula (I).

En otro caso, los polipéptidos de Fórmula (I), A<sup>4</sup> es un L-aminoácido. En otros casos más, A<sup>4</sup> está ausente. Los valores y valores preferidos del resto de las variables son como se han definido anteriormente con respecto a la Fórmula (I).

En algunos casos, A<sup>5</sup> puede ser un 1-Nal opcionalmente sustituido o un 2-Nal opcionalmente sustituido, por ejemplo, un D-2-Nal opcionalmente sustituido. A<sup>5</sup> puede estar sustituido en cualquiera de los cinco átomos de carbono aromáticos con un sustituyente seleccionado entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -OH, -CN, amina, -NO<sub>2</sub>, u -OCH<sub>3</sub>.

En un caso adicional, los polipéptidos de Fórmula (I), A<sup>5</sup> es un D-Phe opcionalmente sustituido. A<sup>5</sup> puede estar



5 sustituido en cualquiera de los cinco átomos de carbono aromáticos con un sustituyente seleccionado entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -OH, -CN, amina, -NO<sub>2</sub>, u -OCH<sub>3</sub>. Los ejemplos adecuados de A<sup>5</sup> incluyen, pero sin limitación, un resto de D-aminoácido seleccionado entre: Phe, Phe(2'-F), Phe(2'-Cl), Phe(2'-Br), Phe(2'-I), Phe(2'-CN), Phe(2'-CH<sub>3</sub>), Phe(2'-OCH<sub>3</sub>), Phe(2'-CF<sub>3</sub>), Phe(2'-NO<sub>2</sub>), Phe(3'-F), Phe(3'-Cl), Phe(3'-Br), Phe(3'-I), Phe(3'-CN), Phe(3'-CH<sub>3</sub>), Phe(3'-OCH<sub>3</sub>), Phe(3'-CF<sub>3</sub>), Phe(3'-NO<sub>2</sub>), Phe(4'-F), Phe(4'-Cl), Phe(4'-Br), Phe(4'-I), Phe(4'-CN), Phe(4'-CH<sub>3</sub>), Phe(4'-OCH<sub>3</sub>), Phe(4'-CF<sub>3</sub>), Phe(4'-NO<sub>2</sub>), Phe(4'-t-Bu), Phe(2',4'-diF), Phe(2',4'-diCl), Phe(2',4'-diBr), Phe(2',4'-dil), Phe(2',4'-di-CN), Phe(2',4'-di-CH<sub>3</sub>), Phe(2',4'-di-OCH<sub>3</sub>), Phe(3',4'-diF), Phe(3',4'-diCl), Phe(3',4'-diBr), Phe(3',4'-dil), Phe(3',4'-di-CN), Phe(3',4'-di-CH<sub>3</sub>), Phe(3',4'-di-OCH<sub>3</sub>), Phe(3',5'-diF), Phe(3',5'-diCl), Phe(3',5'-diBr), Phe(3',5'-dil), Phe(3',5'-di-CN), Phe(3',5'-diCH<sub>3</sub>), Phe(3',5'-di-OCH<sub>3</sub>) o Phe(3',4',5'-triF). Los valores y valores preferidos del resto de las variables son como se han definido anteriormente con respecto a la Fórmula (I).

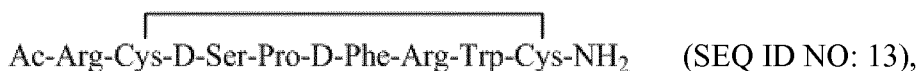
15 En un caso adicional, los polipéptidos de Fórmula (I), A<sup>5</sup> es un D-2-Nal opcionalmente sustituido. A<sup>5</sup> puede estar sustituido en cualquiera de los cinco átomos de carbono aromáticos con un sustituyente seleccionado entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -OH, -CN, amina, -NO<sub>2</sub>, u -OCH<sub>3</sub>.

En otro caso más, los polipéptidos de Fórmula (I), A<sup>4</sup> es His, opcionalmente sustituida en cualquier posición sustituible con un sustituyente seleccionado entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -OH, -CN, amina, -NO<sub>2</sub>, bencilo u -OCH<sub>3</sub>. Los valores y valores preferidos del resto de las variables son como se han definido anteriormente con respecto a la Fórmula (I).

20 En un caso particular, los compuestos descritos son aquellos polipéptidos de Fórmula (I) que poseen CE<sub>50</sub> con respecto a MC4R de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 10 nM, por ejemplo, 0,01-3 nM, mientras que poseen la proporción de CE<sub>50</sub>(MC1R)/CE<sub>50</sub>(MC4R) de al menos 10.

25 En otro caso, los polipéptidos descritos incluyen un polipéptido representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:



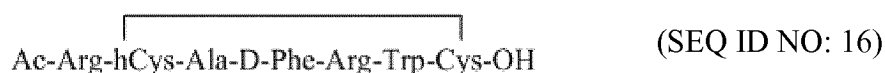
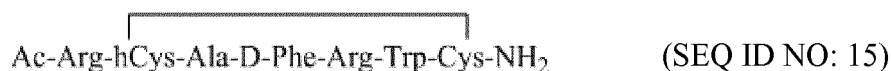


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

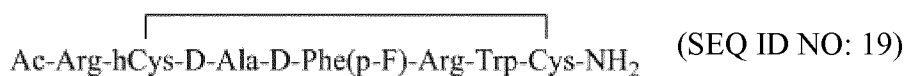
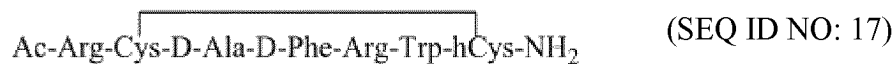
En otro caso más, los polipéptidos descritos incluyen una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:



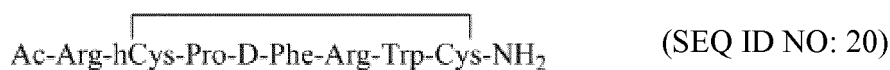
10



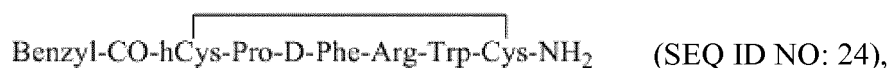
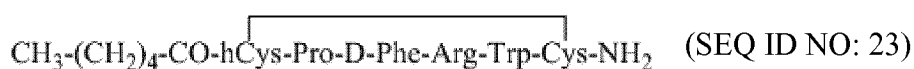
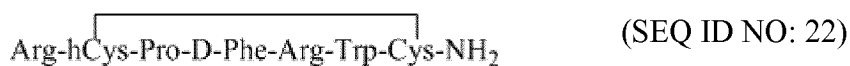
15



20



25

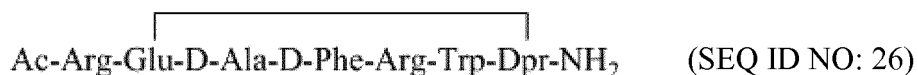


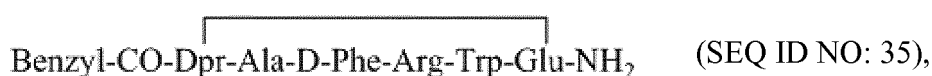
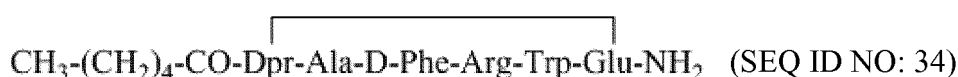
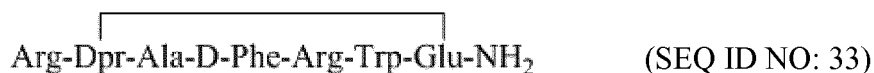
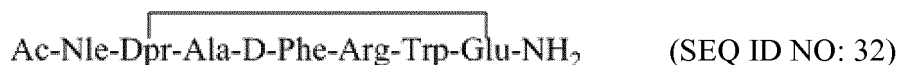
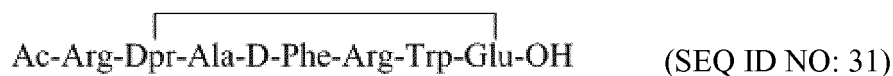
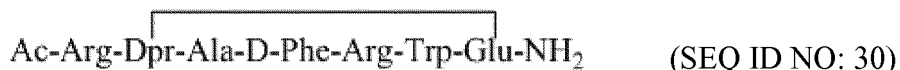
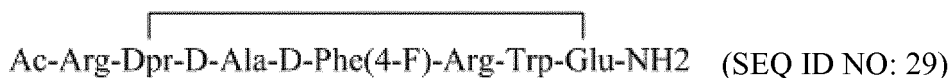
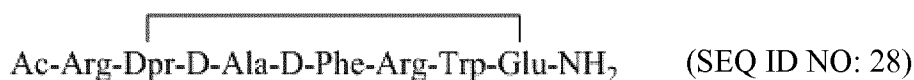
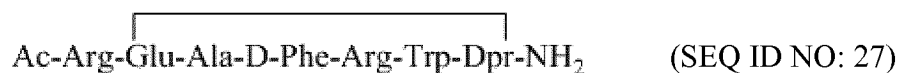
30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un caso adicional, los polipéptidos descritos incluyen el polipéptido representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

35





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro caso más, los polipéptidos descritos incluyen un polipéptido representado por la fórmula (I), en la que <sup>4</sup> es un resto de aminoácido seleccionado de Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, una His sustituida, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp o resto X. Los ejemplos de dichos péptidos incluyen péptidos representados por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(3-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 36)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 37)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 9)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 8)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 7)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Arg-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 38)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Tyr-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 39)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 40)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 2)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 4)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Atc-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 41)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-QAla-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 42)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-sChp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 43)

o Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-X-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>, (SEQ ID NO: 44) o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunos casos, los polipéptidos descritos incluyen un polipéptido representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 15)

Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 14)

Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 45)

Ac-Arg-ciclo[Glu-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 26)

Ac-Arg-ciclo[Glu-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 27)

Ac-Arg-ciclo[hCys-Aib-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 46)  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-Sar-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 47)  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 48)  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 49)  
 5 Ac-Arg-ciclo[hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 50)  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 51)  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 52)  
 Ac-Arg-ciclo[D-Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 53)  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 17)  
 10 Ac-Arg-ciclo[Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 54)  
 Ac-Arg-ciclo[D-hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 55)  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 20)  
 o Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>, (SEQ ID NO: 56) o  
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En otro caso, los polipéptidos descritos incluyen polipéptidos representados por la fórmula (I), en la que <sup>3</sup> es un resto de aminoácido seleccionado de Tie, Val, Leu, Ile, Cha, Pro, Ser, Thr, Lys, Arg, His, Phe, Gln, Sar, Gli, Asn o Aib; y A<sup>4</sup> es un resto de aminoácido seleccionado de Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, una His sustituida, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp o resto X. Son ejemplos de dichos polipéptidos los polipéptidos representados por una  
 20 cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

Ac-Arg-ciclo[Cys-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 57)  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 11) o  
 25 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>, (SEQ ID NO: 58)  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un caso adicional, los polipéptidos descritos incluyen un polipéptido representado por una cualquiera de las  
 siguientes fórmulas estructurales:

30 Ac-TzAla-ciclo[Cys-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 59) o  
 Ac-Glu-ciclo[Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>, (SEQ ID NO: 60)  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro caso más, los polipéptidos descritos incluyen un polipéptido representado por una cualquiera de las  
 35 siguientes fórmulas estructurales:

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 37)  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 8) o  
 40 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>, (SEQ ID NO: 7)  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un caso adicional, los polipéptidos descritos incluyen un polipéptido representado por una cualquiera de las  
 siguientes fórmulas estructurales:

45 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 61)  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 62)  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 63) o  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>, (SEQ ID NO: 10)  
 50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un caso adicional, los polipéptidos descritos incluyen un polipéptido representado por una cualquiera de las  
 siguientes fórmulas estructurales:

55 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 64)  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO: 65) o  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>, (SEQ ID NO: 66)  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un caso adicional, los polipéptidos descritos incluyen un polipéptido representado por una cualquiera de las  
 60 siguientes fórmulas estructurales:

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH; (SEQ ID NO: 67)  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH; (SEQ ID NO: 68) o  
 65 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH, (SEQ ID NO: 69)  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

## EJEMPLIFICACIÓN

Síntesis de péptidos

5 Los péptidos de la presente invención se prepararon mediante síntesis de péptidos en fase sólida convencional. La cadena peptídica se sometió a elongación de manera escalonada comenzando con su derivado de aminoácido del extremo C-terminal acoplado a una resina de soporte sólido seleccionada apropiadamente que se sabe que es adecuada para la síntesis de péptidos. Para la síntesis de péptido con una función de amida C-terminal, se empleó resina Rink-amida-MBHA como soporte sólido. Para la síntesis de péptidos con la función carboxilo libre C-terminal, se pueden utilizar resinas tales como resina de cloruro de 2-clorotritilo, Wang o resina Merrifield que forman un enlace éster con el Fmoc-aminoácido. La mayoría de estos tipos de resina de Fmoc-aminoácido unidos a éster están disponibles en el mercado de diversas fuentes y, en general, se usan cuando es posible.

*Síntesis de péptidos ciclados con disulfuro*

15 Se ensambló el derivado lineal de una amida de péptidos cíclicos de disulfuro usando química de Fmoc en un sintetizador de péptidos de fase sólida. Se dispuso la resina Fmoc-Rink-amida en un recipiente de reacción y se hinchó con NMP. Luego se trató con piperidina al 20 % en NMP durante 15 minutos, seguido de 3 lavados de NMP. La resina se ensayó para una prueba de Kaiser positiva (Kaiser, E., Colescot, R. L., Bossing, C. D. y Cook, P. I. *Anal. Biochem.*, 1990, 34: 595-598). Se volvió a suspender en NMP y se mezcló con el primer derivado de Fmoc-aminoácido C-terminal requerido y HOBt. La reacción de acoplamiento se inició mediante la adición de reactivo HBTU y DIPEA. Tras mezclar durante 2-3 horas, se confirmó la finalización del acoplamiento mediante una prueba de Kaiser negativa en una pequeña parte alícuota de la resina extraída de la mezcla de reacción. La resina se lavó tres veces con NMP. Posteriormente, se retiró el grupo Fmoc como se ha descrito anteriormente y se repitió todo el ciclo con el segundo derivado de Fmoc-aminoácido C-terminal como se ha descrito. Se repitió el mismo ciclo de reacciones secuencialmente con cada uno de los aminoácidos entrantes. Se usó el ensayo de color de cloranilo (Vojkovsky, T. *Pept. Res.*, 1995, 8: 236-237), en lugar de la prueba de Kaiser para las pruebas positivas de desprotección de Fmoc del resto de prolina en la secuencia peptídica, así como para verificar la finalización del acoplamiento de un aminoácido a la prolina (una prueba de cloranilo negativa). En el caso de los péptidos con grupo acetilo N-terminal, la resina peptídica con desprotección de Fmoc se trató durante 10 minutos con anhídrido acético y piridina. La resina, después de dar negativo en la prueba de Kaiser, se lavó con NMP, diclorometano y se secó al vacío. Los derivados de Fmoc-aminoácidos se usaron para la síntesis de estos péptidos. Los derivados de aminoácidos trifuncionales usados fueron los siguientes: Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-hCys(Trt)-OH, Fmoc-Pen(Trt)-OH, Fmoc-Tyr(But)-OH, Fmoc-His(1-Me)-OH, Fmoc-His(3-Me)-OH y Fmoc-Glu(OBt)-OH.

40 Para escindir el péptido de la resina, así como para desproteger las funciones de la cadena lateral, se tomó la resina peptídica en: TIS al 2 %/agua al 5 %/DTT al 5 % (p/v)/TFA al 88 %. Se dejó mezclar la solución durante 3,5 horas y luego se filtró. Se filtró el filtrado con éter etílico anhidro frío. Se recogió el precipitado por centrifugación. Se decantó el disolvente y se volvió a suspender el sedimento peptídico en éter recién preparado. El tratamiento con éter se repitió dos veces más. Se secó el péptido al vacío. Se diluyó el producto peptídico lineal en bruto a una concentración de 2 mg/ml en ácido acético al 5 % y se añadió gota a gota yodo/metanol 0,5 M con agitación vigorosa hasta lograr un color amarillo pálido persistente de la solución. Se agitó la solución durante 10 minutos más. A continuación, se inactivó el exceso de yodo mediante la adición de tiosulfato de sodio 1 M mezclando hasta que la mezcla se volvió incolora. Se liofilizó la solución de péptido ciclado y se purificó el polvo en bruto mediante HPLC preparativa usando una columna C-18 de fase inversa. Se agruparon las fracciones del producto purificado y se liofilizaron. Los péptidos se analizaron por espectrometría de masas usando una técnica de ionización por electronebulización y se identificaron para corregir la masa.

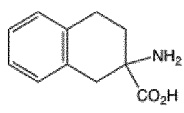
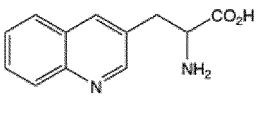
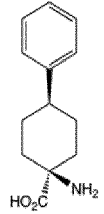
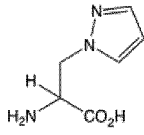
*Síntesis de péptidos ciclados con lactama*

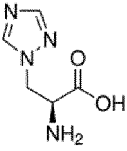
55 Los péptidos lactámicos cíclicos también se sintetizaron mediante métodos convencional de síntesis de péptidos en fase sólida. Para los péptidos con Dpr C-terminal, se transfirió una resina Fmoc-Dpr(Mtt)-BHA a un reactor sintetizador de péptidos en fase sólida. El grupo Fmoc se retiró como se ha descrito anteriormente, y el siguiente aminoácido protegido por Fmoc, tal como, por ejemplo, Fmoc-Trp(Boc)-OH, se acopló a la resina a través de procedimientos de acoplamiento convencionales. Se retiró el grupo protector Fmoc y los aminoácidos restantes se añadieron individualmente en el orden correcto, repitiendo los procedimientos de acoplamiento y desprotección hasta que se completó la secuencia de aminoácidos. Para el ácido glutámico, se empleó el acoplamiento de Fmoc-Glu(OPip). A continuación, se acetiló el péptido completamente ensamblado en el extremo N según el método descrito anteriormente para la serie de péptidos disulfuro. Se retiraron las cadenas laterales protegidas ortogonalmente. Por ejemplo, una resina peptídica con una cadena de Glu lateral protegida ortogonalmente como éster de 2-fenilisopropilo (OPip) o Dpr como 4-metiltrilito (Mtt), se escindió mediante el tratamiento con TFA al 1 % en diclorometano. Se suspendió la resina peptídica desprotegida en NMP y se trató con HBTU/DIPEA. Tras la ciclación (una prueba de Kaiser negativa), se lavó la resina peptídica con DCM y se secó. Se escindió el péptido cíclico de la resina junto con cualquiera de los grupos protectores restantes usando ácido trifluoroacético (TFA) en presencia de agua y 1,2-etanoditiol (EDT). Se recogió el producto por precipitación tras la adición de éter anhidro frío y se recogió por

centrifugación. La purificación final se realizó mediante HPLC de fase inversa usando una columna C-18 de fase inversa. Se recogió el péptido purificado por liofilización y se analizó su masa por espectrometría de masas usando la metodología de pulverización electrónica.

5 En la Tabla 2, se proporcionan los ejemplos de los compuestos de la presente divulgación.

Tabla 2: Compuestos ilustrativos de la divulgación

Compuesto	
1	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 61)
2	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 62)
3	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 63) Tle = t-butil-glicina
4	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 10)
5	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(3-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 36)
6	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 37)
7	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9)
8	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 8)
9	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7)
10	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Arg-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 38)
11	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Tyr-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39)
12	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 40)
13	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2)
14	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4)
S1	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Atc-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 41)  <div style="text-align: center;">             Atc =         </div>
S2	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-QAla-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 42)  <div style="text-align: center;">             QAla =         </div>
S3	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-sChp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 43)  <div style="text-align: center;">             sChp =         </div>
S4	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-X-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 44)  <div style="text-align: center;">             X =         </div>
15	Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 15)
16	Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 14)
17	Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 45)
18	Ac-Arg-ciclo[Glu-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 26)
19	Ac-Arg-ciclo[Glu-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 27)
S5	Ac-Arg-ciclo[hCys-Aib-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 46)

Compuesto	
S6	Ac-Arg-ciclo [hCys-Sar-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 47)
S7	Ac-Arg-ciclo [hCys-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 48)
S8	Ac-Arg-ciclo [hCys-D-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 49)
S9	Ac-Arg-ciclo [hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 50)
S10	Ac-Arg-ciclo [hCys-D-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 51)
S11	Ac-Arg-ciclo [hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52)
S12	Ac-Arg-ciclo [D-Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 53)
S13	Ac-Arg-ciclo [Cys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 17)
S14	Ac-Arg-ciclo [Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 54)
S15	Ac-Arg-ciclo [D-hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 55)
D1	Ac-Arg-ciclo [hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 20)
D2	Ac-Arg-ciclo [hCys-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 56)
20	Ac-Arg-ciclo[Cys-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 57)
21	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 11)
D3	Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 58)
D4	Ac-TzAla-ciclo[Cys-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 59) TzAla = 3-(1,2,4-triazol-1-il)-L-Ala
	
22	Ac-Glu-ciclo[Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 60)

#### A. Ensayos de unión a radioligandos:

- 5 Los ensayos de unión a receptores para determinar la constante de unión ( $K_d$ ) o la concentración de inhibición ( $CI_{50}$ ) para desplazar un ligando radiomarcado del receptor de un péptido cíclico de la invención pueden realizarse mediante cualquier medio conocido en la técnica.

10 Como ejemplo, se preparan preparados de membrana celular para un ensayo de unión a partir de células CHO-K1 transfectadas para expresar de forma estable los subtipos 1, 3, 4 o 5 del receptor hMC. Se lleva a cabo la inhibición competitiva de [<sup>125</sup>I](Tyr2)-(Nle4-D-Phe7)-alfa-MSH([<sup>125</sup>I]-NDP- $\alpha$ -MSH en placas de polipropileno de 96 pocillos. En resumen, las membranas celulares (1-10  $\mu$ g de proteína/pocillo), preparadas como se ha descrito anteriormente, se incuban en Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 que contiene BSA al 0,2 %, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM y 0,1 mg/ml de bacitracina, con concentraciones crecientes del compuesto de ensayo y [<sup>125</sup>I]-NDP- $\alpha$ -MSH 0,1-0,3 nM durante aproximadamente 15 a través de placas filtrantes de fibra de vidrio GF/C (Unifilter®, Meriden, CT, EE. UU.) previamente empapadas con polietilimina (PEI) al 0,1 % (p/v). Los filtros se lavan tres veces con Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 a una temperatura de aproximadamente 0-4 °C y luego se analizan para determinar su radiactividad. Los datos se analizan mediante análisis de regresión no lineal asistido por ordenador.

#### 20 Ensayo de estimulación de AMP cíclico

Los ensayos funcionales para determinar el estado agonista o antagonista de un péptido cíclico de la invención se pueden realizar mediante cualquier medio conocido en la técnica.

#### 25 Ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL)

30 La estimulación de los niveles de AMP cíclico intracelular (AMPC) por los péptidos se determina de una manera dependiente de la dosis mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, EE.UU.; denominado de aquí en adelante "MSD"). En resumen, se suspenden las células CHO-K1 que expresan de forma estable los subtipos de receptores de hMC en el tampón de ensayo RMPI 1640® (el tampón RMPI 1640 contiene IBMX 0,5 mM y cóctel de proteínas al 0,2 % (bloqueador A de MSD)). Se dispensan aproximadamente 7.000 células/pocillo de las células CHO-K1 transgénicas que expresan de forma estable los subtipos 1, 3, 4 o 5 del receptor hMC en placas de múltiples matrices (MSD) de 384 pocillos que contienen electrodos de carbono integrados y se recubren con anticuerpo anti-AMPC. Se añaden concentraciones crecientes de los 35 compuestos de ensayo, y las células se incuban durante aproximadamente 40 minutos a 37 °C. Se añade un tampón de lisis celular (solución salina tamponada con HEPES con MgCl<sub>2</sub> y Triton X-100® a pH 7,3) que contiene cóctel de

proteínas al 0,2 % y AMPc marcado con rutenio TAG™ 2,5 nM (MSD), y las células se incuban durante aproximadamente 90 minutos a temperatura ambiente. Al final del segundo período de incubación, se añade el tampón de lectura (solución tamponada con Tris que contiene un correactante ECL y Triton X-100 a p H 7,8), y se determinan inmediatamente los niveles de AMPc de los lisados celulares mediante detección de ECL con un lector Sector Imager 6000 reader® (MSD). Los datos se analizan usando un análisis de regresión no lineal asistido por ordenador (ajuste XL; IDBS) y se presentan como un valor de CE<sub>50</sub>. La CE<sub>50</sub> representa la concentración de un compuesto agonista que se necesita para obtener el 50 % de la respuesta de reacción máxima, por ejemplo, el 50 % del nivel máximo de AMPc determinado usando el ensayo descrito anteriormente.

10 *Ensayo de medición de AMPc*

Se cultivan células transfectadas con MC4-R humano hasta la confluencia en placas de 96 pocillos (sembrando aproximadamente 250.000 células por pocillo). Se tratan las células por triplicado con isobutilmetilxantina 0,2 mM (IBMX) y se gradúan las concentraciones del péptido o, como alternativa, del péptido en presencia de NDP-MSH 20 nM. Las células tratadas de manera similar, pero solo con NDP-MSH 20 nM sirven como controles positivos en un volumen de 200 µl. También se incluye un blanco de tampón que sirve como control negativo. Tras la incubación de una hora a 37 °C, se lisan las células mediante la adición de 50 µl de un tampón de lisis celular. El AMPc total acumulado en 250 µl de este medio de incubación se cuantifica usando un kit de ensayo de AMPc de bajo pH disponible en el mercado (Amersham BioSciences) según el procedimiento especificado por el proveedor del kit. Se considera agonista a un péptido que muestra una acumulación de AMPc en el intervalo igual o superior al de alfa-MSH como control positivo. Se representan los datos para el agonista y se ajustan para determinar el valor de CE<sub>50</sub>. Un péptido que muestra una acumulación en el mismo intervalo que el control negativo (tampón blanco en ausencia de alfa-MSH) no es eficaz a la concentración del ensayo. Se considera antagonista un péptido que muestra una acumulación atenuada si hay inhibición en el AMPc cuando también está presente en el ensayo alfa-MSH. Se puede realizar un ensayo similar con las células hMC-1R, hMC-3R y hMC-5R.

*Medición de la acumulación de AMPc a través de un sistema indicador de β-galactosidasa (β-Gal)*

Se usó un sistema de lectura por quimioluminiscencia, que usa un sistema de complementación de fragmentos enzimáticos (EFC) con β-galactosidasa (β-Gal) como sistema indicador funcional. Este sistema de ensayo para diversos sistemas receptores de melanocortina se encuentra disponible en el mercado (sistema de ensayo cAMP Hunter GPCR, Discoverx Corp, Fremont, CA). Este ensayo utiliza la enzima β-Gal que se divide en dos partes complementarias; AE para el aceptor enzimático y DE para el donante enzimático. En el ensayo, se hace que la parte DE condensada al AMPc compita con el AMPc generado por las células para unirse a un anticuerpo específico de AMPc. A continuación, se añade la AE para formar β-Gal activo con cualquier DE-AMPc no unido. Esta enzima activa luego convierte un sustrato quimioluminiscente para generar una señal de salida que se registra en un lector de microplacas convencional.

En resumen, se siembran en placas 10.000 células por pocillo durante la noche y se incuba cada pocillo (células incubadas con 10 µl de tampón de ensayo) con una concentración en serie x4 del compuesto de ensayo en el tampón de ensayo celular (5 µl) y reactivo de anticuerpo AMPc (5 µl) durante 30 min a 37 °C. Luego se añade el tampón de lisis celular (20 µl) que contiene el fragmento de enzima acoplado a DE-AMPc y el sustrato indicador (Emerald II-Galacton Star, 5:1) y se incuba durante 60 min a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 20 µl de reactivo de fragmento AE de β-Gal. Tras una incubación adicional durante 120 min a temperatura ambiente, se mide la quimioluminiscencia con un lector de placas (Envision) y se usan los datos para calcular los valores de CE<sub>50</sub> para el péptido de ensayo.

Los resultados se presentan en la Tabla 3.

50 **Tabla 3: Valores de CE<sub>50</sub> (nM) de los compuestos ilustrativos de la invención**

Compuesto	Ensayo de AMPc (CE <sub>50</sub> )				Proporciones de los valores de CE <sub>50</sub>		
	MC1R	MC3R	MC4R	MC5R	MC 1/4	MC 3/4	MC 5/4
1	0,47	0,79	0,70	91	0,68	1,13	130
2	0,69	0,96	1	420	0,69	0,96	420
3	1	0,7	0,7	672	1	1	930
4	1,25	1,59	1,34	782	0,93	1,19	584
5	4,1	405,8	1,15	1.085	4	350	945
6	30,4	4,3	0,7	467	40	6	662
7	273	>10 uM	34	259	8	>290	7
8	71	8,6	1,6	255	40	5	155
9	248	81	3	1.490	90	30	530
10	6,2	3,9	2,7		2,31	1,45	



ES 2 693 761 T3

Compuesto	Ensayo de AMPc (CE <sub>50</sub> )				Proporciones de los valores de CE <sub>50</sub>		
	MC1R	MC3R	MC4R	MC5R	MC 1/4	MC 3/4	MC 5/4
11	300,9	>1.000	45,1		6,67	>22,2	
12							
13	280	>10 uM	56	707	5	>200	13
14	169	>10 uM	24	283	7	>400	12
15	4	1	0,26	42	15	3,8	161
16	888	3.158	7,5	>10.000	120	420	>1.338
17	195	233	13,7	2.181	15	17	159
22	1,7	9,9	<0,5	1.282	>3	>20	>2.563

## REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido aislado seleccionado de:

- 5 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7);  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 8);  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2);  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 51);  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52);  
 10 Ac-Arg-ciclo[Cys-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 57);  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 11);  
 Ac-TzAla-ciclo[Cys-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 59);  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9);  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Tyr-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39);  
 15 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4);  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 15);  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 14);  
 o Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 45), o  
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 2. El polipéptido aislado de la reivindicación 1, polipéptido que es Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 3. El polipéptido aislado de la reivindicación 1, polipéptido que es Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El polipéptido aislado de la reivindicación 1, polipéptido que es Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 5. El polipéptido aislado de la reivindicación 1, polipéptido que es Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 51) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El polipéptido aislado de la reivindicación 1, polipéptido que es Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 7. El polipéptido aislado de la reivindicación 1, polipéptido que es Ac-Arg-ciclo[Cys-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 57) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 8. El polipéptido aislado de la reivindicación 1, polipéptido que es Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 11) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El polipéptido aislado de la reivindicación 1, polipéptido que es Ac-TzAla-ciclo[Cys-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 59) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 10. El polipéptido aislado de la reivindicación 1, polipéptido que se selecciona de:

- Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9);  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Tyr-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39);  
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4);  
 50 Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 15);  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 14); o  
 Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 45),  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 11. El polipéptido aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un método para tratar un trastorno que es sensible a la modulación de MC4R.

60 12. El polipéptido aislado para el uso de la reivindicación 11, en el que el trastorno se selecciona de: una enfermedad inflamatoria aguda o crónica; una enfermedad con un componente autoinmunitario; una enfermedad metabólica; diabetes o afección diabetológica relacionada; proliferación neoplásica; una afección médica reproductiva o sexual; una enfermedad o afección debida al tratamiento de o acceso a un organismo; una enfermedad cardiovascular; enfermedad pulmonar; una agresión al sistema inmunitario; enfermedad dermatológica; afección conductual; afección del sistema nervioso central o neuronal; afección o enfermedad asociada con el consumo de alcohol; afección o enfermedad renal; desequilibrio de lipoproteínas de baja densidad/lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos; resistencia a la insulina; enfermedad del hígado graso no alcohólico; o un trastorno de abuso de sustancias.

65

13. El polipéptido aislado para el uso de la reivindicación 12, en el que la enfermedad inflamatoria aguda o crónica es inflamación general, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación cerebral, sepsis o choque séptico;  
 en el que la enfermedad con un componente autoinmunitario es artritis reumatoide, artritis gotosa y esclerosis múltiple;  
 en el que la enfermedad metabólica es la obesidad, un trastorno de la alimentación, el síndrome de Prader-Willi,  
 5 anorexia, bulimia, desgaste por SIDA, caquexia, caquexia por cáncer, desgaste en ancianos débiles o síndrome metabólico;  
 en el que la diabetes o la afección diabetológica relacionada es diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 o retinopatía;  
 en el que la proliferación neoplásica es cáncer de piel o cáncer de próstata;  
 en el que la afección médica reproductiva o sexual es endometriosis, hemorragia uterina en mujeres, disfunción sexual,  
 10 disfunción eréctil o disminución de la respuesta sexual en la mujer;  
 en el que la enfermedad o afección debida al tratamiento del o acceso al organismo es el rechazo de un trasplante de órgano, lesión por isquemia y reperfusión, tratamiento de lesión de la médula espinal, tratamiento para acelerar la curación de heridas; o pérdida de peso causada por la quimioterapia, radioterapia, inmovilización temporal o permanente, o diálisis;  
 15 en el que la enfermedad cardiovascular es choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares o caquexia cardíaca;  
 en el que la enfermedad pulmonar es el síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o fibrosis pulmonar;  
 en el que la agresión al sistema inmunitario es alergia o rechazo de un trasplante de órgano;  
 20 en el que la enfermedad metabólica es psoriasis, agotamiento de la pigmentación de la piel, acné, formación de queloides o cáncer de piel; en el que la afección conductual, del sistema nervioso central o neuronal es ansiedad, depresión, memoria o disfunción de la memoria, percepción del dolor o dolor neuropático;  
 en el que la afección o enfermedad asociada con el consumo del alcohol es el abuso de alcohol o alcoholismo; o en el que la afección o enfermedad renal es caquexia renal o natriuresis.
- 25 14. El polipéptido aislado para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en el que el trastorno se **caracteriza por** una respuesta atenuada del receptor de melanocortina-4 (MC4R) a la hormona estimulada por la  $\alpha$ -melanocortina.
- 30 15. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.