

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 077**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

C07K 14/72 (2006.01)

A61K 38/08 (2009.01)

A61K 38/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2012 PCT/US2012/072026**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13102047**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2012 E 12863862 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2797615**

54 Título: **Método para tratar trastornos asociados con el receptor de melanocortina-4 en portadores heterocigotos**

30 Prioridad:

29.12.2011 US 201161581391 P

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

20.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TARTAGLIA, LOUIS A. y
HENDERSON, BART**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 732 077 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

Método para tratar trastornos asociados con el receptor de melanocortina-4 en portadores heterocigotos

5 **Antecedentes de la invención**

Las mutaciones del receptor de melanocortina 4 (MC4R) pueden dar como resultado una causa derivada genéticamente de obesidad humana o síndrome metabólico. El receptor MC4R es un receptor heterotrímico acoplado a proteína G, que transduce señales activando la adenilato ciclasa. Expresado en núcleos hipotalámicos y otros tejidos neuronales y no neuronales, controlando el comportamiento de alimentación y la homeostasis energética, MC4R integra una señal agonista (anorexigénica) proporcionada por la hormona estimulante de melanocitos α (α -MSH) y una señal antagonista (orexigénica) por el péptido relacionado con el agouti (AGPR).

Como se muestra en la Figura 1, MC4R es una parte de la vía leptina-melanocortina. La leptina se libera del tejido adiposo y se une a los receptores de leptina (LEPR) en las neuronas liberadoras de AGPR y proopiomelanocortina (POMC) en el núcleo arqueado (ARC) del hipotálamo. La unión a la leptina inhibe la liberación de AGPR y estimula la liberación de POMC, que sufre una modificación postraduccional por la prohormona convertasa PC1/3 para generar una serie de péptidos, incluido la α -MSH. La unión de AGPR a MC4R suprime la actividad de MC4R, mientras que la unión de α -MSH estimula el MC4R. La actividad del receptor suprimida genera una señal orexigénica, mientras que la actividad del receptor estimulada genera una señal anorexigénica. Las señales del MC4R modulan el comportamiento de la alimentación a través de las neuronas eefectoras secundarias.

Los seres humanos afectados por trastornos monogénicos causados por MC4R, por ejemplo, obesidad, son en su mayoría portadores heterocigotos del gen mutante humano MC4R (hMC4R) con una herencia autosómica dominante y penetrancia y expresividad que varía con la edad y las influencias generacionales. Las consecuencias funcionales de las mutaciones de hMC4R se pueden dividir esquemáticamente en las siguientes categorías: receptor no funcional (por ejemplo, debido a mutaciones sin sentido o del marco de lectura), retención intracelular del receptor expresado, actividad basal alterada del receptor y estimulación de α -MSH alterada del receptor.

30 **Sumario de la invención**

Existe la necesidad de un método para tratar trastornos asociados con mutaciones de MC4R. Se ha descubierto actualmente que ciertos individuos que portan mutaciones de MC4R pueden responder a agentes farmacológicos que activan la vía de señalización mediada por MC4R. Estos individuos son portadores heterocigotos de una mutación de MC4R. Basándose en este descubrimiento, actualmente es posible tratar los trastornos mediados por MC4R en una clase de pacientes que antes se consideraba que no respondían a los agonistas de MC4R.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el anticuerpo es un portador heterocigoto de una mutación de MC4R.

Por consiguiente, los inventores de la presente invención divulgan un método para tratar un trastorno en un sujeto que lo necesite. El método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un agonista del receptor de la melanocortina-4 (MC4R). El sujeto es un portador heterocigoto de una mutación de MC4R y el trastorno da como resultado una respuesta atenuada de MC4R a la hormona estimulante de la α -melanocortina (α -MSH).

En una realización particular, el trastorno es la obesidad (por ejemplo, la obesidad causada por una mutación de MC4R, tal como la pérdida de función) y el sujeto es heterocigoto con respecto al gen MC4R. En esta realización, el tratamiento de un sujeto de este tipo con un agente farmacológico que activa la vía de señalización mediada por MC4R, tal como se describe en el presente documento, puede conferir una serie de ventajas y beneficios inesperados. Por ejemplo, la mayoría de los sujetos heterocigotos para MC4R pueden responder al tratamiento con pérdida de peso sostenida. Una proporción de sujetos puede tener la funcionalidad MC4R restaurada a niveles de tipo silvestre, lo que da como resultado la normalización del peso corporal y de la composición corporal. Los beneficios adicionales pueden incluir superar la hiperinsulinemia y mejorar el control de la glucosa y la hiperfagia. Un beneficio adicional puede ser que la pérdida de peso se mantenga durante todo el período de tratamiento, así como durante períodos prolongados de tiempo en el momento del cese del tratamiento.

Beneficios adicionales inesperados del tratamiento de una obesidad mediada por MC4R en un sujeto heterocigoto para MC4R por un agente farmacológico que activa la vía de señalización mediada por MC4R, en comparación con un sujeto obeso que es de tipo silvestre con respecto a MC4R, pueden incluir uno o más de: una capacidad inesperadamente larga para sostener un descanso de fármacos, sin ganancia de peso; una mejora más profunda en el manejo de la insulina y la glucosa; una reducción más duradera y sostenida en el tamaño de la comida y la ingesta de alimentos; un efecto más profundo en la reducción de la apnea del sueño y el aumento de la calidad del sueño; un efecto de mejora inesperado y más profundo en los parámetros de disfunción sexual masculina o femenina; una reducción más profunda en la incidencia de cánceres asociados con la obesidad; una incidencia más profundamente

reducida en la enfermedad inflamatoria asociada con la obesidad, incluida la artritis reumatoide y la disfunción endotelial y microvascular; una incidencia más profundamente reducida de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular; mejoras más profundas en los parámetros cardiovasculares, incluyendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

5 Existen beneficios adicionales inesperados del tratamiento de una obesidad mediada por MC4R en un sujeto heterocigoto para MC4R (MC4R +/-) por un agente farmacológico que activa la vía de señalización mediada por MC4R, en comparación con un sujeto obeso que es de tipo silvestre con respecto a MC4R. Los individuos obesos con MC4R +/- tienen más riesgo que los individuos obesos de tipo silvestre de las consecuencias de la obesidad debido a la inestabilidad de su obesidad y la duración de la obesidad mediada por MC4R, que a menudo tiene una alta tasa de aparición en la niñez. Por ejemplo, los individuos obesos con MC4 +/- son resistentes al control de peso mediante regímenes de dieta/ejercicio. (Reinhhr et. al, "Lifestyle Intervention in Obese Children With Variations in the Melanocortin 4 Receptor Gene," Obesity Journal, Vol. 17 N.º 2, 2009). Sin embargo, está bien establecido que los valores más altos del índice de masa corporal (IMC) en la niñez elevan el riesgo de sufrir un acontecimiento de enfermedad coronaria en la edad adulta. (Baker et al., "Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood," N. Engl. J. Med 2007; 357:2329-2337 (2007).) El tratamiento de este grupo de pacientes de mayor riesgo puede proporcionar una opción de tratamiento no disponible previamente (por ejemplo, un tratamiento que logra un control de peso a largo plazo).

20 Breve descripción de los dibujos

El archivo de patente o solicitud contiene al menos un dibujo realizado a color. La Oficina proporcionará copias de esta patente o publicación de solicitud de patente con dibujos a color previa solicitud y pago de la tarifa necesaria.

25 Lo que sigue se hará evidente a partir de la siguiente descripción más particular de unos ejemplos de realización de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos en los que caracteres con la misma referencia se refieren a las mismas partes a lo largo de las diversas vistas. Los dibujos no están necesariamente a escala, ya que en su lugar se ha puesto el énfasis en ilustrar realizaciones de la presente invención.

30 La Figura 1 es un diagrama esquemático de la vía leptina-melanocortina.
Las figuras 2A y 2B muestran las Tablas 1 y 2 que enumeran ejemplos de las mutaciones de MC4R que causan obesidad en seres humanos.
La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra el efecto de la administración de un compuesto de la SEQ ID NO: 140 a ratones como se describe en el Ejemplo 1.

35 Descripción detallada de la invención

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

40 La presente divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno en un sujeto que padece una respuesta atenuada de MC4R a la hormona estimulante de la α -melanocortina (α -MSH). El método comprende administrar una cantidad eficaz de un agonista del receptor de la melanocortina-4 (MC4R). En una realización de ejemplo, el sujeto es un portador heterocigoto de una mutación de MC4R que da como resultado la respuesta atenuada de MC4R a la hormona estimulante de la α -melanocortina (α -MSH). Debido a que los portadores heterocigotos conservan la capacidad de responder al ligando natural de MC4R, el tratamiento de los trastornos asociados con MC4R en portadores heterocigotos mediante la administración de un agonista de MC4R no se basa en el conocimiento del tipo de mutación de MC4R.

50 En una realización de ejemplo, el trastorno es la obesidad, por ejemplo, la obesidad asociada a MC4R. En otra realización de ejemplo, el trastorno es el síndrome metabólico.

Como se usa en el presente documento, el término obeso se refiere a un sujeto que tiene un índice de masa corporal 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, se considera que un adulto que tiene un IMC de 30 o más es obeso,

60 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, accidente cerebrovascular y diabetes de tipo 2. De acuerdo la American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute, el síndrome metabólico también conocido como Síndrome X) está presente si un sujeto tiene tres o más de los siguientes signos:

- 1) presión arterial igual o superior a 130/85 mm de Hg;
- 2) azúcar en sangre en ayunas (glucosa) igual o superior a 100 mg/dl;
- 3) perímetro de la cintura (longitud alrededor de la cintura):

65 - varones: 101,6 cm (40 pulgadas) o más;

- mujeres: 88,9 cm (35 pulgadas) o más;

4) colesterol HDL bajo:

- 5
- Hombres - menos de 40 mg/dl;
 - Mujeres - menos de 50 mg/dl;

5) triglicéridos igual o superior a 150 mg/dl.

10 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.

15 Como se usa en el presente documento, la frase "respuesta atenuada" se refiere a la reducción, pero no a la supresión completa, de una actividad de señalización de un receptor en respuesta a su cognado de origen natural o ligando sintético.

20 Como se usa en el presente documento, el término "agonista" se refiere a cualquier compuesto químico, ya sea de origen 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).

25 Los ejemplos de agonistas de MC4R de origen natural incluyen α -MSH, β -MSH, γ -MSH y la hormona adenocorticotropa (ACTH) o un fragmento funcional de los mismos. A continuación, se describirán en detalle ejemplos de agonistas de MC4R.

30 Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" es una cantidad terapéuticamente o profilácticamente suficiente del agonista de MC4R para tratar el trastorno diana. Los ejemplos de cantidades eficaces normalmente varían de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal a 500 mg/kg de peso corporal. En otros ejemplos, 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.

35 Como se usa en el presente documento, "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 indicadores clínicos asociados 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.; el retraso, inhibición o prevención de la progresión de la obesidad y del indicio relacionado con la obesidad; retraso, inhibición o prevención parcial o total de la aparición o del desarrollo de la obesidad o del indicio relacionado 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.

45 El término "tratar" incluye además reducir parcial o totalmente el riesgo de enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes de tipo 2 asociados con el síndrome metabólico, así como aliviar o 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.

50 "Tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento antes de la aparición de la obesidad para prevenir, inhibir o reducir su aparición.

55 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).

60 El hMC4R es una proteína bien caracterizada codificada por una secuencia genómica que tiene el número de acceso del GenBank CH471077.

65 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 heterocigotos es intermedio en comparación con los portadores homocigotos. 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 muestran en las Figs. 2A y 2B como Tabla 1 y Tabla 2 (incorporadas de 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.

Mutaciones adicionales que potencialmente causan obesidad en 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. Ejemplos adicionales 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 realizaciones de ejemplo, la mutación de MC4R da como resultado la retención de la actividad de señalización de MC4R.

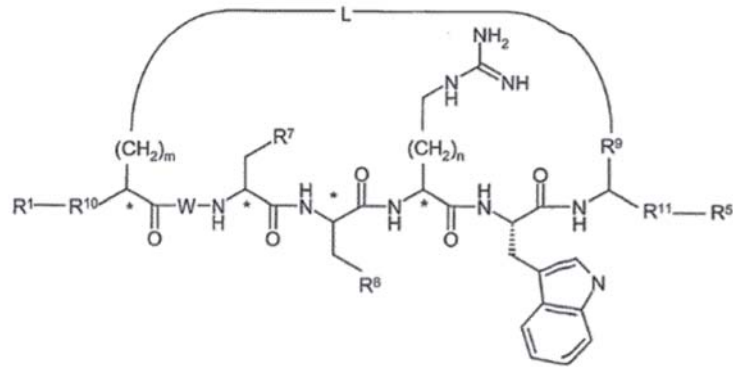
Las mutaciones en la secuencia genómica que codifica MC4R pueden detectarse mediante los métodos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la secuencia genómica puede clonarse usando cebadores de nucleótidos, tales como, por ejemplo, los cebadores descritos en Farooqi et al.,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

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, α -MSH), y medirse el nivel intracelular de AMPc, el mensajero secundario de MC4R, mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia 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.

Un agonista empleado en la presente invención es Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ (SEQ ID NO: 140).

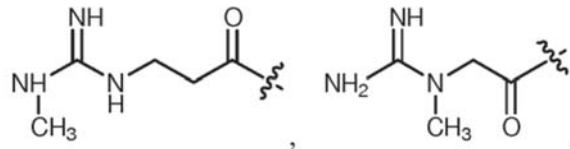
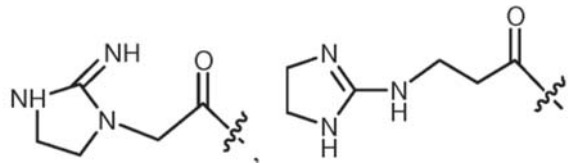
Un agonista ejemplar empleado por los métodos de la presente divulgación puede ser cualquier agonista conocido de MC4R. En algunos ejemplos, el agonista de MC4R no es una hormona adrenocorticotropa (ACTH) o un fragmento de la misma.

Un agonista de MC4R ejemplar es cualquiera de los péptidos divulgados en la Solicitud Internacional publicada como WO/2005/000339. Específicamente, los ejemplos incluyen péptidos de la siguiente fórmula estructural:



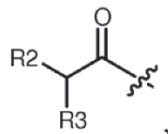
donde

- 5 W es Glu, Gln, Asp, Asn, Ala, Gly, Thr, Ser, Pro, Met, Ile, Val, Arg, His, Tyr, Trp, Phe, Lys, Leu, Cya, o está ausente;
 R¹ es -H, -C(O)CH₃, -C(O)(CH₂)₁₋₄CH₃, -C(O)(CH₂)₁₋₄NHC(NH)NH₂, Tyr-βArg-, Ac-Tyr-β-hArg-, gluconoil-Tyr-Arg-, Ac-diaminobutilil-, Ac-diaminopropionil-, N-propionil-, N-butilil-, N-valeril-, N-metil-Tyr-Arg-, N-glutaril-Tyr-Arg-, N-succinil-Tyr-Arg-, R⁶-SO₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)-, R⁶-SO₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)Arg-, R⁶-SO₂NHCH₂CH₂CH₂C(O)-, cicloalquilcarbonilo C₃-C₇, feilsulfonilo, arilsulfonilo C₈-C₁₄ bicíclico, fenil-(CH₂)_qC(O)-, aril-(CH₂)_qC(O)- C₈-C₁₄ bicíclico,
- 10



15

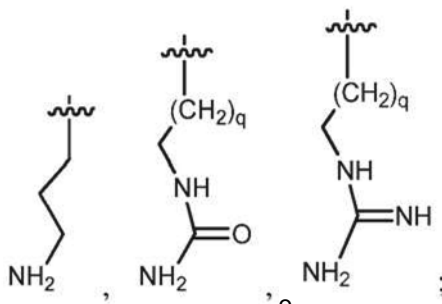
o



20

donde

- R² es -H, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)(CH₂)₁₋₄CH₃, -NH-TyrC(O)CH₃, R⁶SO₂NH-, Ac-Cya-NH-, Tyr-NH-, HO-(C₆H₅)-CH₂CH₂C(O)NH-, o CH₃-(C₆H₅)-C(O)CH₂CH₂C(O)NH-;
 R³ es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, NH₂-CH₂-(CH₂)_q-, HO-CH₂-, (CH₃)₂CHNH(CH₂)₄-, R⁶(CH₂)_q-, R⁶SO₂NH-, Ser, Ile,
- 25



q es 0, 1, 2 o 3;

R⁶ es un fenilo o arilo C₈-C₁₄ bicíclico;

m es 1 o 2; n es 1, 2, 3 o 4;

R⁹ es (CH₂)_p o (CH₃)₂C-;

p es 1 o 2;

R₁₀ es NH- está ausente;

R⁷ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con R⁴;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo, bencilo o (C₆H₅)-CH₂-O-CH₂-;

R⁸ es fenilo, un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con X, o ciclohexilo;

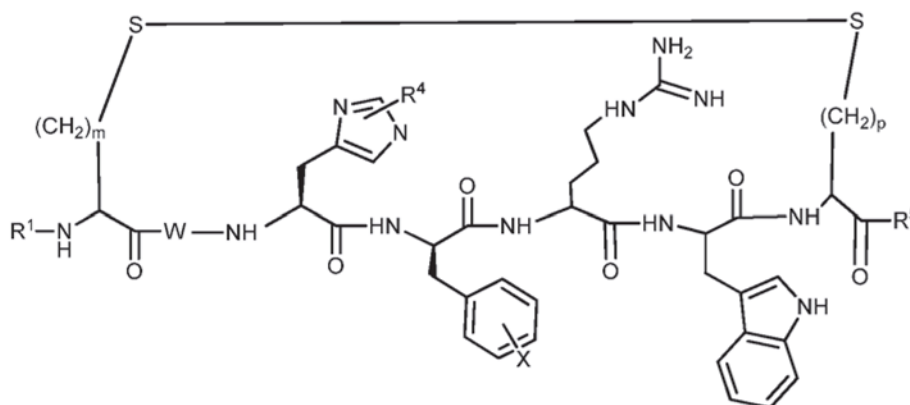
X es H, Cl, F, Br, metilo, o metoxi;

R¹¹ es -C(O) o -CH₂;

R⁵ es -NH₂, -OH, glicinol, NH₂-Pro-Ser-, NH₂-Pro-Lys-, HO-Ser-, HO-Pro-Ser-, HO-Lys-, Ser alcohol, -Ser-Pro alcohol, -Lys-Pro alcohol, HOCH₂CH₂-O-CH₂CH₂NH-, NH₂-Phe-Arg-, NH₂-Glu-, NH₂CH₂RCH₂NH-, RHN-, RO- donde R es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; y

L es -S-S- o -S-CH₂-S-.

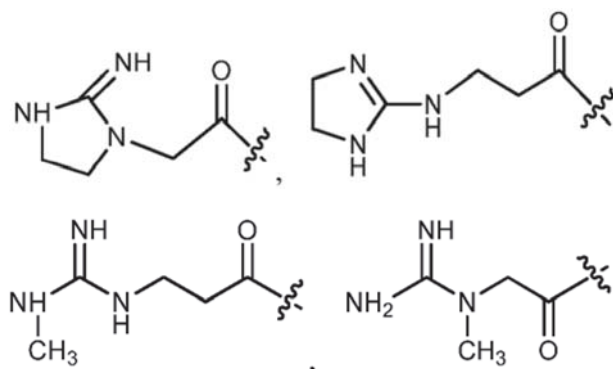
Otros ejemplos de agonistas de MC4R incluyen péptidos de la siguiente fórmula estructural:



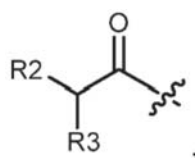
donde:

W es un enlace sencillo, Glu, Gln, Asp, Asn, Ala, Gly, Thr, Ser, Pro, Met, Ile, Val, Arg, His, Tyr, Trp, o Phe;

R¹ es -H, -C(O)CH₃, -C(O)(CH₂)₁₋₄CH₃, -C(O)(CH₂)₁₋₄-NHC(NH)NH₂, Tyr-βArg, gluconoil-Tyr-Arg, Ac-Dab, Ac-Dap, N-succinil-Tyr-Arg, N-propionilo, N-valerilo, N-glutaril-Tyr-Arg, N-butililo,



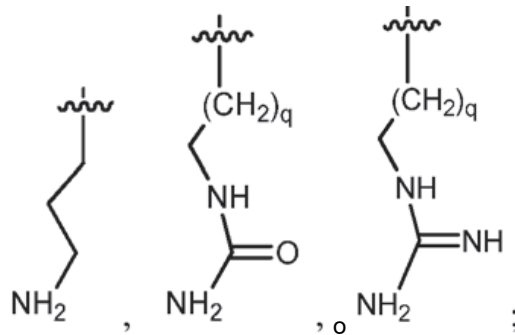
o



donde

R² es -H, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)(CH₂)₁₋₄CH₃, o -NH-TyrC(O)CH₃; R³ es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado,

Ser, Ile,



5 q es 0, 1, 2 o 3;

m es 1 o 2;

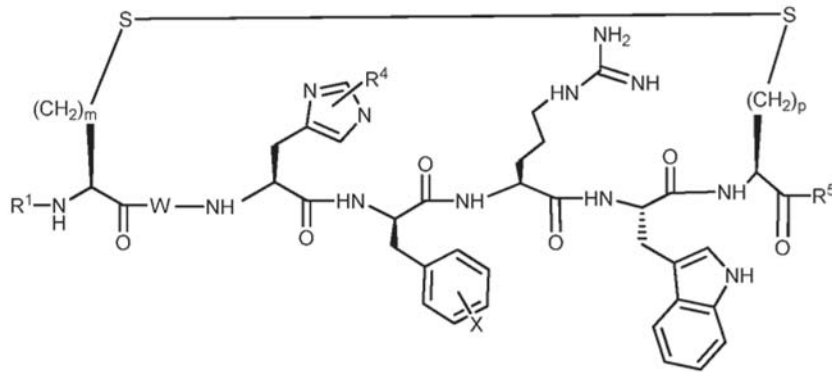
p es 1 o 2;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

X es H, Cl, F, Br, metilo, o metoxi; y

10 R⁵ es -NH₂, -OH, glicinol, -Ser-Pro-NH₂, -Lys-Pro-NH₂, -Ser-OH, -Ser-Pro-OH, -Lys-Pro-OH -Arg-Phe-NH₂, -Glu-NH₂, -NHR, o -OR, donde R es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

En otro aspecto de ejemplo, el agonista MC4R se puede representar mediante la siguiente fórmula estructural:



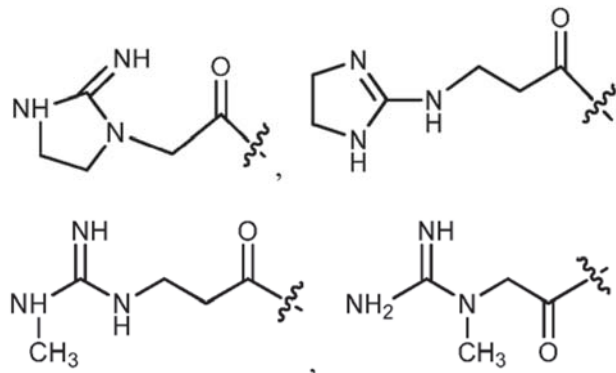
15

donde

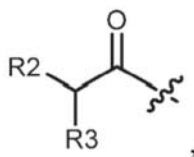
18 W es Glu, Gln, Asp, Ala, Gly, Thr, Ser, Pro, Met, Ile, Val, Arg, His, Tyr, Trp, Phe, Lys, Leu, Cya, o está ausente;

20 R¹ es -H, -C(O)CH₃, -C(O)(CH₂)₁₋₄CH₃, -C(O)(CH₂)₁₋₄NHC(NH)NH₂, Tyr-βArg-, Ac-Tyr-β-hArg-, gluconoil-Tyr-Arg-, Ac-diaminobutil-, Ac-diaminopropionil-, N-propionil-, N-butil-, N-valeril-, N-metil-Tyr-Arg-, N-glutaril-Tyr-Arg-, N-succinil-Tyr-Arg-, R⁶-SO₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)-, R⁶-SO₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)Arg-, R⁶-SO₂NHCH₂CH₂CH₂C(O)-, cicloalquilcarbonilo C₃-C₇, fenilsulfonilo, arilsulfonilo C₈-C₁₄ bicíclico, fenil-(CH₂)_qC(O)-, aril-(CH₂)_qC(O)- C₈-C₁₄ bicíclico,

25

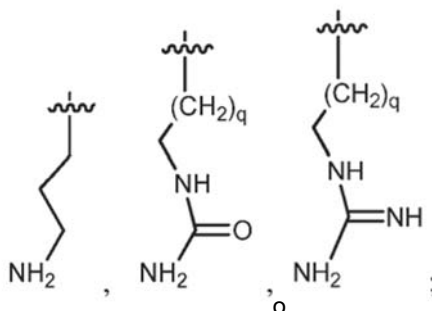


o



5 donde
 R² es -H, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)(CH₂)₁₋₄CH₃, -NH-TyrC(O)CH₃, R⁶SO₂NH-, Ac-Cya-NH-, Tyr-NH-, HO-(C₆H₅)-CH₂CH₂C(O)NH-, o CH₃-(C₆H₅)-C(O)CH₂CH₂C(O)NH-;
 R³ es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, NH₂-CH₂-(CH₂)_q-, HO-CH₂-, (CH₃)₂CHNH(CH₂)₄-, R⁶(CH₂)_q-, R⁶SO₂NH-, Ser, Ile,

10



q es 0, 1, 2 o 3;

R⁶ es un fenilo o arilo C₆-C₁₄ bicíclico;

15

m es 1 o 2;

p es 1 o 2;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo, bencilo o (C₆H₅)-CH₂-O-CH₂-;

X es H, Cl, F, Br, metilo, o metoxi; y

20

R⁵ es -NH₂, -OH, glicinol, NH₂-Pro-Ser-, NH₂-Pro-Lys-, HO-Ser-, HO-Pro-Ser-, HO-Lys-, - Ser alcohol, -Ser-Pro alcohol, -Lys-Pro alcohol, HOCH₂CH₂-O-CH₂CH₂NH-, NH₂-Phe-Arg-, NH₂-Glu-, NH₂CH₂RCH₂NH-, o RO- donde R es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

Ejemplos adicionales de agonistas de MC4R útiles para poner en práctica la presente divulgación se encuentran en los documentos WO2011104378; WO2011104379; WO201060901; WO200887189, WO200887188, WO200887187, WO200887186; US20110065652; WO2010144341; WO2010144344; WO201065799; WO201065800; WO201065801; WO201065802; WO201037081; WO2009152079; WO2009151383; US20100311648; US20100280079; WO201081666; WO201034500; WO200910299; WO2008116665; WO201052256; WO201052255; WO201126015; US20100120783; WO201096854; US20100190793; WO201025142; y WO201015972. Otros ejemplos de agonistas de MC4R útiles para poner en práctica la presente divulgación se encuentran en la patente de EE.UU. N° 8.263.608; Patente de los Estados Unidos n.º 8.247.530; Patente de los Estados Unidos n.º 8.114.844; y la patente de los Estados Unidos n.º 7.968.548.

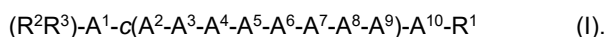
30

En un ejemplo, el agonista de MC4R es un tripéptido D-Phe-Arg-Trp (SEQ ID NO: 560) o una sal farmacéutica del mismo. En otro ejemplo, el agonista es cualquier péptido que incluya la SEQ ID NO: 560 o una sal farmacéutica de la misma. En otro ejemplo más, el agonista de MC4R es un tripéptido acetilado Ac-D-Phe-Arg-Trp-NH₂ (SEQ ID NO: 561) o una sal farmacéutica del mismo.

35

Agonistas ejemplares de MC4R son aquellos de Fórmula (I) o una sale, hidrato, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos (véase número de publicación de solicitud de patente internacional WO 2007/008704):

40



En la Fórmula (I):

45

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

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

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

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

50

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

A⁶ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, o HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);
 A⁷ es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal o D-Bip;
 A⁸ es Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-(CH₂)_s-C(O), o está eliminado;
 A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn, o Lys;
 A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_t-C(O), L- o D-aminoácido, o está eliminado;
 R¹ es OH o NH₂;

5 cada uno de R² y R³ se seleccionan, independientemente cada vez que aparecen, entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₃₀), heteroalquilo (C₁-C₃₀), acilo (C₁-C₃₀), alquenilo (C₂-C₃₀), alquinilo (C₂-C₃₀), arilalquilo (C₁-C₃₀), arilacilo (C₁-C₃₀), alquilo (C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₃₀) sustituido, acilo (C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo (C₁-C₃₀ sustituido y arilacilo (C₁-C₃₀) sustituido;
 10 cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo (C₁-C₄₀), heteroalquilo (C₁-C₄₀), acilo (C₁-C₄₀), alquenilo (C₂-C₄₀), alquinilo (C₂-C₄₀), arilalquilo (C₁-C₄₀), arilacilo (C₁-C₄₀), alquilo (C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₄₀) sustituido, acilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₄₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo (C₁-C₄₀), o -C(NH)-NH₂;
 15 m es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
 n es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4 o 5;
 s es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;
 t es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;
 X¹, X², X³, X⁴ y X⁸ cada uno es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-10), alquilo (C₁-10) sustituido, alquenilo (C₂-10), alquenilo (C₂-10) sustituido, alquinilo (C₂-10), alquinilo (C₂-10) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂, o CN.

Agonistas ejemplares de Fórmula (I):

25 (I) cuando R⁴ es acilo (C₁-C₄₀), arilacilo (C₁-C₄₀), acilo (C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo (C₁-C₄₀), o -C(NH)-NH₂, entonces R⁵ es H o alquilo (C₁-C₄₀, heteroalquilo (C₁-C₄₀), alquenilo (C₂-C₄₀), alquinilo (C₂-C₄₀), arilalquilo (C₁-C₄₀), alquilo (C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₄₀) sustituido, o arilalquilo (C₁-C₄₀) sustituido;
 30 (II) cuando R² es acilo (C₁-C₃₀), arilacilo (C₁-C₃₀), acilo (C₁-C₃₀) sustituido o arilacilo (C₁-C₃₀) sustituido, entonces R³ es H, alquilo (C₁-C₃₀), heteroalquilo (C₁-C₃₀), alquenilo (C₂-C₃₀), alquinilo (C₂-C₃₀), arilalquilo (C₁-C₃₀), alquilo (C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₃₀) sustituido, o arilalquilo (C₁-C₃₀) sustituido;
 (III) cualquiera de los dos A³ o A⁸ o ambos deben estar presentes en dicho compuesto;
 35 (IV) cuando A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, o D-Pen, entonces A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, o D-Pen;
 (V) cuando A² es Asp o Glu, entonces A⁹ es Dab, Dap, Orn, o Lys;
 (VI) cuando A⁸ es Ala o Gly, entonces A¹ no es Nle; y
 (IV) donde A¹ está eliminado, entonces R² y R³ no pueden ser ambos H.

40 Agonistas ejemplares empleados por los métodos descritos en el presente documento son los compuestos de Fórmula I, donde:

A¹ es A6c, Arg, D-Arg, Cha, D-Cha, hCha, Chg, D-Chg, Gaba, Ile, Leu, hLeu, Met, β-hMet, 2-Nal, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro, Val, o está eliminado;
 45 A² es Asp, Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Glu, Pen, o D-Pen;
 A³ es D-Abu, Aib, Ala, β-Ala, D-Ala, D-Cha, Gaba, D-Glu, Gly, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Val, o está eliminado;
 A⁴ es H o es 3-Pal;
 A⁵ es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Trp, o D-(Et)Tyr;
 A⁶ es Arg o hArg;
 50 A⁷ es Bal, Bip, 1-Nal, 2-Nal, Trp, D-Trp;
 A⁸ es A6c, D-Ala, Aha, Ahx, Ala, β-Ala, Apn, Gaba, Gly o está eliminado;
 A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Lys, Pen, o D-Pen;
 A¹⁰ es Thr, o está eliminado,
 en donde al menos uno de A³ o A⁸ está eliminado, pero no ambos o sales farmacéuticamente aceptables de los
 55 mismos.

En realizaciones de ejemplo, un agonista de la Fórmula (I) útil en la práctica de la invención descrita en el presente documento es el compuesto de acuerdo con la SEQ ID NO: 140 (Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Agonistas ejemplares de Fórmula (I) útiles en la práctica de la divulgación descrita en el presente documento son compuestos de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

SEQ ID NO: 1 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 65 SEQ ID NO: 2 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 3 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;

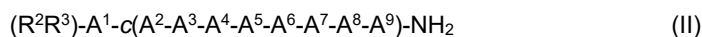
SEQ ID NO: 4 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 SEQ ID NO: 5 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 SEQ ID NO: 6 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;
 SEQ ID NO: 7 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 5 SEQ ID NO: 8 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 9 Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 10 Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 11 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 12 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 10 SEQ ID NO: 13 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 14 Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 15 Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 16 Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 17 Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 15 SEQ ID NO: 18 Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 19 Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 20 Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 21 Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 22 Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 20 SEQ ID NO: 23 Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 24 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 25 Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 26 Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 27 Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 25 SEQ ID NO: 28 Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 29 Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 30 Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 31 Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 32 Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 30 SEQ ID NO: 33 Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 34 Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 35 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 36 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 37 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 35 SEQ ID NO: 38 Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 39 Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 40 Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 41 Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 42 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 40 SEQ ID NO: 43 Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 44 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 45 n-butanoil-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 46 n-butiril-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 47 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 45 SEQ ID NO: 48 Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 49 Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 50 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 51 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 52 Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 50 SEQ ID NO: 53 Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 54 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 55 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 56 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 57 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 55 SEQ ID NO: 58 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 59 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 60 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 61 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 62 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 60 SEQ ID NO: 63 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 64 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 65 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 66 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 67 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 65 SEQ ID NO: 68 n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 69 n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

SEQ ID NO: 70 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 71 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 72 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 73 Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 5 SEQ ID NO: 74 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 75 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 76 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 77 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 SEQ ID NO: 78 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 10 SEQ ID NO: 79 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 SEQ ID NO: 80 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 SEQ ID NO: 81 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 SEQ ID NO: 82 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 SEQ ID NO: 83 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 15 SEQ ID NO: 84 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 SEQ ID NO: 85 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 86 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 87 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 88 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 20 SEQ ID NO: 89 Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 90 Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 91 Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 92 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 93 Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 25 SEQ ID NO: 94 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 95 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 96 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 SEQ ID NO: 97 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 SEQ ID NO: 98 Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 30 SEQ ID NO: 99 Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 100 Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 101 Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 102 Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 103 Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 35 SEQ ID NO: 104 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 105 Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 106 Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 107 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 SEQ ID NO: 108 Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 40 SEQ ID NO: 109 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 110 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 111 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 112 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 113 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 45 SEQ ID NO: 114 Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 115 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;
 SEQ ID NO: 116 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;
 SEQ ID NO: 117 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
 SEQ ID NO: 118 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
 50 SEQ ID NO: 119 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;
 SEQ ID NO: 120 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;
 SEQ ID NO: 121 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;
 SEQ ID NO: 122 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 SEQ ID NO: 123 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 55 SEQ ID NO: 124 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 SEQ ID NO: 125 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 SEQ ID NO: 126 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 SEQ ID NO: 127 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 SEQ ID NO: 128 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 60 SEQ ID NO: 129 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;
 SEQ ID NO: 130 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;
 SEQ ID NO: 131 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH;
 SEQ ID NO: 132 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;
 SEQ ID NO: 133 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;
 65 SEQ ID NO: 134 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;
 SEQ ID NO: 135 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;

SEQ ID NO: 136 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;
 SEQ ID NO: 137 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 SEQ ID NO: 138 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;
 SEQ ID NO: 139 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 5 SEQ ID NO: 140 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 141 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 142 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 SEQ ID NO: 143 Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 SEQ ID NO: 144 Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 10 SEQ ID NO: 145 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 SEQ ID NO: 146 Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; o
 SEQ ID NO: 147 Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Un agonista ejemplar del receptor MC4R útil para poner en práctica los métodos descritos en el presente documento es cualquiera de los compuestos descritos por la Fórmula (II) o una sal, hidrato, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos (véase la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2007/008704):



En la fórmula (II):

25 A¹ es Nle o está eliminado;
 A² es Cys o Asp;
 A³ es Glu o D-Ala;
 A⁴ es H es;
 A⁵ es D-Phe;
 30 A⁶ es Arg;
 A⁷ es Trp, 2-Nal o Bal;
 A⁸ es Gly, Ala, D-Ala, (3-Ala, Gaba o Apn);
 A⁹ es Cys o Lys;
 cada R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H o acilo (C₁-C₆).

35 En aspectos ejemplares para la fórmula (II):

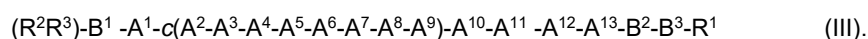
(I) cuando R² es acilo (C₁-C₆), entonces R³ es H; y
 (II) cuando A² es Cys, entonces A⁹ es Cys.

40 En aspectos ejemplares alternativos de la presente divulgación, los compuestos útiles para poner en práctica los métodos divulgados en el presente documento son:

45 SEQ ID NO: 148 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 149 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 150 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 151 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 152 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 153 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 50 SEQ ID NO: 154 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 155 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 156 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 SEQ ID NO: 157 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂; o
 SEQ ID NO: 158 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 Agonistas ejemplares de MC4R útiles para poner en práctica los métodos descritos en el presente documento son cualquiera de los compuestos de Fórmula (III), o una sal, hidrato, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos (véase la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2007/008684):



En la Fórmula (III):

65 B¹ es un resto peptídico que contiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos, en donde al menos 5

- aminoácidos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en L-Arg, D-Arg, L-hArg y D-hArg, o B¹ está opcionalmente eliminado;
- A¹ es Acc, HN-(CH₂)_m-C(O), L- o D-aminoácido o está eliminado;
- A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp o Glu;
- 5 A³ es Gly, Glu, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-aminoácido o está eliminado;
- A⁴ es H es, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi o (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe;
- A⁵ es D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, D-(Et)Tyr, D-Dip, D-Bip o D-Bpa;
- A⁶ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);
- A⁷ es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, Dip, Bpa, D-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Bal, D-Bip, D-Dip o D-Bpa;
- 10 A⁸ es Gly, D-Ala, Acc, Ala, β-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-(CH₂)_s-C(O) o está eliminado;
- A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn o Lys;
- A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_t-C(O), Pro, hPro, 3-Hyp, 4-Hyp, Thr, un L- o D-aminoácido o está eliminado;
- A¹¹ es Pro, hPro, 3-Hyp, 4-Hyp o está eliminado;
- A¹² es Lys, Dab, Dap, Arg, hArg o está eliminado;
- 15 A¹³ es Asp, Glu o está eliminado;
- B² es un resto peptídico que contiene 1, 2, 3, 4, o 5 aminoácidos o está eliminado,
- B³ es un resto peptídico que contiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos en donde al menos 5 aminoácidos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en L-Arg, D-Arg, L-hArg y D-hArg, o está eliminado;
- 20 R¹ es OH o NH₂;
- R² y R³ cada uno, independientemente cada vez que aparecen, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₃₀), heteroalquilo (C₁-C₃₀), acilo (C₁-C₃₀), alquenilo (C₂-C₃₀), alquinilo (C₂-C₃₀), arilalquilo (C₁-C₃₀), arilacilo (C₁-C₃₀), alquilo (C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₃₀) sustituido, acilo (C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo (C₁-C₃₀) sustituido y arilacilo (C₁-C₃₀) sustituido;
- 25 R⁴ y R⁵ son cada uno, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo (C₁-C₄₀), heteroalquilo (C₁-C₄₀), acilo (C₁-C₄₀), alquenilo (C₂-C₄₀), alquinilo (C₂-C₄₀), arilalquilo (C₁-C₄₀), arilacilo (C₁-C₄₀), alquilo (C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₄₀) sustituido, acilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₄₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo (C₁-C₄₀) o C(NH)-NH₂;
- n es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4 o 5;
- 30 m es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
- s es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
- t es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
- X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ cada uno es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-10), alquilo (C₁-10) sustituido, alquenilo (C₂-10), alquenilo (C₂-10) sustituido, alquinilo (C₂-10), alquinilo (C₂-10) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN.
- 35

En aspectos de ejemplo de la fórmula (II):

- 40 (I) cuando R⁴ es acilo (C₁-C₄₀), arilacilo (C₁-C₄₀), acilo (C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo (C₁-C₄₀) o C(NH)-NH₂, entonces R⁵ es H, alquilo (C₁-C₄₀), heteroalquilo (C₁-C₄₀), alquenilo (C₂-C₄₀), alquinilo (C₂-C₄₀), arilalquilo (C₁-C₄₀), alquilo (C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₄₀) sustituido o arilalquilo (C₁-C₄₀) sustituido;
- (II) cuando R² es acilo (C₁-C₃₀), arilacilo (C₁-C₃₀), acilo (C₁-C₃₀) sustituido o arilacilo (C₁-C₃₀) sustituido, entonces R³ es H, alquilo (C₁-C₃₀), heteroalquilo (C₁-C₃₀), alquenilo (C₂-C₃₀), alquinilo (C₂-C₃₀), arilalquilo (C₁-C₃₀), alquilo (C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₃₀) sustituido o arilalquilo (C₁-C₃₀) sustituido;
- (III) ni B¹ ni B² contienen una o más de las siguientes secuencias de aminoácidos: Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃, Tyr-Ala-Arg-Lys-Ala-(Arg)₂-Gln-Ala-(Arg)₂, Tyr-Ala-Arg-(Ala)₂-(Arg)₂-(Ala)₂-(Arg)₂, Tyr-Ala-(Arg)₉, Tyr-(Ala)₃-(Arg)₇, Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)₂-Ala-(Arg)₃ o Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)₂-Pro-(Arg)₂;
- 50 (IV) cualquiera de los dos B¹ o B² o ambos deben estar presentes en dicho compuesto;
- (V) cuando A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, o D-Pen, entonces A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen; y
- (VI) cuando A² es Asp o Glu, entonces A⁹ es Dab, Dap, Orn o Lys.

55 En aspectos ejemplares, en la Fórmula (III):

- B¹ es Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅, Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄, Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂, Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg, Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln, Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅, Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅, Arg-Gln-(Arg)₇, Arg-Gln-(Arg)₈, (Arg)₂-Gln-(Arg)₆, (Arg)₂-Gln-(Arg)₇, (Arg)₃-Gln-(Arg)₅, (Arg)₃-Gln-(Arg)₆, (Arg)₄-Gln-(Arg)₄, (Arg)₄-Gln-(Arg)₅, (Arg)₅, (Arg)₅-Gln-(Arg)₃, (Arg)₅-Gln-(Arg)₄, (Arg)₆, (Arg)₆-Gln-(Arg)₃, (Arg)₇, (Arg)₇-Gln-(Arg)₂, (Arg)₈, (Arg)₈-Gln-Arg, (Arg)₉, (Arg)₉-Gln, (D-Arg)₅, (D-Arg)₆, (D-Arg)₇, (D-Arg)₈, (D-Arg)₉, Gln-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅, Gln-(Arg)₈, Gln-(Arg)₉, Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃, Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc, o está eliminado;
- B² es β-Ala, β-Ala-Gly, β-Ala-Tyr, β-Ala-Tyr-Gly, (β-Ala)₂, (β-Ala)₂-Gly, (β-Ala)₂-Tyr, (β-Ala)₂-Tyr-Gly, Doc, Doc-Gly, Doc-Tyr, Doc-Tyr-Gly, (Doc)₂, (Doc)₂-Gly, (Doc)₂-Tyr, (Doc)₂-Tyr-Gly, o está eliminado;
- 65 B³ es Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅, Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃, Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄, Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅, Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃, Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂, Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg, Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln, Arg-Gln-

(Lys)₂-(Arg)₅, Arg-Gln-(Arg)₇, Arg-Gln-(Arg)₈, (Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃, (Arg)₂-Gln-(Arg)₆, (Arg)₂-Gln-(Arg)₇, (Arg)₃-Gln-(Arg)₅, (Arg)₃-Gln-(Arg)₆, (Arg)₄-Gln-(Arg)₄, (Arg)₄-Gln-(Arg)₅, (Arg)₅, (Arg)₅-Gln-(Arg)₃, (Arg)₅-Gln-(Arg)₄, (Arg)₆, (Arg)₆-Gln-(Arg)₃, (Arg)₇, (Arg)₇-Gln-(Arg)₂, (Arg)₈, (Arg)₈-Gln-Arg, (Arg)₉, (Arg)₉-Gln, (D-Arg)₅, (D-Arg)₆, (D-Arg)₇, (D-Arg)₈, (D-Arg)₉, Gln-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅, Gln-(Arg)₈, Gln-(Arg)₉, o está eliminado;

5 A¹ es A6c, Cha, hCha, Chg, D-Chg, hChg, Gaba, hLeu, Met, β-hMet, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro, o está eliminado;

A² es Cys;

A³ es D-Abu, Aib, Ala, β-Ala, D-Ala, D-Cha, Gaba, Glu, Gly, D-Ile, D-Leu, D-Met, D-Nle, D-Phe, D-Tle, D-Trp, D-Tyr, D-Val, o está eliminado;

10 A⁴ es H;

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

A⁶ es Arg o hArg;

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

A⁸ es A5c, A6c, Aha, Ahx, Ala, β-Ala, Apn, Gaba, Gly, o está eliminado;

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

A¹⁰ es Pro, Thr o está eliminado;

A¹¹ es Pro o está eliminado;

A¹² es Arg, Lys, o está eliminado;

A¹³ es Asp o está eliminado;

20 cada uno de R² y R³ es, independientemente, H o acilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agonistas de MC4R útiles para poner en práctica los métodos de la presente divulgación son al menos uno de los siguientes compuestos:

(SEQ ID NO: 159) Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 160) Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 161) Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

30 (SEQ ID NO: 162) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 163) Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 164) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 165) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

35 (SEQ ID NO: 166) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 167) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 168) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

40 (SEQ ID NO: 169) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 170) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

45 (SEQ ID NO: 171) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 172) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 173) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 174) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

50 (SEQ ID NO: 175) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 176) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 177) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅-NH₂;

55 (SEQ ID NO: 178) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅-NH₂;

(SEQ ID NO: 179) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg-NH₂;

60 (SEQ ID NO: 180) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Aib-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 181) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 182) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 183) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;

65 (SEQ ID NO: 184) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 185) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 186) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 187) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 188) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 189) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 190) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂-NH₂;
 (SEQ ID NO: 191) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅-NH₂;
 (SEQ ID NO: 192) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 193) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 194) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 195) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 196) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 197) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 198) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 199) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 200) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 201) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 202) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 203) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 204) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 205) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 206) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 207) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 40 (SEQ ID NO: 208) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 209) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 45 (SEQ ID NO: 210) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 211) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 212) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 50 (SEQ ID NO: 213) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 214) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 215) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 55 (SEQ ID NO: 216) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 217) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 218) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 60 (SEQ ID NO: 219) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 220) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 221) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 65 (SEQ ID NO: 222) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 223) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

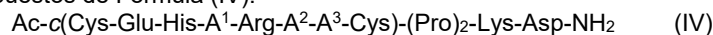
- (SEQ ID NO: 224) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 225) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 226) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 227) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 228) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 229) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 230) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 231) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 232) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 233) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 234) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 235) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 236) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 237) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 238) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 239) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 240) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 241) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 242) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 243) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 244) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 245) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 246) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 40 (SEQ ID NO: 247) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 248) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 249) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 250) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 45 (SEQ ID NO: 251) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-P-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 252) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 253) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 254) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 255) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 50 (SEQ ID NO: 256) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 257) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 258) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 259) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 260) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 55 (SEQ ID NO: 261) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 262) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 263) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 264) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 265) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 60 (SEQ ID NO: 266) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 267) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 268) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 269) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 270) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 65 (SEQ ID NO: 271) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 272) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

- (SEQ ID NO: 405) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 406) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 407) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 408) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 409) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 410) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 411) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 412) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 413) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 414) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 415) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 416) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 417) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 418) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 419) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 420) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 421) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 422) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 423) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 424) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 425) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 426) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 427) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 428) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 429) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 430) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 431) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 432) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 433) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 434) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 435) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 436) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 437) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 438) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 439) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 440) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 441) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 442) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 443) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 40 (SEQ ID NO: 444) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 445) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 446) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 447) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 448) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 45 (SEQ ID NO: 449) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 450) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 451) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 452) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 453) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 50 (SEQ ID NO: 454) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 455) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 456) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 457) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 458) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 55 (SEQ ID NO: 459) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 460) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 461) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 462) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 463) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 60 (SEQ ID NO: 464) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 465) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 o
 (SEC ID NO: 466) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂, o sales
 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65

En un aspecto de ejemplo, los compuestos útiles para poner en práctica los métodos descritos en el presente

documento son los compuestos de Fórmula (IV):



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la Fórmula (IV):

5

A¹ es el D-isómero de X-Phe o 2-Nal donde X es un halógeno;

A² es Bal, 1-Nal, 2-Nal, o Trp; y

A³ es Aib, Ala, β-Ala o Gly,

10 En un aspecto de ejemplo, se usa al menos uno de los siguientes compuestos:

(SEQ ID NO: 467) Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEQ ID NO: 468) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEQ ID NO: 469) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

15

(SEQ ID NO: 470) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEQ ID NO: 471) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEQ ID NO: 472) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-β-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

o

(SEQ ID NO: 473) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

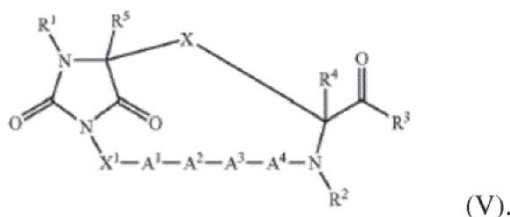
20

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un agonista de MC4R ejemplar útil para poner en práctica los métodos descritos en el presente documento es al menos un compuesto modificado con un resto de hidantoína de acuerdo con la Fórmula (V), (VI) o (VII), o una sal, hidrato, solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

La fórmula (V) se describe a continuación: (véase solicitud de patente internacional número PCT/US08/06675).



30

En la Fórmula (V):

X se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-S-S-CH₂-, -C(CH₃)₂-S-S-CH₂-, -CH₂-S-S-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-S-S-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₂-S-S-CH₂-, -CH₂-S-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-S-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-S-C(CH₃)₂-, -(CH₂)_r-C(O)-NR⁸-(CH₂)_r y -(CH₂)_r-NR⁸-C(O)-(CH₂)_r;

35

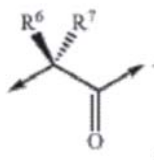
cada R² es, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀) o alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;

R³ es -OH o -NH₂;

R⁴ y R⁵ son cada uno, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀) o alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;

X¹ es

40



A¹ es H es, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, Taz, 2-Thi, 3-Thi o está eliminado;

A² es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe o D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe;

45

A³ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys u Orn;

A⁴ es Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe o Trp;

R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente cada vez que aparecen, H, heteroalquilo (C₁-C₁₀), arilalquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₁₀) sustituido o arilalquilo (C₁-C₅) sustituido siempre que R⁶ y R⁷ puedan unirse para formar un anillo;

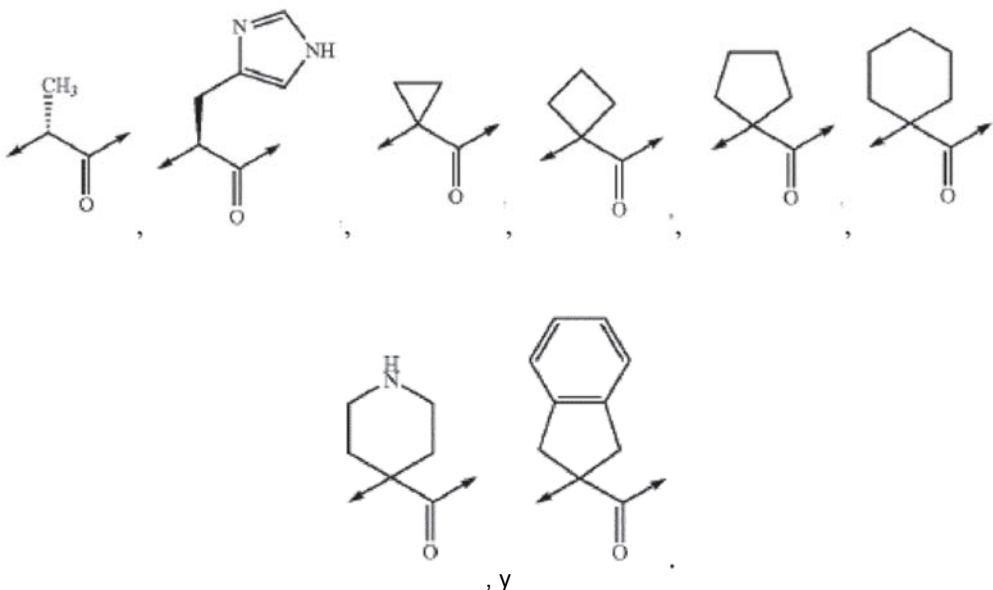
50

R⁸ es H, alquilo (C₁-C₁₀) o alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;

r es, independientemente cada vez que aparecen, 1, 2, 3, 4 o 5; y

t es, independientemente cada vez que aparecen, 1 o 2.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula anterior pueden incluir compuestos en los que X¹ se selecciona del grupo que consiste en:

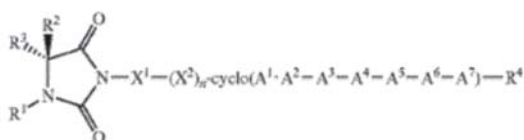


5

Los aspectos representativos de la clase anterior de compuestos son los siguientes:

- 10 (SEQ ID NO: 474 c[Hidantoin(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 475 c[Hidantoin(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 476 c[Hidantoin(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 477 c[Hidantoin(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 478 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 479 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 480 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 481 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 482 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 483 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 484 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 485 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 486 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 487 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 488 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 489 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 490 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 491 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 492 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 493 c[Hidantoin(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 494 c[Hidantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 495 c[Hidantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 496 c[Hidantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 497 c[Hidantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 498 c[Hidantoin(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
- 35 o
- (SEQ ID NO: 499 c[Hidantoin(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂.

Un agonista de MC4R ejemplar útil para poner en práctica los métodos descritos en el presente documento es al menos un compuesto de Fórmula (VI), una sal, hidrato, solvato y/o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo (véase la solicitud de patente internacional número PCT/US08/06675):

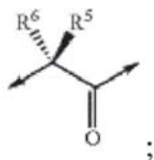


(VI).

En la Fórmula (VI):

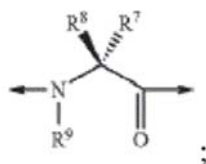
X¹ es

5



X² es

10



A¹ es Asp, Cys, D-Cys, Dab, Dap, Glu, Lys, Orn, Pen o D-Pen;

A² es un L- o D-aminoácido;

A³ es H es, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, Taz, 2-Thi o 3-Thi;

15

A⁴ es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe o D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe;

A⁵ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys u Orn;

A⁶ es Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe o Trp;

A⁷ es Asp, Cys, D-Cys, Dab, Dap, Glu, Lys, Orn, Pen o D-Pen;

20

R¹ es H, alquilo (C₁-C₁₀) o alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;

R² y R³ son cada uno, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀), heteroalquilo (C₁-C₁₀), arilalquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₁₀) sustituido o arilalquilo (C₁-C₅) sustituido o R² y R³ pueden fusionarse juntos formando un resto cíclico;

R⁴ es CO₂ H o C(O)NH₂;

25

R⁵ y R⁶ son cada uno, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀), heteroalquilo (C₁-C₁₀), arilalquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₁₀) sustituido o arilalquilo (C₁-C₅) sustituido o R⁵ y R⁶ pueden fusionarse juntos formando un resto cíclico;

R⁷ y R⁸ son cada uno, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀), heteroalquilo (C₁-C₁₀), arilalquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₁₀) sustituido o arilalquilo (C₁-C₅) sustituido; o R⁷ y R⁸ pueden fusionarse juntos para formar un resto cíclico;

30

R⁹ es H, alquilo (C₁-C₁₀) o alquilo (C₁-C₁₀) sustituido; y

n es, independientemente cada vez que aparecen, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Compuestos ejemplares de Fórmula (VI) son aquellos compuestos en los que:

35

A¹ es Cys;

A² es D-Ala, Asn, Asp, Gln, Glu o D-Phe;

A³ es H es;

A⁴ es D-2-Nal o D-Phe;

40

A⁵ es Arg;

A⁶ es Trp; y A⁷ es Cys o Pen;

cada uno de R¹, R², R³ y R⁹ es, independientemente, H;

R⁴ es C(O)NH₂;

45

cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente, H, heteroalquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido o heteroalquilo (C₁-C₁₀) sustituido o R⁵ y R⁶ pueden fusionarse juntos formando un resto cíclico; y cada uno de R⁷ y R⁸ es, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀), heteroalquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido o heteroalquilo (C₁-C₁₀) sustituido; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (VI) incluyen:

50

(SEQ ID NO: 500) Hidantoin(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 501) Hidantoin(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 502) Hidantoin(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 503) Hidantoin(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

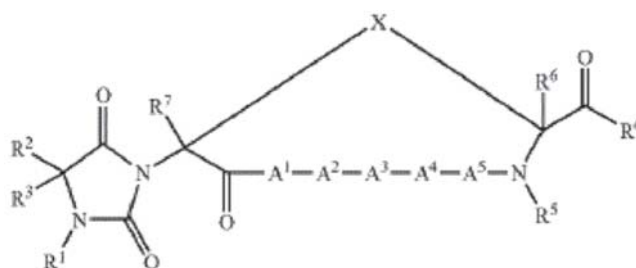
55

(SEQ ID NO: 504) Hidantoin(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 505) Hidantoin(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 506) Hidantoin(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 507) Hidantoin(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 508) Hidantoin(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 509) Hidantoin(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 510) Hidantoin(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 511) Hidantoin(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 512) Hidantoin(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 513) Hidantoin(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 514) Hidantoin(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 515) Hidantoin(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 516) Hidantoin(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 517) Hidantoin(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 518) Hidantoin(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 519) Hidantoin(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 520) Hidantoin(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 521) Hidantoin(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 522) Hidantoin(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 523) Hidantoin(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 524) Hidantoin(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 525) Hidantoin(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 526) Hidantoin(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 527) Hidantoin(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 528) Hidantoin(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 529) Hidantoin(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 530) Hidantoin(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 531) Hidantoin(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 532) Hidantoin(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 533) Hidantoin(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 534) Hidantoin(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 535) Hidantoin(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 536) Hidantoin(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 537) Hidantoin(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 538) Hidantoin(C(O)-(Nle-Ala))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- Los agonistas de MC4R ejemplares útiles para poner en práctica los métodos descritos en el presente documento son compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (VII) como se muestra a continuación (véase la solicitud de patente internacional número PCT/US08/06675):



(VII).

- 45 donde:

- X se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-S-S-CH₂-, -C(CH₃)₂SSCH₂-, -CH₂-S-S-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-S-S-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₂-S-S-CH₂-, -CH₂-S-S-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-S-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-S-C(CH₃)₂-, -(CH₂)_r-C(O)-NR⁸-(CH₂)_r y -(CH₂)_r-NR⁸-C(O)-(CH₂)_r;
- 50 cada uno de R¹ y R⁵ es, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀) o alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;
- cada uno de R² y R³ es, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀), heteroalquilo (C₁-O₀), arilalquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₁₀) sustituido o arilalquilo (C₁-C₅) sustituido o R² y R³ pueden fusionarse juntos para formar un anillo; R⁴ es OH o NH₂;
- 55 cada uno de R⁶ y R⁷ es, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀) o alquilo (C₁-C₁₀) sustituido;
- A¹ es un L- o D-aminoácido o está eliminado;
- A² es H es, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, Taz, 2-Thi o 3-Thi;

A³ es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe o D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe;
 A⁴ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys u Orn;
 A⁵ es Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe o Trp;
 r es, independientemente cada vez que aparecen, 1, 2, 3, 4 o 5; y
 t es, independientemente cada vez que aparecen, 1 o 2;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto de ejemplo de los compuestos de Fórmula (VII),

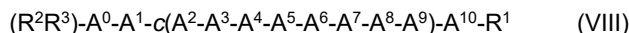
A¹ es Ala, D-Ala, Asn, Asp, Gln, Glu o Gly.

Los compuestos de ejemplo de acuerdo con la Fórmula (VII) incluyen los siguientes compuestos:

(SEQ ID NO: 539) c[Hidantoin(C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 540) c[Hidantoin(C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 541) c[Hidantoin(C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 542) c[Hidantoin(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 543) c[Hidantoin(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 544) c[Hidantoin(C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 545) c[Hidantoin(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 546) c[Hidantoin(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 547) c[Hidantoin(C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 548) c[Hidantoin(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 549) c[Hidantoin(C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 550) c[Hidantoin(C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

o
 (SEQ ID NO: 551) c[Hidantoin(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un agonista de MC4R ejemplar útil para poner en práctica los métodos descritos en el presente documento es al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII) (véase la solicitud de patente internacional número PCT/US08/07411):



En la Fórmula (VIII):

A⁰ es un aminoácido aromático

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R¹ es OH, o NH₂;

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

cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo (C₁-C₄₀), heteroalquilo (C₁-C₄₀), acilo (C₁-C₄₀), alquenilo (C₂-C₄₀), alquinilo (C₂-C₄₀), arilalquilo (C₁-C₄₀), arilacilo (C₁-C₄₀), alquilo (C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₄₀) sustituido, acilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₄₀) sustituido, arilalilo(C₁-C₄ O) sustituido, arilacilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo (C₁-C₄₀), o -C(NH)-NH₂;

m es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4 o 5;

s es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

t es, independientemente cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ cada uno es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁₋₁₀), alquilo (C₁₋₁₀) sustituido, alquenilo (C₂₋₁₀), alquenilo (C₂₋₁₀) sustituido, alquinilo (C₂₋₁₀), alquinilo (C₂₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂, o CN.

En aspectos de ejemplo de la Fórmula (VIII),

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

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

(III) cuando A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, o D-Pen, entonces A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, o D-Pen;

(IV) cuando A² es Asp o Glu, entonces A⁹ es Dab, Dap, Orn, o Lys;

(V) cuando A⁸ es Ala o Gly, entonces A¹ no es Nle; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos ejemplares de fórmula (VIII):

A⁰ es 1-Nal, 2-Nal, H es, Pff, Phe, Trp, o Tyr;

A¹ es Arg;

A² es Cys;

A³ es D-Ala;

A⁴ es H es;

A⁵ es D-Phe

A⁶ es Arg;

A⁷ es Trp

A⁸ está eliminado;

A⁹ es Cys; y

A¹⁰ está eliminado;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos particulares del grupo de compuestos inmediatamente anterior son de la fórmula:

(SEQ ID NO: 552) Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 553) Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 554) Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 555) Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 556) Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 557) Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 558) H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

o

(SEQ ID NO: 559) Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El agonista de MC4R es Ac-Arg-Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto de ejemplo, el agonista de MC4R es Hidantoin(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 500) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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.

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 o intranasal.

Como se usa en el presente documento, la administración periférica incluye todas las formas de administración de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención que excluye la administración intracraneal. Los ejemplos de la administración periférica incluyen, pero sin limitación, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, inyección intravenosa o inyección subcutánea, liberación prolongada, implante de liberación lenta, depósito y similares), nasal, vaginal, rectal, sublingual y/o tópica, incluyendo aplicaciones de parches transdérmicos y similares.

La nomenclatura usada para definir los péptidos es la que se usa normalmente en la técnica, en la que el grupo

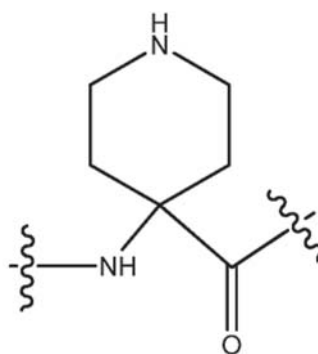
amino del extremo N aparece a la izquierda y el grupo carboxilo del extremo C aparece a la derecha. Cuando el aminoácido tiene formas isómeras D y L, es la forma L del aminoácido la que se representa a menos que se indique explícitamente lo contrario.

- 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 estereoisómeras. 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.
- 10 Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y usarse para preparar compuestos quirales de la invención.

- 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. Por ejemplo,
- 15 una reivindicación de 2-hidroxipiridinilo también cubriría su forma tautomérica, α -piridonilo.

- Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la materia a la cual pertenece la presente invención. Asimismo, todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras
- 20 referencias mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

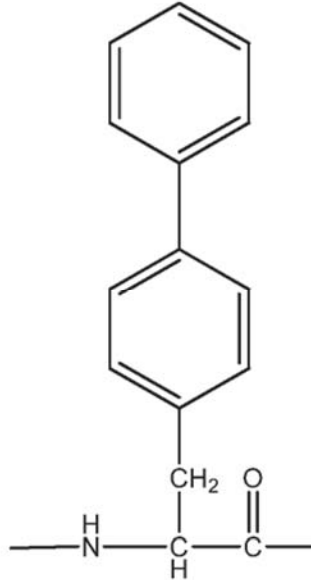
Símbolo	Significado
Abu	ácido α -aminobutírico
Ac	grupo acilo
Acc	ácido 1-amino-1-ciclo(C ₃ -C ₉)alquil carboxílico
A3c	ácido 1-amino-1ciclopropanocarboxílico
A4c	ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico
A5c	ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico
A6c	ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico
Aha	ácido 7-aminoheptanoico
Ahx	ácido 6-aminohexanoico
Aib	ácido α -aminoisobutírico
Aic	ácido 2-aminoindan-2-carboxílico
Ala o A	alanina
β -Ala	β -alanina
Apc	indica la estructura:



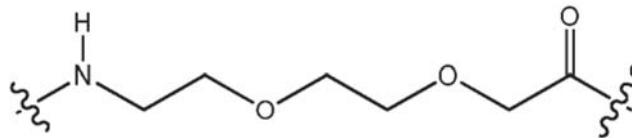
Apn	ácido (HN-(CH ₂) ₄ -C(O) 5-aminopentanoico
Arg o R	arginina
hArg	homoarginina
Asn o N	asparagina
Asp o D	ácido aspártico
Bal	3-benzotienilalanina

(continuación)

Símbolo	Significado
Bip	4,4'-bifenilalanina, representado por la estructura



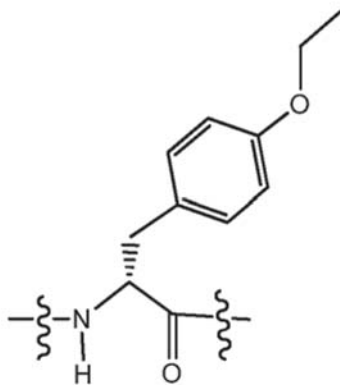
Bpa	4-benzoilfenilalanina
4-Br-Phe	4-bromo-fenilalanina
Cha	β -ciclohexilalanina
hCha	homociclohexilalanina
Chg	ciclohexilglicina
Cys o C	cisteína
hCys	homocisteína
Dab	ácido 2,4-diaminobutírico
Dap	ácido 2,3-diaminopropiónico
Dip	β,β -difenilalanina
Doc	ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico con la estructura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



2-Fua	β -(2-furil)-alanina
Gaba	ácido 4-aminobutírico
Gln o Q	glutamina
Glu o E	ácido glutámico
Gly o G	glicina
His o H	histidina
3-Hyp	trans-3-hidroxi-L-prolina, es decir, ácido (2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico
4-Hyp	4-hidroxi-prolina, es decir, ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
Ile o I	isoleucina
Leu o L	leucina
hLeu	homoleucina
Lys o K	lisina
Met o M	metionina
β -hMet	β -homometionina
1-Nal	β -(1-naftil)alanina

(continuación)

Símbolo	Significado
2-Nal	β -(2-naftil)alanina
Nip	ácido nipecótico
Nle	norleucina
Ole	ácido octahidroindol-2-carboxílico
Orn	ornitina
2-Pal	β -(2-pridil)alanina
3-Pal	β -(3-pridil)alanina
4-Pal	β -(4-pridil)alanina
Pen	penicilamina
Pff	(S)-pentafluorofenilalanina
Phe o F	fenilalanina
hPhe	homofenilalanina
Pro o P	prolina
hProP	homoprolina
Ser o S	Serina
Tle	<i>terc</i> -Leucina
Taz	β -(4-tiazolil)alanina
2-Thi	β -(2-tienil)alanina
3-Thi	β -(3-tienil)alanina
Thr o T	treonina
Trp o W	triptófano
Tyr o Y	tirosina
D-(Et)Tyr	tiene una estructura de



Val o V Valina

Algunas otras abreviaturas utilizadas en el presente documento se definen de la siguiente manera:

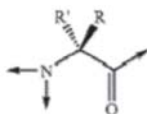
Boc:	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
Bzl:	bencilo
DCM:	diclorometano
DIC:	N,N-diisopropilcarbodiimida
DIEA:	diisopropiletilamina
Dmab:	4-{N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil)-amino}benzilo
DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
DMF:	dimetilformamida
DNP:	2,4-dinitrofenilo
Fm:	fluorenilmetil
Fmoc:	fluorenilmetiloxicarbonilo
For:	formilo

(continuación)

HBTU:	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
cHex	ciclohexilo
HOAT:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt:	1-hidroxi-benzotriazol
MBNA	4-metilbenzhdrilamina
Mmt:	4-metoxitritil
NMP	N-metilpirrolidona
O-tBu	oxi- <i>terc</i> -butilo
Pbf:	2,2,4,6,7-pentametildihydrobenzofuran-5-sulfonilo
PyBroP	hexafluorofosfato de bromo <i>tris</i> -pirrolidinofosfonio
tBu:	<i>terc</i> -butilo
TIS:	triisopropilsilano
TOS:	tosilo
Trt	tritilo
TFA:	Ácido trifluoroacético
TFFH:	hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio
Z:	benciloxicarbonilo

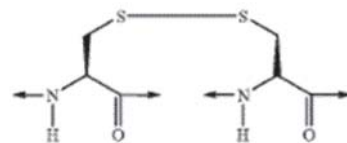
A menos que se indique otra cosa, con la excepción del aminoácido N-terminal, todas las abreviaturas (por ejemplo, Ala) de aminoácidos en la presente divulgación representan la estructura de -NH-C(R) (R')-CO-, en la que cada R y R' es, independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (por ejemplo, R=CH₃ y R'=H para Ala), o R y R' pueden unirse para formar un sistema anular.

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

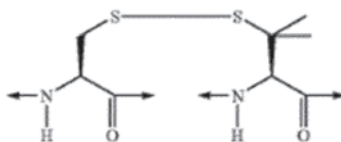


La designación NH₂ en, por ejemplo, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO:13), indica que el extremo C del péptido está amidado. Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) (SEQ ID NO:107), o de manera alternativa Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH (SEQ ID NO: 107), indica que el extremo C del péptido es el ácido libre.

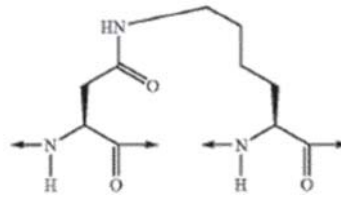
"-c(Cys-Cys)-" o "-ciclo(Cys-Cys)-" indica la estructura:



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

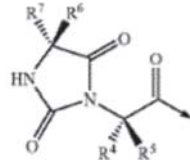


"-c(Asp-Lys)-" o "-ciclo(Asp-Lys)-" indica la estructura:



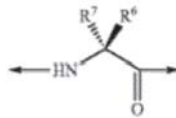
Los presentes solicitantes han diseñado la siguiente abreviatura utilizada para nombrar las realizaciones y/o especies específicas:

5



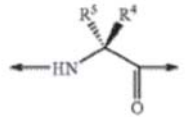
"HidantoinC(O)-(A^a-A^b)" indica la estructura:

10 en donde el aminoácido "A^a" tiene la estructura:



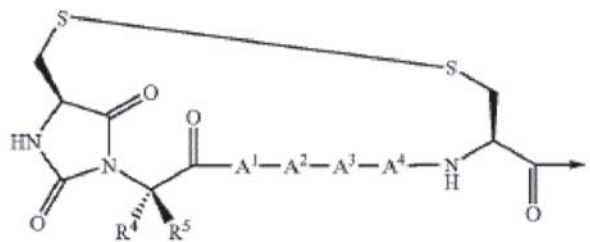
y el aminoácido "A^b" la estructura:

15



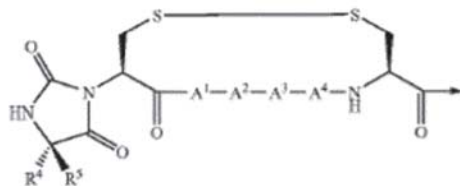
Por ejemplo, un compuesto representado como "c[HidantoinC(O)-(Cys-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Cys]-" tendría la siguiente estructura:

20

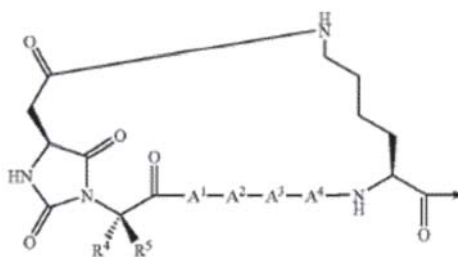


mientras que un compuesto representado como "c [HidantoinC(O)-(A^b-Cys))-A¹-A²-A³-A⁴-Cys] -" tendría la estructura:

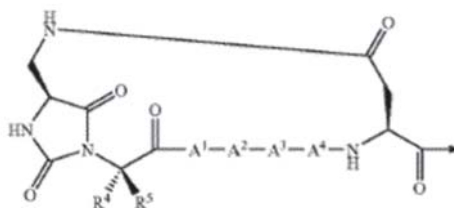
25



Para mayor orientación, "c[HidantoinC(O)-(Asp-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Lys]-" representa el siguiente compuesto:



mientras "c[Hidantoin(C(O)-(Dap-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Asp]-" tiene la siguiente fórmula:



5

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

10

Alquilo "se refiere a un grupo hidrocarburo que contiene uno o más átomos de carbono, donde los átomos de carbono múltiples, si están presentes, están unidos por enlaces simples. El grupo hidrocarburo de alquilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramas o grupos cíclicos.

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

"Alqueno sustituido" se refiere a un alqueno en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, y alquilo -C₁₋₂₀, en el que dicho alquilo C₁₋₂₀ puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente cada vez que aparece, del grupo que consiste en halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes realizaciones están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. "Arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un

50

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

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

10 La expresión "resto hidrocarburo (C₁₋₁₂)" abarca alquilo, alqueno y alquino y en el caso de alqueno y alquino hay C₂-C₁₂.

15 Para disipar cualquier duda, salvo que se indique lo contrario, el término sustituido significa sustituido por uno o más grupos definidos. En el caso de que se puedan seleccionar grupos de varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes. Para disipar cualquier duda, el término independientemente significa que cuando se selecciona más de un sustituyente entre varios posibles sustituyentes, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

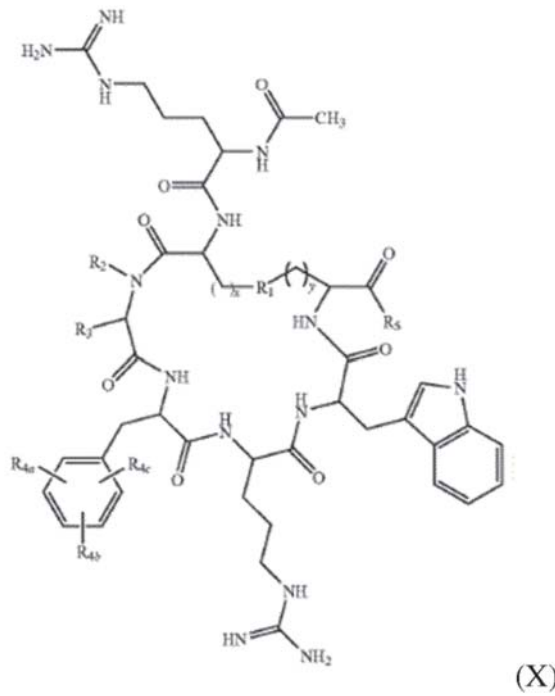
20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención que contienen un centro básico son, por ejemplo, sales de adición de ácido no tóxicas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, con ácidos carboxílicos o con ácidos organosulfónicos. Los ejemplos incluyen el HCl, HBr, HI, sulfato o bisulfato, nitrato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, camsilato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Los compuestos de la invención también pueden proporcionar sales de metales farmacéuticamente aceptables, en particular sales de metales alcalinos y alcalinotérreos no tóxicos, con bases. Los ejemplos incluyen sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, zinc y sales de dietanolamina (Berge, S. M. et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977); Gould, P. L., Int'l J. Pharmaceutics, 33:201-17 (1986); y Bighley, L. D. et al., Encyclo. Pharma. Tech., Marcel Dekker Inc, Nueva York, 13:453-97 (1996).

30 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen los hidratos de los mismos. También se incluyen dentro del alcance de la invención y diversas sales de la invención son polimorfos de los mismos. En lo sucesivo en el presente documento, los compuestos de sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o polimorfos, definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en procesos químicos) se denominan "compuestos de la invención".

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

40 Los agonistas de MC4R y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en el presente documento también se pueden usar para tratar individuos, incluyendo la señalización del receptor defectuoso de melanocortina de sujetos humanos, debido a mutaciones/defectos cadena arriba del MC4R. Los agonistas de MC4R y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en el presente documento también se pueden usar para tratar individuos, incluyendo sujetos humanos que portan mutaciones en los genes que codifican proopiomelanocortina (POMC) y leptina, de modo que estas mutaciones dan como resultado la haploinsuficiencia o haplodeficiencia de POMC y/o la haploinsuficiencia o haplodeficiencia de leptina.

Un agonista de MC4R ejemplar es un compuesto representado por la fórmula estructural (X):

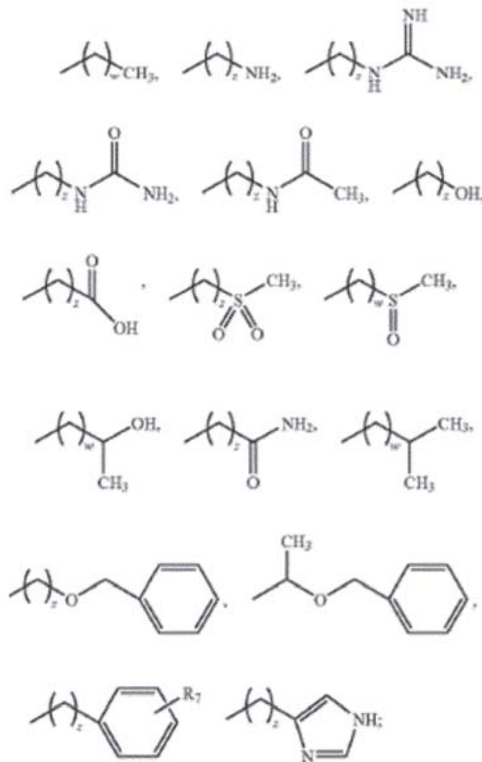


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En la Fórmula estructural (X), los sustituyentes químicos se definen de la siguiente manera:

5

- R₁ es -NH-C(O)- o -C(O)-NH-;
- R₂ es -H, -CH₂-, o, R₂, junto con R₃, forma un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con -OH;
- R₃ es -(CH₂)₂- si R₂ es -CH₂-, y de otra manera R₃ se selecciona de

10



15

20

R_{4a}, R_{4b} y R_{4c} cada uno está seleccionado independientemente entre hidrógeno, halo, haloalquilo (C₁-C₁₀), dialoalquilo (C₁)C₁₀, trihaloalquilo (C₁)C₁₀, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), alquilitio (C₁-C₁₀), arilo, ariloxi, nitro,

nitrilo, sulfonamida, amino, hidroxilo, carboxi, y alcoxycarbonilo. En una realización de ejemplo, R_{4a}, R_{4b}, y R_{4c} no son hidrógeno.

R₅ es -OH o -N(R_{6a})(R_{6b});

R_{6a} y R_{6b} son cada uno independientemente H o cadena de alquilo lineal, ramificada o cíclica de C₁ a C₄;

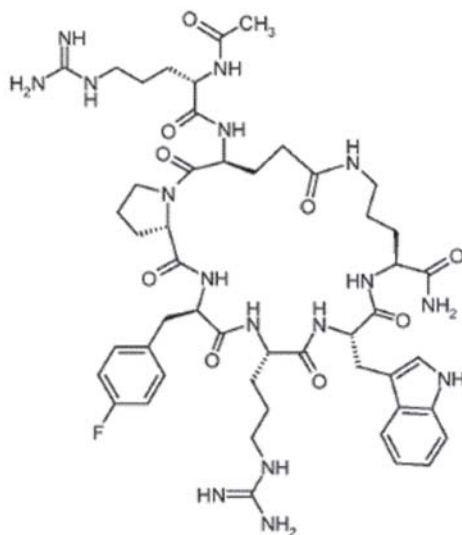
5 R₇ es -H o -C(O)-NH₂;

w es en cada caso independientemente de 0 a 5;

X es de 1 a 5; y es de 1 a 5;

z es en cada caso independientemente de 1 a 5.

10 Un ejemplo de un compuesto de fórmula estructural (X) es un péptido cíclico definido por la fórmula estructural (XI):



(XI),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

EJEMPLIFICACIÓN

Ejemplo 1: Modelo para Evaluar si los Ratones MC4R +/- Heterocigóticos Obesos Responden al Tratamiento con un Compuesto de la SEQ ID NO: 140

20

El efecto de la administración de agonistas de MC4R en un sujeto puede evaluarse de acuerdo con el siguiente procedimiento.

25

Se evalúan los efectos de un agonista de MC4 en ratones MC4 +/- heterocigotos y en ratones con obesidad inducida por dieta (DIO) del mismo peso. Los ratones MC4 +/- heterocigotos expresan un fenotipo hiperfágico y obeso leve cuando se comparan con los ratones MC4 -/- homocigotos mientras mantienen una supuesta respuesta a la estimulación con MC4. Los ratones OI del mismo peso expresan el receptor de MC4 (tipo silvestre). Durante el estudio, se está caracterizando el efecto del agonismo de MC4 sobre la ingesta de alimentos y el peso corporal en ratones que son fenotípicamente obesos pero que difieren genéticamente en términos de la expresión del receptor de MC4.

30

Actividades previas al estudio: ratones C57BL/6 (N=50, machos, 4 semanas de edad) se alimentan previamente con una dieta alta en grasas (HF), comercialmente disponibles de Research Diets Inc, New Brunswick, NJ, durante 10 semanas antes del reclutamiento en el estudio. La dieta HF (D12492) alimenta a los animales a voluntad.

35

Especies (número, sexo, edad/peso): ratones C57BL/6 (N=40, machos, 14 semanas de edad al inicio de la administración de la dosis). Criterios de estudio para el reclutamiento de animales según el peso corporal. ratones heterocigotos B6-129/S-MC4 +/- (Jackson Labs or Taconic; N = 40, machos, peso corporal igual a los ratones OI, 12-14 semanas de edad).

40

Formulaciones: todos los materiales de prueba se formulan una vez a la semana.

Tratamiento: Se implantan quirúrgicamente todos los animales con una minibomba osmótica subcutánea (duración de la infusión de 14 días).

45

EL diseño de este estudio se resume en la Tabla A:

Tabla A

Diseño del estudio:						
N.º de grupo	Ratones	Animales por grupo	Tratamiento	Nivel y Volumen de Dosis	Esquema de Tratamiento	Periodo de Observación
1	MC4 ^{+/-}	10	Vehículo	0	Infusión Constante Crónica mediante Minibomba Osmótica (Opción 2)	14 días
2	OID	10				
3	MC4 ^{+/-}	10	Fármaco peptídico	Bajo		
4	OID	10		Medio		
5	MC4 ^{+/-}	10				
6	OID	10				
7	MC4 ^{+/-}	10		Alto		
8	OID	10				

5 Las observaciones del lado de la jaula y clínicas se realizan diariamente, las observaciones clínicas se anotan por excepción. Se permite la ingesta de alimentos diariamente. Pesos corporales: Todos los animales tienen pesos corporales medidos una vez a la semana durante la alimentación previa y dos veces a la semana durante la administración, iniciando antes de la administración de la dosis inicial. Las dosis se basan en el peso corporal recogido más recientemente.

10 Niveles de Glucosa en Sangre Completa y Recogida de Muestras de Plasma en Ayunas: Después de un ayuno de una noche, todos los animales tienen un nivel de glucosa en sangre total (a través de glucómetro) y una muestra de sangre recogida en ayunas (~ 100 µl) en los días -1 y 14.

15 Eutanasia y Recogida de Tejidos: Todos los animales están programados para la eutanasia en la mañana del día 15. Todos los animales tienen una recolección máxima de sangre terminal hecha. Las muestras de sangre se procesan para plasma para medir la insulina. Todos los animales tienen el tejido adiposo retroperitoneal y el hígado extirpados y pesados.

20 Medida de la insulina: Los niveles de insulina se determinan en muestras de plasma terminales utilizando un ensayo ELISA de insulina de ratón en las instalaciones de prueba.

Informe: La presentación de datos incluye observaciones clínicas, ingesta de alimento, pesos corporales, niveles de insulina, mediciones en ayunas de glucosa en sangre y plasma, registro de mortalidad (si corresponde), el protocolo del estudio y las modificaciones asociadas, y todas las desviaciones del protocolo.

25 Ejemplo 2: Modelos para la Evaluación Clínica de la Eficacia del Tratamiento de la Obesidad Mediada por MC4R Utilizando Compuestos que se Divulgan en el presente documento

30 *1. ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, DE DOSIS ASCENDENTE MÚLTIPLE PARA EVALUAR LA SEGURIDAD, LA TOLERABILIDAD, LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINÁMICA DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN ADMINISTRADOS A VOLUNTARIOS NO DIABÉTICOS OBESOS SANOS*

Objetivos

35 Primario:

- Investigar la seguridad y la tolerabilidad de los niveles de dosis múltiples de los compuestos de la presente invención cuando se administran mediante infusión subcutánea continua (SC) durante 14 o 28 días.

40 Secundario:

- Evaluar la farmacocinética (PK) de los niveles de dosis múltiples de los compuestos de la presente invención cuando se administran mediante infusión continua SC durante 14 o 28 días.

45 Los objetivos farmacodinámicos (PD) exploratorios de este estudio son evaluar el efecto de los niveles de dosis múltiples de los compuestos de la presente invención cuando se administran mediante infusión continua SC durante

14 o 28 días sobre:

- Ingesta calórica, peso y circunferencia de la cintura.
- Sensibilidad a la insulina medida por una Prueba de Tolerancia a la Comida (MTT por sus siglas en inglés).
- Hambre y saciedad según lo medido por un Cuestionario de Hambre/Saciedad.
- Gasto de energía en reposo (REE), según lo medido por calorimetría indirecta (se realizará en centros seleccionados con esta capacidad).

Diseño del estudio

El estudio está diseñado para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de los compuestos de la presente invención administrados hasta 1 mg/kg/día durante 14 o 28 días como infusión continua SC. La dosis más alta propuesta para su uso en el estudio no es superior a 1 mg/kg. Este es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis ascendente múltiple durante el cual 5 cohortes secuenciales de sujetos recibirán los compuestos de la presente invención o placebo mediante infusión continua SC durante 14 (Cohortes dosificadas durante 14 días) o 28 días (Cohortes dosificadas durante 28 días). Se reclutarán nueve sujetos en cada cohorte y los sujetos se asignarán aleatoriamente para recibir los compuestos de la presente invención o placebo en una proporción de 6: 3.

Todos los sujetos permanecerán confinados en la unidad clínica de Fase 1 durante el tratamiento y en observación durante al menos 24 horas después de la finalización de la infusión del fármaco de estudio.

Un Comité de Seguridad Clínica (CSC) revisará los datos de seguridad provisionales ciegos de cada nivel de dosis. El aumento progresivo de la dosis se recomendará solo si el nivel de dosis anterior se consideró seguro y bien tolerado. Cuando sea adecuado, por razones de seguridad, se pueden administrar niveles de dosis provisionales adicionales (más bajos que la siguiente dosis programada). Adicionalmente, se puede reclutar un subconjunto de la población general obesa. Estos sujetos cumplirán todos los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación, así como un criterio adicional: los sujetos deben ser heterocigotos con una mutación de pérdida de función en una de sus dos copias del gen del receptor de MC4. Estos sujetos se habrán identificado previamente como que tienen una mutación del receptor de MC4. El fundamento de esta cohorte es que el tono de MC4 menor que se ve en sujetos heterocigotos, puede dar una sensibilidad alterada para estos sujetos a los agonistas de MC4 tales como los compuestos de la presente invención. Si esta cohorte se recluta, se anticipa que se encuentre en un sitio seleccionado, cerca del final del estudio.

Número de Sujetos Planeados

Se evaluará a un número suficiente de sujetos varones y mujeres adultos obesos y sanos, de modo que aproximadamente 45 sujetos elegibles satisfacen los requisitos para el estudio y son aleatorios. Se espera que aproximadamente 45 sujetos se recluten en aproximadamente 5 grupos de dosis para evaluar los días múltiples de dosificación (14 o 28 días) de los compuestos de la presente invención administrados por infusión continua SC. Se pueden reclutar hasta 63 sujetos adicionales para caracterizar adicionalmente los compuestos de la presente invención con un máximo de aproximadamente 108 sujetos previstos para el tratamiento en el estudio. Los sujetos adicionales serán reclutados en el caso de que un sujeto deba ser reemplazado, se amplíe una cohorte o el CSC recomiende una dosis intermedia. Se pretende que la mayoría de las cohortes consten de 9 sujetos (en una proporción de 2 activos: 1 placebo). Sin embargo, algunas cohortes pueden incrementarse para potenciar el tamaño de la muestra y definir con más detalle los hallazgos anteriores.

Diagnóstico y Principales Criterios de Inclusión

Los sujetos deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para ser elegibles para el estudio.

Criterios de inclusión

- Capaz de proporcionar un consentimiento informado voluntario por escrito con comprensión de todos los aspectos del protocolo, antes de cualquier procedimiento de estudio.
- Voluntarios varones o mujeres obesos sanos de entre 18 y 55 años, ambos incluidos.
- En buen estado de salud general, sin antecedentes clínicos, hallazgos en el examen físico o anomalías de laboratorio clínico significativos.
- Índice de masa corporal de 30-40 kg/m², ambos incluidos.
- Peso corporal estable durante los 6 meses anteriores, según el criterio del Investigador.
- Presión arterial <140/90 mm de Hg en la Detección y D-1. La medición se puede repetir una vez dentro de las 24 horas, según el criterio del Investigador.
- Las mujeres no deben estar embarazadas y deben tener un resultado negativo en la prueba de embarazo en suero en la Visita de Selección y en el Día -1.
- Las mujeres en edad fértil deben aceptar la abstinencia o, de lo contrario, utilizar cualquiera de las siguientes formas de anticoncepción médicamente aceptables desde el Período de Selección hasta la Visita Final del Estudio: hormonal, condón con gel espermicida, diafragma o capuchón cervical con gel espermicida o DIU. La

anticoncepción hormonal debe haber comenzado al menos 3 meses antes de la prueba de selección. Una mujer cuyo compañero masculino haya tenido una vasectomía debe estar de acuerdo en usar una forma adicional de anticoncepción médicamente aceptable. Los sujetos deben estar de acuerdo en practicar los métodos de control de natalidad anteriores durante 30 días a partir de la visita final como medida de seguridad.

- 5 • Las mujeres en edad no fértil, definidas como quirúrgicamente estériles (estado post histerectomía, ooforectomía bilateral o ligadura de trompas bilateral) o postmenopáusicas durante al menos 12 meses (y confirmadas con un nivel de detección de FSH en el intervalo postmenopáusico), no requieren anticoncepción durante el estudio.
- 10 • Los varones con parejas femeninas en edad fértil deben estar de acuerdo en usar dos formas de anticoncepción médicamente aceptables como se describe anteriormente, y una de las dos formas es un condón con espermicida, desde el Período de Selección hasta la Visita Final del Estudio. Los varones con parejas femeninas en edad fértil que también son quirúrgicamente estériles (estado post vasectomía) deben acordar el uso de condones con espermicida durante el mismo período de tiempo. Los sujetos varones deben estar de acuerdo en practicar los métodos de control de natalidad anteriores durante 30 días a partir de la visita final como medida de seguridad.

15 **Criterios de Inclusión Adicionales para la Cohorte de Mutación del Receptor de MC4 Heterocigótico:**

- 20 • Mutación del gen MC4R que da como resultado una pérdida parcial o completa de la función de uno de los genes del receptor de MC4.

25 **Criterios de Exclusión**

- 25 • Glucemia en ayunas > 126 mg/dl en la prueba de selección.
- Frecuencia cardíaca en reposo <45 lpm o > 90 lpm en la prueba de selección.
- 25 • Niveles anormales de hormona estimulante de la tiroides (TSH) o tiroxina (T₄) en la prueba de selección.
- ALT o creatinina sérica elevada en la prueba de selección o cualquier anomalía clínicamente significativa en las pruebas de laboratorio de selección según lo determinado por el investigador.
- Antecedentes de diabetes o de hipertensión tratada o diagnosticada médicamente.
- 30 • Presencia de una lesión cutánea sospechosa de malignidad.
- Antecedentes de malignidad, excepto el carcinoma cervical tratado in situ en los últimos 5 años.
- Activa o historial de cualquier afección médica clínicamente significativa, incluyendo enfermedad renal, hepática, pulmonar, gastrointestinal, cardiovascular, genitourinaria, endocrina, inmunitaria, metabólica, neurológica, psiquiátrica o hematológica, según el criterio del Investigador.
- 35 • Enfermedad aguda o historial de enfermedad, que, en opinión del investigador, podría representar una amenaza o daño para el sujeto u obstruir la interpretación de los resultados de las pruebas de laboratorio o la interpretación de los datos del estudio.
- El antígeno de superficie de la hepatitis B positivo, el anticuerpo de la hepatitis C positivo o la prueba de VIH positiva en la prueba de selección o un historial de pruebas positivas (por ejemplo, biopsia de hígado, serología) que sugieren hepatitis aguda o crónica.
- 40 • Electrocardiograma (ECG) anormal de 12 derivaciones en la prueba de selección o antes de la dosis (Día -1 o Día 1), excepto las desviaciones menores que el investigador considera que no tienen importancia clínica.
- Recibió cualquier medicamento o dispositivo experimentales en un plazo de 30 días o 5 semividas, lo que sea más prolongado, antes de la dosificación.
- Participación continua en un estudio clínico previo en el momento de la prueba de selección.
- 45 • Donación de sangre dentro de los 60 días anteriores a la prueba de selección o la intención de donar dentro de los 60 días posteriores a la Visita Final del Estudio.
- Hospitalización por cirugía mayor, que incluye, sin limitación, cirugía abdominal, torácica o cardiovascular en los últimos 3 meses antes de la prueba de selección o una enfermedad no quirúrgica clínicamente significativa, según el criterio del Investigador, en los últimos 3 meses.
- 50 • Cirugía electiva planificada dentro de los 30 días posteriores a la Visita Final del Estudio.
- Acceso venoso deficiente o incapacidad para tolerar la venopunción.
- Antecedentes de hipersensibilidad a fármacos o anafilaxia.
- Antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas (por ejemplo, inyecciones para alergias).
- 55 • El uso de medicamentos recetados regularmente. El último uso de cualquier medicamento recetado debe haber sido mayor de 5 semividas para el medicamento específico o al menos 14 días antes del ingreso (Día -1), lo que sea más prolongado. Se permite la anticoncepción hormonal para las mujeres.
- Uso de un medicamento sin receta y sustancias herbales durante el estudio (a través de la Visita Final del Estudio). La última dosis de cualquier medicamento sin receta debe haberse tomado más de 5 semividas para ese medicamento antes de recibir el fármaco del estudio.
- 60 • Incapacidad para asistir a todas las visitas del estudio o para cumplir con los requisitos del protocolo, incluido el ayuno y las restricciones de consumo de alcohol, cafeína, nicotina y medicamentos concomitantes.
- Un historial significativo de abuso de drogas/disolventes dentro de los 5 años de la prueba de selección o una prueba positiva para la prueba de drogas de abuso en la prueba de selección o en el Día -1.
- Prueba positiva de alcohol (prueba de aliento) o nicotina en la Visita de la prueba de Selección o en el Día -1.
- 65 • Antecedentes de abuso de alcohol (definido como ingesta promedio de tres o más unidades de alcohol por día) dentro de los 5 años de la Visita de la prueba de Selección.

- Antecedentes de uso de tabaco o de productos de tabaco a menos que se abstenga por lo menos durante un año antes de la Visita de la prueba de Selección.
- Previamente aleatorizado y dosificado en este estudio.
- Cualquier otra razón que, en opinión del investigador, podría confundir la evaluación adecuada del estudio.

5

Productos de Prueba, Dosis y Modo de Administración

Los compuestos de la presente invención y el placebo se formulan para la administración por infusión continua SC usando una bomba de infusión.

10

Los 5 niveles de dosis previstos, en orden ascendente, son:

- 0,01 mg/kg/24 horas
- 0,1 mg/kg/24 horas
- 15 • 0,25 mg/kg/24 horas
- 0,5 mg/kg/24 horas
- 1,0 mg/kg/24 horas

20 Los compuestos de la presente invención o placebo se administrarán mediante infusión continua SC durante 14 o 28 días. Los niveles de dosis evaluados pueden modificarse en función de los datos del estudio de dosis única ascendente o de la cohorte MAD previa.

Duración del Tratamiento

25 La duración total del estudio será de aproximadamente 7 meses. La participación individual de los sujetos en el estudio (prueba de selección, dosificación, evaluaciones posteriores a la dosis, seguimiento) será de aproximadamente 72 y 86 días para las Cohortes dosificadas durante 14 días y dosificadas durante 28 días respectivamente.

30 El estudio consistirá en un Período de Selección, un Período de Tratamiento y un Período de Seguimiento. El Período de Selección se realizará dentro de los 30 días anteriores al reclutamiento. El Período de Tratamiento consistirá en la administración de una infusión continua SC iniciada en el Día 1 y completada en el Día 15 o el Día 29 para las cohortes dosificadas durante 14 días y las cohortes dosificadas durante 28 días, respectivamente. Los sujetos permanecerán confinados en el centro de investigación clínica (CRC) durante aproximadamente 24 horas después de completar la infusión y serán dados de alta del CRC el día 16 o 30 después de haber completado todos los procedimientos del estudio. Las visitas del seguimiento del estudio se programan 1 y 4 semanas después de la finalización de la infusión del fármaco del estudio.

Procedimientos de estudio

40

Los procedimientos para cada período de estudio se describen brevemente a continuación y se describen en detalle en el Programa de Evaluaciones (SOA por sus siglas en inglés).

Período de Selección (Días -30 a -1)

45

Después de obtener el consentimiento informado y evaluar la elegibilidad, se realizarán evaluaciones de selección que incluyen: antecedentes médicos; pruebas de embarazo (todas las mujeres); fármaco, detección de nicotina y alcohol; pruebas de laboratorio de seguridad (incluida la química clínica, hematología y análisis de orina), HbA1c y fructosamina, examen físico completo (incluido el peso, la circunferencia de la cintura y la altura), examen completo de la piel realizado por un Dermatólogo, signos vitales (incluida la presión arterial sistólica y diastólica supina, la frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria y temperatura corporal); electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG); prueba de detección de HBsAg, HCV-Ab, VIH; muestras de anticuerpos contra los compuestos de la presente invención; escala de Fitzpatrick; revisión de recuerdo dietético, calorimetría indirecta (dentro de los 3 días del día 1); uso previo y concomitante de medicamentos.

55

Periodo de Tratamiento

60 Los sujetos serán admitidos en la unidad de investigación el Día -1. Después de que se confirme la elegibilidad continua, se realizarán las siguientes evaluaciones: exámenes físicos abreviados que incluyen peso y circunferencia de la cintura; signos vitales; ECG de 12 derivaciones; análisis de laboratorio de seguridad (incluida la química clínica, hematología y análisis de orina); perfil de lípidos; nivel de anticuerpos contra los compuestos de la presente invención; muestra de suero para el almacenamiento; medición cuantitativa del color de la piel; evaluación fotográfica de la piel; cuestionario de hambre/saciedad; inicio de telemetría cardíaca y monitorización de la presión arterial ambulatoria (ABPM por sus siglas en inglés); recogida de muestras para determinar la determinación del nivel de catecolamina y cortisol en orina durante 24 horas; ingesta calórica estimada; Prueba de Tolerancia a la Comida (MTT), aleatorización; monitorización de EA y medicamentos concomitantes.

65

Una vez iniciado el tratamiento del estudio el día 1, se realizarán las siguientes evaluaciones los días 1-16 (Cohortes dosificadas durante 14 días) o los días 1-29 (Cohortes dosificadas durante 28 días) según el SOA: examen físico abreviados que incluye peso y circunferencia de la cintura; signos vitales; telemetría cardiaca, ABPM, ECG de 12 derivaciones, ensayos de laboratorio seguridad; perfil de lípidos; recogida de muestras para determinar la determinación del nivel de catecolamina y cortisol en orina durante 24 horas; recogida de muestras para determinar los niveles de metanefrina en el plasma, PK en muestras de sangre y orina, genotipificación del receptor de melanocortina; evaluación del sitio de infusión; medición cuantitativa del color de la piel; evaluación fotográfica de la piel; ingesta calórica estimada; MTT; HbA1c y fructosamina; cuestionario de hambre/saciedad; calorimetría indirecta, monitorización de EA y medicamentos concomitantes. Antes del alta de la unidad de investigación, se realizará una prueba de embarazo en suero en todas las mujeres, y un dermatólogo realizará una evaluación completa de la piel.

Período de Seguimiento

Una y 4 semanas después de completar la infusión del tratamiento del estudio, los sujetos regresarán a la unidad de investigación para las siguientes evaluaciones: examen físico completo que incluye peso y circunferencia de cintura; examen completo de la piel realizado por un Dermatólogo, medición cuantitativa del color de la piel; evaluación fotográfica de la piel; evaluación del sitio de infusión; signos vitales; ensayos de laboratorio seguridad; perfil de lípidos; HbA1c y fructosamina; niveles de anticuerpos contra los compuestos de la presente invención; cuestionario de hambre/saciedad, monitorización de EA y medicamentos concomitantes.

Criterios de valoración del Estudio

Seguridad

La seguridad se evaluará por la evaluación de acontecimientos adversos, ECG, telemetría cardiaca, monitorización de la presión sanguínea ambulatoria, evaluaciones de laboratorio clínico (hematología, química clínica que incluyen niveles de glucosa en sangre en ayunas y análisis de orina), perfil de lípidos; niveles de anticuerpos contra los compuestos de la presente invención, niveles de catecolaminas en orina, niveles de cortisol libre en orina, niveles de metanefrina libre en plasma, signos vitales (incluida la presión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y temperatura corporal), exámenes físicos, incluidas las evaluaciones del sitio de infusión y la revisión de los medicamentos concomitantes.

Farmacocinética

Se realizarán muestras de sangre y recolecciones de orina en serie para medir los niveles plasmáticos y urinarios de los compuestos de la presente invención. Todas las muestras se analizarán para los compuestos de la presente invención a partir de los cuales se calcularán los siguientes parámetros de PK para cada sujeto: AUC_{0-T} , C_{pro} , $C_{máx}$, $T_{máx}$, λ_z , $T_{1/2}$, CL/F , V_z/F , ratios de acumulación, excreción urinaria y aclaramiento renal total.

Farmacodinámica

La ingesta calórica, el peso y la circunferencia de la cintura, la sensibilidad a la insulina (medida por la MTT), el hambre y la saciedad (utilizando un cuestionario de hambre/saciedad) y el REE (utilizando la calorimetría indirecta) se evaluarán como los criterios de valoración de los PD exploratorios. También se evaluarán los niveles de HbA1c y fructosamina.

Determinación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra para este primer estudio de dosis múltiples de Fase 1 en seres humanos no se basó en determinaciones estadísticas formales. El tamaño de la muestra para este estudio se eligió considerando la limitación de la exposición a este nuevo compuesto al tiempo que proporciona información para evaluar la seguridad y el efecto de los compuestos de la presente invención en un primer estudio de dosis múltiples de Fase 1.

Métodos estadísticos

Las variables continuas se resumirán por dosis (todos los grupos de placebo combinados) con estadísticas descriptivas (número de observaciones, media, DE, mediana, máximo y mínimo). Las variables categóricas se tabularán según la frecuencia de los sujetos por dosis (todo el placebo combinado) y para las dosis de tratamiento activo combinadas. Los puntos criterios de valoración de PD pueden analizarse mediante análisis de varianza, si es apropiado. Toda la información de los sujetos y las medidas de seguridad se basarán en la Población de Seguridad.

Revisión de Datos y Reglas de Detención del CSC

El diseño del estudio es tal que se administrarán dosis sucesivamente más altas a diferentes grupos de sujetos después de que se haya establecido la seguridad y la tolerabilidad de la dosis anterior. El CSC debe hacer recomendaciones de aumento progresivo de la dosis basándose en una revisión de los datos de seguridad clínica

hasta el Día 16 (Cohortes dosificadas durante 14 días) o el Día 30 (Cohortes dosificadas durante 28 días).

Reglas para la Suspensión de la Dosificación para un Sujeto:

- 5 • Un aumento en la PAS, sostenido por un mínimo de 30 minutos, ya sea a > 35 mm de Hg por encima de la PAS previa a la dosis media de referencia, o hasta > 165 mm de Hg;
- Un aumento en la PAD, sostenido por un mínimo de 30 minutos, ya sea a > 20 mm de Hg por encima de la PAD previa a la dosis media de referencia, o hasta > 100 mm de Hg;
- 10 • Cualquier aumento en la PA que se considere sintomático, según el investigador, independientemente de la duración;
- Un aumento en la FC, sostenido por un mínimo de 30 minutos (o menos a juicio del investigador), a > 35 lpm por encima de la HR previa a la dosis media de referencia;
- Una erección espontánea prolongada que dura más de 60 minutos, o una erección dolorosa espontánea de cualquier duración basándose en el juicio del Investigador;
- 15 • Cualquier otro AA (acontecimiento adverso) emergente por el tratamiento que, a juicio del investigador, suponga un riesgo de seguridad significativo para ese sujeto en el contexto de la infusión continua del fármaco del estudio.

Reglas para la suspensión o terminación del aumento progresivo de la dosis:

- 20 • Un AAG (acontecimiento adverso grave) que el investigador considere que posiblemente o probablemente esté relacionado con el fármaco de estudio se produce en cualquier sujeto tratado con los compuestos de la presente invención;
- Un CTCAA de Grado 3 (AA de tratamiento grave emergente) o más alto que posiblemente o probablemente esté relacionado se produce en un sujeto tratado con los compuestos de la presente invención;
- 25 • Un AA emergente de tratamiento, posiblemente o probablemente relacionado, no enumerado por los CTCAA se produce en un sujeto tratado con los compuestos de la presente invención que se clasifica como grave o potencialmente mortal.

El CSC también puede recomendar la suspensión del aumento progresivo de la dosis de los compuestos de la presente invención basándose en otras condiciones que se consideren médicamente apropiadas.

Reglas para la Suspensión de la Dosificación Adicional:

El estudio puede suspenderse de inmediato y se pueden no administrar dosis adicionales si uno o más sujetos en cualquier nivel de dosis desarrollan alguno de los siguientes acontecimientos adversos que se consideran posiblemente o probablemente atribuibles al fármaco del estudio:

- Anafilaxis (es decir, angioedema, hipotensión, broncoespasmo, hipoxia o dificultad respiratoria) en un sujeto tratado con los compuestos de la presente invención;
- 40 • Cualquier AA relacionado con el tratamiento clínicamente significativo que represente un riesgo indebido para los sujetos en la opinión del CSC.

2. ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA DEL COMPUESTO DE LA PRESENTE INVENCION EN PACIENTES CON OBESIDAD DEBIDA A UNA MUTACION DE MC4R

Objetivos

El objetivo principal es evaluar el efecto de los compuestos de la presente invención frente a placebo en el porcentaje medio de pérdida de peso corporal cuando se administran durante 90 días mediante infusión continua SC.

Los objetivos secundarios son evaluar:

- 55 • La pérdida de peso corporal medio (PC) en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo desde el inicio hasta el día 90.
- La proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de su peso corporal inicial en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo desde el inicio hasta el Día 90.
- 60 • La farmacocinética (PK) de los compuestos de la presente invención cuando se administran mediante infusión continua SC durante 90 días.
- La seguridad y la tolerabilidad de los compuestos de la presente invención cuando se administran mediante infusión subcutánea SC durante 90 días.
- El efecto de los compuestos de la presente invención en comparación con el placebo sobre los parámetros de monitorización de la presión arterial ambulatoria (ABPM) cuando se administra mediante infusión continua de SC durante 90 días (subestudio).
- 65 • El porcentaje medio de pérdida de peso, la pérdida de peso promedio y la proporción de pacientes que pierden \geq

5% de su peso corporal inicial en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo desde el inicio hasta el Día 90 en pacientes que son gravemente obesos (por ejemplo, $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$; subestudio).

Los objetivos farmacodinámicos exploratorios de este estudio son evaluar el efecto de los compuestos de la presente invención cuando se administran mediante infusión continua SC durante 90 días en todos los pacientes, y en los del subestudio con obesidad severa, sobre:

- La proporción de pacientes que logran una disminución $\geq 10\%$ de su peso corporal inicial en el grupo de tratamiento activo en comparación con el de placebo desde el inicio hasta el Día 90.
- El cambio en la glucosa y la insulina durante una Prueba de Tolerancia a la Comida (MTT) desde el inicio hasta el Día 90.
- Cambio en la glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, hs-CRP y HbA1c en ayunas desde el inicio hasta el Día 90.
- Cambio en la circunferencia de la cintura desde el inicio hasta el Día 90.
- Cambio en la composición corporal (evaluado por Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DXA)) desde el inicio hasta el Día 90 (subestudio).
- Cambio en el hambre y la saciedad desde el inicio hasta el Día 90.
- Cambio en el Impacto del Peso sobre la Calidad de Vida: puntuación total del cuestionario Lite (IWQOL-Lite) desde el inicio hasta el Día 90.
- Cambio en la puntuación de depresión/tendencias suicidas (evaluado por PHQ-9 y C-SSRS) desde el inicio hasta el Día 90.
- Cambio en la pigmentación de la piel (evaluada por mexameter) desde el inicio hasta el Día 90.

Diseño del estudio

Este es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de los compuestos de la presente invención cuando se administran durante 90 días a pacientes obesos, incluido un subconjunto de pacientes que son gravemente obesos ($IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$).

Se reclutarán pacientes obesos (IMC entre $35\text{-}50 \text{ Kg/m}^2$), pero sanos. Este estudio se llevará a cabo de forma ambulatoria. Todos los pacientes deberán autoadministrarse el fármaco del estudio a través de una bomba de infusión de insulina aprobada (OmniPod®) durante el período de práctica de placebo de ~ 7 días. Los pacientes con elegibilidad continua que hayan demostrado la capacidad de gestionar con éxito la autoadministración de placebo durante el período de práctica serán asignados al azar al Período de Tratamiento de 90 días, doble ciego.

Número de Sujetos Previstos

Se reclutarán aproximadamente 70 pacientes en el estudio. Habrá tres subestudios dentro del protocolo. El primero incluirá a aquellos pacientes con obesidad grave ($IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$, que se estratificarán por separado). Se reclutarán aproximadamente 20 pacientes con obesidad grave en este subestudio; estos sujetos se reclutarán en todos los sitios. Los dos subestudios restantes se reclutarán en sitios seleccionados. El primero será un subestudio de ABPM donde se reclutarán aproximadamente 30 pacientes, y el subestudio final incluirá exploraciones DXA en aproximadamente 20 pacientes.

Diagnóstico y Principales Criterios de Inclusión

Los pacientes deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para ser elegibles para el estudio:

1. Pacientes heterocigotos MC4R: mutación del gen MC4R.
2. Tener entre 18 y 65 años.
3. Capaz de proporcionar un consentimiento informado voluntario por escrito con comprensión de todos los aspectos del protocolo, antes de cualquier procedimiento de estudio.
4. En buen estado de salud general, sin antecedentes clínicos, hallazgos en el examen físico o anomalías de laboratorio clínico significativos.
5. Índice de Masa Corporal: $35\text{-}50 \text{ Kg/m}^2$, ambos incluidos. Se prevé que aproximadamente 20 de estos pacientes tengan un $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$.
6. Peso corporal estable ($\pm 5 \text{ Kg}$) durante los 6 meses anteriores.
7. Presión arterial ($< 140/90 \text{ mm de Hg}$); puede incluir una dosis estable (≥ 30 días de uso) de hasta dos medicamentos antihipertensivos para lograr un control que pretende permanecer en una dosis estable durante el protocolo.
8. Disponibilidad y demuestra la capacidad de autoadministrarse la medicación del estudio por vía subcutánea a través de una bomba de infusión continua durante el período de práctica con placebo.
9. Dispuesto a mantener una dieta saludable y un régimen de ejercicio durante todo el estudio según lo recomendado por el asesoramiento al inicio del estudio.
10. Las mujeres en edad fértil deben aceptar la abstinencia o, de lo contrario, utilizar cualquiera de las siguientes formas de anticoncepción médicamente aceptables desde el Período de Selección hasta la finalización del

tratamiento de estudio: hormonal, condón con gel espermicida, diafragma o capuchón cervical con gel espermicida o DIU. La anticoncepción hormonal debe haber comenzado al menos 3 meses antes de la prueba de selección. Una mujer cuyo compañero masculino haya tenido una vasectomía debe estar de acuerdo en usar una forma adicional de anticoncepción médicamente aceptable. Los pacientes deben estar de acuerdo en practicar los métodos de control de natalidad anteriores durante 30 días después de la finalización del tratamiento de estudio como medida de seguridad.

11. Las mujeres en edad no fértil, definidas como quirúrgicamente estériles (estado post histerectomía, ooforectomía bilateral o ligadura de trompas bilateral) o postmenopáusicas durante al menos 12 meses (y confirmadas con un nivel de detección de FSH en el intervalo postmenopáusico), no requieren anticoncepción durante el estudio.

12. Los varones con parejas femeninas en edad fértil deben estar de acuerdo en usar dos formas de anticoncepción médicamente aceptables como se describe anteriormente, y una de las dos formas es un condón con espermicida, desde el Período de Selección hasta los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento del estudio. Los varones con parejas femeninas en edad fértil que también son quirúrgicamente estériles (estado post vasectomía) deben acordar el uso de condones con espermicida durante el mismo período de tiempo.

Si se cumple alguno de los siguientes criterios de exclusión, el paciente no es elegible para el estudio:

1. Glucemia en ayunas superior a 140 mg/dl.
2. HbA1c $\geq 6,5$ %.
3. Nivel de TSH fuera del intervalo normal.
4. Creatinina $> 1,5$ veces el límite superior de lo normal.
5. Pruebas de función hepática > 2 veces el límite superior de lo normal.
6. Activa o historial de cualquier afección médica significativa, incluyendo enfermedad renal, hepática, pulmonar, gastrointestinal, cardiovascular, genitourinaria, endocrina, inmunitaria, metabólica, neurológica o hematológica.
7. Pacientes con antecedentes de los siguientes:

- a. Hipertensión no controlada;
- b. Diabetes que requiere tratamiento médico, actualmente o en el pasado;
- c. Trastorno depresivo mayor en los últimos 2 años;
- d. Cualquier antecedente a lo largo de la vida de un intento de suicidio;
- e. Cualquier comportamiento suicida en el último mes;
- f. Otros trastornos psiquiátricos graves (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos alimentarios graves, incluida la bulimia).

8. Una puntuación PHQ-9 de ≥ 15 .
9. Cualquier ideación suicida de tipo 4 o 5 en el C-SSRS.
10. Cirugía bariátrica previa.
11. Antecedentes o antecedentes familiares cercanos (padres o hermanos) de melanoma.
12. Hallazgos dermatológicos significativos como parte de la Evaluación exhaustiva de la piel realizada por el dermatólogo. Se realizará una biopsia de cualquier lesión relacionada identificada durante el período de selección y se sabrá que los resultados son benignos antes de la aleatorización. Si los resultados de la biopsia antes del tratamiento son preocupantes, se excluirá al paciente del estudio.
13. Tratado con agentes o fármacos anoréxicos con anorexia como un acontecimiento secundario frecuente.
14. Tomar 3 o más medicamentos antihipertensivos.
15. Enfermedad aguda o antecedentes de enfermedad, que, en opinión del investigador, podrían representar una amenaza o daño para el paciente u obstruir la interpretación de los resultados de las pruebas de laboratorio o la interpretación de los datos del estudio.
16. Antecedentes de cualquier enfermedad maligna, pasada o presente, incluyendo cáncer de piel, nevos múltiples displásicos o carcinoma de células basales nevoides.
17. Antecedentes de infección por VIH.
18. Antecedentes de hipersensibilidad a fármacos o anafilaxia.
19. Antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas (por ejemplo, inyecciones para alergias).
20. Cualquier anomalía clínicamente significativa en los laboratorios de selección según lo determine el investigador.
21. Electrocardiograma (ECG) anormal de 12 derivaciones en la prueba de selección antes de la dosis (Día 1), excepto desviaciones menores que el investigador considera que no tienen importancia clínica. QTc debe ser < 450 ms.
22. Recibió fármacos o dispositivos experimentales o participó en un estudio clínico dentro de los 30 días anteriores a la administración.
23. Donación de sangre dentro de los 60 días anteriores a la prueba de selección o la intención de donar hasta 60 días después de la Visita Final del Estudio.
24. Hospitalización por cirugía dentro de los 3 meses anteriores a la prueba de selección, excepto por procedimientos ambulatorios menores o cualquier hospitalización prevista durante el período de estudio.
25. Acceso venoso deficiente o incapacidad para tolerar la venopunción.
26. Incapacidad para asistir a todas las visitas del estudio o para cumplir con los requisitos del protocolo, incluido

el ayuno y las restricciones en la ingesta de medicamentos concomitante.

27. Participación en programas de pérdida de peso durante el período de estudio, incluidos suplementos/reemplazos nutricionales distintos a los recomendados por el asesoramiento nutricional proporcionado al inicio del estudio.

5 28. El uso de medicamentos recetados regularmente con las siguientes excepciones:

a. Anticonceptivos (debe estar estable durante ≥ 3 meses);

b. Terapia de reemplazo hormonal (debe estar en una dosis estable durante ≥ 3 meses);

c. Antihipertensivos (< 3 medicamentos en una dosis estable durante ≥ 30 días);

10 d. Estatinas (la dosis debe ser \leq la mitad de la dosis máxima; debe estar en una dosis estable ≥ 3 meses);

e. Fibratos (deben estar en dosis estables durante ≥ 3 meses);

f. Niacina (debe estar en una dosis estable durante ≥ 3 meses);

g. Tiroxina (dosis estable durante ≥ 30 días);

15 h. El último uso de cualquier otro medicamento recetado debe haber sido mayor de 5 semividas para el medicamento específico o al menos 14 días antes de la aleatorización, el que sea más largo.

29. Mujeres gestantes o en periodo de lactancia.

30. Anteriormente aleatorizado y dosificado en este estudio o expuesto previamente a los compuestos de la presente invención.

20 31. Antecedentes de abuso de alcohol o drogas dentro de los 5 años de la Visita de Selección.

32. Cualquier otra razón, que en opinión del investigador, podría confundir la evaluación adecuada del estudio.

Productos de Prueba, Dosis y Modo de Administración

25 Los compuestos de la presente invención se suministrarán como soluciones estériles para infusión. El producto se fabricará a una concentración de 2,0 mg/ml a pH 5 con un volumen de llenado de 11 ml/vial. El placebo será el vehículo. Los productos farmacológicos y el placebo consisten en fosfato de sodio y ácido cítrico, incluyendo un 0,5% de fenol como conservante. Tanto los compuestos de la presente invención como los viales multiusos de placebo pueden perforarse varias veces en condiciones estériles. Los compuestos de la presente invención y el placebo se administrarán como una infusión continua subcutánea utilizando la bomba de infusión de insulina aprobada por la FDA, Insulet's OmniPod® (bomba de infusión que es inalámbrica/sin cámara y no requiere un equipo de infusión tradicional, incluido un autoinyector por lo que el paciente nunca ve la aguja o la cánula). Una dosis diaria total de 1 mg/24 horas de los compuestos de la presente invención, o un volumen equivalente de placebo, se autoadministrará mediante una infusión continua SC durante el período de tratamiento.

35

Duración del Tratamiento

La duración total del estudio será de aproximadamente 9 meses, como está previsto actualmente. La participación individual de los pacientes en el estudio (Período de Selección, Período de Tratamiento y Período de Seguimiento) será de aproximadamente 7 meses.

40

La selección, incluido el período de práctica con placebo, se realizará dentro de los 30 días previos a la aleatorización. Los pacientes que completen con éxito el período abierto de práctica con placebo serán asignados al azar a un tratamiento doble ciego durante 90 días. La Visita Final se producirá aproximadamente 90 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio (Día 180).

45

Procedimientos de estudio

El estudio consistirá en un Período de Selección que incluye 2 visitas. Los pacientes que demuestren el cumplimiento con la infusión continua serán asignados aleatoriamente a un esquema de tratamiento doble ciego (en la Visita 3) y comenzarán a los 90 días de tratamiento ambulatorio doble ciego, autoadministrado con infusión continua SC. Las visitas adicionales a la clínica están programadas aproximadamente el Día 7 (Visita 4), el Día 14 (Visita 5), el Día 28 (Visita 6), el Día 56 (Visita 7) y al final del tratamiento (Día 90, Visita 8). También se contactará con los pacientes por teléfono semanalmente durante el primer mes de tratamiento, seguido de un contacto quincenal durante el Período de Tratamiento restante para alentar el cumplimiento y evaluar los acontecimientos adversos. Las Visitas de Seguimiento se programarán mensualmente durante 3 meses después de completar el Período de Tratamiento de 90 días. La Visita Final se producirá 90 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio (Día 180, Visita 11).

55

60 Período de Selección (Días -30 a -1)

El Período de Selección consiste en 2 visitas; la primera donde se evaluará a los pacientes para la calificación del estudio. Los pacientes elegibles pasarán, a continuación, a la segunda visita de selección, que consistirá en un período abierto de práctica con placebo para garantizar que los pacientes del estudio puedan autoadministrarse un fármaco placebo a través de una bomba de infusión de insulina SC aprobada por la FDA durante aproximadamente 1 semana.

65

Visita 1

5 Durante la Visita 1, después de un consentimiento informado escrito y firmado, se realizará una confirmación de elegibilidad. En esta visita se llevará a cabo los antecedentes médicos, el examen físico (incluidos los signos vitales, la altura y el peso y las medidas de la circunferencia de la cintura), un examen completo de la piel se realizará por el Dermatólogo, la medición cuantitativa de la piel, la escala de Fitzpatrick y las evaluaciones del Sistema de Estadificación de la Obesidad de Edmond (EOSS), la revisión de los medicamentos concomitantes, pruebas clínicas de laboratorio que incluyen HbA1c, prueba de embarazo en suero o prueba de hormona foliculo estimulante y un ECG de 12 derivaciones. Se administrará el PHQ-9 y C-SSRS. También se administrará un cuestionario de hambre y saciedad.

Visita 2

15 Durante la visita 2, se medirá el peso y la circunferencia de cintura y se medirán los signos vitales de los pacientes confirmados para ser elegibles en la Visita 1 y que continúan cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión tras la revisión de los antecedentes médicos desde la visita anterior, así como tras la revisión de la medicación con AA y concomitante. El personal del estudio capacitará a los pacientes y los instruirá sobre la técnica adecuada de cómo usar OmniPod® en esta visita. Se requerirá que los pacientes demuestren comprensión al llenar con éxito el OmniPod® con placebo, colocar con éxito la cápsula en un área corporal adecuada y comenzar la infusión mientras se encuentra en el sitio. Los pacientes del estudio cambiarán el OmniPod® aproximadamente 2-3 veces durante el período de ~ 7 días entre las Visitas 2 y 3.

Para aquellos pacientes que participan en el subestudio de ABPM, será necesaria una visita adicional a la clínica.

25 Período de Tratamiento (Días 1-90)

30 Los pacientes regresarán a la clínica aproximadamente 7 días después de comenzar el período de práctica con placebo. Los pacientes del estudio que completen con éxito el período abierto de práctica con placebo regresarán para la Visita 3 (Día 1) y serán asignados al azar a 90 días de tratamiento de estudio doble ciego. Las visitas adicionales a la clínica están programadas aproximadamente el Día 7 (Visita 4), el Día 14 (Visita 5), el Día 28 (Visita 6), el Día 56 (Visita 7) y al final del tratamiento (Día 90, Visita 8). Durante estas visitas, se realizará una variedad de evaluaciones de eficacia, seguridad y exploraciones, de acuerdo con el SOA.

35 La eficacia se evaluará midiendo el peso corporal. La seguridad se evaluará por la evaluación de acontecimientos adversos, signos vitales (incluida la presión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura corporal), ECG, ABPM (subestudio), evaluaciones de laboratorio clínico (hematología, química clínica que incluyen niveles de glucemia e insulina en ayunas y análisis de orina), perfil de lípidos; niveles de anticuerpos contra los compuestos de la presente invención, evaluaciones cuantitativas de la piel (mexameter) y evaluación fotográfica de la piel, protocolo definido en biopsias de lesiones cutáneas pigmentadas, exámenes físicos, incluidas las evaluaciones del sitio de infusión y la revisión de los medicamentos concomitantes. Adicionalmente, se monitorizarán los cambios en la depresión/tendencias suicidas según lo evaluado por C-SSRS y PHQ-9. Las concentraciones plasmáticas de los compuestos de la presente invención se resumirán y podrán compararse con los parámetros de los PD.

45 Las mediciones exploratorias se evaluarán mediante la sensibilidad a la insulina (medida por MTT y HOMA-IR), los efectos sobre Hs-CRP y HbA1c, el hambre y la saciedad (utilizando un cuestionario de hambre/saciedad), la composición corporal (utilizando DXA en sitios seleccionados), los cambios en la circunferencia de la cintura, y los cambios en IWQOL-Lite, PHQ-9 y C-SSRS se evaluarán como criterios de valoración exploratorios.

50 Para los pacientes que no completen el período completo de tratamiento de 90 días, se intentará que el paciente regrese para continuar las visitas de seguimiento con el fin de monitorizar la seguridad del paciente, así como cualquier efecto en las evaluaciones farmacodinámicas.

55 Período de Seguimiento (Días 91-180)

Al finalizar el Período de Tratamiento de 90 días, los pacientes ingresarán a un Período de seguimiento posterior al tratamiento de 90 días que consiste en 3 visitas mensuales, donde se realizará una variedad de evaluaciones de seguridad y eficacia de acuerdo con el SOA. La Visita Final del Estudio tendrá lugar aproximadamente en el Día 180.

60 En el caso de que un AA esté en curso al momento de la Visita Final, se deben programar visitas adicionales, con la frecuencia que el investigador considere apropiada, para seguir el acontecimiento hasta su resolución. Si un paciente experimenta un Acontecimiento Adverso Grave para el cual se requieren laboratorios de seguimiento y revisión, el investigador programará visitas adicionales posteriores al tratamiento según sea necesario.

65

Criterios de valoración del Estudio

5 El criterio de valoración principal se evaluará mediante la evaluación del porcentaje medio de pérdida de peso corporal. Los criterios de valoración secundarios se evaluarán mediante evaluaciones de peso, así como de seguridad y tolerabilidad, incluido el subestudio de ABPM. Las concentraciones plasmáticas de los compuestos de la presente invención se resumirán y podrán compararse con varios criterios de valoración. Además, los parámetros de pérdida de peso se resumirán en el subestudio de pacientes con obesidad grave.

Seguridad

10 La seguridad se evaluará por la evaluación de acontecimientos adversos, signos vitales (incluida la presión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura corporal), ECG, evaluaciones de laboratorio clínico (hematología, química clínica que incluyen niveles de glucemia e insulina en ayunas y análisis de orina), perfil de lípidos; niveles de anticuerpos contra los compuestos de la presente invención, evaluaciones cuantitativas de la piel (mexameter) y evaluación fotográfica de la piel, protocolo definido en biopsias de lesiones cutáneas pigmentadas, exámenes físicos, incluidas las evaluaciones del sitio de infusión y la revisión de los medicamentos concomitantes. Adicionalmente, se monitorizarán los cambios en la depresión/tendencias suicidas según lo evaluado por C-SSRS y PHQ-9.

20 Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas de los compuestos de la presente invención se resumirán y podrán compararse con criterios de valoración de PD.

25 Exploratorio

30 Las mediciones exploratorias se evaluarán mediante la sensibilidad a la insulina (medida por MTT y HOMA-IR) los efectos sobre Hs-CRP y HbA1c, el hambre y la saciedad (utilizando un cuestionario de hambre/saciedad), la composición corporal (utilizando DXA en sitios seleccionados), los cambios en la circunferencia de la cintura, y los cambios en IWQOL-Lite y C-SSRS se evaluarán como criterios de valoración exploratorios.

Determinación del tamaño de la muestra

35 El tamaño de la muestra por grupo se calculó para alcanzar una diferencia de 5 puntos porcentuales en el cambio de peso medio entre un grupo de tratamiento y el grupo de placebo. De los datos informados por Gadde (2011), se calculó una desviación estándar del 5,7% para el cambio de peso después de 16 semanas de tratamiento. Suponiendo que la DE en este estudio sea del 5% al 6%, el tamaño de la muestra de N =30 sujetos completos (que representan 5 abandonos por grupo de dosis) tiene un poder del 97% para producir una diferencia estadísticamente significativa (alfa = 0,025, 1unilateral) entre un grupo de dosis activa y placebo si la verdadera diferencia subyacente en las medias es de 5 puntos porcentuales, y la DE es del 5 %. Si la DE es del 6%, hay un poder del 89%.

Métodos estadísticos

45 Las variables continuas se resumirán por grupo de dosis con estadísticas descriptivas (por ejemplo, número de observaciones, media, DE, mediana, máximo y mínimo). Las variables categóricas se tabularán por frecuencia de pacientes por grupo de dosis. Toda la información del paciente y las mediciones de seguridad se basarán en la Población de Seguridad, que incluirá a todos los pacientes que reciban una dosis del fármaco del estudio y tengan una observación posterior al inicio.

50 Los análisis se basarán únicamente en los datos observados; no se introducirán datos.

55 Los criterios de valoración de eficacia continua se evaluarán a través de un modelo de análisis mixto de varianza de análisis longitudinal que incluirá términos de efectos fijos para tratamiento, punto de tiempo, interacción tratamiento por punto de tiempo, covariable de referencia y efecto aleatorio para los sujetos. El supuesto de normalidad se evaluará a través de la estadística Shapiro-Wilk. Si se observa una desviación sustancial de la normalidad, se puede utilizar una transformación como log (post/pre) o rango para analizar los datos.

60 La comparación de los compuestos de la presente invención con placebo se llevará a cabo mediante una prueba estadística unilateral a alfa = 0,025.

Pautas para la Monitorización de Seguridad Adicional y la Suspensión de la Dosificación de un Paciente

65 Los pacientes se monitorizarán cuidadosamente durante el período de tratamiento durante las visitas clínicas en el sitio, así como las llamadas telefónicas periódicas realizadas por el personal del estudio a los pacientes. En el caso de que un paciente sea retirado del tratamiento debido a un AA, se debe alentar al paciente a completar las visitas restantes del estudio para monitorizar el acontecimiento hasta su resolución y obtener evaluaciones de seguridad

adicionales definidas en el protocolo. Adicionalmente, se proporcionará orientación para cualquier empeoramiento de la depresión o tendencias suicidas durante el estudio. En todo momento, esta guía está sujeta al juicio clínico del Investigador y los consultores del estudio (si corresponde).

- 5 El Investigador notificará al Monitor Médico en caso de que algún participante del estudio cumpla con alguno de los criterios definidos en los apéndices mencionados anteriormente, o se someta a una monitorización adicional para cualquiera de los acontecimientos definidos en el presente documento.

Ejemplo 3: Tratamiento de Ratones Heterocigotos MC4R +/- Obesos con el Compuesto de la SEQ ID NO: 140

10 Los ratones C57Bl/6J de la camada con obesidad inducida por dieta (OID) que eran de tipo silvestre con respecto al gen MC4R (+/+), o heterocigotos para el gen MC4R (+/-), o ratones nuligénicos para MC4R homocigotos que no expresan el gen de MC4R en absoluto (-/-) se expusieron al compuesto de la SEQ ID NO: 140: Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ mediante infusión con bomba de Alzet de una concentración de 1200 nmol/kg/día durante 8 días. Se midió el Peso Corporal.

15 Los datos se presentan en la FIG. 3. Los datos muestran que los ratones que eran heterocigotos para el gen MC4R (+/-) perdieron peso corporal significativo (aproximadamente 1 gramo) durante el período de tratamiento, mientras que los roedores que no expresaban el gen MC4R, no mostraron una pérdida de peso significativa durante este período de tiempo.

20 Se comparó el cambio de peso debido a la exposición al compuesto de la SEQ ID NO: 140 en ratones que son de tipo silvestre para el gen MC4R, o que expresan solo un único alelo MC4R, o ratones sin expresión de proteína MC4R. Los datos sugieren que los pacientes humanos con un alelo MC4R funcional, donde su obesidad está causada por la pérdida de la función del alelo MC4R, responderán a la SEQ ID NO: 140, dando como resultado una pérdida de peso.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 30 <110> RHYTHM PHARMACEUTICALS, INC.
- <120> MÉTODO PARA TRATAR TRASTORNOS ASOCIADOS CON EL RECEPTOR DE MELANOCORTINA-4 EN PORTADORES HETEROCIGOTOS
- 35 <130> 4605,1001,001
- <140>
- <141>
- 40 <150> 61/581.391
- <151> 29/12/2011
- <160> 559
- 45 <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 8
- <212> PRT
- 50 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 55 <220>
- <223> Ac N-term
- <220>
- <221> MOD_RES
- 60 <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- <220>
- <221> DOMINIO
- 65 <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico

ES 2 732 077 T3

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

15 <400> 1

Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys
 1 5

20 <210> 2
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nie

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

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> A6c

50 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 2

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5

55 <210> 3
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 10
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ahx
 25
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 3
 30
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
 1 5
 <210> 4
 <211> 9
 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 45
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 60
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 4
 65

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Phe Arg Trp Ala Cys Thr
1 5

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

10
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Phe

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

25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Beta-Ala

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys

40
<220>
<223> NH2 C-term

40
<400> 5

Phe Cys His Phe Arg Trp Ala Cys Thr
1 5

45
<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Phe

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

60
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba
5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys
10

<220>
<223> NH2 C-term
15

<400> 6

Phe Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Thr
1 5

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
20

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
25

<220>
<223> Ac N-term
30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle
35

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe
45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Apn
50

<220>
<223> NH2 C-term
55

<400> 7

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

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

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

10

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

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Apn

25

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 8

30

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

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

35

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A6c

45

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

50

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

55

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

60

<220>

ES 2 732 077 T3

<223> NH2 C-term

<400> 9

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

5

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<223> Ac N-term

<220>

<221> MOD_RES

20

<222> (1)..(1)

<223> D-2-Nal

<220>

<221> DOMINIO

25

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

<220>

<221> MOD_RES

30

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MOD_RES

35

<222> (7)..(7)

<223> Gaba

<220>

<223> NH2 C-term

40

<400> 10

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

45

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>

<223> Ac N-term

55

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Cha

60

<220>

<221> DOMINIO

ES 2 732 077 T3

<222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

15 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 11

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5

20 <210> 12
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <220>
 <223> Ac N-term

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

<220>
 <223> NH2 C-term

55 <400> 12

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5

60 <210> 13
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
<223> Ac N-term

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

30 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 13

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

35 <210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
<223> Ac N-term

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Beta-Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> NH2 C-term

 <400> 14
 5

 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

 <210> 15
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 15

 <220>
 <223> Ac N-term

 <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

 <220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Gaba

 <220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

 <220>
 40 <223> NH2 C-term

 <400> 15

 Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
 1 5

 45
 <210> 16
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <220>
 55 <223> Ac N-term

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 60 <223> Nle

ES 2 732 077 T3

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib
10

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe
15

<220>
<223> NH2 C-term
20

<400> 16
Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
25

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
30

<220>
<223> Ac N-term
35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle
40

<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico
45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe
50

<220>
<223> NH2 C-term
55

<400> 17
Xaa Cys Gly His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
60

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

10

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

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cys

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

25

<220>
 <223> NH2 C-term

30

<400> 18

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

35

<210> 19
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

50

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

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cys

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe
5
<220>
<223> NH2 C-term
10
<400> 19
Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5
<210> 20
<211> 8
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<220>
<223> Ac N-term
25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle
30 <220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico
35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Cys
40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Beta-Ala
45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe
50 <220>
<223> NH2 C-term
<400> 20
Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5
55 <210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
60 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

10

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

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cys

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Gaba

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

30

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 21

35

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
 1 5

<210> 22
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

50

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

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cys

60

ES 2 732 077 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 10
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 22
 15
 Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
 1 5
 <210> 23
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 30
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cys
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 45
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 23
 50
 Xaa Cys Gly His Phe Arg Trp Cys
 1 5
 55
 <210> 24
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 24

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

35 <210> 25
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <223> Ac N-term

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)

ES 2 732 077 T3

<223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 <220>
 <223> NH2 C-term
 10 <400> 25

 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

 <210> 26
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <220>
 <223> Ac N-term
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 30
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Gaba
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 50
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 26
 55
 Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
 1 5

 <210> 27
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60

ES 2 732 077 T3

```

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5   <220>
    <223> Ac N-term

    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (1)..(1)
10  <223> Nle

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

    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (3)..(3)
20  <223> Aib

    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (5)..(5)
25  <223> D-Phe

    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (8)..(8)
30  <223> D-Cys

    <220>
    <223> NH2 C-term

35  <400> 27

          Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
          1           5

40  <210> 28
    <211> 8
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

    <220>
    <223> Ac N-term

50  <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (1)..(1)
    <223> Nle

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

60  <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (5)..(5)
    <223> D-Phe

```


ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys
5
<220>
<223> NH2 C-term
10
<400> 28
Xaa Cys Gly His Phe Arg Trp Cys
1 5
15
<210> 29
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
20
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
25
<220>
<223> Ac N-term
30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle
35
<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico
40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Cys
45
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe
50
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys
55
<220>
<223> NH2 C-term
<400> 29
Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5
60
<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
65
<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

10

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

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cys

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

35

<220>
 <223> NH2 C-term

40

<400> 30

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

45

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

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

60

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

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cys

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Beta-Ala

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

<220>
 <223> NH2 C-term

25 <400> 31

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

30 <210> 32
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cys

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Gaba

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys
5
<220>
<223> NH2 C-term
10
<400> 32
Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5
<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
15
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
20
<220>
<223> Ac N-term
25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle
30
<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico
35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Cys
40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib
45
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe
50
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys
55
<220>
<223> NH2 C-term
<400> 33
Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5
60
<210> 34
<211> 8

ES 2 732 077 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Oic

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

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

30 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 34

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

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

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
<223> Ac N-term

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Chg

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

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

5 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 35

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

10 <210> 36
<211> 8
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
<223> Ac N-term

<220>
25 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> hCha

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

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

<220>
40 <221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

<220>
45 <223> NH2 C-term

<400> 36

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

50 <210> 37
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

60 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Cha

5

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

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

20

<220>
 <223> NH2 C-term

 <400> 37

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5

25

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

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35

<220>
 <223> Ac N-term

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-hCha

45

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

50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

60

<220>
 <223> NH2 C-term

 <400> 38

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

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

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nip

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

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

35 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 39

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

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

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
<223> Ac N-term

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> hPro

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

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

10 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 40

Pro Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

15 <210> 41
<211> 8
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
<223> Ac N-term

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> hLeu

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

<220>
40 <221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

<220>
45 <221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

<220>
50 <223> NH2 C-term

<400> 41

Leu Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

55 <210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> Ac N-term

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

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

20 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 42

Phe Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5

25 <210> 43
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <223> Ac N-term

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

60 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 43

Phe Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5

ES 2 732 077 T3

5 <210> 44
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
15 <223> D-Chg

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
25 <223> D-Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
30 <223> Gaba

<220>
<223> NH2 C-term

35 <400> 44

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

40 <210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> n-butanoilo N-term

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Cha

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

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba
5
<220>
<223> NH2 C-term

<400> 45
10
Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

<210> 46
<211> 8
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
20
<220>
<223> n-butilo N-term

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Cha
25

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe
35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba
40

<220>
<223> NH2 C-term
45

<400> 46

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5
50
<210> 47
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
55
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term
60

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hPhe

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

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

25
 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 47

Phe Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5

30
 <210> 48
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40
 <220>
 <223> Ac N-term

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Beta-hMet

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

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 48

ES 2 732 077 T3

Met Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

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

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gaba

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

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

35 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 49

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

40 <210> 50
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
<223> Ac N-term

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Cha

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

ES 2 732 077 T3

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp

15
 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 50

Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys

1

5

20
 <210> 51
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30
 <220>
 <223> Ac N-term

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha

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

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp

55
 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 51

Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys

1

5

60
 <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 732 077 T3

Leu Asp His Phe Arg Trp Ala Lys
1 5

5 <210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

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

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Trp

30 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 54

Phe Asp His Phe Arg Trp Ala Lys
1 5

35 <210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
<223> Ac N-term

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> D-Ala

10

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 55

Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys
 1 5

15

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

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<220>
 <223> Ac N-term

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

35

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

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp

50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

55

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 56

Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys
 1 5

60

<210> 57
 <211> 8

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Trp

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

35 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 57

40 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
<223> Ac N-term

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

<220>
<221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Trp

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Aha

15 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 58

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

20 <210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <220>
<223> Ac N-term

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Trp

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Apn

60 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 59

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

ES 2 732 077 T3

5 <210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
10 <223> Ac N-term

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
15 <223> Nle

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
25 <223> D-Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
30 <223> D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
35 <223> Apn

<220>
<223> NH2 C-term

40 <400> 60

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

45 <210> 61
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
55 <223> Nle

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

ES 2 732 077 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 15

<220>
 <223> NH2 C-term
 20

<400> 61
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
 1 5

<210> 62
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30

<220>
 <223> Ac N-term
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nie
 40

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ahx
 60

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 62

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

5 <210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Trp

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Beta-Ala

40 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 63

Xaa Cys His Phe Arg Trp Ala Cys
1 5

45 <210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
<223> Ac N-term

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

ES 2 732 077 T3

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

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Trp

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D-Ala

25 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 64

Xaa Cys His Phe Arg Trp Ala Cys
1 5

30 <210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <220>
<223> Ac N-term

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-2-Nal

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 65

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Xaa Arg Trp Cys
1 5

5 <210> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <220>
<223> Ac N-term

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-2-Nal

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 2-Nal

40 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 66

Xaa Cys Ala His Xaa Arg Xaa Cys
1 5

45 <210> 67
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
<223> Ac N-term

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-2-Nal
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> 1-Nal
 20
 <220>
 <223> NH2 C-term
 25
 <400> 67

Xaa Cys Ala His Xaa Arg Xaa Cys
1 5

<210> 68
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <220>
 <223> n-butanoilo N-term
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> 2-Nal

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> NH2 C-term

5 <400> 68

Xaa Cys Ala His Phe Arg Xaa Cys
1 5

<210> 69
<211> 8
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> n-butanoilo N-term

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

40 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 69

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

45 <210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
<223> Ac N-term

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> 2-Nal
 20
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 70
 25
 Xaa Cys Ala His Phe Arg Xaa Cys
 1 5
 <210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 40
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> 1-Nal
 60
 <220>

ES 2 732 077 T3

<223> NH2 C-term

<400> 71

Xaa Cys Ala His Phe Arg Xaa Cys
1 5

5

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<223> Ac N-term

<220>

<221> MOD_RES

20

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> DOMINIO

25

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

<220>

<221> MOD_RES

30

<222> (3)..(3)

<223> D-Ala

<220>

<221> MOD_RES

35

<222> (5)..(5)

<223> D-Phe

<220>

<221> MOD_RES

40

<222> (7)..(7)

<223> Bal

<220>

<223> NH2 C-term

45

<400> 72

Xaa Cys Ala His Phe Arg Xaa Cys
1 5

50

<210> 73

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>

<223> Ac N-term

60

<220>

<221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

	<222> (1)..(1) <223> Nle
5	<220> <221> DOMINIO <222> (2)..(8) <223> Cíclico
10	<220> <221> MOD_RES <222> (3)..(3) <223> D-Glu
15	<220> <221> MOD_RES <222> (5)..(5) <223> D-Phe
20	<220> <223> NH2 C-term <400> 73
	 Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys 1 5
25	<210> 74 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial
30	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
35	<220> <223> Ac N-term
40	<220> <221> MOD_RES <222> (1)..(1) <223> Nle
45	<220> <221> DOMINIO <222> (2)..(8) <223> Cíclico
50	<220> <221> MOD_RES <222> (4)..(4) <223> D-Phe
55	<220> <221> MOD_RES <222> (7)..(7) <223> D-Ala
60	<220> <223> NH2 C-term <400> 74

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys
1 5

5 <210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
<223> Ac N-term

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-2-Nal

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Bal

45 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 75

Xaa Cys Ala His Xaa Arg Xaa Cys
1 5

45 <210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
<223> Ac N-term

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 20
 <220>
 <223> NH2 C-term
 25
 <400> 76
 Xaa Xaa Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5
 <210> 77
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <220>
 <223> Ac N-term
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nie
 45
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 65
 <220>
 <223> NH2 C-term

ES 2 732 077 T3

<400> 77

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa
1 5

5 <210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Pen

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Pen

45 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 78

50 Xaa Xaa Ala His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 79
<211> 9
55 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

60 <220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

30 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 79

Phe Cys His Phe Arg Trp Ala Cys Thr
 1 5

35 <210> 80
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys
5
<220>
<223> NH2 C-term
10
<400> 80
Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr
1 5
15
<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
20
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Phe
30
<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico
35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe
40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Bip
45
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Beta-Ala
50
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys
55
<400> 81
Phe Cys His Phe Arg Xaa Ala Cys Thr
1 5
60
<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (5)..(5)
 <223> hArg

<220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

<220>
 <223> NH2 C-term
 35 <400> 82

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr
 1 5

<210> 83
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

<220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (5)..(5)
 <223> hArg

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

20 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 83

Phe Cys His Phe Arg Xaa Ala Cys Thr
 1 5

25 <210> 84
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys

5 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 84

Phe Cys His Tyr Arg Xaa Ala Cys Thr
1 5

10 <210> 85
<211> 8
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Apn

40 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 85

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

45 <210> 86
<211> 8
<212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> MOD_RES
60 <222> (1)..(1)
<223> Nle

ES 2 732 077 T3

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 15
 <220>
 <223> NH2 C-term
 20
 <400> 86

 Xaa Asp Ala His Phe Arg Trp Lys
 1 5

 <210> 87
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30
 <220>
 <223> Ac N-term
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 40
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Bal
 60
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 87

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp Ala His Phe Arg Xaa Lys
1 5

5 <210> 88
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

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

40 <220>
<223> OH C-term

<400> 88

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa
1 5

45 <210> 89
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
<223> Ac N-term

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

ES 2 732 077 T3

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Abu

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

15
<220>
<223> NH2 C-term

20
<400> 89

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

25
<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

45
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Val

50
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

55
<220>
<223> NH2 C-term

<400> 90

Xaa Cys Val His Phe Arg Trp Cys
1 5

60
<210> 91

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

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10

<220>
 <223> Ac N-term

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

20

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

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ile

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

35

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 91

Xaa	Cys	Ile	His	Phe	Arg	Trp	Cys
1				5			

40

<210> 92
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50

<220>
 <223> Ac N-term

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

60

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

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe
5
<220>
<223> NH2 C-term

<400> 92
10
Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 93
<211> 8
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
20
<220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle
25

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Tle
35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe
40

<220>
<223> NH2 C-term
45

<400> 93

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

50
<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
55
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term
60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 5
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 20
 <220>
 <223> NH2 C-term
 25
 <400> 94

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys

1

5

<210> 95
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <220>
 <223> Ac N-term
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)

ES 2 732 077 T3

<223> Gaba
<220>
<223> NH2 C-term
5
<400> 95

Xaa Xaa His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

10 <210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term
20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle
25

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe
35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba
40

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

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 96
50

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Xaa
1 5

<210> 97
<211> 8
55 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
60

<220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <220>
 <223> NH2 C-term
 35 <400> 97

Xaa Xaa His Phe Arg Trp Xaa Xaa
 1 5

<210> 98
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 50 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> NH2 C-term

5 <400> 98

Leu Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

<210> 99
<211> 8
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Cha

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

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

40 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 99

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

45 <210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
55 <223> Ac N-term

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

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

10

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 100

Ile Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
 1 5

15

<210> 101
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<220>
 <223> Ac N-term

30

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

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

45

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 101

Phe Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
 1 5

50

<210> 102
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

60

<220>
 <223> Ac N-term

<220>

ES 2 732 077 T3

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

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

15 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 102

Val Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

20

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> MOD_RES
35 <222> (1)..(1)
<223> 2-Nal

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

<220>
<221> MOD_RES
45 <222> (4)..(4)
<223> D-Phe

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (7)..(7)
<223> Gaba

<220>
<223> NH2 C-term
55 <400> 103

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

60 <210> 104
<211> 8
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

10

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

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

25

<220>
<223> NH2 C-term

30

<400> 104

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

<210> 105
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

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

45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

50

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

55

<220>
<223> NH2 C-term

60

<400> 105

Phe Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

ES 2 732 077 T3

<210> 106
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 15
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-Pal
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 35
 <220>
 <223> NH2 C-term
 40
 <400> 106

Xaa Cys Xaa Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

<210> 107
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 55
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 60

ES 2 732 077 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 10
 <220>
 <223> OH C-term
 <400> 107
 15
 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5
 <210> 108
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 30
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 45
 <220>
 <223> NH2 C-term
 50
 <400> 108
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
 1 5
 55
 <210> 109
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

20 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 109

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Ala Lys
 1 5

25 <210> 110
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <223> Ac N-term

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

60 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 110

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Ala Lys
 1 5

<210> 111
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 15
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 30
 <220>
 <223> NH2 C-term
 35
 <400> 111

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

<210> 112
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 60

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ahx
5
<220>
<223> NH2 C-term
10
<400> 112

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
1 5

<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
15
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
20
<220>
<223> Ac N-term
25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> hPhe
30
<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico
35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal
40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba
45
<220>
<223> NH2 C-term

<400> 113

Phe Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
1 5
50
<210> 114
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
55
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
60
<220>
<223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Cha
 5
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 20
 <220>
 <223> NH2 C-term
 25
 <400> 114
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5
 <210> 115
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <220>
 <223> Ac N-term
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 60
 <220>
 <223> OH C-term
 <400> 115

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys
1 5

5 <210> 116
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ahx

35 <220>
<223> OH C-term

<400> 116

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

40 <210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Phe

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

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys
5
<220>
<223> OH C-term
10
<400> 117
Phe Cys His Phe Arg Trp Ala Cys Thr
1 5
<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
15
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
20
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Phe
25
<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico
30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe
35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Beta-Ala
40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys
45
<220>
<223> OH C-term
50
<400> 118
Phe Cys His Phe Arg Trp Ala Cys Thr
1 5
<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
55
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
60
<220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

25 <220>
 <223> OH C-term

<400> 119

Phe Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Thr
 1 5

30 <210> 120
 <211> 8
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

<220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (7)..(7)
 <223> Apn

<220>

ES 2 732 077 T3

<223> OH C-term

<400> 120

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

5

<210> 121

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<223> Ac N-term

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (2)..(8)

<223> Cíclico

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MOD_RES

35 <222> (7)..(7)

<223> Apn

<220>

<223> OH C-term

40

<400> 121

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

45

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>

<223> Ac N-term

55

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Cha

60

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 15 <220>
 <223> OH C-term
 <400> 122

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5

20 <210> 123
 <211> 8
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220>
 40 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 45 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 50 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 <220>
 55 <223> OH C-term
 <400> 123

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5

60 <210> 124

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Chg

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

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

30 <220>
<223> OH C-term

35 <400> 124

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

40 <210> 125
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Cha

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

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

ES 2 732 077 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 5
 <220>
 <223> OH C-term
 <400> 125
 10
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5
 <210> 126
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 25
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 40
 <220>
 <223> OH C-term
 45
 <400> 126
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5
 50
 <210> 127
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 60
 <220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Chg

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

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

20 <220>
 <223> OH C-term

<400> 127

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
 1 5

25 <210> 128
 <211> 8
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <223> Ac N-term

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hPhe

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

60 <220>
 <223> OH C-term

<400> 128

ES 2 732 077 T3

Phe Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys
1 5

5 <210> 129
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Trp

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

40 <220>
<223> OH C-term

<400> 129

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

45 <210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
<223> Ac N-term

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ahx
 20
 <220>
 <223> OH C-term
 25
 <400> 130

 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys
 1 5

 <210> 131
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <220>
 <223> Ac N-term
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 <220>

ES 2 732 077 T3

<223> OH C-term

<400> 131

Xaa Cys His Phe Arg Trp Ala Cys
1 5

5

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<223> Ac N-term

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220>

35 <221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Trp

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D-Ala

<220>

45 <223> OH C-term

<400> 132

Xaa Cys His Phe Arg Trp Ala Cys
1 5

50

<210> 133

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>

60 <223> Ac N-term

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-2-Nal

20 <220>
 <223> OH C-term
 <400> 133

Xaa Cys Ala His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

25 <210> 134
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <223> Ac N-term

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-2-Nal

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> 2-Nal

<220>
 <223> OH C-term

ES 2 732 077 T3

<400> 134

Xaa Cys Ala His Xaa Arg Xaa Cys
1 5

5 <210> 135
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-2-Nal

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 1-Nal

40 <220>
<223> OH C-term

<400> 135

45

Xaa Cys Ala His Xaa Arg Xaa Cys

1 5

<210> 136
<211> 8
50 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
<223> Ac N-term

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-2-Nal

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Bal

25 <220>
 <223> OH C-term
 <400> 136

Xaa Cys Ala His Xaa Arg Xaa Cys
 1 5

30 <210> 137
 <211> 8
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

<220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (2)..(2)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

5 <220>
 <223> OH C-term

<400> 137

Xaa Xaa Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

10 <210> 138
 <211> 8
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

<220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

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

<220>
 <223> OH C-term

50 <400> 138

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Xaa
 1 5

55 <210> 139
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

5

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

10

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-2-Nal

20

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 139

25

Arg Cys Ala His Xaa Arg Trp Cys
1 5

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35

<220>
<223> Ac N-term

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

40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

50

<220>
<223> NH2 C-term

55

<400> 140

Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

60

<210> 141

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

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Arg

15

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

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

30

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 141

35

Arg	Cys	Ala	His	Phe	Arg	Trp	Cys
1				5			

<210> 142
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Arg

50

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

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

60

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

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

10 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 142

Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa
 1 5

15 <210> 143
 <211> 8
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Arg

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

<220>
 40 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220>
 45 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

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

<220>
 55 <223> NH2 C-term
 <400> 143

Arg Cys His Phe Arg Trp Xaa Xaa
 1 5

60 <210> 144
 <211> 8

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

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

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 144

Arg Cys His Phe Arg Trp Xaa Xaa
 1 5

35 <210> 145
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <223> Ac N-term

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

<220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (8)..(8)
 <223> Pen

5 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 145

Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa
 1 5

10 <210> 146
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
 <223> Ac N-term

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Arg

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

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

40 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 146

Arg Asp His Phe Arg Trp Ala Lys
 1 5

45 <210> 147
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

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

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> NH2 C-term

5 <400> 147

Arg Asp His Phe Arg Trp Ala Lys
1 5

<210> 148
<211> 9
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
<223> Ac N-term

<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

<220>
25 <221> DOMINIO
<222> (2)..(9)
<223> Cíclico

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

<220>
40 <223> NH2 C-term

<400> 148

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Gly Cys
1 5

45 <210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
55 <223> Ac N-term

<220>
60 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(9)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Ala
 20
 <220>
 <223> NH2 C-term
 25
 <400> 149

 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Ala Cys
 1 5

 <210> 150
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <220>
 <223> Ac N-term
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(9)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Beta-Ala

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> NH2 C-term

5
<400> 150

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Ala Cys
1 5

10
<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20
<220>
<223> Ac N-term

25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

30
<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(9)
<223> Cíclico

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

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

50
<220>
<223> NH2 C-term

55
<400> 151

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Cys
1 5

60
<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

65
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

70
<220>
<223> Ac N-term

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Apn

30
 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 152

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Cys
 1 5

35
 <210> 153
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

45
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

55
 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 153

Cys Glu His Phe Arg Trp Ala Cys
 1 5

60
 <210> 154

ES 2 732 077 T3

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal
 25 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 154
 30
 Cys Glu His Phe Arg Xaa Ala Cys
 1 5
 <210> 155
 <211> 8
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 45 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 50 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220>
 55 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 60 <223> NH2 C-term
 <400> 155

ES 2 732 077 T3

Cys Ala His Phe Arg Trp Ala Cys
1 5

5 <210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
10

<220>
<223> Ac N-term

<220>
15 <221> DOMINIO
<222> (1)..(8)
<223> Cíclico

<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala

<220>
25 <221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 2-Nal

<220>
35 <223> NH2 C-term

<400> 156

Cys Ala His Phe Arg Xaa Ala Cys
1 5

40 <210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
45

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
50 <223> Ac N-term

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
55 <223> Nle

<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(9)
60 <223> Cíclico

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

10

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 157

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Ala Cys
 1 5

15

<210> 158
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

30

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

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Bal

50

<220>
 <223> NH2 C-term

55

<400> 158

Xaa Asp Ala His Phe Arg Xaa Ala Lys
 1 5

60

<210> 159
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Nle

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (13)..(18)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> D-2-Nal

20 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 159

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa Asp His Xaa Arg
 1 5 10 15

Trp Lys

25 <210> 160
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Doc

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (14)..(19)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> D-2-Nal

55 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 160

ES 2 732 077 T3

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa Xaa Asp His Xaa
 1 5 10 15

Arg Trp Lys

5 <210> 161
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

20 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

35 <400> 161

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

40 <210> 162
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

55 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)

ES 2 732 077 T3

<223> Cíclico

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (8)..(8)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 162

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 163
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

<220>
 <221> DOMINIO
 35 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

<220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (8)..(9)
 <223> Doc

<220>
 <223> NH2 C-term
 50

<400> 163

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 164
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <220>
 <223> Ac N-term
 10

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 15

 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico
 20

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 25

 <220>
 <223> NH2 C-term

 30 <400> 164

 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys Pro Pro Lys Asp Tyr Gly Arg Lys Lys
 1 5 10 15

 Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

 <210> 165
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

 <220>
 <223> Ac N-term

 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 45

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 50

 <220>
 <223> NH2 C-term
 55

 <400> 165

ES 2 732 077 T3

Cys Glu His Xaa Arg Trp Gly Cys Pro Pro Lys Asp Tyr Gly Arg Lys
 1 5 10 15

Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 166
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(7)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-2-Nal
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(9)
- <223> Beta-Ala
- 35 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 166

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys Ala Ala Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

- 40 <210> 167
- <211> 23
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 45 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 50 <220>
- <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> Nle

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Doc

20 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 167

	Xaa	Asp	His	Xaa	Arg	Trp	Lys	Pro	Pro	Lys	Asp	Xaa	Tyr	Gly	Arg	Lys
	1				5					10						15

	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
				20			

25 <210> 168
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <223> Ac N-term

40 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Doc

<220>
 <223> NH2 C-term

55 <400> 168

ES 2 732 077 T3

Cys Glu His Xaa Arg Trp Gly Cys Pro Pro Lys Asp Xaa Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 169
- <211> 24
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- <223> Cíclico
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-2-Nal
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13)..(13)
- <223> Beta-Ala
- 30 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 169

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 35 <210> 170
- <211> 24
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 40 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- 45 <223> Ac N-term
- <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- 50 <223> Cíclico
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)

ES 2 732 077 T3

<223> D-2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (13)..(13)
 <223> Doc

<220>
 <223> NH2 C-term
 10 <400> 170

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Xaa Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

15 <210> 171
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Nle
 30

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(9)
 <223> Doc
 45

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 171
 50

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 172
 <211> 24

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <220>
 <223> Ac N-term

 10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal

 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

 30 <220>
 <223> NH2 C-term

 <400> 172

 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

 Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 35

 <210> 173
 <211> 22
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 45 <220>
 <223> Ac N-term

 <220>
 <221> DOMINIO
 50 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

 <220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

 <220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (6)..(6)

ES 2 732 077 T3

<223> Bal

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term
 10

<400> 173

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

15 <210> 174
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term
 25

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 45

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 174

50

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Gly Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 175
 <211> 24

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 175

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

35

<210> 176
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

60 <220>

ES 2 732 077 T3

<223> NH2 C-term

<400> 176

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

5

<210> 177

<211> 24

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(8)

<223> Cíclico

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-2-Nal

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Beta-Ala

30

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 177

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Lys Lys Gln Arg Arg Arg Arg Arg
 20

35

<210> 178

<211> 24

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(8)

<223> Cíclico

50

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 5
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 178
 10
 Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15
 Lys Gln Lys Arg Arg Arg Arg Arg
 20
 <210> 179
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 35
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 179
 40
 Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15
 Lys Lys Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 20
 <210> 180
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50
 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Aib
 25

<220>
 <223> NH2 C-term
 30

<400> 180
 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Xaa Arg
 1 5 10 15
 Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 181
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

<220>
 <223> Ac N-term
 45

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal
 60

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

5 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 181

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

10 <210> 182
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 25 <223> Cíclico

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 30 <223> D-2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 35 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 40 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

45 <400> 182

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

50 <210> 183
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

25 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 183

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

30 <210> 184
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <220>
 <223> Ac N-term

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 184

5

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20

<210> 185
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(8)
<223> Cíclico

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 2-Nal

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Beta-Ala

35

<220>
<223> NH2 C-term

40

<400> 185

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20

45

<210> 186
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

25 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 186

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

30 <210> 187
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <220>
 <223> Ac N-term

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 187

5

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20

<210> 188
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>
<223> Ac N-term

20

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(8)
<223> Cíclico

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Bal

35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Beta-Ala

40

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 188

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20

45

<210> 189
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> DOMINIO
 5 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (6)..(6)
 <223> Bal
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 25 <400> 189

 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 190
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 40 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 55 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 190
 60

ES 2 732 077 T3

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 20

- <210> 191
- <211> 24
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- <220>
- 15 <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- <223> Cíclico
- <220>
- 20 <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-2-Nal
- <220>
- 25 <221> MOD_RES
- <222> (13)..(13)
- <223> Beta-Ala
- <220>
- 30 <223> NH2 C-term
- <400> 191

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Gln Lys Lys Arg Arg Arg Arg Arg
 20

- 35 <210> 192
- <211> 24
- <212> PRT
- 40 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- 45 <223> Ac N-term
- <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- 50 <223> Cíclico
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)

ES 2 732 077 T3

<223> D-2-Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 10 <400> 192

 Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

 Lys Lys Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 20
 15 <210> 193
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 25 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 45 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 193
 50 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

 Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 194

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

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10

<220>
 <223> Ac N-term

15

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

35

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 194

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

40

<210> 195
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50

<220>
 <223> Ac N-term

55

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

60

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal

 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

 <220>
 10 <223> NH2 C-term

 <400> 195

 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Lys
 15
 1 5 10 15

 Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

 <210> 196
 <211> 22
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

 <220>
 <223> Ac N-term

 <220>
 30 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

 <220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

 <220>
 40 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal

 <220>
 45 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

 <220>
 50 <223> NH2 C-term

 <400> 196

 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Lys Arg
 1 5 10 15

 Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

ES 2 732 077 T3

<210> 197
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 10
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 30
 <220>
 <223> NH2 C-term
 35
 <400> 197

 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Lys
 1 5 10 15

 Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

 <210> 198
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 55
 <220>
 60

<221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

10

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 198

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

15

<210> 199
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<220>
 <223> Ac N-term

30

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

50

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 199

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Gly Arg Arg
 1 5 10 15

Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 200
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 10
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 30
 <220>
 <223> NH2 C-term
 35
 <400> 200

 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Gly Arg Lys
 1 5 10 15

 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 201
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 55
 <220>
 60

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

10 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 201

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

15

<210> 202
 <211> 24
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
 <223> Ac N-term

30 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

50 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 202

ES 2 732 077 T3

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg

1

5

10

15

Lys Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20

- 5 <210> 203
- <211> 23
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- <220>
- 15 <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- <223> Cíclico
- <220>
- 20 <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-2-Nal
- <220>
- 25 <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> 1-Nal
- <220>
- 30 <221> MOD_RES
- <222> (13)..(13)
- <223> Beta-Ala
- <220>
- 35 <223> NH2 C-term
- <400> 203

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Gly Arg Arg
1 5 10 15

Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20

- 40 <210> 204
- <211> 23
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- 50 <223> Ac N-term

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 20
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 204
 25
 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Gly Arg Lys
 1 5 10 15

 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

 <210> 205
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 55
 <220>
 <223> NH2 C-term
 60

ES 2 732 077 T3

<400> 205

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Lys
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

5 <210> 206
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

15 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

35 <220>
 <223> NH2 C-term

40 <400> 206

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Lys Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

45 <210> 207
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 20

<220>
 <223> NH2 C-term
 25

<400> 207

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Lys Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 208
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35

<220>
 <223> Ac N-term
 40

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 <220>

ES 2 732 077 T3

<223> NH2 C-term

<400> 208

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20

5

<210> 209

<211> 22

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<223> Ac N-term

<220>

<221> DOMINIO

20

<222> (1)..(8)

<223> Cíclico

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (4)..(4)

<223> D-2-Nal

<220>

<221> MOD_RES

30

<222> (6)..(6)

<223> Bal

<220>

<221> MOD_RES

35

<222> (13)..(13)

<223> Beta-Ala

<220>

<223> NH2 C-term

40

<400> 209

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Lys Arg

1

5

10

15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20

45

<210> 210

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

5

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

25

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 210

30

Cys	Glu	His	Xaa	Arg	Xaa	Ala	Cys	Pro	Pro	Lys	Asp	Ala	Tyr	Gly	Arg
1				5				10						15	

Arg	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
				20			

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

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

55

<220>
 <221> MOD_RES

60

ES 2 732 077 T3

<222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

5 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 211

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Lys Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

10 <210> 212
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
 <223> Ac N-term

25 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

45 <400> 212

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Gly Arg Arg
 1 5 10 15

Lys Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

50 <210> 213
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
 <223> Ac N-term

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 213

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Gly Arg Lys
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

35 <210> 214
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> NH2 C-term

5 <400> 214

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

10 <210> 215
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

20 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(8)
<223> Cíclico

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Beta-Ala

35 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 215

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

40 <210> 216
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> DOMINIO

ES 2 732 077 T3

<222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

15 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 216

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

20 <210> 217
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <220>
 <223> Ac N-term

35 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

50 <400> 217

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 218

ES 2 732 077 T3

<211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <220>
 <223> Ac N-term

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

25 <220>
 <223> NH2 C-term

30 <400> 218

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

35 <210> 219
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <220>
 <223> Ac N-term

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

60 <220>
 <223> NH2 C-term

ES 2 732 077 T3

<400> 219

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

5 <210> 220
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

15 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 220

35 Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20 25

40 <210> 221
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <223> Ac N-term

50 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 221

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20 25

<210> 222
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 50

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 222

ES 2 732 077 T3

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
20

- 5 <210> 223
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
<223> Ac N-term
- 20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal
- 25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 1-Nal
- 30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Beta-Ala
- 35 <220>
<223> NH2 C-term
- <400> 223

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
20

- 40 <210> 224
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 50 <220>
<223> Ac N-term
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)

<223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 20
 <400> 224

 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 25 <210> 225
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 35
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 55
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 225
 60

ES 2 732 077 T3

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 226
- <211> 24
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- <223> Cíclico
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-2-Nal
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> 1-Nal
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13)..(13)
- <223> Beta-Ala
- 35 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 226

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 40 <210> 227
- <211> 25
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 45 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 50 <220>
- <221> DOMINIO

<222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

20 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 227

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20 25

25 <210> 228
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <223> Ac N-term

40 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

60 <400> 228

ES 2 732 077 T3

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg

20

25

- 5 <210> 229
- <211> 25
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- <223> Cíclico
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-2-Nal
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> 1-Nal
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13)..(13)
- <223> Beta-Ala
- 35 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 229

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20 25

- 40 <210> 230
- <211> 25
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 45 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 50

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 1-Nal
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 20

<220>
 <223> NH2 C-term
 25

<400> 230

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20 25

<210> 231
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35

<220>
 <223> Ac N-term
 40

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 <220>

ES 2 732 077 T3

<223> NH2 C-term

<400> 231

 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

5

<210> 232

<211> 23

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<223> Ac N-term

<220>

<221> DOMINIO

20

<222> (1)..(8)

<223> Cíclico

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (4)..(4)

<223> D-2-Nal

<220>

<221> MOD_RES

30

<222> (6)..(6)

<223> 2-Nal

<220>

<221> MOD_RES

35

<222> (13)..(13)

<223> Beta-Ala

<220>

<223> NH2 C-term

40

<400> 232

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

45

<210> 233

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>

<223> Ac N-term

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 20
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 233
 25
 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20
 <210> 234
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <220>
 <223> Ac N-term
 40
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 <220>

ES 2 732 077 T3

<223> NH2 C-term

<400> 234

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20

5

<210> 235

<211> 24

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<223> Ac N-term

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1)..(8)

<223> Cíclico

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (4)..(4)

<223> D-2-Nal

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (6)..(6)

<223> 2-Nal

<220>

<221> MOD_RES

35 <222> (13)..(13)

<223> Beta-Ala

<220>

<223> NH2 C-term

40

<400> 235

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg

20

45

<210> 236

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

5

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

25

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 236

30

	Cys	Glu	His	Xaa	Arg	Xaa	Ala	Cys	Pro	Pro	Lys	Asp	Ala	Tyr	Gly	Arg
	1				5					10					15	

	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
				20				25	

<210> 237
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal

55

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

5 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 237

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

10 Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20 25

<210> 238
 <211> 25
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
 <223> Ac N-term

25 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

45 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 238

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20 25

50 <210> 239
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
 <223> Ac N-term

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2-Nal

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 239

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20 25

35 <210> 240
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

60 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

5 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 240

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

10 <210> 241
 <211> 23
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> DOMINIO
 25 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

<220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

<220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term
 45 <400> 241

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

50 <210> 242
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
 <223> Ac N-term

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 242

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg

20

35 <210> 243
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 5
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 243
 10
 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20 25
 <210> 244
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 40
 <220>
 <223> NH2 C-term
 45
 <400> 244
 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20 25
 50
 <210> 245
 <211> 25
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 5
 <220>
 <223> Ac N-term
 10
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 30
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 245

 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15

 Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20 25
 35
 <210> 246
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(8)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bal
 60

ES 2 732 077 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Beta-Ala
 5
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 246
 10
 Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Arg Asp Ala Tyr Gly Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20 25
 <210> 247
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <220>
 <223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 25
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 45
 <220>
 <223> NH2 C-term
 50
 <400> 247

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Lys Lys Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- <210> 248
- <211> 20
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- <220>
- 15 <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- <220>
- 20 <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- <220>
- 25 <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Ala
- <220>
- 30 <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- <220>
- 35 <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Beta-Ala
- <220>
- 40 <223> NH2 C-term
- <400> 248

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

- 45 <210> 249
- <211> 20
- <212> PRT
- 50 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 249

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

35 <210> 250
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <223> Ac N-term

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 250
 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg
 20

<210> 251
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30

<220>
 <223> Ac N-term
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 40

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 60

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 251

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 5 <210> 252
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>
- <223> Ac N-term

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle

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

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Ala

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe

- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Beta-Ala

- 40 <220>
- <223> NH2 C-term

- <400> 252

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
20

- 45 <210> 253
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30
 <400> 253

 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

 Arg Arg Arg Arg
 20
 <210> 254
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 254
 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Lys Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 255
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 255

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Tyr Gly Arg Lys Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg

20

5 <210> 256
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

40 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 256

45 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Gly Arg Arg Lys Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

50 <210> 257
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30 <400> 257

 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Gly Arg Lys Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

 Arg Arg Arg
 35 <210> 258
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 258
 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Arg Arg Lys Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg

<210> 259
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 259

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Arg Lys Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

5 <210> 260
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
 <223> Ac N-term

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala

40 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 260

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

45 <210> 261
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 25

<220>
 <223> NH2 C-term
 30

<400> 261
 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 262
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

<220>
 <223> Ac N-term
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 60

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala

10 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 262

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

15 <210> 263
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
 <223> Ac N-term

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

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

<220>
 <223> NH2 C-term

55 <400> 263

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg

- 5 <210> 264
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle

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

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Ala

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe

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

- 40 <220>
- <223> NH2 C-term

- <400> 264

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 45 <210> 265
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- 55 <220>
- <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 25

<220>
 <223> NH2 C-term
 30

<400> 265
 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 266
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

<220>
 <223> Ac N-term
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 60

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(10)
<223> Doc

10 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 266

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg

15 <210> 267
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
<223> Ac N-term

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(10)
<223> Doc

<220>
<223> NH2 C-term

55 <400> 267

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 268
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Ala
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(10)
- <223> Doc
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 268

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 45 <210> 269
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 270
 15

	Xaa	Cys	Ala	His	Phe	Arg	Trp	Cys	Ala	Tyr	Gly	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
	1				5					10						15

	Gln	Arg	Arg	Arg	Arg
				20	

<210> 271
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 271

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 272
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Ala
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(10)
- <223> Beta-Ala
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 272

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Arg
 20

- 45 <210> 273
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 273

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

35 <210> 274
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <223> Ac N-term

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)

<223> D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 <220>
 <223> NH2 C-term
 15 <400> 274

 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

 Arg Arg Arg
 <210> 275
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 55 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 275
 60

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 276
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Ala
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Doc
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 276

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Arg
 20

- 45 <210> 277
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30 <400> 277

 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

 Arg Arg Arg Arg
 20
 <210> 278
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

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

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 278
 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 279
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 279

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

5 <210> 280
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

40 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 280

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

45 <210> 281
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 25

<220>
 <223> NH2 C-term
 30

<400> 281

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

<210> 282
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

<220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 60

<223> Beta-Ala

<220>

<223> NH2 C-term

5

<400> 282

Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

10

<210> 283

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>

<223> Ac N-term

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Beta-Ala

40

<220>

<223> NH2 C-term

45

<400> 283

Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg

1

5

10

15

Arg Arg

50

<210> 284

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
<223> Ac N-term

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

15 <220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(7)
<223> Cíclico

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Beta-Ala

30 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 284

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg

35 <210> 285
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

50 <220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(7)
<223> Cíclico

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

60 <220>
<221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (8)..(8)
 <223> Beta-Ala

5 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 285

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

10 <210> 286
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

30 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

45 <400> 286

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 1 5 10 15

Arg

50 <210> 287
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(9)
 <223> Beta-Ala

25 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 287

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

30 <210> 288
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <220>
 <223> Ac N-term

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

50 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(9)
 <223> Beta-Ala

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 288

5

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 289
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>
<223> Ac N-term

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

25

<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(7)
<223> Cíclico

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(9)
<223> Beta-Ala

40

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 289

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg

45

<210> 290
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<220>
<223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 5
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Doc
 20
 <220>
 <223> NH2 C-term
 25
 <400> 290

 Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln

 1 5 10 15

 Arg Arg Arg
 30 <210> 291
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <220>
 <223> Ac N-term
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Doc
 60

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 291

5
Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 292
<211> 17
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

<220>
25 <221> DOMINIO
<222> (2)..(7)
<223> Cíclico

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

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

<220>
40 <223> NH2 C-term

<400> 292

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg
1 5 10 15

Arg

45 <210> 293
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
55 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 5

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(9)
 <223> Doc
 20

<220>
 <223> NH2 C-term
 25

<400> 293
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 294
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35

<220>
 <223> Ac N-term
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(9)
 <223> Doc
 60

<220>
 <223> NH2 C-term

ES 2 732 077 T3

<400> 294

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

5 <210> 295
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

20 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(9)
 <223> Doc

35 <220>
 <223> NH2 C-term

40 <400> 295

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

45 <210> 296
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
 <223> Ac N-term

55 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> Nle

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Beta-Ala

20 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 296

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

25 <210> 297
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <223> Ac N-term

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

60 <400> 297

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg

1

5

10

15

Arg Arg Arg

- 5 <210> 298
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>
- <223> Ac N-term

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle

- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(7)
- <223> Cíclico

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-Phe

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> Beta-Ala

- 35 <220>
- <223> NH2 C-term

- <400> 298

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg

1

5

10

15

Arg Arg

- 40 <210> 299
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 45 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>
- <223> Ac N-term

- 50 <220>
- <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> Nle

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(9)
 <223> Beta-Ala

20 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 299

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Arg
 20

25 <210> 300
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <223> Ac N-term

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(9)
 <223> Beta-Ala

60 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 300

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

- 5 <210> 301
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>
- <223> Ac N-term

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle

- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(7)
- <223> Cíclico

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-Phe

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(9)
- <223> Beta-Ala

- 35 <220>
- <223> NH2 C-term

- <400> 301

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 40 <210> 302
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 45 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>
- <223> Ac N-term

- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle

- 55

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Doc
 15
 <220>
 <223> NH2 C-term
 20
 <400> 302
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg
 20
 <210> 303
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30
 <220>
 <223> Ac N-term
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 40
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Doc
 55
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 303

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 5 <210> 304
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>
- <223> Ac N-term

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle

- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(7)
- <223> Cíclico

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-Phe

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

- 35 <220>
- <223> NH2 C-term

- <400> 304

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg

- 40 <210> 305
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 45 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>
- <223> Ac N-term

- 50 <220>
- <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> Nle

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(9)
 <223> Doc

20 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 305

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Arg
 20

25 <210> 306
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <223> Ac N-term

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(7)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(9)
 <223> Doc

60 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 306

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 307
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(7)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-Phe
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(9)
- <223> Doc
- 35 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 307

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 40 <210> 308
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 45 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)

<223> Nle
 <220>
 <221> DOMINIO
 5 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 25 <400> 308
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 309
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 55 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

10 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 309

Xaa Asp His Phe Arg Trp Ala Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

15 <210> 310
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
 <223> Ac N-term

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ahx

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

55 <400> 310

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

5 <210> 311
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ahx

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

40 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 311

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

45 <210> 312
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 312

Phe Cys His Phe Arg Trp Ala Cys Thr Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

35 <210> 313
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

60 <220>
 <221> MOD_RES

```

<222> (7)..(7)
<223> Beta-Ala

5 <220>
  <221> MOD_RES
  <222> (8)..(8)
  <223> D-Cys

10 <220>
   <221> MOD_RES
   <222> (10)..(10)
   <223> Beta-Ala

15 <220>
   <223> NH2 C-term

   <400> 313

      Phe Cys His Phe Arg Trp Ala Cys Thr Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
      1           5           10           15

                Arg Arg Arg

20 <210> 314
   <211> 20
   <212> PRT
   <213> Secuencia artificial

25 <220>
   <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <220>
   <223> Ac N-term

   <220>
   <221> MOD_RES
   <222> (1)..(1)
35 <223> Nle

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

   <220>
   <221> MOD_RES
   <222> (4)..(4)
45 <223> D-Phe

   <220>
   <221> MOD_RES
   <222> (7)..(7)
50 <223> Apn

   <220>
   <221> MOD_RES
   <222> (9)..(9)
55 <223> Beta-Ala

   <220>
   <223> NH2 C-term

60 <400> 314

```

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
20

- 5 <210> 315
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>
- <223> Ac N-term

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle

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

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-Phe

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Apn

- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Beta-Ala

- 40 <220>
- <223> NH2 C-term

- <400> 315

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg

- 45 <210> 316
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Cha
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30
 <400> 316

 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 317
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Cha
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 317
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg

<210> 318
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 318

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg

20

- 5 <210> 319
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-Phe
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Gaba
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Beta-Ala
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 319

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

- 45 <210> 320
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Chg

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

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 320

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

35 <210> 321
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <223> Ac N-term

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Chg

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

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 321
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg

<210> 322
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 322

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 323
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> hCha
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-Phe
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Gaba
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Beta-Ala
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 323

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

- 45 <210> 324
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30
 <400> 324

 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 325
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 325
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg

<210> 326
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 326

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 327
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> hCha
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-Phe
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Gaba
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Doc
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 327

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

- 45 <210> 328
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 25

<220>
 <223> NH2 C-term
 30

<400> 328
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 329
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

<220>
 <223> Ac N-term
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 50

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 60

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (7)..(7)
 <223> Gaba

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc

10 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 329

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

15 <210> 330
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
 <223> Ac N-term

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha

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

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

55 <400> 330

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 331
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- <220>
- 15 <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> hCha
- <220>
- 20 <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- <220>
- 25 <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-Phe
- <220>
- 30 <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Gaba
- <220>
- 35 <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Beta-Ala
- <220>
- 40 <223> NH2 C-term
- <400> 331

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 45 <210> 332
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30
 <400> 332

 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20
 35 <210> 333
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 333
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 334
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 334

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Arg
 20

5 <210> 335
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha

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

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

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

40 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 335

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

45 <210> 336
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30 <400> 336

 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

 35 <210> 337
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hCha
 50 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 5

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

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 337
 Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 338
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Chg
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 338

ES 2 732 077 T3

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 339
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Chg
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-Phe
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Gaba
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Beta-Ala
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 339

Xaa Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

- 45 <210> 340
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> hPhe
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30
 <400> 340

 Phe Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 341
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> hPhe
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 341
 Phe Asp His Phe Arg Trp Xaa Lys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg

<210> 342
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 60

<220>
 <223> NH2 C-term

ES 2 732 077 T3

<400> 342

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

5 <210> 343
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 20

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 45

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 343
 50

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

<210> 344
 <211> 20
 <212> PRT
 55

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ahx
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 25

<220>
 <223> NH2 C-term
 30

<400> 345
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

 Arg Arg

<210> 346
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

<220>
 <223> Ac N-term
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nie
 50

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

<223> D-Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 15 <400> 346

 Xaa Cys His Phe Arg Trp Ala Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 347
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 347

5
Xaa Cys His Phe Arg Trp Ala Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 348
<211> 20
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

<220>
40 <221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Pen

<220>
45 <221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Beta-Ala

<220>
50 <223> NH2 C-term

<400> 348

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
20

55

5 <210> 349
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <220>
 <223> Ac N-term

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

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

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

45 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 349

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

50 <210> 350
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

60 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

5

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

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

20

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

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

30

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 350

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

35

Arg Arg

<210> 351
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<220>
 <223> Ac N-term

50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

55

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

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 15

<220>
 <223> NH2 C-term
 20

<400> 351

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 352
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30

<220>
 <223> Ac N-term
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 40

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 55

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

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala

5 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 352

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Ala Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

10

<210> 353
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
 <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

25

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

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

40

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

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala

50

<220>
 <223> NH2 C-term

55 <400> 353

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 5 <210> 354
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Ala
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> Pen
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Doc
- 45 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 354

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

- 50 <210> 355
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 55

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
 <223> Ac N-term

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

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

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

40 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 355

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

45 <210> 356
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
 <223> Ac N-term

60 <220>
 <221> DOMINIO

ES 2 732 077 T3

<222> (2)..(8)
<223> Cíclico

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

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

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

25 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 356

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg

30 <210> 357
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <220>
<223> Ac N-term

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nie

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

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe

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

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

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 357
 Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 358
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 60

<220>
 <223> NH2 C-term

ES 2 732 077 T3

<400> 358

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Xaa Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
20

5 <210> 359
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term
15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle
20

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Ala
30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-Phe
35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Pen
40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(10)
<223> Doc
45

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 359

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 360

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

<220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

<220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term
 40 <400> 360

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

45 <210> 361
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

<223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 25 <400> 361

 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

 Arg Arg
 30 <210> 362
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> DOMINIO
 45 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 <220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (8)..(8)

<223> D-Cys
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 10 <400> 362

 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

 Arg Arg Arg
 15 <210> 363
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> DOMINIO
 30 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 <220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 55 <400> 363

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 5 <210> 364
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Phe

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

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-(Et)Tyr

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Beta-Ala

- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> D-Cys

- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(10)
- <223> Beta-Ala

- 45 <220>
- <223> NH2 C-term

- <400> 364

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
20

- 50 <210> 365
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 30

<220>
 <223> NH2 C-term
 35

<400> 365
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg

<210> 366
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 50

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 15
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 366
 20
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Ala Ala Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 367
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 35
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 60

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 367

5

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 368
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Phe

20

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

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-(Et)Tyr

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Beta-Ala

35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys

40

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

45

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 368

50

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 369

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

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

40 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 369

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg

45 <210> 370
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 15

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

<220>
 <223> NH2 C-term
 25

<400> 370
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg

<210> 371
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 40

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 60

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Doc
5
<220>
<223> NH2 C-term
10
<400> 371
Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg
15
<210> 372
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
20
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Phe
30
<220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(8)
<223> Cíclico
35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-(Et)Tyr
40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Beta-Ala
45
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Cys
50
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(10)
<223> Doc
55
<220>
<223> NH2 C-term
<400> 372

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
20

- 5 <210> 373
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Phe

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

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-(Et)Tyr

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Beta-Ala

- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> D-Cys

- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(10)
- <223> Doc

- 45 <220>
- <223> NH2 C-term

- <400> 373

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 50 <210> 374
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 30

<220>
 <223> NH2 C-term
 35

<400> 374
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Xaa Xaa Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 375
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 50

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 15
 <220>
 <223> NH2 C-term
 20
 <400> 375
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg
 20
 <210> 376
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 35
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Beta-Ala
 5
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 376
 10
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 377
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 25
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Beta-Ala
 55
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 377
 60

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 5 <210> 378
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Phe
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-(Et)Tyr
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> hArg
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Beta-Ala
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> D-Cys
- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)..(11)
- <223> Beta-Ala
- <220>
- <223> NH2 C-term

<400> 378

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 55 <210> 379
- <211> 20
- <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

10

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

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(11)
 <223> Beta-Ala

40

<220>
 <223> NH2 C-term

45

<400> 379

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 380
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

60

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Doc
 30
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 380
 35
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 381
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Doc
 20

<220>
 <223> NH2 C-term
 25

<400> 381
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg

<210> 382
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 40

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 60

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(11)
 <223> Doc

10 <220>
 <223> NH2 C-term

 <400> 382

 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

15

 <210> 383
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Beta-Ala

60 <220>

ES 2 732 077 T3

<223> NH2 C-term

<400> 383

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

5

<210> 384

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Phe

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(8)

<223> Cíclico

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-(Et)Tyr

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> hArg

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Beta-Ala

40

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Cys

45

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Beta-Ala

50

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 384

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

5 <210> 385
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(11)
 <223> Beta-Ala

45 <220>
 <223> NH2 C-term

50 <400> 385

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 386
 <211> 21

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

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

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(11)
 <223> Beta-Ala

45 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 386

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Arg
 20

50 <210> 387
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Doc
 30
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 387
 35
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20
 <210> 388
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Doc
 20

<220>
 <223> NH2 C-term
 25

<400> 388
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 389
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 40

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(11)
 <223> Doc
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 389

Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 390
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 30

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(11)
 <223> Doc

<220>
 <223> NH2 C-term

 <400> 390
 5
 Phe Cys His Tyr Arg Trp Ala Cys Thr Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Gln Arg Arg Arg Arg
 20

 <210> 391
 <211> 21
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 15

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 20

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

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-(Et)Tyr
 30

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> hArg
 35

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip
 40

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Beta-Ala
 45

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Cys
 50

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Beta-Ala
 55

 <220>
 <223> NH2 C-term

 <400> 391
 60

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Xaa Ala Cys Thr Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 392
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Phe
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-(Et)Tyr
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> hArg
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> Bip
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Beta-Ala
- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> D-Cys
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)..(10)
- <223> Beta-Ala
- 55 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 392

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Xaa Ala Cys Thr Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 393
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Phe
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-(Et)Tyr
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> hArg
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> Bip
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Beta-Ala
- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> D-Cys
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)..(10)
- <223> Beta-Ala
- 55 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 393

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Xaa Ala Cys Thr Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 395
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Phe
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-(Et)Tyr
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> hArg
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> Bip
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Beta-Ala
- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> D-Cys
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)..(11)
- <223> Beta-Ala
- 55 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 395

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Xaa Ala Cys Thr Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 396
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Phe
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-(Et)Tyr
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> hArg
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> Bip
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Beta-Ala
- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> D-Cys
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)..(10)
- <223> Doc
- 55 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 396

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Xaa Ala Cys Thr Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 397
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Phe
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-(Et)Tyr
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> hArg
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> Bip
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Beta-Ala
- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> D-Cys
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)..(10)
- <223> Doc
- 55 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 397

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Xaa Ala Cys Thr Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 398
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Phe
- 15 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-(Et)Tyr
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> hArg
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> Bip
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Beta-Ala
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> D-Cys
- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)..(10)
- <223> Doc
- 50 <220>
- <223> NH2 C-term
- 55 <400> 398

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Xaa Ala Cys Thr Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 400
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> D-Phe
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-(Et)Tyr
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> hArg
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> Bip
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Beta-Ala
- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> D-Cys
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)..(11)
- <223> Doc
- 55 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 400

ES 2 732 077 T3

Phe Cys His Tyr Arg Xaa Ala Cys Thr Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 401
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <223> Ac N-term
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (2)..(9)
- <223> Cíclico
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Ala
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)..(10)
- <223> Beta-Ala
- <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 401

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Gly Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 45 <210> 402
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 402

Xaa Cys Ala His Phe Arg Trp Gly Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

35 <210> 403
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

60 <220>
 <221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (7)..(7)
 <223> Apn

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

10 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 403

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

15 <210> 404
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

50 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 404

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

<210> 405
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 15
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 35
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 405

 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 40
 <210> 406
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 55
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 60
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala

15 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 406

Xaa	Cys	His	Phe	Arg	Trp	Xaa	Cys	Ala	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Gln
1				5					10						15

Arg Arg Arg

20 <210> 407
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

55 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 407

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Arg
20

5 <210> 408
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Apn

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Beta-Ala

35 <220>
<223> NH2 C-term

40 <400> 408

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

45 <210> 409
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 20

<220>
 <223> NH2 C-term
 25

<400> 409
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 410
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 40

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 60

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 410

5

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 411
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

20

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

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Apn

35

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

40

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 411

45

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
20

<210> 412
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 25

<220>
 <223> NH2 C-term
 30

<400> 412
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg

<210> 413
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 5
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 413
 10
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 414
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 25
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 45
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 414
 50
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg
 <210> 415
 <211> 21
 <212> PRT
 55

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

10

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

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Apn

25

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

30

<220>
<223> NH2 C-term

35

<400> 415

 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Gln Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 416
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

50

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

55

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn
 5

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

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 416
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 417
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 30

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 50

<220>
 <223> NH2 C-term
 55

<400> 417

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

5 <210> 418
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Apn

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc

40 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 418

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

45 <210> 419
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

5

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

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

25

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 419

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
 20

30

<210> 420
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<220>
 <223> Ac N-term

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

50

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

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

10 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 420

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

15 Arg Arg

<210> 421
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
 <223> Ac N-term

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala

<220>
 <223> NH2 C-term

55 <400> 421

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 422
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Leu
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(10)
- <223> Beta-Ala
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 422

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 45 <210> 423
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 55 <220>
- <223> Ac N-term

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 25

<220>
 <223> NH2 C-term
 30

<400> 423
 Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 424
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

<220>
 <223> Ac N-term
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu
 60

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc

10 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 424

Xaa	Cys	Leu	His	Phe	Arg	Trp	Cys	Xaa	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg
1				5					10					15	

Arg Arg

15 <210> 425
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
 <223> Ac N-term

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc

55 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 425

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 426
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <223> Ac N-term
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 25 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Leu
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 426

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 45 <210> 427
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30 <400> 427

 Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Gln Arg Arg Arg Arg
 20
 <210> 428
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 428

Xaa	Cys	Leu	His	Phe	Arg	Trp	Cys	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg
1				5					10					15	

Arg Arg Arg

<210> 429
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 429

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
20

- 5 <210> 430
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>
- <223> Ac N-term

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle

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

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Leu

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe

- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(10)
- <223> Beta-Ala

- 40 <220>
- <223> NH2 C-term

- <400> 430

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

- 45 <210> 431
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc

30 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 431

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Arg
 20

35 <210> 432
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <223> Ac N-term

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

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

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 432
 Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg

<210> 433
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nie
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Leu
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 433

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 434
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- <220>
- 15 <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nie
- <220>
- 20 <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- <220>
- 25 <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Leu
- <220>
- 30 <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- <220>
- 35 <221> MOD_RES
- <222> (9)..(10)
- <223> Doc
- <220>
- 40 <223> NH2 C-term
- <400> 434

Xaa Cys Leu His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

- 45 <210> 435
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30
 <400> 435

 Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 436
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 436
 Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg

<210> 437
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 437

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 438
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Cha
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(10)
- <223> Beta-Ala
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 438

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

- 45 <210> 439
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30
 <400> 439
 Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20
 35 <210> 440
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha
 60

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> Ac N-term

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala

30 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 443

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Arg
 20

35 <210> 444
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <223> Ac N-term

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 444
 Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg

<210> 445
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 445

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
20

- 5 <210> 446
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>
- <223> Ac N-term

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle

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

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Cha

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe

- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(10)
- <223> Beta-Ala

- 40 <220>
- <223> NH2 C-term

- <400> 446

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

- 45 <210> 447
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

- <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 <220>
 <223> NH2 C-term
 30 <400> 447

 Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

 Gln Arg Arg Arg Arg
 20
 <210> 448
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 50 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 5

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

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 448
 Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg

<210> 449
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <223> Ac N-term
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 35

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Cha
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 55

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 449

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 450
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Nle
- 20 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (2)..(8)
- <223> Cíclico
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> D-Cha
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> D-Phe
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(10)
- <223> Doc
- 40 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 450

Xaa Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

- 45 <210> 451
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 25

<220>
 <223> NH2 C-term
 30

<400> 451
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 452
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 5
 <220>
 <223> NH2 C-term
 10
 <400> 452
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg
 <210> 453
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 25
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 45
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 453
 50
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Arg Arg
 20
 <210> 454
 <211> 19

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala

35 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 454

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5 10 15

Arg Arg Arg

40 <210> 455
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 10

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 455
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 456
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nie
 30

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Beta-Ala
 50

<220>
 <223> NH2 C-term
 55

<400> 456

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

5 <210> 457
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala

40 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 457

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

45 <210> 458
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Beta-Ala
 20

<220>
 <223> NH2 C-term
 25

<400> 458
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 459
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 40

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 60

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 459

5

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg
20

<210> 460
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nle

20

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

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gaba

35

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

40

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 460

45

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 461
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 5

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 25

<220>
 <223> NH2 C-term
 30

<400> 461
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Arg Arg
 20

<210> 462
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 45

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 60

ES 2 732 077 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 5
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 462
 10
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg
 <210> 463
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 25
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (2)..(8)
 <223> Cíclico
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Doc
 45
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 463
 50
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Gln Arg Arg Arg Arg
 20
 <210> 464
 <211> 19

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba

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

35 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 464

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

40 <210> 465
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

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

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 5

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

<220>
 <223> NH2 C-term
 15

<400> 465
 Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Xaa Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 466
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 30

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

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gaba
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(10)
 <223> Doc
 50

<220>
 <223> NH2 C-term
 55

<400> 466

ES 2 732 077 T3

Xaa Cys His Phe Arg Trp Xaa Cys Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

- 5 <210> 467
- <211> 12
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 15 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- <223> Cíclico
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-4-Br-Phe
- 25 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 467

Cys Glu His Phe Arg Trp Gly Cys Pro Pro Lys Asp
 1 5 10

- 30 <210> 468
- <211> 12
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 35 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 40 <220>
- <223> Ac N-term
- 45 <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- <223> Cíclico
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-2-Nal
- 55 <220>
- <223> NH2 C-term
- <400> 468

ES 2 732 077 T3

Cys Glu His Xaa Arg Trp Ala Cys Pro Pro Lys Asp
 1 5 10

- 5 <210> 469
- <211> 12
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- <223> Ac N-term
- <220>
- 15 <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- <223> Cíclico
- <220>
- 20 <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- <223> D-2-Nal
- <220>
- 25 <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)
- <223> 2-Nal
- <220>
- 30 <223> NH2 C-term
- <400> 469

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp

1 5 10

- 35 <210> 470
- <211> 12
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 40 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <220>
- 45 <223> Ac N-term
- <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (1)..(8)
- 50 <223> Cíclico
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)..(4)
- 55 <223> D-2-Nal
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)

ES 2 732 077 T3

<223> 1-Nal

<220>
<223> NH2 C-term

5 <400> 470

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp
1 5 10

10 <210> 471
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

20 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(8)
<223> Cíclico

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Bal

35 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 471

40 <220>
<223> NH2 C-term

Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys Pro Pro Lys Asp
1 5 10

45 <210> 472
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(8)
<223> Cíclico

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 2-Nal

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Beta-Ala

10

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 472

15

Cys	Glu	His	Xaa	Arg	Xaa	Ala	Cys	Pro	Pro	Lys	Asp
1				5					10		

<210> 473
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<220>
<223> Ac N-term

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(8)
<223> Cíclico

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal

35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 2-Nal

40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Aib

45

<220>
<223> NH2 C-term

50

<400> 473

Cys	Glu	His	Xaa	Arg	Xaa	Xaa	Cys	Pro	Pro	Lys	Asp
1				5					10		

55

<210> 474
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(5)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Cys-D-Ala))-His
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Phe
 15
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 474
 20
 His Phe Arg Trp Cys
 1 5
 <210> 475
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(5)
 <223> Cíclico
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(hCys-D-Ala))-His
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Phe
 45
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 475
 50
 His Phe Arg Trp Cys
 1 5
 <210> 476
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 60
 <220>

ES 2 732 077 T3

<221> DOMINIO
 <222> (1)..(5)
 <223> Cíclico

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Cys-D-Ala))-His

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-2-Nal

15

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 476

	His	Xaa	Arg	Trp	Cys
	1				5

20

<210> 477
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(5)
 <223> Cíclico

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(hCys-D-Ala))-His

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-2-Nal

45

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 477

	His	Xaa	Arg	Trp	Cys
	1				5

50

<210> 478
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

60

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(5)

5 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Phe

15 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 478

His Phe Arg Trp Lys
 1 5

20 <210> 479
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(5)
 <223> Cíclico

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Phe

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Orn

50 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 479

His Phe Arg Trp Xaa
 1 5

55 <210> 480
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(5)
<223> Cíclico
5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His
10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Phe
15
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Dab
20
<220>
<223> NH2 C-term
25
<400> 480

His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 481
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
30
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
35
<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(5)
<223> Cíclico
40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His
45
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Phe
50
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Dap
55
<220>
<223> NH2 C-term
60
<400> 481

His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 482
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 10 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(4)
 <223> Cíclico
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal
 <220>
 20 <223> NH2 C-term
 <400> 482

Xaa Arg Trp Lys
1

25 <210> 483
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 35 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(4)
 <223> Cíclico
 <220>
 40 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Asp-His))-D-Phe
 <220>
 45 <223> NH2 C-term
 <400> 483

Phe Arg Trp Lys
1

50 <210> 484
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 60 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(4)
 <223> Cíclico

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe
5
<220>
<223> NH2 C-term

<400> 484
10
Phe Arg Trp Lys
1

<210> 485
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
15
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
20
<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(4)
<223> Cíclico
25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe
30
<220>
<223> NH2 C-term

<400> 485
35
Phe Arg Trp Lys
1

<210> 486
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
40
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
45
<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(4)
<223> Cíclico
50
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe
55
<220>
<223> NH2 C-term

<400> 486
60

ES 2 732 077 T3

Phe Arg Trp Lys
1

5 <210> 487
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(4)
<223> Cíclico

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal

25 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 487

Xaa Arg Trp Lys
1

30 <210> 488
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(4)
<223> Cíclico

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal

50 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 488

Xaa Arg Trp Lys
1

55 <210> 489
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(4)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal
 10
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 489
 15
 Xaa Arg Trp Lys
 1
 <210> 490
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(4)
 <223> Cíclico
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe
 35
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 490
 40
 Phe Arg Trp Lys
 1
 <210> 491
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(4)
 <223> Cíclico
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe
 60
 <220>

ES 2 732 077 T3

<223> NH2 C-term

<400> 491

Phe Arg Trp Lys
1

5

<210> 492

<211> 4

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(4)

<223> Cíclico

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Hidantoin(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal

25

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 492

Xaa Arg Trp Lys
1

30

<210> 493

<211> 4

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(4)

<223> Cíclico

45

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Hidantoin(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal

50

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 493

Xaa Arg Trp Lys
1

55

<210> 494

<211> 5

<212> PRT

60 <213> Secuencia artificial

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(5)
 <223> Cíclico

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Phe

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Orn

25 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 494

His Phe Arg Trp Xaa
 1 5

30 <210> 495
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(5)
 <223> Cíclico

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Phe

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Dab

60 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 495

ES 2 732 077 T3

His Phe Arg Trp Xaa
1 5

5 <210> 496
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(5)
<223> Cíclico

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Phe

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Dap

30 <220>
<223> NH2 C-term

35 <400> 496

His Phe Arg Trp Xaa
1 5

40 <210> 497
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
45 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(5)
<223> Cíclico

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Phe

60 <220>
<223> NH2 C-term

ES 2 732 077 T3

<400> 497

His Phe Arg Trp Lys
1 5

5 <210> 498
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(4)
<223> Cíclico

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Glu-His))-D-Phe

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Dap

30 <220>
<223> NH2 C-term
<400> 498

Phe Arg Trp Xaa
1

35 <210> 499
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(4)
<223> Cíclico

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Glu-His))-D-Phe

55 <220>
<223> NH2 C-term
<400> 499

Phe Arg Trp Lys
1

60 <210> 500

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Arg-Gly))-Cys

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

25 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 500

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
 1 5

30 <210> 501
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Nle-Gly))-Cys

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

55 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 501

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
 1 5

60 <210> 502
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Gly))-Cys

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

20 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 502

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
 1 5

25 <210> 503
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Nle-Gly))-Cys

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

55 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 503

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

60 <210> 504
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 10 <223> Cíclico

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 15 <223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Gly))-Cys

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 20 <223> D-Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 25 <223> D-Phe

<220>
 <223> NH2 C-term

30 <400> 504

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

35 <210> 505
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 45 <223> Cíclico

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 50 <223> Hidantoin(C(O)-(Nle-Gly))-Cys

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 55 <223> D-Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 60 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (7)..(7)
<223> Pen

5 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 505

Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa
1 5

10 <210> 506
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Gly))-Cys

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

45 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 506

Cys Ala His Phe Arg Trp Xaa
1 5

50 <210> 507
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

60 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)

5 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Ala-Gly))-Cys

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

20 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 507

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

25 <210> 508
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(D-Ala-Gly))-Cys

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

55 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 508

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

60 <210> 509
 <211> 7

ES 2 732 077 T3

<400> 510

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

5 <210> 511
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Ile-Gly))-Cys

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

35 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 511

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

40 <210> 512
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Leu-Gly))-Cys

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala

ES 2 732 077 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe
5
<220>
<223> NH2 C-term

<400> 512
10
Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 513
<211> 7
15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
20

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico
25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Gly))-Cys
30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal
35

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 513
40
Cys Glu His Xaa Arg Trp Cys
1 5

<210> 514
<211> 7
45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
50

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico
55

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Nle-Gly))-Cys
60

<220>
<221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (4)..(4)
<223> D-2-Nal

5 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 514

Cys Glu His Xaa Arg Trp Cys
1 5

10 <210> 515
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(D-Arg-Gly))-Cys

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

35 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 515

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

40 <210> 516
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(D-Arg-Gly))-Cys

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

ES 2 732 077 T3

<223> D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 <223> NH2 C-term
 10 <400> 516

 Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

 <210> 517
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> DOMINIO
 25 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Arg-Gly))-Cys
 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220>
 <223> NH2 C-term
 45 <400> 517

 Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

 <210> 518
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 55
 <220>
 <221> DOMINIO
 60 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

ES 2 732 077 T3

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Ala-Nle))-Cys

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

20 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 520

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
 1 5

25 <210> 521
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Val-Nle))-Cys

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

50 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 521

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
 1 5

55 <210> 522
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 732 077 T3

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Nle))-Cys
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 15
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 522
 20
 Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
 1 5
 <210> 523
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(A6c-Nle))-Cys
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 50
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 523
 55
 Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5
 <210> 524
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60

ES 2 732 077 T3

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

5 <210> 526
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico
15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(D-Ala-Nle))-Cys
20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala
25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe
30

<220>
<223> NH2 C-term

<400> 526
35

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

40 <210> 527
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
45 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico
50

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Val-Nle))-Cys
55

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala
60

<220>
<221> MOD_RES

ES 2 732 077 T3

<222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220>
 5 <223> NH2 C-term
 <400> 527

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

10 <210> 528
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Leu-Nle))-Cys

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

40 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 528

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

45 <210> 529
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Cha-Nle))-Cys

ES 2 732 077 T3

<222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Arg))-Cys

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

15 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 531

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
 1 5

20 <210> 532
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Arg))-Cys

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

45 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 532

Cys Glu His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

50 <210> 533
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

60 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Arg))-Cys

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

20
 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 533

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

25
 <210> 534
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Arg))-Cys

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

55
 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 534

Cys Ala His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

60
 <210> 535
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Gly-D-Arg))-Cys

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

20 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 535

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

25 <210> 536
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(7)
<223> Cíclico

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Gly-D-Arg))-Cys

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Phe

55 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 536

Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

60 <210> 537
<211> 7

ES 2 732 077 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Gly-D-Arg))-Cys

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-2-Nal

30 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 537

Cys Ala His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

35 <210> 538
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(7)
 <223> Cíclico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Nle-Ala))-Cys

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

60 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 538

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
 1 5

ES 2 732 077 T3

<210> 539
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
10 <221> DOMINIO
<222> (1)..(6)
<223> Cíclico

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala

<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Phe

<220>
25 <223> NH2 C-term

<400> 539

Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

30
<210> 540
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
35
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
40 <221> DOMINIO
<222> (1)..(6)
<223> Cíclico

<220>
45 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala

<220>
50 <221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Phe

<220>
55 <223> NH2 C-term

<400> 540

Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

60
<210> 541

ES 2 732 077 T3

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<221> DOMINIO
10 <222> (1)..(6)
<223> Cíclico

<220>
<221> MOD_RES
15 <222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala

<220>
<221> MOD_RES
20 <222> (3)..(3)
<223> D-Phe

<220>
<223> NH2 C-term
25 <400> 541

Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

30 <210> 542
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<221> DOMINIO
40 <222> (1)..(6)
<223> Cíclico

<220>
<221> MOD_RES
45 <222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (3)..(3)
<223> D-Phe

<220>
<223> NH2 C-term
55 <400> 542

Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

60 <210> 543
<211> 6
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(6)
 <223> Cíclico

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Phe

20

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 543

25

Ala	His	Phe	Arg	Trp	Cys
1				5	

<210> 544
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(6)
 <223> Cíclico

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Phe

50

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 544

55

Ala	His	Phe	Arg	Trp	Cys
1				5	

<210> 545
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(6)
<223> Cíclico

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Phe

20 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 545

Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

25 <210> 546
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(6)
<223> Cíclico

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Phe

50 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 546

Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

55 <210> 547
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(6)
 <223> Cíclico
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Phe
 15
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 547
 20
 Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5
 <210> 548
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(6)
 <223> Cíclico
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Phe
 45
 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 548
 50
 Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5
 <210> 549
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> DOMINIO

ES 2 732 077 T3

<222> (1)..(6)
<223> Cíclico

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Phe

15 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 549

Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

20 <210> 550
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(6)
<223> Cíclico

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Phe

45 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 550

Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

50 <210> 551
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

60 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(6)

<223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Hidantoin(C(O)-(Gly-Cys))-Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (3)..(3)
 <223> D-Phe
 <220>
 <223> NH2 C-term
 15 <400> 551

Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

 <210> 552
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 30 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (3)..(9)
 <223> Cíclico
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Ala
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Phe
 45 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 552
 50

Tyr Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

 <210> 553
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 60 <220>

<223> Ac N-term
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> 2-Nal
 <220>
 <221> DOMINIO
 10 <222> (3)..(9)
 <223> Cíclico
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (4)..(4)
 <223> D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (6)..(6)
 <223> D-Phe
 <220>
 <223> NH2 C-term
 25 <400> 553

Xaa Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
 1 5

30 <210> 554
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <220>
 <223> Ac N-term
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 1-Nal
 45 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (3)..(9)
 <223> Cíclico
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Ala
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Phe
 60 <220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 554

ES 2 732 077 T3

Xaa Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

5 <210> 555
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

15 <220>
<221> DOMINIO
<222> (3)..(9)
<223> Cíclico

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Ala

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Phe

30 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 555

Phe Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

35 <210> 556
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <220>
<223> Ac N-term

50 <220>
<221> DOMINIO
<222> (3)..(9)
<223> Cíclico

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Ala

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Phe

ES 2 732 077 T3

<220>
<223> NH2 C-term

5 <400> 556

Trp Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 557
<211> 9
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<223> Ac N-term

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pff

25 <220>
<221> DOMINIO
<222> (3)..(9)
<223> Cíclico

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Ala

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Phe

40 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 557

Xaa Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

45 <210> 558
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <220>
<223> H N-term

60 <220>
<221> DOMINIO
<222> (3)..(9)
<223> Cíclico

<220>

ES 2 732 077 T3

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Ala

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Phe

10 <220>
<223> NH2 C-term

<400> 558

15 His Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 559
<211> 9
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <220>
<223> Ac N-term

<220>
30 <221> DOMINIO
<222> (3)..(9)
<223> Cíclico

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Ala

<220>
40 <221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Phe

<220>
45 <223> NH2 C-term

<400> 559

His Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en un método de tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
5 en donde el anticuerpo es un portador heterocigoto de una mutación de MC4R.
2. La composición para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el trastorno es obesidad.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el trastorno es un síndrome metabólico.
4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el trastorno da como resultado una respuesta atenuada de MC4R a la hormona estimulante de la α -melanocortina (α -MSH).
- 15 5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el sujeto es un ser humano.

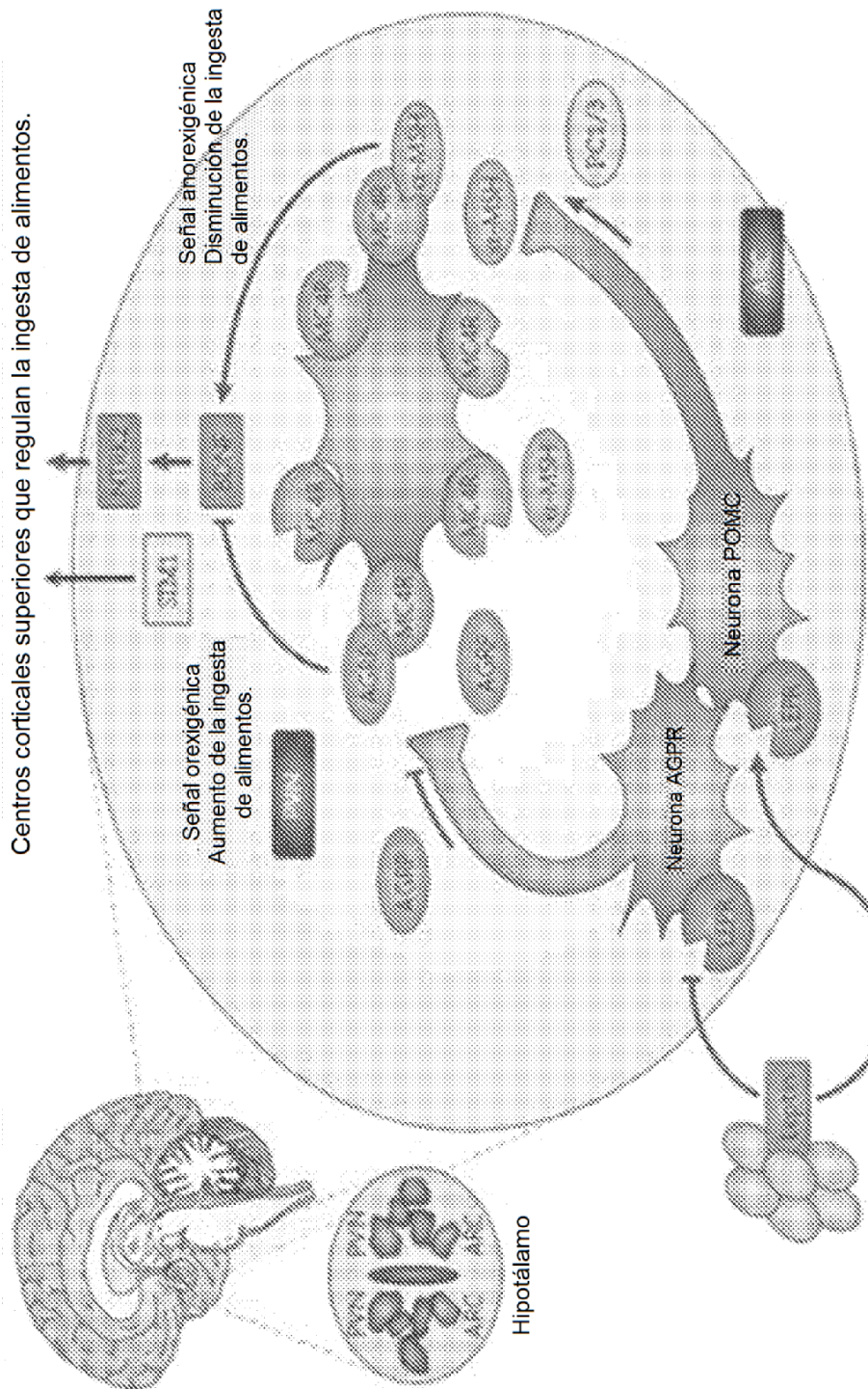


FIG. 1

Tabla 1

Variantes de secuencia de *MC4R* detectadas en 243 sujetos con obesidad grave de inicio temprano

Variante de secuencia	Número de sujetos obesos con mutación^A	Número de controles con mutación^B	Número de sujetos descritos previamente
Inserción de GT en el codón 279	2	0	Ninguno
Delección de 28 pb de C cadena abajo del codón de parada	1	0	Ninguno
N62S	1 (hom)	0	Ninguno
T112M	1	0	2 (11, 12)
R165Q	1	0	Ninguno
V253I	1	0	Ninguno
C271Y	1	0	Ninguno
I251L	7	3	1 (12)
V103I	3	1	2 (11, 12)

FIG. 2A

Tabla 2

Examen de mutaciones de *MC4R* en pacientes con obesidad mórbida y controles no obesos

Cambio de base	Efecto en la secuencia de aminoácidos	Obesidad mórbida (n = 209)	Control 1 (n = 254)	Control 2 (n = 112)
A-307-G	Val103 Ile	8	8	3
A-751-C	Ile251Leu	3	3	0
C-593-T	Silenciamiento	1	ND	1
47-48insG	16 + 12 aminoácidos	1	0	0
A-31-G	Thr11Ser	1	0	0
C-52-T	Arg18Cys	1	0	0
C-449-T	Thr150Ile	1	0	0
A-508-G	Ile170Val	1	0	0
C-493-T	Arg165Trp	1	0	0
T-749-A	Leu250Gln	1	0	0
T-902-C	Ile301Thr	1	0	0

Las poblaciones con obesidad mórbida y de control se examinaron mediante PCR-SSCP. La población de control 1 se examinó por PCT-RFLP para cada mutación funcionalmente relevante detectada en la población con obesidad mórbida. ND, no determinado.

FIG. 2B

Peso corporal de delitas: efectos sobre el peso corporal con solución salina frente a RM-493 (1200 nmol/kg/día durante 8 días)

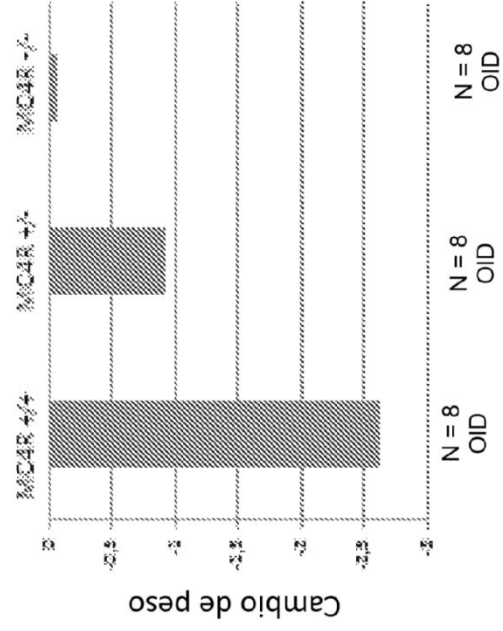


FIG. 3