



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202228760 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：110135665

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 09 月 24 日

(51)Int. Cl. : *A61K38/12 (2006.01)*

C07K7/54 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

(30)優先權：2020/09/24 美國

63/082,867

(71)申請人：美商律森製藥股份有限公司 (美國) RHYTHM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：凡 德 皮洛格 雷納德斯 H T VAN DER PLOEG, LEONARDUS H.T.
(US) ; 加菲 阿拉斯戴爾 GARFIELD, ALASTAIR (US) ; 薩 巴維 P SHAH,
BHAVIK P. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：0 共 241 頁

(54)名稱

治療黑素皮質素-4 受體路徑相關病症之方法

(57)摘要

本發明係關於一種使用黑素皮質素-4 受體(MC4R)促效劑治療個體之與 MC4R 路徑可促效基因相關之病症、病症或病狀，諸如肥胖症或暴食的方法。

The disclosure is related to a method of treating a disorder, disorder, or condition associated with an MC4R pathway agonizable gene, such as obesity or hyperphagia, in a subject using a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療黑素皮質素-4受體路徑相關病症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING MELANOCORTIN-4 RECEPTOR
PATHWAY-ASSOCIATED DISORDERS

【中文】

本發明係關於一種使用黑素皮質素-4受體(MC4R)促效劑治療個體之與MC4R路徑可促效基因相關之病症、病症或病狀，諸如肥胖症或暴食的方法。

【英文】

The disclosure is related to a method of treating a disorder, disorder, or condition associated with an MC4R pathway agonizable gene, such as obesity or hyperphagia, in a subject using a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療黑素皮質素-4受體路徑相關病症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING MELANOCORTIN-4 RECEPTOR
PATHWAY-ASSOCIATED DISORDERS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 黑素皮質素4受體(MC4R)為藉由活化腺苷酸環化酶轉導信號之異三聚體G蛋白偶聯受體。MC4R主要表現於神經元組織中且在藉由例如整合由 α -黑素細胞刺激激素(α -MSH)提供之促效劑信號及由野鼠色相關肽(agouti-related peptide；AGRP)提供之拮抗劑信號來控制進食行為及能量恆定中起作用。

【0002】 MC4R為瘦素-黑素皮質素路徑(亦稱為POMC-MC4R路徑)之一部分，其包括多種蛋白質，諸如瘦素、瘦素受體、阿黑皮素原(pro-opiomelanocortin；POMC)及前激素轉化酶，包括PCSK1、 α -MSH及其他者。在哺乳動物中，下視丘POMC-MC4R路徑為食慾及體重之調節網路之一部分。

【發明內容】

【0003】 本發明之特徵尤其在於用於與黑素皮質素-4受體(MC4R)路徑有關之疾病、病症及病狀的治療。在一個態樣中，本發明包含一種利用化合物(例如，MC4R促效劑)或其組合物治療具有MC4R路徑可促效基因之個體之疾病、病症或病狀的方法。在一些實施例中，該MC4R促效劑

為式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)中任一者之化合物(例如，如本文中所描述)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0004】 在一些實施例中，該個體具有或經鑑別為具有例如如本文中所描述的MC4R路徑可促效基因中或在其處之突變(例如，取代突變、缺失突變或多形現象，例如功能突變之缺失)或表觀遺傳修飾。在一些實施例中，該MC4R路徑可促效基因係選自 ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、CREBRF、CUL4B、DYRK1B、ENPP1、EP300、FMR1、FTO、GHRL、GIPR、GLP1R、INPP5E、INS、INSIG2、IRS1、IRS4、KCTD15、KIDINS220、MCHR1、MSRA、NDN、NEGR1、NLGN2、NPY、NR0B2、NTRK2、PCNT、PCSK2、PHF6、PMCH、PPARG、PYY、SDC3、SEC16B、SLC6A14、SNRPN、THRB、TMEM18、TMEM67、TRAPPC9、UCP1、UCP3、VPS13B、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、DNMT3A、RPGRIP1L、ISL1、TRPC5、PHIP及MeCP2。在一些實施例中，該MC4R路徑可促效基因係選自 ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、

TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、CREBRF、CUL4B、DYRK1B、ENPP1、EP300、FMR1、FTO、GHRL、GIPR、GLP1R、INPP5E、INS、INSIG2、IRS1、IRS4、KCTD15、KIDINS220、MCHR1、MSRA、NDN、NEGR1、NLGN2、NPY、NR0B2、NTRK2、PCNT、PCSK2、PHF6、PMCH、PPARG、PYY、SDC3、SEC16B、SLC6A14、SNRPN、THRB、TMEM18、TMEM67、TRAPPC9、UCP1、UCP3、VPS13B、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、DNMT3A、RPGRIP1L、ISL1及MeCP2。在一些實施例中，該MC4R路徑可促效基因係選自RAI1及SRC1。在一些實施例中，該MC4R路徑可促效基因為RAI1。在一些實施例中，該MC4R路徑可促效基因為SRC1。在一些實施例中，該MC4R路徑可促效基因為TRPC5。在一些實施例中，該MC4R路徑可促效基因為PHIP。在一些實施例中，該MC4R路徑可促效基因係選自表1中所列出之基因，例如本文所描述之基因。

【0005】 在一些實施例中，該MC4R路徑可促效基因為POMC、PCSK1、LEPR、LEP、MC4R、SDCCAG8、SH2B1、CPE、ALMS1、BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS6、BBS7、BBS8、BBS9、BBS10、BBS12、BBS18、BBS20、GNAS、MC3R、NHLH2、SIM1、BDNF、NTRK2、MAGEL2或16p11.2缺失。

【0006】 在一些實施例中，個體攜帶或經鑑別為攜帶MC4R路徑可促效基因中之突變。在一實施例中，個體對於MC4R路徑可促效基因中之突變為或經鑑別為異型接合的。

【0007】 在一些實施例中，異型接合個體攜帶或經鑑別為攜帶MC4R路徑可促效基因之非功能性(例如突變，例如缺損型突變)對偶基因及MC4R路徑可促效基因之功能性或野生型對偶基因。

【0008】 在一些實施例中，異型接合個體攜帶或經鑑別為攜帶MC4R路徑可促效基因之第一非功能性(例如突變，例如缺損型突變)對偶基因及MC4R路徑可促效基因之第二非功能性或突變(例如，缺損型突變)對偶基因。舉例而言，個體為具有兩個獨特的非功能性對偶基因之複合異型接合攜帶者。

【0009】 在一些實施例中，個體對於MC4R路徑可促效基因之非功能性(例如突變，例如缺損型突變)對偶基因為或經鑑別為同型接合的。

【0010】 在一些實施例中，個體攜帶或經鑑別為攜帶第二MC4R路徑可促效基因中之突變。在一實施例中，個體對於第二MC4R路徑可促效基因中之突變為或經鑑別為異型接合的。在一些實施例中，異型接合個體攜帶或經鑑別為攜帶第二MC4R路徑可促效基因之非功能性(例如突變，例如缺損型突變)對偶基因及第二MC4R路徑可促效基因之功能性或野生型對偶基因。在一實施例中，異型接合個體攜帶或經鑑別為攜帶第二MC4R路徑可促效基因之第一非功能性(例如突變，例如缺損型突變)對偶基因及第二MC4R路徑可促效基因之第二非功能性或突變(例如，缺損型突變)對偶基因。舉例而言，個體為具有兩個獨特的非功能性對偶基因之複合異型接合攜帶者。

【0011】 在一些實施例中，個體對於第二MC4R路徑可促效基因之非功能性(例如突變，例如缺損型突變)對偶基因為或經鑑別為同型接合的。

【0012】 MC4R 促效劑，例如式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) 或 (XII) 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以與醫藥學上可接受之賦形劑的組合物(例如，醫藥組合物)形式提供。在一實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑包含聚乙二醇(例如，經修飾之聚乙二醇)、脂質(例如，中性脂質或磷脂)。在一實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑包含經修飾之聚乙二醇。在一實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑包含脂質，諸如中性二醯基脂質或磷脂。

【0013】 MC4R 促效劑或其組合物可以單位劑型提供。舉例而言，單位劑型可包含約 0.01 mg 至 100 mg 之間的 MC4R 促效劑。在一實施例中，單位劑型包含在 0.1 mg 與 100 mg 之間，例如在 0.1 mg 與 50 mg 之間、0.1 mg 與 25 mg 之間、0.1 mg 與 10 mg 之間、1 mg 與 100 mg 之間、1 mg 與 50 mg 之間、1 mg 與 25 mg 之間、1 mg 與 10 mg 之間、5 mg 與 100 mg 之間、5 mg 與 50 mg 之間、5 mg 與 25 mg 之間、5 mg 與 15 mg 之間或 5 mg 與 10 mg。

【0014】 MC4R 促效劑或其組合物可向個體每日、每週或每月投與。在一實施例中，MC4R 促效劑或其組合物係每日投與，例如每日一次、每日兩次或每日三次投與。在一實施例中，MC4R 促效劑或其組合物係每週投與，例如每週一次、每兩週一次、每三週一次投與。在實施例中，MC4R 促效劑或其組合物係在至少 3 週，例如至少 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39 或 40 週或更長時間，或至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個月或更長時間，或至少 1、2、3、4 年或更長時間的時段內每日投與。

【0015】 在實施例中，該方法包含向該個體投與呈適用於注射，例如皮下注射之單位劑型形式的MC4R促效劑或其組合物。在實施例中，該單位劑型安置於遞送裝置，例如注射器(例如，預填充注射器)、可植入裝置、無針皮下注射裝置、輸液泵(例如，可植入輸液泵)或滲透遞送系統內。在實施例中，MC4R促效劑係皮下投與，例如藉由皮下注射投與。

【0016】 在實施例中，該個體肥胖，例如嚴重肥胖。在實施例中，該個體患有早發型嚴重肥胖症。在實施例中，該個體食慾過盛。在實施例中，該個體經歷嚴重饑餓。在實施例中，在投與該MC4R促效劑之前，例如在開立該MC4R促效劑處方時或在第一次投與時，該個體之身體質量指數(BMI)大於25 kg/m² (例如，≥25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50 kg/m²或更大)。在實施例中，在投與該MC4R促效劑之前，例如在開立該MC4R促效劑處方時或在第一次投與時，該個體之身體質量指數(BMI)大於35 kg/m² (例如，≥36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50 kg/m²或更大)。在實施例中，在投與該MC4R促效劑之前，例如在開立該MC4R促效劑處方時或在第一次投與時，該個體之身體質量指數(BMI)大於40 kg/m² (例如，≥41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55 kg/m²或更大)。在實施例中，在投與該MC4R促效劑之前，例如在開立該MC4R促效劑處方時或在第一次投與時，該個體之身體質量指數(BMI)大於45 kg/m² (例如，≥46、47、48、49、50、51、52、53、54、55 kg/m²或更大)。

【0017】 在實施例中，在投與MC4R促效劑或其組合物之前，例如在MC4R促效劑開處時或在第一次投與時，個體之BMI高於第85-95百分

位數。

【0018】 在實施例中，在投與MC4R促效劑或其組合物之前，例如在該促效劑開處時或在第一次投與時，該個體已失敗一或多種先前療法，例如運動、飲食或行為療法。

【0019】 在實施例中，該個體在投與MC4R促效劑或其組合物之後的體重低於在投與該促效劑之前的體重。

【0020】 在實施例中，相較於該個體在治療前之重量，投與該MC4R促效劑或其組合物使得該個體之重量在1週治療之後減少約1 kg至3 kg，或在2週治療之後減少約1 kg至6 kg，或在4週治療之後減少約2 kg至12 kg，或在8週治療之後減少約4 kg至24 kg，或在16週治療之後減少約8 kg至48 kg。在實施例中，投與MC4R促效劑或其組合物引起BMI降低約1%、2%、3%、5%、6%、7%、8%、9%、10%或更多，例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20週或更長時間。

【0021】 在實施例中，例如與對照靜態能量消耗(resting energy expenditure；REE) (例如，該個體在治療之前的REE或預定REE，例如在具有類似的治療前BMI之個體中，例如在表示為每公斤淨體重(lean body mass)之REE時)相比，投與MC4R促效劑或其組合物引起該個體之REE例如在24小時、一週或30天或更長時間的時段內無可偵測的/顯著降低。

【0022】 在實施例中，投與MC4R促效劑或其組合物引起食物攝取減少至少5千卡/公斤/天，例如5、10、20、30、40、50、60、70、80或90或更多千卡/公斤/天。在實施例中，食物攝取之減少係相對於基線處之食物攝取。在實施例中，例如對於約1歲之兒科個體，基線食物攝取為至

少100千卡/公斤/天。在實施例中，例如對於例如處於青春晚期之兒科個體，基線食物攝取為至少40千卡/公斤/天。

【0023】 在實施例中，相較於對照(例如，該個體在治療之前的腰圍)，投與MC4R促效劑或其組合物引起該個體之腰圍減小，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【0024】 在實施例中，相較於該個體在治療之前的血壓，投與MC4R促效劑或其組合物引起該個體之血壓(例如，舒張及/或收縮血壓)無可偵測的增加，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。在實施例中，相較於該個體在治療之前的血壓，投與MC4R促效劑或其組合物引起該個體之血壓(例如，舒張及/或收縮血壓)降低，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。在實施例中，相較於該個體在治療之前的血壓，投與MC4R促效劑或其組合物引起該個體之收縮血壓降低至少3 mmHg (例如，至少3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg或更多)，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。在實施例中，相較於該個體在治療之前的血壓，投與MC4R促效劑或其組合物引起該個體之舒張血壓降低至少4 mmHg (例如，至少4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg或更多)，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【0025】 在實施例中，投與MC4R促效劑或其組合物引起個體之饑餓減少。饑餓之減少可使得該個體之食物攝取減少、靜態能量消耗(REE)減少、體重減輕、腰圍減小及/或血壓降低。

【0026】 在實施例中，個體為哺乳動物，例如人類。

【0027】 在實施例中，該方法進一步包含獲取該個體之基因型之知識，例如獲取MC4R路徑可促效基因，例如表1中所列出之基因的基因型之知識。在實施例中，例如自來自該個體之樣本(例如，血液、血清、尿液或組織(例如，活檢體)樣本)直接獲取知識。

【0028】 在實施例中，MC4R促效劑或其組合物係回應於MC4R路徑可促效基因，例如表1中所列出之基因的預定序列，例如突變之偵測而投與。在實施例中，預定序列(例如突變)係在核酸中藉由選自以下中之一或多者的方法偵測：核酸雜交分析、基於擴增之分析、PCR-RFLP分析、即時PCR、定序(例如，DNA定序，例如下一代定序或桑格法定序(Sanger method sequencing)、亞硫酸氫鹽定序或焦磷酸定序)、篩選分析、FISH、光譜核型分析或MFISH、比較性基因體雜交、原位雜交、SSP、HPLC或質譜基因分型。在實施例中，在該個體中偵測到預定序列，例如突變。在實施例中，在來自個體之樣本中的核酸分子或多肽中偵測到預定序列，例如突變。在實施例中，樣本包含來自個體之血液、血清、尿液或組織(例如，活檢體)的細胞。在實施例中，該方法包含獲取該個體之基因型之知識，例如獲取中所列出之基因的基因型之知識，例如該基因之突變的知識

【0029】 在一些實施例中，該化合物為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(I)化合物為Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140)或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該化合物為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(II)化合物為乙內醯脲(C(O)-(Arg-Gly))-環(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO:13)或其醫藥學上可接受之鹽。在

一些實施例中，將式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)中任一者之化合物調配為醫藥組合物。

【0030】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。儘管類似或等效於本文所描述之彼等方法及材料之方法及材料可用於實踐或測試本發明，但下文描述適合的方法及材料。本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以全文引用之方式併入。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且並不意欲為限制性的。本發明之其他特徵、目標及優勢將自描述及圖式以及申請專利範圍而顯而易見。

【實施方式】

【0031】

優先權主張

本申請案主張2020年9月24日申請之美國申請案第63/082,867號的優先權，該申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0032】 本發明係至少部分基於以下發現：藉由使用MC4R促效劑靶向POMC-MC4R路徑中之某些缺陷，例如MC4R路徑可促效基因中之突變可導致肥胖個體中之顯著的體重減輕、饑餓減少及/或能量消耗增加。本發明亦部分地基於以下發現：具有MC4R路徑可促效基因之缺陷(例如，遺傳缺陷)之肥胖個體有可能對MC4R促效劑展現出比不具有此種缺陷之肥胖個體顯著更大的反應(例如，在減少體重及/或饑餓及/或增加能量消耗方面)。

【0033】 在不受理論束縛之情況下，MC4R促效劑，諸如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)中

任一者之化合物(例如，如本文中所描述)，例如司美諾肽(setmelanotide)(亦即，Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂，SEQ ID NO: 140)或其醫藥學上可接受之鹽可用以置換具有MC4R路徑可促效基因的遺傳缺陷之個體中之缺失MC4R信號傳導步驟。因此，咸信相比於患有肥胖症(例如，野生型肥胖症及/或缺少可鑑別的MC4R路徑缺陷之個體之肥胖症)的彼等患者群體，MC4R促效劑(諸如司美諾肽)可在此等患者群體中產生甚至更大的功效。因此，本文所描述之方法及組合物提供一種用以恢復患有遺傳病症(例如，POMC-MC4R路徑之一或多個基因中的遺傳缺陷)，諸如史-馬二氏症候群(Smith-Magenis syndrome)之個體中之MC4R路徑功能，藉此減少此等個體中看到之極端暴食及肥胖症的最佳化方法。本文提供了治療具有MC4R路徑可促效基因中之遺傳缺陷之個體的方法，以及鑑別/選擇具有此類缺陷及/或有可能對MC4R促效劑起反應(例如，相比於野生型肥胖個體，更可能對MC4R促效劑起反應)之個體的方法。

【0034】

定義

如本文中所使用，「約」及「大致」通常意謂鑒於量測值之性質或精確度，所量測之量之可接受誤差程度。例示性誤差程度在既定值或值範圍之20個百分比(%)內，通常在10%以內，且更通常在5%內。

【0035】 當術語在本文中使用時，「獲取(Acquire/acquiring)」係指藉由「直接獲取」或「間接獲取」物理實體、值或知識獲得物理實體或值(例如數值)，或基因型或核酸或多肽之知識(例如，序列或突變狀態之知識)的所有權。「直接獲取」意謂進行一物理製程(例如，進行合成或分

析方法)以獲得物理實體、值或知識。「間接獲取」係指自另一方或來源(例如，直接獲取物理實體、值或知識之第三方實驗室)接收物理實體、值或知識。直接獲取物理實體包括進行包括物理物質(例如，起始物質)之物理變化之製程。例示性變化包括由兩種或更多種起始物質製造物理實體、剪切或分割物質、分離或純化物質、將兩個或更多個單獨實體組合成混合物、進行包括斷裂或形成共價或非共價鍵之化學反應。直接獲取值或知識包括進行包括樣本或另一物質之物理變化的製程。實例包括進行包括物質，例如樣本、分析物或試劑之物理變化的分析製程(在本文中有時稱為「物理分析」)、進行分析方法，例如包括以下中之一或多者的方法：自另一物質分離或純化物質，例如分析物或片段或其其他衍生物；將分析物或片段或其其他衍生物與另一物質，例如緩衝液、溶劑或反應物組合；或例如藉由在分析物之第一原子與第二原子之間斷裂或形成共價或非共價鍵改變分析物或片段或其其他衍生物之結構；或藉由例如藉由在試劑之第一原子與第二原子之間斷裂或形成共價或非共價鍵改變試劑或片段或其其他衍生物之結構。

【0036】 如本文中所使用，當應用於對偶基因，例如MC4R路徑可促效基因之對偶基因時，術語「功能性」係指具有例如參考對偶基因(例如野生型對偶基因)之活性之至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、70%或80%的對偶基因。

【0037】 如本文中所使用，當應用於對偶基因，例如MC4R路徑可促效基因之對偶基因時，術語「非功能性」係指具有參考對偶基因(例如野生型對偶基因)之活性之小於5%、10%、20%、30%、40%、50%、70%或80%的對偶基因。在一實施例中，非功能性對偶基因為不同於功能

性對偶基因之基因之對偶基因，如術語功能性對偶基因在本文中所定義。藉助於實例，在一實施例中，若功能性對偶基因具有參考對偶基因之活性之至少20%，則非功能性對偶基因為具有小於20%活性之對偶基因。

【0038】 如本文中所使用，術語「MC4R路徑可促效基因」係指與表型相關之基因，其可藉由例如用MC4R促效劑調節MC4R，例如促效MC4R來調節，例如改善或減輕。在一實施例中，表型為暴食、食慾、非所要食慾、肥胖症、重量、體重或代謝症候群(例如，糖尿病)，且表型為例如調節的，例如降低或改善。

【0039】 在一實施例中，術語「MC4R路徑可促效基因」不包括黑素皮質素4受體(MC4R)基因。在一實施例中，術語「MC4R路徑可促效基因」不包括POMC。在一實施例中，MC4R路徑可促效基因不包含以下中之任一者：POMC、前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/克新1型(Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1；PCSK1，亦稱為PC1/3)、MAGE樣-2 (MAGEL2)、瘦素受體(瘦素-R)、瘦素、5-羥基色胺(血清素)受體2C、G蛋白偶聯(5-HT_{2c}受體)、無效螺旋環螺旋2 (nescient helix loop helix 2；NhHL2，亦稱為NSCL2)、前激素轉化酶、羧肽酶E (CPE)及單意1 (single-minded 1；Sim1)。在一實施例中，MC4R路徑可促效基因不包含揭示於WO2013/102047或WO 2017/059076中之任何基因，該等申請案中之每一者之全部內容以全文引用的方式併入本文中。

【0040】 在一實施例中，MC4R對偶基因中之至少一者為功能性的，例如其具有參考對偶基因(例如，野生型對偶基因)之活性的至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、70%或80%，例如如藉由功能分析所量測。在一實施例中，MC4R對偶基因中之一者為功能性的。在一實施

例中，兩個MC4R對偶基因均為功能性的。在一實施例中，個體在MC4R基因處為異型接合的，且兩個對偶基因均為功能性的。在一實施例中，對於功能性對偶基因，個體在MC4R基因處為同型接合的。

【0041】 在一實施例中，兩個MC4R對偶基因均為非功能性的。(非功能性對偶基因為並非功能性之對偶基因，如功能性在本文中所定義。) 在一實施例中，個體在MC4R基因處為異型接合的，且兩個對偶基因均為非功能性的。在一實施例中，對於非功能性對偶基因，個體在MC4R基因處為同型接合的。

【0042】 在一實施例中，除MC4R以外之MC4R路徑可促效基因之至少一個對偶基因為功能性的，例如其具有參考對偶基因(例如，野生型對偶基因)之活性之至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、70%或80%，例如如藉由功能分析所量測。在一實施例中，除MC4R以外之MC4R路徑可促效基因之一個對偶基因為功能性的。在一實施例中，除MC4R以外之MC4R路徑可促效基因之兩個對偶基因均為功能性的。在一實施例中，個體在除MC4R以外之MC4R路徑可促效基因處為異型接合的，且兩個對偶基因均為功能性的。在一實施例中，用於功能性對偶基因，個體在除MC4R以外之MC4R路徑可促效基因處為同型接合的。

【0043】 在一實施例中，兩個MC4R對偶基因均為非功能性的。(非功能性對偶基因為並非功能性之對偶基因，如功能性在本文中所定義。) 在一實施例中，個體在MC4R基因處為異型接合的，且兩個對偶基因均為非功能性的。在一實施例中，對於非功能性對偶基因，個體在MC4R基因處為同型接合的。

【0044】 在一實施例中，存在表觀遺傳修飾，例如組蛋白修飾，例

如乙醯化或核鹼基甲基化，例如胞嘧啶甲基化，且其與MC4R路徑可促效基因表型，例如暴食、食慾、非所要食慾、肥胖症、重量、體重或代謝症候群(例如，糖尿病)相關。

【0045】 在一實施例中，表觀遺傳修飾與MC4R路徑可促效基因相關。在一實施例中，表觀遺傳修飾與MC4R相關。

【0046】 在一實施例中，表觀遺傳修飾與除MC4R以外之MC4R路徑可促效基因相關。在一實施例中，MC4R路徑可促效基因不包含以下中之任一者：POMC、前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/克新1型(PCSK1，亦稱為PC1/3)、MAGE樣-2 (MAGEL2)、瘦素受體(瘦素-R)、瘦素、5-羥基色胺(血清素)受體2C、G蛋白偶聯(5-HT_{2c}受體)、無效螺旋環螺旋2(NhHL2，亦稱為NSCL2)、前激素轉化酶、羧肽酶E (CPE)及專一1(Sim1)。在一實施例中，MC4R路徑可促效基因不包含揭示於WO2013/102047或WO 2017/059076中之任何基因，該等申請案中之每一者之全部內容以全文引用的方式併入本文中。如本文中所使用，術語「肥胖」係指具有在由疾病控制中心定義為「肥胖」(參見例如URL.cdc.gov/obesity/defining.html及www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html，在2012年8月26日最後一次訪問)或如由來自國立衛生研究院之「Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults」定義之範圍內的身體質量指數(BMI)之個體。BMI係藉由個體之重量(例如，以公斤(kg)為單位)除以個體之高度(例如，以公尺(m)為單位)之平方而獲得。舉例而言，BMI為30 kg/m²或更高之成人被視為肥胖。舉例而言，BMI為25.0至29.9 kg/m²之成人被視為超重；BMI為18.5至24.9 kg/m²之成人被視為具有正常

或健康重量範圍；且BMI小於18.5 kg/m²之成人被視為體重不足。舉例而言，高度為5呎9吋，體重為203磅或更大之成人被視為肥胖。對於兒童及青少年，肥胖係指BMI處於或高於相同年齡及性別之兒童及青少年之第85至第95百分位數的個體。

【0047】 「嚴重肥胖」個體或患有「嚴重肥胖症」之個體係指BMI為35 kg/m²或更高，例如40 kg/m²或更高之個體。舉例而言，嚴重肥胖個體相對於理想(正常、健康)體重超過100%。

【0048】 如本文中所使用，「早發型」(例如，如在早發型肥胖症中)係指在個體中在成年之前，例如在兒童期間，例如在個體小於18歲或更小(例如，18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1歲或更小，或在青春期期間，例如在兒童小於12歲時或在兒童小於6歲時)時出現的發作(例如，病症，例如本文所描述之病症(例如肥胖症)之一或多種症狀的第一次出現)。

【0049】 如本文中所使用，術語「代謝症候群」係指一起出現且增加冠狀動脈疾病、中風及2型糖尿病之風險的一組症狀。根據美國心臟協會及國家心臟、肺及血液研究所，若個體具有以下病徵中之三者或更多者，則存在代謝症候群(也稱為症候群X)：1)等於或高於130/85 mmHg之血壓；2)等於或高於100 mg/dL之空腹血糖(葡萄糖)；3)大腰圍(圍繞腰部之長度)：-男性-40吋或更大；-女性-35吋或更大；4)低HDL膽固醇：男性-低於40 mg/dL；女性-低於50 mg/dL；5)等於或高於150 mg/dL之三酸甘油酯。可藉由測試個體之血壓、血糖含量、HDL膽固醇含量、LDL膽固醇含量、總膽固醇含量及三酸甘油酯含量診斷代謝症候群。

【0050】 如本文中所使用，術語「促效劑」係指天然存在或合成之

任何化學化合物，該化合物在與其目標，例如MC4R相互作用(例如，結合)時，使MC4R之信號傳導活性升高超過其基礎水準。促效劑可為超促效劑(亦即，能夠產生比用於目標受體之內源性促效劑更大的最大反應且因此具有大於100%之功效的化合物)、完全促效劑(亦即，在受體佔有及活化之後引發最大反應之化合物)或部分促效劑(亦即，可活化受體但不能引發受體系統之最大反應的化合物)。

【0051】如本文中所使用，「治療」包括達成以下結果中之一或多者：例如相較於對照(例如，治療前之體重或預定體重)，降低體重(如例如藉由身體質量指數(BMI)及/或體重所量測)；例如相較於對照(例如，治療前之腰圍或預定腰圍)，減小腰圍；例如相較於對照(例如，治療前之饑餓水準或預定饑餓水準)，降低饑餓水準；例如相較於對照(例如，治療前之REE或預定REE)，增加靜態能量消耗(REE)；例如相較於對照水準(例如，治療前或預定食物攝取)，減少食物攝取；緩解或改善與本文所描述之病症相關的臨床症狀或指標，該病症諸如肥胖症、普威二氏症候群、史-馬二氏症候群、例如II型糖尿病、前期糖尿病病狀、高於6%之血紅蛋白A1C (Hb1Ac)的血液水準、高胰島素血症、高脂質血症、胰島素不敏感性或葡萄糖不耐；延緩、抑制或預防肥胖症及/或肥胖症相關適應症之進展；或部分或完全延緩、抑制或預防肥胖症或肥胖症相關適應症之發作或發展。延緩、抑制或預防肥胖症之進展包括例如延緩、抑制或預防對於肥胖症具有正常重量之個體的進展。在實施例中，對照為在治療前藉由本文所描述之MC4R促效劑量測之參數的值或預定值。術語「治療」進一步包括部分或完全降低與代謝症候群相關之冠狀動脈疾病、中風及2型糖尿病之風險以及緩解或改善與代謝症候群相關之代謝症候群之臨床症狀或病

徵，諸如五個上文所列之指標中之任何一或多者。舉例而言，術語「治療」包括延緩、抑制或預防與代謝症候群相關之參數的進展，包括胰島素抗性、葡萄糖清除率及心血管疾病之參數，包括心跳速率及血壓。

【0052】 如本文中所使用，「抑制(inhibition/inhibits)」可包括某一參數，諸如本文所描述之參數之降低。舉例而言，此術語包括參數(例如活性)之抑制可為至少5%、10%、20%、30%、40%或更大。因此，抑制不必為100%。

【0053】 「防治性治療」係指在肥胖症發作之前的治療以預防、抑制或減少其發生。

【0054】 如本文中所使用，術語「個體」係指哺乳動物，例如人類。個體亦可指需要獸醫治療之動物，例如伴侶動物(例如，狗、貓及其類似者)、農畜(例如，牛、羊、豬、馬及其類似者)及實驗室動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似者)。

【0055】 如本文中所使用，術語「突變」可指相較於野生型序列，基因或其片段之核酸序列改變。舉例而言，突變可包括點突變、框移突變、誤義突變、反轉、缺失、插入、截短、染色體易位。在實施例中，突變可產生編碼非功能性蛋白質、具有降低之活性的蛋白質(或部分功能性蛋白質)或具有改變之活性的蛋白質的基因或其片段。舉例而言，「功能缺失」突變係指產生編碼非功能性蛋白質之基因或其片段的突變，該非功能性蛋白質相較於其野生型對應物具有實質上降低的活性(例如，非功能性蛋白質與其野生型對應物相比具有小於10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小的活性)。舉例而言，「部分功能缺失」突變係指產生編碼部分功能性蛋白質之基因或其片段的突變，該部分功能

性蛋白質相較於其野生型對應物具有降低之活性(例如，部分功能性蛋白質具有小於50%及大於10%之其野生型對應物活性)。

【0056】 如本文中所使用，「異型接合」係指對於個體中之既定基因，存在兩個不同的對偶基因(具有不同核酸序列)。在一些實施例中，「異型接合突變」可以指在個體中在既定基因之一個對偶基因上存在突變且在相同基因之另一對偶基因上缺少突變(例如，既定基因之一個突變對偶基因及一個野生型對偶基因)。在其他實施例中，「異型接合突變」可為「複合異型接合」突變，其係指在既定基因之一個對偶基因上存在突變(例如，功能缺失突變或部分功能缺失突變)且在相同基因之另一對偶基因上存在不同的突變(例如，功能缺失突變或部分功能缺失突變)(例如，兩個均經突變，例如為非功能性或部分功能性的不同對偶基因)。在實施例中，當複合異型接合突變包括兩個非功能性對偶基因時，基因型可為缺損型基因型(null genotype)或功能缺陷型基因型。

【0057】 如本文中所使用，「同型接合」係指存在既定基因之兩個相同的對偶基因。在一些實施例中，「同型接合突變」係指存在既定基因之兩個突變對偶基因，其中兩個突變對偶基因相同。

【0058】 如本文中所使用，「缺損型基因型」係指在個體中存在基因之兩個非功能性對偶基因。

【0059】 如本文中所使用，「單位劑型」係指適用作待治療之個體之整體劑量之物理離散單元。各單元含有經計算以與所要求之醫藥載劑結合產生所需治療作用的預定量之活性化合物。

【0060】 如本文中所使用，「劑量」係指治療劑之數量或量。在一些實施例中，劑量為向個體以單次投藥，例如以單次注射、單次輸注或一

或多種單位劑量之單次投藥投與的量。在實施例中，劑量為向個體以多次投藥，例如多次注射、多次輸注或一或多種單位劑量之多次投藥投與的量。在其他實施例中，劑量可指在某一時間段內(例如，每天)向個體投與之總量。在此等實例中，劑量通常稱為「日劑量」或以每天之數量表示的劑量。

【0061】 如本文中所使用，「饑餓」或「饑餓水準」係指個體之食慾、消耗食物之慾望或對食物之所感知需求。在實施例中，可藉由使用量表以獲得饑餓得分來定量個體之饑餓或饑餓水準。在實施例中，饑餓之量表向更頻繁地(例如，通常或始終)感覺到不堪以忍受的饑餓之個體分配較高得分，且向不太頻繁地(例如，有時或從未)感覺到不堪忍受的饑餓之個體分配較低得分。參見例如Sibilia. *Psychological Topics* 19 (2010), 2, 341-354。舉例而言，可使用分配0分至10分(0=無饑餓；10=嚴重饑餓)之得分的李克特饑餓量表(Likert scale for hunger)。在其他實例中，可使用分配1分至4分之得分之李克特饑餓量表，其中從未感覺到不堪忍受的饑餓之個體分配1分，其中有時感覺到不堪忍受的饑餓之個體分配2分，其中通常感覺到不堪忍受的饑餓之個體分配3分，且其中始終感覺到不堪忍受的饑餓之個體分配4分。參見同上。

【0062】

所選化學定義

下文更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版本, *Handbook of Chemistry and Physics*, 第75版, 內封面來識別，且特定官能基一般如其中所描述來定義。另外，有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性描

述於以下中：Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith 及 March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

【0063】除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常所理解相同的含義。本文所闡述之化學結構及化學式係根據化學領域中已知之化學價標準規則來建構。此外，本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以全文引用之方式併入。

【0064】用於定義肽之命名法為通常用於此項技術中之命名法，其中N端處之胺基呈現在左側且C端處之羧基呈現在右側。在胺基酸具有D異構體形式及L異構體形式之情況下，除非另外明確指示，否則其為所表示之胺基酸之L形式。

【0065】當列出值之範圍時，其意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。舉例而言，「C₁-C₆烷基」意欲涵蓋C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅及C₅-C₆烷基。

【0066】適用於實踐本文所描述之方法的化合物可具有一或多個對掌性中心且因此以多種立體異構形式存在。所有立體異構體及其混合物均包括在本發明之範疇中。外消旋化合物可使用製備型HPLC及具有對掌性固定相之管柱分離或利用熟習此項技術者已知之方法解析，以得到個別鏡

像異構物。另外，可解析對掌性中間化合物且將其用於製備本發明之對掌性化合物。

【0067】適用於實踐本文所描述之方法的化合物亦可包含一或多種同位素取代。舉例而言，H可以呈任何同位素形式，包括 ^1H 、 ^2H (D或氘)及 ^3H (T或氚)；C可以呈任何同位素形式，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；O可以呈任何同位素形式，包括 ^{16}O 及 ^{18}O ；及其類似者。

【0068】如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂包括視在本文所描述之化合物上存在之特定取代基而定，用相對無毒之酸或鹼製備之活性化合物的鹽。當本發明中所使用之化合物含有相對酸性官能基時，可藉由使中性形式之此等化合物與足夠量之所需鹼在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得鹼加成鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽的實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、有機胺基鹽或鎂鹽或類似鹽。當本發明中所使用之化合物含有相對鹼性官能基時，可藉由使中性形式之此等化合物與足夠量之所需酸在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得酸加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸之彼等鹽，該等無機酸如氫氯酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似者；以及衍生自有機酸之鹽，該等有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及其類似者。亦包括胺基酸(諸如精胺酸及其類似者)之鹽，以及有機酸(如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似者)之鹽(參見例如Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977))。本發明中所使用之某些特定化合物含有允許化合物轉化成鹼加

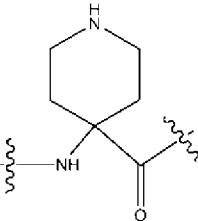
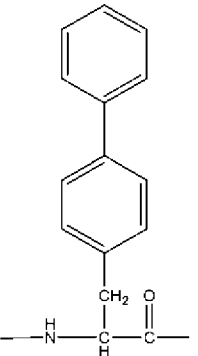
成鹽或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基兩者。可藉由熟習此項技術者已知之方法製備此等鹽。熟習此項技術者已知的其他醫藥學上可接受之載劑適用於本發明。

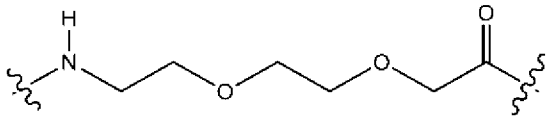
【0069】適用於實踐本文所描述之方法之化合物亦可以非溶合形式以及溶合形式(包括水合形式)存在。一般而言，溶合形式等效於非溶合形式且涵蓋於本發明之範疇內。適用於實踐本文所描述之方法的化合物可以多晶或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式均等效地用於本發明所涵蓋之用途且意欲在本發明之範疇內。

【0070】術語「溶劑合物」係指通常藉由溶劑分解反應與溶劑締合的化合物之形式。此物理性締合可包括氫鍵結。習知溶劑包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、二乙醚及其類似者。本文所描述之化合物可例如以結晶形式製備且可經溶劑化。適合溶劑合物包括醫藥學上可接受之溶劑合物，且進一步包括化學計量溶劑合物及非化學計量溶劑合物兩者。

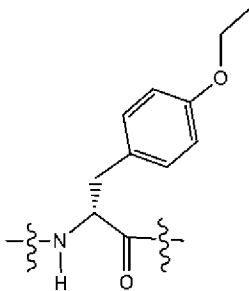
【0071】術語「水合物」係指與水締合之化合物。通常，化合物之水合物中所含有的水分子數目相對於水合物中之化合物分子數目呈確定的比率。因此，化合物之水合物可例如由通式 $R \cdot x H_2O$ 表示，其中R為化合物且其中x為大於0之數值。

【0072】如本文中所使用之術語「互變異構體」係指為化合物結構之可互換形式且在氫原子及電子之移位中存在變化的化合物。因此，兩個結構可經由 π 電子及原子(通常為H)之移動保持平衡。舉例而言，烯醇與酮為互變異構體，因為其可藉由用酸或鹼處理而快速互相轉化。互變異構形式可與所關注化合物之最佳化學反應性及生物活性的達成有關。

符號	含義
Abu	α -胺基丁酸
Ac	醯基
Acc	1-胺基-1-環(C ₃ -C ₉)烷基甲酸
A3c	1-胺基-1環丙烷甲酸
A4c	1-胺基-1-環丁烷甲酸
A5c	1-胺基-1-環戊烷甲酸
A6c	1-胺基-1-環己烷甲酸
Aha	7-胺基庚酸
Ahx	6-胺基己酸
Aib	α -胺基異丁酸
Aic	2-胺基茛-2-甲酸
Ala或A	丙胺酸
β -Ala	β -丙胺酸
Apc	表示以下結構： 
Apn	5-胺基戊酸(HN-(CH ₂) ₄ -C(O))
Arg或R	精胺酸
hArg	高精胺酸
Asn或N	天冬醯胺
Asp或D	天冬胺酸
Bal	3-苯并噻吩丙胺酸
Bip	由以下結構表示之4,4'-聯苯丙胺酸： 
Bpa	4-苯甲醯苯丙胺酸
4-Br-Phe	4-溴-苯丙胺酸

Cha	β-環己基丙胺酸
hCha	高環己基丙胺酸
Chg	環己基甘胺酸
Cys或C	半胱胺酸
hCys	高半胱胺酸
Dab	2,4-二胺基丁酸
Dap	2,3-二胺基丙酸
Dip	β,β-二苯丙胺酸
Doc	具有以下結構之8-胺基-3,6-二氧雜辛酸：
	
2-Fua	β-(2-呋喃基)-丙胺酸
Gaba	4-胺基丁酸
Gln或Q	麩醯胺酸
Glu或E	麩胺酸
Gly或G	甘胺酸
His或H	組胺酸
3-Hyp	反式-3-羥基-L-脯胺酸，亦即(2S,3S)-3-羥基-吡咯啉-2-甲酸
4-Hyp	4-羥脯胺酸，亦即(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-甲酸
Ile或I	異白胺酸
Leu或L	白胺酸
hLeu	高白胺酸
Lys或K	離胺酸
Met或M	甲硫胺酸
β-hMet	β-高甲硫胺酸
1-Nal	β-(1-萘基)丙胺酸
2-Nal	β-(2-萘基)丙胺酸
Nip	六氫菸鹼酸
Nle	正白胺酸
Ole	八氫吲哚-2-甲酸
Orn	鳥胺酸
2-Pal	β-(2-吡啶基)丙胺酸
3-Pal	β-(3-吡啶基)丙胺酸
4-Pal	β-(4-吡啶基)丙胺酸
Pen	青黴胺(Penicillamine)

Pff	(S)-五氟苯丙胺酸
Phe或F	苯丙胺酸
hPhe	高苯丙胺酸
Pro或P	脯胺酸
hProP	高脯胺酸
Ser或S	絲胺酸
Tle	三級白胺酸
Taz	β -(4-噻唑基)丙胺酸
2-Thi	β -(2-噻吩基)丙胺酸
3-Thi	β -(3-噻吩基)丙胺酸
Thr或T	蘇胺酸
Trp或W	色胺酸
Tyr或Y	酪胺酸
D-(Et) Tyr	具有以下結構：



Val或V	纈胺酸
-------	-----

本文所使用之某些其他縮寫定義如下：

Boc:	三級丁氧基羰基
Bzl:	苯甲基
DCM:	二氯甲烷
DIC:	N,N-二異丙基碳化二亞胺
DIEA:	二異丙基乙胺
Dmab:	4-{N-(1-(4,4-二甲基-2,6-二側氧基伸環己基)-3-甲基丁基)-胺基}苯甲基
DMAP:	4-(二甲胺基)吡啶
DMF:	二甲基甲醯胺
DNP:	2,4-二硝基苯基
Fm:	苐基甲基
Fmoc:	苐基甲氧基羰基
For:	甲醯基

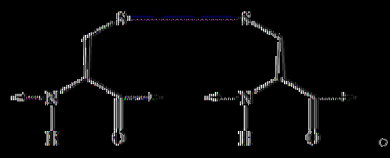
HOBt:	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎧六氟磷酸鹽
Hex	環己基
HOAT:	O-(1-羥雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎧六氟磷酸鹽
HOBt:	1-羥基-苯并三唑
MBNA	4-甲基-2-苯甲基胺
Mmt:	4-甲氧基-2-苯甲基
NMP:	N-甲基吡咯啶酮
O ^t Bu	叔基(三級丁基)
Pbf:	2,2,4,6,7-五甲基-2-氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并呋喃-5-磺醯基
PyBroP	溴-參-吡咯啶基-鎧六氟磷酸鹽
tBu:	三級丁基
TIS:	三異丙基矽烷(triisopropylsilane)
TOS:	甲苯磺醯基
Trt	三苯甲基
TFA:	三氟乙酸
TEPP:	四甲基胍甲脒六氟磷酸鹽
%:	苯甲氧羰基

[(00/3)] 除非另外指示，否則除N端胺基酸之外，本發明中之胺基酸之所有縮寫(例如，Ala)表示- $\text{NH}-\text{C}(\text{R})(\text{R}')-\text{CO}-$ 結構，其中R及R'各自獨立地為氫或胺基酸之側鏈(例如對於Ala，R = CH_3 及R' = H)，或R及R'可經接合以形成環系統。

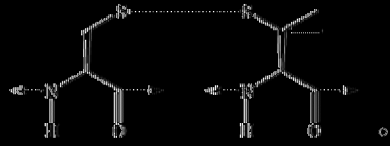
[(00/4)] 對於N端胺基酸，縮寫表示以下結構：。

[(00/5)] 例如如 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO:13)中之標識「NH₂」指示肽之C端經醯胺化。Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) (SEQ ID NO:107)或替代地Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH (SEQ ID NO:107)指示C端為游離酸。

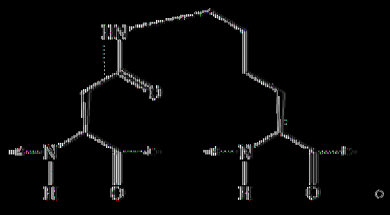
[(00/6)] 「-c(Cys-Cys)-」或「環(Cys-Cys)-」表示以下結構：



[(0077)] 「 $\text{C}(\text{Cys}\cdot\text{Pen})$ 」或「環 $(\text{Cys}\cdot\text{Pen})$ 」表示以下結構：



[(0078)] 「 $\text{C}(\text{Asp}\cdot\text{Lys})$ 」或「環 $(\text{Asp}\cdot\text{Lys})$ 」表示以下結構：

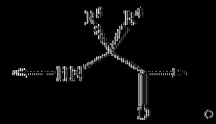


[(0079)] 在整個本發明中使用以下縮寫：

「乙內醯脲 $\cdot(\text{C}(\text{O})\cdot(\text{A}^a\cdot\text{A}^b))$ 」表示以下結構：

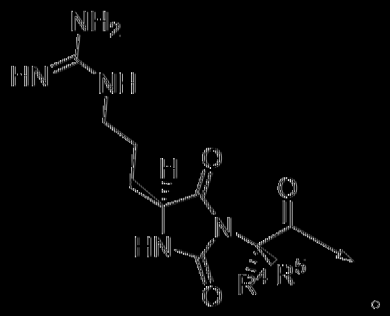


，其中胺基酸「 A^a 」具有以下結構：

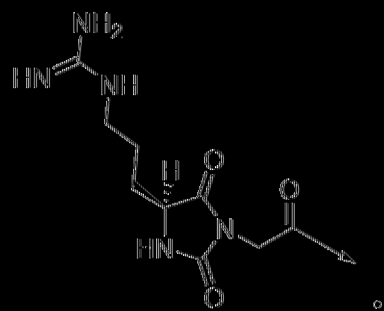


且胺基酸「 A^b 」具有以下結構：

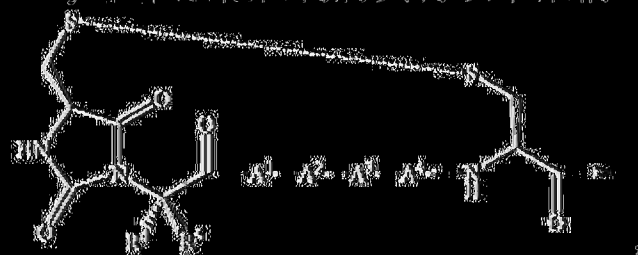
[(0080)] 舉例而言，「乙內醯脲 $\cdot(\text{C}(\text{O})\cdot(\text{Arg}\cdot\text{A}^b))$ 」將具有以下結構：



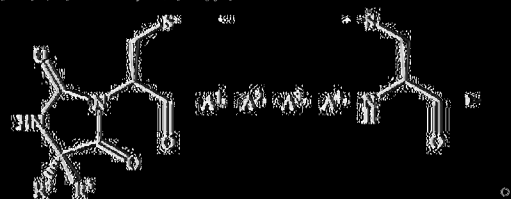
[(0081)] 舉例而言，「乙內醯脲 $\cdot(\text{C}(\text{O})\cdot(\text{Arg}\cdot\text{Gly}))$ 」將具有以下結構：



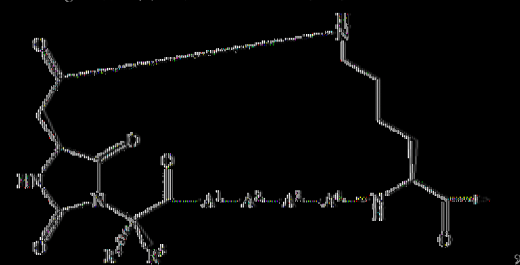
[0082] 舉例而言，表示為「c[乙內醯脲(C(O)-(Cys- A^b))- A^1 - A^2 - A^3 - A^4 -Cys]」之化合物將具有以下結構：



而表示為「c[乙內醯脲(C(O)-(A^b -Cys))- A^1 - A^2 - A^3 - A^4 -Cys]」之化合物將具有以下結構：



[0083] 出於進一步導引，「c[乙內醯脲(C(O)-(Asp - A^b))- A^1 - A^2 - A^3 - A^4 -Lys]」表示以下化合物：



而「c[乙內醯脲(C(O)-(Dap - A^b))- A^1 - A^2 - A^3 - A^4 - Asp]」具有下式：



【0084】「醯基」係指 $R''-C(O)-$ ，其中 R'' 為H、烷基、經取代之烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、烯基、經取代之烯基、芳基、烷基芳基或經取代之烷基芳基，且在一特定實施例之通式中指示為「Ac」。

【0085】「烷基」係指含有一或多個碳原子之烴基，其中多個碳原子(若存在)藉由單鍵接合。烷基烴基可為直鏈或含有一或多個支鏈或環狀基團。

【0086】「羥烷基」係指其中烴基之一或多個氫原子經一或多個羥基，諸如羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基、羥戊基、羥己基及其類似者取代的烷基。

【0087】「經取代之烷基」係指其中烴基之一或多個氫原子經一或多個選自由以下組成之群的取代基置換之烷基：鹵素(亦即，氟、氯、溴及碘)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、胺(例如， $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$)、 $-NO_2$ 、胍、脲、脒及 $-C_{1-20}$ 烷基，其中該 $-C_{1-20}$ 烷基視情況可經一或多個在每次出現時獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ 。在不同實施例中，存在1、2、3或4個取代基。 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ 之存在使得產生烷基酸。含有 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ 或由其組成之烷基酸之非限制性實例包括2-降冰片烷乙酸、三級丁酸、3-環戊基丙酸及其類似者。

【0088】術語「鹵基」涵蓋氟基、氯基、溴基及碘基。

【0089】胍為一組與通式結構 $(R^1R^2N)(R^3R^4N)C=N-R^5$ 共用共同官能基之有機化合物。此基團內之中心鍵為亞胺，且該基團在結構上與脒及脲有關。

【0090】「雜烷基」係指其中烴基中之碳原子中之一或多者經以下

基團中之一或多者置換的烷基：胺基、醯胺基、-O-、-S-或羰基。在不同實施例中，存在1或2個雜原子。

【0091】「經取代之雜烷基」係指其中烴基之一或多個氫原子經一或多個選自由以下組成之群的取代基置換之雜烷基：鹵素(亦即，氟、氯、溴及碘)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂及-C₁₋₂₀烷基，其中該-C₁₋₂₀烷基視情況可經一或多個在每次出現時獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃及-(CH₂)₀₋₂₀-COOH。在不同實施例中，存在1、2、3或4個取代基。

【0092】「烯基」係指由兩個或更多個碳構成之烴基，其中存在一或多個碳-碳雙鍵。烯基烴基可為直鏈或含有一或多個支鏈或環狀基團。

【0093】「經取代之烯基」係指其中一或多個氫經一或多個選自由以下組成之群之取代基置換的烯基：鹵素(亦即，氟、氯、溴及碘)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂及-C₁₋₂₀烷基，其中該-C₁₋₂₀烷基視情況可經一或多個在每次出現時獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃及-(CH₂)₀₋₂₀-COOH。在不同實施例中，存在1、2、3或4個取代基。

【0094】「芳基」係指具有至少一個具有共軛 π 電子系統之環的視情況經取代之芳族基，其含有至多三個共軛或稠合的環系統。芳基包括碳環芳基、雜環芳基及聯芳基。較佳地，芳基為5員或6員環。雜環芳基之較佳原子為一或多個硫、氧及/或氮。芳基之非限制性實例包括苯基、1-萘基、2-萘基、吡啶、喹啉、2-咪唑、9-蒽及其類似者。芳基取代基係選自由以下組成之群：-C₁₋₂₀烷基、-C₁₋₂₀烷氧基、鹵素(亦即，氟、氯、溴及碘)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NO₂、經鹵素、-CF₃、-OCF₃及-(CH₂)₀₋

$_{20}$ -COOH取代之 $-C_{1-20}$ 烷基。在不同實施例中，芳基含有0、1、2、3或4個取代基。

【0095】 「烷基芳基」係指與「芳基」接合之「烷基」。

【0096】 術語「 (C_{1-12}) 烴部分」涵蓋烷基、烯基及炔基，且在烯基及炔基之情況下，存在 C_2-C_{12} 。

【0097】 為避免疑義，除非另外指示，否則術語經取代意謂經一或多個所定義基團取代。在基團可選自多個替代基團之情況下，所選基團可相同或不同。為避免疑義，術語獨立地意謂在超過一個取代基係選自多個可能的取代基之情況下，彼等取代基可相同或不同。

【0098】 標識「 $(\text{胺基酸})_n$ 」意謂胺基酸重複 n 次。舉例而言，標識「 $(\text{Pro})_2$ 」或「 $(\text{Arg})_3$ 」意謂脯胺酸或精胺酸殘基分別重複兩次或三次。

【0099】

MC4R

hMC4R為由具有GenBank寄存編號CH471077.2之基因體序列編碼之蛋白質。MC4R受體中之突變為重度兒童肥胖症之相關病因。已指出在幼發型肥胖群體中MC4R突變之攜帶者發病率為約2.5%，其中在嚴重肥胖兒童當中最高發病率為6%。具有MC4R突變之人類顯示與針對具有MC4R基因之突變之小鼠所描述或多或少類似的表型。MC4R缺陷型患者展示暴食、高胰島素血症、脂肪量增加，伴有淨體重、骨礦物質密度及線性生長速率增加，其中皮質醇含量、促性腺激素、甲狀腺及性類固醇含量無變化。與MC4R缺失相反，暴食及高胰島素血症往往會隨著人類個體之年齡增長而消退。類似於MC4R基因剔除小鼠，雜合子攜帶者中之表型相較於純合子攜帶者處於中間。在測試用餐時觀測到之所展現暴食不如患有瘦素

缺乏症之人類中所觀測到之暴食嚴重。在活體外分析中所見之MC4R功能障礙之嚴重程度可預測具有該特定突變之個體在測試用餐時攝入之食物的量，且與肥胖表型之發作及嚴重程度相關。至少90種不同的MC4R突變已與肥胖症相關，且可能發現MC4R中之額外突變，從而導致類似的肥胖症表型。

【0100】 在人類中造成肥胖症之MC4R突變之實例描述於例如Farooqi等人, *The Journal of Clinical Investigation*, 2000年7月, 第106卷(2), 第271-279頁及Vaisse等人, *The Journal of Clinical Investigation*, 2000年7月, 第106卷(2), 第253-262頁中，該等文獻之相關部分以引用之方式併入本文中。

【0101】 在人類中潛在地造成肥胖症之額外突變包括 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 及 750DelGA，如 Xiang 等人，「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*, 2010年6月8日; 49(22):4583-600中所描述，該文獻之相關部分以引用之方式併入本文中。

【0102】 在人類中潛在地造成肥胖症之突變的其他實例為在線上人類孟德爾遺傳(Online Mendelian Inheritance in Man; OMIM) (一種人類基因及遺傳病症之資料庫)中以寄存編號155541 (MC4R) (更精確而言，寄

存編號 155541.0001-155541.0023) 列出之彼等，URL 為 <http://omim.org/entry/155541>。代表性實例包括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 (δ88-92密碼子)；及SER127LEU。OMIM資料庫之相關部分以引用之方式併入本文中。MC4R中之額外例示性突變描述於Lee. *Annals Acad. Med.* 38.1(2009):34-44中。

【0103】 在實例實施例中，MC4R突變引起MC4R信號傳導活性之保留。可藉由一般熟習此項技術者已知之方法偵測編碼MC4R之基因體序列中之突變。舉例而言，可使用核苷酸引子，諸如描述於Farooqi等人, *The Journal of Clinical Investigation*, 2000年7月, 第106卷(2), 第271-279頁及Vaisse等人, *The Journal of Clinical Investigation*, 2000年7月, 第106卷(2), 第253-262頁中之引子選殖基因體序列，且使用可商購之定序器及軟體分析所選殖序列。

【0104】 可藉由一般熟習此項技術者已知之方法量測MC4R之活性。舉例而言，細胞可經選殖之MC4R DNA短暫轉染，經轉染細胞藉由MC4R促效劑(例如 α -MSH)接觸，且cAMP (MC4R之第二信使)之胞內水準藉由描述於例如Roubert等人, *Journal of Endocrinology* (2010) 207, 第177-183頁中之電化學發光分析量測。可藉由比較野生型MC4R回應於既定促效劑而產生之cAMP的胞內水準與由突變MC4R產生之cAMP的胞內水準來確定MC4R信號傳導之減少。

【0105】

黑素皮質素-4受體(MC4R)路徑可促效基因

包括黑素皮質素(MC)、野鼠色、野鼠色相關蛋白及其受體之黑素皮質素系統整合激素、代謝及神經信號以便控制能量穩態且調節食慾、能量消耗及體重。包括 α -黑素細胞刺激激素(α -MSH)、 β -MSH、 γ -MSH及ACTH之MC為衍生自稱為阿黑皮素原(POMC)之前驅蛋白的肽激素家族。POMC-MC4R路徑中MC4受體(MC4R)之活化增加能量消耗且減少食物攝取。參見例如Fan等人Nature 1997;385:165-68。POMC-MC4R路徑包括多種蛋白質，諸如黑素皮質素(MC)、MC4受體(MC4R)、POMC、前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/克新1型(PCSK1，亦稱為PC1/3)、MAGE樣-2(MAGEL2)、瘦素受體(瘦素-R)、瘦素、5-羥基色胺(血清素)受體2C、G蛋白偶聯(5-HT_{2c}受體)、無效螺旋環螺旋2(NhHL2，亦稱為NSCL2)、前激素轉化酶、羧肽酶E(CPE)及專一1(Sim1)，其例如藉由調節食慾及能量消耗一起有助於能量穩態之調節。POMC-MC4R路徑之MC4R及其他組分在重量調節中具有顯著作用。報導MC4R基因之突變導致早發型及嚴重肥胖症。咸信，POMC-MC4R路徑中之其他遺傳缺陷亦可能導致早發型及嚴重肥胖症。此等基因統稱為「MC4R路徑可促效基因」且實例提供於下文。在一實施例中，MC4R路徑可促效基因不包含以下中之任一者：POMC、前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/克新1型(PCSK1，亦稱為PC1/3)、MAGE樣-2(MAGEL2)、瘦素受體(瘦素-R)、瘦素、5-羥基色胺(血清素)受體2C、G蛋白偶聯(5-HT_{2c}受體)、無效螺旋環螺旋2(NhHL2，亦稱為NSCL2)、前激素轉化酶、羧肽酶E(CPE)及專一1(Sim1)。在一實施例中，MC4R路徑可促效基因不包含MC4R。在一實施例中，MC4R路徑可促效基因不包含揭示於WO2013/102047或WO 2017/059076中之任何

基因，該等申請案中之每一者之全部內容以全文引用的方式併入本文中。

【0106】

ADP核糖基化因子樣GTP酶6 (ARL6)

ADP核糖基化因子樣GTP酶6 (ARL6) (亦稱為BBS3)為GTP結合蛋白之ARF家族之ARF樣(ADP核糖基化因子樣)子家族的成員，其參與胞內運輸之調節。ARL6涉及纖毛細胞器之基部處的膜蛋白運輸且介導BBSome複合物在質膜上之募集。ARL6連同BBS1為PKD1向初級纖毛之正確運輸所必需的。ARL6與BBSome複合物及LTZL1一起控制SMO纖毛運輸且有助於音蝟因子(sonic hedgehog；SHH)路徑調節。咸信，ARL6可調節纖毛組裝及拆卸以及後續的纖毛信號傳導事件，諸如Wnt信號級聯。可能需要ARL6同功異型物2以用於適當之視網膜功能及組織。亦已描述編碼長同功異型物BBS3L之視覺特異性轉錄物。

【0107】 ARL6基因中之突變與巴-比二氏症候群(BBS) (一種遺傳異質病症)相關。BBS為勞-蒙-畢氏症候群(Laurence-Moon-Beidl syndrome)之形式，且其特徵在於肥胖症、視網膜病、學習失能、多指(趾)症、性腺機能減退(hypogenitalism)及視網膜色素變性55。(參見例如Young等人 Am. J. Med. Genet. 78(5):461-7 (2002))。

【0108】 人類 ARL6 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_008119.2中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類ARL6核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_001278293.3中，其以引用之方式併入本文中。人類ARL6之例示性胺基酸序列由Q9H0F7提供，其以引用之方式併入本文中。

【0109】

視黃酸誘導1 (RAI1)

視黃酸誘導1 (RAI1)為調節以下晝夜時脈組分之轉錄因子：CLOCK、ARNTL/BMAL1、ARNTL2/BMAL2、PER1/3、CRY1/2、NR1D1/2及RORA/C。RAI1正向調節CLOCK (一種晝夜時脈之核心組分)之轉錄活性。(參見例如Williams等人Am. J. Hum. Genet. 90(6):941-9 (2012))。RAI1亦藉由與染色體中之其他蛋白質以及基本轉錄機制中之蛋白質相互作用，經由染色體重塑來調節轉錄。咸信，RAI1可能對胚胎及產後發育至關重要且可涉及神經元分化。

【0110】 RAI1中之突變(例如，導致單倍不足)與史-馬二氏症候群相關，該史-馬二氏症候群為一種藉由認知及行為異常(包括自傷行為及睡眠障礙)、肥胖症以及已與涉及染色體17p11.2之缺失相關的明顯顱面及骨骼異常表徵之病症。(參見例如Slager等人Nat Genet. 33(4):466-468 (2003))。

【0111】 人類RAI1基因序列提供於GenBank寄存編號NG_007101.2中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類RAI1核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_030665.4中，其以引用之方式併入本文中。人類RAI1之例示性胺基酸序列由Q7Z5J4-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0112】

類固醇受體共活化劑1 (SRC1)

類固醇受體共活化劑1 (SRC1) (亦稱為核受體共活化劑1 (NCOA1))為類固醇及核激素受體之轉錄共活化劑。SRC1為p160/SRC家族之成員，且類似於其他家族成員，具有組蛋白乙醯轉移酶活性且含有核定位信號以

及bHLH域及PAS域。SRC1直接結合核受體且以激素依賴性方式刺激轉錄活性。SRC1涉及不同核受體，諸如類固醇、類視黃素、甲狀腺激素及前列腺素之共活化。SRC1亦涉及由STAT3、STAT5A、STAT5B及STAT6轉錄因子介導之共活化。SRC1在產生經由重塑染色體起作用之多亞單位共活化劑複合物中起重要作用，且可能藉由參與染色體重塑及募集一般轉錄因子兩者而起作用。其需要NCOA2以控制白色與棕色脂肪組織之間的能量平衡且介導類固醇激素反應。亦已鑑別編碼不同的同功異型物之交替剪接之轉錄變體。

【0113】 SRC1中之突變與肥胖症有關。在不希望受理論束縛之情況下，咸信SRC-1調節下視丘阿黑皮素原(Pomc)神經元之功能，該等神經元調節食物攝取及體重。在嚴重肥胖個體中發現SRC1之罕見的異型接合變體，其損害細胞中瘦素介導之Pomc報導子活性。(參見例如Yang等人 Nat. Commun. 10(1):1718 (2019))。

【0114】 人類 SRC1 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_029014.2中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類SRC1核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_003743.5中，其以引用之方式併入本文中。人類SRC1之例示性胺基酸序列由Q15788-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0115】

巴-比二氏症候群19 (BBS19)

巴-比二氏症候群19 (BBS19) (亦稱為鞭毛內轉運蛋白27同源物 (IFT27))為鞭毛內轉運複合物B之小GTP酶樣組分，其為纖毛生物合成及維持所必需的。BBS19經由其與ARL6之相互作用促進BBSome複合物自

纖毛離開。BBS19在IFT複合物B內與IFT25形成亞複合物，且防止無GTP之ARL6聚集，但咸信不涉及BBSome複合物進入纖毛中。(參見例如Liew等人Dev. Cell 31(3):265-278 (2014))。刺蝟信號傳導亦需要BBS19。其在鞭毛內轉運中之作用主要見於富含纖毛細胞之組織(諸如腎臟及睪丸)中。BBS19對於男性生育力、精子形成及精子鞭毛形成至關重要，在腎臟之早期發展中起作用，且可涉及輸尿管芽起始之調節。

【0116】 BBS19基因中之突變已與巴-比二氏症候群相關(參見例如Aldahmesh等人Hum. Mol. Genet. 23(12):3307-15 (2014))。

【0117】 人類 BBS19 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_034205.1中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類BBS19核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_001177701.3中，其以引用之方式併入本文中。人類BBS19之例示性胺基酸序列由Q9BW83-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0118】

巴-比二氏症候群21 (BBS21)

巴-比二氏症候群21 (BBS21)基因(亦稱為染色體8開放閱讀框架37 (C8orf37))編碼具有未知功能之廣泛表現之蛋白質。可在腦、心臟及視網膜中發現高含量之BBS21 mRNA。已顯示蛋白質與聚麩胺醯化微管蛋白(polyglutamylated tubulin)共定位於人類視網膜色素上皮細胞中之初級纖毛之基部處。BBS21基因中之突變與巴-比二氏症候群、體染色體隱性視錐-視桿營養不良(autosomal recessive cone-rod dystrophy ; arCRD)及視網膜色素變性相關(參見例如Heon等人Hum. Mol. Genet. 25(11):2283-2294 (2016))。

【0119】人類 BBS21 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_032804.1 中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類 BBS21 核酸序列提供於 GenBank 寄存編號 NM_177965.4 中，其以引用之方式併入本文中。人類 BBS21 之例示性胺基酸序列由 Q96NL8-1 提供，其以引用之方式併入本文中。

【0120】

中心體蛋白290 (CEP290)

中心體蛋白290 (CEP290) (亦稱為BBS14)編碼具有以下之蛋白質：十三個假定捲曲螺旋域、與SMC染色體分離ATP酶具有同源性之區域、六個KID模體、三個肌旋蛋白同源域及ATP/GTP結合位點模體A。蛋白質定位於中心體及纖毛且具有用於N-糖基化、酪胺酸硫酸化、磷酸化、N-肉豆蔻醯化及醯胺化之位點。

【0121】 CEP290涉及了纖毛形成之早期及晚期步驟，且需要其與CCP110締合以用於藉由CCP110抑制初級纖毛形成。CEP290可在早期纖毛生成(ciliogenesis)之中心體衛星消失時及在初級纖毛囊泡(primary ciliar vesicle ; PCV)轉變為帶帽纖毛囊泡(capped ciliary vesicle ; CCV)時起作用。CEP290亦為RAB8A之中心體募集及中心體衛星蛋白質靶向諸如PCM1之中心體所需的。其為纖毛及光轉導蛋白質在視網膜感光細胞中之正確定位所需的，且可在纖毛轉運製程中起作用。需要將RAB8A有效募集至初級纖毛。在纖毛過渡區中，CEP290為構造樣複合物(tectonic-like complex)之一部分，其為組織特異性纖毛發生所需的且可調節纖毛膜組合物。CEP290涉及BBSome複合物完整性之調節，具體而言複合物中之BBS2、BBS5及BBS8/TTC8的存在，且涉及所選BBSome貨物之纖毛靶

向。CEP290可在控制BBSome複合物進入纖毛中起作用。

【0122】 此基因中之突變已與若干纖毛疾病相關，該等纖毛疾病包括巴-比二氏症候群、孤立性視網膜變性、腎消耗病(NPHP)、朱伯特症候群(Joubert syndrome)、西-洛二氏症候群(Senior-Loken syndrome；SLSN)及新生兒致死性梅-格二氏症候群(Meckel-Gruber syndrome；MKS)。(參見例如Zhang等人Hu. Mol. Genet. 23(1):40-51 (2014)及Leitch等人Nat. Genet. 40(4):443-448 (2008))。

【0123】 人類 CEP290 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_008417.2中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類CEP290核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_025114.4中，其以引用之方式併入本文中。人類CEP290之例示性胺基酸序列由O15078-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0124】

鞭毛內轉運74 (IFT74)

【0125】 鞭毛內轉運74 (IFT74)為鞭毛內轉運(IFT)之核心組分，該鞭毛內轉運為一種涉及沿著軸突微管轉運纖毛蛋白質之多蛋白質複合物。在纖毛之基部以及纖毛內部發現IFT蛋白，其中其在纖毛基部與端部之間組裝成長陣列。具體而言，IFT74與IFT81一起形成微管蛋白結合模組，其特異性地介導纖毛內微管蛋白之轉運。IFT74經由其鹼性區域結合 β -微管蛋白並且為纖毛發生所需的。

【0126】 此基因中天然存在之突變與巴-比二氏症候群及肌肉萎縮性側索硬化--額顳葉型癡呆相關。(參見例如Lindstrand等人Am. J. Hum. Genet. 99(2):318-336 (2016))。

【0127】人類 IFT74 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_053083.1 中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類 IFT74 核酸序列提供於 GenBank 寄存編號 NM_001099222.2 中，其以引用之方式併入本文中。人類 IFT74 之例示性胺基酸序列由 Q96LB3-1 提供，其以引用之方式併入本文中。

【0128】

白胺酸拉鏈轉錄因子樣1 (LZTFL1)

白胺酸拉鏈轉錄因子樣1 (LZTFL1) (亦稱為BBS17)編碼定位至細胞質之廣泛表現之蛋白質。蛋白質與巴-比二氏症候群(BBS)蛋白質相互作用且經由其與BBS蛋白質複合物之相互作用，調節蛋白質運輸至纖毛膜。LZTFL1調節BBSome複合物之纖毛定位，且與BBSome複合物一起控制SMO纖毛運輸並且有助於音蝟因子(SHH)路徑調節。

【0129】此基因中之無義突變與巴-比二氏症候群之形式相關。(參見例如Deffert等人Am. J. Med. Genet. A. 143A(2):208-213 (2007))。LZTFL1亦可充當腫瘤抑制因子；可能藉由與E-鈣黏素及肌動蛋白細胞骨架相互作用且藉此調節上皮細胞向間葉細胞之轉變。LZTFL1之交替性剪接產生多種轉錄變體。

【0130】人類 LZTFL1 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_033917.1 中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類 LZTFL1 核酸序列提供於 GenBank 寄存編號 NM_020347.4 中，其以引用之方式併入本文中。人類 LZTFL1 之例示性胺基酸序列由 Q9NQ48-1 提供，其以引用之方式併入本文中。

【0131】

MKS 過渡區複合物亞單位1 (*MKS1*)

MKS過渡區複合物亞單位1 (**MKS1**) (亦稱為**BBS13**)為構造樣複合物之組分，該構造樣複合物為一種定位在初級纖毛之過渡區且充當防止跨膜蛋白在纖毛與質膜之間的擴散之障壁的複合物。**MKS1**定位至基體且涉及在早期纖毛發生期間中心體向頂端細胞表面之遷移，需要在纖毛上皮細胞中形成初級纖毛，且為纖毛結構及功能，包括在經由調節中心體複製調節長度及適當數目方面之作用所需的。**MKS1**亦為細胞分支形態所需的。

【0132】 此基因中之突變導致梅克爾症候群1型(Meckel syndrome type 1)及巴 - 比二氏症候群13型。(參見例如 Xing 等人 PLoS One 9(3):e90599 (2014))。已鑑別此基因之多種編碼不同的同功異型物之轉錄變體。

【0133】 人類 **MKS1** 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_013032.1 中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類**MKS1**核酸序列提供於 GenBank 寄存編號 NM_017777.4 中，其以引用之方式併入本文中。人類**MKS1**之例示性胺基酸序列由 Q9NXB0-1 提供，其以引用之方式併入本文中。

【0134】

含三重模體32 (TRIM32)

含三重模體32 (**TRIM32**) (亦稱為**BBS11**)為三重模體(**TRIM**)家族之成員。由編碼**TRIM32**基因之蛋白質含有三個鋅結合域：RING、B-盒1型及B-盒2型，以及捲曲螺旋區。由編碼**TRIM32**之蛋白質定位至細胞質體及細胞核，其中其與HIV-1 Tat蛋白之活化域相互作用。**TRIM32**蛋白亦具有E3泛素連接酶活性且已顯示使DTNBP1 (失調蛋白(dysbindin))泛素化且

促進其降解。其亦可使BBS2泛素化。

【0135】 TRIM32中之突變已與肌肉萎縮症、肢帶型、體染色體隱性8及巴-比二氏症候群相關(參見例如Chiang等人Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103(16):3287-92 (2006))。

【0136】 人類 TRIM32 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_011619.1中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類TRIM32核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_012210.4中，其以引用之方式併入本文中。人類TRIM32之例示性胺基酸序列由Q13049-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0137】

含WD重複序列之平面細胞極性效應子(WDPCP)

含WD重複序列之平面細胞極性效應子(WDPCP) (亦稱為BBS15)為細胞質WD40重複蛋白質。提議WDPCP充當平面細胞極性蛋白質，其藉由介導septin定位而在集體細胞運動及纖毛發生中起關鍵作用。提出WDPCP與FUZ一起充當涉及將外周IFT-A蛋白募集至基體之CPLANE (纖毛發生及平面極性效應子)複合物之核心組分。

【0138】 此基因中之突變與巴-比二氏症候群相關且亦可在梅-格二氏症候群中起作用。(參見例如Kim等人Science 329(5997):1337-40 (2010))。替代性剪接產生多種轉錄變體。

【0139】 人類 WDPCP 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_028144.2中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類WDPCP核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_001042692.3中，其以引用之方式併入本文中。人類WDPCP之例示性胺基酸序列由O95876-1提供，其以引用之

方式併入本文中。

【0140】

核糖體蛋白S6激酶A3 (RPS6KA3)

核糖體蛋白S6激酶A3 (RPS6KA3)為絲胺酸/蘇胺酸激酶之RSK (核糖體S6激酶)家族之成員，其在ERK (MAPK1/ERK2及MAPK3/ERK1)信號傳導之下游起作用且介導轉錄因子CREB1、ETV1/ER81及NR4A1/NUR77的細胞分裂及應激誘導之活化，經由RPS6及EIF4B磷酸化調節轉譯，且藉由調節mTOR信號傳導並且抑制BAD及DAPK1之促細胞凋亡功能來介導細胞增殖、存活及分化。在纖維母細胞中，RPS6KA3為CREB1及組蛋白H3在'Ser-10'處之EGF刺激磷酸化所需的，此引起若干立早基因(immediate-early gene)之後續轉錄活化。回應於細胞分裂刺激(EGF及PMA)，RPS6KA3使NR4A1/NUR77及ETV1/ER81轉錄因子以及輔因子CREBBP磷酸化且活化。根據胰島素衍生之信號，RPS6KA3藉由使'Ser-9'處之GSK3B磷酸化且抑制其活性來間接地作用於若干基因之轉錄調節。RPS6KA3亦經由mTOR非依賴性機制使回應於血清或EGF之RPS6磷酸化且藉由有助於預起始複合物之組裝而促進轉譯起始。回應於胰島素，RPS6KA3使EIF4B磷酸化，從而增強EIF4B對EIF3複合物之親和力且刺激帽依賴性轉譯(cap-dependent translation)。RPS6KA3係藉由使'Ser-1798'處之TSC2直接磷酸化而參與mTOR營養感測路徑，該磷酸化強力抑制TSC2抑制mTOR信號傳導之能力，且介導RPTOR之磷酸化，此調節mTORC1活性且可獨立於PI3K/AKT路徑促進雷帕黴素敏感性信號傳導(rapamycin-sensitive signaling)。RPS6KA3藉由使促細胞凋亡蛋白質BAD及DAPK1磷酸化且抑制其促細胞凋亡功能來介導細胞存活。

RPS6KA3藉由使回應於肝毒素四氯化碳(CCl₄)之CEBPB磷酸化來促進肝星形細胞之存活。RPS6KA3亦藉由使CDK抑制劑CDKN1B磷酸化來參與細胞循環調節，此促進CDKN1B與14-3-3蛋白質締合且防止其易位至細胞核及G1進展抑制。在LPS刺激之樹突狀細胞中，RPS6KA3涉及TLR4誘導之巨胞飲，且在骨髓瘤細胞中，其在Tyr-529處藉由FGFR3直接磷酸化之後充當FGFR3介導之轉化信號傳導之效應子。RPS6KA3經由SOS1之磷酸化負調節EGF誘導之MAPK1/3磷酸化。RPS6KA3使產生YWHAB及YWHAЕ結合位點且有助於MAPK1/3磷酸化之負調節的'Ser-1134'及'Ser-1161'處之SOS1磷酸化，且使'Ser-897'處之EPHA2磷酸化，RPS6KA-EPHA2信號傳導路徑控制細胞遷移。

【0141】 此基因中之突變已與科-勞二氏症候群(Coffin-Lowry syndrome；CLS) (一種罕見的X連鎖半顯性症候群，其特徵為嚴重的精神運動延遲、面部畸形、手指異常及進行性骨骼變形)相關。(參見例如 Delaunoy等人Clin. Genet. 70(2): 161-6 (2006))。

【0142】 人類 RPS6KA3 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_007488.1中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類RPS6KA3核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_004586.3中，其以引用之方式併入本文中。人類RPS6KA3之例示性胺基酸序列由P51812-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0143】

5-羥基色胺受體2C (*HTR2C*)

5-羥基色胺受體2C (*HTR2C*)為5-羥基色胺(血清素)之七跨膜G蛋白偶聯受體。*HTR2C*亦充當各種藥物及精神活性物質，包括麥角生物鹼衍生

物、1-2,5,-二甲氧基-4-碘苯基-2-胺基丙烷(DOI)及麥角酸二乙基醯胺(lysergic acid diethylamide ; LSD)的受體。配位體結合引起構形變化，其經由鳥嘌呤核結合蛋白(G蛋白)觸發信號傳導且調節下游效應子之活性。β-抑制蛋白家族成員抑制經由G蛋白之信號傳導且介導替代性信號傳導路徑之活化。信號傳導活化磷脂酰肌醇-鈣第二信使系統，該系統調節磷脂酰肌醇3-激酶及下游信號級聯之活性且促進Ca²⁺離子自胞內庫釋放。HTR2C亦經由活化腦中之短暫瞬時受體電位鈣通道來調節神經元活性，且藉此調節阿黑皮素原神經元之活化及隨後調節皮質酮釋放之CRH的釋放。HTR2C在調節食慾及飲食行為、對抗焦慮刺激及應激之反應中起作用，且亦在胰島素敏感性及葡萄糖穩態中起作用。

【0144】 HTR2C之mRNA經受多個RNA編輯事件，其中由基因體編碼之腺苷殘基轉化成肌苷。預測RNA編輯會改變第二胞內環之結構，藉此產生與G蛋白相互作用之能力降低的替代性蛋白質形式。已在罹患抑鬱之自殺受害者中偵測到HTR2C之RNA編輯中之異常。另外，HTR2C之啟動子以及5'非編碼區及編碼區中天然存在之變化形式可展示與精神疾病及行為障礙之統計學顯著關聯。替代性剪接產生多種不同的轉錄變體。HTR2C中之突變已與暴食、過動症(hyperactivity)及肥胖症有關。(參見例如Xu等人Neuron. 60(4):582-9 (2008))。

【0145】 人類 HTR2C 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_012082.2中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類HTR2C核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_001256760.2中，其以引用之方式併入本文中。人類HTR2C之例示性胺基酸序列由P28335-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0146】*Ras 2之激酶抑制因子(KSR2)*

Ras 2之激酶抑制因子(KSR2)為涉及多個信號傳導路徑之胞內骨架蛋白質。特定言之，KSR2為將MEK連接至RAF之位置調節骨架。KSR2已展示具有極低的蛋白激酶活性且可在活體外以極低效率使若干Ser及Thr殘基處之MAP2K1磷酸化。KSR2充當BRAF之MAP2K1/MEK1依賴性異位活化劑；在結合至MAP2K1/MEK1後，KSR2與BRAF二聚且促進MAP2K1/MEK1之BRAF介導之磷酸化(參見例如Lavoie等人Nature 554:549-553(2018))。與BRAF之相互作用增強活體外MAP2K1之KSR2介導之磷酸化。KSR2阻斷MAP3K8激酶活性及MAP3K8介導之信號傳導。KSR2亦充當ERK、JNK及NF- κ -B路徑之MAP3K3介導之活化之負調節劑，從而抑制MAP3K3介導之介白素-8產生。

【0147】 KSR2中之突變與兒童之暴食、低心跳速率、基礎代謝速率降低及嚴重胰島素抗性有關，表明KSR2為人類中能量攝入、能量消耗及受質利用之重要調節劑。(參見例如Pearce等人Cell. 155(4):765-77(2013))。

【0148】 人類 KSR2 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NC_000012.12內，其以引用之方式併入本文中。例示性人類KSR2核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_173598.6中，其以引用之方式併入本文中。人類KSR2之例示性胺基酸序列由Q6VAB6-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0149】*前動力蛋白2 (PROK2)*

前動力蛋白2 (PROK2)基因編碼表現於視交叉上核(suprachiasmatic nucleus ; SCN)晝夜時脈中之蛋白質，其可充當晝夜時脈之輸出組分。所編碼蛋白質之分泌形式亦可充當嗅球中之神經元前驅細胞之化學引誘劑。來自類似於PROK2基因產物之其他脊椎動物的蛋白質係基於與蛇毒之同源性進行分離；來自蛙皮之分泌物且已展示具有不同功能。

【0150】 PROK2中之突變與伴有或不伴有嗅覺喪失及卡爾曼症候群(Kallmann syndrome)之低促性腺激素性性腺低能症4 (hypogonadotropic hypogonadism 4)相關。已發現此基因之多種編碼不同的同功異型物之轉錄變體。(參見例如Dodé等人PLoS Genet. 2(10):e175 (2006))。

【0151】 人類 PROK2 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_008275.1 中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類PROK2核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_001126128.2中，其以引用之方式併入本文中。人類PROK2之例示性胺基酸序列由Q9HC23-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0152】

Ras 相關蛋白Rab-23 (RAB23)

Ras 相關蛋白 Rab-23 (RAB23) 為 Ras 超家族之小 GTP 酶。小 GTP 酶 Rab 參與與胞內膜運輸相關之不同細胞功能，包括自噬及對細菌感染之免疫反應的調節。Rab 在非活躍 GDP 結合形式與活性 GTP 結合形式之間循環，此能夠將直接負責囊泡形成、移動、繫栓及融合之不同組下游效應子募集至膜。由 RAB23 編碼之蛋白質與 SUFU 一起防止 GLI1 之核輸入，且藉此抑制 GLI1 轉錄因子活性。RAB23 亦在分化軟骨細胞時調節 GLI1，調節 GLI3 蛋白水解處理，且調節 GLI2 及 GLI3 轉錄因子活性。RAB23 亦在自

噬液泡組裝中起作用，且藉由促進其由然後與溶酶體合併之自噬小體進行之捕獲來介導對病原體(諸如金黃色葡萄球菌(*S.aureus*))之防禦。RAB23可藉由拮抗音蝟因子信號傳導而在中樞神經系統發展中起作用。

【0153】 RAB23 中之突變已與癌症及卡彭特症候群(Carpenter syndrome) 相關，該卡彭特症候群為一種具有體染色體隱性遺傳之多效性病徵，其主要特徵包括顱縫早閉(craniosynostosis)、多併趾(polysyndactyly)、肥胖症及心臟缺陷。(參見例如Jenkins等人Am. J. Hum. Genet. 80(6):1162-70 (2007))。替代性剪接產生多種轉錄變體。

【0154】 人類 RAB23 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_012170.1 中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類 RAB23 核酸序列提供於 GenBank 寄存編號 NM_016277.5 中，其以引用之方式併入本文中。人類 RAB23 之例示性胺基酸序列由 Q9ULC3-1 提供，其以引用之方式併入本文中。

【0155】

黑素皮質素2受體輔助蛋白2 (MRAP2)

黑素皮質素2受體輔助蛋白2 (MRAP2)為調節黑素皮質素受體信號傳導且涉及能量穩態之G蛋白偶聯受體輔助蛋白。已展示所編碼蛋白質與所有已知黑素皮質素受體相互作用且可調節受體運輸及回應於配位體之活化兩者。認為MRAP2藉由增加MC4R之配位體敏感性及MC4R介導之cAMP產生來在控制能量恆定及體重調節中起主要作用。MRAP2亦可充當MC2R之負調節劑(例如，藉由與MRAP競爭結合至MC2R且削弱促皮質素(ACTH)與MC2R之結合)。MRAP2亦可調節其他黑素皮質素受體(MC1R、MC3R及MC5R)之活性。MRAP2已牽涉到啮齒動物中之能量控

制，尤其是經由黑素皮質素-4受體。

【0156】 MRAP2之缺乏已與兒童及成年人之肥胖症(例如，單基因性食慾過盛肥胖症、高血糖症及高血壓)相關。(參見例如Baron等人Nat. Med. 25(11):1733-1738 (2019))。

【0157】 人類 MRAP2 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_051944.1中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類MRAP2核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_138409.4中，其以引用之方式併入本文中。人類MRAP2之例示性胺基酸序列由Q96G30-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0158】

AF4/FMR2 家族成員4 (AFF4)

AF4/FMR2家族成員4 (AFF4)為正轉錄延長因子b (P-TEFb)複合物之組分(超級延伸複合物(super elongation complex ; SEC)之核心組分)，需要該組分以藉由抑制聚合酶在多個沿著DNA之位點處的瞬時暫停來增加RNA聚合酶II轉錄之催化速率。在SEC複合物中，AFF4充當中心骨架，其經由與ELL蛋白質(例如，ELL、ELL2或ELL3)及P-TEFb複合物之直接相互作用募集其他因子。在HIV-1病毒感染之情況下，藉由病毒Tat蛋白質募集SEC複合物以刺激病毒基因表現。

【0159】 已在急性淋巴母細胞性白血病(ALL)中發現涉及ATF4之染色體畸變。AFF4中之錯義突變已與CHOPS症候群相關(C為認知障礙及粗糙相，H為心臟缺陷，O為肥胖症，P為肺受累且S為矮小身材及骨骼發育不良)。(參見例如Izumi等人Nat. Genet. 47(4):338-44 (2015))。

【0160】 人類 AFF4 基因序列提供於 GenBank 寄存編號

NG_030340.1中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類AFF4核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_014423.4中，其以引用之方式併入本文中。人類AFF4之例示性胺基酸序列由Q9UHB7-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0161】

腺苷酸環化酶3 (ADCY3)

腺苷酸環化酶3 (ADCY3)為膜相關酶且催化第二信使環單磷酸腺苷(cAMP)之形成。ADCY3回應於G蛋白信號傳導催化形成信號傳導分子cAMP且經由其在cAMP生物合成中之功能參與由氣味劑受體觸發之信號級聯。ADCY3為氣味劑之感知、正常精子運動及正常雄性生育力所需的。ADCY3亦在回應於高脂飲食而調節胰島素含量及體脂肪積聚中起作用。ADCY3廣泛表現於各種人類組織中且可涉及多種生理及病理生理學代謝過程。已鑑別ADCY3之兩種編碼不同的同功異型物之轉錄變體。

【0162】 ADCY4中之功能缺失突變已與單基因性嚴重肥胖症相關。(參見例如Saeed等人Nat. Genet. 50(2):175-179 (2018))。

【0163】 人類 ADCY3 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NC_000002.12內，其以引用之方式併入本文中。例示性人類ADCY3核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_001320613.2中，其以引用之方式併入本文中。人類ADCY3之例示性胺基酸序列由O60266-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0164】

TUB二分轉錄因子(TUB Bipartite Transcription Factor ; TUB)

TUB二分轉錄因子(TUB)為二分轉錄因子之Tubby家族之成員，其在

來自異三聚體G蛋白偶聯受體之信號轉導中起作用。已判定小鼠中類似蛋白質之晶體結構，其充當回應於磷酸肌醇水解而易位至細胞核之膜結合轉錄調節劑。TUB與含有磷脂醯肌醇4,5-雙磷酸酯之膜結合且已展示在活體外結合DNA。TUB可有助於細胞核中之轉錄調節且可參與體重之下視丘調節。TUB有助於細胞凋亡視網膜色素上皮(RPE)細胞及巨噬細胞之吞噬作用之刺激。已鑑別此基因之兩種編碼獨特的同功異型物之轉錄變體。

【0165】 TUB中之突變已與肥胖症及視網膜營養不良(例如，藉由肥胖症、夜盲病、視力下降及視桿視錐營養不良之電生理特徵表徵)相關。(參見例如Borman等人Hum. Mutat. 35(3):289-93 (2014))。

【0166】 人類TUB基因序列提供於GenBank寄存編號NG_029912.1中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類TUB核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_003320.4中，其以引用之方式併入本文中。人類TUB之例示性胺基酸序列由P50607-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0167】

正介同源盒(*Orthopedia Homeobox ; OTP*)

正介同源盒(OTP)為同源域(HD)家族之成員。HD家族蛋白質為在細胞命運之規範中起關鍵作用之螺旋-轉角-螺旋(helix-turn-helix)轉錄因子。OTP可在腦發育期間起作用，具體而言在下視丘神經內分泌細胞之分化中起作用。亦咸信OTP涉及哺乳動物能量穩態及行為。

【0168】 OTP之破壞已與肥胖症、消瘦(marasmus)、誇休可爾症(Kwashiorkor)及焦慮相關(參見例如Moir等人Mol. Metab. 6(11):1419-1428 (2017))。

【0169】人類 OTP 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NC_000005.10 內，其以引用之方式併入本文中。例示性人類 OTP 核酸序列提供於 GenBank 寄存編號 NM_032109.3 中，其以引用之方式併入本文中。人類 OTP 之例示性胺基酸序列由 Q5XKR4-1 提供，其以引用之方式併入本文中。

【0170】

G 蛋白偶聯受體 101 (*GPR101*)

G 蛋白偶聯受體 101 (*GPR101*) 為具有基本未知的功能之孤兒 G 蛋白偶聯受體。所編碼蛋白質為含有七個跨膜域且經由異三聚體 G 蛋白轉導胞外信號之蛋白質之家族的成員。

【0171】與 *GPR101* 相關之疾病包括垂體腺瘤 2、生長激素分泌及染色體 Xq26.3 重複症候群。神經元 GLP1R 已展示介導利拉魯肽 (*liraglutide*) 之體重及厭食作用，但不需要降糖作用。(參見例如 Sisley 等人 *J. Clin. Invest.* 124(6):2456-63 (2014))。

【0172】人類 *GPR101* 基因序列提供於 GenBank 寄存編號 NG_016367.1 中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類 *GPR101* 核酸序列提供於 GenBank 寄存編號 NM_054021.2 中，其以引用之方式併入本文中。人類 *GPR101* 之例示性胺基酸序列由 Q96P66-1 提供，其以引用之方式併入本文中。

【0173】

T-Box 轉錄因子 3 (*TBX3*)

T-Box 轉錄因子 3 (*TBX3*) 為共用共同 DNA 結合域 T-box 之基因之系統發育保守家族的成員。T-box 基因編碼參與發育過程調節之轉錄因子。

TBX3為轉錄抑制因子且被認為在四足動物前肢之前軸/後軸中起作用。TBX3充當細胞衰老中之PML功能之負調節劑。TBX3亦可在肢體圖案形成中起作用。此基因之替代性剪接產生三種編碼不同的同功異型物之轉錄變體。

【0174】破壞TBX3之DNA結合域的突變已與尺骨-乳腺症候群(Ulnar-mammary syndrome；UMS)(一種影響肢體、頂泌腺、牙齒、毛髮及生殖器發育之多效性病症)相關。(參見例如Bamshad等人Am. J. Hum. Genet. 64(6):1550-62 (1999))。

【0175】人類TBX3基因序列提供於GenBank寄存編號NG_008315.1中，其以引用之方式併入本文中。例示性人類TBX3核酸序列提供於GenBank寄存編號NM_016569.4中，其以引用之方式併入本文中。人類TBX3之例示性胺基酸序列由O15119-1提供，其以引用之方式併入本文中。

【0176】在本文所描述之任何方法之實施例中，該方法包含治療具有下表1中所列出之基因突變之個體。在實施例中，本文所描述之方法包含使用本文所描述之MC4R促效劑治療具有MC4R路徑可促效基因(例如，如表1中所列)中之突變的個體。表1描述例示性基因、對偶基因、轉錄物及蛋白質，但可包括其他基因、對偶基因、轉錄物及蛋白質。

表1：例示性MC4R路徑可促效基因、對偶基因及轉錄物

基因名稱	NCBI參考物(例示性轉錄物)	UniProt參考物(胺基酸)
ARL6	NM_001278293.3	Q9H0F7
RAI1	NM_030665.4	Q7Z5J4-1
SRC1	NM_003743.5	Q15788-1
BBS19	NM_001177701.3	Q9BW83-1
BBS21	NM_177965.4	Q96NL8-1
CEP290	NM_025114.4	O15078-1
IFT74	NM_001099222.2	Q96LB3-1
LZTFL1	NM_020347.4	Q9NQ48-1

MKS1	NM_017777.4	Q9NXB0-1
TRIM32	NM_012210.4	Q13049-1
WDPCP	NM_001042692.3	O95876-1
RPS6KA3	NM_004586.3	P51812-1
HTR2C	NM_001256760.2	P28335-1
KSR2	NM_173598.6	Q6VAB6-1
PROK2	NM_001126128.2	Q9HC23-1
RAB23	NM_016277.5	Q9ULC3-1
MRAP2	NM_138409.4	Q96G30-1
AFF4	NM_014423.4	Q9UHB7-1
ADCY3	NM_001320613.2	O60266-1
TUB	NM_003320.4	P50607-1
OTP	NM_032109.3	Q5XKR4-1
GPR101	NM_054021.2	Q96P66-1
TBX3	NM_016569.4	O15119-1

【0177】

額外MC4R路徑可促效基因

適用於本文所揭示之方法的額外MC4R路徑可促效基因描述如下：

含醯基-CoA結合域7 (ACBD7) (亦稱為BA455B2.2)在臨床前模型中與食物攝取、能量消耗及體重相關。(參見例如Lanfray等人Elife. 15;5:e11742 (2016))。

野鼠色相關神經肽(AGRP) (亦稱為ASIP2)已與暴食及肥胖症相關。(參見例如Carroll等人Clin. Dermatol. 22(4):345-9 (2004))。

細胞黏附分子1 (CADM1) (亦稱為TSLC1或IGSF4)已與肥胖症相關。(參見例如Rathjen等人Nat. Neurosci. 20(8):1096-1103 (2017))。

細胞黏附分子2 (CADM2) (亦稱為IGSF4D)已與肥胖症相關。(參見例如Li等人Hum. Genet. 132(7):793-801 (2013))。

調節古柯鹼(Cocaine)及安非他命(Amphetamine)之轉錄蛋白質(CARTPT) (亦稱為CART)已與肥胖症相關。(參見例如Asnicar等人Endocrinology. 42(10):4394-400 (2001))。

含捲曲螺旋域28B (CCDC28B)已與巴-比二氏症候群相關。(參見例

如Novas等人Sic. Rep. 14;8(1):3019 (2018))。

膽囊收縮素 (CCK) (亦稱為前膽囊收縮素原 (Prepro-Cholecystokinin))已與肥胖症及身體質量指數相關。(參見例如Namjou等人Front. Genet. 3;4:268 (2013))。

大麻素受體1 (CNR1) (亦稱為CNR)已與肥胖症及體脂質量及分佈相關。(參見例如Russo等人J. Endocrinol. Metab. 92(6):2382-6 (2007))。

CREB結合蛋白(CREBBP) (亦稱為RSTS)已與魯-泰二氏症候群 (Rubinstein-Taybi syndrome)相關。(參見例如Stevens等人Am. J. Med. Genet. A. 155A(7):1680-4 (2011))。

CREB3調節因子(CREBRF) (亦稱為C5orf41)已與肥胖症及糖尿病相關。(參見例如Hanson等人Diabetologia. 62(9):1647-1652 (2019))。

Cullin 4B (CUL4B) (亦稱為KIAA0695、MRXHF2、MRXS15、MRXSC及SFM2)已與智力遲鈍X連鎖症候群15 (卡貝薩斯型(Cabezas type))相關。(參見例如Tarpey等人Am. J. Hum. Genet. 80(2):345-52 (2007))。

DNA甲基轉移酶3 α (DNMT3A) (亦稱為HESJAS及TBR5)編碼涉及從頭甲基化之蛋白質。(參見例如Xie S.等人Gene 236(1):87-95 (1999))。

雙特異性酪胺酸磷酸化調節激酶1B (DYRK1B) (亦稱為小腦相關激酶(Minibrain-related kinase))已與腹部肥胖症-代謝症候群3相關。(參見例如Keramati等人N. Engl. J. Med. 15;370(20):1909-1919 (2014))。

外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1 (ENPP1) (亦稱為NPPS、M6S1及PDNP1)已與肥胖症相關。(參見例如Valli-Jaakola等人Obesity. 16(9):2113-9 (2008))。

E1A結合蛋白P300 (EP300) (亦稱為組蛋白乙醯轉移酶P300)已與魯-泰二氏症候群相關。(參見例如Stevens等人Am. J. Med. Genet. A. 155A(7):1680-4 (2011))。

FMRP轉譯調節劑1 (FMR1) (亦稱為POF1及POF)已與X脆折症候群(Fragile X Syndrome)相關。(參見例如Raspa等人Am. J. Intellect. Devv. Disabil. 115(6):482-95 (2010))。

FTO α -酮戊二酸酯依賴性雙加氧酶(FTO) (亦稱為FTO α -酮戊二酸酯依賴性雙加氧酶)已與肥胖症相關性狀，包括身體質量指數、臀圍及重量相關。(參見例如Scuteri等人PLoS. Genet. 3(7):e115 (2007))。

胃 饑 餓 素 及 肥 胖 抑 制 素 前 肽 原 (Ghrelin and Obestatin Prepropeptide ; GHRL) (亦稱為前食慾原調節激素(Prepro-Appetite Regulatory Hormone))已與肥胖症相關。(參見例如J. Clin. Endocrinol. Metab. 87(8):4005-8 (2002))。

抑胃多肽受體(Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor ; GIPR) (亦稱為GIP-R及PGQTL2)已與肥胖症中之身體質量指數及能量攝入及消耗路徑相關。(參見例如Turcot等人Nat. Genet. 50(1):26-41 (2018))。

升糖素樣肽1受體(GLP1R) (亦稱為GLP-1)已與食物攝取及體重調節相關。(參見例如Sisley等人J. Clin. Invest. 124(6):2456-63 (2014))。

肌醇多磷酸-5-磷酸酶E (INPP5E) (亦稱為JBTS1)已與朱伯特症候群及MORM症候群(一種藉由智力遲鈍、軀幹肥胖症、視網膜營養不良及小陰莖(micropenis)表徵之體染色體隱性先天性病症)相關。(參見例如Jacoby等人Nat. Genet. 41(9):1027-31 (2009))。

胰島素(INS) (亦稱為IDDM2及IDDM1)已與身體質量指數及肥胖症

相關。(參見例如 Antúnez-Ortiz 等人 *Biomed. Res. Int.* 2017:2432957 (2017))。

胰島素誘導基因2 (INSIG2) (亦稱為胰島素誘導蛋白質2)已與兒童中之脂質合成及肥胖症之回饋控制相關。(參見例如 Kaulfers 等人 *PLoS One* 10(1):e0116340 (2015))。

胰島素受體受質1 (IRS1) (亦稱為HIRS-1)已與肥胖症、II型糖尿病及對胰島素抗性之敏感性相關。(參見例如 Clausen 等人 *Lancet.* 346(8972):397-402 (1995))。

胰島素受體受質4 (IRS4) (亦稱為Pp160、CHNG9、PY160及Py160)已與肥胖症、高血糖症及胰島素抗性相關。(參見例如 Sadagurski 等人 *Mol. Metab.* 23;3(1):55-63 (2013))。

胰島素基因強化子蛋白質(ISL1) (亦稱為Islet-1及Isl-1)為轉錄因子之 LIM/同源域家族之成員，且此基因中之突變尤其與成年型糖尿病 (maturity-onset diabetes) 相關。(參見例如 Tanizawa Y 等人 *Diabetes* (1994))。

甲基-CpG結合蛋白2 (MeCP2) (亦稱為AUTSX3、MRXS13、MRX16、RTS及RTT)編碼與雷特症候群(Rett syndrome) (一種進行性神經發育障礙)之發作有關之核蛋白。Amir, R.E.等人 *Nat Genet* 23(2):185-8 (1999)。

神經纖毛蛋白1 (NRP1) (亦稱為CD304及BDCA4)編碼涉及控制細胞遷移之信號傳導路徑的兩種神經纖毛蛋白中之一者。NRP1與大腦動脈病、體染色體顯性及神經瘤相關。(參見例如 Soker, S.等人 *Cell* 92(6):735-745)。

神經纖毛蛋白2 (NRP2) (亦稱為NPN2、NP2及PRO2714)可在心血管發育、軸突引導及腫瘤發生中起作用。(參見例如Chen, H.等人Neuron 19(3):547-549 (1997))。

已發現 RPGRIP1L 樣 (RPGRIP1L) (亦稱為 FTM、PPP1R134、CORS3、MKS5、JBTS7及KIAA1005)與腎胱胺酸-4相互作用。此基因中之缺陷已與朱伯特症候群7型及梅克爾症候群5型相關(Nagase, T等人DNA Res 6(1):63-70 (1999))。

叢蛋白A1 (PLXNA1) (亦稱為NOV及PLXN1)與遺傳性先天性面部輕癱(hereditary congenital facial paresis)及腎消耗病4相關。(參見例如 Maestrini, E.等人Proc Natl Acad Sci USA 93(2):674-678 (1996))。

叢蛋白A2 (PLXNA2) (亦稱為OCT、KIAA0463及FLJ11751)為威信與來自信號蛋白-3A及信號蛋白-3B之信號轉導有關的叢蛋白-A家族成員。(參見例如 also Coric, V.等人Depress Anxiety 27(5):417-425 (2010))。

叢蛋白A3 (PLXNA3) (亦稱為XAP-6)涉及細胞骨架重塑及細胞凋亡。此基因已展示為在發育神經系統中之軸突路徑搜尋中至關重要且與腫瘤進展相關。(參見例如 Maestrini, L.等人Proc Natl Acad Sci USA 93(2):674-678 (1996))。

叢蛋白A4 (PLXNA4) (亦稱為FAYV2820、KIAA1550及PRO34003)與各種特定言之涉及信號蛋白-3A及信號蛋白-3B之信號轉導路徑相關。(參見例如 Imboden, M. J Allergy Clin Immunol 129(5):1218-1228 (2012))。

含鉀通道四聚域15 (KCTD15) (亦稱為含BTB/POZ域之蛋白質

KCTD15)已與兒童之身體質量指數及肥胖症相關。(參見例如Zhao等人Obesity 17(12):2254-7 (2009))。

激酶D相互作用受質220 (KIDINS220) (亦稱為ARMS、KIAA1250及SINO)已與痙攣性截癱、智能障礙、眼球震顫及肥胖症相關。(參見例如Josifova等人Hum. Mol. Genet. 25(11):2158-2167 (2016))。

黑色素濃集激素受體1 (MCHR1) (亦稱為GPR24)已與食物攝取及體重之調節相關。(參見例如Marsh等人Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 5;99(5):3240-5 (2002))。

甲硫胺酸亞砷還原酶A (MSRA) (亦稱為PMSR)已與兒童之若干肥胖症相關性狀相關。(參見例如Albuquerque等人J. Hum. Genet. 59(6):307-13 (2014))。

抑蛋白(Necdin) MAGE家族成員(NDN) (亦稱為PWCR)已與普-威二氏症候群(Prader-Willi syndrome)相關。(參見例如Jay等人Nat. Genet. 17(3):357-61 (1997))。

神經元生長調節劑1 (NEGR1) (亦稱為神經抑制素(Neurotractin)、IGLON4、DMML2433、KILON及Ntra)已與身體質量指數相關。(參見例如Zhao等人Obesity. 17(12):2254-7 (2009))。

神經連接蛋白2 (NLGN2) (亦稱為KIAA1366)已與焦慮、自閉症、智能障礙、暴食及肥胖症相關。(參見例如Am. J. Med. Genet. A. 173(1):213-216 (2017))。

神經肽Y (NPY) (亦稱為PYY4)已與肥胖症相關。(參見例如van Rossum等人Int. J. Obes. 30(10):1522-8 (2006))。

核受體子族0組B成員2 (NR0B2) (亦稱為SHP1)已與輕度及早發型肥

胖症相關。(參見例如Nishigori等人PNAS. 16;98(2):575-80 (2001))。

神經營養受體酪胺酸激酶2 (NTRK2) (亦稱為Trk-B)已與嚴重肥胖症及發育遲緩(例如，NTRK2缺乏肥胖症)相關。(參見例如Yeo等人Nat. Neurosci. 7(11):1187-9 (2004))。

類鴉片受體Mu 1 (OPRM1) (亦稱為MOR1、MOP、LMOR、OPRM及HMOP)已與代謝及MC4R路徑相關(參見例如Olszewski等人Neuroreport 12(8):1727-1730 (2001))。

中心粒周蛋白(Pericentrin) (PCNT) (亦稱為粒周蛋白B (Kendrin)及PCNT2)已與馬耶夫斯基骨發育不良原始侏儒症II型(Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II)相關。(參見例如Rauch等人Science. 8;319(5864):816-9 (2008))。

普列克底物蛋白同源域相互作用蛋白質(Pleckstrin Homology Domain Interacting Protein；PHIP)亦稱為WDR11、Ndrp、DCAF14、BRWD2。(參見例如Webster等人Cold Spring Harb Mol Case Stud 2(6):a001172 (2016))。

前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/克新2型(PCSK2) (亦稱為NEC2)已與葡萄糖穩態、食物攝取、最終體重相關。(參見例如Anini等人Int. J. Obes. 34(11):1599-607 (2010))。

PHD指蛋白6 (PHF6) (亦稱為BFLS及BORJ)已與伯-佛-萊氏症候群(Börjeson-Forssman-Lehman syndrome)相關，該伯-佛-萊氏症候群為藉由以下表徵之症候群：中度至重度之智力遲鈍、癲癇、性腺低能症、代謝減退(hypometabolism)、伴有明顯男性女乳症之肥胖症、面部皮下組織之腫脹、狹窄的臉裂及大但未變形之耳朵。(參見例如Lower等人Nat. Genet.

32(4):661-5 (2002))。

前黑色素濃縮激素(PMCH) (亦稱為MCH及PpMCH)已與食物攝取及體重之調節相關。(參見例如 Shimada 等人 Nature. 396(6712):670-4 (1998))。

過氧化體增殖物活化受體 γ (PPARG) (亦稱為NR1C3、PPARG1、PPARG2、CMT1及GLM1)已與兒童及青少年之肥胖症相關。(參見例如 Ochoa等人 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 28 增刊3:S37-41 (2004))。

肽YY (PYY) (亦稱為酪酪肽(Peptide Tyrosine Tyrosine))已與食物攝取之調節及肥胖症相關。(參見例如 Ahituv 等人 Hum. Mol. Genet. 15(3):387-91 (2006))。

多配體蛋白聚糖3 (SDC3) (亦稱為SDCN)已與能量平衡、肥胖症、身體質量指數及LHDL膽固醇相關。(參見例如 Chang等人 Int. J. Endocrinol. 30;2018:9282598 (2018))。

SEC16同源物B內質網輸出因子(SEC16B) (亦稱為LZTR2)已與身體質量指數相關。(參見例如 Felix等人 Hum. Mol. Genet. 15;25(2):389-403 (2016))。

溶質載體家族6成員14 (SLC6A14) (亦稱為BMIQ11)已與身體質量指數及肥胖症相關。(參見例如 Suviolahti等人 J. Clin. Invest. 112(11):1762-72 (2003))。

小核核糖核蛋白多肽N (SNRPN) (亦稱為PWCR)已與普-威二氏症候群相關。(參見例如 Kuslich等人 Am. J. Hum. Genet. 64(1):70-6 (1999))。

甲狀腺激素受體 β (THRB) (亦稱為ERBA2及PRTH)已與食物攝取及體重之調節相關。(參見例如 Amorim等人 J. Endocrinol. 203(2):291-9

(2009))。

瞬時受體電位陽離子通道子族C成員5 (TRPC5)亦稱為PPP1R159、TRP-5、HTRP5。(參見例如Sossey-Alaoui, K等人Genomics 60(3):330-3340 (1999))。

跨膜蛋白18 (TMEM18) (亦稱為LncND)已與身體質量指數及體重調節相關。(參見例如Willer等人Nat. Genet. 41(1):25-34 (2009))。

跨膜蛋白67 (TMEM67) (亦稱為MKS3)已與巴-比二氏症候群相關。(參見例如Leitch等人Nat. Genet. 40(4):443-8 (2008))。

運輸蛋白質粒子複合物9 (TRAPPC9) (亦稱為NIBP)已與智力遲鈍、體染色體隱性13相關。(參見例如Marangi等人Eur. J. Hum. Genet. 21(2):229-32 (2013))。

解偶聯蛋白1 (UCP1) (亦稱為產熱蛋白(thermogenin)、SLC25A7及UCP)已與肥胖症相關。(參見例如Ramos等人BMC Med. Genet. 7;13:101 (2012))。

解偶聯蛋白3 (UCP3) (亦稱為SLC25A9)已與代謝燃料分配及肥胖症相關。(參見例如Argyropoulos等人J. Clin. Invest. 1;102(7):1345-51 (1998))。

液泡蛋白分選13同源物B (VPS13B) (亦稱為CHS1及COH1)已與科恩症候群(Cohen syndrome)相關，該科恩症候群為一種臨床表現具有可變性之常染色體隱性遺傳病，其特徵為智力遲鈍、產後小頭畸形、面部畸形、色素性視網膜病(pigmentary retinopathy)、近視及間歇性嗜中性球減少症。(參見例如Seifert等人J. Med. Genet. 43(5):e22 (2006))。

【0178】 在一實施例中，MC4R路徑可促效基因包含POMC、

PCSK1、LEPR、LEP、SDCCAG8、SH2B1、CPE、ALMS1、BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS6、BBS7、BBS8、BBS9、BBS10、BBS12、BBS18、BBS20、GNAS、MC3R、NHLH2、SIM1、BDNF、NTRK2、MAGEL2或16p11.2缺失。

【0179】

病症

本發明之特徵在於用於治療患有與MC4R路徑可促效基因有關之疾病、病症或病狀之個體的方法。在一實施例中，該疾病、病症或病狀之特徵在於MC4R路徑可促效基因中之突變(例如，取代突變、缺失突變或多形現象)。在實施例中，方法包含向個體投與MC4R促效劑或本文所描述之組合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)中任一者之化合物(例如，如本文中所描述)或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，MC4R促效劑為司美諾肽(亦即，Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140))。

【0180】 在實施例中，MC4R促效劑(例如，本文所描述之MC4R促效劑，例如司美諾肽)用於治療由MC4R路徑可促效基因缺乏所引起之遺傳病症，其中MC4R路徑可促效基因係選自ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、CREBRF、CUL4B、DYRK1B、ENPP1、EP300、FMR1、FTO、

GHRL、GIPR、GLP1R、INPP5E、INS、INSIG2、IRS1、IRS4、KCTD15、KIDINS220、MCHR1、MSRA、NDN、NEGR1、NLGN2、NPY、NR0B2、NTRK2、PCNT、PCSK2、PHF6、PMCH、PPARG、PYY、SDC3、SEC16B、SLC6A14、SNRPN、THRB、TMEM18、TMEM67、TRAPPC9、UCP1、UCP3、VPS13B、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、DNMT3A、RPGRIP1L、ISL1或MeCP2。在實施例中，MC4R促效劑(例如，本文所描述之MC4R促效劑，例如司美諾肽)用於治療由MC4R路徑可促效基因缺乏所引起之遺傳病症，其中MC4R路徑可促效基因係選自ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、CREBRF、CUL4B、DYRK1B、ENPP1、EP300、FMR1、FTO、GHRL、GIPR、GLP1R、INPP5E、INS、INSIG2、IRS1、IRS4、KCTD15、KIDINS220、MCHR1、MSRA、NDN、NEGR1、NLGN2、NPY、NR0B2、NTRK2、PCNT、PCSK2、PHF6、PMCH、PPARG、PYY、SDC3、SEC16B、SLC6A14、SNRPN、THRB、TMEM18、TMEM67、TRAPPC9、UCP1、UCP3、VPS13B、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、DNMT3A、RPGRIP1L、ISL1、TRPC5、PHIP或MeCP2。

【0181】 在實施例中，遺傳病症與肥胖症(例如，嚴重肥胖症)及/或暴食相關。在實施例中，遺傳病症為BBS。在一些實施例中，遺傳病症為阿爾斯特雷姆症候群(*Alström syndrome*)。在實施例中，遺傳病症為史-馬二氏症候群。在實施例中，遺傳病症為下視丘肥胖症。

【0182】

巴-比二氏症候群(*BBS*)

在實施例中，本文所描述之MC4R促效劑用於治療巴-比二氏症候群(*BBS*)。BBS為遺傳異質病症。BBS為勞-蒙-畢氏症候群之形式，且其特徵在於肥胖症、視網膜病、學習失能、多指(趾)症及性腺機能減退。參見例如Green等人*New Engl. J. Med.* 321(1989):1002-9。在不希望受理論束縛之情況下，咸信BBS之特徵在於20個基因(*BBS1*至*BBS20*)中之一或多者的一或多個突變。大部分BBS基因編碼被認為對纖毛之功能、形成及穩定性至關重要之蛋白質。咸信八種BBS蛋白質(*BBS1*、*BBS2*、*BBS4*、*BBS5*、*BBS7*、*BBS8*、*BBS9*及*BBS18*)形成稱為BBSome之複合物，其介導向纖毛膜之運輸。咸信BBS6、BBS10及BBS12與II族伴侶蛋白之CCT/TRiC家族形成複合物。

【0183】 認為BBS基因中之突變導致缺陷性纖毛(例如，神經元纖毛)，或纖毛調節功能異常。咸信纖毛功能異常造成受損之瘦素信號傳導及高瘦體素血症。能量穩態及肥胖症相關病症中之初級纖毛及纖毛蛋白質之作用描述於例如Gupta等人*J. Endocrinol.* 203(2009):327-36；及Oh等人*Cell Metab.* 21.1(2015):21-31中。已發現患有BBS之患者患有暗示瘦素抗性之高瘦體素血症，其中BBS患者中之三酸甘油酯、瘦素、舒張性BP-Z及腹內脂肪量顯著大於對照。參見例如Feuillan等人*J. Clin. Endocrinol.*

Metab. 96.3(2011)。舉例而言，認為BBS突變小鼠之肥胖症由瘦素抗性及其瘦素受體運輸缺陷所引起。參見例如Berbari等人Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110.19(2013):7796-7801。BBS2、BB4及BB6突變小鼠已顯示為高瘦體素血症，且未能回應於瘦素減少其食物攝取。參見例如Berbari等人Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110.19(2013):7796-7801。

【0184】

阿爾斯特雷姆症候群

阿爾斯特雷姆症候群(ALMS)為體染色體隱性疾病，其具有包括嚴重肥胖症、高胰島素血症及葡萄糖代謝改變之臨床症狀，該葡萄糖代謝改變可導致患病個體在幼年時出現2型糖尿病。ALMS由ALMS1 (已映射至染色體2p13之基因)之突變所引起。

【0185】 威信，自早發型肥胖症朝向空腹葡萄糖異常或葡萄糖耐量異常及明顯糖尿病之進展主要由於 β -細胞胰島素分泌之逐步損壞而非胰島素抗性隨著年齡增長之更進一步惡化，甚至在重量減輕的存在下發生(Bettini等人Pediatr. Diabetes 13:59-67, 2012)。

【0186】

普威二氏症候群(PWS)

普威二氏症候群(PWS)為一種罕見的遺傳疾病，在美國，其發病率範圍介於大致8,000名患者中之一者至25,000名患者中之一者。PWS之標誌為嚴重暴食(進食之主要生理驅動)，產生嚴重肥胖症及其他併發症。肥胖症為對PWS患者之最大健康威脅中之一者，且暴食削弱PWS患者獨立生活之能力，需要昂貴且恆定的監督以預防飲食過量。在不監督之情況下，此等患者有可能由於氣哽、胃破裂或由病態肥胖症引起之併發症而過

早死亡。目前，不存在用於肥胖症及與PWS相關之暴食的批准治療。PWS之症狀包括伴有發育不良之嬰兒低張症、快速體重增加及兒童期間之飲食過量，以及智能障礙、發育遲緩、身材矮小、性腺低能症。PWS之診斷標準描述於例如Holm等人Pediatrics 91(1993):398-402中。

【0187】 咸信，PWS背後之遺傳學涉及人類中之染色體15上，特定言之在15q11-q13處之若干基因的功能缺失。參見例如Schaaf等人Nat. Genet. 45.11(2013):1405-09。在不希望受理論束縛之情況下，咸信本文所描述之MC4R促效劑(例如司美諾肽)可藉由繞過缺陷性POMC神經元且活化路徑阻斷下方之MC4路徑來重建PWS個體中之重量及食慾控制。舉例而言，本文所描述之黑素皮質素受體促效劑(例如司美諾肽)可充當MSH之替代療法。

【0188】

史-馬二氏症候群

史-馬二氏症候群為神經行為病症，其特徵為生理、行為及發育特徵之可識別模式。疾病之常見特徵包括低張症、粗大運動及精細運動技能不佳、嬰兒期之進食問題、言語延緩、發育延緩、智能障礙、脊柱側凸、短手指及腳趾、視力問題、中耳異常、睡眠障礙、聽覺損傷、對疼痛之敏感性降低及便秘。其為一種罕見病症，在每15,000至25,000名個體之間出現1名。史-馬二氏症候群由基因RA11中之突變，特定言之染色體區17p11.2上之突變所引起。雖然史-馬二氏症候群疾病為遺傳的，但其通常並非為家族性的，且通常並非自任一親本遺傳(參見例如Falco等人Appl Clin Genet (2017) 10:85-94)。

【0189】

下視丘肥胖症

下視丘肥胖症為由對下視丘之物理或遺傳性損傷所引起之肥胖症之形式，引起諸如不可控制的饑餓、快速及/或過度體重增加及低代謝速率之症狀。此病狀之病因包括腫瘤之存在、腦腫脹、頭部創傷、放射療法、腦手術或某些基因突變之存在。舉例而言，下視丘肥胖症可由顱咽管瘤(一種罕見的非癌性腫瘤)所引起。移除此腫瘤可引起對下視丘之損傷，產生下視丘肥胖症之症狀。LEP、LEPR、POMC、MC4R及CART基因中之基因突變亦可引起此疾病(參見例如Kim等人Ann Pediatr Endocrinol Metab (2013) 18(4): 161-167)。下視丘肥胖症亦與 α -MSH含量減少有關(參見例如Roth等人Metabol Clin Exper (2010) 59:186-194)。

【0190】可藉由投與MC4R促效劑或本文所描述之組合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)中任一者之化合物(例如，如本文中所描述)或其醫藥學上可接受之鹽治療的額外疾病、病症或病狀包括5p3微重複症候群(microduplication syndrome)、安格爾曼氏症候群(Angelman syndrome)、查勞二氏症候群(Chudley Lowry syndrome)、狄蘭吉氏症候群(Cornelia de Lange syndrome)、萊倫症候群(Laron syndrome)、克萊弗斯特症候群(Kleefstra syndrome)/9q34.3、卡-馬-科氏症候群(Camera-Marugo-Cohen syndrome)、克拉克與巴雷策XLMR症候群(Clark and Baraitser XLMR syndrome)、迪喬治氏症候群(DiGeorge syndrome)、顎心面症候群(velocardiofacial syndrome)、異常面容症候群(conotruncal anomaly face syndrome)、22q11.2缺失症候群、伴有下視丘功能障礙之速發型肥胖症(rapid onset obesity with hypothalamic dysfunction; ROHHAD)、伴有下

視丘功能障礙之速發型肥胖症、換氣不足、自主失調及神經脊腫瘤(ROHHAD NET)、沙氏XLMR症候群(Shashi XLMR syndrome)、智力遲鈍、癲癇發作、性腺低能症及性腺機能減退、小頭畸形、肥胖症(MEHMO)症候群、伴有眼睛及皮膚異常之下頷凸頷畸形(MOMES)症候群及MOMO症候群。可藉由投與MC4R促效劑，例如本文所描述之MC4R促效劑治療之額外疾病、病症或病狀包括概述於Kaur等人(2017) Obesity Reviews 18:603-634中之彼等。

【0191】

結果

在實施例中，本文所描述之方法引起一或多個結果，包括例如相對於對照，個體的重量(例如，體重)減輕、饑餓水準降低、能量消耗(例如，靜態能量消耗)無可偵測的降低、能量消耗(例如，靜態能量消耗)增加、每日/每週/每月食物攝取減少、腰圍減小、血壓無可偵測的增加或血壓降低。

【0192】 在實施例中，對照為在投與MC4R促效劑(用其治療)之前對個體之參數之量測。在實施例中，對照為預定值，例如平均肥胖人類群體(例如，具有與個體類似之年齡及性別)中之參數的值；或在先前時間點(例如，在例如醫師、醫療機構或實驗室之先前問診時)個體中所量測之參數的值。

【0193】 在實施例中，在用MC4R促效劑開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間，量測個體中之結果(例如，既定參數減少、增加、無可偵測的減少或無可偵測的增加)。在其他實施例中，在治療過程期間經一段時間(例如，經1至2週、2至4週、4至6週、6至8

週、8至12週或12至16週之時段)量測個體之結果(例如，既定參數減少、增加、無可偵測的減少或無可偵測的增加)。

【0194】 在實施例中，相較於對照(例如，個體在治療前之重量或預定值，例如具有與不經受治療性干預之個體類似的年齡及性別之肥胖人類群體之平均重量，或在先前量測時，例如在先前問診時個體之重量)，本文所描述之方法引起個體之重量(例如，體重)減輕。在實施例中，減少在1週治療之後為約1 kg至3 kg，在2週治療之後為約1 kg至6 kg，在4週治療之後為約2 kg至12 kg，在8週治療之後為約4 kg至24 kg或在16週治療之後為約8 kg至48 kg。在實施例中，例如在1至2週治療或更長時間、2至4週治療或更長時間、4至8週治療或更長時間、8至16週治療或16至32週治療或更長時間的時段內，減少的損失速率為約1至2公斤/週，例如約2公斤/週。

【0195】 重量(例如體重)之量測可使用此項技術中之標準方法執行。

【0196】 在實施例中，相較於對照(例如，個體在治療前之饑餓水準或預定饑餓水準，例如具有與個體類似的年齡及性別之肥胖人類群體之平均饑餓水準，或個體在先前量測時，例如在先前問診時之饑餓水準)，本文所描述之方法引起個體之饑餓水準降低。在實施例中，本文所描述之方法引起個體之饑餓的消除。

【0197】 在實施例中，饑餓係藉由量表，諸如李克特饑餓量表量測，其範圍介於0至10且描述於本文中。在實施例中，相較於對照(例如，個體在治療前之饑餓水準或預定饑餓水準，例如具有與個體類似的年齡及性別之肥胖人類群體之平均饑餓水準，或個體在先前量測時，例如在先前

問診時之饑餓水準)，本文所描述之方法引起個體之饑餓得分降低。在實施例中，相較於對照(例如，個體在治療前之饑餓水準或預定饑餓水準，例如具有與個體類似的年齡及性別之肥胖人類群體之平均饑餓水準，或個體在先前量測時，例如在先前問診時之饑餓水準)，本文所描述之方法在李克特饑餓量表上產生較低得分，例如降低至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分之得分。在實施例中，本文所描述之方法使得在治療之後李克特饑餓量表上之得分為0。

【0198】 在實施例中，在1至2週治療或更長時間、2至4週治療或更長時間、4至8週治療或更長時間或8至16週治療或更長時間之後，量測到/觀測到饑餓水準降低。

【0199】 REE為個體之基礎代謝速率之量度且可使用諸如描述於Chen等人J. Clin. Endocrinol. Metab. 100.4(2015):1639-45中之彼等的方法測定。在實施例中，可藉由在治療之後某一時間(例如，在3、4、5、6、7天或1、2、3、4週或更多週之後)將個體置於全室間接熱量計(whole-room indirect calorimeter) (亦稱為代謝室)中測定REE。在實施例中，在30分鐘量測週期中量測REE，且在一些情況下，由來自若干30分鐘週期之REE值取得平均值，產生平均REE。在實施例中，可在10-12小時禁食時段之後在熱中性(例如，約25°C)下測定REE，其中個體在無心理或身體應激壓力之情況下清醒。在實施例中，REE係以每單位時間之能量單位(例如，kcal/h或千卡/天)量測。在實施例中，REE係相對於個體之公斤淨體重(例如，REE/公斤淨體重)量測，例如如實例中所描述。

【0200】 在實施例中，相較於對照REE (例如，個體在治療之前的REE或預定REE，例如具有與個體類似的年齡及性別之肥胖人類群體且標

準化為重量的平均REE，或個體在先前量測，例如先前問診時之REE)，本文所描述之方法在每小時、每日(例如，以24小時計)、每週(例如，以7天計)或每月(例如，以30天計)時段內引起個體之能量消耗(例如，靜態能量消耗(REE))沒有變化或沒有減少，例如如在3、4、5、6、7天或1、2、3、4週或更多週治療之後所量測。

【0201】 在實施例中，相較於對照REE (例如，個體在治療之前的REE或預定REE，例如具有與個體類似的年齡及性別之肥胖人類群體之平均REE，或個體在先前量測，例如先前問診時之REE)，本文所描述之方法在每小時、每日(例如，以24小時計)、每週(例如，以7天計)或每月(例如，以30天計)時段內引起個體之每公斤淨體重的能量消耗(例如，靜態能量消耗(REE))無可偵測的變化或無可偵測的降低，例如如在3、4、5、6、7天或1、2、3、4週或更多週治療之後所量測。

【0202】 在實施例中，相較於對照REE (例如，個體在治療之前的REE或預定REE，例如具有與個體類似的年齡及性別之肥胖人類群體且標準化為重量的平均REE，或個體在先前量測，例如先前問診時之REE)，本文所描述之方法在每小時、每日(例如，以24小時計)、每週(例如，以7天計)或每月(例如，以30天計)時段內引起個體之能量消耗(例如，靜態能量消耗(REE))增加，例如如在3、4、5、6、7天或1、2、3、4週或更多週治療之後所量測。

【0203】 在實施例中，個體之REE增加為至少20千卡/天(例如，至少20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150千卡/天或更多)，例如如在3、4、5、6、7天或1、2、3、4週或更多週治療之後所量測。

【0204】 在實施例中，相較於個體在治療之前的REE，個體之REE增加為至少2%（例如，至少2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%或更多），例如如在3、4、5、6、7天或1、2、3、4週或更多週治療之後所量測。

【0205】 在實施例中，例如對於成年個體，個體(例如，成年個體)在用MC4R促效劑治療後(例如，在3、4、5、6、7天或1、2、3、4週或更多週治療之後)的REE為至少1800千卡/天(例如，至少1800、1825、1850、1875、1900、1925、1950、1975、2000、2025、2050、2100、2150、2200、2250、2300、2400千卡/天或更多)。在實施例中，例如對於兒科患者，個體(例如，兒科個體)在用MC4R促效劑治療後(例如，在3、4、5、6、7天或1、2、3、4週或更多週治療之後)的REE為至少200千卡/天(例如，至少200、225、250、275、300、325、350、375、400、450、500千卡/天或更多)。

【0206】 在實施例中，相較於對照(例如，個體在治療之前的食物攝取或預定的食物攝取水準，例如平均人類肥胖群體之食物攝取或在先前量測時，例如在先前問診時個體之食物攝取)，本文所描述之方法引起個體之食物攝取減少，例如其中食物攝取量測為每日食物攝取或在24小時或一週之時段內的食物攝取。在實施例中，例如對於成年個體，例如對於每日食物攝取或在24小時或一週或30天的時段內或經更長時間段之食物攝取，減少為至少100千卡，例如至少100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、1000千卡或更多。在實施例中，例如在約1歲之兒科個體中在用MC4R促效劑(例如，司美諾肽)治療之後，平均食物攝取可自等

於或高於約100千卡/公斤/天之基線降低至約90、80、70、60、50、40、30、20或10千卡/公斤/天或更低。在實施例中，例如在處於青春期末期之兒科個體中在用MC4R促效劑(例如，司美諾肽)治療之後，平均食物攝取可自等於或高於約40千卡/公斤/天之基線降低至約35、30、20或10千卡/公斤/天或更低。

【0207】 食物攝取可藉由標準方法測定，例如如Rutishauser. Pub. Health Nutr. 8.7A(2005):1100-07中所描述。

【0208】 在實施例中，相較於對照(例如，個體在治療之前的腰圍或個體在先前量測，例如先前問診時之腰圍)，本文所描述之方法引起個體之腰圍減小，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【0209】 在實施例中，相較於對照(例如，個體在治療之前的腰圍或預定腰圍，例如具有類似年齡及性別之平均肥胖人類群體的腰圍或個體在先前量測，例如先前問診時之腰圍)，個體(例如，成年個體)之腰圍的減小為至少2 cm (例如，至少2、3、4、5、6、7、8、9、10 cm或更多)，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【0210】 在實施例中，使用標準方法量測腰圍。在實施例中，腰圍為圍繞個體之中間部分，例如圍繞個體之腹部的最大周長。在其他實施例中，圍繞自然腰部(例如，在最低肋骨和髖骨頂部之間)、臍部或在中間部分的最窄點處量測腰圍。

【0211】 在實施例中，相較於對照血壓(例如，個體在治療之前的血壓或預定血壓，例如具有類似年齡及性別之平均肥胖人類群體的血壓或個體在先前量測，例如先前問診時之血壓)，本文所描述之方法引起個體之

血壓(例如，舒張及/或收縮血壓)無可偵測的增加，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【0212】 在實施例中，相較於對照血壓(例如，個體在治療之前的血壓或預定血壓，例如具有類似年齡及性別之平均肥胖人類群體的血壓或個體在先前量測，例如先前問診時之血壓)，本文所描述之方法引起個體之血壓(例如，舒張及/或收縮血壓)降低，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【0213】 在實施例中，相較於個體在治療之前的血壓，血壓(例如收縮血壓)之降低為至少3 mmHg (例如，至少3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg或更多)，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【0214】 在實施例中，相較於個體在治療之前的血壓，血壓(例如舒張血壓)之降低為至少4 mmHg (例如，至少4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg或更多)，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【0215】 在實施例中，本文所描述之方法不會對心跳速率或血壓產生不良影響。

【0216】

患者選擇

根據本文所描述之任何方法，在某些實施例中，個體例如在投與本文所描述之MC4R促效劑之前，例如在MC4R促效劑開處時，或在第一次投與MC4R促效劑時為肥胖的。在實施例中，例如在投與本文所描述之MC4R促效劑之前，例如在MC4R促效劑開處時或在第一次投與MC4R促

效劑時，個體為嚴重肥胖兒科或成年患者。在實施例中，個體例如在投與本文所描述之MC4R促效劑之前，例如在MC4R促效劑開處時或在第一次投與MC4R促效劑時為食慾過盛的。

【0217】在實施例中，在投與MC4R促效劑之前，例如在MC4R促效劑開處時或在第一次投與時，個體(例如，成年個體)之身體質量指數(BMI)大於25 kg/m²或30 kg/m² (例如，≥25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50 kg/m²或更大)。

【0218】在實施例中，在投與MC4R促效劑之前，例如在MC4R促效劑開處時或在第一次投與時，個體(例如，兒科個體)之身體質量指數(BMI)高於85至95百分位數。

【0219】在實施例中，例如在投與MC4R促效劑之前，例如在MC4R促效劑開處時或在第一次投與時，個體之體重為至少約5 kg，例如至少約5 kg、10 kg、20 kg、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220 kg或更大。在實施例中，例如在投與MC4R促效劑之前，例如在MC4R促效劑開處時或在第一次投與時，個體之體重為至少20 kg、至少60 kg或至少100 kg。

【0220】在實施例中，個體已在胃腸道系統中接受干預。舉例而言，個體可接受膽囊手術、腸道手術、胃手術(例如，肥胖症治療手術)或其他存活程序。在一實施例中，個體已接受胃旁路手術。在一實施例中，個體已接受引起對能夠一次性保存或處理之食物之總量之限制的手術，例如，胃、小腸、大腸或結腸。

【0221】 在實施例中，個體為成年人，例如18歲或更大，例如18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70或更年長。

【0222】 在實施例中，個體為兒科個體，例如小於18歲或更小(例如，18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1歲或更小)。

【0223】 在實施例中，個體具有或經鑑別為具有MC4R路徑可促效基因中之缺陷(例如，遺傳缺陷)或突變。在實施例中，個體具有或經鑑別為具有選自n個以下之基因的突變：ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、CREBRF、CUL4B、DYRK1B、ENPP1、EP300、FMR1、FTO、GHRL、GIPR、GLP1R、INPP5E、INS、INSIG2、IRS1、IRS4、KCTD15、KIDINS220、MCHR1、MSRA、NDN、NEGR1、NLGN2、NPY、NR0B2、NTRK2、PCNT、PCSK2、PHF6、PMCH、PPARG、PYY、SDC3、SEC16B、SLC6A14、SNRPN、THRB、TMEM18、TMEM67、TRAPPC9、UCP1、UCP3、VPS13B、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、DNMT3A、RPGRIP1L、ISL1 或

MeCP2基因。在實施例中，個體患有與表1中之基因相關之疾病或病症。在實施例中，個體具有或經鑑別為具有表1中之一或多個基因之功能缺失突變。

【0224】在實施例中，本文中之方法可包含鑑別或選擇在表1中所列出之一或多個基因中具有缺陷(例如，遺傳缺陷)或突變之個體。在實施例中，本文中之方法可包含獲取基因型、預定序列或突變之知識。在實施例中，本文中之方法可包含獲取以下中之一或多者之基因型的知識，例如突變之知識：ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、CREBRF、CUL4B、DYRK1B、ENPP1、EP300、FMR1、FTO、GHRL、GIPR、GLP1R、INPP5E、INS、INSIG2、IRS1、IRS4、KCTD15、KIDINS220、MCHR1、MSRA、NDN、NEGR1、NLGN2、NPY、NR0B2、NTRK2、PCNT、PCSK2、PHF6、PMCH、PPARG、PYY、SDC3、SEC16B、SLC6A14、SNRPN、THRB、TMEM18、TMEM67、TRAPPC9、UCP1、UCP3或VPS13B、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、DNMT3A、RPGRIP1L、ISL1或MeCP2基因。在實施例中，MC4R促效劑係回應於獲取本文所描述之基因之預定序列(例如突變)的知識(例如，偵測或鑑別)而投與，該基因為以下中之一或多者：ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、

LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、CREBRF、CUL4B、DYRK1B、ENPP1、EP300、FMR1、FTO、GHRL、GIPR、GLP1R、INPP5E、INS、INSIG2、IRS1、IRS4、KCTD15、KIDINS220、MCHR1、MSRA、NDN、NEGR1、NLGN2、NPY、NR0B2、NTRK2、PCNT、PCSK2、PHF6、PMCH、PPARG、PYY、SDC3、SEC16B、SLC6A14、SNRPN、THRB、TMEM18、TMEM67、TRAPPC9、UCP1、UCP3或VPS13B、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、DNMT3A、RPGRIP1L、ISL1或MeCP2基因。

【0225】在實施例中，將個體鑑別或選擇為具有基因中之某一基因型或預定序列(例如，突變)可包含獲取某一基因型或預定序列(例如，突變)之知識。可以多種方式獲取分選之知識，如定義部分中詳細描述。

【0226】在一些實施例中，例如藉由「直接獲取」或「間接獲取」序列獲得核苷酸序列之所有權來獲取該序列。「直接獲取序列」意謂進行製程(例如，進行合成或分析方法)以獲得序列，諸如進行定序方法(例如，下一代定序(NGS)方法)。「間接獲取序列」係指自另一方或來源(例如，直接獲取序列之第三方實驗室)接收序列之資訊或知識，或接收序列。所獲取之序列無需為完整序列，例如定序至少一個核苷酸，或獲得鑑別在本文中揭示為存在於個體中之基因型或預定序列(例如，突變)的資訊或知識構成獲取序列。

【0227】 在實施例中，可直接獲取序列。直接獲取序列包括進行包括物理物質(例如起始物質，諸如組織樣本，例如血液樣本或組織切片)之物理變化的製程，或經分離核酸(例如，DNA或RNA)樣本之分析。例示性變化包括由兩種或更多種起始物質製造物理實體、剪切或分割物質(諸如基因體DNA片段)、分離或純化物質(例如，自組織分離核酸樣本)、將兩個或更多個單獨實體組合成混合物、進行包括斷裂或形成共價或非共價鍵之化學反應。直接獲取值包括進行包括如上文所描述之樣本或另一物質之物理變化的製程。

【0228】 在一些實施例中，獲取某一基因型或預定序列(例如，突變)之知識可包含獲取例如判定基因型或預定序列(例如，突變)之樣本。

「獲取樣本」在該術語用於本文中時，係指藉由「直接獲取」或「間接獲取」樣本來獲得樣本，例如組織樣本或核酸樣本之所有權。「直接獲取樣本」意謂進行製程(例如進行物理方法，諸如手術或萃取)以獲得樣本。

「間接獲取樣本」係指自另一方或來源(例如，直接獲取樣本之第三方實驗室)接收樣本。直接獲取樣本包括進行包括物理物質(例如起始物質，諸如組織，例如人類患者中之組織或先前自患者分離之組織)之物理變化的製程。例示性變化包括由起始物質製造物理實體；分割或刮擦組織；分離或純化物質(例如，樣本組織或核酸樣本)；將兩個或更多個單獨實體組合成混合物；進行包括斷裂或形成共價或非共價鍵之化學反應。直接獲取樣本包括進行包括樣本或另一物質(例如，如上文所描述)之物理變化的製程。

【0229】 在一些態樣中，本文亦提供一種評估個體例如對MC4R促效劑(例如本文所描述之MC4R促效劑，例如司美諾肽)有可能反應的方

法。在一些實施例中，該方法包含獲取關於個體之基因型的資訊。在實施例中，該方法包含獲取關於在個體中的表1中所列出之一或多個基因中存在或不存在缺陷，例如遺傳缺陷之資訊。

【0230】 在實施例中，個體可使用本文所描述之方法鑑別為在表1中所列出之一或多個基因中具有缺陷，例如遺傳缺陷，例如突變。

【0231】 在實施例中，鑑別具有缺陷(例如遺傳缺陷，例如突變)之個體指示個體有可能對MC4R促效劑，例如本文所描述之MC4R促效劑，例如司美諾肽有反應(例如，一或多種症狀之改善)。在實施例中，症狀之改善可包括本文所描述之結果。舉例而言，症狀之改善可包括例如相對於對照，重量(例如，體重)減輕、饑餓水準降低、能量消耗(例如，靜態能量消耗)無可偵測的降低、能量消耗(例如，靜態能量消耗)增加、每日/每週/每月食物攝取減少或腰圍減小。

【0232】 在實施例中，鑑別具有缺陷(例如遺傳缺陷，例如突變)之個體指示相比於缺少表1中所列出之一或多個基因之遺傳缺陷的個體(例如肥胖個體，例如具有類似年齡及/或治療前重量之肥胖個體)，例如野生型肥胖個體，個體更可能對MC4R促效劑(例如本文所描述之MC4R促效劑，例如司美諾肽)有反應(或可能對其具有更大反應)。在實施例中，例如相較於對照，例如缺少表1中所列出之一或多個基因之遺傳缺陷的個體(例如肥胖個體，例如具有類似年齡及/或治療前重量之肥胖個體)，例如野生型肥胖個體，更可能有反應之個體更可能具有一或多種改善症狀，諸如本文所描述之症狀。在實施例中，例如相較於對照，例如缺少表1中所列出之一或多個基因之遺傳缺陷的個體(例如肥胖個體，例如具有類似年齡及/或治療前重量之肥胖個體)，例如野生型肥胖個體，有可能具有更大反應之

個體的症狀(例如，本文所描述之症狀)有可能具有更大改善，例如重量減少更多、腰圍減小更多、靜態能量消耗增加更多、食物攝取減少更大、饑餓水準降低更大。

【0233】 在實施例中，本文所描述之方法進一步包含提供鑑別存在或不存在遺傳缺陷且在一些情況下鑑別個體之標識符的報導。在實施例中，該報導提供關於潛在治療選項之建議、治療選項之可能有效性及/或用於投與治療選項(例如，MC4R促效劑，例如本文所描述之MC4R促效劑，例如司美諾肽)之建議/說明書。

【0234】

MC4R促效劑

本文描述用於治療與MC4R路徑可促效基因有關之方法，其包含向個體投與黑素皮質素4受體(MC4R)促效劑。天然存在之MC4R促效劑之實例包括 α -MSH、 β -MSH、 γ -MSH及促腎上腺皮質激素(ACTH)或其功能片段。下文詳細描述了合成MC4R促效劑之實例。

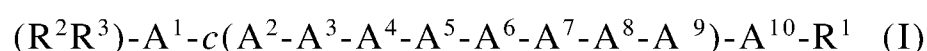
【0235】 在一些實施例中，MC4R促效劑可為任何已知之MC4R促效劑。在一些實例實施例中，MC4R促效劑不為促腎上腺皮質激素(ACTH)或其片段。例示性MC4R促效劑包括描述於以下中之彼等：WO2011104378；WO2011104379；WO201060901；WO200887189、WO200887188、WO200887187、WO200887186；US20110065652；WO2010144341；WO2010144344；WO201065799；WO201065800；WO201065801；WO201065802；WO201037081；WO2009152079；WO2009151383；US20100311648；US20100280079；WO201081666；WO201034500；WO200910299；WO2008116665；WO201052256；

WO201052255 ; WO201126015 ; US20100120783 ; WO201096854 ; US20100190793 ; WO201025142 ; WO2014144260 ; WO2017059075 ; 及WO201015972。MC4R促效劑之其他實例見於美國專利第8,263,608號；美國專利第8,247,530號；美國專利第8,114,844號；及美國專利第7,968,548號。此等公開案之全部教示以引用之方式併入本文中。

【0236】 在一些實施例中，MC4R促效劑為如本文所描述之式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，MC4R促效劑為如本文所描述之式(I)或(II)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，MC4R促效劑為式(I)化合物。在一個實施例中，MC4R促效劑為式(II)化合物。

【0237】 在一個實例實施例中，MC4R促效劑為三肽D-Phe-Arg-Trp (SEQ ID NO: 560)或其醫藥鹽。在另一實例中，促效劑為包括SEQ ID NO: 560之任何肽或其醫藥鹽。在又一實例中，MC4R促效劑為乙醯化三肽Ac-D-Phe-Arg-Trp-NH₂ (SEQ ID NO: 561)或其醫藥鹽。

【0238】 在一些實施例中，MC4R促效劑為式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中A¹為Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-胺基酸或D-胺基酸，或缺失；A²為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp或Glu；A³為Gly、Ala、β-Ala、Gaba、Aib、D-胺基酸，或缺失；A⁴為His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi或(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Phe；A⁵為D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Phe、L-Phe或D-(Et)Tyr；A⁶為Arg、hArg、

Dab、Dap、Lys、Orn或 $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}^4\text{ R}^5))\text{-C(O)}$ ； A^7 為Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-2-Nal、D-Bal或D-Bip； A^8 為Gly、D-Ala、Acc、Ala、13-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、 $\text{HN-(CH}_2)_s\text{-C(O)}$ ，或缺失； A^9 為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn或Lys； A^{10} 為Acc、 $\text{HN-(CH}_2)_t\text{-C(O)}$ 、L-胺基酸或D-胺基酸，或缺失； R^1 為OH或 NH_2 ； R^2 及 R^3 中之每一者在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 雜烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 雜烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 烯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 炔基、經取代之芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基及經取代之芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基； R^4 及 R^5 中之每一者在每次出現時獨立地為H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 雜烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 雜烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 烯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 炔基、經取代之芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、經取代之芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基磺醯基或 -C(NH)-NH_2 ；m在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；n在每次出現時獨立地為1、2、3、4或5；s在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；t在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7； X' 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^8 在每次出現時各自獨立地為H、F、Cl、Br、I、 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 烯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 炔基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 炔基、芳基、經取代之芳基、OH、 NH_2 、 NO_2 或CN。

【0239】 在一些實施例中，對於式(I)，當 R^4 為 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、芳基

(C₁-C₄₀)醯基、經取代之(C₁-C₄₀)醯基、經取代之芳基(C₁-C₄₀)醯基、(C₁-C₄₀)烷基磺醯基或-C(NH)-NH₂時，則R⁵為H或(C₁-C₄₀)烷基、(C₁-C₄₀)雜烷基、(C₂-C₄₀)烯基、(C₂-C₄₀)炔基、芳基(C₁-C₄₀)烷基、經取代之(C₁-C₄₀)烷基、經取代之(C₁-C₄₀)雜烷基、經取代之(C₂-C₄₀)烯基、經取代之(C₂-C₄₀)炔基或經取代之芳基(C₁-C₄₀)烷基。

【0240】 在一些實施例中，對於式(I)，當R²為(C₁-C₃₀)醯基、芳基(C₁-C₃₀)醯基、經取代之(C₁-C₃₀)醯基或經取代之芳基(C₁-C₃₀)醯基時，則R³為H、(C₁-C₃₀)烷基、(C₁-C₃₀)雜烷基、(C₂-C₃₀)烯基、(C₂-C₃₀)炔基、芳基(C₁-C₃₀)烷基、經取代之(C₁-C₃₀)烷基、經取代之(C₁-C₃₀)雜烷基、經取代之(C₂-C₃₀)烯基、經取代之(C₂-C₃₀)炔基或經取代之芳基(C₁-C₃₀)烷基。

【0241】 在一些實施例中，對於式(I)，A³或A⁸或兩者必須存在於該化合物中。

【0242】 在一些實施例中，對於式(I)，當A²為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen或D-Pen時，則A⁹為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen或D-Pen。

【0243】 在一些實施例中，對於式(I)，當A²為Asp或Glu時，則A⁹為Dab、Dap、Orn或Lys。

【0244】 在一些實施例中，對於式(I)，當A⁸為Ala或Gly時，則A¹不為Nle。

【0245】 在一些實施例中，對於式(I)，當A¹缺失時，則R²及R³不能均為H。

【0246】 在一些實施例中，對於式(I)：A¹為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，或缺失；A²為Asp、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Glu、Pen或D-Pen；A³為D-Abu、Aib、Ala、 β -Ala、D-Ala、D-Cha、Gaba、D-Glu、Gly、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val，或缺失；A⁴為His或3-Pal；A⁵為D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、D-Trp或D-(Et)Tyr；A⁶為Arg或hArg；A⁷為Bal、Bip、1-Nal、2-Nal、Trp、D-Trp；A⁸為A6c、D-Ala、Aha、Ahx、Ala、 β -Ala、Apn、Gaba、Gly或缺失；A⁹為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Lys、Pen或D-Pen；且A¹⁰為Thr，或缺失，其中缺失A³或A⁸中之至少一者，而非兩者。

【0247】 在一些實施例中，式(I)化合物為揭示於國際專利申請公開案第WO 2007/008704號中之化合物，該公開案以全文引用之方式併入本文中。

【0248】 在一些實施例中，式(I)化合物係選自：

SEQ ID NO: 1 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)-NH₂；

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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- 丁 醯 基 -Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂ ;

SEQ ID NO: 46 n- 丁 醯 基 -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 ;

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: 51Ac-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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

SEQ ID NO: 68 n-丁醯基-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;

SEQ ID NO: 69 n-丁醯基-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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

SEQ ID NO: 89 Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-

NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 90	Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-		
NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 91	Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-		
NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 92	Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-		
NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 93	Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-		
NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 94	Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-		
NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 95	Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-		
NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 96	Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-		
NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 97	Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-		
NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 98	Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-		
NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 99	Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-		
NH ₂ ;			
SEQ ID NO: 100	Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-		
NH ₂ ;			

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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)-

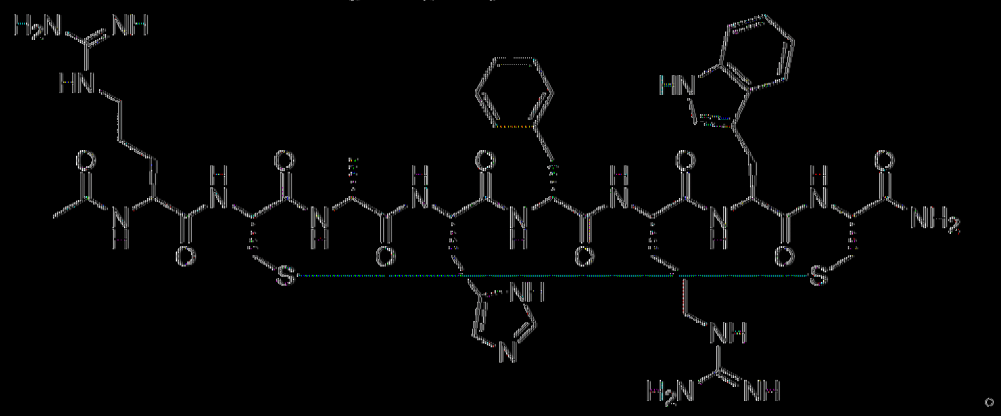
NH₂ ; 及

SEQ ID NO: 147 Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-

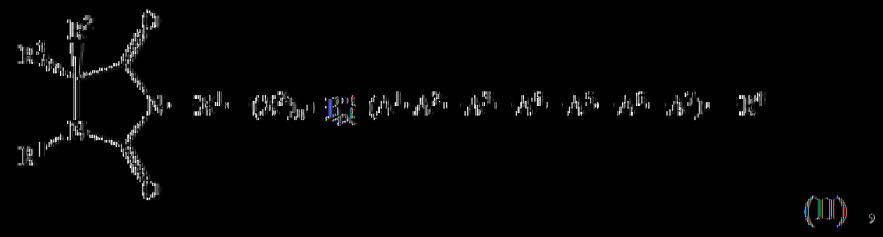
NH₂ ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

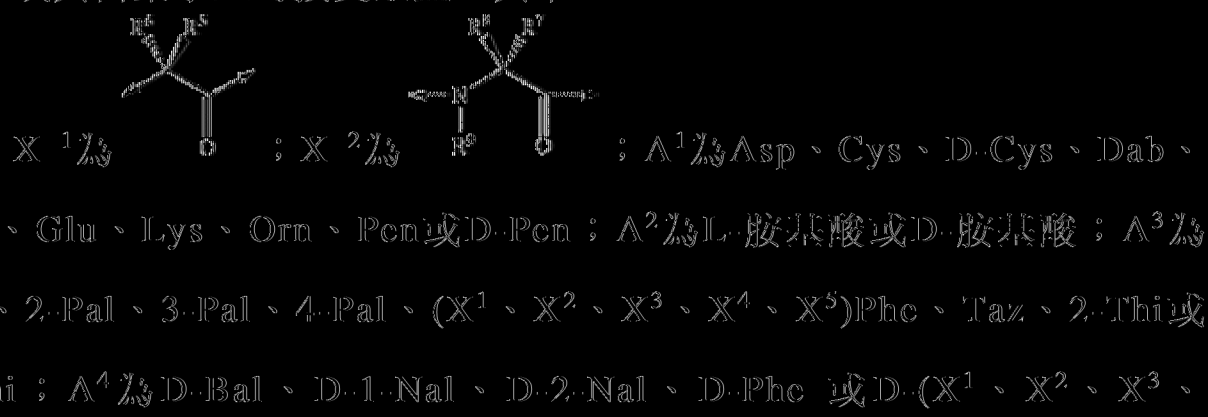
[0249] 在實施例中，式(I)化合物為Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140)或其醫藥學上可接受之鹽。Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140) (亦稱為RM-493及司美諾肽)為保持活化MC4R之天然存在之激素之特異性及官能度的肽且在臨床試驗中尚未顯示出不利地影響血壓(參見例如Chen等人 *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(4):1639-45。下文展示Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140)之結構：



[0250] 在一些實施例中，MC4R促效劑為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X^4 、 X^5)Phe； A^5 為Arg、hArg、Dab、Dap、Lys或Orn； A^6 為Bal、1-Nal、2-Nal、(X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5)Phe或Trp； A^7 為Asp、Cys、D-Cys、Dab、Dap、Glu、Lys、Orn、Pen或D-Pen； R^1 為H、(C_1 - C_{10})烷基或經取代之(C_1 - C_{10})烷基； R^2 及 R^3 各自獨立地為H、(C_1 - C_{10})烷基、(C_1 - C_{10})雜烷基、芳基(C_1 - C_5)烷基、經取代之(C_1 - C_{10})烷基、經取代之(C_1 - C_{10})雜烷基或經取代之芳基(C_1 - C_5)烷基，或 R^2 及 R^3 可稠合在一起形成環狀部分； R^4 為OH、 NH_2 、 CO_2H 或 $C(O)NH_2$ ； R^5 及 R^6 各自獨立地為H、(C_1 - C_{10})烷基、(C_1 - C_{10})雜烷基、芳基(C_1 - C_5)烷基、經取代之(C_1 - C_{10})烷基、經取代之(C_1 - C_{10})雜烷基或經取代之芳基(C_1 - C_5)烷基，或 R^5 及 R^6 可稠合在一起形成環狀部分； R^7 及 R^8 各自獨立地為H、(C_1 - C_{10})烷基、(C_1 - C_{10})雜烷基、芳基(C_1 - C_5)烷基、經取代之(C_1 - C_{10})烷基、經取代之(C_1 - C_{10})雜烷基或經取代之芳基(C_1 - C_5)烷基；或 R^7 及 R^8 可稠合在一起形成環狀部分； R^9 為H、(C_1 - C_{10})烷基或經取代之(C_1 - C_{10})烷基；且n在其每次出現時獨立地為0、1、2、3、4、5、6或7；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0251】 在式(II)之一些實施例中， A^1 為Cys； A^2 為D-Ala、Asn、Asp、Gln、Glu或D-Phe； A^3 為His； A^4 為D-2-Nal或D-Phe； A^5 為Arg； A^6 為Trp；且 A^7 為Cys或Pen； R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^9 中之每一者獨立地為H； R^4 為 $C(O)NH_2$ ； R^5 及 R^6 中之每一者獨立地為H、(C_1 - C_{10})雜烷基、經取代之(C_1 - C_{10})烷基或經取代之(C_1 - C_{10})雜烷基，或 R^5 及 R^6 可稠合在一起形成環狀部分；且 R^7 及 R^8 中之每一者獨立地為H、(C_1 - C_{10})烷基、(C_1 - C_{10})雜烷基、經取代之(C_1 - C_{10})烷基或經取代之(C_1 - C_{10})雜烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0252】 在一些實施例中，式(II)化合物係選自：

(SEQ ID NO: 500)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-
NH₂ ;

(SEQ ID NO: 501)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-
NH₂ ;

(SEQ ID NO: 502)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-
NH₂ ;

(SEQ ID NO: 503)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-
NH₂ ;

(SEQ ID NO: 504)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-
NH₂ ;

(SEQ ID NO: 505)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-
NH₂ ;

(SEQ ID NO: 506)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-
NH₂ ;

(SEQ ID NO: 507)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-

NH₂ ;

(SEQ ID NO: 508)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 509)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 510)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 511)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 512)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 513)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 514)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 515)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 516)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 517)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 518)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 519)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 520)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 521)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 522)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 523)

乙內醯脲 (C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 524)

乙內醯脲 (C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 525)

乙內醯脲 (C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 526)

乙內醯脲 (C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 527)

乙內醯脲 (C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 528)

乙內醯脲 (C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 529)

乙內醯脲 (C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 530)

乙內醯脲 (C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-

NH₂ ；

(SEQ ID NO: 531)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-

NH₂ ；

(SEQ ID NO: 532)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-

NH₂ ；

(SEQ ID NO: 533)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-

NH₂ ；

(SEQ ID NO: 534)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-

Cys)-NH₂ ；

(SEQ ID NO: 535)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-

NH₂ ；

(SEQ ID NO: 536)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-

Cys)-NH₂ ；

(SEQ ID NO: 537)

乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-

Cys)-NH₂ ；

及

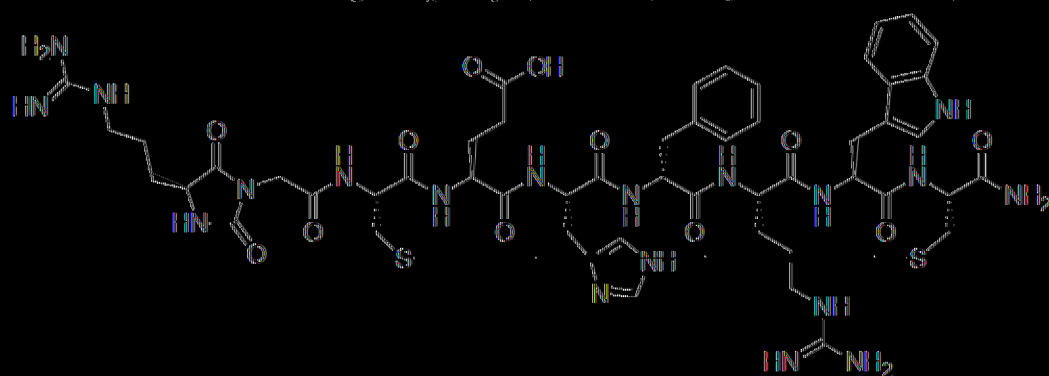
(SEQ ID NO: 538)

乙內醯脲 (C(O)·(Nle·Ala))·c(Cys·Glu·His·D·Phe·Arg·Trp·Cys)·NH₂;

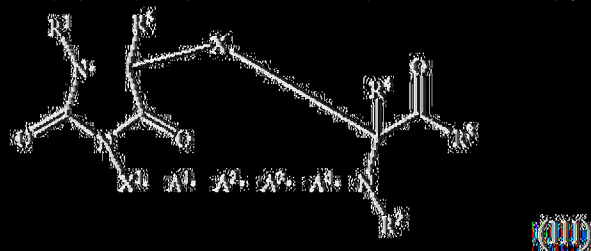
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0253] 在一些實施例中，式(II)化合物描述於WO2008/147556或國際專利申請案第PCT/US08/06675號中，該等申請案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

[0254] 在實施例中，式(III)化合物為乙內醯脲(C(O)·(Arg·Gly))·c(Cys·Glu·His·D·Phe·Arg·Trp·Cys)·NH₂ (SEQ ID NO: 500)或其醫藥學上可接受之鹽，亦稱為RM-511。下文展示乙內醯脲(C(O)·(Arg·Gly))·c(Cys·Glu·His·D·Phe·Arg·Trp·Cys)·NH₂ (SEQ ID NO: 500)之結構：

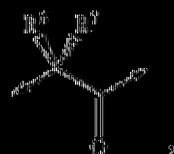


[0255] 在一些實施例中，MC4R促效劑為式(III)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中X係選自由以下組成之群： $\text{--CH}_2\text{--S--}$ 、 $\text{--S--CH}_2\text{--}$ 、 $\text{--C(CH}_3)_2\text{--S--S--CH}_2\text{--}$ 、 $\text{--CH}_2\text{--S--S--C(CH}_3)_2\text{--}$ 、 $\text{--C(CH}_3)_2\text{--S--S--C(CH}_3)_2\text{--}$ 、 $\text{--(CH}_2)_2\text{--S--S--CH}_2\text{--}$ 、 $\text{--CH}_2\text{--S--S--(CH}_2)_2\text{--}$ 、 $\text{--(CH}_2)_2\text{--S--S--}$

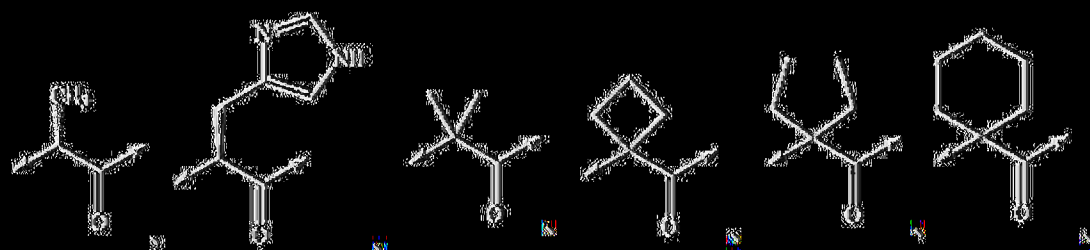
$(\text{CH}_2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_i-\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_r-$ 及 $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_i-$ ； R^2 各自獨立地為H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基或經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基； R^3 為-OH或-NH₂； R^4 及 R^5 各自獨立地為H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基或經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基； X^1 為

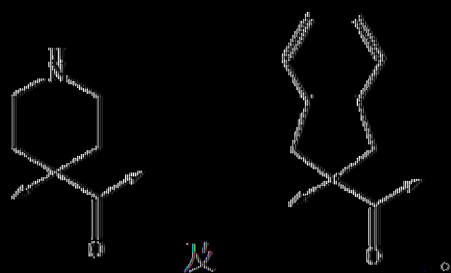


A^1 為His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、 $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)\text{Phe}$ 、Taz、2-Thi、3-Thi，或缺失；

A^2 為D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe或D- $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)\text{Phe}$ ； A^3 為Arg、hArg、Dab、Dap、Lys或Orn； A^4 為Bal、1-Nal、2-Nal、 $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)\text{Phe}$ 或Trp； R^6 及 R^7 在其每次出現時各自獨立地為H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 雜烷基、芳基 (C_1-C_5) 烷基、經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 雜烷基或經取代之芳基 (C_1-C_5) 烷基，其限制條件為 R^6 及 R^7 可接合在一起形成環； R^8 為H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基或經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基； r 在其每次出現時獨立地為1、2、3、4或5；且 i 在其每次出現時獨立地為1或2。

[0256] 根據前述式之化合物可包括其中 X^1 係選自由以下組成之群的化合物：





〔0257〕 式(000)化合物揭示於國際專利公開案WO 2008/14/556或國際專利申請案第PCT/US08/06675號中，該等申請案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

〔0258〕 在一些實施例中，式(000)化合物係選自：

(SEQ ID NO: 474)

c[乙內醯胺(C(O)·(Cys·D·Ala))·His·D·Phe·Arg·Trp·Cys]·NH₂；

(SEQ ID NO: 475)

c[乙內醯胺(C(O)·(hCys·D·Ala))·His·D·Phe·Arg·Trp·Cys]·NH₂；

(SEQ ID NO: 476)

c[乙內醯胺(C(O)·(Cys·D·Ala))·His·D·2·Nal·Arg·Trp·Cys]·NH₂；

(SEQ ID NO: 477)

c[乙內醯胺(C(O)·(hCys·D·Ala))·His·D·2·Nal·Arg·Trp·Cys]·NH₂；

(SEQ ID NO: 478)

c[乙內醯胺(C(O)·(Asp·D·Ala))·His·D·Phe·Arg·Trp·Lys]·NH₂；

(SEQ ID NO: 479)

c[乙內醯胺(C(O)·(Asp·D·Ala))·His·D·Phe·Arg·Trp·Orn]·NH₂；

(SEQ ID NO: 480)

c[乙內醯胺(C(O)·(Asp·D·Ala))·His·D·Phe·Arg·Trp·Dab]·NH₂；

(SEQ ID NO: 481)

c[乙內醯胺(C(O)·(Asp·D·Ala))·His·D·Phe·Arg·Trp·Dap]·NH₂；

(SEQ ID NO: 482)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 483)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 484)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 485)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 486)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 487)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 488)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 489)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 490)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 491)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 492)

c[乙内醯脲(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 493)

c[乙內醯脲(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 494)

c[乙內醯脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 495)

c[乙內醯脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 496)

c[乙內醯脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 497)

c[乙內醯脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 498)

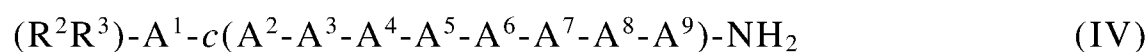
c[乙內醯脲(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂ ;

及

(SEQ ID NO: 499)

c[乙內醯脲(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ , 或其醫藥學上可接受之鹽。

【0259】 在一些實施例中，MC4R促效劑為式(IV)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中A¹為Nle或缺失；A²為Cys或Asp；A³為Glu或D-Ala；A⁴為His；A⁵為D-Phe；A⁶為Arg；A⁷為Trp、2-Nal或Bal；A⁸為Gly、Ala、D-Ala、(3-Ala、Gaba或Apn；A⁹為Cys或Lys；R²及R³中之每一者獨立地選自由H或(C₁-C₆)醯基組成之群。

【0260】 在式(IV)之例示性實施例中：(I)當R²為(C₁-C₆)醯基時，則R³為H；且(II)當A²為Cys時，則A⁹為Cys。

【0261】 例示性式(IV)之MC4R促效劑揭示於國際專利申請公開案第WO 2007/008704號中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0262】 在一些實施例中，式(IV)化合物係選自：

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 ;

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 ;

或

SEQ ID NO: 158

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

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0263】 在一些實施例中，MC4R促效劑為式(V)化合物：

(R²R³)-B¹-A¹-c(A²-A³-A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹)-A¹⁰-A¹¹-A¹²-A¹³-B²-B³-

R¹ (V)

或其醫藥學上可接受之鹽：B¹為含有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸之肽部分，其中至少5個胺基酸獨立地選自由以下組成之群：L-Arg、D-Arg、L-hArg及D-hArg，或B¹視情況缺失；A¹為Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-胺基酸或D-胺基酸，或缺失；A²為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp或Glu；A³為Gly、Glu、Ala、β-Ala、Gaba、Aib、D-胺基酸或缺失；A⁴為His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi或(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Phe；A⁵為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或D-Bpa；A⁶為Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn或HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O)A⁷為Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、Dip、Bpa、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Bal、D-Bip、D-Dip或D-Bpa；A⁸為Gly、D-Ala、Acc、Ala、β-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O)或缺失；A⁹為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn或Lys；A¹⁰為Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、Pro、hPro、3-Hyp、4-Hyp、Thr、L-胺基酸或D-胺基酸，或缺失；A¹¹為Pro、hPro、3-Hyp、4-Hyp或缺失；A¹²為Lys、Dab、Dap、Arg、hArg

或缺失； A^{13} 為Asp、Glu或缺失； B^2 為含有1、2、3、4或5個胺基酸之肽部分，或缺失， B^3 為含有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸之肽部分，其中至少5個胺基酸獨立地選自由L-Arg、D-Arg、L-hArg及D-hArg組成之群，或缺失； R^1 為OH或 NH_2 ； R^2 及 R^3 在每次出現時各自獨立地選自由以下組成之群：H、 (C_1-C_{30}) 烷基、 (C_1-C_{30}) 雜烷基、 (C_1-C_{30}) 醯基、 (C_2-C_{30}) 烯基、 (C_2-C_{30}) 炔基、芳基 (C_1-C_{30}) 烷基、芳基 (C_1-C_{30}) 醯基、經取代之 (C_1-C_{30}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{30}) 雜烷基、經取代之 (C_1-C_{30}) 醯基、經取代之 (C_2-C_{30}) 烯基、經取代之 (C_2-C_{30}) 炔基、經取代之芳基 (C_1-C_{30}) 烷基及經取代之芳基 (C_1-C_{30}) 醯基； R^4 及 R^5 在每次出現時各自獨立地為H、 (C_1-C_{40}) 烷基、 (C_1-C_{40}) 雜烷基、 (C_1-C_{40}) 醯基、 (C_2-C_{40}) 烯基、 (C_2-C_{40}) 炔基、芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、芳基 (C_1-C_{40}) 醯基、經取代之 (C_1-C_{40}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{40}) 雜烷基、經取代之 (C_1-C_{40}) 醯基、經取代之 (C_2-C_{40}) 烯基、經取代之 (C_2-C_{40}) 炔基、經取代之芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、經取代之芳基 (C_1-C_{40}) 醯基、 (C_1-C_{40}) 烷基磺醯基或 $C(NH)-NH_2$ ；n在每次出現時獨立地為1、2、3、4或5；m在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；s在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；t在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7； X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 在每次出現時各自獨立地為H、F、Cl、Br、I、 (C_1-10) 烷基、經取代之 (C_1-10) 烷基、 (C_2-10) 烯基、經取代之 (C_2-10) 烯基、 (C_2-10) 炔基、經取代之 (C_2-10) 炔基、芳基、經取代之芳基、OH、 NH_2 、 NO_2 或CN。

【0264】 在式(V)之一些實施例中：

(I) 當 R^4 為 (C_1-C_{40}) 醯基、芳基 (C_1-C_{40}) 醯基、經取代之 (C_1-C_{40}) 醯基、經取代之芳基 (C_1-C_{40}) 醯基、 (C_1-C_{40}) 烷基磺醯基或 $C(NH)-NH_2$ 時，

則 R^5 為H、 (C_1-C_{40}) 烷基、 (C_1-C_{40}) 雜烷基、 (C_2-C_{40}) 烯基、 (C_2-C_{40}) 炔基、芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{40}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{40}) 雜烷基、經取代之 (C_2-C_{40}) 烯基、經取代之 (C_2-C_{40}) 炔基或經取代之芳基 (C_1-C_{40}) 烷基；

(II)當 R^2 為 (C_1-C_{30}) 醯基、芳基 (C_1-C_{30}) 醯基、經取代之 (C_1-C_{30}) 醯基或經取代之芳基 (C_1-C_{30}) 醯基時，則 R^3 為H、 (C_1-C_{30}) 烷基、 (C_1-C_{30}) 雜烷基、 (C_2-C_{30}) 烯基、 (C_2-C_{30}) 炔基、芳基 (C_1-C_{30}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{30}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{30}) 雜烷基、經取代之 (C_2-C_{30}) 烯基、經取代之 (C_2-C_{30}) 炔基或經取代之芳基 (C_1-C_{30}) 烷基；

(III) B^1 及 B^2 皆不含有以下胺基酸序列中之一或多者：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或Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)₂-Pro-(Arg)₂；

(IV) B^1 或 B^2 或二者必須存在於該化合物中；

(V)當 A^2 為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen或D-Pen時，則 A^9 為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen或D-Pen；及

(VI)當 A^2 為Asp或Glu時，則 A^9 為Dab、Dap、Orn或Lys。

【0265】 在式(V)之一些實施例中：

B^1 為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)_s-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；或缺失；

B²為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，或缺失；

B³為 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)_s、(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)_s-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)_s-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，或缺失；

A¹為A6c、Cha、hCha、Chg、D-Chg、hChg、Gaba、hLeu、Met、

β -hMet、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro，或缺失；

A²為Cys；

A³為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，或缺失；

A⁴為H；

A⁵為D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、D-(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Phe、D-Trp或D-(Et)Tyr；

A⁶為Arg或hArg；

A⁷為Bal、Bip、1-Nal、2-Nal、Trp或D-Trp；

A⁸為A5c、A6c、Aha、Ahx、Ala、 β -Ala、Apn、Gaba、Gly，或缺失；

A⁹為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Lys、Pen或D-Pen；

A¹⁰為Pro、Thr或缺失；

A¹¹為Pro或缺失；

A¹²為arg、Lys或缺失；

A¹³為Asp或缺失；

R²及R³中之每一者獨立地為H或鹼基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0266】 在一些實施例中，式(V)化合物係選自：

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(SEQ ID NO: 251)

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

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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: 273)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 274)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-

(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 275)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 276)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 277)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 278)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 279)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄ -NH₂ ;

(SEQ ID NO: 280)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 281)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 282)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 283)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 284)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 285)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 286)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 287)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 288)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 289)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 290)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 291)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 292)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 293)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 294)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 295)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 296)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 297)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-

(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 298)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 299)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 300)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 301)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 302)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 303)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 304)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 305)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 306)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 307)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
NH₂ ;

(SEQ ID NO: 308)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 309)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 310)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 311)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 312)

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-
Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 313)

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 314)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 315)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 316)

Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 317)

Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 318)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 319)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 320)

Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-

(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 321)

Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 322)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 323)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 324)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 325)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 326)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 327)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 328)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 329)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 330)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 331)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 332)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 333)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 334)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 335)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 336)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 337)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 338)

Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 339)

Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 340)

Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 341)

Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 342)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 343)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-

(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 344)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-

(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 345)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-

(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 346)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-

(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 347)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-

(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 348)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-β-Ala-Tyr-Gly-

(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 349)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-

Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 350)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-

(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 351)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 352)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 353)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 354)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 355)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₃ -NH₂ ;

(SEQ ID NO: 356)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 357)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 358)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 359)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 360)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 361)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 362)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 363)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 364)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 365)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 366)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-Gly-

(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 367)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-

(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 368)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Tyr-Gly-

(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 369)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-

Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 370)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Gly-

(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 371)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-

Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 372)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Tyr-

Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 373)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-

Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 374)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 375)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 376)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 377)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 378)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 379)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 380)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 381)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 382)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-
Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 383)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-
Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 384)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 385)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-
Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 386)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 387)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-
Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 388)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 389)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-

Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 390)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 391)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-
Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 392)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-
Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 393)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 394)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-
Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 395)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 396)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-
Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 397)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 398)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 399)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 400)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 401)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 402)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 403)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 404)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

或

(SEQ ID NO: 466)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ,

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0267】 在一些實施例中，式(V)化合物揭示於國際申請公開案第 WO 2007/008684號中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0268】 在一些實施例中，MC4R促效劑為式(VI)化合物：

Ac-c(Cys-Glu-His-A¹-Arg-A²-A³-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ (VI)

或其醫藥學上可接受之鹽。在式(IV)中：

A¹為X-Phe或2-Nal之D-異構體，其中X為鹵素；

A²為Bal、1-Nal、2-Nal或Trp；且

A³為Aib、Ala、β-Ala或Gly。

【0269】 在一些實施例中，式(VI)化合物係選自：

(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；

(SEQ ID NO: 470)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-

基；

R^2 及 R^3 中之每一者獨立地為H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-00) 雜烷基、芳基 (C_1-C_5) 烷基、經取代之 (C_1-C_{10}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{10}) 雜烷基或經取代之芳基 (C_1-C_5) 烷基，或 R^2 及 R^3 可稠合在一起以形成環；

R^4 為OH或 NH_2 ；

R^6 及 R^7 中之每一者獨立地為H、 (C_1-C_{10}) 烷基或經取代之 (C_1-C_{10}) 烷基；

A^1 為L-胺基酸或D-胺基酸或缺失；

A^2 為His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、 $(X^1、X^2、X^3、X^4、X^5)$ Phe、Taz、2-Thi或3-Thi；

A^3 為D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe或D- $(X^1、X^2、X^3、X^4、X^5)$ Phe；

A^4 為Arg、hArg、Dab、Dap、Lys或Orn；

A^5 為Bal、1-Nal、2-Nal、 $(X^1、X^2、X^3、X^4、X^5)$ Phe或Trp；

r在其每次出現時獨立地為1、2、3、4或5；且

t在其每次出現時獨立地為1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0271】 在式(VII)化合物之一實例實施例中，

A^1 為Ala、D-Ala、Asn、Asp、Gln、Glu或Gly。

【0272】 根據式(VII)之實例化合物包括：

(SEQ ID NO: 539)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-
 NH_2 ；

(SEQ ID NO: 540)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 541)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 542)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 543)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 544)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 545)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 546

c[乙內醯脲(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 547)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 548)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 549)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

(SEQ ID NO: 550)

c[乙 內 醯 脲 (C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

或

(SEQ ID NO: 551)

c[乙內醯脲(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0273】 在一些實施例中，式(VII)化合物揭示於國際申請公開案第 WO2008/147556號中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0274】 在一些實施例中，MC4R促效劑為式(VIII)化合物：

$(R^2R^3)-A^0-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-R^1$ (VIII)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A⁰為芳族胺基酸；

A¹為Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-胺基酸或D-胺基酸；

A²為Asp、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Glu、Pen或D-Pen；

A³為Aib、Ala、β-Ala、Gaba、Gly或D-胺基酸；

A⁴為His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Phe、

Taz、2-Thi或3-Thi；

A^5 為 D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、L-Phe、D-(X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5)Phe、L-Phe、D-Trp或D-(Et)Tyr；

A^6 為 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn 或 $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}^4\text{R}^5))\text{-C(O)}$ ；

A^7 為 Bal、D-Bal、Bip、D-Bip、1-Nal、D-1-Nal、2-Nal、D-2-Nal 或 D-Trp；

A^8 為 Acc、Aha、Ahx、Ala、D-Ala、 β -Ala、Apn、Gaba、Gly、 $\text{HN-(CH}_2)_s\text{-C(O)}$ ，或缺失；

A^9 為 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Dab、Dap、Lys、Orn、Pen或 D-Pen；

A^{10} 為 Acc、 $\text{HN-(CH}_2)_t\text{-C(O)}$ 、L-胺基酸或D-胺基酸，或缺失；

R^1 為 OH或 NH_2 ；

R^2 及 R^3 中之每一者在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 雜烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 雜烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 烯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 炔基、經取代之芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基及經取代之芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基；

R^4 及 R^5 中之每一者在每次出現時獨立地為H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 雜烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 雜烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 烯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 炔

基、經取代之芳基(C₁-C₄₀)烯丙基、經取代之芳基(C₁-C₄₀)醯基、(C₁-C₄₀)烷基磺醯基或-C(NH)-NH₂；

m在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

n在每次出現時獨立地為1、2、3、4或5；

s在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

t在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

X¹、X²、X³、X⁴及X⁵在每次出現時各自獨立地為H、F、Cl、Br、I、(C₁₋₁₀)烷基、經取代之(C₁₋₁₀)烷基、(C₂₋₁₀)烯基、經取代之(C₂₋₁₀)烯基、(C₂₋₁₀)炔基、經取代之(C₂₋₁₀)炔基、芳基、經取代之芳基、OH、NH₂、NO₂或CN。

【0275】 在式(VIII)之實例實施例中，

(I)當R⁴為(C₁-C₄₀)醯基、芳基(C₁-C₄₀)醯基、經取代之(C₁-C₄₀)醯基、經取代之芳基(C₁-C₄₀)醯基、(C₁-C₄₀)烷基磺醯基或-C(NH)-NH₂時，則R⁵為H或(C₁-C₄₀)烷基、(C₁-C₄₀)雜烷基、(C₂-C₄₀)烯基、(C₂-C₄₀)炔基、芳基(C₁-C₄₀)烷基、經取代之(C₁-C₄₀)烷基、經取代之(C₁-C₄₀)雜烷基、經取代之(C₂-C₄₀)烯基、經取代之(C₂-C₄₀)炔基或經取代之芳基(C₁-C₄₀)烷基；

(II)當R²為(C₁-C₃₀)醯基、芳基(C₁-C₃₀)醯基、經取代之(C₁-C₃₀)醯基或經取代之芳基(C₁-C₃₀)醯基時，則R³為H、(C₁-C₃₀)烷基、(C₁-C₃₀)雜烷基、(C₂-C₃₀)烯基、(C₂-C₃₀)炔基、芳基(C₁-C₃₀)烷基、經取代之(C₁-C₃₀)烷基、經取代之(C₁-C₃₀)雜烷基、經取代之(C₂-C₃₀)烯基、經取代之(C₂-C₃₀)炔基或經取代之芳基(C₁-C₃₀)烷基；

(III)當A²為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen或D-Pen時，則A⁹為

Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen或D-Pen；

(IV)當A²為Asp或Glu時，則A⁹為Dab、Dap、Orn或Lys；

(V)當A⁸為Ala或Gly時，則A¹不為Nle；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0276】在式(VIII)化合物之實例實施例中：

A⁰為1-Nal、2-Nal、His、Pff、Phe、Trp或Tyr；A¹為Arg；A²為Cys；A³為D-Ala；A⁴為H；A⁵為D-Phe；A⁶為Arg；A⁷為Trp；A⁸缺失；A⁹為Cys；且A¹⁰缺失；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0277】化合物之前述組之特定化合物包括：

(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；

或

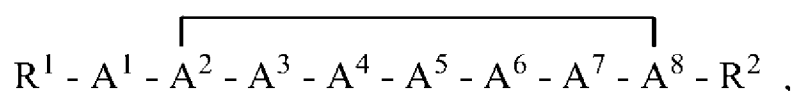
(SEQ ID NO: 559)

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

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0278】 在一些實施例中，MC4R促效劑為描述於WO2014/144260 A1中之促效劑，該申請案以引用之方式併入本文中。

【0279】 在一個實施例中，MC4R促效劑為由結構式(IX)表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R¹為H或C1-C6鹼基；

R²為-NR³R⁴或-OR⁵，其中R³、R⁴及R⁵各自獨立地為H或C1-C6烷基；A¹為選自以下之胺基酸殘基：Arg、Lys、Orn、His、Nle、Phe、Val、Leu、Trp、Tyr、Ala、Ser、Thr、Gln、Asn、Asp、Glu或TzAla；或

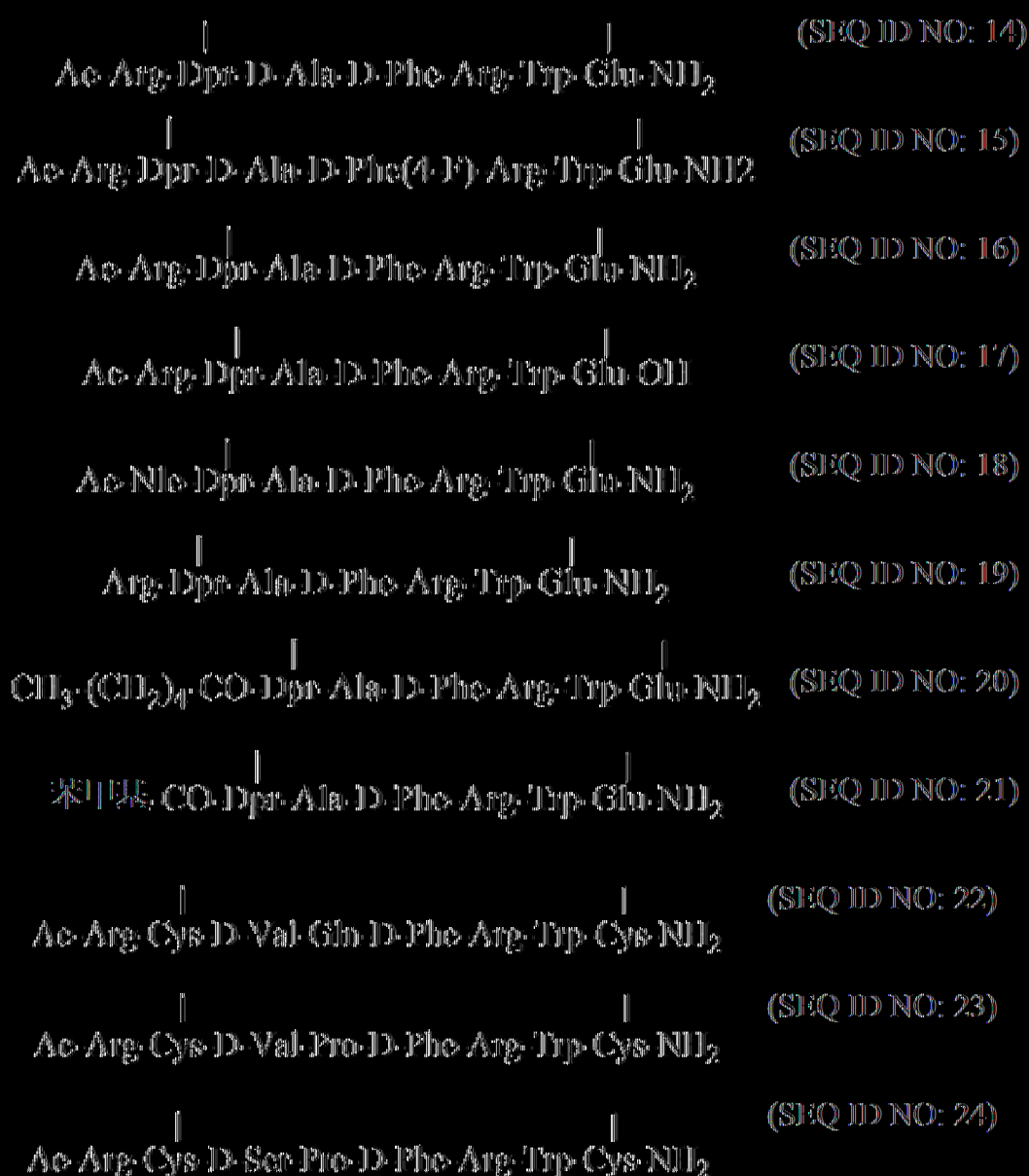
A¹為選自以下之部分：視情況經取代之C1-C12烷基、視情況經取代之C6-C18芳基、視情況經取代之C5-C18雜芳基、其中芳基部分視情況經C6-C18芳基取代且烷基部分視情況經C1-C12烷基取代之芳烷基，或其中雜芳基部分視情況經C5-C18雜芳基取代且烷基部分視情況經C1-C12烷基取代之雜芳烷基；

A²及A⁸各自獨立地為選自以下之胺基酸殘基：Cys、hCys、Pen、Asp、Glu、Lys、Orn、Dbu或Dpr，其中A²及A⁸成對選擇以便能夠在其各別側鏈之間形成共價鍵；

A³不存在或為選自以下之胺基酸殘基：Ala、Tle、Val、Leu、Ile、



學可以接受之點。

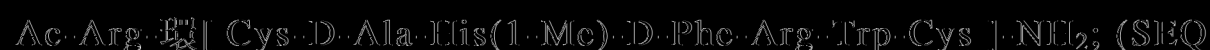
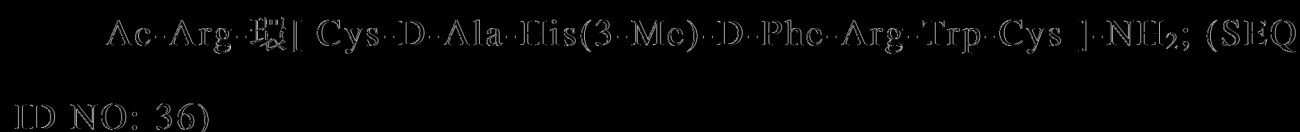


或其醫藥學上可接受之鹽。



或其醫藥學上可接受之鹽。

[0283] 在又一實施例中，本發明之多肽包括由式(II)表示之多肽，其中A⁴為選自以下之胺基酸殘基：Aic、Ala、QAla、Aib、Sar、Ser、Thr、Pro、Hyp、Asn、Gln、經取代之His、Trp、Tyr、Lys、Arg、sChp或殘基X。此類肽之實例包括由以下結構式中之任一者表示的肽：



ID NO: 37)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 9)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 8)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 7)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Arg-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 38)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Tyr-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 39)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 40)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 2)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 4)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Atc-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 41)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-QAla-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 42)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-sChp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 43)或

Ac-Arg-環[Cys-D-Ala-X-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEQ ID NO: 44)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0284】 在實例實施例中，本發明之多肽包括由以下結構式中之任一者表示的多肽：

Ac-Arg-環[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 15)
Ac-Arg-環[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 14)

Ac-Arg-環[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH₂; (SEQ ID NO: 45)

Ac-Arg-環[Glu-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr]-NH₂; (SEQ ID NO: 26)
Ac-Arg-環[Glu-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr]-NH₂; (SEQ ID NO: 27)
Ac-Arg-環[hCys-Aib-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 46)
Ac-Arg-環[hCys-Sar-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 47)
Ac-Arg-環[hCys-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 48)
Ac-Arg-環[hCys-D-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 49)

Ac-Arg-環[hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 50)
Ac-Arg-環[hCys-D-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 51)

Ac-Arg-環[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH₂; (SEQ ID NO: 52)
Ac-Arg-環[D-Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH₂; (SEQ ID NO: 53)

Ac-Arg-環[Cys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH₂; (SEQ ID NO: 17)

Ac-Arg-環[Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH₂; (SEQ ID NO: 54)

Ac-Arg-環[D-hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 55)

Ac-Arg-環[hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 20)
或

Ac-Arg-環[hCys-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEQ ID NO: 56)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0285】 在另一實施例中，本發明之多肽包括由式(I)表示之多肽，其中A³為選自以下之胺基酸殘基：Tle、Val、Leu、Ile、Cha、Pro、Ser、Thr、Lys、Arg、His、Phe、Gln、Sar、Gly、Asn或Aib；且A⁴為選自以下之胺基酸殘基：Atc、Ala、QAla、Aib、Sar、Ser、Thr、Pro、Hyp、Asn、Gln、經取代之His、Trp、Tyr、Lys、Arg、sChp或殘基X。此類多肽之實例為由以下結構式中之任一者表示的多肽：

Ac-Arg-環[Cys-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 57)

Ac-Arg-環[Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 11)或

Ac-Arg-環[Cys-D-Val-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEQ ID NO: 58)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0286】 在另一實施例中，本發明之多肽包括由以下結構式中之任一者表示的多肽：

Ac-TzAla-環[Cys-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 59)或

Ac-Glu-環[Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEQ ID NO: 60)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0287】 在又一實施例中，本發明之多肽包括由以下結構式中之任一者表示的多肽：

Ac-Arg-環[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 37)

Ac-Arg-環[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 8)或

Ac-Arg-環[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEQ ID NO: 7)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0288】 在另一實施例中，本發明之多肽包括由以下結構式中之任一者表示的多肽：

Ac-Arg-環[Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 61)

Ac-Arg-環[Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 62)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 63)或

Ac-Arg-環 [Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEQ ID NO: 10)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0289】 在另一實施例中，本發明之多肽包括由以下結構式中之任一者表示的多肽：

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 64)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Gln-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 65)或

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Asn-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEQ ID NO: 66)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0290】 在另一實施例中，本發明之多肽包括由以下結構式中之任一者表示的多肽：

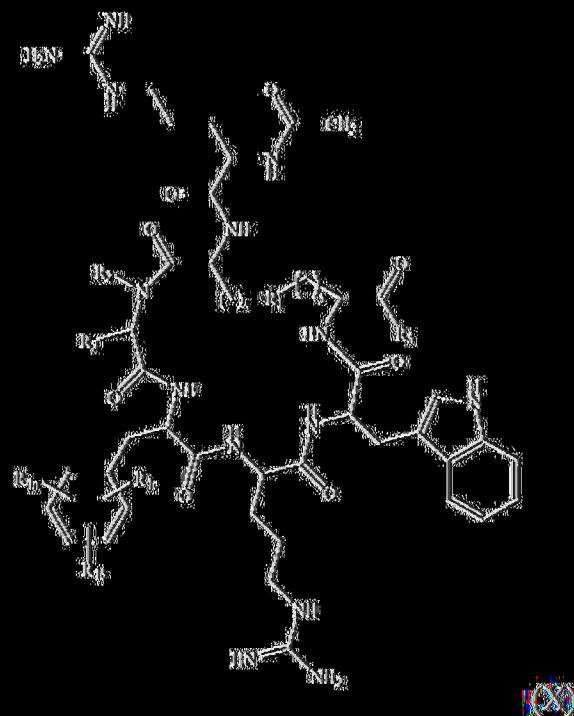
Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH; (SEQ ID NO: 67)

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH; (SEQ ID NO: 68)或

Ac-Arg-環 [Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH, (SEQ ID NO: 69)

或其醫藥學上可接受之鹽。

[0291] 在一個實例實施例中，MCCR促效劑為由結構式(X)表示之化合物：

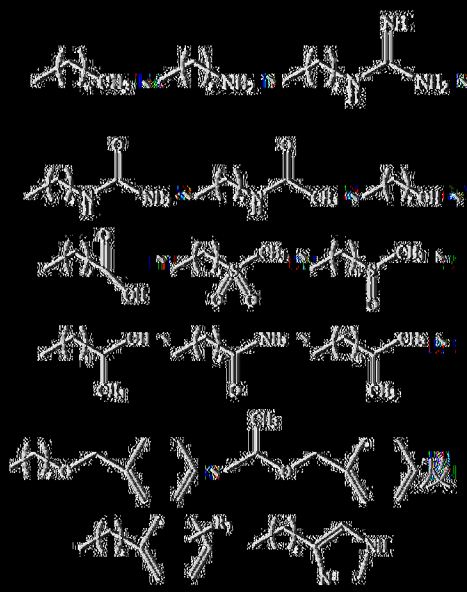


或其醫藥學上可接受之鹽。在結構式(X)中，化學取代基定義如下：

R_1 為 $-NH-C(O)-$ 或 $-C(O)-NH-$ ；

R_2 為 $-H$ 、 $-CH_2-$ ，或 R_2 與 R_3 一起形成視情況經 $-OCH_3$ 取代之吡咯啉環；

若 R_2 為 $-CH_2-$ ，則 R_3 為 $-(CH_2)_2-$ ，否則 R_3 係選自



R_{4a} 、 R_{4b} 及 R_{4c} 各自獨立地選自氫、鹵基、 (C_1-C_{10}) 烷基-鹵基、 $(C_1-$

C₁₀)烷基-二鹵基、(C₁-C₁₀)烷基-三鹵基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷氧基、(C₁-C₁₀)烷硫基、芳基、芳氧基、硝基、腈、磺醯胺、胺基、羥基、羧基及烷氧基-羰基。在一個實例實施例中，R_{4a}、R_{4b}及R_{4c}不為氫。

R₅為-OH或-N(R_{6a})(R_{6b})；

R_{6a}及R_{6b}各自獨立地為H或C₁至C₄直鏈、分支鏈或環狀烷基鏈；

R₇為-H或-C(O)-NH₂；

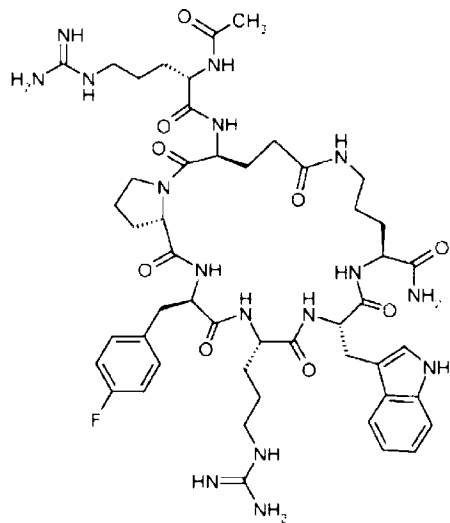
w在各情況下獨立地為0至5；

x為1至5；

y為1至5；

z在各情況下獨立地為1至5。

【0292】 結構式(X)之化合物之一實例為由結構式(XI)定義之環肽：

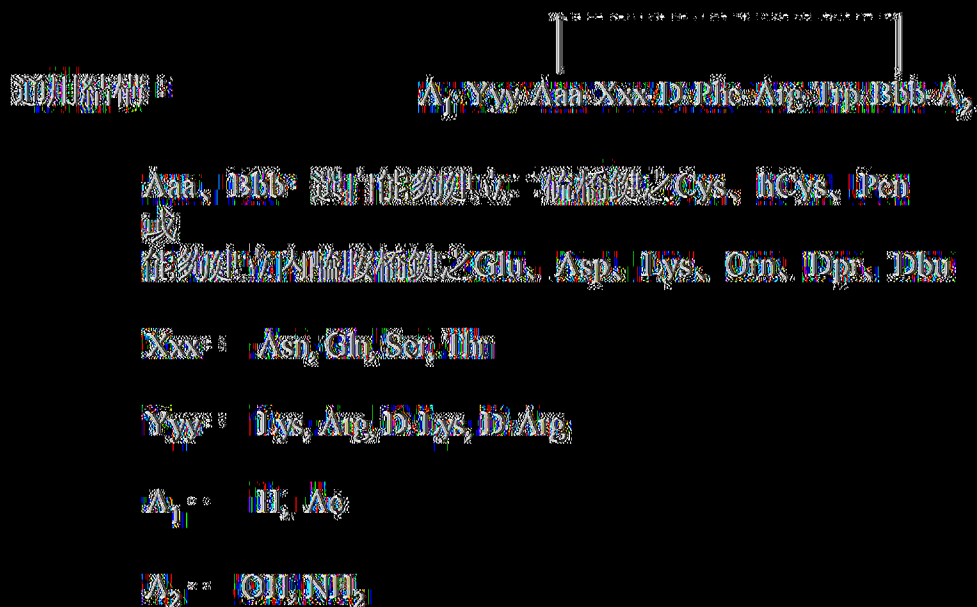


(XI)，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0293】 在一個實例實施例中，MC4R促效劑為Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140)或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實例實施例中，MC4R促效劑為乙內醯脲(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 500)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0294】 在一些實施例中，MC4R促效劑為描述於WO2014/144260

△1中之促效劑，該申請案以引用之方式併入本文中。



H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 12)
 Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 13)
 Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 14)
 H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO:15)
 H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 16)
 Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 17)
 H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 18)
 Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 19)
 H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 20)
 Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 21)
 H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 22)
 H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 23)
 Ac-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 24)
 H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 25)
 Ac-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 26)
 H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 27)
 Ac-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 28)
 Ac-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 29)
 H-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 30)
 H-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 31)
 Ac-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 32)
 H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 33)
 Ac-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 34)

H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 35)
 Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 36)
 H-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 37)
 H-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 38)
 Ac-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 39)
 H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 40)
 Ac-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO:41)
 H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO:42)
 Ac-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 43)
 Ac-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO:44)
 H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 45)
 H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 46)
 Ac-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 47)
 H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 48)
 Ac-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 49)
 H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 50)
 Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 51)
 H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 52)
 H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 53)
 Ac-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 54)
 H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 55)
 Ac-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 56)
 H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 57)

Ac-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 58)

Ac-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 59)

H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 60)

H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 61)

Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 62)

H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 63)

Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 64)或

H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 65)。

【0297】 在一些實施例中，MC4R促效劑為描述於WO2014/144260或WO2017/059075中之促效劑，其各自以引用之方式併入本文中。投與適用於實踐本文所描述之方法的本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含化合物或化合物之醫藥鹽的組合物可為連續性的，每小時、每天四次、每天三次、每天兩次、每天一次、每隔一天一次、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每月一次或每兩月一次或更長時間或一些其他間歇性給藥方案。

【0298】 投與本發明的化合物或包含化合物或化合物之醫藥鹽之組合物的實例包括外周投與。外周投與之實例包括經口、皮下、腹膜內、肌肉內、靜脈內、經直腸、經皮或鼻內投藥形式。

【0299】 如本文中所使用，外周投與可包括投與本發明之化合物或包含化合物之組合物的所有形式，該投與排除顱內投與。外周投與之實例包括(但不限於)經口、非經腸(例如，肌肉內、腹膜內、靜脈內或皮下注射、延長釋放、緩慢釋放植入、儲槽及其類似者)、經鼻、經陰道、經直腸、舌下或局部投藥途徑，包括經皮貼片應用及其類似者。

【0300】 用於定義肽之命名法為通常用於此項技術中之命名法，其中N端處之胺基呈現在左側且C端處之羧基呈現在右側。在胺基酸具有D異構體形式及L異構體形式之情況下，除非另外明確指示，否則其為所表示之胺基酸之L形式。

【0301】 適用於實踐本文所描述之方法的本發明化合物可具有一或多個對掌性中心且因此以多種立體異構形式存在。所有立體異構體及其混合物均包括在本發明之範疇中。外消旋化合物可使用製備型HPLC及具有對掌性固定相之管柱分離或利用熟習此項技術者已知之方法解析，以得到個別鏡像異構物。另外，可解析對掌性中間化合物且將其用於製備本發明之對掌性化合物。

【0302】 本文所描述之化合物可以一或多種互變異構形式存在。所有互變異構體及其混合物均包括在本發明之範疇中。舉例而言，對2-羥基吡啶基之主張亦將涵蓋其互變異構形式 α -吡啶酮基。

【0303】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟悉此項技術者通常所理解相同之含義。此外，本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以全文引用之方式併入。

【0304】

醫藥組合物/投與

根據本文所描述之任何方法或組合物，在實施例中，本文提供單位劑量的本文所描述之MC4R促效劑，例如司美諾肽。在實施例中，單位劑量含有0.1至10 mg，例如0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、

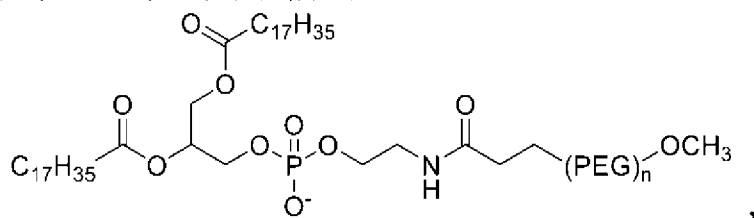
3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10 mg MC4R 促效劑。在實施例中，單位劑量含有約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2 mg 促效劑。在實施例中，單位劑量適用於注射，例如皮下注射。在實施例中，單位劑量安置於適用於注射，例如皮下注射之遞送裝置中。在實施例中，單位劑量安置於適用於注射(例如，皮下注射)之注射器，或筆型注射器中。例示性筆型注入器描述於例如US 8512297B2、US5688251A、US5820602A、US2014/0163526A1及US5226895A中，其以引用之方式併入本文中。

【0305】在實施例中，本文亦提供一種醫藥組合物，其包含本文所描述之MC4R促效劑，例如司美諾肽。在實施例中，醫藥組合物包括治療有效量的本文所描述之MC4R促效劑，例如司美諾肽。促效劑之治療有效量可根據諸如個體之疾病病況、年齡、性別及重量之因素，及促效劑在個體中引起所需反應之能力，例如改善至少一個病症參數(例如，肥胖症或暴食之參數)或改善病症(例如，肥胖症、暴食、與表1中之基因相關之疾病或病症或其他肥胖症相關遺傳病症)之至少一種症狀而變化。在實施例中，治療有效量亦為其中組合物之治療有益效果超過任何毒性或有害效果的量。

【0306】在某些實施例中，可用將保護促效劑免於快速釋放之載劑，諸如控制釋放調配物，包括植入物及微囊封遞送系統製備促效劑。可使用可生物降解的生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之許多方法為專利的或通常已知的。參見例如Sustained and Controlled Release Drug

Delivery Systems, J. R. Robinson編, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

【0307】 在其他實施例中，可如WO2014/144842中所描述來製備MC4R促效劑，該申請案以引用之方式併入本文中。在實施例中，MC4R促效劑製備於包含陰離子賦形劑，例如PEG-羧酸、具有10個或更多個碳原子之脂肪酸及/或陰離子磷脂之調配物中。在實施例中，陰離子磷脂描述於WO2014/144842中(例如，在第7-9頁)。在一些實施例中，陰離子磷脂為視情況與聚乙二醇(PEG)結合之1,2-二硬脂酰基-sn-丙三氧基-3-磷酸乙醇胺(DSPE)，其結構為：



其中「n」之值隨分子量而變化。在實施例中，脂肪酸描述於WO2014/144842中(例如，在第9頁)。在實施例中，PEG-羧酸描述於WO2014/144842中(例如，在第9-11頁)。在實施例中，促效劑與陰離子賦形劑之莫耳比在約1:1至約1:10之範圍內。

【0308】在實施例中，MC4R促效劑與調配物之其他組分形成離子複合物，且例如為促效劑提供所需的藥物動力學概況(例如，延長藥物作用之持續時間及/或使副作用降至最低)。在實施例中，調配物為持續釋放調配物。在實施例中，調配物在投與之後提供降低之促效劑濃度波動。

【0309】 在其他實施例中，可如WO 2019/099735中所描述來製備MC4R促效劑，該申請案以引用之方式併入本文中。在實施例中，MC4R促效劑製備於調配物中，該調配物包含中性二醯基脂質及/或生育酚；磷

脂：醇；及視情況存在之極性溶劑(例如緩衝液)，視情況包含抗氧化劑。在一實施例中，中性二醯基脂質包含甘油二油酸酯(GDO)。在一實施例中，磷脂包含磷脂醯膽鹼(例如，大豆磷脂醯膽鹼)。在一實施例中，醇包含乙醇。在一實施例中，調配物為可注射調配物。

【0310】 可藉由各種方法向個體，例如人類個體投與本文所描述之MC4R促效劑，例如司美諾肽。在一些實施例中，醫藥組合物可專門調配用於以固體或液體形式投藥，包括適合於以下之彼等形式：口服投藥，例如灌藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑，例如靶向口頰、舌下及全身性吸收之彼等錠劑，用於向舌部施用之大丸劑、散劑、顆粒、糊劑；非經腸投藥，例如以例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物形式藉由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射；局部施用，例如呈施用於皮膚、肺或口腔之乳膏、軟膏或控制釋放貼片或噴霧劑形式；陰道內或直腸內，例如呈子宮托、乳膏或發泡體形式；舌下；經眼；經皮；或經鼻、經肺及/或施用於其他黏膜表面。在實施例中，投藥途徑為以下中之一者：靜脈內注射或輸注、皮下注射或肌肉內注射。在實施例中，投藥途徑為皮下注射。

【0311】 在實施例中，例如包含本文所描述之MC4R促效劑的醫藥組合物可利用醫療裝置投與。舉例而言，包含促效劑之組合物可利用無針皮下注射裝置，諸如揭示於以下中之裝置投與：美國專利第5,399,163號、第5,383,851號、第5,312,335號、第5,064,413號、第4,941,880號、第4,790,824號或第4,596,556號。植入物及模組之實例包括：美國專利第4,487,603號，其揭示一種以受控速率分配藥物治療之可植入微輸注泵；美國專利第4,486,194號，其揭示一種經由皮膚投與藥劑之治療性裝置；美國專利第4,447,233號，其揭示一種以精確輸注速率遞送藥物治療之藥

物治療輸注泵；美國專利第4,447,224號，其揭示一種用於連續藥物遞送之可變流動可植入輸注裝置；美國專利第4,439,196號，其揭示一種具有多腔隔室之滲透藥物遞送系統；及美國專利第4,475,196號，其揭示一種滲透藥物遞送系統。亦可使用其他此類植入物、遞送系統及模組。

【0312】在實施例中，可例如經由皮下泵指示連續投與。在實施例中，促效劑係經由注射器(例如，預填充注射器)、可植入裝置、無針皮下注射裝置、輸液泵(例如，可植入輸液泵)或滲透遞送系統投與。

【0313】在實施例中，促效劑係以例如包含0.1至10 mg，例如0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10 mg促效劑之單位劑量投與，例如皮下投與。

【0314】在實施例中，MC4R促效劑係以0.1至10 mg之間，例如0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10 mg MC4R促效劑的劑量以推注方式投與，例如皮下投與。

【0315】在實施例中，例如經由泵(例如，皮下泵)連續投與MC4R促效劑。

【0316】在實施例中，MC4R促效劑(例如，單位劑量之MC4R促效劑)安置於遞送裝置，例如注射器(例如，預填充注射器)、可植入裝置、無針皮下注射裝置、輸液泵(例如，可植入輸液泵)或滲透遞送系統內。

【0317】在實施例中，向個體例如皮下投與MC4R促效劑之日劑

量。在實施例中，MC4R促效劑之日劑量為約0.1 mg至約10 mg，例如0.1至0.2、0.2至0.4、0.4至0.6、0.6至0.8、0.8至1、1至1.2、1.2至1.5、1.5至2、2至2.5、2.5至3、3至3.5、3.5至4、4至4.5、4.5至5、5至5.5、5.5至6、6至6.5、6.5至7、7至7.5、7.5至8、8至8.5、8.5至9、9至9.5、9.5至10 mg，例如皮下投與。

【0318】在實施例中，MC4R促效劑(例如，司美諾肽)係例如在至少3週，例如至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40週或更長時間，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、8、9、10、11或12個月或更長時間，或至少1、2、3、4年或更長時間的時段內經由一或多次投藥投與。在實施例中，當提供MC4R促效劑之多次投藥時，任何兩次投藥之間的時間間隔為至少6小時，例如6 h、12 h、24 h、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週或更長時間。在實施例中，任何兩次投藥之間的時間間隔為1天。

【0319】

套組

本文所描述之MC4R促效劑(例如，司美諾肽)可提供於套組中。套組可包括本文所描述之MC4R促效劑及視情況存在之容器、醫藥學上可接受之載劑及/或資訊材料。資訊材料可為與本文所描述之方法及/或MC4R促效劑用於本文所描述之方法的用途相關之描述性、指導性、營銷性或其他材料。

【0320】套組之資訊材料不受其形式限制。在一個實施例中，資訊

材料可包括關於MC4R促效劑之生產、MC4R促效劑之物理特性、濃度、過期日期、批次或生產位點資訊等資訊。在一個實施例中，資訊材料係關於用於例如藉由本文所描述之投藥途徑及/或以本文所描述之劑量及/或給藥時程投與MC4R促效劑的方法。

【0321】 在一個實施例中，資訊材料可包括以適合方式，例如以適合的劑量、劑型或投藥模式(例如，本文所描述之劑量、劑型或投藥模式)投與本文所描述之MC4R促效劑以執行本文所描述之方法的說明書。在另一實施例中，資訊材料可包括向例如患有與表1中之基因相關之疾病或病症的適合個體，例如人類，例如肥胖人類，例如嚴重肥胖人類投與MC4R促效劑的說明書。

【0322】 套組之資訊材料不受其形式限制。在許多情況下，資訊材料(例如，說明書)提供於印刷物質，例如印刷文字、圖式及/或像片，例如標記或印刷薄片。然而，資訊材料亦可以其他格式，諸如盲文、電腦可讀材料、視訊記錄或音訊記錄提供。在另一實施例中，套組之資訊材料為連絡資訊，例如實體位址、電子郵件位址、網站或電話號碼，其中套組之使用者可獲得關於本文所描述之MC4R促效劑及/或其在本文所描述之方法中之用途的實質性資訊。資訊材料亦可以格式之任何組合形式提供。

【0323】 除MC4R促效劑以外，套組之組合物可包括其他成分，諸如界面活性劑、凍乾保護劑或穩定劑、抗氧化劑、抗菌劑、膨化劑、螯合劑、惰性氣體、張力劑及/或黏性劑、溶劑或緩衝劑、穩定劑、防腐劑、醫藥學上可接受之載劑及/或用於治療本文所描述之病狀或病症之第二藥劑。替代地，其他成分可包括在套組中，但在與本文所描述之MC4R促效劑不同的組合物或容器中。

【0324】 在一些實施例中，套組之組分儲存於例如具有橡膠或聚矽氧封閉件(例如，聚丁二烯或聚異戊二烯封閉件)之密封小瓶中。在一些實施例中，套組之組分儲存於惰性條件下(例如，在氮氣或另一惰性氣體，諸如氬氣下)。在一些實施例中，套組之組分儲存於無水條件(例如，具有乾燥劑)下。在一些實施例中，套組之組分儲存於避光容器，諸如琥珀色小瓶中。

【0325】 本文所描述之MC4R促效劑可以任何形式，例如液體、冷凍、乾燥或凍乾形式提供。較佳的係，包括本文所描述之MC4R促效劑之組合物為實質上純的及/或無菌的。當本文所描述之MC4R促效劑，諸如司美諾肽提供於液體溶液中時，液體溶液較佳為水溶液，其中無菌水溶液較佳。在一個實施例中，MC4R促效劑與稀釋劑或稀釋說明書一起提供。稀釋劑可包括例如鹽或鹽水溶液，例如pH在6與9之間的氯化鈉溶液、乳酸林格氏注射溶液(lactated Ringer's injection solution)、D5W或PLASMA-LYTE A Injection pH 7.4® (Baxter, Deerfield, IL)。

【0326】 套組可包括一或多個用於含有本文所描述之MC4R促效劑之組合物的容器。在一些實施例中，套組含有用於組合物及資訊材料之個別容器、隔板或隔室。舉例而言，組合物可含於瓶子、小瓶、IV摻合物袋、IV輸液套件、背馱式套件或注射器(例如，預填充注射器)中，且資訊材料可含於塑膠套管或包中。在其他實施例中，單獨的套組元件含於單一未分隔容器內。舉例而言，組合物含於附著有呈標記形式之資訊材料的瓶子、小瓶或注射器中。在實施例中，組合物含於注射器裝置，例如筆型注射器中。套組之容器可為密閉或防水的(例如，對於水分或蒸發之變化為不可滲透的)。

【0327】

實例

實例1：評估司美諾肽在患有下視丘肥胖症之個體中之安全性及功效的開放標記研究

【0328】

目的

此實例描述2期研究，其試圖評估患有下視丘肥胖症(HO)之患者中回應於每日皮下投與(SC)之司美諾肽的體重之變化。此研究之額外目標包括評估患有HO之患者中回應於司美諾肽之體重、身體質量指數(BMI)、腰圍及饑餓的參數變化，及評估司美諾肽在患有HO之患者中之安全性及耐受性。另外，此研究試圖評估不同年齡群組之患者之重量及BMI的變化以及用司美諾肽治療之後代謝參數之變化。

【0329】

研究性研究藥物

10 mg/mL於無菌注射用溶液中之司美諾肽對於6歲至<16歲之患者將以1.0、2.0、3.0 mg QD提供，且對於≥16歲之患者以2.0至3.0 mg QD提供。

【0330】

主要終點

此研究之主要終點為鑑別相較於此患者群體中<5%之歷史對照，在16週之司美諾肽治療之後BMI相對於基線具有≥5%減少之患者比例。

【0331】

次要終點

次要終點包括以下之判定：

- 在16週司美諾肽之後，BMI Z評分的降低 ≥ 0.2 之年齡為 ≥ 6 歲至 < 18 歲的患者與體重相對於基線降低5%之年齡為 ≥ 18 歲的患者之複合比例
- 在16週司美諾肽之後，BMI Z評分相對於基線之降低 ≥ 0.2 之年齡為 ≥ 6 歲至 < 18 歲的患者之比例
- 在16週司美諾肽之後，體重相對於基線之降低 $\geq 5\%$ 之年齡為 ≥ 18 歲的患者之比例
- 在16週司美諾肽治療之後，年齡為 ≥ 18 歲之患者之腰圍相對於基線的變化。
- 回應於16週司美諾肽治療之饑餓的變化，如藉由每日及總體饑餓得分相對於基線的變化所量測。
- 藉由AE之頻率及嚴重程度、生命體徵及實驗室評估評定之安全性及耐受性。
- 在用司美諾肽治療後的代謝參數，包括空腹葡萄糖、HbA1c、脂質概況(總膽固醇、高密度脂蛋白[HDL]膽固醇及低密度脂蛋白[LDL]膽固醇、三酸甘油酯)相對於基線的變化。
- 在16週司美諾肽治療之後，相較於此患者群體中 $< 5\%$ 之歷史對照，體重相對於基線之損失 $\geq 5\%$ 之患者(無論年齡如何)的比例。
- 在16週司美諾肽治療之後，BMI、重量及腰圍相對於基線的變化，無論年齡如何。
- 在年齡為6歲至12歲之患者中及年齡為6歲至 < 18 歲之彼等患者中BMI Z評分相對於基線的變化。

【0332】

研究設計基本原理

此研究描述經設計以評定司美諾肽對受HO影響之群體內之體重減輕的影響之2期、多中心、開放標記、概念驗證研究。規劃大致15名年齡為6歲至40歲(包括端點)之患者登記在美國(US)之大致3至5個臨床位點中。司美諾肽評估為用於具有下視丘損傷之罕見機械誘導之群體中的肥胖症及後續肥胖症之潛在治療。開放標記設計係藉由來自患有POMC及LEPR缺乏肥胖症之患者的早期關鍵研究之令人信服的功效結果支援，該等結果表明在此等患者群體中，司美諾肽誘導快速且持續的顯著及臨床上有意義的體重減輕，伴有統計學上顯著及臨床上有意義的饑餓降低。

【0333】

篩選期

在提供知情同意書後，患者將進入篩選期，在此期間將對其合格性進行評定且完成所有篩選程序。

【0334】

治療期

基於篩選評定判定為合格之患者將返回至臨床以進行基線問診(第2次問診)且接受第一司美諾肽劑量。起始司美諾肽劑量視患者年齡而定；然而，對於所有患者，司美諾肽劑量將滴定至3.0毫克/天之最終劑量(初始滴定階段)，如下

年齡為6歲至<16歲(包括端點)之患者

- 以基線(第1天；第2次問診)開始至大致第14天，患者將接受司美諾肽1.0毫克/天。
- 以大致第15天開始至第28天，患者將接受司美諾肽2.0毫克/天。

患者/照護者將在第15天由研究中心人員連絡以確保劑量滴定已出現且記錄任何AE。

- 在大致第29天(第3次問診)開始，患者將接受司美諾肽3.0毫克/天；患者將繼續接受司美諾肽3.0毫克/天持續12週。

年齡為 ≥ 16 歲(包括端點)之患者

- 以基線(第1天；第2次問診)開始至大致第14天，患者將接受司美諾肽2.0毫克/天。

- 在大致第15天開始，患者將接受司美諾肽3.0毫克/天；患者將繼續接受司美諾肽3.0毫克/天持續14週。

患者/照護者將在第15天由研究中心人員連絡以確保劑量滴定已出現且記錄任何不良事件。

【0335】 患者將返回至研究中心以供第3次、第4次及第5次問診(分別為第4週、第8週及第12週)，其中此等問診中之每一者相隔大致4週。所有患者將在第16週(第6次問診)返回至研究中心且接受最後一次司美諾肽注射。在第6次問診時分析研究終點。在完成第6次問診之後，當前研究之參與隨後將以以下2種方式中之一者結束：

- 符合主要終點之患者可以有資格參加單獨的擴展研究，在該研究支持下，患者將繼續接受司美諾肽。

- 不符合主要終點或選擇不繼續司美諾肽之患者在第6次問診時停止司美諾肽，且在此後4週返回進行研究結束(End-of-Study；EOS)問診(第7次問診)，以在當前研究之支持下進行最終安全性審查

【0336】

納入標準

患者必須符合以下標準才有資格參與研究：

1.患者已記錄HO之證據，包括：

a.在磁共振成像(MRI)上具有下視丘損傷之近期(在篩選前之前8個月內)證據；及

b.顱咽管瘤或影響下視丘區之其他非惡性腦瘤之診斷；及

c.在篩選之前，已經歷手術或化學療法或輻射 ≥ 6 個月及 ≤ 15 年。

2.患者具有單側下視丘病變(至少6名患者)或雙側下視丘病變(至少7名患者)，如藉由MRI所評定。

3.在登記時，年齡為6至40歲(包括端點)。

4.肥胖症，其係基於美國疾病控制與預防中心標準，藉由針對 ≥ 18 歲之患者的BMI ≥ 35 kg/m²或針對6至 < 18 歲之患者的年齡及性別之BMI $\geq$ 第95百分位數記錄。

5.在手術後前6個月期間或在手術前1年內記錄的BMI增加(對於 < 18 歲之患者的BMI Z評分 ≥ 0.2 或對於 ≥ 18 歲之患者的BMI $> 5\%$ 相對於術前基線的變化)，且在篩選時仍存在。

6.在腫瘤後治療，包括化學療法、手術或輻射結束之後，超過6個月。

7.患者必須符合以下避孕要求中之一者：

- 若具有生育潛能之女性定義為可育，則在初潮後且直至絕經後，除非永久不育(子宮切除術、雙側輸卵管切除術或雙側卵巢切除術)，必須使用高效形式之避孕。

- 若無生育潛能之女性定義為永久不育(子宮切除術、雙側卵巢切除術或雙側輸卵管切除術後之狀態)或絕經後至少12個月(且在絕經後實驗室範

圍內利用篩選促卵泡激素[FSH]含量確認)，則在研究期間不需要避孕。

- 將評定在進入研究時尚未達至初潮之更年幼的女性患者的坦納氏分期(Tanner staging)且在第一次初潮時將需要遵守如方案中所概述之避孕要求及妊娠測試。

- 在男性與女性伴侶有生育潛能之情況下，若其在研究期間進行性活動，則必須同意雙障壁方法。此外，男性患者在其參與研究期間及之後90天必須不供給精子。

8.能夠與調查員良好溝通，理解且遵守研究要求，且理解並且簽署書面知情同意書，或對於年齡<18歲之患者，可簽署的為親本/法定監護人。

9.在接受激素替代療法(亦即，甲狀腺激素、糖皮質激素、生長激素或已知影響代謝或重量/身體組成之其他藥物治療)的情況下，此類療法之劑量在篩選之前保持穩定至少2個月。

【0337】

排除標準

符合以下標準中之任一者的患者不符合研究參與之條件：

- 1.前3個月之重量增加>5%。
- 2.前3個月之體重減輕≥2%。

注意：在以下情況下，允許使用或不使用與體重減輕相關之藥物治療、補充劑或草本治療(例如，羅氏鮮(orlistat)、氯卡色林(lorcaserin)、苯丁胺(phentermine)、托吡酯(topiramate)、納曲酮(naltrexone)、安非他酮(bupropion)、類升糖素肽-1 [GLP-1]受體促效劑等)的膳食及/或運動方案：

- 在隨機化之前，該方案及/或劑量已穩定至少3個月

- 患者在先前3個月期間尚未經歷體重減輕 $\geq 2\%$ ，且

- 患者意欲使方案及/或劑量在整個研究過程中保持穩定。

3. 在上一6個月內之肥胖症治療手術或程序(例如，胃旁路術/帶/套管、十二指腸轉換、胃氣囊、腸障壁等)。所有具有肥胖症治療手術或程序病史之患者必須在登記之前與發起人一起論述且自發起人接收批准。

4. 在先前2年內嚴重精神病症(例如，精神分裂症、躁鬱症、人格障礙)或重度抑鬱症(MDD)之診斷、或篩選患者健康問卷(PHQ)-9/PHQ-A評分 ≥ 15 、或在篩選期間在哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(Columbia-Suicide Severity Rating Scale；C-SSRS)上為4型或5型之任何自殺觀念、或自殺嘗試之壽命病史，或在上一個月內之任何自殺行為。

5. 在篩選時糖化血色素(HbA1c) $> 10.0\%$ 。

6. 被視為足夠嚴重以干擾研究及/或混淆結果之當前臨床上顯著的肺病、心臟病或致癌性疾病。患有潛在地臨床上顯著的疾病之任何患者應藉由發起人審查以確定合格性。

7. 在篩選期間腎小球濾過率(GFR) $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。

8. 與黑色素瘤或前黑色素瘤皮膚病變(排除非侵襲性基底或鱗狀細胞病變)有關之顯著皮膚病發現，其判定為在篩選期間藉由調查員進行之全面皮膚評估之一部分。在篩選期間鑑別之任何關注病變均將進行活檢且在登記之前已知結果為良性的。若治療前活檢體結果具有顯著問題，則患者不符合研究參與條件。

9. 皮膚癌或黑色素瘤(不包括非侵襲性、浸潤性基底或鱗狀細胞病變)之病史或緊密家族病史(親本或同胞)，或眼皮膚白化病之患者病史。

10. 在第一司美諾肽劑量之前，在3個月或5個半衰期內參與研究性藥

物/裝置之任何臨床研究，無論哪個更長。

11. 先前參加涉及司美諾肽或任何先前暴露於司美諾肽之臨床研究。

12. 不能遵守每日一次(QD)注射方案。

13. 在此試驗期間懷孕及/或哺乳或期望懷孕。

14. 在調查員之觀點中，妨礙參與研究及研究程序或問卷之完成的認知障礙。

15. 患者在調查員之觀點中，另外不適合於參與該研究。

【0338】

治療持續時間

所有患者將接受研究治療持續16週。基於篩選期之可變長度，總研究參與將持續22週與28週之間

【0339】

治療

所有患者將在此研究中接受開放標記司美諾肽。司美諾肽將以用於注射之保存的多劑量溶液形式提供以SC、QD投與。將其調配為10 mg/mL無菌、保存、澄清至淺乳白色、無色至略微著色的溶液，幾乎不含可見粒子。將藥物產品溶液(1 mL)呈現於具有橡膠塞之透明2R玻璃瓶中。將製備封裝及標記以符合所有法規要求。司美諾肽將以SC注射形式QD投與。

【0340】 所有患者將在此研究中接受司美諾肽。起始司美諾肽劑量在第2次問診(第1天)時視患者年齡而定；然而，對於所有患者，司美諾肽劑量將滴定至3.0毫克/天之最終劑量(初始滴定階段)，如下：

年齡為6歲至<16歲之患者

- 以基線(第1天；第2次問診)開始至大致第14天，患者將接受司美諾肽1.0毫克/天

以大致第15天開始至第28天，患者將接受司美諾肽2.0毫克/天。

- 患者/照護者將在第15天由研究中心人員連絡以確保劑量滴定已出現且記錄任何不良事件。

- 在大致第29天(第3次問診)開始，患者將接受司美諾肽3.0毫克/天；患者將繼續接受司美諾肽3.0毫克/天持續12週。

年齡為 ≥ 16 歲之患者

- 以基線(第1天；第2次問診)開始至大致第14天，患者將接受司美諾肽2.0毫克/天。

- 在大致第15天開始，患者將接受司美諾肽3.0毫克/天；患者將繼續接受司美諾肽3.0毫克/天持續14週。

【0341】

伴隨療法

必須將患者在登記時接受或在研究期間接受之任何藥物治療或疫苗(包括非處方藥或處方藥、維生素及/或草本補充劑)與以下一起記錄：

- 使用原因
- 包括開始日期及結束日期之投藥日期
- 包括劑量及頻率之劑量資訊

若存在關於伴隨或先前療法之任何問題，則應連絡醫學監測者。

【0342】

禁止之藥物治療

除非伴隨藥物治療可能存在強潛在安全性問題，否則此方案之一般

目標為允許儘可能多的患有此罕見病狀之患者參與該研究。然而，若患者在先前3個月期間之體重增加>5%或在先前3個月期間之體重減輕>2%，則不准許其進入研究。應注意，在以下情況下，允許使用或不使用與體重減輕相關之藥物治療、補充劑或草本治療(例如，羅氏鮮、氯卡色林、苯丁胺、托吡酯、納曲酮、安非他酮、類升糖素肽1 [GLP1]受體促效劑等)的膳食及/或運動方案：

- 在隨機化之前，該方案及/或劑量已穩定至少3個月
- 患者在先前3個月期間尚未經歷體重減輕 $\geq 2\%$ ，且患者意欲使方案及/或劑量在整個研究過程中保持穩定。

可使用至多批准用於治療糖尿病之劑量的GLP-1受體促效劑(例如，至多1.8 mg日劑量之利拉魯肽)，只要(1)其不經開處用於治療肥胖症，(2)劑量在登記之前已穩定至少3個月，(3)患者在先前3個月期間尚未經歷>3%體重減輕，且(4)患者意欲使劑量在整個研究過程中保持穩定。允許可造成體重減輕(例如，刺激劑)之其他藥物治療，只要患者(1)在登記之前已使用穩定劑量至少3個月，(2)在先前3個月期間尚未損失重量，且(3)意欲使藥物治療之劑量在整個研究過程中保持穩定。

【0343】 除非需要劑量變化以治療AE，否則所有伴隨藥物治療在整個研究過程中應以穩定劑量保存。

【0344】

研究結束之後的治療

在EOS問診之後，在此方案之支持下不規劃進一步治療。符合此研究之主要終點之患者可以有資格參加單獨的長期擴展研究，在該研究支持下，患者將繼續接受司美諾肽。

【0345】**停止及退出標準**

鑒於此罕見患者群體，除非存在迫使患者退出之任何安全性問題，否則每次努力均將鼓勵患者且使其保持參加研究直至完成。若患者撤回同意書以揭示未來資訊，則發起人可保留且繼續使用在此同意書撤回之前收集的任何資料。若患者自研究退出，則其可請求毀壞所獲得且未測試之任何樣本，且調查員必須在現場研究記錄中對此進行記錄。將告知患者，其具有出於任何原因在任何時間自研究退出之權利，而不對其醫學護理有偏見。出於諸如以下之原因，在與發起人論述之後，調查員亦有權力使患者自研究退出：

- 不良事件，其證明治療或研究退出。
- 不遵守研究藥物方案或方案要求。
- 與說明書不一致或未能返回以供隨訪

【0346】**患者評定**

必須完成且審查所有篩選評估以確認潛在患者符合所有合格標準。例示性評估包括病歷審查、體檢、全面皮膚檢查、高度、重量、腰圍之量測、身體組成評定、妊娠測試(若適用)、每日饑餓問卷、總體饑餓評定及對PHQ-A或PHQ-9、C-SSRS、SF-12或SF-10、IWQOL、FSH、HbA1c及空腹脂質組(fasting lipid panel)之評估。可視特定情形而定且與調查員協商來進行調整。

【0347】 應在出現或意識到後立即與發起人一起論述即時安全性問題，以判定患者是否應繼續或中斷研究治療。

【0348】

實例2：司美諾肽在具有MC4R路徑中之特定基因缺陷的個體中之兩階段(開放標記磨合(open-label run-in)，隨後隨機退出)研究

目的

此實例描述試圖評估具有MC4R路徑中之遺傳缺陷之肥胖患者的比例之2期開放標記研究，該等肥胖患者回應於司美諾肽治療實現體重減輕。額外目標包括評估具有遺傳缺陷之患者中之代謝參數的變化，以及獲得對司美諾肽治療在具有遺傳缺陷之患者中之安全性的更深理解。

【0349】

研究性研究藥物

司美諾肽，10 mg/mL於注射用無菌溶液中。對於12歲及更年長之患者，司美諾肽將以2 mg每日一次(QD)提供持續大致14天，接著增加至司美諾肽3 mg QD以用於研究之其餘部分。對於6歲與小於12歲之間的患者，司美諾肽將以1 mg每日一次(QD)提供持續大致7天，接著增加至司美諾肽2 mg QD持續大致7天，接著增加至司美諾肽3 mg QD以用於研究之其餘部分。

【0350】

終點**主要的：**

- 評估具有黑素皮質素-4受體(MC4R)路徑中之遺傳缺陷之肥胖患者的比例，該等肥胖患者在對開放標記治療之初始反應之後回應於司美諾肽實現臨床上有意義的體重減輕

【0351】

次要的：

- 評估對在具有MC4R路徑中之遺傳缺陷的患者中用司美諾肽進行開放標記治療的初始反應
- 評估回應於司美諾肽之重量、腰圍、饑餓及生活品質在具有MC4R路徑中之遺傳缺陷的患者中之變化
- 評估司美諾肽在具有MC4R路徑中之遺傳缺陷之患者中的安全性及耐受性

【0352】**探索性：**

- 評估在用司美諾肽治療之後的代謝參數之變化
- 藉由基因評估：體重有意義的減輕之患者(反應者)之比例、體重之平均變化及饑餓得分之變化

【0353】**研究設計基本原理****整體研究設計**

此為司美諾肽在具有MC4R路徑中之特定基因缺陷之肥胖患者中的2階段(開放標記磨合，隨後隨機退出)、雙盲、安慰劑對照、2期研究。年齡在6歲與65歲之間(包括端點)的大致130名患者規劃參加研究之第2階段(隨機退出)，其中大致500名患者參加第1階段(開放標記磨合)以符合第2階段目標。

【0354】**篩選期**

在提供知情同意書後，患者將進入篩選期，在此期間將對其合格性

進行評定且完成所有標準篩選程序。在篩選期期間，患者將經歷醫學評估以及關於注射研究藥品及其他研究程序之培訓。將向患者發佈電子日記以捕獲注射(登記後)之每日遵從性及饑餓得分評定(在篩選期間開始)。

【0355】

第1階段(開放標記磨合)

研究之第1階段開始於登記問診(研究第1天)。在登記問診期間，患者將經歷所有篩選程序且將再確認患者繼續符合納入及排除標準。在登記問診時，研究中心必須確認患者在登記問診前的7天中之至少4天完成了電子日記。若日記未適當完成，則患者可不進入研究。

【0356】 在登記問診時，患者將進入研究之第1階段。在此階段期間，患者將以每日計自注射司美諾肽持續16週。在此週期期間，患者將具有使用研究中心之經驗證遠距健康平台(Telehealth platform)之虛擬問診。在虛擬問診期間，患者將記錄體重量測且評定遵從性及不良事件(AE)。規劃為虛擬問診之任何問診可由初級調查員酌情處理轉化為親自問診(in-person visit)。若超過2次虛擬問診轉化成親自問診，則需要發起人批准。

【0357】 為了有資格進入研究之第2階段， ≥ 18 歲之患者必須已在第1階段結束時達成小於基線重量至少5%之體重，且 < 18 歲之患者必須已達成至少0.10之身體質量指數(BMI) Z評分降低。

【0358】 若患者完成了第1階段之完整16週且在第112天問診(第16週)時，自基線問診以來，患者尚未達成體重或BMI Z評分之所要變化，則將對此患者之位點進行研究結束(EOS)問診，而非第2階段進入問診。此等患者將用司美諾肽結束治療且繼續在虛擬問診每4週一次之情況下對

任何持續AE之重量及消退進行監測，直至所有AE已消退。

【0359】

第2階段(雙盲、安慰劑對照隨機退出)

進入第2階段之患者將在研究中繼續額外24週。研究之第2階段將開始於第2階段進入問診。在第2階段進入問診期間，患者將完成所有評定。患者將具有所記錄之體重。此量測將為其第2階段進入重量量測。

【0360】 在第2階段進入問診時，所有患者將2:1隨機分組以每日繼續司美諾肽或接受匹配安慰劑。將因特定、更普遍的基因登記至此研究中而發生基因分層。

【0361】 患者將根據事件時程繼續進行虛擬問診及親自臨床問診。

【0362】 在初級調查員之判斷下，(1)可安排額外虛擬問診或親自問診或(2)可將所規劃虛擬問診轉化為親自問診。若超過2次虛擬問診轉化成親自問診，則需要發起人批准。

【0363】

治療結束

治療問診結束將在研究第280天之親自臨床問診時出現，該研究日為用司美諾肽或安慰劑治療之最後一天。最終EOS問診將在研究第308天出現。將經由電話進行EOS問診。對司美諾肽起反應之患者可提供登記至長期擴展研究中之選項。

【0364】

救援

在研究之第2階段期間，將監測患者重量。若在問診期間，患者之體重自第2階段進入重量增加了至少5%，則該患者將符合救援條件。若初級

調查員咸信停止雙盲治療及替代地重新開始開放標記司美諾肽為患者之最佳醫療利益，則患者可轉化為用司美諾肽進行開放標記治療。

【0365】 在此情況下，必須安排患者在診所進行親自救援問診。在救援問診時，將記錄患者之體重。對於救援之患者，其將在評定研究之主要終點時被視為「無反應者」。在此問診時，患者將返回其雙盲研究藥物供應且發放開放標記司美諾肽。患者可隨後繼續研究，完成所有問診及評定。患者對研究藥物或安慰劑之初始分配將繼續對所有當事人設盲，但將向患者提供開放標記司美諾肽以用於研究之提醒。

【0366】

確保基因之多樣性

患者在已建立之促成肥胖症的MC4R路徑基因中必須具有預先鑑別之遺傳變體以參加此研究。具有符合登記進入研究條件之變體之基因的清單包括LEP、ISL1、DNMT3A、TRPC5、PLCNA4、NRP1、SEMA3E、SEMA3F、MECP2、SEMA3A、SEMA3C、PHIP、NRP2、MRAP2、MC3R、CPE、SEMA4B、SEMA3D、SIM1、HTR2C、SEMA3G、KSR2、MC4R、MAGEL2、RPGRIP1L、TBX3、PLCNA1、CREBBP、PLXNA1、PLXNA2、TUB。

【0367】 研究之目標為將大致30名具有各基因之患者登記至研究中。登記將由發起人監測，且一旦30名具有特定基因之患者已登記至研究中，則將暫停具有該基因型之患者之進一步登記。

【0368】 發起人將在研究之開放標記部分期間以2種方式監測基因對司美諾肽之患者反應：限定研究之第2階段之患者的比率及對司美諾肽之反應量值。另外，在最後規劃之具有特定基因之患者已完成研究之後，

具有該基因之患者的資料將為非盲的且分析功效及安全性。基於此等新出現之資料，可調整研究之樣本大小及/或登記具有特定基因之患者的數目(亦即，大致30名)。發起人可增加或減少登記具有特定基因之患者之數目或在登記500名患者之前關閉研究。將不增加研究之總樣本大小。

【0369】

納入標準

1. 患者在已建立之促成肥胖症的MC4R路徑基因中必須具有預先鑑別之遺傳變體。

注意：

對於符合包括於研究中之條件的基因變體，變體必須藉由CLIA/CAP/ISO15189認證之實驗室使用美國醫學遺傳學學院(ACMG)標準分類為(1)致病的、(2)可能致病的或(3)意義不明之變體(Variant of Uncertain Significance；VUS)。在調查員具有關於可符合研究條件之患者之遺傳學結果，但遺傳學尚未藉由CLIA/CAP/ISO15189認證之實驗室分類的情況下，則發起人可經由第三方實驗室提供測試及/或分類。

2. 在簽署知情同意書時，6歲與65歲之間(包括端點)的患者符合研究條件。

3. 肥胖，基於美國(US)疾病控制與預防中心標準，其對於 ≥ 18 歲之患者定義為 $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ 或對於6歲至多 < 18 歲之患者的年齡及性別定義為 $BMI \geq$ 第97百分位數。

4. 研究參與者及/或親本或監護人能夠與調查員良好溝通，理解且遵守研究之要求(包括QD注射方案及所有其他研究程序)，且能夠理解並且簽署書面知情同意書(informed consent/assent)。由於認知限制或任何其

他原因而不能遵守所有研究程序之患者不應登記至研究中。

5. 男性或生育女性，包括青春期前女性(在相關的情況下)在整個研究中及經研究之後90天是否同意使用高度可靠之避孕形式。高度可靠可接受之避孕形式包括激素(亦即，口服、可植入或可注射)及單一障壁方法(亦即，避孕套)，或子宮內裝置(IUD)及單一障壁方法(亦即，避孕套)或輸精管結紮/切除輸精管之伴侶。真正的禁欲僅當其為患者之較佳及常見生活方式時可接受。無生育潛能之女性參與者(定義為以手術方式不育(子宮切除術、雙側輸卵管切除術或雙側輸卵管結紮後之狀況)、絕經後至少12個月(且在絕經後實驗室範圍內利用篩選促卵泡激素[FSH]含量確認)，且未能達成初潮)在研究期間不需要避孕。女性患者必須未懷孕且男性患者在其參與研究期間及之後90天，必須不供給精子。

【0370】

排除標準：

1. 在使用或不使用減肥劑，包括已引起>3%體重減輕之草本藥物治療的情況下之近期密集(在2個月內)飲食及/或運動方案。

2. 使用批准用於在第一劑量之研究藥物之3個月內治療肥胖症的任何藥物治療(例如，羅氏鮮、氯卡色林、苯丁胺-托吡酯(phentermine-topiramate)、納曲酮-安非他酮(naltrexone-bupropion))。

注意：可使用至多批准用於治療糖尿病之劑量的類升糖素肽-1 (GLP-1)受體促效劑(例如，至多1.8 mg日劑量之利拉魯肽)，只要(1)其不開處用於治療肥胖症，(2)劑量在登記之前已穩定至少3個月，(3)患者在先前3個月期間尚未經歷體重減輕，且(4)患者意欲使劑量在整個研究過程中保持穩定。

3.在先前6個月內之肥胖症治療手術。

注意：具有胃旁路手術病史之患者應具有所記錄之穩定重量證據，定義為上一3個月內之體重減輕小於體重之3%。

4.精神分裂症、躁鬱症、人格障礙、重度抑鬱症或調查員咸信會顯著干擾研究遵從性之其他精神病症之診斷。

5.在篩選期間在哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)上為4型或5型之任何自殺觀念，在過去20年內之任何自殺嘗試或在上一個月內之任何自殺行為。

6.被視為足夠嚴重以干擾研究及/或混淆結果之當前臨床上顯著的肺病、心臟病或致癌性疾病。患有潛在地臨床上顯著的疾病之任何患者應藉由發起人審查以確定合格性。

7.具有與肥胖症相關之遺傳症候群之顯著特徵(或符合該遺傳症候群之診斷標準)，諸如塔-布-拉氏症候群(Tatton-Brown-Rahman syndrome) (DNMT3A)、雷特症候群(MEC P2)、鐘-詹二氏症候群(Chung-Jansen syndrome) (PHIP)、沙-楊二氏症候群(Schaaf-Yang syndrome) (MAGEL2)、尺骨乳腺症候群(TBX3)或魯-泰二氏症候群(CREBBP)。

注意：儘管有資格登記至此研究中之一些遺傳變體與特定症候群相關，但此研究之意圖不登記患有顯著認知障礙或其他顯著共生病症之兒童。具有正確遺傳變體但以其他方式不展現症候群之患者符合登記條件。

8.在篩選時糖化血色素(HbA1C) >10.0%。

9.患有除非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)以外的顯著肝病之病史。

10.在篩選時腎小球濾過率(GFR) <60 mL/min。

11.黑色素瘤之病史或緊密家族病史(親本或同胞)，或眼皮膚白化病之患者病史。

注意：若皮膚癌之類型為未知的，則患者不應登記至研究中。

12.與黑色素瘤或前黑色素瘤皮膚病變(排除非侵襲性基底或鱗狀細胞病變)有關之顯著皮膚病發現，其判定為在篩選期間藉由調查員進行之全面皮膚評估之一部分。在篩選期間鑑別之任何關注病變均將進行活檢且在登記之前已知結果為良性的。若治療前活檢體結果具有問題，則患者可能需要自研究排除。

13.患者在調查員看來不適合於參與研究。

14.在第一天給藥之前的3個月內，參與研究性藥物/裝置之任何臨床研究。

15.先前參加涉及司美諾肽或任何先前暴露於司美諾肽之臨床研究的患者。

16.對研究藥物中之任何賦形劑具有顯著超敏反應。

17.母乳哺育或哺乳之女性。

【0371】

治療持續時間

所有患者將接受司美諾肽或匹配安慰劑至多40週。研究中之全部參與將持續至多52週。

【0372】

治療

研究藥物治療將以SC注射形式每天一次(QD)投與。

【0373】 在12歲及更年長之患者中，將投與司美諾肽2 mg QD持續

大致前14天，接著增加至司美諾肽 3 mg QD以用於研究之其餘部分。劑量遞增應在第14天(± 3 天)規劃之研究問診時出現且應在該問診當天出現。

【0374】 在年齡為6歲至<12歲之患者中，將投與司美諾肽 1 mg QD持續大致前7天，接著增加至司美諾肽 2 mg持續大致7天，接著增加至3 mg QD以用於研究之其餘部分。劑量遞增應在第7天(± 2 天)規劃之電話呼叫期間及在第14天(± 3 天)規劃之研究問診時出現，且應在該問診當天出現。

【0375】 在必要時，調查員可增加或減少劑量以治療AE，但大於3 mg QD之劑量不應用於此研究中。若初級調查員(PI)感覺到出於除AE以外之原因(例如，誇張之體重減輕)需要劑量調整，則應在改變劑量之前與發起人一起論述決策。

【0376】 除符合方案劑量滴定以外之劑量的所有變化均應捕獲為方案違反，無論劑量調整之基本原理如何。

【0377】 將對患者進行藥物投與(包括教學材料)方面之廣泛培訓。將向調查人員及研究參與者及照護者提供研究特定培訓材料。

【0378】

伴隨藥物治療

必須將患者在登記時接受或在研究期間接受之任何藥物治療或疫苗(包括非處方藥或處方藥、維生素及/或草本補充劑)與以下一起記錄：

- 使用原因
- 包括開始日期及結束日期之投藥日期
- 包括劑量及頻率之劑量資訊

患者在研究過程期間不應對其飲食或運動例程作出顯著改變。

【0379】**禁止之藥物治療**

在第一劑量之研究藥物治療之3個月(例如，登記)內不允許批准用於治療肥胖症之藥物治療(例如，羅氏鮮、氯卡色林、苯丁胺-托吡酯、納曲酮-安非他酮)且在研究過程期間禁止。

【0380】 可使用至多批准用於治療糖尿病之劑量的GLP-1受體促效劑(例如，至多1.8 mg日劑量之利拉魯肽)，只要(1)其不經開處用於治療肥胖症，(2)劑量在登記之前已穩定至少3個月，(3)患者在先前3個月期間尚未經歷體重減輕，且(4)患者意欲使劑量在整個研究過程中保持穩定。

【0381】 除非需要劑量變化以治療AE，否則所有伴隨藥物治療在整個研究過程中應以穩定劑量保存。

【0382】**患者評定**

遵守研究設計要求為必需的且為研究進行所需的。例示性患者評估包括病歷審查、體檢、全面皮膚檢查、高度、重量、腰圍之量測、身體組成評定、妊娠測試(若適用)、每日饑餓問卷、總體饑餓評定及對PHQ-A或PHQ-9、C-SSRS、SF-12或SF-10、IWQOL、FSH、HbA1c及空腹脂質組之評估。

【0383】 必須完成且審查所有篩選評估以確認潛在患者符合所有合格標準。在適當時，調查員將維持篩選日誌以記錄所篩選之所有患者的細節且確認合格性或記錄篩選失敗之原因。

【0384】 當在相同時間點安排時，程序之次序應如下：獲得生命體徵、進行12導聯心電圖(ECG)及進行血液抽取(若適用，在指定時間點)。

可視特定情形而定且與發起人協商來進行調整。

【0385】 應在出現或意識到後立即與發起人一起論述即時安全性問題，以判定患者是否應繼續或中斷研究治療。

【0386】

實例3.捕獲司美諾肽在具有POMC、PCSK1、LEPR、SRC1、SH2B1及PCSK1 N221D基因缺陷之個體中的5個獨立子研究之隨機研究目的

此研究方案描述了司美諾肽在具有6種MC4R路徑中之特定基因缺陷：POMC或PCKS1、LEPR、SRC1、SH2B1及PCSK1 N221D的肥胖患者中之5個獨立、隨機、雙盲、安慰劑對照子研究。

【0387】 此等5個子研究具有高度類似性。所有5個子研究之目標及終點在具有黑素皮質素-4受體(MC4R)路徑中之POMC及/或PCSK1、LEPR、SRC1、SH2B1及PCSK1 N221D基因缺陷的患者中相同。

【0388】

研究性研究藥物

10 mg/mL於無菌注射用溶液中之司美諾肽對於6歲至<16歲之患者將以1.0、2.0、3.0 mg QD提供，且對於≥16歲之患者以2.0至3.0 mg QD提供。

【0389】

目標及終點

主要的(所有5個子研究均相同)

目標：評估在52週治療時對司美諾肽起反應之肥胖患者的比例

終點：相較於安慰劑，為活性治療之反應者之患者的比例：

-對於在登記時 ≥ 18 歲之患者，反應者定義為在52週治療時達成體重減輕 $\geq 10\%$

-對於在登記時 < 18 歲之患者，反應者定義為在52週治療時身體質量指數(BMI)之降低 $\geq 5\%$

【0390】

次要的(所有5個子研究均相同)

目標：

- i)評估52週治療之回應於司美諾肽的體重相對於基線之變化
- ii)評估52週治療之回應於司美諾肽的饑餓得分相對於基線之變化
- iii)評估52週治療之回應於司美諾肽的BMI及腰圍相對於基線之變化
- iv)評估司美諾肽之安全性及耐受性

終點：

i)相較於安慰劑，在52週治療時回應於司美諾肽的患者之體重之平均變化及平均百分比變化

ii)相較於安慰劑，在52週治療時具有BMI > 40 之 < 18 的患者中之疾病控制與預防中心第95百分位數%之變化

iii)與安慰劑反應者相比，在12週基於3.0毫克/天或最大耐受劑量之療法之後反應者(定義為具有 $> 5\%$ 體重減輕(在 > 18 歲的情況下)及% BMI降低3%(在 < 18 歲之情況下)的患者之平均體重減輕及體重減輕%

iv) 相較於安慰劑，在52週司美諾肽治療時每週平均最饑餓得分之平均變化%

v)相較於安慰劑，在52週司美諾肽治療時BMI之平均變化以及BMI Z評分及腰圍之變化

vi)司美諾肽在具有MC4R路徑中之遺傳缺陷的患者中之總體安全性及耐受性

【0391】

研究設計基本原理

五個隨機、雙盲、安慰劑對照獨立子研究將登記肥胖患者(6至65歲)及具有MC4R路徑中之*POMC*及/或*PCSK1*、*LEPR*、*SRC1*、*SH2B1*或*PCSK1 N221D*遺傳缺陷。具有異型接合*POMC*及/或*PCSK1*及*LEPR*遺傳缺陷之患者將基於其遺傳變體(致病的、可能致病的及VOUS)(根據美國醫學遺傳學學院[ACMG]分類)分級。此等兩個研究中之每一者中具有VOUS變體之患者的數目最初將封端在50%。具有同型接合、異型接合或複合異型接合*SRC1*遺傳缺陷之患者將參加適合之子研究。

【0392】

篩選

篩選期開始於簽署知情同意書形式，且將持續2週與8週之間(第14天至第56天)。在篩選期期間，患者將經歷如次序中所概述之所有程序以判定其是否符合研究之納入及排除標準。在篩選期期間，患者或照護者將經歷關於注射研究藥物及其他研究程序之培訓。將向患者發佈電子日記(electronic diary/e-diary)以捕獲注射(登記後)之每日遵從性及饑餓得分評定(開始篩選)。各子研究將具有相同的篩選期。

【0393】

基線

在研究第1天問診時：

- 患者將經歷所有程序且將再確認研究之合格性。符合所有篩選標準

患者將1:1隨機分組以接受每日司美諾肽或匹配安慰劑。

- 除年齡分類以外，具有*POMC*或*PCSK1*或*LEPR*基因缺陷之患者亦將基於ACMG分類分級(P/LP：VOUS，比率1:1)。

- 具有*SRC1*、*SH2B1*及*PCSK1 N221D*基因缺陷之患者將僅基於年齡分級。

- 所有有資格的患者將基於年齡組分級：-6歲至<12歲-12歲至<18歲-18歲至≤65歲。

- 研究中心必須確認患者在登記問診之前的7天中之至少4天完成了電子日記(electronic diary/e-diary)。若電子日記未適當完成，則患者可不進入研究。在其餘問診窗口允許之情況下可再安排登記問診。

- 患者將具有所評定之體重；此將記錄為患者之基線重量。將向患者發放秤及任何額外所需設備，以在遠距健康問診期間捕獲重量及生命體徵量測。

- 患者將在研究人員之監督下皮下(SC)注射其第一劑量之司美諾肽。

【0394】

治療期(52週)

在隨機化之後，患者將每日SC自注射(或照護者將注射患者)司美諾肽，持續大致52週。在研究期間，患者將參加親自問診或遠距健康問診。規劃為虛擬問診之任何問診可由初級調查員酌情處理轉化為親自問診。若超過2次虛擬問診轉化成親自問診。

【0395】 患者將在每次問診時基於肥胖症協會、美國心臟病學院及美國心臟協會之指南(AHA、ACC、TOS指南2013)接受健康營養之個人化諮詢。將由合格人員進行諮詢。將鼓勵患者每週進行150 min中等運

動。

【0396】

治療結束(EOT)

EOT問診將在第52週之親自臨床問診時出現，該周為用司美諾肽或安慰劑治療之最後一天。

【0397】

治療後隨訪

患者將進入長期擴展研究(LTE)。當最後一個患者在指標子研究中進行最後一次問診時，將基於體重減輕標準再評定LTE中之各患者合格性。不登記至LTE研究中之患者將具有在第56週經由電話進行之治療結束(EOT)問診。

【0398】

救援治療

在26週治療之後及不考慮治療分配的情況下，將提供患者以開始救援治療。

【0399】

納入標準

納入標準：1.患者必須具有：

- 預先鑑別的*POMC*基因或*PCSK1*基因中之異型接合遺傳變體
- 預先鑑別的*LEPR*基因中之異型接合遺傳變體
- 預先鑑別的同型接合或異型接合變體，其在*SRC1*中複合異型接合，
- 預先鑑別的同型接合或異型接合變體，其在*SH2B1*基因或包涵*SH2B1*基因之染色體16p11.2缺失中複合異型接合

•預先鑑別的*PCSK1*基因中之異型接合*N221D*變體。對於被視為包含之*POMC*、*PCSK1*、*LEPR*、*SRC1*及*SH2B1*基因變體，變體必須：藉由CLIA/CAP/ISO15189認證之實驗室使用ACMG標準分類為a)致病的；或b)可能致病的；或c)意義不明之變體(Variant of Uncertain Significance；VOUS)，或為*PCSK1*基因之*N221D*變體。若患者具有符合研究條件之複合異型接合變體，則其將基於ACMG分類考慮較高類別。舉例而言，若患者對於*POMC*致病性變體及*LEPR* VOUS為複合異型接合的，則患者將分類為*POMC*致病的(子研究35a)。若2種變體具有相同ACMG分類，則將向不太普遍的基因子研究指定裁定(adjudication)。

•舉例而言，若患者對於*LEPR* VOUS及*SRC1* VOUS為複合異型接合的，則患者將分類為*SRC1* (子研究35c)。最終子研究分配將遵循此階層：缺失>致病的>可能致病的> VOUS> RISK。除*PCSK1 N221D*之外，具有RISK變體之患者不合格。

【0400】 若患者具有兩種ACMG分類相同之變體，則將遵循此階層指定裁定：*PCSK1*>*SRC1*>*SH2B1*>*LEPR*>*POMC*>*PCSK1 N221D*。

【0401】

排除標準：

在調查員具有關於可符合研究條件之患者之遺傳學結果，但遺傳學尚未藉由CLIA/CAP/ISO15189認證之實驗室分類的情況下，則Rhythm可經由第三方實驗室提供測試及/或分類。

2.在提供知情同意書時，在6歲與65歲之間。

3.肥胖，基於美國(US)疾病控制與預防中心標準，其對於≥18歲之患者定義為BMI≥30 kg/m²或對於5歲至多<17歲之患者的年齡及性別定義為

BMI $\geq$ 第95百分位數。

4. 患者及/或親本或監護人能夠與調查員良好溝通，理解且遵守研究之要求(包括每日一次[QD]注射方案及所有其他研究程序)，且能夠理解並且簽署書面知情同意書。由於認知限制或任何其他原因而不能遵守所有研究程序之患者不應登記至研究中。

5. 患者及/或親本或監護人報導患者經歷兒童肥胖症，其定義為患者及/或親本或監護人報導患者在兒童期間顯著超重。

6. 對於具有生育潛能之女性(women of child-bearing potential ; WOCBP)，同意在整個研究期間及之後90天使用高效形式之避孕。

• 高效形式之避孕包括：-與抑制排卵相關之組合(含雌激素及孕激素的)激素避孕(經口、陰道內或經皮)-與抑制排卵相關之僅含孕激素之激素避孕(口服、可注射或可植入)-子宮內裝置(IUD)

7. 僅在其為患者之較佳及常見生活方式時才禁欲。報導飲食及運動之生活方式干預失敗之病史。

8. 報導暴食之病史。

【0402】

排除標準：

1. 在使用或不使用減肥劑，包括已引起 $>2\%$ 體重減輕之草本藥物治療的情況下之近期密集(在2個月內)飲食及/或運動方案。

2. 在上一3個月內之體重減輕 $>2\%$ 的情況下，使用批准用於在第一劑量之研究之3個月內治療肥胖症的任何藥物治療(例如，羅氏鮮、苯丁胺-托吡酯、納曲酮-安非他酮、GLP-1治療)。

3. 肥胖症治療手術之病史，在上一3個月內具有 $>2\%$ 體重減輕之證

據。

4.精神分裂症、躁鬱症、人格障礙、重度抑鬱症或調查員咸信會顯著干擾研究遵從性之其他顯著精神病症之記錄診斷。

5.在篩選期間在哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)上為4型或5型之任何自殺觀念，在過去5年內之任何自殺嘗試或在上一個月內之任何自殺行為。

6.被視為足夠嚴重以干擾研究及/或混淆結果之當前臨床上顯著的肺病、心臟病或致癌性疾病。應審查患有潛在地臨床上顯著的疾病之任何患者。

7.在篩選時糖化血色素(HbA1C) >10%。

8.患有除非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)以外的顯著肝病之病史。

9.在篩選時腎小球濾過率(GFR) <30 mL/min。

10.黑色素瘤之病史或緊密家族病史(親本或同胞)，或眼皮膚白化病之患者病史。

11.與黑色素瘤或前黑色素瘤皮膚病變(排除非侵襲性基底或鱗狀細胞病變)有關之顯著皮膚病發現，其判定為在篩選期間藉由調查員進行之全面皮膚評估之一部分。在篩選期間鑑別之任何關注病變均將進行活檢且在登記之前已知結果為良性的。若治療前活檢體結果具有問題，則患者可能需要自研究排除。

12.患者在研究調查員看來不適合於參與研究。

13.在給藥之第一天前，在3個月或5個半衰期內參與研究性藥物/裝置之任何臨床研究，無論哪個更長。

14. 先前參加涉及司美諾肽或任何先前暴露於司美諾肽之臨床研究。
15. 對研究藥物中之任何賦形劑具有顯著超敏反應。
16. 若為女性，懷孕或母乳哺育。

【0403】

治療持續時間

所有患者將接受司美諾肽或匹配安慰劑至多40週。研究中之全部參與將持續至多52週。

【0404】

治療

研究藥物治療將以SC注射形式每天一次(QD)投與。

【0405】 在12歲及更年長之患者中，將投與司美諾肽2 mg QD持續大致前14天，接著增加至司美諾肽3 mg QD以用於研究之其餘部分。劑量遞增應在第14天(± 3 天)規劃之研究問診時出現且應在該問診當天出現。

【0406】 在年齡為6歲至<12歲之患者中，將投與司美諾肽1 mg QD持續大致前7天，接著增加至司美諾肽2 mg持續大致7天，接著增加至3 mg QD以用於研究之其餘部分。劑量遞增應在第7天(± 2 天)規劃之電話呼叫期間及在第14天(± 3 天)規劃之研究問診時出現，且應在該問診當天出現。

【0407】 在必要時，調查員可增加或減少劑量以治療AE，但大於3 mg QD之劑量不應用於此研究中。若初級調查員(PI)感覺到出於除AE以外之原因(例如，誇張之體重減輕)需要劑量調整，則應在改變劑量之前與發起人一起論述決策。

【0408】 除符合方案劑量滴定以外之劑量的所有變化均應捕獲為方

案違反，無論劑量調整之基本原理如何。

【0409】 將對患者進行藥物投與(包括教學材料)方面之廣泛培訓。將向調查人員及研究參與者及照護者提供研究特定培訓材料。

【0410】

患者評定

遵守研究設計要求為必需的且為研究進行所需的。例示性患者評估包括病歷審查、體檢、全面皮膚檢查、高度、重量、腰圍之量測、身體組成評定、妊娠測試(若適用)、每日饑餓問卷、總體饑餓評定及對PHQ-A或PHQ-9、C-SSRS、SF-12或SF-10、IWQOL、FSH、HbA1c及空腹脂質組之評估。

【0411】 必須完成且審查所有篩選評估以確認潛在患者符合所有合格標準。在適當時，調查員將維持篩選日誌以記錄所篩選之所有患者的細節且確認合格性或記錄篩選失敗之原因。

【0412】 當在相同時間點安排時，程序之次序應如下：獲得生命體徵、進行12導聯心電圖(ECG)及進行血液抽取(若適用，在指定時間點)。可視特定情形而定且與發起人協商來進行調整。

【0413】

等效物

本文所引用之每一專利、專利申請案及公開案之揭示內容均以全文引用之方式併入本文中。雖然已參考特定態樣揭示本發明，但顯而易見熟習此項技術者可在不脫離本發明之真實精神及範疇的情況下設計本發明之其他態樣及變化形式。隨附申請專利範圍意欲理解為包括所有此類態樣及等效變化。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療個體之疾病、病症或病狀之方法，其包含向該個體投與黑素皮質素-4受體(MC4R)促效劑，其中該疾病、病症或病狀與MC4R路徑可促效基因有關。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該MC4R路徑可促效基因係選自ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、CREBRF、CUL4B、DYRK1B、ENPP1、EP300、FMR1、FTO、GHRL、GIPR、GLP1R、INPP5E、INS、INSIG2、IRS1、IRS4、KCTD15、KIDINS220、MCHR1、MSRA、NDN、NEGR1、NLGN2、NPY、NR0B2、NTRK2、PCNT、PCSK2、PHF6、PMCH、PPARG、PYY、SDC3、SEC16B、SLC6A14、SNRPN、THRB、TMEM18、TMEM67、TRAPPC9、UCP1、UCP3、VPS13B、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、DNMT3A、RPGRIP1L、ISL1及MeCP2。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀之特徵在於該MC4R路徑可促效基因中之突變(例如，取代突變、缺失突變或多形

現象)。

【請求項4】

如請求項3之方法，其中該個體對於該MC4R路徑可促效基因中之突變為同型接合性或異型接合性。

【請求項5】

如請求項3至4中任一項之方法，其中該個體為或經鑑別為該(該等)突變之異型接合攜帶者，例如具有該MC4R路徑可促效基因的一個功能性對偶基因及一個非功能性對偶基因。

【請求項6】

如請求項3至4中任一項之方法，其中該個體為或經鑑別為該(該等)突變之複合異型接合攜帶者，例如具有兩個獨特的非功能性對偶基因，例如具有該MC4R路徑可促效基因。

【請求項7】

如請求項3至4中任一項之方法，其中該個體為或經鑑別為該(該等)突變之同型接合攜帶者，例如具有該MC4R路徑可促效基因之同型接合缺損型基因型(null genotype)。

【請求項8】

如請求項2至7中任一項之方法，其中該MC4R路徑可促效基因係選自RAI1及SRC。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀之特徵在於該MC4R路徑可促效基因中之複數個突變(例如，至少2、3、4、5、6、7、8、9或10個突變)。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中該複數個MC4R路徑可促效基因包含RAI1及SRC。

【請求項11】

如請求項9至10中任一項之方法，其中該複數個MC4R路徑可促效基因進一步包含SHH2。

【請求項12】

如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀之特徵在於該MC4R路徑可促效基因之調節(例如，上調或下調)。

【請求項13】

如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀包含巴-比二氏症候群(Bardet-Biedl syndrome)、阿爾斯特雷姆症候群(Alstrom Syndrome)、普威二氏症候群(Prader Willi syndrome)、下視丘肥胖症或史-馬二氏症候群(Smith-Magenis syndrome)。

[請求項13a]

如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀包含巴-比二氏症候群、阿爾斯特雷姆症候群、普威二氏症候群或史-馬二氏症候群。

[請求項13b]

如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀包含巴-比二氏症候群。

[請求項13c]

如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀包含阿爾

斯特雷姆症候群。

[請求項13d]

如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀包含普威二氏症候群。

[請求項13e]

如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀包含史-馬二氏症候群。

[請求項13f]

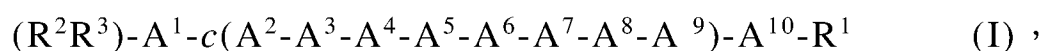
如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀包含下視丘肥胖症。

【請求項14】

如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病、病症或病狀之症狀包含肥胖症或暴食。

【請求項15】

如前述請求項中任一項之方法，其中該MC4R促效劑具有式(I)之結構：



其中：

A^1 為Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-胺基酸或D-胺基酸，或缺失；

A^2 為Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp或Glu；

A^3 為Gly、Ala、β-Ala、Gaba、Aib、D-胺基酸，或缺失；

A^4 為His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi或(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Phe；

A^5 為 D-Phe、Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5)Phe 或 D-(Et)Tyr；

A^6 為 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn 或 $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^4\text{R}^5))\text{-C(O)}$ ；

A^7 為 Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-2-Nal、D-Bal 或 D-Bip；

A^8 為 Gly、D-Ala、Acc、Ala、13-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、 $\text{HN-(CH}_2)_s\text{-C(O)}$ ，或缺失；

A^9 為 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn 或 Lys；

A^{10} 為 Acc、 $\text{HN-(CH}_2)_t\text{-C(O)}$ 、L-胺基酸或 D-胺基酸，或缺失；

R^1 為 OH 或 NH_2 ；

R^2 及 R^3 中之每一者在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 雜烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 雜烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 烯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 炔基、經取代之芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基及經取代之芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 醯基；

R^4 及 R^5 中之每一者在每次出現時獨立地為 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 雜烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 雜烷基、經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 烯基、經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 炔基、經取代之芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、經取代之芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 醯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷

基磺醯基或-C(NH)-NH₂；

m在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

n在每次出現時獨立地為1、2、3、4或5；

s在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

t在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

X'、X²、X³、X⁴及X⁸在每次出現時各自獨立地為H、F、Cl、Br、I、(C₁₋₁₀)烷基、經取代之(C₁₋₁₀)烷基、(C₂₋₁₀)烯基、經取代之(C₂₋₁₀)烯基、(C₂₋₁₀)炔基、經取代之(C₂₋₁₀)炔基、芳基、經取代之芳基、OH、NH₂、NO₂或CN。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中A¹係選自Lys、D-Lys、Arg及D-Arg。

【請求項17】

如請求項15至16中任一項之方法，其中A²及A⁹各自獨立地選自Cys、hCys及Pen。

【請求項18】

如請求項15至17中任一項之方法，其中A³係選自Ala或D-Ala。

【請求項19】

如請求項15至18中任一項之方法，其中A⁴係選自His及D-His。

【請求項20】

如請求項15至19中任一項之方法，其中A⁵係選自Phe、D-Phe、D-1-Nal及D-2-Nal。

【請求項21】

如請求項15至20中任一項之方法，其中A⁶為Arg。

【請求項22】

如請求項15至21中任一項之方法，其中A⁷為Trp。

【請求項23】

如請求項15至22中任一項之方法，其中A⁸及/或A¹⁰缺失。

【請求項24】

如請求項15至23中任一項之方法，其中R¹為NH₂。

【請求項25】

如請求項15至24中任一項之方法，其中R²及R³中之一者獨立地為氫且R²及R³中之另一者獨立地為(C₁-C₃₀)鹵基(例如，乙鹵基)。

【請求項26】

如前述請求項中任一項之方法，其中該MC4R促效劑為Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140)。

【請求項27】

如前述請求項中任一項之方法，其中將該MC4R促效劑調配為醫藥組合物。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中該醫藥組合物進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項29】

如請求項27至28中任一項之方法，其中該醫藥組合物包含聚乙二醇(例如經修飾之聚乙二醇，例如mPEG-DSPE，例如MPEG-2,000-DSPE)。

【請求項30】

如請求項27至29中任一項之方法，其中該醫藥組合物包含中性脂

質、磷脂或醇。

【請求項31】

如請求項30之方法，其中該中性脂質包含二醯基甘油(例如，甘油二油酸酯(GDO))。

【請求項32】

如請求項30至31中任一項之方法，其中該磷脂包含磷脂醯膽鹼(例如，大豆磷脂醯膽鹼)。

【請求項33】

如請求項30至32中任一項之方法，其中該醇包含乙醇。

【請求項34】

如前述請求項中任一項之方法，其中將該MC4R促效劑調配為單位劑型。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該MC4R促效劑之劑量在約0.01 mg至100 mg之間。

【請求項36】

如請求項34至35中任一項之方法，其中該MC4R促效劑之劑量在約1 mg與20 mg之間。

【請求項37】

如前述請求項中任一項之方法，其中該MC4R促效劑係每日、每週或每月投與。

【請求項38】

如前述請求項中任一項之方法，其中該MC4R促效劑係每日1次、2

次或3次投與。

【請求項39】

如請求項1至37中任一項之方法，其中該MC4R促效劑係每週1次、2次、3次投與。

【請求項40】

如前述請求項中任一項之方法，其包含向該個體以適用於注射，例如皮下注射之單位劑量投與該促效劑。

【請求項41】

如請求項34至40中任一項之方法，其中該單位劑型安置於遞送裝置，例如注射器(例如，預填充注射器)、可植入裝置、無針皮下注射裝置、輸液泵(例如，可植入輸液泵)或滲透遞送系統內。

【請求項42】

如前述請求項中任一項之方法，其中該MC4R促效劑係皮下投與，例如藉由皮下注射投與。

【請求項43】

如前述請求項中任一項之方法，其中該MC4R促效劑係在至少3週，例如至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40週或更長時間，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月或更長時間，或至少1、2、3、4年或更長時間的時段內每日投與。

【請求項44】

如前述請求項中任一項之方法，其中該個體肥胖，例如嚴重肥胖。

【請求項45】

如前述請求項中任一項之方法，其中該個體患有早發型嚴重肥胖症。

【請求項46】

如前述請求項中任一項之方法，其中該個體食慾過盛。

【請求項47】

如前述請求項中任一項之方法，其中在投與該MC4R促效劑之前，例如在開立該MC4R促效劑處方時或在第一次投與時，該個體之身體質量指數(BMI)大於25 kg/m² (例如，≥25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50 kg/m²或更大)。

【請求項48】

如前述請求項中任一項之方法，其中在投與該MC4R促效劑之前，例如在開立該MC4R促效劑處方時或在第一次投與時，該個體之身體質量指數(BMI)大於35 kg/m² (例如，≥36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50 kg/m²或更大)。

【請求項49】

如前述請求項中任一項之方法，其中在投與該MC4R促效劑之前，例如在開立該MC4R促效劑處方時或在第一次投與時，該個體之身體質量指數(BMI)大於40 kg/m² (例如，≥41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55 kg/m²或更大)。

【請求項50】

如前述請求項中任一項之方法，其中在投與該MC4R促效劑之前，例

如在開立該MC4R促效劑處方時或在第一次投與時，該個體已失敗一或多種先前療法，例如運動、飲食或行為療法。

【請求項51】

如前述請求項中任一項之方法，其中該個體在投與該MC4R促效劑之後的體重低於在投與該MC4R促效劑之前的體重。

【請求項52】

如前述請求項中任一項之方法，其中相較於該個體在治療前之重量，投與該MC4R促效劑引起該個體之重量在1週治療之後減少約1 kg至3 kg，或在2週治療之後減少約1 kg至6 kg，或在4週治療之後減少約2 kg至12 kg，或在8週治療之後減少約4 kg至24 kg，或在16週治療之後減少約8 kg至48 kg。

【請求項53】

如前述請求項中任一項之方法，其中投與該MC4R促效劑引起該個體例如在1至2週治療或更長時間、2至4週治療或更長時間、4至8週治療或更長時間、8至16週治療或更長時間、16至32週或更長時間，或32至64週或更長時間的時段內，依約1至2公斤/週，例如約2公斤/週之速率減輕體重。

【請求項54】

如前述請求項中任一項之方法，其中相較於該個體在治療前之饑餓水準，投與該MC4R促效劑引起該個體例如在1至2週治療或更長時間、2至4週治療或更長時間、4至8週治療或更長時間，或8至16週治療或更長時間之後的饑餓水準降低(例如，在李克特饑餓量表(Likert hunger scale)上之較低得分，例如降低至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分的得

分)，例如引起該個體之饑餓消除(例如，在李克特饑餓量表上為0之得分)。

【請求項55】

如前述請求項中任一項之方法，其中例如與對照靜態能量消耗(resting energy expenditure；REE)(例如，該個體在治療之前的REE或預定REE，例如在具有類似的治療前BMI之個體中，例如在以每公斤淨體重之REE表示時)相比，投與該MC4R促效劑引起該個體之REE例如在24小時、一週或30天或更長時間的時段內，無可偵測/顯著的降低。

【請求項56】

如請求項55之方法，其中例如與對照靜態能量消耗(REE)(例如，該個體在治療之前的REE或相較於預定REE，例如在具有類似的治療前BMI之個體中，在以每公斤淨體重之REE表示時，例如在已藉由禁食獲得類似的體重減輕水準之後)相比，投與該MC4R促效劑引起該個體之REE例如在24小時、一週或30天或更長時間的時段內增加。

【請求項57】

如前述請求項中任一項之方法，其中相較於對照(例如，該個體在治療之前的食物攝取)，投與該MC4R促效劑引起該個體之食物攝取減少，例如其中該食物攝取為每日食物攝取或在24小時或一週之時段內的食物攝取。

【請求項58】

如請求項57之方法，其中相較於對照(例如，該個體在治療之前的食物攝取或預定的食物攝取水準)，投與該MC4R促效劑引起食物攝取減少至少100千卡，例如至少100、125、150、175、200、225、250、275、

300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、1000千卡或更多，例如其中該食物攝取為每日食物攝取或在24小時或一週之時段內的食物攝取。

【請求項59】

如前述請求項中任一項之方法，其中相較於對照(例如，該個體在治療之前的腰圍)，投與該MC4R促效劑引起該個體之腰圍減小，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【請求項60】

如請求項59之方法，其中相較於對照(例如，該個體在治療之前的腰圍)，投與該MC4R促效劑引起該個體之腰圍減小至少2 cm (例如，至少2、3、4、5、6、7、8、9、10 cm或更多)，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【請求項61】

如前述請求項中任一項之方法，其中相較於該個體在治療之前的血壓，投與該MC4R促效劑引起該個體之血壓(例如，舒張及/或收縮血壓)無可偵測的升高，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【請求項62】

如前述請求項中任一項之方法，其中相較於該個體在治療之前的血壓，投與該MC4R促效劑引起該個體之血壓(例如，舒張及/或收縮血壓)降低，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【請求項63】

如請求項62之方法，其中相較於該個體在治療之前的血壓，投與該MC4R促效劑引起該個體之收縮血壓降低至少3 mmHg (例如，至少3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg或更多)，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【請求項64】

如請求項63之方法，其中相較於該個體在治療之前的血壓，投與該MC4R促效劑引起該個體之舒張血壓降低至少4 mmHg (例如，至少4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg或更多)，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所量測。

【請求項65】

如前述請求項中任一項之方法，其中相較於該個體在治療之前的饑餓，投與該MC4R促效劑引起該個體之饑餓減少，如開始治療之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週或更長時間所測定。

【請求項66】

如前述請求項中任一項之方法，其中該個體為哺乳動物，例如人類。

【請求項67】

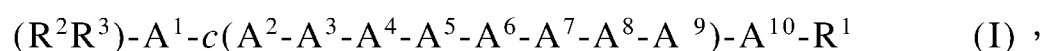
如前述請求項中任一項之方法，其包含獲取該個體之基因型的知識，例如獲取該MC4R路徑可促效基因之基因型的知識。

【請求項68】

如請求項67之方法，其中該MC4R促效劑係回應於偵測到該MC4R路徑可促效基因中之預定序列，例如突變而投與。

【請求項69】

一種治療有需要之個體之疾病、病症或病狀的方法，其包含：
投與具有式(I)結構之黑素皮質素-4受體(MC4R)促效劑：



其中：

A^1 為 Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-胺基酸或D-胺基酸，或缺失；

A^2 為 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp或Glu；

A^3 為 Gly、Ala、β-Ala、Gaba、Aib、D-胺基酸，或缺失；

A^4 為 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi或(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Phe；

A^5 為 D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Phe、L-Phe或D-(Et)Tyr；

A^6 為 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn或HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O)；

A^7 為 Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-2-Nal、D-Bal或D-Bip；

A^8 為 Gly、D-Ala、Acc、Ala、13-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O)，或缺失；

A^9 為 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn或Lys；

A^{10} 為 Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L-胺基酸或D-胺基酸，或缺失；

R^1 為 OH或NH₂；

R^2 及 R^3 中之每一者在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、(C₁-C₃₀)烷基、(C₁-C₃₀)雜烷基、(C₁-C₃₀)醯基、(C₂-C₃₀)烯基、(C₂-C₃₀)炔

基、芳基(C₁-C₃₀)烷基、芳基(C₁-C₃₀)醯基、經取代之(C₁-C₃₀)烷基、經取代之(C₁-C₃₀)雜烷基、經取代之(C₁-C₃₀)醯基、經取代之(C₂-C₃₀)烯基、經取代之(C₂-C₃₀)炔基、經取代之芳基(C₁-C₃₀)烷基及經取代之芳基(C₁-C₃₀)醯基；

R⁴及R⁵中之每一者在每次出現時獨立地為H、(C₁-C₄₀)烷基、(C₁-C₄₀)雜烷基、(C₁-C₄₀)醯基、(C₂-C₄₀)烯基、(C₂-C₄₀)炔基、芳基(C₁-C₄₀)烷基、芳基(C₁-C₄₀)醯基、經取代之(C₁-C₄₀)烷基、經取代之(C₁-C₄₀)雜烷基、經取代之(C₁-C₄₀)醯基、經取代之(C₂-C₄₀)烯基、經取代之(C₂-C₄₀)炔基、經取代之芳基(C₁-C₄₀)烷基、經取代之芳基(C₁-C₄₀)醯基、(C₁-C₄₀)烷基磺醯基或-C(NH)-NH₂；

m在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

n在每次出現時獨立地為1、2、3、4或5；

s在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

t在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6或7；

X'、X²、X³、X⁴及X⁸在每次出現時各自獨立地為H、F、Cl、Br、I、(C₁₋₁₀)烷基、經取代之(C₁₋₁₀)烷基、(C₂₋₁₀)烯基、經取代之(C₂₋₁₀)烯基、(C₂₋₁₀)炔基、經取代之(C₂₋₁₀)炔基、芳基、經取代之芳基、OH、NH₂、NO₂或CN，

其中該個體具有選自以下之基因的突變：ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、

CREBRF 、 CUL4B 、 DYRK1B 、 ENPP1 、 EP300 、 FMR1 、 FTO 、
GHRL 、 GIPR 、 GLP1R 、 INPP5E 、 INS 、 INSIG2 、 IRS1 、 IRS4 、
KCTD15 、 KIDINS220 、 MCHR1 、 MSRA 、 NDN 、 NEGR1 、 NLGN2 、
NPY 、 NR0B2 、 NTRK2 、 PCNT 、 PCSK2 、 PHF6 、 PMCH 、 PPARG 、
PYY 、 SDC3 、 SEC16B 、 SLC6A14 、 SNRPN 、 THRB 、 TMEM18 、
TMEM67 、 TRAPPC9 、 UCP1 、 UCP3 、 VPS13B 、 NRP1 、 NRP2 、
PLXNA1 、 PLXNA2 、 PLXNA3 、 PLXNA4 、 SEMA3A 、 SEMA3B 、
SEMA3D 、 SEMA3E 、 SEMA3F 、 SEMA3G 、 DNMT3A 、 RPGRIP1L 、
ISL1 及 MeCP2 。