

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 734**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/06** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2016** **PCT/US2016/054455**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017** **WO17059075**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2016** **E 16782150 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024** **EP 3356386**

54 Título: **Método de tratamiento de trastornos asociados a la vía del receptor de la melanocortina-4**

30 Prioridad:

**30.09.2015 US 201562235003 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.11.2024**

73 Titular/es:

**RHYTHM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**222 Berkeley Street, 12th floor**  
**Boston, MA 02116, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 985 734 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Método de tratamiento de trastornos asociados a la vía del receptor de la melanocortina-4

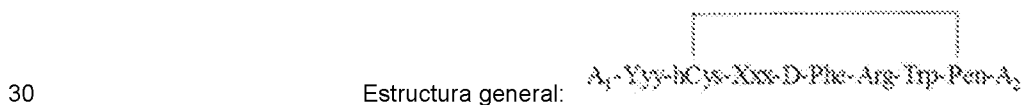
## 5 Antecedentes de la invención

El receptor de la melanocortina 4 (MC4R) es un receptor heterotrimérico acoplado a la proteína G, que transduce señales activando sistemas de segundos mensajeros, incluyendo la adenilato ciclasa. Expresado en núcleos hipotalámicos y otros tejidos neuronales y no neuronales, controlando el comportamiento de alimentación y la homeostasis energética, MC4R integra una señal agonista (anorexigénica) proporcionada por la hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) y una señal antagonista (orexigénica) por el péptido relacionado con el agouti (AGPR). Las señales del MC4R modulan el comportamiento de la alimentación a través de las neuronas efectoras secundarias. El documento WO 2014/144260 se refiere a compuestos polipeptídicos que son moduladores (p. ej., agonistas y antagonistas) del receptor de la melanocortina-4 (MC4R) y a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos.

## Sumario de la invención

La invención se basa en parte en el descubrimiento de nuevos agonistas de MC4R. Son útiles, p. ej., en el tratamiento de trastornos asociados a la obesidad. Los trastornos de obesidad incluyen, p. ej., trastornos de obesidad poligénica y monogénica, incluyendo la obesidad mórbida. El tratamiento de la obesidad da como resultado una reducción del peso corporal debido principalmente a una pérdida de masa grasa, a menudo debido a la farmacoterapia asociada con una reducción del apetito y un aumento o normalización del gasto de energía. Las mejoras en las comorbilidades pueden incluir una reducción de la resistencia a la insulina y una mejora en los parámetros cardiovasculares, como resultado de una reducción de la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca.

En consecuencia, en un aspecto, la invención presenta un compuesto de Fórmula I o II (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). La Fórmula I tiene la estructura expuesta a continuación.



donde Xxx es Asn, Gln, Ser, o Thr,

donde A<sub>1</sub> es H o Ac,

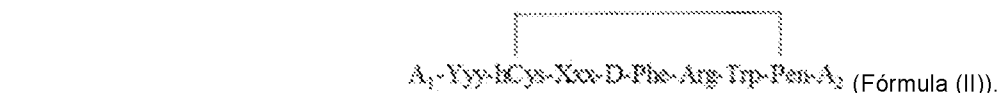
35 donde A<sub>2</sub> es OH o NH<sub>2</sub>, y

donde Yyy es Lys, Arg, D-Lys, o D-Arg, o

40 una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o su éster.

Ac es acilo, p. ej., acetilo.

En las realizaciones, el agonista de MC4R es un compuesto de la siguiente estructura (Fórmula II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde Xxx es Asn, Gln, Ser, o Thr,

50 donde A<sub>1</sub> es H o Ac,

donde A<sub>2</sub> es OH o NH<sub>2</sub>, y

donde Yyy es Lys, Arg, D-Lys, o D-Arg.

En las realizaciones, el agonista de MC4R se elige de uno o más de los siguientes compuestos, (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo):

- 55 001554C Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 1)  
 001555C Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2)  
 001556C Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3)  
 60 001574C: Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4)

001576C: Ac-Arg-(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5)  
 Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 6)  
 H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7)  
 H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 8)  
 5 Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9)  
 H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 10)  
 Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 11)  
 H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 12)  
 Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 13)  
 10 Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 14)  
 H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 17)  
 H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 18)  
 15 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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 22)  
 H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 23)  
 20 Ac-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 24)  
 H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 28)  
 25 Ac-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 29)  
 H-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 32)  
 H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 33)  
 30 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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 37)  
 H-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 38)  
 35 Ac-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39)  
 H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 43)  
 40 Ac-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 44)  
 H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 47)  
 H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 48)  
 45 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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52)  
 H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 53)  
 50 Ac-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 54)  
 H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 58)  
 55 Ac-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 59)  
 H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 62)  
 H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 63)  
 60 Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 64) o  
 H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 65).

En otro aspecto, la invención proporciona, una composición para usar en un método para provocar un efecto agonista de un receptor de melanocortina en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición para usar en un método para tratar una afección o un trastorno, p. ej., una afección asociada con la obesidad, administrando un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición para usar en un método para tratar una enfermedad metabólica o una afección médica acompañada de aumento de peso, tal como obesidad, trastornos de la alimentación y síndrome de Prader-Willi mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que el receptor de la melanocortina produce un efecto agonista contra la obesidad. En un aspecto adicional del método anterior, la enfermedad o afección tratada es la obesidad. En un aspecto adicional más del método anterior, la enfermedad o afección tratada es un trastorno de la alimentación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para usar en un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición para usar en un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos, provocando un efecto agonista o antagonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las referencias a los métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para disminuir el apetito sin comprometer el peso corporal mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la presente divulgación, proporciona un método para disminuir el consumo de alimentos mientras se disminuye el peso corporal mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para aumentar o normalizar el gasto de energía, p. ej., facilitando y/o efectuando la pérdida de peso debido a una reducción de la masa grasa en el sujeto.

En las realizaciones, la afección o trastorno es la obesidad, p. ej., el síndrome de Prader-Willi. En las realizaciones, el agonista se administra para disminuir la ingesta de alimentos en un sujeto que lo necesita, o para disminuir el peso corporal.

En un aspecto, un método descrito en el presente documento comprende mejora o alivio de un síntoma clínico o indicadores asociados con un trastorno descrito en el presente documento, tal como obesidad, diabetes de tipo II, prediabetes, nivel sanguíneo de hemoglobina A1C (Hb1Ac) superior al 6 %, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, insensibilidad a la insulina o intolerancia a la glucosa; retrasar, inhibición o prevención de la progresión de la obesidad y/o de las indicaciones relacionadas con la obesidad; retraso parcial o total, inhibición o prevención del inicio o del desarrollo de la obesidad o de la indicación relacionada con la obesidad.

En los aspectos, el método comprende administrar el agonista en una dosis unitaria apta para su inyección, p. ej., inyección subcutánea, p. ej., administración oral, administración mediada por supositorios o administración del compuesto por absorción a través de la piel, administración intranasal o administración sublingual, al sujeto.

En las realizaciones, la dosis diaria es de 0,1 mg a 10 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 7,5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2,5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 10 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 7,5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 2,5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 2 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1,5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 10 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 7,5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2,5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 1,5 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente

0,3 mg a aproximadamente 1 mg. En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,25 mg (por ejemplo, 0,25 mg) a aproximadamente 0,5 mg (por ejemplo, 0,5 mg). En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,5 mg (por ejemplo, 0,5 mg) a aproximadamente 0,75 mg (por ejemplo, 0,75 mg). En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,25 mg (por ejemplo, 0,25 mg). En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,5 mg (por ejemplo, 0,5 mg). En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 0,75 mg (por ejemplo, 0,75 mg) a aproximadamente 1,25 mg (1,25 mg). En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg (por ejemplo, 1 mg). En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 1,25 mg (por ejemplo, 1,25 mg) a aproximadamente 2 mg (por ejemplo, 2 mg). En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 1,5 mg (por ejemplo, 1,5 mg). En las realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 2 mg (por ejemplo, 2 mg).

En los aspectos, el método comprende administrar el agonista en una dosis unitaria apta para su inyección, p. ej., inyección subcutánea, al sujeto.

En las realizaciones, la dosis unitaria comprende aproximadamente 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 o 2 mg del agonista.

En las realizaciones, la dosis unitaria se dispone dentro de un dispositivo de administración, p. ej., una jeringa (por ejemplo, jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (por ejemplo, bomba de infusión implantable) o un sistema de administración osmótica.

En las realizaciones, el agonista se administra por vía subcutánea, p. ej., mediante inyección subcutánea.

En los aspectos, el agonista se administra sistémicamente, por ejemplo, por dosis oral u otra vía en un intervalo de dosis, p. ej., de 0,1 mg a 100 mg, de 1 mg a 500 mg, o de 10 mg a 1000 mg, para alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces.

En los aspectos, el agonista se administra sistémicamente, por ejemplo, mediante dosis oral u otra vía en una forma de intervalo de dosis en un intervalo de dosis de 0,1 mg a 100 mg, de 1 mg a 500 mg, de 10 mg a 1000 mg, para alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces.

En las realizaciones, el agonista se administra diariamente durante un período de al menos 3 semanas, p. ej., al menos 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 o 40 semanas o más, o al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses o más, o al menos 1, 2, 3, 4 años o más.

En las realizaciones, el sujeto es obeso, p. ej., severamente obeso.

En las realizaciones, el sujeto tiene obesidad severa de inicio temprano.

En las realizaciones, el sujeto es hiperfágico.

En las realizaciones, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m<sup>2</sup> (p. ej., ≥25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m<sup>2</sup> o mayor) antes de la administración del agonista, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración.

En las realizaciones, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m<sup>2</sup> (p. ej., ≥36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m<sup>2</sup> o mayor) antes de la administración del agonista, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración.

En las realizaciones, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 40 kg/m<sup>2</sup> (p. ej., ≥41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m<sup>2</sup> o mayor) antes de la administración del agonista, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración.

En las realizaciones, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 45 kg/m<sup>2</sup> (p. ej., ≥46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m<sup>2</sup> o mayor) antes de la administración del agonista, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración.

En las realizaciones, el sujeto tiene un IMC superior al percentil 85-95 antes de la administración del agonista, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración.

En las realizaciones, el sujeto ha fallado en una o más terapias anteriores, p. ej., ejercicio, dieta, cirugía, incluyendo gastroplastia en banda (tal como gastroplastia en banda vertical) o cirugía bariátrica o terapias conductuales, antes de la administración del agonista, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración.

En las realizaciones, el sujeto tiene un peso corporal menor después de la administración del agonista que antes de la administración del agonista.

5 En las realizaciones, la administración del agonista da como resultado una reducción de peso del sujeto en comparación con el peso del sujeto antes del tratamiento de aproximadamente 0,5 kg a 3 kg después de 1 semana de tratamiento, o aproximadamente 1 kg a 6 kg después de 2 semanas de tratamiento, o aproximadamente 2 kg a 12 kg después de 4 semanas de tratamiento, o aproximadamente 4 kg a 24 kg después de 8 semanas de tratamiento, o aproximadamente 8 kg a 48 kg después de 16 semanas de tratamiento.

10 En las realizaciones, la administración del agonista da como resultado una pérdida de peso en el sujeto a un ritmo de aproximadamente 0,5-1 kg/semana, 1-2 kg/semana, p. ej., aproximadamente 2 kg/semana, p. ej., durante un período de 1-2 semanas de tratamiento o más, 2-4 semanas de tratamiento o más, 4-8 semanas de tratamiento o más, 8-16 semanas de tratamiento o más, 16 a 32 semanas o más, o 32 a 64 semanas o más.

15 En los aspectos, la administración del agonista da como resultado una reducción del nivel de hambre (p. ej., una puntuación inferior en la escala del hambre de Likert, p. ej., una puntuación inferior en al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 puntos) en el sujeto en comparación con el nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento, p. ej., da como resultado la abolición del hambre (por ejemplo, una puntuación de 0 en la escala del hambre de Likert) en el sujeto, p. ej., después de 1-2 semanas de tratamiento o más, 2-4 semanas de tratamiento o más, 4-8 semanas de tratamiento o más, u 8-16 semanas de tratamiento o más.

20 En los aspectos, la administración del agonista da lugar a la falta de disminución detectable/significativa en el gasto de energía en reposo (GER) en el sujeto, p. ej., durante un período de 24 horas, una semana, o 30 días o más, p. ej., en comparación con un GER de control (por ejemplo, el GER en el sujeto antes del tratamiento o un GER predeterminado, p. ej., en sujetos con un IMC similar antes del tratamiento, p. ej., cuando se expresa como GER por kg de masa corporal magra).

25 En los aspectos, la administración del agonista da como resultado un aumento en el gasto de energía en reposo (GER) en el sujeto, p. ej., durante un período de 24 horas, una semana, o 30 días o más, por ejemplo, en comparación con un GER de control (por ejemplo, el GER en el sujeto antes del tratamiento o en comparación con un GER predeterminado, p. ej., en sujetos con un IMC similar antes del tratamiento, cuando se expresa como GER por kg de masa corporal magra, p. ej., después de haber alcanzado un nivel similar de pérdida de peso ayunando).

30 En las realizaciones, la administración del agonista da como resultado una reducción en la ingesta de alimentos por parte del sujeto en comparación con un control (por ejemplo, la ingesta de alimentos del sujeto antes del tratamiento), p. ej., en donde la ingesta de alimentos es la ingesta diaria de alimentos o la ingesta de alimentos durante un período de 24 horas, o una semana.

35 En las realizaciones, la administración del agonista da como resultado una reducción en la ingesta de alimentos de al menos 100 kilocalorías, p. ej., al menos 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 1000 kilocalorías o más, en comparación con un control (por ejemplo, la ingesta de alimentos del sujeto antes del tratamiento o un nivel de ingesta de alimentos predeterminado), p. ej., en donde la ingesta de alimentos es la ingesta diaria de alimentos o la ingesta de alimentos durante un período de 24, horas. o una semana.

40 En las realizaciones, la administración del agonista produce una reducción de la ingesta de alimentos de al menos 5 kcal/kg/día, p. ej., 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 o más kcal/kg/día. En las realizaciones, la reducción en la ingesta de alimentos es relativa a la ingesta de alimentos al inicio del estudio. En las realizaciones, la ingesta de alimentos de referencia es de al menos 100 kcal/kg/día, p. ej., para un sujeto pediátrico de aproximadamente 1 año de edad. En las realizaciones, la ingesta de alimentos de referencia es de al menos 40 kcal/kg/día, p. ej., para un sujeto pediátrico, p. ej., en la adolescencia tardía.

45 En los aspectos, la administración del agonista da como resultado una reducción de la circunferencia de la cintura del sujeto en comparación con un control (por ejemplo, la circunferencia de la cintura del sujeto antes del tratamiento), medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

50 En los aspectos, la administración del agonista produce una reducción de la circunferencia de la cintura de al menos 2 cm (por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 cm o más) en el sujeto en comparación con un control (por ejemplo, la circunferencia de la cintura del sujeto antes del tratamiento), medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

55 En los aspectos, la administración del agonista da lugar a la falta de un aumento detectable en la presión arterial (por ejemplo, presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

60 En los aspectos, la administración del agonista da como resultado una reducción de la presión arterial (por ejemplo,

presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

5 En los aspectos, la administración del agonista da como resultado una reducción de la presión arterial sistólica del sujeto de al menos 1-3 mmHg (por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 mmHg o más) en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

10 En los aspectos, la administración del agonista da como resultado una reducción de la presión arterial diastólica del sujeto de al menos 4 mmHg (por ejemplo, al menos 4, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10 mmHg o más) en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

15 En los aspectos, el sujeto es un mamífero, p. ej., un ser humano.

En un aspecto, el agonista se administra mediante un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (por ejemplo, bomba de infusión implantable) o un sistema de administración osmótica.

20 En las realizaciones, el agonista se administra por vía subcutánea, p. ej., mediante inyección subcutánea.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento una dosis unitaria de un agonista descrito en el presente documento, en donde la dosis unitaria contiene 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 o 5 mg del agonista.

25 En las realizaciones, la dosis unitaria contiene 0,5 mg de agonista.

En las realizaciones, la dosis unitaria contiene 1,0 mg de agonista.

30 En las realizaciones, la dosis unitaria contiene 1,5 mg de agonista.

En las realizaciones, la dosis unitaria es apta para su inyección, p. ej., inyección subcutánea.

35 En las realizaciones, la dosis unitaria se dispone en un dispositivo de administración adecuado para inyección, p. ej., inyección subcutánea.

En las realizaciones, la dosis unitaria se dispone en una jeringa o inyector tipo pluma adecuado para inyección, p. ej., inyección subcutánea.

40 De acuerdo con cualquier método descrito en el presente documento, en los aspectos, una mejora de los síntomas comprende uno o más de:

- (a) una disminución del peso corporal;
- (b) una disminución de la circunferencia de la cintura;
- 45 (c) una disminución del nivel del hambre;
- (d) una disminución del nivel de ingesta de alimentos;
- (e) una falta de disminución o aumento del gasto de energía en reposo;
- (f) una disminución de la resistencia a la insulina;
- (g) una disminución de la apnea del sueño; o
- 50 (h) una disminución de los síntomas asociados con el síndrome metabólico.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque en la práctica o el ensayo de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Los títulos, subtítulos o elementos numerados o con letras, p. ej., (a), (b), (i), etc., se presentan simplemente para facilitar la lectura. El uso de títulos o elementos numerados o con letras en este documento no requiere que las etapas o elementos se realicen en orden alfabético o que las etapas o elementos sean necesariamente distintos entre sí. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y dibujos detallada y de las reivindicaciones.

## Descripción detallada de la invención

### Definiciones

65 Como se utiliza en el presente documento, "alrededor de" y "aproximadamente" significan en general un grado

aceptable de error para la cantidad medida, dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Los grados de error o variación a modo de ejemplo están dentro del 20 por ciento (%), típicamente, dentro del 10 % y, más normalmente, dentro del 5 % de un valor o intervalo de valores determinado.

- 5 "Adquirir" o "que adquiere" según se utilizan los términos en el presente documento, se refiere a la obtención de posesión de una entidad física, o un valor, p. ej., un valor numérico, o conocimiento de (por ejemplo, conocimiento de la secuencia o estado mutacional de) un genotipo o un ácido nucleico o polipéptido, "adquiriendo directamente" o "adquiriendo indirectamente" la entidad física, valor o conocimiento. "Adquirir directamente" significa realizar un proceso físico (por ejemplo, realizar un método sintético o analítico) para obtener la entidad física, valor o conocimiento.
- 10 "Adquirir indirectamente" se refiere a recibir la entidad física, valor o conocimiento de otra parte o fuente (por ejemplo, un laboratorio independiente que adquirió directamente la entidad física, valor o conocimiento). Adquirir directamente una entidad física incluye realizar un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física, p. ej., un material de partida. Los cambios ilustrativos incluyen hacer una entidad física a partir de dos o más materiales de partida, cortar o fragmentar una sustancia, separar o purificar una sustancia, combinar dos o más entidades separadas en una mezcla, realizar una reacción química que incluye romper o formar un enlace covalente o no covalente.
- 15 Adquirir directamente un valor o conocimiento incluye realizar un proceso que incluye un cambio físico en una muestra u otra sustancia. Los ejemplos incluyen realizar un proceso analítico que incluye un cambio físico en una sustancia, p. ej., una muestra, analito o reactivo (a veces denominado en el presente documento "análisis físico"), realizar un método analítico, p. ej., un método que incluye uno o más de los siguientes: separar o purificar una sustancia, p. ej., un analito, o un fragmento u otro derivado del mismo, de otra sustancia; combinar un analito, o fragmento u otro derivado del mismo, con otra sustancia, p. ej., un tampón, disolvente o reactivo; o cambiar la estructura de un analito, o un fragmento u otro derivado del mismo, p. ej., rompiendo o formando un enlace covalente o no covalente, entre un primer y un segundo átomo del analito; o cambiando la estructura de un reactivo, o un fragmento u otro derivado del mismo, p. ej., rompiendo o formando un enlace covalente o no covalente, entre un primer y un segundo átomo del reactivo.

- 25 Como se utiliza en el presente documento, el término "obeso" se refiere a un sujeto que tiene un índice de masa corporal (IMC) dentro de los intervalos definidos como "obeso" por el Centro para el Control de Enfermedades (véanse, p. ej., URL [cdc.gov/obesity/defining.html](http://cdc.gov/obesity/defining.html) y [www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html](http://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html), consultado por última vez el 19 de agosto de 2015) o según lo definido por las "Pautas clínicas sobre la Identificación, Evaluación y Tratamiento del Sobrepeso y la Obesidad en Adultos" de los Institutos Nacionales de Salud. El IMC se obtiene dividiendo el peso de un sujeto, p. ej., en kilogramos (kg) por el cuadrado de la altura del sujeto, p. ej., en metros (m). Por ejemplo, se considera que un adulto que tiene un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o más es obeso. Por ejemplo, un adulto con un IMC de 25,0 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> se considera que tiene sobrepeso; un adulto con un IMC de 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup> se considera que tiene un intervalo de peso normal o saludable; y un adulto con un IMC inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup> se considera que tiene bajo peso.
- 30 Por ejemplo, un adulto que tiene una altura de 1,75 m (5 pies, 9 pulgadas) con un peso corporal de 92,07 kg (203 libras) o más se considera obeso. Para niños y adolescentes, obeso se refiere a un sujeto que tiene un IMC igual o superior al percentil 85 a 95 para niños y adolescentes de la misma edad y sexo.

- 40 Un sujeto "severamente obeso" o un sujeto que tiene "obesidad severa" se refiere a un sujeto que tiene un IMC de 35 kg/m<sup>2</sup> o superior, p. ej., 40 kg/m<sup>2</sup> o superior. Por ejemplo, un sujeto con obesidad severa supera en más del 100 % el peso corporal ideal (normal y saludable).

- 45 Como se utiliza en el presente documento, "inicio temprano", p. ej., como en la obesidad de inicio temprano, se refiere a un inicio (por ejemplo, la primera aparición de uno o más síntomas de un trastorno, p. ej., un trastorno descrito en el presente documento, por ejemplo, obesidad) que se produce en un sujeto antes de la edad adulta, p. ej., durante la infancia, p. ej., cuando el sujeto tiene menos de 18 años o menos (por ejemplo, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 año de edad o menos, o durante la adolescencia, p. ej., cuando el niño tiene menos de 12 años o cuando el niño tiene menos de 6 años).

- 50 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "síndrome metabólico" se refiere a un grupo de síntomas que ocurren juntos y aumentan el riesgo de arteriopatía coronaria, ictus y diabetes de tipo 2. De acuerdo la American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute, el síndrome metabólico también conocido como síndrome X) está presente si un sujeto tiene tres o más de los siguientes signos:

- 55 1) Presión arterial igual o superior a 130/85 mmHg;  
2) Azúcar en sangre en ayunas (glucosa) igual o superior a 100 mg/dl;  
3) Perímetro de la cintura (longitud alrededor de la cintura):
- 60 - Hombres - 101,6 cm (40 pulgadas) o más;  
- Mujeres: 88,9 cm (35 pulgadas) o más;
- 4) Colesterol de las HDL bajo:
- 65 - Hombres - menos de 40 mg/dl;  
- Mujeres - menos de 50 mg/dl;



## 5) Triglicéridos iguales o superiores a 150 mg/dl.

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

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

Como se utiliza en el presente documento, "que trata" incluye lograr uno o más de los siguientes resultados: reducir el peso corporal (medido, por ejemplo, por un índice de masa corporal (IMC) y/o peso corporal), p. ej., en comparación con un control (por ejemplo, peso corporal antes del tratamiento o un peso corporal predeterminado); reducir la circunferencia de la cintura, p. ej., en comparación con un control (por ejemplo, circunferencia de la cintura antes del tratamiento o una circunferencia de la cintura predeterminada); reducir el nivel del hambre, p. ej., en comparación con un control (por ejemplo, nivel del hambre antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado); aumentar el gasto de energía en reposo (GER), p. ej., en comparación con un control (por ejemplo, GER antes del tratamiento o un GER predeterminado); disminuir la ingesta de alimentos, p. ej., en comparación con un nivel de control (por ejemplo, antes del tratamiento o una ingesta de alimentos predeterminada); mejorar o aliviar un síntoma clínico o indicadores asociados con un trastorno descrito en el presente documento, tal como obesidad, diabetes de tipo II, prediabetes, nivel sanguíneo de hemoglobina A1C (Hb1Ac) superior al 6 %, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, insensibilidad a la insulina o intolerancia a la glucosa; retrasar, inhibición o prevención de la progresión de la obesidad y/o de las indicaciones relacionadas con la obesidad; retraso parcial o total, inhibición o prevención del inicio o del desarrollo de la obesidad o de la indicación relacionada con la obesidad. El retraso, la inhibición o la prevención de la progresión de la obesidad incluyen, por ejemplo, el retraso, la inhibición o la prevención de la progresión de un sujeto que tiene un peso normal a la obesidad. En las realizaciones, un control es un valor de un parámetro medido antes del tratamiento con un agonista de MC4R descrito en el presente documento o un valor predeterminado. El término "tratar" incluye además reducir parcial o totalmente el riesgo de arteriopatía coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes de tipo 2 asociados con el síndrome metabólico, así como aliviar o mejorar un síntoma clínico o signos clínicos del síndrome metabólico asociados con el síndrome metabólico, tales como uno cualquiera o más de los cinco indicadores mencionados anteriormente. Por ejemplo, el término "tratar" incluye retrasar, inhibir o prevenir la progresión de los parámetros asociados con el síndrome metabólico, incluyendo la resistencia a la insulina, el aclaramiento de la glucosa y los parámetros de la enfermedad cardiovascular, incluyendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

Como se utiliza en el presente documento, "inhibición" o "inhibe" pueden incluir una reducción en un determinado parámetro, tal como un parámetro descrito en el presente documento. Por ejemplo, inhibición de un parámetro, p. ej., actividad, puede ser de al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o más, incluida por este término. Por lo tanto, la inhibición no tiene por qué ser del 100 %.

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

Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un mamífero, p. ej., un ser humano. El sujeto también puede referirse a un animal que necesita tratamiento veterinario, p. ej., animales de compañía (p. ej., perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

Como se utiliza en el presente documento, el término "mutación" puede referirse a una secuencia de ácido nucleico alterada de un gen o fragmento del mismo en comparación con una secuencia de tipo silvestre. Por ejemplo, una mutación puede incluir una mutación puntual, mutaciones de desplazamiento del marco, mutación de sentido erróneo, inversión, delección, inserción, truncamiento, translocación cromosómica. En las realizaciones, una mutación puede dar como resultado que el gen o fragmento del mismo codifique una proteína no funcional, una proteína con actividad reducida (o una proteína parcialmente funcional), o una proteína con actividad alterada. Por ejemplo, una mutación de "pérdida de función" se refiere a una mutación que da como resultado que el gen o fragmento del mismo codifique una proteína no funcional, que tiene una actividad sustancialmente reducida en comparación con su homólogo de tipo silvestre (por ejemplo, una proteína no funcional tiene menos del 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos actividad que su homólogo de tipo silvestre). Por ejemplo, mutación de "pérdida parcial de función" se refiere a una mutación que da como resultado que el gen o fragmento del mismo codifique una proteína parcialmente funcional, que tiene una actividad reducida en comparación con su homólogo de tipo silvestre (por ejemplo, una proteína parcialmente funcional tiene menos del 50 % y más del 10 % de la actividad de su homólogo de tipo silvestre).

Como se utiliza en el presente documento, "dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como

dosis unitaria para un sujeto que va a ser tratado. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario.

Como se utiliza en el presente documento, "dosis" se refiere a una proporción o cantidad de un agente terapéutico.

- 5 En algunas realizaciones, una dosis es la cantidad administrada al sujeto en una única administración, p. ej., en una única inyección, una única infusión, o una única administración de una o más dosificaciones unitarias. En las realizaciones, una dosis es la cantidad administrada al sujeto en múltiples administraciones, p. ej., múltiples inyecciones, múltiples infusiones, o múltiples administraciones de una o más dosificaciones unitarias. En otras realizaciones, una dosis puede referirse a la cantidad total administrada al sujeto en un período de tiempo determinado, p. ej., al día. En dichos ejemplos, la dosis normalmente se denomina "dosis diaria" o dosis en términos de cantidad por día.

- 15 Como se utiliza en el presente documento "hambre" o "nivel de hambre" se refiere al apetito de un sujeto, deseo de consumir alimentos o necesidad percibida de alimentos. En las realizaciones, el hambre o el nivel de hambre de un sujeto se puede cuantificar utilizando una escala para obtener una puntuación del hambre. En las realizaciones, la escala del hambre asigna una puntuación más alta a un sujeto que con mayor frecuencia (por ejemplo, a menudo o siempre) siente un hambre insoportable y una puntuación más baja a un sujeto que con menos frecuencia (por ejemplo, a veces o nunca) siente un hambre insoportable. Véase, p. ej., Sibilia. *Psychological Topics* 19 (2010), 2, 341-354. Por ejemplo, se puede utilizar una escala de Likert para el hambre que asigna puntuaciones de 0 a 10 puntos (0 = sin hambre; 10 = hambre severa). En otros ejemplos, se puede utilizar una escala de Likert para el hambre que asigna puntuaciones de 1 a 4 puntos, donde a un sujeto que nunca siente un hambre insoportable se le asigna una puntuación de 1, donde a un sujeto que a veces siente un hambre insoportable se le asigna una puntuación de 2, donde a un sujeto que a menudo siente un hambre insoportable se le asigna una puntuación de 3, y donde a un sujeto que siempre siente un hambre insoportable se le asigna una puntuación de 4. Véase i.d.

25

## Trastornos

- De acuerdo con los métodos y composiciones descritos en el presente documento, en algunas realizaciones, un agonista de MC4R, p. ej., el agonista de MC4R descrito en el presente documento se utiliza para tratar un trastorno, tal como un trastorno metabólico, p. ej., obesidad, hiperfagia o síndrome metabólico.

30

### *Síndrome de Prader-Willi (SPW)*

- 35 El síndrome de Prader Willi (SPW) es una enfermedad genética rara con una prevalencia que oscila entre aproximadamente uno de cada 8.000 y uno de cada 25.000 pacientes en los EE. UU. Una característica distintiva del SPW es la hiperfagia grave, un impulso fisiológico imperioso de comer, que provoca obesidad grave y otras complicaciones. La obesidad es una de las mayores amenazas para la salud de los pacientes con SPW y la hiperfagia afecta a la capacidad de los pacientes con SPW para vivir de forma independiente, requiriendo una supervisión costosa y constante para evitar comer en exceso. Sin supervisión, es probable que estos pacientes mueran de forma prematura como resultado de asfixia, rotura de estómago, o por complicaciones provocadas por la obesidad mórbida. En la actualidad, no existen tratamientos aprobados para la obesidad y la hiperfagia asociadas con el SPW.

40

- Los síntomas del SPW incluyen hipotonía infantil con retraso del crecimiento, aumento rápido de peso y comer en exceso durante la infancia, así como discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo, baja estatura, hipogonadismo. Se describen los criterios de diagnóstico para SPW, p. ej., en Holm *et al.* *Pediatrics* 91(1993):398-402.

45

## Resultados

- 50 En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado uno o más resultados, incluyendo una reducción de peso (por ejemplo, peso corporal), una reducción del nivel del hambre, una disminución no detectable en el gasto de energía (por ejemplo, gasto de energía en reposo), un aumento en el gasto de energía (por ejemplo, gasto de energía en reposo), una reducción en la ingesta diaria/semanal/mensual de alimentos, una reducción en la circunferencia de la cintura, un aumento no detectable en la presión arterial, o una reducción de la presión arterial en un sujeto, p. ej., con respecto a un control.

55

- En las realizaciones, el control es la medición del parámetro en el sujeto antes de la administración de (tratamiento con) un agonista de MC4R. En las realizaciones, el control es un valor predeterminado, p. ej., el valor del parámetro en una población humana obesa promedio, p. ej., de la misma edad y género que el sujeto; o el valor del parámetro medido en el sujeto en un momento anterior (por ejemplo, en una visita previa, p. ej., a un médico, centro médico o laboratorio).

60

- En las realizaciones, el resultado (por ejemplo, la reducción, aumento, disminución no detectable, o aumento no detectable en un parámetro dado) se mide en el sujeto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento con un agonista de MC4R. En otras realizaciones, el resultado (por ejemplo, la reducción, aumento, disminución no detectable, o aumento no detectable en un parámetro dado) se mide en el sujeto durante un período de tiempo (por ejemplo, durante un período de 1-2 semanas, 2-4 semanas, 4-6 semanas, 6-8 semanas, 8-12 semanas,

65

o 12-16 semanas o más) durante un curso de tratamiento.

En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de peso (por ejemplo, peso corporal) en el sujeto en comparación con un control (por ejemplo, peso del sujeto antes del tratamiento o un valor predeterminado, p. ej., peso promedio de una población humana obesa de la misma edad y sexo que el sujeto no sometido a intervención terapéutica, o el peso del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita previa). En las realizaciones, la reducción es de aproximadamente 0,5 a 1 kg a 0,5 a 3 kg después de 1 semana de tratamiento, de aproximadamente 1 kg a 6 kg después de 2 semanas de tratamiento, de aproximadamente 2 kg a 12 kg después de 4 semanas de tratamiento, de aproximadamente 4 kg a 24 kg después de 8 semanas de tratamiento, o de aproximadamente 8 kg a 48 kg después de 16 semanas de tratamiento. En las realizaciones, la reducción se produce a un ritmo de pérdida de aproximadamente 0,5 a 2 kg/semana, p. ej., aproximadamente 2 kg/semana, p. ej., durante un período de 1-2 semanas de tratamiento o más, 2-4 semanas de tratamiento o más, 4-8 semanas de tratamiento o más, 8-16 semanas de tratamiento, o 16-32 semanas de tratamiento, o más.

La medición del peso, p. ej., el peso corporal, se puede realizar utilizando métodos convencionales en la técnica.

En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción en el nivel del hambre en el sujeto en comparación con un control (por ejemplo, el nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado, p. ej., nivel de hambre promedio de una población humana obesa de la misma edad y sexo que el sujeto o el nivel de hambre del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita previa). En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado la eliminación del hambre en el sujeto.

En las realizaciones, el hambre se mide mediante una escala, tal como una escala de hambre de Likert, que varía de 0 a 10 y se describe en el presente documento. En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción en la puntuación del hambre en el sujeto en comparación con un control (por ejemplo, el nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado, p. ej., nivel de hambre promedio de una población humana obesa de la misma edad y sexo que el sujeto o el nivel de hambre del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita previa). En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una puntuación más baja en la escala de hambre de Likert, p. ej., una puntuación inferior de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 puntos, en comparación con el control (por ejemplo, nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado, p. ej., nivel de hambre promedio de una población humana obesa de la misma edad y sexo que el sujeto o el nivel de hambre del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita previa). En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una puntuación de 0 en la escala de hambre de Likert después del tratamiento.

En las realizaciones, la reducción en el nivel de hambre se mide/observa después de 1 a 2 semanas de tratamiento o más, 2-4 semanas de tratamiento o más, 4-8 semanas de tratamiento o más, u 8-16 semanas de tratamiento o más.

GER es una medida de la tasa metabólica basal del sujeto y puede determinarse utilizando métodos como los descritos en Chen *et al.* J.Clin. Endocrinol. Metab. 100.4(2015):1639-45. En las realizaciones, el GER puede determinarse colocando al sujeto en un calorímetro indirecto de habitación completa (también llamado cámara metabólica) en un momento determinado después del tratamiento (por ejemplo, después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas). En las realizaciones, el GER se mide en períodos de medición de 30 minutos y, en algunos casos, los valores de GER de varios períodos de 30 minutos se promedian para generar un GER promedio. En las realizaciones, el GER puede determinarse después de un período de ayuno de 10-12 horas, en termoneutralidad (por ejemplo, alrededor de 25 grados C), donde el sujeto está despierto sin estrés psicológico o físico. En las realizaciones, GER se mide en unidades de energía por tiempo unitario (por ejemplo, kcal/h o kcal/día). En las realizaciones, el GER se mide en relación a kg de masa corporal magra en un sujeto (por ejemplo, GER/kg de masa magra), p. ej., como se describe en los Ejemplos.

En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento no producen ningún cambio o ninguna disminución en el gasto de energía, p. ej., gasto de energía en reposo (GER), en el sujeto durante un período de cada hora, diario (por ejemplo, en 24 horas), semanal (por ejemplo, en 7 días) o mensual (por ejemplo, en 30 días) en comparación con un GER de control (por ejemplo, el GER en el sujeto antes del tratamiento o un GER predeterminado, p. ej., GER promedio de una población humana obesa de la misma edad y sexo y normalizado para el peso como el sujeto o el GER del sujeto en una medición anterior, por ejemplo, visita previa), p. ej., medido después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento.

En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado un cambio no detectable o una disminución no detectable en el gasto de energía, p. ej., gasto de energía en reposo (GER) por kg de masa corporal magra, en el sujeto durante un período de cada hora, diario (por ejemplo, en 24 horas), semanal (por ejemplo, en 7 días) o mensual (por ejemplo, en 30 días) en comparación con el GER de control (por ejemplo, el GER en el sujeto antes del tratamiento o un GER predeterminado, p. ej., GER promedio de una población humana obesa de la misma edad y sexo que el sujeto o el GER del sujeto en una medición anterior, por ejemplo, visita previa), p. ej., medido después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento.

En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado un aumento en el gasto de energía, p. ej., gasto de energía en reposo (GER), en el sujeto durante un período de cada hora, diario (por ejemplo, en 24 horas), semanal (por ejemplo, en 7 días) o mensual (por ejemplo, en 30 días) en comparación con un GER de control (por ejemplo, el GER en el sujeto antes del tratamiento o un GER predeterminado, p. ej., GER promedio de una población humana obesa de la misma edad y sexo y normalizado para el peso como el sujeto o el GER del sujeto en una medición anterior, por ejemplo, visita previa), p. ej., medido después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento.

En las realizaciones, el aumento de GER en el sujeto es de al menos 20 kcal/día (por ejemplo, al menos 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 kcal/día o más), p. ej., medido después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento.

En las realizaciones, el aumento de GER en el sujeto es al menos del 2 % (por ejemplo, al menos del 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 % o más), p. ej., medido después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento, en comparación con el GER en el sujeto antes del tratamiento.

En las realizaciones, el GER en el sujeto (por ejemplo, sujeto adulto) después del tratamiento con un agonista de MC4R (por ejemplo, después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento) es de al menos 1800 kcal/día (por ejemplo, al menos 1800, 1825, 1850, 1875, 1900, 1925, 1950, 1975, 2000, 2025, 2050, 2100, 2150, 2200, 2250, 2300, 2400 kcal/día o más), p. ej., en el caso de un sujeto adulto. En las realizaciones, el GER en el sujeto (por ejemplo, sujeto pediátrico) después del tratamiento con un agonista de MC4R (por ejemplo, después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento) es de al menos 200 kcal/día (por ejemplo, al menos 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500 kcal/día o más), p. ej., en el caso de los pacientes pediátricos.

En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción en la ingesta de alimentos por parte del sujeto en comparación con un control (por ejemplo, la ingesta de alimentos del sujeto antes del tratamiento o un nivel de ingesta de alimentos predeterminado, p. ej., la ingesta de alimentos de una población humana obesa promedio o la ingesta de alimentos del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita previa), p. ej., donde la ingesta de alimentos se mide como la ingesta diaria de alimentos o la ingesta de alimentos durante un período de 24 horas o una semana. En las realizaciones, la reducción es de al menos 100 kilocalorías, p. ej., al menos 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 1000 kilocalorías o más, p. ej., para la ingesta diaria de alimentos o la ingesta de alimentos durante un período de 24 horas, o una semana, o 30 días o durante períodos de tiempo más largos, p. ej., en el caso de un sujeto adulto. En las realizaciones, la ingesta media de alimentos puede disminuir desde un valor inicial de aproximadamente 100 kcal/kg/día o más hasta aproximadamente 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 kcal/kg/día o menos después del tratamiento con un agonista de MC4R, p. ej., en un sujeto pediátrico de aproximadamente 1 año de edad. En las realizaciones, la ingesta media de alimentos puede disminuir desde un valor inicial de aproximadamente 40 kcal/kg/día o más hasta aproximadamente 35, 30, 20 o 10 kcal/kg/día o menos después del tratamiento con un agonista de MC4R, p. ej., en un sujeto pediátrico en la adolescencia tardía.

La ingesta de alimentos puede determinarse mediante métodos convencionales, p. ej., como se describe en Rutishauser. Pub. Health Nutr. 8.7A(2005):1100-07.

En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción en la circunferencia de la cintura del sujeto en comparación con un control (por ejemplo, la circunferencia de la cintura del sujeto antes del tratamiento o la circunferencia de la cintura del sujeto en una medición anterior, por ejemplo, visita previa), medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las realizaciones, la reducción de la circunferencia de la cintura es de al menos 2 cm (por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 cm o más) en el sujeto (por ejemplo, sujeto adulto) en comparación con un control (por ejemplo, la circunferencia de la cintura del sujeto antes del tratamiento o un circunferencia de la cintura predeterminada, p. ej., la circunferencia de la cintura de una población humana obesa promedio de la misma edad y sexo o la circunferencia de la cintura del sujeto en una medición anterior, por ejemplo, visita previa), medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las realizaciones, la circunferencia de la cintura se mide utilizando métodos convencionales. En las realizaciones, la circunferencia de la cintura es la circunferencia más grande alrededor de la sección media de un sujeto, p. ej., alrededor del abdomen de un sujeto. En otras realizaciones, la circunferencia de la cintura se mide alrededor de la cintura natural (por ejemplo, entre la costilla más baja y la parte superior del hueso de la cadera), el ombligo, o en el punto más estrecho de la sección media.

En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan lugar a la falta de aumento detectable en la presión arterial (por ejemplo, presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con una presión arterial de control (por ejemplo, la presión arterial del sujeto antes del tratamiento o una presión arterial predeterminada, p. ej., la presión arterial de una población humana obesa promedio de la misma edad y sexo o la presión arterial del sujeto en una medición anterior, por ejemplo, visita previa), medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la presión arterial (por ejemplo, presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con una presión arterial de control (por ejemplo, la presión arterial del sujeto antes del tratamiento o una presión arterial predeterminada, p. ej., la presión arterial de una población humana obesa promedio de la misma edad y sexo o la presión arterial del sujeto en una medición anterior, por ejemplo, visita previa), medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las realizaciones, la reducción de la presión arterial, p. ej., presión arterial sistólica, es de al menos 1, 2 o 3 mmHg (por ejemplo, al menos 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 mmHg o más) en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las realizaciones, la reducción de la presión arterial, p. ej., presión arterial diastólica, es de al menos 4 mmHg (por ejemplo, al menos 4, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10 mmHg o más) en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las realizaciones, los métodos descritos en el presente documento no producen un efecto adverso sobre la frecuencia cardíaca o la presión arterial.

## Sujetos

De acuerdo con cualquier método descrito en el presente documento, en determinadas realizaciones, el sujeto es obeso, p. ej., antes de la administración de un agonista descrito en el presente documento, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista, o en el momento de la primera administración del agonista. En las realizaciones, el sujeto es un paciente pediátrico o adulto severamente obeso, por ejemplo, antes de la administración de un agonista descrito en el presente documento, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración del agonista. En las realizaciones, el sujeto es hiperfágico, p. ej., antes de la administración de un agonista descrito en el presente documento, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista, o en el momento de la primera administración del agonista.

En las realizaciones, el sujeto (por ejemplo, sujeto adulto) tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m<sup>2</sup> o 30 kg/m<sup>2</sup> (por ejemplo, > 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/m<sup>2</sup> o superior) antes de la administración del agonista, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración.

En las realizaciones, el sujeto (por ejemplo, un sujeto pediátrico) tiene un índice de masa corporal (IMC) superior al percentil 85-95 antes de la administración del agonista, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración.

En las realizaciones, el sujeto tiene un peso corporal de al menos aproximadamente 5 kg, p. ej., al menos aproximadamente 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 o más, p. ej., antes de la administración del agonista, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración. En las realizaciones, el sujeto tiene un peso corporal de al menos 20 kg, al menos 60 kg, o al menos 100 kg, p. ej., antes de la administración del agonista, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista o en el momento de la primera administración.

En las realizaciones, el sujeto es un adulto, p. ej., de 18 años o mayor, p. ej., 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 años o más.

En las realizaciones, el sujeto es un sujeto pediátrico, p. ej., menos de 18 años de edad o menor (por ejemplo, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 año de edad o menos).

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para provocar un efecto agonista de un receptor de la melanocortina en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para provocar un efecto agonista de un receptor de la melanocortina en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto es un agonista selectivo del receptor de la melanocortina 4.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para provocar un efecto agonista o antagonista

de un receptor de la melanocortina en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto es un agonista selectivo del receptor de la melanocortina 4.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para provocar un efecto agonista de un receptor de la melanocortina en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto es un agonista selectivo del receptor de la melanocortina 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria aguda o crónica o una afección médica, tal como inflamación general, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación cerebral, septicemia y choque séptico provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección médica con un componente autoinmunitario, tal como artritis reumatoide, artritis gotosa y esclerosis múltiple provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad metabólica o una afección médica acompañada de un aumento de peso, tal como obesidad, trastornos de la alimentación y síndrome de Prader-Willi provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En un aspecto adicional del método anterior, la enfermedad o afección tratada es la obesidad. En un aspecto adicional más del método anterior, la enfermedad o afección tratada es un trastorno de la alimentación caracterizado por hiperfagia y/u obesidad.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos, provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización, la presente invención proporciona un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos, provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos, provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos, provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la presente invención proporciona un método para disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal o una combinación de los mismos, provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para disminuir el apetito sin comprometer el peso corporal mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para disminuir el consumo de alimentos mientras se disminuye el peso corporal mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una afección médica reproductiva o sexual, tal como endometriosis, sangrado uterino, disfunción sexual, disfunción eréctil y disminución de la respuesta sexual en mujeres provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o afección médica resultante de un tratamiento o ataque a un organismo, tal como rechazo de un trasplante de órgano, lesión por isquemia y reperfusión, heridas y lesiones de la médula espinal, y pérdida de peso debido a un procedimiento médico seleccionado del grupo que consiste en quimioterapia, terapia con radiación, inmovilización temporal o permanente y diálisis provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad cardiovascular o afección médica, tal como choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares y caquexia cardíaca provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad pulmonar o una afección médica, tal como síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la tolerancia inmunitaria o tratar alergias provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar enfermedades dermatológicas o afecciones médicas, tales como psoriasis, protoporfiria eritropoyética, despigmentación de la piel, acné y formación de queloides provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad neuronal o del sistema nervioso central o del comportamiento o una afección médica, tal como ansiedad, depresión, problemas de la memoria y dolor neuropático provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad renal o afección médica, tal como caquexia renal y natriuresis provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para modular una actividad normalizadora u homeostática, tal como peso ovárico, desarrollo de la placenta, secreción de prolactina, secreción de FSH, crecimiento fetal intrauterino, parto, espermatogénesis, liberación de tiroxina, síntesis y liberación de aldosterona, desarrollo gonadal, temperatura corporal, presión arterial, frecuencia cardíaca, tono vascular, flujo arterial cerebral, niveles de glucosa en sangre, secreción de sebo, secreción de feromonas, motivación, aprendizaje y comportamiento, percepción del dolor, neuroprotección y crecimiento nervioso provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para modular una actividad normalizadora u homeostática, tal como metabolismo óseo, formación ósea y desarrollo óseo provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el consumo de alcohol, para reducir el consumo de alcohol, para tratar el alcoholismo, o para tratar el abuso de alcohol provocando un efecto agonista de un receptor de la melanocortina mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En un aspecto adicional del método anterior, el compuesto es un agonista selectivo del receptor de la melanocortina 4.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto agonista del receptor de la melanocortina 4 según la fórmula (I) o la fórmula (II) como se ha definido

anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para tratar una enfermedad y/o afección médica seleccionada del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como inflamación general, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación cerebral, septicemia y choque séptico; enfermedades con un componente autoinmunitario, tales como la

5 artritis reumatoide, la artritis gotosa y la esclerosis múltiple; enfermedades metabólicas y trastornos médicos acompañados del aumento de peso, tales como obesidad, trastornos de la alimentación y síndrome de Prader-Willi; enfermedades metabólicas y trastornos médicos acompañados de pérdida de peso, tales como anorexia, bulimia, consunción por SIDA, caquexia, caquexia por cáncer y emaciación en ancianos débiles; diabetes, afecciones relacionadas con la diabetes y complicaciones de la diabetes, tales como retinopatía; proliferación neoplásica, tal como

10 cáncer de piel y cáncer de próstata; afecciones médicas reproductivas o sexuales, tales como endometriosis y hemorragia uterina en la mujer, disfunción sexual, disfunción eréctil y disminución de la respuesta sexual en la mujer; enfermedades o afecciones a causa de un tratamiento o lesión en el organismo, tal como rechazo de trasplante de órganos, lesión por isquemia y reperfusión, lesión y heridas de la médula espinal, así como pérdida de peso causada por la quimioterapia, terapia con radiación, inmovilización temporal o permanente o diálisis; enfermedades o

15 afecciones cardiovasculares, tales como choque hemorrágico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, trastornos cardiovasculares y caquexia cardíaca; enfermedades o afecciones pulmonares, tales como edema pulmonar fulminante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y fibrosis pulmonar; para potenciar la tolerancia inmunitaria y combatir los ataques al sistema inmunitario, tales como los relacionados con ciertas alergias o el rechazo de trasplante de órganos; tratamiento de enfermedades y afecciones dermatológicas, tales como psoriasis, despigmentación de la piel, acné, formación de queloides y cáncer de piel; trastornos conductuales, del sistema nervioso central y neuronales tales como ansiedad, depresión, problemas de la memoria y dolor neuropático; y afecciones o enfermedades renales, tales como el tratamiento de la caquexia renal y la natriuresis.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un

25 compuesto agonista del receptor de la melanocortina 4 según la fórmula (I) o la fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para modular actividades normalizadoras u homeostáticas tales como peso ovárico, desarrollo de la placenta, secreción de prolactina, secreción de FSH, crecimiento fetal intrauterino, parto, espermatogénesis, desarrollo gonadal, liberación de tiroxina, síntesis y liberación de aldosterona, temperatura corporal, presión arterial, frecuencia cardíaca, tono vascular, flujo arterial cerebral, niveles de glucosa en sangre, secreción de sebo, secreción de feromonas, motivación, aprendizaje y comportamiento, percepción del dolor, neuroprotección, crecimiento nervioso, metabolismo óseo, formación ósea y desarrollo óseo.

30

Se apreciará que también se contemplan intervenciones terapéuticas que abordan procesos fisiológicos y fisiopatológicos normales que utilizan los receptores de la melanocortina.

35

Los compuestos de fórmulas (I) o (II) son ligandos para al menos uno de los receptores de la melanocortina (MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R) y una selección de los mismos se analizaron para determinar su capacidad para actuar como ligando en el ensayo *in vitro* que se describe a continuación.

40

En algunos aspectos, proporcionado en el presente documento también se encuentra un método para evaluar un sujeto, p. ej., para determinar la posible capacidad de respuesta a un agonista de MC4R descrito en el presente documento. En algunos aspectos, el método comprende adquirir información sobre el genotipo del sujeto.

En los aspectos, la identificación del sujeto que tiene un defecto, p. ej., un defecto genético, p. ej., mutación, indica que es probable que el sujeto responda (por ejemplo, con una mejora en uno o más síntomas) a un agonista de MC4R, p. ej., a un agonista de MC4R descrito en este caso. En las realizaciones, una mejora en un síntoma puede incluir un resultado descrito en el presente documento. Por ejemplo, una mejora en un síntoma puede incluir una reducción de peso (por ejemplo, peso corporal), una reducción del nivel del hambre, una disminución no detectable en el gasto de energía (por ejemplo, gasto de energía en reposo), un aumento en el gasto de energía (por ejemplo, gasto de energía en reposo), una reducción en la ingesta diaria/semanal/mensual de alimentos, o una reducción en la circunferencia de la cintura, p. ej., con respecto a un control.

45

50

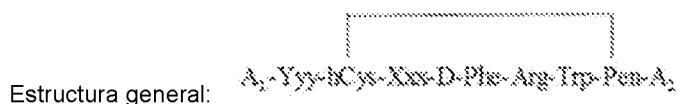
En los aspectos, los métodos descritos en el presente documento comprenden además proporcionar un informe que identifica la presencia o ausencia del defecto genético y, en algunos casos, un identificador del sujeto. En las realizaciones, el informe proporciona una recomendación sobre posibles opciones terapéuticas, efectividad probable de una opción terapéutica, y/o recomendaciones/instrucciones para la administración de la opción terapéutica (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en el presente documento).

55

60 Agonistas de MC4R

La invención proporciona agonistas de MC4R de acuerdo con la Fórmula I:





donde Xxx es Asn, Gln, Ser, o Thr,

donde A<sub>1</sub> es H o Ac,

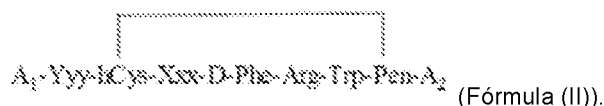
donde A<sub>2</sub> es OH o NH<sub>2</sub>, y

donde Yyy es Lys, Arg, D-Lys, o D-Arg, o

una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o su éster.

Ac es acilo, p. ej., acetilo.

En las realizaciones, un agonista de MC4R tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula II:



donde Xxx es Asn, Gln, Ser, o Thr,

donde A<sub>1</sub> es H o Ac,

donde A<sub>2</sub> es OH o NH<sub>2</sub>, y

donde Yyy es Lys, Arg, D-Lys, o D-Arg.

En las realizaciones, el agonista de MC4R se elige de uno o más de los siguientes compuestos, (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo):

001554C Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 1)

001555C Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2)

001556C Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3)

001574C: Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4)

001576C: Ac-Arg-(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5)

Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 6)

H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7)

H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 8)

Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9)

H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 10)

Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 11)

H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 12)

Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 17)

H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 24)

H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 32)

H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 37)  
 H-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 38)  
 5 Ac-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39)  
 H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 43)  
 10 Ac-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 44)  
 H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 47)  
 H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 48)  
 15 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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52)  
 H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 53)  
 20 Ac-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 54)  
 H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 58)  
 25 Ac-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 59)  
 H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 62)  
 H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 63)  
 30 Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 64) o  
 H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 65).

A continuación, se proporcionan las relaciones de CE-50 y de selectividad para compuestos ilustrativos de la invención:

- 35 001554C Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 1)  
 001555C Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2)  
 001556C Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3)  
 001574C: Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4)  
 001576C: Ac-Arg-(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5)

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

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

Como se utiliza en el presente documento, la administración periférica puede incluir todas las formas de administración de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención que excluye la administración intracraneal. Los ejemplos de la administración periférica incluyen, pero no se limitan a, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, inyección intravenosa o subcutánea, liberación prolongada, implante de liberación lenta, depósito y similares), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, incluyendo aplicaciones de parches transdérmicos y similares.

La nomenclatura usada para definir los péptidos es la que se usa normalmente en la técnica, en donde el grupo amino del extremo N aparece a la izquierda y el grupo carboxilo del extremo C aparece a la derecha. Cuando el aminoácido tiene formas isoméricas D y L, es la forma L del aminoácido la que está representada, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Los compuestos de la invención útiles para poner en práctica los métodos descritos en el presente documento pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, existen en una serie de formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros y las mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención. Los compuestos

racémicos pueden separarse usando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quirál o resolverse para producir enantiómeros individuales usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Adicionalmente, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y usarse para preparar compuestos quirales de la invención.

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en una o más formas tautoméricas. Todos los tautómeros y las mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, una reivindicación de 2-hidroxipiridinilo también cubriría su forma tautomérica,  $\alpha$ -piridonilo.

- 10 A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Símbolo	Significado
Ac	grupo acilo
hCys	Homocisteína
Dpr	Ácido 2,3-diaminopropiónico
Dbu	Ácido 2,4-diaminobutírico
Orn	Ornitina

- 15 A menos que se indique lo contrario, con la excepción del aminoácido N-terminal, todas las abreviaturas (por ejemplo, Ala) de aminoácidos en esta divulgación representan la estructura de  $-\text{NH}-\text{C}(\text{R})(\text{R}')-\text{CO}-$ , en donde cada uno de R y R' es, independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (por ejemplo,  $\text{R}=\text{CH}_3$  y  $\text{R}'=\text{H}$  para Ala o R y R' pueden unirse para formar un sistema de anillo).

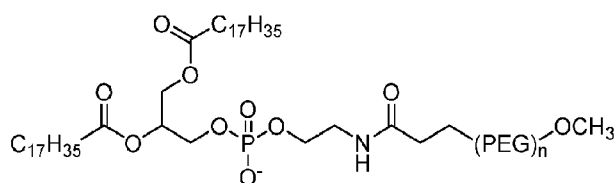
### Composiciones farmacéuticas/Administración

- 20 De acuerdo con cualquier método o composición descritos en el presente documento, en las realizaciones, en el presente documento se proporciona una dosis unitaria de un agonista de MC4R descrito en el presente documento. En las realizaciones, la dosis unitaria contiene 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 o 2 mg del agonista. En las realizaciones, la dosis unitaria es apta para su inyección, p. ej., inyección subcutánea. En las realizaciones, la dosis unitaria se dispone en un dispositivo de administración adecuado para inyección, p. ej., inyección subcutánea. En las realizaciones, la dosis unitaria se dispone en una jeringa adecuada para inyección, p. ej., inyección subcutánea o un inyector tipo pluma. Se describen inyectores tipo pluma a modo de ejemplo, p. ej., en los documentos 8512297B2, US5688251A, US5820602A, US2014/0163526A1 y US5226895A.

- 30 En las realizaciones, también se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un agonista de MC4R descrito en el presente documento. En las realizaciones, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de MC4R descrito en el presente documento. Una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad del agonista para inducir una respuesta deseada en el individuo, p. ej., mejora de al menos un parámetro del trastorno, p. ej., un parámetro de obesidad o hiperfagia, o mejora de al menos un síntoma del trastorno, p. ej., obesidad, hiperfagia o síndrome de Prader Willi (SPW). En las realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz también es una donde cualquier efecto tóxico o perjudicial de la composición se ve superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

- 40 En determinadas realizaciones, el agonista puede prepararse con un vehículo que lo proteja contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden utilizarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o son generalmente conocidos. Véase, p. ej., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978.

- 45 En otras realizaciones, el agonista puede prepararse utilizando métodos descritos en el documento WO2014/144842. En las realizaciones, el agonista se prepara en una formulación que comprende un excipiente aniónico, p. ej., PEG-ácido carboxílico, ácido graso que tiene 10 o más átomos de carbono y/o fosfolípido aniónico. En las realizaciones, el fosfolípido aniónico se describe en el documento WO2014/144842 (por ejemplo, en las páginas 7-9). En algunas realizaciones, el fosfolípido aniónico es 1,2-diesterail-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE), opcionalmente conjugado a polietilenglicol (PEG), cuya estructura es:



con el valor de "n" variando con el peso molecular. En las realizaciones, el ácido graso se describe en el documento WO2014/144842 (por ejemplo, en la página 9). En las realizaciones, el PEG-ácido carboxílico se describe en el documento WO2014/144842 (por ejemplo, en las páginas 9-11). En las realizaciones, la relación molar del agonista al excipiente aniónico varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10.

En las realizaciones, el agonista forma un complejo iónico con los otros componentes de la formulación y, por ejemplo, proporciona un perfil farmacocinético deseable para el agonista (por ejemplo, prolonga la duración de la acción del fármaco y/o minimiza los efectos adversos). En las realizaciones, la formulación es una formulación de liberación sostenida. En las realizaciones, la formulación proporciona fluctuaciones reducidas en la concentración del agonista después de la administración.

Un agonista de MC4R descrito en el presente documento, puede administrarse a un sujeto, p. ej., a un sujeto humano, por diversos métodos. En las realizaciones, la vía de administración es una de: inyección o infusión intravenosa, inyección subcutánea o inyección intramuscular. En las realizaciones, la vía de administración es inyección subcutánea.

En las realizaciones, composiciones farmacéuticas, p. ej., que comprenden un agonista de MC4R descrito en el presente documento, pueden administrar con productos sanitarios. Por ejemplo, las composiciones que comprenden el agonista se pueden administrar con un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, tal como los dispositivos divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.399.163, 5.383.851, 5.312.335, 5.064.413, 4.941.880, 4.790.824, o 4.596.556. Ejemplos de implantes y módulos incluyen: pat. de EE.UU. n.º 4.487.603, que divulga una bomba de microinfusión implantable para dispensar un medicamento a una velocidad controlada; pat. de EE.UU. n.º 4.486.194, que divulga un dispositivo terapéutico para administrar medicamentos a través de la piel; pat. de EE.UU. n.º 4.447.233, que divulga una bomba de infusión de medicamentos para suministrar un medicamento a una velocidad de infusión precisa; pat. de EE.UU. n.º 4.447.224, que divulga un aparato de infusión implantable de flujo variable para la liberación continua de fármacos; pat. de EE.UU. n.º 4.439.196, que divulga un sistema de liberación osmótica de fármaco que tiene compartimentos multicámara; y la patente de Estados Unidos n.º 4.475.196, que divulga un sistema de liberación osmótica de fármacos. Otros implantes de este tipo, sistemas de administración y módulos también pueden utilizarse.

En las realizaciones, puede estar indicada la administración continua, p. ej., mediante una bomba subcutánea. En las realizaciones, el agonista se administra mediante una jeringa (por ejemplo, jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (por ejemplo, bomba de infusión implantable) o un sistema de administración osmótica.

En las realizaciones, el agonista se administra en una dosis unitaria, p. ej., que comprende 0,1-10 mg, por ejemplo, 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 o 10 mg del agonista, p. ej., por vía subcutánea.

En las realizaciones, el agonista se administra en un bolo a una dosis de entre 0,1-10 mg, por ejemplo, 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 o 10 mg del agonista, p. ej., por vía subcutánea.

En las realizaciones, el agonista se administra de forma continua, p. ej., mediante una bomba, p. ej., bomba subcutánea.

En las realizaciones, el agonista, p. ej., una dosis unitaria del agonista, se dispone dentro de un dispositivo de administración, p. ej., una jeringa (por ejemplo, jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (por ejemplo, bomba de infusión implantable) o un sistema de administración osmótica.

En las realizaciones, se administra una dosis diaria del agonista, p. ej., por vía subcutánea, a un sujeto. En las realizaciones, la dosis diaria del agonista es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, por ejemplo, 0,1-0,2, 0,2-0,4, 0,4-0,6, 0,6-0,8, 0,8-1, 1-1,2, 1,2-1,5, 1,5-2, 2-2,5, 2,5-3, 3-3,5, 3,5-4, 4-4,5, 4,5-5, 5-5,5, 5,5-6, 6-6,5, 6,5-7, 7-7,5, 7,5-8, 8-8,5, 8,5-9, 9-9,5, 9,5-10 mg, por ejemplo, administrado por vía subcutánea.

En las realizaciones, el agonista, se administra, p. ej., a través de una o varias administraciones, durante un período de al menos 3 semanas, p. ej., al menos 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 o 40 semanas o más, o al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 9, 10, 11 o 12 meses o más, o al menos 1, 2, 3, 4 años o más. En las realizaciones, donde se proporcionan múltiples administraciones del agonista, el intervalo de tiempo entre dos administraciones cualesquiera es de al menos 6 horas, p. ej., 6 h, 12 h, 24 h, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas o más. En las realizaciones, el intervalo entre dos administraciones cualesquiera es de 1 día.

#### Kits

Un agonista de MC4R descrito en el presente documento puede proporcionarse en un kit. El kit incluye un agonista

de MC4R descrito en el presente documento y, opcionalmente, un recipiente, un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o material informativo. El material informativo puede ser descriptivo, instructivo, comercial u otro material relacionado con los métodos descritos en el presente documento y/o el uso del agonista para los métodos descritos en el presente documento.

5 En un aspecto, el material informativo puede incluir información acerca de la producción del agonista, las propiedades físicas del agonista, la concentración, la fecha de caducidad, el lote o información del sitio de producción y similares. En un aspecto, el material informativo se refiere a métodos para administrar el agonista, p. ej., mediante una vía de administración descrita en el presente documento y/o en una dosis y/o pauta posológica descrita en el presente documento.

10 En un aspecto, el material informativo puede incluir instrucciones para administrar un agonista descrito en el presente documento de un modo adecuado para llevar a cabo los métodos descritos en el presente documento, p. ej., en una dosis adecuada, forma farmacéutica o modo de administración (por ejemplo, una dosis, forma farmacéutica o modo de grabación de audio. En otro aspecto, el material informativo del kit es información de contacto, p. ej., una dirección física, dirección de correo electrónico, página web o número de teléfono, donde un usuario del kit puede obtener información sustantiva acerca de un agonista descrito en el presente documento y/o su uso en los métodos descritos en el presente documento. El material informativo también puede proporcionarse en cualquier combinación de formatos.

20 En muchos casos, el material informativo, p. ej., instrucciones, se proporciona de manera impresa, p. ej., un texto impreso, dibujo y/o fotografía, p. ej., una etiqueta o lámina impresa. Sin embargo, el material informativo también puede proporcionarse en otros formatos, tal como en Braille, material legible por ordenador, grabación de vídeo o grabación de audio. En otro aspecto, el material informativo del kit es información de contacto, p. ej., una dirección física, dirección de correo electrónico, página web o número de teléfono, donde un usuario del kit puede obtener información sustantiva acerca de un agonista descrito en el presente documento y/o su uso en los métodos descritos en el presente documento. El material informativo también puede proporcionarse en cualquier combinación de formatos.

25 Además de un agonista, la composición del kit puede incluir otros ingredientes, tal como un tensioactivo, un lioprotector o estabilizador, un antioxidante, un agente antibacteriano, un agente de relleno, un agente quelante, un gas inerte, un agente de tonicidad y/o un agente de viscosidad, un disolvente o tampón, un estabilizante, un conservante, un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o un segundo agente para tratar una afección o trastorno descrito en el presente documento. Como alternativa, los otros ingredientes pueden incluirse en el kit, pero en diferentes composiciones o envases que un agonista descrito en el presente documento.

30 En algunos aspectos, un componente del kit se almacena en un vial sellado, p. ej., con un cierre de caucho o silicona (por ejemplo, un cierre de polibutadieno o poliisopreno). En algunos aspectos, un componente del kit se almacena en condiciones inertes (por ejemplo, bajo nitrógeno u otro gas inerte como argón). En algunos aspectos, un componente del kit se almacena en condiciones anhidras (por ejemplo, con un desecante). En algunos aspectos, un componente del kit se almacena en un recipiente que bloquea la luz, como un vial de color ámbar.

40 Un agonista descrito en el presente documento puede proporcionarse en cualquier forma, p. ej., forma líquida, congelada, seca o liofilizada. Se prefiere que una composición que incluya el agonista descrito en el presente documento sea sustancialmente pura y/o estéril. Cuando se proporciona un agonista descrito en el presente documento en una solución líquida, la solución líquida se encuentra preferentemente en una solución acuosa, prefiriéndose una solución acuosa estéril. En un aspecto, el agonista se suministra con diluyentes o instrucciones para la dilución. El diluyente puede incluir, por ejemplo, una sal o solución salina, p. ej., una solución de cloruro de sodio que tiene un pH entre 6 y 9, solución inyectable de Ringer lactato, inyección de D5W o PLASMA-LYTE A con pH 7,4® (Baxter, Deerfield, IL).

50 El kit puede incluir uno o más recipientes para la composición que contiene un agonista descrito en el presente documento. En algunos aspectos, el kit contiene recipientes separados, divisores o compartimentos para la composición y material informativo. Por ejemplo, la composición puede estar contenida en una botella, vial, bolsa de mezcla intravenosa, equipo de infusión IV, conjunto o jeringa en Y (por ejemplo, jeringa precargada), y el material informativo puede estar contenido en una funda o envase de plástico. En otros aspectos, los elementos separados del kit están contenidos en un solo recipiente no dividido. Por ejemplo, la composición está contenida en una botella, vial o jeringa al que se une el material informativo en forma de una etiqueta. En los aspectos, la composición está contenida en un dispositivo inyector, p. ej., un inyector tipo pluma. Los envases de los kits pueden ser herméticos, estancos al agua (por ejemplo, impermeables a los cambios de humedad o evaporación) y/u opacos a la luz.

## 60 Ejemplos

La invención se describe con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos experimentales. Sin más descripción, se cree que un experto en la materia puede, utilizando la descripción anterior y los siguientes ejemplos ilustrativos, fabricar y utilizar los compuestos de la presente invención y practicar los métodos reivindicados. Los siguientes ejemplos de trabajo señalan específicamente diversos aspectos de la presente invención y no deben interpretarse como limitativos de ninguna manera del resto de la divulgación.

Ejemplo 1: Síntesis de polipéptidos de Fórmula (I y II)

Los polipéptidos de Fórmula (I y II) se prepararon mediante síntesis peptídica en fase sólida convencional. La cadena peptídica se sometió a elongación de manera escalonada comenzando con su derivado de aminoácido del extremo C-terminal acoplado a una resina de soporte sólido seleccionada adecuadamente que se sabe que es adecuada para la síntesis de péptidos. Para la síntesis de péptido con una función de amida C-terminal, se empleó resina Rink-amida-MBHA como soporte sólido. Para la síntesis de péptidos con la función carboxilo C-terminal libre, pueden utilizarse resinas tales como resina de cloruro de 2-clorotritilo, resina de Wang o Merrifield que forma un enlace éster con Fmoc-aminoácido. La mayoría de estos tipos de resina de Fmoc-aminoácido unidos a éster se comercializan por diversas fuentes y, en general, se usan cuando es posible.

*Síntesis de péptidos ciclados con disulfuro*

Se ensambló el derivado lineal de una amida de péptidos cíclicos de disulfuro usando química de Fmoc en un sintetizador de péptidos de fase sólida. Se dispuso la resina Fmoc-Rink-amida en un recipiente de reacción y se hinchó con NMP. A continuación se trató con piperidina al 20 % en NMP durante 15 minutos, seguido de 3 lavados de NMP. La resina se evaluó en la prueba positiva de Kaiser (Kaiser, E., Colescot, R. L., Bossinge, C. D. y Cook, P. I. Anal. Biochem., 1990, 34: 595-598). Se volvió a suspender en NMP y se mezcló con el primer derivado de Fmoc-aminoácido C-terminal requerido y HOBt. La reacción de acoplamiento se inició mediante la adición de reactivo HBTU y DIPEA. Tras mezclar durante 2-3 horas, se confirmó que el acoplamiento se había completado mediante una prueba negativa de Kaiser en una pequeña alícuota de la resina extraída de la mezcla de reacción. Después, la resina se lavó tres veces con NMP. En lo sucesivo, se retiró el grupo Fmoc como se ha descrito anteriormente y se repitió todo el ciclo con el segundo derivado de Fmoc-aminoácido C-terminal como se ha descrito. Se repitió el mismo ciclo de reacciones secuencialmente con cada uno de los aminoácidos entrantes. En el caso de los péptidos con un grupo acetilo N-terminal, la resina peptídica con desprotección de Fmoc se trató durante 10 minutos con anhídrido acético y piridina. La resina, tras dar negativo en la prueba de Kaiser, se lavó con NMP, diclorometano y se secó al vacío. Los derivados de Fmoc-aminoácido se usaron para la síntesis de estos péptidos. Los derivados de aminoácidos trifuncionales usados fueron los siguientes: Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-hCys(Trt)-OH, Fmoc-Pen(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OBut)-OH y Fmoc-D-Phe-OH.

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

*Síntesis de péptidos ciclados con lactama*

Los péptidos lactámicos cíclicos también se sintetizaron mediante métodos convencional de síntesis de péptidos en fase sólida. Para los péptidos con Dpr C-terminal, un Fmoc-Dpr(Mtt)-BHA y para los péptidos con Abu C-terminal, se transfirió una resina Fmoc-Abu(Mtt)-BHA a un reactor sintetizador de péptidos en fase sólida. El grupo Fmoc, se retiró como se ha descrito anteriormente y el siguiente aminoácido protegido con Fmoc, tal como, por ejemplo, Fmoc-Trp(Boc)-OH, se acopló a la resina a través de procedimientos de acoplamiento convencionales. Se retiró el grupo protector Fmoc y los aminoácidos restantes se añadieron individualmente en el orden correcto, repitiendo los procedimientos de acoplamiento y desprotección hasta que se completó la secuencia de aminoácidos. Para el acoplamiento de ácido glutámico o ácido aspártico se empleó Fmoc-Glu(OPip) o Fmoc-Asp(OPip). A continuación, se acetiló el péptido completamente ensamblado en el extremo N según el método descrito anteriormente para la serie de péptidos disulfuro. Se retiraron las cadenas laterales protegidas ortogonalmente. Por ejemplo, una resina de péptido con o bien una cadena lateral ortogonalmente protegida de Glu en forma de éster de 2-fenilfosforilo (OPip) o Dpr en forma de 4-metiltritilo (Mtt), se escindió mediante el tratamiento con TFA al 1 % en diclorometano. Se suspendió la resina peptídica desprotegida en NMP y se trató con HBTU/DIPEA. Tras la ciclación (una prueba de Kaiser negativa), se lavó la resina peptídica con DCM y se secó. Se escindió el péptido cíclico de la resina junto con cualquiera de los grupos protectores restantes usando ácido trifluoroacético (TFA) en presencia de agua y 1,2-etanoditiol (EDT). Se recogió el producto por precipitación tras la adición de éter anhidro frío y se recogió por centrifugación. La purificación final se realizó mediante HPLC de fase inversa usando una columna C-18 de fase inversa. Se recogió el péptido purificado por liofilización y se analizó su masa por espectrometría de masas usando la metodología de pulverización electrónica.

Un experto en la materia puede modificar los polipéptidos sintetizados de Fórmula (I y II) descritos en el presente documento.

#### Ensayos de unión a radioligandos:

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

10 Como ejemplo, se preparan las preparaciones de membrana celular para un ensayo de unión a partir de células CHO-K1 transfectadas para expresar de manera estable los subtipos del receptor hMC 1, 3, 4 o 5. La inhibición competitiva de la unión de [ $^{125}I$ ](Tyr<sup>2</sup>)-(Nle<sup>4</sup>-D-Phe<sup>7</sup>)-alfa-MSH ([ $^{125}I$ ]-NDP- $\alpha$ -MSH se lleva a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos. Brevemente, las membranas celulares (1-10  $\mu$ g de proteína/pocillo), preparadas como se ha descrito anteriormente, se incuban en Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 que contiene BSA al 0,2 %,  $MgCl_2$  5 mM,  $CaCl_2$  1 mM y 0,1  
15 mg/ml de bacitracina, con concentraciones crecientes del compuesto de ensayo y [ $^{125}I$ ]-NDP- $\alpha$ -MSH 0,1-0,3 nM durante aproximadamente 120 minutos a 37 °C. El ligando [ $^{125}I$ ]-NDP- $\alpha$ -MSH unido se separa de [ $^{125}I$ ]-NDP- $\alpha$ -MSH libre mediante filtración a través de placas de fibra de vidrio GF/C (Unifilter®, Meriden, CT, EE. UU.) previamente empapadas con polietilenimina (PEI) al 0,1 % (p/v). Los filtros se lavan tres veces con Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 a una temperatura de aproximadamente 0-4 °C y luego se analizan para determinar su radiactividad. Los datos se analizan  
20 mediante análisis de regresión no lineal asistido por ordenador.

#### Ensayo de estimulación de AMP cíclico

25 Los ensayos funcionales para determinar el estado agonista o antagonista de un péptido cíclico o polipéptido de Fórmula (I y II) se realizan usando métodos conocidos en la técnica.

#### *Ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL)*

30 La estimulación de los niveles de AMP cíclico intracelular (AMPC) por los péptidos se determina de una manera dependiente de la dosis mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, EE.UU.; denominado de aquí en adelante "MSD"). Brevemente, las células CHO-K1 que expresan de manera estable los subtipos del receptor hMC se suspenden en tampón de ensayo RMPI 1640® (tampón RMPI 1640 que contiene IBMX 0,5 mM y cóctel de proteínas al 0,2 % (bloqueador de MSD A)). Se dispensan aproximadamente 7.000 células/pocillo de las células CHO-K1 transgénicas que expresan de manera estable los  
35 subtipos 1, 3, 4 o 5 del receptor hMC en placas Multi-Array (MSD) de 384 pocillos que contienen electrodos de carbono integrados y recubiertas con anticuerpo anti-AMPC. Se añaden concentraciones crecientes de los compuestos de ensayo y las células se incuban durante aproximadamente 40 minutos a 37 °C. Se añade un tampón de lisis celular (solución salina tamponada con HEPES con  $MgCl_2$  y Triton X-100® a pH 7,3) que contiene cóctel de proteína al 0,2 % y AMPC marcado con rutenio TAG™ 2,5 nM (MSD) y las células se incuban durante aproximadamente 90 minutos a  
40 temperatura ambiente. Al final del segundo período de incubación, se añade el tampón de lectura (solución tamponada con Tris que contiene un correactante ECL y Triton X-100 a pH 7,8), y se determinan inmediatamente los niveles de AMPC de los lisados celulares mediante detección de ECL con un lector Sector Imager 6000 reader® (MSD). Los datos se analizan usando un análisis de regresión no lineal asistido por ordenador (ajuste XL; IDBS) y se presentan como un valor de CE50. La CE50 representa la concentración de un compuesto agonista que se necesita para obtener el  
45 50 % de la respuesta de reacción máxima, p. ej., el 50 % del nivel máximo de AMPC determinado usando el ensayo descrito anteriormente.

#### *Ensayo de medición de AMPC*

50 Se cultivan células transfectadas con MC4-R humano hasta la confluencia en placas de 96 pocillos (sembrando aproximadamente 250.000 células por pocillo). Se tratan las células por triplicado con isobutilmetilxantina 0,2 mM (IBMX) y se gradúan las concentraciones del péptido o, como alternativa, del péptido en presencia de NDP-MSH 20 nM. Las células se trataron de manera similar, pero solo NDP-MSH 20 nM sirven como controles positivos en un volumen de 200  $\mu$ l. También se incluye un blanco de tampón que sirve como control negativo. Tras la incubación de  
55 una hora a 37 °C, las células se lisan mediante la adición de 50  $\mu$ l de un tampón de lisis celular. El AMPC total acumulado en 250  $\mu$ l de este medio de incubación se cuantifica usando un kit de ensayo de AMPC a bajo pH disponible en el mercado (Amersham BioSciences) según el procedimiento especificado por el proveedor del kit. Se considera agonista a un péptido que muestra una acumulación de AMPC en el intervalo igual o superior al de alfa-MSH como control positivo. Se representan los datos para el agonista y se ajustan para determinar el valor de CE50. Un péptido que muestra una acumulación en el mismo intervalo que el control negativo (tampón blanco en ausencia de alfa-MSH)  
60 no es eficaz a la concentración del ensayo. Se considera antagonista un péptido que muestra una acumulación atenuada si hay inhibición en el AMPC cuando también está presente en el ensayo alfa-MSH. Se puede realizar un ensayo similar con células hMC-1R, hMC-3R y hMC-5R.

65 *Medición de la acumulación de AMPC mediante un sistema indicador de  $\beta$ -galactosidasa ( $\beta$ -Gal)*

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

Brevemente, se siembran 10000 células por pocillo durante una noche y después se incuba cada pocillo (células incubadas con 10  $\mu$ l de tampón de ensayo) con una concentración en serie 4X del compuesto de ensayo en el tampón de ensayo celular (5  $\mu$ l) y el reactivo de anticuerpo dirigido contra AMPc (5  $\mu$ l) durante 30 min a 37 °C. El tampón de lisis celular (20  $\mu$ l) que contiene el fragmento de enzima acoplada a ED-AMPc y el sustrato indicador (Emerald II-Galacton Star, 5:1) se añade a continuación y se incuba durante 60 min a temperatura ambiente. Seguidamente, se añaden 20  $\mu$ l de reactivo de fragmento EA  $\beta$ -Gal. Tras una incubación adicional durante 120 min a temperatura ambiente, la quimioluminiscencia se mide mediante un lector de placas (Envision).

Los datos de EC-50 para polipéptidos ilustrativos de fórmulas estructurales I y II se muestran a continuación.

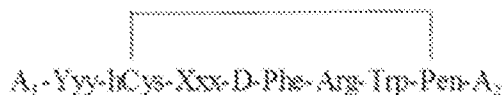
Ejemplo: Valores de EC50 y selectividad.

ID Compuesto	EC-50 (nM)				Relaciones de selectividad		
	MC-1R	MC-3R	MC-4R	MC-5R	MC4R/MC1R	MC4R/MC3R	MC4R/MC5R
001554C SEQ ID NO: 1	235,06	>3000	<b>1,60</b>	735,47	<b>146,75</b>	<b>&gt;1872,97</b>	459,17
001555C SEQ ID NO: 2	47,49	0,52	<b>0,19</b>	124,33	<b>244,35</b>	2,68	639,81
001556C SEQ ID NO: 3	228,52	>3000	<b>1,86</b>	1701,86	<b>123,06</b>	<b>&gt;1615,55</b>	916,48
001574C SEQ ID NO: 4	516,38	>3000	<b>1,11</b>	2047,30	<b>465,77</b>	<b>&gt;2705,95</b>	1846,64
001576C SEQ ID NO: 5	23,59	1,16	<b>0,66</b>	67,26	<b>35,57</b>	1,75	101,41
RM-493	1,80	1,06	<b>0,94</b>	1684,02	<b>1,92</b>	1,13	1799,06
Melanotano II	0,28	1,33	3,08	80,48	0,09	0,43	26,11



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



donde Xxx es Asn, Gln, Ser, o Thr,

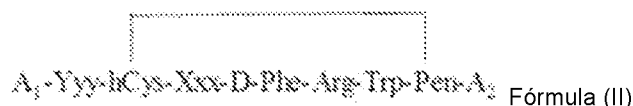
donde A<sub>1</sub> es H o Ac,

donde A<sub>2</sub> es OH o NH<sub>2</sub>, y

donde Yyy es Lys, Arg, D-Lys, o D-Arg, o

una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o su éster.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula II:



donde Xxx es Asn, Gln, Ser, o Thr,

donde A<sub>1</sub> es H o Ac,

donde A<sub>2</sub> es OH o NH<sub>2</sub>, y

donde Yyy es Lys, Arg, D-Lys, o D-Arg.

3. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto comprende la secuencia de:

- Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 1)
- Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2)
- Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3)
- Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4)
- Ac-Arg-(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5)
- Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 6)
- H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7)
- H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 8)
- Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9)
- H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 10)
- Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 11)
- H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 12)
- Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 17)
- H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 24)
- H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 32)
- H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39)  
 H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 40)  
 5 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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 45)  
 10 H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 46)  
 Ac-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 47)  
 H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)  
 15 Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 51)  
 H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 54)  
 H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 55)  
 20 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)-NH<sub>2</sub> (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)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 60)  
 25 H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 61)  
 Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 62)  
 H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 63)  
 Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 64)  
 30 H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 65),  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 5. Una dosis unitaria que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la dosis unitaria contiene 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, 2,0, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 100 mg del compuesto.
- 40 6. La dosis unitaria de la reivindicación 5, que contiene 0,5 mg, 1,0 mg o 1,5 mg del compuesto.
7. La dosis unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 5-6, apta para su inyección.
8. La dosis unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, dispuesta en un dispositivo de administración apta para su inyección.
- 45 9. Una composición para usar en el tratamiento de una afección o trastorno en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, de una composición farmacéutica de la reivindicación 4, o de una dosis unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 5-8.
- 50 10. La composición para usar de la reivindicación 9, que comprende provocar un efecto agonista de un receptor de la melanocortina en el sujeto.
- 55 11. La composición para usar de la reivindicación 9, en donde la afección o trastorno es una enfermedad metabólica o afección médica acompañada de un aumento de peso, tal como obesidad, un trastorno de la alimentación o síndrome de Prader-Willi.
- 60 12. La composición para usar de la reivindicación 9, en donde el compuesto, la composición farmacéutica o la dosis unitaria se administra en una cantidad suficiente para:
- (i) disminuir la ingesta de alimentos, disminuir el peso corporal, o ambos, en el sujeto;  
 (ii) aliviar o mejorar un síntoma clínico de obesidad, diabetes de tipo II, prediabetes, un nivel sanguíneo de hemoglobina A1C (Hb1Ac) superior al 6 %, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o aspectos del síndrome metabólico;  
 65 (iii) retrasar, inhibir o prevenir la progresión de la obesidad y/o de las indicaciones relacionadas con la obesidad; o

(iv) retrasar, inhibir o prevenir parcial o completamente la aparición o del desarrollo de la obesidad o de la indicación relacionada con la obesidad.

- 5 13. La composición para usar una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde el compuesto, la composición farmacéutica o la dosis unitaria se administra diariamente durante un período de al menos 3 semanas, opcionalmente al menos 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 o 40 semanas o más, o al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses o más, o al menos 1, 2, 3, 4 años o más.
- 10 14. La composición para usar de la reivindicación 9, en donde el sujeto:
- (i) es obeso;
  - (ii) tiene obesidad severa de inicio temprano;
  - (iii) es hiperfágico;
  - 15 (iv) tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m<sup>2</sup> antes de la administración del compuesto, de la composición farmacéutica o de la dosis unitaria, opcionalmente en el momento en que se prescribe el compuesto, la composición farmacéutica o la dosis unitaria, o en el momento de la primera administración del compuesto, de la composición farmacéutica o de la dosis unitaria; y/o
  - 20 (v) ha fallado una o más terapias anteriores en el momento en que se prescribe el compuesto, la composición farmacéutica o la dosis unitaria, o en el momento de la primera administración del compuesto, de la composición farmacéutica o de la dosis unitaria.