(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0106335
(43) 공개일자 2025년07월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/12 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/12 (2013.01)
A61P 3/04 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7003450
(22) 출원일자(국제) 2023년07월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/070084
(87) 국제공개번호 WO 2024/015880
국제공개일자 2024년01월18일
(30) 우선권주장
63/388,580 2022년07월12일 미국(US)
63/426,610 2022년11월18일 미국(US)

(71) 출원인
리듬 파마슈티컬즈, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 02116, 보스턴 버클리 스트리트 222 12쓰 플로어
(72) 발명자
샤 바빅 피.
미국 매사추세츠 02116, 보스턴 버클리 스트리트 222 12쓰 플로어
클레인 패트릭 윌리엄
미국 매사추세츠 02116, 보스턴 버클리 스트리트 222 12쓰 플로어
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구

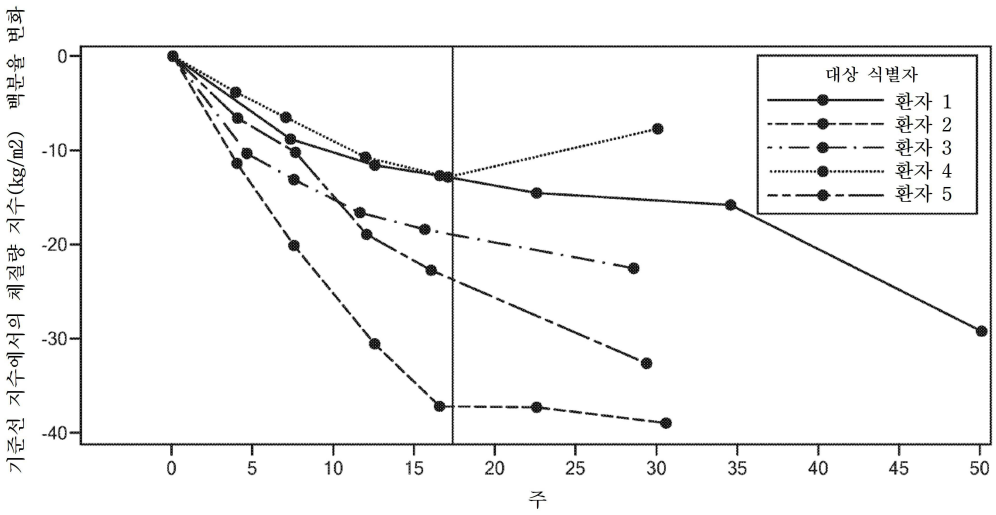
전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 **MC4R 효능제로 비만을 치료하는 방법**

(57) 요 약

본 개시는 멜라노코틴-4 수용체[melanocortin-4 receptor, MC4R] 효능제를 사용하여 대상에서 비유전적 비만(예를 들어, 시상하부 비만)을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

시미아 마리아 세실리아

미국 매사추세츠 02116, 보스턴 버클리 스트리트 222 12쓰 플로어

미커 데이비드 펠

미국 매사추세츠 02116, 보스턴 버클리 스트리트 222 12쓰 플로어

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상에서 시상하부 비만을 치료하는 방법으로서, 멜라노코틴-4 수용체[melanocortin-4 receptor, MC4R] 효능제를 상기 대상에게 투여하는 단계이되, 상기 대상은,

(i) 시상하부 비만을 앓거나, 앓는 것으로 식별되고,

(ii) 뇌 조직에 손상이 있거나, 있는 것으로 식별되고,

(iii) 증식성 뇌질환을 앓거나, 앓는 것으로 식별되는, 단계,

이로써 상기 대상에서 시상하부 비만을 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 시상하부 비만은 신경 발달 이상 또는 뇌 기형에 의해 야기되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 뇌 조직 손상은 시상하부에 존재하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 뇌 조직 손상은 시상하부 뇌실곁핵, 시상하부 복내측핵, 또는 시상하부 궁상핵에 존재하는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 뇌의 손상 또는 외상은 복내측핵에서 발생하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 대상은 시상하부 비만을 앓는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 증식성 뇌질환은 양성 종양, 양성 병변, 또는 악성 종양(예를 들어, 암)을 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 증식성 뇌질환은 시상하부에 존재하는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 증식성 뇌질환은 시상하부 뇌실곁핵, 시상하부 복내측핵, 또는 시상하부 궁상핵에 존재

하는, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 증식성 뇌질환은 두개인두종 또는 성상세포종을 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 대상은 수술(예를 들어, 종양 제거 또는 비만 수술) 또는 방사선을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 대상은 비만, 예를 들어, 중증 비만인, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 대상은 과식증인, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 대상은 상기 MC4R 효능제 투여 전, 예를 들어, 상기 MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 체질량 지수[body mass index, BMI]가 35 kg/m^2 초과(예를 들어, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m^2 이상)인, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 대상은 상기 MC4R 효능제 투여 전, 예를 들어, 상기 MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 체질량 지수[BMI]가 40 kg/m^2 초과(예를 들어, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m^2 이상)인, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 대상은 상기 MC4R 효능제 투여 전, 예를 들어, 상기 MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 하나 이상의 이전 요법, 예를 들어, 운동, 식이, 또는 행동 요법에 실패한 적이 있는, 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 대상은 상기 MC4R 효능제 투여 전보다 상기 MC4R 효능제 투여 후 체중이 감소한, 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는 아래 화학식 I의 구조를 갖되,

[화학식 I]

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

화학식 I 중,

A^1은 Acc, HN－$(CH_2)_m$－C(O), L- 또는 D-아미노산이거나 결실되고,

A^2는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp, 또는 Glu이고,

A^3은 Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-아미노산이거나 결실되고,

A^4는 His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi, 또는 $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$Phe이고,

A^5는 D-Phe, Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-$(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$Phe, 또는 D-(Et)Tyr이고,

A^6은 Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, 또는 HN-CH($(CH_2)_n$-N(R^4R^5))-C(O)이고,

A^7은 Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal, 또는 D-Bip이고,

A^8은 Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-$(CH_2)_s$-C(O)이거나 결실되고,

A^9는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn, 또는 Lys이고,

A^{10}은 Acc, HN-$(CH_2)_t$-C(O), L- 또는 D-아미노산이거나 결실되고,

R^1은 OH 또는 NH_2이고,

각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, (C_1-C_{30})알킬, (C_1-C_{30})헤테로알킬, (C_1-C_{30})아실, (C_2-C_{30})알켄일, (C_2-C_{30})알카인일, 아릴(C_1-C_{30})알킬, 아릴(C_1-C_{30})아실, 치환된 (C_1-C_{30})알킬, 치환된 (C_1-C_{30})헤테로알킬, 치환된 (C_1-C_{30})아실, 치환된 (C_2-C_{30})알켄일, 치환된 (C_2-C_{30})알카인일, 치환된 아릴(C_1-C_{30})알킬, 및 치환된 아릴(C_1-C_{30})아실로 이루어진 군에서 선택되고,

각각의 R^4 및 R^5는 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, (C_1-C_{40})알킬, (C_1-C_{40})헤테로알킬, (C_1-C_{40})아실, (C_2-C_{40})알켄일, (C_2-C_{40})알카인일, 아릴(C_1-C_{40})알킬, 아릴(C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_1-C_{40})알킬, 치환된 (C_1-C_{40})헤테로알킬, 치환된 (C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_2-C_{40})알켄일, 치환된 (C_2-C_{40})알카인일, 치환된 아릴(C_1-C_{40})알킬, 치환된 아릴(C_1-C_{40})아실, (C_1-C_{40})알킬설폰일, 또는 -C(NH)-NH_2이고,

m은 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고,

n은 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,

s는 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고,

t는 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고,

X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 각각은 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, F, Cl, Br, I, (C_1-C_{10})알킬, 치환된 (C_1-C_{10})알킬, (C_2-C_{10})알켄일, 치환된 (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알카인일, 치환된 (C_2-C_{10})알카인일, 아릴, 치환된 아릴, OH, NH_2, NO_2, 또는 CN인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, A^1은 Lys, D-Lys, Arg, 및 D-Arg에서 선택되는, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, A^2 및 A^9는 각각 독립적으로 Cys, hCys, 및 Pen에서 선택되는, 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, A^3은 Ala 또는 D-Ala에서 선택되는, 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, A^4는 His 및 D-His에서 선택되는, 방법.

청구항 26

제21항에 있어서, A^5는 Phe, D-Phe, D-1-Nal, 및 D-2-Nal에서 선택되는, 방법.

청구항 27

제21항에 있어서, A^6은 Arg인, 방법.

청구항 28

제21항에 있어서, A^7은 Trp인, 방법.

청구항 29

제21항에 있어서, A^8 및/또는 A^{10}은 결실된, 방법.

청구항 30

제21항에 있어서, R^1은 NH_2인, 방법.

청구항 31

제21항에 있어서, R^2 및 R^3 중 하나는 독립적으로 수소이고, R^2 및 R^3 중 나머지 하나는 독립적으로 (C_1-C_{30}) 아실(예를 들어, 아세틸)인, 방법.

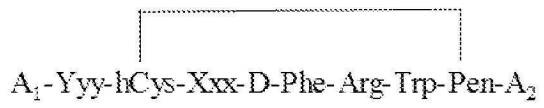
청구항 32

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 140)인, 방법.

청구항 33

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는 아래 화학식 II의 구조를 갖거나 이의 약학적으로 허용되는 염을 갖되,

[화학식 II]



화학식 II 중, Xxx는 Asn, Gln, Ser, 또는 Thr이고,

A_1은 H 또는 Ac이고,

A_2는 OH 또는 NH_2이고,

Yyy는 Lys, Arg, D-Lys, 또는 D-Arg인, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는,

(서열 번호 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

(서열 번호 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 642) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 644) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 647) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 648) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 657) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 659) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 662) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 663) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 672) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 674) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 677) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 678) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 687) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 689) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2; 및

(서열 번호 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택되는, 방법.

청구항 35

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는 약학적 조성물로서 제제되는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함하는, 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 폴리에틸렌 글라이콜(예를 들어, 개질된 폴리에틸렌 글라이콜, 예를 들어, mPEG-DSPE, 예를 들어, mPEG-2,000-DSPE)을 포함하는, 방법.

청구항 38

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제를 주사, 예를 들어, 피하 주사에 적합한 단위 투여량으로 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 단위 제형은 전달 장치, 예를 들어, 주사기(예를 들어, 사전충전형 주사기), 이식 가능 장치, 무바늘 피하 주사 장치, 주입 펌프(예를 들어, 이식 가능 주입 펌프), 또는 삼투 전달 시스템 내에 배치되는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는 피하로, 예를 들어, 피하 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 41

제1항에 있어서, 상기 대상은 인간인, 방법.

청구항 42

제1항에 있어서, 상기 대상은 성인(예를 들어, 18세 초과)인, 방법.

청구항 43

제1항에 있어서, 상기 대상은 소아 대상, 예를 들어, 아동(예를 들어, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4세 미만)인, 방법.

청구항 44

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제 투여 전에, 상기 대상은 비만, 예를 들어 비유전적 비만, 예를 들어 시상하부 비만에 대한 치료를 이전에 받은 적이 있는, 방법.

청구항 45

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제의 제1 투여 후(예를 들어, 적어도 2주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 10개월, 1년 이상), 상기 대상은 BMI의 감소를 나타내는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 대상에서 BMI의 감소는 예를 들어 참조 표준(예를 들어, 상기 MC4R 효능제 투여 전의 BMI)에 비해 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20% 이상인, 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 상기 대상에서 BMI의 감소는 예를 들어 참조 표준(예를 들어, 상기 MC4R 효능제 투여 전의 BMI)에 비해 0.5% 초과인, 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 상기 대상에서 BMI의 감소는 예를 들어 참조 표준(예를 들어, 상기 MC4R 효능제 투여 전의 BMI)에 비해 5% 초과인, 방법.

청구항 49

제45항에 있어서, 상기 대상에서 BMI의 감소는 예를 들어 참조 표준(예를 들어, 상기 MC4R 효능제 투여 전의 BMI)에 비해 10% 초과인, 방법.

청구항 50

제45항에 있어서, 상기 대상에서 BMI의 감소는 예를 들어 참조 표준(예를 들어, 상기 MC4R 효능제 투여 전의 BMI)에 비해 1%-10%(예를 들어, 1-5% 또는 5-10%)인, 방법.

청구항 51

제45항에 있어서, 상기 대상에서 BMI의 감소는 상기 MC4R 효능제의 투여 후 8주 내지 6개월에 발생하는, 방법.

청구항 52

제1항에 있어서, 상기 대상은 추가 작용제(예를 들어, 추가 치료제)를 투여받는, 방법.

청구항 53

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는 아래 화학식 I-a의 화합물,

[화학식 I-a]

$H\text{-}A^{1}\text{-}c(A^{2}\text{-}A^{3}\text{-}A^{4}\text{-}A^{5}\text{-}A^{6}\text{-}A^{7}\text{-}A^{8}\text{-}A^{9})\text{-}A^{10}\text{-}NH_2$

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 I-a 중,

A^{1}은 Phe, D-Phe, 또는 Nle이고,

A^{2}는 Cys이고,

A^{3}은 결실되고,

A^{4}는 His이고,

A^{5}는 D-Phe 또는 D-(Et)Tyr이고,

A^{6}은 Arg 또는 hArg이고,

A^{7}은 Trp 또는 Bip이고,

A^{8}은 Ala, β-Ala, Gaba, 또는 Apn이고,

A^{9}는 D-Cys이고,

A^{10}은 Thr이거나 결실되는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 화학식 I-a의 상기 MC4R 효능제는,

(서열 번호 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

(서열 번호 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

(서열 번호 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH_2;

(서열 번호 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

(서열 번호 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

(서열 번호 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

(서열 번호 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

(서열 번호 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

(서열 번호 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

(서열 번호 85) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2; 및

(서열 번호 105) Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2에서 선택되는, 방법.

청구항 55

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는 아래 화학식 I-b의 화합물,

[화학식 I-b]

$Ac\text{-}A^{1}\text{-}c(A^{2}\text{-}A^{3}\text{-}A^{4}\text{-}A^{5}\text{-}A^{6}\text{-}A^{7}\text{-}A^{8}\text{-}A^{9})\text{-}A^{10}\text{-}NH_2$

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 I-b 중,

A^{1}은 Nle, A6c, D-2-Nal, Cha, Oic, Chg, hCha, D-Cha, D-hCha, Nip, hPro, hLeu, Phe, D-Phe, D-Chg, hPhe, β-hMet, Gaba, Leu, Ile, Val, 2-Nal, Arg, 또는 D-Arg이고,

A^{2}는 Asp, Cys, D-Cys, 또는 Pen이고,

A^{3}은 D-Ala, β-Ala, Gaba, Aib, Gly, Ala, D-Glu, D-Abu, D-Val, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Cha이거나 결실되고,

A^{4}는 His 또는 3-Pal이고,

A^{5}는 Phe, D-Phe, 또는 D-2-Nal이고,

A^{6}은 Arg이고,

A^{7}은 Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, 또는 D-Trp이고,

A^{8}은 β-Ala, A6c, Ahx, Apn, Gaba, Ala, Aha, 또는 D-Ala이거나 결실되고,

A^{9}는 Lys, Cys, D-Cys, 또는 Pen이고,

A^{10}은 결실되되,

여기서, A^{2} 및 A^{9}는 이황화 또는 락탐 다리를 형성하도록 쌍으로 선택되는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 화학식 I-b의 상기 MC4R 효능제는,

(서열 번호 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH_2;

(서열 번호 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

(서열 번호 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

(서열 번호 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

(서열 번호 9) Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 10) Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 11) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

(서열 번호 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

(서열 번호 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

(서열 번호 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

(서열 번호 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

(서열 번호 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

(서열 번호 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

(서열 번호 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

(서열 번호 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

(서열 번호 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

(서열 번호 34) Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 35) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 36) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 37) Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 38) Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 39) Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 40) Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 41) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 42) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 43) Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 44) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 47) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 48) Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 49) Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 50) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 51) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 52) Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 53) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 54) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH_2;

(서열 번호 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

(서열 번호 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

(서열 번호 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

(서열 번호 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH_2;

(서열 번호 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH_2;

(서열 번호 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

(서열 번호 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

(서열 번호 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

(서열 번호 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

(서열 번호 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

(서열 번호 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

(서열 번호 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH_2;

(서열 번호 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH_2;

(서열 번호 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

(서열 번호 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

(서열 번호 98) Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 99) Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 100) Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 101) Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 102) Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 103) Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

(서열 번호 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

(서열 번호 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

(서열 번호 113) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 114) Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

(서열 번호 139) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 140) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 141) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

(서열 번호 142) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 143) Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

(서열 번호 144) Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

(서열 번호 145) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 146) Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2; 및

(서열 번호 147) Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2에서 선택되는, 방법.

청구항 57

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-a의 화합물,

[화학식 XII-a]

H-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH_2

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-a 중,

Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, Pen; 또는

락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu에서 선택되고,

Xxx는 Asn, Gln, Ser, Thr이고,

Yyy는 Lys, Arg, D-Lys, D-Arg인, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 화학식 XII-a의 상기 MC4R 효능제는,

(서열 번호 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2; 및

(서열 번호 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2에서 선택되는, 방법.

청구항 59

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-b의 화합물,

[화학식 XII-b]

Ac-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH_2

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-b 중,

Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, Pen; 또는 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu에서 선택되고,

Xxx는 Asn, Gln, Ser, Thr이고,

Yyy는 Lys, Arg, D-Lys, D-Arg인, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 화학식 XII-b의 상기 MC4R 효능제는,

(서열 번호 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH_2;

(서열 번호 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2; 및

(서열 번호 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2에서 선택되는, 방법.

청구항 61

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-c의 화합물,

[화학식 XII-c]

A_1-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A_2

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-c 중,

A_1은 H 또는 Ac이고,

A_2는 OH 또는 NH_2이고,

Yyy는 L-Arg 또는 D-Arg이고,

Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, 및 Pen; 또는 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, 및 Dbu에서 선택되고,

Xxx는 Asn, Gln, Ser, 또는 Thr인, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 화학식 XII-c의 상기 MC4R 효능제는,

(서열 번호 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH_2;

(서열 번호 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(서열 번호 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

(서열 번호 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; 및

(서열 번호 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH에서 선택되는, 방법.

청구항 63

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제 투여 후, 상기 대상은 기준선 BMI, 예를 들어 상기 MC4R 효능제 투여 전 상기 대상의 상기 BMI에 비해 예를 들어 16주 후 약 5-10의 BMI 감소를 경험하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 대상은 6 내지 18세의 소아 대상인, 방법.

청구항 65

제1항에 있어서, 상기 MC4R 효능제 투여 후, 상기 대상은 기준선 체중, 예를 들어 상기 MC4R 효능제 투여 전 상기 대상의 상기 체중에 비해 예를 들어 16주 후 약 5 kg 내지 약 15 kg의 체중 감소를 경험하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 대상은 6 내지 18세의 소아 대상인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **우선권 주장**

[0002] 본 출원은 다음 출원 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 2022년 7월 12일에 출원된 미국 출원 제63/388,580호 및 2022년 11월 18일에 출원된 미국 출원 제63/426,610호에 대한 우선권을 주장한다.

배 경 기 술

[0003] 비유전적 비만 및 관련 장애(예를 들어, 시상하부 비만)를 포함하는 비만 및 비만 관련 장애의 치료에 대한 필

요가 있다.

발명의 내용

[0004] 본 개시는 특히, 비만, 예를 들어, 비유전적 비만, 예를 들어, 시상하부 비만에 대한, 화합물(예를 들어, MC4R 효능제) 또는 이의 조성물을 이용한 치료법을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, 또는 XII 중 어느 하나의 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. MC4R 효능제, 예를 들어, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, 또는 XII 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 조성물(예를 들어, 약학적 조성물)로서 제공될 수 있다. 일 구현예에서, 약학적으로 허용되는 부형제는 폴리에틸렌 글라이콜(예를 들어, 개질된 폴리에틸렌 글라이콜), 지질(예를 들어, 중성 지질 또는 인지질)을 포함한다. 일 구현예에서, 약학적으로 허용되는 부형제는 개질된 폴리에틸렌 글라이콜을 포함한다. 일 구현예에서, 약학적으로 허용되는 부형제는 지질, 예컨대 중성 다이아실 지질 또는 인지질을 포함한다.

[0005] MC4R 효능제 또는 이의 조성물은 단위 제형으로 제공될 수 있다. 예를 들어, 단위 제형은 약 0.01 mg 내지 100 mg의 MC4R 효능제를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 단위 제형은 0.1 mg 내지 100 mg, 예를 들어, 0.1 mg 내지 50 mg, 0.1 mg 내지 25 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 50 mg, 1 mg 내지 25 mg, 1 mg 내지 10 mg, 5 mg 내지 100 mg, 5 mg 내지 50 mg, 5 mg 내지 25 mg, 5 mg 내지 15 mg, 또는 5 mg 내지 10 mg을 포함한다.

[0006] MC4R 효능제 또는 이의 조성물은 대상에게 매일, 매주, 또는 매달 투여될 수 있다. 일 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물은 매일, 예를 들어, 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회 투여된다. 일 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물은 매주, 예를 들어, 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회 투여된다. 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물은 적어도 3주, 예를 들어, 적어도 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, 또는 40주 이상, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 이상, 또는 적어도 1, 2, 3, 4년 이상의 기간에 걸쳐 매일 투여된다.

[0007] 구현예에서, 방법은 MC4R 효능제 또는 이의 조성물을 주사, 예를 들어, 피하 주사에 적합한 단위 제형으로 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 단위 제형은 전달 장치, 예를 들어, 주사기(예를 들어, 사전충전형 주사기), 이식 가능 장치, 무바늘 피하 주사 장치, 주입 펌프(예를 들어, 이식 가능 주입 펌프), 또는 삼투 전달 시스템 내에 배치된다. 구현예에서, MC4R 효능제는 피하로 예를 들어, 피하 주사에 의해 투여된다.

[0008] 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어, 중증 비만이다. 구현예에서, 대상은 조기 발병 중증 비만을 앓는다. 구현예에서, 대상은 과식증이다. 구현예에서, 대상은 심한 배고픔을 경험한다. 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제의 투여 전, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 체질량 지수[body mass index, BMI]가 25 kg/m^2 초과(예를 들어, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m^2 이상)이다. 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제의 투여 전, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 체질량 지수[BMI]가 35 kg/m^2 초과(예를 들어, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m^2 이상)이다. 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제의 투여 전, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 체질량 지수[BMI]가 40 kg/m^2 초과(예를 들어, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m^2 이상)이다. 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제의 투여 전, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 체질량 지수[BMI]가 45 kg/m^2 초과(예를 들어, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m^2 이상)이다. 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여 전, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 85-95번째 백분위수보다 BMI가 더 높다.

[0009] 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여 전, 예를 들어, 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 하나 이상의 이전 요법, 예를 들어, 운동, 식이, 또는 행동 요법에 실패한 적이 있다.

[0010] 구현예에서, 대상은 효능제 투여 전보다 MC4R 효능제 또는 이의 조성물 투여 후 체중이 감소한다.

[0011] 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 치료 전의 대상의 체중에 비해 대상의 체중을 치료 1주 후

에 약 1 kg 내지 3 kg, 또는 치료 2주 후에 약 1 kg 내지 6 kg, 또는 치료 4주 후에 약 2 kg 내지 12 kg, 또는 치료 8주 후에 약 4 kg 내지 24 kg, 또는 치료 16주 후에 약 8 kg 내지 48 kg 감소시킨다. 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 BMI를 약 1%, 2%, 3%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10% 이상, 예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20주 이상 감소시킨다.

[0012] 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 예를 들어, 대조군 휴식기 에너지 소비량[resting energy expenditure, REE](예를 들어, 제지방량 kg당 REE로 표시되는 경우, 예를 들어, 치료 전의 대상에서 REE 또는 예를 들어, 유사한 치료 전 BMI의 대상에서 미리 측정된 REE)에 비해, 예를 들어 24시간, 1주, 또는 30일 이상의 기간에 걸쳐 대상에서 REE를 검출할 수 없게 하고/유의하게 감소시킨다.

[0013] 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 적어도 5 kcal/kg/일, 예를 들어, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90 kcal/kg/일 이상의 음식 섭취량을 감소시킨다. 구현예에서, 음식 섭취량의 감소는 기준선에서의 음식 섭취량에 상대적이다. 구현예에서, 기준선 음식 섭취량은 예를 들어, 약 1세의 소아 대상의 경우 적어도 100 kcal/kg/일이다. 구현예에서, 기준선 음식 섭취량은, 예를 들어, 소아 대상, 예를 들어, 후기 청소년기의 대상의 경우 적어도 40 kcal/kg/일이다.

[0014] 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 대조군(예를 들어, 치료 전 대상의 허리 둘레)에 비해 대상의 허리 둘레를 감소시킨다.

[0015] 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 치료 전 대상의 혈압에 비해 대상의 혈압(예를 들어, 이완기 및/또는 수축기 혈압)을 검출 가능할 정도로 증가시키지 않는다. 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 치료 전 대상의 혈압에 비해 대상의 혈압(예를 들어, 이완기 및/또는 수축기 혈압)을 감소시킨다. 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 치료 전 대상의 혈압에 비해 대상의 수축기 혈압을 적어도 3 mmHg(예를 들어, 적어도 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 mmHg 이상) 감소시킨다. 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 치료 전 대상의 혈압에 비해 대상의 이완기 혈압을 적어도 4 mmHg(예를 들어, 적어도 4, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 mmHg 이상) 감소시킨다.

[0016] 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 대상에서 배고픔을 감소시킨다. 배고픔의 감소는 대상에서 음식 섭취량의 감소, 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소, 체중 감소, 허리 둘레 감소, 및/또는 혈압 감소를 초래할 수 있다.

[0017] 구현예에서, 대상은 포유류, 예를 들어, 인간이다. 일 구현예에서, 대상은 성인(예를 들어, 18세 이상)이다. 일 구현예에서, 대상은 소아 대상, 예를 들어 아동이다.

[0018] 구현예에서, 방법은 대상의 유전자형에 대한 지식을 획득하는 단계, 예를 들어, MC4R 경로 효능작용성 유전자, 예를 들어 표 1에 나열된 유전자의 유전자형에 대한 지식을 획득하는 단계를 더 포함한다. 구현예에서, 지식은, 예를 들어, 대상에서 수득한 샘플[예를 들어, 혈액, 혈청, 소변, 또는 조직(예를 들어, 생검) 샘플]에서 직접 획득된다.

[0019] 구현예에서, MC4R 효능제 또는 이의 조성물은 미리 측정된 서열, 예를 들어, 돌연변이, MC4R 경로 효능작용성 유전자, 예를 들어, 표 1에 나열된 유전자의 검출에 반응하여 투여된다. 구현예에서, 미리 측정된 서열, 예를 들어, 돌연변이는 다음 중 하나 이상에서 선택된 방법에 의해 핵산에서 검출된다: 핵산 혼성화 검정, 증폭 기반 검정, PCR-RFLP 검정, 실시간 PCR, 서열 분석[예를 들어, DNA 서열 분석, 예를 들어, 차세대 서열 분석 또는 생어(Sanger) 방법 서열 분석, 바이설파이트 서열 분석, 또는 파이로서열 분석], 선별 분석, FISH, 스펙트럼 핵형 분석 또는 MFISH, 비교 게놈 혼성화, 동소 혼성화, SSP, HPLC, 또는 질량 분석 유전형분석. 구현예에서, 미리 측정된 서열, 예를 들어, 돌연변이는 대상에서 검출된다. 구현예에서, 미리 측정된 서열, 예를 들어, 돌연변이는 대상에서 수득한 샘플의 핵산 분자 또는 폴리펩타이드에서 검출된다. 구현예에서, 샘플은 대상에서 수득한 혈액, 혈청, 소변, 또는 조직(예를 들어, 생검)의 세포를 포함한다. 구현예에서, 방법은 대상의 유전자형에 대한 지식을 획득하는 단계, 예를 들어, 유전자형에 대한 예를 들어, 나열된 유전자의 돌연변이의 유전자형에 대한 지식을 획득하는 단계를 포함한다.

[0020] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 140) 또는 이의 약학적으로 허용

되는 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물은 히단토인(C(O)-(Arg-Gly))-사이클로(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 148) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, 또는 XII 중 어느 하나의 화합물은 약학적 조성물로서 제제된다.

[0021] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 아래에 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고 문헌은 그 전체가 참조로 포함된다. 또한, 물질, 방법, 및 예는 예시일 뿐이고 제한하려는 의도가 없다. 본 개시의 다른 특징, 목적, 및 이점은 설명 및 도면 및 청구범위를 보면 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0022] **도 1**은 대략 5 내지 8개월의 기간 동안 5명의 대상의 기준선에서의 체질량 지수[BMI]의 백분율 변화의 그래프이다. 이들 대상은 시상하부 비만의 치료를 위한, 예시적인 MC4R 효능제인 서열 번호 140의 유효성, 안전성, 및 내약성을 조사하는 장기 연장 시험에 참여하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 개시는 비만, 특히 시상하부 비만 및 다른 관련 장애를 포함하는 비유전적 비만이 멜라노코틴 4 수용체[melanocortin 4 receptor, MC4R] 경로를 표적화하는 치료제, 예를 들어 MC4R 효능제를 투여함으로써 대상에서 치료될 수 있다는 발견에 적어도 부분적으로 기초한다. 일 구현예에서, 대상은 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 시상하부 비만을 앓거나 이를 앓는 것으로 진단된 것으로 식별되었다. 일 구현예에서, 대상에게 MC4R 효능제를 투여하면 대상에서 상당한 체중 감소, 배고픔 감소, 및/또는 에너지 소비의 증가를 초래한다. 예시적인 MC4R 효능제뿐만 아니라 관련된 제제 및 사용 방법이 본원에 더 상세히 설명된다.

[0024] **정의**

[0025] 본원에 사용된 바와 같이, '약' 및 '대략'은 일반적으로 측정의 성질 또는 정확성을 고려하여 측정된 양에 대한 허용 오차의 정도를 의미한다. 예시적인 오차의 정도는 주어진 값 또는 값 범위의 20 백분율(%) 내, 전형적으로 10% 내, 및 보다 전형적으로 5% 내이다.

[0026] 본원에 사용된 용어로서 '획득하다' 또는 '획득하는'은 물리적 실체, 값 또는 지식을 '직접 획득' 또는 '간접 획득'함으로써 물리적 실체의 소유물, 또는 값, 예를 들어, 숫자 값, 또는 유전자형 또는 핵산 또는 폴리펩타이드에 대한 지식(예를 들어, 이들의 서열 또는 돌연변이 상태에 대한 지식)을 수득하는 것을 지칭한다. '직접 획득'은 물리적 실체, 값 또는 지식을 수득하기 위해 물리적 과정을 수행(예를 들어, 합성 또는 분석 방법을 수행)하는 것을 의미한다. '간접 획득'은 또 다른 자 또는 공급원(예를 들어, 물리적 실체, 값 또는 지식을 직접 획득한 제3자 실험실)에서 물리적 실체, 값 또는 지식을 습득하는 것을 지칭한다. 물리적 실체를 직접 획득하는 것은 물리적 물질, 예를 들어, 출발 물질의 물리적 변화를 포함하는 과정을 수행하는 것을 포함한다. 예시적인 변화는 둘 이상의 출발 물질로부터 물리적 실체를 제조하는 단계, 물질을 전단하거나 단편화하는 단계, 물질을 분리하거나 정제하는 단계, 둘 이상의 별도의 실체를 혼합물로 조합하는 단계, 공유 결합 또는 비-공유 결합을 절단하거나 형성하는 것을 포함하는 화학 반응을 수행하는 단계를 포함한다. 값 또는 지식을 직접 획득하는 것은 샘플 또는 또 다른 물질의 물리적 변화를 포함하는 과정을 수행하는 것을 포함한다. 그 예는, 물질, 예를 들어, 샘플, 분석물 또는 시약의 물리적 변화를 포함하는 분석 과정(때로는 본원에서 '물리적 분석'이라 지칭함)을 수행하는 것, 분석 방법, 예를 들어, 아래 단계 중 하나 이상을 포함하는 방법을 수행하는 것을 포함한다: 물질, 예를 들어, 분석물 또는 이의 단편 또는 다른 유도체를 또 다른 물질로부터 분리하거나 정제하는 단계; 분석물 또는 이의 단편 또는 다른 유도체를 또 다른 물질, 예를 들어, 완충액, 용매 또는 반응물과 조합하는 단계; 또는 예를 들어, 분석물의 제1 원자와 제2 원자 사이에서 공유 결합 또는 비-공유 결합을 절단하거나 형성함으로써 분석물, 또는 이의 단편 또는 다른 유도체의 구조를 변화시키는 단계; 또는 예를 들어, 시약의 제1 원자와 제2 원자 사이에서 공유 결합 또는 비-공유 결합을 절단하거나 형성함으로써 시약, 또는 이의 단편 또는 다른 유도체의 구조를 변화시키는 단계.

[0027] 본원에 사용된 바와 같이, 예를 들어, MC4R 경로 효능작용성 유전자의 대립유전자에 적용되는 용어 '기능적'은, 예를 들어, 참조 대립유전자, 예를 들어, 야생형 대립유전자의 활성의 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70, 또는

80%를 갖는 대립유전자를 지칭한다.

[0028] 본원에 사용된 바와 같이, 예를 들어, MC4R 경로 효능작용성 유전자의 대립유전자에 적용되는 '비기능적'이라는 용어는 참조 대립유전자, 예를 들어, 야생형 대립유전자의 활성의 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70, 또는 80% 미만을 갖는 대립유전자를 지칭한다. 일 구현예에서, 비기능적 대립유전자는 기능적 대립유전자라는 용어가 본원에 정의된 바와 같이 기능적 대립유전자가 아닌 유전자의 대립유전자이다. 예로서, 일 구현예에서, 기능적 대립유전자가 참조 대립유전자의 활성의 적어도 20%를 갖는 경우, 비기능적 대립유전자는 활성의 20% 미만을 갖는 대립유전자이다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 'MC4R 경로 효능작용성 유전자'는 MC4R을 조절함으로써, 예를 들어, MC4R 효능제로 예를 들어, MC4R을 효능작용시킴으로써 조절, 예를 들어, 개선 또는 감소될 수 있는 표현형과 관련된 유전자를 지칭한다. 일 구현예에서, 표현형은 과식증, 식욕, 원치 않는 식욕, 비만, 체중, 체질량, 또는 대사 증후군(예를 들어, 당뇨병)이고, 표현형은, 예를 들어, 조절, 예를 들어, 감소 또는 개선된다.

[0030] 일 구현예에서, 용어 'MC4R 경로 효능작용성 유전자'는 멜라노코틴 4 수용체[MC4R] 유전자를 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 용어 'MC4R 경로 효능작용성 유전자'는 POMC를 포함하지 않는다. 일 구현예에서, MC4R 경로 효능작용성 유전자는 POMC, 전구단백질 전환효소 서브틸리신/케신 1형[Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1, PCSK1, PC1/3으로도 불림], MAGE-유사-2[MAGE-like-2, MAGEL2], 렙틴 수용체[leptin receptor, 렙틴-R], 렙틴, 5-하이드록시트립타민(세로토닌) 수용체 2C, G-단백질-결합 (5-HT2c 수용체), 미확인 나선 루프 나선 2[nescient helix loop helix 2, NhHL2, NSCL2로도 불림], 전구 호르몬 전환효소, 카복시펩티데이스 E(carboxypeptidase E, CPE), 및 싱글 마인드형 1[single-minded 1, Sim1] 중 어느 하나를 포함하지 않는다. 일 구현예에서, MC4R 경로 효능작용성 유전자는 이들 각각의 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 제WO 2013/102047호 또는 제WO 2017/059076호에 개시된 임의의 유전자를 포함하지 않는다.

[0031] 일 구현예에서, MC4R 대립유전자 중 적어도 하나는 기능적이고, 예를 들어, 기능적 검정에 의해 측정했을 때, 예를 들어, 참조 대립유전자, 예를 들어, 야생형 대립유전자의 활성의 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70, 또는 80%의 활성을 갖는다. 일 구현예에서, MC4R 대립유전자 중 하나는 기능적이다. 일 구현예에서, 두 MC4R 대립유전자는 모두 기능적이다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 유전자에서 이형접합성이고 두 대립유전자 모두 기능적이다. 일 구현예에서, 대상은 기능적 대립유전자에 대해 MC4R 유전자에서 동형접합성이다.

[0032] 일 구현예에서, 두 MC4R 대립 유전자는 모두 비기능적이다. (비기능적 대립유전자는, 기능적이 본원에서 정의되는 바와 같이, 기능적이지 않은 대립유전자이다.) 일 구현예에서, 대상은 MC4R 유전자에서 이형접합성이고 두 대립유전자 모두 비기능적이다. 일 구현예에서, 대상은 비기능적 대립유전자에 대해 MC4R 유전자에서 동형접합성이다.

[0033] 일 구현예에서, MC4R 이외의 MC4R 경로 효능작용성 유전자 중 적어도 하나의 대립유전자는 기능적이고, 예를 들어 기능적 검정에 의해 측정했을 때, 예를 들어, 참조 대립유전자, 예를 들어 야생형 대립유전자의 활성의 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70, 또는 80%의 활성을 갖는다. 일 구현예에서, MC4R 이외의 MC4R 경로 효능작용성 유전자 중 하나의 대립유전자는 기능적이다. 일 구현예에서, MC4R 이외의 MC4R 경로 효능작용성 유전자의 두 대립유전자는 모두 기능적이다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 이외의 MC4R 경로 효능작용성 유전자에서 이형접합성이고 두 대립유전자 모두 기능적이다. 일 구현예에서, 대상은 기능적 대립유전자에 대해 MC4R 이외의 MC4R 경로 효능작용성 유전자에서 동형접합성이다.

[0034] 일 구현예에서, 두 MC4R 대립유전자는 모두 비기능적이다. (비기능적 대립유전자는, 기능적이 본원에서 정의되는 바와 같은, 기능적이지 않은 대립유전자이다.) 일 구현예에서, 대상은 MC4R 유전자에서 이형접합성이고 두 대립유전자는 모두 비기능적이다. 일 구현예에서, 대상은 비기능적 대립유전자에 대해 MC4R 유전자에서 동형접합성이다.

[0035] 일 구현예에서, 후생적 변형, 예를 들어, 히스톤 변형, 예를 들어, 아세틸화 또는 핵염기 메틸화, 예를 들어, 시토신 메틸화가 존재하고, MC4R 경로 효능작용성 유전자 표현형, 예를 들어, 과식증, 식욕, 원치 않는 식욕, 비만, 체중, 체질량, 또는 대사 증후군(예를 들어, 당뇨병)과 관련이 있다.

[0036] 일 구현예에서, 후생적 변형은 MC4R 경로 효능작용성 유전자와 관련이 있다. 일 구현예에서, 후생적 변형은 MC4R과 관련이 있다.

[0037] 일 구현예에서, 후생적 변형은 MC4R 이외의 MC4R 경로 효능작용성 유전자와 관련이 있다. 일 구현예에서, MC4R 경로 효능작용성 유전자는 POMC, 전구단백질 전환효소 서브틸리신/케신 1형(PCSK1, PC1/3으로도 불림), MAGE-유

사-2[MAGEL2], 렙틴 수용체[렙틴-R], 렙틴, 5-하이드록시트립타민(세로토닌) 수용체 2C, G-단백질-결합 (5-HT2c 수용체), 미확인 나선 루프 나선 2(NhHL2, NSCL2로도 불림), 전구 호르몬 전환효소, 카복시펩티데이스 E(CPE), 및 싱글 마인드형 1[Sim1] 중 어느 하나를 포함하지 않는다. 일 구현예에서, MC4R 경로 효능작용성 유전자는 이들 각각의 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 제WO 2013/102047호 또는 제WO 2017/059076호에 개시된 임의의 유전자를 포함하지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '비만'은 미국 질병 통제 예방 센터(예를 들어, URL.cdc.gov/obesity/ defining.html 및 www.cdc.gov/obesity/childhood-/defining.html을 참조한다. 2012년 8월 26일에 마지막 접속)에 의해 '비만'으로 정의되거나 미국 국립 보건원의 "Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults"에 의해 정의된 범위 내의 체질량 지수[BMI]를 갖는 대상을 지칭한다. BMI는 예를 들어, 킬로그램(kg) 단위의 대상의 체중을 예를 들어, 미터(m) 단위의 대상의 키의 제곱으로 나누어 수득한다. 예를 들어, BMI가 30 kg/m^2 이상인 성인은 비만으로 간주된다. 예를 들어, BMI가 25.0 내지 29.9 kg/m^2인 성인은 과체중으로 간주되고, BMI가 18.5 내지 24.9 kg/m^2인 성인은 정상 또는 건강한 체중 범위인 것으로 간주되고, BMI가 18.5 kg/m^2 미만인 성인은 저체중으로 간주된다. 예를 들어, 키가 5 피트 9 인치이고 체중이 203 파운드 이상인 성인은 비만으로 간주된다. 소아 대상, 예를 들어, 아동 및 청소년의 경우, 비만은 동일한 연령 및 성별의 소아 대상, 예를 들어, 아동 및 청소년에 대해 BMI가 85번째 내지 95번째 백분위수 또는 그 이상인 대상을 지칭한다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 'BMI 표준점수'는 절대 BMI 값이 목적 집단의 평균 BMI에서 벗어나는 표준 편차의 수를 지칭한다. 예를 들어, +1.0의 BMI 표준점수는 대상 BMI가 목적 집단의 평균 BMI(예를 들어, BMI에 대해 집단의 대략 84번째 백분위수)보다 높은 하나(1)의 표준 편차임을 나타낸다. 일 구현예에서, 소아 비만 환자의 BMI 표준점수는 +1.04 내지 +1.65 또는 그 이상의 BMI 표준점수 이상이고, 이는 동일한 연령 및 성별의 소아 대상의 집단에 비해 소아 대상의 85번째 내지 95번째 백분위수 또는 그 이상의 BMI에 상응한다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '삶의 질에 대한 체중의 영향[Impact of Weight on Quality of Life, IWQOL]' 및 '삶의 질에 대한 체중의 영향-Lite'는 비만이 대상의 만족스럽게 살 수 있는 능력에 끼치는 영향을 평가하기 위한 비만 및 과체중 대상에 대한 심리측정 설문지를 지칭하되, 점수는 대상 또는 대상의 보호자에 의해 개별적으로 평가된다. 일 구현예에서, 대상에게 시상하부 비만이 발생하는 경우, 참조 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 점수, 예를 들어, 시상하부 비만이 발생하기 전의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 점수에 비해 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 점수는 감소한다. 일 구현예에서, 시상하부 비만의 증상을 개선하는 요법 투여 후에 참조 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 점수, 예를 들어, 요법 투여 전의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 점수에 비해 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 점수는 증가한다.

[0040] 본원에 사용된 바와 같이, '일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균'은 주 또는 7일의 기간 동안 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 평균[average] 또는 평균[mean]을 지칭한다.

[0041] '중증 비만' 대상 또는 '중증 비만'을 앓는 대상은 BMI가 35 kg/m^2 이상, 예를 들어 40 kg/m^2 이상인 대상을 지칭한다. 예를 들어, 중증 비만 대상은 이상적인(정상, 건강한) 체중을 100% 초과한다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같이, 예를 들어, 조기 발병 비만에서와 같이, '조기 발병'은, 대상에서 성인기 전에 예를 들어, 아동기 동안, 예를 들어, 대상이 18세 이하(예를 들어, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 이하, 또는 청소년기 동안, 예를 들어, 아동이 12세 미만이거나, 아동이 6세 미만인 경우)인 경우 발생하는 발병(예를 들어, 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애, 예를 들어, 비만의 하나 이상의 증상의 첫 번째 발생)을 지칭한다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '대사 증후군'은 관상동맥 질환, 뇌졸중 및 2형 당뇨병과 함께 발생하고 이의 발병 위험을 증가시키는 증상군을 지칭한다. 미국 심장 협회(American Heart Association) 및 미국 국립 심폐혈 연구소(National Heart, Lung and Blood Institute)에 따르면, 증후군 X)로도 지칭되는 대사 증후군은 대상에게 다음 징후 중 세 개 이상이 있는 경우 존재한다: 1) 혈압 130/85 mmHg 이상;

[0044] 2) 공복 혈당(포도당) 100 mg/dL 이상; 3) 큰 허리 둘레(허리 둘레의 길이): - 남성 - 40 인치 이상; - 여성 - 35 인치 이상; 4) 낮은 HDL 콜레스테롤: - 남성 - 40 mg/dL 미만; - 여성 - 50 mg/dL 미만; 5) 150 mg/dL 이상의 트라이글리세라이드. 대사 증후군은 대상의 혈압, 혈당 수치, HDL 콜레스테롤 수치, LDL 콜레스테롤 수치, 총 콜레스테롤 수치, 및 트라이글리세라이드 수치를 시험하여 진단할 수 있다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '효능제'는 이의 표적, 예를 들어, MC4R과 상호 작용(예를 들어, 이에 결합) 시에 MC4R의 신호전달 활성을 기저 수준 초과로 증가시키는, 자연발생 또는 합성의 임의의 화학적 화합물을 지칭

한다. 효능제는 슈퍼효능제[superagonist](즉, 표적 수용체에 대한 내인성 효능제보다 더 큰 최대 반응을 생성할 수 있으므로 100% 초과의 효능을 갖는 화합물), 완전 효능제(즉, 수용체 점유 및 활성화 후 최대 반응을 유도하는 화합물) 또는 부분 효능제(즉, 수용체를 활성화시킬 수 있지만 수용체 체계의 최대 반응을 유도할 수 없는 화합물)일 수 있다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, '치료하는'은 아래 결과 중 하나 이상을 달성하는 것을 포함한다: 체중(예를 들어, 체질량 지수[BMI] 및/또는 체중에 의해 측정됨)을, 예를 들어, 대조군(예를 들어, 치료 전 체중 또는 미리 측정된 체중)에 비해 감소시킴; 허리 둘레를, 예를 들어, 대조군(예를 들어, 치료 전 허리 둘레 또는 미리 측정된 허리 둘레)에 비해 감소시킴; 배고픔 수치를, 예를 들어, 대조군(예를 들어, 치료 전 배고픔 수치 또는 미리 측정된 배고픔 수치)에 비해 감소시킴; 휴식기 에너지 소비량[REE]을, 예를 들어, 대조군(예를 들어, 치료 전 REE 또는 미리 측정된 REE)에 비해 증가시킴; 음식 섭취량을, 예를 들어, 대조군 수치(예를 들어, 치료 전 또는 미리 측정된 음식 섭취량)에 비해 감소시킴; 본원에 기재된 장애 예컨대, 비만, 프라더 윌리(Prader Willi) 증후군, 스미스-마제니스(Smith-Magenis) 증후군과 관련된 임상 증상 또는 지표, 예를 들어, II형 당뇨병, 전당뇨 상태, 6% 초과의 혈중 헤모글로빈 A1C(hemoglobin A1C, HbA1c) 수치, 고인슐린혈증, 고지질 혈증, 인슐린 불감성 또는 포도당 불내성을 개선시키거나 경감시킴; 비만 및/또는 비만 관련 지표의 진행을 지연, 억제 또는 방지; 또는 비만 또는 비만 관련 지표의 발병 또는 발달을 부분적으로 또는 전체적으로 지연, 억제 또는 방지. 비만의 진행을 지연, 억제 또는 방지하는 것은, 예를 들어, 정상 체중을 갖는 대상의 비만으로의 진행을 지연, 억제 또는 방지하는 것을 포함한다. 구현예에서, 대조군은 본원에 기재된 MC4R 효능제에 의한 치료 전 측정된 매개변수의 값 또는 미리 측정된 값이다. 용어 '치료하는'은 대사 증후군과 관련된 관상동맥 질환, 뇌졸중 및 2형 당뇨병에 대한 발병 위험을 부분적으로 또는 전체적으로 감소시키는 것뿐만 아니라 대사 증후군과 관련된 임상 증상 또는 대사 증후군의 징후를 개선 또는 경감시키는 것, 예컨대 위에 나열된 다섯 가지 지표 중 어느 하나 이상을 더 포함한다. 예를 들어, 용어 '치료하는'은 인슐린 저항성, 포도당 청소율 및 심박수 및 혈압을 포함하는 심혈관 질환의 매개변수를 포함하는, 대사 증후군과 관련된 매개변수의 진행을 지연, 억제 또는 방지하는 것을 포함한다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, '억제' 또는 '억제하다'는 특정 매개변수, 예컨대 본원에 기재된 매개변수의 감소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 매개변수, 예를 들어, 활성의 억제는 이 용어에 의해 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40% 이상이 포함될 수 있다. 따라서, 억제가 100%일 필요는 없다.

[0048] '예방적 처치'는 비만 발병을 방지, 억제 또는 감소시키기 위해, 비만 발생 전에 처치하는 것을 지칭한다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '대상'은 포유류, 예를 들어, 인간을 지칭한다. 대상은 또한 수의 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들어, 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물(예를 들어, 암소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험 동물(예를 들어, 래트, 마우스, 기니피그 등)을 지칭할 수 있다. 일 구현예에서, 대상은 소아 대상(예를 들어, 21 또는 18세 미만의 대상)이다. 일 구현예에서, 대상은 성인 대상(예를 들어, 18 또는 21세 초과의 대상)이다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '돌연변이'는 야생형 서열에 비해 유전자 또는 이의 단편의 변경된 핵산 서열을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 점 돌연변이, 틀 이동 돌연변이, 과오 돌연변이, 역위, 결실, 삽입, 절두, 염색체 전좌를 포함할 수 있다. 구현예에서, 돌연변이는 비기능적 단백질, 감소된 활성을 갖는 단백질(또는 부분적으로 기능적인 단백질) 또는 변경된 활성을 갖는 단백질을 코딩하는 유전자 또는 이의 단편을 생성할 수 있다. 예를 들어, '기능 상실' 돌연변이는 이의 야생형 대응물에 비해 활성이 실질적으로 감소된, 비기능적 단백질을 코딩하는 유전자 또는 이의 단편을 생성하는 돌연변이를 지칭한다(예를 들어, 비기능적 단백질은 이의 야생형 대응물보다 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하의 활성을 갖는다). 예를 들어, '부분적 기능 상실' 돌연변이는 이의 야생형 대응물에 비해 활성이 감소된, 부분적으로 기능적인 단백질을 코딩하는 유전자 또는 이의 단편을 생성하는 돌연변이를 지칭한다(예를 들어, 부분적으로 기능적인 단백질은 이의 야생형 대응물의 50% 미만 10% 초과의 활성을 갖는다).

[0051] 본원에 사용된 바와 같이, '이형접합성'은 대상 내 주어진 유전자에 대해 두 개의 상이한 대립유전자(상이한 핵산 서열을 가짐)의 존재를 지칭한다. 일부 구현예에서, '이형접합성 돌연변이'는 주어진 유전자에 대한 하나의 대립유전자상의 돌연변이의 존재 및 대상 내 동일한 유전자의 다른 대립유전자상의 돌연변이의 결핍(예를 들어, 주어진 유전자에 대해 하나의 돌연변이체 대립유전자 및 하나의 야생형 대립유전자)을 지칭할 수 있다. 다른 구현예에서, '이형접합성 돌연변이'는 주어진 유전자에 대한 하나의 대립유전자상의 돌연변이(예를 들어, 기능 상실 돌연변이 또는 부분적 기능 상실 돌연변이) 및 동일한 유전자에 대한 다른 대립유전자(예를 들어, 모두 예를

들어, 비기능적 또는 부분적으로 기능적 돌연변이된, 두 개의 상이한 대립유전자)상의 상이한 돌연변이(예를 들어, 기능 상실 돌연변이 또는 부분적 기능 상실 돌연변이)의 존재를 지칭하는, '복합 이형접합성' 돌연변이일 수 있다. 복합 이형접합성 돌연변이가 두 개의 비기능적 대립유전자를 포함하는 구현예에서, 유전자형은 비존재[null] 유전자형 또는 기능적으로 결핍된 유전자형일 수 있다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같이, '동형접합성'은 주어진 유전자에 대한 두 개의 동일한 대립유전자의 존재를 지칭한다. 일부 구현예에서, '동형접합성 돌연변이'는 주어진 유전자에 대한 두 개의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 지칭하고, 여기서 두 개의 돌연변이체 대립유전자는 동일하다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같이, '비존재 유전자형'은 대상 내 유전자의 두 개의 비기능적 대립유전자의 존재를 지칭한다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같이, '단위 제형'은 치료하고자 하는 대상에게 단일 용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 각각의 단위는 요구되는 약학적 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 측정된 양의 활성 화합물을 함유한다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, '투여량'은 치료제의 정량(quantity) 또는 양(amount)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 투여량은 단회 투여, 예를 들어, 하나 이상의 단위 투여량의 단회 주사, 단회 주입 또는 단회 투여로 대상에게 투여되는 양이다. 구현예에서, 투여량은 다회 투여, 예를 들어, 하나 이상의 단위 투여량의 다회 주사, 다회 주입 또는 다회 투여로 대상에게 투여되는 양이다. 다른 구현예에서, 투여량은 특정 기간, 예를 들어 1일당 대상에게 투여된 총량을 지칭할 수 있다. 이러한 예에서, 투여량은 전형적으로 '일일 투여량' 또는 1일당 정량의 관점의 투여량으로서 지칭된다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같이, '배고픔' 또는 '배고픔 수치'는 대상의 식욕, 음식 섭취 욕구 또는 음식에 대해 감지된 필요성을 지칭한다. 구현예에서, 배고픔 점수를 수득하기 위한 척도를 사용하여 대상의 배고픔 또는 배고픔 수치가 정량화될 수 있다. 구현예에서, 배고픔에 대한 척도는 참을 수 없는 배고픔을 더 빈번하게(예를 들어, 종종 또는 항상) 느끼는 대상에 대하여 더 높은 점수를, 그리고 참을 수 없는 배고픔을 덜 빈번하게(예를 들어, 때때로 또는 전혀) 느끼는 대상에 대해 더 낮은 점수를 부여한다. 예를 들어, 문헌[Sibilia. Psychological Topics 19 (2010), 2, 341-354]을 참조한다. 예를 들어, 0 내지 10점의 점수를 부여하는, 배고픔에 대한 리커트 척도(Likert scale)가 사용될 수 있다(0 = 배고픔 없음, 10 = 심한 배고픔). 다른 예에서, 1 내지 4점의 점수를 부여하는 배고픔에 대한 리커트 척도가 사용될 수 있고, 여기서 참을 수 없는 배고픔을 전혀 느끼지 않는 대상은 1점의 점수를 부여받고, 참을 수 없는 배고픔을 때때로 느끼는 대상은 2점의 점수를 부여받고, 참을 수 없는 배고픔을 종종 느끼는 대상은 3점의 점수를 부여받고, 참을 수 없는 배고픔을 항상 느끼는 대상은 4점의 점수를 부여받는다. 위의 문헌을 참조한다.

[0057] 선택된 화학 물질 정의

[0058] 특정 작용기 및 화학 용어에 대한 정의는 아래에 보다 상세히 기재되어 있다. 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., 표지 안쪽에 따라 식별되고 특정 작용기는 일반적으로 그 안에 기재된 대로 정의된다. 또한, 유기 화학의 일반 원리뿐만 아니라, 특정 기능적 모이어티 및 반응성은 문헌[Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley& Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0059] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에서 알려진 화학적 원자가의 표준 규칙에 따라 구성된다. 또한, 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고 문헌은 그 전체가 참조로 포함된다.

[0060] 펩타이드를 정의하는 데 사용되는 명명법은 당업계에서 전형적으로 사용되는 것이되, N-말단의 아미노기가 왼쪽에 나타나고 C-말단의 카복실기는 오른쪽에 나타난다. 아미노산이 D 및 L 이성질체 형태를 갖는 경우, 달리 명시적으로 나타내지 않는 한, 그것은 아미노산의 L 형태로 나타낸다.

[0061] 값 범위가 나열되면, 범위 내의 각 값과 하위 범위를 포함하기 위한 것이다. 예를 들어, 'C_1-C_6 알킬'은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, 및 C_5-C_6 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0062] 본원에 기재된 방법을 실시하는 데 유용한 화합물은 하나 이상의 카이랄 중심을 가질 수 있으므로, 다수의 입체이성질체 형태로 존재한다. 모든 입체이성질체 및 이의 혼합물은 본 개시의 범위에 포함된다. 라세미 화합물은 분취용 HPLC 및 카이랄 고정상을 갖는 컬럼을 사용하여 분리하거나, 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 개별 거울상이성질체를 수득하도록 분해될 수 있다. 또한, 카이랄 중간체 화합물을 분해하여 본 개시의 카이랄 화합물을 제조하는 데 사용할 수 있다.

[0063] 본원에 기재된 방법을 실시하는데 유용한 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ^{1}H, ^{2}H(D 또는 중수소) 및 ^{3}H(T 또는 삼중 수소)를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고, C는 ^{12}C, ^{13}C, 및 ^{14}C를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고, O는 ^{16}O 및 ^{18}O를 포함하는 임의의 동위원소 형태 등일 수 있다.

[0064] 본원에 사용된 용어 '약학적으로 허용되는 염'은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 무독성인 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 개시에 사용된 화합물이 비교적 산성인 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하거나 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시켜 수득할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기 부가염의 예는 소듐, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 개시에 사용된 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하거나 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 수득할 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브로민화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 아이오드화수소산 또는 아인산 등과 같은 무기산에서 유래한 염뿐만 아니라, 아세트산, 프로피온산, 아이소뷰티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 퓨마산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타타르산, 메테인설폰산 등과 같은 유기산에서 유래한 염을 포함한다. 아르지네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염도 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)]을 참조한다). 본 개시에 사용된 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유한다. 이들 염은 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 당업자에게 알려진 다른 약학적으로 허용되는 담체는 본 개시에 사용하기에 적합하다.

[0065] 본원에 기재된 방법을 실시하는 데 유용한 화합물은 또한 수화된 형태를 포함하는 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화 형태와 동등하고, 본 개시의 범위 내에 포괄된다. 본원에 기재된 방법을 실시하는 데 유용한 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하고, 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0066] 용어 '용매화물'은 일반적으로 가용매 분해 반응에 의해 용매와 회합되는 화합물의 형태를 지칭한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 다이에틸 에터 등을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은, 예를 들어, 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 약학적으로 허용되는 용매화물을 포함하고, 화학량론적 용매화물 및 비화학량론적 용매화물 둘 모두를 더 포함한다.

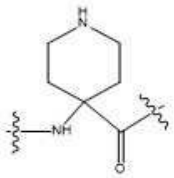
[0067] 용어 '수화물'은 물과 회합되는 화합물을 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 수는 수화물 내의 화합물 분자의 수에 대해 일정한 비에 있다. 따라서, 화합물의 수화물은, 예를 들어, 일반식 $R \cdot x\ H_2O$로 표시될 수 있되, R은 화합물이고 x는 0 초과의 수이다.

[0068] 본원에 사용된 용어 '호변이성질체'는 화합물 구조의 상호 교환 가능한 형태이고, 수소 원자 및 전자의 변위가 다양한 화합물을 지칭한다. 따라서, 두 구조는 π 전자와 원자(일반적으로 H)의 이동을 통해 평형을 이룰 수 있다. 예를 들어, 에놀과 케톤은 산 또는 염기로 처리하면 급격하게 상호 변환되기 때문에 호변이성질체이다. 호변이성질체 형태는 목적 화합물의 최적의 화학적 반응성 및 생물학적 활성의 달성과 관련이 있을 수 있다. 표 1은 본원에 사용되는 화학적 약어에 대한 정의를 제공한다.

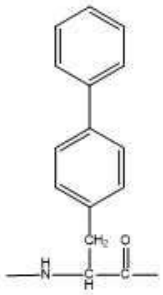
【표 1】

화학적 약어의 정의.

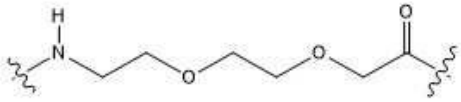
기호	의미
Abu	α-아미노뷰티르산[α-aminobutyric acid]
Ac	아실기[acyl group]
Acc	1-아미노-1-사이클로(C_3-C_9)알킬 카복실산[1-amino-1-cyclo(C_3-C_9)alkyl carboxylic acid]
A3c	1-아미노-1 사이클로프로페인카복실산[1-amino-1cyclopropanecarboxylic acid]
A4c	1-아미노-1-사이클로뷰테인카복실산[1-amino-1-cyclobutanecarboxylic acid]
A5c	1-아미노-1-사이클로펜테인카복실산[1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid]
A6c	1-아미노-1-사이클로헥세인카복실산[1-amino-1-cyclohexanecarboxylic acid]
Aha	7-아미노헵탄산[7-aminoheptanoic acid]
Ahx	6-아미노헥산산[6-aminohexanoic acid]
Aib	α-아미노아이소뷰티르산[α-aminoisobutyric acid]
Aic	2-아미노인단-2-카복실산[2-aminoindan-2-carboxylic acid]
Ala 또는 A	알라닌(alanine)
β-Ala	β-알라닌(β-alanine)
Apc	아래 구조를 나타낸다:



[0069]

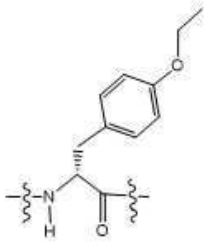
Apn	5-아미노펜탄산 (HN-(CH2)4-C(O)[5-aminopentanoic acid (HN-(CH2)4-C(O)]
Arg 또는 R	아르지닌(arginine)
hArg	호모아르지닌(homoarginine)
Asn 또는 N	아스파라진(asparagine)
Asp 또는 D	아스파트산[aspartic acid]
Bal	3-벤조싸이에닐알라닌(3-benzothienylalanine)
Bip	아래 구조로 표시되는 4,4'-바이페닐알라닌(4,4'-biphenylalanine) 
Bpa	4-벤조일페닐알라닌(4-benzoylphenylalanine)
4-Br-Phe	4-브로모-페닐알라닌(4-bromo-phenylalanine)
Cha	β-사이클로헥실알라닌(β-cyclohexylalanine)
hCha	호모-사이클로헥실알라닌(homo-cyclohexylalanine)
Chg	사이클로헥실글라이신(cyclohexylglycine)
Cys 또는 C	시스테인(cysteine)
hCys	호모시스테인(homocysteine)
Dab	2,4-다이아미노뷰티르산[2,4-diaminobutyric acid]
Dap	2,3-다이아미노프로피온산[2,3-diaminopropionic acid]
Dip	β,β-다이페닐알라닌(β,β-diphenylalanine)

[0070]

Doc	아래 구조를 갖는 8-아미노-3,6-다이옥사옥탄산[8-amino-3,6-dioxaoctanoic]: 
2-Fua	β-(2-퓨릴)-알라닌[β-(2-furyl)-alanine]
Gaba	4-아미노뷰티르산[4-aminobutyric acid]
Gln 또는 Q	글루타민(glutamine)
Glu 또는 E	글루탐산[glutamic acid]
Gly 또는 G	글라이신(glycine)
His 또는 H	히스티딘(histidine)
3-Hyp	트랜스-3-하이드록시-L-프롤린(trans-3-hydroxy-L-proline), 즉, (2S,3S)-3-하이드록시-피롤리딘-2-카복실산[(2S,3S)-3-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid]
4-Hyp	4-하이드록시프롤린(4-hydroxyproline), 즉, (2S,4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산[(2S,4R)-4-hydorxypyrrolidine-2-carboxylic acid]
Ile 또는 1	아이소류신(isoleucine)
Leu 또는 L	류신(leucine)
hLeu	호모류신(homoleucine)
Lys 또는 K	라이신(lysine)
Met 또는 M	메싸이오닌(methionine)
β-hMet	β-호모메싸이오닌(β-homomethionine)
1-Nal	β-(1-나프틸)알라닌[β-(1-naphthyl)alanine]
2-Nal	β-(2-나프틸)알라닌[β-(2-naphthyl)alanine]
Nip	니페코트산[nipecotic acid]
Nle	노르류신(norleucine)

[0071]

Ole	옥타하이드로인돌-2-카복실산[octahydroindole-2-carboxylic acid]
Orn	오르니틴(ornithine)
2-Pal	β-(2-피리디일)알라닌[β-(2-pyridiyl)alanine]
3-Pal	β-(3-피리디일)알라닌[β-(3-pyridiyl)alanine]
4-Pal	β-(4-피리디일)알라닌[β-(4-pyridiyl)alanine]
Pen	페니실라민(penicillamine)
Pff	(S)-펜타플루오로페닐알라닌[(S)-pentafluorophenylalanine]
Phe 또는 F	페닐알라닌(phenylalanine)
hPhe	호모페닐알라닌(homophenylalanine)
Pro 또는 P	프롤린(proline)
hProP	호모프롤린(homoproline)
Ser 또는 S	세린(serine)
Tle	삼차-류신[tert-leucine]
Taz	β-(4-싸이아졸릴)알라닌[β-(4-thiazolyl)alanine]
2-Thi	β-(2-싸이에닐)알라닌[β-(2-thienyl)alanine]
3-Thi	β-(3-싸이에닐)알라닌[β-(3-thienyl)alanine]
Thr 또는 T	트레오닌(threonine)
Trp 또는 W	트립토판(tryptophan)
Tyr 또는 Y	타이로신(tyrosine)
D-(Et) Tyr	아래 구조를 갖는다:



Val 또는 V	발린(valine)

[0072]

본원에 사용된 다른 특정 약어는 다음과 같이 정의된다:

Boc:	삼차-뷰틸옥시카보닐[tert-butyloxycarbonyl]
Bzl:	벤질(benzyl)
DCM:	다이클로로메테인(dichloromethane)
DIC:	N,N-다이아이소프로필카보다이이미드(N,N-diisopropylcarbodiimide)
DIEA:	다이아이소프로필에틸 아민(diisopropylethyl amine)
Dmab:	4-{N-(1-(4,4-다이메틸-2,6-다이옥소사이클로헥실리덴)-3-메틸뷰틸)-아미노}벤질[4-{N-(1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)-3-methylbutyl)-amino}benzyl]
DMAP:	4-(다이메틸아미노)피리딘[4-(dimethylamino)pyridine]
DMF:	다이메틸폼아마이드(dimethylformamide)
DNP:	2,4-다이나이트로페닐(2,4-dinitrophenyl)
Fm:	플루오레닐메틸(fluorenylmethyl)
Fmoc:	플루오레닐메틸옥시카보닐(fluorenylmethyloxycarbonyl)
For:	폼일(formyl)
HBTU:	2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트[2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate]
cHex	사이클로헥실(cyclohexyl)
HOAT:	O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트[O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate]
HOBt:	1-하이드록시-벤조트라이아졸(1-hydroxy-benzotriazole)
MBNA	4-메틸벤즈하이드릴아민(4-methylbenzhydrylamine)
Mmt:	4-메톡시트라이틸(4-methoxytrityl)

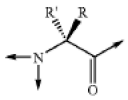
[0073]

NMP:	N-메틸피롤리돈(N-methylpyrrolidone)
O-tBu	옥시-삼차-뷰틸[oxy-tert-butyl]
Pbf:	2,2,4,6,7-펜타메틸다이하이드로벤조퓨란-5-설폰일(2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl)
PyBroP	브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate)
tBu:	삼차-뷰틸[tert-butyl]
TIS:	트라이아이소프로필이실레인(triisopropylsilane)
TOS:	토실(tosyl)
Trt	트라이틸(trityl)
TFA:	트라이플루오로아세트산[trifluoro acetic acid]
TFFH:	테트라메틸플루오로포아미다이아늄 헥사플루오로포스페이트(tetramethylfluoroforamidiaium hexafluorophosphate)
Z:	벤질옥시카보닐(benzyloxycarbonyl)

[0074]

[0075] 달리 나타내지 않는 한, N-말단 아미노산을 제외하고, 본 개시에서 아미노산의 모든 약어(예를 들어, Ala)는 -NH-C(R)(R')-CO-의 구조를 의미하되, R 및 R' 각각은 독립적으로 수소 또는 아미노산의 측쇄(예를 들어, Ala의 경우 R=CH_3 및 R'=H)이거나, R 및 R'은 연결되어 고리계를 형성할 수 있다.

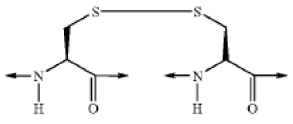
[0076] N-말단 아미노산의 경우, 약어는 다음 구조를 나타낸다:



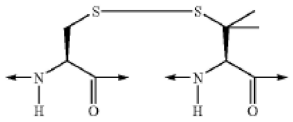
[0077] 예를 들어, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 13)에서와 같이 'NH_2'라는 명칭은 펩타이드의 C-말단이 아마이드화되었음을 나타낸다. Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)(서열 번호 107) 또는 대안적으로 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH(서열 번호 107)는 C-말단이 유리산임을 나타낸다.

[0078] '-c(Cys-Cys)-' 또는 '-사이클로(Cys-Cys)-'는 다음 구조를 나타낸다:

[0079]

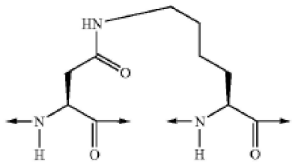


[0080] '-c(Cys-Pen)-' 또는 '-사이클로(Cys-Pen)-'는 다음 구조를 나타낸다:



[0081]

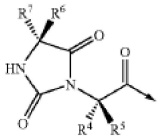
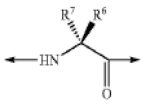
[0082] '-c(Asp-Lys)-' 또는 '-사이클로(Asp-Lys)-'는 다음 구조를 나타낸다:

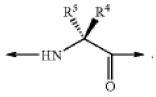


[0083]

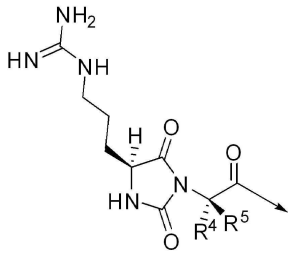
[0084] 아래 약어가 본 개시 전반에 걸쳐 사용된다.

[0085] '히단토인-(C(O)-(A^a-A^b))'는 다음 구조를 나타내되:

[0086] , 아미노산 'A^a'는 다음 구조를 갖고: ,

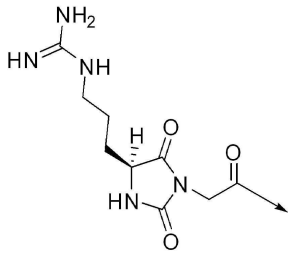
[0087] 아미노산 'A^b'는 다음 구조를 갖는다: .

[0088] 예를 들어, '히단토인-(C(O)-Arg-A^b))'는 다음 구조를 가질 것이다:



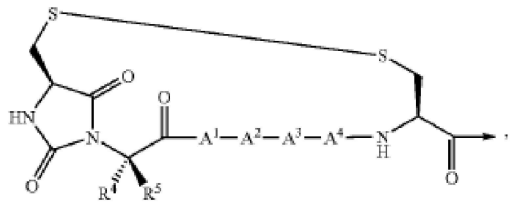
[0089] .

[0090] 예를 들어, '히단토인-(C(O)-(Arg-Gly))'는 다음 구조를 가질 것이다:



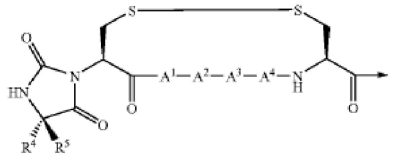
[0091] .

[0092] 예를 들어, 'c[히단토인(C(O)-(Cys-A^b))-A^1-A^2-A^3-A^4-Cys]-'로 표시되는 화합물은 다음 구조를 가질 것이고:



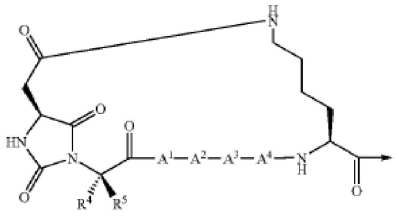
[0093]

[0094] 반면 'c[히단토인(C(O)-(A^b-Cys))-A^1-A^2-A^3-A^4-Cys]-'로 표시되는 화합물은 다음 구조를 가질 것이다:



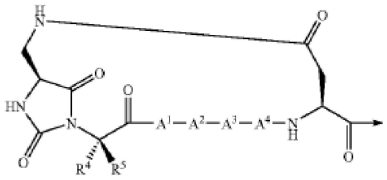
[0095] .

[0096] 추가 안내를 위해, 'c[히단토인(C(O)-(Asp-A^b))-A^1-A^2-A^3-A^4-Lys]-'는 다음 화합물을 나타내고:



[0097] ,

[0098] 반면 'c[히단토인(C(O)-(Dap-A^b))-A^1-A^2-A^3-A^4-Asp]-'는 다음 화학식을 갖는다:



[0099] .

[0100] '아실'은 R"-C(O)-를 지칭하고, 여기서 R"은 H, 알킬, 치환된 알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 아릴, 알킬아릴 또는 치환된 알킬아릴이고, 특정 구현예의 일반식에서 'Ac'로 표시된다.

[0101] '알킬'은 하나 이상의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소기를 지칭하고, 여기서 다중 탄소 원자가 존재하는 경우 단일 결합에 의해 연결된다. 알킬 탄화수소기는 직쇄이거나 하나 이상의 분지 또는 고리기를 함유할 수 있다.

[0102] '하이드록시알킬'은 탄화수소기의 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 하이드록시 라디칼, 예컨대 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시뷰틸, 하이드록시펜틸, 하이드록시헥실 등으로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0103] '치환된 알킬'은 탄화수소기의 하나 이상의 수소 원자가 할로젠(즉, 불소, 염소, 브로민 및 아이오딘), -OH, -CN, -SH, 아민(예를 들어, $-NH_2$, $-NHCH_3$), $-NO_2$, 구아니딘, 우레아, 아미딘, 및 $-(C_1-C_{20})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 대체되는 알킬을 지칭하되, 상기 $-(C_1-C_{20})$ 알킬은 독립적으로 각각의 경우에 대해 할로젠, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, 및 $-(CH_2)_{0-20}$-COOH로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 상이한 구현예에서, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기가 존재한다. $-(CH_2)_{0-20}$-COOH의 존재는 알킬 산의 생성을 초래한다. $-(CH_2)_{0-20}$-COOH를 함유하거나 이로 이루어진 알킬 산의 비제한적인 예는 2-노보넨인 아세트산, 삼차-뷰티르산, 3-사이클로펜틸 프로피온산 등을 포함한다.

[0104] 용어 '할로'는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포괄한다.

[0105] 구아니딘은 일반 구조 $(R^1R^2N)(R^3R^4N)C=N-R^5$와 공통 작용기를 공유하는 유기 화합물의 기이다. 이 기 내의 중심 결합은 이민이고, 기는 구조적으로 아미딘 및 우레아와 관련이 있다.

[0106] '헤테로알킬'은 탄화수소기에서 탄소 원자 중 하나 이상이 다음 기 중 하나 이상으로 대체된 알킬을 지칭한다: 아미노, 아미도, -O-, -S- 또는 카보닐. 상이한 구현예에서, 1 또는 2개의 헤테로원자가 존재한다.

[0107] '치환된 헤테로알킬'은 탄화수소기의 하나 이상의 수소 원자가 할로젠(즉, 불소, 염소, 브로민 및 아이오딘), -OH, -CN, -SH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NO_2$, 및 $-(C_1-C_{20})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 대체되는 헤테로알킬을 지칭하되, 상기 $-(C_1-C_{20})$ 알킬은 독립적으로 각각의 경우에 대해 할로젠, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, 및 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 상이한 구현예에서, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기가 존재한다.

[0108] '알켄일'은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 두 개 이상의 탄소로 구성된 탄화수소기를 지칭한다. 알켄일 탄화수소기는 직쇄이거나 하나 이상의 분지 또는 고리기를 함유할 수 있다.

[0109] '치환된 알켄일'은 하나 이상의 수소가 할로젠(즉, 불소, 염소, 브로민 및 아이오딘), -OH, -CN, -SH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NO_2$, 및 $-(C_1-C_{20})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 대체되는 알켄일을 지칭하되, 상기 $-(C_1-C_{20})$ 알킬은 독립적으로 각각의 경우에 대해 할로젠, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, 및 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 상이한 구현예에서, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기가 존재한다.

[0110] '아릴'은 최대 세 개의 공액 또는 접합 고리계를 함유하는, 공액 파이-전자 체계를 갖는 적어도 하나의 고리로 임의로 치환된 방향족기를 지칭한다. 아릴은 탄소고리 아릴, 헤테로고리 아릴 및 바이아릴기를 포함한다. 바람직하게는, 아릴은 5 또는 6원 고리이다. 헤테로고리 아릴에 대한 바람직한 원자는 하나 이상의 황, 산소, 및/또는 질소이다. 아릴의 비제한적인 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 인돌, 퀴놀린, 2-이미다졸, 9-안트라센 등을 포함한다. 아릴 치환기는 $-(C_1-C_{20})$ 알킬, $-(C_1-C_{20})$ 알콕시, 할로젠(즉, 불소, 염소, 브로민 및 아이오딘), -OH, -CN, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, 할로젠으로 치환된 $-(C_1-C_{20})$ 알킬, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$로 이루어진 군에서 선택된다. 상이한 구현예에서, 아릴은 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기를 함유한다.

[0111] '알킬아릴'은 '아릴'에 결합된 '알킬'을 지칭한다.

[0112] 용어 '(C_{1-12})탄화수소 모이어티'는 알킬, 알켄일 및 알카인일을 포괄하고, 알켄일 및 알카인일의 경우 C_2-C_{12}가 있다.

[0113] 의심의 여지를 없애기 위해, 달리 나타내지 않는 한, 용어 치환된은 하나 이상의 정의된 기로 치환된 것을 의미한다. 기가 다수의 대체 기에서 선택될 수 있는 경우에, 선택된 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 의심의 여지를 없애기 위해, 용어는 독립적으로 하나 초과의 치환기가 다수의 가능한 치환기에서 선택되는 경우, 이들 치환기가 동일하거나 상이할 수 있음을 의미한다.

[0114] '$(아미노산)_n$'이라는 명칭은 아미노산이 n번 반복되는 것을 의미한다. 예를 들어, '$(Pro)_2$' 또는 '$(Arg)_3$'이라는 명칭은 프롤린 또는 아르지닌 잔기가 각각 2회 또는 3회 반복되는 것을 의미한다.

[0115] **MC4R**

[0116] hMC4R은 GenBank 수탁 번호 CH471077.2를 갖는 게놈 서열에 의해 암호화되는 단백질이다. MC4R 수용체의 돌연변이는 중증 아동기 비만과 관련된 원인이다. 청소년 발병 비만 집단에서 MC4R 돌연변이에 대한 보인자 유병률은 약 2.5%로 알려져 있으며, 중증 비만 아동 중 가장 높은 유병률은 6%였다. MC4R 돌연변이를 가진 인간은 MC4R 유전자에 돌연변이가 있는 마우스에 대해 기재된 바와 같이 다소 유사한 표현형을 나타낸다. MC4R 결핍 환자는 코르티솔 수치, 성선자극호르몬, 갑상선 및 성 스테로이드 수치의 변화 없이, 제지방량, 골 무기질 밀도 및 선형 성장 속도 증가를 동반한 과식증, 고인슐린혈증, 지방량 증가를 보인다. MC4R 결실과 대조적으로, 과식증 및 고인슐린혈증은 인간 대상에서 연령에 따라 진정되는 경향이 있다. MC4R 녹아웃 마우스와 유사하게, 이형접합성 보인자에서의 표현형은 동형접합성 보인자와 비교하여 중간이다. 시험 식사 시 관찰된 표시된 과식증은 렙틴 결핍 환자에서 관찰된 것보다 덜 심각하다. 시험관내 검정에서 보여지는 MC4R 기능장애의 중증도는 특정 돌연변이

를 보유한 대상이 시험 식사에서 섭취한 음식의 양을 예측할 수 있고, 비만 표현형의 발병 및 중증도와 서로 관련이 있다. 적어도 90개의 상이한 MC4R 돌연변이가 비만과 관련되어 있고, MC4R에서 추가 돌연변이가 발견되어 유사한 비만 표현형을 유도할 가능성이 있다.

[0117] 인간에서 비만을 야기하는 MC4R 돌연변이의 예는, 예를 들어, 이들의 관련 부분이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Farooqi et al., The Journal of Clinical Investigation, July 2000, vol. 106 (2), pp. 271-279 및 Vaisse et al., The Journal of Clinical Investigation, July 2000, vol. 106(2), pp. 253-262]에 기재되어 있다.

[0118] 이들의 관련 부분이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Xiang et al., "Pharmacological characterization of 30 human melanocortin-4 receptor polymorphisms with the endogenous proopiomelanocortin-derived agonists, synthetic agonists, and the endogenous agouti-related protein antagonist." Biochemistry, 2010 Jun 8; 49(22):4583-600]에 기재된 바와 같이, 인간에서 비만을 잠재적으로 야기하는 추가적인 돌연변이는 R18H, R18L, S36Y, P48S, V50M, F51L, E61K, I69T, D90N, S94R, G98R, I121T, A154D, Y157S, W174C, G181D, F202L, A219V, I226T, G231S, G238D, N240S, C271R, S295P, P299L, E308K, I317V, L325F, 및 750DelGA를 포함한다.

[0119] 인간에서 비만을 잠재적으로 야기하는 돌연변이의 추가적인 예는 URL http://omim.org/entry/155541에서 수탁 번호 155541(MC4R)(보다 정확하게는 수탁 번호 155541.0001-155541.0023)로 인간 유전자 및 유전적 장애의 데이터베이스인 온라인 인간 멘델리안 유전[Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM]에 나열된 것들이다. 대표적인 예는 4-BP DEL, NT631; 4-BP INS, NT732; TYR35TER; ASP37VAL; SER58CYS; ILE102SER; ASN274SER; 1-BP INS, 112A; 4-BP DEL, 211CTCT; ILE125LYS; ALA175THR; ILE316SER; TYR287TER; ASN97ASP; 15-BP DEL(델타88-92 코돈); 및 SER127LEU를 포함한다. OMIM 데이터베이스의 관련 부분은 본원에 참조로 포함된다. MC4R에서 추가적인 예시적인 돌연변이는 문헌[Lee. Annals Acad. Med. 38.1(2009):34-44]에 기재되어 있다.

[0120] 예시적 구현예에서, MC4R 돌연변이는 MC4R 신호전달 활성의 유지를 초래한다. MC4R을 암호화하는 게놈 서열에서의 돌연변이는 당업자에게 알려진 방법에 의해 검출될 수 있다. 예를 들어, 게놈 서열은 뉴클레오타이드 프라이머, 예컨대, 문헌[Farooqi et al., The Journal of Clinical Investigation, July 2000, vol. 106 (2), pp. 271-279 및 Vaisse et al., The Journal of Clinical Investigation, July 2000, vol. 106(2), pp. 253-262]에 기재된 프라이머, 및 시판되는 서열 분석기 및 소프트웨어를 사용하여 분석된 클론된 서열을 사용하여, 클로닝될 수 있다.

[0121] MC4R의 활성은 당업자에게 알려진 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 세포는 클로닝된 MC4R DNA, MC4R의 효능제(예를 들어, α-MSH)에 의해 접촉된 형질감염된 세포, 및 예를 들어 문헌[Roubert et al., Journal of Endocrinology (2010) 207, pp. 177-183]에 기재된 전기화학발광 검정에 의해 측정된 MC4R의 이차 전령인 cAMP의 세포내 수준으로 일시적으로 형질감염될 수 있다. MC4R 신호전달의 감소는 야생형 MC4R에 의한 주어진 효능제에 반응하여 생성된 cAMP의 세포내 수준을 돌연변이체 MC4R에 의해 생성된 것과 비교함으로써 확인될 수 있다.

[0122] MC4R 효능제는 MC4R과 직접적으로 또는 간접적으로 결합할 수 있다. 일 구현예에서, MC4R 효능제는 리간드-결합 주머니 내에서 또는 그 부근에서 MC4R에 결합한다. 일 구현예에서, MC4R 효능제는 G-단백질 결합 공동 내에서 또는 그 부근에서 MC4R에 결합한다. 일 구현예에서, MC4R 효능제는 막관통 도메인 또는 세포외 루프, 예를 들어 TM2, TM3, TM5, TM7, EL2, 및/또는 EL3 내에서 또는 그 부근에서 MC4R에 결합한다. MC4R 효능제와 MC4R의 추가적인 상호 작용은 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌[Nat Cell Research (2021) 31:1176-1189]에 예시될 수 있다.

[0123] **멜라노코틴-4 수용체[MC4R] 경로 유전자**

[0124] 멜라노코틴(melanocortins, MC), 아구티, 아구티 관련 단백질 및 이들의 수용체를 포함하는 멜라노코틴 체계는 에너지 항상성을 조절하고 식욕, 에너지 소비 및 체중을 조절하기 위해 호르몬, 대사 및 신경 신호를 통합한다. 알파-멜라닌 세포 자극 호르몬[alpha-melanocyte-stimulating hormone, α-MSH], β-MSH, γ-MSH 및 ACTH를 포함하는 MC는 전구-오피오멜라노코틴[pro-opiomelanocortin, POMC]이라 불리는 전구체 단백질에서 유래한 펩타이드 호르몬 계열이다. POMC-MC4R 경로에서 MC4 수용체[MC4 receptor, MC4R]를 활성화하면 에너지 소비가 증가하고 음식 섭취량이 감소한다. 예를 들어, 문헌[Fan et al. Nature 1997;385:165-68]을 참조한다. POMC-MC4R 경로는, 예를 들어, 식욕과 에너지 소비를 조절함으로써 에너지 항상성의 조절에 함께 기여하는, 다수의 단백질, 예컨대 멜라노코틴(MC), MC4 수용체[MC4R], POMC, 전구단백질 전환효소 서브틸리신/케신 1형(PCSK1, PC1/3으로도 불림), MAGE-유사-2[MAGEL2], 렙틴 수용체[렙틴-R], 렙틴, 5-하이드록시트립타민(세로토닌) 수용체 2C, G-단

백질-결합 (5-HT2c 수용체), 미확인 나선 루프 나선 2(NhHL2, NSCL2로도 불림), 전구 호르몬 전환효소, 카복시펩티데이스 E(CPE), 및 싱글 마인드형 1[Sim1]을 포함한다. MC4R 및 POMC-MC4R 경로의 다른 구성요소는 체중 조절에 중요한 역할을 한다. MC4R 유전자의 돌연변이는 조기 발병 및 중증 비만을 초래하는 것으로 보고되었다. POMC-MC4R 경로의 다른 유전적 결함도 조기 발병 및 중증 비만을 초래할 가능성이 있다고 여겨진다. 이들 유전자는 총칭하여 'MC4R 경로 효능작용성 유전자'로 불리고, 그 예가 아래에 제공된다. 일 구현예에서, MC4R 경로 효능작용성 유전자는 POMC, 전구단백질 전환효소 서브틸리신/케신 1형(PCSK1, PC1/3으로도 불림), MAGE-유사-2[MAGEL2], 렙틴 수용체[렙틴-R], 렙틴, 5-하이드록시트립타민(세로토닌) 수용체 2C, G-단백질-결합 (5-HT2c 수용체), 미확인 나선 루프 나선 2(NhHL2, NSCL2로도 불림), 전구 호르몬 전환효소, 카복시펩티데이스 E(CPE), 및 싱글 마인드형 1[Sim1] 중 어느 하나를 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능작용성 유전자, 예를 들어, 아래에 기재된 MC4R 효능작용성 유전자에서 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 나타내지 않는다.

[0125] ADP 라이보실화 인자-유사 GTPase 6[ADP Ribosylation Factor-like GTPase 6, ARL6]

[0126] BBS3으로도 알려진 ADP 라이보실화 인자-유사 GTPase 6[ARL6]은 세포내 수송의 조절에 관여하는, GTP-결합 단백질의 ARF 계열의 ARF-유사(ADP 라이보실화 인자-유사) 하위 계열의 구성원이다. ARL6은 섬모 세포기관의 기저에서 막 단백질 이동에 관여하고 BBSome 복합체의 원형질막으로의 동원을 매개한다. BBS1과 함께, ARL6은 PKD1을 일차 섬모로 올바르게 이동시키는 데 필요하다. BBSome 복합체 및 LTZL1과 함께, ARL6은 SMO 섬모 이동을 조절하고 소닉 헤지호그(sonic hedgehog, SHH) 경로 조절에 기여한다. ARL6은 섬모 조립 및 분해와 후속 섬모 신호 전달 사건, 예컨대 Wnt 신호전달 연쇄반응을 조절할 수 있다고 여겨진다. ARL6 이소형 2는 적절한 망막 기능 및 유기적 조직체에 필요할 수 있다. 긴 이소형 BBS3L을 암호화하는 시력-특이적 전사체가 또한 기재되어 있다.

[0127] ARL6 유전자의 돌연변이는 유전적으로 이질적인 장애인 바르데-비들 증후군[Bardet-Biedl syndrome, BBS]과 관련이 있다. BBS는 로렌스-문-비들(Laurence-Moon-Beidl) 증후군의 일 형태이고 비만, 망막병증, 학습 장애, 다지증, 생식기능저하증 및 망막색소 변성증 55를 특징으로 한다. (예를 들어, 문헌[Young et al. Am. J. Med. Genet. 78(5):461-7 (2002)]을 참조한다).

[0128] 인간 ARL6 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_008119.2에 제공된다. 예시적인 인간 ARL6 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_001278293.3에 제공된다. 인간 ARL6의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q9H0F7에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 ARL6 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0129] 레티노산 유도 1[Retinoic Acid Induced 1, RAI1]

[0130] 레티노산 유도 1[RAI1]은 다음 생체시계 구성요소를 조절하는 전사 인자이다: CLOCK, ARNTL/BMAL1, ARNTL2/BMAL2, PER1/3, CRY1/2, NR1D1/2, 및 RORA/C. RAI1은 생체시계의 핵심 구성요소인 CLOCK의 전사 활성을 양성으로 조절한다. (예를 들어, 문헌[Williams et al. Am. J. Hum. Genet. 90(6):941-9 (2012)]을 참조한다). RAI1은 또한 기본 전사 기계의 단백질뿐만 아니라 염색질의 다른 단백질과 상호 작용하여 염색질 리모델링을 통해 전사를 조절한다. RAI1은 배아 및 출생 후 발달에 중요할 수 있고 뉴런 분화에 관여할 수 있다고 여겨진다.

[0131] RAI1의 돌연변이(예를 들어, 반수체 기능 부전으로 이어짐)는 자해 행동 및 수면 장애, 비만, 뚜렷한 두개안면 및 골격 이상을 포함하는 인지 및 행동 이상을 특징으로 하고, 염색체 17p11.2와 관련된 결실과 관련이 있는 장애인 스미스-마제니스 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Slager et al. Nat Genet. 33(4):466-468 (2003)]을 참조한다).

[0132] 인간 RAI1 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_007101.2에 제공된다. 예시적인 인간 RAI1 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_030665.4에 제공된다. 인간 RAI1의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q7Z5J4-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 RAI1 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0133] 스테로이드 수용체 보조활성화제 1[Steroid Receptor Coactivator 1, SRC1]

[0134] 핵 수용체 보조활성화제[Nuclear Receptor Coactivator 1, NCOA1]로도 알려진 스테로이드 수용체 보조활성제 1[SRC1]은 스테로이드 및 핵 호르몬 수용체에 대한 전사 보조활성화제이다. SRC1은 p160/SRC 계열의 구성원이고 다른 계열 구성원과 마찬가지로 히스톤 아세틸트랜스퍼레이스 활성을 갖고 bHLH 및 PAS 도메인뿐만 아니라 핵 위치 신호를 함유한다. SRC1은 핵 수용체에 직접 결합하고 호르몬 의존적 방식으로 전사 활성을 자극한다. SRC1은 상이한 핵 수용체, 예컨대 스테로이드, 레티노이드, 갑상선 호르몬 및 프로스타노이드의 공동 활성화에 관여한다. SRC1은 또한 STAT3, STAT5A, STAT5B 및 STAT6 전사 인자에 의해 매개되는 공동 활성화에 관여한다. SRC1

은 염색질의 리모델링을 통해 작용하는 다중 서브유닛 보조활성화제 복합체를 생성하는 데 중심적인 역할을 하고, 염색질 리모델링 및 일반 전사 인자의 동원 둘 모두에 참여함으로써 작용할 수 있다. NCOA2는 백색 및 갈색 지방 조직 사이의 에너지 균형을 조절하고 스테로이드 호르몬 반응을 매개하는 데 필요하다. 상이한 이소형을 암호화하는 대안적으로 스플라이싱된 전사체 변이체가 또한 식별되었다.

[0135] SRC1의 돌연변이는 비만과 관련이 있다. 이론에 얽매이고자 하지 않고 SRC-1은 음식 섭취량과 체중을 조절하는 시상하부 전구-오피오멜라노코틴[Pomc] 뉴런의 기능을 조절하는 것으로 여겨진다. SRC1의 희귀 이형접합성 변이체는 세포에서 렙틴 매개 Pomc 리포터 활성을 손상시키는 중증 비만 개체에서 발견되었다 (예를 들어, 문헌[Yang et al. Nat. Commun. 10(1):1718 (2019)]을 참조한다).

[0136] 인간 SRC1 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_029014.2에 제공된다. 예시적인 인간 SRC1 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_003743.5에 제공된다. 인간 SRC1의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q15788-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 SRC1 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0137] 바르데-비들 증후군 19[Bardet-Biedl Syndrome 19, BBS19]

[0138] 편모내 수송 단백질 27 상동체[intraflagellar transport protein 27 homolog, IFT27]로도 알려진 바르데-비들 증후군 19[BBS19]는 섬모 생합성 및 유지에 필수적인 편모내 수송 복합체 B의 작은 GTPase-유사 구성요소이다. BBS19는 ARL6과의 상호 작용을 통해 섬모로부터 BBSome 복합체의 탈출을 촉진한다. BBS19는 IFT25와 함께 IFT 복합체 B 내에서 하위 복합체를 형성하고 GTP가 없는 ARL6의 응집을 방지하지만, BBSome 복합체가 섬모로 진입하는 데 관여하지 않는 것으로 여겨진다. (예를 들어, 문헌[Liew et al. Dev. Cell 31(3):265-278 (2014)]을 참조한다). BBS19는 헤지호그 신호전달에도 필요하다. 편모내 수송에서의 이의 역할은 주로 섬모 세포가 풍부한 조직, 예컨대 신장 및 고환에서 볼 수 있다. BBS19는 남성 생식력, 정자 형성 및 정자 편모 형성에 필수적이고 신장의 초기 발달에 역할을 하고 요관싹[ureteric bud] 개시 조절에 관여할 수 있다.

[0139] BBS19 유전자의 돌연변이는 바르데-비들 증후군과 관련이 있다(예를 들어, 문헌[Aldahmesh et al. Hum. Mol. Genet. 23(12):3307-15 (2014)]을 참조한다).

[0140] 인간 BBS19 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_034205.1에 제공된다. 예시적인 인간 BBS19 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_001177701.3에 제공된다. 인간 BBS19의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q9BW83-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 BBS19 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0141] 바르데-비들 증후군 21[Bardet-Biedl Syndrome 21, BBS21]

[0142] 염색체 8 개방형 해독틀 37[chromosome 8 open reading frame 37, C8orf37]로도 알려진 바르데-비들 증후군 21[BBS21] 유전자는 기능이 알려지지 않은 광범위하게 발현된 단백질을 암호화한다. 높은 수준의 BBS21 mRNA는 뇌, 심장 및 망막에서 발견할 수 있다. 해당 단백질은 인간 망막 색소 상피세포의 일차 섬모 기저에서 폴리글루타밀화된 튜불린과 함께 공동국소화되는 것으로 나타났다. BBS21 유전자의 돌연변이는 바르데-비들 증후군, 상염색체 열성 원뿔세포 이영양증[autosomal recessive cone-rod dystrophy, arCRD], 및 망막세포 변성증과 관련이 있다(예를 들어, 문헌[Heon et al. Hum. Mol. Genet. 25(11):2283-2294 (2016)]을 참조한다).

[0143] 인간 BBS21 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_032804.1에 제공된다. 예시적인 인간 BBS21 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_177965.4에 제공된다. 인간 BBS21의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q96NL8-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 BBS21 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0144] 중심체 단백질 290[Centrosomal Protein 290, CEP290]

[0145] BBS14로도 알려진 중심체 단백질 290[CEP290]은 열세 개의 추정 코일 코일형-코일 도메인, SMC 염색체 분리 ATPase와 상동성이 있는 영역, 여섯 개의 KID 모티프, 세 개의 트로포마이오신 상동성 도메인 및 ATP/GTP 결합 부위 모티프 A를 갖는 단백질을 암호화한다. 해당 단백질은 중심체와 섬모에 위치하고 N-글리코실화, 타이로신 황화, 인산화, N-마이리스토일화 및 아마이드화 부위를 가지고 있다.

[0146] CEP290은 섬모 형성의 초기 및 후기 단계에 관여하고 CCP110에 의한 일차 섬모 형성의 억제에는 CCP110과의 회합이 필요하다. CEP290은 중심소체 위성[centriolar satellite]이 사라지고 일차 섬모 소포[primary ciliar vesicle, PCV]가 캡핑된 섬모 소포[capped ciliary vesicle, CCV]로 전이되는 초기 섬모 형성에 역할을 할 수

있다. CEP290은 RAB8A의 중심체 동원 및 중심소체 위성 단백질, 예컨대 PCM1의 표적화에도 필요하다. 그것은 망막 광수용체 세포에서 섬모 및 광전달 단백질의 정확한 국소화에 필요하고, 섬모 수송 과정에서 역할을 할 수 있다. RAB8A를 일차 섬모에 효율적으로 동원하는 데 필요하다. 섬모 전이 구역에서, CEP290은 조직 특이적 섬모 생성에 필요하고 섬모막 구성을 조절할 수 있는 지각-유사[tectonic-like] 복합체의 일부이다. CEP290은 특히 복합체 내 BBS2, BBS5 및 BBS8/TTC8의 존재에 대한 BBSome 복합체 무결성의 조절 및 선택된 BBSome 화물의 섬모 표적화에 관여한다. CEP290은 섬모에 대한 BBSome 복합체의 진입을 제어하는 역할을 할 수 있다.

[0147] 이 유전자의 돌연변이는 바르데-비들 증후군, 고립 망막 변성, 신결석증[nephronophthisis, NPHP], 주버트(Joubert) 증후군, 시니어-로겐(Senior-Loken) 증후군[Senior-Loken syndrome, SLSN] 및 신생아 치명적인 멕켈-그루버 증후군[Meckel-Gruber syndrome, MKS]을 포함하는 여러 섬모병증과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Zhang et al. Hu. Mol. Genet. 23(1):40-51 (2014) 및 Leitch et al. Nat. Genet. 40(4):443-448 (2008)]을 참조한다).

[0148] 인간 CEP290 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_008417.2에 제공된다. 예시적인 인간 CEP290 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_025114.4에 제공된다. 인간 CEP290의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 O15078-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 CEP290 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0149] 편모내 수송 74[Intraflagellar Transport 74, IFT74]

[0150] 편모내 수송 74[IFT74]는 축삭 미세소관을 따라 섬모 단백질의 수송에 관여하는 다중 단백질 복합체 편모내 수송[intraflagellar transport, IFT]의 핵심 구성요소이다. IFT 단백질은 섬모 기저부뿐만 아니라, 섬모 내부에서 발견되고, 섬모 기저부와 끝 사이에 긴 배열로 조립된다. 구체적으로, IFT74는 IFT81과 함께 섬모 내에서 튜불린의 수송을 특이적으로 매개하는 튜불린 결합 모듈을 형성한다. IFT74는 이의 염기성 영역을 통해 베타-튜불린에 결합하며 섬모 생성에 필요하다.

[0151] 이 유전자에서 자연적으로 발생하는 돌연변이는 바르데-비들 증후군 및 근위축성 측삭 경화증-전측두엽 치매와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Lindstrand et al. Am. J. Hum. Genet. 99(2):318-336 (2016)]을 참조한다).

[0152] 인간 IFT74 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_053083.1에 제공된다. 예시적인 인간 IFT74 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_001099222.2에 제공된다. 인간 IFT74의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q96LB3-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 IFT74 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0153] 류신 지퍼 전사 인자 유사 1[Leucine Zipper Transcription Factor Like 1, LZTFL1]

[0154] BBS17로도 알려진 류신 지퍼 전사 인자 유사 1[LZTFL1]은 세포질에 국소화되는 흔하게 발현되는 단백질을 암호화한다. 이 단백질은 바르데-비들 증후군[BBS] 단백질과 상호 작용하고 BBS 단백질 복합체와의 상호 작용을 통해 섬모막으로의 단백질 이동을 조절한다. LZTFL1은 BBSome 복합체의 섬모 국소화를 조절하고 BBSome 복합체와 함께 SMO 섬모 이동을 조절하고 소닉 헤지호그(SHH) 경로 조절에 기여한다.

[0155] 이 유전자의 무의미 돌연변이는 바르데-비들 증후군의 일 형태와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Deffert et al. Am. J. Med. Genet. A. 143A(2):208-213 (2007)]을 참조한다). LZTFL1은 또한 종양 억제자로서 기능할 수 있고, 아마도 E-카드헤린 및 액틴 세포골격과 상호 작용하여 상피세포의 간엽세포로의 전이를 조절함으로써 가능하다. LZTFL1의 대체 스플라이싱은 다수의 전사체 변이체를 생성한다.

[0156] 인간 LZTFL1 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_033917.1에 제공된다. 예시적인 인간 LZTFL1 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_020347.4에 제공된다. 인간 LZTFL1의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q9NQ48-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 LZTFL1 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0157] MKS 전이 구역 복합체 서브유닛 1[MKS Transition Zone Complex Subunit 1, MKS1]

[0158] BBS13으로도 알려진 MKS 전이 구역 복합체 서브유닛 1[MKS1]은 일차 섬모의 전이 구역에 국소화되어 섬모와 원형질막 사이의 막관통 단백질의 확산을 방지하는 장벽으로서 작용하는 복합체인 지각-유사 복합체의 구성요소이다. MKS1은 기저체에 국소화되어 초기 섬모 형성 동안 정단[apical] 세포 표면으로의 중심체 이동에 관여하고, 섬모 상피세포에서 일차 섬모의 형성에 필요하고, 중심체 복제 조절을 통해 길이와 적절한 수를 조절하는 역할

을 포함하는 섬모 구조 및 기능에 필요하다. MKS1은 세포 분지 형태[morphology]에도 필요하다.

[0159] 이 유전자의 돌연변이는 멕켈 증후군 1형과 바르데-비들 증후군 13형을 초래한다. (예를 들어, 문헌[Xing et al. PLoS One 9(3):e90599 (2014)]을 참조한다). 상이한 이소형을 암호화하는 다수의 전사체 변이체가 이 유전자에 대해 식별되었다.

[0160] 인간 MKS1 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_013032.1에 제공된다. 예시적인 인간 MKS1 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_017777.4에 제공된다. 인간 MKS1의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q9NXB0-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 MKS1 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0161] 삼분 모티프 함유 32[Tripartite Motif Containing 32, TRIM32]

[0162] BBS11로도 알려진 삼분 모티프 함유 32[TRIM32]는 삼분 모티프[tripartite motif, TRIM] 계열의 구성원이다. TRIM32 유전자에 의해 암호화된 단백질은 세 개의 아연-결합 도메인, RING, B-박스 1형 및 B-박스 2형 및 코일형 코일 영역을 포함한다. TRIM32에 의해 암호화된 단백질은 세포질체와 핵에 국소화되어 HIV-1 Tat 단백질의 활성화 도메인과 상호 작용한다. TRIM32 단백질은 또한 E3 유비퀴틴 리게이스 활성을 갖고, DTNBP1(디스빈딘)을 유비퀴틴화하고 분해를 촉진하는 것으로 나타났다. 이는 또한 BBS2를 유비퀴틴화할 수 있다.

[0163] TRIM32의 돌연변이는 근이영양증, 사지대, 상염색체 열성 8 및 바르데-비들 증후군과 관련이 있다(예를 들어, 문헌[Chiang et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103(16):3287-92 (2006)]을 참조한다).

[0164] 인간 TRIM32 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_011619.1에 제공된다. 예시적인 인간 TRIM32 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_012210.4에 제공된다. 인간 TRIM32의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q13049-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 TRIM32 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0165] 평면 세포 극성 효과기를 함유하는 WD 반복체[WD Repeat Containing Planar Cell Polarity Effector, WDPCP]

[0166] BBS15로도 알려진 평면 세포 극성 효과기를 함유하는 WD 반복체[WDPCP]는 세포질 WD40 반복 단백질이다. WDPCP는 셉틴 국소화를 매개함으로써 집단 세포 이동 및 섬모 생성에 중요한 역할을 하는 평면 세포 극성 단백질로 작용하는 것으로 제안되었다. FUZ와 함께, WDPCP는 말초 IFT-A 단백질을 기저체에 동원하는 데 관여하는 섬모 생성 및 평면 극성 효과기[ciliogenesis and planar polarity effector, CPLANE] 복합체의 핵심 구성요소로 기능하는 것으로 제안되었다.

[0167] 이 유전자의 돌연변이는 바르데-비들 증후군 증후군과 관련이 있고 멕켈-그루브 증후군에서도 역할을 할 수 있다. (예를 들어, 문헌[Kim et al. Science 329(5997):1337-40 (2010)]을 참조한다). 대체 스플라이싱은 다수의 전사체 변이체를 생성한다.

[0168] 인간 WDPCP 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_028144.2에 제공된다. 예시적인 인간 WDPCP 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_001042692.3에 제공된다. 인간 WDPCP의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 O95876-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 WDPCP 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0169] 리보솜 단백질 S6 키네이스 A3[Ribosomal Protein S6 Kinase A3, RPS6KA3]

[0170] 리보솜 단백질 S6 키네이스 A3[RPS6KA3]은 ERK(MAPK1/ERK2 및 MAPK3/ERK1) 신호전달의 하류에서 작용하고, 전사 인자 CREB1, ETV1/ER81 및 NR4A1/NUR77의 유사분열 및 스트레스 유도 활성화를 매개하고, RPS6 및 EIF4B 인산화를 통한 번역을 조절하고, mTOR 신호전달을 조절하고 BAD 및 DAPK1의 아폽토시스 촉진성 기능을 억제함으로써 세포 증식, 생존 및 분화를 매개하는 세린/트레오닌 키네이스의 리보솜 S6 키네이스(ribosomal S6 kinase, RSK) 계열의 구성원이다. 섬유아세포에서, RPS6KA3은 'Ser-10'에서 CREB1 및 히스톤 H3의 EGF 자극 인산화에 필요하며, 이는 여러 즉시-초기 유전자의 후속 전사 활성화를 초래한다. 유사분열 자극(EGF 및 PMA)에 대한 반응으로 RPS6KA3은 NR4A1/NUR77 및 ETV1/ER81 전사 인자 및 보조 인자 CREBBP를 인산화하고 활성화한다. 인슐린 유도 신호에 따라, RPS6KA3은 'Ser-9'에서 GSK3B를 인산화하고 이의 활성을 억제함으로써 여러 유전자의 전사 조절에 간접적으로 작용한다. RPS6KA3은 또한 mTOR-비의존적 기전을 통해 혈청 또는 EGF에 반응하여 RPS6을 인산화하고 사전 개시 복합체의 조립을 촉진하여 번역 개시를 촉진한다. 인슐린에 반응하여 RPS6KA3은 EIF4B를 인산화하여 EIF3 복합체에 대한 EIF4B 친화도를 향상시키고 캡-의존적 번역을 자극한다. RPS6KA3은 'Ser-1798'에서 TSC2를 직접 인산화함으로써 mTOR 영양소-감지 경로에 관여하며, 이는 mTOR 신호전달을 억제하는 TSC2 능력

을 강력하게 억제하고 RPTOR의 인산화를 매개하고, 이는 mTORC1 활성을 조절하고 PI3K/AKT 경로와 독립적으로 라파마이신-민감성 신호전달을 촉진할 수 있다. RPS6KA3은 아폽토시스 촉진성 단백질 BAD 및 DAPK1을 인산화하고 이들의 아폽토시스 촉진성 기능을 억제함으로써 세포 생존을 매개한다. RPS6KA3은 간독소 사염화탄소(CCl4)에 반응하여 CEBPB를 인산화하여 간 성상세포의 생존을 촉진한다. RPS6KA3은 또한 CDK 억제제 CDKN1B를 인산화하여 세포 주기 조절에 관여하며, 이는 14-3-3 단백질과의 CDKN1B 회합을 촉진하고 핵으로의 전좌 및 G1 진행의 억제를 방지한다. LPS로 자극된 수지상 세포에서, RPS6KA3은 TLR4 유도 거대음세포작용[macropinocytosis]에 관여하고 골수종 세포에서는 FGFR3에 의해 Tyr-529에서 직접 인산화 후 FGFR3 매개 형질전환 신호전달의 효과기로서 작용한다. RPS6KA3은 SOS1의 인산화를 통해 EGF 유도 MAPK1/3 인산화를 음성으로 조절한다. RPS6KA3은 YWHAB 및 YWHAE 결합 부위를 생성하고 MAPK1/3 인산화의 음성 조절에 기여하는 'Ser-1134' 및 'Ser-1161'에서 SOS1을 인산화하고 RPS6KA-EPHA2 신호전달 경로인 'Ser-897'에서 EPHA2를 인산화하여 세포 이동을 조절한다.

[0171] 이 유전자의 돌연변이는 중증 정신 운동 지연, 안면 기형, 손가락 이상 및 진행성 골격 변형을 특징으로 하는 희귀한 X-연관 반우성 증후군인 코핀-로우리 증후군[Coffin-Lowry syndrome, CLS]과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Delaunoy et al. Clin. Genet. 70(2): 161-6 (2006)]을 참조한다).

[0172] 인간 RPS6KA3 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_007488.1에 제공된다. 예시적인 인간 RPS6KA3 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_004586.3에 제공된다. 인간 RPS6KA3의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 P51812-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 RPS6KA3 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0173] 5-하이드록시트립타민수용체 2C[5-Hydroxytryptamine Receptor 2C, HTR2C]

[0174] 5-하이드록시트립타민수용체 2C[HTR2C]는 5-하이드록시트립타민(세로토닌)에 대한 일곱 개의 막관통 G-단백질-결합 수용체이다. HTR2C는 맥각[ergot] 알칼로이드 유도체, 1-2,5,-다이메톡시-4-아이오도페닐-2-아미노프로판 페인(DOI) 및 리세르그산 다이에틸아마이드(LSD)를 포함하는 다양한 약물 및 향정신성 물질에 대한 수용체로서 기능하기도 한다. 리간드 결합은 구아닌 뉴클레오타이드 결합 단백질[guanine nucleotide-binding protein, G-단백질]을 통해 신호전달을 유발하고 하류 효과기의 활성을 조절하는 구조적 변화를 야기한다. 베타-아레스틴(arrestin) 계열 구성원은 G-단백질을 통한 신호전달을 억제하고 대체 신호전달 경로의 활성화를 매개한다. 신호전달은 포스파티딜이노시톨 3-키네이스 및 하류 신호전달 연쇄반응의 활성을 조절하고 세포내 저장소에서 Ca^{2+} 이온의 방출을 촉진하는 포스파티딜이노시톨-칼슘 이차 전령 체계를 활성화한다. HTR2C는 또한 뇌의 짧은 일시적 수용체 전위 칼슘 채널의 활성화를 통해 뉴런 활성을 조절하여 전구-오피오멜라코틴 뉴런의 활성화와 CRH의 방출을 조절하여 코티코스테론의 방출을 조절한다. HTR2C는 식욕 및 섭식 행동, 불안 유발 자극 및 스트레스에 대한 반응 조절에 중요한 역할을 하고 인슐린 감수성 및 포도당 항상성에도 중요한 역할을 한다.

[0175] HTR2C의 mRNA는 게놈에 의해 암호화된 아데노신 잔기가 이노신으로 전환되는 다중 RNA 편집 사건의 영향을 받는다. RNA 편집은 제2 세포내 루프의 구조를 변경하여 G-단백질과 상호 작용하는 능력이 감소된 대체 단백질 형태를 생성하는 것으로 예측된다. 우울증을 앓고 있는 자살 피해자에게서 HTR2C의 RNA 편집 이상이 검출되었다. 또한, HTR2C의 프로모터 및 5' 비코딩 및 코딩 영역에서 자연적으로 발생하는 변이는 정신 질병 및 행동 장애와 통계적으로 유의한 연관성을 보일 수 있다. 대체 스플라이싱은 다수의 상이한 전사체 변이체를 생성한다. HTR2C의 돌연변이는 과식증, 과잉 행동 및 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Xu et al. Neuron. 60(4):582-9 (2008)]을 참조한다).

[0176] 인간 HTR2C 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_012082.2에 제공된다. 예시적인 인간 HTR2C 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_001256760.2에 제공된다. 인간 HTR2C의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 P28335-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 HTR2C 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0177] Ras 2의 키네이스 억제제[Kinase Suppressor of Ras 2, KSR2]

[0178] Ras 2의 키네이스 억제제[KSR2]는 여러 신호전달 경로에 관여하는 세포내 지지 단백질이다. 특히, KSR2는 MEK와 RAF를 연결하는 위치-조절 지지체이다. KSR2는 매우 낮은 단백질 키네이스 활성을 갖는 것으로 나타났고 시험관내에서 매우 낮은 효율로 여러 Ser 및 Thr 잔기에서 MAP2K1을 인산화할 수 있다. KSR2는 BRAF의 MAP2K1/MEK1-의존적 알로스테릭 활성제 역할을 하고; MAP2K1/MEK1에 결합하면, KSR2는 BRAF와 이량체화되고 MAP2K1/MEK1의 BRAF-매개 인산화를 촉진한다(예를 들어, 문헌[Lavoie et al. Nature 554:549-553(2018)]을 참조한다). BRAF와의 상호 작용은 시험관내에서 MAP2K1의 KSR2-매개 인산화를 향상시킨다. KSR2는 MAP3K8 키네이스 활성 및

MAP3K8 매개 신호전달을 차단한다. KSR2는 또한 ERK, JNK 및 NF-카파-B 경로의 MAP3K3-매개 활성화의 음성 조절인자 역할을 하여 MAP3K3-매개 인터류킨-8 생성을 억제한다.

[0179] KSR2의 돌연변이는 아동기의 과식증, 낮은 심박수, 기초 대사율 감소 및 중증 인슐린 저항성과 관련이 있으며, 이는 KSR2가 인간의 에너지 섭취량, 에너지 소비 및 기질 활용의 중요한 조절인자임을 시사한다. (예를 들어, 문헌[Pearce et al. Cell. 155(4):765-77 (2013)]을 참조한다).

[0180] 인간 KSR2 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NC_000012.12 내에 제공된다. 예시적인 인간 KSR2 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_173598.6에 제공된다. 인간 KSR2의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q6VAB6-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 KSR2 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0181] 프로키네티신 2(prokineticin 2, PROK2)

[0182] 프로키네티신 2(PROK2) 유전자는 생체시계의 출력 구성요소로 기능할 수 있는 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN) 생체시계에서 발현되는 단백질을 암호화한다. 암호화된 단백질의 분비된 형태는 또한 후각 망울[olfactory bulb]에서 뉴런 전구체 세포에 대한 화학유인 물질로 작용할 수 있다. PROK2 유전자 산물과 유사한 다른 척추동물의 단백질은 뱀독에 대한 상동성을 기반으로 분리되었고, 개구리 피부로부터의 분비물이고 다양한 기능을 하는 것으로 나타났다.

[0183] PROK2의 돌연변이는 후각 상실증 및 칼만(Kallmann) 증후군을 동반하거나 동반하지 않는 저성선자극호르몬 성선저하증 4와 관련이 있다. 상이한 이소형을 암호화하는 다수의 전사체 변이체가 이 유전자에 대해 발견되었다. (예를 들어, 문헌[Dodé et al. PLoS Genet. 2(10):e175 (2006)]을 참조한다).

[0184] 인간 PROK2 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_008275.1에 제공된다. 예시적인 인간 PROK2 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_001126128.2에 제공된다. 인간 PROK2의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q9HC23-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 PROK2 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0185] Ras-관련 단백질 Rab-23[Ras-Related Protein Rab-23, RAB23]

[0186] Ras-관련 단백질 Rab-23[RAB23]은 Ras 슈퍼패밀리의 작은 GTPase이다. 작은 GTPases Rab는 자가포식 및 박테리아 감염에 대한 면역 반응을 포함하여 세포내 막 이동과 관련된 다양한 세포 기능의 조절에 관여한다. Rab는 비활성 GDP-결합 형태와 소포 형성, 이동, 테더링 및 접합을 직접 담당하는 상이한 하류 효과기 세트를 막에 동원될 수 있는 활성 GTP-결합 형태 사이를 순환한다. SUFU와 함께, RAB23에 의해 암호화된 단백질은 GLI1의 핵 도입을 방지하여 GLI1 전사 인자 활성을 억제한다. RAB23은 또한 분화하는 연골 세포에서 GLI1을 조절하고, GLI3 단백질 분해 처리를 조절하고, GLI2 및 GLI3 전사 인자 활성을 조절한다. RAB23은 또한 자가포식 액포 조립에서 역할을 하고, 자가포식소체에 의한 포획을 촉진한 다음, 리소좀과 병합하여 병원체, 예컨대 에스. 아우레우스(*S. aureus*)에 대한 방어를 매개한다. RAB23은 소닉 헤지호그 신호전달을 길항함으로써 중추 신경계 발달에 역할을 할 수 있다.

[0187] RAB23의 돌연변이는 암 및 상염색체 열성 유전을 동반하는 다면발현성 장애인 카펜터(Carpenter) 증후군과 관련이 있으며, 그 주요 특징은 두개골유합증, 다지증, 비만 및 심장 결함을 포함한다. (예를 들어, 문헌[Jenkins et al. Am. J. Hum. Genet. 80(6):1162-70 (2007)]을 참조한다). 대체 스플라이싱은 다수의 전사체 변이체를 생성한다.

[0188] 인간 RAB23 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_012170.1에 제공된다. 예시적인 인간 RAB23 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_016277.5에 제공된다. 인간 RAB23의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q9ULC3-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 RAB23 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0189] 멜라노코틴 2 수용체 부속 단백질 2[Melanocortin 2 Receptor Accessory Protein 2, MRAP2]

[0190] 멜라노코틴 2 수용체 부속 단백질 2[MRAP2]는 멜라노코틴 수용체 신호전달을 조절하고 에너지 항상성에 관여하는 G-단백질 결합 수용체 부속 단백질이다. 해당 암호화된 단백질은 알려진 모든 멜라노코틴 수용체와 상호 작용하는 것으로 나타났고, 리간드에 대해 반응하여 수용체 이동과 활성화를 둘 모두 조절할 수 있다. MRAP2는 MC4R의 리간드 감수성 및 MC4R-매개 cAMP 생성을 증가시킴으로써 에너지 항상성 조절 및 체중 조절에 중심적인

역할을 하는 것으로 생각된다. MRAP2는 또한 [예를 들어, MC2R에 대한 결합을 위해 MRAP와 경쟁하고 MC2R에 대한 코티코트로핀(ACTH)의 결합을 손상시킴으로써] MC2R의 음성 조절인자로서 작용할 수 있다. MRAP2는 또한 다른 멜라노코틴 수용체(MC1R, MC3R 및 MC5R)의 활성을 조절할 수 있다. MRAP2는 특히 멜라노코틴-4 수용체를 통해 설치류의 에너지 조절에 관련되어 있다.

[0191] MRAP2의 결핍은 아동과 성인 둘 모두에서 비만(예를 들어, 단일유전자 과식성 비만, 고혈당증 및 고혈압)과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Baron et al. Nat. Med. 25(11):1733-1738 (2019)]을 참조한다).

[0192] 인간 MRAP2 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_051944.1에 제공된다. 예시적인 인간 MRAP2 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_138409.4에 제공된다. 인간 MRAP2의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q96G30-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 MRAP2 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0193] AF4/FMR2 계열 구성원 4[AF4/FMR2 Family Member 4, AFF4]

[0194] AF4/FMR2 계열 구성원 4[AFF4]는 DNA를 따라 다수의 부위에서 중합효소에 의한 일시적 정지를 억제함으로써 RNA 중합효소 II 전사의 촉매 속도를 증가시키는 데 필요한 초신장 복합체[super elongation complex, SEC]의 핵심 구성요소인 양성 전사 신장 인자 b[positive transcription elongation factor b, P-TEFb] 복합체의 구성요소이다. SEC 복합체에서, AFF4는 ELL 단백질(예를 들어, ELL, ELL2 또는 ELL3) 및 P-TEFb 복합체와의 직접적인 상호 작용을 통해 다른 인자를 동원하는 중심 지지체 역할을 한다. HIV-1 바이러스에 감염된 경우, SEC 복합체는 바이러스 유전자 발현을 자극하기 위해 바이러스 Tat 단백질에 의해 동원된다.

[0195] ATF4와 관련된 염색체 이상은 급성 림프구성 백혈병[acute lymphoblastic leukemia, ALL]에서 발견되었다. AFF4의 과오 돌연변이는 CHOPS 증후군(C는 인지 장애 및 조악한 얼굴 형태를, H는 심장 결함을, O는 비만을, P는 폐 침범을, S는 저신장 및 골격 이형성증을 의미)과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Izumi et al. Nat. Genet. 47(4):338-44 (2015)]을 참조한다).

[0196] 인간 AFF4 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_030340.1호에 제공된다. 예시적인 인간 AFF4 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_014423.4에 제공된다. 인간 AFF4의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q9UHB7-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 AFF4 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0197] 아데닐레이트 사이클레이스 3(Adenylate Cyclase 3, ADCY3)

[0198] 아데닐레이트 사이클레이스 3(ADCY3)은 막-관련 효소이고, 이차 전령 고리형 아데노신 모노포스페이트(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)의 형성을 촉매한다. ADCY3은 G-단백질 신호전달에 반응하여 신호전달 분자 cAMP의 형성을 촉매하고 cAMP 생합성에서의 이의 기능을 통해 후각 수용체에 의해 유발되는 신호전달 연쇄반응에 참여한다. ADCY3은 냄새 물질의 인식, 정상적인 정자 운동성 및 정상적인 남성 생식력에 필요하다. ADCY3은 또한 고지방 식이에 대한 반응으로 인슐린 수치와 체지방 축적을 조절하는 역할을 한다. ADCY3은 다양한 인간 조직에서 광범위하게 발현되고 다수의 생리학적 및 병태생리학적 대사 과정에 관여할 수 있다. ADCY3에 대해 상이한 이소형을 암호화하는 두 개의 전사체 변이체가 식별되었다.

[0199] ADCY4의 기능 상실 돌연변이는 단일유전자 중증 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Saeed et al. Nat. Genet. 50(2):175-179 (2018)]을 참조한다).

[0200] 인간 ADCY3 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NC_000002.12에 제공된다. 예시적인 인간 ADCY3 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_001320613.2에 제공된다. 인간 ADCY3의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 O60266-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 ADCY3 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0201] TUB 이분 전사 인자[TUB Bipartite Transcription Factor, TUB]

[0202] TUB 이분 전사 인자[TUB]는 이종삼량체 G-단백질 결합 수용체로부터의 신호 전달[signal transduction]에 기능하는 이분 전사 인자의 터비(Tubby) 계열의 구성원이다. 결정 구조는 포스포이노시타이드 가수분해에 반응하여 핵으로 이동하는 막-결합 전사 조절인자로 기능하는 마우스의 유사한 단백질에 대해 결정되었다. TUB는 포스파티딜이노시톨 4,5-바이스포스페이트를 함유한 막에 결합하고 시험관내에서 DNA에 결합하는 것으로 나타났다. TUB는 핵의 전사 조절에 기여할 수 있고 체중의 시상하부 조절에 관여할 수 있다. TUB는 아폽토시스성 망막 색소 상피[retinal pigment epithelium, RPE] 세포 및 대식세포의 식균작용의 자극에 기여한다. 이 유전자에 대해

별개의 이소형을 암호화하는 두 개의 전사체 변이체가 확인되었다.

[0203] TUB의 돌연변이는 비만 및 망막 이영양증과 관련이 있다(예를 들어, 비만, 야맹증, 시력 감소 및 원뿔 막대세포 이영양증의 전기생리학적 특징을 특징으로 한다). (예를 들어, 문헌[Borman et al. Hum. Mutat. 35(3):289-93 (2014)]을 참조한다).

[0204] 인간 TUB 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_029912.1에 제공된다. 예시적인 인간 TUB 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_003320.4에 제공된다. 인간 TUB의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 P50607-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 TUB 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0205] 오쏘페디아 호메오박스(Orthopedia Homeobox, OTP)

[0206] 오쏘페디아 호메오박스(OTP)는 호메오도메인(homeodomain, HD) 계열의 구성원이다. HD 계열 단백질은 세포 운명 지정에 중요한 역할을 하는 나선-회전-나선 전사 인자이다. OTP는 뇌 발달 동안, 특히 시상하부 신경내분비 세포의 분화에서 기능할 수 있다. OTP는 또한 포유류의 에너지 항상성과 행동에 관여하는 것으로 여겨진다.

[0207] OTP의 교란은 비만, 소모증, 단백열량부족증 및 불안과 관련이 있다(예를 들어, 문헌[Moir et al. Mol. Metab. 6(11):1419-1428 (2017)]을 참조한다).

[0208] 인간 OTP 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NC_000005.10에 제공된다. 예시적인 인간 OTP 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_032109.3에 제공된다. 인간 OTP의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q5XKR4-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 OTP 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0209] G-단백질 결합 수용체 101[G-Protein Coupled Receptor 101, GPR101]

[0210] G-단백질 결합 수용체 101[GPR101]은 기능이 거의 알려지지 않은 고아 G-단백질 결합 수용체이다. 암호화된 단백질은 일곱 개의 막관통 도메인을 함유하고 이종삼량체 G-단백질을 통해 세포외 신호를 변환하는 단백질 계열의 구성원이다.

[0211] GPR101과 관련된 질환은 뇌하수체 선종 2, 성장 호르몬 분비 및 염색체 Xq26.3 복제 증후군을 포함한다. 뉴런 GLP1R은 리라글루타이드의 체중 및 식욕 부진 효과를 매개하는 것으로 나타났지만, 포도당 저하 효과에는 필요하지 않다. (예를 들어, 문헌[Sisley et al. J. Clin. Invest. 124(6):2456-63 (2014)]을 참조한다).

[0212] 인간 GPR101 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_016367.1에 제공된다. 예시적인 인간 GPR101 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_054021.2에 제공된다. 인간 GPR101의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 Q96P66-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 GPR101 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0213] T-박스 전사 인자 3[T-Box Transcription Factor 3, TBX3]

[0214] T-박스 전사 인자 3[TBX3]은 공통 DNA-결합 도메인인 T-박스를 공유하는 계통학적으로 보존된 유전자 계열의 구성원이다. T-박스 유전자는 발달 과정의 조절에 관여하는 전사 인자를 암호화한다. TBX3은 전사 억제자이고 사족동물 앞다리의 전방/후방 축에서 역할을 하는 것으로 생각된다. TBX3은 세포 노화에서 PML 기능의 음성 조절 인자 역할을 한다. TBX3은 사지 패턴 형성에도 역할을 할 수 있다. 이 유전자의 대체 스플라이싱은 상이한 이소형을 암호화하는 세 개의 전사체 변이체를 생성한다.

[0215] TBX3의 DNA-결합 도메인을 교란하는 돌연변이는 사지, 아포크린선, 치아, 모발 및 생식기 발달에 영향을 끼치는 다면발현성 장애인 척골 유방 증후군[Ulnar-mammary syndrome, UMS]과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Bamshad et al. Am. J. Hum. Genet. 64(6):1550-62 (1999)]을 참조한다).

[0216] 인간 TBX3 유전자 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NG_008315.1에 제공된다. 예시적인 인간 TBX3 핵산 서열은 본원에 참조로 포함되는 GenBank 수탁 번호 NM_016569.4에 제공된다. 인간 TBX3의 예시적인 아미노산 서열은 본원에 참조로 포함되는 O15119-1에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 대상은 TBX3 유전자에 유전적 돌연변이 또는 유전적 결함을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 식별되지 않는다.

[0217] 본원에 기재된 임의의 방법의 구현예에서, 방법은 아래 표 2에 나열된 유전자에 돌연변이를 갖는 대상을 치료하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대상, 예를 들어 MC4R 경로 효능작용성 유전자, 예를

들어, 표 2에 나열된 바와 같은 것에 돌연변이를 갖지 않는 대상의 비유전적 비만을 치료하기 위해 본원에 기재된 MC4R 효능제를 사용하는 것을 포함한다. 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 예를 들어, 표 2에 나열된 바와 같은 MC4R 경로 효능작용성 유전자의 돌연변이를 갖는 대상을 치료하기 위해 본원에 기재된 MC4R 효능제를 사용하는 것을 포함한다. 표 2는 예시적인 유전자, 대립유전자, 전사체, 및 단백질을 기재하지만, 다른 유전자, 대립유전자, 전사체 및 단백질이 포함될 수 있다.

【표 2】

예시적인 MC4R 경로 효능작용성 유전자, 대립유전자, 및 전사체

유전자명	NCBI 참조(예시적인 전사체)	UniProt 참조(아미노산)
ARL6	NM_001278293.3	Q9H0F7
RAI1	NM_030665.4	Q7Z5J4-1
SRC1	NM_003743.5	Q15788-1
BBS19	NM_001177701.3	Q9BW83-1
BBS21	NM_177965.4	Q96NL8-1
CEP290	NM_025114.4	O15078-1
IFT74	NM_001099222.2	Q96LB3-1
LZTFL1	NM_020347.4	Q9NQ48-1
MKS1	NM_017777.4	Q9NXB0-1
TRIM32	NM_012210.4	Q13049-1
WDPCP	NM_001042692.3	O95876-1
RPS6KA3	NM_004586.3	P51812-1
HTR2C	NM_001256760.2	P28335-1
KSR2	NM_173598.6	Q6VAB6-1
PROK2	NM_001126128.2	Q9HC23-1
RAB23	NM_016277.5	Q9ULC3-1
MRAP2	NM_138409.4	Q96G30-1
AFF4	NM_014423.4	Q9UHB7-1
ADCY3	NM_001320613.2	O60266-1
TUB	NM_003320.4	P50607-1
OTP	NM_032109.3	Q5XKR4-1
GPR101	NM_054021.2	Q96P66-1
TBX3	NM_016569.4	O15119-1

[0218]

[0219] 추가적인 MC4R 경로 효능작용성 유전자

[0220] 본원에 개시된 방법에 유용한 추가적인 MC4R 경로 효능작용성 유전자는 다음과 같이 기재된다.

[0221] BA455B2.2로도 알려진 아실-CoA 결합 도메인 함유 7[Acyl-CoA Binding Domain Containing 7, ACBD7]은 전임상 모델에서 음식 섭취량, 에너지 소비 및 체중과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Lanfray et al. Elife. 15;5:e11742 (2016)]을 참조한다).

[0222] ASIP2로도 알려진 아구티 관련 신경 펩타이드(Agouti Related Neuropeptide, AGRP)는 과식증 및 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Carroll et al. Clin. Dermatol. 22(4):345-9 (2004)]을 참조한다).

[0223] TSLC1 또는 IGSF4로도 알려진 세포 부착 분자 1[Cell Adhesion Molecule 1, CADM1]은 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Rathjen et al. Nat. Neurosci. 20(8):1096-1103 (2017)]을 참조한다).

[0224] IGSF4D로도 알려진 세포 부착 분자 2[Cell Adhesion Molecule 2, CADM2]는 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Li et al. Hum. Genet. 132(7):793-801 (2013)]을 참조한다).

[0225] CART로도 알려진 코카인 및 암페타민-조절 전사체 단백질[Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript Protein CARTPT]은 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Asnicar et al. Endocrinology. 42(10):4394-400 (2001)]을 참조한다).

[0226] 코일형-코일 도메인 함유 28B[Coiled-Coil Domain Containing 28B, CCDC28B]는 바르데-비들 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Novas et al. Sic. Rep. 14;8(1):3019 (2018)]을 참조한다).

[0227] 전구(prepro)-콜레시스토키닌(Prepro-Cholecystokinin)으로도 알려진 콜레시스토키닌(Cholecystokinin, CCK)은 비만 및 체질량 지수와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Namjou et al. Front. Genet. 3;4:268 (2013)]을 참조한다).

[0228] CNR로도 알려진 칸나비노이드 수용체 1[Cannabinoid Receptor 1, CNR1]은 비만 및 체지방량 및 분포와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Russo et al. J. Endocrinol. Metab. 92(6):2382-6 (2007)]을 참조한다).

[0229] RSTS로도 알려진 CREB 결합 단백질[CREB Binding Protein, CREBBP]은 루빈스타인-테이비(Rubinstein-Taybi) 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Stevens et al. Am. J. Med. Genet. A. 155A(7):1680-4 (2011)]을 참조한다).

[0230] C5orf41로도 알려진 CREB3 조절 인자[CREB3 Regulatory Factor, CREBRF]는 비만 및 당뇨병과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Hanson et al. Diabetologia. 62(9):1647-1652 (2019)]을 참조한다).

[0231] KIAA0695, MRXHF2, MRXS15, MRXSC, 및 SFM2로도 알려진 컬린 4B(Cullin 4B, CUL4B)는 정신 지체, X-연관, 증후군 15[카베자스(Cabezas)형]와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Tarpey et al. Am. J. Hum. Genet. 80(2):345-52 (2007)]을 참조한다).

[0232] HESJAS 및 TBRS로도 알려진 DNA 메틸트랜스퍼레이스 3 알파(DNA Methyltransferase 3 Alpha, DNMT3A)는 새로운 메틸화에 관여하는 단백질을 암호화한다. (예를 들어, 문헌[Xie S. et al. Gene 236(1):87-95 (1999)]을 참조한다).

[0233] 미니브레인-관련 키네이스로도 알려진 이중 특이성 타이로신 인산화 조절 키네이스 1B[Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinase 1B, DYRK1B]는 복부 비만-대사 증후군 3과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Keramati et al. N. Engl. J. Med. 15;370(20):1909-1919 (2014)]을 참조한다).

[0234] NPPS, M6S1, 및 PDNP1로도 알려진 엑토뉴클레오타이드 파이로포스파테이스/포스포다이에스터레이스 1(Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1, ENPP1)은 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Valli-Jaakola et al. Obesity. 16(9):2113-9 (2008)]을 참조한다).

[0235] 히스톤 아세틸트랜스퍼레이스 P300으로도 알려진 E1A 결합 단백질 P300[E1A Binding Protein P300, EP300]은 루빈스타인-테이비(Rubinstein-Taybi) 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Stevens et al. Am. J. Med. Genet. A. 155A(7):1680-4 (2011)]을 참조한다).

[0236] POF1 및 POF로도 알려진 FMRP 번역 조절인자 1[FMRP Translational Regulator 1, FMR1]은 취약 X 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Raspa et al. Am. J. Intelelct. Devv. Disabil. 115(6):482-95 (2010)]을 참조한다).

[0237] FTO 알파-케토글루타레이트 의존적 다이옥시게네이스로도 알려진 FTO 알파-케토글루타레이트 의존적 다이옥시게네이스[FTO Alpha-Ketoglutarate Dependent Dioxygenase, FTO]는 체질량 지수, 엉덩이 둘레, 및 체중을 포함하는 비만 관련 특성과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Scuteri et al. PLoS. Genet. 3(7):e115 (2007)]을 참조한다).

[0238] 전구-식욕 조절 호르몬으로도 알려진 그렐린 및 오베스타틴 전구펩타이드[Ghrelin and Obestatin Prepropeptide, GHRL]는 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[J. Clin. Endocrinol. Metab. 87(8):4005-8 (2002)]을 참조한다).

[0239] GIP-R 및 PGQTL2로도 알려진 위 억제 폴리펩타이드 수용체[Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor, GIPR]는 비만에서 체질량 지수 및 에너지 섭취량 및 소비 경로와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Turcot et al. Nat.

Genet. 50(1):26-41 (2018)]을 참조한다).

[0240] GLP-1로도 알려진 글루카곤 유사 펩타이드 1 수용체[Glucagon Like Peptide 1 Receptor, GLP1R]는 음식 섭취량 및 체중 조절과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Sisley et al. J. Clin. Invest. 124(6):2456-63 (2014)]을 참조한다).

[0241] JBTS1로도 알려진 이노시톨 폴리포스페이트-5-포스파테이스 E(Inositol Polyphosphate-5-Phosphatase E, INPP5E)는 정신 지체, 복부비만, 망막 이영양증 및 소음경을 특징으로 하는 상염색체 열성 선천성 장애인 주버트 증후군 및 MORM 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Jacoby et al. Nat. Genet. 41(9):1027-31 (2009)]을 참조한다).

[0242] IDDM2 및 IDDM1로도 알려진 인슐린(Insulin, INS)은 체질량 지수 및 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Antúnez-Ortiz et al. Biomed. Res. Int. 2017:2432957 (2017)]을 참조한다).

[0243] 인슐린 유도 단백질 2로도 알려진 인슐린 유도 유전자 2[Insulin Induced Gene 2, INSIG2]는 아동의 지질 합성 및 비만의 피드백 조절과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Kaulfers et al. PLoS One 10(1):e0116340 (2015)]을 참조한다).

[0244] HIRS-1로도 알려진 인슐린 수용체 기질 1[Insulin Receptor Substrate 1, IRS1]은 비만, II형 당뇨병, 및 인슐린 저항성에 대한 민감성과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Clausen et al. Lancet. 346(8972):397-402 (1995)]을 참조한다).

[0245] Pp160, CHNG9, PY160, 및 Py160으로도 알려진 인슐린 수용체 기질 4[Insulin Receptor Substrate 4, IRS4]는 비만, 고혈당증, 및 인슐린 저항성과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Sadagurski et al. Mol. Metab. 23;3(1):55-63 (2013)]을 참조한다).

[0246] Islet-1 및 Isl-1로도 알려진 인슐린 유전자 인핸서 단백질[Insulin Gene Enhancer Protein, ISL1]은 전사 인자의 LIM/호메오도메인 계열의 구성원이고, 이 유전자의 돌연변이는 특히 성숙기-발병 당뇨병과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Tanizawa Y et al. Diabetes (1994)]을 참조한다).

[0247] AUTSX3, MRXS13, MRX16, RTS, 및 RTT로도 알려진 메틸-CpG 결합 단백질 2[Methyl-CpG Binding Protein 2, MeCP2]는 진행성 신경학적 발달 장애인 레트(Rett) 증후군 발병과 관련된 핵 단백질을 암호화한다. 문헌[Amir, R.E. et al. Nat Genet 23(2):185-8 (1999)].

[0248] CD304 및 BDCA4로도 알려진 뉴로필린 1(Neuropilin 1, NRP1)은 세포 이동을 조절하는 신호전달 경로에 관여하는 두 개의 뉴로필린 중 하나를 암호화한다. NRP1은 대뇌 동맥병증, 상염색체 우성 및 신경종과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Soker, S. et al Cell 92(6):735-745]을 참조한다).

[0249] NPN2, NP2, 및 PRO2714로도 알려진 뉴로필린 2(Neuropilin 2, NRP2)는 심혈관 발달, 축삭 안내 및 종양 형성에서 역할을 할 수 있다. (예를 들어, 문헌[Chen, H. et al. Neuron 19(3):547-549 (1997)]을 참조한다).

[0250] FTM, PPP1R134, CORS3, MKS5, JBTS7 및 KIAA1005로도 알려진 RPGRIP1L 유사[RPGRIP1L Like, RPGRIP1L]는 네프로시스틴-4와 상호 작용하는 것으로 밝혀졌다. 이 유전자의 결함은 주버트 증후군 7형 및 멕켈 증후군 5형과 관련이 있다(문헌[Nagase, T et al DNA Res 6(1):63-70 (1999)]).

[0251] NOV 및 PLXN1로도 알려진 플렉신 A1(Plexin A1, PLXNA1)은 유전성 선천성 안면 마비 및 콩팥황폐증 4와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Maestrini, E. et al. Proc Natl Acad Sci USA 93(2):674-678 (1996)]을 참조한다).

[0252] OCT, KIAA0463, 및 FLJ11751로도 알려진 플렉신 A2(Plexin A2, PLXNA2)는 세마포린-3A 및 세마포린-3B로부터 신호 전달과 관련이 있는 것으로 여겨지는 플렉신-A 계열 구성원이다. (예를 들어, 문헌[Coric, V. et al. Depress Anxiety 27(5):417-425 (2010)]을 참조한다).

[0253] XAP-6으로도 알려진 플렉신 A3(Plexin A3, PLXNA3)은 세포골격 리모델링 및 아폽토시스에 관여한다. 이 유전자는 발달 중인 신경계에서 축삭 경로 찾기에서 중요한 것으로 나타났고 종양 진행과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Maestrini, L. et al. Proc Natl Acad Sci USA 93(2):674-678 (1996)]을 참조한다).

[0254] FAYV2820, KIAA1550 및 PRO34003으로도 알려진 플렉신 A4(Plexin A4, PLXNA4)는 특히 세마포린-3A 및 세마포린-3B를 포함한 다양한 신호 전달 경로와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Imboden, M. J Allergy Clin Immunol 129(5):1218-1228 (2012)]을 참조한다).

[0255] BTB/POZ 도메인-함유 단백질 KCTD15로도 알려진 칼륨 채널 사량체화 도메인 함유 15[Potassium Channel Tetramerization Domain Containing 15, KCTD15]는 아동의 체질량 지수 및 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Zhao et al. Obesity 17(12):2254-7 (2009)]을 참조한다).

[0256] ARMS, KIAA1250, 및 SINO로도 알려진 키네이스 D 상호 작용 기질 220[Kinase D Interacting Substrate 220, KIDINS220]은 경련성 하반신 마비, 지적 장애, 안진 및 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Josifova et al. Hum. Mol. Genet. 25(11):2158-2167 (2016)]을 참조한다).

[0257] GPR24로도 알려진 멜라닌 농축 호르몬 수용체 1[Melanin Concentrating Hormone Receptor 1, MCHR1]은 음식 섭취량 및 체중 조절과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Marsh et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 5;99(5):3240-5 (2002)]을 참조한다).

[0258] PMSR로도 알려진 메싸이오닌 설폭사이드 리덕테이스 A(Methionine Sulfoxide Reductase A, MSRA)는 아동의 여러 비만 관련 특성과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Albuquerque et al. J. Hum. Genet. 59(6):307-13 (2014)]을 참조한다).

[0259] PWCR로도 알려진, MAGE 계열 구성원인 넥딘(Necdin, NDN)은 프라더 윌리(Prader-Willi) 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Jay et al. Nat. Genet. 17(3):357-61 (1997)]을 참조한다).

[0260] 뉴트라트랙틴, IGLON4, DMML2433, KILON, 및 Ntra로도 알려진 신경 성장 조절인자 1[Neuronal Growth Regulator 1 NEGR1]은 체질량 지수와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Zhao et al. Obesity. 17(12):2254-7 (2009)]을 참조한다).

[0261] KIAA1366으로도 알려진 뉴롤리진 2(Neuroligin 2, NLGN2)는 불안, 자폐증, 지적 장애, 과식증 및 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Am. J. Med. Genet. A. 173(1):213-216 (2017)]을 참조한다).

[0262] PYY4로도 알려진 뉴로펩타이드 Y(Neuropeptide Y, NPY)는 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[van Rossum et al. Int. J. Obes. 30(10):1522-8 (2006)]을 참조한다).

[0263] SHP1로도 알려진 핵 수용체 서브패밀리 0 그룹 B 구성원 2[Nuclear Receptor Subfamily 0 Group B Member 2, NROB2]는 경증 및 조기-발병 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Nishigori et al. PNAS. 16;98(2):575-80 (2001)]을 참조한다).

[0264] Trk-B로도 알려진 신경영양성 수용체 타이로신 키네이스 2[Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2, NTRK2]는 중증 비만 및 발달 지연(예를 들어, NTRK2 결핍 비만)과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Yeo et al. Nat. Neurosci. 7(11):1187-9 (2004)]을 참조한다).

[0265] MOR1, MOP, LMOR, OPRM, 및 HMOP로도 알려진 오피오이드 수용체 뮤 1[Opioid Receptor Mu 1, OPRM1]은 대사 및 MC4R 경로와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Olszewski et al. Neuroreport 12(8):1727-1730 (2001)]을 참조한다).

[0266] 켄드린 및 PCNT2로도 알려진 페리센트린(Pericentrin, PCNT)은 마제브스키(Majewski) 골이형성 원시 왜소증 II형과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Rauch et al. Science. 8;319(5864):816-9 (20008)]을 참조한다).

[0267] WDR11, Ndrp, DCAF14, BRWD2로도 알려진 플렉스트린 상동성 도메인 상호 작용 단백질[Pleckstrin Homology Domain Interacting Protein, PHIP]. (예를 들어, 문헌[Webster et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2(6):a001172 (2016)]을 참조한다).

[0268] NEC2로도 알려진 전구단백질 전환효소 서브틸리신/케신 2형[Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 2, PCSK2]은 포도당 항상성, 음식 섭취량, 궁극적으로 체질량과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Anini et al. Int. J. Obes. 34(11):1599-607 (2010)]을 참조한다).

[0269] BFLS 및 BORJ로도 알려진 PHD 집게 단백질 6[PHD Finger Protein 6, PHF6]은 중등도 내지 중증의 정신 지체, 간질, 성선저하증, 대사저하증, 현저한 여성형 유방을 동반한 비만, 얼굴 피하 조직 부종, 좁은 안검열 및 크지만 변형되지 않은 귀를 특징으로 하는 증후군인 보제슨-포르스만-레만(Börjeson-Forssman-Lehman) 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Lower et al. Nat. Genet. 32(4):661-5 (2002)]을 참조한다).

[0270] MCH 및 PpMCH로도 알려진 전구-멜라닌 농축 호르몬[Pro-Melanin Concentrating Hormone, PMCH]은 음식 섭취량 및 체중 조절과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Shimada et al. Nature. 396(6712):670-4 (1998)]을 참조한

다).

[0271] NR1C3, PPARG1, PPARG2, CIMT1, 및 GLM1로도 알려진 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 감마[Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma, PPARG]는 아동 및 청소년의 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Ochoa et al. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 28 Suppl 3:S37-41 (2004)]을 참조한다).

[0272] 펩타이드 타이로신 타이로신으로도 알려진 펩타이드 YY(Peptide YY, PYY)는 음식 섭취량 및 비만 조절과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Ahituv et al. Hum. Mol. Genet. 1;15(3):387-91 (2006)]을 참조한다).

[0273] SDCN으로도 알려진 신데칸 3(Syndecan 3, SDC3)은 에너지 균형, 비만, 체질량 지수 및 LHDL 콜레스테롤과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Chang et al. Int. J. Endocrinol. 30;2018:9282598 (2018)]을 참조한다).

[0274] LZTR2로도 알려진 SEC16 상동체 B, 소포체 배출 인자[SEC16 Homolog B, Endoplasmic Reticulum Export Factor, SEC16B]는 체질량 지수와 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Felix et al. Hum. Mol. Genet. 15;25(2):389-403 (2016)]을 참조한다).

[0275] BMIQ11로도 알려진 용질 담체 계열 6 구성원 14[Solute Carrier Family 6 Member 14, SLC6A14]는 체질량 지수 및 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Suviolahti et al. J. Clin. Invest. 112(11):1762-72 (2003)]을 참조한다).

[0276] PWCR로도 알려진 작은 핵 리보핵단백질 폴리펩타이드 N[Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N, SNRPN]은 프라더 윌리 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Kuslich et al. Am. J. Hum. Genet. 64(1):70-6 (1999)]을 참조한다).

[0277] ERBA2 및 PRTH로도 알려진 갑상선 호르몬 수용체 베타[Thyroid Hormone Receptor Beta, THRB]는 음식 섭취량 및 체중 조절과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Amorim et al. J. Endocrinol. 203(2):291-9 (2009)]을 참조한다).

[0278] PPP1R159, TRP-5, HTRP5로도 알려진 일시적 수용체 전위 양이온 채널 서브패밀리 C 구성원 5[Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily C Member 5, TRPC5]. (예를 들어, 문헌[Sossey-Alaoui, K et al. Genomics 60(3):330-3340 (1999)]을 참조한다).

[0279] LncND로도 알려진 막관통 단백질 18[Transmembrane Protein 18, TMEM18]은 체질량 지수 및 체중 조절과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Willer et al. Nat. Genet. 41(1):25-34 (2009)]을 참조한다).

[0280] MKS3로도 알려진 막관통 단백질 67[Transmembrane Protein 67, TMEM67]은 바르데-비들 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Leitch et al. Nat. Genet. 40(4):443-8 (2008)]을 참조한다).

[0281] NIBP라고도 알려진 이동 단백질 입자 복합체 9[Trafficking Protein Particle Complex 9, TRAPPC9]는 정신 지체, 상염색체 열성 13과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Marangi et al. Eur. J. Hum. Genet. 21(2):229-32 (2013)]을 참조한다).

[0282] 써모제닌, SLC25A7, 및 UCP로도 알려진 비결합 단백질 1[Uncoupling Protein 1, UCP1]은 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Ramos et al. BMC Med. Genet. 7;13:101 (2012)]을 참조한다).

[0283] SLC25A9로도 알려진 비결합 단백질 3[Uncoupling Protein 3, UCP3]은 대사 연료 분할 및 비만과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Argyropoulos et al. J. Clin. Invest. 1;102(7):1345-51 (1998)]을 참조한다).

[0284] CHS1 및 COH1로도 알려진 액포 단백질 분류 13 상동체 B[Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog B, VPS13B]는 정신 지체, 출생 후 소두증, 안면 기형, 망막 색소변성, 근시 및 간헐적 호중구 감소증을 특징으로 하는, 임상 소견[manifestation]에서 가변성이 있는 상염색체 열성 장애인 코헨(Cohen) 증후군과 관련이 있다. (예를 들어, 문헌[Seifert et al. J. Med. Genet. 43(5):e22 (2006)]을 참조한다).

[0285] 일 구현예에서, MC4R 경로 효능작용성 유전자는 POMC, PCSK1, LEPR, LEP, SDCCAG8, SH2B1, CPE, ALMS1, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS6, BBS7, BBS8, BBS9, BBS10, BBS12, BBS18, BBS20, GNAS, MC3R, NHLH2, SIM1, BDNF, NTRK2, MAGEL2, 또는 16p11.2 결실을 포함한다. 일 구현예에서, 대상은 POMC, PCSK1, LEPR, LEP, SDCCAG8, SH2B1, CPE, ALMS1, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS6, BBS7, BBS8, BBS9, BBS10, BBS12, BBS18, BBS20, GNAS, MC3R, NHLH2, SIM1, BDNF, NTRK2, 및 MAGEL2, 또는 16p11.2 결실에서 선택되는 유전자에서 유전적 돌연변이 또는 유전적 변이체를 갖지 않는다.

[0286] **비만**

[0287] 본 개시는 비만, 예를 들어 비유전적 비만을 앓는 대상을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 비만은 시상하부 비만이다. 일 구현예에서, 비만은 MC4R 경로 효능작용성 유전자와 관련된 질환, 장애, 또는 병태에 기인한다. 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 MC4R 경로 효능작용성 유전자에서 돌연변이(예를 들어, 치환 돌연변이, 결실 돌연변이 또는 다형성)를 특징으로 한다. 구현예에서, 방법은 대상에게 본원에 기재된 MC4R 효능제 또는 조성물, 예를 들어, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, 또는 XII 중 어느 하나의 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, MC4R 효능제는 세트멜라노타이드[즉, Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 140)]이다.

[0288] 시상하부 비만

[0289] 시상하부 비만[hypothalamic obesity, HO]은 시상하부에 대한 신체적 또는 유전적 손상에 의해 야기된 비만의 일 형태로, 증상, 예컨대 조절할 수 없는 배고픔, 급격한 및/또는 과도한 체중 증가, 및 낮은 대사율을 초래한다. 시상하부는 주로 체중, 배고픔 및 에너지 항상성의 조절에 관여하는 중요한 멜라노코틴 수용체로 식별된 MC4 수용체[MC4R]를 통한 신호전달을 통해 음식 섭취 욕구 및 에너지 소비를 제어하는 대사 정보를 통합하여 에너지 균형 및 체중을 조절하는 역할을 한다(문헌[Holland 2019]). 최근에, HO를 앓는 환자의 MRI 소견[finding]은 궁상핵 및 시상하부 뇌실곁핵에 각각 위치하는 MC4 수용체 및 POMC 뉴런을 함유하는 시상하부의 해부학적 교란을 나타내었다.

[0290] 궁상핵, 뇌실곁핵, 배내측핵 및 배측 시상하부 영역에 대한 손상은 가장 일반적으로 말초 에너지 소비 및 포만감 둘 모두의 조절 장애[impairment]를 초래한다(문헌[Abuzzahab 2019]). 이 MC4R 경로의 장애는 일반적인 생활방식의 변화 또는 현재의 항비만 약물요법에 반응하지 않는 고도의 갑작스럽고 중증이고 지속적인 체중 증가를 초래할 수 있다(문헌[Sterkenburg 2015]). HO를 앓는 환자의 대략 50%는 또한 기아의 현저한 증가를 나타낸다. MC4 경로에 대한 장애에 기인할 수 있는 다른 질환 실체와의 주요 차이는 HO의 경우, 장애는 구조적 손상으로 인한 것인 반면, 다른 질환에서는 유전적 장애로 인한 것이라는 점이다. 여러 유전적 변이체는 MC4 경로를 통한 신호전달 감소, a-MSH의 감소 및 그에 따른 과식증 및 비만과 관련이 있다.

[0291] 종양(예를 들어, 두개인두종, 신경교종, 뇌하수체 선종, 과오종), 및/또는 종양을 치료하기 위해 사용되는 수술 또는 방사선 요법(문헌[Hochberg 2010])에 더하여, 외상[injury]의 다른 훨씬 드문 원인은 시상하부 또는 외상[trauma]을 수반하는 염증성 병태를 포함한다. 두개인두종은 HO의 발달과 관련된 가장 흔한 종양을 대표하고, 소아 두개내 종양의 5% 내지 15%를 차지한다(문헌[Muller 2022]). 두개인두종의 새로운 증례에서 이봉 연령 분포가 관찰되었으며, 4 내지 14세 소아에서 제1 피크가 나타나고 40세 초과의 성인에서 제2 피크가 나타났다(문헌[Ostrom 2021]).

[0292] 이 병태의 다른 원인은 뇌의 부종, 두부 외상, 뇌 수술 또는 특정 유전적 돌연변이의 존재를 포함한다. LEP, LEPR, POMC, MC4R 및 CART 유전자의 유전적 돌연변이도 이 질환을 초래할 수 있다(예를 들어, 문헌[Kim et al. Ann Pediatr Endocrinol Metab (2013) 18(4): 161-167]을 참조한다). 시상하부 비만은 또한 감소된 α-MSH 수치와 관련이 있다(예를 들어, 문헌[Roth et al. Metabol Clin Exper (2010) 59:186-194]을 참조한다).

[0293] 시상하부 비만은 일반 비만과 상이한 별개의 질환(예를 들어, 유전적 비만 또는 다른 비유전적 비만 또는 증후군성 질환)이다. 예를 들어, HO는 α-MSH 호르몬의 감소를 초래하는 MC4R 경로에서의 유전적으로 유도된 장애와는 대조적으로 후천적 외상의 결과인 경우가 가장 많다. 또한, HO를 앓거나, 앓는 것으로 식별된 대상은 일반적인 비만(예를 들어, 유전적 비만 또는 다른 비유전적 비만 또는 증후군성 질환)을 앓는 대상에 비해 임상적 표현형에서 큰 변화, 예컨대 급격한 체중 증가, 배고픔 증가, 및 외상 시점에서의 에너지 감소를 나타낼 수 있다. 또한, HO를 앓거나, 앓는 것으로 식별된 대상은 종종 일부 유전적 비만을 빈번하게 특징짓는 이차 또는 추가 질환 소견을 나타내지 않는다.

[0294] 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 약 4 내지 약 10 fmol/mL이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 약 4 내지 약 9, 4 내지 약 8, 4 내지 약 7, 4 내지 약 6, 또는 4 내지 약 5 fmol/mL이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 약 4 내지 약 9 fmol/mL이다. 일 구현예에서,

대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 약 4 내지 약 8 fmol/mL이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 약 4 내지 약 7 fmol/mL이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 약 4 내지 약 6 fmol/mL이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 약 4 내지 약 5 fmol/mL이다.

[0295] 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 10 fmol/mL 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 9, 8, 7, 6, 5 또는 4 fmol/mL 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 9 fmol/mL 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 8 fmol/mL 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 7 fmol/mL 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 6 fmol/mL 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 5 fmol/mL 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 4 fmol/mL 미만이다.

[0296] 일 구현예에서, 대상은 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓되, 공복 말초 α-MSH는 건강한 비-비만 대상의 약 15 내지 약 30 fmol/mL의 공복 말초 α-MSH에 비해 4 fmol/mL 미만이다.

[0297] 일 구현예에서, 대상은 생활방식 변형(예를 들어, 식이 또는 운동 변경)에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 식이의 변형에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 칼로리 제한에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 음식 섭취량 감소에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 신체 운동 증가, 예를 들어, 운동 동안 달성된 증가된 칼로리 소비에 반응하지 않는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓는다.

[0298] 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수와 통계적으로, 예를 들어, 측정의 표준 오차 내에서 동일하다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균은 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균과 통계적으로, 예를 들어, 측정의 표준 오차 내에서 동일하다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 임상적으로 유의미하지 않고, 예를 들어 2점 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균은 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 임상적으로 유의미하지 않고, 예를 들어 2점 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 IWQOL 또는 IQWOL-Lite 점수 변화는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 IWQOL 또는 IQWOL-Lite 점수에 비해 임상적으로 유의미하지 않다.

[0299] 일 구현예에서, 대상은 과식증의 존재하에 휴식기 에너지 소비량의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 존재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 증가는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 임상적으로 유의미하고, 예를 들어 2점 초과이다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 존재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하

부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균의 증가는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 임상적으로 유의미하고, 예를 들어 2점 초과이다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 존재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 IWQOL 또는 IQWOL-Lite 점수 감소는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 IWQOL 또는 IQWOL-Lite 점수에 비해 임상적으로 유의미하다.

[0300] 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량의 감소 및 신체 활동의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소 및 신체 활동의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수와 통계적으로, 예를 들어, 측정의 표준 오차 내에서 동일하다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소 및 신체 활동의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균은 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균과 통계적으로, 예를 들어, 측정의 표준 오차 내에서 동일하다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소 및 신체 활동의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 임상적으로 유의미하지 않고, 예를 들어 2점 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소 및 신체 활동의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균은 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 임상적으로 유의미하지 않고, 예를 들어 2점 미만이다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 부재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소 및 신체 활동의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 IWQOL 또는 IQWOL-Lite 점수 변화는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 IWQOL 또는 IQWOL-Lite 점수에 비해 임상적으로 유의미하지 않다.

[0301] 일 구현예에서, 대상은 과식증의 존재하에 휴식기 에너지 소비량의 감소 및 신체 활동의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 존재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소 및 신체 활동의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 증가는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 임상적으로 유의미하고, 예를 들어 2점 초과이다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 존재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소 및 신체 활동의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균의 증가는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 임상적으로 유의미하고, 예를 들어 2점 초과이다. 일 구현예에서, 대상은 과식증의 존재하에 휴식기 에너지 소비량[REE]의 감소 및 신체 활동의 감소를 특징으로 하는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓되, 대상의 IWQOL 또는 IQWOL-Lite 점수 감소는 대상의 시상하부 비만 발달 전 대상의 IWQOL 또는 IQWOL-Lite 점수에 비해 임상적으로 유의미하다.

[0302] 일 구현예에서, 대상은 비만 수술에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 특히 위 우회술, 위 밴드술, 위 소매술, 십이지장 전환술, 위 풍선술, 및 장내 방어벽술을 포함하는 비만 수술 절차에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 위 우회술에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 위 밴드술에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 위 소매술에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 십이지장 전환술에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 위 풍선술에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 장내 방어벽술에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다.

[0303] 일 구현예에서, 대상은 약리학적 요법, 예를 들어, 교감신경흥분제, 소마토스타틴 유사체, 글루카곤-유사 펩타이드[glucagon-like peptide, GLP-1]의 유사체, 메트포르민, 메트포르민 및 페노피브레이트의 병용, 메트포르민 및 디아족사이드의 병용, 중추 신경계[central nervous system, CNS] 자극제, 및 멜라토닌을 이용한 요법에 반응하지 않는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 교감신경흥분제를 포함하는 약리학적 요법에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 소마토스타틴 유사체를 포함하는 약리학적 요법에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 글루카곤-유사 펩타이드[GLP-1]의 유사체를 포함하는 약리학적 요법에 반응하지 않는 비만, 예를 들어, 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 메트포르민을 포함하는 약리학적 요법에 반응하지 않는 비만,

예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 메트포르민 및 페노피브레이트의 병용을 포함하는 약리학적 요법에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 메트포르민 및 디아족사이드의 병용을 포함하는 약리학적 요법에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 중추 신경계[CNS] 자극제를 포함하는 약리학적 요법에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다. 일 구현예에서, 대상은 멜라토닌을 포함하는 약리학적 요법에 반응하지 않는 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 앓는다.

[0304] 본원에 기재된 MC4R 효능제 또는 조성물, 예를 들어, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX. X, XI, 또는 XII 중 어느 하나의 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여에 의해 치료될 수 있는 추가적인 질환, 장애 또는 병태는 5p3 미세중복 증후군, 엔젤만(Angelman) 증후군, 처들리 로리(Chudley Lowry) 증후군, 코넬리아드랑게(Cornelia de Lange) 증후군, 라론(Laron) 증후군, 클리프스트라(Kleefstra) 증후군/9q34.3, 카메라-마루고-코헨(Camera-Marugo-Cohen) 증후군, 클라크(Clark) 및 바라이서(Baraitser) XLMR 증후군, 디죠지(DiGeorge) 증후군, 구개심장안면 증후군, 뿔줄기 기형 안면 증후군, 22q11.2 결실 증후군, 시상하부 기능 장애를 동반한 급속 발병 비만[rapid onset obesity with hypothalamic dysfunction, ROHHAD], 시상하부 기능 장애, 호흡 저하, 자율신경 조절장애 및 신경관 종양을 동반한 급속 발병 비만[rapid onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, autonomic dysregulation and neural crest tumor, ROHHAD NET], 샤시(Shashi) XLMR 증후군, 정신 지체, 간질 발작, 성선저하증 및 생식기능저하증, 소두증, 비만(MEHMO) 증후군, 눈 및 피부 이상을 동반한 하악골전돌증[mandibular prognathism with eye and skin anomali, MOMES] 증후군 및 MOMO 증후군을 포함한다. MC4R 효능제, 예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제의 투여에 의해 치료될 수 있는 추가적인 질환, 장애 또는 병태는 문헌[Kaur et al (2017) Obesity Reviews 18:603-634]에 요약된 것들을 포함한다.

[0305] **결과**

[0306] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은, 예를 들어, 대조군에 비해 체중(예를 들어, 체중) 감소, 배고픔 수치 감소, 에너지 소비(예를 들어, 휴식기 에너지 소비량)의 검출 가능한 감소 없음, 에너지 소비(예를 들어, 휴식기 에너지 소비량) 증가, 일일/주간/월간 음식 섭취량 감소, 허리 둘레 감소, 혈압의 검출 가능한 증가 없음, 또는 대상의 혈압 감소를 포함하는 하나 이상의 결과를 초래한다.

[0307] 구현예에서, 대조군은 MC4R 효능제(와 병용한 치료제)의 투여 전의 대상의 매개변수의 측정값이다. 구현예에서, 대조군은 미리 측정된 값, 예를 들어, 대상과 같은 연령 및 성별의 평균 비만인 집단 내의 매개변수 값, 또는 이전 시점(예를 들어, 의사, 의료 시설 또는 실험실에 이전 방문 시)에서 대상에서 측정된 매개변수 값이다.

[0308] 구현예에서, MC4R 효능제로 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 대상에서 결과(예를 들어, 주어진 매개변수의 감소, 증가, 검출 가능한 감소 없음 또는 검출 가능한 증가 없음)가 측정된다. 다른 구현예에서, 치료 과정 동안 일정 기간에 걸쳐(예를 들어, 1-2주, 2-4주, 4-6주, 6-8주, 8-12주, 또는 12-16주의 기간에 걸쳐) 대상에서 결과(예를 들어, 주어진 매개변수의 감소, 증가, 검출 가능한 감소 없음 또는 검출 가능한 증가 없음)가 측정된다.

[0309] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대조군(치료 전의 대상의 체중 또는 미리 측정된 값, 예를 들어, 치료적 중재를 받지 않은 대상과 같은 연령 및 성별의 비만인 집단의 평균 체중, 또는 이전 측정 시, 예를 들어, 이전 방문 시 대상의 체중)에 비해 대상에서 체중(예를 들어, 체중) 감소를 초래한다. 구현예에서, 치료 1주 후에 약 1 kg 내지 3 kg, 치료 2주 후에 약 1 kg 내지 6 kg, 치료 4주 후에 약 2 kg 내지 12 kg, 치료 8주 후에 약 4 kg 내지 24 kg, 또는 치료 16주 후에 약 8 kg 내지 48 kg이 감소한다. 구현예에서, 예를 들어 1-2주 이상 치료, 2-4주 이상 치료, 4-8주 이상 치료, 8-16주 이상 치료, 또는 16-32주 이상의 치료 기간에 걸쳐 약 1-2 kg/주, 예를 들어 약 2 kg/주의 비율로 감소한다.

[0310] 체중, 예를 들어, 체중의 측정은 당업계의 표준 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0311] 구현예에서, 체중 감소는 대조군에 비한 대상의 체중, 예를 들어 체중의 백분율 변화(예를 들어, 치료 전 대상의 체중, 예를 들어 체중 또는 미리 측정된 값의 백분율 변화, 예를 들어, 치료적 중재를 받지 않은 대상과 같은 성별 및 성별의 비만인 집단의 평균 체중에서의 백분율 변화, 또는 이전 측정 시, 예를 들어, 이전 방문 시 대상의 체중에서의 백분율 변화)를 특징으로 한다.

[0312] 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 체중 감소를 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호

140)의 투여 시 1%를 초과하는 체중 감소를 경험할 수 있다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 30%, 35%, 40%, 이상의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 2% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 3% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 4% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 5% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 6% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 7% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 8% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 9% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 10% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 12.5% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 15% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 17.5% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 20% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 22.5% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 25% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 30% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 35% 초과의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 40% 초과의 체중 감소를 경험한다.

[0313] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 40% 초과의 체중 감소를 경험한다.

[0314] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 40%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 35%, 1% 내지 약 30%, 1% 내지 약 25%, 1% 내지 약 22.5%, 1% 내지 약 20%, 1% 내지 약 17.5%, 1% 내지 약 15%, 1% 내지 약 12.5%, 1% 내지 약 10%, 1% 내지 약 9%, 1% 내지 약 8%, 1% 내지 약 7%, 1% 내지 약 6%, 1% 내지 약 5%, 1% 내지 약 4%, 1% 내지 약 3%의, 또는 1% 내지 약 2%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 35%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 30%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 25%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 22.5%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 20%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 17.5%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비

해 약 1% 내지 약 15%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 12.5%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 10%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 9%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 8%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 7%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 6%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 5%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 4%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 3%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 1% 내지 약 2%의 체중 감소를 경험한다.

[0315] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 40%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 35%, 5% 내지 약 30%, 5% 내지 약 25%, 5% 내지 약 22.5%, 5% 내지 약 20%, 5% 내지 약 17.5%, 5% 내지 약 15%, 5% 내지 약 12.5%, 5% 내지 약 10%, 5% 내지 약 9%, 5% 내지 약 8%, 5% 내지 약 7%의, 또는 약 5% 내지 약 6%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 35%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 30%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 25%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 22.5%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 20%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 17.5%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 15%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 12.5%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 10%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 9%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 8%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 7%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 5% 내지 약 6%의 체중 감소를 경험한다.

[0316] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 10% 내지 약 40%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 10% 내지 약 35%, 10% 내지 약 30%, 10% 내지 약 25%, 10% 내지 약 22.5%, 10% 내지 약 20%, 10% 내지 약 17.5%, 10% 내지 약 15%의, 또는 약 10% 내지 약 12.5%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 10% 내지 약 35%의

체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 10% 내지 약 30%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 10% 내지 약 25%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 10% 내지 약 22.5%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 10% 내지 약 20%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 10% 내지 약 17.5%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 10% 내지 약 15%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 10% 내지 약 12.5%의 체중 감소를 경험한다.

[0317] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 20% 내지 40%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 20% 내지 약 35%, 20% 내지 약 30%, 20% 내지 25%의, 또는 약 20% 내지 약 22.5%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 20% 내지 35%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 20% 내지 30%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 20% 내지 25%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 20% 내지 22.5%의 체중 감소를 경험한다.

[0318] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 20% 내지 40%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 20% 내지 약 39%, 20% 내지 약 38%, 20% 내지 약 37%, 20% 내지 약 36%, 20% 내지 약 35%, 20% 내지 약 34%, 20% 내지 약 33%, 20% 내지 약 32%, 20% 내지 약 31%, 20% 약 30%, 20% 내지 29%, 20% 내지 약 28%, 20% 내지 약 27%, 20% 내지 약 26%, 20% 내지 약 25%, 20% 내지 약 24%, 20% 내지 약 23%, 20% 내지 약 22%의, 또는 약 20% 내지 약 21%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 39%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 38%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 37%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 36%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 35%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 34%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 33%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 32%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 31%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 30%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 29%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 28%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를

들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 27%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 26%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 25%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 24%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 23%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 22%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대조군의 체중에 비해 약 20% 내지 약 21%의 체중 감소를 경험한다.

[0319] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 40%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 35%의 체중 감소를 경험한다.

[0320] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 40%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 39%, 30% 내지 약 38%, 30% 내지 약 37%, 30% 내지 약 36%, 30% 내지 약 35%, 30% 내지 약 34%, 30% 내지 약 33%, 30% 내지 약 32%의, 또는 약 30% 내지 약 31%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 39%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 38%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 37%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 36%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 35%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 34%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 33%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 32%의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 약 30% 내지 약 31%의 체중 감소를 경험한다.

[0321] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 40% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 35%, 30%, 25%, 22.5%, 20%, 17.5%, 15%, 12.5%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 35% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 30% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 25% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 22.5% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 20% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 17.5% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 15% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대

상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 12.5% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 10% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 9% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 8% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 7% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 6% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 5% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 4% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 3% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 2% 미만의 체중 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 체중에 비해 1% 미만의 체중 감소를 경험한다.

[0322] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대조군(치료 전의 대상의 체질량 지수[BMI] 또는 미리 측정된 값, 예를 들어, 치료적 중재를 받지 않은 대상과 같은 연령 및 성별의 비만인 집단의 평균 BMI, 또는 이전 측정 시, 예를 들어, 이전 방문 시 대상의 BMI)에 비해 대상에서 kg/m^2로 측정된 체질량 지수가 감소된다.

[0323] 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 BMI 감소를 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 1% 초과의 BMI 감소를 경험할 수 있다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20% 이상 초과의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 2% 초과의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 5% 초과의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 7.5% 초과의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 10% 초과의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 15% 초과의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 18% 초과의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 19% 초과의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 20% 초과의 BMI 감소를 경험한다.

[0324] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 1% 내지 약 20%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 1% 내지 약 19%, 1% 내지 약 18%, 1% 내지 약 17%, 1% 내지 약 16%, 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 12.5%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 7.5%, 약 1% 내지 약 5%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 1% 내지 약 15%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 1% 내지 약 10%의 BMI 감소를 경험한다.

[0325] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 5% 내지 약 20%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 5% 내지 약

19%, 5% 내지 약 18%, 5% 내지 약 17%, 5% 내지 약 16%, 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 12.5%, 약 5% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 7.5%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 5% 내지 약 15%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 5% 내지 약 10%의 BMI 감소를 경험한다.

[0326] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 20%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 19%, 10% 내지 약 18%, 10% 내지 약 17%, 10% 내지 약 16%, 10% 내지 약 14%, 10% 내지 약 13%, 10% 내지 약 12%, 또는 10% 내지 11%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 19%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 18%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 17%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 16%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 15%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 14%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 13%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 12%의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 약 10% 내지 약 11%의 BMI 감소를 경험한다.

[0327] 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 BMI 감소를 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 MC4R 효능제의 투여 시 20% 미만의 BMI 감소를 경험할 수 있다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 17.5%, 15%, 12.5%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2.5%, 2%, 1.5% 이하 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 17.5% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 15% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 12.5% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 10% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 9% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 8% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 7% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 6% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 5% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 4% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 3% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 2% 미만의 BMI 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI에 비해 1% 미만의 BMI 감소를 경험한다.

[0328] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대조군의 BMI 표준점수(예를 들어, 치료 전의 대상의 BMI 표준점수 또는 미리 측정된 값, 예를 들어, 치료적 중재를 받지 않은 대상과 같은 연령 및/또는 성별의 비만인 집단의 평균 BMI 표준점수, 또는 이전 측정, 예를 들어, 이전 측정에서의 대상의 BMI 표준점수)에 비해 대상에서 BMI 표준점수의 감소를 초래하되, 표준점수는 유사한 연령 및 성별의 참조 집단에서의 표준 편차(예를 들어, 평균 BMI가 25이고 표준 편차가 1.5인 참조 집단의 표준점수)에서 계산된다.

[0329] 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 BMI 표준점수 감소를 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해, MC4R 효능제의 투여 시 0.1의 BMI 표준점수 감소를 경험할 수 있다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 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, 2.25, 2.5, 2.75, 3 이상 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.2 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.3 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.4 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.5 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.6 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.7 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.8 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.9 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.1 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.2 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.3 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.4 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.5 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.6 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.7 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.8 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.9 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 2 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 2.25 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 2.5 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 2.75 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 3 초과의 BMI 표준점수 감소를 경험한다.

[0330] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 3의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 2.75, 0.1 내지 약 2.5, 0.1 내지 약 02.25, 0.1 내지 약 2, 0.1 내지 약 1.9, 0.1 내지 약 1.8, 0.1 내지 약 1.7, 0.1 내지 약 1.6, 0.1 내지 약 1.5, 0.1 내지 약 1.4, 0.1 내지 약 1.3, 0.1 내지 약 1.2, 0.1 내지 약 1.1, 0.1 내지 약 1, 0.1 내지 약 0.9, 0.1 내지 약 0.8, 0.1 내지 약 0.7, 0.1 내지 약 0.6, 0.1 내지 약 0.5, 0.1 내지 약 0.4, 0.1 내지 약 0.3의, 또는 0.1 내지 약 0.2의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 2.75의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 2.5의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 2.25의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 2의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 1.9의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 1.8의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 1.7의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 1.6의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 1.5의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 1.4의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 1.3의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 1.2의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 1.1의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 1의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 0.9의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 0.8의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 0.7의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 0.6의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 0.5의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 0.4의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 0.3의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 0.1 내지 약 0.2의 BMI 표준점수 감소를 경험한다.

[0331] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 3의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에

비해 약 1 내지 약 2.75, 1 내지 약 2.5, 1 내지 약 2.25, 1 내지 약 2, 1 내지 약 1.9, 1 내지 약 1.8, 1 내지 약 1.7, 1 내지 약 1.6, 1.5, 1 내지 약 1.4, 1 내지 약 1.3, 1 내지 약 1.2의, 또는 1 내지 약 1.1의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 2.75의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 2.5의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 2.25의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 2의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 1.9의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 1.8의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 1.7의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 1.6의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 1.5의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 1.4의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 1.3의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 1.2의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 1 내지 약 1.1의 BMI 표준점수 감소를 경험한다.

[0332] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 3의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.75, 2 내지 약 2.5의, 또는 약 2 내지 약 2.25의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.75의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.5의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.25의 BMI 표준점수 감소를 경험한다.

[0333] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 3의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.9, 2 내지 약 2.8, 2 내지 약 2.7, 2 내지 약 2.6, 2 내지 약 2.5, 2 내지 약 2.4, 2 내지 약 2.3, 2 내지 약 2.2의, 또는 2 내지 약 2.1의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.9의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.8의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.7의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.6의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.5의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제

(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.4의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.3의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.2의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 약 2 내지 약 2.1의 BMI 표준점수 감소를 경험한다.

[0334] 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 BMI 표준점수 감소를 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 3 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험할 수 있다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 2.9, 2.75, 2.5, 2.25, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 이하 미만의 BMI 표준점수의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 2.9 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 2.75 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 2.25 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 2 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.9 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.8 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.7 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.6 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.5 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.4 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.3 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.2 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1.1 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 1 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.9 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.8 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.7 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.6 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.5 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.4 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.3 미만의 BMI 표준점수 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 0.2 미만의 BMI 표준점수 감

소를 경험한다.

[0335] 구현예에서, 배고픔 수치는 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균을 특징으로 하되, 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균은 대조군(예를 들어, 치료 전 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균 또는 미리 측정된 값, 예를 들어 치료적 중재를 받지 않은 대상과 같은 연령 및 성별의 비만인 집단의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균의 평균, 또는 이전 측정, 예를 들어 이전 방문에서 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균)과 비교된다.

[0336] 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 MC4R 효능제의 투여 시 0.1 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험할 수 있다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 이상 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.2 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.3 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.4 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.5 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.6 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.7 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.8 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.9 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 1 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 1.2 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 1.4 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 1.6 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 1.8 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 2 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 2.5 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 3 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 3.5 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구

현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 4 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 4.5 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 5 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 5.5 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 6 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 6.5 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 7 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다.

[0337] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 7 초과의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다.

[0338] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 7의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 6.5, 0.1 내지 약 6, 0.1 내지 약 6, 0.1 내지 약 5.5, 0.1 내지 약 5, 0.1 내지 약 4.5, 0.1 내지 약 4, 0.1 내지 약 3.5, 0.1 내지 약 3, 0.1 내지 약 2.5, 0.1 내지 약 2, 0.1 내지 약 1.8, 0.1 내지 약 1.6, 0.1 내지 약 1.4, 0.1 내지 약 1.2, 0.1 내지 약 1, 0.1 내지 약 0.9, 0.1 내지 약 0.8, 0.1 내지 약 0.7, 0.1 내지 약 0.6, 0.1 내지 약 0.5, 0.1 내지 약 0.4, 0.1 내지 약 0.3, 또는 0.1 내지 약 0.2의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 6.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 6의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 5.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 4.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 4의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 3.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 3의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 2.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 2의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일

구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 1.8의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 1.6의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 1.4의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 1.2의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 1의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 0.9의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 0.8의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 0.7의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 0.6의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 0.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 0.4의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 0.3의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 0.1 내지 약 0.2의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다.

[0339] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 7의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해, 약 1 내지 약 6.5, 1 내지 약 6, 1 내지 약 5.5, 1 내지 약 5, 1 내지 약 4.5, 1 내지 약 4, 1 내지 약 3.5, 1 내지 약 3, 1 내지 약 2.5, 1 내지 약 2, 1 내지 약 1.8, 1 내지 약 1.6, 1 내지 약 1.4, 또는 1 내지 약 1.2의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 6.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 6의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 5.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 4.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 4의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔

점수에 비해 약 1 내지 약 3.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 3의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 2.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 2의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 1.8의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 1.6의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 1.4의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 1 내지 약 1.2의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다.

[0340] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 2 내지 약 7의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 약 2 내지 약 6.5, 2 내지 약 6, 2 내지 약 5.5, 2 내지 약 5, 2 내지 약 4.5, 2 내지 약 4, 2 내지 약 3.5, 2 내지 약 3, 또는 2 내지 약 2.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 2 내지 약 6.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 2 내지 약 6의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 2 내지 약 5.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 2 내지 약 5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 2 내지 약 4.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 2 내지 약 4의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 2 내지 약 3.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 2 내지 약 3의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 2 내지 약 2.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다.

[0341] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 3 내지 약 7의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 약 3 내지 약 6.5, 3 내지 약 6, 3 내지 약 5.5, 3 내지 약 5, 3 내지 약 4.5, 3 내지 약 4, 또는 3 내지 약 3.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 3 내지 약 6.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 3 내지 약 6의 일일

최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 3 내지 약 5.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 3 내지 약 5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 3 내지 약 4.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 3 내지 약 4의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 3 내지 약 3.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다.

[0342] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 4 내지 약 7의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 4 내지 약 6.5, 4 내지 약 6, 4 내지 약 5.5, 4 내지 약 5, 또는 4 내지 약 4.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 4 내지 약 6.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 4 내지 약 6의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 4 내지 약 5.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 4 내지 약 5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 4 내지 약 4.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다.

[0343] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 5 내지 약 7의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 5 내지 약 6.5, 5 내지 약 6, 또는 5 내지 약 5.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 5 내지 약 6.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 5 내지 약 6의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 5 내지 약 5.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다.

[0344] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 6 내지 약 7의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수에 비해 약 6 내지 약 6.5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다.

[0345] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 7 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 6.5, 6, 5.5, 5, 4.5, 4, 3.5, 3., 2.5, 2., 1.8, 1.6, 1.4, 1.2, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1 이하 미만의 일일 최대 배고픔 점

수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 6.5 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 6 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 5.5 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 5 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 4.5 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 4 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 3.5 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 3 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 2.5 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 2 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 1.8 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 1.6 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 1.4 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 1.2 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 1 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.9 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.8 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.7 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.6 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.5 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.4 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.3 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.2 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제,

예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 0.1 미만의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 감소를 경험한다.

[0346] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대조군(예를 들어, 치료 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 점수 또는 미리 측정된 값, 예를 들어, 치료적 중재를 받지 않은 대상과 유사한 연령 및 성별의 비만인 집단의 평균 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 점수, 또는 이전 측정 시, 예를 들어, 이전 방문 시 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 점수)에 비해 대상에서 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수가 개선된다.

[0347] 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 5점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40점 이상 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 6점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 7점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 8점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 9점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 10점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 12점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 14점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 16점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 18점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 20점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 25점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 30점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 35점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 40점 초과의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험할 수 있다.

[0348] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 40점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 35점, 5 내지 약 30점, 5 내지 약 25점, 5 내지 약 20점, 5 내지 약 18점, 5 내지 약 16점, 5 내지 약 14점, 5 내지 약 12점, 5 내지 약 10점, 5 내지 약 9점, 5 내지 약 8점, 5 내지 약 7점, 5 내지 약 6점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서,

대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 35점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 30점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 25점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 20점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 18점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 16점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 14점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 12점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 10점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 9점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 8점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 7점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 5 내지 약 6점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다.

[0349] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 10 내지 약 40점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 10 내지 약 35점, 10 내지 약 30점, 10 내지 약 25점, 10 내지 약 20점, 10 내지 약 18점, 10 내지 약 16점, 10 내지 약 14점, 또는 10 내지 약 12점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 10 내지 약 35점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 10 내지 약 30점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 10 내지 약 25점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 10 내지 약 20점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어,

MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 10 내지 약 18점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 10 내지 약 16점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 10 내지 약 14점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 10 내지 약 12점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다.

[0350] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 20 내지 약 40점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 20 내지 약 35점, 20 내지 약 30점, 또는 20 내지 약 25점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 20 내지 약 35점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 20 내지 약 30점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 20 내지 약 25점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다.

[0351] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 30 내지 약 40점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 약 30 내지 약 35점의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다.

[0352] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 40점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 35점, 30점, 25점, 20점, 18점, 16점, 14점, 12점, 10점, 9점, 8점, 7점, 6점 이하 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 35점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 30점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 25점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 20점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 18점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 16점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 14점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효

능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 12점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 10점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 9점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 8점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 7점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수에 비해 6점 미만의 IWQOL 또는 IWQOL-Lite 삶의 질 점수의 개선을 경험한다.

[0353] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대조군(예를 들어, 치료 전의 대상의 배고픔 수치 또는 미리 측정된 배고픔 수치, 예를 들어, 대상과 같은 연령 및 성별의 비만인 집단의 평균 배고픔 수치, 또는 이전 측정 시, 예를 들어 이전 방문 시 대상의 배고픔 수치)에 비해 대상의 배고픔 수치를 감소시킨다. 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대상의 배고픔을 없앤다.

[0354] 구현예에서, 배고픔은 척도, 예컨대 0 내지 10의 범위이고 본원에 기재된 리커트 배고픔 척도에 의해 측정된다. 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대조군(예를 들어, 치료 전의 대상의 배고픔 수치 또는 미리 측정된 배고픔 수치, 예를 들어, 대상과 같은 연령 및 성별의 비만인 집단의 평균 배고픔 수치, 또는 이전 측정 시, 예를 들어, 이전 방문 시 대상의 배고픔 수치)에 비해 배고픔 점수를 감소시킨다. 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대조군(예를 들어, 치료 전의 대상의 배고픔 수치 또는 미리 측정된 배고픔 수치, 예를 들어, 대상과 같은 연령 및 성별의 비만인 집단의 평균 배고픔 수치, 또는 이전 측정 시, 예를 들어 이전 방문 시 대상의 배고픔 수치)에 비해 리커트 배고픔 척도에서 점수를 낮추고, 예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10점의 점수를 낮춘다. 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 치료 후 리커트 배고픔 척도에서 0점을 얻는다.

[0355] 구현예에서, 배고픔 수치의 감소는 1 내지 2주 이상의 치료, 2-4주 이상의 치료, 4-8주 이상의 치료, 또는 8-16주 이상의 치료 후 측정/관찰된다.

[0356] REE는 대상의 기초 대사율의 척도이고, 방법, 예컨대 문헌[Chen et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 100.4(2015):1639-45]에 기재된 방법들을 사용하여 측정될 수 있다. 구현예에서, REE는 치료 후 특정 시간(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 1, 2, 3, 4주 이상 후) 후 대상을 전체-방 간접 열량계(대사 체임버로도 불림)에 위치시킴으로써 측정될 수 있다. 구현예에서, REE는 30분의 측정 기간으로 측정되고, 일부 경우에, 여러 개의 30분 기간의 REE 값을 평균하여 평균 REE를 생성한다. 구현예에서, REE는 대상이 심리적 또는 신체적 스트레스 없이 깨어있는 경우, 열중성(예를 들어, 약 25 ℃)에서 10-12시간의 공복 기간 후에 측정될 수 있다. 구현예에서, REE는 단위 시간당 에너지 단위(예를 들어, kcal/h 또는 kcal/일)로 측정된다. 구현예에서, REE는, 예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같이 대상의 제지방량 kg(예를 들어, REE/제지방량 kg)에 대해 측정된다.

[0357] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 1, 2, 3, 4주 이상 치료 후 측정된 바와 같이, 대조군 REE(예를 들어, 치료 전의 대상의 REE 또는 미리 측정된 REE, 예를 들어, 대상의 체중에 대해 정규화된, 대상과 같은 연령 및 성별의 비만인 집단의 평균 REE, 또는 이전 측정 시, 예를 들어 이전 방문 시 대상의 REE)에 비해, 매시간, 일일(예를 들어, 24시간 내), 주간(예를 들어, 7일 내) 또는 월간(예를 들어, 30일 내)의 기간에 걸쳐 대상의 에너지 소비, 예를 들어, 휴식기 에너지 소비량[REE]을 변화시키지 않거나 감소시키지 않는다.

[0358] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 1, 2, 3, 4주 이상 치료 후 측정된 바와 같이, 대조군 REE(예를 들어, 치료 전의 대상의 REE 또는 미리 측정된 REE, 예를 들어, 대상과 같은 연령 및 성별의 비만인 집단의 평균 REE, 또는 이전 측정 시, 예를 들어 이전 방문 시 대상의 REE)에 비해, 매시간, 일일(예를 들어, 24시간 내), 주간(예를 들어, 7일 내) 또는 월간(예를 들어, 30일 내)의 기간에 걸쳐 대상의 에너지 소비, 예를 들어 제지방량 kg당 휴식기 에너지 소비량[REE]을 검출 가능하게 변화시키지 않거나, 검출 가능하게 감소시키지 않는다.

[0359] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 1, 2, 3, 4주 이상 치료 후 측정된 바와

같이, 대조군 REE(예를 들어, 치료 전의 대상의 REE 또는 미리 측정된 REE, 예를 들어, 대상의 체중에 대해 정규화된, 대상과 같은 연령 및 성별의 비만인 집단의 평균 REE, 또는 이전 측정 시, 예를 들어 이전 방문 시 대상의 REE)에 비해, 매시간, 일일(예를 들어, 24시간 내), 주간(예를 들어, 7일 내) 또는 월간(예를 들어, 30일 내)의 기간에 걸쳐 대상의 에너지 소비, 예를 들어, 휴식기 에너지 소비량[REE]을 증가시킨다.

[0360] 구현예에서, 대상에서 REE의 증가는, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 1, 2, 3, 4주 이상의 치료 후 측정된 바와 같이, 적어도 20 kcal/일(예를 들어, 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 kcal/일 또는 그 이상)이다.

[0361] 구현예에서, 대상에서 REE의 증가는 치료 전 대상의 REE에 비해, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 1, 2, 3, 4주 이상 치료 후 측정된 바와 같이, 적어도 2%(예를 들어, 적어도 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15% 이상)이다.

[0362] 구현예에서, MC4R 효능제로 치료한 후(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 1, 2, 3, 4주 이상 치료 후) 대상(예를 들어, 성인 대상)의 REE는, 예를 들어, 성인 대상의 경우, 적어도 1800 kcal/일(예를 들어, 적어도 1800, 1825, 1850, 1875, 1900, 1925, 1950, 1975, 2000, 2025, 2050, 2100, 2150, 2200, 2250, 2300, 2400 kcal/일 이상)이다. 구현예에서, MC4R 효능제로 치료한 후(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 1, 2, 3, 4주 이상 치료 후) 대상(예를 들어, 소아 대상)의 REE는, 예를 들어, 소아 환자의 경우, 적어도 200 kcal/일(예를 들어, 적어도 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500 kcal/일 이상)이다.

[0363] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은, 예를 들어, 음식 섭취량이 일일 음식 섭취량 또는 24시간 또는 1주일의 기간에 걸친 음식 섭취량으로 측정되는 경우, 대조군(예를 들어, 치료 전의 대상의 음식 섭취량 또는 미리 측정된 음식 섭취량 수치, 예를 들어, 평균 인간 비만 집단의 음식 섭취량, 또는 이전 측정 시, 예를 들어, 이전 방문 시 대상의 음식 섭취량)에 비해, 대상의 음식 섭취량을 감소시킨다. 구현예에서, 예를 들어, 성인 대상의 경우, 예를 들어, 일일 음식 섭취량 또는 24시간, 1주 또는 30일 이상의 기간에 걸친 일일 음식 섭취량의 경우, 적어도 100 킬로칼로리, 예를 들어, 적어도 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 1000 킬로칼로리 이상 감소된다. 구현예에서, 예를 들어, 약 1세의 소아 대상에게 MC4R 효능제, 예를 들어 세트멜라노타이드로 치료한 후, 평균 음식 섭취량은 기준선에서 약 100 kcal/kg/일 이상 내지 약 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 또는10 kcal/kg/일 이하로 감소할 수 있다. 구현예에서, 예를 들어, 후기 청소년기의 소아 대상에서 MC4R 효능제, 예를 들어 세트멜라노타이드로 치료한 후, 평균 음식 섭취량은 기준선에서 약 40 kcal/kg/일 이상 내지 약 35, 30, 20 또는 10 kcal/kg/일 이하로 감소할 수 있다.

[0364] 음식 섭취량은 예를 들어, 문헌[Rutishauser. Pub. Health Nutr. 8.7A(2005):1100-07]에 기재된 바와 같은 표준 방법으로 측정될 수 있다.

[0365] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 대조군(예를 들어, 치료 전의 대상의 허리 둘레 또는 이전 측정 시, 예를 들어, 이전 방문 시 대상의 허리 둘레)에 비해, 대상의 허리 둘레를 감소시킨다.

[0366] 구현예에서, 허리 둘레의 감소는 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 대조군(예를 들어, 치료 전의 대상의 허리 둘레 또는 미리 측정된 허리 둘레, 예를 들어, 대상과 같은 연령 및 성별의 평균 비만인 집단의 허리 둘레 또는 이전 측정 시, 예를 들어 이전 방문 시 대상의 허리 둘레)에 비해, 대상(예를 들어, 성인 대상)에서 적어도 2 cm(예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 cm 이상)이다.

[0367] 구현예에서, 허리 둘레는 표준 방법을 사용하여 측정된다. 구현예에서, 허리 둘레는, 대상의 중앙부 주위, 예를 들어, 대상의 복부 주위의 가장 큰 둘레이다. 다른 구현예에서, 허리 둘레는 자연적인 허리(예를 들어, 가장 아래 늑골과 골반뼈 상부 사이), 배꼽, 또는 중앙부의 가장 좁은 지점 주위에서 측정된다.

[0368] 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 허리 둘레 감소를 경험할 수 있다. 예를 들어, 대상은 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 시 1 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험할 수 있다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 1.5, 2, 2.5 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 cm 이상 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 1.5

cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 2 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 2.5 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 3 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 4 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 5 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 6 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 7 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 8 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 9 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 10 cm 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0369] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 10" 초과의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0370] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 1 내지 약 10 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 1 내지 약 9 cm, 1 내지 약 8 cm, 1 내지 약 7 cm, 1 내지 약 6 cm, 1 내지 약 5 cm, 1 내지 약 4 cm, 1 내지 약 3 cm, 또는 1 내지 약 2 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 1 내지 약 9 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 1 내지 약 8 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 1 내지 약 7 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 1 내지 약 6 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 1 내지 약 5 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 1 내지 약 4 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 1 내지 약 3 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 1 내지 약 2 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0371] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 2 내지 약 10 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 2 내지 약 9 cm, 2 내지 약 8 cm, 2 내지 약 7 cm, 2 내지 약 6 cm, 2 내지 약 5 cm, 2 내지 약 4 cm, 또는 2 내지 약 3 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 2 내지 약 9 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 2 내지 약 8 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 2 내지 약 7 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 2

내지 약 6 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 2 내지 약 5 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 2 내지 약 4 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 2 내지 약 3 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0372] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 3 내지 약 10 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 3 내지 약 9 cm, 3 내지 약 8 cm, 3 내지 약 7 cm, 3 내지 약 6 cm, 3 내지 약 5 cm, 또는 3 내지 약 4 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 3 내지 약 9 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 3 내지 약 8 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 3 내지 약 7 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 3 내지 약 6 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 3 내지 약 5 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 3 내지 약 4 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0373] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 4 내지 약 10 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 4 내지 약 9 cm, 4 내지 약 8 cm, 4 내지 약 7 cm, 4 내지 약 6 cm, 또는 4 내지 약 5 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 4 내지 약 9 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 4 내지 약 8 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 4 내지 약 7 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 4 내지 약 6 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 4 내지 약 5 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0374] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 5 내지 약 10 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 5 내지 약 9 cm, 5 내지 약 8 cm, 5 내지 약 7 cm, 또는 5 내지 약 6 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 5 내지 약 9 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 5 내지 약 8 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 5 내지 약 7 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 5 내지 약 6 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0375] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 6 내지 약 10 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 6 내지 약 9 cm, 6 내지 약 8 cm, 또는 6 내지 약 7 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대

상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 6 내지 약 9 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 6 내지 약 8 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 6 내지 약 7 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0376] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 7 내지 약 10 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 7 내지 약 9 cm 또는 약 7 내지 약 8 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 7 내지 약 9 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 7 내지 약 8 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0377] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 8 내지 약 10 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 8 내지 약 9 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0378] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 약 9 내지 약 10 cm의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0379] 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 10" 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2.5, 2, 1.5, 1 cm 이하 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 일 구현예에서, 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 9 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 8 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 7 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 6 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 5 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 4 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 3 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 2.5 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 2 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 1.5 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다. 대상은 MC4R 효능제(예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어 서열 번호 140)의 투여 전의 대상의 허리 둘레에 비해 1 cm 미만의 허리 둘레 감소를 경험한다.

[0380] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 대조군 혈압(예를 들어, 치료 전 대상의 혈압 또는 미리 측정된 혈압, 예를 들어, 같은 연령 및 성별의 평균 비만인 집단의 혈압 또는 이전 측정 시, 예를 들어, 이전 방문 시 대상의 혈압)에 비해, 대상의 혈압(예를 들어, 이완기 및/또는 수축기 혈압)을 검출 가능하게 증가시키지 않는다.

[0381] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 대조군 혈압(예를 들어, 치료 전 대상의 혈압 또는 미리 측정된 혈압, 예를 들어, 같은 연령 및 성별의 평균 비만인 집단의 혈압 또는 이전 측정 시, 예를 들어, 이전 방문 시 대상의 혈압)에 비해, 대상의 혈압(예를 들어, 이완기

및/또는 수축기 혈압)을 감소시킨다.

[0382] 구현예에서, 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 혈압, 예를 들어, 수축기 혈압의 감소는 치료 전 대상의 혈압에 비해 적어도 3 mmHg(예를 들어, 적어도 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 mmHg 이상)이다.

[0383] 구현예에서, 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주 이상에서 측정될 때, 혈압, 예를 들어, 이완기 혈압의 감소는 치료 전 대상의 혈압에 비해 적어도 4 mmHg(예를 들어, 적어도 4, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 mmHg 이상)이다.

[0384] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 심박수 또는 혈압에 유해효과를 끼치지 않는다.

[0385] 일 구현예에서, 본 개시는 대상에서 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 치료하는 방법을 제공하되, 방법은 화학식 I(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, 및 I-d) 또는 화학식 XII(예를 들어, 화학식 XII 화학식 XII, XII-a, XII-b, XII-c, 및 XII-d)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 화학식 I 또는 화학식 XII의 투여 시, 대상은 아래 중 하나 이상을 경험한다:

[0386] (i) 모든 대상에 대해 기준선에서 16주 후 BMI 감소 5% 이상

[0387] (ii) 요법 과정을 완료한 대상에 대해 기준선에서 16주 후 BMI의 평균 감소 10% 이상

[0388] (iii) 기준선에서 16주 후 BMI의 평균 감소 약 6.36

[0389] (iv) 기준선에서 16주 후 BMI의 평균 감소 약 7.16이되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자

[0390] (v) 기준선에서 16주 후 BMI의 평균 감소 약 2.75이되, 대상은 성인 대상

[0391] (vi) 기준선에서 16주 후 BMI의 평균 백분율 감소 약 17.18%

[0392] (vii) 기준선에서 16주 후 BMI 표준점수의 평균 감소 약 1.08

[0393] (viii) 기준선에서 16주 후 체중의 평균 감소 약 15.87 kg

[0394] (ix) 기준선에서 16주 후 체중의 평균 감소 약 17.83 kg이되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자

[0395] (x) 기준선에서 16주 후 체중의 평균 감소 7.02 kg이되, 대상은 성인 환자

[0396] (xi) 기준선에서 16주 후 체중의 평균 백분율 감소 15.79%

[0397] (xii) 기준선에서 16주 후 체중의 평균 백분율 감소 17.80%이되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자

[0398] (xiii) 기준선에서 16주 후 체중의 평균 백분율 감소 6.76%이되, 대상은 성인 대상

[0399] (xiv) 기준선에서 16주 후 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균의 평균 감소 2.66

[0400] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 대상에서 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 치료하는 방법을 제공하되, 방법은 화학식 I(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, 및 I-e) 또는 화학식 XII(예를 들어, 화학식 XII 화학식 XII, XII-a, XII-b, XII-c, 및 XII-d)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 화학식 I 또는 화학식 XII의 투여 시, 대상은 아래 중 하나 이상을 경험한다:

[0401] (xvi) 모든 대상에 대해 기준선에서 16주 후 BMI 감소 5% 이상

[0402] (xvii) 요법 과정을 완료한 대상에 대해 기준선에서 16주 후 BMI의 평균 감소 10% 이상

[0403] (xviii) 기준선에서 16주 후 BMI의 평균 감소 약 5.32

[0404] (xxi) 기준선에서 16주 후 BMI의 평균 백분율 감소 약 14.46%

[0405] (xxii) 기준선에서 16주 후 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균의 평균 감소 2.77

[0406] 일 구현예에서, 본 개시는 대상에서 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 치료하는 방법을 제공하되, 방법은 화학식 I(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, 및 I-d) 또는 화학식 XII(예를 들어, 화학식 XII 화학식 XII, XII-a, XII-b, XII-c, 및 XII-d)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 화학식 I 또는 화학식 XII의 투여 시, 대상은 (i)-(xiv)를 모두 경험한다.

[0407] 일 구현예에서, 본 개시는 대상에서 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 치료하는 방법을 제공하되, 방법은 화학

식 I(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, 및 I-d) 또는 화학식 XII(예를 들어, 화학식 XII 화학식 XII, XII-a, XII-b, XII-c, 및 XII-d)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 화학식 I 또는 화학식 XII의 투여 시, 대상은 (xvi)-(xii)를 모두 경험한다.

[0408] 일 구현예에서, 본 개시는 대상에서 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 치료하는 방법을 제공하되, 방법은 화학식 I(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, 및 I-d) 또는 화학식 XII(예를 들어, 화학식 XII 화학식 XII, XII-a, XII-b, XII-c, 및 XII-d)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 화학식 I 또는 화학식 XII의 투여 시, 대상은 (i)-(xxii)를 모두 경험한다.

[0409] 일 구현예에서, 본 개시는 대상에서 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 치료하는 방법을 제공하되, 방법은 화학식 I(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, 및 I-d) 또는 화학식 XII(예를 들어, 화학식 XII 화학식 XII, XII-a, XII-b, XII-c, 및 XII-d)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 화학식 I 또는 화학식 XII의 투여 시, 대상은 (iv), (vii), (ix), (xii) 중 하나 이상을 경험한다.

[0410] 일 구현예에서, 본 개시는 대상에서 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 치료하는 방법을 제공하되, 방법은 화학식 I(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, 및 I-d) 또는 화학식 XII(예를 들어, 화학식 XII 화학식 XII, XII-a, XII-b, XII-c, 및 XII-d)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 화학식 I 또는 화학식 XII의 투여 시, 대상은 (iv), (vii), (ix), (xii)를 모두 경험한다.

[0411] 일 구현예에서, 본 개시는 대상에서 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 치료하는 방법을 제공하되, 방법은 화학식 I(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, 및 I-d) 또는 화학식 XII(예를 들어, 화학식 XII 화학식 XII, XII-a, XII-b, XII-c, 및 XII-d)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 화학식 I 또는 화학식 XII의 투여 시, 대상은 (v), (x) 및 (xiii) 중 하나 이상을 경험한다.

[0412] 일 구현예에서, 본 개시는 대상에서 비만, 예를 들어 시상하부 비만을 치료하는 방법을 제공하되, 방법은 화학식 I(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, 및 I-e) 또는 화학식 XII(예를 들어, 화학식 XII 화학식 XII, XII-a, XII-b, XII-c, 및 XII-d)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 화학식 I 또는 화학식 XII의 투여 시, 대상은 (v), (x) 및 (xiii)를 모두 경험한다.

[0413] **환자 선택**

[0414] 본원에 기재된 임의의 방법에 따르면, 특정 구현예에서, 대상은, 예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제의 투여 전에, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 MC4R 효능제의 제1 투여 시점에 비만이다. 구현예에서, 대상은, 예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제의 투여 전에, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 MC4R 효능제의 제1 투여 시점에 중증 비만, 소아 또는 성인 환자이다. 구현예에서, 대상은, 예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제의 투여 전에, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 MC4R 효능제의 제1 투여 시점에, 과식증이다.

[0415] 구현예에서, 대상(예를 들어, 성인 대상)는 MC4R 효능제의 투여 전에, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에, 체질량 지수[BMI]가 25 kg/m^2 또는 30 kg/m^2 초과(예를 들어, 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^2 이상)이다.

[0416] 구현예에서, 대상(예를 들어, 소아 대상)은 MC4R 효능제의 투여 전에, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에, 체질량 지수[BMI]가 85-95번째 백분위수보다 더 높다.

[0417] 구현예에서, 대상은, 예를 들어, MC4R 효능제의 투여 전에, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 최초 투여 시점에 체중이 적어도 약 5 kg, 예를 들어, 적어도 약 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 초과이다. 구현예에서, 대상은, 예를 들어, MC4R 효능제의 투여 전에, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 최초 투여 시점에, 체중이 적어도 20 kg, 적어도 60 kg 또는 적어도 100 kg이다.

[0418] 구현예에서, 대상은 위장계에 중재[intervention]를 받은 적이 있다. 예를 들어, 대상은 담낭 수술, 장 수술, 위 수술(예를 들어, 비만 수술), 또는 다른 생존 시술을 받은 적이 있을 수 있다. 일 구현예에서, 대상은 위 우회술을 받은 적이 있다. 일 구현예에서, 대상은, 한 번에 보유 또는 처리할 수 있는 음식의 총량을 제한하는 예를 들어, 위, 소장, 대장 또는 결장 수술을 받은 적이 있다.

[0419] 일 구현예에서, 대상은 수술, 예를 들어 종양 절제 수술을 받은 적이 있다.

[0420] 일 구현예에서, 대상은 증식성 뇌질환을 앓는다. 증식성 뇌질환은 양성 종양, 양성 병변 또는 악성 종양, 예를 들어 암을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 증식성 뇌질환은 시상하부에 존재한다. 일 구현예에서, 증식성 뇌질환은 시상하부 뇌실곁핵, 시상하부 복내측핵, 또는 시상하부 궁상핵에 존재한다.

[0421] 일 구현예에서, 증식성 뇌질환은 양성 뇌종양 또는 양성 뇌 병변이다. 양성 종양 또는 뇌 병변의 예시적인 유형은 수막종, 뇌하수체 선종, 두개인두종, 신경초종, 비인두 혈관섬유종, 맥락얼기종양, 배엽부전성 신경상피종, 신경섬유종, 혈관모세포종, 연골종, 거대세포종, 골종, 지주막낭종, 콜로이드낭종, 유피낭종, 표피낭종, 섬유형성이상, 라트케열낭종 및 추체첨 병변을 포함한다. 일 구현예에서, 증식성 뇌질환은 두개인두종이다.

[0422] 일 구현예에서, 대상은 악성 종양 또는 암, 예를 들어 중추 신경계 또는 말초 신경계의 암을 앓는다. 일 구현예에서, 암은 시상하부에 존재한다. 일 구현예에서, 암은 시상하부 뇌실곁핵, 시상하부 복내측핵, 또는 시상하부 궁상핵에 존재한다. 일 구현예에서, 대상은 뇌암을 앓는다. 예시적인 뇌암은 교모세포종, 희소돌기아교세포종 및 성상세포종을 포함한다. 일 구현예에서, 암은 성상세포종을 포함한다. 구현예에서, 대상은 성인, 예를 들어, 18세 이상, 예를 들어, 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, 70세 이상이다.

[0423] 구현예에서, 대상은 소아 대상, 예를 들어, 18세 이하(예를 들어, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 이하)이다.

[0424] 일 구현예에서, 대상은 대사 증후군을 앓거나, 앓는 것으로 식별된다. 일 구현예에서, 대상은 당뇨병(예를 들어, 2형 당뇨병)을 앓거나, 앓는 것으로 식별된다.

[0425] 구현예에서, 대상은 결함, 예를 들어, MC4R 경로 효능작용성 유전자에 유전적 결함 또는 돌연변이를 갖거나, 갖는 것으로 식별된다. 구현예에서, 대상은 ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NROB2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, 또는 MeCP2 유전자에서 선택되는 유전자의 돌연변이를 갖거나, 갖는 것으로 식별된다. 구현예에서, 대상은 표 2의 유전자와 관련된 질환 또는 장애를 앓고 있다. 구현예에서, 대상은 표 2의 하나 이상의 유전자에서 기능 상실 돌연변이를 갖거나, 갖는 것으로 식별된다.

[0426] 구현예에서, 대상은 결함, 예를 들어, MC4R 경로 효능작용성 유전자에 유전적 결함 또는 돌연변이를 갖지 않거나, 갖는 것으로 식별되지 않는다. 구현예에서, 대상은 ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NROB2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, 또는 MeCP2 유전자에서 선택되는 유전자의 돌연변이를 갖지 않거나, 갖는 것으로 식별되지 않는다. 구현예에서, 대상은 표 2의 유전자와 관련된 질환 또는 장애를 앓고 있다. 구현예에서, 대상은 표 2의 하나 이상의 유전자에서 기능 상실 돌연변이를 갖거나, 갖는 것으로 식별된다.

[0427] 구현예에서, 본원의 방법은 표 2에 나열된 하나 이상의 유전자에서 결함, 예를 들어, 유전적 결함 또는 돌연변이를 갖는 대상을 식별하거나 선택하는 단계를 포함할 수 있다. 구현예에서, 본원의 방법은 유전자형, 미리 측정된 서열 또는 돌연변이에 대한 지식을 획득하는 단계를 포함할 수 있다. 구현예에서, 본원의 방법은, 예를 들어, ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NROB2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, 또는

VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, 또는 MeCP2 유전자 중 하나 이상에서의 돌연변이의 유전자형에 대한 지식을 획득하는 단계를 포함할 수 있다. 구현예에서, MC4R 효능제는 본원에 기재된 유전자인 ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NROB2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, 또는 VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, 또는 MeCP2 유전자 중 하나 이상에서 미리 측정된 서열, 예를 들어, 돌연변이의 지식 획득, 예를 들어, 검출 또는 식별에 반응하여 투여된다.

[0428] 구현예에서, 유전자에서 특정 유전자형 또는 미리 측정된 서열, 예를 들어, 돌연변이를 갖는 대상의 식별 또는 선택은 특정 유전자형 또는 미리 측정된 서열, 예를 들어, 돌연변이에 대한 지식을 획득하는 단계를 포함할 수 있다. 정렬에 대한 지식은 정의 섹션에서 상세히 설명된 바와 같이 다수의 방법으로 획득될 수 있다.

[0429] 일부 구현예에서, 서열은, 예를 들어, 서열을 '직접 획득' 또는 '간접 획득'함으로써, 뉴클레오타이드 서열의 점유를 수득함으로써 획득된다. '서열 직접 획득'은 서열을 수득하기 위한 과정을 수행(예를 들어, 합성 또는 분석 방법을 수행), 예컨대 서열 분석 방법을 수행(예를 들어, 차세대 서열분석[Next Generation Sequencing, NGS] 방법)하는 것을 의미한다. '서열 간접 획득'은 또 다른 자 또는 공급원(예를 들어, 서열을 직접 획득한 제3자 실험실)에서 정보 또는 지식을 습득하거나, 서열을 습득하는 것을 지칭한다. 획득된 서열은 서열 획득이 이루어지는 대상에 존재하는 유전자형 또는 미리 측정된 서열, 예를 들어 본원에 개시된 돌연변이를 식별하는 전체 서열, 예를 들어, 적어도 하나의 뉴클레오타이드의 서열 분석, 또는 정보 또는 지식의 수득을 의미할 필요는 없다.

[0430] 구현예에서, 서열은 직접 획득될 수 있다. 서열 직접 획득은 물리적 물질, 예를 들어, 출발 물질, 예컨대 조직 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플 또는 조직 생검의 물리적 변화, 또는 단리된 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA) 샘플의 분석을 포함하는 과정을 수행하는 것을 포함한다. 예시적인 변화는 두 개 이상의 출발 물질에서 물리적 실체를 만드는 단계, 물질, 예컨대 게놈 DNA 단편을 전단 또는 단편화하는 단계; 물질을 분리 또는 정제(예를 들어, 조직에서 핵산 샘플을 단리하는 것)하는 단계; 두 개 이상의 별도의 실체를 혼합물로 조합하는 단계, 공유 결합 또는 비-공유 결합을 절단하거나 형성하는 것을 포함하는 화학 반응을 수행하는 단계를 포함한다. 값의 직접 획득은 전술한 바와 같이 샘플 또는 또 다른 물질의 물리적 변화를 포함하는 과정을 수행하는 것을 포함한다.

[0431] 일부 구현예에서, 특정 유전자형 또는 미리 측정된 서열, 예를 들어, 돌연변이에 대한 지식을 획득하는 것은, 예를 들어, 유전형 또는 미리 측정된 서열, 예를 들어, 돌연변이가 결정되는 샘플을 획득하는 단계를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 용어로서 '샘플 획득'은 샘플을 '직접 획득' 또는 '간접 획득'함으로써 샘플, 예를 들어 조직 샘플 또는 핵산 샘플의 점유를 수득하는 것을 지칭한다. '샘플의 직접 획득'은 샘플을 수득하기 위한 과정을 수행(예를 들어, 수술 또는 추출과 같은 물리적 방법을 수행)하는 것을 의미한다. '샘플의 간접 획득'은 또 다른 자 또는 공급원(예를 들어, 샘플을 직접 획득한 제3자 실험실)에서 샘플을 습득하는 것을 지칭한다. 샘플의 직접 획득은 물리적 물질, 예를 들어, 출발 물질, 예컨대 조직, 예를 들어, 인간 환자의 조직 또는 이전에 환자에서 단리된 조직의 물리적 변화를 포함하는 과정을 수행하는 것을 포함한다. 예시적인 변화는 출발 물질에서 물리적 실체를 만드는 단계, 조직을 해부하거나 스크레이핑하는 단계; 물질(예를 들어, 샘플 조직 또는 핵산 샘플)을 분리 또는 정제하는 단계; 둘 이상의 별도의 실체를 하나의 혼합물로 조합하는 단계; 공유 결합 또는 비-공유 결합을 절단하거나 형성하는 것을 포함하는 화학 반응을 수행하는 단계를 포함한다. 샘플의 직접 획득은, 예를 들어, 전술한 바와 같이, 샘플 또는 또 다른 물질에 물리적 변화를 포함하는 과정을 수행하는 것을 포함한다.

[0432] 일부 양태에서, 또한 대상, 예를 들어 MC4R 효능제, 예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 세트멜라노타이드에 대한 반응이 있을 가능성이 있는 대상을 평가하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 대상의 유전자형에 관한 정보를 획득하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 방법은 대상에서 표 2에 나열된 하나 이상의 유전자에서 결함, 예를 들어, 유전적 결함의 존재 또는 부재에 대한 정보를 획득하는 단계를 포함한다.

[0433] 구현예에서, 대상은 본원에 기재된 방법을 사용하여 표 2에 나열된 하나 이상의 유전자에서 결함, 예를 들어,

유전적 결함, 예를 들어, 돌연변이를 갖는 것으로 식별될 수 있다.

[0434] 구현예에서, 결함, 예를 들어, 유전적 결함, 예를 들어, 돌연변이를 갖는 대상의 식별은 대상이 MC4R 효능제, 예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 세트멜라노타이드에 반응(예를 들어, 하나 이상의 증상이 개선됨)할 가능성이 있음을 나타낸다. 구현예에서, 증상의 개선은 본원에 기재된 결과를 포함할 수 있다. 예를 들어, 증상의 개선은, 예를 들어, 대조군에 비해, 체중 감소(예를 들어, 체중), 배고픔 수치 감소, 에너지 소비량(예를 들어, 휴식기 에너지 소비량)의 검출 가능한 감소 없음, 에너지 소비량(예를 들어, 휴식기 에너지 소비량)의 증가, 일일/주간/월간 음식 섭취량 감소, 또는 허리 둘레 감소를 포함할 수 있다.

[0435] 구현예에서, 결함, 예를 들어, 유전적 결함, 예를 들어, 돌연변이를 갖는 대상의 식별은 표 2에 나열된 하나 이상의 유전자에서 유전적 결함이 없는 대상(예를 들어, 같은 연령 및/또는 치료 전 체중의 비만 대상), 예를 들어, 야생형 비만 대상보다 대상이 MC4R 효능제, 예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 세트멜라노타이드에 반응할 가능성이 더 높은 (또는 더 큰 반응성을 가질 가능성이 있는) 것을 나타낸다. 구현예에서, 반응 가능성이 더 높은 대상은 예를 들어 대조군, 예를 들어, 표 2에 나열된 하나 이상의 유전자에서 유전적 결함이 없는 대상(예를 들어, 비만 대상, 예를 들어, 같은 나이 및/또는 치료 전 체중의 대상), 예를 들어 야생형 비만 대상에 비해, 하나 이상의 개선된 증상, 예컨대 본원에 기재된 증상을 가질 가능성이 더 높다. 구현예에서, 더 큰 반응성을 가질 가능성이 있는 대상은, 예를 들어 대조군, 예를 들어 표 2에 나열된 하나 이상의 유전자에서 유전적 결함이 없는 대상(예를 들어, 비만 대상, 예를 들어, 같은 나이 및/또는 치료 전 체중의 대상), 예를 들어 야생형 비만 대상에 비해, 증상, 예를 들어, 본원에 기재된 증상의 더 큰 개선, 예를 들어, 더 큰 체중 감소, 더 큰 허리 둘레 감소, 휴식기 에너지 소비량의 더 큰 증가, 음식 섭취량의 더 큰 감소, 배고픔 수치의 더 큰 감소를 가질 가능성이 있다.

[0436] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 유전적 결함의 존재 또는 부재를 식별하는 보고서 및 일부 경우에 대상에 대한 식별자를 제공하는 단계를 더 포함한다. 구현예에서, 보고서는 잠재적 치료 옵션에 대한 권고, 치료 옵션의 가능한 효과, 및/또는 치료 옵션(예를 들어, MC4R 효능제, 예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 세트멜라노타이드)의 투여에 대한 권고/지침을 제공한다.

[0437] **MC4R 효능제**

[0438] 멜라노코린 4 수용체[MC4R] 효능제를 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 비유전적 비만을 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 자연 발생 MC4R 효능제의 예는 α-MSH, β-MSH, γ-MSH 및 부신피질자극호르몬[adenocorticitropic hormone, ACTH] 또는 이의 기능적 단편을 포함한다. 합성 MC4R 효능제의 예는 아래에 상세히 기재되어 있다.

[0439] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 임의의 알려진 MC4R 효능제일 수 있다. 일부 예시적 구현예에서, MC4R 효능제는 부신피질자극호르몬[ACTH] 또는 이의 단편이 아니다. 예시적인 MC4R 효능제는 제WO 2011104378호; 제WO 2011104379호; 제WO 201060901호; 제WO 200887189호, 제WO 200887188호, 제WO 200887187호, 제WO 200887186호; 제US 20110065652호; 제WO 2010144341호; 제WO 2010144344호; 제WO 201065799호; 제WO 201065800호; 제WO 201065801호; 제WO 201065802호; 제WO 201037081호; 제WO 2009152079호; 제WO 2009151383호; 제US 20100311648호; 제US 20100280079호; 제WO 201081666호; 제WO 201034500호; 제WO 200910299호; 제WO 2008116665호; 제WO 201052256호; 제WO 201052255호; 제WO 201126015호; 제US 20100120783호; 제WO 201096854호; 제US 20100190793호; 제WO 201025142호; 제WO 2014144260호; 제WO 2017059075호; 및 제WO 201015972호에 기재된 것들을 포함한다. MC4R 효능제의 추가 예는 미국 특허 제8,263,608호; 미국 특허 제8,247,530호; 미국 특허 제8,114,844호; 및 미국 특허 제7,968,548호에 밝혀져 있다. 이들 공보의 전체 교시는 본원에 참조로 포함된다.

[0440] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 본원에 기재된 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, 또는 XII 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 본원에 기재된 화학식 I 또는 II 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일 구현예에서, MC4R 효능제는 화학식 I의 화합물이다. 일 구현예에서, MC4R 효능제는 화학식 II의 화합물이다.

[0441] 일 예시적 구현예에서, MC4R의 효능제는 트라이펩타이드 D-Phe-Arg-Trp(서열 번호 560) 또는 이의 약학적 염이다. 또 다른 예에서, 효능제는 서열 번호 560을 포함하는 임의의 펩타이드 또는 이의 약학적 염이다. 또 다른 예에서, MC4R 효능제는 아세틸화 트라이펩타이드 Ac-D-Phe-Arg-Trp-NH_2(서열 번호 561) 또는 이의 약학적 염이다.

[0442] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되,

[0443] [화학식 I]

[0444] (R^2R^3)-A^1-$c(A^2$-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-$A^9)$-A^{10}-R^1,

[0445] 화학식 I 중, A^1은 Acc, HN-$(CH_2)_m$-C(O), L- 또는 D-아미노산이거나 결실되고; A^2는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp, 또는 Glu이고; A^3은 Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-아미노산이거나 결실되고; A^4는 His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi, 또는 (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe이고; A^5는 D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, L-Phe 또는 D-(Et)Tyr이고; A^6은 Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, 또는 HN-CH($(CH_2)_n$-N(R^4 R^5))-C(O)이고; A^7은 Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal 또는 D-Bip이고; A^8은 Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-$(CH_2)_s$-C(O)이거나 결실되고; A^9는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn, 또는 Lys이고; A^{10}은 Acc, HN-$(CH_2)_t$-C(O), L- 또는 D-아미노산이거나 결실되고; R^1은 OH 또는 NH_2이고; 각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, (C_1-C_{30})알킬, (C_1-C_{30})헤테로알킬, (C_1-C_{30})아실, (C_2-C_{30})알켄일, (C_2-C_{30})알카인일, 아릴(C_1-C_{30})알킬, 아릴(C_1-C_{30})아릴, 치환된 (C_1-C_{30})알킬, 치환된 (C_1-C_{30})헤테로알킬, 치환된 (C_1-C_{30})아실, 치환된 (C_2-C_{30})알켄일, 치환된 (C_2-C_{30})알카인일, 이환된 아릴(C_1-C_{30})알킬, 및 치환된 아릴(C_1-C_{30})아실로 이루어진 군에서 선택되고; 각각의 R^4 및 R^5는 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, (C_1-C_{40})알킬, (C_1-C_{40})헤테로알킬, (C_1-C_{40})아실, (C_2-C_{40})알켄일, (C_2-C_{40})알카인일, 아릴(C_1-C_{40})알킬, 아릴(C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_1-C_{40})알킬, 치환된 (C_1-C_{40})헤테로알킬, 치환된 (C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_2-C_{40})알켄일, 치환된 (C_2-C_{40})알카인일, 치환된 아릴(C_1-C_{40})알킬, 치환된 아릴(C_1-C_{40})아실, (C_1-C_{40})알킬설폰일, 또는 -C(NH)-NH_2이고; m은 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고; n은 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고; t는 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고; X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 각각은 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, F, Cl, Br, I, -(C_1-C_{10}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_{10}) 알켄일, 치환된 (C_2-C_{10}) 알켄일, (C_2-C_{10}) 알카인일, 치환된 (C_2-C_{10}) 알카이닐, 아릴, 치환된 아릴, OH, NH_2, NO_2, 또는 CN이다.

[0446] 일부 구현예에서, 화학식 I의 경우, R^4가 (C_1-C_{40})아실, 아릴(C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_1-C_{40})아실, 치환된 아릴(C_1-C_{40})아실, (C_1-C_{40})알킬설폰일, 또는 -C(NH)-NH_2이면, R^5는 H 또는 (C_1-C_{40})알킬, (C_1-C_{40})헤테로알킬, (C_2-C_{40})알켄일, (C_2-C_{40})알카인일, 아릴(C_1-C_{40})알킬, 치환된 (C_1-C_{40})알킬, 치환된 (C_1-C_{40})헤테로알킬, 치환된 (C_2-C_{40})알켄일, 치환된 (C_2-C_{40})알카인일, 또는 치환된 아릴(C_1-C_{40})알킬이다.

[0447] 일부 구현예에서, 화학식 I의 경우, R^2가 (C_1-C_{30})아실, 아릴(C_1-C_{30})아실, 치환된 (C_1-C_{30})아실, 또는 치환된 아릴(C_1-C_{30})아실이면, R^3은 H, (C_1-C_{30})알킬, (C_1-C_{30})헤테로알킬, (C_2-C_{30})알켄일, (C_2-C_{30})알카인일, 아릴(C_1-C_{30})알킬, 치환된 (C_1-C_{30})알킬, 치환된 (C_1-C_{30})헤테로알킬, 치환된 (C_2-C_{30})알켄일, 치환된 (C_2-C_{30})알카인일, 또는 치환된 아릴(C_1-C_{30})알킬이다.

[0448] 일부 구현예에서, 화학식 I의 경우, A^3 또는 A^8 중 어느 하나 또는 둘 모두는 상기 화합물에 존재해야 한다.

[0449] 일부 구현예에서, 화학식 I의 경우, A^2가 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, 또는 D-Pen이면, A^9는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, 또는 D-Pen이다.

[0450] 일부 구현예에서, 화학식 I의 경우, A^2가 Asp 또는 Glu이면, A^9는 Dab, Dap, Orn, 또는 Lys이다.

[0451] 일부 구현예에서, 화학식 I의 경우, A^8이 Ala 또는 Gly이면, A^1은 NIe가 아니다.

[0452] 일부 구현예에서, 화학식 I의 경우, A^1이 결실되면, R^2 및 R^3은 둘 다 H일 수 없다.

[0453] 일부 구현예에서, 화학식 I의 경우: A^1은 A6c, Arg, D-Arg, Cha, D-Cha, hCha, Chg, D-Chg, Gaba, Ile, Leu, hLeu, Met, β-hMet, 2-Nal, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro, Val이거나 결실되고, A^2는 Asp, Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Glu, Pen, 또는 D-Pen이고, A^3은 D-Abu, Aib, Ala, β-Ala, D-Ala, D-Cha, Gaba, D-Glu, Gly, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Val이거나 결실되고, A^4는 His 또는 3-Pal이고, A^5는 D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Trp, 또는 D-(Et)Tyr이고, A^6은 Arg, 또는 hArg이고, A^7은 Bal, Bip, 1-Nal, 2-Nal, Trp, D-Trp이고, A^8은 A6c, D-Ala, Aha, Ahx, Ala, β-Ala, Apn, Gaba, Gly이거나 결실되고, A^9는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Lys, Pen, 또는 D-Pen이고, A^{10}은 Thr이거나 결실되되, 여기서 A^3 또는 A^8 중 적어도 하나는 결실되지만 둘 다 결실되지는 않는다.

[0454] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 출원 공보 제WO 2007/008704호에 개시된 화합물이다.

[0455] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은,

[0456] (서열 번호 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[0457] (서열 번호 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH_2;

[0458] (서열 번호 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[0459] (서열 번호 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0460] (서열 번호 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0461] (서열 번호 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0462] (서열 번호 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[0463] (서열 번호 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

[0464] (서열 번호 9) Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0465] (서열 번호 10) Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0466] (서열 번호 11) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0467] (서열 번호 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0468] (서열 번호 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0469] (서열 번호 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0470] (서열 번호 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0471] (서열 번호 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0472] (서열 번호 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0473] (서열 번호 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0474] (서열 번호 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0475] (서열 번호 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0476] (서열 번호 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0477] (서열 번호 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0478] (서열 번호 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0479] (서열 번호 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0480] (서열 번호 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0481] (서열 번호 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0482] (서열 번호 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0483] (서열 번호 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0484] (서열 번호 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0485] (서열 번호 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0486] (서열 번호 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0487] (서열 번호 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0488] (서열 번호 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0489] (서열 번호 34) Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0490] (서열 번호 35) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0491] (서열 번호 36) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0492] (서열 번호 37) Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0493] (서열 번호 38) Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0494] (서열 번호 39) Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0495] (서열 번호 40) Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0496] (서열 번호 41) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0497] (서열 번호 42) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0498] (서열 번호 43) Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0499] (서열 번호 44) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0500] (서열 번호 45) n-뷰타노일-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0501] (서열 번호 46) n-뷰티릴-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0502] (서열 번호 47) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0503] (서열 번호 48) Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0504] (서열 번호 49) Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0505] (서열 번호 50) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0506] (서열 번호 51) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0507] (서열 번호 52) Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0508] (서열 번호 53) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0509] (서열 번호 54) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0510] (서열 번호 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

[0511] (서열 번호 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[0512] (서열 번호 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0513] (서열 번호 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH_2;

[0514] (서열 번호 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

[0515] (서열 번호 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[0516] (서열 번호 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0517] (서열 번호 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[0518] (서열 번호 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH_2;

[0519] (서열 번호 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH_2;

[0520] (서열 번호 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0521] (서열 번호 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[0522] (서열 번호 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

[0523] (서열 번호 68) n-뷰타노일-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[0524] (서열 번호 69) n-뷰타노일-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0525] (서열 번호 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[0526] (서열 번호 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

[0527] (서열 번호 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

[0528] (서열 번호 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0529] (서열 번호 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

[0530] (서열 번호 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

[0531] (서열 번호 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0532] (서열 번호 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0533] (서열 번호 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0534] (서열 번호 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0535] (서열 번호 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0536] (서열 번호 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0537] (서열 번호 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0538] (서열 번호 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0539] (서열 번호 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0540] (서열 번호 85) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[0541] (서열 번호 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH_2;

[0542] (서열 번호 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH_2;

[0543] (서열 번호 88) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[0544] (서열 번호 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0545] (서열 번호 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0546] (서열 번호 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0547] (서열 번호 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0548] (서열 번호 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0549] (서열 번호 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0550] (서열 번호 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0551] (서열 번호 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[0552] (서열 번호 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[0553] (서열 번호 98) Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0554] (서열 번호 99) Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0555] (서열 번호 100) Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0556] (서열 번호 101) Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0557] (서열 번호 102) Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0558] (서열 번호 103) Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0559] (서열 번호 104) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0560] (서열 번호 105) Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0561] (서열 번호 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0562] (서열 번호 107) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;

[0563] (서열 번호 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0564] (서열 번호 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0565] (서열 번호 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[0566] (서열 번호 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0567] (서열 번호 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[0568] (서열 번호 113) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0569] (서열 번호 114) Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0570] (서열 번호 115) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;

[0571] (서열 번호 116) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;

[0572] (서열 번호 117) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;

[0573] (서열 번호 118) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH;

[0574] (서열 번호 119) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;

[0575] (서열 번호 120) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;

[0576] (서열 번호 121) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;

[0577] (서열 번호 122) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;

[0578] (서열 번호 123) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;

[0579] (서열 번호 124) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;

[0580] (서열 번호 125) Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;

[0581] (서열 번호 126) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;

[0582] (서열 번호 127) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;

[0583] (서열 번호 128) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;

[0584] (서열 번호 129) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;

[0585] (서열 번호 130) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;

[0586] (서열 번호 131) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH;

[0587] (서열 번호 132) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;

[0588] (서열 번호 133) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;

[0589] (서열 번호 134) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;

[0590] (서열 번호 135) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;

[0591] (서열 번호 136) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;

[0592] (서열 번호 137) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;

[0593] (서열 번호 138) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;

[0594] (서열 번호 139) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0595] (서열 번호 140) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0596] (서열 번호 141) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0597] (서열 번호 142) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0598] (서열 번호 143) Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

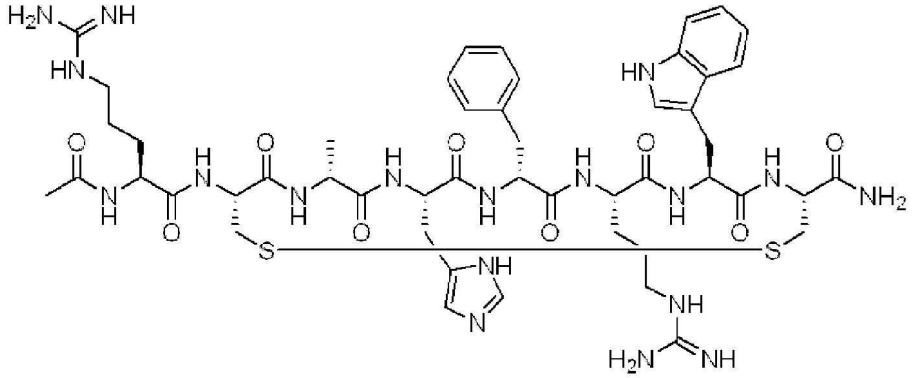
[0599] (서열 번호 144) Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[0600] (서열 번호 145) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0601] (서열 번호 146) Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2; 및

[0602] (서열 번호 147) Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2,

[0603] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택된다. 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 140) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. RM-493 및 세트멜라노타이드로도 알려진 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 140)는 MC4R을 활성화하고 임상시험에서 혈압에 유해한 효과를 끼치는 것으로 나타나지 않은 자연 발생 호르몬의 특이성과 기능성을 유지하는 펩타이드이다(예를 들어, 문헌[Chen et al.J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015;100(4):1639-45]을 참조한다). Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 140)의 구조는 아래에 나타낸다:



[0604]

[0605] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 I-a의 화합물,

[0606] [화학식 I-a]

[0607] H-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-NH_2

[0608] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 I-a 중,

[0609] A^1은 Phe, D-Phe, 또는 Nle이고,

[0610] A^2는 Cys이고,

[0611] A^3은 결실되고,

[0612] A^4는 His이고,

[0613] A^5는 D-Phe 또는 D-(Et)Tyr이고,

[0614] A^6은 Arg 또는 hArg이고,

[0615] A^7은 Trp 또는 Bip이고,

[0616] A^8은 Ala, β-Ala, Gaba, 또는 Apn이고,

[0617] A^9는 D-Cys이고,

[0618] A^{10}은 Thr이거나 결실된다.

[0619] 일부 구현예에서, 화학식 I-a의 화합물은,

[0620] (서열 번호 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0621] (서열 번호 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0622] (서열 번호 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0623] (서열 번호 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0624] (서열 번호 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0625] (서열 번호 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0626] (서열 번호 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0627] (서열 번호 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0628] (서열 번호 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0629] (서열 번호 85) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2; 및

[0630] (서열 번호 105) Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2에서 선택된다.

[0631] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 I-b의 화합물,

[0632] [화학식 I-b]

[0633] $Ac\text{-}A^{1}\text{-}c(A^{2}\text{-}A^{3}\text{-}A^{4}\text{-}A^{5}\text{-}A^{6}\text{-}A^{7}\text{-}A^{8}\text{-}A^{9})\text{-}A^{10}\text{-}NH_2$

[0634] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 I-b 중,

[0635] A^{1}은 Nle, A6c, D-2-Nal, Cha, Oic, Chg, hCha, D-Cha, D-hCha, Nip, hPro, hLeu, Phe, D-Phe, D-Chg, hPhe, β-hMet, Gaba, Leu, Ile, Val, 2-Nal, Arg, 또는 D-Arg이고,

[0636] A^{2}는 Asp, Cys, D-Cys, 또는 Pen이고,

[0637] A^{3}은 D-Ala, β-Ala, Gaba, Aib, Gly, Ala, D-Glu, D-Abu, D-Val, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Cha이거나 결실되고,

[0638] A^{4}는 His 또는 3-Pal이고,

[0639] A^{5}는 Phe, D-Phe, 또는 D-2-Nal이고,

[0640] A^{6}은 Arg이고,

[0641] A^{7}은 Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, 또는 D-Trp이고,

[0642] A^{8}은 β-Ala, A6c, Ahx, Apn, Gaba, Ala, Aha, 또는 D-Ala이거나 결실되고,

[0643] A^{9}는 Lys, Cys, D-Cys, 또는 Pen이고,

[0644] A^{10}은 결실되되,

[0645] 여기서, A^{2} 및 A^{9}는 이황화 또는 락탐 다리를 형성하도록 쌍으로 선택된다.

[0646] 일부 구현예에서, 화학식 I-b의 화합물은,

[0647] (서열 번호 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[0648] (서열 번호 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH_2;

[0649] (서열 번호 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[0650] (서열 번호 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[0651] (서열 번호 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

[0652] (서열 번호 9) Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0653] (서열 번호 10) Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0654] (서열 번호 11) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0655] (서열 번호 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0656] (서열 번호 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0657] (서열 번호 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0658] (서열 번호 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0659] (서열 번호 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0660] (서열 번호 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0661] (서열 번호 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0662] (서열 번호 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0663] (서열 번호 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0664] (서열 번호 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0665] (서열 번호 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0666] (서열 번호 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0667] (서열 번호 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0668] (서열 번호 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0669] (서열 번호 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0670] (서열 번호 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0671] (서열 번호 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0672] (서열 번호 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0673] (서열 번호 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0674] (서열 번호 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0675] (서열 번호 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0676] (서열 번호 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0677] (서열 번호 34) Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0678] (서열 번호 35) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0679] (서열 번호 36) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0680] (서열 번호 37) Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0681] (서열 번호 38) Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0682] (서열 번호 39) Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0683] (서열 번호 40) Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0684] (서열 번호 41) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0685] (서열 번호 42) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0686] (서열 번호 43) Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0687] (서열 번호 44) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0688] (서열 번호 47) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0689] (서열 번호 48) Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0690] (서열 번호 49) Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0691] (서열 번호 50) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0692] (서열 번호 51) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0693] (서열 번호 52) Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0694] (서열 번호 53) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0695] (서열 번호 54) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0696] (서열 번호 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2

[0697] (서열 번호 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[0698] (서열 번호 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0699] (서열 번호 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH_2;

[0700] (서열 번호 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

[0701] (서열 번호 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[0702] (서열 번호 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0703] (서열 번호 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[0704] (서열 번호 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH_2;

[0705] (서열 번호 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH_2;

[0706] (서열 번호 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0707] (서열 번호 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[0708] (서열 번호 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

[0709] (서열 번호 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[0710] (서열 번호 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

[0711] (서열 번호 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

[0712] (서열 번호 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0713] (서열 번호 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

[0714] (서열 번호 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

[0715] (서열 번호 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0716] (서열 번호 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0717] (서열 번호 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0718] (서열 번호 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH_2;

[0719] (서열 번호 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH_2;

[0720] (서열 번호 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0721] (서열 번호 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0722] (서열 번호 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0723] (서열 번호 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0724] (서열 번호 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0725] (서열 번호 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0726] (서열 번호 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0727] (서열 번호 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[0728] (서열 번호 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[0729] (서열 번호 98) Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0730] (서열 번호 99) Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0731] (서열 번호 100) Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0732] (서열 번호 101) Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0733] (서열 번호 102) Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0734] (서열 번호 103) Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0735] (서열 번호 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0736] (서열 번호 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0737] (서열 번호 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0738] (서열 번호 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[0739] (서열 번호 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0740] (서열 번호 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2

[0741] (서열 번호 113) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0742] (서열 번호 114) Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0743] (서열 번호 139) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0744] (서열 번호 140) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0745] (서열 번호 141) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0746] (서열 번호 142) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0747] (서열 번호 143) Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[0748] (서열 번호 144) Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[0749] (서열 번호 145) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0750] (서열 번호 146) Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2; 및

[0751] (서열 번호 147) Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2에서 선택된다.

[0752] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 I-c의 화합물,

[0753] [화학식 I-c]

[0754] Ac-Nle-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-NH_2

[0755] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 I-c 중,

[0756] A^2는 Asp, Cys, D-Cys, 또는 Pen이고,

[0757] A^3은 D-Ala, β-Ala, Gaba, Aib, Gly, Ala, Aib, Dl-Glu, D-Abu, D-Val, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Cha이거나 결실되고,

[0758] A^4는 His 또는 3-Pal이고,

[0759] A^5는 D-Phe, D-2-Nal, 또는 Phe이고,

[0760] A^6은 Arg이고,

[0761] A^7은 Trp, D-Trp, 2-Nal, 1-Nal, Bal이고,

[0762] A^8은 β-Ala, A6c, Ahx, Apn, Gaba, D-Ala, Aha, Ala이거나 결실되고,

[0763] A^9는 Lys, Cys, D-Cys 또는 Pen이고,

[0764] A^{10}은 결실되되,

[0765] 여기서, A^2 및 A^9는 이황화 또는 락탐 다리를 형성하도록 쌍으로 선택된다.

[0766] 일부 구현예에서, 화학식 I-c의 화합물은,

[0767] (서열 번호 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[0768] (서열 번호 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH_2;

[0769] (서열 번호 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[0770] (서열 번호 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[0771] (서열 번호 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

[0772] (서열 번호 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0773] (서열 번호 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0774] (서열 번호 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0775] (서열 번호 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0776] (서열 번호 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0777] (서열 번호 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0778] (서열 번호 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0779] (서열 번호 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0780] (서열 번호 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0781] (서열 번호 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0782] (서열 번호 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0783] (서열 번호 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0784] (서열 번호 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0785] (서열 번호 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0786] (서열 번호 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0787] (서열 번호 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0788] (서열 번호 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0789] (서열 번호 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0790] (서열 번호 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0791] (서열 번호 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0792] (서열 번호 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0793] (서열 번호 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[0794] (서열 번호 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

[0795] (서열 번호 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[0796] (서열 번호 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[0797] (서열 번호 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH_2;

[0798] (서열 번호 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

[0799] (서열 번호 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[0800] (서열 번호 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0801] (서열 번호 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[0802] (서열 번호 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH_2;

[0803] (서열 번호 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH_2;

[0804] (서열 번호 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0805] (서열 번호 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[0806] (서열 번호 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

[0807] (서열 번호 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[0808] (서열 번호 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

[0809] (서열 번호 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

[0810] (서열 번호 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0811] (서열 번호 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

[0812] (서열 번호 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

[0813] (서열 번호 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0814] (서열 번호 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0815] (서열 번호 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0816] (서열 번호 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH_2;

[0817] (서열 번호 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH_2;

[0818] (서열 번호 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0819] (서열 번호 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0820] (서열 번호 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0821] (서열 번호 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0822] (서열 번호 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0823] (서열 번호 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0824] (서열 번호 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0825] (서열 번호 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[0826] (서열 번호 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[0827] (서열 번호 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0828] (서열 번호 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0829] (서열 번호 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[0830] (서열 번호 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[0831] (서열 번호 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2; 및

[0832] (서열 번호 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2에서 선택된다.

[0833] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 I-d의 화합물,

[0834] [화학식 I-d]

[0835] H-D-Phe-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-NH_2

[0836] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 I-d 중,

[0837] A^2는 Cys이고,

[0838] A^3은 결실되고,

[0839] A^4는 His이고,

[0840] A^5는 D-Phe 또는 D-(Et)Tyr이고,

[0841] A^6은 Arg 또는 hArg이고,

[0842] A^7은 Trp 또는 Bip이고,

[0843] A^8은 Ala, β-Ala, 또는 Gaba이고,

[0844] A^9는 D-Cys이고,

[0845] A^{10}은 Thr이다.

[0846] 일부 구현예에서, 화학식 I-d의 화합물은,

[0847] (서열 번호 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0848] (서열 번호 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0849] (서열 번호 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0850] (서열 번호 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0851] (서열 번호 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0852] (서열 번호 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

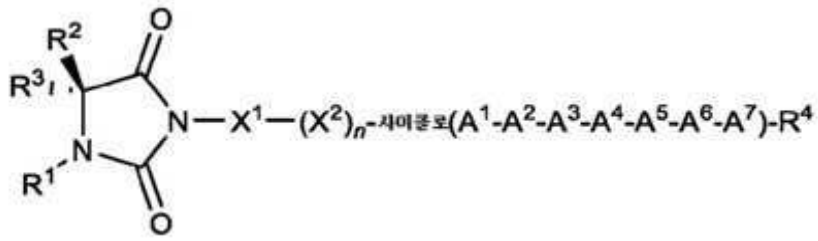
[0853] (서열 번호 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[0854] (서열 번호 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2; 및

[0855] (서열 번호 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2에서 선택된다.

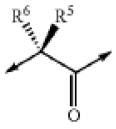
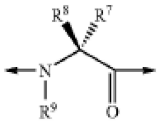
[0856] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 II의 화합물,

[0857] [화학식 II]



[0858]

[0859] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 II 중,

[0860] X^1은  이고; X^2는  이고; A^1은 Asp, Cys, D-Cys, Dab, Dap, Glu, Lys, Orn, Pen, 또는 D-Pen이고; A^2는 L- 또는 D-아미노산이고; A^3은 H는, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, Taz, 2-Thi, 또는 3-Thi이고; A^4는 D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, 또는 D-(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe이고; A^5는 Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, 또는 Orn이고; A^6은 Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, 또는 Trp이고; A^7은 Asp, Cys, D-Cys, Dab, Dap, Glu, Lys, Orn, Pen, 또는 D-Pen이고; R^1은 H, (C_1-C_{10})알킬, 또는 치환된 (C_1-C_{10})알킬이고; R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_{10})헤테로알킬, 아릴(C_1-C_5)알킬, 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 치환된 (C_1-C_{10})헤테로알킬, 또는 치환된 아릴(C_1-C_5)알킬이거나, R^2 및 R^3은 함께 접합되어 고리형 모이어티를 형성할 수 있고; R^4는 OH, NH_2, CO_2H, 또는 C(O)NH_2이고; R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_{10})헤테로알킬, 아릴(C_1-C_5)알킬, 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 치환된 (C_1-C_{10})헤테로알킬, 또는 치환된 아릴(C_1-C_5)알킬이거나, R^5 및 R^6은 함께 접합되어 고리형 모이어티를 형성할 수 있고; R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_{10})헤테로알킬, 아릴(C_1-C_5)알킬, 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 치환된 (C_1-C_{10})헤테로알킬, 또는 치환된 아릴(C_1-C_5)알킬이거나; R^7 및 R^8은 함께 접합되어 고리형 모이어티를 형성할 수 있고; R^9는 H, (C_1-C_{10})알킬, 또는 치환된 (C_1-C_{10})알킬이고; n은 이의 독립적으로 각각의 경우에 대해 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0861] 화학식 II의 일부 구현예에서, A^1은 Cys이고; A^2는 D-Ala, Asn, Asp, Gln, Glu, 또는 D-Phe이고; A^3은 H이고; A^4는 D-2-Nal 또는 D-Phe이고; A^5는 Arg이고; A^6은 Trp이고; A^7은 Cys 또는 Pen이고; 각각의 R^1 R^2, R^3, 및 R^9는 독립적으로 H이고; R^4는 C(O)NH_2이고; 각각의 R^5 및 R^6은 독립적으로 H, (C_1-C_{10})헤테로알킬, 치환된 (C_1-C_{10})알킬 또는 치환된 (C_1-C_{10})헤테로알킬이거나, R^5 및 R^6은 함께 접합되어 고리형 모이어티를 형성할 수 있고; 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 H, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_{10})헤테로알킬, 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 또는 치환된 (C_1-C_{10})헤테로알킬이고,

[0862] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0863] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물은,

[0864] (서열 번호 148) 히단토인(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0865] (서열 번호 149) 히단토인(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0866] (서열 번호 150) 히단토인(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0867] (서열 번호 151) 히단토인(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0868] (서열 번호 152) 히단토인(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0869] (서열 번호 153) 히단토인(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0870] (서열 번호 154) 히단토인(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[0871] (서열 번호 155) 히단토인(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0872] (서열 번호 156) 히단토인(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0873] (서열 번호 157) 히단토인(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0874] (서열 번호 158) 히단토인(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0875] (서열 번호 159) 히단토인(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0876] (서열 번호 160) 히단토인(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0877] (서열 번호 161) 히단토인(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0878] (서열 번호 162) 히단토인(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0879] (서열 번호 163) 히단토인(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0880] (서열 번호 164) 히단토인(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0881] (서열 번호 165) 히단토인(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0882] (서열 번호 166) 히단토인(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0883] (서열 번호 167) 히단토인(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0884] (서열 번호 168) 히단토인(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0885] (서열 번호 169) 히단토인(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0886] (서열 번호 170) 히단토인(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0887] (서열 번호 171) 히단토인(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0888] (서열 번호 172) 히단토인(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0889] (서열 번호 173) 히단토인(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0890] (서열 번호 174) 히단토인(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0891] (서열 번호 175) 히단토인(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0892] (서열 번호 176) 히단토인(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0893] (서열 번호 177) 히단토인(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0894] (서열 번호 178) 히단토인(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0895] (서열 번호 179) 히단토인(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0896] (서열 번호 180) 히단토인(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0897] (서열 번호 181) 히단토인(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0898] (서열 번호 182) 히단토인(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0899] (서열 번호 183) 히단토인(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[0900] (서열 번호 184) 히단토인(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

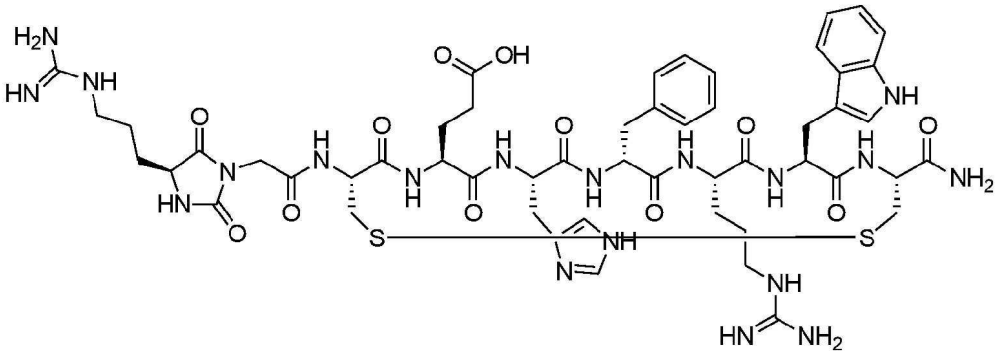
[0901] (서열 번호 185) 히단토인(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 및

[0902] (서열 번호 186) 히단토인(C(O)-(Nle-Ala))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[0903] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택된다.

[0904] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물은 이들 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 제WO 2008/147556호 또는 국제 특허 출원 제PCT/US08/06675호에 기재되어 있다.

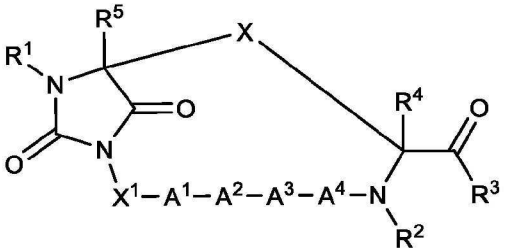
[0905] 구현예에서, 화학식 II의 화합물은 RM-511로도 알려진 히단토인(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 148) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 히단토인(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 148)의 구조는 아래에 나타낸다:



[0906]

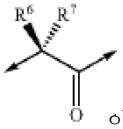
[0907] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 III의 화합물,

[0908] [화학식 III]



[0909]

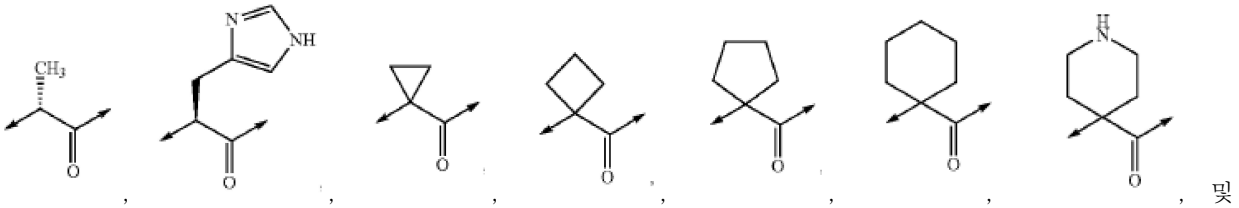
[0910] 또는 이의 약학적으로 포함되는 염이되, 화학식 III 중, X는 $-CH_2-S-S-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-S-S-CH_2-$, $-CH_2-S-S-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-S-S-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_2-S-S-CH_2-$, $-CH_2-S-S-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-S-S-(CH_2)_2-$, $-C(CH_3)_2-S-S-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-S-S-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_t-C(O)-NR^8-(CH_2)_r-$ 및 $-(CH_2)_r-NR^8-C(O)-(CH_2)_t$ -로 이루어진 군에서 선택되고; R^2는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_{10})알킬 또는 치환된 (C_1-C_{10})알킬이고; R^3은 -OH 또는 $-NH_2$이고; R^4 및 R^5는



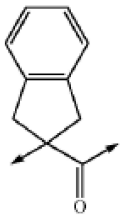
각각 독립적으로 H, (C_1-C_{10})알킬 또는 치환된 (C_1-C_{10})알킬이고; X^1은 이고; A^1은 H는, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, Taz, 2-Thi, 3-Thi이거나 결실되고;

[0911] A^2는 D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, 또는 D-(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe이고; A^3은 Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, 또는 Orn이고; A^4는 Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, 또는 Trp이고; R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 이의 각각의 경우에 대해, H, (C_1-C_{10})헤테로알킬, 아릴(C_1-C_5)알킬, 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 치환된 (C_1-C_{10})헤테로알킬, 또는 치환된 아릴(C_1-C_5)알킬이되, 단 R^6 및 R^7은 함께 결합하여 고리를 형성할 수 있고; R^8은 H, (C_1-C_{10})알킬, 또는 치환된 (C_1-C_{10})알킬이고; r은 독립적으로 이의 각각의 경우에 대해, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; t는 독립적으로 각각의 경우에 대해, 1 또는 2이다.

[0912] 전술한 화학식에 따른 화합물은 X^1이 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 화합물을 포함할 수 있다:



, 및



.

[0913] 화학식 III의 화합물은 이들 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 공보 제WO 2008/147556호 또는 국제 특허 출원 제PCT/US08/06675호에 개시되어 있다.

[0914] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물은,

[0915] (서열 번호 187) c[히단토인(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[0916] (서열 번호 188) c[히단토인(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[0917] (서열 번호 189) c[히단토인(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[0918] (서열 번호 190) c[히단토인(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[0919] (서열 번호 191) c[히단토인(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0920] (서열 번호 192) c[히단토인(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH_2;

[0921] (서열 번호 193) c[히단토인(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH_2;

[0922] (서열 번호 194) c[히단토인(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH_2;

[0923] (서열 번호 195) c[히단토인(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0924] (서열 번호 196) c[히단토인(C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0925] (서열 번호 197) c[히단토인(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0926] (서열 번호 198) c[히단토인(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0927] (서열 번호 199) c[히단토인(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0928] (서열 번호 200) c[히단토인(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0929] (서열 번호 201) c[히단토인(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0930] (서열 번호 202) c[히단토인(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0931] (서열 번호 203) c[히단토인(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0932] (서열 번호 204) c[히단토인(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0933] (서열 번호 205) c[히단토인(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0934] (서열 번호 206) c[히단토인(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0935] (서열 번호 207) c[히단토인(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH_2;

[0936] (서열 번호 208) c[히단토인(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH_2;

[0937] (서열 번호 209) c[히단토인(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH_2;

[0938] (서열 번호 210) c[히단토인(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH_2;

[0939] (서열 번호 211) c[히단토인(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH_2; 및

[0940] (서열 번호 212) c[히단토인(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH_2,

[0941] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택된다.

[0942] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 IV의 화합물,

[0943] [화학식 IV]

[0944] (R^2R^3)-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-NH_2

[0945] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 IV 중 A^1은 Nle이거나 결실되고; A^2는 Cys 또는 Asp이고; A^3은 Glu 또는 D-Ala이고; A^4는 His이고; A^5는 D-Phe이고; A^6은 Arg이고; A^7은 Trp, 2-Nal, 또는 Bal이고; A^8은 Gly, Ala, D-Ala, 3-Ala, Gaba, 또는 Apn이고; A^9는 Cys 또는 Lys이고; 각각의 R^2 및 R^3은 H 또는 (C_1-C_6)아실로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다.

[0946] 화학식 IV의 예시적 구현예에서: (I) R^2가 (C_1-C_6)아실이면, R^3은 H이고, (II) A^2가 Cys이면, A^9는 Cys이다.

[0947] 화학식 IV의 예시적 MC4R 효능제는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 출원 공보 제WO 2007/008704호에 개시되어 있다.

[0948] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물은,

[0949] (서열 번호 213) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH_2;

[0950] (서열 번호 214) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH_2;

[0951] (서열 번호 215) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH_2;

[0952] (서열 번호 216) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[0953] (서열 번호 217) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[0954] (서열 번호 218) Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH_2;

[0955] (서열 번호 219) Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH_2;

[0956] (서열 번호 220) Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH_2;

[0957] (서열 번호 221) Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH_2;

[0958] (서열 번호 222) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH_2; 및

[0959] (서열 번호 223) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH_2,

[0960] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택된다.

[0961] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 V의 화합물,

[0962] [화학식 V]

[0963] (R^2R^3)-B^1-A^1-*c*(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-A^{11}-A^{12}-A^{13}-B^2-B^3-R^1

[0964] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고: B^1은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 아미노산을 함유하는 펩타이드 모이어티이되, 적어도 5개의 아미노산은 L-Arg, D-Arg, L-hArg, 및 D-hArg로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나, B^1은 임의로 결실되고; A^1은 Acc, HN-$(CH_2)_m$-C(O), L- 또는 D-아미노산이거나 결실되고; A^2는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp, 또는 Glu이고; A^3은 Gly, Glu, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-아미노산이거나 결실되고; A^4는 H는, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi 또는 (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe이고; A^5는 D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, D-(Et)Tyr, D-Dip, D-Bip, 또는 D-Bpa이고; A^6은 Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, 또는 HN-CH($(CH_2)_n$-N(R^4R^5))-C(O)이고; A^7은 Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, Dip, Bpa, D-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Bal, D-Bip, D-Dip, 또는 D-Bpa이고; A^8은 Gly, D-Ala, Acc, Ala, β-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-$(CH_2)_s$-C(O)이거나 결실되고; A^9는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn, 또는 Lys이고; A^{10}은 Acc, HN-$(CH_2)_t$-C(O), Pro, hPro, 3-Hyp, 4-Hyp, Thr, L- 또는 D-아미노산이거나 결실되고; A^{11}은 Pro, hPro, 3-Hyp, 4-Hyp이거나 결실되고; A^{12}는 Lys, Dab, Dap, Arg, hArg이거나 결실되고; A^{13}은 Asp, Glu이거나 결실되고; B^2는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산을 함유하는 펩타이드 모이어티이거나 결실되고, B^3은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 아미노산을 함유하는 펩타이드 모이어티이되, 적어도 5개의 아미노산은 L-Arg, D-Arg, L-hArg, 및 D-hArg로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나 결실되고; R^1은 OH 또는 NH_2이고; R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, (C_1-C_{30})알킬, (C_1-C_{30})헤테로알킬, (C_1-C_{30})아실, (C_2-C_{30})알켄일, (C_2-C_{30})알카인일, 아릴(C_1-C_{30})알킬, 아릴(C_1-C_{30})아실, 치환된 (C_1-C_{30})알킬, 치환된 (C_1-C_{30})헤테로알킬, 치환된 (C_1-C_{30})아실, 치환된 (C_2-C_{30})알켄일, 치환된 (C_2-C_{30})알카인일, 치환된 아릴(C_1-C_{30})알킬, 및 치환된 아릴(C_1-C_{30})아실로 이루어진 군에서 선택되고; R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, (C_1-C_{40})알킬, (C_1-C_{40})헤테로알킬, (C_1-C_{40})아실, (C_2-C_{40})알켄일, (C_2-C_{40})알카인일, 아릴(C_1-C_{40})알킬, 아릴(C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_1-C_{40})알킬, 치환된 (C_1-C_{40})헤테로알킬, 치환된 (C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_2-C_{40})알켄일, 치환된 (C_2-C_{40})알카인일, 치환된 아릴(C_1-C_{40})알킬, 치환된 아릴(C_1-C_{40})아실, (C_1-C_{40})알킬설폰일, 또는 C(NH)-NH_2이고; n은 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; m은 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고; s는 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4,

5, 6, 또는 7이고; t는 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고; X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5는 각각 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, F, Cl, Br, I, -(C_1-C_{10}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_{10}) 알켄일, 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐, (C_2-C_{10}) 알카인일, 치환된 (C_2-C_{10}) 알카인일, 아릴, 치환된 아릴, OH, NH_2, NO_2, 또는 CN이다.

[0965] 화학식 V의 일부 구현예에서,

[0966] (I) R^4가 (C_1-C_{40})아실, 아릴(C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_1-C_{40})아실, 치환된 아릴(C_1-C_{40})아실, (C_1-C_{40})알카일설폰일, 또는 C(NH)-NH_2이면, R^5는 H, (C_1-C_{40})알킬, (C_1-C_{40})헤테로알킬, (C_2-C_{40})알켄일, (C_2-C_{40})알카인일, 아릴(C_1-C_{40})알킬, 치환된 (C_1-C_{40})알킬, 치환된 (C_1-C_{40})헤테로알킬, 치환된 (C_2-C_{40})알켄일, 치환된 (C_2-C_{40})알카인일, 또는 치환된 아릴(C_1-C_{40})알킬이고,

[0967] (II) R^2가 (C_1-C_{30})아실, 아릴(C_1-C_{30})아실, 치환된 (C_1-C_{30})아실, 또는 치환된 아릴 (C_1-C_{30})아실이면, R^3은 H, (C_1-C_{30})알킬, (C_1-C_{30})헤테로알킬, (C_2-C_{30})알켄일, (C_2-C_{30})알카인일, 아릴(C_1-C_{30})알킬, 치환된 (C_1-C_{30})알킬, 치환된 (C_1-C_{30})헤테로알킬, 치환된 (C_2-C_{30})알켄일, 치환된 (C_2-C_{30})알카인일, 또는 치환된 아릴(C_1-C_{30})알킬이고,

[0968] (III) B^1과 B^2 어느 것도 다음 아미노산 서열 중 하나 이상을 포함하지 않고: Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$, Tyr-Ala-Arg-Lys-Ala-$(Arg)_2$-Gln-Ala-$(Arg)_2$, Tyr-Ala-Arg-$(Ala)_2$-$(Arg)_2$-$(Ala)_2$-$(Arg)_2$, Tyr-Ala-$(Arg)_9$, Tyr-$(Ala)_3$-$(Arg)_7$, Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-$(Arg)_2$-Ala-$(Arg)_3$, 또는 Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-$(Arg)_2$-Pro-$(Arg)_2$,

[0969] (IV) B^1 또는 B^2, 또는 둘 모두 상기 화합물에 존재해야 하고;

[0970] (V) A^2가 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, 또는 D-Pen이면, A^9는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, 또는 D-Pen이고,

[0971] (VI) A^2가 Asp 또는 Glu이면, A^9는 Dab, Dap, Orn, 또는 Lys이다.

[0972] 화학식 V의 일부 구현예에서,

[0973] B^1은 Arg-Lys-Gln-Lys-$(Arg)_5$, Arg-$(Lys)_2$-Arg-Gln-$(Arg)_4$, Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_2$, Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_4$-Gln-Arg, Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_5$-Gln, Arg-$(Lys)_2$-Gln-$(Arg)_5$, Arg-Gln-$(Lys)_2$-$(Arg)_5$, Arg-Gln-$(Arg)_7$, Arg-Gln-$(Arg)_8$, $(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_6$, $(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_7$, $(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_5$, $(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_6$, $(Arg)_4$-Gln-$(Arg)_4$, $(Arg)_4$-Gln-$(Arg)_5$, $(Arg)_5$, $(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$, $(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$, $(Arg)_6$, $(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$, $(Arg)_7$, $(Arg)_7$-Gln-$(Arg)_2$, $(Arg)_8$, (Arg)s-Gln-Arg, $(Arg)_9$, $(Arg)_9$-Gln, (D-Arg)$_5$, (D-Arg)$_6$, (D-Arg)$_7$, (D-Arg)$_8$, (D-Arg)$_9$, Gln-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_5$, Gln-$(Arg)_8$, Gln-$(Arg)_9$, Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$, Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-Doc이거나; 결실되고,

[0974] B^2는 β-Ala, β-Ala-Gly, β-Ala-Tyr, β-Ala-Tyr-Gly, (β-Ala)$_2$, (β-Ala)$_2$-Gly, (β-Ala)$_2$-Tyr, (β-Ala)$_2$-Tyr-Gly, Doc, Doc-Gly, Doc-Tyr, Doc-Tyr-Gly, $(Doc)_2$, $(Doc)_2$-Gly, $(Doc)_2$-Tyr, $Doc)_2$-Tyr-Gly이거나 결실되고,

[0975] B^3은 Arg-Lys-Gln-Lys-$(Arg)_5$, Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$, Arg-$(Lys)_2$-Arg-Gln-$(Arg)_4$, Arg-$(Lys)_2$-Gln-$(Arg)_5$, Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$, Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_2$, Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_4$-Gln-Arg, Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_5$-Gln, Arg-Gln-$(Lys)_2$-$(Arg)_5$, Arg-Gln-$(Arg)_7$, Arg-Gln-$(Arg)_s$, $(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$, $(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_6$, $(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_7$, $(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_5$, $(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_6$, $(Arg)_4$-Gln-$(Arg)_4$, $(Arg)_4$-Gln-$(Arg)_5$, $(Arg)_5$, $(Arg)_s$-Gln-$(Arg)_3$, $(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$, $(Arg)_6$, $(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$, $(Arg)_7$, $(Arg)_7$-Gln-$(Arg)_2$,

$(Arg)_8$, $(Arg)_8$-Gln-Arg, $(Arg)_9$, $(Arg)_9$-Gln, $(D\text{-}Arg)_5$, $(D\text{-}Arg)_6$, $(D\text{-}Arg)_7$, $(D\text{-}Arg)_8$, $(D\text{-}Arg)_9$, Gln-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_5$, Gln-$(Arg)_8$, Gln-$(Arg)_9$이거나 결실되고,

[0976] A^1은 A6c, Cha, hCha, Chg, D-Chg, hChg, Gaba, hLeu, Met, β-hMet, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro이거나 결실되고,

[0977] A^2는 Cys이고,

[0978] A^3은 D-Abu, Aib, Ala, β-Ala, D-Ala, D-Cha, Gaba, Glu, Gly, D-Ile, D-Leu, D-Met, D-Nle, D-Phe, D-Tle, D-Trp, D-Tyr, D-Val이거나 결실되고,

[0979] A^4는 H이고,

[0980] A^5는 D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, D-Trp, 또는 D-(Et)Tyr이고,

[0981] A^6은 Arg 또는 hArg이고,

[0982] A^7은 Bal, Bip, 1-Nal, 2-Nal, Trp, 또는 D-Trp이고,

[0983] A^8은 A5c, A6c, Aha, Ahx, Ala, β-Ala, Apn, Gaba, Gly이거나 결실되고,

[0984] A^9는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Lys, Pen, 또는 D-Pen이고,

[0985] A^{10}은 Pro, Thr이거나 결실되고,

[0986] A^{11}은 Pro이거나 결실되고,

[0987] A^{12}는 Arg, Lys이거나 결실되고,

[0988] A^{13}은 Asp이거나 결실되고,

[0989] 각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 H 또는 아실이고,

[0990] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0991] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물은,

[0992] (서열 번호 224) Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH_2;

[0993] (서열 번호 225) Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH_2;

[0994] (서열 번호 226) Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[0995] (서열 번호 227) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[0996] (서열 번호 228) Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[0997] (서열 번호 229) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[0998] (서열 번호 230) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[0999] (서열 번호 231) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-$(\beta\text{-Ala})_2$-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1000] (서열 번호 232) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1001] (서열 번호 233) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1002] (서열 번호 234) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1003] (서열 번호 235) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1004] (서열 번호 236) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1005] (서열 번호 237) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1006] (서열 번호 238) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1007] (서열 번호 239) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1008] (서열 번호 240) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1009] (서열 번호 241) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-Arg-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1010] (서열 번호 242) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-Gln-$(Arg)_5$-NH_2;

[1011] (서열 번호 243) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-$(Arg)_5$-NH_2;

[1012] (서열 번호 244) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_4$-Gln-Arg-NH_2;

[1013] (서열 번호 245) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Aib-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1014] (서열 번호 246) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$ -Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1015] (서열 번호 247) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1016] (서열 번호 248) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1017] (서열 번호 249) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1018] (서열 번호 250) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1019] (서열 번호 251) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1020] (서열 번호 252) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1021] (서열 번호 253) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1022] (서열 번호 254) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1023] (서열 번호 255) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_2$-NH_2;

[1024] (서열 번호 256) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-$(Lys)_2$-$(Arg)_5$-NH_2;

[1025] (서열 번호 257) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_5$-Gln-NH_2;

[1026] (서열 번호 258) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1027] (서열 번호 259) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1028] (서열 번호 260) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1029] (서열 번호 261) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1030] (서열 번호 262) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1031] (서열 번호 263) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1032] (서열 번호 264) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Gly-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1033] (서열 번호 265) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1034] (서열 번호 266) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1035] (서열 번호 267) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1036] (서열 번호 268) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Gly-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1037] (서열 번호 269) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1038] (서열 번호 270) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-

Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1039] (서열 번호 271) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1040] (서열 번호 272) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1041] (서열 번호 273) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1042] (서열 번호 274) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1043] (서열 번호 275) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1044] (서열 번호 276) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1045] (서열 번호 277) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Gly-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1046] (서열 번호 278) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1047] (서열 번호 279) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1048] (서열 번호 280) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1049] (서열 번호 281) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1050] (서열 번호 282) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1051] (서열 번호 283) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1052] (서열 번호 284) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1053] (서열 번호 285) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1054] (서열 번호 286) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1055] (서열 번호 287) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1056] (서열 번호 288) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1057] (서열 번호 289) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1058] (서열 번호 290) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-

$(Arg)_3$-NH_2;

[1059] (서열 번호 291) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1060] (서열 번호 292) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1061] (서열 번호 293) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1062] (서열 번호 294) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1063] (서열 번호 295) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1064] (서열 번호 296) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1065] (서열 번호 297) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1066] (서열 번호 298) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1067] (서열 번호 299) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1068] (서열 번호 300) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1069] (서열 번호 301) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1070] (서열 번호 302) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1071] (서열 번호 303) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1072] (서열 번호 304) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1073] (서열 번호 305) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1074] (서열 번호 306) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1075] (서열 번호 307) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1076] (서열 번호 308) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1077] (서열 번호 309) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-

$(Arg)_4$-NH_2;

[1078] (서열 번호 310) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1079] (서열 번호 311) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_6$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1080] (서열 번호 312) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1081] (서열 번호 313) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-Arg-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1082] (서열 번호 314) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-$(Lys)_2$-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1083] (서열 번호 315) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1084] (서열 번호 316) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1085] (서열 번호 317) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1086] (서열 번호 318) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1087] (서열 번호 319) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1088] (서열 번호 320) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1089] (서열 번호 321) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1090] (서열 번호 322) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1091] (서열 번호 323) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-$(Arg)_2$-Lys-$(Arg)_2$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1092] (서열 번호 324) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Lys-$(Arg)_3$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1093] (서열 번호 325) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1094] (서열 번호 326) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-Gly-$(Arg)_5$ -Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1095] (서열 번호 327) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$ -Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1096] (서열 번호 328) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$ -NH_2;

[1097] (서열 번호 329) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1098] (서열 번호 330) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1099] (서열 번호 331) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$ -$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1100] (서열 번호 332) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$ -Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1101] (서열 번호 333) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$ -Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1102] (서열 번호 334) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1103] (서열 번호 335) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$ -Gln-$(Arg)_4$ -NH_2;

[1104] (서열 번호 336) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)$_2$-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1105] (서열 번호 337) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)$_2$-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1106] (서열 번호 338) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)$_2$-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1107] (서열 번호 339) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)$_5$ -Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1108] (서열 번호 340) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1109] (서열 번호 341) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1110] (서열 번호 342) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)$_2$ -(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1111] (서열 번호 343) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)$_2$ -Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$ -NH$_2$;

[1112] (서열 번호 344) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)$_2$ -Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$ -NH$_2$;

[1113] (서열 번호 345) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly- (Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1114] (서열 번호 346) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1115] (서열 번호 347) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1116] (서열 번호 348) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1117] (서열 번호 349) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1118] (서열 번호 350) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1119] (서열 번호 351) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1120] (서열 번호 352) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)$_2$-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1121] (서열 번호 353) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)$_2$-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1122] (서열 번호 354) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)$_2$-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1123] (서열 번호 355) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1124] (서열 번호 356) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1125] (서열 번호 357) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1126] (서열 번호 358) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)$_2$-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1127] (서열 번호 359) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)$_2$-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1128] (서열 번호 360) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)$_2$-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1129] (서열 번호 361) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1130] (서열 번호 362) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1131] (서열 번호 363) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1132] (서열 번호 364) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)$_2$-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1133] (서열 번호 365) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)$_2$-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1134] (서열 번호 366) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)$_2$-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1135] (서열 번호 367) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1136] (서열 번호 368) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1137] (서열 번호 369) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1138] (서열 번호 370) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)$_2$-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1139] (서열 번호 371) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)$_2$-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1140] (서열 번호 372) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)$_2$-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1141] (서열 번호 373) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1142] (서열 번호 374) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1143] (서열 번호 375) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1144] (서열 번호 376) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1145] (서열 번호 377) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1146] (서열 번호 378) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1147] (서열 번호 379) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1148] (서열 번호 380) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1149] (서열 번호 381) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1150] (서열 번호 382) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1151] (서열 번호 383) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1152] (서열 번호 384) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1153] (서열 번호 385) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1154] (서열 번호 386) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1155] (서열 번호 387) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1156] (서열 번호 388) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1157] (서열 번호 389) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)$_2$-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$- NH$_2$;

[1158] (서열 번호 390) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)$_2$-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1159] (서열 번호 391) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1160] (서열 번호 392) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1161] (서열 번호 393) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)$_2$-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1162] (서열 번호 394) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)$_2$-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_3$-NH$_2$;

[1163] (서열 번호 395) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)$_5$-Gln-(Arg)$_4$-NH$_2$;

[1164] (서열 번호 396) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1165] (서열 번호 397) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-$(\beta\text{-Ala})_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1166] (서열 번호 398) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-$(\beta\text{-Ala})_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1167] (서열 번호 399) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1168] (서열 번호 400) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1169] (서열 번호 401) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1170] (서열 번호 402) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1171] (서열 번호 403) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1172] (서열 번호 404) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1173] (서열 번호 405) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1174] (서열 번호 406) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1175] (서열 번호 407) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1176] (서열 번호 408) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1177] (서열 번호 409) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1178] (서열 번호 410) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1179] (서열 번호 411) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-β-Ala-Tyr- Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1180] (서열 번호 412) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1181] (서열 번호 413) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-β-Ala-Tyr-Gly -$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1182] (서열 번호 414) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-β-Ala-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1183] (서열 번호 415) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1184] (서열 번호 416) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-$(\beta\text{-Ala})_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1185] (서열 번호 417) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-$(\beta\text{-Ala})_2$-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1186] (서열 번호 418) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-$(\beta\text{-Ala})_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1187] (서열 번호 419) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1188] (서열 번호 420) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1189] (서열 번호 421) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1190] (서열 번호 422) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1191] (서열 번호 423) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-$(Doc)_2$-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1192] (서열 번호 424) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1193] (서열 번호 425) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1194] (서열 번호 426) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1195] (서열 번호 427) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1196] (서열 번호 428) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1197] (서열 번호 429) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1198] (서열 번호 430) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1199] (서열 번호 431) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-$(β-Ala)_2$-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1200] (서열 번호 432) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1201] (서열 번호 433) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1202] (서열 번호 434) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1203] (서열 번호 435) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1204] (서열 번호 436) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1205] (서열 번호 437) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1206] (서열 번호 438) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1207] (서열 번호 439) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-$(Doc)_2$-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1208] (서열 번호 440) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1209] (서열 번호 441) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1210] (서열 번호 442) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1211] (서열 번호 443) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1212] (서열 번호 444) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1213] (서열 번호 445) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1214] (서열 번호 446) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1215] (서열 번호 447) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1216] (서열 번호 448) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1217] (서열 번호 449) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1218] (서열 번호 450) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1219] (서열 번호 451) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1220] (서열 번호 452) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1221] (서열 번호 453) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1222] (서열 번호 454) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1223] (서열 번호 455) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1224] (서열 번호 456) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1225] (서열 번호 457) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1226] (서열 번호 458) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1227] (서열 번호 459) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1228] (서열 번호 460) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1229] (서열 번호 461) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1230] (서열 번호 462) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1231] (서열 번호 463) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1232] (서열 번호 464) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1233] (서열 번호 465) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1234] (서열 번호 466) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1235] (서열 번호 467) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1236] (서열 번호 468) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1237] (서열 번호 469) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1238] (서열 번호 470) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1239] (서열 번호 471) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1240] (서열 번호 472) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1241] (서열 번호 473) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1242] (서열 번호 474) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1243] (서열 번호 475) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1244] (서열 번호 476) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1245] (서열 번호 477) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1246] (서열 번호 478) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1247] (서열 번호 479) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1248] (서열 번호 480) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1249] (서열 번호 481) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1250] (서열 번호 482) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1251] (서열 번호 483) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1252] (서열 번호 484) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1253] (서열 번호 485) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1254] (서열 번호 486) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1255] (서열 번호 487) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1256] (서열 번호 488) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1257] (서열 번호 489) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1258] (서열 번호 490) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1259] (서열 번호 491) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1260] (서열 번호 492) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1261] (서열 번호 493) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1262] (서열 번호 494) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1263] (서열 번호 495) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1264] (서열 번호 496) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1265] (서열 번호 497) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1266] (서열 번호 498) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1267] (서열 번호 499) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1268] (서열 번호 500) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1269] (서열 번호 501) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1270] (서열 번호 502) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1271] (서열 번호 503) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1272] (서열 번호 504) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1273] (서열 번호 505) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1274] (서열 번호 506) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1275] (서열 번호 507) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1276] (서열 번호 508) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1277] (서열 번호 509) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1278] (서열 번호 510) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1279] (서열 번호 511) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1280] (서열 번호 512) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1281] (서열 번호 513) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1282] (서열 번호 514) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1283] (서열 번호 515) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1284] (서열 번호 516) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1285] (서열 번호 517) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1286] (서열 번호 518) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1287] (서열 번호 519) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1288] (서열 번호 520) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1289] (서열 번호 521) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1290] (서열 번호 522) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-$(β-Ala)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1291] (서열 번호 523) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-$(β-Ala)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1292] (서열 번호 524) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1293] (서열 번호 525) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1294] (서열 번호 526) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1295] (서열 번호 527) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_3$-NH_2;

[1296] (서열 번호 528) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1297] (서열 번호 529) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2;

[1298] (서열 번호 530) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-$(Doc)_2$-Tyr-Gly-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2; 및

[1299] (서열 번호 531) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-$(Doc)_2$-$(Arg)_5$-Gln-$(Arg)_4$-NH_2,

[1300] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택된다.

[1301] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물은 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 국제 출원 공보 제WO 2007/008684호에 개시되어 있다.

[1302] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 VI의 화합물,

[1303] [화학식 VI]

[1304] Ac-*c*(Cys-Glu-His-A^1-Arg-A^2-A^3-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-NH_2

[1305] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 화학식 IV에서:

[1306] A^1은 X-Phe 또는 2-Nal의 D-이성질체이고, X는 할로겐이고,

[1307] A^2는 Bal, 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp이고,

[1308] A^3은 Aib, Ala, β-Ala, 또는 Gly이다.

[1309] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물은,

[1310] (서열 번호 532) Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-NH_2;

[1311] (서열 번호 533) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-NH_2;

[1312] (서열 번호 534) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-NH_2;

[1313] (서열 번호 535) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-NH_2;

[1314] (서열 번호 536) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-NH_2;

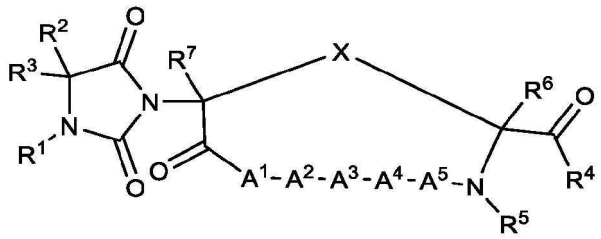
[1315] (서열 번호 537) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-β-Ala-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-NH_2; 및

[1316] (서열 번호 538) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-$(Pro)_2$-Lys-Asp-NH_2,

[1317] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택된다.

[1318] 일 예시적 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 VII의 화합물,

[1319] [화학식 VII]



[1320]

[1321] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 VII 중,

[1322] X는 $-CH_2-S-S-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-S-S-CH_2-$,$-CH_2-S-S-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-S-S-C(CH_3)_z-$, $-(CH_2)_2-S-S-CH_2-$, $-CH_2-S-S-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_2-S-S-(CH_2)_2-$, $-C(CH_3)_2-S-S-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-S-S-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_t-C(O)-NR^8-(CH_2)_r-$, 및 $-(CH_2)_r-NR^8-C(O)-(CH_2)_t-$로 이루어진 군에서 선택되고,

[1323] 각각의 R^1 및 R^5는 독립적으로 H, (C_1-C_{10})알킬, 또는 치환된 (C_1-C_{10})알킬이고,

[1324] 각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 H, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_{10})헤테로알킬, 아릴(C_1-C_5)알킬, 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 치환된 (C_1-C_{10})헤테로알킬, 또는 치환된 아릴(C_1-C_5)알킬이거나, R^2 및 R^3은 함께 접합되어 고리를 형성하고,

[1325] R^4는 OH 또는 NH_2이고,

[1326] 각각의 R^6 및 R^7은 독립적으로 H, (C_1-C_{10})알킬 또는 치환된 (C_1-C_{10})알킬이고,

[1327] A^1은 L- 또는 D-아미노산이거나 결실되고,

[1328] A^2는 His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$Phe, Taz, 2-Thi, 또는 3-Thi이고,

[1329] A^3은 D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, 또는 D-(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe이고,

[1330] A^4는 Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, 또는 Orn이고,

[1331] A^5는 Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, 또는 Trp이고,

[1332] r은 독립적으로 이의 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,

[1333] t는 독립적으로 이의 각각의 경우에 대해 1 또는 2이고,

[1334] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[1335] 화학식 VII의 화합물의 일 예시적 구현예에서,

[1336] A^1은 Ala, D-Ala, Asn, Asp, Gln, Glu, 또는 Gly이다.

[1337] 화학식 VII에 따른 예시적인 화합물은,

[1338] (서열 번호 539) c[히단토인(C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1339] (서열 번호 540) c[히단토인(C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1340] (서열 번호 541) c[히단토인(C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1341] (서열 번호 542) c[히단토인(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1342] (서열 번호 543) c[히단토인(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1343] (서열 번호 544) c[히단토인(C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1344] (서열 번호 545) c[히단토인(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1345] (서열 번호 546) c[히단토인(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1346] (서열 번호 547) c[히단토인(C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1347] (서열 번호 548) c[히단토인(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1348] (서열 번호 549) c[히단토인(C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2;

[1349] (서열 번호 550) c[히단토인(C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2; 및

[1350] (서열 번호 551) c[히단토인(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2,

[1351] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1352] 일부 구현예에서, 화학식 VII의 화합물은 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 국제 출원 공보 제WO 2008/147556호에 개시되어 있다.

[1353] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 VIII의 화합물,

[1354] [화학식 VIII]

[1355] (R^2R^3)-A^0-A^1-*c*(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-R^1

[1356] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 VIII 중,

[1357] A^0은 방향족 아미노산이고,

[1358] A^1은 Acc, HN-$(CH_2)_m$-C(O), L- 또는 D-아미노산이고,

[1359] A^2는 Asp, Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Glu, Pen, 또는 D-Pen이고,

[1360] A^3은 Aib, Ala, β-Ala, Gaba, Gly, 또는 D-아미노산이고,

[1361] A^4는 H, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, Taz, 2-Thi, 또는 3-Thi이고,

[1362] A^5는 D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, L-Phe, D-(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, L-Phe, D-Trp, 또는 D-(Et)Tyr이고,

[1363] A^6은 Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, 또는 HN-CH($(CH_2)_n$-N(R^4R^5))-C(O)이고,

[1364] A^7은 Bal, D-Bal, Bip, D-Bip, 1-Nal, D-1-Nal, 2-Nal, D-2-Nal, 또는 D-Trp이고,

[1365] A^8은 Acc, Aha, Ahx, Ala, D-Ala, β-Ala, Apn, Gaba, Gly, HN-$(CH_2)_s$-C(O)이거나 결실되고,

[1366] A^9는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Dab, Dap, Lys, Orn, Pen, 또는 D-Pen이고,

[1367] A^{10}은 Acc, HN-$(CH_2)_t$-C(O), L- 또는 D-아미노산이거나 결실되고,

[1368] R^1은 OH 또는 NH_2이고,

[1369] 각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, (C_1-C_{30})알킬, (C_1-C_{30})헤테로알킬, (C_1-C_{30})아실, (C_2-C_{30})알켄일, (C_2-C_{30})알카인일, 아릴(C_1-C_{30})알킬, 아릴(C_1-C_{30})아실, 치환된 (C_1-C_{30})알킬, 치환된 (C_1-C_{30})헤테로알킬, 치환된 (C_1-C_{30})아실, 치환된 (C_2-C_{30})알켄일, 치환된 (C_2-C_{30})알카인일, 치환된 아릴(C_1-C_{30})알킬, 및 치환된 아릴(C_1-C_{30})아실로 이루어진 군에서 선택되고,

[1370] 각각의 R^4 및 R^5는 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, (C_1-C_{40})알킬, (C_1-C_{40})헤테로알킬, (C_1-C_{40})아실, (C_2-C_{40})알켄일, (C_2-C_{40})알카인일, 아릴(C_1-C_{40})알킬, 아릴(C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_1-C_{40})알킬, 치환된 (C_1-C_{40})헤테로알킬, 치환된 (C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_2-C_{40})알켄일, 치환된 (C_2-C_{40})알카인일, 치환된 아릴(C_1-C_{40})알킬, 치환된 아릴(C_1-C_{40})아실, (C_1-C_{40})알킬설폰일, 또는 -C(NH)-NH_2이고,

[1371] m은 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고,

[1372] n은 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,

[1373] s는 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고,

[1374] t는 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고,

[1375] X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 각각은 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, F, Cl, Br, I, (C_1-C_{10})알킬, 치환된 (C_1-C_{10})알킬, (C_2-C_{10})알켄일, 치환된 (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알카인일, 치환된 (C_2-C_{10})알카인일, 아릴, 치환된 아릴, OH, NH_2, NO_2, 또는 CN이다.

[1376] 화학식 VIII의 예시적 구현예에서,

[1377] (I) R^4가 (C_1-C_{40})아실, 아릴(C_1-C_{40})아실, 치환된 (C_1-C_{40})아실, 치환된 아릴(C_1-C_{40})아실, (C_1-C_{40})알킬설폰일, 또는 -C(NH)-NH_2이면, R^5는 H 또는 (C_1-C_{40})알킬, (C_1-C_{40})헤테로알킬, (C_2-C_{40})알켄일, (C_2-C_{40})알카인일, 아릴(C_1-C_{40})알킬, 치환된 (C_1-C_{40})알킬, 치환된 (C_1-C_{40})헤테로알킬, 치환된 (C_2-C_{40})알켄일, 치환된 (C_2-C_{40})알카인일, 또는 치환된 아릴(C_1-C_{40})알킬이고,

[1378] (II) R^2가 (C_1-C_{30})아실, 아릴(C_1-C_{30})아실, 치환된 (C_1-C_{30})아실, 또는 치환된 아릴(C_1-C_{30})아실이면, R^3은 H, (C_1-

C_{30})알킬, (C_1-C_{30})헤테로알킬, (C_2-C_{30})알켄일, (C_2-C_{30})알카인일, 아릴(C_1-C_{30})알킬, 치환된 (C_1-C_{30})알킬, 치환된 (C_1-C_{30})헤테로알킬, 치환된 (C_2-C_{30})알켄일, 치환된 (C_2-C_{30})알카인일, 또는 치환된 아릴(C_1-C_{30})알킬이고,

[1379] (III) A^2가 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, 또는 D-Pen이면, A^9는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, 또는 D-Pen이고,

[1380] (IV) A^2가 Asp 또는 Glu이면, A^9는 Dab, Dap, Orn, 또는 Lys이고,

[1381] (V) A^8이 Ala 또는 Gly이면, A^1은 Nle가 아니고, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[1382] 화학식 VIII의 화합물의 예시적 구현예에서,

[1383] A^0은 1-Nal, 2-Nal, H는, Pff, Phe, Trp, 또는 Tyr이고; A^1은 Arg이고; A^2는 Cys이고; A^3은 D-Ala이고; A^4는 H이고; A^5는 D-Phe이고; A^6은 Arg이고; A^7은 Trp이고; A^8은 결실되고; A^9는 Cys이고; A^{10}는 결실되고; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[1384] 바로 앞의 화학식 VIII의 화합물의 군의 특정 화합물은,

[1385] (서열 번호 552) Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1386] (서열 번호 553) Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1387] (서열 번호 554) Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1388] (서열 번호 555) Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1389] (서열 번호 556) Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1390] (서열 번호 557) Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1391] (서열 번호 558) H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 및

[1392] (서열 번호 559) Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[1393] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1394] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 본원에 참조로 포함되는 제WO 2014/144260 A1호에 기재된 효능제이다.

[1395] 일 예시적 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 IX로 표시되는 화합물,

[1396] $$R^1 - A^1 - \overline{A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8} - R^2$$,

[1397] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 IX 중,

[1398] R^1은 H 또는 (C_1-C_6)아실이고,

[1399] R^2는 $-NR^3R^4$ 또는 $-OR^5$이되, 여기서 R^3, R^4, 및 R^5는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고,

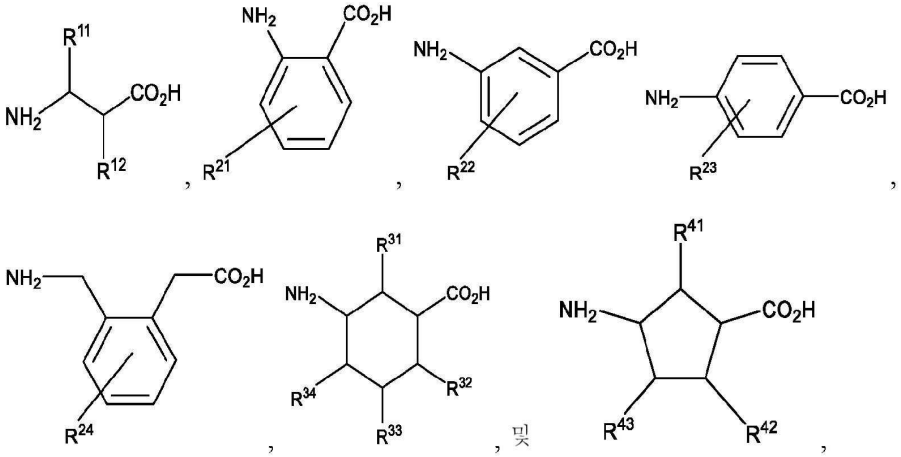
[1400] A^1은 Arg, Lys, Orn, His, Nle, Phe, Val, Leu, Trp, Tyr, Ala, Ser, Thr, Gln, Asn, Asp, Glu, 또는 TzAla에서 선택되는 아미노산 잔기이거나,

[1401] A^1은 임의로 치환된 -(C_1-C_{12})-알킬, 임의로 치환된 -(C_6-C_{18})-아릴, 임의로 치환된 -(C_5-C_{18})-헤테로아릴, 아랄킬에서 선택되는 모이어티이되, 아릴 부분은 임의로 치환된 (C_6-C_{18})아릴이고, 알킬 부분은 임의로 치환된 (C_1-C_{12})알킬, 또는 헤테로아랄킬이고, 헤테로아릴 부분은 임의로 치환된 (C_5-C_{18})헤테로아릴이고, 알킬 부분은 임의

로 치환된 (C_1-C_{12})알킬이고,

[1402] A^2 및 A^8은 각각 독립적으로 Cys, hCys, Pen, Asp, Glu, Lys, Orn, Dbu, 또는 Dpr에서 선택되는 아미노산 잔기이되, 여기서 A^2 및 A^8은 쌍으로 선택되어 이들 각각의 측쇄 사이에 공유 결합을 형성할 수 있고,

[1403] A^3은 부재이거나 Ala, Tle, Val, Leu, Ile, Cha, Pro, Ser, Thr, Lys, Arg, His, Phe, Gln, Sar, Gly, Asn, Aib, 또는 잔기 Y에서 아미노산 잔기이되, Y는 다음 구조식으로 표시되는 아미노산에서 선택되고,



[1404]

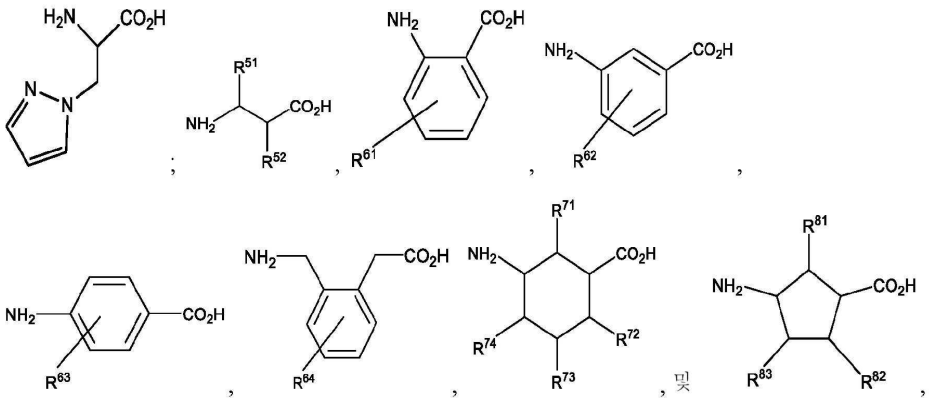
[1405] 화학식 IX 중,

[1406] R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 H, $-CH_3$, 페닐, 또는 벤질이고,

[1407] R^{21}, R^{22}, R^{23}, 및 R^{24}는 각각 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CF_3$, 페닐, 벤질, F, Cl, Br, I, $-OCH_3$, 또는 -OH이고,

[1408] R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{41}, R^{42}, 및 R^{43}는 각각 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CF_3$, 페닐, 벤질, F, Cl, Br, I, $-OCH_3$, 또는 -OH이고,

[1409] A^4는 부재이거나 Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, 임의로 치환된 His, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp, 또는 잔기 X에서 선택되는 아미노산 잔기이고, 여기서 X는 아래 식으로 표시된 아미노산에서 선택되는 아미노산이고:



[1410]

[1411] 화학식 IX 중,

[1412] R^{51} 및 R^{52}는 각각 독립적으로 H, $-CH_3$, 페닐, 또는 벤질이고,

[1413] R^{61}, R^{62}, R^{63}, 및 R^{64}는 각각 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CF_3$, 페닐, 벤질, F, Cl, Br, I, $-OCH_3$, 또는 -OH이고,

[1414] R^{71}, R^{72}, R^{73}, R^{74}, R^{81}, R^{82}, 및 R^{83}은 각각 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CF_3$, 페닐, 벤질, F, Cl, Br, I, $-OCH_3$, 또는 -OH이고,

[1415] A^5는 임의로 치환된 Phe, 임의로 치환된 1-Nal, 또는 임의로 치환된 2-Nal이고,

[1416] A^6은 Arg이고,

[1417] A^7은 Trp이되,

[1418] 여기서, 임의의 아미노산 잔기는 L- 또는 D-배열이다.

[1419] 화학식 IX의 예시적인 화합물은,

[1420] (서열 번호 560) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1421] (서열 번호 561) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1422] (서열 번호 562) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1423] (서열 번호 563) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1424] (서열 번호 564) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Ser-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1425] (서열 번호 565) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Thr-D-Phe(p-CN)-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1426] (서열 번호 566) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1427] (서열 번호 567) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1428] (서열 번호 568) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1429] (서열 번호 569) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1430] (서열 번호 570) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1431] (서열 번호 571) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 및

[1432] (서열 번호 572) Ac-Arg-c(Cys-D-Ser-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[1433] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1434] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 아래 구조식 중 어느 하나,

[1435] (서열 번호 573) Ac-Arg-c(hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1436] (서열 번호 574) Ac-Arg-c(hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1437] (서열 번호 575) Ac-Arg-c(hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;

[1438] (서열 번호 576) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys)-NH_2;

[1439] (서열 번호 577) Ac-Arg-c(Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys)-NH_2;

[1440] (서열 번호 578) Ac-Arg-c(hCys-D-Ala-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1441] (서열 번호 579) Ac-Arg-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1442] (서열 번호 580) Ac-Nle-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1443] (서열 번호 581) Arg-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1444] (서열 번호 582) CH_3-$(CH_2)_4$-CO-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 및

[1445] (서열 번호 583) 벤질-CO-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[1446] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1447] 추가적인 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 아래 구조식 중 어느 하나로 표시된 폴리펩타이드,

[1448] (서열 번호 584) Ac-Arg-c(Asp-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dbu)-NH_2;

[1449] (서열 번호 585) Ac-Arg-c(Glu-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

[1450] (서열 번호 586) Ac-Arg-c(Glu-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

[1451] (서열 번호 587) Ac-Arg-c(Dpr-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH_2;

[1452] (서열 번호 588) Ac-Arg-c(Dpr-D-Ala-D-Phe(4-F)-Arg-Trp-Glu)-NH_2;

[1453] (서열 번호 589) Ac-Arg-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH_2;

[1454] (서열 번호 590) Ac-Arg-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-OH;

[1455] (서열 번호 591) Ac-Nle-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH_2;

[1456] (서열 번호 592) Arg-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH_2;

[1457] (서열 번호 593) CH_3-$(CH_2)_4$-CO-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH_2; 또는

[1458] (서열 번호 594) 벤질-CO-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH_2,

[1459] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1460] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 화학식 IV로 표시되는 폴리펩타이드를 포함하되, 화학식 IV 중 A^4는 Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, 치환된 His, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp, 또는 잔기 X에서 선택되는 아미노산 잔기이다. 이러한 펩타이드의 예는 아래 구조식 중 어느 하나로 표시되는 펩타이드,

[1461] (서열 번호 595) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His(3-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1462] (서열 번호 596) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1463] (서열 번호 568) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1464] (서열 번호 567) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1465] (서열 번호 566) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1466] (서열 번호 597) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Arg-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1467] (서열 번호 598) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Tyr-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1468] (서열 번호 599) Ac-Arg- c(Cys-D-Ala-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1469] (서열 번호 561) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1470] (서열 번호 563) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1471] (서열 번호 600) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Atc-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1472] (서열 번호 601) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-QAla-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1473] (서열 번호 602) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-sChp-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 또는

[1474] (서열 번호 603) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-X-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[1475] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1476] 예시적 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 아래 구조식 중 어느 하나로 표시되는 폴리펩타이드,

[1477] (서열 번호 574) Ac-Arg-c(hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1478] (서열 번호 573) Ac-Arg-c(hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1479] (서열 번호 604) Ac-Arg-c(hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1480] (서열 번호 585) Ac-Arg-c(Glu-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

[1481] (서열 번호 586) Ac-Arg-c(Glu-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

[1482] (서열 번호 605) Ac-Arg-c(hCys-Aib-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1483] (서열 번호 606) Ac-Arg-c(hCys-Sar-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1484] (서열 번호 607) Ac-Arg-c(hCys-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1485] (서열 번호 608) Ac-Arg-c(hCys-D-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1486] (서열 번호 609) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1487] (서열 번호 610) Ac-Arg-c(hCys-D-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1488] (서열 번호 611) Ac-Arg-c(hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1489] (서열 번호 612) Ac-Arg-c(D-Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys)-NH_2;

[1490] (서열 번호 576) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys)-NH_2;

[1491] (서열 번호 613) Ac-Arg-c(Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys)-NH_2;

[1492] (서열 번호 614) Ac-Arg-c(D-hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1493] (서열 번호 579) Ac-Arg-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 또는

[1494] (서열 번호 615) Ac-Arg-c(hCys-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[1495] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1496] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 화학식 IV로 표시되는 폴리펩타이드를 포함하되, 화학식 IV 중 A^3은 Tle, Val, Leu, Ile, Cha, Pro, Ser, Thr, Lys, Arg, His, Phe, Gln, Sar, Gly, Asn, 또는 Aib에서 선택되는 아미노산 잔기이고, A^4는 Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, 치환된 His, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp, 또는 잔기 X에서 선택되는 아미노산 잔기이다. 이러한 폴리펩타이드의 예는 아래 구조식 중 어느 하나로 표시되는 폴리펩타이드,

[1497] (서열 번호 616) Ac-Arg-c(Cys-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1498] (서열 번호 570) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 또는

[1499] (서열 번호 617) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[1500] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1501] 추가적인 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 아래 구조식 중 어느 하나로 표시되는 폴리펩타이드,

[1502] (서열 번호 618) Ac-TzAla-c(Cys-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 또는

[1503] (서열 번호 619) Ac-Glu-c(Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[1504] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1505] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 아래 구조식 중 어느 하나로 표시되는 폴리펩타이드,

[1506] (서열 번호 596) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1507] (서열 번호 567) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 또는

[1508] (서열 번호 566) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[1509] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1510] 추가적인 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 아래 구조식 중 어느 하나로 표시되는 폴리펩타이드,

[1511] (서열 번호 620) Ac-Arg-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1512] (서열 번호 621) Ac-Arg-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1513] (서열 번호 622) Ac-Arg-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 또는

[1514] (서열 번호 569) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[1515] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1516] 추가적인 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 아래 구조식 중 어느 하나로 표시되는 폴리펩타이드,

[1517] (서열 번호 623) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[1518] (서열 번호 624) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Gln-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2; 또는

[1519] (서열 번호 625) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Asn-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2,

[1520] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1521] 추가적인 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 아래 구조식 중 어느 하나로 표시되는 폴리펩타이드,

[1522] (서열 번호 626) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;

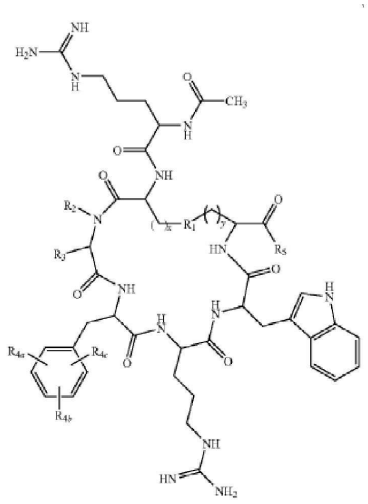
[1523] (서열 번호 627) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; 또는

[1524] (서열 번호 628) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH,

[1525] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[1526] 일 예시적 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 X로 표시되는 화합물,

[1527] [화학식 X]



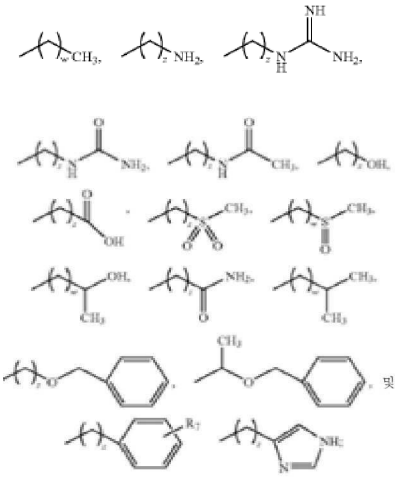
[1528]

[1529] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 화학식 X에서, 화학적 치환기는 다음과 같이 정의된다.

[1530] R_1은 -NH-C(O)- 또는 -C(O)-NH-이고,

[1531] R_2는 -H, $-CH_2-$, 또는, R_2이고, R_3과 함께 -OH로 임의로 치환된 피롤리딘 고리를 형성고,

[1532] R_2가 $-CH_2-$이면, R_3은 $-(CH_2)_2-$이고, 그렇지 않으면 R_3은

[1533] 

[1534] 에서 선택되고,

[1535] R^{4a}, R^{4b}, 및 R^{4c}는 각각 독립적으로 수소, 할로, (C_1-C_{10})알킬-할로, (C_1-C_{10})알킬-다이할로, (C_1-C_{10})알킬-트라이할로, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_{10})알콕시, (C_1-C_{10})알킬싸이오, 아릴, 아릴옥시, 나이트로, 나이트릴, 설폰아마이드, 아미노, 하이드록실, 카복시, 및 알콕시-카보닐에서 선택된다. 일 예시적 구현예에서, R^{4a}, R^{4b}, 및 R^{4c}는 수소가 아니다.

[1536] R^5는 -OH 또는 $-N(R^{6a})(R^{6b})$이고,

[1537] R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_4 선형, 분지형, 고리형 알킬 쇄이고,

[1538] R^7은 -H 또는 $-C(O)-NH_2$이고,

[1539] w는 각각의 경우 독립적으로 0 내지 5이고,

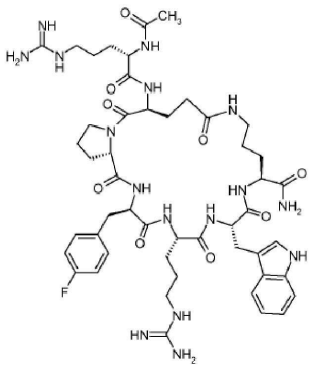
[1540] x는 1 내지 5이고,

[1541] y는 1 내지 5이고,

[1542] z는 각각의 경우 독립적으로 1 내지 5이다.

[1543] 화학식 X의 화합물의 예는 아래 구조식 XI로 정의된 고리형 펩타이드:

[1544] [화학식 XI]



[1545] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1546] 일 예시적 구현예에서, MC4R 효능제는 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 140) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 또 다른 예시적 구현예에서, MC4R 효능제는 히단토인(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2 (서열 번호 148) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1547] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 본원에 참조로 포함되는 제WO 2014/144260 A1호에 기재된 효능제이다.

[1548] 일 예시적 구현예에서, MC4 효능제는 아래 화학식 XII로 표시되는 화합물이고,

[1549] [화학식 XII]

[1550] A_1-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A_2

[1551] Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, Pen; 또는

[1552] 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu에서 선택되고,

[1553] Xxx는 Asn, Gln, Ser, Thr이고,

[1554] Yyy는 Lys, Arg, D-Lys, D-Arg이고,

[1555] A1은 H, Ac이고,

[1556] A_2는 OH, NH_2이고,

[1557] 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화합물 중 하나 이상 (또는 이의 약학적으로 허용되는 염)에서 선택된다:

[1558] (서열 번호 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1559] (서열 번호 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1560] (서열 번호 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1561] (서열 번호 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1562] (서열 번호 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

[1563] (서열 번호 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1564] (서열 번호 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1565] (서열 번호 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1566] (서열 번호 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1567] (서열 번호 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1568] (서열 번호 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1569] (서열 번호 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1570] (서열 번호 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1571] (서열 번호 642) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1572] (서열 번호 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1573] (서열 번호 644) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1574] (서열 번호 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1575] (서열 번호 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1576] (서열 번호 647) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1577] (서열 번호 648) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1578] (서열 번호 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1579] (서열 번호 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1580] (서열 번호 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1581] (서열 번호 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1582] (서열 번호 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1583] (서열 번호 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1584] (서열 번호 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1585] (서열 번호 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1586] (서열 번호 657) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1587] (서열 번호 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1588] (서열 번호 659) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1589] (서열 번호 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1590] (서열 번호 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1591] (서열 번호 662) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1592] (서열 번호 663) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1593] (서열 번호 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1594] (서열 번호 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1595] (서열 번호 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1596] (서열 번호 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1597] (서열 번호 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1598] (서열 번호 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1599] (서열 번호 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1600] (서열 번호 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1601] (서열 번호 672) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1602] (서열 번호 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1603] (서열 번호 674) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1604] (서열 번호 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1605] (서열 번호 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1606] (서열 번호 677) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1607] (서열 번호 678) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1608] (서열 번호 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1609] (서열 번호 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1610] (서열 번호 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1611] (서열 번호 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1612] (서열 번호 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1613] (서열 번호 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1614] (서열 번호 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1615] (서열 번호 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1616] (서열 번호 687) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1617] (서열 번호 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1618] (서열 번호 689) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1619] (서열 번호 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1620] (서열 번호 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1621] (서열 번호 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2, 또는

[1622] (서열 번호 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2에서 선택된다.

[1623] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-a의 화합물,

[1624] [화학식 XII-a]

[1625] H-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH_2

[1626] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-a 중,

[1627] Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, Pen; 또는

[1628] 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu에서 선택되고,

[1629] Xxx는 Asn, Gln, Ser, Thr이고,

[1630] Yyy는 Lys, Arg, D-Lys, D-Arg이다.

[1631] 일부 구현예에서, 화학식 XII-a의 화합물은,

[1632] (서열 번호 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1633] (서열 번호 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1634] (서열 번호 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1635] (서열 번호 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1636] (서열 번호 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1637] (서열 번호 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1638] (서열 번호 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1639] (서열 번호 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1640] (서열 번호 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1641] (서열 번호 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1642] (서열 번호 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1643] (서열 번호 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1644] (서열 번호 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1645] (서열 번호 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1646] (서열 번호 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2; 및

[1647] (서열 번호 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2에서 선택된다.

[1648] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-b의 화합물,

[1649] [화학식 XII-b]

[1650] Ac-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH_2

[1651] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-b 중,

[1652] Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, Pen; 또는

[1653] 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu에서 선택되고,

[1654] Xxx는 Asn, Gln, Ser, Thr이고,

[1655] Yyy는 Lys, Arg, D-Lys, D-Arg이다.

[1656] 일부 구현예에서, 화학식 XII-b의 화합물은,

[1657] (서열 번호 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1658] (서열 번호 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1659] (서열 번호 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1660] (서열 번호 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1661] (서열 번호 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

[1662] (서열 번호 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1663] (서열 번호 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1664] (서열 번호 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1665] (서열 번호 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1666] (서열 번호 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1667] (서열 번호 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1668] (서열 번호 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1669] (서열 번호 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1670] (서열 번호 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1671] (서열 번호 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1672] (서열 번호 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1673] (서열 번호 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2; 및

[1674] (서열 번호 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2에서 선택된다.

[1675] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-c의 화합물,

[1676] [화학식 XII-c]

[1677] A_1-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A_2

[1678] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-c 중,

[1679] A_1은 H 또는 Ac이고,

[1680] A_2는 OH 또는 NH_2이고,

[1681] Yyy는 L-Arg 또는 D-Arg이고,

[1682] Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, 및 Pen; 또는

[1683] 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, 및 Dbu에서 선택되고,

[1684] Xxx는 Asn, Gln, Ser, 또는 Thr이다.

[1685] 일부 구현예에서, 화학식 XII-c의 화합물은,

[1686] (서열 번호 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1687] (서열 번호 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1688] (서열 번호 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1689] (서열 번호 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1690] (서열 번호 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

[1691] (서열 번호 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1692] (서열 번호 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1693] (서열 번호 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1694] (서열 번호 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1695] (서열 번호 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1696] (서열 번호 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1697] (서열 번호 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1698] (서열 번호 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1699] (서열 번호 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1700] (서열 번호 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1701] (서열 번호 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1702] (서열 번호 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1703] (서열 번호 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1704] (서열 번호 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH

[1705] (서열 번호 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1706] (서열 번호 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1707] (서열 번호 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1708] (서열 번호 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1709] (서열 번호 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1710] (서열 번호 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1711] (서열 번호 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1712] (서열 번호 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1713] (서열 번호 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1714] (서열 번호 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1715] (서열 번호 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1716] (서열 번호 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1717] (서열 번호 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; 및

[1718] (서열 번호 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH에서 선택된다.

[1719] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-d의 화합물,

[1720] [화학식 XII-d]

[1721] A_1-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A_2

[1722] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-d 중,

[1723] A_1은 H 또는 Ac이고,

[1724] A_2는 OH 또는 NH_2이고,

[1725] Yyy는 L-Lys 또는 D-Lys이고,

[1726] Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, 및 Pen; 또는

[1727] 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, 및 Dbu에서 선택되고,

[1728] Xxx는 Asn, Gln, Ser, 또는 Thr이다.

[1729] 일부 구현예에서, 화학식 XII-d의 화합물은,

[1730] (서열 번호 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1731] (서열 번호 642) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1732] (서열 번호 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1733] (서열 번호 644) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1734] (서열 번호 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1735] (서열 번호 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1736] (서열 번호 647) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1737] (서열 번호 648) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1738] (서열 번호 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1739] (서열 번호 657) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1740] (서열 번호 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1741] (서열 번호 659) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1742] (서열 번호 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1743] (서열 번호 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1744] (서열 번호 662) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1745] (서열 번호 663) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1746] (서열 번호 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1747] (서열 번호 672) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1748] (서열 번호 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1749] (서열 번호 674) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1750] (서열 번호 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1751] (서열 번호 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1752] (서열 번호 677) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1753] (서열 번호 678) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1754] (서열 번호 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1755] (서열 번호 687) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1756] (서열 번호 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1757] (서열 번호 689) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1758] (서열 번호 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1759] (서열 번호 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1760] (서열 번호 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2, 및

[1761] (서열 번호 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2에서 선택된다.

[1762] 일부 구현예에서, MC4R 효능제는 이들 각각이 본원에 참조로 포함되는 제WO 2014/144260호 또는 제WO 2017/059075호에 기재된 효능제이다. 본원에 기재된 방법을 실시하는 데 유용한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 투여는 연속적, 매시간, 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일에 1회, 매주 2회, 매주 1회, 2주에 1회, 1개월에 1회, 또는 2개월에 1회 이상 또는 다른 간헐적 투여 요법일 수 있다.

[1763] 본 개시의 화합물 또는 화합물의 약학적 염을 포함하는 화합물 또는 조성물의 투여의 예는 말초 투여를 포함한다. 말초 투여의 예는 경구, 피하, 복강내, 근육내, 정맥내, 직장, 경피, 또는 비강내 투여 형태를 포함한다.

[1764] 본원에 사용된 바와 같이, 말초 투여는 두개내 투여를 배제하는 본 개시의 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물의 투여의 모든 형태를 포함할 수 있다. 말초 투여의 예는 경구, 비경구(예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, 또는 피하 주사, 서방출, 서방형 이식물, 데포 등), 비강, 질, 직장, 설하, 또는 경피 패취 적용 등을 포함하는 국소 투여 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[1765] 펩타이드를 정의하는 데 사용되는 명명법은 당업계에서 전형적으로 사용되는 것이되, N-말단의 아미노기가 왼쪽에 나타나고 C-말단의 카복실기는 오른쪽에 나타난다. 아미노산이 D 및 L 이성질체 형태를 갖는 경우, 달리 명시적으로 나타내지 않는 한, 그것은 아미노산의 L 형태로 나타낸다.

[1766] 본원에 기재된 방법을 실시하는 데 유용한 본 개시의 화합물은 하나 이상의 카이랄 중심을 가질 수 있으므로, 다수의 입체이성질체 형태로 존재한다. 모든 입체이성질체 및 이의 혼합물은 본 개시의 범위에 포함된다. 라세미 화합물은 분취용 HPLC 및 카이랄 고정상을 갖는 컬럼을 사용하여 분리하거나, 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 개별 거울상이성질체를 수득하도록 분해될 수 있다. 또한, 카이랄 중간체 화합물을 분해하여 본 개시의 카이랄 화합물을 제조하는 데 사용할 수 있다.

[1767] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 및 이들의 혼합물은 본 개시의 범위에 포함된다. 예를 들어, 2-하이드록시피리디닐에 대한 주장은 이의 호변이성질체 형태인 α-피리도닐도 포함할 것이다.

[1768] 본 개시는 추가적인 작용제와 조합하여 MC4R 효능제를 제공하는 것을 추가적인 특징으로 한다. 예시적인 작용제는 제2 MC4R 효능제(예를 들어, 본원 또는 다른 곳에 기재된 작용제), 또는 비만 또는 공동 이환율의 증상을 치료하는 것을 목적으로 하는 작용제를 포함한다. 예를 들어, 추가 작용제는 항고혈압제, 진통제, 항염증제, 지질저하제, 심혈관계약, 또는 이뇨제일 수 있다. 병용 요법은 단일 제형으로서 또는 별도의 제형으로서 투여될 수 있다. 일 구현예에서, MC4R 효능제 및 추가 작용제는 단일 약학적 조성물로서 투여된다. 일 구현예에서, MC4R 효능제 및 추가 작용제는 별도의 약학적 조성물로서 투여된다. 별도의 제형의 경우, MC4R 효능제 및 추가 작용제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, MC4R 효능제 및 추가 작용제는 동시에 투여된다. 일 구현예에서, MC4R 효능제 및 추가 작용제는 순차적으로 투여된다. 예를 들어, MC4R 효능제는 추가 작용제 이전에 또는 추가 작용제 이후에 투여될 수 있다.

[1769] 일부 구현예에서, MC4R 효능제 및 추가 작용제의 투여는 상승 또는 부가 효과를 갖는다. 예를 들어, MC4R 효능제 및 추가 작용제의 투여는 MC4R 효능제 및 추가 작용제의 치료 효과가 각각의 구성요소의 개별 효과의 총합인 부가 효과를 가질 수 있다. 대조적으로, MC4R 효능제 및 추가 작용제의 투여는 MC4R 효능제 및 추가 작용제의 치료 효과가 개별 구성요소의 합보다 더 큰 상승효과를 가질 수 있다. MC4R 효능제 및 추가 작용제 병용의 상승 효과는 개별적으로 투여된 MC4R 효능제 및 추가 작용제의 효과의 총합보다 0.1%, 0.25%. 0.5%. 0.75%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상일 수 있다. 일 구현예에서, MC4R 효능제 및 추가적인 작용제 병용의 상승 효과는 개별적으로 투여된 MC4R 효능제 및 추가 작용제의 효과의 총합의 5% 내지 75% 더 크다.

[1770] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고 문헌은 그 전체가 참조로 포함된다.

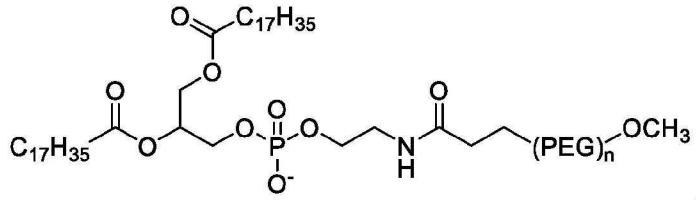
[1771] **약학적 조성물/투여**

[1772] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 조성물에 따라, 구현예에서, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 세트멜라노타이드의 단위 투여량이 본원에 제공된다. 구현예에서, 단위 투여량은 0.1-10 mg, 예를 들어, 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, 또는 10 mg의 MC4R 효능제를 함유한다. 구현예에서, 단위 투여량은 약 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, 또는 2 mg의 효능제를 함유한다. 구현예에서, 단위 투여량은 주사, 예를 들어, 피하 주사에 적합하다. 구현예에서, 단위 투여량은 주사, 예를 들어, 피하 주사에 적합한 전달 장치에 배치된다. 구현예에서, 단위 투여량은 주사, 예를 들어, 피하 주사 또는 펜형 주사기에 적합한 주사기에 배치된다. 예시적인 펜형 주입기는, 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 제US 8512297B2호, 제US 5688251A호, 제US 5820602A호, 제US 2014/0163526A1호, 및 제US 5226895A호에 기재되어 있다.

[1773] 구현예에서, 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 세트멜라노타이드를 포함하는 약학적 조성물도 본원에 제공된다. 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 치료학적 유효량의 MC4R 효능제, 예를 들어, 세트멜라노타이드를 포함한다. 치료학적 유효량의 효능제는 인자, 예컨대 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 유도, 예를 들어, 적어도 하나의 장애 매개변수, 예를 들어, 비만 또는 과식증의 매개변수를 개선하거나, 장애, 예를 들어, 비만, 과식증, 표 2의 유전자와 관련된 질환 또는 장애, 또는 다른 비만 관련 유전적 장애의 적어도 하나의 증상을 개선하는 효능제의 능력에 따라 달라질 수 있다. 구현예에서, 치료학적 유효량은 또한 조성물의 임의의 독성 또는 유해한 효과가 치료학적으로 유익한 효과보다 중요한 양이다.

[1774] 특정 구현예에서, 효능제는 이식물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 같은 급속 방출에 대해 이를 보호할 담체와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체 적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 바이닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글라이콜산, 콜라젠, 폴리오쏘에스터, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법이 특허를 받았거나 일반적으로 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다.

[1775] 다른 구현예에서, MC4R 효능제는 본원에 참조로 포함되는 제WO 2014/144842호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 구현예에서, MC4R 효능제는 음이온성 부형제, 예를 들어, PEG-카복실산, 10개 이상의 탄소 원자를 갖는 지방산, 및/또는 음이온성 인지질을 포함하는 제형으로 제조된다. 구현예에서, 음이온성 인지질은 제WO 2014/144842호(예를 들어, 7-9 페이지에)에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 음이온성 인지질은 1,2-다이스테아로일-sn-글라이세로-3-포스포에탄올아민(DSPE)이고, 임의로 폴리에틸렌 글라이콜(polyethylene glycol, PEG)에 접합되고, 구조는 다음과 같고:

[1776] 

,

[1777] 'n' 값은 분자량에 따라 달라진다. 구현예에서, 지방산은 제WO 2014/144842호(예를 들어, 9 페이지)에 기재되어 있다. 구현예에서, PEG-카복실산은 제WO 2014/144842호(예를 들어, 9-11 페이지)에 기재되어 있다. 구현예에서, 효능제 대 음이온성 부형제의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:10의 범위이다.

[1778] 구현예에서, MC4R 효능제는 제형의 다른 구성요소와 이온성 복합체를 형성하고, 예를 들어, 효능제에 대한 바람직한 약동학적 프로파일을 제공한다(예를 들어, 약물 작용의 지속 기간을 연장하고/하거나 유해효과를 최소화한다). 구현예에서, 제형은 지속 방출 제형이다. 구현예에서, 제형은 투여 후 효능제의 농도 변동을 감소시킨다.

[1779] 다른 구현예에서, MC4R 효능제는 본원에 참조로 포함되는 제WO 2019/099735호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 구현예에서, MC4R 효능제는 중성 다이아실 지질 및/또는 토코페롤; 인지질: 알코올; 및 임의로, 극성 용매, 예를 들어, 임의로 항산화제를 포함하는 완충제를 포함하는 제형으로 제조된다. 일 구현예에서, 중성 다이아실 지질은 글라이세롤 다이올레이트(glycerol dioleate, GDO)를 포함한다. 일 구현예에서, 중성 다이아실 지질(예를 들어, GDO)의 양은 예를 들어 총 제제의 20-80 중량%, 30-70 중량%, 33-60 중량%, 또는 38-43 중량%이다. 일 구현예에서, 인지질은 포스파티딜콜린(예를 들어, 대두 포스파티딜콜린)을 포함한다. 일 구현예에서, 인지질[예를 들어, 포스파티딜콜린(예를 들어, 대두 포스파티딜콜린)]의 양은 예를 들어, 총 제제의 20-80%, 30-70%,

33-60%, 또는 38-43 중량%이다. 일 구현예에서, 알코올은 에탄올을 포함한다. 일 구현예에서, 에탄올의 중량% 양은 총 제제의 1 중량% 초과, 예를 들어, 1-20 중량%이다. 일 구현예에서, 극성 용매, 예를 들어 완충제는 시트레이트 완충제를 포함하되, 임의로 완충제의 pH는 6.4이다. 일 구현예에서, 극성 용매, 예를 들어 완충제는 시트르산 일수화물을 포함한다. 일 구현예에서, 극성 용매, 예를 들어 완충제는 추가 구성요소, 예를 들어 항산화제, 또는 화학적 또는 물리적 안정화제를 포함한다. 일 구현예에서, 항산화제는 EDTA이다.

[1780] 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 세트멜라노타이드는, 다양한 방법에 의해 대상, 예를 들어, 인간 대상에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음의 조정된 것들을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 특별히 제형화될 수 있다: 경구 투여, 예를 들어, 드렌치(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁제), 정제, 예를 들어, 협측, 설하, 및 전신 흡수를 표적으로 하는 것들, 볼루스제, 산제, 과립제, 혀에 적용하기 위한 페이스트제; 비경구 투여, 예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의해, 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁제, 또는 지속 방출 제형; 국소 적용, 예를 들어, 피부, 폐, 또는 구강에 적용되는 크림제, 연고제 또는 제어 방출 패취제 또는 스프레이제; 질내 또는 직장내, 예를 들어, 페서리, 크림제, 또는 폼제; 설하로; 안구로; 경피; 또는 비강, 폐, 및/또는 다른 점막 표면으로. 구현예에서, 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 근육내 주사 중 하나이다. 구현예에서, 투여 경로는 피하 주사이다.

[1781] 구현예에서, 예를 들어, 본원에 기재된 MC4R 효능제를 포함하는 약학적 조성물은 의료기기에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 효능제를 포함하는 조성물은 무바늘 피하 주사 장치, 예컨대 미국 특허 제5,399,163호, 제5,383,851호, 제5,312,335호, 제5,064,413호, 제4,941,880호, 제4,790,824호, 또는 제4,596,556호에 개시된 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 이식물 및 모듈의 예는 다음을 포함한다: 제어된 속도로 약제를 분배하기 위한 이식 가능 미세-주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,487,603호; 피부를 통해 약제를 투여하기 위한 치료 장치를 개시하는 미국 특허 제4,486,194호; 정밀한 주입 속도로 약제를 전달하기 위한 약제 주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,447,233호; 연속 약물 전달을 위한 가변 유동 이식 가능 주입 장치를 개시하는 미국 특허 제4,447,224호; 다중-체임버 구획을 갖는 삼투압 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,439,196호; 및 삼투 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,475,196호. 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈도 사용될 수 있다.

[1782] 구현예에서, 연속 투여는, 예를 들어, 피하 펌프를 통해 지시될 수 있다. 구현예에서, 효능제는 주사기(예를 들어, 사전충전형 주사기), 이식 가능 장치, 무바늘 피하 주사 장치, 주입 펌프(예를 들어, 이식 가능 주입 펌프), 또는 삼투 전달 시스템을 통해 투여된다.

[1783] 구현예에서, 효능제는 0.1-10 mg, 예를 들어, 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, 또는 10 mg의 효능제를 포함하는 단위 투여량으로, 예를 들어, 피하 투여된다.

[1784] 구현예에서, MC4R 효능제는 0.1-10 mg, 예를 들어, 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, 또는 10 mg의 MC4R 효능제의 용량으로 볼루스로, 예를 들어, 피하로 투여된다.

[1785] 구현예에서, MC4R 효능제는, 예를 들어, 펌프, 예를 들어, 피하 펌프를 통해 연속적으로 투여된다.

[1786] 구현예에서, MC4R 효능제, 예를 들어, 단위 투여량의 MC4R 효능제는 전달 장치, 예를 들어, 주사기(예를 들어, 사전충전형 주사기), 이식 가능 장치, 무바늘 피하 주사 장치, 주입 펌프(예를 들어, 이식 가능 주입 펌프), 또는 삼투 전달 시스템 내에 배치된다.

[1787] 구현예에서, MC4R 효능제의 일일 투여량은 대상에게, 예를 들어, 피하로 투여된다. 구현예에서, MC4R 효능제의 일일 투여량은 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 예를 들어, 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 mg으로, 예를 들어, 피하 투여된다.

[1788] 구현예에서, MC4R 효능제, 예를 들어, 세트멜라노타이드는 적어도 3주, 예를 들어, 적어도 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, 또는 40주 이상, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 이상, 또는 적어도 1, 2, 3, 4년 이상의 기간에 걸쳐 투여, 예를 들어, 1회 또는 다회 투여된다. MC4R 효능제의 다회 투여가 제공되는 구현예에서, 임의의 2회의 투여 사이의 시간 간격은 적어도 6시간, 예를 들어, 6시간, 12시간, 24시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 1주, 2주, 3주, 4주 이상이다. 구현예에서, 임의의 2회의 투여 사

이의 간격은 1일이다.

[1789] **키트**

[1790] 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예를 들어, 세트멜라노타이드는 키트에 제공될 수 있다. 키트는 본원에 기재된 MC4R 효능제 및 임의로 용기, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 정보성 자료를 포함할 수 있다. 정보성 자료는 본원에 기재된 방법 및/또는 본원에 기재된 방법에 대한 MC4R 효능제의 용도와 관련된 설명, 교육, 마케팅 또는 다른 자료가 될 수 있다.

[1791] 키트의 정보성 자료는 이의 형태가 제한되어 있지 않다. 일 구현예에서, 정보성 자료는 MC4R 효능제의 생산에 관한 정보, MC4R 효능제의 물리적 특성, 농도, 만료일, 배치[batch] 또는 생산 현장 정보 등을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 정보성 자료는, 예를 들어, 본원에 기재된 투여 경로 및/또는 본원에 기재된 용량 및/또는 투여 일정에 따라 MC4R 효능제를 투여하는 방법에 관한 것이다.

[1792] 일 구현예에서, 정보성 자료는 본원에 기재된 방법을 수행하는 데 적합한 방식으로, 예를 들어, 적합한 용량, 투여 형태 또는 투여 방식(예를 들어, 용량, 투여 형태, 또는 본원에 기재된 투여 방식)으로 본원에 기재된 MC4R 효능제를 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 정보성 자료는, 예를 들어, 표 2의 유전자와 관련된 질환 또는 장애를 앓는, 적합한 대상, 예를 들어, 인간, 예를 들어, 비만 인간, 예를 들어, 중증 비만 인간에게 MC4R 효능제를 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있다.

[1793] 키트의 정보성 자료는 이의 형태가 제한되어 있지 않다. 많은 경우에, 정보성 자료, 예를 들어, 지침서는 인쇄물, 예를 들어, 인쇄된 문자, 도면 및/또는 사진, 예를 들어, 라벨 또는 인쇄된 시트에 제공된다. 그러나, 정보성 자료는 다른 형식, 예컨대 점자, 컴퓨터로 읽을 수 있는 자료, 비디오 녹음, 또는 오디오 녹음으로 제공될 수도 있다. 또 다른 구현예에서, 키트의 정보성 자료는 키트의 사용자가 본원에 기재된 MC4R 효능제 및/또는 본원에 기재된 방법에서 그의 용도에 관한 실질적인 정보를 수득할 수 있는 연락처 정보, 예를 들어, 물리적 주소, 이메일 주소, 웹사이트, 또는 전화 번호이다. 정보성 자료는 임의의 형식의 조합으로 제공될 수도 있다.

[1794] MC4R 효능제 이외에, 키트의 구성은 다른 성분, 예컨대 계면활성제, 동결건조보호제, 또는 안정제, 항산화제, 항균제, 벌크제, 킬레이트제, 불활성 기체, 긴장성 제제 및/또는 점성제, 용매 또는 완충제, 안정제, 보존제, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 본원에 기재된 병태 또는 장애를 치료하기 위한 제2 제제를 포함할 수 있다. 또는, 다른 성분이 키트에 포함될 수 있지만, 본원에 기재된 MC4R 효능제와 상이한 조성물 또는 용기에 포함될 수 있다.

[1795] 일부 구현예에서, 키트의 구성요소는 예를 들어 고무 또는 실리콘 마개(예를 들어, 폴리뷰타다이엔 또는 폴리아이소프렌 마개)로 밀폐된 바이알에 보관된다. 일부 구현예에서, 키트의 구성요소는 불활성 조건하에(예를 들어, 질소 또는 또 다른 비활성 기체, 예컨대 아르곤하에) 보관된다. 일부 구현예에서, 키트의 구성요소는 무수 조건(예를 들어, 건조제와 함께)하에 보관된다. 일부 구현예에서, 키트의 구성요소는 차광 용기, 예컨대 호박색 바이알에 보관된다.

[1796] 본원에 기재된 MC4R 효능제는 임의의 형태, 예를 들어, 액체, 동결, 건조, 또는 동결건조된 형태로 제공될 수 있다. 본원에 기재된 MC4R 효능제를 포함하는 조성물은 실질적으로 순수하고/하거나 무균인 것이 바람직하다. 본원에 기재된 MC4R 효능제, 예컨대 세트멜라노타이드가 액체 용액에 제공되는 경우, 액체 용액은 바람직하게는 수용액이며, 멸균 수용액이 바람직하다. 일 구현예에서, MC4R 효능제는 희석제 또는 희석을 위한 지침서와 함께 공급된다. 희석제는, 예를 들어, 염 또는 식염수 용액, 예를 들어, 6 내지 9의 pH를 갖는 염화소듐 용액, 수화된 링거 주사 용액, D5W, 또는 PLASMA-LYTE A 주사 pH 7.4®(Baxter, Deerfield, IL)를 포함할 수 있다.

[1797] 키트는 본원에 기재된 MC4R 효능제를 함유하는 조성물을 위한 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 조성물 및 정보성 자료에 대한 분리형 용기, 분배기 또는 구획을 포함한다. 예를 들어, 조성물은 병, 바이알, IV 혼합 백, IV 주입 세트, 피기백(piggyback) 세트 또는 주사기(예를 들어, 사전충전형 주사기)에 포함될 수 있고, 정보성 자료는 플라스틱 슬리브 또는 패킷 내에 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 키트의 개별 요소는 단일의 분할되지 않은 용기 내에 담긴다. 예를 들어, 조성물은 라벨의 형태로 정보성 자료가 부착된 병, 바이알 또는 주사기에 담긴다. 구현예에서, 조성물은 주사기 장치, 예를 들어, 펜-형 주사기에 담긴다. 키트의 용기는 기밀 또는 방수(예를 들어, 수분 또는 증발의 변화에 불투과성)일 수 있다.

[1798] 예시적인 구현예 나열

[1799] 구현예 1. 대상에서 비유전적 비만을 치료하는 방법으로서, 멜라노코틴-4 수용체[MC4R] 효능제를 대상에게 투여

하는 단계이되, 대상은,

[1800] (i) 비유전성 비만을 앓거나, 앓는 것으로 식별되고,

[1801] (ii) 뇌 조직에 손상이 있거나 있는 것으로 식별되고/되거나,

[1802] (iii) 증식성 뇌질환을 앓거나, 앓는 것으로 식별되는, 단계,

[1803] 이로써 대상에서 비유전적 비만을 치료하는 단계를 포함하는 방법.

[1804] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[1805] 구현예 3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[1806] 구현예 4. 구현예 1 내지 구현예 3 중 어느 하나에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[1807] 구현예 5. 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 비유전적 비만은 신경 발달 이상 또는 뇌 기형에 의해 야기되는 비만을 포함하는, 방법.

[1808] 구현예 6. 구현예 1 내지 구현예 5 중 어느 하나에 있어서, 뇌 조직 손상은 시상하부에 존재하는, 방법.

[1809] 구현예 7. 구현예 6에 있어서, 뇌 조직 손상은 시상하부 뇌실곁핵, 시상하부 복내측핵, 또는 시상하부 궁상핵에 존재하는, 방법.

[1810] 구현예 8. 구현예 7에 있어서, 뇌의 손상 또는 외상은 복내측핵에서 발생하는, 방법.

[1811] 구현예 9. 구현예 1 내지 구현예 8 중 어느 하나에 있어서, 비유전적 비만은 시상하부 비만을 포함하는, 방법.

[1812] 구현예 10. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 하나에 있어서, 증식성 뇌질환은 양성 종양, 양성 병변, 또는 악성 종양(예를 들어, 암)을 포함하는, 방법.

[1813] 구현예 11. 구현예 10에 있어서, 증식성 뇌질환은 시상하부에 존재하는, 방법.

[1814] 구현예 12. 구현예 10 또는 구현예 11에 있어서, 증식성 뇌질환은 시상하부 뇌실곁핵, 시상하부 복내측핵, 또는 시상하부 궁상핵에 존재하는, 방법.

[1815] 구현예 13. 구현예 10 내지 구현예 12 중 어느 하나에 있어서, 증식성 뇌질환은 두개인두종 또는 성상세포종을 포함하는, 방법.

[1816] 구현예 14. 구현예 1 내지 구현예 13 중 어느 하나에 있어서, 대상은 수술(예를 들어, 종양 제거 또는 비만 수술) 또는 방사선을 받은 적이 있는, 방법.

[1817] 구현예 15. 구현예 1 내지 구현예 14 중 어느 하나에 있어서, 대상은 비만, 예를 들어, 중증 비만인, 방법.

[1818] 구현예 16. 구현예 1 내지 구현예 15 중 어느 하나에 있어서, 대상은 과식증인, 방법.

[1819] 구현예 17. 구현예 1 내지 구현예 16 중 어느 하나에 있어서, 대상은 MC4R 효능제 투여 전, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 체질량 지수[BMI]가 35 kg/m^2 초과(예를 들어, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m^2 이상)인, 방법.

[1820] 구현예 18. 구현예 1 내지 구현예 17 중 어느 하나에 있어서, 대상은 MC4R 효능제 투여 전, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 체질량 지수[BMI]가 40 kg/m^2 초과(예를 들어, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m^2 이상)인, 방법.

[1821] 구현예 19. 구현예 1 내지 구현예 18 중 어느 하나에 있어서, 대상은 MC4R 효능제 투여 전, 예를 들어, MC4R 효능제가 처방된 시점에 또는 제1 투여 시점에 하나 이상의 이전 요법, 예를 들어, 운동, 식이, 또는 행동 요법에 실패한 적이 있는, 방법.

[1822] 구현예 20. 구현예 1 내지 구현예 19 중 어느 하나에 있어서, 대상은 MC4R 효능제 투여 전보다 MC4R 효능제 투여 후 체중이 감소한, 방법.

[1823] 구현예 21. 구현예 1 내지 구현예 20 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 아래 화학식 I의 구조를 갖되,

[1824] [화학식 I]

[1825] (R^2R^3)-A^1-$c(A^2$-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-$A^9)$-A^{10}-R^1,

[1826] 화학식 I 중,

[1827] A^1은 Acc, HN-$(CH_2)_m$-C(O), L- 또는 D-아미노산이거나 결실되고,

[1828] A^2는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp, 또는 Glu이고,

[1829] A^3은 Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-아미노산이거나 결실되고,

[1830] A^4는 His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi, 또는 $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$Phe이고,

[1831] A^5는 D-Phe, Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-$(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$Phe, 또는 D-(Et)Tyr이고,

[1832] A^6은 Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, 또는 HN-CH($(CH_2)_n$-N(R^4R^5))-C(O)이고,

[1833] A^7은 Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal, 또는 D-Bip이고,

[1834] A^8은 Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-$(CH_2)_s$-C(O)이거나 결실되고,

[1835] A^9는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn, 또는 Lys이고,

[1836] A^{10}은 Acc, HN-$(CH_2)_t$-C(O), L- 또는 D-아미노산이거나 결실되고,

[1837] R^1은 OH 또는 NH_2이고,

[1838] 각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, $(C_1$-$C_{30})$알킬, $(C_1$-$C_{30})$헤테로알킬, $(C_1$-$C_{30})$아실, $(C_2$-$C_{30})$알켄일, $(C_2$-$C_{30})$알카인일, 아릴$(C_1$-$C_{30})$알킬, 아릴$(C_1$-$C_{30})$아실, 치환된 $(C_1$-$C_{30})$알킬, 치환된 $(C_1$-$C_{30})$헤테로알킬, 치환된 $(C_1$-$C_{30})$아실, 치환된 $(C_2$-$C_{30})$알켄일, 치환된 $(C_2$-$C_{30})$알카인일, 치환된 아릴$(C_1$-$C_{30})$알킬, 및 치환된 아릴$(C_1$-$C_{30})$아실로 이루어진 군에서 선택되고,

[1839] 각각의 R^4 및 R^5는 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, $(C_1$-$C_{40})$알킬, $(C_1$-$C_{40})$헤테로알킬, $(C_1$-$C_{40})$아실, $(C_2$-$C_{40})$알켄일, $(C_2$-$C_{40})$알카인일, 아릴$(C_1$-$C_{40})$알킬, 아릴$(C_1$-$C_{40})$아실, 치환된 $(C_1$-$C_{40})$알킬, 치환된 $(C_1$-$C_{40})$헤테로알킬, 치환된 $(C_1$-$C_{40})$아실, 치환된 $(C_2$-$C_{40})$알켄일, 치환된 $(C_2$-$C_{40})$알카인일, 치환된 아릴$(C_1$-$C_{40})$알킬, 치환된 아릴$(C_1$-$C_{40})$아실, $(C_1$-$C_{40})$알킬설폰일, 또는 -C(NH)-NH_2이고,

[1840] m은 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고,

[1841] n은 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,

[1842] s는 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고,

[1843] t는 독립적으로 각각의 경우에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고,

[1844] X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 각각은 독립적으로 각각의 경우에 대해 H, F, Cl, Br, I, $(C_1$-$C_{10})$알킬, 치환된 $(C_1$-$C_{10})$알킬, $(C_2$-$C_{10})$알켄일, 치환된 $(C_2$-$C_{10})$알켄일, $(C_2$-$C_{10})$알카인일, 치환된 $(C_2$-$C_{10})$알카인일, 아릴, 치환된 아릴, OH, NH_2, NO_2, 또는 CN인, 방법.

[1845] 구현예 22. 구현예 21에 있어서, A^1은 Lys, D-Lys, Arg, 및 D-Arg에서 선택되는, 방법.

[1846] 구현예 23. 구현예 21에 있어서, A^2 및 A^9는 각각 독립적으로 Cys, hCys, 및 Pen에서 선택되는, 방법.

[1847] 구현예 24. 구현예 21에 있어서, A^3은 Ala 또는 D-Ala에서 선택되는, 방법.

[1848] 구현예 25. 구현예 21에 있어서, A^4는 His 및 D-His에서 선택되는, 방법.

[1849] 구현예 26. 구현예 21에 있어서, A^5는 Phe, D-Phe, D-1-Nal, 및 D-2-Nal에서 선택되는, 방법.

[1850] 구현예 27. 구현예 21에 있어서, A^6은 Arg인, 방법.

[1851] 구현예 28. 구현예 21에 있어서, A^7은 Trp인, 방법.

[1852] 구현예 29. 구현예 21에 있어서, A^8 및/또는 A^{10}은 결실된, 방법.

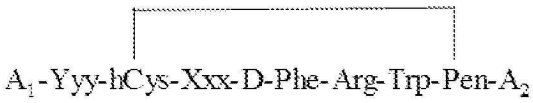
[1853] 구현예 30. 구현예 21에 있어서, R^1은 NH_2인, 방법.

[1854] 구현예 31. 구현예 21에 있어서, R^2 및 R^3 중 하나는 독립적으로 수소이고, R^2 및 R^3 중 나머지 하나는 독립적으로 (C_1-C_{30}) 아실(예를 들어, 아세틸)인, 방법.

[1855] 구현예 32. 구현예 1 내지 구현예 31 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 140)인, 방법.

[1856] 구현예 33. 구현예 1 내지 구현예 32 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 아래 화학식 II의 구조를 갖거나 이의 약학적으로 허용되는 염을 갖되,

[1857] [화학식 II]

[1858] 

[1859] 화학식 II 중, Xxx는 Asn, Gln, Ser, 또는 Thr이고,

[1860] A_1은 H 또는 Ac이고,

[1861] A_2는 OH 또는 NH_2이고,

[1862] Yyy는 Lys, Arg, D-Lys, 또는 D-Arg인, 방법.

[1863] 구현예 34. 구현예 33에 있어서, MC4R 효능제는,

[1864] (서열 번호 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1865] (서열 번호 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1866] (서열 번호 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1867] (서열 번호 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1868] (서열 번호 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

[1869] (서열 번호 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1870] (서열 번호 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1871] (서열 번호 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1872] (서열 번호 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1873] (서열 번호 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1874] (서열 번호 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1875] (서열 번호 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1876] (서열 번호 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1877] (서열 번호 642) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1878] (서열 번호 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1879] (서열 번호 644) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1880] (서열 번호 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1881] (서열 번호 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1882] (서열 번호 647) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1883] (서열 번호 648) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1884] (서열 번호 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1885] (서열 번호 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1886] (서열 번호 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1887] (서열 번호 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1888] (서열 번호 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1889] (서열 번호 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1890] (서열 번호 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1891] (서열 번호 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1892] (서열 번호 657) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1893] (서열 번호 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1894] (서열 번호 659) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1895] (서열 번호 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1896] (서열 번호 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1897] (서열 번호 662) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1898] (서열 번호 663) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1899] (서열 번호 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1900] (서열 번호 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1901] (서열 번호 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1902] (서열 번호 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1903] (서열 번호 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1904] (서열 번호 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1905] (서열 번호 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1906] (서열 번호 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1907] (서열 번호 672) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1908] (서열 번호 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1909] (서열 번호 674) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1910] (서열 번호 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1911] (서열 번호 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1912] (서열 번호 677) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1913] (서열 번호 678) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1914] (서열 번호 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1915] (서열 번호 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1916] (서열 번호 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1917] (서열 번호 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1918] (서열 번호 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1919] (서열 번호 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1920] (서열 번호 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1921] (서열 번호 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1922] (서열 번호 687) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1923] (서열 번호 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1924] (서열 번호 689) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[1925] (서열 번호 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1926] (서열 번호 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[1927] (서열 번호 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2; 및

[1928] (서열 번호 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2,

[1929] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택되는, 방법.

[1930] 구현예 35. 구현예 1 내지 구현예 34 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 약학적 조성물로서 제제되는, 방법.

[1931] 구현예 36. 구현예 35에 있어서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함하는, 방법.

[1932] 구현예 37. 구현예 35에 있어서, 약학적 조성물은 폴리에틸렌 글라이콜(예를 들어, 개질된 폴리에틸렌 글라이콜, 예를 들어, mPEG-DSPE, 예를 들어, mPEG-2,000-DSPE)을 포함하는, 방법.

[1933] 구현예 38. 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, 주사, 예를 들어, 피하 주사에 적합한 단위 투여량으로 MC4R 효능제를 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1934] 구현예 39. 구현예 38에 있어서, 단위 제형은 전달 장치, 예를 들어, 주사기(예를 들어, 사전충전형 주사기), 이식 가능 장치, 무바늘 피하 주사 장치, 주입 펌프(예를 들어, 이식 가능 주입 펌프), 또는 삼투 전달 시스템 내에 배치되는, 방법.

[1935] 구현예 40. 구현예 39에 있어서, MC4R 효능제는 피하로, 예를 들어, 피하 주사에 의해 투여되는, 방법.

[1936] 구현예 41. 구현예 1 내지 구현예 40 중 어느 하나에 있어서, 대상은 인간인, 방법.

[1937] 구현예 42. 구현예 1 내지 구현예 41 중 어느 하나에 있어서, 대상은 성인(예를 들어, 18세 초과)인, 방법.

[1938] 구현예 43. 구현예 1 내지 구현예 42 중 어느 하나에 있어서, 대상은 소아 대상, 예를 들어, 아동(예를 들어, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4세 미만)인, 방법.

[1939] 구현예 44. 구현예 1 내지 구현예 43 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 전에, 대상은 비만, 예를 들어 비유전적 비만, 예를 들어 시상하부 비만에 대한 치료를 이전에 받은 적이 있는, 방법.

[1940] 구현예 45. 구현예 1 내지 구현예 44 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제의 제1 투여 후(예를 들어, 적어도 2주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 10개월, 1년 이상), 대상은 BMI의 감소를 나타내는, 방법.

[1941] 구현예 46. 구현예 45에 있어서, 대상에서 BMI의 감소는 예를 들어 참조 표준(예를 들어, MC4R 효능제 투여 전의 BMI)에 비해 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20% 이상인, 방법.

[1942] 구현예 47. 구현예 45 또는 구현예 46에 있어서, 대상에서 BMI의 감소는 예를 들어 참조 표준(예를 들어, MC4R 효능제 투여 전의 BMI)에 비해 0.5% 초과인, 방법.

[1943] 구현예 48. 구현예 45 내지 구현예 47 중 어느 하나에 있어서, 대상에서 BMI의 감소는 예를 들어 참조 표준(예를 들어, MC4R 효능제 투여 전의 BMI)에 비해 5% 초과인, 방법.

[1944] 구현예 49. 구현예 45 내지 구현예 47 중 어느 하나에 있어서, 대상에서 BMI의 감소는 예를 들어 참조 표준(예를 들어, MC4R 효능제 투여 전의 BMI)에 비해 10% 초과인, 방법.

[1945] 구현예 50. 구현예 45 또는 구현예 46에 있어서, 대상에서 BMI의 감소는 예를 들어 참조 표준(예를 들어, MC4R 효능제 투여 전의 BMI)에 비해 1%-10%(예를 들어, 1-5%, 또는 5-10%)인, 방법.

[1946] 구현예 51. 구현예 45 내지 구현예 50 중 어느 하나에 있어서, 대상에서 BMI의 감소는 MC4R 효능제의 투여 후 8주 내지 6개월에 발생하는, 방법.

[1947] 구현예 52. 구현예 1 내지 구현예 51 중 어느 하나에 있어서, 대상은 추가 작용제(예를 들어, 추가 치료제)를 투여받는, 방법.

[1948] 구현예 53. 구현예 1 내지 구현예 52 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 아래 화학식 I-a의 화합물,

[1949] [화학식 I-a]

[1950] $H\text{-}A^{1}\text{-}c(A^{2}\text{-}A^{3}\text{-}A^{4}\text{-}A^{5}\text{-}A^{6}\text{-}A^{7}\text{-}A^{8}\text{-}A^{9})\text{-}A^{10}\text{-}NH_2$

[1951] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 I-a 중,

[1952] A^{1}은 Phe, D-Phe, 또는 Nle이고,

[1953] A^{2}는 Cys이고,

[1954] A^{3}은 결실되고,

[1955] A^{4}는 His이고,

[1956] A^{5}는 D-Phe 또는 D-(Et)Tyr이고,

[1957] A^{6}은 Arg 또는 hArg이고,

[1958] A^{7}은 Trp 또는 Bip이고,

[1959] A^{8}은 Ala, β-Ala, Gaba, 또는 Apn이고,

[1960] A^{9}는 D-Cys이고,

[1961] A^{10}은 Thr이거나 결실되는, 방법.

[1962] 구현예 54. 구현예 53에 있어서, 화학식 I-a의 MC4R 효능제는,

[1963] (서열 번호 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[1964] (서열 번호 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[1965] (서열 번호 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH_2;

[1966] (서열 번호 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[1967] (서열 번호 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[1968] (서열 번호 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[1969] (서열 번호 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[1970] (서열 번호 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[1971] (서열 번호 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[1972] (서열 번호 85) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2; 및

[1973] (서열 번호 105) Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2에서 선택되는, 방법.

[1974] 구현예 55. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 아래 화학식 I-b의 화합물,

[1975] [화학식 I-b]

[1976] $Ac\text{-}A^{1}\text{-}c(A^{2}\text{-}A^{3}\text{-}A^{4}\text{-}A^{5}\text{-}A^{6}\text{-}A^{7}\text{-}A^{8}\text{-}A^{9})\text{-}A^{10}\text{-}NH_2$

[1977] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 I-b 중,

[1978] A^{1}은 Nle, A6c, D-2-Nal, Cha, Oic, Chg, hCha, D-Cha, D-hCha, Nip, hPro, hLeu, Phe, D-Phe, D-Chg, hPhe, β-hMet, Gaba, Leu, Ile, Val, 2-Nal, Arg, 또는 D-Arg이고,

[1979] A^{2}는 Asp, Cys, D-Cys, 또는 Pen이고,

[1980] A^{3}은 D-Ala, β-Ala, Gaba, Aib, Gly, Ala, D-Glu, D-Abu, D-Val, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Cha이거나 결실되고,

[1981] A^{4}는 His 또는 3-Pal이고,

[1982] A^{5}는 Phe, D-Phe, 또는 D-2-Nal이고,

[1983] A^{6}은 Arg이고,

[1984] A^{7}은 Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, 또는 D-Trp이고,

[1985] A^{8}은 β-Ala, A6c, Ahx, Apn, Gaba, Ala, Aha, 또는 D-Ala이거나 결실되고,

[1986] A^{9}는 Lys, Cys, D-Cys, 또는 Pen이고,

[1987] A^{10}은 결실되되,

[1988] 여기서, A^{2} 및 A^{9}는 이황화 또는 락탐 다리를 형성하도록 쌍으로 선택되는, 방법.

[1989] 구현예 56. 구현예 55에 있어서, 화학식 I-b의 MC4R 효능제는,

[1990] (서열 번호 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[1991] (서열 번호 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH_2;

[1992] (서열 번호 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[1993] (서열 번호 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[1994] (서열 번호 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

[1995] (서열 번호 9) Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[1996] (서열 번호 10) Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[1997] (서열 번호 11) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[1998] (서열 번호 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[1999] (서열 번호 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2000] (서열 번호 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2001] (서열 번호 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2002] (서열 번호 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2003] (서열 번호 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2004] (서열 번호 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2005] (서열 번호 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2006] (서열 번호 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2007] (서열 번호 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2008] (서열 번호 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2009] (서열 번호 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2010] (서열 번호 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2011] (서열 번호 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2012] (서열 번호 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2013] (서열 번호 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2014] (서열 번호 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2015] (서열 번호 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2016] (서열 번호 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2017] (서열 번호 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2018] (서열 번호 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2019] (서열 번호 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2020] (서열 번호 34) Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2021] (서열 번호 35) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2022] (서열 번호 36) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2023] (서열 번호 37) Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2024] (서열 번호 38) Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2025] (서열 번호 39) Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2026] (서열 번호 40) Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2027] (서열 번호 41) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2028] (서열 번호 42) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2029] (서열 번호 43) Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2030] (서열 번호 44) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2031] (서열 번호 47) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2032] (서열 번호 48) Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2033] (서열 번호 49) Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2034] (서열 번호 50) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[2035] (서열 번호 51) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[2036] (서열 번호 52) Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[2037] (서열 번호 53) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[2038] (서열 번호 54) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[2039] (서열 번호 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

[2040] (서열 번호 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[2041] (서열 번호 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2042] (서열 번호 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH_2;

[2043] (서열 번호 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

[2044] (서열 번호 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[2045] (서열 번호 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2046] (서열 번호 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[2047] (서열 번호 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH_2;

[2048] (서열 번호 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH_2;

[2049] (서열 번호 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2050] (서열 번호 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[2051] (서열 번호 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

[2052] (서열 번호 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[2053] (서열 번호 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

[2054] (서열 번호 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

[2055] (서열 번호 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2056] (서열 번호 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

[2057] (서열 번호 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

[2058] (서열 번호 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2059] (서열 번호 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2060] (서열 번호 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2061] (서열 번호 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH_2;

[2062] (서열 번호 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH_2;

[2063] (서열 번호 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2064] (서열 번호 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2065] (서열 번호 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2066] (서열 번호 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2067] (서열 번호 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2068] (서열 번호 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2069] (서열 번호 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2070] (서열 번호 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[2071] (서열 번호 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[2072] (서열 번호 98) Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2073] (서열 번호 99) Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2074] (서열 번호 100) Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2075] (서열 번호 101) Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2076] (서열 번호 102) Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2077] (서열 번호 103) Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2078] (서열 번호 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2079] (서열 번호 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2080] (서열 번호 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[2081] (서열 번호 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[2082] (서열 번호 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2083] (서열 번호 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[2084] (서열 번호 113) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2085] (서열 번호 114) Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2086] (서열 번호 139) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2087] (서열 번호 140) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2088] (서열 번호 141) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2089] (서열 번호 142) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2090] (서열 번호 143) Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[2091] (서열 번호 144) Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[2092] (서열 번호 145) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2093] (서열 번호 146) Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2; 및

[2094] (서열 번호 147) Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2에서 선택되는, 방법.

[2095] 구현예 57. 구현예 1 내지 구현예 56 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 아래 화학식 I-c의 화합물,

[2096] [화학식 I-c]

[2097] Ac-Nle-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-NH_2

[2098] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 I-c 중,

[2099] A^2는 Asp, Cys, D-Cys, 또는 Pen이고,

[2100] A^3은 D-Ala, β-Ala, Gaba, Aib, Gly, Ala, Aib, Dl-Glu, D-Abu, D-Val, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Cha이거나 결실되고,

[2101] A^4는 His 또는 3-Pal이고,

[2102] A^5는 D-Phe, D-2-Nal, 또는 Phe이고,

[2103] A^6은 Arg이고,

[2104] A^7은 Trp, D-Trp, 2-Nal, 1-Nal, Bal이고,

[2105] A^8은 β-Ala, A6c, Ahx, Apn, Gaba, D-Ala, Aha, Ala이거나 결실되고,

[2106] A^9는 Lys, Cys, D-Cys 또는 Pen이고,

[2107] A^{10}은 결실되되,

[2108] 여기서, A^2 및 A^9는 이황화 또는 락탐 다리를 형성하도록 쌍으로 선택되는, 방법.

[2109] 구현예 58. 구현예 58에 있어서, 화학식 I-c의 MC4R 효능제는,

[2110] (서열 번호 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[2111] (서열 번호 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH_2;

[2112] (서열 번호 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[2113] (서열 번호 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[2114] (서열 번호 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

[2115] (서열 번호 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2116] (서열 번호 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2117] (서열 번호 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2118] (서열 번호 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2119] (서열 번호 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2120] (서열 번호 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2121] (서열 번호 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2122] (서열 번호 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2123] (서열 번호 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2124] (서열 번호 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2125] (서열 번호 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2126] (서열 번호 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2127] (서열 번호 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2128] (서열 번호 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2129] (서열 번호 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2130] (서열 번호 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2131] (서열 번호 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2132] (서열 번호 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2133] (서열 번호 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2134] (서열 번호 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2135] (서열 번호 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2136] (서열 번호 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH_2;

[2137] (서열 번호 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

[2138] (서열 번호 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[2139] (서열 번호 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH_2;

[2140] (서열 번호 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH_2;

[2141] (서열 번호 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH_2;

[2142] (서열 번호 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH_2;

[2143] (서열 번호 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2144] (서열 번호 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH_2;

[2145] (서열 번호 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH_2;

[2146] (서열 번호 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH_2;

[2147] (서열 번호 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2148] (서열 번호 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[2149] (서열 번호 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

[2150] (서열 번호 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH_2;

[2151] (서열 번호 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH_2;

[2152] (서열 번호 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

[2153] (서열 번호 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2154] (서열 번호 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH_2;

[2155] (서열 번호 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH_2;

[2156] (서열 번호 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2157] (서열 번호 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2158] (서열 번호 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2159] (서열 번호 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH_2;

[2160] (서열 번호 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH_2;

[2161] (서열 번호 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2162] (서열 번호 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2163] (서열 번호 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2164] (서열 번호 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2165] (서열 번호 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2166] (서열 번호 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2;

[2167] (서열 번호 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2168] (서열 번호 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[2169] (서열 번호 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH_2;

[2170] (서열 번호 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2171] (서열 번호 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH_2;

[2172] (서열 번호 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH_2;

[2173] (서열 번호 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH_2;

[2174] (서열 번호 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH_2; 및

[2175] (서열 번호 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH_2에서 선택되는, 방법.

[2176] 구현예 59. 구현예 1 내지 구현예 58 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 아래 화학식 I-d의 화합물,

[2177] [화학식 I-d]

[2178] H-D-Phe-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-NH_2

[2179] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 I-d 중,

[2180] A^2는 Cys이고,

[2181] A^3은 결실되고,

[2182] A^4는 His이고,

[2183] A^5는 D-Phe 또는 D-(Et)Tyr이고,

[2184] A^6은 Arg 또는 hArg이고,

[2185] A^7은 Trp 또는 Bip이고,

[2186] A^8은 Ala, β-Ala, 또는 Gaba이고,

[2187] A^9는 D-Cys이고,

[2188] A^{10}은 Thr인, 방법.

[2189] 구현예 60. 구현예 60에 있어서, 화학식 I-d의 MC4R 효능제는,

[2190] (서열 번호 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[2191] (서열 번호 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[2192] (서열 번호 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH_2;

[2193] (서열 번호 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[2194] (서열 번호 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[2195] (서열 번호 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[2196] (서열 번호 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2;

[2197] (서열 번호 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2; 및

[2198] (서열 번호 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH_2에서 선택되는, 방법.

[2199] 구현예 61. 구현예 1 내지 구현예 60 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-a의 화합물,

[2200] [화학식 XII-a]

[2201] H-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH_2

[2202] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-a 중,

[2203] Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, Pen; 또는

[2204] 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu에서 선택되고,

[2205] Xxx는 Asn, Gln, Ser, Thr이고,

[2206] Yyy는 Lys, Arg, D-Lys, D-Arg인, 방법.

[2207] 구현예 62. 구현예 61에 있어서, 화학식 XII-a의 MC4R 효능제는,

[2208] (서열 번호 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2209] (서열 번호 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2210] (서열 번호 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2211] (서열 번호 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2212] (서열 번호 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2213] (서열 번호 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2214] (서열 번호 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2215] (서열 번호 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2216] (서열 번호 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2217] (서열 번호 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2218] (서열 번호 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2219] (서열 번호 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2220] (서열 번호 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2221] (서열 번호 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2222] (서열 번호 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2; 및

[2223] (서열 번호 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2에서 선택되는, 방법.

[2224] 구현예 63. 구현예 1 내지 구현예 62 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-b의 화합물,

[2225] [화학식 XII-b]

[2226] Ac-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH_2

[2227] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-b 중,

[2228] Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, Pen; 또는

[2229] 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu에서 선택되고,

[2230] Xxx는 Asn, Gln, Ser, Thr이고,

[2231] Yyy는 Lys, Arg, D-Lys, D-Arg인, 방법.

[2232] 구현예 64. 구현예 63에 있어서, 화학식 XII-b의 MC4R 효능제는,

[2233] (서열 번호 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2234] (서열 번호 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2235] (서열 번호 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2236] (서열 번호 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2237] (서열 번호 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

[2238] (서열 번호 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2239] (서열 번호 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2240] (서열 번호 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2241] (서열 번호 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2242] (서열 번호 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2243] (서열 번호 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2244] (서열 번호 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2245] (서열 번호 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2246] (서열 번호 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2247] (서열 번호 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2248] (서열 번호 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2249] (서열 번호 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2; 및

[2250] (서열 번호 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2에서 선택되는, 방법.

[2251] 구현예 65. 구현예 1 내지 구현예 64 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-c의 화합물,

[2252] [화학식 XII-c]

[2253] A_1-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A_2

[2254] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-c 중,

[2255] A_1은 H 또는 Ac이고,

[2256] A_2는 OH 또는 NH_2이고,

[2257] Yyy는 L-Arg 또는 D-Arg이고,

[2258] Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, 및 Pen; 또는

[2259] 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, 및 Dbu에서 선택되고,

[2260] Xxx는 Asn, Gln, Ser, 또는 Thr인, 방법.

[2261] 구현예 66. 구현예 65에 있어서, 화학식 XII-c의 MC4R 효능제는,

[2262] (서열 번호 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2263] (서열 번호 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2264] (서열 번호 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2265] (서열 번호 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2266] (서열 번호 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH_2;

[2267] (서열 번호 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2268] (서열 번호 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2269] (서열 번호 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2270] (서열 번호 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2271] (서열 번호 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2272] (서열 번호 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2273] (서열 번호 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2274] (서열 번호 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2275] (서열 번호 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2276] (서열 번호 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2277] (서열 번호 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2278] (서열 번호 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2279] (서열 번호 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2280] (서열 번호 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2281] (서열 번호 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2282] (서열 번호 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2283] (서열 번호 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2284] (서열 번호 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2285] (서열 번호 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2286] (서열 번호 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2287] (서열 번호 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2288] (서열 번호 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2289] (서열 번호 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2290] (서열 번호 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2291] (서열 번호 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2292] (서열 번호 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2293] (서열 번호 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; 및

[2294] (서열 번호 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH에서 선택되는, 방법.

[2295] 구현예 67. 구현예 1 내지 구현예 66 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제는 아래 화학식 XII-d의 화합물,

[2296] [화학식 XII-d]

[2297] A_1-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A_2

[2298] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 화학식 XII-d 중,

[2299] A_1은 H 또는 Ac이고,

[2300] A_2는 OH 또는 NH_2이고,

[2301] Yyy는 L-Lys 또는 D-Lys이고,

[2302] Aaa 및 Bbb는 이황화 다리를 확립할 수 있는 Cys, hCys, 및 Pen; 또는

[2303] 락탐 다리를 확립할 수 있는 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, 및 Dbu에서 선택되고,

[2304] Xxx는 Asn, Gln, Ser, 또는 Thr인, 방법.

[2305] 구현예 68. 구현예 67에 있어서, 화학식 XII-d의 MC4R 효능제는,

[2306] (서열 번호 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2307] (서열 번호 642) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2308] (서열 번호 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2309] (서열 번호 644) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2310] (서열 번호 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2311] (서열 번호 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2312] (서열 번호 647) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2313] (서열 번호 648) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2314] (서열 번호 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2315] (서열 번호 657) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2316] (서열 번호 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2317] (서열 번호 659) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2318] (서열 번호 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2319] (서열 번호 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2320] (서열 번호 662) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2321] (서열 번호 663) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2322] (서열 번호 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2323] (서열 번호 672) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2324] (서열 번호 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2325] (서열 번호 674) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2326] (서열 번호 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2327] (서열 번호 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2328] (서열 번호 677) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2329] (서열 번호 678) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2330] (서열 번호 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2331] (서열 번호 687) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2332] (서열 번호 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2333] (서열 번호 689) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

[2334] (서열 번호 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2335] (서열 번호 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2;

[2336] (서열 번호 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2, 및

[2337] (서열 번호 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2에서 선택되는, 방법.

[2338] 구현예 69. 구현예 1 내지 구현예 68 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 BMI, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 BMI에 비해 예를 들어 16주 후 약 5-10의 BMI 감소를 경험하는, 방법.

[2339] 구현예 70. 구현예 1 내지 구현예 69 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 BMI, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 BMI에 비해 예를 들어 16주 후 약 5-10의 BMI 감소를 경험하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 대상인, 방법.

[2340] 구현예 71. 구현예 1 내지 구현예 70 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 BMI, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 BMI에 비해 예를 들어 16주 후 약 1-5의 BMI 감소를 경험하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2341] 구현예 72. 구현예 1 내지 구현예 71 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 BMI, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 BMI에 비해 예를 들어 16주 후 약 15-20%의 BMI 감소를 경험하는, 방법.

[2342] 구현예 73. 구현예 1 내지 구현예 72 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 BMI 표준점수, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 BMI 표준점수에 비해 예를 들어 16주 후 약 1-5의 BMI 표준점수 감소를 경험하는, 방법.

[2343] 구현예 74. 구현예 1 내지 구현예 73 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 체중, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 체중에 비해 예를 들어 16주 후 약 10-20 kg의 체중 감소를 경험하는, 방법.

[2344] 구현예 75. 구현예 1 내지 구현예 74 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 체중, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 체중에 비해 예를 들어 16주 후 약 15-20 kg의 체중 감소를 경험하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 대상인, 방법.

[2345] 구현예 76. 구현예 1 내지 구현예 75 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 체중, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 체중에 비해 예를 들어 16주 후 약 5-10 kg의 체중 감소를 경험하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2346] 구현예 77. 구현예 1 내지 구현예 76 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 체중, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 체중에 비해 예를 들어 16주 후 약 10-20%의 체중 감소를 경험하는, 방법.

[2347] 구현예 78. 구현예 1 내지 구현예 77 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 체중, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 체중에 비해 예를 들어 16주 후 15-20%의 체중 감소를 경험하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 대상인, 방법.

[2348] 구현예 79. 구현예 1 내지 구현예 78 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 체중, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 체중에 비해 예를 들어 16주 후 약 5-10%의 체중 감소를 경험하되, 대상은

18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2349] 구현예 80. 구현예 1 내지 구현예 79 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제의 투여 후, 대상은 일일 최대 배고픔 점수의 기준선 주간 평균, 예를 들어 MC4R 효능제의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 예를 들어 16주 후 약 1-5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균 감소를 경험하는, 방법.

[2350] 구현예 81. 구현예 1 내지 구현예 80 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 BMI, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 BMI에 비해 예를 들어 16주 후 약 1-10의 BMI 감소를 경험하는, 방법.

[2351] 구현예 82. 구현예 1 내지 구현예 81 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제 투여 후, 대상은 기준선 BMI, 예를 들어 MC4R 효능제 투여 전의 대상의 BMI에 비해 예를 들어 16주 후 12-20%의 BMI 감소를 경험하는, 방법.

[2352] 구현예 83. 구현예 1 내지 구현예 82 중 어느 하나에 있어서, MC4R 효능제의 투여 후, 대상은 일일 최대 배고픔 점수의 기준선 주간 평균, 예를 들어 MC4R 효능제의 투여 전의 대상의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에 비해 예를 들어 16주 후 약 1-5의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균 감소를 경험하는, 방법.

[2353] 구현예 84. 구현예 1 내지 구현예 83 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상에게 화학식 I(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, 및 I-d) 또는 화학식 XII(예를 들어, 화학식 XII, XII-a, XII-b, XII-c, 및 XII-d)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 화학식 I 또는 화학식 XII의 투여 시, 대상은 아래 중 하나 이상을 경험하는, 방법:

[2354] (i) 모든 대상의 기준선에서 16주 후 BMI 감소 5% 이상,

[2355] (ii) 요법 과정을 완료한 대상의 기준선에서 16주 후 BMI 평균 감소 10% 이상,

[2356] (iii) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 5-10의 BMI 평균 감소,

[2357] (iv) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 6-8의 BMI 평균 감소,

[2358] (v) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 2-5의 BMI 평균 감소,

[2359] (vi) 기준선에서 16주 후 약 15-20%의 BMI 평균 백분율 감소,

[2360] (vii) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 1-5의 평균 BMI 표준점수 감소,

[2361] (viii) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 약 12-20 kg의 체중 평균 감소,

[2362] (ix) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 약 15-20 kg의 체중 평균 감소,

[2363] (x) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 5-10 kg의 체중 평균 감소,

[2364] (xi) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 10-20%의 체중 평균 백분율 감소,

[2365] (xii) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 15-20%의 체중 평균 백분율 감소,

[2366] (xiii) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 5-10%의 체중 평균 백분율 감소,

[2367] (xiv) 예를 들어, 기준선에서 16주 후 1-4의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서 평균 감소.

[2368] 구현예 85. 구현예 84에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2369] 구현예 86. 구현예 84에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2370] 구현예 87. 구현예 84에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2371] 구현예 88. 구현예 84에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2372] 구현예 89. 구현예 84에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2373] 구현예 90. 구현예 84에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2374] 구현예 91. 구현예 84에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2375] 구현예 92. 구현예 84에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2376] 구현예 93. 구현예 84에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2377] 구현예 94. 구현예 84에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2378] 구현예 95. 구현예 84에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2379] 구현예 96. 구현예 84에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2380] 구현예 97. 구현예 84에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2381] 구현예 98. 구현예 84에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2382] 구현예 99. 구현예 84에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2383] 구현예 100. 구현예 84에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 소아 대상, 예를 들어 18세 미만인, 방법.

[2384] 구현예 101. 구현예 84에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 성인인, 방법.

[2385] 구현예 102. 구현예 84에 있어서, 화합물은 화학식 I(예를 들어, 화학식 I-a, 화학식 I-b, 화학식 I-c, 및 화학식 I-d)의 화합물인, 방법.

[2386] 구현예 103. 구현예 102에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2387] 구현예 104. 구현예 102에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2388] 구현예 105. 구현예 102에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2389] 구현예 106. 구현예 102에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2390] 구현예 107. 구현예 102에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2391] 구현예 108. 구현예 102에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2392] 구현예 109. 구현예 102에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2393] 구현예 110. 구현예 102에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2394] 구현예 111. 구현예 102에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2395] 구현예 112. 구현예 102에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2396] 구현예 113. 구현예 102에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2397] 구현예 114. 구현예 102에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2398] 구현예 115. 구현예 102에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2399] 구현예 116. 구현예 102에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2400] 구현예 117. 구현예 102에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2401] 구현예 118. 구현예 102에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 소아 대상, 예를 들어 18세 미만인, 방법.

[2402] 구현예 119. 구현예 102에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 성인인, 방법.

[2403] 구현예 120. 구현예 84에 있어서, 화합물은 화학식 I-a의 화합물인, 방법.

[2404] 구현예 121. 화합물 120에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2405] 구현예 122. 화합물 120에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2406] 구현예 123. 화합물 120에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2407] 구현예 124. 구현예 120에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2408] 구현예 125. 구현예 120에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2409] 구현예 126. 구현예 120에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2410] 구현예 127. 구현예 120에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2411] 구현예 128. 구현예 120에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2412] 구현예 129. 구현예 120에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2413] 구현예 130. 구현예 120에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2414] 구현예 131. 구현예 120에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2415] 구현예 132. 구현예 120에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2416] 구현예 133. 구현예 120에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2417] 구현예 134. 구현예 120에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2418] 구현예 135. 구현예 120에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2419] 구현예 136. 구현예 120에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 소아 대상, 예를 들어 18세 미만의 대상인, 방법.

[2420] 구현예 137. 구현예 120에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 성인인, 방법.

[2421] 구현예 138. 구현예 84에 있어서, 화합물은 화학식 I-b의 화합물인, 방법.

[2422] 구현예 139. 화합물 138에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2423] 구현예 140. 화합물 138에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2424] 구현예 141. 화합물 138에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2425] 구현예 142. 구현예 138에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2426] 구현예 143. 구현예 138에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2427] 구현예 144. 구현예 138에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2428] 구현예 145. 구현예 138에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2429] 구현예 146. 구현예 138에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2430] 구현예 147. 구현예 138에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2431] 구현예 148. 구현예 138에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2432] 구현예 149. 구현예 138에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2433] 구현예 150. 구현예 138에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2434] 구현예 151. 구현예 138에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2435] 구현예 152. 구현예 138에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2436] 구현예 153. 구현예 138에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2437] 구현예 154. 구현예 138에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자인, 방법.

[2438] 구현예 155. 구현예 138에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 성인인, 방법.

[2439] 구현예 156. 구현예 84에 있어서, 화합물은 화학식 I-c의 화합물인, 방법.

[2440] 구현예 157. 화합물 156에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2441] 구현예 158. 화합물 156에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2442] 구현예 159. 화합물 156에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2443] 구현예 160. 구현예 156에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2444] 구현예 161. 구현예 156에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2445] 구현예 162. 구현예 156에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2446] 구현예 163. 구현예 156에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2447] 구현예 164. 구현예 156에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2448] 구현예 165. 구현예 156에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2449] 구현예 166. 구현예 156에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2450] 구현예 167. 구현예 156에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2451] 구현예 168. 구현예 156에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2452] 구현예 169. 구현예 156에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2453] 구현예 170. 구현예 156에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2454] 구현예 171. 구현예 156에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2455] 구현예 172. 구현예 156에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자인, 방법.

[2456] 구현예 173. 구현예 156에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2457] 구현예 174. 구현예 84에 있어서, 화합물은 화학식 I-d의 화합물인, 방법.

[2458] 구현예 175. 화합물 174에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2459] 구현예 176. 화합물 174에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2460] 구현예 177. 화합물 174에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2461] 구현예 178. 구현예 174에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2462] 구현예 179. 구현예 174에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2463] 구현예 180. 구현예 174에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2464] 구현예 181. 구현예 174에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2465] 구현예 182. 구현예 174에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2466] 구현예 183. 구현예 174에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2467] 구현예 184. 구현예 174에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2468] 구현예 185. 구현예 174에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2469] 구현예 186. 구현예 174에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2470] 구현예 187. 구현예 174에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2471] 구현예 188. 구현예 174에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2472] 구현예 189. 구현예 174에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2473] 구현예 190. 구현예 174에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자인, 방법.

[2474] 구현예 191. 구현예 174에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2475] 구현예 192. 구현예 84에 있어서, 화합물은 아래 구조식으로 표시되는, 방법:

[2476] Arg-c(Cys-D-Ala-Hia-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH_2(서열 번호 140).

[2477] 구현예 193. 화합물 192에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2478] 구현예 194. 화합물 192에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2479] 구현예 195. 화합물 192에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2480] 구현예 196. 구현예 192에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2481] 구현예 197. 구현예 192에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2482] 구현예 198. 구현예 192에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2483] 구현예 199. 구현예 192에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2484] 구현예 200. 구현예 192에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2485] 구현예 201. 구현예 192에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2486] 구현예 202. 구현예 192에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2487] 구현예 203. 구현예 192에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2488] 구현예 204. 구현예 192에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2489] 구현예 205. 구현예 192에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2490] 구현예 206. 구현예 192에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2491] 구현예 207. 구현예 192에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2492] 구현예 208. 구현예 192에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자인, 방법.

[2493] 구현예 209. 구현예 192에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2494] 구현예 210. 구현예 84에 있어서, 화합물은 화학식 XII의 화합물인, 방법.

[2495] 구현예 211. 화합물 210에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2496] 구현예 212. 화합물 210에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2497] 구현예 213. 화합물 210에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2498] 구현예 214. 구현예 210에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2499] 구현예 215. 구현예 210에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2500] 구현예 216. 구현예 210에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2501] 구현예 217. 구현예 210에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2502] 구현예 218. 구현예 210에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2503] 구현예 219. 구현예 210에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2504] 구현예 220. 구현예 210에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2505] 구현예 221. 구현예 210에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2506] 구현예 222. 구현예 210에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2507] 구현예 223. 구현예 210에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2508] 구현예 224. 구현예 210에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2509] 구현예 225. 구현예 210에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2510] 구현예 226. 구현예 210에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자인, 방법.

[2511] 구현예 227. 구현예 210에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2512] 구현예 228. 구현예 84에 있어서, 화합물은 화학식 XII-a의 화합물인, 방법.

[2513] 구현예 229. 화합물 228에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2514] 구현예 230. 화합물 228에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2515] 구현예 231. 화합물 228에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2516] 구현예 232. 구현예 228에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2517] 구현예 233. 구현예 228에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2518] 구현예 234. 구현예 228에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2519] 구현예 235. 구현예 228에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2520] 구현예 236. 구현예 228에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2521] 구현예 237. 구현예 228에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2522] 구현예 238. 구현예 228에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2523] 구현예 239. 구현예 228에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2524] 구현예 240. 구현예 228에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2525] 구현예 241. 구현예 228에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2526] 구현예 242. 구현예 228에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2527] 구현예 243. 구현예 228에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2528] 구현예 244. 구현예 228에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자인, 방법.

[2529] 구현예 245. 구현예 228에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2530] 구현예 246. 구현예 84에 있어서, 화합물은 화학식 XII-b의 화합물인, 방법.

[2531] 구현예 247. 화합물 246에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2532] 구현예 248. 화합물 246에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2533] 구현예 249. 화합물 246에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2534] 구현예 250. 구현예 246에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2535] 구현예 251. 구현예 246에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2536] 구현예 252. 구현예 246에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2537] 구현예 253. 구현예 246에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2538] 구현예 254. 구현예 246에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2539] 구현예 255. 구현예 246에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2540] 구현예 256. 구현예 246에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2541] 구현예 257. 구현예 246에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2542] 구현예 258. 구현예 246에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2543] 구현예 259. 구현예 246에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2544] 구현예 260. 구현예 246에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2545] 구현예 261. 구현예 246에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2546] 구현예 262. 구현예 246에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자인, 방법.

[2547] 구현예 263. 구현예 246에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2548] 구현예 264. 구현예 84에 있어서, 화합물은 화학식 XII-c의 화합물인, 방법.

[2549] 구현예 265. 화합물 264에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2550] 구현예 266. 화합물 264에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2551] 구현예 267. 화합물 264에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2552] 구현예 268. 구현예 264에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2553] 구현예 269. 구현예 264에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2554] 구현예 270. 구현예 264에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2555] 구현예 271. 구현예 264에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2556] 구현예 272. 구현예 264에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2557] 구현예 273. 구현예 264에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2558] 구현예 274. 구현예 264에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2559] 구현예 275. 구현예 264에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2560] 구현예 276. 구현예 264에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2561] 구현예 277. 구현예 264에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2562] 구현예 278. 구현예 264에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2563] 구현예 279. 구현예 264에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2564] 구현예 280. 구현예 264에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자인, 방법.

[2565] 구현예 281. 구현예 264에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2566] 구현예 282. 구현예 84에 있어서, 화합물은 화학식 XII-d의 화합물인, 방법.

[2567] 구현예 283. 화합물 282에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2568] 구현예 284. 화합물 282에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2569] 구현예 285. 화합물 282에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2570] 구현예 286. 구현예 282에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2571] 구현예 287. 구현예 282에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2572] 구현예 288. 구현예 282에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2573] 구현예 289. 구현예 282에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2574] 구현예 290. 구현예 282에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2575] 구현예 291. 구현예 282에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2576] 구현예 292. 구현예 282에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2577] 구현예 293. 구현예 282에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2578] 구현예 294. 구현예 282에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2579] 구현예 295. 구현예 282에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2580] 구현예 296. 구현예 282에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2581] 구현예 297. 구현예 282에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2582] 구현예 298. 구현예 282에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자인, 방법.

[2583] 구현예 299. 구현예 282에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2584] 구현예 300. 구현예 84에 있어서, 화합물은 아래 구조식으로 표시되는, 방법:

[2585] Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH_2(서열 번호 632).

[2586] 구현예 301. 화합물 300에 있어서, (i)을 포함하는 방법.

[2587] 구현예 302. 화합물 300에 있어서, (ii)를 포함하는 방법.

[2588] 구현예 303. 화합물 300에 있어서, (iii)을 포함하는 방법.

[2589] 구현예 304. 구현예 300에 있어서, (iv)를 포함하는 방법.

[2590] 구현예 305. 구현예 300에 있어서, (v)를 포함하는 방법.

[2591] 구현예 306. 구현예 300에 있어서, (vi)을 포함하는 방법.

[2592] 구현예 307. 구현예 300에 있어서, (vii)을 포함하는 방법.

[2593] 구현예 308. 구현예 300에 있어서, (viii)을 포함하는 방법.

[2594] 구현예 309. 구현예 300에 있어서, (ix)를 포함하는 방법.

[2595] 구현예 310. 구현예 300에 있어서, (x)을 포함하는 방법.

[2596] 구현예 311. 구현예 300에 있어서, (xi)을 포함하는 방법.

[2597] 구현예 312. 구현예 300에 있어서, (xii)를 포함하는 방법.

[2598] 구현예 313. 구현예 300에 있어서, (xiii)을 포함하는 방법.

[2599] 구현예 314. 구현예 300에 있어서, (xiv)를 포함하는 방법.

[2600] 구현예 315. 구현예 300에 있어서, (i) 및 (ii)를 포함하는 방법.

[2601] 구현예 316. 구현예 300에 있어서, (iv), (vii), (ix), 및 (xii)를 포함하되, 대상은 6 내지 18세 미만의 소아 환자인, 방법.

[2602] 구현예 317. 구현예 300에 있어서, (v), (x), 및 (xiii)을 포함하되, 대상은 18세 이상의 성인 대상인, 방법.

[2603] **실시예**

[2604] **실시예 1: 시상하부 비만을 앓는 환자에서 예시적인 MC4R 효능제의 안정성 및 유효성을 평가하기 위한 공개 시험**

[2605] 목적

[2606] 본 실시예는 시상하부 비만[HO] 환자에서 매일 피하[subcutaneously, SC] 투여된 예시적인 MC4R 효능제, 예를 들어 세트멜라노타이드(즉, 서열 번호 140)에 대한 반응으로 체중 변화를 평가하고자 하는 2상 시험을 기재한다. 이 시험의 추가 목적은 HO 환자에서 세트멜라노타이드에 대한 반응으로 체중, 체질량 지수[BMI], 허리 둘레 및 배고픔의 매개변수 변화를 평가하고 HO 환자에서 세트멜라노타이드의 안전성과 내약성을 평가하는 것을 포함한다. 또한, 이 시험은 세트멜라노타이드 치료 후 상이한 연령대의 환자에서 체중 및 BMI의 변화와 대사 매개변수의 변화를 평가하고자 한다.

[2607] 임상시험용 의약품

[2608] 주사용 멸균 용액 중 10 mg/mL의 세트멜라노타이드를 6 내지 16세 미만의 환자에게는 1.0, 2.0, 3.0 mg QD로, 16세 이상의 환자에게는 2.0 내지 3.0 mg QD로 제공하였다.

[2609] 일차 평가변수

[2610] 이 시험의 일차 평가변수는 이 환자 집단에서 5% 미만의 과거 대조군에 비해 세트멜라노타이드 치료 16주 후

BMI가 기준선에서 5% 이상 감소한 환자의 비율을 식별하는 것이었다.

[2611] 이차 평가변수

[2612] 이차 평가변수는 다음의 결정을 포함하였다.

[2613] · BMI 표준점수가 0.2 이상 감소한 6세 이상 18세 미만의 환자와 세트멜라노타이드 16주 후 기준선에서 체중이 5% 감소한 18세 이상의 환자의 복합 비율

[2614] · 세트멜라노타이드 16주 후 기준선에서 BMI 표준점수가 0.2 이상 감소한 6세 이상 18세 미만의 환자 비율

[2615] · 세트멜라노타이드 16주 후 기준선에서 체중이 5% 이상 감소한 18세 이상 환자의 비율

[2616] · 세트멜라노타이드 치료 16주 후 18세 이상 환자의 허리 둘레의 기준선에서의 변화.

[2617] · 일일 및 전체 배고픔 점수의 기준선에서의 변화에 의해 측정된 16주의 세트멜라노타이드 치료에 반응한 배고픔의 변화.

[2618] · AE의 빈도와 중증도, 활력 징후 및 실험실 평가에 의해 평가된 안전성 및 내약성.

[2619] · 공복 혈당, HbA1c, 지질 프로파일(총-, 고밀도 지단백[high-density lipoprotein, HDL]- 및 저밀도 지단백[low-density lipoprotein, LDL]-콜레스테롤, 트라이글리세라이드)을 포함하는 세트멜라노타이드 치료 후 대사 매개변수의 기준선에서의 변화.

[2620] · 연령에 관계없이 이 환자 집단에서 5% 미만의 과거 대조군에 비해 세트멜라노타이드 치료 16주 후 기준선으로부터 5% 이상의 체중 감소를 보인 환자의 비율.

[2621] · 세트멜라노타이드 치료 16주 후 연령에 관계없이 BMI, 체중 및 허리 둘레의 기준선에서의 변화.

[2622] · 6 내지 12세 환자 및 6 내지 18세 미만의 환자의 BMI 표준점수의 기준선에서의 변화.

[2623] 시험 설계 근거

[2624] 이 시험은 HO가 발병한 집단 내에서 체중 감소에 대한 세트멜라노타이드의 효과를 평가하기 위해 설계된 2상, 다기관, 공개, 개념 증명 시험을 기재한다. 6세 내지 40세의 대략 15명의 환자가 미국[the United States]의 대략 3-5개 임상기관에 등록되었다. 세트멜라노타이드는 시상하부 외상[injury] 및 그에 따른 비만이 있는 희귀한 기계적으로 유도된 인구에서 비만에 대한 잠재적 치료법으로 평가되었다. 공개 설계는 세트멜라노타이드가 이들 환자 집단에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 배고픔 감소와 함께 신속하고 지속적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 체중 감소를 유도한다는 것을 입증하는, POMC 및 LEPR 결핍 비만 환자에서의 초기 중추적 시험에서 강력한 유효성 결과에 의해 뒷받침되었다.

[2625] 선별 기간

[2626] 대상자 동의를 제공하면 환자는 선별 기간에 들어가 이 기간 동안 자격 기준을 평가받고 모든 선별 절차를 완료하였다.

[2627] 치료 기간

[2628] 선별 평가에 기초하여 자격 기준인 것으로 결정된 환자는 기준선 방문(방문 2)을 위해 진료소로 돌아가 제1 세트멜라노타이드 용량을 투여받았다. 출발 세트멜라노타이드 용량은 환자 연령에 따라 달랐지만, 모든 환자에 대해 세트멜라노타이드 용량은 다음과 같이 3.0 mg/일의 최종 용량(초기 적정 단계)으로 적정되었다.

[2629] 아래를 포함한 6세 내지 16세 미만 환자

[2630] · 기준선(1일 차; 방문 2)에서 시작하여 대략 14일 차까지 환자는 세트멜라노타이드 1.0 mg/일을 투여받았다.

[2631] · 대략 15일 차에서 시작하여 28일 차까지, 환자는 세트멜라노타이드 2.0 mg/일을 투여받았다.

[2632] 환자/간병인은 15일 차에 시험 기관 직원이 연락하여 용량 적정이 발생했는지 확인하고 임의의 AE를 문서화하였다.

[2633] · 대략 29일 차(방문 3)에 시작하여 환자는 세트멜라노타이드 3.0 mg/일을 투여받았고, 환자는 12주 동안 세트멜라노타이드 3.0 mg/일을 계속해서 투여받았다.

[2634] 아래를 포함한 16세 이상 환자

[2635] · 기준선(1일 차; 방문 2)에서 시작하여 대략 14일 차까지 환자는 세트멜라노타이드 2.0 mg/일을 투여받았다.

[2636] · 대략 15일 차에서 시작하여 환자는 세트멜라노타이드 3.0 mg/일 투여받았고, 환자는 14주 동안 세트멜라노타이드 3.0 mg/일을 계속해서 투여받는다.

[2637] 환자/간병인은 15일 차에 시험 기관 직원이 연락하여 용량 적정이 발생했는지 확인하고 임의의 이상 사례를 문서화하였다.

[2638] 환자는 방문 3, 4, 및 5(각각 4주 차, 8주 차, 및 12주 차)에 대해 시험 기관으로 돌아갔고, 이들 각각의 방문은 대략 4주 간격으로 수행되었다. 모든 환자는 16주 차(방문 6)에 시험 기관으로 돌아와 마지막 세트멜라노타이드 주사를 투여받았다. 시험 평가변수는 방문 6에서 분석되었다. 방문 6 완료 후, 현재 시험 참여는 다음 2가지 방법 중 하나로 종료되었다.

[2639] · 일차 평가변수를 충족하는 환자는 환자가 계속해서 세트멜라노타이드를 투여받았던 후원하에 별도의 연장 시험에 등록할 자격이 있었다.

[2640] · 일차 평가변수를 충족하지 않거나 세트멜라노타이드를 계속하지 않기로 선택한 환자는 방문 6에서 세트멜라노타이드를 중단하고 현재 시험의 후원하에 최종 안전성 검토를 위해 4주 후에 시험 종료[End-of-Study, EOS] 방문(방문 7)을 위해 다시 방문한다.

[2641] 선정 기준

[2642] 환자는 시험 참여 자격을 갖추기 위해 아래 기준을 충족하였다.

[2643] 1. 환자는 다음을 포함하여 HO의 증거를 문서화하였다.

[2644] a. 자기 공명 영상[magnetic resonance imaging, MRI]에서 시상하부 외상의 최근(선별 전 8개월 내) 증거; 및

[2645] b. 두개인두종 또는 시상하부 영역에 발병하는 다른 비악성 뇌종양의 진단; 및

[2646] c. 선별 전 6개월 이상 15년 미만 내에 수술, 또는 화학 요법 또는 방사선을 받은 적이 있음.

[2647] 2. 환자는 MRI로 평가한 바와 같이 편측 시상하부 병변(적어도 6명의 환자) 또는 양측 시상하부 병변(적어도 7명의 환자)이 있다.

[2648] 3. 등록 시점에서 6세 내지 40세 포함.

[2649] 4. 미국 질병 통제 예방 센터 기준에 기반하여 18세 이상 환자의 경우 BMI 35 kg/m2 이상 또는 6 내지 18세 미만의 환자의 경우 연령 및 성별에 대한 BMI 95번째 백분위수 이상으로 문서화된 비만.

[2650] 5. 수술 후 첫 6개월 동안 또는 수술 전 1년 이내에 문서화된 BMI 증가(수술 전 기준선에서의 변화가 18세 미만 환자의 경우 BMI 표준점수 0.2 이상 또는 18세 이상 환자의 경우 BMI 5% 초과) 및 선별 시 여전히 존재.

[2651] 6. 화학 요법, 수술, 또는 방사선을 포함하는 종양 후 치료 종료 후 6개월 초과.

[2652] 7. 환자는 다음 피임 요건 중 하나를 충족하였다.

[2653] · 생식력이 있는 것으로 정의되는 가임 여성의 경우 초경 후부터 폐경 후가 되기 전까지 영구적으로 불임(자궁절제술, 양측 난관절제술, 또는 양측 난소절제술)이 아닌 한 매우 효과적인 형태의 피임법을 사용해야 한다.

[2654] · 영구 불임(자궁절제술, 양측 난소절제술, 또는 양측 난관절제술 후 상태) 또는 적어도 12개월 동안 폐경 후(그리고 폐경 후 실험실 범위에서 난포 자극 호르몬[follicle-stimulating hormone, FSH] 수준 선별로 확인됨)으로 정의되는 비가임 여성의 경우, 시험 동안 피임법이 필요하지 않다.

[2655] · 시험 진입 시 초경에 도달하지 않은 젊은 여성 환자는 태너(Tanner) 병기 결정에 대해 평가될 것이고 첫 번째 초경 시 임상시험 계획서에 요약된 대로 피임 요건 및 임신 검사를 준수하도록 요구될 것이다.

[2656] · 가임 여성 파트너(들)가 있는 남성의 경우, 시험 동안 성관계를 하게 될 경우 이중 장벽 방법에 동의해야 한다. 또한, 남성 환자는 시험 참여 동안 그리고 시험 참여 후 90일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.

[2657] 8. 시험자와 원활하게 의사 소통하고, 시험의 요건을 이해하고 준수하고, 대상자 동의서를 이해하고 이에 서명할 수 있는 능력, 또는 18세 미만 환자의 경우 서명할 수 있는 부모/법적 보호자.

[2658] 9. 호르몬 대체 요법(즉, 갑상선 호르몬, 글루코코티코이드, 성장 호르몬 또는 대사 또는 체중/체성분에 영향을 끼치는 것으로 알려진 다른 의약)을 받고 있는 경우, 이러한 요법의 용량은 선별 전 적어도 2개월 동안 안정적으로 유지되었다.

[2659] 제외 기준

[2660] 아래 기준 중 임의의 것을 충족하는 환자는 시험 참여 자격이 없었다.

[2661] 1. 지난 3개월 동안 5% 초과의 체중 증가.

[2662] 2. 지난 3개월 동안 2% 이상의 체중 감소.

[2663] 참고: 체중 감소와 관련된 의약, 보충제 또는 약초 치료제(예를 들어, 오르리스타트, 로카세린, 펜터민, 토피라메이트, 날트렉손, 부프로피온, 글루카곤-유사 펩타이드-1[glucagon-like peptide-1, GLP-1] 수용체 효능제 등)를 사용하거나 사용하지 않는 식이 및/또는 운동 요법[regimen]은 아래의 경우 허용되었다.

[2664] · 요법 및/또는 용량이 무작위배정 전 적어도 3개월 동안 안정적이었다.

[2665] · 환자는 지난 3개월 동안 2% 이상의 체중 감소를 경험하지 않았고,

[2666] · 환자는 시험 과정 내내 요법 및/또는 용량을 안정적으로 유지할 의향이 있다.

[2667] 3. 지난 6개월 내의 비만 수술 또는 시술(예를 들어, 위 우회술/밴드술/소매술, 십이지장 전환술, 위 풍선술, 장내 방어벽술 등). 비만 수술 또는 시술 이력이 있는 모든 환자는 등록 전에 임상시험의뢰자와 논의하고 승인을 받아야 한다.

[2668] 4. 이전 2년 내의 중증 정신 장애(예를 들어, 정신분열증, 양극성 장애, 성격 장애) 또는 주요 우울 장애[Major Depressive Disorder, MDD]의 진단, 또는 선별 환자 건강 설문지[Patient Health Questionnaire, PHQ]-9/PHQ-A 점수 15 이상, 또는 선별 동안 콜롬비아 대학 자살 심각성 평가 척도[Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS]에서 4형 또는 5형의 임의의 자살 생각, 또는 자살 시도의 평생 이력 또는 지난 달의 임의의 자살 행동.

[2669] 5. 선별 시 10.0% 초과의 당화 헤모글로빈(HbA1c).

[2670] 6. 시험을 방해하고/하거나 결과를 혼란스럽게 할 만큼 중증이라고 여겨지는 현재 임상적으로 유의한 폐, 심장, 또는 종양학적 질환. 잠재적으로 임상적으로 중요한 질환이 있는 임의의 환자는 자격 기준성을 결정하기 위해 임상시험의뢰자와 함께 검토해야 한다.

[2671] 7. 선별 동안 30 mL/분/1.73 m2 미만의 사구체 여과율[glomerular filtration rate, GFR].

[2672] 8. 선별 동안 시험자에 의해 수행된 종합적인 피부 평가의 일부로서 결정된, 흑색종 또는 흑색종 전 피부 병변(비침습적 기저 또는 편평 세포 병변 제외)과 관련된 중요한 피부과적 소견. 선별 동안 식별된 임의의 관련 병변은 생검될 것이고 결과는 등록 전에 양성인 것으로 알려진다. 치료 전 생검 결과에 중대한 우려가 있는 경우 환자는 시험 참여 자격이 없다.

[2673] 9. 피부암 또는 흑색종(비침습성, 침윤성 기저 또는 편평 세포 병변 제외)의 병력 또는 가까운 가족력(부모 또는 형제자매) 또는 눈피부 백색증의 환자 병력.

[2674] 10. 제1 세트멜라노타이드 용량 전 3개월 또는 5 반감기 중 더 긴 기간 내에 임상시험용 의약품/기기를 사용한 임의의 임상시험에 참여.

[2675] 11. 이전에 세트멜라노타이드와 관련된 임상시험에 등록했거나 세트멜라노타이드에 대한 임의의 이전 노출.

[2676] 12. 1일 1회[once daily, QD] 주사 요법을 준수할 수 없음.

[2677] 13. 임신 및/또는 모유 수유 중이거나 이 시험 동안 임신을 원함.

[2678] 14. 시험자의 의견으로는 시험 참여 및 시험 절차 완료 또는 설문지 작성을 방해하는 인지 장애.

[2679] 15. 시험자의 의견으로는 환자가 시험에 참여하기에 적합하지 않다.

[2680] 치료 기간

[2681] 모든 환자는 16주 동안 시험 치료제를 투여받았다. 총 시험 참여는 선별 기간의 가변 길이에 기반하여 22 내지

28주로 지속되었다.

[2682] 치료

[2683] 모든 환자는 이 시험에서 공개 세트멜라노타이드를 투여받았다. 세트멜라노타이드는 SC, QD로 투여될 주사용의 보존된 다회 투여 용액으로 제공되었다. 이는 10 mg/mL의 멸균되고 보존되고 투명하거나 약간 유백색이고 무색에서 약간 착색된 용액으로 제형화되었고 눈에 보이는 입자가 거의 없었다. 약물 제품 용액(1 mL)은 고무 마개가 있는 투명한 2R 유리 바이알에 담겨 있었다. 포장 및 라벨링은 모든 규제 요건을 충족하였다. 세트멜라노타이드는 SC 주사 QD로 투여되었다.

[2684] 모든 환자는 이 시험에서 세트멜라노타이드를 투여받았다. 출발 세트멜라노타이드 용량은 방문 2(1일 차)의 시점에 환자 연령에 따라 달라졌지만, 모든 환자에 대해 세트멜라노타이드 용량은 다음과 같이 3.0 mg/일의 최종 용량(초기 적정 단계)으로 적정되었다.

[2685] 6 내지 16세 미만 환자

[2686] · 기준선(1일 차; 방문 2)에서 시작하여 대략 14일 차까지 환자는 세트멜라노타이드 1.0 mg/일을 투여받았다.

[2687] 대략 15일 차에서 시작하여 28일 차까지, 환자는 세트멜라노타이드 2.0 mg/일을 투여받았다.

[2688] · 환자/간병인은 15일 차에 시험 기관 직원이 연락하여 용량 적정이 발생했는지 확인하고 임의의 이상 사례를 문서화하였다.

[2689] · 대략 29일 차(방문 3)에 시작하여 환자는 세트멜라노타이드 3.0 mg/일을 투여받았고, 환자는 12주 동안 세트멜라노타이드 3.0 mg/일을 계속해서 투여받았다.

[2690] 16세 이상의 환자

[2691] · 기준선(1일 차; 방문 2)에서 시작하여 대략 14일 차까지 환자는 세트멜라노타이드 2.0 mg/일을 투여받았다.

[2692] · 대략 15일 차에서 시작하여 환자는 세트멜라노타이드 3.0 mg/일 투여받았고, 환자는 14주 동안 세트멜라노타이드 3.0 mg/일을 계속해서 투여받았다.

[2693] 환자 평가

[2694] 잠재적 환자는 모든 자격 기준을 충족하는지 확인하기 위해 모든 선별 평가를 완료하고 검토하였다. 예시적인 평가는 병력 검토, 신체 검사, 종합적인 피부 검사, 신장[height], 체중, 허리 둘레의 측정, 체성분 평가, 임신 시험(해당되는 경우), 일일 배고픔 설문지, 전반적인 배고픔 평가, 및 PHQ-A 또는 PHQ-9, C-SSRS, SF-12 또는 SF-10, IWQOL, FSH, HbA1c 및 공복 지질 패널의 평가를 포함하였다. 조정은 특정 상황하에 시험자와의 협의에 따라 이루어졌다. 즉각적인 안전 문제는 환자가 시험 치료를 계속해야 하는지 또는 중단해야 하는지 결정하기 위해 발생 또는 인식 즉시 임상시험의뢰자와 논의하였다.

[2695] 결과

[2696] 시험 결과는 모든 환자가 세트멜라노타이드에 대해 16주에 시험의 일차 평가변수를 달성했음을 보여주었다. 전체 분석 세트[full analysis set, FAS] 집단(n=11) 중 100%의 환자가 일차 평가변수인 5% 이상의 BMI 감소를 달성하였다($p < 0.0001$). 완료자(n=9) 중 100%의 환자가 BMI의 적어도 10% 감소를 달성하였다($p < 0.0001$). 또한, 세트멜라노타이드 치료는 16주에 9명의 완료자에서 -19.5%의 평균 BMI 감소를 초래하였는데, 이는 세트멜라노타이드의 16주 후 체중의 -17.8% 평균 백분율 변화(SD, 7.9%)로 해석된다. 세트멜라노타이드 치료는 18세 미만의 모든 환자에서 BMI 표준점수의 통계적으로 유의한 감소를 초래하였다. FAS 세트의 경우, 이는 세트멜라노타이드 치료 16주 후 BMI 표준점수의 -1.1점 평균 변화를 초래하였다. 세트멜라노타이드 치료의 안전성과 내약성은 확립된 데이터와 일치하였다.

[2697] 전체 분석 세트[FAS]에 걸친 BMI 및 BMI 표준점수의 감소 외에도, 아래 표 3에 나타낸 바와 같이 16주의 일일 SC 세트멜라노타이드 요법 후 소아 및 성인 환자 둘 다에 대해 통계적으로 유의미하고 임상적으로 유의한 체중 감소가 있었다.

【표 3】

연령별 기준선에서 치료 16주 차까지의 체중(kg) 변화 요약

방문	매개변수	통계	6 내지 18세 미만(N=9)	18세 이상(N=2)	합계 (N=11)
기준선	실제	N	9	2	11
		평균(SD)	107.81(29.91)	103.80(3.68)	107.08(26.83)
		90% CI	89.27, 126.36	87.38, 120.22	92.42, 121.75
		중간	119.23	103.80	110.40
		최소, 최대	39.0, 141.4	101.2, 106.4	39.0, 141.4
16주 차	실제	N	9	2	11
		평균(SD)	89.98(27.71)	96.78(3.56)	91.22(24.96)
		90% CI	72.80, 107.16	80.89, 112.67	77.58, 104.86
		중간	93.07	96.78	94.27
		최소, 최대	25.4, 124.6	94.3, 99.3	25.4, 124.6
	기준선에서의 변화	N	9	2	11
		평균(SD)	-17.83(6.37)	-7.02(0.12)	-15.87(7.18)
		90% CI	-21.78, -13.89	-7.54, -6.49	-19.79, -11.94
		중간	-16.77	-7.02	-13.90
		최소, 최대	-28.2, -9.5	-7.1, -6.9	-28.2, -6.9
	기준선에서의 백분율 변화	N	9	2	11
		평균(SD)	-17.80(7.93)	-6.76(0.13)	-15.79(8.38)
		90% CI	-22.71, -12.89	-7.32, -6.20	-20.37, -11.21
		중간	-14.12	-6.76	-13.68
		최소, 최대	-34.9, -10.7	-6.9, -6.7	-34.9, -6.7

[2698]

[2699]

[2700] 12세 이상 환자에서 평가된 일일 배고픔 설문지는 또한 16주 후 -2.66의 배고픔 점수의 평균 감소와 함께 환자가 지난 24시간 동안 경험한 최고의 배고픔을 정량화하는 임상적으로 유의미한 감소를 달성하였다. 이 결과는 아래 표 4에 나타낸 바와 같이 1-2점의 MC4R 경로의 유전적 결함을 갖는 환자에 대해 임상적으로 유의미한 변화로서 전형적으로 확립된 것을 초과하였다.

【표 4】

12세 이상 환자의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균의 기준선에서 16주 차까지의 변화 요약

	방문	매개변수	통계	합계(N=8)
지난 24시간 동안 최고의 배고픔	기준선	실제	N	8
			평균(SD)	7.18(1.17)
			90% CI	6.40, 7.96
			중간	7.1
			최소, 최대	5.4, 8.7
	16주 차	실제	N	7
			평균(SD)	4.55(2.84)
			90% CI	2.47, 6.63
			중간	5.67
			최소, 최대	1.0, 7.6
		기준선에서의 변화	N	7
			평균(SD)	-2.66(2.64)
			90% CI	-4.60, -0.72
			중간	-1.71
			최소, 최대	-7.0, 0.4

[2701]

[2702] 치료 유발 이상 사례[Emergent Adverse Event, TEAE] 및 중대한 이상 사례[Serious Adverse Event, SAE]

[2703] 환자 중 11명 모두는 투여와 관련되거나 투여와 무관한 적어도 하나의 형태의 치료 유발 이상 사례[TEAE]를 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 TEAE는 메스꺼움(63.6%)이었다. 피부 과색소침착, 예를 들어 멜라닌 세포 모반 발달은 11명의 환자 중 두 명에서만 보고되었다. 클로스트리듐 디피실리*(clostridium dificile)* 대장염과 관련된 SAE는 중증으로 분류되었으나 세트멜라노타이드 요법과 관련이 없었고, 환자는 시험을 완료할 수 있었다.

[2704] **실시예 2: 장기 연장 시험**

[2705] 목적

[2706] 본 실시예는 시상하부 비만을 치료하는데 있어서 세트멜라노타이드의 용도에 대한 장기 연장 시험을 기재하고, 또한 치료 개시에서 최대 5년 동안 만성 세트멜라노타이드 투여의 안전성 및 내약성을 조사한다. 환자는 세트멜라노타이드 요법의 중단이 없음을 보장하기 위해 만족스러운 치료 유효성 및 안전성 기준을 입증하여 이전 세트멜라노타이드 시험 완료 후 즉시 장기 연장 시험에 진입할 수 있는 선택권을 가지었다.

[2707] 임상시험용 의약품

[2708] 세트멜라노타이드, 멸균 용액에 10 mg/mL, QD. 예를 들어, 안전성, 내약성, TEAE, SAE, 또는 다른 우려 사항에 대해 시험자에 의해 변화가 필요한 것으로 결정되지 않는 한, 투여는 이전의 세트멜라노타이드 시험의 중단의 투여량(예를 들어, 시상하부 비만을 앓는 대상을 치료하기 위한 세트멜라노타이드 시험에 등록된 대부분의 환자에 대해 3.0 mg QD)에서 계속되었다.

[2709] 일차 평가변수

[2710] 이 시험의 목적은 최대 5년의 기간 동안 만성 일일 피하 세트멜라노타이드 주사의 장기 안전성 매개변수를 조사하는 것이었다. 이 일차 평가변수를 평가하기 위해, 주입 부위 반응의 임의의 새로운 출현, 휴지기 심박수 또는

혈압의 변화, 실험실 정밀검사(예를 들어, 공복 혈당, HbA1c, 지질 프로파일(총-, 고밀도 지단백[HDL]-, 및 저밀도 지단백[LDL]-콜레스테롤, 트라이글리세라이드), 간 효소, 신체 검사의 변화(예를 들어, 체중, BMI, BMI 표준점수), 및 심장 변화(예를 들어, 심전도[electrocardiogram, ECG]에 의해 측정된 바와 같음)를 포함하는 다른 임상 데이터 이외에, TEAE 및 SAE의 발생을 추적하였다.

[2711] 시험 설계 근거

[2712] 이 시험은 최대 5년 동안 만성 일일 SC 세트멜라노타이드 투여의 안전성 및 내약성 프로파일을 조사하기 위해 설계된 여러 2상 및 3상 세트멜라노타이드의 장기, 다기관, 공개 연장 시험이었다. 또 다른 세트멜라노타이드 임상시험에 이전에 참여했고 유효성 및 안전성 기준을 충족한 모든 2세 이상 환자에게 참여할 자격이 있었다. 세트멜라노타이드는 MC4 수용체 경로의 무수한 병인, 예컨대 유전적 및 후천적 결함으로 인한 비만의 잠재적 치료법으로 평가되고 있었다. 이전의 시험은 세트멜라노타이드가 MC4 수용체의 상류에 위치한 POMC 및 LEPR 유전자에 돌연변이를 갖는 대상에서 체중 감소 및 배고픔의 인지를 신속하게 유도하는 데 유용하다는 것을 입증하였다. 체중 감소 및 일일 배고픔 점수 모두 시험 과정에 걸쳐 지속되었고 통계적으로 유의했고, 임상적으로 유의미하였다. 후천적 결함은 예를 들어 시상하부 비만을 포괄한다.

[2713] 치료 기간

[2714] 이전의 세트멜라노타이드 시험(예를 들어, 시상하부 비만을 앓는 대상에서 세트멜라노타이드의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개 시험)에 등록하고, 시험자에 의해 평가된 바와 같은 세트멜라노타이드 치료의 지속과 일치하는 치료 유효성 및 안전성 기준을 달성한 모든 2세 이상의 환자는 시험 기간의 최대 5년 기간 동안 현재의 세트멜라노타이드 치료 요법을 지속할 자격이 있다.

[2715] 자격 기준

[2716] 환자는 시험 참여 자격을 갖추기 위해 아래 기준을 충족하였다.

[2717] 1. 이전의 세트멜라노타이드 시험(예를 들어, 시상하부 비만을 앓는 대상에서 세트멜라노타이드의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개 시험)에 등록하고 시험자에 의해 결정된 바와 같은 치료 유효성 및 안전성 기준을 달성한 2세 이상의 환자.

[2718] 2. 시험자와 원활하게 의사 소통하고, 시험의 요건을 이해하고 준수하고, 대상자 동의서를 이해하고 이에 서명할 수 있는 능력, 또는 18세 미만 환자의 경우 서명할 수 있는 부모/법적 보호자.

[2719] 3. 환자는 다음 피임 요건 중 하나를 충족해야 한다.

[2720] · 생식력이 있는 것으로 정의되는 가임 여성의 경우 초경 후부터 폐경 후가 되기 전까지 영구적으로 불임(자궁절제술, 양측 난관절제술, 또는 양측 난소절제술)이 아닌 한 매우 효과적인 형태의 피임법을 사용해야 한다.

[2721] · 영구 불임(자궁절제술, 양측 난소절제술, 또는 양측 난관절제술 후 상태) 또는 적어도 12개월 동안 폐경 후(그리고 폐경 후 실험실 범위에서 난포 자극 호르몬[FSH] 수준 선별로 확인됨)으로 정의되는 비가임 여성의 경우, 시험 동안 피임법이 필요하지 않다.

[2722] · 시험 진입 시 초경에 도달하지 않은 젊은 여성 환자는 태너 병기 결정에 대해 평가될 것이고 첫 번째 초경 시 임상시험 계획서에 요약된 대로 피임 요건 및 임신 검사를 준수하도록 요구될 것이다.

[2723] · 가임 여성 파트너(들)가 있는 남성의 경우, 시험 동안 성관계를 하게 될 경우 이중 장벽 방법에 동의해야 한다. 또한, 남성 환자는 시험 참여 동안 그리고 시험 참여 후 90일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.

[2724] 제외 기준

[2725] 1. 임신 및/또는 모유 수유 중이거나 이 시험 동안 임신을 원함.

[2726] 2. 선별 동안 시험자에 의해 수행된 종합적인 피부 평가의 일부로서 결정된, 흑색종 또는 흑색종 전 피부 병변(비침습적 기저 또는 편평 세포 병변 제외)과 관련된 중요한 피부과적 소견. 선별 동안 식별된 임의의 관련 병변은 생검될 것이고 결과는 등록 전에 양성인 것으로 알려진다. 치료 전 생검 결과에 중대한 우려가 있는 경우 환자는 시험 참여 자격이 없다.

[2727] 3. 시험을 방해하고/하거나 결과를 혼란스럽게 할 만큼 심각하다고 여겨지는 현재 임상적으로 유의한 폐, 심장, 또는 종양학적 질환. 잠재적으로 임상적으로 중요한 질환이 있는 임의의 환자는 자격 기준성을 결정하기 위해

임상시험의뢰자와 함께 검토해야 한다.

[2728] 4. 중증 정신 장애(예를 들어, 정신분열증, 양극성 장애, 성격장애, 또는 주요 우울 장애[MDD]의 진단. 5. 선별 동안 콜롬비아 대학 자살 심각성 평가 척도[C-SSRS]에서 4형 또는 5형의 임의의 자살 생각, 또는 자살 시도의 평생 이력, 또는 지난 달의 임의의 자살 행동.

[2729] 6. 중대한 간 질환의 현재 또는 이전 진단

[2730] 7. 선별 동안 30 mL/분 미만의 사구체 여과율[GFR].

[2731] 8. 피부암 또는 흑색종(비침습성, 침윤성 기저 또는 편평 세포 병변 제외)의 병력 또는 가까운 가족력(부모 또는 형제자매) 또는 눈피부 백색증의 환자 병력.

[2732] 환자의 HO 하위 집단에 대한 결과

[2733] 시상하부 비만 환자를 치료하기 위한 세트멜라노타이드의 2상 시험 환자 5명은 장기 연장 시험에서 세트멜라노타이드 치료를 계속하였다. 모든 환자는 초기 2상 시험 동안 BMI의 상당한 감소를 달성했고, 환자 중 한 명을 제외한 모든 환자는 추가로 3-8개월 동안 BMI의 감소를 계속해서 더 보았다. 그러나 장기 연장 시험 기간에 BMI 증가를 경험한 다섯 번째 환자는 2상 시험 개시에서 원래 BMI로 돌아오지 않았다.

[2734] **실시예 3: 시상하부 비만을 앓는 환자에서 세트멜라노타이드의 안정성 및 유효성을 평가하기 위한 공개 시험**

[2735] 목적

[2736] 본 실시예는 시상하부 비만[HO] 환자에서 매일 피하[SC] 투여된 세트멜라노타이드에 대한 반응으로 체질량 지수 변화를 평가하고자 하는 3상 시험을 기재한다. 이 시험의 추가 목적은 HO 환자에서 세트멜라노타이드에 대한 반응으로 체중, 체질량 지수[BMI], 허리 둘레 및 삶의 질의 매개변수 변화를 평가하고 HO 환자에서 세트멜라노타이드의 안전성 및 내약성을 평가하는 것을 포함한다. 또한, 이 시험은 총 12개월 동안 세트멜라노타이드를 투여받은 환자 및 공개 부분(6개월)의 종료 시 6개월 동안만 세트멜라노타이드를 투여받은 환자의 체중, BMI, 배고픔, 허리 둘레, 과식증, 배고픔 및 삶의 질의 변화를 평가하고자 한다.

[2737] 임상시험용 의약품

[2738] 주사용 멸균 용액 중 10 mg/mL의 세트멜라노타이드를 6세 내지 16세 미만 환자에게는 1.0, 2.0, 3.0 mg QD로, 16세 이상 환자에게는 2.0 내지 3.0 mg QD로 제공할 것이다.

[2739] 일차 평가변수

[2740] 이 시험의 일차 평가변수는 위약-대조군 시험 종료 시 위약과 비교하여 시상하부 비만[HO] 환자에서 일일 피하[SC] 투여된 세트멜라노타이드에 대한 반응으로 BMI의 % 변화를 평가하는 것이다.

[2741] 이차 평가변수

[2742] 이차 평가변수는 다음의 평가를 포함한다.

[2743] · 6개월의 위약-대조군 시험 종료 시 HO 환자에서 세트멜라노타이드에 대한 반응으로 체중, 허리 둘레 및 삶의 질의 매개변수의 변화

[2744] · 6개월의 위약-대조군 시험 종료 시 위약과 비교하여 HO 환자에서 신체 활동 및 수면의 변화

[2745] · 총 12개월 동안 세트멜라노타이드를 투여받은 환자 및 공개 부분(12개월)의 종료 시 6개월 동안만 세트멜라노타이드를 투여받은 환자에서 세트멜라노타이드에 대한 반응으로 체중, 허리 둘레, 배고픔, 과식증 및 삶의 질의 매개변수의 변화

[2746] · 총 12개월 동안 세트멜라노타이드를 투여받은 환자 및 공개 부분(12개월) 종료 시 6개월 동안만 세트멜라노타이드를 투여받은 환자에서 신체 활동 및 수면의 변화

[2747] · 6개월 위약-대조군 부분의 종료 시 위약과 비교하여 세트멜라노타이드 치료 후 대사 매개변수의 변화.

[2748] · 총 12개월 동안 세트멜라노타이드를 투여받은 환자 및 공개 부분(12개월) 종료 시 6개월 동안만 세트멜라노타이드를 투여받은 환자에서 세트멜라노타이드 치료 후 대사 매개변수의 변화.

[2749] · 6개월 위약-대조군 부분의 종료 시 위약과 비교하여 세트멜라노타이드 치료 후 바이오마커의 변화.

[2750] 저밀도 지단백[LDL]-콜레스테롤, 트라이글리세라이드).

[2751] · 총 12개월 동안 세트멜라노타이드를 투여받은 환자 및 공개 부분(12개월) 종료 시 6개월 동안만 세트멜라노타이드를 투여받은 환자에서 세트멜라노타이드 치료 후 바이오마커의 변화.

[2752] 시험 설계 근거

[2753] 이 시험은 HO 발병 집단에 대한 체중 감소 및 배고픔에 대한 세트멜라노타이드의 효과를 평가(A단계)한 후, 치료 1년에서 세트멜라노타이드의 유효성 및 내약성을 평가하기 위한 6개월 공개 부분(B단계)을 위해 설계된 3상, 다기관, 위약-대조군, 무작위배정 2:1(활성 대 위약), 단일 등록 시험을 기재한다. 4세 이상의 대략 120명의 환자가 미국 및 유럽의 대략 20-25개의 임상 기관에 걸쳐 등록될 계획이다.

[2754] 선별 기간

[2755] 대상자 동의를 제공하면 환자는 선별 기간에 들어가 이 기간 동안 자격 기준을 평가받고 활동 일정[Schedule of Activities, SoA]에 기재된 모든 선별 절차를 완료할 것이다. 선별 기간 동안 환자는 소아 환자의 경우 신장[height], 및 선별일 전 적어도 6개월부터 체중에 대한 적어도 3개의 문서화된 데이터 포인트를 제공해 줄 것을 요청받을 것이다.

[2756] 치료 기간

[2757] 선별 평가를 기반으로 자격 기준을 충족한다고 결정된 환자는 기준선 방문(방문 2)을 위해 진료소로 돌아가 제1 세트멜라노타이드 용량을 투여받을 것이다. 출발 세트멜라노타이드 용량은 환자 연령에 따라 다르지만, 모든 환자에 대해 세트멜라노타이드 용량은 다음과 같이 3.0 mg/일의 최종 용량(초기 적정 단계)으로 적정된다.

[2758] 4세 이상 환자

[2759] · 기준선(1일 차; 방문 2)에서 시작하여 대략 14일 차까지 환자는 세트멜라노타이드 0.5 mg/일을 투여받을 것이다.

[2760] · 환자는 방문 5(제12주)에 3 mg에 도달하는 목표와 함께 내약성에 따라 1주(최소) 또는 2주(최대)마다 0.5 mg 내지 1 mg 증량될 것이다.

[2761] · 방문 5(또는 내약성이 있는 경우 더 일찍)에, 환자는 24주 차(방문 8)까지 3 mg에서 시작될 것이다.

[2762] 시험자는 임상시험의뢰자와 대화 후 내약성 및 유효성 고려 사항에 기반하여 용량 요법을 변경할 수 있다.

[2763] 시험 방문

[2764] 환자는 방문 3, 4, 5, 6, 7, 8(각각 4주 차, 8주 차, 및 12주 차, 16주 차, 제20주, 24주 차)에 대해 시험 기관으로 돌아갈 것이며, 이들 각각의 방문은 대략 4주 간격으로 수행될 것이다. 모든 환자는 24주 차(방문 8)에 시험 기관으로 돌아와 위약-대조군 부분의 마지막 세트멜라노타이드 또는 위약 주사를 투여받을 것이다. 시험 평가변수는 방문 8에서 수집된다. 방문 8을 완료한 후, 현재 시험에서 참여는 6개월 공개 부분(B단계)으로 진행될 것이다.

[2765] B단계로 이행하는 모든 환자는 치료제 배정과 관계없이 A단계의 동일한 증량 체계를 따를 것이다. 환자 및 기관 직원은 시험 내내 치료제 배정에 대해 눈가림이 유지될 것이다.

[2766] 선정 기준

[2767] 환자는 시험 참여 자격을 갖추기 위해 아래 기준을 충족해야 한다.

[2768] 1. 환자는 아래와 같이 정의된 HO의 증거를 문서화하였다.

[2769] a) 자기 공명 영상[MRI]에서 시상하부 외상의 증거; 및

[2770] b) 두개인두종 또는 시상하부 영역에 발병하는 다른 비-악성 뇌 종양,

[2771] c) 선별 6개월 이상 전에 수술, 또는 화학 요법 또는 방사선을 받은 적이 있음.

[2772] d) 시험자는 수술 또는 화학요법 또는 방사선요법 전 1년 및/또는 그 후 6개월 동안 시상하부 외상과 관련된 체중 증가를 확인함

[2773] 2. 등록 시 4세 이상.

[2774] 3. 미국 질병 통제 예방 센터 기준에 기반하여 18세 이상 환자의 경우 BMI 30 kg/m^2 또는 6 내지 18세 미만 환자의 경우 연령 및 성별에 대한 BMI 93번째 백분위수 이상으로 문서화된, 비만.

[2775] 4. 종양 진단 또는 치료와 관련하여 배고픔 및/또는 과식증의 일시적인 관련 증가를 보고하고 여전히 선별에 존재하는 환자 또는 간병인.

[2776] 5. 환자는 다음 피임 요건 중 하나를 충족해야 한다.

[2777] · 생식력이 있는 것으로 정의된 가임 여성의 경우 초경 후부터 폐경 후가 되기 전까지 영구적으로 불임(자궁절제술, 양측 난관절제술, 또는 양측 난소절제술)이 아닌 한 섹션 9.19.5에 요약된 대로 시험 후 90일 동안 매우 효과적인 형태의 피임법을 사용해야 한다.

[2778] · 영구 불임(자궁절제술, 양측 난소절제술, 또는 양측 난관결찰술 후 상태) 또는 적어도 2개월 동안 폐경 후(그리고 폐경 후 실험실 범위에서 난포 자극 호르몬[FSH] 수준 선별로 확인됨)으로 정의되는 비가임 여성의 경우, 시험 동안 피임법이 필요하지 않다.

[2779] · 시험 진입 시 초경에 도달하지 않은 젊은 여성 환자는 태너 병기에 대해 평가될 것이고, 첫 번째 초경 시 임상시험 계획서에 요약된 대로 피임 요건 및 임신 검사를 준수하도록 요구될 것이다.

[2780] · 가임 여성 파트너(들)가 있는 남성의 경우, 시험 동안 성관계를 하게 될 경우 이중 장벽 방법에 동의해야 한다. 또한, 남성 환자는 시험 참여 동안 그리고 시험 참여 후 90일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.

[2781] 6. 시험자와 원활하게 의사 소통하고, 시험의 요건을 이해하고 준수하고, 대상자 동의서를 이해하고 이에 서명할 수 있는 능력, 또는 18세 미만의 환자의 경우 서명할 수 있는 부모/법적 보호자.

[2782] 7. 호르몬 대체 요법(즉, 갑상선 호르몬, 글루코코티코이드, 성장 호르몬 또는 대사 또는 체중/체성분에 영향을 끼치는 것으로 알려진 다른 의약)을 받고 있는 경우, 이러한 요법의 용량은 선별 전 적어도 2개월 동안 안정적으로 유지되었다.(15% 이상의 용량 변화는 임상시험의뢰자의 승인을 받아 허용될 수 있다.)

[2783] 제외 기준

[2784] 아래 기준 중 임의의 것을 충족하는 환자는 시험 참여 자격이 없다.

[2785] 1. 18세 이상 환자의 경우 이전 3개월의 체중 감소 2% 이상 또는 4 내지 18세 미만의 소아 환자의 경우 BMI 감소 2% 초과.

[2786] 참고: 체중 감소와 관련된 의약, 보충제 또는 약초 치료제(예를 들어, 오르리스타트, 로카세린, 펜터민, 토피라메이트, 날트렉손, 부프로피온, 글루카곤-유사 펩타이드-1[GLP-1] 수용체 효능제 등)를 사용하거나 사용하지 않는 식이 및/또는 운동 요법[regimen]은 아래의 경우 허용되었다.

[2787] · 요법 및/또는 용량이 무작위배정 전 적어도 3개월 동안 안정적이었다.

[2788] · 환자는 지난 3개월 동안 2% 이상의 체중 감소를 경험하지 않았고,

[2789] · 환자는 시험 과정 내내 요법 및/또는 용량을 안정적으로 유지할 의향이 있다.

[2790] 2. 지난 6개월 내의 비만 수술 또는 시술(예를 들어, 위 우회술/밴드술/소매술, 십이지장 전환술, 위 풍선술, 장내 방어벽술 등). 비만 수술 또는 시술 이력이 있는 모든 환자는 등록 전에 임상시험의뢰자와 논의하고 승인을 받아야 한다. 3. 이전 2년 내의 중증 정신 장애(예를 들어, 정신분열증, 양극성 장애, 성격장애) 또는 주요 우울 장애[MDD]의 진단, 또는 선별 환자 건강 설문지[PHQ] 9/PHQ A 점수 15 이상, 또는 선별 동안 콜롬비아 대학 자살 심각성 등급 척도[C SSRS]에서 4형 또는 5형의 임의의 자살 생각, 또는 자살 시도의 평생 이력, 또는 지난 달의 임의의 자살 행동.

[2791] 4. 선별 시 10.0% 초과의 당화 헤모글로빈(HbA1c).

[2792] 5. 시험을 방해하고/하거나 결과를 혼란스럽게 할 만큼 중증이라고 여겨지는 현재 임상적으로 유의한 폐, 심장, 또는 종양학적 질환. 잠재적으로 임상적으로 중요한 질환이 있는 임의의 환자는 자격 기준성을 결정하기 위해 임상시험의뢰자와 함께 검토해야 한다.

[2793] 6. 선별 동안 30 mL/분/1.73 m^2 미만의 사구체 여과율[GFR].

[2794] 7. 선별 동안 시험자에 의해 수행된 종합적인 피부 평가의 일부로서 결정된, 흑색종 또는 흑색종 전 피부 병변(비침습적 기저 또는 편평 세포 병변 제외)과 관련된 중요한 피부과적 소견. 선별 동안 식별된 임의의 관련 병변은 생검될 것이고 결과는 등록 전에 양성인 것으로 알려진다. 치료 전 생검 결과에 중대한 우려가 있는 경우 환자는 시험 참여 자격이 없다.

[2795] 8. 피부암 또는 흑색종(비침습성, 침윤성 기저 또는 편평 세포 병변 제외)의 병력 또는 가까운 가족력(부모 또는 형제자매) 또는 눈피부 백색증의 환자 병력.

[2796] 9. 제1 세트멜라노타이드 용량 전 3개월 또는 5 반감기 중 더 긴 기간 내에 임상시험용 의약품/기기를 사용한 임의의 임상시험에 참여.

[2797] 10. 이전에 세트멜라노타이드와 관련된 임상시험에 등록했거나 세트멜라노타이드에 대한 임의의 이전 노출.

[2798] 11. 1일 1회[QD] 주사 요법을 준수할 수 없음.

[2799] 12. 임신 및/또는 모유 수유 중이거나 이 시험 동안 임신을 원함.

[2800] 13. 시험자의 의견으로는 시험 참여 및 시험 절차 완료 또는 설문지 작성을 방해하는 인지 장애.

[2801] 14. 시험자의 의견으로는 환자가 시험에 참여하기에 적합하지 않다.

[2802] 15. 시상하부 외상과 무관한 다른 유전적 또는 증후군성 병인[예를 들어, PPL(POMC, PCSK1, LEPR), 바르데-비델(Bardet-Biedel) 증후군, 알스트롬(Alstrom) 증후군 등]이 있는 비만 환자.

[2803] 16. 프라더-윌리 증후군, 호흡 저하, 시상하부, 자율신경 조절장애, 신경내분비 종양 증후군 동반 급속 발병 비만[rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, neuroendocrine tumor syndrome, ROHHADNET]의 이전 진단

[2804] 17. 환자가 호르몬 대체 요법을 받고 있는 경우, 선별 기간에 진입하기 전 적어도 2개월 동안 용량이 변하지 않은 채로 유지되었다.

[2805] 치료 기간

[2806] 모든 환자는 최대 12개월 동안 시험 치료를 받게 될 것이다. 총 시험 참여는 선별 기간의 가변 길이에 기반하여 22 내지 28주로 지속될 것이다.

[2807] 치료

[2808] 모든 환자는 위약-대조군 기간 동안 최대 6개월 동안 시험 치료제를 투여받게 될 것이다. A단계에서 총 시험 참여는 선별 기간의 가변 길이에 기반하여 26 내지 32주로 지속될 것이다. 공개 부분은 또 다른 24주로 지속될 것이다.

[2809] 평가 기준

[2810] 일차 평가변수:

[2811] · 위약과 비교하여 세트멜라노타이드 24주 후 기준선에서의 BMI % 변화

[2812] 주요 이차 평가변수:

[2813] · 치료 24주(A단계 종료) 후 위약과 비교하여 세트멜라노타이드로 치료된 환자에서 일일 및 전체 배고픔 점수의 기준선에서의 변화에 의해 측정된 24주의 세트멜라노타이드 치료 반응한 배고픔의 변화.

[2814] 이차 평가변수:

[2815] · 위약과 비교하여 24주의 세트멜라노타이드 치료 후 기준선에서 BMI가 5% 이상 감소된 성인 환자(18세 이상) 또는 BMI 표준점수가 0.2 이상 감소한 소아 환자(18세 미만)의 환자 비율

[2816] · 24주의 세트멜라노타이드 후 기준선에서 BMI 표준점수가 0.2 이상 감소한 4세 이상 18세 미만의 환자 비율

[2817] · 위약과 비교하여 24주의 세트멜라노타이드 치료 후 기준선에서 BMI가 10% 이상 감소한 모든 환자 및 18세 초과 환자의 환자 비율

[2818] · 위약과 비교하여 24주의 세트멜라노타이드 치료 후 기준선에서 BMI가 15% 이상 감소한 모든 환자 및 18세

초과 환자의 환자 비율

[2819] · 24주의 세트멜라노타이드 후 BMI 27(성인의 경우) 또는 95번째 미만(소아의 경우)을 달성하는 환자의 비율

[2820] · 24주의 세트멜라노타이드 후 18세 미만의 환자에서 평균 BMI 표준점수 및 BMI 백분위수 감소

[2821] · 위약과 비교하여 60주의 세트멜라노타이드 치료 후 18세 이상 환자의 체중의 기준선에서의 평균 백분율 변화.

[2822] · 기준선에서 24주 차까지의 과식증 증상 총점의 평균 변화

[2823] · 설문지를 작성할 수 있는 환자(12세 이상의 환자)의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균의 평균 변화

[2824] · 위약군과 비교하여 세트멜라노타이드군의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서 기준선에서 60주 차의 종료 시까지 2점 이상 감소(개선)를 달성한 12세 이상 환자의 비율. 위약과 비교하여 세트멜라노타이드 치료를 받는 12세 이상 환자에서 기준선에서 A단계(24주 차)의 종료 시까지의 일일 최대 배고픔 점수의 주간 평균에서의 평균 백분율 변화

[2825] · 위약과 비교하여 세트멜라노타이드 치료의 삶의 질에 대한 체중의 영향-Lite[IWQOL](18세 이상 환자에서 IWQOL-Lite 및 11 내지 18세 미만 환자에서 IWQOL-Kids)에 대한 신체 기능 점수 및 총 점수의 기준선에서 A단계(24주 차) 종료 시까지의 평균 변화

[2826] · 치료 유발 이상 사례[TEAE] 및 중대한 이상 사례[SAE]의 제시, 빈도, 및 중증도에 의해 결정되는 세트멜라노타이드 주사의 안전성 및 내약성

[2827] 다른 이차 평가변수:

[2828] · 위약과 비교하여 24주의 세트멜라노타이드 치료 후 18세 이상 환자의 허리 둘레의 기준선에서의 변화

[2829] · 위약과 비교하여 세트멜라노타이드 치료에 대한 5개 수준 EuroQol 5개 차원 설문지(16세 이상의 환자에서 EQ-5D-5L 및 16세 미만의 환자에서 EQ-5D-5L 대리인 버전)에 대한 총 점수의 기준선에서 A단계(24주 차) 종료 시까지의 평균 변화

[2830] · 위약과 비교하여 세트멜라노타이드 치료의 삶의 질에 대한 체중의 영향-Lite[IWQOL](18세 이상 환자에서 IWQOL-Lite 및 11 내지 18세 미만 환자에서 IWQOL-Kids)에 대한 신체 기능 점수 및 총 점수의 기준선에서 60주 차 시까지의 평균 변화

[2831] · 위약과 비교하여 세트멜라노타이드 치료 환자에서 활동기록기에 의해 측정된 걸음 수의 기준선에서 A단계(24주 차) 종료 시까지의 평균 변화,

[2832] · 위약과 비교하여 세트멜라노타이드 치료 환자에서 활동기록기에 의해 측정된 수면 시간의 기준선에서 A단계 종료(24주 차)까지의 평균 변화,

[2833] 예시적인 평가변수:

[2834] · 24주 종료(A단계 종료) 시 위약과 비교하여 공복 혈당, HbA1c, 지질 프로파일(총-, 고밀도 지단백[HDL]- 및 저밀도 지단백[LDL]-콜레스테롤, 트라이글리세라이드)을 포함하는 세트멜라노타이드 치료 후 대사 매개변수의 기준선에서의 변화

[2835] · B단계 개월 종료 시 위약과 비교하여 공복 혈당, HbA1c, 지질 프로파일(총-, 고밀도 지단백[HDL]- 및 저밀도 지단백[LDL]-콜레스테롤, 트라이글리세라이드)을 포함하는 세트멜라노타이드 치료 후 대사 매개변수의 기준선에서의 변화

[2836] · 24주 대 48주 세트의 점수를 비교하여, B단계 종료 시 모든 환자 및 18세 미만 환자에서 기준선에서 BMI가 5% 이상 감소한 환자의 비율

[2837] · 24주 대 48주 세트의 점수를 비교하여, B단계 종료 시 BMI 표준점수가 0.2 이상 감소한 6세 이상 18세 미만 환자의 비율

[2838] · 24주 대 48주 세트의 점수를 비교하여, B단계 종료 시 모든 환자 및 18세 미만 환자에서 기준선에서 BMI가 10% 이상 감소한 환자의 비율

[2839] · 24주 대 48주 세트의 점수를 비교하여, B단계 종료 시 모든 환자 및 18세 미만 환자에서 기준선에서 BMI가

15% 이상 감소한 환자의 비율

[2840] · 24주 대 48주 세트의 점수를 비교하여, B단계 종료 시 BMI 27 미만(성인의 경우) 또는 95번째(소아의 경우) 미만을 달성한 환자의 비율

[2841] ·24주 대 48주 세트의 점수를 비교하여, B단계 종료 시 18세 미만 환자에서 평균 BMI 표준점수 및 BMI 백분위수 감소

[2842] · 24주 대 48주 세트의 점수를 비교하여, B단계 종료 시 18세 초과 환자에서 기준선에서의 평균 백분율 변화

[2843] 안전성 평가변수:

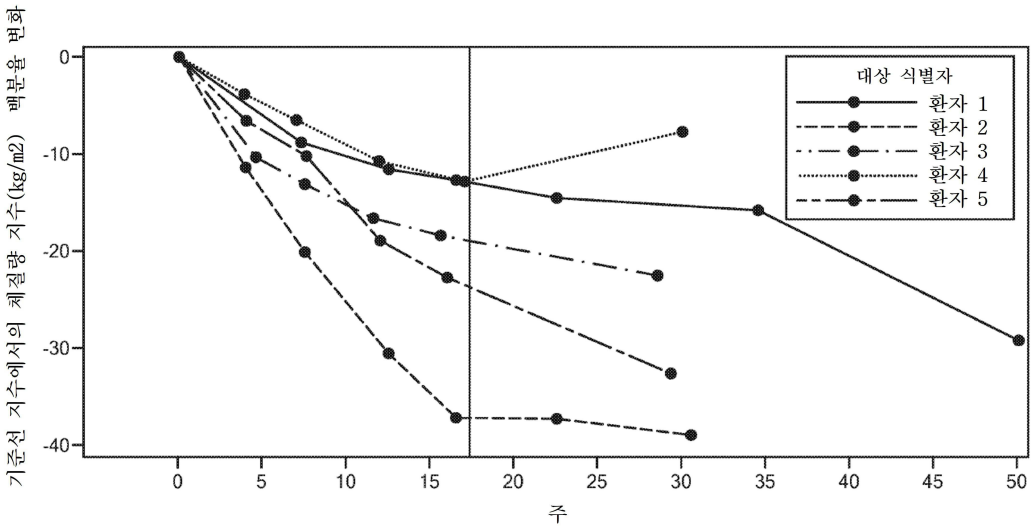
[2844] 위약과 비교하여 세트멜라노타이드로 치료된 모든 환자에서 안전성과 내약성은 A단계 종료 시 AE의 빈도 및 중증도, 활력 징후, 및 실험실 평가에 의해 평가되었다.

[2845] **등가물**

[2846] 본원에 인용된 각각의 및 모든 특허, 특허 출원 및 간행물의 개시는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 특정 양태를 참조하여 개시되었지만, 본 발명의 다른 양태 및 변형이 본 발명의 진정한 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다른 당업자에 의해 고안될 수 있음은 명백하다. 첨부된 청구범위는 그러한 모든 양태 및 등가 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.