



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61K 38/12 (2020.02); A61P 3/04 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2018115801, 29.09.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
29.09.2016

Дата регистрации:  
14.12.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
30.09.2015 US 62/235,003

(45) Опубликовано: 14.12.2022 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 03.05.2018

(86) Заявка РСТ:  
US 2016/054457 (29.09.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/059076 (06.04.2017)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ПЛУГ, Леонардус, Х.Т. Ван Дер (US),  
ХЕНДЕРСОН, Барт (US),  
КУНЕН, Петер (DE)

(73) Патентообладатель(и):

РИТМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US),  
ШАРИТЕ-УНИВЕРЗИТЕТСМЕДИЦИН  
БЕРЛИН (DE)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: EA 020959 B1, 31.03.2015. CA 2906694  
A1, 18.09.2014. CHEN K.Y. et al. RM-493, a  
melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist,  
increases resting energy expenditure in obese  
individuals. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;  
100(4): 1639-45. Epub 2015 Feb 12.  
KULANUWAT S. et al. Association between  
rs155971 in the PCSK1 gene and the lipid profile  
of obese (см. прод.)

## (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПУТЕМ РЕЦЕПТОРА МЕЛАНКОРТИНА 4

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к терапии, и может быть использовано для лечения нарушения, характеризующегося гиперметирированием гена РОМС у субъекта. В качестве лекарственного средства вводят агонист рецептора меланокортина 4 (MC4R), имеющий формулу Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-

Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140), в дневной дозировке от 0,1 мг до 10 мг. Способ обеспечивает эффективное лечение пациента с дефицитом РОМС, страдающего тяжелым ожирением и гиперфагией, за счет введения ему агониста рецептора MC4R. 49 з.п. ф-лы, 3 ил., 6 табл., 6 пр.

(56) (продолжение):

Thai children: a family-based study. Genet Mol Res. 2015 Aug 7; 14(3): 9136-44. YUAN X. et al. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. Diabetologia. 2000 Mar; 43(3): 373-6. COLMERS W.F. et al. Leptin signaling defects in a mouse model of Prader-Willi syndrome: An orphan genetic obesity syndrome no more? Rare Dis. 2013 Mar 27; 1: e24421.

WEIGLE D.S. et al. Obesity genes and the regulation of body fat content. *Bioessays*. 1996 Nov; 18(11): 867-74.  
GHOUSSAINI M. et al. Analysis of the SIM1 contribution to polygenic obesity in the French population. *Obesity* (Silver Spring). 2010 Aug; 18(8): 1670-5. Epub 2010 Jan 14.

R U 2 7 8 5 8 8 9 C 1

R U 2 7 8 5 8 8 9 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 38/12* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 38/12 (2020.02); A61P 3/04 (2020.02)*(21)(22) Application: **2018115801, 29.09.2016**(24) Effective date for property rights:  
**29.09.2016**Registration date:  
**14.12.2022**

Priority:

(30) Convention priority:  
**30.09.2015 US 62/235,003**(45) Date of publication: **14.12.2022 Bull. № 35**(85) Commencement of national phase: **03.05.2018**(86) PCT application:  
**US 2016/054457 (29.09.2016)**(87) PCT publication:  
**WO 2017/059076 (06.04.2017)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaya, 25, stroenie 3,  
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i  
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**PLOEG, Leonardus, H.T. Van Der (US),  
HENDERSON, Bart (US),  
KUHNNEN, Peter (DE)**

(73) Proprietor(s):

**RHYTHM PHARMACEUTICALS, INC. (US),  
CHARITE-UNIVERSITAETSMEDIZIN  
BERLIN (DE)****(54) METHOD FOR TREATMENT OF DISORDERS ASSOCIATED WITH MELANOCORTIN 4 RECEPTOR PATH**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; therapy.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to therapy; it can be used for the treatment of a disorder characterized by hypermethylation of POMC gene in a subject. An agonist of a melanocortin 4 receptor (hereinafter – MC4R), having the formula Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ

ID NO: 140), is administered as a drug at a daily dose from 0.1 mg to 10 mg.

EFFECT: method provides effective treatment of a patient with POMC deficiency, suffering from severe obesity and hyperphagia, due to administration of MC4R receptor agonist.

50 cl, 3 dwg, 6 tbl, 6 ex

RU 2 785 889 C1

RU 2 785 889 C1

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рецептор меланокортина 4 (MC4R) представляет собой гетеротримерный сопряженный с G-белком рецептор, который передает сигналы, активируя аденилатциклазу. MC4R, экспрессирующийся в ядрах гипоталамуса и других нервных и не относящихся к нервным тканям, контролирующей пищевое поведение и энергетический гомеостазис, интегрирует агонистический (анорексигенный) сигнал  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона ( $\alpha$ -МСГ,  $\alpha$ -МСГ) и антагонистический (орексигенный) сигнал агути-родственного пептида (AGPR).

MC4R является частью лептин-меланокортинового пути, или пути POMC-MC4R, который включает ряд белков, таких как лептин, рецепторы лептина, про-опиомеланокортин (POMC), прогормонконвертазы, включая PCSK1 и  $\alpha$ -МСГ, а также другие. Связывание AGPR с MC4R подавляет активность MC4R, а связывание  $\alpha$ -МСГ стимулирует MC4R. Подавление активности рецептора приводит к генерации орексигенного сигнала, а стимуляция активности рецептора приводит к генерации анорексигенного сигнала. Сигналы от MC4R модулируют пищевое поведение через вторичные эффекторные нейроны.

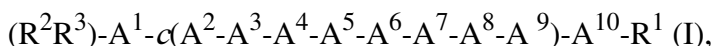
У человека гипоталамический путь POMC-MC4R является частью сети, регулирующей аппетит и массу тела. Есть данные, что моногенные дефекты в этом пути приводят к тяжелому раннему началу ожирения. Например, пациенты с мутациями POMC, ведущими к потере функции, страдают от тяжелого ожирения с ранним началом, гиперфагии и дефицита адренокортикотропного гормона (АКТГ). У них также наблюдается низкая пигментация кожи и волос на теле. Считается, что синдром Прадера-Вилли (СПВ) вызывается потерей функции нескольких генов в хромосоме 15 у человека, в частности, в области 15q11-q13, затрагивающей один или более генов пути POMC-MC4R. Пациенты СПВ страдают от тяжелой гиперфагии, которая приводит к тяжелому ожирению и другим осложнениям. В настоящее время не существует одобренных средств лечения ожирения и гиперфагии, ассоциированных с нарушениями, связанными с генетическими дефектами пути POMC-MC4R, такими как СПВ и ожирение, ассоциированное с нулевым (null) генотипом по POMC. Дефицит МСГ, продукта расщепления POMC и лиганда MC4R, обуславливают раннее начало ожирения и гиперфагии при этих нарушениях, ассоциированных с дефектами пути POMC-MC4R. Существует потребность в терапии, такой как МГС-заместительная терапия, которая обеспечивала бы эффективное лечение ожирения и гиперфагии, ассоциированных с нарушениями, связанными с генетическими дефектами пути POMC-MC4R, и при этом вызывала меньше проблем с безопасностью.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из аспектов в настоящем документе предложен способ лечения синдрома Прадера-Вилли (СПВ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение агониста рецептора меланокортина 4 (MC4R) в дневной дозировке приблизительно 0.1 мг (например, 0.1 мг +/- 5%) до приблизительно 10 мг (например, 10 мг +/- 5%),

причем указанный агонист представляет собой агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, указанный агонист представляет собой



где:

$A^1$  представляет собой Асс, HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O), L- или D-аминокислоту или удален;

$A^2$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp или Glu;

$A^3$  представляет собой Gly, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Aib, D-аминокислоту или удален;

$A^4$  представляет собой His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi или  $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Phe;

$A^5$  представляет собой 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 или D-(Et)Tyr;

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

$A^7$  представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal или D-Bip;

$A^8$  представляет собой Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apr, Ahx, Aha,  $\text{HN}(\text{CH}_2)_s\text{-C}(\text{O})$  или удален;

$A^9$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn или Lys;

$A^{10}$  представляет собой Acc,  $\text{HN}(\text{CH}_2)_t\text{-C}(\text{O})$ , L- или D-аминокислоту или удален;

$R^1$  представляет собой OH или  $\text{NH}_2$ ;

каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо в каждом случае, когда встречается, выбран из группы, состоящей из H,  $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ алкила,  $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ гетероалкила,  $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ ацила,  $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ алкенила,  $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ алкинила, арил $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ алкила, арил $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ ацила, замещенного  $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ алкила, замещенного  $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ гетероалкила, замещенного  $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ ацила, замещенного  $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ алкенила, замещенного  $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ алкинила, замещенного арил $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ алкила и замещенного арил $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ ацила;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H,  $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ алкил,  $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ гетероалкил,  $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ ацил,  $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ алкенил,  $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ алкинил, арил $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ алкил, арил $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ ацила, замещенный  $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ алкил, замещенный  $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ гетероалкил, замещенный  $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ ацил, замещенный  $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ алкенил, замещенный  $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ алкинил, замещенный арил $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ алкил, замещенный арил $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ ацил,  $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ алкилсульфонил или  $\text{-C}(\text{NH})\text{-NH}_2$ ;

m независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

n независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5;

s независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

t независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

каждый из  $X^1, X^2, X^3, X^4$  и  $X^8$  независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H, F, Cl, Br, I,  $(\text{C}_1\text{-10})$ алкил, замещенный  $(\text{C}_1\text{-10})$ алкил,  $(\text{C}_2\text{-10})$ алкенил, замещенный  $(\text{C}_2\text{-10})$ алкенил,  $(\text{C}_2\text{-10})$ алкинил, замещенный  $(\text{C}_2\text{-10})$ алкинил, арил, замещенный арил, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  или CN,

с обеспечением лечения СПВ.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию, ведущую к потере функции, в области 15q11-q13 хромосомы 15.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию

(например, мутацию, ведущую к потере функции) в гене MAGEL2.

В вариантах реализации дневная дозировка составляет от 0.1 мг до 10 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.1 мг до приблизительно 7.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.1 мг до приблизительно 5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.1 мг до приблизительно 2.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.1 мг до приблизительно 2 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.1 мг до приблизительно 1 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 10 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 7.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 2.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 2 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 1.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 1 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 10 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 7.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 2.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 2 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 1.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 1 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.25 мг (например, 0.25 мг) до приблизительно 0.5 мг (например, 0.5 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.5 мг (например, 0.5 мг) до приблизительно 0.75 мг (например, 0.75 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет приблизительно 0.25 мг (например, 0.25 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет приблизительно 0.5 мг (например, 0.5 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.75 мг (например, 0.75 мг) до приблизительно 1.25 мг (1.25 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет приблизительно 1 мг (например, 1 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 1.25 мг (например, 1.25 мг) до приблизительно 2 мг (например, 2 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет приблизительно 1.5 мг (например, 1.5 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет приблизительно 2 мг (например, 2 мг).

В вариантах реализации указанный способ включает введение агониста в единице дозировки, подходящей для введения путем инъекции, например, подкожной инъекции, субъектов.

В вариантах реализации указанная единица дозировки содержит приблизительно 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 или 2 мг агониста.

В вариантах реализации указанная единица дозировки находится в устройстве для доставки, например, шприце (например, предзаполненном шприце), имплантируемом устройстве, безыгольном устройстве для гиподермических инъекций, инфузионной

помпе (например, имплантируемой инфузионной помпе) или системе осмотической доставки.

В вариантах реализации агонист вводят подкожно, например, путем подкожной инъекции.

5 В вариантах реализации агонист вводят каждый день в течение по меньшей мере 3 недель, например, по меньшей мере 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 или 40 недель или больше, или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев или больше или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 лет или больше.

10 В вариантах реализации субъект страдает ожирением, например, тяжелым ожирением.

В вариантах реализации субъект страдает ожирением с ранним началом.

В вариантах реализации субъект страдает гиперфагией.

15 В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше  $25 \text{ кг/м}^2$  (например,  $\geq 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 \text{ кг/м}^2$  или больше) до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

20 В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше  $35 \text{ кг/м}^2$  (например,  $\geq 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 \text{ кг/м}^2$  или больше) до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

25 В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше  $40 \text{ кг/м}^2$  (например,  $\geq 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 \text{ кг/м}^2$  или больше) до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

30 В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше  $45 \text{ кг/м}^2$  (например,  $\geq 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 \text{ кг/м}^2$  или больше) до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации субъект имеет ИМТ выше 85-95го перцентиля до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

35 В вариантах реализации у субъекта была одна или больше неудачных терапий, например, упражнений, диет или поведенческих терапий, до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации масса тела субъекта после введения агониста ниже, чем до введения агониста.

40 В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению массы субъекта по сравнению с массой субъекта до лечения, равному приблизительно от 1 кг до 3 кг после 1 недели лечения, или приблизительно от 1 кг до 6 кг после 2 недель лечения, или приблизительно от 2 кг до 12 кг после 4 недель лечения, или приблизительно от 4 кг до 24 кг после 8 недель лечения, или приблизительно от 8 кг до 48 кг после 16 недель лечения.

45 В вариантах реализации введение агониста приводит к потере массы у субъекта со скоростью приблизительно 1-2 кг/неделю, например, приблизительно 2 кг/неделю, например, в течение 1-2 недель лечения или больше, 2-4 недель лечения или больше, 4-8 недель лечения или больше, 8-16 недель лечения или больше, 16-32 недель или больше или 32-64 недель или больше.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению уровня голода (например, более низкой оценке по ликертовской шкале голода, например, снижению оценки на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пунктов) у субъекта по сравнению с уровнем голода у субъекта до лечения, например, приводит к устранению голода (например, оценке, равной 0, по ликертовской шкале голода) у субъекта, например, после 1-2 недель лечения или больше, 2-4 недель лечения или больше, 4-8 недель лечения или больше, или 8-16 недель лечения или больше.

В вариантах реализации введение агониста не приводит к детектируемому/ значительному снижению энергозатрат основного обмена (в покое, REE) у субъекта, например, на протяжении 24 ч, одной недели или 30 дней, или больше, например, по сравнению с контрольным значением REE (например, REE у указанного субъекта до лечения или заранее определенным REE, например, у субъектов с близким ИМТ до лечения, например, при выражении в форме REE на кг безжировой массы тела).

В вариантах реализации введение агониста приводит к повышению энергозатрат основного обмена (REE) у субъекта, например, на протяжении 24 ч, одной недели или 30 дней, или больше например, по сравнению с контрольным значением REE (например, с REE у указанного субъекта до лечения или по сравнению с заранее определенным REE, например, у субъектов с близким ИМТ до лечения, при выражении в форме REE на кг безжировой массы тела, например, после достижения близкого уровня потери массы за счет голодания).

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению потребления пищи субъектом по сравнению с контролем (например, потреблением пищи субъектом до лечения), например, где потребление пищи представляет собой потребление пищи в течение дня или потребление пищи на протяжении 24 ч или одной недели.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению потребления пищи на по меньшей мере 100 килокалорий, например, по меньшей мере 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 1000 килокалорий или больше, по сравнению с контролем (например, потреблением пищи субъектом до лечения или заранее определенным уровнем потребления пищи), например, где потребление пищи представляет собой потребление пищи в течение дня или потребление пищи на протяжении 24 ч или одной недели.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению потребления пищи на по меньшей мере 5 ккал/кг/день, например, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90, или больше ккал/кг/день. В вариантах реализации указанное снижение потребления пищи представляет собой снижение относительно исходного уровня потребления пищи. В вариантах реализации указанное снижение потребления пищи составляет по меньшей мере 100 ккал/кг/день, например, для субъекта педиатрической категории в возрасте примерно 1 год. В вариантах реализации указанное снижение потребления пищи составляет по меньшей мере 40 ккал/кг/день, например, для субъекта педиатрической категории, например, позднего юношеского возраста.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению окружности талии субъекта по сравнению с контролем (например, окружностью талии указанного субъекта до лечения), по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению окружности талии на по меньшей мере 2 см (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 см или больше) у субъекта по сравнению с контролем (например, окружностью талии указанного субъекта до лечения), по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель



или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста не приводит к детектируемому повышению кровяного давления (например, диастолического и/или систолического кровяного давления) субъекта по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению кровяного давления (например, диастолического и/или систолического кровяного давления) субъекта по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению систолического кровяного у субъекта на по меньшей мере 3 мм рт. ст. (например, по меньшей мере 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 мм рт. ст. или больше) по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению диастолического кровяного давления субъекта на по меньшей мере 4 мм рт. ст. (например, по меньшей мере 4, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 мм рт. ст. или больше) по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее, например, человека.

В вариантах реализации агонист представляет собой Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140).

В вариантах реализации способ дополнительно включает получение информации о генотипе субъекта, например, получение информации о генотипе области 15q11-q13 хромосомы 15 или гена MAGEL2.

В вариантах реализации агонист вводят в ответ на выявление определенной последовательности, например, мутации, в области 15q11-q13 хромосомы 15 или в гене MAGEL2.

В вариантах реализации информацию получают напрямую, например, из образца (например, образца крови, сыворотки, мочи или ткани (например, биоптата)), взятого у субъекта.

В вариантах реализации указанную определенную последовательность, например, мутацию, выявляют в нуклеиновой кислоте методом, выбранным из одного или более из: анализа, основанного на гибридизации нуклеиновых кислот, анализа на основе амплификации, ПЦР-ПДРФ анализа, ПЦР в реальном времени, секвенирования, скринингового анализа, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), спектрального кариотипирования многоцветной флуоресцентной гибридизации *in situ* (MFISH), сравнительной геномной гибридизации, *гибридизации in situ*, ПЦР с сиквенспецифическими праймерами (SSP), ВЭЖХ или масс-спектрометрического генотипирования.

В вариантах реализации указанную определенную последовательность, например, мутацию, выявляют в организме субъекта.

В вариантах реализации указанную определенную последовательность, например, мутацию, выявляют в молекуле нуклеиновой кислоты или полипептиде в образце, взятом у субъекта.

В вариантах реализации образец содержит клетки из крови, сыворотки, мочи или ткани (например, биоптата) от субъекта.

В вариантах реализации информацию получают от другой стороны, при этом, например, указанная другая сторона представляет собой субъекта, лицо, осуществляющее уход, врача, эндокринолога, больницу, клинику, стороннего плательщика, страховую компанию или правительственное учреждение.

5 В вариантах реализации способ включает:

на основании присутствия или отсутствия определенной последовательности, например, мутации, у субъекта, одно или более из:

(1) идентификацию или отбор субъекта как имеющего синдром Прадера-Вилли (СПВ); и/или

10 (2) идентификацию или отбор указанного субъекта как субъекта, у которого вероятно будет или вероятно не будет достигнут ответ на агонист.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие указанной определенной последовательности, например, мутации, и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего синдром Прадера-Вилли (СПВ).

15 В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие указанной определенной последовательности, например, мутации, и, на основании этого определения, способ включает идентификацию указанного субъекта как субъекта, у которого вероятно будет или вероятно не будет достигнут ответ на агонист.

20 В вариантах реализации субъект представляет собой субъекта с СПВ или субъекта, идентифицированного как субъекта с СПВ.

В одном из аспектов в настоящем документе предложен способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение агониста рецептора меланокортина 4 (MC4R) в дневной дозировке приблизительно 0.1 мг (например, 0.1 мг +/- 5%) до приблизительно 10 мг (например,

25 10 мг +/- 5%),

причем нарушение выбрано из:

(i) синдрома Прадера-Вилли (СПВ);

(ii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене POMC;

30 (iii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене PCSK1;

(iv) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене MAGEL2;

35 (v) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене рецептора лептина;

(vi) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене лептина;

(vii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>;

40 (viii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене белка типа спираль-петля-спираль nescient 2 (NhHL2);

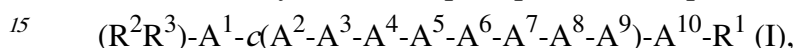
(ix) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене прогормонконвертазы;

45 (x) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене карбоксипептидазы E (CPE);

(xi) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене single-minded 1 (SIM1);

(xii) нарушения, характеризующегося гиперметилованием гена POMC (например, гиперметилованием в интроне POMC, например, в CpG-островке гена POMC, например, содержащим один или более метилированных цитозин, например, 5'метилцитозин); или

- 5 (xiii) нарушения, характеризующегося дефектом пути POMC-МС4R, отличным от:  
 (а) гетерозиготной мутации POMC, характеризующейся присутствием одного функционального аллеля POMC и одного нефункционального аллеля POMC,  
 (b) гетерозиготной мутации лептина, характеризующейся присутствием одного функционального аллеля лептина и одного нефункционального аллеля лептина,  
 10 (с) мутации рецептора меланокортина (МС4R) (например, мутация, ведущая к потере функции), или  
 (d) мутации прогормонконвертазы (например, мутации, ведущей к потере функции);  
 причем указанный агонист представляет собой агонист МС4R, описанный в настоящем документе, например, агонист представляет собой



где:

$A^1$  представляет собой Acc,  $HN-(CH_2)_m-C(O)$ , L- или D-аминокислоту или удален;

$A^2$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp или Glu;

20  $A^3$  представляет собой Gly, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Aib, D-аминокислоту или удален;

$A^4$  представляет собой His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi или  $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe$ ;

25  $A^5$  представляет собой 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 или D-(Et)Tyr;

$A^6$  представляет собой Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn или  $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$ ;

30  $A^7$  представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal или D-Bip;

$A^8$  представляет собой Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apr, Ahx, Aha,  $HN-(CH_2)_s-C(O)$  или удален;

$A^9$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn или Lys;

35  $A^{10}$  представляет собой Acc,  $HN-(CH_2)_t-C(O)$ , L- или D-аминокислоту или удален;

$R^1$  представляет собой OH или  $NH_2$ ;

каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо в каждом случае, когда встречается, выбран из группы, состоящей из H,  $(C_1-C_{30})$ алкила,  $(C_1-C_{30})$ гетероалкила,  $(C_1-C_{30})$ ацила,  $(C_2-C_{30})$ алкенила, 40  $(C_2-C_{30})$ алкинила, арил $(C_1-C_{30})$ алкила, арил $(C_1-C_{30})$ ацила, замещенного  $(C_1-C_{30})$ алкила, замещенного  $(C_1-C_{30})$ гетероалкила, замещенного  $(C_1-C_{30})$ ацила, замещенного  $(C_2-C_{30})$ алкенила, замещенного  $(C_2-C_{30})$ алкинила, замещенного арил $(C_1-C_{30})$ алкила и замещенного арил $(C_1-C_{30})$ ацила;

45 каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H,  $(C_1-C_{40})$ алкил,  $(C_1-C_{40})$ гетероалкил,  $(C_1-C_{40})$ ацил,  $(C_2-C_{40})$ алкенил,  $(C_2-C_{40})$ алкинил, арил $(C_1-C_{40})$ алкил, арил $(C_1-C_{40})$ ацил, замещенный  $(C_1-C_{40})$ алкил,

замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)гетероалкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкенил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкинил, замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил, замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкилсульфонил или -C(NH)-NH<sub>2</sub>;

5 m независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

n независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5;

s независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

10 t независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>8</sup> независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H, F, Cl, Br, I, (C<sub>1-10</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, 15 замещенный (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>2-10</sub>)алкинил, замещенный (C<sub>2-10</sub>)алкинил, арил, замещенный арил, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> или CN.

В вариантах реализации субъект имеет одну или более мутаций, например, одного или более генов, описанных в настоящем документе.

20 В вариантах реализации нарушение представляет собой синдром Прадера-Вилли (СПВ).

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию, ведущую к потере функции, в отцовском аллеле области 15q11-q13 хромосомы 15.

25 В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию, например, мутацию, ведущую к потере функции, в гене MAGEL2.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене POMC.

30 В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель POMC и одного нефункциональный аллель POMC.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два различных нефункциональных аллеля POMC, например, имеет генотип нулевой генотип по POMC.

35 В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет гомозиготный нулевой генотип по POMC.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене PCSK1.

40 В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель PCSK1 и один нефункциональный аллель PCSK1.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля PCSK1, например, имеет нулевой генотип по PCSK1.

45 В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет гомозиготный нулевой генотип по PCSK1.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене MAGEL2.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель MAGEL2 и один нефункциональный аллель MAGEL2, включая субъектов, у которых оставшийся функциональный аллель «глушится» материнским импринтингом, в результате чего субъект представляет собой субъекта с нулевой функцией MAGEL2.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два мутированных нефункциональных аллеля MAGEL2, например, имеет нулевой генотип по MAGEL2.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по MAGEL2.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене рецептора лептина.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель рецептора лептина и один нефункциональный аллель рецептора лептина.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля рецептора лептина, например, имеет нулевой генотип по рецептору лептина.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по рецептору лептина.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене лептина.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель лептина и один нефункциональный аллель лептина.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля лептина, например, имеет нулевой генотип по лептину.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по лептину.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене рецептора 5-НТ2с.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель рецептора 5-НТ2с и один нефункциональный аллель рецептора 5-НТ2с.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля рецептора 5-НТ2с, например, имеет нулевой генотип по рецептору 5-НТ2с.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по рецептору 5-НТ2с.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом

мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене белка типа спираль-петля-спираль nescient 2 (NhHL2).

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель NhHL2 и один нефункциональный аллель рецептора NhHL2.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля NhHL2, например, имеет нулевой генотип по NhHL2.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по NhHL2.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене прогормонконвертазы.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель прогормонконвертазы и один нефункциональный аллель прогормонконвертазы.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля прогормонконвертазы, например, имеет нулевой генотип по прогормонконвертазе.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по прогормонконвертазе.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене карбоксипептидазы E (CPE).

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель CPE и один нефункциональный аллель CPE.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля CPE, например, имеет нулевой генотип по CPE.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по CPE.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене single-minded 1 (SIM1).

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель SIM1 и один нефункциональный аллель SIM1.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля SIM1, например, имеет нулевой генотип по SIM1.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по SIM1.

В вариантах реализации нарушение характеризуется гиперметилированным геном POMC (например, гиперметилированием в интроне POMC, например, в CpG-островке гена POMC, например, включающим метилированный цитозин, например, 5'метилцитозин).

В вариантах реализации нарушение характеризуется дефектом пути POMC-MC4R, отличным от:

(а) гетерозиготной мутации POMC, характеризующейся присутствием одного функционального аллеля POMC и одного нефункционального аллеля POMC,

5 (b) гетерозиготной мутации лептина, характеризующейся присутствием одного функционального аллеля лептина и одного нефункционального аллеля лептина,

(с) гетерозиготной мутации рецептора меланокортина 4 (MC4R), характеризующейся присутствием одного функционального аллеля MC4R и одного нефункционального аллеля MC4R, или

10 (d) мутации прогормонконвертазы (например, мутации, ведущей к потере функции).

В вариантах реализации дневная дозировка составляет от 0.1 мг до 10 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.1 мг до приблизительно 7.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.1 мг до приблизительно 5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от  
15 приблизительно 0.1 мг до приблизительно 2.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.1 мг до приблизительно 2 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.1 мг до приблизительно 1 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 10 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от  
20 приблизительно 0.2 мг до приблизительно 7.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 2.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от  
25 приблизительно 0.2 мг до приблизительно 1.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.2 мг до приблизительно 1 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 10 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 7.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет  
30 от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 2.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 2 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.3 мг до приблизительно 1.5 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от  
35 приблизительно 0.3 мг до приблизительно 1 мг. В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.25 мг (например, 0.25 мг) до приблизительно 0.5 мг (например, 0.5 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.5 мг (например, 0.5 мг) до приблизительно 0.75 мг (например, 0.75 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет приблизительно 0.25 мг  
40 (например, 0.25 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет приблизительно 0.5 мг (например, 0.5 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет от приблизительно 0.75 мг (например, 0.75 мг) до приблизительно 1.25 мг (1.25 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет приблизительно 1 мг (например, 1 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет от  
45 приблизительно 1.25 мг (например, 1.25 мг) до приблизительно 2 мг (например, 2 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет приблизительно 1.5 мг (например, 1.5 мг). В вариантах реализации дневная дозировка составляет приблизительно 2 мг (например, 2 мг).

В вариантах реализации указанный способ включает введение агониста в единице дозировки, подходящей для введения путем инъекции, например, подкожной инъекции, субъекту.

В вариантах реализации указанная единица дозировки содержит приблизительно  
5 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 или 2 мг агониста.

В вариантах реализации указанная единица дозировки находится в устройстве для доставки, например, шприце (например, предзаполненном шприце), имплантируемом устройстве, безыгольном устройстве для гиподермических инъекций, инфузионной  
10 помпе (например, имплантируемой инфузионной помпе) или системе осмотической доставки.

В вариантах реализации агонист вводят подкожно, например, путем подкожной инъекции.

В вариантах реализации агонист вводят ежедневно в течение по меньшей мере 3  
15 недель, например, по меньшей мере 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 или 40 недель или больше, или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12 месяцев или больше, или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 года или больше.

В вариантах реализации субъект страдает ожирением, например, тяжелым ожирением.

20 В вариантах реализации субъект страдает ожирением с ранним началом.

В вариантах реализации субъект страдает гиперфагией.

В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше  $25 \text{ кг/м}^2$   
(например,  $\geq 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50$   
25  $\text{кг/м}^2$  или больше) до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше  $35 \text{ кг/м}^2$   
(например,  $\geq 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 \text{ кг/м}^2$  или больше) до  
30 введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше  $40 \text{ кг/м}^2$   
(например,  $\geq 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 \text{ кг/м}^2$  или больше) до  
35 введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше  $45 \text{ кг/м}^2$   
(например,  $\geq 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 \text{ кг/м}^2$  или больше) до введения агониста,  
например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

40 В вариантах реализации субъект имеет ИМТ выше 85-95го перцентиля до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации у субъекта уже была одна или больше неудачных терапий,  
например, упражнений, диет или поведенческих терапий, до введения агониста,  
45 например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации масса тела субъекта после введения агониста ниже, чем до введения агониста.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению массы субъекта по сравнению с массой субъекта до лечения, равному приблизительно от 1 кг до 3 кг



после 1 недели лечения, или приблизительно от 1 кг до 6 кг после 2 недель лечения, или приблизительно от 2 кг до 12 кг после 4 недель лечения, или приблизительно от 4 кг до 24 кг после 8 недель лечения, или приблизительно от 8 кг до 48 кг после 16 недель лечения.

5 В вариантах реализации введение агониста приводит к потере массы у субъекта со скоростью приблизительно 1-2 кг/неделю, например, приблизительно 2 кг/неделю, например, в течение 1-2 недель лечения или больше, 2-4 недель лечения или больше, 4-8 недель лечения или больше, 8-16 недель лечения или больше, 16-32 недель или больше, или 32-64 недель или больше.

10 В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению уровня голода (например, более низкой оценке по ликертовской шкале голода, например, снижению оценки на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пункта) у субъекта по сравнению с уровнем голода у субъекта до лечения, например, приводит к устранению голода (например, оценке, равной 0, по ликертовской шкале голода) у субъекта, например, 15 после 1-2 недель лечения или больше, 2-4 недель лечения или больше, 4-8 недель лечения или больше, или 8-16 недель лечения или больше.

В вариантах реализации введение агониста не приводит к детектируемому/ значительному снижению энергозатрат основного обмена (REE) у субъекта, например, на протяжении 24 ч, одной недели или 30 дней, или больше, например, по сравнению с 20 контрольным значением REE (например, с REE у указанного субъекта до лечения или заранее определенным REE, например, у субъектов с близким ИМТ до лечения, например, при выражении в форме REE на кг безжировой массы тела).

В вариантах реализации введение агониста приводит к повышению энергозатрат основного обмена (REE) у субъекта, например, на протяжении 24 ч, одной недели или 25 30 дней, или больше например, по сравнению с контрольным значением REE (например, с REE у указанного субъекта до лечения или по сравнению с заранее определенным REE, например, у субъектов с близким ИМТ до лечения, при выражении в форме REE на кг безжировой массы тела, например, после достижения близкого уровня потери массы за счет голодания).

30 В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению потребления пищи субъектом по сравнению с контролем (например, потреблением пищи субъектом до лечения), например, где потребление пищи представляет собой потребление пищи в течение дня или потребление пищи в течение периода продолжительностью 24 ч или одну неделю.

35 В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению потребления пищи на по меньшей мере 100 килокалорий, например, по меньшей мере 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 1000 килокалорий или больше, по сравнению с контролем (например, потреблением пищи субъектом до лечения или заранее определенным уровнем потребления пищи), при 40 этом, например, потребление пищи представляет собой потребление пищи в течение дня или потребление пищи на протяжении 24 ч или одной недели.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению потребления пищи на по меньшей мере 5 ккал/кг/день, например, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90, или больше ккал/кг/день. В вариантах реализации указанное снижение потребления пищи 45 представляет собой снижение относительно исходного уровня потребления пищи. В вариантах реализации указанное снижение потребления пищи составляет по меньшей мере 100 ккал/кг/день, например, для субъекта педиатрической категории в возрасте примерно 1 год. В вариантах реализации указанное снижение потребления пищи

составляет по меньшей мере 40 ккал/кг/день, например, для субъекта педиатрической категории, например, позднего юношеского возраста.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению окружности талии субъекта по сравнению с контролем (например, окружностью талии указанного субъекта до лечения), по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению окружности талии на по меньшей мере 2 см (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 см или больше) у субъекта по сравнению с контролем (например, окружностью талии указанного субъекта до лечения), по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста не приводит к детектируемому повышению кровяного давления (например, диастолического и/или систолического кровяного давления) субъекта по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению кровяного давления (например, диастолического и/или систолического кровяного давления) субъекта по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению систолического кровяного у субъекта на по меньшей мере 3 мм рт. ст. (например, по меньшей мере 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 мм рт. ст. или больше) по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению диастолического кровяного давления субъекта на по меньшей мере 4 мм рт. ст. (например, по меньшей мере 4, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 мм рт. ст. или больше) по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее, например, человека.

В вариантах реализации агонист представляет собой Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140).

В вариантах реализации способ включает получение информации о генотипе субъекта, например, получение информации о генотипе, например, мутации в:

- гене POMC;
- гене PCSK1;
- гене MAGEL2;
- гене рецептора лептина;
- гене лептина;
- гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>;
- в гене белка типа спираль-петля-спираль nescient 2 (Nhlh2);
- гене прогормонконвертазы;
- гене карбоксипептидазы E (CPE);
- гене single-minded 1 (SIM1); или
- гене пути POMC-MC4R.

В вариантах реализации агонист вводят в ответ на выявление определенной последовательности, например, мутации, в гене, описанном в настоящем документе.

В вариантах реализации способ включает получение информации о статусе метилирования гена РОМС (например, гиперметилировании в интроне РОМС, например, в CpG-островке гена РОМС, например, включающим метилированный цитозин, например, 5'-метилцитозин).

5 В вариантах реализации агонист вводят в ответ на выявление гиперметилирования

В вариантах реализации информацию получают напрямую, например, из образца (например, образца крови, сыворотки, мочи или ткани (например, биоптата), взятого у субъекта.

10 В вариантах реализации указанную определенную последовательность, например, мутацию, выявляют в нуклеиновой кислоте методом, выбранным из одного или более из: анализа, основанного на гибридизации нуклеиновых кислот, анализа на основе амплификации, ПЦР-ПДРФ анализа, ПЦР в реальном времени, секвенирования, скринингового анализа, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), спектрального кариотипирования многоцветной флуоресцентной гибридизации *in situ* (MFISH),  
15 сравнительной геномной гибридизации, гибридизации *in situ*, ПЦР с сиквенспецифическими праймерами (SSP), ВЭЖХ или масс-спектрометрического генотипирования.

В вариантах реализации у субъекта выявляют указанную определенную последовательность, например, мутацию.

20 В вариантах реализации указанную определенную последовательность, например, мутацию, выявляют в молекуле нуклеиновой кислоты или полипептиде в образце, взятом у субъекта.

В вариантах реализации статус метилирования, например, гиперметилирование, например, метилированный цитозин, выявляют методом, выбранным из одного или  
25 более из: масс-спектрометрии, специфичной к метилированию ПЦР, секвенирования обработанной бисульфитом ДНК, обогащения небольшого фрагмента HpaII методом лигазной ПЦР, метода иммунопреципитации хроматина на чипе (ChIP-on-chip), сканирования генома по маркерам рестрикции, иммунопреципитации метилированной ДНК, метода с применением молекул, светящихся при расщеплении (molecular break  
30 lights) не активность ДНК-метилтрансферазы, метил-чувствительного Саузерн-блоттинга, или анализа плавления с высоким разрешением.

В вариантах реализации у субъекта выявляют гиперметилирование, например, метилированный цитозин.

35 В вариантах реализации гиперметилирование, например, метилированный цитозин, выявляют в молекуле нуклеиновой кислоты в образце, взятом у субъекта.

В вариантах реализации образец содержит клетки из крови, сыворотки, мочи или ткани (например, биоптата) от субъекта.

40 В вариантах реализации информацию получают от другой стороны, при этом, например, указанная другая сторона представляет собой субъекта, лицо, осуществляющее уход, врача, эндокринолога, больницу, клинику, стороннего плательщика, страховую компанию или правительственное учреждение.

В вариантах реализации выявление определенной последовательности является результатом сотрудничества с другой стороной.

В вариантах реализации способ включает:

45 в зависимости от определения присутствия или отсутствия (а) определенной последовательности, например, мутации, и/или (b) гиперметилирования у субъекта, одно или более из:

(1) идентификацию или отбор субъекта как имеющего синдром Прадера-Вилли

(СПВ);

(2) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене POMC, например, дефицит POMC;

5 (3) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене PCSK1, например, дефицит PCSK1;

(4) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене MAGEL2, например, дефицит MAGEL2;

10 (5) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене рецептора лептина, например, дефицит рецептора лептина;

(6) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене лептина, например, дефицит лептина;

15 (7) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>, например, дефицит рецептора 5-HT<sub>2c</sub>;

(8) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене Nhlh2, например, дефицит Nhlh2;

20 (9) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене прогормонконвертазы, например, дефицит прогормонконвертазы;

(10) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене CPE, например, дефицит CPE;

25 (11) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене SIM1, например, дефицит SIM1;

(12) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся гиперметилированным геном POMC, например, дефицит POMC;

30 (13) идентификацию или отбор субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене пути POMC-MC4R, например, дефицит пути POMC-MC4R; и/или

(14) идентификацию или отбор указанного субъекта как субъекта, у которого вероятно будет или вероятно не будет достигнут ответ на агонист.

35 В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в MAGEL2 и/или мутации в отцовском аллеле области 15q11-q13 хромосомы 15), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего синдром Прадера-Вилли (СПВ).

40 В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене POMC), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене POMC, например, дефицит POMC.

45 В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене PCSK1), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене PCSK1, например, дефицит PCSK1.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене рецептора лептина), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене рецептора лептина, например, дефицит рецептора лептина.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене лептина), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене лептина, например, дефицит лептина.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>, например, дефицит рецептора 5-HT<sub>2c</sub>.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене NhHL2), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене NhHL2, например, дефицит NhHL2.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене прогормонконвертазы), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене прогормонконвертазы, например, дефицит прогормонконвертазы.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене CPE), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене CPE, например, дефицит CPE.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене SIM1), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене SIM1, например, дефицит SIM1.

В вариантах реализации присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене, описанном в настоящем документе) выявляют у субъекта, и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене пути POMC-MC4R, например, дефицит пути POMC-MC4R.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие гиперметилирования в гене POMC, и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся гиперметилованным геном POMC, например, дефицит POMC.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации, или гиперметилирования, и, на основании этого определения, способ включает идентификацию указанного субъекта как субъекта,

у которого вероятно будет или вероятно не будет достигнут ответ на агонист.

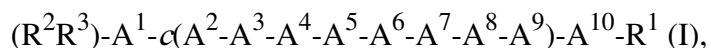
В вариантах реализации субъект представляет собой субъекта с СПВ или субъекта, идентифицированного как субъекта с СПВ или нарушением, характеризующимся одной или более мутаций в гене POMC, PCSK1, MAGEL2, рецептора лептина, лептина, рецептора 5-HT2c, Nhlh2, прогормонконвертазы, CPE, SIM1 или другого гена пути POMC-MC4R, например, дефицит пути POMC-MC4R.

В одном из аспектов в настоящем документе предложен способ лечения нарушения, выбранного из:

- (i) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене PCSK1;
  - (ii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене MAGEL2;
  - (iii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене рецептора лептина;
  - (iv) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене рецептора 5-HT2c;
  - (v) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене белка типа спираль-петля-спираль nescient 2 (Nhlh2) ;
  - (vi) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене карбоксипептидазы E (CPE);
  - (vii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене single-minded 1 (SIM1);
  - (viii) нарушения, характеризующегося гиперметилированием гена POMC (например, гиперметилированием в интроне POMC, например, в CpG-островке гена POMC, например, включающим метилированный цитозин, например, 5'метилцитозин);
  - (ix) нарушения, характеризующегося дефектом пути POMC-MC4R, отличным от:
    - (a) мутации POMC, например, гетерозиготной мутации POMC, характеризующейся присутствием одного функционального аллеля POMC и одного нефункционального аллеля POMC,
    - (b) мутации лептина, например, гетерозиготной мутации лептина, характеризующейся присутствием одного функционального аллеля лептина и одного нефункционального аллеля лептина,
    - (c) мутации рецептора меланокортина 4 (MC4R), или
    - (d) мутации прогормонконвертазы;
    - (x) нарушения, характеризующегося гомозиготной мутацией POMC (например, мутацией, ведущей к потере функции), например, характеризующегося нулевым генотипом по POMC;
    - (xi) нарушения, характеризующегося сложной гетерозиготной мутацией POMC (например, характеризующегося присутствием двух нефункциональных аллелей) например, характеризующегося нулевым генотипом по POMC;
    - (xii) нарушения, характеризующегося гомозиготной мутацией (например, мутацией, ведущей к потере функции), например, характеризующегося нулевым генотипом по лептину;
    - (xiii) нарушения, характеризующегося сложной гетерозиготной мутацией лептина (например, характеризующегося присутствием двух нефункциональных аллелей) например, характеризующегося нулевым генотипом по лептину,
- у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение агониста рецептора

меланокортина 4 (MC4R),

причем указанный агонист представляет собой агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, представляет собой



где:

$A^1$  представляет собой Acc,  $\text{HN}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})$ , L- или D-аминокислоту или удален;

$A^2$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp или Glu;

$A^3$  представляет собой Gly, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Aib, D-аминокислоту или удален;

$A^4$  представляет собой His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi или  $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)\text{Phe}$ ;

$A^5$  представляет собой D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D- $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)\text{Phe}$ , L-Phe или D-(Et)Tyr;

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

$A^7$  представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal или D-Bip;

$A^8$  представляет собой Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Aprn, Ahx, Aha,  $\text{HN}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(\text{O})$  или удален;

$A^9$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn или Lys;

$A^{10}$  представляет собой Acc,  $\text{HN}-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})$ , L- или D-аминокислоту или удален;

$R^1$  представляет собой OH или  $\text{NH}_2$ ;

каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо в каждом случае, когда встречается, выбран из группы, состоящей из H,  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ алкила,  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ гетероалкила,  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ ацила,  $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ алкенила,  $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ алкинила, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ алкила, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ ацила, замещенного  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ алкила, замещенного  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ гетероалкила, замещенного  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ ацила, замещенного  $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ алкенила, замещенного  $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ алкинил, замещенного арил $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ алкила и замещенного арил $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ ацила;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H,  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ алкил,  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ гетероалкил,  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ ацил,  $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ алкенил,  $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ алкинил, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ алкил, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ ацила, замещенный  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ алкил, замещенный  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ гетероалкил, замещенный  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ ацил, замещенный  $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ алкенил, замещенный  $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ алкинил, замещенный арил $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ алкил, замещенный арил $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ ацил,  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ алкилсульфонил или  $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ;

m независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

n независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5;

s независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

t независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

каждый из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^8$  независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H, F, Cl, Br, I,  $(C_{1-10})$ алкил, замещенный  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил, замещенный  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_{2-10})$ алкинил, замещенный  $(C_{2-10})$ алкинил, арил, замещенный арил, OH,  $NH_2$ ,  $NO_2$  или CN.

В вариантах реализации нарушение характеризуется гомозиготной мутацией РОМС (например, потерей мутации), например, характеризующегося нулевым генотипом по РОМС.

В вариантах реализации нарушение характеризуется сложной гетерозиготной мутацией РОМС (например, характеризующегося присутствием двух нефункциональных аллелей) например, характеризующегося нулевым генотипом по РОМС.

В вариантах реализации мутации представляют собой мутации, описанные в настоящем документе, например, p.Lys51Term g.A6851>T и p.Arg145ProfsX12 g.7134delG.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене PCSK1.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель PCSK1 и один нефункциональный аллель PCSK1.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля PCSK1, например, имеет нулевой генотип по PCSK1.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по PCSK1.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене MAGEL2.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель MAGEL2 и один нефункциональный аллель MAGEL2.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля MAGEL2, например, имеет нулевой генотип по MAGEL2.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по MAGEL2.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене рецептора лептина.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель рецептора лептина и один нефункциональный аллель рецептора лептина.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля рецептора лептина, например, имеет нулевой генотип по рецептору лептина.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по рецептору лептина.

В вариантах реализации нарушение характеризуется гомозиготной мутацией



(например, потерей мутации), например, характеризующегося нулевым генотипом по лептину.

В вариантах реализации нарушение характеризуется сложной гетерозиготной мутацией лептина (например, характеризующегося присутствием двух нефункциональных аллелей) например, характеризующегося нулевым генотипом по лептину.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель рецептора 5-HT<sub>2c</sub> и один нефункциональный аллель рецептора 5-HT<sub>2c</sub>.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля рецептора 5-HT<sub>2c</sub>, например, имеет нулевой генотип по рецептору 5-HT<sub>2c</sub>.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по рецептору 5-HT<sub>2c</sub>.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене белка типа спираль-петля-спираль *nescient 2* (NhHL2).

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель NhHL2 и один нефункциональный аллель рецептора NhHL2.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля NhHL2, например, имеет нулевой генотип по NhHL2.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по NhHL2.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене карбоксипептидазы E (CPE).

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель CPE и один нефункциональный аллель CPE.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два нефункциональных аллеля CPE, например, имеет нулевой генотип по CPE.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по CPE.

В вариантах реализации нарушение характеризуется одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене *single-minded 1* (SIM1).

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гетерозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет один функциональный аллель SIM1 и один нефункциональный аллель SIM1.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся носителем сложной гетерозиготной мутации (мутаций), например, имеет два

нефункциональных аллеля SIM1, например, имеет нулевой генотип по SIM1.

В вариантах реализации субъект является или идентифицирован как являющийся гомозиготным носителем мутации (мутаций), например, имеет нулевой генотип по SIM1.

В вариантах реализации нарушение характеризуется гиперметилованным геном POMC (например, гиперметилированием в интроне POMC, например, в CpG-островке гена POMC, например, включающим метилированный цитозин, например, 5'метилцитозин).

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий гиперметилованный островок CpG в гене POMC, например, на границе интрон 2 - экзон 3 гена POMC.

В вариантах реализации нарушение характеризуется дефектом пути POMC-MC4R, отличным от мутации POMC, например, гетерозиготной мутации POMC, характеризующейся присутствием одного функционального аллеля POMC и одного нефункционального аллеля POMC.

В вариантах реализации нарушение характеризуется дефектом пути POMC-MC4R, отличным от мутации лептина, например, гетерозиготной мутации лептина, характеризующейся присутствием одного функционального аллеля лептина и одного нефункционального аллеля лептина.

В вариантах реализации нарушение характеризуется дефектом пути POMC-MC4R, отличным от мутации MC4R, например, гетерозиготной мутации рецептора меланокортина 4 (MC4R), характеризующейся присутствием одного функционального аллеля MC4R и одного нефункционального аллеля MC4R.

В вариантах реализации нарушение характеризуется дефектом пути POMC-MC4R, отличным от мутации прогормонконвертазы.

В вариантах реализации указанный способ включает введение агониста в единице дозировки, подходящей для введения путем инъекции, например, подкожной инъекции, субъекту.

В вариантах реализации указанная единица дозировки содержит приблизительно 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 или 2 мг агониста.

В вариантах реализации указанная единица дозировки находится в устройстве для доставки, например, шприце (например, предзаполненном шприце), имплантируемом устройстве, безыгольном устройстве для гиподермических инъекций, инфузионной помпе (например, имплантируемой инфузионной помпе) или системе осмотической доставки.

В вариантах реализации агонист вводят подкожно, например, путем подкожной инъекции.

В вариантах реализации агонист вводят ежедневно в течение по меньшей мере 3 недель, например, по меньшей мере 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 или 40 недель, или больше, или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12 месяцев или больше, или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 года или больше.

В вариантах реализации субъект страдает ожирением, например, тяжелым ожирением.

В вариантах реализации субъект страдает ожирением с ранним началом.

В вариантах реализации субъект страдает гиперфагией.

В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше 25 кг/м<sup>2</sup> (например, ≥25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 кг/м<sup>2</sup> или больше) до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают

агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше 35 кг/м<sup>2</sup> (например, ≥36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 кг/м<sup>2</sup> или больше) до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше 40 кг/м<sup>2</sup> (например, ≥41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 кг/м<sup>2</sup> или больше) до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше 45 кг/м<sup>2</sup> (например, ≥46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 кг/м<sup>2</sup> или больше) до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации субъект имеет ИМТ выше 85-95го перцентилия до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации у субъекта уже была одна или больше неудачных терапий, например, упражнений, диет или поведенческих терапий, до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации масса тела субъекта после введения агониста ниже, чем до введения агониста.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению массы субъекта по сравнению с массой субъекта до лечения, равному приблизительно от 1 кг до 3 кг после 1 недели лечения, или приблизительно от 1 кг до 6 кг после 2 недель лечения, или приблизительно от 2 кг до 12 кг после 4 недель лечения, или приблизительно от 4 кг до 24 кг после 8 недель лечения, или приблизительно от 8 кг до 48 кг после 16 недель лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к потере массы у субъекта со скоростью приблизительно 1-2 кг/неделю, например, приблизительно 2 кг/неделю, например, в течение 1-2 недель лечения или больше, 2-4 недель лечения или больше, 4-8 недель лечения или больше, 8-16 недель лечения или больше, 16-32 недель или больше, или 32-64 недель или больше.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению уровня голода (например, более низкой оценке по ликертовской шкале голода, например, снижению оценки на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пунктов) у субъекта по сравнению с уровнем голода у субъекта до лечения, например, приводит к устранению голода (например, оценке, равной 0, по ликертовской шкале голода) у субъекта, например, после 1-2 недель лечения или больше, 2-4 недель лечения или больше, 4-8 недель лечения или больше, или 8-16 недель лечения или больше.

В вариантах реализации введение агониста не приводит к детектируемому/ значительному снижению энергозатрат основного обмена (REE) у субъекта, например, на протяжении 24 ч, одной недели или 30 дней, или больше, например, по сравнению с контрольным значением REE (например, с REE у указанного субъекта до лечения или заранее определенным REE, например, у субъектов с близким ИМТ до лечения, например, при выражении в форме REE на кг безжировой массы тела).

В вариантах реализации введение агониста приводит к повышению энергозатрат основного обмена (REE) у субъекта, например, на протяжении 24 ч, одной недели или

30 дней, или больше например, по сравнению с контрольным значением REE (например, с REE у указанного субъекта до лечения или по сравнению с заранее определенным REE, например, у субъектов с близким ИМТ до лечения, при выражении в форме REE на кг безжировой массы тела, например, после достижения близкого уровня потери массы за счет голодания).

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению потребления пищи субъектом по сравнению с контролем (например, потреблением пищи субъектом до лечения), при этом, например, потребление пищи представляет собой потребление пищи в течение дня или потребление пищи в течение периода продолжительностью 24 ч или одной недели.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению потребления пищи на по меньшей мере 100 килокалорий, например, по меньшей мере 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 1000 килокалорий или больше, по сравнению с контролем (например, потреблением пищи субъектом до лечения или заранее определенным уровнем потребления пищи), при этом, например, потребление пищи представляет собой потребление пищи в течение дня или потребление пищи на протяжении 24 ч или одной недели.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению потребления пищи на по меньшей мере 5 ккал/кг/день, например, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90, или больше ккал/кг/день. В вариантах реализации указанное снижение потребления пищи представляет собой снижение относительно исходного уровня потребления пищи. В вариантах реализации указанное снижение потребления пищи составляет по меньшей мере 100 ккал/кг/день, например, для субъекта педиатрической категории в возрасте примерно 1 год. В вариантах реализации указанное снижение потребления пищи составляет по меньшей мере 40 ккал/кг/день, например, для субъекта педиатрической категории, например, позднего юношеского возраста.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению окружности талии субъекта по сравнению с контролем (например, окружностью талии указанного субъекта до лечения), по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению окружности талии на по меньшей мере 2 см (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 см или больше) у субъекта по сравнению с контролем (например, окружностью талии указанного субъекта до лечения), по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста не приводит к детектируемому повышению кровяного давления (например, диастолического и/или систолического кровяного давления) субъекта по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению кровяного давления (например, диастолического и/или систолического кровяного давления) субъекта по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению систолического кровяного у субъекта на по меньшей мере 3 мм рт. ст. (например, по меньшей мере 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 мм рт. ст. или больше) по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации введение агониста приводит к снижению диастолического кровяного давления субъекта на по меньшей мере 4 мм рт. ст. (например, по меньшей мере 4, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 мм рт. ст. или больше) по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее, например, человека.

В вариантах реализации агонист представляет собой Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140).

В вариантах реализации способ включает получение информации о генотипе субъекта, например, получение информации о генотипе, например, мутации в:

гене POMC;

гене PCSK1;

гене MAGEL2;

гене рецептора лептина;

гене лептина;

гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>;

в гене белка типа спираль-петля-спираль nescient 2 (NhHL2) ;

гене карбоксипептидазы E (CPE); или

гене single-minded 1 (SIM1).

В вариантах реализации агонист вводят в ответ на выявление определенной последовательности, например, мутации, в гене, описанном в настоящем документе.

В вариантах реализации способ включает получение информации о статусе метилирования гена POMC (например, гиперметилирования в интроне POMC, например, в CpG-островке гена POMC, например, включающего метилированный цитозин, например, 5'метилцитозин).

В вариантах реализации агонист вводят в ответ на выявление гиперметилирования

В вариантах реализации информацию получают напрямую, например, из образца (например, образца крови, сыворотки, мочи или ткани (например, биоптата)), взятого у субъекта.

В вариантах реализации указанную определенную последовательность, например, мутацию, выявляют в нуклеиновой кислоте методом, выбранным из одного или более из: анализа, основанного на гибридизации нуклеиновых кислот, анализа на основе амплификации, ПЦР-ПДРФ анализа, ПЦР в реальном времени, секвенирования, скринингового анализа, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), спектрального кариотипирования многоцветной флуоресцентной гибридизации *in situ* (MFISH), сравнительной геномной гибридизации, гибридизации *in situ*, ПЦР с сиквенспецифическими праймерами (SSP), ВЭЖХ или масс-спектрометрического генотипирования.

В вариантах реализации у субъекта выявляют указанную определенную последовательность, например, мутацию.

В вариантах реализации указанную определенную последовательность, например, мутацию, выявляют в молекуле нуклеиновой кислоты или полипептиде в образце, взятом у субъекта.

В вариантах реализации статус метилирования, например, гиперметилирование, например, метилированный цитозин, выявляют методом, выбранным из одного или более из: масс-спектрометрии, специфичной к метилированию ПЦР, секвенирования обработанной бисульфитом ДНК, обогащения небольшого фрагмента HpaII методом

лигазной ПЦР, метода иммунопреципитации хроматина на чипе (ChIP-on-chip), сканирование генома по маркерам рестрикции, иммунопреципитации метилированной ДНК, метода с применением молекул, светящихся при расщеплении (molecular break lights) не активность ДНК-метилтрансферазы, метил-чувствительного Саузерн-блоттинга, или анализа плавления с высоким разрешением.

В вариантах реализации у субъекта выявляют гиперметилирование, например, метилированный цитозин.

В вариантах реализации гиперметилирование, например, метилированный цитозин, выявляют в молекуле нуклеиновой кислоты в образце, взятом у субъекта.

В вариантах реализации образец содержит клетки из крови, сыворотки, мочи или ткани (например, биоптата) от субъекта.

В вариантах реализации информацию получают от другой стороны, при этом, например, указанная другая сторона представляет собой субъекта, лицо, осуществляющее уход, врача, эндокринолога, больницу, клинику, стороннего плательщика, страховую компанию или правительственное учреждение.

В вариантах реализации выявление определенной последовательности является результатом сотрудничества с другой стороной.

В вариантах реализации выявление гиперметилирования является результатом сотрудничества с другой стороной.

В вариантах реализации способ включает:

в зависимости от определения присутствия или отсутствия (а) определенной последовательности, например, мутации, и/или (b) гиперметилирования у субъекта, одно или более из:

(1) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене PCSK1, например, дефицит PCSK1;

(2) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене MAGEL2, например, дефицит MAGEL2;

(3) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене рецептора лептина, например, дефицит рецептора лептина;

(4) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>, например, дефицит рецептора 5-HT<sub>2c</sub>;

(5) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене Nhlh2, например, дефицит Nhlh2;

(6) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене CPE, например, дефицит CPE;

(7) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене SIM1, например, дефицит SIM1;

(8) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся гиперметилированным геном POMC, например, дефицит POMC;

(9) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене пути POMC-MC4R, например, дефицит пути POMC-MC4R;

(10) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся дефектом пути POMC-MC4R, отличным от мутации POMC;

(11) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся дефектом пути POMC-MC4R, отличным от мутации лептина;

(12) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся дефектом пути POMC-MC4R, отличным от мутации MC4R;

(13) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся дефектом пути POMC-MC4R, отличным от мутации прогормонконвертазы;

(14) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся гомозиготной мутацией POMC;

(15) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся сложной гетерозиготной мутацией POMC;

(16) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся гомозиготной мутацией лептина;

(17) идентификации или отбора субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся сложной гетерозиготной мутацией лептина; и/или

(18) идентификации или отбора указанного субъекта как субъекта, у которого вероятно будет или вероятно не будет достигнут ответ на агонист.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в MAGEL2), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего синдром Прадера-Вилли (СПВ).

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене PCSK1), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене PCSK1, например, дефицит PCSK1.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене рецептора лептина), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене рецептора лептина, например, дефицит рецептора лептина.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>, например, дефицит рецептора 5-HT<sub>2c</sub>.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене NhHL2), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене NhHL2, например, дефицит NhHL2.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене CRE), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене CRE, например, дефицит CRE.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене SIM1), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене SIM1,

например, дефицит SIM1.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, мутации в гене, описанном в настоящем документе), и, на основании этого определения, способ включает  
5 идентификацию субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене пути РОМС-МС4R, например, дефицит пути РОМС-МС4R.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие гиперметилирования в гене РОМС, и, на основании этого определения, способ включает идентификацию  
10 субъекта как имеющего нарушение, характеризующееся гиперметилированным геном РОМС, например, дефицит РОМС.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, гомозиготной мутации РОМС), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как  
15 имеющего нарушение, характеризующееся гомозиготной мутацией РОМС, например, дефицит РОМС.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, сложной гетерозиготной мутации РОМС), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта  
20 как имеющего нарушение, характеризующееся сложной гетерозиготной мутацией РОМС, например, дефицит РОМС.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, гомозиготной мутации лептина), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта как  
25 имеющего нарушение, характеризующееся гомозиготной мутацией лептина, например, дефицит лептина.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации (например, сложной гетерозиготной мутации лептина), и, на основании этого определения, способ включает идентификацию субъекта  
30 как имеющего нарушение, характеризующееся сложной гетерозиготной мутацией лептина, например, дефицит лептина.

В вариантах реализации у субъекта выявляют присутствие определенной последовательности, например, мутации, или гиперметилирования, и, на основании этого определения, способ включает идентификацию указанного субъекта как субъекта,  
35 у которого вероятно будет или вероятно не будет достигнут ответ на агонист.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий нарушение, характеризующееся одной или большим числом мутаций в гене PCSK1, MAGEL2, рецептора лептина, рецептора 5-HT<sub>2c</sub>, NhHL2, прогормонконвертазы, CPE, SIM1 или  
40 другого гена пути РОМС-МС4R, например, дефицит пути РОМС-МС4R.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий нарушение, характеризующееся гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией в одном или более из гена РОМС и гена лептина, например, дефицит РОМС или дефицит лептина.

В одном из аспектов предложена единица дозировки агониста, описанного в настоящем документе, причем указанная единица дозировки содержит 0.1, 0.2, 0.3, 0.4,  
45 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 или 2 мг агониста.

В вариантах реализации указанная единица дозировки содержит 0.5 мг агониста.

В вариантах реализации указанная единица дозировки содержит 1.0 мг агониста.

В вариантах реализации указанная единица дозировки содержит 1.5 мг агониста.



В вариантах реализации указанная единица дозировки подходит для инъекции, например, подкожной инъекции.

В вариантах реализации указанная единица дозировки находится в устройстве для доставки, подходящем для инъекции, например, подкожной инъекции.

5 В вариантах реализации указанная единица дозировки находится в шприце или устройстве типа ручки, подходящем для инъекции, например, подкожной инъекции.

В вариантах реализации агонист представляет собой Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140).

10 В одном из аспектов предложен способ оценки субъекта, включающий:  
получение информации, которая идентифицирует субъекта как имеющего или не имеющего определенную последовательность, например, мутацию, в области 15q11-q13 хромосомы 15 или в гене MAGEL2,

причем идентификация субъекта как имеющего указанную мутацию, указывает, что у пациента с большей вероятностью улучшатся симптомы после лечения агонистом MC4R (например, агонистом, MC4R описанным в настоящем документе), а идентификация пациента как не имеющего мутацию в области 15q11-q13 хромосомы 15 или в гене MAGEL2, указывает на то, что у этого вероятность улучшения симптомов после лечения агонистом MC4R, например, агонистом MC4R, описанным в настоящем документе, меньше.

20 В другом аспекте предложен способ оценки субъекта, включающий:  
получение информации, которая идентифицирует субъекта как имеющего или не имеющего определенную последовательность, например, мутацию, в одном или более из:

- 25 гена POMC;
- гена PCSK1;
- гена MAGEL2;
- гена рецептора лептина;
- гена лептина;
- гена рецептора 5-HT<sub>2c</sub>;
- 30 гена белка типа спираль-петля-спираль nescient 2 (NhHL2);
- гена карбоксипептидазы E (CPE); или
- гена single-minded 1 (SIM1);

причем идентификация субъекта как имеющего указанную определенную последовательность, например, мутацию, указывает на то, что у пациента с большей вероятностью улучшатся симптомы после лечения агонистом MC4R (например, агонистом MC4R, описанным в настоящем документе), а идентификация субъекта как не имеющего указанной определенной последовательности, например, мутации, указывает на то, что у этого вероятность улучшения симптомов после лечения агонистом MC4R, например, агонистом MC4R, описанным в настоящем документе, меньше.

40 В соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе, улучшаемые симптомы включают одно или более из:

- (a) снижения массы тела;
- (b) снижение окружности талии;
- (c) снижение уровня голода;
- 45 (d) снижение потребления пищи; и/или
- (e) отсутствие снижения или повышение энергозатрат основного обмена.

В вариантах реализации указанная мутация представляет собой мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации указанная мутация представляет собой гомозиготную мутацию, например, гомозиготную мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации указанная мутация представляет собой гетерозиготную мутацию.

5 В вариантах реализации гетерозиготная мутация представляет собой сложную гетерозиготную мутацию (например, характеризующуюся присутствием двух нефункциональных аллелей).

В вариантах реализации гетерозиготная мутация характеризуется присутствием одного функционального и одного нефункционального аллеля.

10 В вариантах реализации способ дополнительно включает представление отчета другой стороне, при этом, например, указанная другая сторона представляет собой субъекта, лицо, осуществляющее уход, врача, онколога, больницу, клинику, стороннего плательщика, страховую компанию или правительственное учреждение.

15 В вариантах реализации указанный отчет имеет электронную форму, web-форму или бумажную форму.

В вариантах реализации в отчете указано присутствие или отсутствие мутации у субъекта, необязательно включает идентификатор субъекта, от которого получена информация.

В вариантах реализации отчет содержит:

20 информацию о генотипе (например, присутствии или отсутствии определенной последовательности, например, мутации) субъекта;

информацию о прогнозе или предлагаемые варианты лечения, например, агонисты MC4R;

25 информацию о вероятной эффективности какого-либо варианта лечения, например, агониста MC4R, приемлемости какого-либо варианта лечения и рекомендуемости применения этого варианта лечения для субъекта; и/или

информацию о, или рекомендации по применению указанного варианта лечения (например, MC4R агониста).

30 В вариантах реализации агонист представляет собой Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140).

В одном из аспектов предложен способ отбора субъекта, имеющего синдром Прадера-Вилли (СПВ), включающий:

получение информации о генотипе субъекта, например, получение информации о генотипе отцовского аллеля области 15q11-q13 хромосомы 15 или гена MAGEL2;

35 причем указанный этап получения включает определение присутствия или отсутствия определенной последовательности, например, мутации в отцовском аллеле области 15q11-q13 хромосомы 15 или в гене MAGEL2; и

при этом присутствие указанной определенной последовательности, например, указывает на то, что пациент имеет СПВ (идентификация).

40 В одном из аспектов предложен способ отбора субъекта с дефицитом пути POMC-MC4R, включающий:

(i) получение информации о генотипе субъекта, например, получение информации о генотипе, например, мутации в:

гене POMC;

45 гене PCSK1;

гене MAGEL2;

гене рецептора лептина;

гене лептина;

гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>;  
 в гене белка типа спираль-петля-спираль nescient 2 (NhHL2);  
 гене карбоксипептидазы E (CPE); или  
 гене single-minded 1 (SIM1);

5 при этом присутствие указанной определенной последовательности, например, указывает на то, что пациент имеет дефицит пути POMC-МС4R (идентификация); или  
 (ii) получение информации о статусе метилирования гена POMC (например, гиперметилировании в интроне POMC, например, в CpG-островке гена POMC, например, включающем метилированный цитозин, например, 5'метилцитозин).

10 При этом присутствие гиперметилирования в интроне POMC указывает на то, что субъект имеет дефицит пути POMC-МС4R.

В соответствии с любым способом, описанным в настоящем документе, в вариантах реализации, способ дополнительно включает субъекту введение агониста рецептора меланокортина 4 (МС4R), например, агониста, описанного в настоящем документе,  
 15 например, сетмеланотида.

В вариантах реализации указанная мутация представляет собой мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации указанная мутация представляет собой гомозиготную мутацию, например, гомозиготную мутацию, ведущую к потере функции.

20 В вариантах реализации указанная мутация представляет собой гетерозиготную мутацию.

В вариантах реализации указанная гетерозиготная мутация представляет собой сложную гетерозиготную мутацию (например, характеризующуюся присутствием двух различных нефункциональных аллелей).

25 В вариантах реализации гетерозиготная мутация характеризуется присутствием одного функционального одного нефункционального аллеля. В вариантах реализации агонист представляет собой Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140).

30 Также в настоящем документе предложено применение агониста МС4R, например, агониста МС4R, описанного в настоящем документе, в лечении или в изготовлении лекарственного средства для лечения синдрома Прадера-Вилли (СПВ), причем агонист МС4R вводят в дневной дозировке приблизительно 0.1 мг (например, 0.1 мг +/- 5%) до приблизительно 10 мг (например, 10 мг +/- 5%).

35 Также в настоящем документе предложено применение агониста МС4R, например, агониста МС4R, описанного в настоящем документе, в лечении или в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения, выбранного из:

(i) синдрома Прадера-Вилли (СПВ);

(ii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене POMC;

40 (iii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене PCSK1;

(iv) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене MAGEL2;

45 (v) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене рецептора лептина;

(vi) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене лептина;

(vii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например,

мутаций, ведущих к потере функции) в гене рецептора 5-HT<sub>2c</sub>;

(viii) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене белка типа спираль-петля-спираль nescient 2 (NhHL2);

5 (ix) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене прогормонконвертазы;

(x) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене карбоксипептидазы E (CPE);

10 (xi) нарушения, характеризующегося одной или большим числом мутаций (например, мутаций, ведущих к потере функции) в гене single-minded 1 (SIM1);

(xii) нарушения, характеризующегося гиперметилированием гена POMC (например, гиперметилированием в интроне POMC, например, в CpG-островке гена POMC, например, содержащим один или более метилированных цитозинов, например, 5'-метилцитозин); или

15 (xiii) нарушения, характеризующегося дефектом пути POMC-MC4R, отличным от:

(a) гетерозиготной мутации POMC, характеризующейся присутствием одного функционального аллеля POMC и одного нефункционального аллеля POMC,

(b) гетерозиготной мутации лептина, характеризующейся присутствием одного функционального аллеля лептина и одного нефункционального аллеля лептина,

20 (c) мутации рецептора меланокортина (MC4R) (например, мутация, ведущая к потере функции), или

(d) мутации прогормонконвертазы (например, мутация, ведущая к потере функции).

При этом необязательно указанный агонист вводят в дневной дозировке приблизительно 0.1 мг (например, 0.1 мг +/- 5%) до приблизительно 10 мг (например,

25 10 мг +/- 5%).

Дополнительные варианты реализации в соответствии с любым способом, описанным в настоящем документе, включают следующие.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой соединение Формулы I, где:

30 A<sup>1</sup> представляет собой A<sup>6c</sup>, Arg, D-Arg, Cha, D-Cha, hCha, Chg, D-Chg, Gaba, Ile, Leu, hLeu, Met, β-hMet, 2-Nal, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro, Val или удален;

A<sup>2</sup> представляет собой Asp, Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Glu, Pen, или D-Pen;

35 A<sup>3</sup> представляет собой D-Abu, Aib, Ala, β-Ala, D-Ala, D-Cha, Gaba, D-Glu, Gly, D-Ile, D-Leu, D-Ile, D-Val или удален;

A<sup>4</sup> представляет собой His или 3-Pal;

A<sup>5</sup> представляет собой D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Trp или D-(Et)Tyr;

A<sup>6</sup> представляет собой Arg или hArg;

40 A<sup>7</sup> представляет собой Val, Bip, 1-Nal, 2-Nal, Trp, D-Trp;

A<sup>8</sup> представляет собой A<sup>6c</sup>, D-Ala, Aha, Ahx, Ala, β-Ala, Arn, Gaba, Gly или удален;

A<sup>9</sup> представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Lys, Pen, или D-Pen;

45 A<sup>10</sup> представляет собой Thr или удален,

причем по меньшей мере один из A<sup>3</sup> или A<sup>8</sup> удален, но не оба, или фармацевтически приемлемую соль такого соединения.

В вариантах реализации агонист MC4R не является адренкортикотропным гормоном (АКТГ).

В вариантах реализации агонист MC4R не является меланотаном-II (MT-II) (Ac-Nle-цикло[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>) (SEQ ID NO: 562).

В вариантах реализации агонист MC4R содержит 8 аминокислот или больше.

5 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140) или его фармацевтически приемлемую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой гидантоин(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 500) или его фармацевтически приемлемую соль.

10 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой трипептид D-Phe-Arg-Trp (SEQ ID NO: 560) или его фармацевтическую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой пептид, который включает D-Phe-Arg-Trp (SEQ ID NO: 560), или его фармацевтическую соль.

15 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой пептид, который включает ацетилированный трипептид Ac-D-Phe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 561), или его фармацевтическую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой с[гидантоин(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 496) или его фармацевтически приемлемую соль.

20 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой гидантоин(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 501) или его фармацевтически приемлемую соль.

25 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой гидантоин(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> SEQ ID NO: 506) или его фармацевтически приемлемую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой гидантоин(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 507) или его фармацевтически приемлемую соль.

30 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой гидантоин(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 515) или его фармацевтически приемлемую соль.

35 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой гидантоин(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 535) или его фармацевтически приемлемую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой гидантоин(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 531) или его фармацевтически приемлемую соль.

40 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 468) или его фармацевтически приемлемую соль.

45 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 470) или его фармацевтически приемлемую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 471) или его фармацевтически приемлемую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-β-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 472) или его фармацевтически приемлемую соль.

5 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 473) или его фармацевтически приемлемую соль.

10 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой с[гидантоин(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 492) или его фармацевтически приемлемую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой с[гидантоин(C(O)-(Asp-Aбс))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 489) или его фармацевтически приемлемую соль.

15 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 139) или его фармацевтически приемлемую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 36) или его фармацевтически приемлемую соль.

20 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 81) или его фармацевтически приемлемую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 83) или его фармацевтически приемлемую соль.

25 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 84) или его фармацевтически приемлемую соль.

30 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 82) или его фармацевтически приемлемую соль.

В вариантах реализации агонист MC4R любой агонист MC4R, описанный в документе US 2014/0329743 A1, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

35 В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой любой агонист MC4R, описанный в публикации WO2014/144260 A1, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Если не указано иное, все технические и научные термины имеют значение, обычно придаваемое им средним специалистом в области, к которой принадлежит это изобретение. Хотя при осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, аналогичные или эквивалентные способами и 40 материалам, описанным в настоящем документе, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие источники, упомянутые в настоящем документе, полностью включены в него посредством ссылки. Кроме того, материалы, способы и примеры, носят исключительно иллюстративный характер и не предусмотрено, что они могут рассматриваться как ограничение. 45 Заголовки, подзаголовки и элементы, обозначенные цифрами или буквами, например, (a), (b), (i) и т.д., предназначены исключительно для облегчения процесса чтения. Применение заголовков или элементов, обозначенных цифрами или буквами, в этом документе не означает, что этапы или элементы должны реализовываться в алфавитном

порядке, или что этапы или элементы обязательно отличаются друг от друга. Другие признаки, задачи, и преимущества изобретения станут понятны из описания и чертежей, а также из формулы изобретения.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

5 Приведенное ниже подробное описание предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения можно лучше понять, читая его совместно с прилагающимися чертежами. Для целей иллюстрации изобретения, на чертежах показаны  
10 предпочтительные на настоящий момент варианты реализации. Однако следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретной компоновкой и устройствами, применяемыми в этих вариантах реализации, как показано на чертежах.

ФИГ. 1А и ФИГ. 1В представляют собой графики, на которых показано влияние на подавление суммарного потребления пищи после лечения сетмеланотидом (RM-493 в дозе 0.1 мг/кг (mpk)) в сравнении с нейтральной основой у мышей имеет нулевой генотип по *Magel2* (*Magel2*) и мышей дикого типа (WT). ФИГ. 1А представляет собой  
15 увеличенный вариант вкладки на ФИГ. 1В и показывает суммарное потребление пищи в течение  $t$  3 ч после введения препарата. На ФИГ. 1В показано суммарное потребление пищи в течение ночи.

ФИГ. 2 представляет собой набор графиков, показывающих изменение массы тела у людей дикого типа после 2 или 4 недель лечения сетмеланотидом.

20 ФИГУРЫ 3А-Д показывают потребление пищи во времени у мышей дикого типа или с генотипом *db/db* (*db*-диабет), которым вводили нейтральный носитель или сетмеланотид.

ФИГУРЫ 3А и 3Д представляют собой набор графиков, на которых показано потребление пищи как функция от времени у мышей дикого типа или с генотипом *db/db* (*db*-диабет) при различных концентрациях сетмеланотида.  
25

ФИГУРЫ 3Е и 3F представляют собой графики, обобщающие влияние на потребление пищи во времени у мышей дикого типа (ФИГ. 3Е) или мышей с генотипом *db/db* (ФИГ. 3F), которым вводили нейтральный носитель или 0.0554 mpk, 0.137 mpk, 0.344 mpk или 1.37 mpk сетмеланотида.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее раскрытие по меньшей мере частично основано на обнаружении того, что нацеленное воздействие на дефекты в пути POMC-MC4R, например, нацеленное воздействие на дефекты выше MC4R, с применением агониста MC4R в качестве заместительной терапии приводит к значительной потере массы, снижению голода и/  
35 или обеспечению повышения энергозатрат у субъектов с ожирением. Настоящее раскрытие также частично основано на обнаружении того, что ответ (например, заключающийся в снижении массы тела и/или голода и/или повышении энергозатрат) у субъектов с ожирением, имеющих дефект (например, генетический дефект) в одном или более генах выше MC4R в пути POMC-MC4R, на агонист вероятно будет значительно  
40 выше, чем у субъектов с ожирением без такого дефекта. Например, как описано в настоящем документе, субъекты с нефункциональным геном *Magel2* (например, с ожирением при нулевом генотипе по *Magel2*) могут значительно лучше отвечать (например, снижением потребления пищи) на воздействие агонистом MC4R, чем субъекты с ожирением, у которых нет такого генетического нарушения (например,  
45 ожирение с генотипом дикого типа).

Также, как описано в настоящем документе, субъекты с нефункциональным геном POMC (например, с ожирением при нулевом генотипе по POMC) демонстрировали значительно более сильный ответ (например, заключающийся в снижении массы тела

и/или голода и/или повышении энергозатрат) на агонист MC4R, чем субъекты с ожирением без такого генетического нарушения (например, с ожирением при генотипе дикого типа по POMC). В частности, агонист MC4R обеспечивал потерю массы, составляющую приблизительно 2-2.5 кг в неделю на протяжении 26 недель лечения (общая потеря массы составляла примерно 36 кг после 26 недель, что соответствует приблизительно 23% исходной массы тела). Такая потеря массы у субъекта с дефицитом POMC более чем в 2 раза выше результатов, наблюдаемых у пациентов с ожирением дикого типа (т.е. при нормальном генотипе) (у которых наблюдается потеря массы после лечения агонистом MC4R, соответствующая приблизительно 0.6-0.9 кг в неделю в течение 2-4 недель). Кроме того, более выраженная потеря массы у субъектов с дефицитом POMC сохранялась в течение более длительного периода времени без видимого снижения чувствительности.

Существенные потеря массы и продолжительность потери массы, наблюдаемые у пациентов с дефицитом POMC, не только значительно выше наблюдаемой у пациентов с ожирением при генотипе дикого типа, получающих лечение агонистом MC4R, но также значительно выше наблюдаемого у субъектов с ожирением, получающих лечение присутствующими в настоящее время на рынке терапевтическими средствами. В клинических исследованиях доступные на рынке терапевтические средства, такие как Belviq® (таблетки лоркасерина HCl), Qsymia® (ксимия) (капсулы фентермина и топирамата с увеличенным периодом высвобождения), Contrave® (контрав: таблетки налтрексон HCl+бупропион HCl с увеличенным периодом высвобождения) и Saxenda® (саксенда: инъекционный лираглутид) в прописываемых дозах после одного года лечения давали потерю массы у субъектов с ожирением, скорректированную по плацебо, меньше 5кг. Гиперчувствительность субъектов с дефицитом пути POMC-MC4R (например, субъектов с дефицитом POMC) к агонисту MC4R, например, агонисту MC4R, описанному в настоящем документе, является неожиданной, поскольку считается, что продолжительная потеря массы у пациентов с ожирением имеет предел около 5%, поскольку субъекты по-видимому теряют чувствительность и приспосабливаются к эффектам терапии, как считается, за счет физиологических и компенсаторных изменений, которые включают снижение энергозатрат по мере потери массы субъектом. Неожиданно, этот предел для продолжительной потери массы не наблюдался в случае субъектов с дефицитом POMC, у которых потеря массы значительно превышала 5% даже после 13-26 недель лечения.

Без ограничения какой-либо теорией, агонист MC4R, такой как сетмеланотид, может заменять отсутствующий этап сигнализации MC4R у субъектов, имеющих генетический дефект в пути POMC-MC4R (например, генетические нарушения, такие как СПВ и ожирение при нулевом генотипе по POMC-). Соответственно, считается, что агонист MC4R, такой как сетмеланотид, может обеспечивать даже большую эффективность у таких популяций пациентов, чем у популяций с обычным ожирением (например, при генотипе дикого типа). Соответственно, способы и композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают оптимизированный подход к восстановлению функции пути MC4R у субъектов с генетическими нарушениями (например, генетическими дефектами в одном или более генах пути POMC-MC4R), такими как СПВ, нулевой генотип по POMC и ожирение при нулевом генотипе по PCSK, обеспечивая снижение гиперфагии и ожирения, наблюдаемых у этих субъектов. В настоящем документе предложены способы лечения субъекта, имеющего генетический дефект в одном или более генах пути POMC-MC4R, а также способы идентификации/отбора субъектов, которые имеют такие дефекты, и/или субъектов, которые вероятно будут отвечать на агонист MC4R



(например, с большей вероятностью будут отвечать на агонист MC4R, чем субъекты с ожирением дикого типа).

#### Определения

В настоящем документе «примерно» и «приблизительно» обычно обозначает среднюю приемлемую степень ошибки для измеряемого количества с учетом природы или точности измерений. Примеры степеней ошибок лежат в пределах 20 процентов (%), обычно, в пределах 10%, и чаще в пределах 5% от приведенного значения или диапазона значений.

В настоящем тексте термины «получать» или «получение» относятся к обеспечению доступа к физическому объекту или значению *например*, численному значению или информации (например, информация о последовательности или статусе мутаций в ней) о генотипе, или нуклеиновой кислоте, или полипептиде, путем «прямого получения» или «непрямого получения» указанного физического объекта, значения или информации. «Прямое получение» обозначает осуществление некоторого физического процесса (*например*, осуществление физического или синтетического способа) с получением физического объекта, значения или информации. «Непрямое получение» относится к получению физического объекта, значения или информации от другой стороны или из другого источника (*например*, от сторонней лаборатории, которая осуществляет прямое получение указанного физического объекта, значения или информации). Прямое получение физического объекта включает осуществление процесса, который включает физическое изменение в физическом веществе, *например*, исходном материале. Примеры изменений включают получение физического объекта из двух или более исходных материалов, разделение или фрагментирование вещества, отделение или очистку вещества, объединение двух или более отдельных объектов в смесь, осуществление химической реакции, которая включает разрушение или образование ковалентной или нековалентной связи. Прямое получение значения или информации включает осуществление процесса, который включает физическое изменение в образце или другом веществе. Примеры включают осуществление аналитического процесса, который включает физическое изменение в веществе, *например*, образце, анализе или реагенте (иногда называемого в настоящем документе «физическим анализом»), осуществление аналитического метода, *например*, метода, который включает одно или более из следующего: отделение или очистка вещества, *например*, анализа или его фрагмента или другого производного, от другого вещества; объединение анализа, или его фрагмента или другого производного, с другим веществом, *например*, буфером, растворителем или веществом для проведения химической реакции, или изменение структуры анализа, его фрагмента или другого производного, *например*, путем разрушения или формирования ковалентных или нековалентных связей между первым и вторым атомом анализа, или путем изменения структуры реагента, или его фрагмента или другого производного, *например*, путем разрушения или формирования ковалентных или нековалентных связей между первым и вторым атомом реагента.

В настоящем тексте термин «страдающий ожирением» относится к субъекту, имеющему индекс массы тела (ИМТ) в диапазонах, определяемых как «ожирение» Центром по контролю заболеваний (см., например, [URL.cdc.gov/obesity/defining.html](http://URL.cdc.gov/obesity/defining.html) и [www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html](http://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html), последнее посещение 19 августа 2015г) или согласно клиническому руководству Национального института здравоохранения «Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults». ИМТ получают путем деления массы субъекта, например, в килограммах (кг) на квадрат роста субъекта, например, в метрах (м). Например, взрослый с ИМТ

30 кг/м<sup>2</sup> или выше, считается страдающим ожирением. Например, взрослый с ИМТ от 25.0 до 29.9 кг/м<sup>2</sup>, считается имеющим лишний вес, взрослый с ИМТ от 18.5 до 24.9 кг/м<sup>2</sup>, считается имеющим нормальный вес или вес в здоровом диапазоне и взрослый с ИМТ меньше 18.5 кг/м<sup>2</sup>, считается имеющим недостаточный вес. Например, взрослый ростом 5 футов 9 дюймов и массой 203 фунта или больше считается страдающим ожирением. Для детей и подростков страдающим ожирением считается субъект, имеющий ИМТ выше 85<sup>го</sup> - 95<sup>го</sup> перцентиля для детей и подростков того же возраста и пола.

Субъект с «тяжелым ожирением» или субъект, имеющий «тяжелое ожирение», относится к субъекту с ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup> или выше, например, 40 кг/м<sup>2</sup> или выше. Например, масса субъекта с тяжелым ожирением более, чем на 100% выше идеальной (нормальной, здоровой) массы тела.

В настоящем документе «раннее начало», например, как в случае ожирения с ранним началом, относится к началу (например, первому проявлению одного или более симптомов нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем документе, например, ожирения, СПВ, ожирения имеет нулевой генотип по РОМС), которое возникает у субъекта до наступления зрелого возраста, например, в детстве, например, когда субъект не достиг возраста 18 лет или младше (например, возраст субъекта составляет 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 год или меньше, или в юности, например, когда ребенок не достиг возраста 12 лет или когда ребенок не достиг возраста 6 лет).

В настоящем тексте термин «метаболический синдром» относится к группе симптомов, которые сосуществуют с и повышают риск ишемической болезни сердца, инсульта и диабета 2 типа. По данным Американской сердечной ассоциации и Национального института сердца, легких и крови, метаболический синдром, называемый также синдромом X) определяется, если у субъекта есть три или более из следующих признаков:

- 1) кровяное давление равно или выше 130/85 мм рт. ст.,
- 2) сахар (глюкоза) в крови натощак равна или выше 100 мг/дл,
- 3) большая окружность талии (длина вокруг талии):
  - мужчины - 40 дюймов или более,
  - женщины - 35 дюймов или более,
- 4) низкий холестерин ЛПВП:
  - мужчины - ниже 40 мг/дл,
  - женщины - ниже 50 мг/дл,
- 5) уровень триглицеридов равен или выше 150 мг/дл.

Метаболический синдром можно диагностировать путем исследования кровяного давления, уровня глюкозы в крови, уровня холестерина ЛПВП, уровня холестерина ЛПНП, общего уровня холестерина и уровня триглицеридов.

В настоящем тексте термин «агонист» относится к любому химическому соединению, природному или синтетическому, которое, после взаимодействия (например, связывания) со своей мишенью, например, МС4R, повышает активность сигнализации МС4R выше исходного уровня. Агонист может быть суперагонистом (т.е., соединением, которое способно вызывать более высокий максимальный ответ, чем эндогенный агонист рецептора-мишени, и, соответственно, имеет эффективность более 100%), полным агонистом (т.е., соединением, которое вызывает максимальный ответ после занятия и

активации рецептора) или частичным агонистом (т.е., соединением, которое активирует рецепторы, но не способно вызвать максимальный ответ рецепторной системы).

В настоящем документе «лечение» включает достижение одного или более из следующих результатов: снижения массы тела (при измерении, например, по индексу массы тела (ИМТ) и/или массе тела), например, по сравнению с контролем (например, массой тела до лечения или определенным значением массы тела), снижения окружности талии субъекта, например, по сравнению с контролем (например, окружностью талии до лечения или заранее определенным значением окружности талии), снижения уровня голода, например, по сравнению с контролем (например, уровнем голода до лечения или заранее определенным уровнем голода), повышения энергозатрат основного обмена (REE), например, по сравнению с контролем (например, с REE до лечения или заранее определенным REE), снижения потребления пищи, например, по сравнению с контрольным уровнем (например, до лечения или заранее определенным потреблением пищи), облегчения или улучшения клинического симптома или показателей, связанных с описанным в настоящем документе нарушением, таким как ожирение, СПВ, ожирение при нулевом генотипе по POMC, например, диабет II тип, преддиабетическое состояние, уровень гемоглобина A1C в крови (Hb1Ac) выше 6%, гиперинсулинемия, гиперлипидемия, отсутствие чувствительности к инсулину или нетолерантность к глюкозе, задержка, подавление или предотвращение прогрессирования ожирения и/или признаков, связанных с ожирением, или частичное или полное отсрочивание, подавление или предотвращение начала ожирения или связанного с ожирением признака. Отсрочивание, подавление или предотвращение прогрессирования ожирения включает например, отсрочивание, подавление или предотвращение перехода субъекта с нормальной массой к ожирению. В вариантах реализации контроль представляет собой значение параметра, измеренное до лечения агонистом MC4R, описанным в настоящем документе, или заранее определенное значение. Термин «лечение» дополнительно включает частичное или полное снижение риска ишемической болезни сердца, инсульта и диабета 2 типа, ассоциированных с метаболическим синдромом, а также облегчение или улучшение клинического симптома или признаков метаболического синдрома, ассоциированных с метаболическим синдромом, таких как один или более из пяти показателей, перечисленных выше. Например, термин «лечение» включает отсрочивание, подавление или предотвращение прогрессирования параметров, ассоциированных с метаболическим синдромом, включая инсулинорезистентность, клиренс глюкозы и параметры сердечно-сосудистых заболеваний, включая частоту сердечных сокращений и кровяное давление.

В настоящем документе «подавление» (ингибирование) или «подавляет» (ингибирует) может содержать снижению определенного параметра, такого как параметр, описанный в настоящем документе. Например, это термин включает ингибирование какого-либо параметра, например, активности, составляющее по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40% или более. Соответственно, ингибирование не обязательно должно составлять 100%.

«Профилактическое лечение» относится к лечению до начала ожирения с целью предотвращения, подавления или снижения выраженности его проявления.

В настоящем тексте термин «субъект» относится к млекопитающему, например, человеку. Субъектом также может быть животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, животные-компаньоны (например, собаки, кошки и т.п.), сельскохозяйственные животные (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и т.п.) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и т.п.).

В настоящем тексте термин «мутация» может относиться к нуклеотидной

последовательности гена или его фрагмента, измененной по сравнению с последовательностью дикого типа. Например, мутация может включать точечную мутацию, мутацию сдвига рамки, миссенс-мутацию, инверсию, делецию, вставку (инсерцию), укорочение, хромосомную транслокацию. В вариантах реализации мутация 5 дает ген или фрагмент гена, кодирующий нефункциональный белок, белок со сниженной активностью (или частично функциональный белок) или белок с измененной активностью. Например, мутация, вызывающая «потерю функции», относится к мутации, которая дает ген или фрагмент гена, кодирующий нефункциональный белок, активность которого существенно снижена по сравнению с аналогом дикого типа (например, 10 активность нефункционального белка составляет меньше 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше активности его аналога дикого типа). Например, мутация, вызывающая «частичную потерю функции», относится к мутации, которая дает ген или фрагмент гена, кодирующий частично функциональный белок, активность которого снижена по сравнению с его аналогом дикого типа (например, активность частично 15 функционального белка составляет меньше 50% и больше 10% активности его аналога дикого типа).

В настоящем документе «гетерозиготный» относится к присутствию у субъекта двух разных аллелей (имеющих различные нуклеотидные последовательности) для данного гена. В некоторых вариантах реализации «гетерозиготная мутация» может относиться 20 к присутствию мутации на одном аллеле для данного гена и отсутствию мутации на другом аллеле того же гена у субъекта (например, один мутантный аллель и один аллель дикого типа для данного гена). В других вариантах реализации «гетерозиготная мутация» может представлять собой «сложную гетерозиготную» мутацию, что относится к присутствию мутации (например, мутации, ведущей к потере функции, или мутации, 25 ведущей к частичной потере функции) на одном аллеле для данного гена другой мутации (например, мутации, ведущей к потере функции, или мутации, ведущей к частичной потере функции) на другом аллеле того же гена (например, два разных аллеля, каждый из которых мутирован, например, нефункциональных или частично функциональных). В вариантах реализации, где сложная гетерозиготная мутация включает два 30 нефункциональных аллеля, генотип может представлять собой нулевой генотип или функционально дефицитный генотип (генотип с недостаточностью функции).

В настоящем документе «гомозиготный» относится к присутствию двух одинаковых аллелей для данного гена. В некоторых вариантах реализации «гомозиготная мутация» относится к присутствию двух мутантных аллелей для данного гена, где указанные два 35 мутантные аллеля идентичны.

В настоящем документе «нулевой генотип» относится к присутствию у субъекта двух нефункциональных аллелей какого-либо гена.

В настоящем документе «единица дозирования» относится к физически дискретной единице, предназначенной для введения субъекту, которого лечат, в качестве 40 стандартных доз. Каждая единица содержит определенное количество активного соединения, рассчитанное таким образом, чтобы обеспечивать желаемый терапевтический эффект, в комбинации с необходимым фармацевтическим носителем.

В настоящем документе «дозировка» относится к мере или количеству терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации, дозировка представляет собой количество, вводимое субъекту при одном введении, например, в одной инъекции, 45 одной инфузии или одном введении одной или более единиц дозирования. В вариантах реализации дозировка представляет собой количество, вводимое субъекту при многократных введениях, например, в многократных инъекциях, многократных

инфузиях, или многократных введениях одной или более единиц дозировки. В других вариантах реализации дозировка может относиться к общему количеству, вводимому субъекту в определенный период времени, например, в день. В таких примерах дозировка обычно называется «дневной дозировкой» или дозировкой, выраженной как значение количества в день.

В настоящем документе «голод» или «уровень» относится к аппетиту субъекту, желанию потреблять пищу или ощущаемой потребности в пище. В вариантах реализации голод или уровень голода субъекта можно количественно оценить с применением шкалы, дающей оценку голода. В вариантах реализации шкала голода дает более высокую оценку голода субъекту, который чаще (например, часто или всегда) чувствует непереносимый голод, и более низкую оценку субъекту, который чувствует непереносимый голод реже (например, иногда или никогда). См., например, Sibilia. *Psychological Topics* 19 (2010), 2, 341-354. Например, можно применять линкертговскую шкалу голода, которая дает оценки от 0 до 10 пунктов (0= отсутствие голода, 10= сильный голод). В других примерах можно применять линкертговскую шкалу, которая дает оценки от 1 до 4 пунктов, где субъект, который никогда не чувствует непереносимый голод, получает оценку 1, субъект, который иногда чувствует непереносимый голод, получает оценку 2, субъект, который часто чувствует непереносимый голод, получает оценку 3, и субъект, который всегда чувствует непереносимый голод, получает оценку 4. См. выше.

#### **Путь POMC-MC4R**

Меланокортиновая система, которая включает меланокортины (МК, МС), агути и агути-родственные белки, а также их рецепторы, интегрирует гормональные, метаболические и нервные сигналы, контролируя энергетический гомеостазис и регулируя аппетит, энергозатраты и массы тела. Меланокортины, которые включают альфа-меланоцит-стимулирующий гормон ( $\alpha$ -МСГ),  $\beta$ -МСГ,  $\gamma$ -МСГ и АКТГ, представляют собой семейство пептидных гормонов, образующихся из белка-предшественника, называемого про-опиомеланокортином (POMC, ПОМК). Активация рецептора MC4 (MC4R) в пути POMC-MC4R повышает энергозатраты и потребление пищи. См., например, Fan с соавт. *Nature* 1997; 385:165-68. Путь POMC-MC4R включает ряд белков, таких как меланокортины (МС, МК), рецептор MC4 (MC4R), POMC, пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 1 (PCSK1, называемая также PC1/3), MAGE-подобный белок 2 (MAGEL2), рецептор лептина (лептин-R), лептин, рецептор 2C 5-гидрокситриптамина (серотонина), сопряженный с G-белком (рецептор 5-HT<sub>2c</sub>), белок типа спираль-петля-спираль nescient 2 (NhHL2, называемый также NSCL2), прогормонконвертаза, карбоксипептидаза E (CPE) и белок single-minded 1 (Sim1), которые совместно вносят вклад в регуляцию энергетического гомеостазиса, например, путем регуляции аппетита и энергозатрат. MC4R и другие компоненты пути POMC-MC4R играют значительную роль в регуляции массы. Есть сведения, что мутация в гене MC4R приводит к тяжелому ожирению с ранним началом. Считается, что другие генетические дефекты в пути POMC-MC4R могут приводить к тяжелому ожирению с ранним началом.

#### **MC4R**

hMC4R представляет собой белок, кодируемый геномной последовательностью, имеющей номер доступа в базе GenBank CH471077.2.

Мутации в рецепторе MC4R представляют собой сопутствующую причину тяжелого ожирения у детей. Отмечено, что число носителей мутаций MC4R в популяции с началом ожирения в юношеском возрасте составляет около 2.5%, причем максимальная

распространенность на уровне 6% наблюдается среди детей с тяжелым ожирением. Люди с мутациями MC4R демонстрируют более или менее близкий фенотип, как это было описано для мышей с мутациями в гене MC4R. У лиц с дефицитом MC4R наблюдаются гиперфагия, гиперинсулинемия, повышенная жировая масса, а также безжировая масса тела, повышение минеральной плотности костей и линейные повышения скорости роста, без изменения уровней кортизона, гонадотропина, тиреоидного и половых стероидных гормонов. В отличие от делеции MC4R, гиперфагия и гиперинсулинемия у субъектов-людей имеют тенденцию снижаться с возрастом. Как и у мышей с нокаутом MC4R, фенотип гетерозиготных носителей представляет собой среднее между фенотипами гомозиготных носителей. Наблюдаемая гиперфагия, определенная после тестового приема пищи, менее выражена, чем у людей с дефицитом лептина. Тяжесть дисфункции MC4R, наблюдаемая в *in vitro* анализах, является прогностическим признаком для пищи, съедаемой при тестовом приеме пищи субъектом, несущим эту конкретную мутацию, и коррелирует с началом и тяжестью проявлений ожирения (фенотипа). По меньшей мере 90 различных мутаций MC4R были ассоциированы с ожирением, и вероятно будут обнаружены дополнительные мутации MC4R, приводящие к близкому фенотипу ожирения.

Примеры мутаций MC4R, которые вызывают ожирение у людей, описаны, например, в Farooqi *с соавт.*, *The Journal of Clinical Investigation*, июль 2000, V. 106 (2), стр. 271-279 и Vaisse *с соавт.*, *The Journal of Clinical Investigation*, July 2000, V. 106(2), стр. 253-262, соответствующие части которых включены в настоящий документ посредством ссылки).

Дополнительные мутации, которые потенциально могут вызывать ожирение у людей, включают R18H, R18L, S36Y, P48S, V50M, F51L, E61K, I69T, D90N, S94R, G98R, I121T, A154D, Y157S, W174C, G181D, F202L, A219 V, I226T, G231S, G238D, N240S, C271R, S295P, P299L, E308K, I317V, L325F и 750DelGA, как описано в источнике Xiang *с соавт.*, «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 июнь 8; 49(22):4583-600, соответствующие части которого включены в настоящий документ посредством ссылки.

Дополнительные примеры мутаций, которые потенциально могут вызывать ожирение у людей, включают мутаций, приведенные в базе данных OMIM (менделевское наследование у человека онлайн) -базе генов человека и генетических нарушений, под номером доступа 155541 (MC4R) (точнее, под номерами доступа 155541.0001-155541.0023) по URL-адресу <http://omim.org/entry/155541>. Представительные примеры включают 4-BP DEL, NT631; 4-BP INS, NT732; TYR35TER, ASP37VAL, SER58CYS, ILE102SER, ASN274SER, 1-BP INS, 112A, 4-BP DEL, 211CTCT, ILE125LYS, ALA175THR, ILE316SER, TYR287TER, ASN97ASP, 15-BP DEL (δ88-92 кодоны) и SER127LEU. Соответствующие части базы данных OMIM включены в настоящий документ посредством ссылки.

Дополнительные примеры мутаций в MC4R описаны в источнике Lee. *Annals Acad. Med.* 38.1(2009):34-44.

В примерах реализации мутация MC4R приводит к задержке сигнальной активности MC4R.

Мутации в геномной последовательности, кодирующей MC4R, могут быть определены способами, известными среднему специалисту в данной области. Например, можно клонировать геномную последовательность с применением нуклеотидных праймеров, таких как, *например*, праймеры, описанные в источниках Farooqi *с соавт.*, *The Journal of Clinical Investigation*, июль 2000, V. 106 (2), стр. 271-279 и Vaisse *с соавт.*, *The Journal of Clinical Investigation*, июль 2000, V. 106(2), стр. 253-262, и клонировать исследуемую

последовательность с применением коммерчески доступных секвенаторов и программного обеспечения.

Активность MC4R может быть измерена способами, известными среднему специалисту в данной области. Например, можно осуществить временную трансфекцию клеток клонированной ДНК MC4R, привести трансфицированные клетки в контакт с агонистом MC4R (*например, α-МСГ*), и измерить внутриклеточный уровень цАМФ - вторичного мессенджера MC4R, измеряемого в электрохемолуминесцентном анализе, описанном, *например, в источнике, Roubert с соавт., Journal of Endocrinology (2010) 207, стр. 177-183.* Снижение сигнализации MC4R можно установить путем сравнения внутриклеточного уровня цАМФ, продуцируемой в ответ на данный агонист диким типом MC4R, с уровнем, продуцируемым мутантным MC4R.

#### РОМС (ПОМК)

РОМС представляет собой компонент пути РОМС-MC4R, который действует выше MC4R. РОМС представляет собой белок-предшественник, расщепляемый прогормонконвертазами с образованием ряда пептидных гормонов (*например, альфа-МСГ, АКТГ, бета-эндорфина и энкефалина*). Конвертазы, которые процессируют полипептиды РОМС включают прогормонконвертазу 1 (PC1, называемую также PC1/3 или PCSK1), прогормонконвертазу 2 (PC2), карбоксипептидазу E (CPE), пептидил-α-амидирующую монооксигеназу (PAM), N-ацетилтрансферазу (N-AT) и пролилкарбоксипептидазу (PRCP).

Ген РОМС расположен на человеческой хромосоме 2p23.3, и последовательность гена содержится в базе GenBank под номером доступа NG\_008997.1, и включена в настоящий документ посредством ссылки. Пример нуклеиновой кислоты мРНК-транскрипта варианта X1 РОМС содержится в базе GenBank под номером доступа XM\_011532917.1, и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример аминокислотной последовательности изоформы X1 человеческого РОМС содержится в базе GenBank под номером доступа XP\_011531219.1 и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример нуклеиновой кислоты мРНК-транскрипта варианта 1 человеческого РОМС содержится в базе GenBank под номером доступа NM\_001035256.1 и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример аминокислотной последовательности про-пробелка человеческого РОМС содержится в базе GenBank под номером доступа NP\_001030333.1. Пример нуклеиновой кислоты м-РНК-транскрипта варианта 2 человеческого РОМС содержится в базе GenBank под номером доступа NM\_000939.2 и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример аминокислотной последовательности пре-пробелка человеческого РОМС содержится в базе GenBank под номером доступа NP\_000930.1.

Проопиомеланокортиновые нейроны, которые экспрессируют РОМС, дают анорексигенный эффект, при котором секреция нейропептидов РОМС из проопиомеланокортиновых нейронов снижает потребление пищи. Есть сведения, что ведущие к потере функции мутации гена РОМС обуславливают ожирение, рыжий цвет волос и недостаточность надпочечников. Например, дефекты в РОМС (*например, мутация (мутации), ведущая к потере функции или гиперметилование*) были ассоциированы с ожирением и дефицитом d АКТГ. См., например, Mendiratta с соавт. Intl. J. Ped. Endocrinol. 2011:5, и Kuehnen с соавт. PLoS Genetics. 8.3(2012):e1002543. Есть сведения, что гомозиготная замена цитозина на аденозин в кодоне 231 (с.231C > A) дает кодон преждевременной терминации, который обуславливает потерю функции РОМС, которая ассоциирована с сильнейшим набором массы, врожденной недостаточностью надпочечников и гипогликемией. См., например, Mendiratta с соавт. Intl. J. Ped. Endocrinol.

2011:5. В вариантах реализации примеры мутаций в РОМС описаны в источниках Lee. Annals Acad. Med. 38.1(2009):34-44.

В вариантах реализации примеры мутаций в РОМС описаны в Таблице 1 ниже. В вариантах реализации предусмотрены гомозиготные и/или гетерозиготные (например, сложные гетерозиготные) мутации из Таблицы 1.

**Таблица 1**

Примеры ведущих к потере функции РОМС гетерозиготных вариантов (РОМС+/-)	Источник	Функция
Cys28Phe	J Clin Endo 2008; 93; 4494	
Leu37Phe	J Clin Endo 2008; 93; 4494 Cell Met. 2006; 3; 135	
His143GLu	Cell Met. 2006; 3; 135	потеря функции альфа-МСГ
Phe144Leu	Ped Res. 2008; 63; 2; 211	потеря функции альфа-МСГ
Tyr221Cys	Cell Met. 2006; 3; 135 Cell Met. 2006; 3; 135 Cell met. 2006; 3; 141	потеря функции бета-МСГ
Pro231Leu	Clin Chem 2005; 51(8); 1358	Вероятная потеря функции бета-МСГ
Arg236Gly	Hum Mol Gen. 2002; 11; 1997 Hum Mol Gen. 2002; 11; 1997	Потеря функции бета-эндорфина
Glu244X	Clin Chem 2005; 51(8); 1358	

\*Нумерация аминокислот соответствует нумерации в белке, содержащем сигнальный пептид, как описано в источнике Takahashi, с соавт. 1981 Febs Letters 135(1)97.  
X обозначает раннюю терминацию.

В некоторых вариантах реализации например, приведенных в Таблице 1, аминокислотная последовательность РОМС представляет собой последовательность, описанную Takahashi, с соавт. 1981 Febs Letters 135(1)97, и скопированную ниже (сигнальный пептид из 26-аминокислот подчеркнут).

MPRSCCSRSG ALLLALLQA SMEVRG WCLE SSQCQDLTTE SNLLECIRAC  
 KPDLSAETPM FPGNGDEQPL TENPRKYVMG HFRWDRFGRR NSSSSGSSGA  
 GQKREDVSAG EDCGPLPEGG PEPRSDGAKP GPREGKRSYS MEHFRWGKPV  
 GKRRRPVKVY PNGAEDESAE AFPLEFKREL TGQRLREGDG PDGPADDGAG  
 AQADLEHSLV VAAEKKDEGP YRMEHFRWGS PPKDKRYGGF MTSEKSQTPL  
 VTLFKNAIK NAYKKGE (SEQ ID NO: 563)

В некоторых вариантах реализации например, указанных в Таблице 1, нуклеотидная последовательность гена РОМС представляет собой последовательность, описанную Takahashi с соавт. Nucl Acids Res. 1983, 11(19)6847, например, содержащуюся в базе GenBank под номером доступа V01510.1 и скопированную ниже.

1 ctgctcttca cagcatcacc ctctcccat ttaatgggtt aggttaacag gactttttcc  
 61 ttgaggcttg ggacacggaa gggagcctcc cctaaaccag gccttggag agcaggcccc  
 121 aggggagcag tgcaactcac ctccacacc acaagacggc tctgacttc tgctcctcc  
 181 tcccctccc aaagtgaac agagagaata tgattccca cgaactccac atcacagtt  
 241 cсааасаатг gggaaatcgg aggcctcccc gtgtgcagac ggtgatatt accgссаат  
 301 gсгаассагг сагагссаг сссагссаг сагсгаггга актсассст сгсстсааг  
 361 асстсагагг сгсссгсгсс тгссссаас гgggggtgcta агсстсссгс ссгттсгаг  
 421 сггагассса асгссагсса тааттаагтт сттсгггагг гсгагсггсс аггтгсгсст  
 481 тсггсгаггас агтгсгаатт ссагссстт тсгагсгсгт ссссгсгсгс тсгссссг  
 541 тсгггаагсс ссстсссаг гсссгсгсгс ссстсстсст сггссгсггг гагсгсгсст  
 601 тггтсгсгсс гсггааггсга аагтсссгсг сссассгага гагсгсгсгсга агтататаг  
 661 гасгагаггга сгсгсгсгсга агсгсгсгсгсг ааггагсгсгсга агаагагссг сгагсггаг  
 721 аггссгссга гсгсссгсг ссгсгагага сагсстссгсг агагсгсгсга гсгсгсгсгсг  
 781 тгггггсгсс гтсгссттс ссггггсгсст сгсгссгсгс тсгсгсгсгс гсгагсгсгс



841 ggctccggct ccgaaggcgg acctggggcgc ctctggctct ccgcgggtccc gagttctcga  
 901 caaactttct gcgccactg cgccatgaga agccgccagt agctgagctg gagggcccac  
 961 gtccggcccc tgggcggacg gccgcgaagc tgcaggcgt gtctccaggg agccggcggc  
 1021 ctctctccc ccaggggctc gggcggtcc ggaggctccg agagcttctt aggaggtctt  
 5 1081 gggacaacce ggtctttttt tttttttt agacggagt tegtcttctg tgcccatgct  
 1141 ggagagcaaa ggggtgatct ctgctcaccg caaccttcgc ctcccgggtt caagcgate  
 1201 tctgtctca gctccccgag tagctgggat tacaggcatg cgcaccacg cccggcta  
 1261 tttgtattt ttagtagtga cggagttct ccatgttggg caggctggc taaaactccc  
 1321 gacaacaggt gatccgccc ccttggcccc ccaaagtctt ggcattacag gcgcgagcca  
 10 1381 ccgccccgg ccagccccgt ctttagtat ctcttctcc cagttccag gataggtgc  
 1441 acatctgaa agtcaaattc catacacgct atcgcaaatt aatgttgaa acggggcagc  
 1501 agagaaaagg ataaaagca taatgaacgc cctgcctcc ggatttttc ggattcagac  
 1561 cctgaatcc ttgttctt gccacctta gcgcaccga ggtggccgcg ctatgataat  
 1621 tacatgataa ctgggtcaat tacaatgag aatagttggg tctctctct ccaagacct  
 15 1681 gctgggggta aaaacaggtg gccggggcgg gagctgtctt agatcctgaa acgactgtc  
 1741 tagtttcgga tgcctcaac agaaccgggg tggacggtt atggcgcaga tctggggtg  
 1801 agggcacggg cagccatttg gaatgatca ggctcaggtt aggggcggtt ccagcgaagg  
 1861 agagacagtc cacttgcat ttgattccc caaattctt atgtttaa ggggcagga  
 1921 gggttctac agaattgctg gaaggagcca aggaaaataa aagtgtgtg ggatttttt  
 20 1981 tgtgtgtgtg tcagttata aactctgac agattatggc cactttaatg acttactgt  
 2041 ctttgatgc tttgttata ggactgatg catgtatgc atggtgtaag gacaaaactc  
 2101 ggcccctgt ctctctaat cttacaaaa ggtcatggcc agcgtgcagt ttacagtaa  
 2161 caagcaaat gatttgtga gctcatagag agccccac acctatgaag ttctaataag  
 2221 ttagttcta ctataaagt aatcagga tgagcaaat tcaagttct atttccag  
 25 2281 agcttccat tttggatta taactcttc cctacttaa aaagcacaac atttgatatt  
 2341 tccccataa tttgttct taaaatgac aaaaaggta ctattgttc attgtagaga  
 2401 actgaaaata cacataagca aatacacata cacataagca aaatataca tacaacaca  
 2461 agaccatctt tcagggaaga atctgaagt tttagcaatag cagccatcta accagtttag  
 2521 caacagaata taagctctga gaggggggga gtgaatatg taccacattg tacaacacag  
 30 2581 cacatagggc ataaggagg gaaatgctct ctggggctt ccaggaaggc ctgaagcat  
 2641 tgctctagc aaatgaaat cactccagag tagttatctt tgacaagaat tgaatataa  
 2701 ttgaggaac tatcagacct gtaagattt gttttctt ttactaat gttactttac  
 2761 atttgcatt ggtgacatac gtaactacca tttctctg actgtaacat ctgggcatt  
 2821 ttcagagcta aatgtctat ggtcaactg gagctttaat ctaattgctt ggtccacca  
 35 2881 gttctggctg tgtactgaa tagatcactg gcagggtaca atgggaacag cctgtccct  
 2941 ggagccagga gaggacacca aggtgacca aagctcttc agttgccct ttagccgaag  
 3001 cgcacctggg ccagtcactg gctgccagt ccatctaatg gctgctctga aaatgctcag  
 3061 cttgccccg caaccttca gaagctagca ccgtgcaggc ccagcgcctg gggaaatagg  
 3121 cgagggtggg gtgagagaa ggaagtggc tctgaagta gaaatcagc cttcagagga  
 40 3181 cttcacttc caagcctcc cctatataa aaagatttg cccagcctc ccaaatgag  
 3241 agatttatt taggcaact ttttataa tgccagcgtt cattaggagt gacaagacac  
 3301 ttagcatcc acgcttfaat gtgaattact ttctcatct aattacattt cttctagca  
 3361 gctggctgag aagatctct gaaatcaaaa atgattgtag ggttggcggg gagctgatct  
 3421 ccggcctcga ggtggcttca gggggcccac ctggttaagg gaaattggc agtgcgagg  
 45 3481 tagtctgga gagaggggtg ggtacagggg gctaggggca ccatggatgc cccctctta  
 3541 ctgcccctg gtgtcttgc ctgactctt gccacaggc acttgcctgga ttctcaaaa  
 3601 gtatctgag tggctgtcc accaggaggt aattccctc tggctcttt cccctcaca  
 3661 tctgactct ctcaaatcc tgccatttca gaccacatt gagagctcta gagaacaaga

3721 catctgacac gtgacgtgc cagaagatga gccagatttc aaagaactga gatctgcttt  
 3781 aaaaacgaag ctctccaaag tfactggagt ctgggtaata gtgatcacca gagtaatttg  
 3841 tgtgcaggac atcaaatcag gctgctcgaa atgctgccta aattggccag tggttttatt  
 3901 tgcttttctg tcaaccta atcatagga aatagagttt cagaggaatg ataggatcct  
 5 3961 ggtggaataa aaagggaaaa gaccatctg agcaggagtt tcagggtcct ccgtttttcc  
 4021 caagttaact tcaactctga gatcttgc atgtagaacta cagcttaatg tagtgaata  
 4081 ggaaagtct ctgttaggag cttagcctta cttgtcatg gacattaaag taattgtctc  
 4141 tctttgggct tcaattttcc catctctcat gggaagggtc gaaccaagca atccccaaaa  
 4201 tagctccag ccttaacctt ttaggggctc tcgtttaa atagaataac agggaaatgg  
 10 4261 tcacagtta cccagggtcca tccctctc cttatcaaa cttataccac cgctgtactg  
 4321 cacacctct tctcagcat tctgctgctc cttaaaatgc ctttaactcc acaagagagt  
 4381 gtgtgttaa tgttggtca aggtcctcc tggtagtg ccaacattgt tttgctcct  
 4441 gcaggggtcc caccaactt gtttgcctt gcagagcctc agcctgctg gaagatgccg  
 4501 agatcgtct gcagccgctc gggggccctg ttgctggcct tctgcttca ggcctccatg  
 15 4561 gaagtgcgtg gctggtgct ggagagcagc cagtgtcagg acctcaccac ggaaagcaac  
 4621 ctgctgttac gtggccatg actgccatct tggcttagac attagatggg actggagctg  
 4681 ggaaagtca aaagaaaagg gtgtggggaa agggaaatc attcccagtg ataggcgtga  
 4741 ttcaatccag ggcaggagca aaactttgca gtgaagtaag aaatgggaga agaaatcagg  
 4801 gaaggaagca gcttcaggga gagggttga gtccacaatt tctgcttgg taccctact  
 20 4861 tcttccccca tctttatgg agacctgaa cctttaagc tagagatgg gctataagag  
 4921 caataatga cccctcaatc tattctgtac ttacatct tagcttccca aactattct  
 4981 ttttaagaag ctcatatcac ttgccattt cattccatat tcttaccct tttatctact  
 5041 accggttga aaaccagcca gtagttctt caaatcatct ctggaagaag gaaaaaccag  
 5101 gggcccttt ttttttct ttaattggg ccaaatgtct catgtttatt ctggaggact  
 25 5161 ggccttctgc tgttctctc tacagtctt ccagagcatg tgaaggcctt tgcacagc  
 5221 aggagctccc tccagtcac cacagggtgt atgtatctgc ctgtgggggg tgtgtgtg  
 5281 tgtgtgttg ggggcataaa tgagtaatga tgccaaatcc agagattaaa aggcacactg  
 5341 agaccaggcg agatggctca tggctgta atcccagcatt ttagatgcta aggtgggagg  
 5401 attgctttag cccagggtt caagacaagc ctgggcaaca tagtgagacc tccatttca  
 30 5461 caaaaaataa aaaagttagc cagatgtgtt ggcattgtcc ttagtctca gctacttggg  
 5521 aggttactt gaggccagga gtctgacgac acagtaagct atgatcacac cattgcactc  
 5581 cagtctgggt aacagaatga gacctgtct caaaacaaaa caaatgaaa caaacaaaca  
 5641 aacaaacccc catactgta gtgtcagtga ccggaattt aatctgttg ccatcacctg  
 5701 gcagtgctg aggggtggaat gtacataact acattctgtg tattttgtca atgcagaagc  
 35 5761 tgagttaagg tgaagataga atgaggtcct caaagacaca gaccagttt catgtgta  
 5821 ataaaataga acaaaagagc ccaggggatt ctgtgagttc cagtttgaa agaccaaga  
 5881 gtctctttag ttgagacacc cacagcacag ctcaccaggg aggggtcact ggacacagtc  
 5941 aggacctag ggtctagac ccagtttga ggtgtgggac cttgaccagg tctatcacc  
 6001 tctctgagtc tctgtttca ctatctgtcc acgggagggg agtgtaaatt agtttttcc  
 40 6061 attgtaacg tccacagag ttgtaattc gaacacctgg agtaggcaat gtccagctca  
 6121 acagagtggg taggatcctt ttttttct ctttctatt cccaagaaag agagcagcca  
 6181 gtgagcttt catctttta tcaactgaaa ctcaaggctg cagcctatgc agccatttc  
 6241 ctaagctaat atgtaccaca atagagctct ctagggaaa ggagcagaga cacaggttcc  
 6301 acagacgggt caatggaaat aacgctagct tccaccct cctccagtc agaatgagat  
 45 6361 tacagggaaa taagcttgc ccagagctca ctgggggatc tctcagaaat cagctcagaa  
 6421 tctgtgaaag aaccaaggtg cagttttgga ggcttagtgc agagatggag ctgggttagg  
 6481 gcataaagta gttttccat cactgaggtg aggttaggc attttttt atttttgtt  
 6541 tatttatta tttttttag acggagtctc gctctatcac ccaggctgga gtgcagtggc

6601 gcgatctccc ctcaactgcaa gctccacctc ccaggttcac acaggttgaa gcattattaa  
6661 aaatatgttt aaaaatatgg gccctagtag ccagacttct atcacctgga gagattatcc  
6721 cccaaatttc agccccactc cctcctgga ctggaattaa accatatgta ttattcaat  
6781 attctttta ttatttatt tttttttg agacggagtc ttgctctgtt gccctggctg  
5 6841 gagtgggag tgcagtggg tgactttggc tcaactgcaac ctctacctc caggttcaag  
6901 cggttctect gccctaggct ccagagtagc tgggattaca ggcgcccccc accacacca  
6961 gcttattat ttatttatac tagagatggt attcaccat agttggccag gctggtcttg  
7021 aactectgac ctcatgtgat ctgctgcct tggcctccca aagtgtggg attataggtg  
7081 tgagccacca tgccccgccc tcaatattca ttaagtcca acaactacca cccgtctgcc  
10 7141 tttctggag ccaactcttt atgtcaggca tatgacagta agactttgtt cctgttcaca  
7201 aaagctaggg gtggctagat ggctagacaa accatggaat gggatgggaa gtgtgttgca  
7261 gttgccagca gaagcatgaa ggggatggga caaaagaggc ggtggcaaga tcttagatgc  
7321 ccacgagtgc caagaaagca ggtgggcaga cctgctctgt agggaggcct cgacgctga  
7381 cacgcccgac actgtgccct gtgtcctcgg cacgtggcga gggcggccag ggccctaggcg  
15 7441 cagtgacggg cgcggcagcc gggccggggg gcggggcagc ggctgccctc atgccctcgc  
7501 gtctcccc aggagtgc atcgccctgc aagcccgacc tctcggccga gactccatg  
7561 ttccgggaa atggcgacga gcagcctctg accgagaacc cccggaagta cgtcatgggc  
7621 cacttccgct gggaccgatt cggccgccgc aacagcagca gcagcggcag cagcggcgca  
7681 gggcagaagc gcgaggacgt ctacgaggc gaagactgcg gcccgtgcc tgagggcggc  
20 7741 cccgagcccc gcagcagatg tgccaagccg gggccgcgcg agggcaagcg ctctactcc  
7801 atggagcact tccgctgggg caagccgggt ggcaagaagc ggcgcccagt gaaggtgtac  
7861 ctaaacggcg ccgaggacga gtcggccgag gccttcccc tggagttaa gagggagctg  
7921 actggccagc gactccggga gggagatggc cccgacggcc ctgccatga cggcgcaggg  
7981 gccagggccg acctggagca cagcctgctg gtggcggccg agaagaagga cgagggcccc  
25 8041 tacaggatgg agcacttccg ctggggcagc ccgccaagg acaagcgcta cggcggtttc  
8101 atgacctccg agaagagcca gacgccctg gtgacgctgt tcaaaaacgc catcatcaag  
8161 aacgcctaca agaagggcga gtgagggcac agcgggcccc agggctacc tccccagga  
8221 ggtcgacccc aaagcccctt gctctcccet gccctgctgc cgcctcccag cctggggggg  
8281 cgtggcagat aatcagctc taaagctgc ctgtagttag gaaataaaac cttcaaat  
30 8341 tcacatccac ctctgacttt gaatgtaaac tgtgtgaata aagtaaaat acgtagccgt  
8401 caataacag cagcatggat cggaggagca cagtggtttc catgcggtag gatatttcc  
8461 aggacttagt gagcgtgaaa ggaaaatgtg ctctctgcc ccccccaa atggatcttc  
8521 gagggatcag atagtttggg tgaaggcaca ggggtggctcc agcacctcta ggatggccgt  
8581 atttccaca cactccactg agtgggagac tgctcagcta gcacacgtgt aaaggcagga  
35 8641 ttctgcaag agtgacc (SEQ ID NO: 564)

В некоторых вариантах реализации примеры мутаций в POMC, например, приводящие к гомозиготному дефициту POMC, описаны, например, в источниках, приведенных в Таблице 2, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

**Таблица 2**

40

Источник
Aslan с соавт. International Journal of Obesity (2014) 38, 148-151
Krude с соавт. J Clin Endocrinol Metab 88: 4633-4640, 2003)
Krude с соавт. Nature genetics, V 19 (июнь) 1998; 155-157.
Darcan S с соавт. Transient Salt Wasting in POMC-deficiency. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010; 118: 281-283
Mendiratta с соавт. International Journal of Pediatric Endocrinology 2011, 2011:5
Farooqi с соавт. Diabetes 2006; 55(9): 2549-2553
Clement с соавт. JCEM 2008; 93(12): 4955-4962.
Krude H, Grüters A: Implications of Proopiomelanocortin (POMC) mutations in humans: the POMC deficiency syndrome. Trends in Endocrinology and Metabolism 2000, 11(1):15-22.

45

Hung с соавт. J Ped Endocrinol Metabol 2012; 25 (1-2): 175-179
Ozen с соавт. J Ped Endocrinol Metabol 2015; 28 (5-6): 691-694
Cirillo r, с соавт., Br J Dermatol. 2012;167:1393-5
Samuels J Clin End Met, 2013, 98(2); 736-742

5 Дополнительно, гиперметилирование гена POMC связывают с ожирением у детей. См., например, Kuehnen с соавт. PLoS Genetics. 8.3(2012):e1002543. Вариант с гиперметилированием в CpG-островке на границе интрон 2-экзон 3 гена POMC в сильно ассоциирован с ожирением по сравнению с детьми с нормальным весом. См. выше. Считается, что экзон 3 POMC участвует в связывании с энхансером транскрипции P300, а гиперметилирование в экзоне 3 снижает экспрессию транскрипта POMC. См. выше.

10 В других вариантах реализации пример мутации в POMC включают одну или более мутаций, описанных в одном или более из следующих источников: Aslan, Int J Obes (Lond). 2014 Jan;38(1):148-51; Krude, Nature 1998; 19; 155-157; Krude, J clin Res Metab 2003,88 (10); 4633-4640; Samuels, J Clin Endocrin Metab, 2013; 98(2); 736-742; Clement, J Clin Endocrin Metab., 2008; 93(12); 4955-4962; Creemers, J Clin Endocrin Metab, 2008, 93(11); 4494-4499; 15 Cirillo, British Assoc Derm, 2012, 167; 1390-1400; ESPE poster Barcelona 2015, R Marina с соавт.; Farooqi, Diabeted 2006; 55; 2549-2553; Mendiratta, Int J Pediatr Endocrinol. 2011;2011: 5; A Meloni, с соавт., ESPE Poster Barcelona 2015; Hinney, J Clin Endocrin Metab, 1998, 10; 3737-3741; Lee, Cell Metabol., 2006; 3; 135-140 (PLOF); Dubern, Pediatric Res. 2008; 63(2); 20 211-216; Philippe с соавт. Int. J. Obes. 39.2.(2015):295-302; Bieberman, 2006; 3; 141-146; или Buono, Clin Chem, 2005; 51(8); 1358-1364; Challis, Hum. Mol. Genet. 11(17): 1997; Hum. Mol. Genet. 11(17): 1998, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

### PCSK1

25 Пропропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 1 (PCSK1, называемая также PC1/3) представляет собой фермент, который действует выше MC4R в пути POMC-MC4R путем процессирования (расщепления) прогормонов, таких POMC в их зрелые формы.

Есть данные, что гетерозиготный нонсенс-вариант в PCSK1 (p.Arg80\*), который кодирует полипептид, укороченный до меньше, чем двух из 14 экзонов, ассоциирован с ожирением у людей. См., например, Philippe с соавт. Intl. J. Obesity 39.2(2015):295-302.

30 Ген PCSK1 расположен у людей в цитогенетическом положении 5q15-q21. Последовательность гена человеческого PCSK1 содержится в базе GenBank под номером доступа NG\_021161.1 и включена в настоящий документ посредством ссылки. Пример нуклеиновой кислоты варианта 1 транскрипта человеческого PCSK1 содержится в базе 35 GenBank под номером доступа NM\_000439.4 (см., например, Hsiao с соавт. Gene 533 (1), 32-37 (2014)) и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример аминокислотной последовательности изоформы 1 человеческого PCSK1 содержится в базе GenBank под номером доступа NP\_000430.3 и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример нуклеиновой кислоты варианта 2 транскрипта 40 человеческой PCSK1 содержится в базе GenBank под номером доступа NM\_001177875.1 и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример аминокислотной последовательности человеческой PCSK isoform 2 содержится в базе GenBank под номером доступа NP\_001171346.1 и включен в настоящий документ посредством ссылки.

45 В некоторых вариантах реализации примеры мутаций в PCSK1, например, приводящие к гомозиготному дефициту PCSK1, описаны, например, в источниках, приведенных в Таблице 3, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

### Таблица 3

Источник
----------

Jackson с соавт. (Cambridge). Nature Genetics 1997; 16 (June): 303-306
O'Rahilly с соавт. NEJM 1995: 333:1386-1390
Jackson с соавт. J. Clin. Invest. 112:1550-1560 (2003). doi:10.1172/JCI200318784
Farooqi с соавт. J Clin Endocrinol Metab. 92: 3369-3373, 2007
Martin с соавт. Gastroenterology 2013;145:138-148
Yourshaw с соавт. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 дек.; 57(6): 759-767
Frank с соавт. (Farooqi). Molecular Genetics and Metabolism 110 (2013) 191-194
Wilschanski с соавт. PLOS One окт. 2014; DOI: 10.1371/Journal.pone.0108878

В некоторых вариантах реализации примеры мутаций в PCSK1, например, приводящих к гетерозиготному дефициту PCSK1, описаны, например, в источниках, приведенных в Таблице 4, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

**Таблица 4**

Примеры ведущих к потере функции PCSK1 гетерозиготных вариантов (PCSK1+/-)	Источник	Функция
Met125Ile Thr175Met Asn180Ser Tyr181His Gly262Arg Ser325Asn Thr558Ala	Diabetes 2012, V 61: 383	полная потеря функций
Asn221Asp Gln665E-S690Thr	Nature genetics 2008, 40(8): 943	Влияет на связывание PCSK1 с Ca2+

В других вариантах реализации пример мутации в PCSK1 включает одну или более мутаций, описанных в одном или более из следующих источников: Martin, Gastroenterology 145:138-48, 2013; Creemers, Diabetes 61:383, 2012; Jackson, Nature Gen.: июль 16, 1997, p. 303; Martin, Gastroenterology 145:138-48, 2013; Blanco с соавт. Endocrinology 156:3625-37, 2015; Jackson, J. Clin. Investigation 112:1550-51, 2003; Benzinou, Nat. Genetics 8: 943, 2008; Yourshaw, Gastroenterology 57(6):759, 2013; Farooqi, J. Clin. Endocrinol. & Metab. 92:3369-73, 2007; Pickett, PLoS One 8:e55065, 2013; Bohours-Nouet, EXPE Poster at Barcelona 2015 PSW meeting; Graeme с соавт., Mol. Gen. Metabol. 110:191-94, 2013; Blanco с соавт. Endocrinology 155:3434-47, 2014; Wilschansky PLoS ONE 9: 108878, 2014; Frank, Mol.Gen Metabol. 2013; и Harter J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. 2015, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

## MAGEL2

Считается, что MAGEL2 (антиген меланомы (MAGE) семейства L2 или MAGE-подобный белок 2) участвует в убиквитин-лигазной активности содержащих цинковые пальцы E3 убиквитин-протеинлигаз, и, возможно, в регуляции циркадных ритмов. MAGEL2 является членом семейства белков MAGE, которые участвуют в путях, которые модулируют разрушение белка, модификацию белка, транскрипцию и перестройки цитоскелета. См., например, Mercer с соавт. PLoS Genetics 9.1(2013):e1003207.

У мышей MAGEL2 экспрессируется в гипоталамусе, включая дугообразное ядро, которое контролирует энергетический гомеостазис. Есть данные, что мышьяк с отсутствующей экспрессией гена MAGEL2 (мышьяк имеет нулевой генотип по MAGEL2) плохо набирают массу в раннем возрасте, после чего становятся тучными и набирают массу. См., например, Mercer с соавт. PLoS Genetics 9.1(2013):e1003207. Есть данные, что взрослые мыши без MAGEL2 (имеет нулевой генотип по MAGEL2) демонстрируют дефектные анорексигенные ответы и дефектные ответы ПОМК-нейронов на лептин. См., например, Pravdiviy с соавт. Hum. Mol. Genet. 2015, 1-8. У мышей без MAGEL2 (мышьяк имеет нулевой генотип по MAGEL2) также снижены уровни альфа-МСГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. См. выше. В вариантах реализации примеры мутаций MAGEL2, например, мутаций, приводящих к потере функции MAGEL2, описаны

в источниках Schaaf с соавт. *Nat Genet.* 2013 Nov;45(11):1405-8. doi: 10.1038/ng.2776. Epub 2013 Sep 29; и Soden с соавт. *Sci Transl Med.* 2014 Dec 3;6(265):265ra168, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

MAGEL2 является одним из группы генов, инактивируемых при синдроме Прадера-Вилли (СПВ). Инактивирующие мутации в MAGEL2 были обнаружены у детей с признаками СПВ. См. выше. Есть сведения о гетерозиготной мутации с.1652delT (p.Val551fs) в MAGEL2 (NM\_019066.4) у субъекта в возрасте 13 лет. См., например, Schaaf с соавт. *Nat. Genet.* 45.11(2013):1405-09. Также сообщалось о гетерозиготной мутации с.1802delC (p.Pro601fs) у субъекта в возрасте 8 лет. См. выше. Также сообщалось о гетерозиготной мутации с.3181\_3182delAT (p.Ile1061fs) у субъект в возрасте 5 лет. См. выше. Также сообщалось о мутации с.3124C>T (p.Gln1024\*) у субъекта-человека в возрасте 19 лет. См. выше. СПВ описан ниже более подробно.

Последовательность гена человеческого MAGEL2 представлена в NG\_016776.1, и включена в настоящий документ посредством ссылки. Примером последовательности нуклеиновой кислоты человеческого транскрипта MAGEL2 является NM\_019066.4, включенная в настоящий документ посредством ссылки. Примерос аминокислотной последовательности человеческой MAGEL2 является NP\_061939.3, включенная в настоящий документ посредством ссылки.

#### **Лептин и рецептор лептина (лептин-R)**

Лептин представляет собой гормон, продуцируемый адипоцитами, действие которого подавляет голод и таким образом регулирует энергитический гомеостазис, потребление пищи, массу тела и гомеостазис глюкозы. Лептин действует выше MC4R в пути POMC-MC4, связываясь с рецептором лептина (лептином-R, называемым также LEP-R, OB-R или CD295). ПОМК-нейроны участвуют в опосредуемой лептином активности в головном мозге, и один из эффектов связывания лептина с рецептором лептина представляет собой стимуляцию экспрессии POMC. См., например, Varela с соавт. *EMBO Reports* 13.12(2012):1079-86. Есть данные, что деления лептин-R в ПОМК-нейронах приводит к ожирению, каковой эффект частично компенсировался сверхэкспрессией рецептора лептина у этих мышей имеет нулевой генотип по рецептору лептина. См.выше. Есть данные, что мутации лептина (Lep ob/ob (ob~ожирение)) или рецептора лептина (Lep db/db (db~диабет)) ассоциированы с нарушением гомеостазиса глюкозы и повышенной массой тела у мышей. См. выше. Дополнительно, были описаны крысы с генотипом fa/fa (fa~жирный) у которых наблюдали дефицит по рецептору лептина. См., например, Cettour-Rose с соавт. *Endocrinology*: 2002; 143(6); 2277-2283.

Описаны примеры мутантных (например, нефункциональных) вариантов лептина у людей, ассоциированных с ожирением. Гомозиготную мутацию сдвига рамки, которая приводит к делеции нуклеотида гуанина в кодоне 133 гена лептина, ассоциируют с тяжелым ожирением у некоторых детей с тяжелым ожирением. См., например, Montague с соавт. *Nature* 387.6636(1997):903-8. Гомозиготная трансверсия в лептине (с.298G→T) приводила к замене аспартата на тирозин в аминокислотном положении 100 (p.D100Y) и была ассоциирована с ожирением крайней степени с ранним началом (см., например, Wabitsch с соавт. *N. Engl. J. Med.* 372.1(2015):47-54). Гомозиготные мутации Gln223Arg и Lys656Asn в рецепторе лептина связывают с ожирением у людей have been. См., например, Masuo с соавт. *Hypertens. Res.* 31.6(2008):1093-100. Дополнительные примеры мутаций в лептине/лептине-R описаны в источнике Lee. *Annals Acad. Med.* 38.1(2009):34-44.

В некоторых вариантах реализации примеры мутаций в рецепторе лептина (LEPR), например, приводящие к гомозиготному дефициту рецептора лептина, описаны,

например, в источниках, приведенных в Таблице 5, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Таблица 5

Источник	
5	Farooqi с соавт., New Engl J Med, 356: 237-247; 2007
	Clement с соавт., Nature 392: 398-401, 1998.
	Montague с соавт., Nature 387: 903-908, 1997
	Farooqi с соавт., J. Clin. Invest. 110: 1093-1103, 2002
	Gibson с соавт., J. Clin. Endocr. Metab. 89: 4821-4826, 2004
10	Wabitsch с соавт., New Eng. J. Med. 372: 48-54, 2015.
	Saeed с соавт., Obesity 2014; 22; 1112-1117
	Huvenne с соавт., J Clin Endocrinol Metab. 2015 Vol 100; вып. 5: E757-766

В некоторых вариантах реализации примеры мутаций в рецепторе лептина, например, приводящие к гомозиготному дефициту рецептора лептина описаны, например, в источниках, приведенных в Таблице 6, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки

Таблица 6

Примеры потери функции LEPR при гомозиготных (LEPR/-) вариантах	Источник	Функция
20 c.2396-1 G>T	Obesity 2014; 22(4); 1112	Дефект сплайсинга в экзоне 15
c.1675 G>A	Obesity 2014; 22(4); 1112	Нонсенс-мутация
25 p.Cys604Gly p.Leu786Pro p.His800_Asn831del p.Tyr422His p.Thr711NfsX18 P535-1G>A p.166CfsX7	J Clin Endocrinol Metab; 2015; 100(5); E757	вероятная потеря функции LEPR
30 4-bp del в кодоне 22 11-bp del в кодоне 70 66-bp del в кодоне 514 Trp31X Ala409Glu Trp664Arg His684Pro 1-bp del в кодоне 15/ Arg612His	N Eng J Med. 2007; 356(3): 237	нарушенная сигнализация LEPR

Примеры последовательностей нуклеиновых кислот транскрипта лептина человека приведены в NM\_000230.2 and BC060830.1, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Примеры аминокислотных последовательностей предшественника лептина человека приведены в NP\_000221.1, AAN69452.1, AAN69527.1, AAN69323.1, AAN60830.1, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Примеры последовательностей нуклеиновых кислот рецептора лептина человек содержатся в базе GenBank под номерами доступа U66497.1, U66496.1, U66495.1, U43168.1, NM\_001198689.1, NM\_001198688.1, NM\_001198687.1, NM\_001003679.3, NM\_002303.5, NM\_001003680.3и включены в настоящий документ посредством ссылки. Примеры аминокислотных последовательностей рецептора лептина человека содержатся в базе GenBank под номерами доступа P48357.2, AAB09673.1, AAC23650.1, AAB07497.1, AAB07496.1, AAB07495.1, AAA93015.1 и включены в настоящий документ посредством ссылки.

В других вариантах реализации пример мутации в LEPR включает одну или более мутаций, описанных в одном или более из следующих источников: Farooqi с соавт., N Engl J Med 356:237-24, 2007; Gill с соавт., Obesity 22:576-84, 2014; Kimber с соавт., Endocrinol. 149:6043-52, 2008; Huvenne с соавт. J. Clin. Endo Metab. 100:E757-66, 2015; и Mammes с соавт., Eur. J. Clin. Inv. 31:398-4004, 2015, каждый из которых полностью

включен в настоящий документ посредством ссылки.

### **Рецептор 5Н Т2с**

Рецептор 5-гидрокситриптамина (серотонина) 2С, сопряженный с G-белком (рецептор 5-НТ2с) представляет собой сопряженный с G-белком рецептор (GPCR), который связывается с нейротрансмиттером серотонином. Помимо других физиологических функций, рецептор 5НТ2с участвует в регуляции питания. Рецептор 5НТ2с действует выше МС4R в пути РОМС-МС4R. Стимуляция рецептора 5-НТ<sub>2С</sub> приводит к повышению уровня РОМС в передней доле гипофиза. Связываясь с рецепторами серотонина, включая рецептор 5НТ2с, серотонин повышает активность РОМС и ослабляет пищевое поведение. См., например, Rourke с соавт. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 302.11(2012):E1399-406. Есть сведения, что агонисты рецептора 5НТ2с уменьшают питание у мышей. См., например, Bickerdike. *Curr. Top. Med. Chem.* 3.8(2003):885-97. Альтернативный сплайсинг рецептора регулируется малой ядрышковой РНК (макРНК, snoRNA), SNORD115. При СПВ SNORD115 инактивирован. Без намерения ограничиваться каким-либо теоретическим обоснованием, считается, что полиморфизмы ассоциированы с ожирением.

Последовательность гена человеческого рецептора 5-НТ2с содержится в базе GenBank под номером доступа NG\_012082.2 (см., например, Jahnsen JA с соавт. *Eur. J. Pharmacol.* 684 (1-3), 44-50 (2012)) и включена в настоящий документ посредством ссылки. Примеры последовательностей нуклеиновых кислот of human 5-НТ2с receptor содержатся в базе GenBank под номерами доступа NM\_001256761.2, NM\_001256760.2, NM\_000868.3, и включены в настоящий документ посредством ссылки. Примеры аминокислотных последовательностей человеческого рецептора 5-НТ2с содержатся в базе GenBank под номерами доступа NP\_001243690.1, NP\_001243689.1, NP\_000859.1, включены в настоящий документ посредством ссылки.

### **NhLH2**

NhLH2 представляет собой нейронный фактор транскрипции, который действует выше МС4R в пути РОМС-МС4R. NhLH2 является членом базового семейства факторов транскрипации типа спираль-петля-спираль (bHLH). NhLH2 экспрессируется в ряде дифференцированных взрослых нейронов, включая проопиомеланокортиновые нейроны и нейроны МС4R. Экспрессия NhLH2 может регулироваться потреблением пищи и уровнями лептина. См., например, Good с соавт. *Trends Endocrinol. Metab.* 24.8(2013):385-90. По результатам исследований на мышах с нокаутом NhLH2, у которых делеция гена приводила к ожирению с началом во взрослом возрасте, сообщалось, что NhLH2 участвует в регуляции массы тела и фертильности. См., например, Good с соавт. *Nat. Genet.* 15(1997):397-401. В вариантах реализации примеры мутаций, например, которые приводят к гетерозиготному дефициту NhLH2 описаны, например, в источнике Rayuan с соавт. *Gene.* 2013;512(1):134-42, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

NhLH2 связывается с лептин-регулируемым фактором транскрипции, переносчиком сигнала и активатором-3 (Stat-3), регулируя таким образом PCSK1 в ответ на лептин или потребление пищи. У мышей с нокаутом NhLH2 наблюдаются более низкие уровни PCSK1, чем у мышей дикого типа. Это приводит к пониженным уровням процессированного пептида PCSK1, например, зрелого РОМС. См., например, Good с соавт. *Trends Endocrinol. Metab.* 24.8(2013):385-90.

Примеры последовательностей нуклеиновых кислот человеческого NhLH2 содержатся в базе GenBank под номерами доступа XM\_006710666.2, XR\_946659.1, NM\_001111061.1, NM\_005599.3 (см., например, Al Rayuan с соавт. *Gene* 512 (1), 134-142 (2013)) и включены



в настоящий документ посредством ссылки. Примеры аминокислотных последовательностей человеческого NhLH2 содержатся в базе GenBank под номерами доступа XP\_006710729.1, NP\_001104531.1, NP\_005590.1 и включены в настоящий документ посредством ссылки.

#### 5 Прогормонконвертаза

Прогормонконвертазы представляют собой сериновые протеазы, которые осуществляют процессинг предшественников пептидных гормонов и нейропептидаз. Существует несколько типов конвертаз прогормонов: PCSK1 (известная также как PC1, PC3 и PC1/3), PCSK2 (известная также как PC2), PCSK3 (известная также как фурин, пэйс (pase) и PC1), PCSK4 (известная также как PC4), PCSK5 (известная также как PC5, PC6, и PC5/6), PCSK6 (известная также как PACE4), PCSK7 (известная также как PC7, PC8), PCSK8 (известная также как протеаза сайта 1, S1P, SKI) и PCSK9 (известная также как NARC-1). Конвертазы прогормонов отвечают за расщепление ПОМС с образованием альфа-МСГ. Например, PC1 расщепляет ПОМС с образованием про-АКТГ, который затем расщепляется конвертазой PC2 с образованием АКТГ1-17. См., например, Pritchard с соавт. *J. Endocrinol.* 172(2002):411-21.

Считается, что дефективный процессинг ПОМС может привести к ожирению. У пациента с сложными гетерозиготными мутациями в PC1 наблюдали ожирение крайней степени с началом в детском возрасте, абнормальный гомеостазис глюкозы, гипофункцию коры надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм. См. выше.

Также есть сведения о другом пациенте с дефектным процессингом ПОМС. См. выше.

Примеры последовательностей PCSK1 описаны выше. Примеры последовательностей нуклеиновых кислот человеческой PCSK2 содержатся в базе GenBank под номерами доступа NM\_002594.4 (см., например, van Wamelen с соавт. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 72 (12), 1126-1134 (2013)), NM\_001201529.2, NM\_001201528.1, и включены в настоящий документ посредством ссылки. Примеры аминокислотных последовательностей человеческой PCSK2 содержатся в базе GenBank под номерами доступа NP\_001188458.1, NP\_001188457.1, NP\_002585.2 и включены в настоящий документ посредством ссылки. Примеры последовательностей нуклеиновых кислот человеческой PCSK3 содержатся в базе GenBank под номерами доступа NM\_001289824.1, NM\_001289823.1, NM\_002569.3, и включены в настоящий документ посредством ссылки. Примеры аминокислотных последовательностей человеческой PCSK3 содержатся в базе GenBank под номерами доступа NP\_001276753.1 (см., например, Dahms с соавт. *ACS Chem. Biol.* 9 (5), 1113-1118 (2014)), NP\_001276752.1, NP\_002560.1, и включены в настоящий документ посредством ссылки. Пример нуклеиновой кислоты человеческой PCSK4 содержится в базе GenBank под номером доступа NM\_017573.4 (см., например, Seidah с соавт. *J. Biol. Chem.* 288 (30), 21473-21481 (2013)), и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример аминокислотной последовательности человеческой PCSK4 содержится в базе GenBank под номером доступа NP\_060043.2, и включен в настоящий документ посредством ссылки. Последовательность гена человеческой PCSK5 содержится в базе GenBank под номером доступа NG\_029445.1, и включен в настоящий документ посредством ссылки. Примеры последовательностей нуклеиновых кислот человеческой PCSK5 содержатся в базе GenBank под номерами доступа NR\_120409.1, NM\_006200.5, NM\_001190482.1 (см., например, Mbikay с соавт. *Genomics* 26 (1), 123-129 (1995)) и включены в настоящий документ посредством ссылки. Примеры аминокислотных последовательностей человеческой PCSK5 содержатся в базе GenBank под номерами доступа NP\_001177411.1, NP\_006191.2 и включены в настоящий документ посредством ссылки.

Последовательность гена человеческой PCSK6 содержится в базе GenBank под номером

доступа NG\_030047.3 и включена в настоящий документ посредством ссылки. Примеры последовательностей нуклеиновых кислот человеческой PCSK6 содержатся в базе GenBank под номерами доступа NM\_138325.3, NM\_001291309.1, NM\_138323.2, NM\_138324.2, NM\_138322.3, NM\_138319.3, NM\_002570.4 (см., например, Tsuji с соавт. J. Biochem. 122 (2), 438-452 (1997)) и включены в настоящий документ посредством ссылки. Пример нуклеиновой кислоты человеческой PCSK7 содержится в базе GenBank под номерами доступа NM\_004716.3 (см., например, Stickel с соавт. Hum. Mol. Genet. 23 (14), 3883-3890 (2014)) и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример аминокислотной последовательности человеческой PCSK7 содержится в базе GenBank под номером доступа NP\_004707.2 и включен в настоящий документ посредством ссылки. Последовательность гена человеческой PCSK8 содержится в базе GenBank под номером доступа NG\_033017.1 и включена в настоящий документ посредством ссылки. Пример нуклеиновой кислоты человеческой PCSK8 содержится в базе GenBank под номером доступа NM\_003791.3 (см., например, Weiss с соавт. J. Invest. Dermatol. 134 (1), 168-175 (2014)) и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример аминокислотной последовательности человеческой PCSK8 содержится в базе GenBank под номером доступа NP\_003782.1 и включен в настоящий документ посредством ссылки. Последовательность гена человеческой PCSK9 содержится в базе GenBank под номером доступа NG\_009061.1 и включена в настоящий документ посредством ссылки. Примеры последовательностей нуклеиновых кислот человеческой PCSK9 приведены в базе GenBank под номером доступа XM\_011541193.1, NR\_110451.1 и NM\_174936.3 (см., например, Brouwers с соавт. Clin. Sci. 126 (9), 679-684 (2014)) и включены в настоящий документ посредством ссылки. Примеры аминокислотных последовательностей человеческой PCSK9 содержатся в базе GenBank под номером доступа XP\_011539495.1 и NP\_777596.2 и включены в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации, примеры мутаций в прогормонконвертазе, например, PCSK1, приводят к гомозиготному дефициту, как описано, например, в источниках, приведенных в Таблице 3, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации примеры мутаций в гормонконвертазе, например, PCSK1, например, те, которые приводят к гетерозиготному дефициту, описаны, например, в источниках, приведенных в Таблице 4, каждый из которых включен в настоящий текст посредством ссылки.

### **CPE**

Карбоксипептидаза E (CPE), называемая также карбоксипептидазой H (CPH) или конвертазой, представляет собой фермент, который катализирует высвобождение C-концевых остатков лизина или аргинина из полипептидов. CPE участвует в процессинге многих нейропептидов и пептидных гормонов. Например, CPE действует ниже конвертаз прогормонов, и приводит к генерации промежуточных пептидных предшественников с дальнейшим преобразованием полипептидов за счет удаления C-концевых основных остатков, в результате его образуются зрелые пептиды. Например, CPE участвует в процессинге POMC. Мутации CPE связывают с ожирением. Например, был описан пациент женского пола с патологическим ожирением, у которого была укорачивающая мутация гена CPE (с.76\_98del; p.E26RfsX68). См., например, Alsters с соавт. PloS ONE. 10.6(2015):e0131417. В вариантах реализации примеры мутаций в CPE, например, приводящие к гомозиготному дефициту CPE описаны, например, в источнике Alsters с соавт. PloS One. 10.6(2015):e0131417, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Пример последовательности нуклеиновой кислоты CPE содержится в базе GenBank под номером доступа NM\_001873.2 (Skalka с соавт. Oncogene 32 (23), 2836-2847 (2013)) и включен в настоящий документ посредством ссылки. Пример аминокислотной последовательности CPE содержится в базе GenBank под номером доступа NP\_001864.1 и включен в настоящий документ посредством ссылки.

### **Sim1**

Single-minded 1 (Sim1) - это транскрипционный фактор, участвующий в развитии паравентрикулярного ядра гипоталамуса, которое регулирует массу тела, энергозатраты и аппетит. Sim1 воздействует на MC4R в пути POMC-MC4R. Есть сведения, что потеря функции Sim1 (например, у Sim1<sup>+/-</sup> и Sim1<sup>-/-</sup> мышей) вызывает гиперфагию, ожирение и повышенную подверженность ожирению, спровоцированному рационом. См., например, Xi с соавт. PLoS One. 7.4(2012):e36453. Кроме того, абляция нейронов у мышей Sim1 приводила к ожирению, вызванному повышенным потреблением пищи и снижением энергозатрат См.выше. В вариантах реализации примеры мутаций в Sim1, например, приводящих к гетерозиготному дефициту Sim1, описаны, например, в источнике Bonnefond с соавт. J. Clin. Invest. 123.7(2013):3037-41, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Последовательность гена человеческого SIM1 содержится в базе GenBank под номером доступа NG\_008230.1 и включена в настоящий документ посредством ссылки. Примеры последовательностей нуклеиновых кислот человеческого SIM1 содержатся в базе GenBank под номерами доступа XM\_011536073.1 (см., например, Ramachandrapa с соавт. J. Clin. Invest. 123 (7), 3042-3050 (2013)), XM\_011536072.1, XM\_005267100.2, NM\_005068.2 и включены в настоящий документ посредством ссылки. Примеры аминокислотных последовательностей человеческого SIM1 содержатся в базе GenBank под номером доступа XP\_011534375.1, XP\_011534374.1, XP\_005267157.1, NP\_005059.2 и включены в настоящий документ посредством ссылки.

### **BBS1-20**

BBS1-BBS20 - это 20 генов, ассоциированных с синдромом Барде-Бидля. Мутация (мутации) в одном или более из генов BBS связывают с ожирением, слепотой и потерей слуха. Было показано, что у мышей без гена BBS1 в нервной системе развивается ожирение. См., например, Guo с соавт. PLOS Genetics 12.2(2016):e1005890. Кроме того, были описано, что гетерозиготные носители мутаций в генах в большей степени склонны к ожирению, чем контрольные субъекты. См., например, Gupta с соавт. J. Endocrinol. 203(2009):327-36.

В вариантах реализации способа, описанного в настоящем документе, способ включает лечение субъекта, имеющего одну или более мутаций в одном или более генах BBS1-BBS20. В вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает применение агониста MC4R, описанного в настоящем документе, для лечения субъекта, имеющего одну или более мутаций в одном или более генах BBS1-BBS20. Примеры включают неcodирующие варианты в одном или более генах BBS, например, BBS2, BBS4, и/или BBS6. В некоторых источниках было показано, например, что однонуклеотидные полиморфизмы в BBS6 и BBS4 ассоциированы с ожирением у детей и взрослых. См., например, Gupta с соавт. J. Endocrinol. 203(2009):327-36.

### **ALMS1**

Синдром Альстрема (ALMS) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное со слепотой, глухотой, диабетом и ожирением, гиперинсулинемией и измененным метаболизмом глюкозы, которое может приводить к развитию у пораженных субъектов диабета 2 типа в молодом возрасте. ALMS вызывается мутациями

в *ALMS1*, гене, который был картирован на хромосоме 2p13. Считается, что прогрессирование от ожирения с ранним началом до нарушения глюкозы в плазме натощак или нарушения толерантности к глюкозе и явного диабета вызывается в основном прогрессирующей недостаточности секретирования инсулина  $\beta$ -клетками, при этом с возрастом не происходит дополнительного ухудшения инсулинорезистентности, даже при снижении массы (Bettini с соавт. *Pediatr. Диабет* 13: 59-67, 2012). Идентификация *ALMS1* как белка ресничек объясняет некоторые из наблюдаемых фенотипов и их сходство с другими цилиопатиями, включая синдром Браде-Бидля.

Последовательности нуклеиновых кислот, связанных с синдромом Альстрема, варианты последовательности нуклеиновой кислоты, белок, кодируемый такой нуклеиновой кислотой и способы скрининга для тестирования индивидуумов с целью определения, являются ли они носителями синдрома Альстрема, раскрыты, например, в патенте США № 7,196,171.

В вариантах реализации способа, описанного в настоящем документе, способ включает лечение субъекта, имеющего одну или более мутаций в одном или более аллелях гена *ALMS1*. В вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает применение агониста MC4R, описанного в настоящем документе, для лечения субъекта, имеющего одну или более мутаций в указанном гене.

Последовательности нуклеиновых кислот, связанных с синдромом Альстрема, варианты последовательности нуклеиновой кислоты, белок, кодируемый такой нуклеиновой кислотой и способы скрининга для тестирования индивидуумов с целью определения, являются ли они носителями синдрома Альстрема, раскрыты, например, в патенте США № 7,196,171.

#### Псевдогипопаратиреодизм (*GNAS1*)

При псевдо гипопаратиреодизме организм не способен отвечать на паратиреодный гормон и, помимо прочих клинических симптомов, это связано с ожирением и низкорослостью. Основными симптомами являются низкие уровни кальция и высокие уровни фосфата в крови. У пораженных пациентов наблюдается катаракта, проблемы с зубами, судороги, онемение и/или тетанию (мышечные подергивания и спазмы в ступнях и ладонях). Симптомы обычно начинают проявляться в детстве. Люди с этим нарушением также резистентны к другим гормонам, таким как тиреод-стимулирующий гормон и гонадотропины. Тип 1А также ассоциирован с группой симптомов, известных как наследственная остеодистрофия Олбрайта, которая включает низкорослость, круглое лицо, ожирение и короткие кости рук. Псевдогипопаратиреодизм типа 1А вызывается мутацией в гене *GNAS* и наследуется по аутосомно-доминантному принципу. Ген *GNAS1* описан в, например, US20060147936.

В вариантах реализации способа, описанного в настоящем документе, способ включает лечения субъекта с одной или большим числом мутаций в одном или более аллелей гена *GNAS1*. В вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает применение агониста MC4R, описанного в настоящем документе, для лечения субъекта, имеющего одну или более мутаций в указанном гене.

#### Дополнительные гены

Дополнительные гены, которые можно применять в настоящем документе, включают *BDNF*, *MCH1R*, *MCH*, *NTRK2*, *SIM1* (*J Clin Invest.* 2013;123(7):3042-3050. doi:10.1172/JCI68016), *ENPP1*, *COH1*, *CNR1*, *NPC1*, *c-MAF*, *PTER*, *FTO*, *TMEM18* (детства), *SDCCAG8*, *TNKS/MSRA*, *GNPDA2* (детства), *NEGr1*, *INSIG2*, *KCTD15*, *NROB2* и делеции 16p11.2 (включая ген *SH2B1*).

В вариантах реализации любого способа, описанного в настоящем документе, способ включает лечение субъекта, имеющего одну или более мутаций в одном или более из этих генов. В вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает применение агониста MC4R, описанного в настоящем документе, для лечения субъекта, имеющего мутации в одном или более из этих генов.

#### **Нарушения**

В соответствии со способами и композициями, описанными в настоящем документе, в некоторых вариантах реализации, агонист MC4R, например, агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, сетмеланотид, применяют для лечения нарушения, такого как метаболическое нарушение, например, ожирение, гиперфагия или метаболический синдром.

В вариантах реализации агонист, например, агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, сетмеланотид, применяют для лечения генетического нарушения, вызванного дефицитом одного или более компонентов пути POMC-MC4R. В вариантах реализации агонист MC4R, например, агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, сетмеланотид, применяют для лечения такого генетического нарушения как синдром Прадера-Вилли (СПВ) или ожирение имеет нулевой генотип по POMC. В вариантах реализации агонист MC4R, например, агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, сетмеланотид, применяют для лечения генетического нарушения, ассоциированного с дефектом в одном или более из следующих генов: POMC, PCSK1, MAGEL2, лептина-R, лептина, рецептора 5-HT<sub>2c</sub>, Nhlh2, прогормонконвертазы, CPE, MC4R или Sim1. В вариантах реализации агонист MC4R, например, агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, сетмеланотид, применяют для лечения генетического нарушения, ассоциированного с гиперметилованием гена POMC, например, в интроне POMC.

В вариантах реализации указанное генетическое нарушение ассоциировано с ожирением, например, тяжелым ожирением, и/или гиперфагией.

#### *Синдром Прадера-Вилли (СПВ)*

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) представляет собой редкое генетическое заболевание, встречающееся в США с частотой приблизительно от один на 8000 до один на 25000 пациентов. Характерным признаком СПВ является тяжелая гиперфагия - непреодолимая физиологическая потребность есть, которая приводит к тяжелому ожирению и другим осложнениям. Ожирение является одним из самых существенных факторов, угрожающих здоровью пациентов с СПВ, а гиперфагия снижает способность пациентов с СПВ к самостоятельной жизни, поскольку она обуславливает необходимость постоянного дорогостоящего наблюдения за перекармливаемым пациентом. Без наблюдения велика вероятность преждевременной смерти пациента в результате удушья, разрыва желудка или от осложнений, вызванных патологическим ожирением. В настоящее время не существует одобренных способов лечения ожирения и гиперфагии, ассоциированных с СПВ.

Симптомы СПВ включают гипотонию у младенцев с остановкой набора в весе, быстрый набор массы и перекармливание в детском возрасте, а также умственная отсталость, задержка в развитии, низкорослость, гипогонадизм. Диагностические критерии для СПВ описаны, например, в источнике Holm с соавт. *Pediatrics* 91(1993):398-402.

Считается, что генетические факторы, обуславливающие СПВ, включают потерю функции нескольких генов на хромосоме 15 у человека, в частности, при 15q11-q13. См., например, Schaaf с соавт. *Nat. Genet.* 45.11(2013):1405-09. Гены, кодирующие белки, в этом участке хромосомы включают MKRN3, MAGEL2, NDN, NPAP1 и SNURF-SNRPN.

См. выше. Примеры MAGEL2-нулевого дефицита описаны, например, в источнике Schaaf с соавт., и в Soden с соавт. *Sci Transl Med.* 2014 Dec 3; 6(265):265ra168, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Примерно 70% пациентов с СПВ большую делецию (примерно 4 Мб) в участке 15q11-q13 отцовской хромосомы.

5 См., например, Bergini с соавт. *Front. Neuroendocrinol.* 34(2014):107-119. Примерно 25% пациентов с СПВ имеют материнскую однородительскую дисомию. См. выше. У мышей без экспрессии гена MAGEL2 наблюдается нарушение нейронов POMC и развиваются некоторые из симптомов, обнаруживаемых у людей с СПВ. Считается, что дефект в гене MAGEL2 (который у человека находится на хромосоме 15) может нарушать

10 функцию проопиомеланокортиновых (POMC) нейронов, которые являются ключевыми компонентами пути MC4, который в норме стимулирует насыщение путем активации нижележащих рецепторов MC4. Это нарушение может блокировать путь MC4.

Без намерения ограничивать себя теорией, считают, что агонисты MC4R, описанные в настоящем документе, например, сетмеланотид, могут восстанавливать регуляцию

15 массы и аппетита у субъектов с СПВ за счет обхода POMC-нейронов и активации путей MC4 ниже блока в этом пути. Например, агонисты рецепторов меланокортина, описанные в настоящем документе, например, сетмеланотид, могут действовать как заместительная терапия для MСГ.

#### *Ожирение имеет нулевой генотип по POMC (ПОМК-нуль)*

20 Также в качестве синдрома с дефицитом POMC описано, что пациенты с ожирением при нулевом генотипе по POMC имеют гомозиготные мутации, приводящие к потере функции в про-опиомеланокортиновых (POMC) генах, что приводит к тяжелому ожирению с ранним началом. Пациенты с POMC-нулевыми мутациями страдают тяжелым ожирением с индексом массы тела выше 40 и неконтролируемым аппетитом (тяжелая

25 гиперфагия), начинающимися в детстве. Это генетическое нарушение может также быть ассоциировано с дефицитами гормонов, такими как гипофункция надпочечников, у них часто встречаются рыжие волосы и светлая кожа. Это нарушение также может быть причиной ранней смерти. Ожирение имеет нулевой генотип по POMC представляет собой очень редкое генетическое нарушение, и для ожирения и гиперфагии,

30 ассоциированных с этим состоянием не существует одобренных способов лечения. По оценкам в мире насчитывается от 50 до 500 пациентов имеет нулевой генотип по POMC.

#### *Синдром Барде-Бидля (BBS, СББ)*

В вариантах реализации агонист MC4R, описанный в настоящем документе, применяют для лечения синдрома Барде-Бидля (*BBS, СББ*). СББ представляет собой

35 генетически гетерогенное нарушение. СББ является формой синдрома Лоуренса-Муна-Бидля и характеризуется ожирением, ретинопатией, неспособностью к обучению, полидактилией и гипогенитализмом. См., например, Green с соавт. *New Engl. J. Med.* 321(1989):1002-9. Без намерения ограничиваться каким-либо теоретическим обоснованием, считают, что СББ характеризуется одной или большим числом мутаций

40 в одном или более из 20 генов (*BBS1-BBS20*). Большая часть генов СББ кодирует белки, которые считают важными для функционирования, образования и стабильности ресничек. Считается, что восемь белков BBS (*BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS8, BBS9* и *BBS18*) образуют комплекс, называемый BBS-сомой, который опосредует транспорт в мембране ресничек. Считается, что *BBS6, BBS10* и *BBS12* образуют

45 комплекс с семейством CCT/TRiC шаперонинов II группы.

Полагают, что мутация (мутации) в гене (генах) вызывает дефекты ресничек, например, ресничек нейронов, или нарушению регуляции ресничек. Считается, что дисфункция ресничек приводит к нарушению лептиновой сигнализации и

гиперлептинемии. Роль первичных ресничек и белков ресничек в гомеостазисе энергии и нарушениях, связанных с ожирением, описана например, в источниках Gupta с соавт. *J. Endocrinol.* 203(2009):327-36; и Oh с соавт. *Cell Metab.* 21.1(2015):21-31. У пациентов с СББ была обнаружена гиперлептинемия, что указывает на резистентность к лептину, при этом уровень триглицеридов, лептина, показателя диастолического давления BP-Z и масса интраабдоминального жира у пациентов с СББ значительно выше, чем в контроле. См., например, Feuillan с соавт. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96.3(2011). Например, считается, что ожирение у мышей с мутацией BBS, вызывается резистентностью к лептину и дефектами в транспорте рецептора лептина. См., например, Verbari с соавт. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110.19(2013):7796-7801. Было показано, что мыши с мутациями BBS2, BB4 BB6 характеризуются гиперлептинемией и у них снижается потребление пищи в ответ на лептин. См., например, Verbari с соавт. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110.19(2013):7796-7801.

### **Синдром Альстрема**

Синдром Альстрема (ALMS) представляет собой аутосомное рецессивное заболевание, клинические симптомы которого включают тяжелое ожирение, гиперинсулинемию и измененный метаболизм глюкозы, который может приводить к развитию у пораженных субъектов диабета 2 типа в молодом возрасте. ALMS обусловлен мутацией в *ALMS1*-гене, картированном на хромосоме 2p13.

Считается, что прогрессирование от ожирения с ранним началом до нарушения глюкозы в плазме натощак или нарушения толерантности к глюкозе и явного диабета вызывается в основном прогрессирующей недостаточности секретирования инсулина  $\beta$ -клетками, при этом с возрастом не происходит дополнительного ухудшения инсулинорезистентности, даже при снижении массы (Bettini с соавт. *Pediatr. Диабет* 13: 59-67, 2012).

### **Результаты**

В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дают один или более результатов, включая снижение массы (например, массы тела), снижение уровня голода, отсутствие детектируемого снижения энергозатрат (например, энергозатрат основного обмена), повышение энергозатрат (например, энергозатрат основного обмена), снижение потребления пищи в день/в неделю/в месяц, снижение окружности талии, отсутствие детектируемого повышения кровяного давления или снижение кровяного давления у субъекта, например, относительно контроля.

В вариантах реализации контроль представляет собой данный параметр, измеренный у субъекта до введения агониста MC4R (лечения агонистом MC4R). В вариантах реализации контроль представляет собой заранее определенное значение, например, значение данного параметра в среднем по популяции людей с ожирением, например, сходных по возрасту и полу с субъектом, или значение данного параметра, измеренное у субъекта в более ранний момент времени (например, при предыдущем посещении, например, врача, медицинского учреждения или лаборатории).

В вариантах реализации результат (например, снижение, повышение, отсутствие детектируемого снижения, или отсутствие детектируемого повышения данного параметра) измеряют у субъекта через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или более после начала лечения агонистом MC4R. В других вариантах реализации результат (например, снижение, повышение, отсутствие детектируемого снижения или отсутствие детектируемого повышения данного параметра) измеряют у субъекта в течение некоторого периода времени (например, в течение периода продолжительностью 1-2 недели, 2-4 недели, 4-6 недели, 6-8 недели, 8-12 недели или 12-16 недель) на протяжении

лечения.

В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к снижению массы (например, массы тела) у субъекта по сравнению с контролем (например, массой субъекта до лечения или заранее определенным значением, например, 5 средней массы в популяции людей с ожирением сходных по возрасту и полу с субъектом, не подвергнутых терапевтическому вмешательству, или массой субъекта при предыдущем посещении, например, при предыдущем посещении). В вариантах реализации снижение составляет приблизительно от 1 кг до 3 кг после 1 недели лечения, приблизительно от 1 кг до 6 кг после 2 недель лечения, приблизительно от 2 кг до 12 10 кг после 4 недель лечения, приблизительно от 4 кг до 24 кг после 8 недель лечения, или приблизительно от 8 кг до 48 кг после 16 недель лечения. В вариантах реализации снижение происходит со скоростью потери приблизительно 1-2 кг/неделю, например, приблизительно 2 кг/неделю, например, в течение 1-2 недель лечения или больше, 2-4 недель лечения или больше, 4-8 недель лечения или больше, 8-16 недель лечения или 15 16-32 недель лечения или больше.

Измерения массы, например, массы тела, может быть осуществлено с применением стандартных способов в данной области.

В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к снижению уровня голода у субъекта по сравнению с контролем (например, уровнем 20 голода субъекта до лечения или заранее определенным уровнем голода, например, средним уровнем голода в популяции людей с ожирением, сходных по полу и возрасту с субъектом, или уровнем голода субъекта при предыдущем измерении, например, при предыдущем посещении). В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к устранению голода у субъекта.

В вариантах реализации голод измеряют по шкале, такой как линкерттовская шкала голода, которая имеет диапазон от 0 до и описана здесь. В вариантах реализации 25 способы, описанные в настоящем документе, приводят к снижению оценки голода у субъекта по сравнению с контролем (например, уровнем голода субъекта до лечения или заранее определенным уровнем голода, например, средним уровнем голода популяции людей с ожирением, сходных по полу и возрасту с субъектом, или уровнем 30 голода субъекта при предыдущем измерении, например, при предыдущем посещении). В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к более низкой оценке по ликерттовской шкале голода, например, снижению оценки на по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пунктов, по сравнению с контролем 35 (например, уровнем голода субъекта до лечения или заранее определенным уровнем голода, например, средним уровнем голода популяции людей с ожирением, сходных по полу и возрасту с субъектом, или уровнем голода субъекта при предыдущем измерении, например, при предыдущем посещении). В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к оценке 0 по ликерттовской шкале голода 40 после лечения.

В вариантах реализации снижение уровня голода измеряют/наблюдают через 1-2 недели лечения или больше, 2-4 недели лечения или больше, 4-8 недель лечения или больше, или 8-16 недель лечения или больше.

REE представляет собой меру основного обмена субъекта и может быть определен 45 с применением таких способов как способы, описанные в статье Chen с соавт. J. Clin. Endocrinol. Metab. 100.4(2015):1639-45. В вариантах реализации REE можно определить путем помещения субъекта в камеру для непрямой калориметрии (называемую также метаболической камерой) в определенный момент после лечения (например, через 3,



4, 5, 6, 7 дней, или 1, 2, 3, 4, или более недель). В вариантах реализации REE измеряют в 30-минутных периодах измерения, и в некоторых случаях усредняют значения REE по нескольким 30-минутным периодам с получением среднего значения REE. В вариантах реализации REE можно определять после 10-12 ч периода без приема пищи, при нейтральной температуре (например, приблизительно 25 градусов C), где субъекта бодрствует в отсутствие психологического или физического напряжения. В вариантах реализации REE измеряют в единицах энергии на единицу времени (например, ккал/час или ккал/день). В вариантах реализации REE измеряют относительно кг безжировой массы субъекта (например, REE/кг безжировой массы), например, как описано в Примерах.

В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, не приводят к изменению или снижению энергозатрат, например, энергозатрат основного обмена (REE), у субъекта в течение часа, дня (например, за 24 ч), недели (например, за 7 дней) или месяца (например, за 30 дней) по сравнению с контрольным значением REE (например, REE у указанного субъекта до лечения или заранее определенным REE, например, средним REE популяции людей с ожирением, сходных по полу и возрасту, и нормированным по массе, как и для субъекта, или с REE субъекта при предыдущем измерении, например, при предыдущем посещении), например, при измерении через 3, 4, 5, 6, 7 дней, или 1, 2, 3, 4 или более недель лечения.

В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к отсутствию детектируемого изменения или отсутствию детектируемого снижения энергозатрат, например, энергозатрат основного обмена (REE) на кг безжировой массы тела, у субъекта в течение часа, дня (например, за 24 ч), недели (например, за 7 дней) или месяца (например, за 30 дней) по сравнению с контрольным значением REE (например, с REE у указанного субъекта до лечения или заранее определенным REE, например, средним REE популяции людей с ожирением, сходных по полу и возрасту с субъектом, или с REE субъекта при предыдущем измерении, например, при предыдущем посещении), например, при измерении после 3, 4, 5, 6, 7 дней, или 1, 2, 3, 4 или более недель лечения.

В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к повышению энергозатрат, например, энергозатрат основного обмена (REE) у субъекта в течение часа, дня (например, за 24 ч), недели (например, за 7 дней) или месяца (например, за 30 дней) по сравнению с контрольным значением REE (например, с REE у указанного субъекта до лечения или заранее определенным REE, например, средним REE популяции людей с ожирением, сходных по полу и возрасту, и нормированным по массе как и показатели субъекта, или REE субъекта при предыдущем измерении, например, предыдущем посещении), например, при измерении после 3, 4, 5, 6, 7 дней, или 1, 2, 3, 4 или более недель лечения.

В вариантах реализации повышение REE у субъекта составляет по меньшей мере 20 ккал/день (например, по меньшей мере 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 ккал/день или более), например, при измерении после 3, 4, 5, 6, 7 дней, или 1, 2, 3, 4 или более недель лечения.

В вариантах реализации повышение REE у субъекта составляет по меньшей мере 2% (например, по меньшей мере 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15% или более), например, при измерении после 3, 4, 5, 6, 7 дней, или 1, 2, 3, 4 или более недель лечения, по сравнению с REE у указанного субъекта до лечения.

В вариантах реализации REE у субъекта (например, взрослого субъекта) после лечения агонистом MC4R (например, после 3, 4, 5, 6, 7 дней, или 1, 2, 3, 4 или более недель

лечения) составляет по меньшей мере 1800 ккал/день (например, по меньшей мере 1800, 1825, 1850, 1875, 1900, 1925, 1950, 1975, 2000, 2025, 2050, 2100, 2150, 2200, 2250, 2300, 2400 ккал/день или более), например, для взрослого субъекта. В вариантах реализации REE у субъекта (например, субъекта педиатрической категории) после лечения агонистом MC4R (например, после 3, 4, 5, 6, 7 дней, или 1, 2, 3, 4 или более недель лечения) составляет по меньшей мере 200 ккал/день (например, по меньшей мере 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500 ккал/день или более), например, для субъектов педиатрической категории.

В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к снижению потребления пищи субъектом по сравнению с контролем (например, потреблением пищи субъектом до лечения или заранее определенным уровнем потребления пищи, например, потреблением пищи в средней популяции людей с ожирением или потреблением пищи указанного субъекта при предыдущем измерении, например, при предыдущем посещении), например, где потребление пищи измеряют как ежедневное потребление пищи или потребление пищи в течение периода продолжительностью 24 ч или одна неделя. В вариантах реализации снижение составляет по меньшей мере 100 килокалорий, например, по меньшей мере 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 1000 килокалорий или больше, например, для ежедневного потребления пищи или потребления пищи в течение периода продолжительностью 24 ч, или одна неделя, или 30 дней, или в течение более длительных периодов времени, например, для взрослого субъекта. В вариантах реализации среднее потребление пищи может снижаться относительно исходного значения, равного или большего приблизительно 100 ккал/кг/день, до приблизительно 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 ккал/кг/день или ниже после лечения агонистом MC4R, например, сетмеланотидом, например, у субъекта педиатрической категории в возрасте 1 год. В вариантах реализации среднее потребление пищи может снижаться относительно исходного значения, равного или большего приблизительно 40 ккал/кг/день, до приблизительно 35, 30, 20 или 10 ккал/кг/день или меньше после лечения агонистом MC4R, например, сетмеланотидом, например, у субъекта педиатрической категории позднего юношеского возраста.

Потребление пищи может определяться стандартными способами, например, как описано в источнике Rutishauser. Pub. Health Nutr. 8.7A(2005):1100-07.

В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к снижению окружности талии субъекта по сравнению с контролем (например, окружностью талии указанного субъекта до лечения или окружностью талии субъекта при предыдущем измерении, например, при предыдущем посещении), по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации снижение окружности талии составляет по меньшей мере 2 см (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 см или больше) у субъекта (например, взрослого субъекта) по сравнению с контролем (например, окружностью талии указанного субъекта до лечения или заранее определенным значением окружности талии, например, окружностью талии указанного субъекта средней популяции людей с ожирением, сходных по возрасту и полу, или окружностью талии субъекта при предыдущем измерении, например, предшествующем посещении), по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации окружностью талии субъекта измеряют с применением стандартных способов. В вариантах реализации окружность талии субъекта представляет собой максимальное значение поперечной окружности субъекта, например, вокруг

живота субъекта. В других вариантах реализации окружность талии субъекта измеряют вокруг природной талии (например, между нижним ребром и верхом таза), на уровне пупка или в самой узкой точке поперечного сечения.

5 В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к отсутствию детектируемого повышения кровяного давления (например, диастолического и/или систолического кровяного давления) у субъекта по сравнению с контрольным кровяным давлением (например, кровяным давлением у субъекта до лечения или заранее определенным кровяным давлением, например, кровяным давлением средней популяции людей с ожирением, сходных по возрасту и полу, или кровяным давлением указанного субъекта при предыдущем измерении, например, при предыдущем посещении), по 10 измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, приводят к снижению кровяного давления (например, диастолического и/или систолического кровяного давления) субъекта по сравнению с контрольным кровяным давлением 15 (например, кровяным давлением субъекта до лечения или заранее определенным кровяным давлением, например, кровяным давлением средней популяции людей с ожирением, сходных по возрасту и полу, или кровяным давлением указанного субъекта при предыдущем измерении, например, при предыдущем визите), по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

20 В вариантах реализации снижение кровяного давления, например, систолического кровяного давления, составляет по меньшей мере 3 мм рт. ст. (например, по меньшей мере 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 мм рт. ст. или больше) по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

25 В вариантах реализации снижение кровяного давления, например, диастолического кровяного давления, составляет по меньшей мере 4 мм рт. ст. (например, по меньшей мере 4, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 мм рт. ст. или больше) по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения, по измерениям через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель или больше после начала лечения.

30 В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, не приводят к какому-либо нежелательному воздействию на частоту сердечных сокращений или кровяное давление.

### **Субъект**

35 В соответствии с любыми способами, описанными в настоящем документе, в некоторых вариантах реализации субъект страдает ожирением, например, до введения агониста, описанного в настоящем документе, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения агониста. В вариантах реализации субъект представляет собой субъекта с тяжелым ожирением, субъекта педиатрической категории или взрослого пациента, например, до введения агониста, 40 описанного в настоящем документе, например, в момент, когда ему прописывают агонист или на момент первого введения агониста. В вариантах реализации субъект страдает гиперфагией, например, до введения агониста, описанного в настоящем документе, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения агониста.

45 В вариантах реализации субъект (например, взрослый субъект) имеет индекс массы тела (ИМТ) больше 25 кг/м<sup>2</sup> или 30 кг/м<sup>2</sup> (например,  $\geq 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50$  кг/м<sup>2</sup> или больше) до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого

введения.

В вариантах реализации субъект (например, субъект педиатрической категории) имеет индекс массы тела (ИМТ) выше 85-95го перцентиля до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

5 В вариантах реализации субъект имеет массу тела по меньшей мере приблизительно 5 кг, например, по меньшей мере приблизительно 5 кг, 10 кг, 20 кг, 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 кг или больше, например, до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения. В вариантах реализации субъект  
10 имеет массу тела по меньшей мере 20 кг, по меньшей мере 60 кг, или по меньшей мере 100 кг, например, до введения агониста, например, в момент, когда ему прописывают агонист, или на момент первого введения.

В вариантах реализации субъект представляет собой взрослого, например, в возрасте 18 лет или старше, например, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34,  
15 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 или старше.

В вариантах реализации субъект представляет собой субъект педиатрической категории, например, в возрасте 18 или младше (например, в возрасте 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, или 1 год или младше).

20 В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий дефект, например, генетический дефект или мутацию, в одном или более из генов пути POMC-MC4R. В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как одну или более мутаций в генах POMC, PCSK1, MAGEL2, рецептора лептина, лептина, рецептора 5-НТ2с, Nhlh2, конвертазы про-гормона, CPE, MC4R, или Sim1 или других генах, которые  
25 нарушают функционирование пути POMC-MC4R. В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий гиперметилированный ген POMC (например, гиперметилирование в интроне POMC, например, в CpG-островке гена POMC, например, включающие метилированный цитозин, например, 5'метилцитозин).

В вариантах реализации субъект страдает синдромом Прадера-Вилли.

30 В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию, ведущую к потере функции, в области 15q11-q13 хромосомы 15, например, в отцовском аллеле.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию (например, мутацию, ведущую к потере функции) в гене MAGEL2.

35 В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий а нулевой генотип по POMC, нулевой генотип по PCSK1, нулевой генотип по MAGEL2, нулевой генотип по рецептору лептина, нулевой генотип по лептину, нулевой генотип по рецептору 5-НТ2с, нулевой генотип по Nhlh2, нулевой генотип по конвертазе про-гормона, нулевой генотип по CPE, нулевой генотип по MC4R и/или нулевой генотип  
40 по SIM1. Например, субъект имеет или идентифицирован как имеющий нулевой генотип по POMC, ожирение имеет нулевой генотип по PCSK1, ожирение имеет нулевой генотип по MAGEL2, ожирение имеет нулевой генотип по рецептору лептина, ожирение имеет нулевой генотип по лептину, ожирение имеет нулевой генотип по рецептору 5-НТ2с, ожирение имеет нулевой генотип по Nhlh2, ожирение имеет нулевой генотип по  
45 конвертазе про-гормона, ожирение имеет нулевой генотип по CPE, ожирение имеет нулевой генотип по MC4R, и/или ожирение имеет нулевой генотип по SIM1.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию POMC, описанную в настоящем документе, например, мутацию POMC, описанную в

Таблице 1. В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию в аминокислотной последовательности РОМС, выбранной из одной или более из: Cys28Phe, Leu37Phe, His143Glu, Phe144Leu, Tyr221Cys, Pro231Leu, Arg236Gly или Glu244X, где нумерация аминокислотной последовательности соответствует описанной в источнике Takahashi, с соавт. 1981 Febs Letters 135(1)97 (и показанной как SEQ ID NO: 563) и соответствует белку, содержащему сигнальный пептид, где X соответствует ранней терминации.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию РОМС (например, гомозиготную мутацию РОМС), описанную в источнике, приведенном в Таблице 2. В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию РОМС (например, гетерозиготную мутацию РОМС), описанную в источнике, приведенном в Таблице 1.

В вариантах реализации указанная мутация РОМС представляет собой гомозиготную мутацию. В вариантах реализации указанная мутация РОМС представляет собой гетерозиготную мутацию (например, сложную гетерозиготную мутацию). В вариантах реализации указанная мутация РОМС представляет собой мутацию, ведущую к потере функции. В вариантах реализации указанная мутация РОМС представляет собой частичную мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий гиперметилирование в гене РОМС, например, гиперметилирование в экзоне 3 гена РОМС, или гиперметилирование на границе интрон 2 - экзон 3 гена РОМС, например, гиперметилирование в островке CpG на границе интрон 2 - экзон 3 гена РОМС.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию PCSK1, описанную в настоящем документе, например, гетерозиготный нонсенс-вариант (p.Arg80\*), мутацию PCSK1 (например, гомозиготную мутацию), описанный в источниках в Таблице 3, или мутацию PCSK1 (например, гетерозиготную мутацию), описанную в источнике, приведенном в Таблице 4. В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию в аминокислотной последовательности PCSK1, выбранную из: Met125Ile, Thr175Met, Asn180Ser, Tyr181His, Gly262Arg, Ser325Asn, Thr558Ala, Asn221Asp, Gln665E или S690Thr.

В вариантах реализации указанная мутация PCSK1 представляет собой гомозиготную мутацию. В вариантах реализации указанная мутация PCSK1 представляет собой гетерозиготную мутацию (например, сложную гетерозиготную мутацию). В вариантах реализации указанная мутация PCSK1 представляет собой мутацию, ведущую к потере функции. В вариантах реализации указанная мутация PCSK1 представляет собой частичную мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию MAGEL2, описанную в настоящем документе, например, с.1652delT (p.Val551fs), с.1802delC (p.Pro601fs), с.3181\_3182delAT (p.Ile1061fs), с.3124C>T (p.Gln1024\*), или мутацию, описанную в источнике Schaaf с соавт. Nat. Genet. 45.11(2013):1405-09 или Soden с соавт. Sci Transl Med. 2014 Dec 3;6(265):265ra168. В вариантах реализации указанная мутация MAGEL2 представляет собой гомозиготную мутацию. В вариантах реализации указанная мутация MAGEL2 представляет собой гетерозиготную мутацию (например, сложную гетерозиготную мутацию). В вариантах реализации указанная мутация MAGEL2 представляет собой мутацию, ведущую к потере функции. В вариантах реализации указанная мутация MAGEL2 вызывает снижение функции/активности.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию лептина или рецептора лептина, описанную в настоящем документе. В вариантах

реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию лептина, описанную в настоящем документе, например, гомозиготную мутацию сдвига рамки, которая приводит к делеции нуклеотида гуанина в кодоне 133 гена лептина, или гомозиготную трансверсию (с.298G→T), которая приводит к замене аспартата на тирозин в аминокислотном положении 100 (p.D100Y). В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию лептин-R, описанную в настоящем документе, например, мутацию Gln223Arg или Lys656Asn, или мутацию (например, гомозиготную мутацию), описанную в источниках в Таблице 5. В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию рецептора лептина (например, гомозиготную мутацию рецептора лептина), описанную в Таблице 6. В некоторых вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию рецептора лептина, выбранную из: с.2396-1 G>T, с.1675 G>A, p.Cys604Gly, p.Leu786Pro, p.His800\_Asn831del, p.Tyr422His, p.Thr711NfsX18, P535-1G>A, p.166CfsX7, 4-bp del в кодоне 22, 11-bp del в кодоне 70, 66-bp del в кодоне 514, Trp31X, Ala409Glu, Trp664Arg, His684Pro, 1-bp del в кодоне 15 или Arg612His.

В вариантах реализации указанная мутация лептина или рецептора лептина представляет собой гомозиготную мутацию. В вариантах реализации указанная мутация лептина или рецептора лептина представляет собой гетерозиготную мутацию (например, сложную гетерозиготную мутацию). В вариантах реализации указанная мутация лептина или рецептора лептина представляет собой мутацию, ведущую к потере функции. В вариантах реализации указанная мутация лептина или рецептора лептина представляет собой частичную мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию рецептора 5-НТ2с, описанную в настоящем документе. В вариантах реализации указанная мутация рецептора 5-НТ2с представляет собой гомозиготную мутацию. В вариантах реализации указанная мутация рецептора 5-НТ2с представляет собой гетерозиготную мутацию (например, сложную гетерозиготную мутацию). В вариантах реализации указанная мутация рецептора 5-НТ2с представляет собой мутацию, ведущую к потере функции. В вариантах реализации указанная мутация рецептора 5-НТ2с представляет собой частичную мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию NhLN2, описанную в настоящем документе, например, описанную в источнике Good с соавт. Nat. Genet. 15(1997):397-401. В вариантах реализации указанная мутация NhLN2 представляет собой гомозиготную мутацию. В вариантах реализации указанная мутация NhLN2 представляет собой гетерозиготную мутацию (например, сложную гетерозиготную мутацию). В вариантах реализации указанная мутация NhLN2 представляет собой мутацию, ведущую к потере функции. В вариантах реализации указанная мутация NhLN2 представляет собой частичную мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутации прогормонконвертазы, описанную в настоящем документе, например, как описано в источнике Pritchard с соавт. J. Endocrinol. 172(2002):411-21, или как описано в источниках в Таблице 3 или Таблице 4. В вариантах реализации мутация прогормонконвертазы представляет собой гомозиготную мутацию. В вариантах реализации мутация прогормонконвертазы представляет собой гетерозиготную мутацию (например, сложную гетерозиготную мутацию). В вариантах реализации мутация прогормонконвертазы представляет собой мутацию, ведущую к потере функции. В вариантах реализации мутация прогормонконвертазы представляет собой частичную

мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию CPE, описанную в настоящем документе, например, (с.76\_98del; p.E26RfsX68), или как описано в источнике Alsters с соавт. PloS ONE. 10.6(2015):e0131417. В вариантах реализации указанная мутация CPE представляет собой гомозиготную мутацию. В вариантах реализации указанная мутация CPE представляет собой гетерозиготную мутацию (например, сложную гетерозиготную мутацию). В вариантах реализации указанная мутация CPE представляет собой мутацию, ведущую к потере функции. В вариантах реализации указанная мутация CPE представляет собой частичную мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации субъект имеет или идентифицирован как имеющий мутацию SIM1, описанную в настоящем документе, например, как описано в источнике Bonnefond с соавт. J. Clin. Invest. 123.7(2013):3037-41. В вариантах реализации указанная мутация SIM1 представляет собой гомозиготную мутацию. В вариантах реализации указанная мутация SIM1 представляет собой гетерозиготную мутацию (например, сложную гетерозиготную мутацию). В вариантах реализации указанная мутация SIM1 представляет собой мутацию, ведущую к потере функции. В вариантах реализации указанная мутация SIM1 представляет собой частичную мутацию, ведущую к потере функции.

В вариантах реализации описанный в настоящем документе способ может включать идентификацию или отбор субъекта, имеющего дефект, например, генетический дефект или мутацию в одном или более генах пути POMC-MC4R. В вариантах реализации описанный в настоящем документе способ может включать получение информации о генотипе, определенной последовательности или мутации. В вариантах реализации описанный в настоящем документе способ может включать получение информации о генотипе, например, мутации в одном или более из генов POMC, PCSK1, MAGEL2, рецептора лептина, лептина, рецептора 5-HT2c, NhHL2, прогормонконвертазы, CPE, MC4R, Sim1, и/или других генов пути POMC-MC4R. В вариантах реализации агонист вводят в ответ на получение информации об определенной последовательности, например, выявление или идентификацию определенной последовательности, например, мутации, в гене, описанном в настоящем документе, одном или более из генов POMC, PCSK1, MAGEL2, рецептора лептина, лептина, рецептора 5-HT2c, NhHL2, прогормонконвертазы, CPE, MC4R, Sim1, и/или других генов пути POMC-MC4R.

В вариантах реализации описанный в настоящем документе способ может включать получение информации о статусе метилирования гена POMC (например, гиперметилировании в интроне POMC, например, в CpG-островке гена POMC, например, включающем метилированный цитозин, например, 5'метилцитозин). В вариантах реализации агонист вводят в ответ на выявление гиперметилирования.

В вариантах реализации описанный в настоящем документе способ может включать получение информации о генотипе субъекта, например, получение информации о генотипе области 15q11-q13 хромосомы 15 (например, в отцовском аллеле) или гена MAGEL2. В вариантах реализации агонист вводят в ответ на выявление определенной последовательности, например, мутации, в области 15q11-q13 хромосомы 15 (например, в отцовском аллеле) или в гене MAGEL2.

В вариантах реализации идентификация или отбор субъекта как имеющего определенный генотип или определенную последовательность, например, мутацию, в гене, может включать получение информации об определенном генотипе или последовательности, например, мутации. Информация такого рода может быть получена рядом способов, как подробно описано в разделе «Определения».

В некоторых вариантах реализации последовательность получают, например, получая доступ к нуклеотидной последовательности, например, путем «прямого получения» или «непрямого получения» последовательности. «Прямое получение» последовательности означает осуществление процесса (*например*, осуществления синтетического или аналитического способа), в результате которого получают последовательность, как в случае осуществления метода секвенирования (*например*, метода секвенирования следующего поколения (NGS)). «Непрямое получение последовательности» относится к получению сведений или информации о, или получению последовательности от другой стороны или из другого источника (*например*, сторонней лаборатории, которая получает последовательность напрямую). Полученная последовательность не обязательно должна быть целой последовательностью, *например*, секвенирование по меньшей мере одного нуклеотида или получение сведений или информации, которые идентифицируют генотип или определенную последовательность, *например*, мутацию, раскрытую в настоящем документе, является получением последовательности.

В вариантах реализации последовательность может быть получена прямо (напрямую). Прямое получение последовательности включает осуществление процесса, который включает физическое изменение в физическом веществе, *например*, исходном материале, таком как образец ткани, *например*, образец крови или биоптат, или анализ образца выделенной нуклеиновой кислоты (*например*, ДНК или РНК). Примеры изменений включают получение физического объекта из двух или более исходных материалов, разделение или фрагментирование вещества, такого как фрагмент геномной ДНК, отделение или очистку вещества (*например*, выделение образца нуклеиновой кислоты их ткани), объединение двух или более отдельных объектов в смесь, осуществление химической реакции, которая включает разрушение или формирование ковалентной или нековалентной связи. Прямое получение значения включает осуществление процесса, который включает физическое изменение образца или другого вещества, как описано выше.

В некоторых вариантах реализации получение информации об определенном генотипе или определенной последовательности, например, мутации, может включать получение образца, например, по которому определяют генотип или определенную последовательность, например, мутациями. Термин «получение образца» в настоящем документе относится к получению доступа к образцу, *например*, образцу ткани или нуклеиновой кислоты, путем «прямого получения» или «непрямого получения» образца. «Прямое получение образца» означает осуществление процесса (*например*, осуществление физического способа, такого как хирургия или экстракция), в результате чего получают образец. «Непрямое получение образца» относится к получению образца от другой стороны или из другого источника (*например*, сторонней лаборатории, которая осуществила прямое получение образца). Прямое получение образца включает осуществление процесса, который включает физическое изменение в физическом веществе, *например*, исходном материале, таком как ткань, *например*, ткань в организме пациента-человека или ткань, которая была ранее выделена из организма пациента. Примеры изменений включают получение физического объекта из исходного материала, вырезание куска или получение соскоба ткани, отделение или очистку вещества (*например*, образца ткани или нуклеиновой кислоты), объединение двух отдельных объектов в смесь, осуществление химической реакции, которая включает разрушение или формирование ковалентной или нековалентной связи. Прямое получение образца включает осуществление процесса, который включает физическое изменение в образце



или другом веществе, *например*, как описано выше.

В некоторых аспектах в настоящем документе также предложен способ оценки субъекта, например, на вероятность ответа на агонист MC4R, например, агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, сетмеланотид. В некоторых вариантах реализации способ включает получение информации о генотипе субъекта. В вариантах реализации способ включает получение информации о присутствии или отсутствии дефекта, например, генетического дефекта, в одном или более генах пути POMC-MC4R у субъекта.

В вариантах реализации субъект может быть идентифицирован как имеющий дефект, например, мутацию, в одном или более генах пути POMC-MC4R, с применением способ, описанных в настоящем документе.

В вариантах реализации идентификация субъекта как имеющего дефект, например, генетический дефект, например, мутацию, указывает на то, что у субъекта вероятно будет ответ (например, заключающийся в улучшении одного или более симптомов) на агонист MC4R, например, агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, сетмеланотид. В вариантах реализации улучшение симптома может включать результат, описанный в настоящем документе. Например, улучшение симптома может включать снижение массы (например, массы тела), снижение уровня голода, отсутствие детектируемого снижения энергозатрат (например, энергозатрат основного обмена), повышение энергозатрат (например, энергозатрат основного обмена), снижение потребления пищи в день/в неделю/в месяц, или снижение окружности талии, например, относительно контроля. В вариантах реализации идентификация субъекта, имеющего дефект, например, генетический дефект, например, мутацию, что у такого субъекта с большей вероятностью будет достигнут ответ (или вероятно будет достигнут более выраженный ответ) на агонист MC4R, например, агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, сетмеланотид, чем у субъекта (например, субъекта с ожирением, например, близкого по возрасту и/или массе до лечения) без генетического дефекта в пути POMC-MC4R, например, субъекта с ожирением при генотипе дикого типа. В вариантах реализации субъект, у которого с большей вероятностью будет достигнут ответ, с большей вероятностью продемонстрирует улучшение одного или более симптомов, таких как симптомы, описанные в настоящем документе, например, по сравнению с контролем, например, субъектом (например, субъектом с ожирением, например, близком по возрасту и/или массе до лечения) без генетического дефекта в пути POMC-MC4R, например, субъектом с ожирением при генотипе дикого типа. В вариантах реализации субъект, у которого вероятно будет достигнут более значительный ответ, вероятно будет иметь большее улучшение симптомов, например, симптомов, описанных в настоящем документе, например, у него будет достигнуто большее снижение массы, большее уменьшение окружности талии, большее повышение энергозатрат основного обмена, большее снижение потребления пищи, большее снижение уровня голода, например, по сравнению с контролем, например, субъектом (например, субъектом с ожирением, например, близкого по возрасту и/или массе до лечения) без генетического дефекта в пути POMC-MC4R, например, субъектом с ожирением при генотипе дикого типа.

В вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают предоставление отчета, в котором указано присутствие или отсутствие указанного генетического дефекта, а в некоторых случаях, идентификатор субъекта. В вариантах реализации в отчете приведены рекомендации по возможным вариантам терапии, вероятной эффективности какого-либо варианта терапии и/или рекомендации/

инструкции по применению определенного варианта терапии (например, агониста MC4R, например, агониста MC4R, описанного в настоящем документе, например, сетмеланотида).

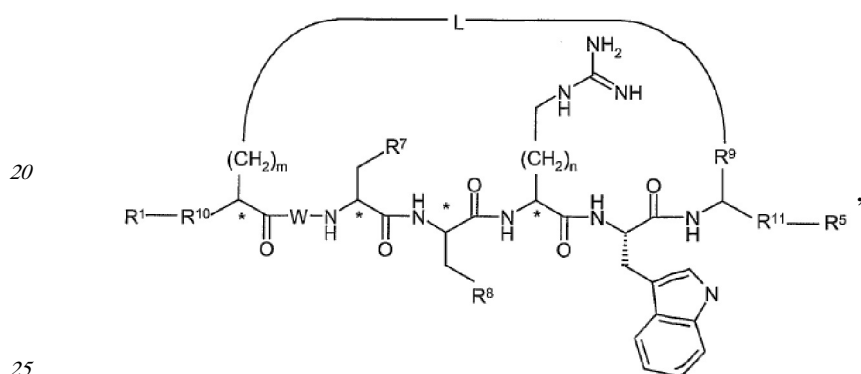
### Агонисты MC4R

5 Примеры природных агонистов MC4R агонисты включают  $\alpha$ -МСГ,  $\beta$ -МСГ,  $\gamma$ -МСГ и адренокортикотропный гормон (АКТГ) или его функциональный фрагмент. Примеры синтетических агонистов MC4R подробно описаны ниже.

В одном из примеров реализации агонист, применяемый в способах согласно настоящему изобретению, может представлять собой любой известный агонист MC4R.

10 В некоторых примерах реализации агонист MC4R не является адренокортикотропным гормоном (АКТГ) или его фрагментом.

В одном из примеров реализации агонист MC4R представляет собой любой из пептидов, раскрытых в международной заявке, опубликованной под номером WO2005/000339, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В частности, 15 примеры включают пептиды следующей структурной формулы:



где

W представляет собой Glu, Gln, Asp, Asn, Ala, Gly, Thr, Ser, Pro, Met, Ile, Val, Arg, His, Tyr, Trp, Phe, Lys, Leu, Cys или отсутствует;

30 R<sup>1</sup> представляет собой -H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, Tyr- $\beta$ Arg-, Ac-Tyr- $\beta$ -hArg-, глюконоил-Tyr-Arg-, Ac-диаминобутирил-, Ac-диаминопропионил-, N-пропионил-, N-бутирил-, N-валерил-, N-метил-Tyr-Arg-, N-глутарил-Tyr-Arg-, N-сукцинил-Tyr-Arg-,

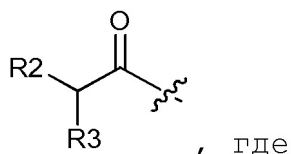
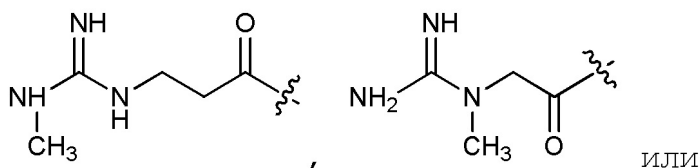
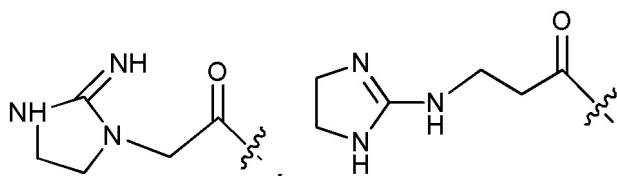
R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)Arg-,

35 R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкилкарбонил, фенилсульфонил,

C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> бициклический арилсульфонил, фенил-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)-, C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> бициклический арил-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)-,

40

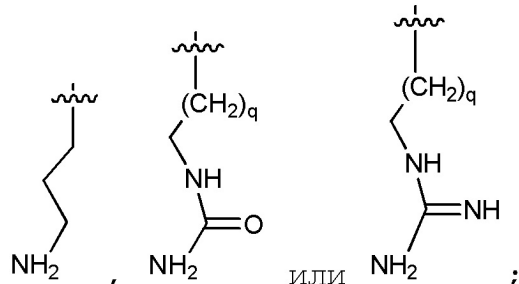
45



$R^2$  представляет собой -H,  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-NHC(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$ ,  
 $-NH-TyrC(O)CH_3$ ,  $R^6SO_2NH-$ , Ac-Cya-NH-, Tyr-NH-,  
 $HO-(C_6H_5)-CH_2CH_2C(O)NH-$  или  $CH_3-(C_6H_5)-C(O)CH_2CH_2C(O)NH-$ ;

$R^3$  представляет собой линейный или разветвленный  $C_1-C_4$  алкил,  $NH_2-CH_2-(CH_2)_q-$ ,  
 $HO-CH_2-$ ,

$(CH_3)_2CHNH(CH_2)_4-$ ,  $R^6(CH_2)_q-$ ,  $R^6SO_2NH-$ , Ser, Ile,



$q$  представляет собой 0, 1, 2 или 3;

$R^6$  представляет собой фенил или  $C_8-C_{14}$  бициклический арил;

$m$  представляет собой 1 или 2;

$n$  представляет собой 1, 2, 3 или 4;

$R^9$  представляет собой  $(CH_2)_p$  или  $(CH_3)_2C-$ ;

$p$  представляет собой 1 или 2;

$R_{10}$  представляет собой NH- или отсутствует;

$R^7$  представляет собой 5- или 6-членное гетероарил или 5- или 6-членное  
гетероарильное кольцо, необязательно содержащее заместитель  $R^4$ ;

$R^4$  представляет собой H, линейный или разветвленный  $C_1-C_4$  алкил, фенил, бензил  
или  $(C_6H_5)-CH_2-O-CH_2-$ ;

$R^8$  представляет собой фенил, причем фенильное кольцо необязательно содержит  
заместитель X или циклогексил;

X представляет собой H, Cl, F, Br, метил или метокси;

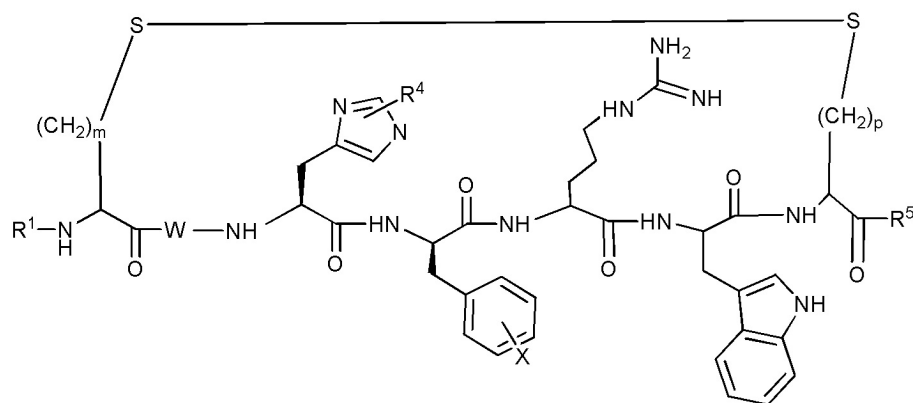
$R^{11}$  представляет собой  $-C(O)$  или  $-CH_2$ ;

$R^5$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-OH$ , глицинол,  $NH_2$ -Pro-Ser-,  $NH_2$ -Pro-Lys-, HO-Ser-, HO-Pro-Ser-, HO-Lys-, спирт Ser, спирт -Ser-Pro, спирт -Lys-Pro, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-,  $NH_2$ -Phe-Arg-,  $NH_2$ -Glu-,

$NH_2CH_2RCH_2NH$ -, RHN-, RO-, где R представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> линейный или разветвленный алкил; и

L представляет собой  $-S-S-$  или  $-S-CH_2-S-$ .

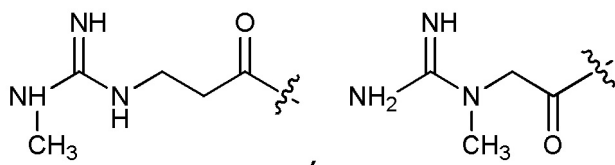
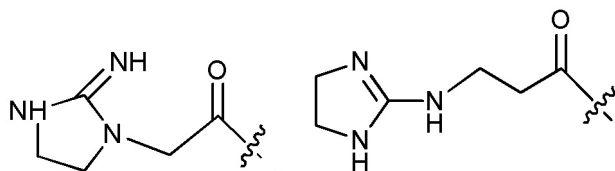
Другие агонисты MC4R включают пептиды следующей структурной формулы:



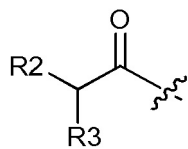
где:

W представляет собой одинарную связь, Glu, Gln, Asp, Asn, Ala, Gly, Thr, Ser, Pro, Met, Ile, Val, Arg, His, Tyr, Trp или Phe;

$R^1$  представляет собой  $-H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$ ,  $-C(O)(CH_2)_{1-4}NHC(NH)NH_2$ , Tyr-βArg, глюконоил-Tyr-Arg, Ac-Dab, Ac-Dap, N-сукцинил-Tyr-Arg, N-пропионил, N-валерил, N-глутарил-Tyr-Arg, N-бутирил,



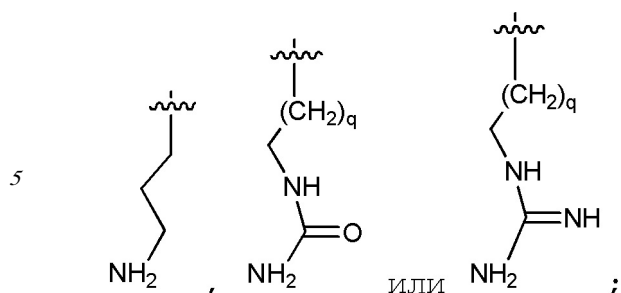
ИЛИ



, где

$R^2$  представляет собой  $-H$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-NHC(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$  или  $-NH-TyrC(O)CH_3$ ;

$R^3$  представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> линейный или разветвленный алкил, Ser, Ile,



q представляет собой 0, 1, 2 или 3;

10 m представляет собой 1 или 2;

p представляет собой 1 или 2;

R<sup>4</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> линейный или разветвленный алкил;

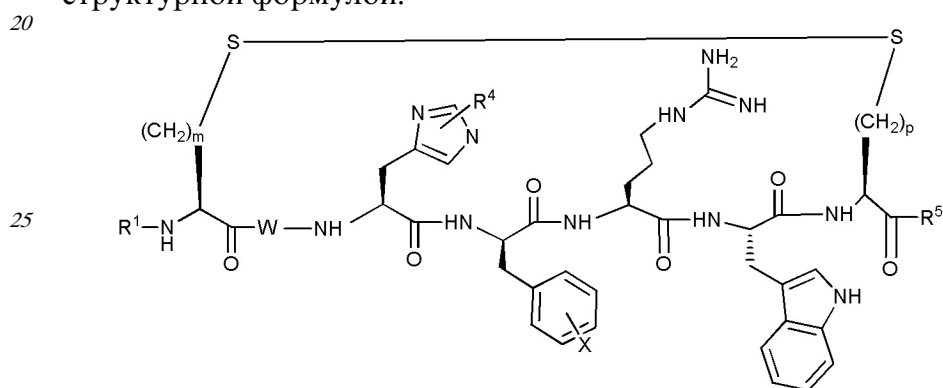
X представляет собой H, Cl, F, Br, метил или метокси; и

15 R<sup>5</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>, -OH, глицинол, -Ser-Pro-NH<sub>2</sub>, -Lys-Pro-NH<sub>2</sub>, -Ser-OH,

-Ser-Pro-OH, -Lys-Pro-OH -Arg-Phe-NH<sub>2</sub>, -Glu-NH<sub>2</sub>, -NHR или -OR,

причем R представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> линейный или разветвленный алкил.

В еще одном примере реализации агонист MC4R может быть представлен следующей структурной формулой:



где

W представляет собой Glu, Gln, Asp, Ala, Gly, Thr, Ser, Pro, Met, Ile, Val, Arg, His, Tyr, Trp, Phe, Lys, Leu, Суа или отсутствует;

35 R<sup>1</sup> представляет собой -H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>,

Тур-βArg-, Ас-Тур-β-hArg-, глюконоил-Тур-Arg-, Ас-диаминобутирил-,

Ас-диаминопропионил-, N-пропионил-, N-бутирил-, N-валерил-,

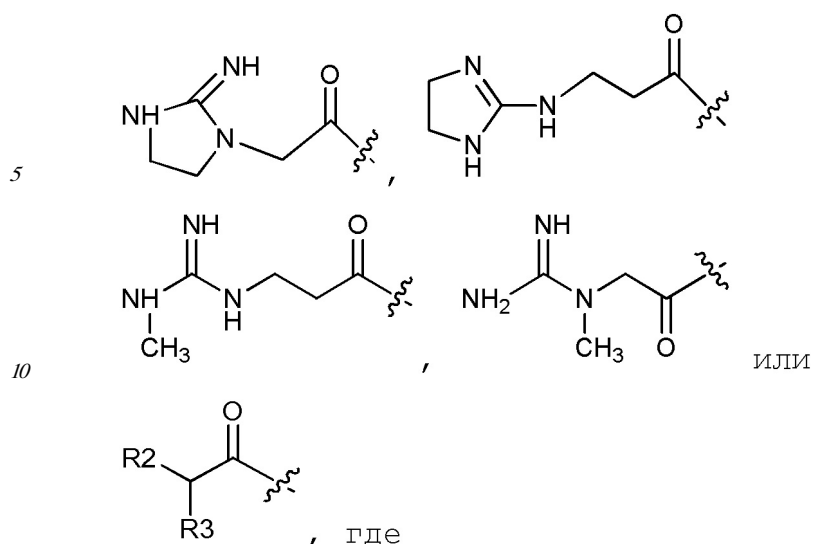
N-метил-Тур-Arg-, N-глутарил-Тур-Arg-, N-сукцинил-Тур-Arg-,

R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)Arg-,

40 R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкилкарбонил, фенилсульфонил,

C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> бициклический арилсульфонил, фенил-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)-, C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> бициклический арил-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)-,

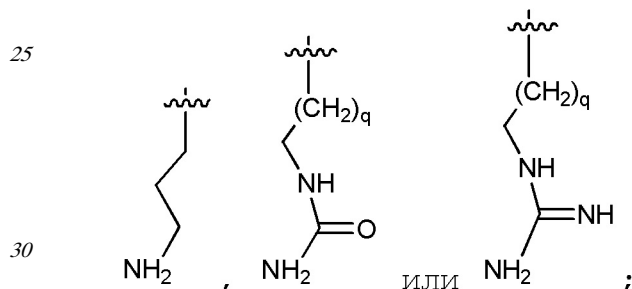
45



$R^2$  представляет собой -H,  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-NHC(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$ ,  
 $-NH-TyrC(O)CH_3$ ,  $R^6SO_2NH-$ , Ac-Cya-NH-, Tyr-NH-,  
 $HO-(C_6H_5)-CH_2CH_2C(O)NH-$  или  $CH_3-(C_6H_5)-C(O)CH_2CH_2C(O)NH-$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_1-C_4$  линейный или разветвленный алкил,  $NH_2-CH_2-(CH_2)_q-$ ,  
 $HO-CH_2-$ ,

$(CH_3)_2CHNH(CH_2)_4-$ ,  $R^6(CH_2)_q-$ ,  $R^6SO_2NH-$ , Ser, Ile,



$q$  представляет собой 0, 1, 2 или 3;

$R^6$  представляет собой фенил или  $C_8-C_{14}$  бициклический арил;

$m$  представляет собой 1 или 2;

$p$  представляет собой 1 или 2;

$R^4$  представляет собой H,  $C_1-C_4$  линейный или разветвленный алкил, фенил, бензил  
или  $(C_6H_5)-CH_2-O-CH_2-$ ;

X представляет собой H, Cl, F, Br, метил или метокси; и

$R^5$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-OH$ , глицинол,  $NH_2-Pro-Ser-$ ,  $NH_2-Pro-Lys-$ ,  $HO-Ser-$ ,  
 $HO-Pro-Ser-$ ,  $HO-Lys-$ , -спирт Ser, спирт  $-Ser-Pro$ , спирт  $-Lys-Pro$ ,  
 $HOCH_2CH_2-O-CH_2CH_2NH-$ ,  $NH_2-Phe-Arg-$ ,  $NH_2-Glu-$ ,

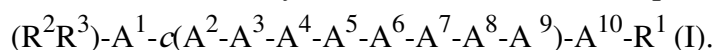
$NH_2CH_2RCH_2NH-$  или  $RO-$ , причем R представляет собой  $C_1-C_4$  линейный или  
разветвленный алкил.

Дополнительные примеры агонистов MC4R, которые можно применять для  
реализации настоящего изобретения приведены в WO2011104378, WO2011104379,  
WO201060901, WO200887189, WO200887188, WO200887187, WO200887186, US20110065652,

WO2010144341, WO2010144344, WO201065799, WO201065800, WO201065801, WO201065802, WO201037081, WO2009152079, WO2009151383, US20100311648, US20100280079, WO201081666, WO201034500, WO200910299, WO2008116665, WO201052256, WO201052255, WO201126015, US20100120783, WO201096854, US20100190793, WO201025142 и WO201015972. Дополнительные примеры агонистов MC4R, которые можно применять для реализации настоящего изобретения приведены в патенте США № 8,263,608; патенте США № 8,247,530; патенте США № 8,114,844; и патенте США № 7,968,548. Полные тексты этих публикаций включены в настоящий документ посредством ссылки.

В одном примере реализации агонист MC4R представляет собой трипептид D-Phe-Arg-Trp (SEQ ID NO: 560) или его фармацевтическую соль. В другом примере агонист представляет собой любой пептид, который включает SEQ ID NO: 560 или его фармацевтическую соль. В еще одном примере агонист MC4R представляет собой ацетилированный трипептид Ac-D-Phe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 561) или его фармацевтическую соль.

В одном из примеров реализации агонисты MC4R представляют собой агонисты Формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство такого агониста (см. публикацию международной патентной заявки WO 2007/008704, полностью включенную в настоящий текст посредством ссылки):



В формуле (I):

A<sup>1</sup> представляет собой Acc, HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O), L- или D-аминокислоту или удален;

A<sup>2</sup> представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp или Glu;

A<sup>3</sup> представляет собой Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-аминокислоту или удален;

A<sup>4</sup> представляет собой His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi или (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>)Phe;

A<sup>5</sup> представляет собой D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>)Phe, L-Phe или D-(Et)Tyr;

A<sup>6</sup> представляет собой Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn или HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>))-C(O);

A<sup>7</sup> представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal или D-Bip;

A<sup>8</sup> представляет собой Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Aprn, Ahx, Aha, HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(O) или удален;

A<sup>9</sup> представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn или Lys;

A<sup>10</sup> представляет собой Acc, HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O), L- или D-аминокислоту или удален;

R<sup>1</sup> представляет собой OH или NH<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо в каждом случае, когда встречается, выбран из группы, состоящей из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)гетероалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацила, (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкинила, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкила, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацила, замещенного (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкила, замещенного (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)гетероалкила, замещенного (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацила, замещенного (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкенила, замещенного (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкинила, замещенного арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкила и

замещенного арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацила;

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)гетероалкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкинил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацила, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)гетероалкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкенил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкинил, замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил, замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкилсульфонил или -C(NH)-NH<sub>2</sub>;

m независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

n независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5;

s независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

t независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>8</sup> независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>)алкенил, замещенный (C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>)алкинил, замещенный (C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>)алкинил, арил, замещенный арил, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> или CN.

В примерах реализации агонистов Формулы (I):

(I) если R<sup>4</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкилсульфонил или -C(NH)-NH<sub>2</sub>, то R<sup>5</sup> представляет собой Нили (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)гетероалкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкинил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкила, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)гетероалкил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкенил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкинил или замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил;

(II) если R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацила, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацил или замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацил, то R<sup>3</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)гетероалкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкинил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)гетероалкил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкенил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкинил или замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкил;

(III) один из A<sup>3</sup> и A<sup>8</sup> или они оба должны присутствовать в указанном соединении;

(IV) если A<sup>2</sup> представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen или D-Pen, то A<sup>9</sup> представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen или D-Pen;

(V) если A<sup>2</sup> представляет собой Asp или Glu, then A<sup>9</sup> представляет собой Dab, Dar, Orn или Lys;

(VI) если A<sup>8</sup> представляет собой Ala или Gly, то A<sup>1</sup> не является Nie; и

(VII) если A<sup>1</sup> удален, то R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> не могут оба быть H.

В одном из примеров реализации агонисты, применяемые в способах, описанных в настоящем документе, представляют собой соединения Формулы I, где:



A<sup>1</sup> представляет собой A6c, Arg, D-Arg, Cha, D-Cha, hCha, Chg, D-Chg, Gaba, Ile, Leu, hLeu, Met, β-hMet, 2-Nal, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro, Val или удален;

A<sup>2</sup> представляет собой Asp, Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Glu, Pen или D-Pen;

5 A<sup>3</sup> представляет собой D-Abu, Aib, Ala, β-Ala, D-Ala, D-Cha, Gaba, D-Glu, Gly, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Val или удален;

A<sup>4</sup> представляет собой His или 3-Pal;

A<sup>5</sup> представляет собой D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Trp или D-(Et)Tyr;

10 A<sup>6</sup> представляет собой Arg или hArg;

A<sup>7</sup> представляет собой Val, Vip, 1-Nal, 2-Nal, Trp, D-Trp;

A<sup>8</sup> представляет собой A6c, D-Ala, Aha, Ahx, Ala, β-Ala, Apn, Gaba, Gly или удален;

A<sup>9</sup> представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Lys, Pen или D-Pen;

15 A<sup>10</sup> представляет собой Thr или удален,

причем по меньшей мере один из A<sup>3</sup> или A<sup>8</sup> удален, но не оба, или фармацевтически приемлемые соли таких соединений.

20 В некоторых примерах реализации агонисты Формулы (I), которые можно применять в осуществлении изобретения, описанного в настоящем документе, представляют собой соединения следующей формулы или фармацевтически приемлемую соль такого соединения:

SEQ ID NO: 1

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;

25 SEQ ID NO: 2

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 3

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 4

30 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 5

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 6

35 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 7

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 8

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH<sub>2</sub>;

40 SEQ ID NO: 9

Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 10

Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;

45 SEQ ID NO: 11

Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 12

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;

- SEQ ID NO: 13  
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- 5 SEQ ID NO: 14  
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 15  
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 16  
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- 10 SEQ ID NO: 17  
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 18  
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- 15 SEQ ID NO: 19  
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 20  
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 21  
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- 20 SEQ ID NO: 22  
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 23  
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- 25 SEQ ID NO: 24  
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 25  
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH<sub>2</sub>;
- 30 SEQ ID NO: 26  
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 27  
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH<sub>2</sub>;
- 35 SEQ ID NO: 28  
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 29  
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 30  
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH<sub>2</sub>;
- 40 SEQ ID NO: 31  
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 32  
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH<sub>2</sub>;
- 45 SEQ ID NO: 33  
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH<sub>2</sub>;
- SEQ ID NO: 34

- Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 35  
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 36  
5 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 37  
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 38  
10 Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 39  
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 40  
15 Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 41  
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 42  
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
20 SEQ ID NO: 43  
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 44  
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 45  
25 n-бутаноил-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 46  
n-бутирил-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 47  
30 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 48  
Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 49  
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
35 SEQ ID NO: 50  
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
f1SEQ ID NO: 51  
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
40 SEQ ID NO: 52  
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 53  
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 54  
45 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 55  
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 56

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 57

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;

5

SEQ ID NO: 58

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 59

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)- NH<sub>2</sub>;

10

SEQ ID NO: 60

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 61

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 62

15

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 63

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 64

20

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 65

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 66

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)- NH<sub>2</sub>;

25

SEQ ID NO: 67

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 68

n-бутаноил-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)- NH<sub>2</sub>;

30

SEQ ID NO: 69

n-бутаноил-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 70

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 71

35

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 72

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 73

40

Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 74

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 75

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)- NH<sub>2</sub>;

45

SEQ ID NO: 76

Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 77

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 78

Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 79

5 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 80

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 81

10 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 82

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 83

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr- NH<sub>2</sub>;

15 SEQ ID NO: 84

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 85

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- NH<sub>2</sub>;

20 SEQ ID NO: 86

Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 87

Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 88

25 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

SEQ ID NO: 89

Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 90

30 Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 91

Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 92

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;

35 SEQ ID NO: 93

Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 94

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;

40 SEQ ID NO: 95

Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 96

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 97

45 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 98

Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 99

- Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 100
- Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 101
- 5 Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 102
- Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 103
- 10 Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 104
- Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 105
- 15 Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 106
- Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 107
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 108
- 20 Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 109
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 110
- 25 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 111
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 112
- 30 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 113
- Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 114
- Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 115
- 35 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;  
SEQ ID NO: 116
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 117
- 40 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;  
SEQ ID NO: 118
- D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH;  
SEQ ID NO: 119
- 45 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;  
SEQ ID NO: 120
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 121
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;

- SEQ ID NO: 122  
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;  
SEQ ID NO: 123  
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;  
5 SEQ ID NO: 124  
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;  
SEQ ID NO: 125  
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;  
SEQ ID NO: 126  
10 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;  
SEQ ID NO: 127  
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;  
SEQ ID NO: 128  
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;  
15 SEQ ID NO: 129  
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 130  
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 131  
20 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- $\beta$ -Ala-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 132  
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 133  
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;  
25 SEQ ID NO: 134  
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 135  
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 136  
30 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 137  
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;  
SEQ ID NO: 138  
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;  
35 SEQ ID NO: 139  
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 140  
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 141  
40 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 142  
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 143  
45 Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 144  
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)- NH<sub>2</sub>;  
SEQ ID NO: 145

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 146

Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;

или

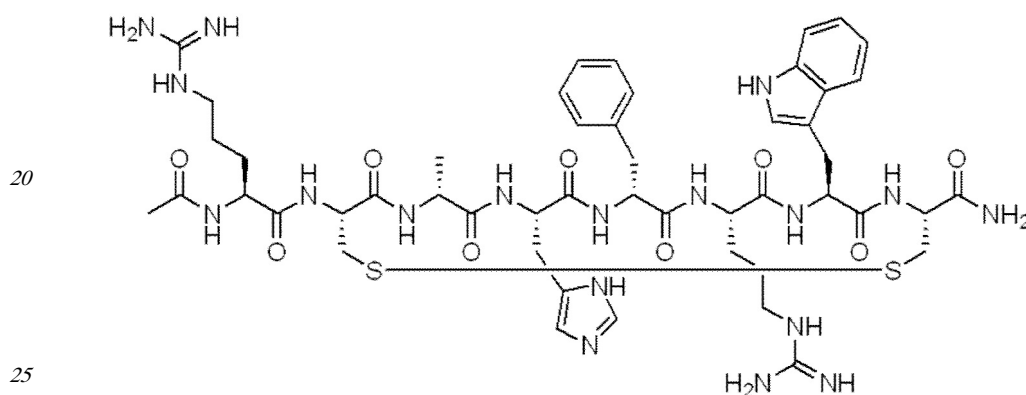
5 SEQ ID NO: 147

Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;

или фармацевтически приемлемую соль такого соединения.

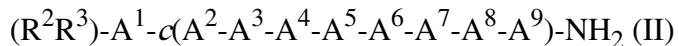
В вариантах реализации агонист MC4R представляет собой сетмеланотид также  
10 известный как RM-493), имеющий последовательность Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140). Сетмеланотид представляет собой пептид,

сохраняющий специфичность и функциональность природного гормона, который активирует MC4R, и клинические испытания которого не показали отрицательного влияния на кровяное давление. См., например, Chen с соавт. J. Clin. Endocrinol. Metab.  
15 2015;100(4):1639-45. Структура сетмеланотида показана ниже.



Сетмеланотид представляет собой циклический пептид из 8 аминокислоты, обладающий способностью активировать MC4R. См., например, документ US 8,039,435B2, включенный в настоящий документ посредством ссылки. Сетмеланотид в целом хорошо переносится, демонстрируя не более чем слабые признаки повышенного  
30 кровяного давления и только редкие случаи влияния на половую активность.

В одном из примеров реализации агонист рецептора MC4R, который можно применять для реализации способов, описанных в настоящей заявке, представляет собой любое соединение, описываемое формулой (II), или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство такого соединения (см. публикацию международной патентной  
35 заявки № WO 2007/008704, которая полностью включена в настоящий документ):



В формуле (II):

A<sup>1</sup> представляет собой Nle или удален;

40 A<sup>2</sup> представляет собой Cys или Asp;

A<sup>3</sup> представляет собой Glu или D-Ala;

A<sup>4</sup> представляет собой His;

45 A<sup>5</sup> представляет собой D-Phe;

A<sup>6</sup> представляет собой Arg;

A<sup>7</sup> представляет собой Trp, 2-Nal или Val;

A<sup>8</sup> представляет собой Gly, Ala, D-Ala, (3-Ala, Gaba или Arn);



A<sup>9</sup> представляет собой Cys или Lys;

каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил.

В примерах реализации Формулы (II):

5 (I) если R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, то R<sup>3</sup> представляет собой H; и

(II) если A<sup>2</sup> представляет собой Cys, то A<sup>9</sup> представляет собой Cys.

В альтернативных примерах реализации настоящего изобретения для осуществления

способов, раскрытых в настоящем документе можно применять следующие соединения:

10 SEQ ID NO: 148

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 149

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 150

15 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 151

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 152

20 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 153

Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 154

Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;

25 SEQ ID NO: 155

Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)- NH<sub>2</sub>;

SEQ ID NO: 156

Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)- NH<sub>2</sub>;

30 SEQ ID NO: 157

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)- NH<sub>2</sub>;

или

SEQ ID NO: 158

Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)- NH<sub>2</sub>;

35 или его фармацевтически приемлемые соли таких соединений.

В одном из примеров реализации агонисты MC4R, которые можно применять для реализации способов, описанных в настоящем документе, представляют собой любое соединение Формулы (III) или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство такого соединения (см. публикацию международной патентной заявки

40 WO 2007/008684, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки):

(R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>)-B<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-α(A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>-A<sup>5</sup>-A<sup>6</sup>-A<sup>7</sup>-A<sup>8</sup>-A<sup>9</sup>)-A<sup>10</sup>-A<sup>11</sup>-A<sup>12</sup>-A<sup>13</sup>-B<sup>2</sup>-B<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (III).

В формуле (III):

45 B<sup>1</sup> представляет собой пептидный фрагмент, который содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислот, причем по меньшей мере 5 аминокислот независимо выбраны из группы, состоящей из L-Arg, D-Arg, L-hArg и D-hArg, или B<sup>1</sup> необязательно удален;

$A^1$  представляет собой Acc,  $\text{HN}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})$ , L- или D-аминокислоту или удален;

$A^2$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp или Glu;

$A^3$  представляет собой Gly, Glu, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Aib, D-аминокислоту или удален;

$A^4$  представляет собой His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi или  $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)\text{Phe}$ ;

$A^5$  представляет собой D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D- $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)\text{Phe}$ , D-(Et)Tyr, D-Dip, D-Bip или D-Bpa;

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

$A^7$  представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, Dip, Bpa, D-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Bal, D-Bip, D-Dip или D-Bpa;

$A^8$  представляет собой Gly, D-Ala, Acc, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Apr, Ahx, Aha,  $\text{HN}-(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{O})$  или удален;

$A^9$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn или Lys;

$A^{10}$  представляет собой Acc,  $\text{HN}-(\text{CH}_2)_f-\text{C}(\text{O})$ , Pro, hPro, 3-Hyp, 4-Hyp, Thr, L- или D-аминокислоту или удален;

$A^{11}$  представляет собой Pro, hPro, 3-Hyp, 4-Hyp или удален;

$A^{12}$  представляет собой Lys, Dab, Dap, Arg, hArg или удален;

$A^{13}$  представляет собой Asp, Glu или удален;

$B^2$  представляет собой пептидный фрагмент, содержащий 1, 2, 3, 4, или 5 аминокислот или удален,

$B^3$  представляет собой пептидный фрагмент, который содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислот, причем по меньшей мере 5 аминокислот независимо выбраны из группы, состоящей из L-Arg, D-Arg, L-hArg и D-hArg или удалены;

$R^1$  представляет собой OH или  $\text{NH}_2$ ;

каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо в каждом случае, когда встречается, выбран из группы, состоящей из H,  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ алкила,  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ гетероалкила,  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ ацила,  $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ алкенила,  $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ алкинила, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ алкила, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ ацила, замещенного  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ алкила, замещенного  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ гетероалкила, замещенного  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ ацила, замещенного  $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ алкенила, замещенного  $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ алкинила, замещенного арил $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ алкила и замещенного арил $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ ацила;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H,  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ алкил,  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ гетероалкил,  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ ацил,  $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ алкенил,  $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ алкинил, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ алкил, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ ацил, замещенный  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ алкил, замещенный  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ гетероалкил, замещенный  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ ацил, замещенный  $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ алкенил, замещенный  $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ алкинил, замещенный арил $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ алкил, замещенный арил $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ ацил,  $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ алкилсульфонил или  $\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ;

n независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5;

m независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

s независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

5 t независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

каждый из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H, F, Cl, Br, I, (C<sub>1-10</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, замещенный (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>2-10</sub>)алкинил, замещенный (C<sub>2-10</sub>)алкинил, арил, замещенный арил, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> или CN.

В одном из примеров реализации Формулы (III):

(I) если R<sup>4</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ацил, (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкилсульфонил или C(NH)-NH<sub>2</sub>, то R<sup>5</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)гетероалкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкинил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)гетероалкил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкенил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)алкинил или замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)алкил;

(II) если R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацил или замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ацил, то R<sup>3</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)гетероалкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкинил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)гетероалкил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкенил, замещенный (C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)алкинил или замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)алкил;

(III) ни B<sup>1</sup>, ни B<sup>2</sup> не содержит одну или более из следующих аминокислотных последовательностей: Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>, Tyr-Ala-Arg-Lys-Ala-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-Ala-(Arg)<sub>2</sub>, Tyr-Ala-Arg-(Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-(Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>, Tyr-Ala-(Arg)<sub>9</sub>, Tyr-(Ala)<sub>3</sub>-(Arg)<sub>7</sub>, Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)<sub>2</sub>-Ala-(Arg)<sub>3</sub> или Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)<sub>2</sub>-Pro-(Arg)<sub>2</sub>;

(IV) или B<sup>1</sup>, или B<sup>2</sup>, или они оба должны присутствовать в указанном соединении;

(V) если A<sup>2</sup> представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen или D-Pen, то A<sup>9</sup> представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen или D-Pen; и

(VI) если A<sup>2</sup> представляет собой Asp или Glu, то A<sup>9</sup> представляет собой Dab, Dap, Orn или Lys.

В примерах реализации, в формуле (III):

B<sup>1</sup> представляет собой Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)<sub>5</sub>, Arg-(Lys)<sub>2</sub>-Arg-Gln-(Arg)<sub>4</sub>, Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>2</sub>, Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>4</sub>-Gln-Arg, Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln, Arg-(Lys)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>5</sub>, Arg-Gln-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>, Arg-Gln-(Arg)<sub>7</sub>, Arg-Gln-(Arg)<sub>8</sub>, (Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>6</sub>, (Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>7</sub>, (Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>5</sub>, (Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>6</sub>, (Arg)<sub>4</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>, (Arg)<sub>4</sub>-Gln-(Arg)<sub>5</sub>, (Arg)<sub>5</sub>, (Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>, (Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>, (Arg)<sub>6</sub>, (Arg)<sub>6</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>, (Arg)<sub>7</sub>, (Arg)<sub>7</sub>-Gln-(Arg)<sub>2</sub>, (Arg)<sub>8</sub>, (Arg)<sub>s</sub>-Gln-Arg, (Arg)<sub>9</sub>, (Arg)<sub>9</sub>-Gln, (D-Arg)<sub>5</sub>, (D-Arg)<sub>6</sub>, (D-Arg)<sub>7</sub>, (D-Arg)<sub>8</sub>, (D-Arg)<sub>9</sub>, Gln-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>, Gln-(Arg)<sub>8</sub>, Gln-(Arg)<sub>9</sub>, Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>, Tyr-Gly-Arg-

(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-Doc или удален;

B<sup>2</sup> представляет собой β-Ala, β-Ala-Gly, β-Ala-Tyr, β-Ala-Tyr-Gly, (β-Ala)<sub>2</sub>, (β-Ala)<sub>2</sub>-Gly, (β-Ala)<sub>2</sub>-Tyr, (β-Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly, Doc, Doc-Gly, Doc-Tyr, Doc-Tyr-Gly, (Doc)<sub>2</sub>, (Doc)<sub>2</sub>-Gly,

5 (Doc)<sub>2</sub>-Tyr, (Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly или удален;

B<sup>3</sup> представляет собой Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)<sub>5</sub>, Arg-Lys-(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>, Arg-(Lys)<sub>2</sub>-Arg-Gln-(Arg)<sub>4</sub>, Arg-(Lys)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>5</sub>, Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>, Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>2</sub>,

10 Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>4</sub>-Gln-Arg, Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln, Arg-Gln-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>, Arg-Gln-(Arg)<sub>7</sub>, Arg-Gln-(Arg)<sub>s</sub>, (Arg)<sub>2</sub>-Lys-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>, (Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>6</sub>, (Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>7</sub>, (Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>5</sub>,

(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>6</sub>, (Arg)<sub>4</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>, (Arg)<sub>4</sub>-Gln-(Arg)<sub>5</sub>, (Arg)<sub>5</sub>, (Arg)<sub>s</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>, (Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>, (Arg)<sub>6</sub>, (Arg)<sub>6</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>, (Arg)<sub>7</sub>, (Arg)<sub>7</sub>-Gln-(Arg)<sub>2</sub>, (Arg)<sub>8</sub>, (Arg)<sub>s</sub>-Gln-Arg, (Arg)<sub>9</sub>, (Arg)<sub>9</sub>-Gln, (D-Arg)<sub>5</sub>, (D-Arg)<sub>6</sub>, (D-Arg)<sub>7</sub>, (D-Arg)<sub>8</sub>, (D-Arg)<sub>9</sub>, Gln-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-

15 (Arg)<sub>5</sub>, Gln-(Arg)<sub>8</sub>, Gln-(Arg)<sub>9</sub> или удален;

A<sup>1</sup> представляет собой A6c, Cha, hCha, Chg, D-Chg, hChg, Gaba, hLeu, Met, β-hMet, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro или удален;

A<sup>2</sup> представляет собой Cys;

20 A<sup>3</sup> представляет собой D-Abu, Aib, Ala, β-Ala, D-Ala, D-Cha, Gaba, Glu, Gly, D-Ile, D-Leu, D-Met, D-Nle, D-Phe, D-Tle, D-Trp, D-Tyr, D-Val или удален;

A<sup>4</sup> представляет собой H;

25 A<sup>5</sup> представляет собой D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>)Phe, D-Trp или D-(Et)Tyr;

A<sup>6</sup> представляет собой Arg или hArg;

A<sup>7</sup> представляет собой Val, Vip, 1-Nal, 2-Nal, Trp или D-Trp;

A<sup>8</sup> представляет собой A5c, A6c, Aha, Ahx, Ala, β-Ala, Arn, Gaba, Gly или удален;

30 A<sup>9</sup> представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Lys, Pen, или D-Pen;

A<sup>10</sup> представляет собой Pro, Thr или удален;

A<sup>11</sup> представляет собой Pro или удален;

A<sup>12</sup> is arg, Lys или удален;

35 A<sup>13</sup> представляет собой Asp или удален;

каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой H или ацил; или фармацевтически приемлемая соль указанного.

40 В примерах реализации агонисты MC4R, которые можно применять для реализации способов согласно настоящему изобретению, представляют собой по меньшей мере одно из следующих соединений:

(SEQ ID NO: 159)

Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 160)

45 Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 161)

Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 162)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 163)

Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 164)

5 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 165)

10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 166)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 167)

15 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 168)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-  
(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

20 (SEQ ID NO: 169)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-  
(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 170)

25 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-  
(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 171)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 172)

30 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-  
(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 173)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 174)

35 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp- $\beta$ -Ala-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 175)

40 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 176)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-Arg-  
Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

45 (SEQ ID NO: 177)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 178)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 179)

5 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>4</sub>-Gln-Arg-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 180)

10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Aib-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 181)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 182)

15 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 183)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 184)

20 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 185)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-

25 (Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 186)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 187)

30 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 188)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 189) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-

35 (Arg)<sub>6</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 190)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-

(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 191)

40 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 192)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-

45 (Arg)<sub>5</sub>-Gln-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 193)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-

(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 194)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-

5 (Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 195)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 196)

10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)<sub>3</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 197)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-

15 (Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 198)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-

(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 199)

20 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-

(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 200)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-

25 (Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 201)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-

(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

30 (SEQ ID NO: 202)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-

(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 203)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-

35 (Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 204)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-

(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

40 (SEQ ID NO: 205)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 206)

45 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)<sub>3</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 207)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-

(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 208)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

5

(SEQ ID NO: 209)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)<sub>3</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 210)

10

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-

(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 211)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-

15

(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 212)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-

(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 213)

20

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)<sub>3</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 214)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

25

(SEQ ID NO: 215)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 216)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-

30

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 217)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 218)

35

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 219)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 220)

40

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-

(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 221)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-

(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

45

(SEQ ID NO: 222)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 223)



Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 224)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 225)

5 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 226)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-  
10 (Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 227)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 228)

15 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 229)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-  
20 (Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 230)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 231)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 232)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 233)

30 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 234)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 235)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 236)

40 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 237)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 238)

45 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-  
(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 239)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 240)

5 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 241)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 242)

10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 243)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

15

(SEQ ID NO: 244)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 245)

20 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 246)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>6</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

25

(SEQ ID NO: 247)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 248)

30 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-Arg-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 249)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

35

(SEQ ID NO: 250)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 251)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

40

(SEQ ID NO: 252)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 253)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 254)

45 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 255)

- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 256)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- $\beta$ -Ala-Gly-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 257)
- 5 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- $\beta$ -Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 258)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>2</sub>-Lys-(Arg)<sub>2</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 259)
- 10 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- $\beta$ -Ala-Arg-Lys-(Arg)<sub>3</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 260)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 261)
- 15 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 262)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 263)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 264)
- 20 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 265)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 266)
- 25 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 267)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 268)
- 30 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 269)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 270)
- 35 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 271)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 272)
- 40 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 273)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 274)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 275)
- 45 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 276)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 277)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 278)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

5

(SEQ ID NO: 279)

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 280)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

10

(SEQ ID NO: 281)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 282)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 283)

15

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 284)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 285)

20

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 286)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 287)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

25

(SEQ ID NO: 288)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 289)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

30

(SEQ ID NO: 290)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 291)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 292)

35

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 293)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 294)

40

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 295)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 296)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

45

(SEQ ID NO: 297)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 298)

- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 299)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 300)
- 5 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 301)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 302)
- 10 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 303)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 304)
- 15 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 305)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 306)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 307)
- 20 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 308)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-Lys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 309)
- 25 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-Lys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 310)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 311)
- 30 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 312)
- D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-D-Cys)-Thr- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 313)
- 35 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-D-Cys)-Thr- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 314)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 315)
- 40 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 316)
- Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 317)
- Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 318)
- 45 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 319)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 320)

Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 321)

Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

5

(SEQ ID NO: 322)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 323)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

10

(SEQ ID NO: 324)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 325)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 326)

15

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 327)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 328)

20

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 329)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 330)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

25

(SEQ ID NO: 331)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 332)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

30

(SEQ ID NO: 333)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 334)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 335)

35

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 336)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 337)

40

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 338)

Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 339)

Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

45

(SEQ ID NO: 340)

Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 341)

- Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 342)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 343)
- 5 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 344)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 345)
- 10 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 346)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- $\beta$ -Ala-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 347)
- 15 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- $\beta$ -Ala-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 348)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 349)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- $\beta$ -Ala-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 350)
- 20 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 351)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 352)
- 25 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 353)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 354)
- 30 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 355)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 356)
- 35 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 357)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 358)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 359)
- 40 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 360)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-D-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 361)
- 45 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-D-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;  
(SEQ ID NO: 362)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-D-Cys)- $\beta$ -Ala-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 363)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 364)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 365)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 366)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 367)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 368)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 369)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 370)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 371)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 372)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 373)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 374)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 375)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 376)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 377)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 378)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 379)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 380)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 381)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 382)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;



(SEQ ID NO: 383)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 384)

5 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 385)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

10 (SEQ ID NO: 386)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 387)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 388)

15 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 389)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

20 (SEQ ID NO: 390)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 391)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-

25 (Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 392)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-

(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 393)

30 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 394)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

35 (SEQ ID NO: 395)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 396)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 397)

40 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 398)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 399)

45 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-

(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 400)

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

- (SEQ ID NO: 401)  
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 402)  
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- 5 (SEQ ID NO: 403)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 404)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- 10 (SEQ ID NO: 405)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 406)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 407)  
15 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 408)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 409)  
20 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 410)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 411)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- 25 (SEQ ID NO: 412)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 413)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- 30 (SEQ ID NO: 414)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 415)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 416)  
35 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 417)  
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 418)  
40 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 419)  
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 420)  
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- 45 (SEQ ID NO: 421)  
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 422)

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 423)

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 424)

5 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 425)

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 426)

10 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 427)

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 428)

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

15 (SEQ ID NO: 429)

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 430)

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

20 (SEQ ID NO: 431)

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 432)

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 433)

25 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 434)

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 435)

30 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 436)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 437)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

35 (SEQ ID NO: 438)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 439)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 440)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 441)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 442)

45 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 443)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 444)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 445)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

5

(SEQ ID NO: 446)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 447)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

10

(SEQ ID NO: 448)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 449)

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 450)

15

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 451)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 452)

20

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 453)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 454)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

25

(SEQ ID NO: 455)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- $\beta$ -Ala-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 456)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- $\beta$ -Ala-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

30

(SEQ ID NO: 457)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 458)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-( $\beta$ -Ala)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 459)

35

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 460)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 461)

40

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 462)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 463)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

45

(SEQ ID NO: 464)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 465)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-Tyr-Gly-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>;

или

(SEQ ID NO: 466)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)<sub>2</sub>-(Arg)<sub>5</sub>-Gln-(Arg)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>,

5 или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном из примеров реализации соединения, пригодны для реализации способов, описанных в настоящем документе, представляют собой соединения Формулы (IV):

Ac- $\alpha$ (Cys-Glu-His-A<sup>1</sup>-Arg-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub> (IV)

10 или их фармацевтически приемлемые соли.

В формуле (IV): A<sup>1</sup> представляет собой D-изомер X-Phe или 2-Nal, где X представляет собой галоген;

A<sup>2</sup> представляет собой Val, 1-Nal, 2-Nal или Trp; и

15 A<sup>3</sup> представляет собой Aib, Ala,  $\beta$ -Ala или Gly,

В некоторых примерах реализации применяют по меньшей мере одно из следующих соединений:

(SEQ ID NO: 467)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub>;

20 (SEQ ID NO: 468)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 469)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub>;

25 (SEQ ID NO: 470)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 471)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 472)

30 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal- $\beta$ -Ala-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub>;

или

(SEQ ID NO: 473)

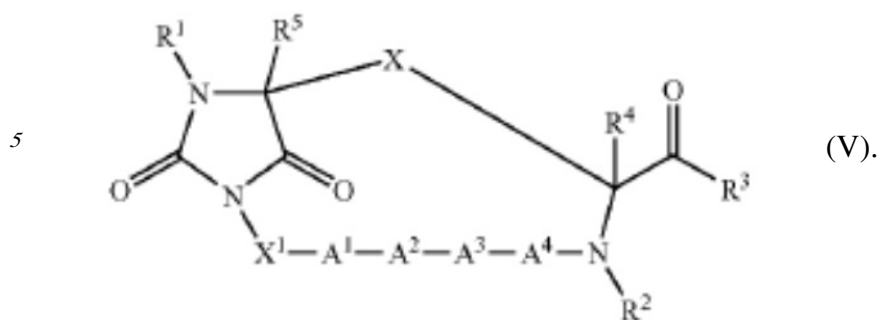
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-(Pro)<sub>2</sub>-Lys-Asp-NH<sub>2</sub>;

35 или их фармацевтически приемлемых солей.

В примерах реализации, агонист MC4R, который можно применять для реализации способов, описанных в настоящем документе, представляет собой по меньшей мере одно соединение, модифицированное фрагментом гидантоина в соответствии с формулой (V), (VI) или (VII), или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство такого соединения.

40 Формула (V) описана ниже: (см. WO2008/147556 или международную патентную заявку номер PCT/US08/06675, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки).

45



10 В формуле (V):

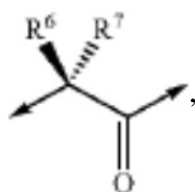
X выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}_2\text{-S-S-CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-S-S-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S-S-C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-S-S-C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-S-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-S-C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_f\text{C}(\text{O})\text{-NR}^8\text{-}(\text{CH}_2)_f$  и  $-(\text{CH}_2)_f\text{NR}^8\text{-C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_f-$ ;

каждый  $\text{R}^2$  независимо представляет собой H,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил или замещенный  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил;

20  $\text{R}^3$  представляет собой -OH или  $-\text{NH}_2$ ;

каждый из  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  независимо представляет собой H,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил или замещенный  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил;

25  $\text{X}^1$  представляет собой



$\text{A}^1$  представляет собой His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal,  $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Phe, Taz, 2-Thi, 3-Thi или удален;

$\text{A}^2$  представляет собой D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe или  $\text{D-}(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Phe;

35  $\text{A}^3$  представляет собой Arg, hArg, Dab, Dap, Lys или Orn;

$\text{A}^4$  представляет собой Val, 1-Nal, 2-Nal,  $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Phe или Trp;

каждый из  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо в каждом случае, когда присутствует, представляет собой H,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ гетероалкил, арил $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкил, замещенный  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, замещенный

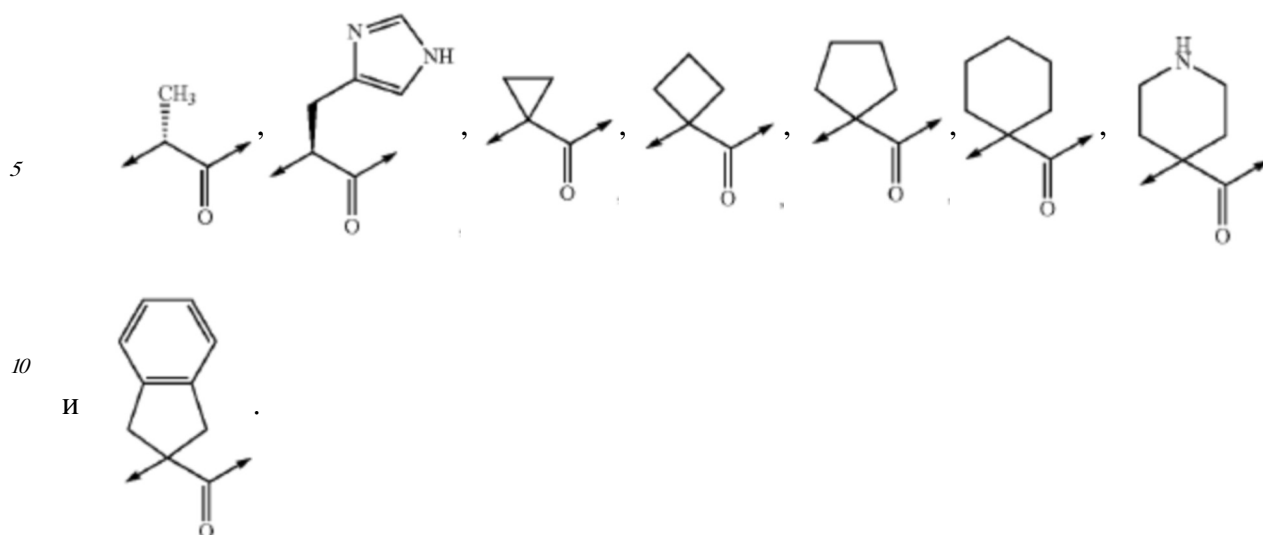
40  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ гетероалкил или замещенный арил $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкил при условии, что  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  могут быть соединены друг с другом с образованием кольца;

$\text{R}^8$  представляет собой H,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил или замещенный  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил;

г независимо, в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5; и

45 т независимо, в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1 или 2.

Соединения, соответствующие примененной выше формуле, могут представлять собой соединения, в которых  $\text{X}^1$  выбран из группы, состоящей из:



15 Представительными примерами описанного выше класса соединений являются следующие:

- (SEQ ID NO: 474)  
с[гидантоин(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;
- 20 (SEQ ID NO: 475)  
с[гидантоин(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 476)  
с[гидантоин(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 477)  
25 с[гидантоин(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 478)  
с[гидантоин(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 479)  
30 с[гидантоин(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 480)  
с[гидантоин(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 481)  
с[гидантоин(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH<sub>2</sub>;
- 35 (SEQ ID NO: 482)  
с[гидантоин(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 483)  
с[гидантоин(C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 484)  
40 с[гидантоин(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 485)  
с[гидантоин(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 486)  
45 с[гидантоин(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 487)  
с[гидантоин(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 488)

c[гидантоин(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 489)

c[гидантоин(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 490)

c[гидантоин(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 491)

c[гидантоин(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 492)

c[гидантоин(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 493)

c[гидантоин(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 494)

c[гидантоин(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 495)

c[гидантоин(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 496)

c[гидантоин(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 497)

c[гидантоин(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 498)

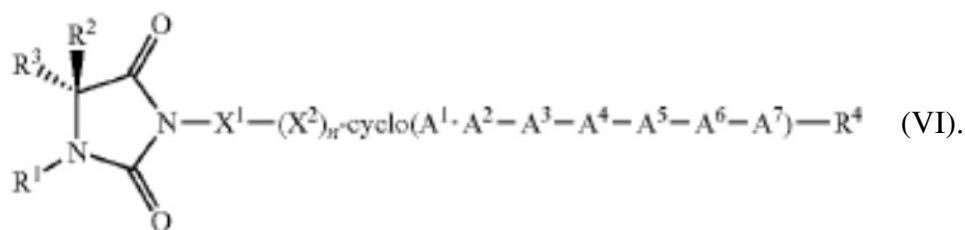
c[гидантоин(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH<sub>2</sub>;

или

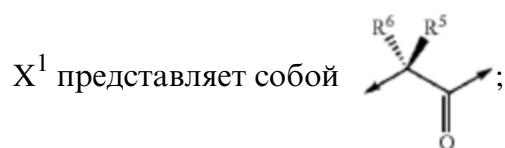
(SEQ ID NO: 499)

c[гидантоин(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>.

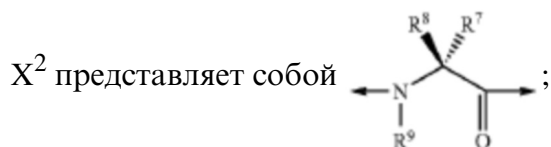
В одном из примеров реализации агонист MC4R, который можно применять для реализации способов, описанных в настоящем документе, представляет собой по меньшей мере одно соединение Формулы (VI), фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват и/или пролекарство такого соединения (см. WO2008/147556 или международную патентную заявку номер PCT/US08/06675, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки):



В формуле (VI):







$A^1$  представляет собой Asp, Cys, D-Cys, Dab, Dap, Glu, Lys, Orn, Pen или D-Pen;

$A^2$  представляет собой L- или D-аминокислоту;

$A^3$  представляет собой His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, ( $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5$ )Phe, Taz, 2-Thi или 3-Thi;

$A^4$  представляет собой D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe или D-( $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5$ )Phe;

$A^5$  представляет собой Arg, hArg, Dab, Dap, Lys или Orn;

$A^6$  представляет собой Val, 1-Nal, 2-Nal, ( $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5$ )Phe или Trp;

$A^7$  представляет собой Asp, Cys, D-Cys, Dab, Dap, Glu, Lys, Orn, Pen или D-Pen;

$R^1$  представляет собой H, ( $C_1-C_{10}$ )алкил или замещенный ( $C_1-C_{10}$ )алкил;

каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой H, ( $C_1-C_{10}$ )алкил, ( $C_1-C_{10}$ )гетероалкил, арил( $C_1-C_5$ )алкил, замещенный ( $C_1-C_{10}$ )алкил, замещенный ( $C_1-C_{10}$ )гетероалкил или замещенный арил( $C_1-C_5$ )алкил, или  $R^2$  или  $R^3$  могут быть соединены вместе с образованием циклического фрагмента;

$R^4$  представляет собой OH,  $NH_2$ ,  $CO_2$  H или  $C(O)NH_2$ ;

каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой, H, ( $C_1-C_{10}$ )алкил, ( $C_1-C_{10}$ )гетероалкил, арил( $C_1-C_5$ )алкила, замещенный ( $C_1-C_{10}$ )алкил, замещенный ( $C_1-C_{10}$ )гетероалкил или замещенный арил( $C_1-C_5$ )алкил, или  $R^5$  и  $R^6$  могут быть соединены вместе с образованием циклического фрагмента;

каждый из  $R^7$  и  $R^8$  независимо представляет собой H, ( $C_1-C_{10}$ )алкил, ( $C_1-C_{10}$ )гетероалкил, арил( $C_1-C_5$ )алкил, замещенный ( $C_1-C_{10}$ )алкил, замещенный ( $C_1-C_{10}$ )гетероалкил или замещенный арил( $C_1-C_5$ )алкил; или  $R^7$  и  $R^8$  могут быть соединены вместе с образованием циклического фрагмента;

$R^9$  представляет собой H, ( $C_1-C_{10}$ )алкил или замещенный ( $C_1-C_{10}$ )алкил; и n независимо, в каждом случае, когда встречается, представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Примерами реализации соединений Формулы (VI) являются соединения, в которых:

$A^1$  представляет собой Cys;

$A^2$  представляет собой D-Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или D-Phe;

$A^3$  представляет собой His;

$A^4$  представляет собой D-2-Nal или D-Phe;

$A^5$  представляет собой Arg;

$A^6$  представляет собой Trp; и

A<sup>7</sup> представляет собой Cys или Pen;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляет собой H;

R<sup>4</sup> представляет собой C(O)NH<sub>2</sub>;

5       каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)гетероалкил,  
замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил или замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)гетероалкил, или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> могут  
быть соединены вместе с образованием циклического фрагмента; и каждый из R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>  
10       независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)гетероалкил, замещенный  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил или замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)гетероалкил; или фармацевтически приемлемые  
соли таких соединений.

Примеры соединений приведенной непосредственно выше формулы (VI), включают:  
(SEQ ID NO: 500)

15       Гидантоин(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 501)

Гидантоин(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 502)

20       Гидантоин(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 503)

Гидантоин(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 504)

Гидантоин(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

25       (SEQ ID NO: 505)

Гидантоин(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 506)

Гидантоин(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 507)

30       Гидантоин(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 508)

Гидантоин(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 509)

35       Гидантоин(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 510)

Гидантоин(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 511)

Гидантоин(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

40       (SEQ ID NO: 512)

Гидантоин(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 513)

Гидантоин(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

45       (SEQ ID NO: 514)

Гидантоин(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 515)

Гидантоин(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 516)

Гидантоин(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 517)

Гидантоин(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

5

(SEQ ID NO: 518)

Гидантоин(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 519)

Гидантоин(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

10

(SEQ ID NO: 520)

Гидантоин(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 521)

Гидантоин(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 522)

15

Гидантоин(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 523)

Гидантоин(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 524)

20

Гидантоин(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 525)

Гидантоин(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 526)

Гидантоин(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

25

(SEQ ID NO: 527)

Гидантоин(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 528)

Гидантоин(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

30

(SEQ ID NO: 529)

Гидантоин(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 530)

Гидантоин(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 531)

35

Гидантоин(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 532)

Гидантоин(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 533)

40

Гидантоин(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 534)

Гидантоин(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 535)

Гидантоин(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

45

(SEQ ID NO: 536)

Гидантоин(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 537)

Гидантоин(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

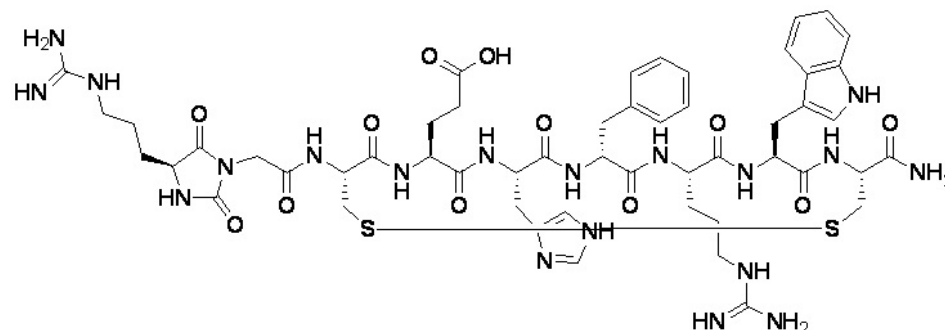
или

(SEQ ID NO: 538)

Гидантоин(C(O)-(Nle-Ala))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

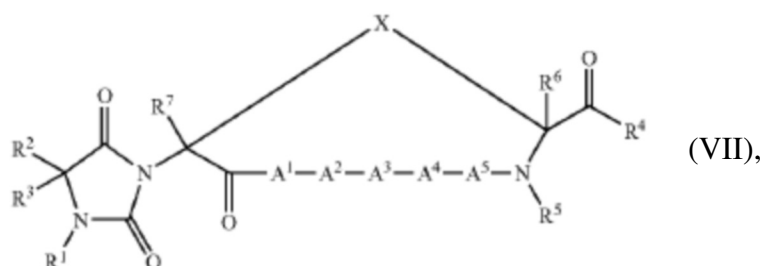
В некоторых вариантах реализации, агонист MC4R содержит/представляет собой:



RM-511

hydantoin-(C(O)-(Arg-Gly))-cyclo(Cys-Glu-His-DPhe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>

В одном из примеров реализации агонисты MC4R, которые можно применять для реализации способов, описанных в настоящем документе, представляют собой соединения, имеющие структурную формулу, соответствующую Формуле (VII), показанной ниже (см WO2008/147556 или международную патентную заявку номер РСТ/US08/06675, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки):



где:

X выбран из группы, состоящей из -CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SSCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-S-S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-S-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-C(O)-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-NR<sup>8</sup>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>;

каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил или замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил;

каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-00) гетероалкил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил, замещенный

(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)гетероалкил или замещенный арил(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут быть соединены вместе с образованием кольца;

R<sup>4</sup> представляет собой OH или NH<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил или замещенный

(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил;

A<sup>1</sup> представляет собой L- или D-аминокислоту или удален;

A<sup>2</sup> представляет собой His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>)Phe, Taz, 2-Thi или 3-Thi;

A<sup>3</sup> представляет собой D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe или D-(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>)Phe;

A<sup>4</sup> представляет собой Arg, hArg, Dab, Dap, Lys или Orn;

A<sup>5</sup> представляет собой Val, 1-Nal, 2-Nal, (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>)Phe или Trp;

r независимо, в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5; и

t независимо, в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1 или 2; или фармацевтически приемлемые соли таких соединений.

В одном из примеров реализации соединений Формулы (VII),

A<sup>1</sup> is Ala, D-Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или Gly.

Примеры соединений согласно формуле (VII) включают следующие соединения:

(SEQ ID NO: 539)

c[гидантоин(C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 540)

c[гидантоин(C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 541)

c[гидантоин(C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 542)

c[гидантоин(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 543)

c[гидантоин(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 544)

c[гидантоин(C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 545)

c[гидантоин(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 546)

c[гидантоин(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 547)

c[гидантоин(C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 548)

c[гидантоин(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 549)

c[гидантоин(C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 550)

c[гидантоин(C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

или

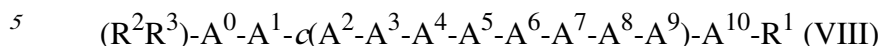
(SEQ ID NO: 551)

c[гидантоин(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH<sub>2</sub>;

или фармацевтически приемлемые соли таких соединений.

В одном из примеров реализации агонист MC4R, который можно применять для

реализации способов, описанных в настоящем документе, представляет собой по меньшей мере одно соединение согласно формуле (VIII) (см. международную патентную заявку номер PCT/US08/07411, полностью включенную в настоящий документ посредством ссылки):



В формуле (VIII):

$A^0$  представляет собой ароматическую аминокислоту

$A^1$  представляет собой Acc,  $HN-(CH_2)_m-C(O)$ , L- или D-аминокислоту;

10  $A^2$  представляет собой Asp, Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Glu, Pen, или D-Pen;

$A^3$  представляет собой Aib, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Gly или D-аминокислоту;

$A^4$  представляет собой His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal,  $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe$ , Taz, 2-Thi, или 3-Thi;

15  $A^5$  представляет собой 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 или D-(Et)Tyr;

$A^6$  представляет собой Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn или  $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$ ;

20  $A^7$  представляет собой Bal, D-Bal, Bip, D-Bip, 1-Nal, D-1-Nal, 2-Nal, D-2-Nal, или D-Trp;

$A^8$  представляет собой Acc, Aha, Ahx, Ala, D-Ala,  $\beta$ -Ala, Apr, Gaba, Gly,  $HN-(CH_2)_s-C(O)$  или удален;

$A^9$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Dab, Dap, Lys, Orn, Pen, или D-Pen;

25  $A^{10}$  представляет собой Acc,  $HN-(CH_2)_f-C(O)$ , L- или D-аминокислоту или удален;

$R^1$  представляет собой OH или  $NH_2$ ;

каждый из  $R^2$  и  $R^3$  в каждом случае, когда встречается, выбран из группы, состоящей  
30 из H,  $(C_1-C_{30})$ алкила,  $(C_1-C_{30})$ гетероалкила,  $(C_1-C_{30})$ ацила,  $(C_2-C_{30})$ алкенила,  $(C_2-C_{30})$ алкинила, арил $(C_1-C_{30})$ алкила, арил $(C_1-C_{30})$ ацила, замещенного  $(C_1-C_{30})$ алкила, замещенного  $(C_1-C_{30})$ гетероалкила, замещенного  $(C_1-C_{30})$ ацила, замещенного  $(C_2-C_{30})$ алкенила, замещенного  $(C_2-C_{30})$ алкинила, замещенного арил $(C_1-C_{30})$ алкил и  
35 замещенного арил $(C_1-C_{30})$ ацила;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H,  $(C_1-C_{40})$ алкил,  $(C_1-C_{40})$ гетероалкил,  $(C_1-C_{40})$ ацил,  $(C_2-C_{40})$ алкенил,  $(C_2-C_{40})$ алкинил, арил $(C_1-C_{40})$ алкил, арил $(C_1-C_{40})$ ацила, замещенный  $(C_1-C_{40})$ алкил, замещенный  $(C_1-C_{40})$ гетероалкил, замещенный  $(C_1-C_{40})$ ацил, замещенный  $(C_2-C_{40})$ алкенил, замещенный  $(C_2-C_{40})$ алкинил, замещенный арил $(C_1-C_{40})$ аллил, замещенный арил $(C_1-C_{40})$ ацил,  $(C_1-C_{40})$ алкилсульфонил, или  $-C(NH)-NH_2$ ;

m независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

45 n независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5;

s независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

t независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

каждый из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  независимо в каждом случае, когда встречается, представляет собой H, F, Cl, Br, I,  $(C_{1-10})$ алкил, замещенный  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил, замещенный  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_{2-10})$ алкинил, замещенный  $(C_{2-10})$ алкинил, арил, замещенный арил, OH,  $NH_2$ ,  $NO_2$  или CN.

В примерах реализации Формулы (VIII),

(I) если  $R^4$  представляет собой  $(C_1-C_{40})$ ацил, арил $(C_1-C_{40})$ ацила, замещенный  $(C_1-C_{40})$ ацил, замещенный арил $(C_1-C_{40})$ ацил,  $(C_1-C_{40})$ алкилсульфонил или  $-C(NH)-NH_2$ , то  $R^5$  представляет собой Нили  $(C_1-C_{40})$ алкил,  $(C_1-C_{40})$ гетероалкил,  $(C_2-C_{40})$ алкенил,  $(C_2-C_{40})$ алкинил, арил $(C_1-C_{40})$ алкил, замещенный  $(C_1-C_{40})$ алкил, замещенный  $(C_1-C_{40})$ гетероалкил, замещенный  $(C_2-C_{40})$ алкенил, замещенный  $(C_2-C_{40})$ алкинил или замещенный арил $(C_1-C_{40})$ алкил;

(II) если  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_{30})$ ацил, арил $(C_1-C_{30})$ ацил, замещенный  $(C_1-C_{30})$ ацил или замещенный арил $(C_1-C_{30})$ ацил, то  $R^3$  представляет собой H,  $(C_1-C_{30})$ алкил,  $(C_1-C_{30})$ гетероалкил,  $(C_2-C_{30})$ алкенил,  $(C_2-C_{30})$ алкинил, арил $(C_1-C_{30})$ алкил, замещенный  $(C_1-C_{30})$ алкил, замещенный  $(C_1-C_{30})$ гетероалкил, замещенный  $(C_2-C_{30})$ алкенил, замещенный  $(C_2-C_{30})$ алкинил или замещенный арил $(C_1-C_{30})$ алкил;

(III) если  $A^2$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, или D-Pen, то  $A^9$  представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen или D-Pen;

(IV) если  $A^2$  представляет собой Asp или Glu, then  $A^9$  представляет собой Dab, Dar, Orn или Lys;

(V) если  $A^8$  представляет собой Ala или Gly, то  $A^1$  не является Nle; или соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль описанного.

В примерах реализации соединений Формулы (VIII):

$A^0$  представляет собой 1-Nal, 2-Nal, H представляет собой Pff, Phe, Trp или Tyr;

$A^1$  представляет собой Arg;

$A^2$  представляет собой Cys;

$A^3$  представляет собой D-Ala;

$A^4$  представляет собой His;

$A^5$  представляет собой D-Phe

$A^6$  представляет собой Arg;

$A^7$  представляет собой Trp

$A^8$  удален;

$A^9$  представляет собой Cys; и

$A^{10}$  удален;

или соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль описанного.

Конкретные соединения приведенной непосредственно выше группы соединений имеют формулы:

(SEQ ID NO: 552)

Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 553)

Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 554)

Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 555)

Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 556)

Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 557)

Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 558)

H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

или

(SEQ ID NO: 559)

Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

или представляют собой их фармацевтически приемлемые соли.

В одном примере реализации агонист MC4R представляет собой Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте реализации агонист MC4R представляет собой гидантоин(С(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 500) или его

фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации агонист MC4R представляет собой агонист, описанный в публикации WO2014/144260 A1, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Введение соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение или фармацевтическую соль соединения согласно настоящему изобретению, подходящих для реализации способов, описанных в настоящем документе, может быть непрерывным, осуществляемым каждый час, четыре раза в день, три раза в день, дважды в день, один раз в день, через день, дважды в неделю, один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз в месяц, или один раз каждые два месяца или дольше или с применением какой-либо другой схемы введения с перерывами.

Примеры введения соединения или композиции, содержащей соединение или фармацевтическую соль соединения согласно настоящему изобретению, включают периферическое введение. Примеры периферического введения включают пероральную, подкожную, внутривенную, ректальную, трансдермальную или интраназальную формы введения.

В настоящем тексте периферическое введение может включать все формы введения соединения или композиции, содержащей соединение или фармацевтическую соль соединения согласно настоящему изобретению, которые исключают интракраниальное введение. Примеры периферического введения включают следующие, но не ограничиваются ими: пероральное, парентеральное (например, внутримышечную, интраперитонеальную, внутривенную или подкожную инъекцию, длительное высвобождение, импланты с медленным высвобождением, депо, и т. п.), назальный, вагинальный, ректальный, сублингвальный или топический пути введения, включая



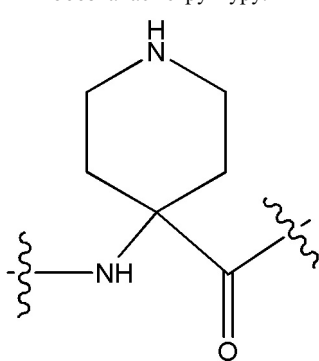
применение трансдермальных пластырей и т.п.

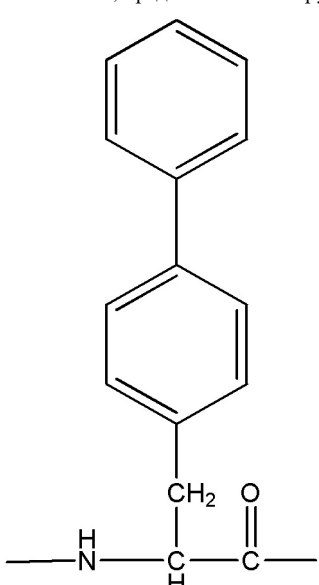
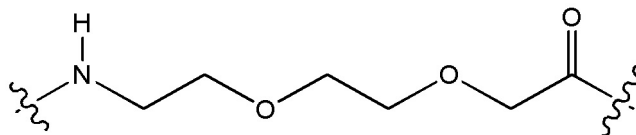
Для описания пептидов применяется номенклатура, обычно используемая в данной области, согласно которой аминокетильная группа на N-конце находится слева, а карбоксильная группа на C-конце находится справа. В тех случаях, когда аминокетильная группа имеет D- и L-изомерные формы, приводится L-форма аминокетильной группы, если иное не указано в явном виде.

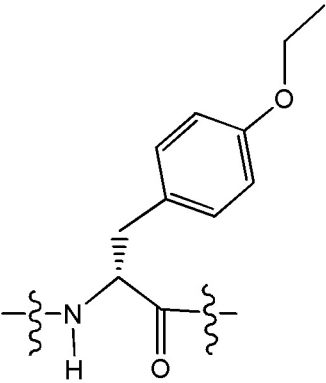
Соединения согласно настоящему изобретению, которые можно применять для реализации способов, описанных в настоящем документе, могут иметь один или больше хиральных центров и, соответственно, существуют в нескольких стереоизомерных формах. Все стереоизомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Рацемические соединения могут быть либо разделены с применением препаративной ВЭЖХ и колонки с хиральной стационарной фазой, либо разделены с получением отдельных стереоизомеров способами, известными специалистам. Дополнительно можно разделять хиральные промежуточные соединения и применять для получения хиральных соединений согласно настоящему изобретению.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в одной или большем количестве таутомерных форм. Все таутомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Например, указание на 2-гидрокси-1-пиридон также охватывает его таутомерную форму,  $\alpha$ -пиридонил.

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно вкладывают в них специалисты в области, к которой принадлежит это изобретение. Кроме того, все публикации, патентные заявки, патентные заявки и другие источники, упоминаемые в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Символ	Значение
Abu	$\alpha$ -аминомасляная кислота
Ac	ацильная группа
Acc	1-амино-1-цикло(C <sub>3</sub> -C <sub>9</sub> )алкил карбоновая кислота
A3c	1-амино-1-циклопропанкарбоновая кислота
A4c	1-амино-1-циклобутанкарбоновая кислота
A5c	1-амино-1-циклопентанкарбоновая кислота
A6c	1-амино-1-циклогексанкарбоновая кислота
Aha	7-аминогептановая кислота
Ahx	6-аминокапроновая кислота
Aib	$\alpha$ -аминоизомасляная кислота
Aic	2-аминоиндан-2-карбоновая кислота
Ala или A	аланин
$\beta$ -Ala	$\beta$ -аланин
Arc	обозначает структуру: 
Arn	5-аминовалериановая кислота (HN-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(O))

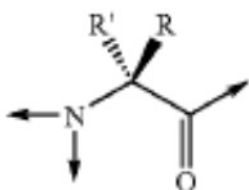
Arg или R	аргинин
hArg	гомоаргинин
Asn или N	аспарагин
Asp или D	аспарагиновая кислота
Bal	3-бензотиенилаланин
5	4,4'-бифенилаланин, представленный структурой
10	
15	Вір
20	
	Вра
	4-Br-Phe
	Cha
	hCha
	Chg
25	Cys или C
	hCys
	Dab
	Dap
	Dip
30	8-амино-3,6-диоксооктановая кислота, имеющая структуру:
	Doc
	
35	2-Fua
	Gaba
	Gln или Q
	Glu или E
	Gly или G
	His или H
40	3-Нур
	4-Нур
	Ие или I
	Leu или L
	hLeu
	Lys или K
45	Met или M
	β-hMet
	1-Nal
	2-Nal
	Nip
	Nle

	Ole	октагидроиндол-2-карбоновая кислота
	Orn	орнитин
	2-Pal	$\beta$ -(2-пиридиил)аланин
	3-Pal	$\beta$ -(3-пиридиил)аланин
5	4-Pal	$\beta$ -(4-пиридиил)аланин
	Pen	пеницилламин
	Pff	(S)-пентафторфенилаланин
	Phe или F	фенилаланин
	hPhe	гомофенилаланин
	Pro или P	пролин
10	hProP	гомопролин
	Ser или S	серин
	Tle	трет-лейцин
	Taz	$\beta$ -(4-тиазолил)аланин
	2-Thi	$\beta$ -(2-тиенил)аланин
	3-Thi	$\beta$ -(3-тиенил)аланин
15	Thg или T	треонин
	Trp или W	триптофан
	Tyr или Y	тирозин
	D-(Et) Tyr	Имеет структуру 
	Val или V	валин
30		некоторые другие сокращения, применяемые в настоящем документе, определяются следующим образом:
	Boc:	трет-бутилоксикарбонил
	Bzl:	бензил
	ДХМ:	дихлорметан
	DIC:	N,N-диизопропилкарбодимид
	DIEA:	диизопропилэтиламин
35	Dmab:	4-{N-(1-(4,4-диметил-2,6-диоксогексиден)-3-метилбутил)-амино}бензил
	DMAP:	4-(диметиламино)пиридин
	ДМФА:	диметилформамид
	DNP:	2,4-динитрофенил
	Fm:	флуоренилметил
	Fmoc:	флуоренилметилоксикарбонил
40	For:	формил
	HBTU:	2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-третраметилюрния гексафторфосфат
	сHex	циклогексил
	HOAT:	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-третраметилюрния гексафторфосфат
	HOBT:	1-гидрокси-бензотриазол
	MBNA	4-метилбензгидриламин
45	Mmt:	4-метокситритил
	NMP:	N-метилпирролидон
	O-tBu	окси-трет-бутил
	Pbf:	2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил
	PuBroP	бром-трис-пирролидино-фосфония гексафторфосфат

tBu:	трет-бутил
TIS:	триизопропилсилан
TOS:	тозил
Trt	тритил
TFA:	трифтор уксусная кислота
TFFH:	Тетраметилфлуороформамидиний гексафторфосфат
Z:	бензилоксикарбонил

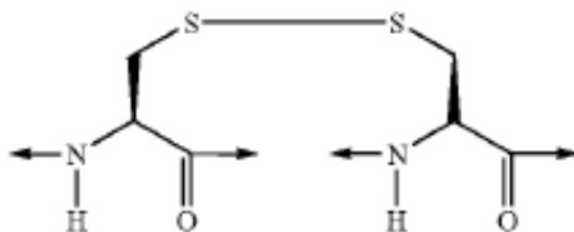
Если не указано иное, за исключением N-концевой аминокислоты все аббревиатуры (например, Ala) аминокислот в этом раскрытии обозначают структуру -NH-C(R)(R')-CO-, где каждый из R и R' независимо представляет собой водород или боковую цепь аминокислоты (например, R=CH<sub>3</sub> и R'=H для Ala), или R и R' могут быть соединены с образованием кольцевой системы.

Для N-концевой аминокислоты сокращенное обозначение представляет структуру:

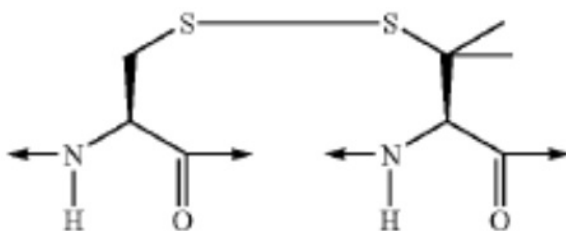


Обозначение «NH<sub>2</sub>» в, например, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 13), указывает на то, что C-конец пептида амидирован. Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) (SEQ ID NO: 107), или, в альтернативном варианте, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH (SEQ ID NO: 107), указывает на то, что C-конец представляет собой свободную кислоту.

«-c(Cys-Cys)-» или «-цикло(Cys-Cys)-» обозначает структуру:

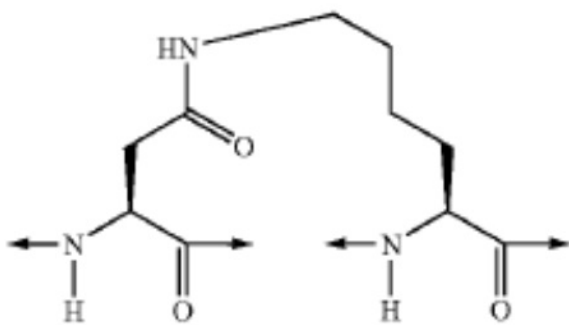


«-c(Cys-Pen)-» или «-цикло(Cys-Pen)-» обозначает структуру:



«-c(Asp-Lys)-» или «-цикло(Asp-Lys)-» обозначает структуру:

5



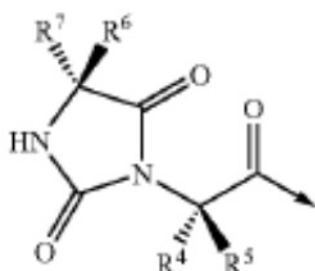
10

Заявители разработали следующие условные обозначения, применяемые для присвоения наименований конкретным вариантам реализации и/или молекулам:

«гидантоин-(C(O)-(A<sup>a</sup>-A<sup>b</sup>))» обозначает структуру:

15

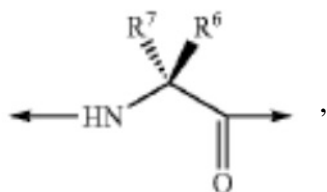
20



25

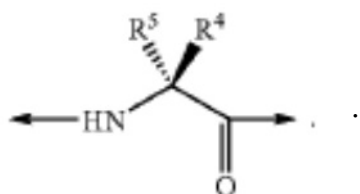
где аминокислота «A<sup>a</sup>» имеет структуру:

30



и аминокислота «A<sup>b</sup>» имеет структуру:

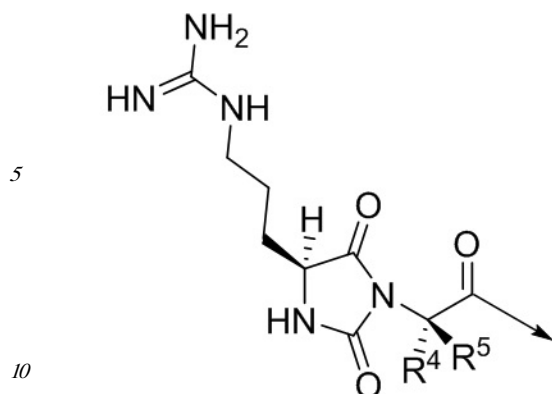
35



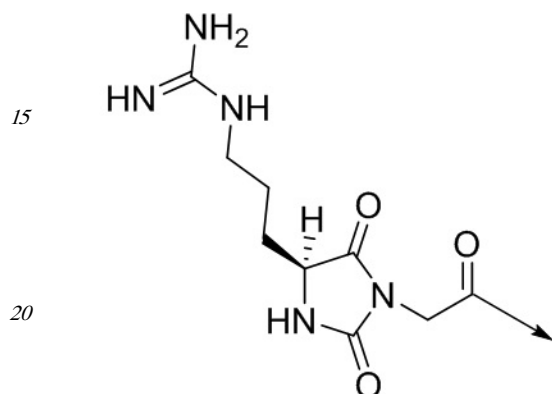
40

Например, «гидантоин-(C(O)-Arg-A<sup>b</sup>)» будет иметь следующую структуру:

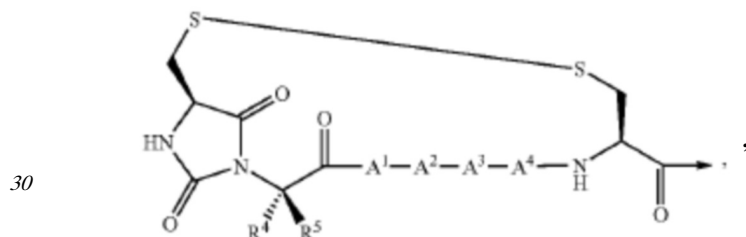
45



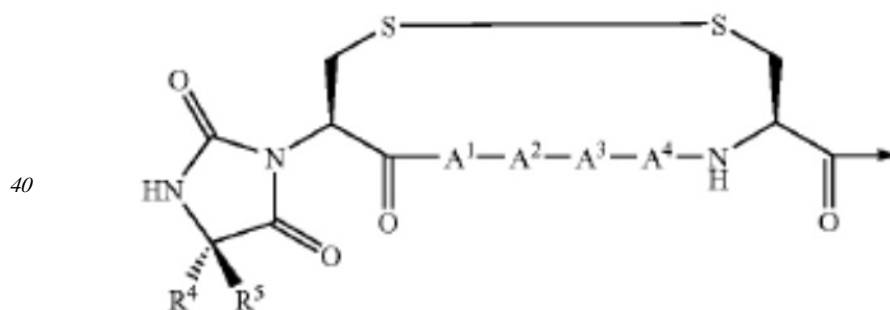
Например, «гидантоин-(C(O)-(Arg-Gly))» будет иметь следующую структуру:



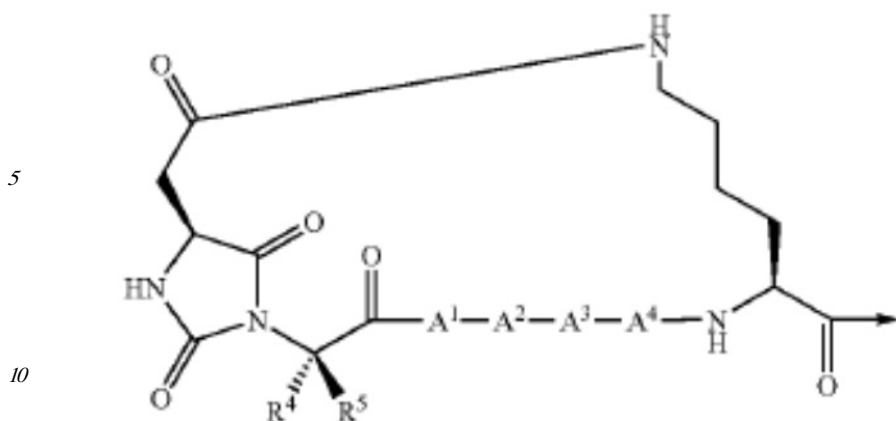
Например, соединение, представленное как «с[гидантоин(C(O)-(Cys-A<sup>b</sup>))  
-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>-Cys]-» будет иметь следующую структуру:



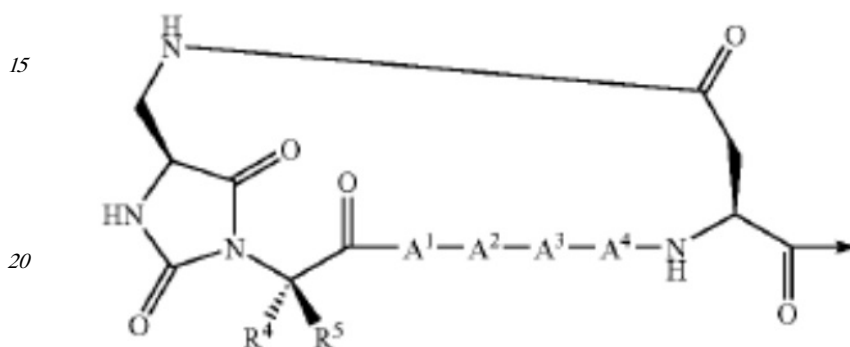
а соединение, представленное как «с[гидантоин(C(O)-(A<sup>b</sup>-Cys))-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>-Cys]-»  
будет иметь структуру:



45 Для дополнительного ознакомления: «с[гидантоин(C(O)-(Asp-A<sup>b</sup>))-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>-Lys]-»  
-> представляет следующее соединение:



а «с[гидантоин(C(O)-(Dap-A<sup>b</sup>))-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>-Asp]-» имеет следующую формулу:



«Ацил» относится к R''-C(O)-, где R'' представляет собой H, алкил, замещенный алкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, алкенил, замещенный алкенил, арил, алкиларил или замещенный алкиарил, и указывается в общей формуле конкретного варианта реализации как «Ac».

«Алкил» относится к углеводородной группе, содержащей один или более атомов углерода, где несколько атомов углерода, в случае, когда они присутствуют, соединены одинарными связями. Алкильная углеводородная группа может быть линейной или содержать одну или более ветвей или циклических групп.

«Гидроксиалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода углеводородной группы замещены одним или большим числом гидроксильных радикалов, таких как гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил, гидроксипропил, гидроксипропил, гидроксипентил, гидроксигексил и т.п.

«Замещенный алкил» относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода углеводородной группы заменены одним или большим числом заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, (т.е., фтора, хлора, бром и йода), -OH, -CN, -SH, амина (например, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>), -NO<sub>2</sub>, гуанидина, мочевины, амидина и -C<sub>1-20</sub> алкила, причем указанный -C<sub>1-20</sub> алкил необязательно может быть замещен одним или более заместителями, выбранными, независимо для каждого случая, из группы, состоящей из галогенов, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH. В других вариантах реализации присутствуют 1, 2, 3 или 4 заместителя. Присутствие -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH приводит к образованию алкильной кислоты. Неограничивающие примеры алкильных кислот, содержащих, или состоящих из -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH включают 2-нонборнануксусную кислоту, трет-масляную кислоты, 3-циклопентилпропионовую кислоту и т.д.

Термин «галo» («галоген») охватывает фтор, хлор, бром и йод.

Гуанидины представляют собой группу органических соединений, которые имеют

общую функциональную группу общей структуру  $(R^1R^2N)(R^3R^4N)C=N-R^5$ . Центральная связь в этой группе представляет собой иминную связь, и группа близка по структуре к амидинам и мочевинам.

5 «Гетероалкил» относится к алкилу, в котором один или более атомов углерода в углеводородной группе заменены одной или более из следующих групп: amino, амидо, -O-, -S- или карбонил. В других вариантах реализации присутствуют 1 или 2 гетероатома.

«Замещенный гетероалкил» относится к гетероалкилу, в котором один или более атомов водорода углеводородной группы заменены одним или большим числом заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, (т.е., фтора, хлора, брома  
10 и йода), -OH, -CN, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub> и -C<sub>1-20</sub> алкила, причем указанный -C<sub>1-20</sub> алкил необязательно может быть замещен одним или более заместителями, выбранными, независимо для каждого случая, из группы, состоящей из галогенов, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH. В других вариантах реализации присутствуют 1, 2, 3 или 4  
15 заместителя.

«Алкенил» относится к углеводородной группе, состоящей из двух или более атомов углерода, в которой присутствуют одна или более двойных углерод-углеродных связей. Алкенильная углеводородная группа может быть линейной или содержать одну или более ветвей или циклических групп.

20 «Замещенный алкенил» относится к алкенилу, в котором один или более водородов заменены одним или большим числом заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена (т.е., фтор, хлор, бром и йода), -OH, -CN, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, и -C<sub>1-20</sub> алкила, причем указанный -C<sub>1-20</sub> алкил необязательно может быть замещен одним или  
25 более заместителями, выбранными, независимо для каждого случая, из группы, состоящей из галогенов, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH. В других вариантах реализации присутствуют 1, 2, 3 или 4 заместителя.

«Арил» относится к необязательно замещенной ароматической группе с по меньшей мере одним атомом в кольце с сопряженной системой пи-электронов, содержащей до  
30 трех конъюгированных или соединенных систем колец. Арил включает карбоциклический арил, гетероциклический арил и биарильные группы. В предпочтительном варианте арил представляет собой 5- или 6-членное кольцо. Предпочтительными атомами для гетероциклического арила являются один или более атомов серы, кислорода и/или азота. Неограничивающие примеры арила включают  
35 фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, индол, хинолинил, 2-имидазол, 9-антрацен и т.п. Заместители арила выбраны из группы, состоящей из -C<sub>1-20</sub> алкила, -C<sub>1-20</sub> алкокси, галогена (т.е., фтора, хлора, брома и йода), -OH, -CN, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1-20</sub> алкила, замещенных галогенами, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH. В других вариантах реализации арил содержит 0, 1, 2, 3, или 4 заместителя.

40 «Алкиларил» относится к «алкилу», соединенному с «арилом».

Термин «(C<sub>1-12</sub>)углеводородная группа» охватывает алкил, алкенил и алкинил, и в случае алкенила и алкинила, представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>.

Во избежание сомнений, если не указано иное, термин «замещенный» означает  
45 замещенной одной или большим числом определенных групп. В тех случаях, когда группы могут быть выбраны из ряда альтернативных групп, выбранные группы могут быть одинаковыми или разными. Во избежание сомнений, термин «независимо» означает, что если более одного заместителя выбраны из ряда возможных заместителей,



эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению, которые содержат основной центр, представляют собой, например, нетоксичные соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлороводородная, бромоводородная, йодоводородная, серная и фосфорная кислоты, с карбоновыми кислотами или с органо-сульфоновыми кислотами. Примеры включают соли HCl, HBr, HI, сульфат или бисульфат, нитрат, фосфат или гидрофосфат, ацетат, бензоат, сукцинат, сахарат, фумарат, малеат, лактат, цитрат, тартрат, глюконат, камсилат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат. Соединения согласно настоящему изобретению могут также давать фармацевтически приемлемые соли металлов, в частности, нетоксичные соли щелочных и щелочноземельных металлов, с основаниями. Примеры включают соли натрия, калия, алюминия, кальция, магния, цинка и диэтанолamina (Berge, S. M. *с соавт.*, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977); Gould, P. L., *Int'l J. Pharmaceutics*, 33:201-17 (1986), и Bighley, L. D. *с соавт.*, *Encyclo. Pharma. Tech.*, Marcel Dekker Inc, New York, 13:453-97 (1996).

Фармацевтически приемлемые сольваты соединений согласно настоящему изобретению включают их гидраты. Также в объем настоящего изобретения включены различные соли согласно настоящему изобретению и их полиморфы. Далее, соединения, их фармацевтически приемлемые соли, их сольваты или полиморфы, определенные в любом аспекте изобретения (за исключением промежуточных соединений в химических процессах) называются «соединения согласно настоящему изобретению».

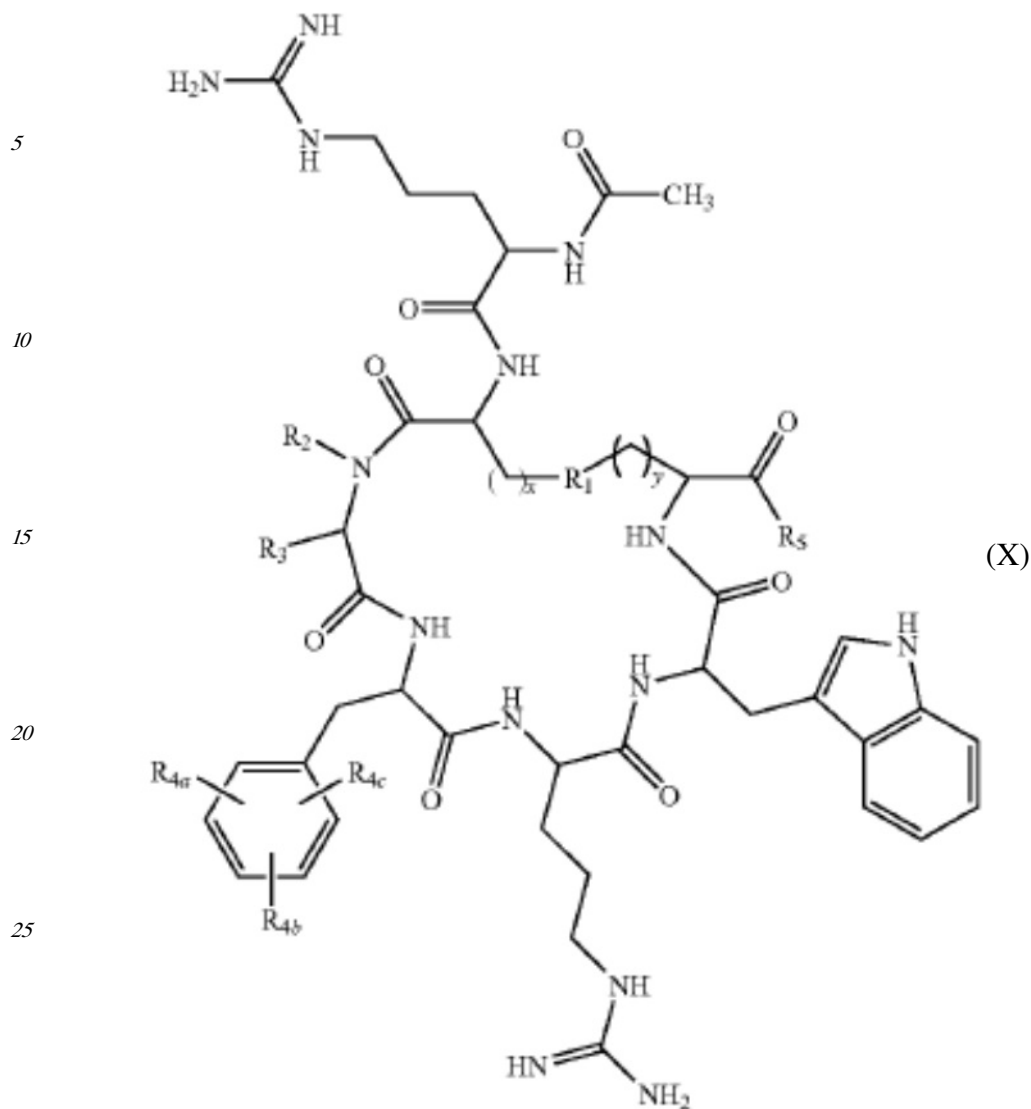
Обозначение «(аминокислота)<sub>n</sub>» обозначается, что аминокислота повторяется *n* раз. Например, обозначение «(Pro)<sub>2</sub>» или «(Arg)<sub>3</sub>» обозначает, что остатки пролина или аргинина повторяются, соответственно, два или три раза.

Агонисты MC4R и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, также можно применять для лечения индивидуумов, включая субъектов - людей с нарушенной передачей сигнала рецептора меланокортина, обусловленной мутациями/дефектами выше по каскаду от MC4R. Агонисты MC4R и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения индивидуумов, включая субъектов-людей, которые несут мутации в генах, кодирующих про-опиомеланокортин (POMC) и лептин, в тех случаях, когда эти мутации приводят к гапло-недостаточности или гапло-дефициту POMC и/или гапло-недостаточности или гапло-дефициту лептина.

В одном примере реализации агонист MC4R представляет собой соединение, представленное структурной формулой (X):

40

45

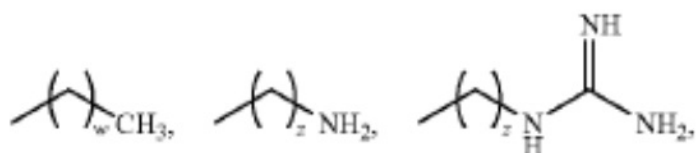


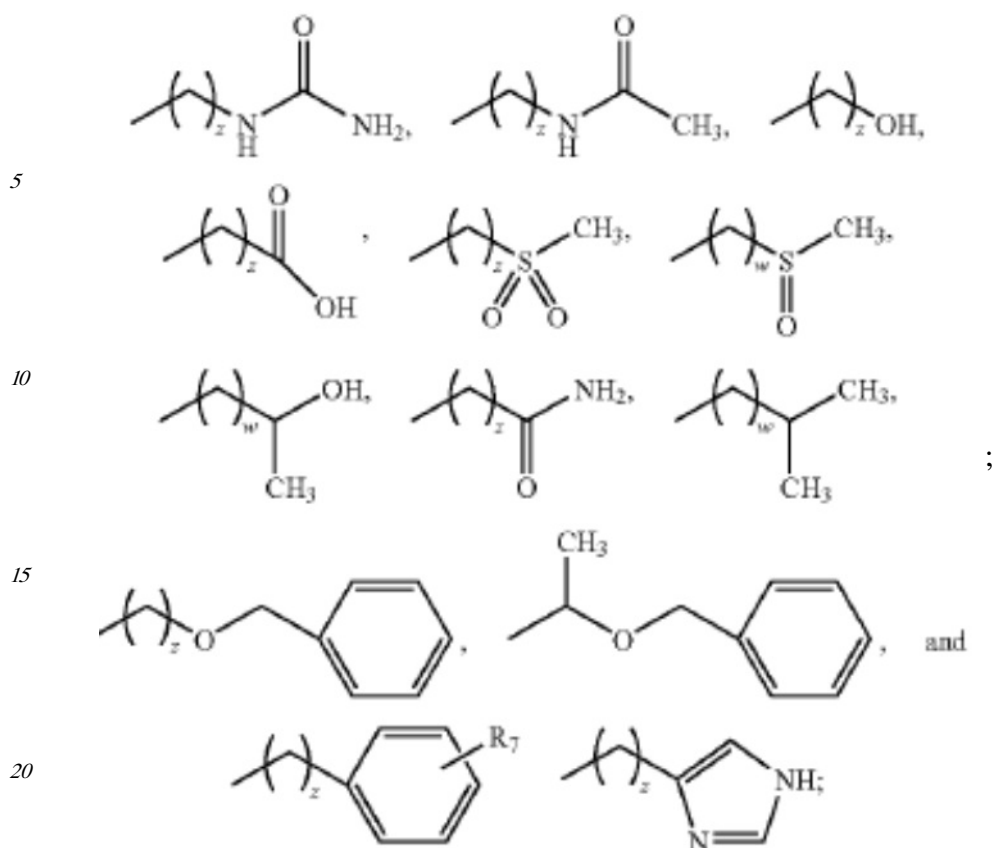
или его фармацевтически приемлемую соль. В структурной формуле (X) химические заместители определяются следующим образом:

$R_1$  представляет собой  $-NH-C(O)-$  или  $-C(O)-NH-$ ;

$R_2$  представляет собой  $-H$ ,  $-CH_2-$ , или  $R_2$ , вместе с  $R_3$ , образует пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное  $-OH$ ;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_2-$  если  $R_2$  представляет собой  $-CH_2-$ , а в других случаях  $R_3$  выбран из





каждый из  $R_{4a}$ ,  $R_{4b}$  и  $R_{4c}$  независимо выбран из водорода, гало,  $(C_1-C_{10})$ алкил-гало,  $(C_1-C_{10})$ алкил-дигало,  $(C_1-C_{10})$ алкил-тригало,  $(C_1-C_{10})$ алкила,  $(C_1-C_{10})$ алкокси,  $(C_1-C_{10})$ алкилтио, арила, арилокси, нитро, нитрила, сульфониамида, amino, гидроксила, карбокси и аокси-карбонила. В одном примере реализации  $R_{4a}$ ,  $R_{4b}$  и  $R_{4c}$  не являются водородом.

$R_5$  представляет собой -OH или  $-N(R_{6a})(R_{6b})$ ;

Каждый из  $R_{6a}$  и  $R_{6b}$  независимо представляет собой H или  $C_1 - C_4$  линейную, разветвленную или циклическую алкильную цепь;

$R_7$  представляет собой -H или  $-C(O)-NH_2$ ;

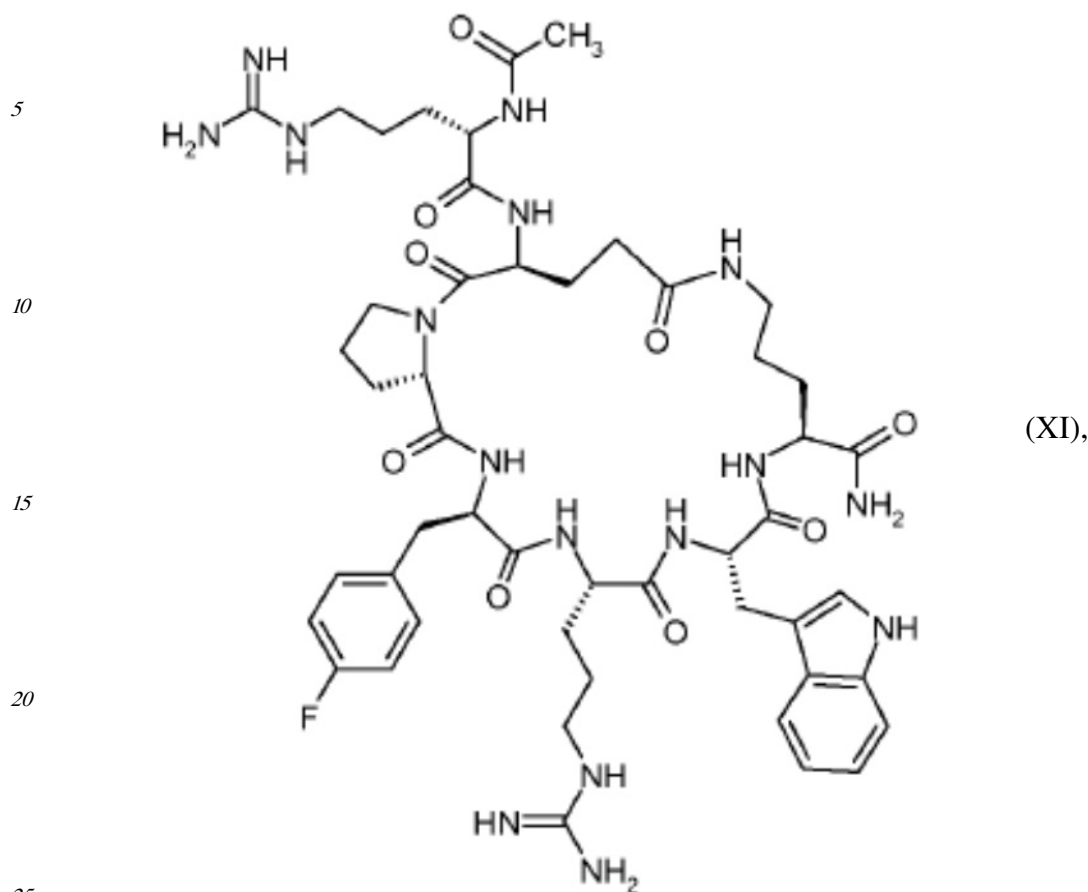
w в каждом случае независимо равен от 0 до 5;

x равен от 1 до 5;

y равен от 1 до 5;

z в каждом случае независимо равен от 1 до 5.

Примером соединения структурной формулы (X) является циклический пептид, определяемый структурной формулой (XI):



или его фармацевтически приемлемая соль.

#### Фармацевтические композиции/введение

В соответствии с любым способом или композицией, описанными в настоящем документе, в вариантах реализации предусмотрена единица дозирования агониста MC4R, описанного в настоящем документе, например, сетмеланотида. В вариантах реализации указанная единица дозирования содержит 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, или 2 мг агониста. В вариантах реализации указанная единица дозирования подходит для инъекции, например, подкожной инъекции. В вариантах реализации указанная единица дозирования находится в устройстве для доставки, подходящем для инъекции, например, подкожной инъекции. В вариантах реализации указанная единица дозирования находится в шприце, подходящем для инъекции, например, подкожной инъекции, или инъекционном устройстве типа ручки. Примеры инъекционных устройств типа ручки описаны, например, в документах US 8512297B2, US5688251A, US5820602A, US2014/0163526A1 и US5226895A, включенных в настоящий текст посредством ссылки.

В вариантах реализации также предложена фармацевтическая композиция, содержащая агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, сетмеланотид. В вариантах реализации фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество агониста MC4R, описанного в настоящем документе, например, сетмеланотида. Терапевтически эффективное количество агониста может варьировать в зависимости от таких факторов как состояние заболевания, возраст, пол и вес индивидуума, и способности агониста вызывать желаемый ответ у индивидуума, например, облегчение по меньшей мере одного параметра нарушения, например,



реализации путь введения представляет собой одно из: внутривенной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или внутримышечной инъекции. В вариантах реализации путь введения представляет собой подкожную инъекцию.

В вариантах реализации фармацевтические композиции, например, содержащие агонист MC4R, описанный в настоящем документе, можно вводить при помощи медицинских устройств. Например, композиции, содержащие агонист, можно вводить при помощи безыгольного устройства для гиподермных инъекций, таких как устройство, описанное в in патенте США № 5,399,163, 5,383,851, 5,312,335, 5,064,413, 4,941,880, 4,790,824 или 4,596,556. Примеры имплантов и модулей включают: патент США № 4,487,603, в котором описана имплантируемая микроинфузионная помпа для доставки лекарственного средства с контролируемой скоростью, патент США № 4,486,194, в котором раскрыто терапевтическое устройство для введения медикаментов через кожу, патент США № 4,447,233, в котором раскрыта инфузионная помпа для доставки лекарственного средства при точной скорости инфузии, патент США № 4,447,224, в котором раскрыто имплантируемое инфузионное устройство с переменной скоростью потока для непрерывной доставки лекарственного средства, патент США № 4,439,196, в котором раскрыта система для осмотической доставки лекарственного средства, содержащая многокамерные отделения, и патент США № 4,475,196, в котором раскрыта система для осмотической доставки лекарственных средств. Также можно применять другие такие импланты, системы доставки и модули.

В вариантах реализации может быть показано непрерывное введение, например, с применением подкожной помпы. В вариантах реализации агонист вводят при помощи шприца (например, предзаполненного шприца), имплантируемого устройства, безыгольного устройства для гиподермических инъекций, инфузионной помпы (например, имплантируемой инфузионной помпы) или системы осмотической доставки.

В вариантах реализации агонист вводят в единичной дозировке, например, содержащей 0.1-10 мг, например, 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 или 10 мг агониста, например, подкожно.

В вариантах реализации агонист вводят в болюса при дозе в диапазоне 0.1-10 мг, например, 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 или 10 мг агониста, например, подкожно.

В вариантах реализации агонист вводят непрерывно, например, при помощи помпы, например, подкожной помпы.

В вариантах реализации агонист, например, единица дозировки агониста, находится в устройстве для доставки, например, шприце (например, предзаполненном шприце), имплантируемом устройстве, безыгольном устройстве для гиподермических инъекций, инфузионной помпе (например, имплантируемой инфузионной помпе) или системе осмотической доставки.

В вариантах реализации субъекту вводят дневную дозировку агониста, например, подкожно. В вариантах реализации дневная дозировка агониста составляет приблизительно 0.1 мг до приблизительно 10 мг, например, 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 мг, например, вводимых подкожно.

В вариантах реализации агонист, например, сетмеланотид, вводят, например, один или несколько раз, в течение по меньшей мере 3 неделм, например, по меньшей мере 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 или 40 недель или больше, или по меньшей мере 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев или больше, или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 года или больше. В вариантах реализации, где предусмотрены множественные введения агониста, временной интервал между любыми двумя введениями составляет по меньшей мере 6 ч, например, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дня, 6 дня, 7 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или больше. В вариантах реализации интервал между любыми двумя из введений составляет 1 день.

### Наборы

Агонист MC4R, описанный в настоящем документе, например, сетмеланотид, может быть представлен в наборе. Набор включает агонист MC4R, описанный в настоящем документе, и, необязательно, контейнер, фармацевтически приемлемый носитель и/или информационный материал. Информационный материал, может представлять собой описательный материал, материал, содержащий инструкции, маркетинговый материал или другой материал, относящийся к способам, описанным в настоящем документе, и/или применению агониста для способов, описанных в настоящем документе.

Информационный материал в составе набора не имеет ограничений по форме. В одном варианте реализации информационный материал может содержать информацию об изготовлении агониста, физических свойствах агониста, концентрации, сроке годности, партии и месте изготовления и т.д. В другом варианте реализации информационный материал относится к способам введения агониста, *например*, с применением пути введения, описанного в настоящем документе, и/или дозы и/или графика введения, описанных в настоящем документе.

В одном варианте реализации информационный материал может содержать инструкции по введению агониста, описанного в настоящем документе, способом, подходящим для осуществления способов, описанных в настоящем документе, *например*, в подходящей дозе, лекарственной форме, или с применением подходящего режима введения (*например*, дозы, лекарственной формы или режима введения, описанных в настоящем документе). В другом варианте реализации информационный материал может содержать инструкции по введению агониста подходящему субъекту, *например*, человеку, *например*, человеку с ожирением, *например*, человеку с тяжелым ожирением, *например*, имеющему СПВ или генетический дефект в одном или большем числе генов пути POMC-MC4R.

Информационный материал в составе наборов не имеет ограничений по форме. Во многих случаях информационный материал, *например*, инструкции, могут быть представлены в печатном виде, *например*, в виде печатного текста, изображения и/или фотографии, *например*, этикетки или печатного листа. Однако информационный материал может быть также представлен в других форматах, таких как Брайль, компьютерочитаемый материал, видео-запись или аудио-запись. В другом варианте реализации информационный материал в составе набора представляет собой контактную информацию, *например*, физический адрес, адрес электронной почты, веб-сайт или телефонный номер, дающую пользователю возможность получить значимую информацию относительно агониста, описанного в настоящем документе, и/или его применения в способах, описанных в настоящем документе. Информационный материал может быть представлен в любой комбинации форматов.

В дополнение к агонисту, композиция в составе набора может содержать другие ингредиенты, такие как поверхностно-активное вещество, лиопротектор или стабилизатор, антиоксидант, антибактериальный агент, объемообразующий агент, хелатирующий агент, игертный газ, регуляторы тоничности и/или агент, регулирующий вязкость, растворитель или буфер, стабилизатор, консервант, фармацевтически

приемлемый носитель и/или второй агент для лечения состояния или нарушения, описанного в настоящем документе. В альтернативном варианте, в набор могут быть включены другие ингредиенты, но в других композициях или емкостях, а не в тех же, которые содержат агонист, описанный в настоящем документе.

5 В некоторых вариантах реализации компонент набора хранят в закупоренной склянке, *например*, с резиновой или силиконовой крышкой, (*например*, крышкой из полибутадиена или полистирола). В некоторых вариантах реализации компонент набора хранят в инертных условиях, (*например*, в атмосфере азота или другого инертного газа, такого как аргон). В некоторых вариантах реализации компонент набора хранят в  
10 безводных условиях (*например*, с десикантом). В некоторых вариантах реализации компонент набора хранят в емкости, защищающей от света, такой как склянка янтарного цвета.

Агонист, описанный в настоящем документе, может быть представлен в любой форме, *например*, жидкой, замороженной, высушенной или лиофилизированной форме.  
15 В предпочтительном варианте композиция, включающая агонист, описанный в настоящем документе, является по существу чистой и/или стерильной. В тех случаях, когда агонист, описанный в настоящем документе, такой как сетмеланотид, представлен в жидком растворе, этот жидкий раствор предпочтительно представляет собой водный раствор, причем предпочтительным является стерильный водный раствор. В одном  
20 варианте реализации агонист поставляют с разбавителем или инструкциями по разбавлению. Разбавитель может содержать например, солевой или физиологический раствор, *например*, раствор хлорида натрия с pH от 6 до 9, лактатный раствор Рингера для инъекций, D5W, или инъекционный раствор с PLASMA-LYTE A Injection pH 7.4<sup>®</sup> (Baxter, Deerfield, IL, США).

25 Набор может содержать одну или более емкостей для композиции, содержащей агонист, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации Набор содержит отдельные емкости, разделители или отделения для композиции и информационного материала. Например, композиция может содержаться во флаконе, склянке, пакета для смесей для внутривенного введения, наборе для внутривенной  
30 инфузии, набор с двойным флаконом (piggyback) или шприц (*например*, предзаполненный шприц), а информационный материал может содержаться в пластиковом файле или пакете. В других вариантах реализации отдельные элементы набора находятся в одном, неразделенном контейнере. Например, композиция содержится во флаконе, склянке или шприце, к которому прикреплен информационный материал в форме этикетки. В  
35 вариантах реализации композиция содержится в устройстве для инъекций, например, устройстве для инъекций типа ручки. Емкости, входящие в набор, могут быть воздухонепроницаемыми, водонепроницаемыми (*например*, непроницаемый для изменений влажности или испарения), и/или светонепроницаемыми.

### **ПРИМЕРЫ**

40 Далее настоящее изобретение подробно описано со ссылкой на нижеследующие экспериментальные примеры. Эти примеры приведены исключительно с целью иллюстрации и не подразумевают никакого ограничения, если не указано иное. Соответственно, ни в коем случае не следует считать, что настоящее изобретение ограничивается приведенными ниже примерами, но, напротив, следует понимать, что  
45 оно включает любые и все варианты, которые станут понятны из приведенного описания.

Без дополнительных рассуждений, предполагается, что средний специалист, опираясь на приведенные ниже иллюстративные примеры, сможет получать и применять



соединения согласно настоящему изобретению, а также реализовывать заявленные способы. Приведенные ниже рабочие примеры описывают различные конкретные аспекты настоящего изобретения, и их ни при каких условиях нельзя рассматривать как ограничение для остального раскрытия.

5 **Пример 1: Лечение агонистом рецептора меланокортина 4 (MC4R) пациента с дефицитом POMC, страдающего тяжелым ожирением и гиперфагией**

Пациенты с дефектами гена POMC, такими как мутации POMC, ведущие к потере функции, страдают от тяжелого ожирения с ранним началом, гиперфагии, рыжих волос, недостаточности надпочечников и дефицита АКТГ. Считается, что ожирение с ранним  
10 началом и гиперфагия вызваны дефицитом пептидов, образующихся из POMC, таких как MSH и АКТГ, которые являются лигандами меланокортиновых рецепторов. MSH, продукт расщепления POMC, представляет собой лиганд гипоталамического MC4R, который играет важную роль в регуляции пищевого поведения и энергетического гомеостаза. Существует необходимость в адресной заместительной терапии пациентов  
15 с генетическими дефектами лептин-меланокортинового пути, таких как пациенты с мутациями POMC, ведущими к потере функций.

В настоящем примере описано исследование, в котором взрослому пациенту с дефицитом POMC вводили агонист MC4R, сетмеланотид (также называемый RM-493), имеющий последовательность Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID  
20 NO: 140). См., например, Chen с соавт. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015;100:1639-45. Настоящее исследование представляло собой инициированное исследователем открытое нерандомизированное исследование фазы 2 для подтверждения концепции (EudraCT No. 2014-002392-28; Clinical Trials Identifier No. NCT02507492), состоящее из трех частей: предварительное исследование, основное исследование (приблизительно 13 недель) и  
25 после короткого периода без приема лекарственного средства длительная продленная фаза.

В период предварительных исследований проводили начальное обследование, включающее анализ метаболических параметров, включая тест на толерантность к глюкозе при пероральном приеме (ПГТТ), определение ГнВГ, уровня глюкозы в крови  
30 натощак, измерение лептина, а также анализ биоэлектрического сопротивления (BIA, согласно стандартным протоколам; входные данные, Nutriguard-MS), непрямую калориметрию (CareFusion, VMAX® Encore система), контроль частоты сердечных сокращений и кровяного давления (после первой инъекции и после каждого повышения дозы регулярно в течение более 12 часов измеряли кровяное давление; дополнительно  
35 давление измеряли дома 3 раза в день), а также дерматологический и психологический осмотр. Значения всех параметров находились в нормальном диапазоне, за исключением повышенного инсулина, измеренного натощак, что свидетельствовало об инсулинорезистентности. Указанные измерения повторяли через 13 и 26 недель после начала лечения. Начальное обследование также включало физический осмотр, например,  
40 измерение роста и массы тела. Лечение сетмеланотидом начинали с дозы 0,25 мг подкожно (s.c.) один раз в день. Дозу повышали каждые 1-2 недели после тщательной оценки безопасности и снижения массы. После первой инъекции и после каждого повышения дозы регулярно в течение более 12 часов измеряли кровяное давление. Дополнительно давление измеряли 3 раза в день. Инъекции сетмеланотида вводили  
45 один раз в день.

После приблизительно 90 дней лечения (основное исследование), обследование повторяли, включая оценку метаболических параметров, например, анализы крови, кожный осмотр и оценку психологического состояния. Лечение сетмеланотидом

прекращали и без лечения наблюдали быстрое и значительное увеличение массы. Следовательно, лечение сетмеланотидом продолжали в течение еще 3 месяцев (продленная фаза) наряду с постоянной оценкой (метаболических параметров). Показатели степени голода оценивали с использованием лейкертовской шкалы голода от 0 до 10 пунктов (0=отсутствие голода; 10=сильный голод). См., например, Sibilia. *Psychological Topics* 19 (2010), 2, 341-354.

Анализ биоэлектрического сопротивления (BIA) и непрямого калориметрический анализ проводили согласно стандартным протоколам, например, как описано у Barak с соавт. See comment in PubMed Commons below JPEN J. Parenter. *Enteral Nutr.* 27.1(2003): 43-6; и Compher с соавт. *J. Am. Diet Assoc.* 106.6(2006):881-903.

Статистический анализ: значения систолического и диастолического кровяного давления и частоты сердечных сокращений анализировали с помощью непараметрического t-критерия Стьюдента.

Контрольная группа MAINTAIN: Maintain-Z-Project представляет собой рандомизированное контролируемое исследование (ClinicalTrials.gov: NCT00850629), в котором анализируют влияние мультимодального образа жизни на поддержание массы после потери массы у детей и подростков. Предварительный результат состоял в описании динамики гормональных и метаболических механизмов, компенсирующих устойчивую потерю массы в подростковом и юношеском возрасте. 147 участников достигли начального снижения массы в  $-0,2$  ИМТ-стандартное отклонение (SDS) (фаза снижения массы длилась в среднем  $15,7 \pm 5,2$  стандартное отклонение (SD) недель). Из данной когорты исследования 12 девушек с экстремальным, но не моногенным ожирением (возраст  $16,5 \pm 0,6$  SD лет; ИМТ  $38,8 \pm 2,5$  SD кг/м<sup>2</sup>) были выбраны в качестве контрольной группы для снижения массы с применением того же протокола исследования (за исключением определения ГнВГ).

### **Результаты**

#### Клинические признаки дефицита РОМС у пациента

Пациентом являлась 21-летняя женщина со сложной гетерозиготной мутацией гена РОМС, ведущей к потере функции (p.Lys51Term g.A6851>T, p.Arg145ProfsX12 g.7134delG). См., например, Krude с соавт. *Nat. Genet.* 1998;19:155-7. Ее старший брат, который, как было выяснено ранее, также являлся носителем сложных гетерозиготных мутаций, умер в возрасте 7 месяцев из-за печеночной недостаточности, вызванной недостаточностью надпочечников, обусловленной дефицитом адренокортикотропного гормона (АКТГ). Поскольку недостаточность надпочечников у пациента диагностировали сразу после рождения, ее с трехнедельного возраста лечили гидрокортизоном. После трехмесячного возраста у пациента наблюдали развитие ожирения и тяжелой степени гиперфагии. В возрасте четырех лет с помощью генетического анализа гена РОМС у пациента выявили дефект гена РОМС. Это было первое описание мутации РОМС у людей, ведущей к потере функции.

Несмотря на значительные усилия, при которых пациентка получала медикаментозное лечение недостаточности надпочечников и интенсивные консультации по питанию, упражнениям и поведенческому контролю аппетита, пациентка не смогла стабилизировать вес своего тела, за исключением коротких периодов стабилизации массы, во время которых она все равно не могла потерять значительное количество массы. Во всех случаях кратковременной потери массы у пациента наблюдался немедленный быстрый массы. Тяжелое ожирение приводило к умеренным метаболическим нарушениям и прогрессирующей деформации нижней конечности, что требовало серьезных хирургических ортопедических вмешательств. Аналогично

пациентам с дефицитом лептина<sup>1</sup> (см., например, Farooqi с соавт. N. Engl. J. Med. 1999; 341:879-84), ее развитие в пубертатном периоде остановилось на 2 стадии по Таннеру, а менархе все еще отсутствовало в возрасте 21 года. Ее лечили L-Тироксином (175 мкг/день) в связи с повышенным уровнем ТТГ в сыворотке крови (диапазон: 6-15 мЕд/л)

и замещением гидрокортизона (в дозе 12,7 мг/м<sup>2</sup> БСА)).

#### Вес тела, композиционный состав тела и степень голода

В начале исследования (до лечения сетмеланотидом) масса пациента составляла 155 кг при росте 176,5 см (ИМТ 49,8 кг/м<sup>2</sup>; индекс массы тела (стандартное отклонение)+4,52). В начале исследования пациентка страдала тяжелой гиперфагией: ее степень голода по лейкортовской шкале составляла 9 из 10 пунктов (крайний голод). Оценка психологического состояния постоянно выявляла выраженный дискомфорт в отношении ее качества жизни в связи с тяжелым ожирением.

#### Потеря массы и изменения показателей степени голода

Сетмеланотид вводили подкожно один раз в день с повышением дозы начиная с небольшой дозы 0,25 мг с еженедельным увеличением на 0,5 мг, 1,0 мг и, наконец, 1,5 мг. Изначально, при низкой дозе потери массы были умеренными с незначительными изменениями степени голода. Однако, с повышением дозы до 1 мг сетмеланотида пациентка замечала явное снижение степени голода (5 из 10 пунктов), а при дозе 1,5 мг ее аппетит практически полностью исчез (0-1 из 10 пунктов; голод отсутствует). С таким изменением чувства насыщения она достигла постоянной скорости снижения массы в 2-3 кг в неделю при использовании дозы в 1,5 мг, что привело к общей потере массы в 25,8 кг после первых 13 недель лечения (16,7% от ее первоначальной массы тела; конечный вес тела составил 129,2 кг; ИМТ 41,5 кг/м<sup>2</sup>; ИМТ SDS+3,86).

В связи с регламентирующими обязательствами клинические исследования лечения с применением сетмеланотида остановили через 13 недель. Вскоре после этого пациентка обнаружила значительное увеличение голода (степень голода по шкале Лайкерта составляла 7 пунктов) и возвращение массы (4,8 кг). В результате обратимости течения заболевания у пациента развилась острая ситуационная депрессия и по этой причине лечение возобновили (после трех недель отсутствия приема лекарственного средства). Непосредственно после возобновления сетмеланотида (1 мг в течение 4 недель и 1,5 мг после) голод снова уменьшился и снижение массы восстановилось. Во время второй фазы лечения пациентка теряла примерно 1-2 кг в неделю и ее общая потеря массы составила 35,9 кг массы тела после 26 недель лечения (23,2% от ее первоначальной массы тела). После этого пациентка продолжала терять вес и в течение 86 недель лечения потеряла 60,5 кг массы тела. Пациентка осталась восприимчивой к лечению сетмеланотидом.

#### Метаболизм

Контролировали метаболические параметры и кровяное давление. Перед началом исследования, через 13 недель и во время продленной фазы исследования проводили пероральный глюкозотолерантный тест. Во время исследования уровни глюкозы в крови пациента всегда оставались в нормальном диапазоне (натощак и после глюкозной нагрузки). Повышенные уровни инсулина, измеренные во время предварительных исследований, демонстрирующие выраженную инсулинорезистентность, значительно улучшились при лечении сетмеланотидом.

Несмотря на серьезную потерю массы, расход энергии в состоянии покоя (REE)/кг мышечной массы тела оставался относительно стабильным. В отличие от значительного снижения REE после потери массы у пациентов с обычным ожирением (см., например, Leibel с соавт. N Engl J Med 1995;332:621-8; Johannsen с соавт. J Clin Endocrinol Metab

2012; 97:2489-96; Ebbeling с соавт. JAMA 2012;307:2627-34; и de Jonge с соавт. Obesity (Silver Spring) 2012;20:2384-9), что считается одним из факторов обратного набора массы у пациентов с обычным ожирением. Кроме того, у субъекта с дефицитом РОМС, не обнаруживалось значительного различия в мышечной массе тела и снижение массы тела происходило в основном за счет потери жировой массы тела, что сопровождалось значительным снижением концентрации лептина в сыворотке крови. Показатели сахара в крови были относительно стабильны во всех анализах; чувствительность к инсулину значительно увеличилась в продолжении лечения сетмеланотидом.

Также измеряли уровни холестерина ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов через 13 недель и сравнивали с исходными значениями. Уровни ЛПВП холестерина и триглицеридов не изменились, тогда как уровни холестерина ЛПНП и общего холестерина снизились через 13 недель лечения сетмеланотидом. Уровни триглицеридов, ЛПНП и общего холестерина дополнительно снизились после 26 недель лечения.

#### Кровяное давление

Во время проведения исследования определяли кровяное давление (КД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). В данном исследовании кровяное давление (КД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли три раза в день и в течение 12 часов после начала лечения и после каждого повышения дозы.

Во время всех этапов увеличения дозы повышения кровяного давления не наблюдалось (анализировали с помощью непараметрического t-критерия Стьюдента). Наблюдали значительное снижение систолического и диастолического КД, а также ЧСС.

#### Безопасность и переносимость лечения сетмеланотидом

В целом, лечение сетмеланотидом переносится хорошо. Пациент сообщал об изредка возникающей сухости во рту. В целом не наблюдалось изменений в лабораторных показателях безопасности, которые могли бы вызвать беспокойство с клинической точки зрения.

#### Заключения

Как показано в настоящей заявке, сетмеланотид приводил к значительному снижению массы и уменьшению голода без побочных эффектов. Настоящее исследование представляет собой первую успешную попытку лечения пациента с дефицитом РОМС с помощью адресной заместительной терапии (МСГ заместительной терапии) с применением сетмеланотида. Терапия с применением сетмеланотида приводила к полному обращению гиперфагии и нормализации инсулинорезистентности, вызванной нарушением гипоталамического лептин-меланокортинового пути у пациента с дефицитом РОМС. Лечение с помощью сетмеланотида привело к значительной и устойчивой потере массы и прекращению существующей на протяжении жизни гиперфагии. Значительное и непрерывное снижение массы тела во время терапии, что указывает на полную обратимость тяжелой степени ожирения, было сопоставимо или больше изменений, наблюдаемых после введения лептина индивидам с дефицитом лептина. Лечение с применением сетмеланотида может обеспечить нормальный долгосрочный результат и улучшение качества жизни пациента, у которого до лечения был риск серьезных сопутствующих заболеваний и снижения предполагаемой продолжительности жизни.

В настоящем исследовании выраженный результат лечения был в значительной степени подтвержден продолжительным набором массы и тяжелой степенью гиперфагии до лечения. Дополнительно обнаруживался значительный дозозависимый эффект как для голода, так и для потери массы во время фазы повышения дозы. Остановка лечения

между основным исследованием (первые 13 недель) и продленной фазой позволило пациентке быть «контролем» для самой себя. После краткосрочной отмены наблюдали немедленное и быстрое увеличение голода и массы, а также быстрый отклик на возобновленную терапию, демонстрируя таким образом сильное действие сетмеланотида. Качество жизни после начала лечения сетмеланотидом значительно улучшилось. Неожиданно под действием сетмеланотида наблюдали устойчивую потерю массы. Потеря массы, обусловленная диетой, у пациентов с обычным ожирением обычно сопровождается значительными контррегуляторными эффектами, включая снижение расхода энергии в состоянии покоя (REE) и увеличивает голод, что ведет к набору массы у большинства пациентов. См., например, Johannsen с соавт. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012;97:2489-96. Потеря массы, наблюдаемая у данной пациентки при лечении агонистом MC4R, сетмеланотидом, не привела к контррегуляторным ответам даже после более, чем 26 недель лечения и колоссальному снижению массы. Эти данные показали, что лечение сетмеланотидом (RM-493) также помогает индивидам с ожирением избежать повторного набора массы после периода значительного снижения массы. Это согласуется с сообщениями о том, что лептин-меланокортиновый сигнальный каскад играет важную роль в регуляции повторного набора массы и энергозатрат после периода значительной потери массы, например, вызванного соблюдением диеты (Rosenbaum с соавт. JCI, 2005; Kissileff с соавт. Am J Clin Nutr 2012).

По сравнению с пациентами дикого типа с ожирением, которым вводили сетмеланотид, потеря массы, наблюдаемая у пациента с дефицитом POMC, была значительно выше. Например, как описании в Примере 3, пациенты дикого типа с ожирением, получавшие сетмеланотид, демонстрировали потерю массы от приблизительно 0,6 до приблизительно 0,9 кг в неделю. В данном примере пациентка с дефицитом POMC, получавшая лечение сетмеланотидом, демонстрировала потерю массы приблизительно 2-2,5 кг в неделю. Полученные данные показывают, что субъекты с дефицитом POMC (например, нулевой генотип по POMC) гиперчувствительны к агонистам MC4R, таким как сетмеланотид, по сравнению с пациентами дикого типа с ожирением, например, у которых нет дефицита POMC (например, нулевой генотип по POMC). Поскольку POMC действует выше MC4R, дефициты других генов в пути POMC-MC4R выше MC4R вероятно также приведут к гиперчувствительности к MC4R агонистам, таким как сетмеланотид, по сравнению с пациентами с ожирением при генотипе дикого типа.

Дефицит *POMC* представляет собой возникающее в раннем детстве «очень редкое заболевание», которое было обнаружено только у приблизительно 15-20 детей, из которых всего трое достигли зрелого возраста. К настоящему моменту не сообщалось о взрослых пациентах с таким диагнозом. Эффективность и безопасность, показанная в настоящем исследовании для взрослого человека с дефицитом POMC, вероятно применима и к педиатрическим пациентам и/или субъектам с другими недостатками гипоталамического лептин-меланокортинового пути, например, которые приводят к снижению или нарушению функции или сигналинга POMC, измененному процессингу POMC, сниженной гипоталамической экспрессии POMC (например, которые могут быть вызваны генетическими и эпигенетическими вариациями в гене POMC, такими как гетерозиготные носители варианта POMC); у субъектов с мутацией в гене рецептора лептина; у субъектов с функциональными гипоталамическими синдромами, такими как синдром Прадера-Вилли или дефицит PCSK1; или у субъекта с мутациями MC4R или другими дефектами, которые влияют на функционирование пути POMC-MC4R.

**Пример 2: Агонист рецептора меланокортина 4 (MC4R) является эффективным в**

**мышинной модели (с нулевым геном *Magel2*) синдрома Прадера-Вилли (СПВ)**

СПВ представляет собой нарушение последовательностей генов, связанное с потерей экспрессии нескольких наследуемых от отца генов в участке протяженностью ~2 Мб хромосомы 15 (15q11.2-13), известном как СПВ участок. Материнские гены в этом локусе обычно неактивны. См., например, Elena с соавт. J of Obesity (2012). Участок СПВ включает несколько генов, кодирующих белок, а также участки ДНК, образующие длинные некодирующие РНК, множество малых ядрышковых РНК (snoRNAs), и антисмысловые транскрипты. Инактивация данного 2 Мб участка, который обычно экспрессирует несколько генных продуктов, обуславливает появление симптомов СПВ. Связанные с СПВ симптомы описаны в настоящей заявке.

Дефицит функции гена *MAGEL2*, расположенного в 2 Мб СПВ локусе, вероятно, является причиной развития ряда признаков и симптомов у пациентов с СПВ. Мыши с нулевым геном *Magel2* воспроизводят многие аспекты фенотипа СПВ (Bischof et. al., Hum Mol Gen, 2007, Vol 16, no 22, 2713-2719). Сначала мыши с нулевым геном *Magel2* неспособны к развитию фенотипических признаков (включая замедленный рост и сниженное потребление пищи) в неонатальной фазе, а затем демонстрируют избыточный набор массы после аблактации при умеренном повышении потребления пищи. Эти прогрессирующие изменения в энергетическом обмене веществ имитируют состояние, наблюдаемое у людей с СПВ, что приводит к значительному увеличению ожирения в зрелости. Мыши с нулевым геном *Magel2* также демонстрируют замедленное развитие гонад, измененное поведение с повышенной тревожностью, и дефекты в гипоталамо-гипофизарной оси - признаки, напоминающие дефекты при СПВ. Механически, задержка в развитии мышей с нулевым геном *Magel2* совпадает с периодом, когда проопиомеланокортиновые нейроны еще нормально реагируют на снижающий аппетит гормон лептин. Однако, проопиомеланокортиновые нейроны у мышей с нулевым геном *Magel2* теряют способность реагировать на лептин в возрасте приблизительно 8 недель, приводя в перспективе к значительным изменениям состава тела и значительному увеличению жировой массы тела (Pravdivyi et. al., Hum Mol Gen, 2015, May 14, 1-8). Соответственно, потеря функции проопиомеланокортиновых нейронов у мышей с нулевым геном *Magel2* может воспроизводить важные аспекты клинических признаков СПВ, имитируя прогрессирование от неспособности развития фенотипических признаков в ранние периоды жизни и до последующих метаболических нарушений и ожирения. Мыши с нулевым геном *Magel2* представляют собой подходящую модель СПВ на грызунах.

**35 Методы**

Эксперименты проводили для определения действия агониста MC4R, сетмеланотида, на мышей с нулевым геном *Magel2*. Количество сетмеланотида определяли для мышей дикого типа и мышей с нулевым геном *Magel2*. Взрослых мышей (N=6 в группе) адаптировали к жизни в метаболических камерах, и с течением времени измеряли потребление пищи и энергозатраты (ккал/ч). Возраст мышей составлял 8 недель. В этом возрасте мыши с нулевым геном *Magel2* mice еще не демонстрировали умеренную гиперфагию, которая была замечена на более поздних жизненных этапах у этой животной модели. Носитель и лекарственное средство (сетмеланотид) вводили интраперинатально (i.p.) (n=6 для каждого применения). Дозу сетмеланотида 0,1 мг/кг инъецировали мышам i.p. до начала ночного цикла.

Оценивали общее потребление пищи (общее количество в граммах (г)) в течение трех часов после введения дозы и в течение ночи. Также после введения дозы измеряли расход энергии. Данные, полученные после введения сетмеланотида, сравнивали с

данными, полученными в той же группе мышей после введения носителя. Статистический анализ осуществляли с применением двустороннего дисперсионного анализа ANOVA с поправкой Бонферрони.

### Результаты

5 Введение дозы 0,1 мг/кг сетмеланотида значительно подавляло спонтанное потребление пищи у мышей с нулевым геном *Magel2* (снижение ~ 75% в течение первых 3 ч;  $P < 0,05$ ) (Фигура 1А). Такое подавление потребления пищи сохранялось во время всего ночного цикла (Фигура 1В). Сетмеланотид также увеличивал энергозатраты на 11% через 3 ч после введения дозы у мышей с нулевым геном *Magel2* по сравнению с 10 мышами с нулевым геном *Magel2*, которые получали носитель. Соответственно, сетмеланотид приводил к снижению потребления пищи и увеличению энергозатрат у мышей с нулевым геном *Magel2*.

Кроме того, мыши с нулевым геном *Magel2* проявляли значительно большую чувствительность к сетмеланотиду, чем мыши дикого типа, поскольку мыши дикого 15 типа, получавшие дозу 0,1 мг/кг сохраняли нормальные уровни потребления пищи и не реагировали на указанную дозу сетмеланотида (Фигуры 1А-В). Эти данные показывают, что мыши с нулевым геном *Magel2*, представляющие собой модель СПВ у человека, проявляли неожиданную чувствительность к МСГ «заместительной терапии» сетмеланотидом. Это, вероятно, отчасти происходит из-за отсутствия экспрессии 20 снижающего аппетит гормона МСГ у пациентов с СПВ в связи с дисфункцией гипоталамических проопиомеланокортиновых нейронов (Pravdiviyi et. al., Hum Mol Gen, 2015, Май 14, 1-8). Значительное влияние на подавление потребления пищи, наблюдаемое у мышей с нулевым геном *Magel2* по сравнению с мышами дикого типа, показало, что лечение сетмеланотидом в качестве замещения утраченного сигналинга МСГ может 25 влиять на ключевые показатели эффективности оцениваемого результата у пациентов с СПВ, например, путем восстановления нисходящего сигналинга дефективных проопиомеланокортиновых нейронов.

### Заключения

Мыши с нулевым геном *Magel2* являются подходящей моделью СПВ на грызунах. 30 Лечение мышей с нулевым геном *Magel2* путем введения 0,1 мг/кг сетмеланотида демонстрировало статистически значимое снижение общего потребления пищи ( $P < 0,05$ ). Полученные данные демонстрируют, что агонист МС4R сетмеланотид эффективен в мышинной модели СПВ, и позволяют предположить, что сетмеланотид может быть эффективен в лечении СПВ, например, путем снижения аппетита и поведенческой 35 гиперфагии помимо регулирования массы тела у пациентов с СПВ. Кроме того, мыши с нулевым геном *Magel2* проявляли значительно большую чувствительность к сетмеланотиду (например, снижение потребления пищи) чем мыши дикого типа с ожирением.

### Пример 3: Действие агониста МС4R на пациентов дикого типа с ожирением

40 Оценивали действие агониста МС4R сетмеланотида на пациентов-людей дикого типа с ожирением. Пациенты получали лечение плацебо или сетмеланотидом дважды в день (BID) в дозировке 0,01 мг/кг или 0,015 мг/кг. В каждой лечебной группе было 9 пациентов (6 получали сетмеланотид и 3 получали плацебо).

Потерю массы определяли через 2 недели или через 4 недели лечения. На Фигуре 2 45 показаны скорректированные по плацебо различия в весе пациентов с генотипом дикого типа с ожирением после введения сетмеланотида в различных дозах через 2 или 4 недели. Потеря массы среди пациентов дикого типа с ожирением составляла от приблизительно 0,6 до приблизительно 0,9 кг в неделю.

#### Пример 4: Лечение СПВ

СПВ представляет собой редкое генетическое нарушение, вызывающее ожирение, угрожающее жизни. Считается, что причиной нарушений массы и аппетита при СПВ являются дефекты пути МС4.

5 Вторую фазу клинических испытаний проводили для оценки безопасности и эффективности действия сетмеланотида на вес и пищевое поведение (снижение массы и поведение, связанное с питанием) у пациентов с ожирением с синдромом Прадера-Вилли (СПВ). Настоящее исследование представляет собой двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами с рандомизированной  
10 плацебо-контролируемой фазой отмены и открытой продленной фазой активного лечения. Во время исследования оценивали эффективность сетмеланотида в качестве заместительной терапии для лечения тяжелой степени ожирения и гиперфагии при СПВ, используя персонализированный медицинский подход для восстановления утраченной функции, которая предположительно вызвана дефектом сигнального пути МС4.

15 В исследовании участвовали около 36 пациентов в подростковом и зрелом возрасте, страдающих ожирением, с СПВ. Сетмеланотид вводили один раз в день путем подкожной инъекции в течение периода лечения до 10 недель. После двухнедельного плацебо-контролируемого начального периода рандомизированных пациентов случайным образом распределяли в одну из следующих трех лечебных групп: 1) сетмеланотид в дозировке  
20 0,5 мг ежедневно, 2) сетмеланотид в дозировке 1,5 мг ежедневно, и 3) плацебо ежедневно. После лечения в течение 4 недель в первичной точке определения эффективности оценивали вес пациентов, степень гиперфагии и состав тела. После 4 недель пациенты проходили двухнедельный рандомизированный период отмены, где 50% пациентов участвовали в двойной слепой отмене (50% пациентов получали сетмеланотид и 50%  
25 пациентов получали плацебо). После двухнедельного периода отмены пациенты проходили двухнедельный период продленного лечения активной дозой.

Пациенты с СПВ, страдающие ожирением, могут проявлять отклик (например, больший отклик, например, большую эффективность) к лечению сетмеланотидом, чем пациенты, страдающие ожирением, у которых нет СПВ.

#### 30 Пример 5: Лечение ожирения с нулевым геном РОМС (дефицитом РОМС)

Ожирение с нулевым геном РОМС представляет собой очень редкое, угрожающее жизни генетическое заболевание, для которого не было известно эффективного лечения. У пациентов с нулевым геном РОМС отсутствует функция гена РОМС и для них характерны ранее ожирение тяжелой степени и сильный голод. Предполагается, что  
35 указанные симптомы связаны с генетическим дефектом пути МС4.

Для оценки безопасности и эффективности влияния сетмеланотида на вес и аппетит пациентов с нулевым геном РОМС проводили открытые клинические исследования 2 фазы.

40 Предполагалось, что в исследовании будут участвовать около 6 пациентов с ожирением подросткового и зрелого возраста, имеющие генетические дефекты, связанные с нулевым геном РОМС. Сетмеланотид вводили один раз в день путем подкожной инъекции в течение периода до 13 недель.

Контролировали вес тела пациентов, степень голода, окружность талии, суточное потребление пищи, кровяное давление (систолическое и диастолическое), и частоту  
45 сердечных сокращений до, во время и после курса лечения. Побочные эффекты также контролировали во время и после курса лечения для оценки безопасности.

Пациенты с нулевым геном РОМС, страдающие ожирением, могут проявлять отклик, например, больший отклик, например, максимальную эффективность, к лечению



сетмеланотидом, чем пациенты с ожирением, которые не являются пациентами с нулевым геном POMC.

**Пример 6. Влияние различных концентраций сетмеланотида на потребление пищи мышами дикого типа и мышами с генотипом *db/db* (мышь с дефицитом рецептора)**

5 У мышей, несущих мутацию *db/db*, отсутствует ген рецептора лептина. Было выдвинуто предположение, что эти мыши должны быть особенно чувствительны к агонисту MC4R сетмеланотиду.

10 Для того чтобы установить этого мышей дикого типа и мышей с генотипом *db/db* подвергали воздействию нейтральной среды или различных концентраций сетмеланотида (0.0554 мрк; 0.137 мрк, 0.344 мрк, или 1.37 мрк) и измеряли потребление ими пищи в течение четырех часов.

15 Результаты показаны на ФИГУРАХ 3А- F. Например, при дозе 0.0544 мрк, мыши дикого типа и мыши, получавшие нейтральную среду, демонстрировали одинаковое потребление пищи на момент времени 4 ч, а потребление пищи у мышей с генотипом *db/db* к концу 4-часового периода было значительно снижено, на приблизительно 80% (Фигура 3А). Снижение потребления пищи у мышей дикого типа наблюдали при этой дозе лекарственного средства в моменты 1 и 2 ч, хотя через 3 ч потребление пищи приближалось к значениям для дикого типа, и через 4 часа не отличалось от мышей дикого типа, получавших нейтральную среду, и мышей с генотипом DB/DV.

20 Подавление потребления пищи было еще более выраженными при более высоких дозах сетмеланотида (ФИГ. 3В-3D). Более высокие дозы сетмеланотида (0.137 мрк, 0/344 мрк и 1.37 мрк) приводили к значительному снижению потребления пищи у мышей дикого типа, а также у вышей с генотипом *db/db*, по сравнению с получавшими нейтральную среду мышами дикого типа и мышами с генотипом *db/db*. Зависимости доза-ответ для мышей дикого типа и мышей с генотипом *db/db* при исследованных концентрациях сетмеланотида показаны на ФИГУРАХ 3Е и 3F, соответственно. При всех концентрациях мыши с генотипов *db/db* всегда демонстрируют более глубокое подавление потребления пищи, чем мыши дикого типа, получающие лечение сетмеланотидом.

30 Эти результаты демонстрируют, что мыши дикого типа потребляли меньше пищи, когда их подвергали воздействию повышающимися концентрациями сетмеланотида. Дополнительно эти результаты показывают, что мыши *db/db* демонстрируют гиперреактивность (гиперчувствительность) к этому агонисту MC4R.

### **ЭКВИВАЛЕНТЫ**

35 Раскрытия всех и каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемых в настоящем документе, полностью включены в настоящий текст посредством ссылки. Хотя настоящее изобретение раскрыто с указанием конкретных аспектов, понятно, что специалист в соответствующей области может также разработать другие аспекты и варианты, не выходя за пределы сущности и объема настоящего изобретения.

40 Предполагается, что прилагающаяся формула изобретения включает все такие аспекты и эквивалентные варианты.

#### (57) Формула изобретения

1. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:  
 45 введение агониста рецептора меланокортина 4 (MC4R) в дневной дозировке от 0,1 мг до 10 мг,  
 причем нарушение характеризуется гиперметилением гена POMC;  
 причем указанный агонист представляет собой агонист MC4R, имеющий формулу

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 140).

2. Способ по п. 1, где нарушение характеризуется гиперметилованным интроном РОМС.

3. Способ по п. 1, где ген РОМС гиперметилован в CpG-островке.

5 4. Способ по любому из пп. 1-3, где дневная дозировка составляет от 1 мг до 7,5 мг.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где дневная дозировка составляет от 0,1 мг до 5 мг.

6. Способ по любому из пп. 1-3, где дневная дозировка составляет от 1 мг до 5 мг.

7. Способ по любому из пп. 1-3, где дневная дозировка составляет от 5 мг до 10 мг.

10 8. Способ по любому из пп. 1-3, включающий введение агониста в единице дозировки, подходящей для инъекции субъекту.

9. Способ по п. 8, где указанная единица дозировки содержит от 0,1 мг до 10 мг агониста.

15 10. Способ по п. 8, где указанная единица дозировки находится в устройстве для доставки, имплантируемом устройстве, безыгольном устройстве для гиподермальных инъекций, инфузионной помпе или системе осмотической доставки.

11. Способ по любому из пп. 1-3, причем указанный агонист вводят подкожно.

12. Способ по любому из пп. 1-3, причем указанный агонист вводят ежедневно в течение по меньшей мере 3 недель.

20 13. Способ по любому из пп. 1-3, причем указанный агонист вводят ежедневно в течение по меньшей мере 1 месяца.

14. Способ по любому из пп. 1-3, причем указанный агонист вводят ежедневно в течение по меньшей мере 1 года.

15. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект страдает ожирением.

16. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект страдает ожирением с ранним началом.

25 17. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект страдает гиперфагией.

18. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше 25 кг/м<sup>2</sup> до введения агониста.

30 19. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше 35 кг/м<sup>2</sup> до введения агониста.

20. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше 40 кг/м<sup>2</sup> до введения агониста.

35 21. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) больше 45 кг/м<sup>2</sup> до введения агониста.

22. Способ по любому из пп. 1-3, где у субъекта уже была одна или больше неудачных терапий до введения агониста.

23. Способ по любому из пп. 1-3, где масса тела субъекта после введения агониста ниже, чем до введения агониста.

40 24. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению массы субъекта по сравнению с массой субъекта до лечения, равному от 1 кг до 3 кг после 1 недели лечения.

25. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению массы субъекта по сравнению с массой субъекта до лечения, равному от 1 кг до 6 кг после 2 недель лечения.

45 26. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению массы субъекта по сравнению с массой субъекта до лечения, равному от 2 кг до 12 кг после 4 недель лечения.

27. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению массы

субъекта по сравнению с массой субъекта до лечения, равному от 4 кг до 24 кг после 8 недель лечения.

28. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению массы субъекта по сравнению с массой субъекта до лечения, равному от 8 кг до 48 кг после 5 16 недель лечения.

29. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к потере массы у субъекта со скоростью 1-2 кг/неделю в течение 1-2 недель лечения или больше.

30. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к потере массы у субъекта со скоростью 1-2 кг/неделю в течение 2-4 недель лечения или больше.

10 31. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к потере массы у субъекта со скоростью 1-2 кг/неделю в течение 4-8 недель лечения или больше.

32. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к потере массы у субъекта со скоростью 1-2 кг/неделю в течение 8-16 недель лечения или больше.

15 33. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к потере массы у субъекта со скоростью 1-2 кг/неделю в течение 16-32 недель лечения или больше.

34. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к потере массы у субъекта со скоростью 1-2 кг/неделю в течение 32-64 недель или больше.

20 35. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению уровня голода у субъекта по сравнению с уровнем голода у субъекта до лечения после 1-2 недель лечения или больше.

36. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению уровня голода у субъекта по сравнению с уровнем голода у субъекта до лечения после 2-4 недель лечения или больше.

25 37. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению уровня голода у субъекта по сравнению с уровнем голода у субъекта до лечения после 4-8 недель лечения или больше.

38. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению уровня голода у субъекта по сравнению с уровнем голода у субъекта до лечения после 8-16 недель лечения или больше.

30 39. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста не приводит к детектируемому/ значительному снижению энергозатрат основного обмена (REE) у субъекта по сравнению с контрольным значением REE.

40. Способ по п. 39, где введение агониста приводит к повышению энергозатрат основного обмена (REE) у субъекта по сравнению с контрольным значением REE.

35 41. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению потребления пищи субъектом по сравнению с контролем.

42. Способ по п. 41, где введение агониста приводит к снижению потребления пищи на по меньшей мере 100 килокалорий.

40 43. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению окружности талии субъекта по сравнению с контролем по измерениям по меньшей мере через 1 неделю после начала лечения.

44. Способ по п. 43, где введение агониста приводит к снижению окружности талии на по меньшей мере 2 см у субъекта по сравнению с контролем по измерениям по меньшей мере через 1 неделю или больше после начала лечения.

45 45. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста не приводит к детектируемому повышению кровяного давления субъекта по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения по измерениям по меньшей мере через 1 неделю после начала лечения.

46. Способ по любому из пп. 1-3, где введение агониста приводит к снижению

кровенного давления субъекта по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения по измерениям по меньшей мере через 1 неделю после начала лечения.

47. Способ по п. 46, где введение агониста приводит к снижению систолического кровяного давления у субъекта на по меньшей мере 3 мм рт. ст. по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения по измерениям по меньшей мере через 1 неделю после начала лечения.

48. Способ по п. 46, где введение агониста приводит к снижению диастолического кровяного давления субъекта на по меньшей мере 4 мм рт. ст. по сравнению с кровяным давлением субъекта до лечения по измерениям по меньшей мере через 1 неделю после начала лечения.

49. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект представляет собой млекопитающее.

50. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект представляет собой человека.

15

20

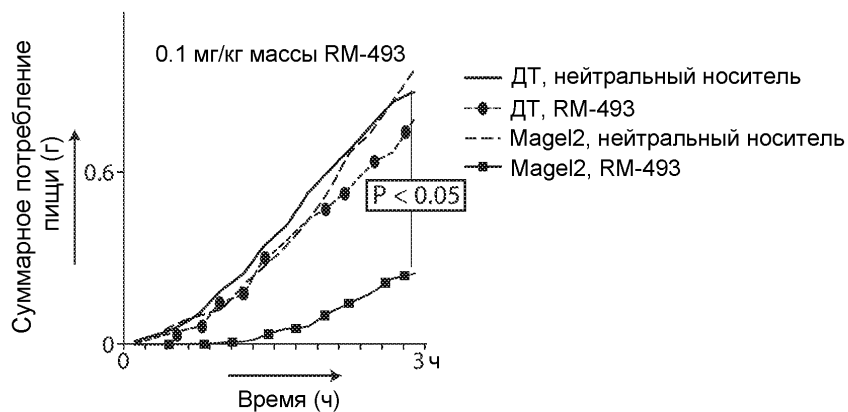
25

30

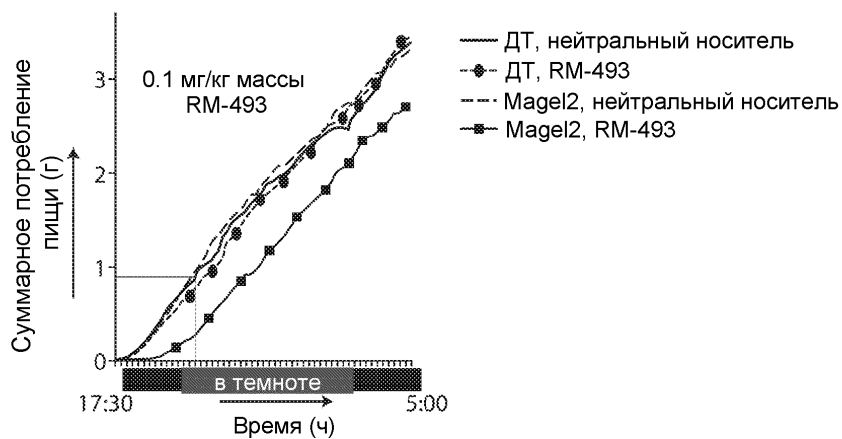
35

40

45



ФИГ. 1А

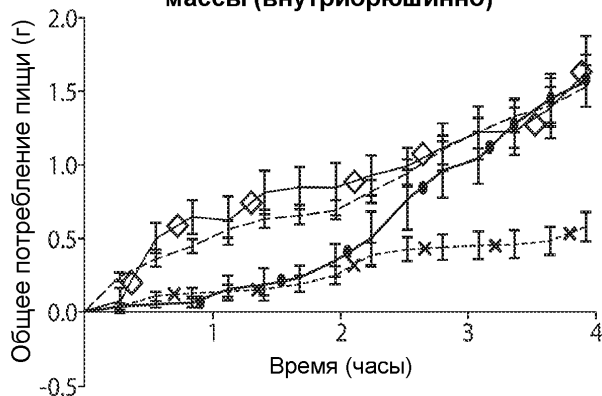


ФИГ. 1В



День - 2: 40 нмоль/кг

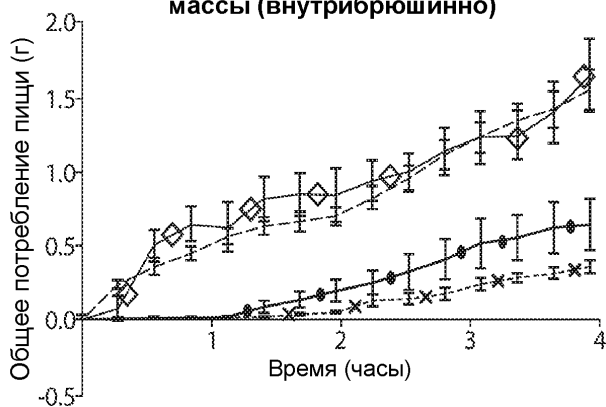
**Доза сетмеланотида 0.0554 мг/кг массы (внутрибрюшинно)**



ФИГ. 3А

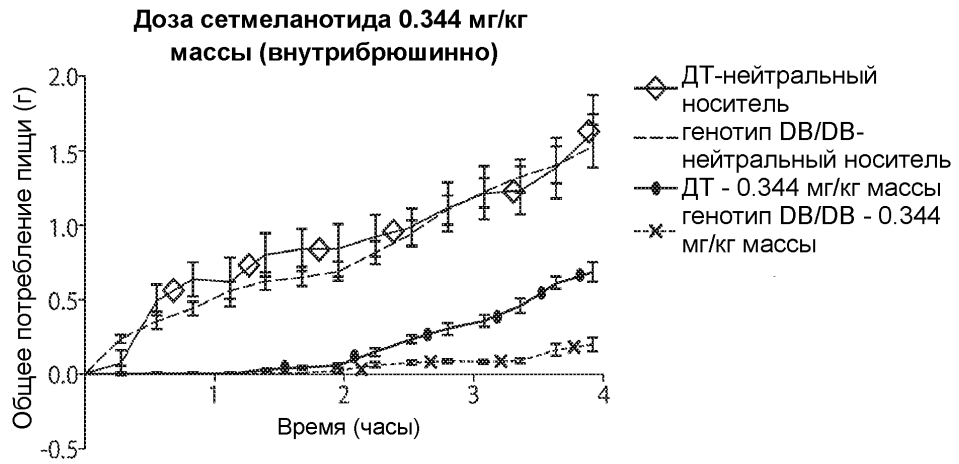
День - 5: 100 нмоль/кг

**Доза сетмеланотида 0.137 мг/кг массы (внутрибрюшинно)**



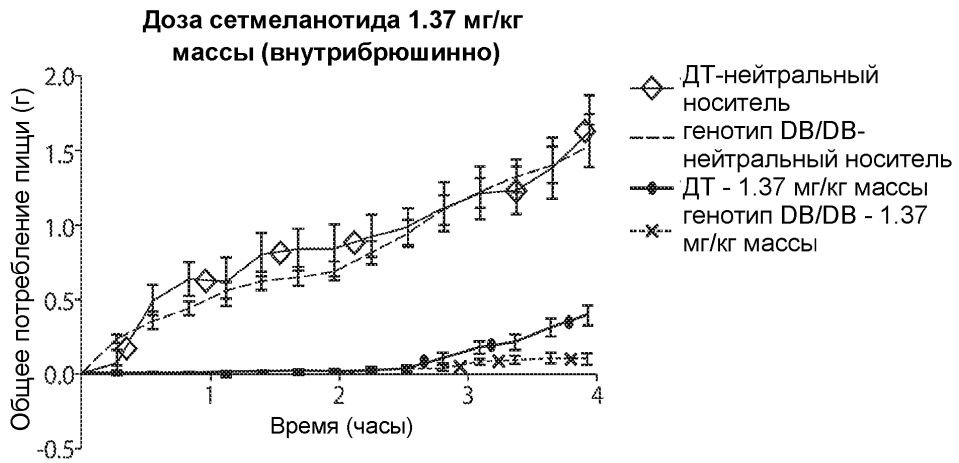
ФИГ. 3В

День - 8: 250 нмоль/кг



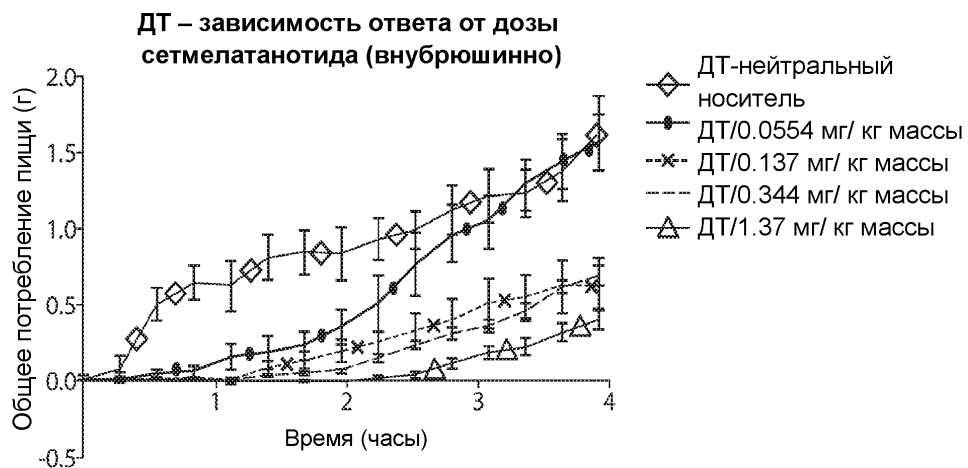
ФИГ. 3С

День - 11: 1000 нмоль/кг

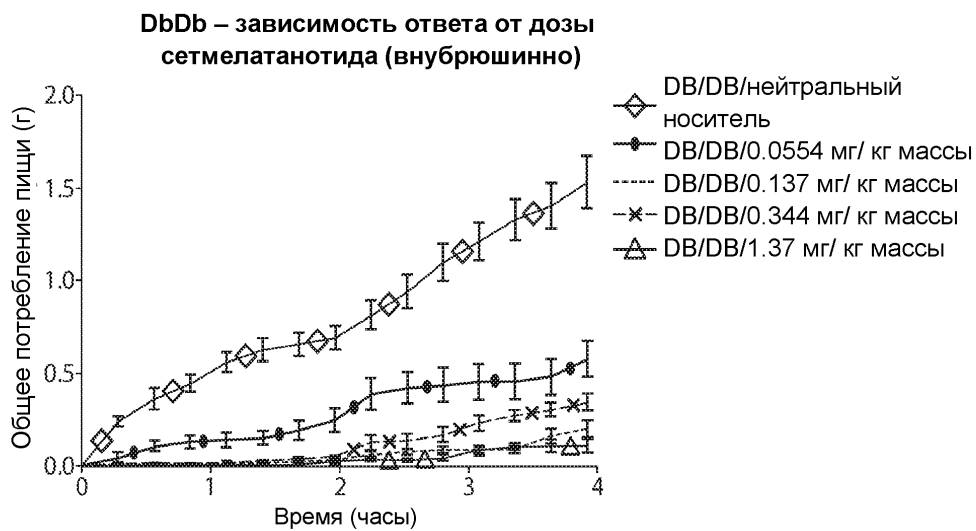


ФИГ. 3D





ФИГ. 3Е



ФИГ. 3F