



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 818**

51 Int. Cl.:  
**C07K 14/60** (2006.01)  
**A61K 38/25** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03765930 .7**  
96 Fecha de presentación : **23.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1578778**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

54 Título: **Análogos de la grelina.**

30 Prioridad: **23.07.2002 US 397834 P**  
**19.11.2002 US 427488 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.06.2011**

73 Titular/es: **IPSEN PHARMA**  
**65 quai Georges Gorse**  
**92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es: **Dong, Zheng, Xin y**  
**Shen, Yeelana**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 818 T3

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

## DESCRIPCIÓN

## Antecedentes de la invención

La liberación pulsátil de hormona del crecimiento desde las células somatotropas de la pituitaria está regulada por dos neuropéptidos hipotalámicos: la hormona liberadora de hormona del crecimiento y la somatostatina. La hormona liberadora de hormona del crecimiento estimula la liberación de hormona del crecimiento, mientras que la somatostatina inhibe la secreción de hormona del crecimiento (Frohman y col., *Endocrinol. Rev.* 1986, 7, 223-253 y Strobi y col., *Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 1-34).

La liberación de hormona del crecimiento desde las células somatotropas de la pituitaria también puede ser controlada mediante los péptidos liberadores de hormona del crecimiento. Se encontró que un hexapéptido, His-DTrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-amida (GHRP-6), liberaba hormona del crecimiento de células somatotropas de una manera dependiente de la dosis, en varias especies incluyendo el ser humano (Bowers y col., *Endocrinology* 1984, 114, 1537-1545). Estudios químicos posteriores sobre el GHRP-6 condujeron a la identificación de otros potentes secretagogos de hormona del crecimiento tales como GHRP-1, GHRP-2 y hexarelina (Cheng y col., *Endocrinology* 1989, 124, 2791-2798, Bowers, C.Y. "Novel GH-Releasing Peptides", en *Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders*, Ed: Melmed, S.; Endocrine Research and Education, Inc., Los Angeles, CA, EEUU 1993, 153-157 y Deghenghi y col. *Life Sci.* 1994, 54, 1321-1328):

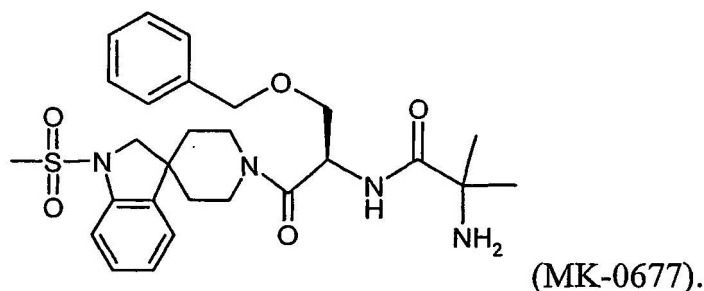
GHRP-1 Ala-His-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

GHRP-2 D-Ala-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Nal-Lys-NH<sub>2</sub>,

hexarelina His-D-2-MeTrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>.

GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6 y hexarelina son secretagogos sintéticos de la hormona del crecimiento. Los secretagogos de la hormona del crecimiento estimulan la secreción de hormona del crecimiento por un mecanismo diferente del de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (Bowers y col., *Endocrinology* 1984, 114, 1537-1545, Cheng y col., *Endocrinology* 1989, 124, 2791-2798, Bowers, C.Y. "Novel GH-Releasing Peptides en *Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders*. Ed: Melmed, S.; Endocrine Research and Education, Inc., Los Angeles, CA, EEUU 1993, 153-157 y Deghenghi y col., *Life Sci.* 1994, 54, 1321-1328).

La baja biodisponibilidad oral (<1%) de los secretagogos de peptidilo de la hormona del crecimiento ha estimulado la búsqueda de nuevos compuestos que imiten la acción de GHRP-6 en la pituitaria. Se ha publicado que varias benzolactamas y espiroindanos estimulan la liberación de la hormona del crecimiento en diferentes especies animales y en el hombre. (Smith y col., *Science* 1993, 260, 1640-1643, Patchett y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, 92, 7001-7005 y Chen y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 2163-2169). Un ejemplo específico de un espiroindano de molécula pequeña es MK-0677 (Patchett y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, 92, 7001-7005):



Aparentemente, las acciones de los secretagogos de la hormona del crecimiento mencionados anteriormente (tanto peptídicos como no peptídicos) son mediadas por un receptor específico de secretagogo de la hormona del crecimiento (receptor de GHS) (Howard y col., *Science* 1996, 273, 974-977 y Pong y col., *Molecular Endocrinology* 1996, 10, 57-61). Este receptor está presente en la pituitaria y el hipotálamo de diferentes especies de mamíferos (GHSR1a) y es diferente del receptor de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento. El receptor de GHS también se detectó en otras zonas del sistema nervioso central y en tejidos periféricos, por ejemplo en glándulas suprarrenales y tiroideas, corazón, pulmón, riñón y músculo esquelético (Chen y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 2163-2169, Howard y col., *Science* 1996, 273, 974-977, Pong y col., *Molecular Endocrinology* 1996, 10, 57-61, Guan y col., *Mol. Brain Res.* 1997, 48, 23-29 y McKee y col., *Genomics* 1997, 46, 426-434). Se ha informado una versión truncada de GHSR1a (Howard y col., *Science* 1996, 273, 974-977).

El receptor de GHS es un receptor acoplado a proteína G. Los efectos de la activación del receptor de GHS incluyen la despolarización e inhibición de canales de potasio, un aumento de las concentraciones intracelulares de trifosfato de

inositol (IP3) y un aumento transitorio de la concentración de calcio intracelular (Pong y col., *Molecular Endocrinology* 1996, 10, 57-61, Guan y col., *Mol. Brain Res.* 1997, 48, 23-29 y McKee y col., *Genomics* 1997, 46, 426-434).

A. El documento EP1197496 describe un compuesto nuevo de tipo peptídico que induce la secreción de hormona del crecimiento. El documento WO 01/92292 describe análogos de grelina truncados activos en el receptor de GHS.

## 5 Resumen de la invención

La presente invención presenta análogos de la grelina activos en el receptor de GHS. La grelina es un péptido natural que se cree que es un ligando endógeno para el receptor de GHS (Kojima y col., *Nature* 1999, 402, 656-660). Los análogos de la invención se pueden unir al receptor de GHS y, de preferencia, producir la transducción de señal. Los análogos de la grelina tienen una variedad de usos terapéuticos diferentes así como usos como herramientas de investigación.

Se conocen las estructuras nativas de las grelinas de varias especies de mamíferos y no mamíferos (Kaiya y col., *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 40441-40448; solicitud de patente internacional PCT/JP00/04907 (WO 01/07475)). Además de la acilación con ácido n-octanoico, se ha observado que la grelina es acilada con ácido n-decanoico (Kaiya y col., *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 40441-40448).

15 Se encontró que una región central presente en la grelina proporciona la actividad en el receptor de GHS. La región central comprende los 4 aminoácidos N-terminales, en los que la serina de la posición 3 está modificada con ácido n-octanoico.

Por consiguiente, un primer aspecto la presente invención describe un análogo de la grelina según la fórmula (I):

20  $(R^2R^3)-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}-A^{11}-A^{12}-A^{13}-A^{14}-A^{15}-A^{16}-A^{17}-A^{18}-A^{19}-A^{20}-A^{21}-A^{22}-A^{23}-A^{24}-A^{25}-A^{26}-A^{27}-A^{28}-R^1$   
(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A<sup>1</sup> es Gly, Aib, Ala, β-Ala o Acc;

A<sup>2</sup> es Aib, Act o Acc ;

25 A<sup>3</sup> es Ser, Ser(C(O)-R<sup>4</sup>), Asp(O-R<sup>8</sup>), Asp(NH-R<sup>9</sup>), Cys(S-R<sup>14</sup>), Dap(S(O)<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>), Dab(S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11</sup>), Glu(O-R<sup>6</sup>), Glu (NH-R<sup>7</sup>), Thr, Thr(C(O)-R<sup>5</sup>) o HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O);

A<sup>4</sup> es Phe, Acc, Aic, Cha, 2Fua, 1Nal, 2Nal, 2Pal, 3Pal, 4Pal, hPhe, (X<sup>1</sup>,X<sup>2</sup>,X<sup>3</sup>,X<sup>4</sup>,X<sup>5</sup>)Phe, Taz, 2Thi, 3Thi, Trp o Tyr;

A<sup>5</sup> es Leu, Abu, Acc, Aib; Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle o Val;

A<sup>6</sup> es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Gly, Thr o Val;

A<sup>7</sup> es Pro, Dhp, Dmt, 3Hyp, 4Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;

30 A<sup>8</sup> es Glu, Acc, Aib, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;

A<sup>9</sup> es His, Apc, Aib, Acc, 2Fua, 2Pal, 3Pal, 4Pal, Taz, 2Thi, 3Thi, (X<sup>1</sup>,X<sup>2</sup>,X<sup>3</sup>,X<sup>4</sup>,X<sup>5</sup>-)Phe o suprimido;

A<sup>10</sup> es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;

A<sup>11</sup> es Arg, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;

A<sup>12</sup> es Val, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Nva, Gly, Ile, Leu, Nle, Tle, Cha o suprimido;

35 A<sup>13</sup> es Gln, Ace, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;

A<sup>14</sup> es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;

A<sup>15</sup> es Arg, hArg, Acc, Aib, Apc, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;

A<sup>16</sup> es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;

A<sup>17</sup> es Glu, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;

40 A<sup>18</sup> es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Thr, Val o suprimido;

A<sup>19</sup> es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;

A<sup>20</sup> es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;

A<sup>21</sup> es Pro, Dhp, Dmt, Inc, 3Hyp, 4Hyp, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;

A<sup>22</sup> es Pro, Dhp, Dmt, 3Hyp, 4Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;

- A<sup>23</sup> es Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Apc, Gly, Nva, Val o suprimido;
- A<sup>24</sup> es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- A<sup>25</sup> es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle, Val o suprimido;
- A<sup>26</sup> es Gln, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;
- 5 A<sup>27</sup> es Pro, Dhp, Dmt, 3Hyp, 4Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- A<sup>28</sup> es Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- R<sup>1</sup> es -OH, -NH<sub>2</sub>, -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>) o NH-X<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-Z<sup>0</sup>, en el que X<sup>6</sup> es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) y Z<sup>0</sup> es -H, -OH, -CO<sub>2</sub>H o -C(O)-NH<sub>2</sub>;
- R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es cada uno, independientemente de cada vez que aparece, H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) o acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>);
- 10 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>14</sup> es cada uno, independientemente de cada vez que aparece, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>) sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>) sustituido; alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilo o arilo sustituido;
- R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es cada uno, independientemente de cada vez que aparece, H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>); o
- 15 -C(NH)-NH<sub>2</sub>, en la que cuando R<sup>12</sup> es acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>) o -C(NH)-NH<sub>2</sub>, entonces R<sup>13</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>);
- n es, independientemente de cada vez que aparece, 1, 2, 3, 4 o 5;
- X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> es cada uno, independientemente de cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> o CN.
- 20 Un grupo de compuestos de fórmula (I) de preferencia, denominados compuestos del Grupo 1, son aquellos en los que:
- A<sup>1</sup> es Gly o Aib;
- A<sup>2</sup> es Aib, A5c o, Act ;
- A<sup>3</sup> es Ser(C(O)-R<sup>4</sup>), Glu(O-R<sup>6</sup>), Glu(NH-R<sup>7</sup>), Dap(S(O)<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>) o Dab(S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11</sup>);
- A<sup>4</sup> es Phe;
- 25 A<sup>5</sup> es Leu, Acc, Aib, Cha o hLeu;
- A<sup>6</sup> es Ser, Abu, Act, Aib o Thr;
- A<sup>7</sup> es Pro, Dhp, Dmt, 4Hyp, Ktp, Pip, Tic o Thz;
- A<sup>8</sup> es Glu o Aib;
- A<sup>9</sup> es His, Aib, Apc, 2Fua, 2Pal, 3Pal, 4Pal, Taz o 2Thi;
- 30 A<sup>10</sup> es Gln o Aib;
- A<sup>11</sup> es Arg;
- A<sup>12</sup> es Aib, Val o Acc;
- A<sup>13</sup> es Gln;
- A<sup>14</sup> es Gln;
- 35 A<sup>15</sup> es Arg o Orn;
- A<sup>16</sup> es Lys o Apc;
- A<sup>17</sup> es Glu,;
- A<sup>18</sup> es Ser;
- A<sup>19</sup> es Lys;
- 40 A<sup>20</sup> es Lys;
- A<sup>21</sup> es Pro;

A<sup>22</sup> es Pro;

A<sup>23</sup> es Ala;

A<sup>24</sup> es Lys;

A<sup>25</sup> es Leu;

5

A<sup>26</sup> es Gln;

A<sup>27</sup> es Pro; y

A<sup>28</sup> es Arg, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un grupo de compuestos de fórmula (I) de más preferencia, denominados compuestos del Grupo 2, son aquellos en los que:

10

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es cada uno, independientemente, H, Acilo, n-butilo, isobutilo o n-octanoílo;

R<sup>4</sup> es octilo;

R<sup>6</sup> es hexilo;

R<sup>7</sup> es hexilo;

R<sup>10</sup> es octilo; y

15

R<sup>11</sup> es octilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Acc es, independientemente de cada vez que aparece, A5c o A6c.

Un compuesto de más preferencia según la fórmula (I), denominado un compuesto del Grupo 3, es un compuesto según la fórmula:

(Aib<sup>2</sup>, A6c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

20

(Aib<sup>2,6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>12</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Act<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

25

(Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Dmt<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(A5c<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Act<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

30

(Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, A6c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, hLeu<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

35

(Aib<sup>2,6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Act<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

40

(Aib<sup>2</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- (Aib<sup>2</sup>, Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ktp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 5 (Aib<sup>2</sup>, 2Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 10 (Aib<sup>2</sup>, 2Fua<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Apc<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 15 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), A6c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), A5c<sup>12</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 20 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Act<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Dmt<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (A5c<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 25 (Act<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), A5c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,5</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), hLeu<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 30 (Aib<sup>2,6</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Thr<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 35 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Ktp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 2Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 2Fua<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 5 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Apc<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,9</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, A6c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 10 (Aib<sup>2</sup>, Act<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dmt<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thz<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 15 (Aib<sup>2,5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, hLeu<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Cha<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 20 (Aib<sup>2</sup>, Abu<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Pip<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ktp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 25 (Aib<sup>2,8</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 30 (Aib<sup>2</sup>, 2Thi<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Fua<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Apc<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 35 (Aib<sup>2</sup>, A6c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Act<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dmt<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- (Aib<sup>2</sup>, Thz<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>5,12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, hLeu<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 5 (Aib<sup>2</sup>, Cha<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Abu<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 10 (Aib<sup>2</sup>, Pip<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ktp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 15 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Thi<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Fua<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 20 (Aib<sup>2</sup>, Apc<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A6c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 25 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Act<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dmt<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 30 (Aib<sup>2,5</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), hLeu<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thr<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 35 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Ktp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;



- (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 5 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Fua<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Apc<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,9</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 10 (Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A6c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Act<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 15 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dmt<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thz<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,5</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, hLeu<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 20 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Cha<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thr<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Abu<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Hyp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 25 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Pip<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dhp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Ktp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 30 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Taz<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Thi<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Fua<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 35 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Apc<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,9</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,12</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A6c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Act<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGhxelin(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dmt<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 5 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thz<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>5,12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,5</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), hLeu<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Cha<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 10 (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thr<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Abu<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Hyp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Pip<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 15 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dhp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Ktp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 20 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Taz<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Thi<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Fua<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Apc<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 25 (Aib<sup>2,9</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(O-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 30 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(1-Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-6)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-7)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 35 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Lys<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o
- (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro compuesto más de más preferencia según la fórmula (I), denominado un compuesto del Grupo 4, es un compuesto según la fórmula:

- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thr<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 5 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)NH<sub>2</sub>;
- 10 (Aib<sup>2,6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Act<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (A5c<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Act)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, A6c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 15 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 20 (Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,8</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 25 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,12</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 30 (Aib<sup>2,10</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-6)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-7)-NH<sub>2</sub>;
- 35 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Lys<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;
- (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o
- (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro compuesto más de más preferencia según la fórmula (I), denominado un compuesto del Grupo 5, es un compuesto según la fórmula:

- 5 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 10 (Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-6)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-7)-NH<sub>2</sub>;  
 15 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Lys<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o  
 (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro compuesto más de más preferencia según la fórmula (I), denominado un compuesto del Grupo 6, es un compuesto según la fórmula:

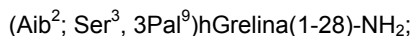
- (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 25 (Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 30 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-5)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-6)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-7)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 35 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Lys<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o  
 (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro compuesto de preferencia según la fórmula (I), denominado un compuesto del Grupo 7, es un compuesto según la fórmula:

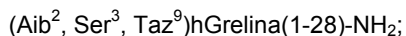
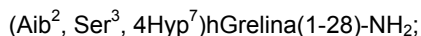
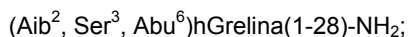
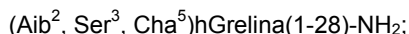


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

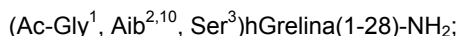
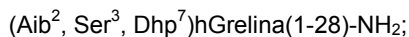
5 Otro compuesto de preferencia según la fórmula (I), denominado un compuesto del Grupo 9, es un compuesto según la fórmula:



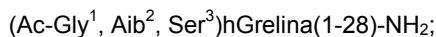
10  $(\text{Aib}^2, \text{Ser}^3, \text{Thz}^7)\text{hGrelina}(1-28)\text{-NH}_2;$



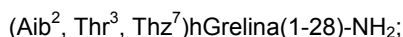
15  $(\text{Aib}^{2,4}, \text{Ser}^3, 4\text{Pal}^9)\text{hGrelina}(1-28)\text{-NH}_2;$



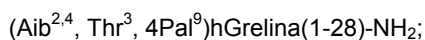
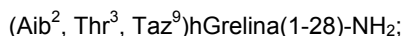
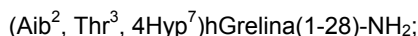
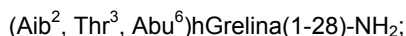
20  $(\text{Aib}^{2,10}, \text{Ser}^3)\text{hGrelina}(1-28)\text{-NH}_2;$



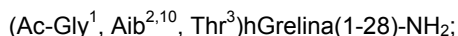
25  $(\text{Aib}^2, \text{Ser}^3, 2\text{Thi}^9)\text{hGrelina}(1-28)\text{-NH}_2;$



30  $(\text{Aib}^2, \text{Thr}^3, \text{Cha}^5)\text{hGrelina}(1-28)\text{-NH}_2;$



35  $(\text{Aib}^2, \text{Thr}^3, \text{Dhp}^7)\text{hGrelina}(1-28)\text{-NH}_2;$



40  $(\text{n-Butiril-Gly}^1, \text{Aib}^2, \text{Thr}^3)\text{hGrelina}(1-28)\text{-NH}_2;$

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

5 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o  
 (Aib<sup>2</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro compuesto más de preferencia según la fórmula (I), denominado un compuesto del Grupo 10, es un compuesto según la fórmula:

10 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

15 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,4</sup>, Ser<sup>3</sup>, 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

20 (Aib<sup>2,8</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

25 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>,

30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro compuesto más de preferencia según la fórmula (I), denominado un compuesto del Grupo 11, es un compuesto según la fórmula:

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

35 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

40 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,4</sup>, Ser<sup>3</sup>, 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,8</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

5 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,10</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

10 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Otro compuesto más de preferencia según la fórmula (I), denominado un compuesto del Grupo 12, es un compuesto según la fórmula:

(Aib<sup>2</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los análogos de la grelina que se describen en el presente documento son activos en uno o más de los receptores de GHS. Los análogos pueden unirse a un receptor, y de preferencia, estimular la actividad del receptor. Los análogos de la grelina tienen una diversidad de usos diferentes que incluyen su uso como herramientas de investigación y su uso terapéutico.

25 Las aplicaciones como herramientas de investigación implican por lo general el uso de un análogo de la grelina y la presencia de un receptor de GHS o fragmento del mismo. El receptor de GHS puede estar presente en diferentes entornos tales como un sujeto mamífero, una célula entera o un fragmento de membrana. Los ejemplos de aplicaciones como herramienta de investigación incluyen la selección de compuestos activos en el receptor de GHS, la determinación de la presencia del receptor de GHS en una muestra o preparación y el examen de la función o el efecto de la grelina.

30 Los análogos de la grelina pueden usarse para seleccionar agonistas de la grelina o antagonistas de la grelina. La selección de agonistas de la grelina puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un análogo de grelina en un experimento competitivo con compuestos de prueba. La selección de antagonistas de la grelina puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un análogo de grelina para producir actividad en el receptor de GHS y a continuación midiendo la capacidad de un compuesto para alterar la actividad del receptor de GHS.

35 Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención describe un procedimiento de selección de un compuesto capaz de unirse al receptor de GHS. El procedimiento comprende la etapa de medir la capacidad de un compuesto para afectar la unión de un análogo de la grelina al receptor, un fragmento del receptor que comprende un sitio de unión de la grelina, un polipéptido que comprende el fragmento o un derivado del polipéptido.

40 Otro aspecto de la presente invención describe los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para lograr un efecto beneficioso en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos según la fórmula (I), de más preferencia un compuesto según uno o más de Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11 y/o Grupo 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que la cantidad administrada es eficaz para producir un efecto beneficioso en el tratamiento (por ejemplo, curar o disminuir la gravedad) o prevenir (por ejemplo, disminuir la probabilidad de inicio o la gravedad) una enfermedad o trastorno.

45 La grelina induce la liberación de hormona del crecimiento desde células pituitarias de cultivo primario de una manera dependiente de la dosis sin estimular la liberación de las otras hormonas pituitarias. Inyectada por vía intravenosa en ratas anestesiadas, la grelina estimuló la liberación pulsátil de hormona de crecimiento. (Kojima y col., Nature 1999, 402, 656-660).

50 Por consiguiente otro aspecto de la presente invención describe los compuestos de la invención para uso en un procedimiento para estimular la secreción de hormona del crecimiento en un sujeto que necesite tal estimulación, que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos según la fórmula (I), de más preferencia un compuesto según uno o más de Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6,

Grupo 7, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11 y/o Grupo 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que dicha cantidad eficaz es al menos una cantidad suficiente para producir un aumento detectable de la secreción de la hormona del crecimiento y, de preferencia, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en el paciente.

5 Un procedimiento de preferencia del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que dicha estimulación de la secreción de la hormona del crecimiento está indicada para el tratamiento de un estado deficiente en hormona del crecimiento, para aumentar la masa muscular, para aumentar la densidad ósea, para la disfunción sexual en hombres o mujeres, para facilitar el aumento de peso, para facilitar el mantenimiento de peso, para facilitar el mantenimiento del funcionamiento físico, para facilitar la recuperación de la función física y/o para facilitar el aumento del apetito.

10 Un procedimiento de preferencia del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que facilitar la ganancia de peso, el mantenimiento de peso y/o facilitar el aumento del apetito, están indicadas en un paciente que tiene una enfermedad o trastorno o está sometido a un tratamiento, acompañado por pérdida de peso.

15 Un procedimiento de preferencia del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que dichas enfermedades o trastornos acompañados por pérdida de peso incluyen anorexia, bulimia, caquexia por cáncer, SIDA, enfermedades consuntivas, caquexia y consunción en pacientes ancianos débiles. Otro procedimiento de preferencia del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que el tratamiento acompañado por pérdida de peso también incluye quimioterapia, terapia con radiación, inmovilización temporal o permanente y/o diálisis.

20 Los análogos de la grelina que se describen el presente documento pueden también antagonizar los efectos de la grelina in vitro e in vivo. Por consiguiente, otro aspecto más de la presente invención describe los compuestos de la invención para uso en un procedimiento para suprimir la secreción de hormona del crecimiento en un sujeto que necesite tal supresión, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos según la fórmula (I), de más preferencia un compuesto según uno o más de Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11 y/o Grupo 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que la cantidad eficaz es al menos una cantidad suficiente para producir un aumento detectable de la secreción de la hormona del crecimiento y, de preferencia, es una cantidad suficiente para lograr un efecto beneficioso en el paciente.

25 Un procedimiento de preferencia del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que la supresión de la secreción de la hormona del crecimiento, está indicada para el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la secreción excesiva de hormona del crecimiento, para facilitar la pérdida de peso, para facilitar la disminución del apetito, para facilitar el mantenimiento de peso, para tratar la obesidad, para tratar la diabetes, para tratar complicaciones de la diabetes incluyendo la retinopatía, y/o para tratar trastornos cardiovasculares.

30 Un procedimiento de preferencia del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que el peso excesivo es un factor que contribuye a enfermedades o afecciones que incluyen hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, cálculos en la vesícula, osteoartritis y diversos cánceres. Otro procedimiento de preferencia del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que la acción de facilitar la pérdida de peso reduce la probabilidad de que se presenten tales enfermedades o afecciones o en el que la acción de facilitar la pérdida de peso comprende al menos parte de un tratamiento para dichas enfermedades o afecciones.

35 Otro aspecto de la presente invención describe los compuestos de la invención para uso en un procedimiento para tratar un trastorno cardiovascular en un sujeto que necesite tal tratamiento, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la fórmula (I), de más preferencia un compuesto según uno o más de Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11 y/o Grupo 12, y de más preferencia un agonista del receptor de grelina, en el que la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para alcanzar un efecto beneficioso en el paciente. En una forma de realización, el trastorno cardiovascular es la insuficiencia cardíaca crónica grave. En otra forma de realización, el compuesto inhibe la apoptosis en miocitos cardíacos y/o células endoteliales.

40 Otro aspecto de la presente invención describe los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para obtener un efecto mediado por el agonismo del receptor de la grelina en un sujeto (por ejemplo, tratar o prevenir la fragilidad musculoesquelética, tratar o prevenir la diabetes, tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca congestiva, tratar o prevenir la obesidad, tratar o prevenir la fragilidad asociada con el envejecimiento o la fragilidad asociada con la obesidad, tratar la resistencia a la insulina, acelerar la reparación de fracturas óseas, atenuar la respuesta catabólica de proteínas después de una operación importante, reducir la caquexia y la pérdida de proteínas debidas a una enfermedad crónica, acelerar la cicatrización de heridas, acelerar la recuperación de los pacientes quemados o pacientes que se hayan sometido a una cirugía mayor, mejorar la fuerza muscular o la movilidad, mejorar el mantenimiento del espesor de la piel, mantener la homeostasis metabólica, o mantener la homeostasis renal), en el que el compuesto se une a uno o más receptores de secretagogo de hormona del crecimiento. El procedimiento incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la fórmula (I), de más preferencia un compuesto según uno o más de Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11 y/o Grupo 12, y de más preferencia un compuesto en el que A<sup>3</sup> es Ser, Glu, Dap o Dab, en el que el compuesto es un agonista para el(los) receptor(es) y se administra en una cantidad suficiente para producir el efecto.



Otro aspecto más de la presente invención describe los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para obtener un efecto mediado por el antagonismo del receptor de la grelina en un sujeto (por ejemplo, supresión del apetito, pérdida de peso o reducción del metabolismo), en el que el compuesto se une a uno o más receptores de secretagogo de hormona del crecimiento. El procedimiento incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la fórmula (I), de más preferencia un compuesto según uno o más de Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11 y/o Grupo 12, y de más preferencia un compuesto en el que A<sup>3</sup> es Ser, en el que el compuesto es un antagonista para el(los) receptor(es) y se administra en una cantidad suficiente para producir el efecto.

Los análogos de la grelina pueden administrarse a un sujeto. Un "sujeto" se refiere a un animal mamífero o no mamífero, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, un ser humano, una rata, un ratón o un animal de granja. La referencia a un sujeto no indica necesariamente la presencia de una enfermedad o trastorno. Por lo tanto, el término sujeto incluye además, por ejemplo, un animal mamífero o no mamífero al que se le administra un análogo de grelina como parte de un experimento, un animal mamífero o no mamífero que se está tratando para ayudar a aliviar una enfermedad o trastorno y un animal mamífero o no mamífero al que se está tratando de forma profiláctica para retrasar o prevenir el inicio de una enfermedad o trastorno.

Los agonistas de la grelina pueden usarse para alcanzar un efecto beneficioso en un sujeto tal como uno o más de los siguientes: tratar un estado deficiente en hormona del crecimiento, aumentar la masa muscular, aumentar la densidad ósea, tratar la disfunción sexual en hombres o mujeres, facilitar la ganancia de peso, facilitar el mantenimiento de peso, facilitar el mantenimiento del funcionamiento físico, facilitar la recuperación de la función física y/o facilitar el aumento del apetito. Facilitar la ganancia de peso, el mantenimiento de peso o el aumento del apetito, es particularmente útil en un paciente que tiene una enfermedad o trastorno o que está sometido a un tratamiento, acompañado por pérdida de peso. Ejemplos de las enfermedades o trastornos acompañados por pérdida de peso incluyen, anorexia, bulimia, caquexia por cáncer, SIDA, enfermedades consuntivas, caquexia y consunción en pacientes ancianos débiles. Ejemplos de tratamientos acompañados por pérdida de peso incluyen quimioterapia, terapia con radiación, inmovilización temporal o permanente y diálisis.

Los agonistas de la grelina también pueden usarse para alcanzar un efecto beneficioso en un sujeto. Por ejemplo puede usarse un antagonista de la grelina para facilitar la pérdida de peso, facilitar la disminución del apetito, facilitar el mantenimiento de peso, tratar la obesidad, tratar la diabetes, tratar complicaciones de la diabetes incluyendo la retinopatía y/o tratar trastornos cardiovasculares. El peso excesivo es un factor que contribuye a enfermedades o afecciones que incluyen hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, cálculos en la vesícula, osteoartritis y ciertas formas de cáncer. La acción de facilitar la pérdida de peso puede usarse, por ejemplo, para reducir la probabilidad de que se presenten tales enfermedades y como parte de un tratamiento para tales enfermedades.

Otras características y ventajas de la presente invención son evidentes a partir de las descripciones adicionales proporcionadas en el presente documento, incluyendo los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles para la práctica de la invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. Basándose en la presente descripción el experto en la técnica puede identificar y utilizar otros componentes y procedimientos útiles para llevar a la práctica la presente invención dentro del alcance de las reivindicaciones.

Salvo que se indique de otra manera, los aminoácidos con un centro quiral se proporcionan como el enantiómero L. La referencia a "un derivado del mismo" se refiere a un aminoácido modificado tal como el correspondiente D-aminoácido, un N-alquilaminoácido, un β-aminoácido o un aminoácido marcado.

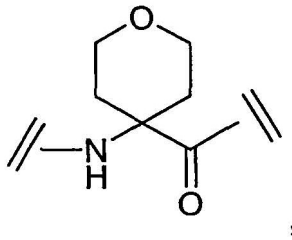
#### Descripción detallada de la invención

La presente invención describe análogos de la grelina activos en el receptor de GHS. La grelina humana es un péptido modificado de 28 aminoácidos en el que un grupo hidroxilo de la serina está esterificado con ácido n-octanoico (Kojima y col., Nature 1999, 402, 656-660 y Kojima, Resumen en el Third International Symposium on Growth Hormone Secretagogues, Keystone, Colorado, EEUU, 17-19 de febrero de 2000).

Algunos aminoácidos presentes en los compuestos de la invención pueden ser y se representan en el presente documento de la siguiente manera:

- Abu es ácido α-aminobutírico,
- Aic es ácido 2-aminoindano-2-carboxílico,
- Acc es ácido 1-amino-1-ciclo alquil (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) carboxílico,
- A3c es ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico,
- A4c es ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico,
- A5c es ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico,
- A6c es ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico,

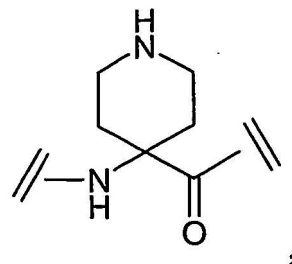
Act es 4-amino-4-carboxitetrahidropirano, que tiene la estructura:



- 5 Aib es ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico,  
 Ala o A es alanina,  
 $\beta$ -Ala es beta-alanina,  
 Apc significa la estructura:

10

- Arg o R es arginina,  
 hArg es homoarginina,  
 15 Asn o N es asparagina,  
 Asp o D es ácido aspártico,  
 Cha es  $\beta$ -ciclohexilalanina,  
 Cys o C es cisteína,



20

- Dab es ácido 2,4-diaminobutírico,  
 Dap es ácido 2,3-diaminopropiónico,  
 Dhp es 3,4-dehidroprolina,  
 Dmt es ácido 5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico,  
 2Fua es  $\beta$ -(2-furil)-alanina,  
 Gln o Q es glutamina,

25

- Glu o E es ácido glutámico,  
 Gly o G es glicina,  
 His o H es histidina,

3Hyp es trans-3-hidroxi-L-prolina, es decir, ácido (2S, 3S)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico,  
 4Hyp es 4-hidroxiprolina, es decir, ácido (2S, 4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico,

30

- Ile o I es isoleucina,  
 Inc es ácido indolina-2-carboxílico,  
 Inp es ácido isonipecótico,  
 Ktp es 4-ketoprolina,

35

- Leu o L es leucina,  
 hLeu es homoleucina,  
 Lys o K es lisina,  
 Met o M es metionina,  
 Nle es norleucina,  
 Nva es norvalina,

Oic es ácido octahidroindol-2-carboxílico, Om es ornitina,

2Pal es  $\beta$ -(2-piridinil)alanina,

3Pal es  $\beta$ -(3-piridinil)alanina,

4Pal es  $\beta$ -(4-piridinil)alanina,

5 Phe o F es fenilalanina,

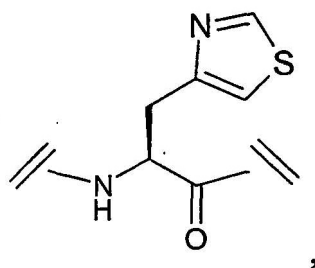
hPhe es homofenilalanina,

Pip es ácido piperídico,

Pro o P es prolina,

Ser o S es serina,

10 Taz es  $\beta$ -(4-tiazolil)alanina, que tiene la estructura:



20 2Thi es  $\beta$  (2-tienil)alanina,

3Thi es  $\beta$ -(3-tienil)alanina,

Thr o T es threonine,

Thz es ácido tiazolidina-4-carboxílico,

Tic es ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, Tle es terc-leucina,

25 Trp o W es triptofano,

Tyr o Y es tirosina, y

Val o V es valina.

Otras abreviaturas usadas en el presente documento se definen de la siguiente manera: Boc es terc-butiloxycarbonilo,

30 Bzl es bencilo,

DCM es diclorometano,

DIC es N, N-diisopropilcarbodiimida,

DIEA es diisopropiletilamina,

Dmab es 4-{N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil)-amino} bencilo,

35 DMAP es 4-(dimetilamino)piridina,

DMF es dimetilformamida,

DNP es 2,4-dinitrofenilo,

Fmoc es Fluorenilmetiloxycarbonilo,

HBTU es hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio,

cHex es ciclohexilo,

HOAt es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio,

HOBt es 1-hidroxi-benzotriazol,

Mmt es 4-metoxitritilo,

5 NM es N-metilpirrolidona,

Pbf es 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo,

tBu es terc-builo,

TIS es triisopropilsilano,

TOS es tosililo,

10 trt es tritilo,

TFA es ácido trifluoroacético,

TFFH es hexafluorofosfato de tetrametilfluoroforamidinio, y

Z es benciloxycarbonilo.

15 Con excepción del aminoácido N terminal, las abreviaturas (por ejemplo, Ala) de los aminoácidos en la presente descripción representan la estructura de  $-\text{NH}-\text{C}(\text{R})(\text{R}')-\text{CO}-$ , en la que R y R' son cada uno independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (por ejemplo, R = CH<sub>3</sub> y R' = H para Ala) o R y R' pueden estar juntos para formar un sistema anular. Para el aminoácido N terminal, la abreviatura representa la estructura  $(\text{R}^2\text{R}^3)-\text{N}-\text{C}(\text{R})(\text{R}')-\text{CO}-$ , en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron en la fórmula (I).

20 Un péptido de la presente invención se indica también en el presente documento por medio de otro formato, por ejemplo, (Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>, con el(los) aminoácido(s) sustituido(s) de la secuencia natural ubicado(s) entre la primera serie de paréntesis (por ejemplo, Aib<sup>2</sup> para Ser<sup>2</sup> en hGrelina). Los números entre la segunda serie de paréntesis hacen referencia al número de aminoácidos presente en el péptido (por ejemplo, hGrelina(1-18) hace referencia a los aminoácidos 1 a 18 de la secuencia peptídica para la grelina humana. La denominación "NH<sub>2</sub>" en por ejemplo, (Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub> indica que el extremo C terminal del péptido tiene un grupo amida. (Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28), o como alternativa (Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-OH, indica que el extremo C terminal es el ácido libre.

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

30 "Alquilo sustituido" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo se sustituyen con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con 1 a 6 halógenos, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$ . En formas de realización diferentes, están presentes 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes. La presencia de  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$  da como resultado la producción de un ácido de alquilo. Los ejemplos de ácidos de alquilo que contienen o consisten en  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$  incluyen ácido 2-norbornanacético, ácido terc-butílico y ácido 3-ciclopentilpropiónico.

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

40 "Heteroalquilo sustituido" se refiere a un heteroalquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo se sustituyen con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con 1 a 6 halógenos, -CF<sub>3</sub>,

-OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$ . En diferentes formas de realización están presentes 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo compuesto de dos o más carbonos, en el que están presentes uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El grupo hidrocarburo alquenilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

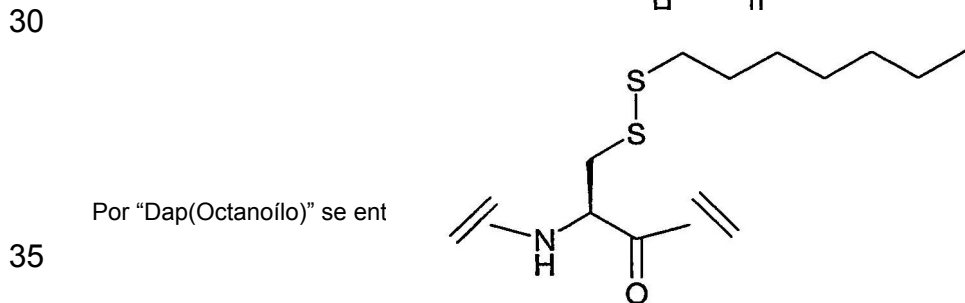
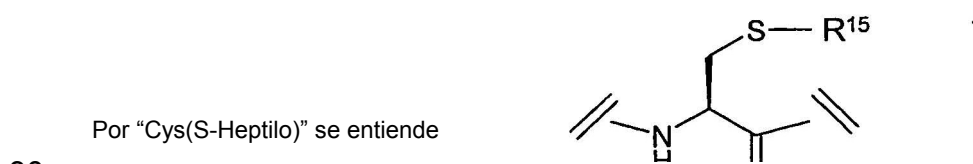
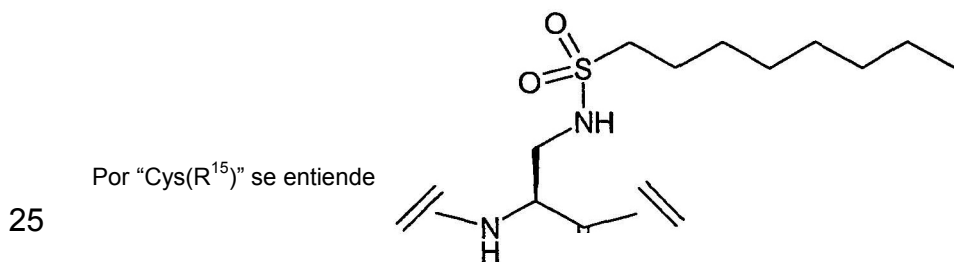
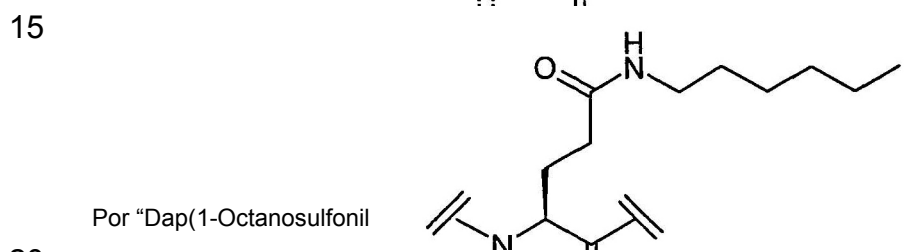
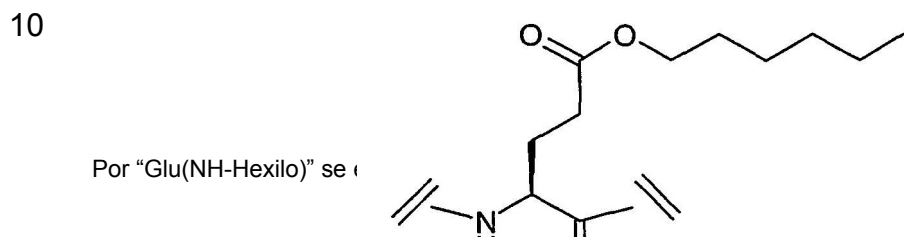
45 "Alquenilo sustituido" se refiere a un alquenilo en el que uno o más hidrógenos se sustituyen con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con 1 a 6 halógenos, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$ . En diferentes formas de realización están presentes 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes.

50 "Arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un sistema conjugado de electrones pi, que contiene hasta 2 sistemas anulares conjugados o condensados. Arilo incluye grupos arilo

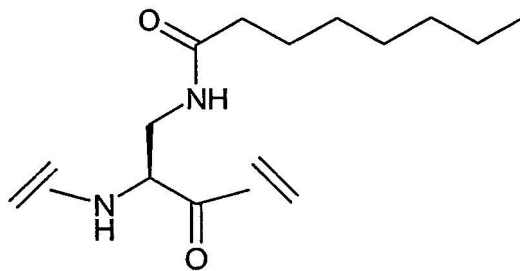
5 carbocíclicos, arilo heterocíclicos y biarilo. De preferencia, el arilo es un anillo de 5 ó 6 miembros. Los átomos de preferencia para un arilo heterocíclico son uno o más azufres, oxígenos y/o nitrógenos. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol, quinolina, 2-imidazol y 9-antraceno. Los sustituyentes de arilo se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con 1 a 5 halógenos, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-COOH. En diferentes formas de realización, el arilo contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes.

“Alquiarilo” se refiere a un “alquilo” unido a un “arilo”.

Por “Glu(O-Hexilo)” se entiende



35



5

10

15

20

25

La presente invención incluye diastereómeros así como formas racémicas y enantioméricamente puras. Los análogos de grelina pueden contener D-aminoácidos, L-aminoácidos o una combinación de los mismos. De preferencia, los aminoácidos presentes en un análogo de grelina son enantiómeros L.

Los derivados de preferencia de análogos de la invención comprenden D-aminoácidos, N-alkil-aminoácidos,  $\beta$ -aminoácidos y/o uno o más aminoácidos marcados (incluyendo una versión marcada de un D-aminoácido, un N-alkilaminoácido o un  $\beta$ -aminoácido). Un derivado marcado indica la alteración de un aminoácido o derivado de aminoácido con un marcador detectable. Los ejemplos de marcadores detectables incluyen marcadores luminiscentes, enzimáticos y radiactivos. Tanto el tipo de marcador como la posición del marcador pueden ejercer una actividad análoga. Los marcadores deben seleccionarse y colocarse para no alterar sustancialmente la actividad de la grelina en el receptor de GHS. El efecto de un marcador y posición particulares en la actividad de la grelina se puede determinar usando ensayos que miden la actividad y/o la unión de la grelina.

Un grupo protector unido covalentemente al grupo carboxi C-terminal reduce la reactividad del extremo carboxi en condiciones in vivo. El grupo protector del extremo carboxi está unido de preferencia al grupo  $\alpha$ -carbonilo del último aminoácido. Los grupos protectores del extremo carboxi de preferencia incluyen amida, metilamida y etilamida.

#### Ejemplos

A continuación se proporcionan ejemplos para ilustrar mejor las diferentes características de la invención. Los ejemplos también ilustran la metodología útil para llevar a la práctica la invención. Estos ejemplos no limitan la invención reivindicada.

#### Síntesis

30

35

Los compuestos de la invención se pueden producir usando las técnicas dadas a conocer en los ejemplos del presente documento así como técnicas que son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, una región de polipéptido de un análogo de GHRP se puede sintetizar por vía química o bioquímica y modificar. Los ejemplos de técnicas para la síntesis bioquímica que implican la introducción de un ácido nucleico en una célula y la expresión de los ácidos nucleicos, se encuentran en Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley, 1987-1998 y Sambrook y col., en Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. Las técnicas para la síntesis química de polipéptidos también son conocidas en la materia (véase, por ejemplo, Vincent en Peptide and Protein Drug Delivery, Nueva York, N.Y., Dekker, 1990). Por ejemplo, los péptidos de la presente invención se pueden preparar por síntesis convencional de péptidos en fase sólida (véase, por ejemplo, Stewart, J.M. y col., Solid Phase Synthesis (Pierce Chemical Co., 2ª ed. 1984)).

40

45

Los sustituyentes  $R^2$  y  $R^3$  de la fórmula genérica anterior pueden unirse a la amina libre del aminoácido N terminal por procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden unir grupos alquilo, por ejemplo alquilo ( $C_1$ - $C_{30}$ ), usando alquilación reductora. Los grupos hidroxialquilo, por ejemplo hidroxialquilo ( $C_1$ - $C_{30}$ ), también pueden unirse usando alquilación reductora en la que el grupo hidroxilo libre se protege con un éster de t-butilo. Los grupos acilo, por ejemplo,  $COE^1$ , se pueden unir por acoplamiento del ácido libre, por ejemplo,  $E^1COOH$ , a la amina libre del aminoácido N-terminal mezclando la resina completada con 3 equivalentes molares tanto del ácido libre como de diisopropilcarbodiimida en cloruro de metileno durante una hora. Si el ácido libre contiene un grupo hidroxilo libre, por ejemplo, ácido p-hidroxifenilpropiónico, entonces el acoplamiento debe realizarse con 3 equivalentes molares adicionales de HOBT.

50

Cuando  $R^1$  es  $NH-X^2-CH_2-CONH_2$ , (es decir,  $Z^0=CONH_2$ ), la síntesis del péptido empieza con  $BocHN-X^2-CH_2-COOH$ , que se acopla a la resina MBHA. Si  $R^1$  es  $NH-X^2-CH_2-COOH$ , (es decir,  $Z^0=COOH$ ), la síntesis del péptido empieza con  $Boc-HN-X^2-CH_2-COOH$ , que se acopla a la resina PAM. Para esta etapa particular, se usaron 4 equivalentes molares de  $Boc-HN-X^2-COOH$ , HBTU y HOBT y 10 equivalentes molares de DIEA. El tiempo de acoplamiento es aproximadamente de 8 horas.

El aminoácido protegido ácido 1-(N-terc-butoxicarbonil-amino)-1-ciclohexano-carboxílico (Boc-A6c-OH) se sintetizó de la siguiente manera: se disolvieron 19,1 g (0,133 mol) de ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (Acros Organics, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) en 200 ml de dioxano y 100 ml de agua. A esta disolución se le añadieron 67 ml de NaOH 2N. Se enfrió la disolución en un baño de agua helada y se añadieron 32,0 g (0,147 mol) de dicarbonato de di-terc-butilo a esta disolución. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el dioxano bajo presión reducida y se añadieron 200 ml de acetato de etilo a la disolución acuosa restante. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada. El pH de la fase acuosa se ajustó hasta aproximadamente 3 añadiendo HCl 4N. Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (1 x 100 ml). Se combinaron las dos fases orgánicas y se lavó con agua (2 x 150 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexanos y se obtuvieron 9,2 g del producto puro, rendimiento del 29%.

BOC-A5c-OH se sintetizó de una manera análoga a la de la síntesis de Boc-A6c-OH. Otros aminoácidos Acc protegidos pueden ser preparados de manera análoga por una persona experta en la técnica siguiendo las enseñanzas del presente documento.

En la síntesis de un análogo de la grelina de la presente invención que contiene A5c, A6c y/o Aib, el tiempo de acoplamiento es de 2 horas para estos residuos y para los residuos inmediatamente posteriores.

Ejemplo 1: (Glu<sup>3</sup>(O-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub> (comparativo)

El péptido del título se sintetizó en un sintetizador de péptidos modelo 433A de Applied Biosystems (Foster City, CA). Se usó 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucil-resina MBHA (resina MBHA de Rink Amide, Novabiochem, San Diego, CA) con una sustitución de 0,72 mmol/g. Los Fmoc aminoácidos (AnaSpec, San Jose, CA) se usaron con la siguiente protección de cadena lateral: Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Phe-OH y Fmoc-Asp(OtBu)-OH. Se usó -Gly-OH (Midwest Bio-Tech, Fishers, IN) en la posición 1. Se usó γ-4-{N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil)-amino}benciléster del ácido N-α-Fmoc-L-glutámico (Fmoc-Glu(ODmab)-OH) (Chem-Impex International, Wood Dale, IL) en la posición 3. La síntesis se llevó a cabo en una escala de 0,25 mmol. Los grupos Fmoc se eliminaron por medio del tratamiento con piperidina al 20% en N-metilpirrolidona (NMP) durante 30 minutos. En cada etapa de acoplamiento, el Fmoc aminoácido (1 mmol) primero se activó previamente con HBTU (0,9 mmol) y HOBt (0,9 mmol) en DMF y a continuación se añadió a la resina. El sintetizador de péptidos ABI 433A se programó para realizar el siguiente ciclo de reacciones: (1) lavado con NMP, (2) eliminación del grupo protector Fmoc con piperidina al 20% en NMP durante 30 minutos, (3) lavado con NMP, (4) acoplamiento con el Fmoc aminoácido activado previamente durante 1 hora.

Al final del ensamblado de la cadena de péptidos en el sintetizador de péptidos Applied Biosystems 433A (ABI), la resina se transfirió a un vaso de reacción en un agitador para la síntesis manual. El grupo protector Dmab en la cadena lateral del residuo Glu fue eliminado con una solución de hidrazina al 2% en DMF durante 2 horas. Tras lavar con DMF, se trató la resina con 2,5 mmol de hexafluorofosfato de tetrametilfluoroforamidinio (TFFH) (Perceptive Biosystems, Warrington, RU) en diclorometano (DCM) durante 25 minutos para convertir el grupo funcional ácido carboxílico libre en la cadena lateral del residuo Glu en su fluoruro ácido. A la mezcla se le añadieron 5,0 mmol de hexanol, 2,5 mmol de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HOAT) (Anaspec, San Jose, CA), 5,0 mmol de diisopropiletil amina (DIEA) (Aldrich, Milwaukee, WI) y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (Aldrich, Milwaukee, WI). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La resina se lavó con DMF y DCM y se trató durante la noche con 2,5 mmol de N,N-diisopropilcarbodiimida (DIC) (Chem-Impex International, Wood Dale, IL), 2,5 mmol de 1-hexanol, 2,5 mmol de HOBt y 0,025 mmol de DMAP. Tras lavar y secar, se escindió el péptido de la resina usando una mezcla de TFA (9,5 ml), H<sub>2</sub>O (0,85 ml) y triisopropilsilano (TIS) (0,85 ml) durante 2 horas. La resina se separó por filtración y el filtrado se vertió en 70 ml de éter. El precipitado formado se separó por filtración y se lavó exhaustivamente con éter. El producto bruto se disolvió en ácido acético al 5% y se purificó en una HPLC preparativa en fase inversa usando una columna (4 x 43 cm) de DYNAMAX-100A<sup>0</sup> C<sub>18</sub> (Varian, Walnut Creek, CA). La columna se eluyó con un gradiente lineal desde A al 75% y B al 25% hasta A al 55% y B al 45% en una hora en el que A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Las fracciones se controlaron por HPLC analítica. Las que contenían el producto puro se combinaron y liofilizaron a sequedad. La pureza del compuesto fue del 92,8%. El rendimiento fue del 8,6%. El análisis por espectrometría de masas con ionización por electrovaporización (EM IEV) dio un peso molecular para el producto de 3369,4 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 3369,9).

Ejemplo 2: (Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>

El péptido del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la síntesis de (Glu<sup>3</sup>(O-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>, excepto lo siguiente: se usó Fmoc-Ser-OH en la posición 3, se usó Fmoc-Aib-OH en la posición 2 y se usó Boc-Gly-OH en la posición 1. Después del ensamblado de la cadena peptídica, la resina-péptido se trató con piperidina al 25% en DMF durante 3 x 2 horas. La resina se lavó con DMF y se trató con ácido octanoico (2,5 mmol, exceso 10 veces), HBTU (2,2 mmol), HOBt (2,2 mmol) y DIEA (7,5 mmol) en DMF durante 2 horas. La resina se lavó con DMF y a continuación se trató con ácido octanoico (2,5 mmol), DIC (2,5 mmol), HOBt (2,5 mmol) y DMAP (0,025 mmol) en DMF durante 2 horas. Los procedimientos finales de escisión y purificación fueron los mismos que los del Ejemplo 1. Se encontró que el producto era homogéneo por HPLC analítica, con una pureza del 99% en un

rendimiento del 18,5%. El análisis por espectrometría de masas con ionización por electrovaporización (EM IEV) dio un peso molecular para el producto de 3367,6 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 3367,0).

Ejemplo 3: (Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub> (comparativo)

5 El péptido del título se sintetizó en un sintetizador de péptidos modelo 430A de Applied Biosystems (Foster City, CA) que se modificó para realizar la síntesis acelerada del péptido en fase sólida por medio de química de Boc. Véase, Schnolzer, y col., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 40: 180 (1992). Se usó resina de 4-metilbenzhdilamina (MBHA) (Peninsula, Belmont, CA), con una sustitución de 0,91 mmol/g. Se usaron Boc aminoácidos (Midwest Bio-Tech, Fishers, IN; Novabiochem., San Diego, CA) con la siguiente protección de cadena lateral: Boc-Ala-OH, Boc-Arg(Tos)-OH, Boc-His(DNP)-OH, Boc-Val-OH, Boc-Leu-OH, Boc-Gly-OH, Boc-Gln-OH, Boc-Lys(2ClZ)-OH, Boc-Ser(Bzl)-OH, Boc-Phe-OH, 10 Boc-Glu(OcHex)-OH and Boc-Pro-OH. Se usó Fmoc-Glu(OtBu)-OH (Novabiochem., San Diego, CA) para el residuo en la posición 3 de la secuencia. La síntesis se llevó a cabo en una escala de 0,25 mmol. Los grupos Boc se eliminaron por medio del tratamiento con TFA al 100% durante 2 x 1 min. Los Boc aminoácidos (2,5 mmol) se activaron previamente con HBTU (2,0 mmol) y DIEA (1,0 ml) en 4 ml de DMF y se acoplaron sin la neutralización previa del péptido-sal TFA de la. Los tiempos de acoplamiento fueron de 5 minutos.

15 Al final del ensamblado de los primeros 25 residuos en el sintetizador de péptidos ABI 430A y antes del acoplamiento de Fmoc-Glu(OtBu)-OH, la resina-péptido protegido se transfirió a un vaso de reacción en un agitador para la síntesis manual. Tras eliminar el grupo protector Boc usando TFA al 100% durante 2 x 1 min y lavar con DMF, se mezcló la resina con Fmoc-Glu(OtBu)-OH (2,5 mmol) que se había activado previamente con HBTU (2,0 mmol), HOBt (2,0 mmol) y DIEA (1,0 ml) en 4 ml de DMF. La mezcla se agitó durante 2 horas. Se repitió esta etapa de acoplamiento. Tras lavar 20 con DMF, la resina se trató con una disolución de TFA que contenía agua al 5% y TIS al 5% durante 2 horas para eliminar el grupo protector tBu en la cadena lateral del residuo Glu. La resina se neutralizó con DIEA al 10% en DMF y se lavó con DMF y DCM. A continuación se trató la resina con hexilamina (2,0 mmol), DIC (2,0 mmol), HOBt (2,0 mmol) en 5 ml de DCM durante 2 x 2 horas. La resina se lavó con DMF y se trató con piperidina al 25% en DMF durante 30 minutos para eliminar el grupo protector Fmoc. Después de lavar con DMF y DCM, la resina se transfirió a un vaso de 25 reacción en un sintetizador de péptidos ABI 430A para ensamblar los dos residuos restantes.

Al final del ensamblado de la cadena peptídica completa, la resina se trató con una disolución de mercaptoetanol al 20%/DIEA al 10% en DMF durante 2 x 30 minutos para eliminar el grupo de DNP en la cadena lateral His. A continuación se eliminó el grupo Boc N terminal por tratamiento con TFA al 100% durante 2 x 2 minutos. La resina-péptido se lavó con DMF y DCM y se secó bajo presión reducida. La escisión final se llevó a cabo agitando la resina-péptido en 10 ml de HF que contenía 1 ml de anisol y ditiotretol (50 mg) a 0 °C durante 75 minutos. El HF se eliminó por medio de un flujo de nitrógeno. El residuo se lavó con éter (6 x 10 ml) y se extrajo con HOAc 4N (6 x 10 ml). Este producto bruto se purificó en una HPLC preparativa de fase inversa usando una columna (4 x 43 cm) de DYNAMAX-100A<sup>0</sup> C<sub>18</sub> (Varian, Walnut Creek, CA). La columna se eluyó con un gradiente lineal desde A al 75% y B al 25% hasta A 30 al 55% y B al 45% a un caudal de 10 ml/min en una hora en el que A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Las fracciones se recogieron y se controlaron por HPLC analítica. Las que contenían el producto puro se combinaron y liofilizaron a sequedad. Se obtuvieron 31,8 mg de un sólido blanco. La pureza fue del 89% en base al análisis de HPLC analítica. El análisis por espectrometría de masas con ionización por electrovaporización (EM IEV) dio el peso molecular de 3368,4 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 3368,9).

Ejemplo 4: (Cys<sup>3</sup>(S-Decil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub> (comparativo)

40 (i) El péptido del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para la síntesis de (Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub> con las siguientes modificaciones: después de ensamblar los primeros 25 residuos usando química de Boc, se ensamblaron los últimos 3 residuos utilizando química de Fmoc. Se usaron los 3 siguientes Fmoc aminoácidos: N- $\alpha$ -Fmoc-S-(p-metoxitritil)-L-cisteína (Fmoc-Cys(Mmt)-OH), Fmoc-Ser(Bzl)-OH y Fmoc-Gly-OH, que se adquirieron de Novabiochem (San Diego, CA). El Fmoc aminoácido (1 mmol) primero se 45 activó previamente con HBTU (0,9 mmol) y HOBt (0,9 mmol) en DMF antes de acoplarlo a la resina-péptido. El ciclo de síntesis para los Fmoc aminoácidos incluyó: (1) lavado con NMP, (2) eliminación del grupo protector Fmoc con piperidina al 20% en NMP durante 30 minutos, (3) lavado con NMP y (4) acoplamiento con el Fmoc aminoácido activado previamente durante 1 hora.

50 (ii) Al final del ensamblado de la cadena peptídica completa, la resina-péptido protegido se trató con una disolución de mercaptoetanol al 20% y DIEA al 10% en DMF durante 2 x 30 minutos para eliminar el grupo de DNP en la cadena lateral del residuo His. El grupo protector Mmt en la cadena lateral del residuo Cys se eliminó a continuación usando una disolución de TFA al 1% y TIS al 5% en DCM durante 30 minutos y la resina-péptido se lavó con DMF.

55 (iii) 1-(2-piridilditio)decano se preparó agitando disulfuro de 2,2'-dipiridilo (1,06 g, 4,8 mmol), 1-decanotiol (0,83 ml, 4 mmol) y trietilamina (2 ml) en propanol y acetonitrilo (1/9, v/v) a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas (Véase Carlsson y col., *Biochem. J.*, 1978, 173, 723-737). La purificación del 1-(2-piridilditio)decano bruto se llevó a cabo usando cromatografía de resolución rápida, eluyendo con un sistema de disolvente mixto de DCM/MeOH (10:0,4).

(iv) La resina-péptido de la etapa (ii) se trató con el 1-(2-piridilditio)decano de la etapa (iii) y DIEA (3 eq., 0,75 mmol) durante la noche en un sistema de disolvente mixto de DMF/1-propanol (7:3). La resina se lavó a continuación con



DMF y el grupo protector Fmoc N terminal se eliminó por tratamiento con piperidina al 25% en DMF durante 30 minutos. A continuación se lavó la resina-péptido con DMF y DCM y se secó bajo presión reducida.

5 (v) La escisión final se llevó a cabo agitando la resina-péptido en 10 ml de HF que contenía 1 ml de anisol a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 70 minutos. El procedimiento de purificación fue el mismo que el descrito en el Ejemplo 3. Se encontró que el producto diana (rendimiento del 10,2%) tenía una pureza del 99,9% por HPLC analítica. El análisis por espectrometría de masas con ionización por electrovaporización (EM IEV) dio el peso molecular de 3432,1 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 3432,1).

10 Un experto en la técnica puede preparar otros péptidos de la invención usando procedimientos sintéticos análogos a los dados a conocer en general anteriormente en el presente documento y/o a los dados a conocer específicamente en los ejemplos anteriores, como los compuestos representados en la Tabla 1.

TABLA 1 (incluye ejemplos comparativos)

Compuesto	Pureza (%)	Masa (EM-IEV)	Masa (Calc.)
(Asp <sup>3</sup> (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub> <sup>x</sup>	99	3368,1	3368,92
(Glu <sup>3</sup> (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub> <sup>x</sup>	89	3368,52	3368,92
(Aib <sup>1</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub> <sup>x</sup>	98	3397,78	3397,96
(Aib <sup>2</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	99	3367,92	3367,94
(Glu <sup>3</sup> (O-hexil))hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub> <sup>x</sup>	92,8	3369,17	3369,91
(Asp <sup>3</sup> (O-hexil))hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub> <sup>x</sup>	88,6	3369,92	3369,91
(Cys <sup>3</sup> (S(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> ))hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub> <sup>x</sup>	100	3431,9	3432,11
(Aib <sup>2</sup> , Glu <sup>3</sup> (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	97	3367,24	3366,95
(Aib <sup>2,6</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	95	3365,84	3365,96
(Aib <sup>2</sup> , Act <sup>6</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	95	3408,1	3409,00
(A5c <sup>2</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	98	3393,47	3393,97
(Act <sup>2</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	96	3409,14	3409,97
(Aib <sup>2</sup> , A6c <sup>5</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	99	3379,76	3379,95
(A6c <sup>5</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub> <sup>x</sup>	98,6	3381,72	3381,92
(Aib <sup>2</sup> , 3Pal <sup>9</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	96,5	3378,3	3378,96
(Dap <sup>3</sup> (1-octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub> <sup>x</sup>	99	3418,7	3419,01
(Aib <sup>2</sup> , Thz <sup>7</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	97	3385,28	3385,98
(Aib <sup>2</sup> , Cha <sup>5</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	90	3408,8	3408,00
(Aib <sup>2</sup> , Abu <sup>6</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	90	3383,92	3355,96

(continuación)

Compuesto	Pureza (%)	Masa (EM-IEV)	Masa (Calc.)
(Aib <sup>2</sup> , 4Hyp <sup>7</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	90	3383,7	3383,94
(Aib <sup>2</sup> , Taz <sup>9</sup> )Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	95	3385,8	3384,99
(Aib <sup>2</sup> , 4Pal <sup>9</sup> )Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	95	3380,1	3378,96
(Aib <sup>2</sup> , Dhp <sup>7</sup> )Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	95	3366,2	3365,92
(Aib <sup>2,8</sup> )Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	95	3324,0	3323,93
(Aib <sup>2</sup> , Pip <sup>7</sup> )Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	99,9	3382,5	3381,96
(Aib <sup>2</sup> , Glu <sup>3</sup> (NH-hexil),4Hyp <sup>7</sup> )Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	95	3323,7	3322,95
(Aib <sup>2,8</sup> , Glu <sup>3</sup> (NH-hexil))Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	95	3323,1	3322,94
(Aib <sup>2,12</sup> , Glu <sup>3</sup> (NH-hexil),4Pal <sup>9</sup> , Orn <sup>15</sup> )Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	95	3321,9	3321,91
(Aib <sup>2</sup> , Glu <sup>3</sup> (NH-hexil),4Pal <sup>9</sup> )Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	98,1	3378,4	3377,98
(Aib <sup>2</sup> , Glu <sup>3</sup> (NH-hexil),3Pal <sup>9</sup> )Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	98,9	3378,2	3377,98
(Aib <sup>2,10</sup> )Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	99,0	3325,03	3324,91
(Aib <sup>2,10</sup> , Glu <sup>3</sup> (NH-hexil))Grelina(1-28)-NH <sub>2</sub>	95,7	3324,05	3323,93
(n-Octanoil-Gly <sup>1</sup> )hGrelina(1-28)-NH <sub>2</sub> <sup>x</sup>	95		3496,11

x : ejemplos comparativos

*Ensayo biológico*

5 La actividad de los compuestos de la invención en el receptor de GHS puede determinarse y se determinó usando técnicas tales como las descritas en los ejemplos que se proporcionan a continuación. En diferentes formas de realización un análogo de grelina tiene al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90% de actividad funcional con respecto a la grelina, determinada usando uno o más de los ensayos de actividad funcional que se describen a continuación; y/o tiene una CI<sub>50</sub> mayor que aproximadamente 1.000 nM, mayor que aproximadamente 100 nM o mayor que aproximadamente 50 nM, usando el ensayo de unión al receptor que se describe a continuación. Con respecto a la CI<sub>50</sub>, mayor se refiere a la potencia y por lo tanto indica que es necesaria una menor cantidad para lograr la inhibición de la unión.

10 Los ensayos para medir la capacidad de un compuesto para unirse a un receptor de GHS usan un receptor de GHS, un fragmento del receptor que comprende un sitio de unión de grelina, un polipéptido que comprende tal fragmento o un derivado del polipéptido. De preferencia, el ensayo usa el receptor de GHS o un fragmento del mismo.

15 Un polipéptido que comprende un fragmento de receptor de GHS que se une a la grelina también puede contener una o más regiones de polipéptido que no se encuentran en un receptor de GHS. Un derivado de tal polipéptido comprende un fragmento de receptor de GHS que se une a la grelina junto con uno o más componentes no peptídicos.

20 La secuencia de aminoácidos del receptor de GHS implicada en la unión de la grelina puede identificarse fácilmente usando grelina marcada o análogos de la grelina y diferentes fragmentos del receptor. Se pueden usar diferentes estrategias para seleccionar fragmentos para probar, para limitar la región de unión. Los ejemplos de dichas estrategias incluyen probar fragmentos consecutivos de aproximadamente 15 aminoácidos de longitud empezando en el extremo N y probando fragmentos más largos. Si se prueban fragmentos más largos, un fragmento de unión a la grelina se puede subdividir para localizar mejor la región de unión a la grelina. Los fragmentos usados para los estudios de unión se pueden generar usando técnicas de ácido nucleico recombinantes.

25 Los ensayos de unión pueden realizarse usando compuestos individuales o preparaciones que contienen diferentes números de compuestos. Una preparación que contiene diferentes números de compuestos que tienen capacidad de unirse al receptor de GHS se puede dividir en grupos menores de compuestos que se pueden probar para identificar el o los compuestos que se unen al receptor de GHS. En una forma de realización de la presente invención, se usa una preparación de prueba que contiene al menos 10 compuestos, en el ensayo de unión.

5 Los ensayos de unión pueden realizarse usando polipéptidos del receptor de GHS producidos de forma recombinante presente en diferentes entornos. Dichos entornos incluyen, por ejemplo, extractos de células y extractos de células purificados que contienen el polipéptido del receptor de GHS expresado a partir de ácido nucleico recombinante o ácido nucleico natural; y también incluyen, por ejemplo, el uso de un polipéptido del receptor de GHS purificado producido por medios recombinantes o a partir de ácido nucleico natural que se introduce en un entorno diferente.

#### *Selección de compuestos activos en el receptor de GHS*

10 La selección de compuestos activos en el receptor de GHS se facilita usando un receptor expresado de forma recombinante. El uso de un receptor de GHS expresado de forma recombinante ofrece varias ventajas tales como la capacidad para expresar el receptor en un sistema celular definido, de forma que se pueda diferenciar más fácilmente una respuesta a un compuesto en el receptor de GHS de respuestas en otros receptores. Por ejemplo, el receptor de GHS puede expresarse en una línea celular tal como HEK 293, COS 7 y CHO que normalmente no expresan el receptor, mediante un vector de expresión, en el que la misma línea celular sin el vector de expresión puede actuar como un control.

15 La selección de compuestos que reducen la actividad del receptor de GHS se facilita mediante el uso de un análogo de la grelina en el ensayo. El uso de un análogo de la grelina en un ensayo de selección proporciona la actividad del receptor de GHS. Se puede medir el efecto de los compuestos de prueba en dicha actividad para identificar, por ejemplo, moduladores alostéricos y antagonistas.

20 La actividad del receptor de GHS puede medirse usando diferentes técnicas tales como detectar un cambio en la conformación intracelular del receptor de GHS, en las actividades acopladas a la proteína G, y/o en los mensajeros intracelulares. De preferencia, la actividad del receptor de GHS se mide usando técnicas tales como las de medición del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. Los ejemplos de técnicas conocidas en la materia que se pueden usar para medir el  $\text{Ca}^{2+}$  incluyen el uso de colorantes tales como Fura-2 y el uso de proteínas informadoras de  $\text{Ca}^{2+}$  con sensibilidad bioluminiscente tales como la aequorina. Un ejemplo de una línea celular que usa la aequorina, para medir la actividad de la proteína G es HEK293/aeq17 (Button y col., 1993. Cell Calcium 14, 663-671 y Feighner y col., 1999, Science 284, 2184-2188).

25 También se pueden usar receptores quiméricos que contienen una región de unión de grelina funcionalmente acoplados a una proteína G diferente, para medir la actividad del receptor de GHS. Un receptor de GHS quimérico contiene un dominio extracelular N terminal; un dominio transmembranario compuesto de regiones transmembranarias, regiones de bucle extracelular y regiones de bucle intracelular; y un extremo carboxi intracelular. Las técnicas para producir receptores quiméricos y medir las respuestas acopladas a la proteína G se proporcionan, por ejemplo en la solicitud internacional número WO 97/05252 y la patente de EEUU N° 5.264.565.

#### *Estimulación de la actividad del receptor de GHS*

35 Se pueden usar análogos estructurales y/o funcionales de la grelina para estimular la actividad del receptor de GHS. Tal estimulación puede usarse, por ejemplo, para estudiar el efecto de la modulación del receptor de GHS, para estudiar el efecto de la secreción de hormona del crecimiento, para buscar o estudiar los antagonistas de grelina, o para lograr un efecto beneficioso en un sujeto. Los efectos beneficiosos que se pueden lograr incluyen uno o más de los siguientes: tratamiento de un estado deficiente en hormona del crecimiento, aumento de la masa muscular, aumento de la densidad ósea, tratar la disfunción sexual en hombres o mujeres, facilitar el aumento de peso, facilitar el mantenimiento de peso, facilitar el mantenimiento del funcionamiento físico, facilitar la recuperación de la función física y/o facilitar el aumento del apetito.

40 El aumento de peso o del apetito pueden ser útiles para mantener el peso o producir un aumento de peso o del apetito en un sujeto por debajo del peso normal o en un paciente que tiene una enfermedad o que está sometido a un tratamiento que afecta al peso o al apetito. Además, por ejemplo, se pueden tratar animales de granja tales como cerdos, vacas y pollos para ganar peso.

45 Los sujetos por debajo del peso normal incluyen los que tienen un peso corporal de aproximadamente 10% o menos, 20% o menos o 30% o menos que el extremo inferior de un intervalo de peso "normal" o índice de masa corporal ("IMC"). Los intervalos de peso "normales" son conocidos en la técnica y tienen en cuenta factores tales como la edad, altura y tipo corporal del paciente.

El IMC mide su relación altura/peso. Se determina calculando el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado. El intervalo "normal" del IMC es 19-22.

50 Ejemplo 5: Ensayo de unión al receptor

#### A. Preparación de células CHO-K1 que expresan el receptor de GHS recombinante humano

55 Se clonó el ADNc para el receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento humana (hGHS-R1a, o receptor de grelina) por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando ARN de cerebro humano como molde (Clontech, Palo Alto, CA), cebadores específicos del gen que flanquean la secuencia codificadora de longitud completa de hGHSR, (Sentido: 5'-ATGTGGAACGCGACGCCAGCGAAGAG-3' y antisentido: 5'-TCATGTATTAATACTAGATTCTGTCCA-3') y el kit de PCR Advantage 2 (Clontech). El producto de la PCR se clonó en el vector pCR2.1 usando el kit Original TA Cloning (Invitrogen, Carlsbad, CA). El GHS-R humano de longitud completa se subclonó en el vector de expresión de

mamíferos pcDNA3.1 (Invitrogen). El plásmido se transfectó a la línea celular de ovario de hámster chino, CHO-K1 (American Type Culture Collection, Rockville, MD), por el procedimiento del fosfato de calcio (Wigler, M y col., Cell 11, 223, 1977). Los clones de células individuales que expresaban de manera estable el hGHS-R se obtuvieron por selección de células transfectadas cultivadas en anillos de clonación en medio RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10% y piruvato de sodio 1 mM que contenía G418 0,8 mg/ml (Gibco, Grand Island, NY).

#### B. Ensayo de unión a GHS-R

Las membranas para los estudios de unión de radioligandos pueden prepararse y se prepararon por homogeneización de las células CHO-K1 anteriores que expresaban el receptor de GHS recombinante humano en 20 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo con un Brinkman Polytron (Westbury, NY) (ajustado a 6, 15 s). Los homogeneizados se lavaron 2 veces por centrifugación (39.000 g/10 min) y los sedimentos finales se volvieron a suspender en Tris-HCl 50 mM, que contenía  $MgCl_2$  2,5 mM y BSA al 0,1%. Para el ensayo, se incubaron alícuotas (0,4 ml) con ( $^{125}I$ )grelina 0,05 nM (aproximadamente 2000 Ci/mmol, Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA), con y sin 0,05 ml de péptidos de prueba competitivos no marcados. Después de 60 min de incubación (4 °C), se separó la ( $^{125}I$ )grelina unida de la libre por filtración rápida a través de filtros GF/C (Brandel, Gaithersburg, MD), que se habían sumergido previamente en polietilenimina al 0,5%/BSA al 0,1%. Los filtros se lavaron a continuación tres veces con alícuotas de 5 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo y albúmina de suero bovino al 0,1% y se hizo el recuento de la radiactividad unida atrapada en los filtros por espectrometría gamma (Wallac LKB, Gaithersburg, MD). La unión específica se definió como la ( $^{125}I$ )grelina total unida menos la unida en presencia de grelina 1000 nM (Bachem, Torrence, CA).

#### Ejemplo 6: Ensayos de la actividad funcional de GHS-R

##### A. Movilización de $iCa^{2+}$ intracelular mediada por el receptor de GHS in vitro

Las células CHO-K1 anteriores que expresaban el receptor de GHS humano se recogieron por incubación en una disolución de EDTA al 0,3%/solución salina tamponada con fosfato (25 °C) y se lavaron 2 veces por centrifugación. Las células lavadas se volvieron a suspender en disolución salina tamponada de Hank (HBSS) para la carga del indicador de  $Ca^{2+}$  de fluorescencia Fura-2AM. Se incubaron suspensiones celulares de aproximadamente  $10^6$  células/ml con Fura-2AM 2  $\mu$ M durante 30 min a aproximadamente 25 °C. El Fura-2AM no cargado se separó por centrifugación 2 veces en HBSS y las suspensiones finales se transfirieron a un espectrofluorómetro (Hitachi F-2000) equipado con un mecanismo de agitación magnética y un soporte de cubeta de temperatura regulada. Después de equilibrado a 37 °C, se añadieron los análogos de grelina para medir la movilización del  $Ca^{2+}$  intracelular. Las longitudes de onda de excitación y emisión fueron 340 y 510 nm, respectivamente.

##### B. Liberación/supresión de GH in vivo

Como se sabe en la técnica, se puede probar la capacidad de los compuestos para estimular o suprimir la liberación de hormona del crecimiento (GH) in vivo. (Véase, por ejemplo, Deghenghi, R. y col., Life Sciences 54, 1321-1328 (1994); solicitud internacional N° WO 02/08250). Por consiguiente, por ejemplo, con el fin de evaluar la capacidad de un compuesto para estimular la liberación de GH in vivo, se puede inyectar el compuesto por vía subcutánea a ratas de 10 días de edad con una dosis de, por ejemplo, 300 mg/kg. La GH circulante se puede determinar, por ejemplo, 15 min después de la inyección y comparar con los niveles de GH en ratas a las que se ha inyectado un control de disolvente.

De igual forma, puede probarse la capacidad de los compuestos para antagonizar la secreción de GH inducida por grelina in vivo. Por consiguiente, se puede inyectar un compuesto por vía subcutánea a ratas de 10 días de edad con una dosis, por ejemplo, de 300 mg/kg, junto con grelina. Otra vez se puede determinar la GH circulante, por ejemplo, 15 minutos después de la inyección y compararla con los niveles de GH en ratas a las que se ha inyectado solo grelina.

#### Administración

Los compuestos de la invención se pueden formular y administrar a un sujeto usando las directrices proporcionadas en el presente documento junto con técnicas conocidas en la materia. La vía de administración de preferencia asegura que llega una cantidad eficaz de compuesto al objetivo. Las directrices para la administración farmacéutica se proporcionan en general, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20ª edición, Ed. Gennaro, Lippincott, Williams & Williams Publishing, 2000, y Modern Pharmaceutics 2ª edición, Eds. Banker y Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1990.

Los análogos de la grelina pueden prepararse como sales ácidas o básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables (en forma de productos dispersables o solubles en agua o aceite) incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de ácido tales como acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato; y sales de bases tales como sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina y sales de aminoácidos tales como arginina y lisina.

- 5 Los análogos de la grelina pueden administrarse usando diferentes vías incluyendo la vía oral, nasal, por inyección, transdérmica o intramucosa. Los principios activos a administrar por vía oral como una suspensión, se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agente(s) edulcorante(s)/ saborizante. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes.
- 10 Las formulaciones administradas por aerosol o inhalación nasal pueden prepararse, por ejemplo, en forma de disoluciones en disolución salina, usando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, usando fluorocarbonos, y/o usando otros agentes solubilizantes o dispersantes.
- 15 Los análogos de la grelina también se pueden administrar por vía intravenosa (como bolo e infusión), intraperitoneal, subcutánea, tópica con o sin oclusión o intramuscular. Cuando se administra por inyección, la disolución o suspensión inyectable se puede formular usando diluyentes o disolventes adecuados, no tóxicos, aceptables por vía parenteral, tales como disolución de Ringer o disolución de cloruro de sodio isotónica o agentes de dispersión o humectantes y de suspensión adecuados, tales como aceites estériles, blandos, fijos, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.
- 20 Los regímenes de dosificación adecuados se determinan de preferencia teniendo en cuenta factores conocidos en la materia, que incluyen el tipo de sujeto al que se va a administrar; edad, peso, sexo y estado médico del sujeto; la vía de administración, la función renal y hepática del sujeto; el efecto deseado; y el compuesto particular usado.
- 25 La precisión óptima para alcanzar concentraciones del fármaco dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad, requiere un régimen basado en la cinética de la biodisponibilidad del fármaco en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, equilibrio y eliminación de un fármaco. Se espera que la dosis diaria de un sujeto esté entre 0,01 y 1.000 mg por día y por sujeto.
- 30 Los análogos de la grelina pueden proporcionarse en un kit. Tal kit normalmente contiene un compuesto activo en formas farmacológicas para su administración. Una forma farmacológica contiene una cantidad suficiente de compuesto activo, de modo que se pueda obtener un efecto deseado cuando se administra a un sujeto durante intervalos regulares, tales como 1 a 6 veces al día, durante el transcurso de 1 o más días. De preferencia, un kit contiene instrucciones que indican el uso de la forma farmacológica para lograr un efecto deseable y la cantidad de forma farmacológica que hay que tomar a lo largo de un periodo de tiempo específico.
- 35 La invención se ha descrito de una manera ilustrativa, y debe entenderse que la terminología que se ha usado intenta ser una descripción más que una limitación. Obviamente, a la luz de las enseñanzas anteriores son posibles muchas modificaciones y variaciones de la presente invención. Por consiguiente, debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas la invención puede llevarse a la práctica de una manera diferente a la específicamente descrita.
- 40 La bibliografía científica y de patentes a la que se hace referencia en el presente documento, representa el conocimiento que está disponible para el experto en la técnica.
- Otras formas de realización*
- Debe entenderse que aunque que la invención ha sido descrita conjuntamente con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que está definida por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro de las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I):  
 $(R^2R^3)-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}-A^{11}-A^{12}-A^{13}-A^{14}-A^{15}-A^{16}-A^{17}-A^{18}-A^{19}-A^{20}-A^{21}-A^{22}-A^{23}-A^{24}-A^{25}-A^{26}-A^{27}-A^{28}-R^1$   
 (I),
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
- A<sup>1</sup> es Gly, Aib, Ala, β-Ala o Acc;
- A<sup>2</sup> es Aib, Act o Acc ;
- A<sup>3</sup> es Ser, Ser(C(O)-R<sup>4</sup>), Asp(O-R<sup>8</sup>), Asp(NH-R<sup>9</sup>), Cys(S-R<sup>14</sup>), Dap(S(O)<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>), Dab(S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11</sup>), Glu(O-R<sup>6</sup>), Glu (NH-R<sup>7</sup>), Thr, Thr(C(O)-R<sup>5</sup>) o HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O);
- 10 A<sup>4</sup> es Phe, Acc, Aic, Cha, 2Fua, 1Nal, 2Nal, 2Pal, 3Pal, 4Pal, hPhe, (X<sup>1</sup>,X<sup>2</sup>,X<sup>3</sup>,X<sup>4</sup>,X<sup>5</sup>)Phe, Taz, 2Thi, 3Thi, Trp o Tyr;
- A<sup>5</sup> es Leu, Abu, Acc, Aib; Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle o Val;
- A<sup>6</sup> es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Gly, Thr o Val;
- A<sup>7</sup> es Pro, Dhp, Dmt, 3Hyp, 4Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- A<sup>8</sup> es Glu, Acc, Aib, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- 15 A<sup>9</sup> es His, Apc, Aib, Acc, 2Fua, 2Pal, 3Pal, 4Pal, Taz, 2Thi, 3Thi, (X<sup>1</sup>,X<sup>2</sup>,X<sup>3</sup>,X<sup>4</sup>,X<sup>5</sup>-)Phe o suprimido;
- A<sup>10</sup> es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;
- A<sup>11</sup> es Arg, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- A<sup>12</sup> es Val, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Nva, Gly, Ile, Leu, Nle, Tle, Cha o suprimido;
- A<sup>13</sup> es Gln, Ace, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;
- 20 A<sup>14</sup> es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;
- A<sup>15</sup> es Arg, hArg, Acc, Aib, Apc, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- A<sup>16</sup> es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- A<sup>17</sup> es Glu, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- A<sup>18</sup> es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Thr, Val o suprimido;
- 25 A<sup>19</sup> es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- A<sup>20</sup> es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- A<sup>21</sup> es Pro, Dhp, Dmt, Inc, 3Hyp, 4Hyp, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- A<sup>22</sup> es Pro, Dhp, Dmt, 3Hyp, 4Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- A<sup>23</sup> es Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Apc, Gly, Nva, Val o suprimido;
- 30 A<sup>24</sup> es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- A<sup>25</sup> es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle, Val o suprimido;
- A<sup>26</sup> es Gln, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;
- A<sup>27</sup> es Pro, Dhp, Dmt, 3Hyp, 4Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- A<sup>28</sup> es Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>))-C(O) o suprimido;
- 35 R<sup>1</sup> es -OH, -NH<sub>2</sub>, -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>) o NH-X<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-Z<sup>0</sup>, en el que X<sup>6</sup> es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) y Z<sup>0</sup> es -H, -OH, -CO<sub>2</sub>H o -C(O)-NH<sub>2</sub>;
- R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es cada uno, independientemente de cada vez que aparece, H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) o acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>);
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>14</sup> es cada uno, independientemente de cada vez que aparece, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>) sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>) sustituido; alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilo o arilo sustituido;
- 40

$R^{12}$  y  $R^{13}$  es cada uno, independientemente de cada vez que aparece, H, alquilo ( $C_1-C_{40}$ ), acilo ( $C_1-C_{40}$ ), alquilsulfonilo ( $C_1-C_{30}$ ); o

$-C(NH)-NH_2$ , en la que cuando  $R^{12}$  es acilo ( $C_1-C_{40}$ ), alquilsulfonilo ( $C_1-C_{30}$ ) o  $-C(NH)-NH_2$ , entonces  $R^{13}$  es H o alquilo ( $C_1-C_{40}$ );

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

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  y  $X^5$  es cada uno, independientemente de cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alquilo ( $C_1-C_{10}$ ) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH,  $NH_2$ ,  $NO_2$  o CN.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

$A^1$  es Gly o Aib;

10  $A^2$  es Aib, A5c o, Act ;

$A^3$  es Ser( $C(O)-R^4$ ), Glu( $O-R^6$ ), Glu( $NH-R^7$ ), Dap( $S(O)_2-R^{10}$ ) o Dab( $S(O)_2-R^{11}$ );

$A^4$  es Phe;

$A^5$  es Leu, Acc, Aib, Cha o hLeu;

$A^6$  es Ser, Abu, Act, Aib o Thr;

15  $A^7$  es Pro, Dhp, Dmt, 4Hyp, Ktp, Pip, Tic o Thz;

$A^8$  es Glu o Aib;

$A^9$  es His, Aib, Apc, 2Fua, 2Pal, 3Pal, 4Pal, Taz o 2Thi;

$A^{10}$  es Gln o Aib;

$A^{11}$  es Arg;

20  $A^{12}$  es Aib, Val o Acc;

$A^{13}$  es Gln;

$A^{14}$  es Gln;

$A^{15}$  es Arg o Orn;

$A^{16}$  es Lys o Apc;

25  $A^{17}$  es Glu,;

$A^{18}$  es Ser;

$A^{19}$  es Lys;

$A^{20}$  es Lys;

$A^{21}$  es Pro;

30  $A^{22}$  es Pro;

$A^{23}$  es Ala;

$A^{24}$  es Lys;

$A^{25}$  es Leu;

$A^{26}$  es Gln;

35  $A^{27}$  es Pro; y

$A^{28}$  es Arg,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

$R^2$  y  $R^3$  es cada uno, independientemente, H, Acilo, n-butirilo, isobutirilo o n-octanoílo;

40  $R^4$  es octilo;

R<sup>6</sup> es hexilo;

R<sup>7</sup> es hexilo;

R<sup>10</sup> es octilo; y

R<sup>11</sup> es, en el que

5 Acc es, independientemente de cada vez que aparece, A5c o A6c, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado de:

(Aib<sup>2</sup>, A6c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>12</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

10 (Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Act<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Dmt<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

15 (Aib<sup>2</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(A5c<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Act<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, A6c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

20 (Aib<sup>2,5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, hLeu<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Act<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

25 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

30 (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ktp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,8</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, 2Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

35 (Aib<sup>2</sup>, 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, 2Fua<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Apc<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;



- (Aib<sup>2,9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), A6c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 5 (Aib<sup>2,6</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), A5c<sup>12</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Act<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 10 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Dmt<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (A5c<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Act<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 15 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), A5c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,5</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), hLeu<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 20 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Thr<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 25 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Ktp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 2Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 30 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), 2Fua<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil), Apc<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,9</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 35 (Aib<sup>2,10</sup>, Dap<sup>3</sup>(Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, A6c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Act<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- (Aib<sup>2</sup>, Dmt<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thz<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
**5** (Aib<sup>2</sup>, hLeu<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Cha<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Abu<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
**10** (Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Pip<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ktp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
**15** (Aib<sup>2</sup>, 2Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Thi<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
**20** (Aib<sup>2</sup>, 2Fua<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Apc<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, A6c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
**25** (Aib<sup>2,6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Act<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dmt<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thz<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
**30** (Aib<sup>2</sup>, A5c<sup>5,12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, hLeu<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Cha<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
**35** (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Abu<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Pip<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- (Aib<sup>2</sup>, Ktp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 5 (Aib<sup>2</sup>, 4Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Thi<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Fua<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Apc<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 10 (Aib<sup>2,9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A6c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Act<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 15 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dmt<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,5</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 20 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), hLeu<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thr<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 25 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Ktp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 30 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 35 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Fua<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Apc<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,9</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A6c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Act<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dmt<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 5 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thz<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,5</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, hLeu<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Cha<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 10 (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thr<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Abu<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Hyp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Pip<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 15 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dhp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Ktp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 20 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Taz<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Thi<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Fua<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Apc<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 25 (Aib<sup>2,9</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,12</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A6c<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 30 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Act<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGhxelin(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dmt<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thz<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>5,12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 35 (Aib<sup>2,5</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), hLeu<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Cha<sup>5</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2,6</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thr<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Abu<sup>6</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Hyp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Pip<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Dhp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 5 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Ktp<sup>7</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 10 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Taz<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Thi<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Fua<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Apc<sup>9</sup>, A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,9</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 15 (Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), A5c<sup>12</sup>, Apc<sup>16</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(O-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dap<sup>3</sup>(1-Octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 20 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-6)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-7)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 25 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Lys<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o  
 (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
5. El compuesto de la reivindicación 4, seleccionado de:
- 30 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Thr<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 35 (Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Act<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (A5c<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- (Act<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, A6c<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 5 (Aib<sup>2</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 10 (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 15 (Aib<sup>2,12</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>, Orn<sup>15</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 20 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-6)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-7)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 25 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Lys<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o  
 (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 5, seleccionado de:

- 30 (Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 35 (Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-6)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-7)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Lys<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;

- 5 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o  
(n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de la reivindicación 6, seleccionado de:

(Aib<sup>2</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- 10 (Aib<sup>2</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,8</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,8</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- 15 (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-5)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-6)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-7)-NH<sub>2</sub>;

- 20 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil), Lys<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;

(Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o

(n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- 25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

(Aib<sup>2</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

- 30 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,6</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- 35 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2,4</sup>, Ser<sup>3</sup>, 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

(Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;

- (Aib<sup>2,8</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 5 (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 10 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Thr<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 15 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,4</sup>, Thr<sup>3</sup>, 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 20 (Aib<sup>2,8</sup>, Thr<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Thr<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, Thr<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 25 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Thr<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o  
 30 (Aib<sup>2</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

- (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 35 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;



- (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,4</sup>, Ser<sup>3</sup>, 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 5 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 10 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>,  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 11. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,6</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 3Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Thz<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 20 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Cha<sup>5</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Abu<sup>6</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 4Hyp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Taz<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,4</sup>, Ser<sup>3</sup>, 4Pal<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 25 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Dhp<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,8</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Pip<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2,10</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2,10</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;
- 30 (n-Butiril-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>;  
 (Ac-Gly<sup>1</sup>, Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Arg<sup>8</sup>)hGrelina(1-8)-NH<sub>2</sub>;  
 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, 2Thi<sup>9</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>; o
- 35 (Aib<sup>2</sup>, Ser<sup>3</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>,  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es (Aib<sup>2</sup>, Tic<sup>7</sup>)hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es (Aib<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>,(NH-Hexil))hGrelina(1-28)-NH<sub>2</sub>, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Un procedimiento para identificar un compuesto capaz de unirse a un receptor de GHS, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de medir la capacidad de dicho compuesto para afectar la unión de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 a dicho receptor a un fragmento de dicho receptor, a un polipéptido que comprende dicho fragmento de dicho receptor o a un derivado del polipéptido.
- 5 15. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho compuesto es un agonista del receptor de grelina en la preparación de un medicamento para estimular la secreción de hormona del crecimiento en un sujeto que necesita tal estimulación, y en el que dicha cantidad eficaz es una cantidad suficiente para producir un aumento detectable en la secreción de hormona del crecimiento y/o una cantidad suficiente para alcanzar un efecto beneficioso en dicho sujeto.
- 10 16. Uso de la reivindicación 15, en el que dicha estimulación de la secreción de hormona del crecimiento está indicada para tratar un estado deficiente en hormona del crecimiento en dicho sujeto, para aumentar la masa muscular en dicho sujeto, para aumentar la densidad ósea en dicho sujeto, para tratar la disfunción sexual en dicho sujeto, para facilitar el aumento de peso en dicho sujeto, para facilitar el mantenimiento de peso en dicho sujeto, para facilitar el mantenimiento del funcionamiento físico en dicho sujeto, para facilitar la recuperación de la función física en dicho sujeto y/o para facilitar el aumento del apetito en dicho sujeto.
- 15 17. Uso de la reivindicación 16, en el que dicho sujeto tiene una enfermedad o trastorno o está siendo sometido a un tratamiento que está acompañado por pérdida de peso en dicho sujeto, y en el que está indicada dicha estimulación de la secreción de hormona del crecimiento para facilitar la ganancia de peso en dicho sujeto, para facilitar el mantenimiento de peso en dicho sujeto, o para facilitar el aumento del apetito en dicho sujeto.
- 20 18. Uso de la reivindicación 17, en el que dicha enfermedad o trastorno acompañado por pérdida de peso comprende anorexia, bulimia, caquexia por cáncer, SIDA, enfermedades consuntivas, caquexia y consunción en pacientes ancianos débiles.
19. Uso según la reivindicación 18, en el que dicho tratamiento acompañado por pérdida de peso comprende quimioterapia, terapia con radiación, inmovilización temporal o permanente, o diálisis.
- 25 20. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de un medicamento para suprimir la secreción de hormona del crecimiento en un sujeto que necesite tal supresión, el que dicha cantidad eficaz es una cantidad suficiente para producir un aumento detectable en la secreción de hormona del crecimiento y/o es una cantidad suficiente para alcanzar un efecto beneficioso en dicho sujeto.
- 30 21. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho compuesto es un agonista del receptor de grelina en la preparación de un medicamento para suprimir la secreción de hormona del crecimiento en un sujeto que necesite tal supresión, y en el que dicha cantidad eficaz es una cantidad suficiente para producir un aumento detectable en la secreción de hormona del crecimiento y/o es una cantidad suficiente para alcanzar un efecto beneficioso en dicho sujeto.
- 35 22. Uso de la reivindicación 21, en el que dicha supresión de la secreción de hormona del crecimiento está indicada para el tratamiento de una enfermedad o afección **caracterizada por** la secreción excesiva de hormona del crecimiento en un sujeto, para facilitar la pérdida de peso en un sujeto, para facilitar la disminución del apetito en un sujeto, para facilitar el mantenimiento de peso en un sujeto, para tratar la obesidad en un sujeto, para tratar la diabetes en un sujeto, para tratar complicaciones de la diabetes incluyendo la retinopatía en un sujeto, y/o para un trastorno cardiovascular en un sujeto.
- 40 23. Uso de la reivindicación 22, en el que dicho peso excesivo es un factor que contribuye a una enfermedad o afección que comprende hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, cálculos en la vesícula, osteoartritis o cáncer.
- 45 24. Uso de la reivindicación 22, en el que dicha acción de facilitar la pérdida de peso reduce la probabilidad de que se presente una enfermedad o afección que comprende hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, cálculos en la vesícula, osteoartritis o cáncer.
25. Uso de la reivindicación 22, en el que dicha acción de facilitar la pérdida de peso comprende al menos parte de un tratamiento para una enfermedad o afección que comprende hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, cálculos en la vesícula, osteoartritis o cáncer.
- 50 26. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno cardiovascular en un sujeto que necesita tal tratamiento, en el que dicha cantidad eficaz es una cantidad suficiente para alcanzar un efecto beneficioso en dicho sujeto.
27. Uso de la reivindicación 26, en el que dicho compuesto es un agonista del receptor de grelina.
- 55 28. Uso de la reivindicación 26, en el que dicho trastorno cardiovascular es la insuficiencia cardíaca crónica grave.

- 29.** Uso de la reivindicación 26, en el que dicho compuesto inhibe la apoptosis en los miocitos cardiacos y/o células endoteliales.
- 5** **30.** Uso de una cantidad eficaz de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho compuesto es un agonista del receptor de grelina en la preparación de un medicamento para obtener un efecto mediado por el agonismo del receptor de la grelina en un sujeto, y dicha cantidad es suficiente para obtener dicho efecto en dicho sujeto.
- 31.** Uso de la reivindicación 30, en el que dicho compuesto se une a uno o más receptores de secretagogos de hormona del crecimiento.
- 32.** Uso de la reivindicación 30, en el que A<sup>3</sup> en dicho compuesto es Ser.
- 10** **33.** Uso de la reivindicación 30, en el que dicho efecto es uno o más de los siguientes:  
 aumento de la masa muscular, aumento de la densidad ósea, mejora de la función sexual, aumento de peso, mantenimiento de peso, mantenimiento del funcionamiento físico, recuperación de la función física, aceleración de la cicatrización de heridas y aumento del apetito.
- 15** **34.** Uso de una cantidad eficaz de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho compuesto es un antagonista del receptor de grelina en la preparación de un medicamento para obtener un efecto mediado por el antagonismo del receptor de la grelina en un sujeto, y dicha cantidad es suficiente para obtener dicho efecto en dicho sujeto.
- 35.** Uso de la reivindicación 34, en el que dicho compuesto se une a uno o más receptores de secretagogos de hormona del crecimiento.
- 20** **36.** Uso de la reivindicación 34, en el que A<sup>3</sup> en dicho compuesto es Ser.
- 37.** Uso de la reivindicación 34, en el que dicho efecto es uno o más de los siguientes:  
 pérdida de peso, supresión del apetito y mantenimiento del peso.
- 38.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como un medicamento.