

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 643**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)

C07K 14/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2006 E 06825217 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 1928489**

54 Título: **Análogos de grelina**

30 Prioridad:

28.09.2005 US 721557 P

09.12.2005 US 748904 P

15.12.2005 US 750771 P

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

09.07.2014

73 Titular/es:

IPSEN PHARMA (100.0%)

65 QUAI GEORGES GORSE

92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR

72 Inventor/es:

DONG, ZHENG XIN;

CULLER, MICHAEL DEWITT;

SHEN, YEELANA y

COMSTOCK, JEANNE MARY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 474 643 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).

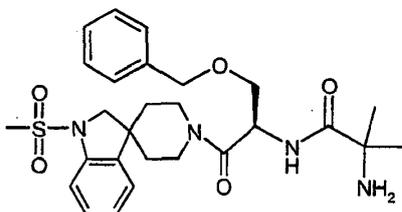
DESCRIPCIÓN

Análogos de grelina

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 5 La grelina, una hormona orexigénica recientemente descubierta, se produce como una preprohormona que se procesa proteolíticamente para proporcionar un péptido de la secuencia siguiente: H-Gly-Ser-Ser-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg-NI-L (Kojima, M. et al., Nature, (1999), 402(6762):656-60). La grelina es producida por las células epiteliales que revisten el fondo del estómago y funciona para estimular el apetito; sus niveles aumentan antes de una comida y disminuyen a continuación.
- 10 Se conocen las estructuras nativas de la grelina a partir de varias especies mamíferas y no mamíferas (Kaiya, H. et al., J. Biol. Chem., (2001), 276(44):40441-8; y la solicitud de patente Internacional PCT/JP00/04907 [WO 01/07475]). Una región núcleo presente en la grelina es responsable de la actividad observada en el receptor GHS que comprende los cuatro aminoácidos N-terminales, en donde la serina en la tercera posición está normalmente modificada con ácido n-octanoico. Además de la acilación con ácido n-octanoico, la grelina nativa también se puede
- 15 acilar con ácido n-decanoico (Kaiya, H. et al., J. Biol. Chem., (2001), 276(44):40441-8).
- Los niveles de grelina en el plasma de los individuos obesos son inferiores que aquellos de individuos más esbeltos y los niveles de grelina aumentan durante el día desde la medianoche hasta el amanecer en individuos más delgados lo que sugiere un fallo en el sistema circulatorio de los individuos obesos (Yildiz, B. O. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (2004), 101(28):10434-9). Se ha encontrado que los individuos que sufren el trastorno alimenticio
- 20 anorexia nerviosa y los pacientes que tienen caquexia inducida por cáncer tienen niveles plasmáticos más elevados de grelina (García, J. M. et al., J. Clin. Endocrin. Metab., (2005), 90(5):2920-6).
- Tanto en animales como en seres humanos, la grelina estimula enérgicamente la secreción de la hormona del crecimiento (GH, de sus siglas en inglés) desde la glándula pituitaria anterior, principalmente a nivel del hipotálamo, a través de su interacción con el receptor de secretagogos (GHS) de GH (GHS-R) (Ukkola, O. et al., Ann. Med.,
- 25 (2002), 34(2):102-8; y Kojima, M. et al., Nature, (1999), 402(6762):656-60). La actividad de liberación de GH de la grelina está mediada por la activación de los receptores de GHS en la pituitaria y principalmente a nivel del hipotálamo (Kojima, M. et al., Nature, (1999), 402(6762):656-60).
- Antes del descubrimiento de que la grelina es un ligando nativo para el receptor GHS, se supo que la liberación pulsátil de GH desde los somatotropos de la pituitaria está regulada por dos neuropéptidos hipotalámicos: hormona
- 30 de liberación de GH (GHRH) y somatostatina. GHRH estimula la liberación de GH mientras que la somatostatina inhibe la secreción de GH (Frohman, L. A. et al., Endocr. Rev., (1986), 7(3):223-53; y Strobl, J. S. et al., Pharmacology Review (1994) 46:1-34). La grelina probablemente potencia la actividad de las neuronas que segregan GHRH mientras actúan concomitantemente como un antagonista funcional de la somatostatina (Ghigo, E. et al., Eur. J Endocr., (1997), 136(5):445-60).
- 35 La liberación de GH de los somatotropos de la pituitaria también puede estar controlada por péptidos liberadores de GH (GHRP). Se ha encontrado que el hexapéptido His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-amida (GHRP-6) libera GH desde los somatotropos de manera dependiente de la dosis en varias especies, incluido el ser humano (Bowers, C. Y. et al., Endocrinology, (1984), 114(5):1537-45). Estudios químicos posteriores sobre GHRP-6 llevaron a la identificación de otros potentes secretagogos de GH sintética, tales como GHRP-1, GHRP-2 y hexarelina (Cheng, K. et al.,
- 40 Endocrinology, (1989), 124(6):2791-8; Bowers, C. Y., Novel GH-Releasing Peptides, Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders, Ed: Melmed, S., Endocrine Research and Education, Inc, Los Angeles, CA, EE.UU., (1993), 153-7; y Deghenghi, R. et al., Life Sci., (1994), 54(18):1321-8). Las estructuras de estos tres compuestos son:
- GHRP-1 Ala-His-D-(2'-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂;
- GHRP-2 D-Ala-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Nal-Lys-NH₂; y
- 45 Hexarelina HisD-2-MeTrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂.
- Un GHS puede estimular la secreción de GH mediante un mecanismo diferente del de GHRH (Bowers, C. Y. et al., Endocrinology, (1984), 114(5):1537-45; Cheng, K et al., Endocrinology, (1989), 124(6):2791-8; Bowers, C. Y., Novel GH-Releasing Peptides, Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders, Ed: Melmed, S., Endocrine Research and Education, Inc., Los Angeles, CA, EE.UU., (1993), 153-7; y Deghenghi, R. et al., Life Sci., (1994),
- 50 54(18):1321-8).
- La baja biodisponibilidad oral (<1%) de un GHS peptidilo estimulaba la búsqueda de compuestos no peptídicos que imitan la acción de GHRP-6 en la pituitaria. Se ha informado que varias benzolactamas y espiroindanos estimulan la liberación de GH en diversas especies animales incluyendo el ser humano (Smith, R. G. et al., Science, (1993), 260(5114):1640-3; Patchett, A. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1995), 92(15):7001-5; Chen, M.-H. et al.,

Bioorg. Mod. Chem. Letts., (1996), 6(18):163-8). Un ejemplo específico de un espiroindano pequeño es MK-0677 (Patchett, A. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., (1995), 92(15):7001-5):



Las acciones de un GHS (tanto peptídico como no peptídico) parece que están mediadas por un receptor específico (Howard, A. D. et al., Science, (1996), 273(5277):974-7; y Pong, S. S. et al., Mol. Endocri., (1996), 10(1):57-61). Este receptor está presente en la pituitaria y el hipotálamo de diversas especies de mamíferos (GHSR^{1a}) y es distinta del receptor de la hormona de liberación de GH. El receptor de GHS también se detectó en otras áreas del sistema nervioso central y tejidos periféricos, por ejemplo, adrenal, tiroideo, cardíaco, pulmonar, renal y muscular (Chen, M.-H. et al., Bioorg. Mod. Chem. Letts., (1996), 6(18):2163-9; Howard, A. D. et al., Science, (1996), 273(5277):974-7; Pong, S. S. et al., Mol. Endocri., (1996), 10(1):57-61; Guan, X.-M. et al., Mol. Brain Res., (1997), 48(1):23-9; y McKee, K. K. et al., Genomics, (1997), 46(3):426-34). Se ha informado de una versión truncada de GHSR^{1a} (Howard, A. D. et al., Science, (1996), 273(5277):974-7).

El receptor de GHS es un receptor acoplado a proteína G. Los efectos de la activación del receptor GHS incluyen la despolarización y la inhibición de los canales de potasio un aumento en las concentraciones intercelulares de trifosfato de inositol (IP₃) y un aumento transitorio de las concentraciones de calcio intracelular (Pong, S. S. et al., Mol. Endocri., (1996), 10(1):57-61; Guan, X.-M. et al., Mol. Brain Res., (1997), 48(1):23-9; y McKee, K. K. et al., Genomics, (1997), 46(3):426-34).

Las moléculas GHS tales como grelina y sus análogos tienen una variedad de usos terapéuticos diferentes (Patente de EE.UU. No. 6.566.337; Inui, A., FASEB J., (2004), 18(3):439-56; Muller, E. E. et al., Neurobiol. Aging, (2002), 23(5):907-19; Casanueva, F. F. et al., Trends Endocrinol. Metab., (1999), 10(1):30-8; y Ankerson, M. et al., Drug Discovery Today, (1999), 4:497-506) y de diagnóstico. Los compuestos que presentan efectos agonistas en el receptor GHS están indicados para la mejora de un estado deficiente de GH (Patente de EE.UU. Nos. 6.861.409 y 6.967.237; y Casanueva, F. F. et al., Trends Endocrinol. Metab., (1999), 10(1):30-8), el aumento de la masa muscular (Patente de EE.UU. Nos. 6.861.409 y 6.967.237) y/o la resistencia física (Ankerson, M. et al., Drug Discovery Today, (1999), 4:497-506), mejorar la densidad ósea (Patente de EE.UU. Nos. 6.861.409, 6.967.237 y 6.251.902; y Sibia, V. et al., Growth Honn. IGF Res., (1999), 9(4):219-27), tratar la osteoporosis (Solicitudes Internacionales de Patente Nos. PCT/IB96/01353 [WO 97/24369] y PCT/IB98/00873 [WO 98/58947]; y Casanueva, F. F. et al., Trends Endocrinol. Metab., (1999), 10(1):30-8), superar la disfunción sexual (Patente de EE.UU. No. 6.967.237; y Casanueva, F. F. et al., Trends Endocrinol. Metab., (1999) 10(1):30-8), tratar la enfermedad cardiovascular (Solicitudes Internacionales de Patente Nos. PCT/IB96/01353 [WO 97/24369] y PCT/IB98/00873 [WO 98/58947]; Patente de EE.UU. No. 6.251.902; De Gennaro Colonna, V. et al., Eur. J. Pharmacol., (1997), 334(2-3):201-7; y Casanueva, F. F. et al., Trends Endocrinol. Metab., (1999), 10(1):30-8), aliviar el dolor de artritis (Granado, M., Am. J. Endo. Metab., (2005), 288:486-92), prevenir o aliviar el comienzo de la enfermedad de Alzheimer (Patentes de EE.UU. Nos. 6.686.359 y 6.566.337) y/o tratar el lupus sistémico eritematoso o enfermedad inflamatoria del intestino, por ejemplo, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (Publicación de Patente de EE.UU. No. 2002/0013320).

Los análogos agonistas de la grelina pueden facilitar una ganancia de peso corporal (Patente de EE.UU. No. 6.967.237; Tschop, M. et al., Nature, (2000), 407(6806):908-13; y Tschop, M. et al., Endocrinology, (2002), 143(2):558-68) que a su vez se puede usar para mantener un peso corporal deseado (Patente de EE.UU. Nos. 6.861.409 y 6.967.237) y/o para recuperar la función física (Patente de EE.UU. Nos. 6.967.237 y 6.251.902; y la solicitud de patente Internacional No. PCT/IB96/01353 [WO 97/24369]).

La grelina también aumenta el apetito (Patente de EE.UU. No. 6,967,237; y Okada, K. et al., Endocrinology, (1996), 137(11):5155-8). Como tal, la grelina se usa a menudo para tratar a pacientes que padecen ciertas enfermedades o trastornos, o que se someten a regímenes medicinales tradicionalmente acompañados por pérdida de peso indeseable tal como: anorexia (Patente de EE.UU. No. 6.967.237; y Tschop, M. et al., Endocrinology, (2002), 143(2):558-68), bulimia (Patente de EE.UU. No. 6,967,237), caquexia (Patente de EE.UU. Nos. 6.967.237 y 6.251.902), particularmente caquexia inducida por cáncer (Patente de EE.UU. No. 6.967.237; Solicitud de Patente Internacional No. PCT/DK2004/000529 [WO 05/014032]; y Tschop, M. et al., Endocrinology, (2002), 143:558-68), SIDA (Patentes de EE.UU. Nos. 6.861.409 y 6.967.237; y Tschop, M. et al., Endocrinology, (2002), 143(2):558-68), síndrome de desgaste en los débiles o en los ancianos (Patente de EE.UU. Nos. 6.861.409 y 6.967.237; Solicitud de patente Internacional No. PCT/IB96/01353 [WO 97/24369]); y Ankerson, M. et al., Drug Discovery Today, (1999) 4:497-506) y fallo crónico renal (Casanueva, F. F. et al., Trends Endocri. Metab., (1999), 10(1):30-8). Los tratamientos medicinales tradicionalmente acompañados por una pérdida de peso incluyen quimioterapia, radioterapia, inmovilización transitoria o permanente y/o diálisis (patentes de Estados Unidos Nos. 6.967.237 y 6.251.902).

La obesidad es un factor de riesgo importante de diabetes y una gran parte de los pacientes con diabetes mellitus no dependientes de la insulina ("NIDDM") son obesos. Ambas condiciones se caracterizan por niveles elevados de insulina circulante y por supresión de niveles de GH. Se ha demostrado que el tratamiento de GH de adultos que carecen de GH (Jorgensen, J. O. L., et al., *Lancet*, (1989), 1(8649):1221-5), mujeres obesas (Richelsen, B., et al., *Am J Physiol*, (1994), 266(2 Pt 1):E211-6) y hombres de edad avanzada (Rudman, D., et al., *Horm Res*, (1991), 36 (Suppl 1):73-81) produce incrementos en la masa corporal magra, la masa hepática y la masa muscular, a la vez que reduce la masa grasa. De acuerdo con esto, la administración de un agonista de grelina es una terapia atractiva para la obesidad excepto por los efectos diabetogénicos de GH (Patente de EE.UU. No. 6.251.902; Ankerson, M. et al., *Drug Discovery Today*, (1999) 4:497-506; y Casanueva, F. F. et al., *Trends Endocri. Metab.*, (1999), 10(1):30-8). Las complicaciones de la diabetes tales como la retinopatía y/o para tratar trastornos cardiovasculares (Patente de EE.UU. No. 6.967.237; y la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2003/0211967) pueden ser tratadas indirectamente también por la grelina.

Paradójicamente, los antagonistas de grelina pueden utilizarse para facilitar la pérdida de peso en una persona obesa en donde dicha obesidad no se debe al inicio de NIDDM (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237; y la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2003/0211967) así como otras diversas indicaciones identificadas. Los compuestos que exhiben efectos antagonistas en el receptor de GHS para promover la supresión de la segregación de GH, p. ej., análogos de antagonistas de grelina, se indican para revertir la segregación excesiva de GH (publicación de solicitud de patente de Estados Unidos No. 2002/0187938), para facilitar la pérdida de peso en personas no obesas (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237), para mantener un peso ideal y/o para reducir el apetito (patente de Estados Unidos núm. 6.967.237). El peso excesivo es un factor que contribuye a muchas enfermedades o afecciones tales como hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular (publicación de solicitud de patente de Estados Unidos No. 2003/0211967; y la Patente de EE.UU. No. 6.967.237) así como también cálculos biliares, osteoartritis (Patente de EE.UU. No. 6.967.237), algunos cánceres (Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. Nos. 2003/0211967 y 2004/0157227; y la Patente de EE.UU. No. 6.967.237) y el síndrome de Prader-Willi (Patente de EE.UU. No. 6.950.707; Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2004/008385 [WO 04/084943]; Haqq, A. M. et al., *J. Clin. Endocri. Metab.*, (2003), 88(1):174-8; y Cummings, D. E. et al., *Nat. Med.*, (2002), 8(7):643-4). Los antagonistas de grelina que facilitan la pérdida de peso reducirían por lo tanto la probabilidad de tales enfermedades o afecciones y/o comprenden al menos parte de un tratamiento para tales enfermedades o afecciones. Los antagonistas de las moléculas de GHS también se ha descrito que presentan unión a tejido tumorigénico dando como resultado una disminución del número de células tumorigénicas en los tejidos diana, por ejemplo, tumores en el pulmón, glándulas mamarias, tiroides o páncreas (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/EP99/08662[WO 00/29011]).

Los análogos de los secretagogos de GH también se han empleado para promover la movilidad gastrointestinal, particularmente en pacientes que padecen movilidad gastrointestinal reducida como consecuencia de íleo pos-operativo o de gastroparesia incidental hasta el inicio de diabetes o de un estado de diabetes crónica (patente de Estados Unidos núm. 6.548.501).

Además, la grelina ha sido efectiva en el tratamiento de la inflamación en un sujeto mamífero (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565[WO 2005/110463]). En particular, la inflamación se puede asociar con una infección vírica, bacteriana, parásita o fúngica. Las infecciones víricas tratable con grelina pueden incluir Herpes virus simple tipo-1, Herpes virus simple tipo-2, Citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus de Varicela-zoster, herpesvirus Humano 6, herpesvirus Humano 7, herpesvirus Humano 8, virus de la Viruela, virus de estomatitis Vesicular, virus de la Hepatitis A, virus de la Hepatitis B, virus de la Hepatitis C, virus de la Hepatitis D, virus de la Hepatitis E, Rinovirus, Coronavirus, virus de la gripe A, virus de la gripe B, virus del sarampión, Poliomasvirus, Papilomavirus Humano, virus respiratorio sincitial, Adenovirus, virus Coxsackie, virus del Dengue, virus de las paperas, Poliovirus, virus de la rabia, virus del sarcoma de Rous, virus de la fiebre amarilla, virus del Ébola, virus de Marburgo, virus de la fiebre de Lassa, virus de la encefalitis equina del este, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de San Luis, virus de la fiebre del valle de Murray, virus del Nilo occidental, virus de la fiebre del valle del Rift, Rotavirus A, Rotavirus B, Rotavirus C, virus Sindbis, virus de inmunodeficiencia simia, virus de la leucemia humana de células T tipo 1, Hantavirus, virus de la rubeola, virus, virus de inmunodeficiencia simia, virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 y virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 2. (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]).

Infecciones bacterianas que causan inflamación que se pueden tratar con grelina (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]) incluyen *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* cepa BCG, subcepas BCG, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. africanum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium* subespecie paratuberculosis, *Nocardia asteroides*, otra especie *Nocardia*, *Legionella pneumophila*, otra especie *Legionella*, *Salmonella typhi*, otra especie *Salmonella*, especie *Shigella*, *Yersinia pestis*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, otra especie *Pasteurella*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria ivanovii*, *Brucella abortus*, otra especie *Brucella*, *Cowdria ruminantium*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, otra especie *Rickettsia*, especie *Ehrlichia*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, especie *Campylobacter*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Pseudomonas aeruginosa*, otras especies *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, otras especies *Hemophilus*,

Clostridium tetani, otras especies Clostridium, Yersinia enterocolitica y otras especies Yersinia (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]).

La inflamación tratable con grelina (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO-2005/110463]) también puede estar causada por parásitos que incluyen Toxoplasma gondii, Plasmodium, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania, Schistosoma y Entamoeba histolytica u hongos tales como Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Aspergillus fumigatus, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis, Blastomyces dermatidis, Pneumocystis carinii, Penicillium marneffi y Alternaria alternata (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]).

La inflamación causada por toxicidad hepática o rechazo de trasplante también es tratable con grelina (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]). La toxicidad hepática puede estar asociada con la terapia del cáncer. En algunos casos, la terapia del cáncer, tal como la quimioterapia, puede ocasionar toxicidad hepática. La toxicidad hepática ocasionada tanto por la quimioterapia como por la apoptosis se puede tratar mediante administración de grelina, agonistas de grelina o antagonistas de grelina (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]).

La inflamación asociada con el cáncer también es tratable con grelina (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]). Tales cánceres incluyen linfoma, leucemia, micosis fungoide, carcinoma, adenocarcinoma, sarcoma, glioma, blastoma, neuroblastoma, plasmacitoma, histiocitoma, melanoma, adenoma, tumor hipóxico, mieloma, linfoma relacionado con SIDA o sarcoma relacionado con SIDA, cáncer metastásico, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer del sistema nervioso, glioblastoma, cáncer de ovarios (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/AU02/00582 [WO 02/090387]; y Gaytan, F. et al., J. Clin. Endocri. Metab., (2005), 90(3):1798-804), cáncer de piel, cáncer de hígado, carcinomas de células escamosas de la boca, de la garganta, laringe y pulmón, cáncer de colon, cáncer cervical (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/AU02/00582 [WO 02/090387]), cáncer de mama (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/AU02/00582 [WO 02/090387]; y Cassoni, P. et al., J. Clin. Endocri. Metab., (2001), 86(4):1738-45), cáncer epitelial, cáncer renal (Jungwirth, A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., (1997), 94(11):5810-3), cáncer genitourinario, cáncer pulmonar (Ghé, C. et al., Endocrinology, (2002), 143(2):484-91), carcinoma esofágico (Nwokolo, C. U. et al., Gust, (2003), 52(5):637-40), carcinoma de cabeza y cuello (Jozkow, P. et al., Head Neck, (2005), 27(3):243-7), cáncer hematopoyético; cáncer de testículos (Gaytan, F. et al., J. Clin. Endocri Metab., (2004), 89(1):400-9), cáncer colo-rectal (Dagnaes-Hansen, H. et al., Anticancer Res., (2004), 24(6):3735), cáncer prostático (Jeffery, P. L. et al., Eudocrinology, (2002), 172:R⁷-11), y cáncer pancreático (Volante, M. et al., J. Clin. Endocri. Metab., (2002), 87(3):1300-8); y Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]).

Finalmente, la grelina ha mostrado que trata enfermedades inflamatorias (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]) tales como el asma, artritis reactiva, hepatitis (Wallace, J. D. et al., J. Clin. Endocri. Metab., (2002), 87(6):2751-9), espondiartritis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Alzheimer (Patente de EE.UU. Nos. 6.686.359 y 6.566.337; y Obermayr, R. P. et al., Gerontology, (2003), 49(3):191-5), y dermatitis atópica o enfermedades inflamatorias con una enfermedad autoinmune tales como lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide (Otero, M. et al., Rheumatology (Oxford), (2004), 43(3):306-10), vasculitis sistémica, diabetes mellitus dependiente de la insulina (Nieves-Riviera, F. et al., Growth Regul., (1993), 3:235-44), esclerosis múltiple y distrofia muscular (Publicación de Patente de EE.UU. No. 2003/0139348), endefalomiелitis alérgica experimental (Ikushima, H. et al., J. Immunol., (2003), 11:2769-72), psoriasis (Edmondson, S. R. et al., Endocri. Rev., (2003), 24(6):737-64), enfermedad de Crohn (Slonim, A. E. et al., N. Engl. J. Med., (2000), 342(22):1633-7), enfermedad inflamatoria del intestino (Chen, K. et al., Surgery, (1997), 121(2):212-8), colitis ulcerosa, enfermedad de Addison (Arvat, E. et al., Neuroendocrinology, (1999), 70(3):200-6), alopecia areata, enfermedad celíaca (Peracchi, M. et al., Am. J. Gastroenterol., (2003), 98(11):2474-8); y Capristo, E. et al., Scand. J. Gastroenterol., (2005), 40(4):430-6), enfermedad tiroidea (Riis, A. L. et al., J. Clin. Endocrin. Metab., (2003), 88(2):853-7), y esclerodermia. La inflamación como resultado de una quemadura también se puede beneficiar del tratamiento con grelina como lo puede la inflamación del pulmón (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]). La inflamación también puede causar que un sujeto pierda el apetito, particularmente cuando la inflamación es de grado bajo y/o en un sujeto de edad avanzada (Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/016565 [WO 2005/110463]).

Los antagonistas de grelina se pueden usar también para conseguir un efecto beneficioso en un paciente (Publicaciones de Patente de EE.UU. Nos. 2002/187938, 2003/0211967 y 2004/0157227; y Patente de EE.UU. No. 6.967.237). Por ejemplo, un antagonista de la grelina puede usarse para facilitar la pérdida de peso o disminuir el apetito, para mantener un peso corporal ideal, para tratar la obesidad, para controlar un estado diabético que incluye complicaciones del mismo tal como la retinopatía y/o para tratar trastornos cardiovasculares. El peso excesivo es un factor que contribuye a varias enfermedades o afecciones diversas que incluyen pero no se limitan a, hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, formación de cálculos biliares, osteoartritis y síndrome de Prader-Willi así como algunas formas de cánceres. La consecuencia de una pérdida de peso se puede usar, por ejemplo, para reducir la probabilidad de tales enfermedades y como parte de un tratamiento para tales enfermedades.

El documento WO 2004/009616 se refiere a análogos peptídicos de la grelina que poseen actividad grelina agonista o antagonista, y a usos de los mismos. El documento WO 01/92292 se refiere a análogos de la grelina truncados y a

usos de los mismos. Matsumoto M et al, 2001, Biochemical and Biophysical Research Communications 287: 142-146, se refiere a la relación estructura-actividad de la grelina, y describe un estudio farmacológico de péptidos de grelina.

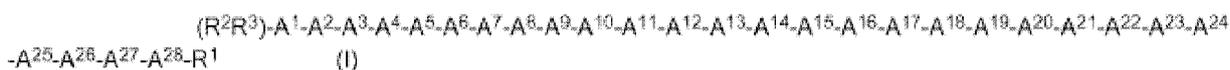
5 Dada la diversidad de efectos beneficiosos que los GHS tienen para ofrecer los secretagogos de la hormona del crecimiento existe la necesidad en la técnica de moléculas de análogos de grelina agonistas o antagonistas eficaces.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10 Se ha descubierto que los análogos de grelina en lo que los aminoácidos en los restos A^{15} , A^{16} , A^{17} , A^{18} , A^{19} o A^{20} estaban sustituidos con o bien Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Gly(miristil), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), o, en particular, Lys(biotinil)¹⁷ o Lys(miristil)¹⁷, presentaban mayor afinidad de unión a membrana y se encontró que interactuaban de forma más eficaz con los receptores de unión a membrana y de esa forma eran más potentes desde un punto de vista biológico comparados con la grelina nativa.

15 A la vista de esta hallazgo, la presente invención tiene como característica análogos de grelina activos en el receptor GHS en el que los aminoácidos en los restos A^{15} , A^{16} , A^{17} , A^{18} , A^{19} o A^{20} están sustituidos con o bien Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Gly(miristil)¹⁷, Lys(biotinil)¹⁷, Lys(miristil)¹⁷, Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O).

20 Así, un primer aspecto de la presente invención describe un análogo de grelina según la fórmula (I), en donde el primer aminoácido listado en las definiciones de A^1 a A^{28} es el aminoácido encontrado en esa posición en la secuencia de la grelina nativa, es decir, H-Gly-Ser-Ser-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg-NH₂:



en donde:

A^1 es Gly, Acc, Aib, Ala o β-Ala;

A^2 es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Ava, Thr o Val;

25 A^3 es Ser, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);

A^4 es Phe, Acc, Aic, Cha, 2-Fua, 1-Nal, 2-Nal, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, hPhe, (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe, Taz, 2-Thi, 3-Thi, Trp o Tyr;

A^5 es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle o Val;

30 A^6 es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Gly, Thr o Val;

A^7 es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz o Tic;

A^8 es Glu, Acc, Aib, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);

A^9 es His, Acc, Apc, Aib, 2-Fua, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵-)Phe, Taz, 2-Thi o 3-Thi;

A^{10} es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;

35 A^{11} es Arg, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);

A^{12} es Val, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Gly, Ile, Leu, Nle, Nva o Tle;

A^{13} es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;

A^{14} es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;

40 A^{15} es Arg, Acc, Aib, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);

A^{16} es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;

- A¹⁷ es Glu, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Lys(biotinil), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- 5 A¹⁸ es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Thr, Val, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- A¹⁹ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- 10 A²⁰ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- A²¹ es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- A²² es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- 15 A²³ es Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Apc, Gly, Nva, Val o suprimido;
- A²⁴ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- A²⁵ es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle, Val o suprimido;
- A²⁶ es Gln, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;
- A²⁷ es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- 20 A²⁸ es Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- R¹ es -OH, -NH₂, -alcoxi(C₁-C₃₀) o NH-X⁶-CH₂-Z⁰, en donde X⁶ es un alquilo(C₁-C₁₂) o alqueno(C₂-C₁₂) y Z⁰ es -H, -OH, -CO₂H o -C(O)-NH₂;
- 25 cada uno de R² y R³ se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), alqueno(C₂-C₃₀), alquino(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, acilo(C₂-C₃₀) sustituido, alqueno(C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, alquino(C₂-C₃₀) sustituido y arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido;
- 30 cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₄₀), alqueno(C₂-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, alqueno(C₂-C₄₀) sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilo y arilo sustituido;
- 35 cada uno de R¹² y R¹³ se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₄₀), heteroalquilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀), alqueno(C₂-C₄₀), alquino(C₂-C₄₀), arilalquilo(C₁-C₄₀), arilacilo(C₁-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, acilo(C₁-C₄₀) sustituido, alqueno(C₂-C₄₀) sustituido, alquino(C₂-C₄₀) sustituido, arilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquil(C₁-C₄₀)sulfonilo, -C(NH)-NH₂ y biotinil;
- n es, independientemente en cada ocurrencia del mismo, 1, 2, 3, 4 o 5;
- 40 cada uno de X¹, X², X³, X⁴, y se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₁₀), alquilo(C₁₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ y CN;
- 45 con tal que:
- (I) cuando R² es acilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), acilo(C₂-C₃₀) sustituido, o arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido, entonces R³ es H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), alqueno(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, alqueno(C₂-C₃₀) sustituido, alquino(C₂-C₃₀) sustituido o arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido;
- (II) cuando R¹² es acilo(C₁-C₄₀), arilacilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquil(C₁-C₄₀)sulfonilo, o -C(NH)-NH₂, entonces R¹³ es H o alquilo(C₁-C₄₀), heteroalquilo(C₁-C₄₀), alqueno(C₂-C₄₀), alquino(C₂-C₄₀), arilalquilo(C₁-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, alqueno(C₁-C₄₀) sustituido, alquino(C₂-C₄₀) sustituido, o arilalquilo(C₁-C₄₀) sustituido;

(III) al menos uno de A¹⁵, A¹⁶, A¹⁷, A¹⁸, A¹⁹ o A²⁰ de dicho análogo de la grelina se selecciona del grupo que consiste en Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) y HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O); y

5 (IV) cuando cualquiera del grupo que consiste en A¹⁵, A¹⁶, A¹⁷, A¹⁹ y A²⁰ es HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), entonces R¹² debe ser biotín;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un grupo de compuestos de fórmula (I), denominado compuestos de Grupo 1, es donde:

A¹ es Gly o Aib;

A² es Ser, Act, Aib, Ava o A⁵c;

10 A³ es Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶) o Ser(C(O)-R⁴);

A⁴ es Phe;

A⁵ es Leu, Acc, Aib, Cha o hLeu;

A⁶ es Ser, Abu, Act, Aib o Thr;

A⁷ es Pro, Dhp, Dmt, 4Hyp, Ktp, Pip o Thz;

15 A⁸ es Glu o Aib;

A⁹ es His, Aib, Apc, 2-Fua, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz o 2-Thi;

A¹⁰ es Gln o Aib;

A¹¹ es Arg;

A¹² es Val o Acc;

20 A¹³ es Gln;

A¹⁴ es Gln;

A¹⁵ es Arg o Om;

A¹⁶ es Lys o Apc;

A¹⁷ es Glu;

25 A¹⁸ es Ser;

A¹⁹ es Lys;

A²⁰ es Lys;

A²¹ es Pro;

A²² es Pro;

30 A²³ es Ala;

A²⁴ es Lys;

A²⁵ es Leu;

A²⁶ es Gln;

A²⁷ es Pro; y

35 A²⁸ es Arg;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo de compuestos de fórmula (I), denominado compuestos de Grupo 2, es donde:

cada uno de R² y R³ se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, acilo, n-butililo, isobutililo y n-octanoilo;

R⁴ es heptilo;

R⁶ es hexilo;

5 R⁷ es hexilo;

R¹⁰ es octilo;

R¹¹ es heptilo; y

con la condición de que cuando Acc está sustituido con uno de los restos que se producen de forma natural, es independientemente para cada ocurrencia, A3c, A4c, A5c o A6c; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Otro grupo preferido de compuestos del grupo inmediatamente precedente de compuestos, denominado compuestos del Grupo 3, es donde:

A³ es Asp(NH-hexil), Asp(1-heptanol), Cys(S-(CH₂)₉CH₃), Dap(octanosulfonil), Glu(NH-hexil) o Glu(1-heptanol);

A⁵ es Leu;

15 A⁶ es Ser;

A⁷ es Pro, Dhp, 4-Hyp, Pip, Thz o Tic;

A⁹ es His, 3-Pal, 4-Pal, Taz o 2-Thi;

A¹² es Val;

A¹⁵ es Arg, Glu(NH-hexil) o Ser(n-octanoil);

20 A¹⁶ es Lys, Glu(NH-hexil) o Ser(n-octanoil);

A¹⁷ es Glu, Lys(biotinil), Asp(NH-hexil), Asp(1-heptanol), Cys(S-(CH₂)₉CH₃), Dap(octanosulfonil), Glu-(NH-hexil), Glu(1-heptanol) o Ser(n-octanoil);

- A¹⁸ es Ser, Glu(NH-hexil) o Ser(n-octanoil);

A¹⁹ es Lys, Glu(NH-hexil) o Ser(n-octanoil);

25 A²⁰ es Lys, Glu(NH-hexil) o Ser(n-octanoil);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un grupo más preferido de compuestos según la fórmula (I), denominado compuestos del Grupo 4, incluye compuestos según la fórmula:

(Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

30 (Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;

35 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(2-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(128)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, CyS(S-(CH₂)₉(CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib², TiC⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp¹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}; Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, TiC⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(2-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(2-28)-NH₂;
 15 (2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(2-28)-NH₂;
 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(2-28)-NH₂;
 (Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH=hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(2-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib² 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 5 (Ac-Gly¹, Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², TiC⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)Grelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 10 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,1}, TiC⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 (Ac-Gly¹, Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17} 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 (Ac-Gly¹, Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(2-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib² Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂; y
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(2-28)-NH₂;
 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un grupo incluso más preferido de compuestos según la fórmula (I), denominado compuestos del Grupo 5, incluye compuestos según la fórmula:

- (Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², TiC⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, TiC⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(2-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², TiC⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, TiC⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,11}, 3-Pal⁹)hGrelina(2-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(2-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂; y
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

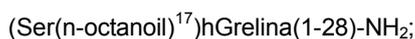
- 30 Un grupo incluso más preferido de compuestos según la fórmula (I), denominado compuestos del Grupo 6, incluye compuestos según la fórmula:

- (Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³ Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(2-28)-NH₂;
 (Aib^{1,20}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(2-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(2-28)-NH₂;
 10 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{1,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,10})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂; y
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 35 Un grupo incluso más preferido de compuestos según la fórmula (I), denominado compuestos del Grupo 7, incluye compuestos según la fórmula:



- (Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(2-28)-NH₂;
 5 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹; Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2A}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, ASC₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, ASC₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂; o
 30 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un grupo preferido de compuestos según la fórmula (I), denominado compuestos del Grupo 8, incluye compuestos según la fórmula:

- A¹ es Ac-Gly, Ac-Aib o Aib;
 35 A² es Aib;
 A³ es Glu(NH-hexil);
 A⁸ es Aib;

A¹⁰ es Aib; y

A¹⁷ es Glu(NH-hexil) o Lys(biotinil);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Un grupo más preferido de los compuestos inmediatamente precedentes según la fórmula (I), denominado compuestos del Grupo 9, incluye los compuestos en los que R² y R³ se seleccionan, independientemente para cada ocurrencia de los mismos, del grupo que consiste en H, acilo, n-butililo, isobutililo y n-octanoilo y R¹ es NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un grupo incluso más preferido de los compuestos inmediatamente precedentes según la fórmula (I), denominado compuestos del Grupo 10, incluye los compuestos según la fórmula:

- 10 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂; y
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 Y un grupo incluso más preferido de los grupos de compuestos inmediatamente precedentes según la fórmula (I), denominado compuestos del Grupo 11, incluye compuestos según la fórmula:

(Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂; y
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

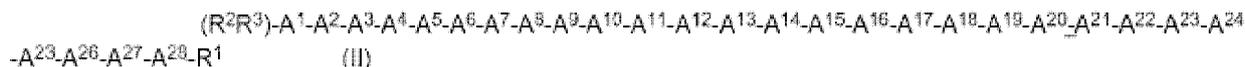
- 25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Y un grupo incluso más preferido de los grupos de compuestos inmediatamente precedentes según la fórmula (I), denominado un compuesto del Grupo 12, incluye un compuesto de la fórmula:

(Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 Un segundo aspecto de la presente invención describe un análogo de la grelina según la fórmula (II):



en donde:

A¹ es Gly, Acc, Aib, Ala, β-Ala o Gly(miristil);

A² es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Ava, Thr o Val;

- 35 A³ es Ser, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CM)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);

A⁴ es Phe, Acc, Aic, Cha, 2-Fua, 1-Nal, 2-Nal, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, hPhe, (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe, Taz, 2-Thi, 3-Thi, Trp o Tyr;

- A⁵ es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle o Val;
- A⁶ es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Gly, Thr o Val;
- A⁷ es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz o Tic;
- A⁸ es Glu, Acc, Aib, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Om o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);
- 5 A⁹ es His, Acc, Aib, Apc, 2-Fua, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵-)Phe, Taz, 2-Thi o 3-Thi;
- A¹⁰ es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;
- A¹¹ es Arg, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Om o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹¹R¹²))-C(O);
- A¹² es Val, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Nva, Gly, Ile, Leu, Nle o Tle;
- A¹³ es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;
- 10 A¹⁴ es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;
- A¹⁵ es Arg, Acc, Aib, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Om, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);
- 15 A¹⁶ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Om, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- A¹⁷ es Glu, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hcys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Lys(biotinil), Lys(miristil), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- 20 A¹⁸ es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Thr, Val, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- A¹⁹ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Om, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- 25 A²⁰ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- A²¹ es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- 30 A²² es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- A²³ es Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Apc, Gly, Nva, Val o suprimido;
- A²⁴ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Om, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- A²⁵ es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle, Val o suprimido;
- A²⁶ es Gln, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;
- 35 A²⁷ es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- A²⁸ es Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- R¹ es -OH, -NH₂, -alcoxi(C₁-C₃₀) o NH-X⁶-CH₂-Z⁰, en donde X⁶ es un alquilo(C₁-C₁₂) o alquenilo(C₂-C₁₂) y Z⁰ es -H, -OH, -CO₂H o -C(O)-NH₂;
- 40 cada uno de R² y R³ se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), alquenilo(C₂-C₃₀), alquinilo(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀)sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, acilo(C₂-C₃₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₃₀)sustituido, arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₃₀) sustituido, arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido o puede ser suprimido;

cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_{40}), alqueno(C_2-C_{40}), alquilo(C_1-C_{40}) sustituido, alqueno(C_1-C_{40}) sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilo y arilo sustituido;

5 cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, alquilo(C_1-C_{40}), heteroalquilo(C_1-C_{40}), acilo(C_1-C_{40}), alqueno(C_2-C_{40}), alquino(C_2-C_{40}), arilalquilo(C_1-C_{40}), arilacilo(C_1-C_{40}), alquilo(C_1-C_{40})sustituido, heteroalquilo(C_1-C_{40}) sustituido, acilo(C_1-C_{40}) sustituido, alqueno(C_2-C_{40})sustituido, alquino(C_2-C_{40}) sustituido, arilo(C_1-C_{40}) sustituido, arilacilo(C_1-C_{40}) sustituido, alquil(C_1-C_{40})sulfonilo, $-C(NH)-NH_2$ y biotilil;

n es, independientemente en cada ocurrencia del mismo, 1, 2, 3, 4 o 5;

10 cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, alquilo(C^{1-10}), alquilo(C_{1-10}) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH_{2-10} , NO_2 y CN;

con tal que:

15 (I) cuando R^2 es acilo(C_1-C_{30}), arilacilo(C_1-C_{30}), acilo(C_2-C_{30}) sustituido, o arilacilo(C_1-C_{30}) sustituido, entonces R^3 es H, alquilo(C_1-C_{30}), heteroalquilo(C_1-C_{30}), alqueno(C_2-C_{30}), arilalquilo(C_1-C_{30}), alquilo(C_1-C_{30}) sustituido, heteroalquilo(C_1-C_{30}) sustituido, alqueno(C_2-C_{30}) sustituido, alquino(C_2-C_{30}) sustituido o arilalquilo(C_1-C_{30}) sustituido;

20 (II) cuando R^{12} es acilo(C_1-C_{40}), arilacilo(C_1-C_{40}), acilo(C_1-C_{40}) sustituido, arilo(C_1-C_{40})sustituido, alquil(C_1-C_{40})sulfonilo, o $-C(NH)-NH_2$, entonces R^{13} es H o alquilo(C_1-C_{40}), heteroalquilo(C_1-C_{40}), alqueno(C_2-C_{40}), alquino(C_2-C_{40}), arilalquilo(C_1-C_{40}), alquilo(C_1-C_{40}) sustituido, heteroalquilo(C_1-C_{40}) sustituido, alqueno(C_2-C_{40}) sustituido, alquino(C_2-C_{40}) sustituido, o arilalquilo(C_1-C_{40}) sustituido;

(III) al menos uno de A^{15} , A^{16} , A^{17} , A^{18} , A^{19} o A^{20} de dicho análogo de la grelina se selecciona del grupo que consiste en Asp($NH-R^6$), Asp($O-R^8$), Cys($S-R^{14}$), Cys(R^{15}), hCys($S-R^{16}$), hCys(R^{17}), Dab($S(O)_2-R^{11}$), Dap($S(O)_2-R^{10}$), Glu($NH-R^7$), Glu($O-R^6$), Ser($C(O)-R^4$), Thr($C(O)-R^5$) o $HN-CH((CH_2)_n-N(R^{12}R^{13}))-C(O)$; y

25 (IV) cuando cualquiera del grupo que consiste en A^{15} , A^{16} , A^{17} , A^{19} y A^{20} es $HN-CH((CH_2)_n-N(R^{12}R^{13}))-C(O)$, entonces R^{12} debe ser biotilil;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un grupo de compuestos de fórmula (II), denominado compuestos de Grupo 13, es donde:

A^1 es Gly o Gly(miristil);

30 A^2 es Ser o Aib; y

A^{17} es Ser(n-octanoil) o Lys(miristil);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Incluso otro grupo de compuestos de fórmula (II), denominado compuestos de Grupo 14, es donde:

A^{17} es Lys(miristil).

35 Un grupo más preferido de compuestos del grupo precedente de compuestos, denominado compuestos del Grupo 15, es donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, acilo, n-butirilo, isobutirilo, n-octanoilo y miristilo;

R^3 está suprimido;

R^4 es heptilo;

40 R^6 es hexilo;

R^7 es hexilo;

R^{10} es octilo; y

R^{11} es heptilo;

con la condición de que cuando Acc está sustituido con uno cualquiera de los restos de la secuencia que se producen de forma natural se selecciona, independientemente para cada ocurrencia, del grupo que consiste en A3c, A4c, A5c y A6c;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Un grupo incluso más preferido de compuestos según la fórmula (II), denominado compuestos del Grupo 16, incluye compuestos según la fórmula:

(Aib², Lys(miristil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂; y

(Gly(miristil)¹, Aib², Lys(miristil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas (I) o (II), más preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12, Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16 como se ha definido anteriormente en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 Los análogos de grelina descritos en la presente memoria son activos en el receptor GHS. Los análogos pueden unirse al receptor y estimular o inhibir la actividad del receptor. Los análogos de grelina tienen una variedad de usos diferentes que incluyen, pero no se limitan a, ser empleados como una herramienta de búsqueda o como un agente terapéutico.

- 20 Las aplicaciones de herramientas de búsqueda implican generalmente el uso de un análogo de grelina y la presencia de un receptor 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 de herramientas de investigación incluyen, pero no se limitan a, selecciones de compuestos activos en el receptor de GHS, que determinan la presencia del receptor de GHS en una muestra o preparación y examinan la función o el efecto de la grelina.

- 25 Los análogos de grelina se pueden usar para seleccionar tanto agonistas de grelina como antagonistas de grelina. La selección de agonistas de grelina se puede realizar, por ejemplo, usando un análogo de grelina en un experimento de competición con compuestos de ensayo. La selección de antagonistas de grelina se puede realizar, por ejemplo, usando un análogo de la grelina para producir actividad del receptor de GHS y después medir la capacidad de un compuesto de alterar la actividad del receptor de GHS.

- 30 Otro aspecto de la presente invención tiene como característica un método de selección de un compuesto capaz de unirse al receptor de GHS. El método comprende la etapa de medir la capacidad de un compuesto de afectar a la unión de un análogo de grelina al receptor, comprendiendo un fragmento del receptor un sitio de unión a la grelina, comprendiendo un polipéptido el fragmento o un derivado del polipéptido. Los compuesto útiles para la selección incluyen los compuestos abarcados por las fórmulas (I) o (II), más preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupos 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12, Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16, como se define anteriormente en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

- 40 Otro aspecto de la presente invención tiene como característica un método para conseguir un efecto beneficioso en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de uno o más de un compuesto según las fórmulas (I) o (II), más preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12, Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde dicha cantidad eficaz es eficaz para producir un efecto beneficioso en ayudar a tratar una enfermedad o trastorno (por ejemplo, curar o reducir la severidad) o para prevenir (por ejemplo, reducir la probabilidad de comienzo o la severidad).

- 45 La grelina induce la liberación de GH de las células pituitarias de cultivo primario de manera dependiente de la dosis sin estimular la liberación de las otras hormonas pituitarias. Inyectada intravenosamente en ratas anestesiadas, la grelina estimulaba la liberación pulsátil de GH (Kojima, M. et al., Nature, (1999), 402(6762):656-60), así otro aspecto de la presente invención tiene como característica un método para estimular la secreción de GH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más de un compuesto según las fórmulas (I) o (II), más preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12; Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde dicha cantidad eficaz es al menos una cantidad suficiente para producir un aumento detectable de la secreción de GH y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para conseguir un efecto beneficioso en un paciente.

Un método preferido del método inmediatamente precedente es en donde dicha estimulación de la secreción de GH está indicada para tratar un estado deficiente de GH, aumentando la masa muscular y/o la densidad ósea, superando la disfunción sexual, ganando peso corporal y/o manteniendo un peso corporal ideal, manteniendo y/o recuperando la función física y/o aumentando el apetito.

- 5 Un método preferido del método inmediatamente precedente es donde dicha ganancia de peso o mantenimiento del mismo o aumento de apetito está indicado en un paciente que tiene una enfermedad o trastorno o que está sometido a un tratamiento acompañado de pérdida de peso.

10 Un método preferido del método inmediatamente precedente es donde dicha enfermedad acompañada por pérdida de peso está asociada con el comienzo de la caquexia que incluye, pero no se limita a, anorexia, bulimia, cáncer, SIDA y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, de sus siglas en inglés). Otro aspecto del método inmediatamente precedente es en donde dicha pérdida de peso es debida al comienzo de síndrome de desgaste, particularmente en los débiles o en los ancianos. Un método adicional preferido del método precedente es facilitar la ganancia de peso después de una pérdida de peso no explicable en un paciente por otro lado saludable de edad avanzada o para prevenir, tratar o aliviar el comienzo de la enfermedad de Alzheimer. Aún en otro método preferido de dicho método inmediatamente precedente es donde dichos tratamientos acompañados de pérdida de peso incluyen quimioterapia, terapia de radiación, inmovilización temporal, inmovilización permanente y diálisis.

15 Otro método preferido del método inmediatamente precedente es donde dicha ganancia de peso o mantenimiento del mismo y/o aumento de apetito está indicado en un paciente por otro lado saludable de edad avanzada que no sufre una enfermedad o trastorno particular o que no está sometido a uno de los tratamientos anteriormente mencionados.

20 Los análogos de grelina descritos en la presente memoria pueden también antagonizar los efectos de la grelina in vitro e in vivo, así otro aspecto de la presente invención tiene como característica un método para suprimir la secreción de GH en un sujeto que lo necesite mediante administración de una cantidad eficaz de uno o más de un compuesto según las fórmulas (I) o (II), más preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12, Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16, o sales del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde dicha cantidad eficaz es al menos una cantidad suficiente para producir una disminución detectable de la secreción de GH y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para conseguir un efecto beneficioso en un paciente.

25 Un método preferido del método inmediatamente precedente es en donde dicha supresión de la secreción de GH está indicada para tratar la secreción excesiva GH, pérdida de peso, disminución del apetito, mantenimiento de un peso ideal, vencer la obesidad, controlar la diabetes y sus complicaciones tales como la retinopatía y/o tratar un trastorno cardiovascular.

30 El método inmediatamente precedente se prefiere cuando la ganancia excesiva de peso es un factor contribuyente de una enfermedad o afección que incluye, pero no se limita a, hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, cálculos biliares, osteoartritis y algunos cánceres, particularmente en donde dicha pérdida de peso reduce la probabilidad de tales enfermedades o comprende al menos parte de un tratamiento para tales enfermedades o afecciones.

35 Los agonistas o análogos de grelina según las fórmulas (I) o (II), más preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12, Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16, se pueden usar para conseguir un efecto beneficioso en un sujeto tal como uno o más de los siguientes: tratar un estado deficiente de GH, aumentar la masa muscular y/o la densidad ósea, superar la disfunción sexual, facilitar un aumento de peso, mantener un peso ideal, recuperar y/o restaurar la función física normal y/o aumentar el apetito. Facilitar una ganancia de peso, el mantenimiento del peso corporal y/o el aumento del apetito son particularmente útiles para tratar un paciente que padece caquexia o el síndrome de desgaste asociado con una enfermedad o trastorno o que está sometido a un régimen médico o terapéutico que está acompañado normalmente de una pérdida de peso. Ejemplos de enfermedades o trastornos acompañados de pérdida de peso debida a la caquexia incluyen anorexia, bulimia, cáncer y SIDA. La ganancia de peso corporal, el mantenimiento de un peso corporal ideal o el aumento del apetito son especialmente beneficiosos en pacientes que padecen el síndrome de desgaste, especialmente los débiles y los de edad avanzada. Ejemplos de tratamientos acompañados de pérdida de peso incluyen quimioterapia, terapia de radiación, inmovilización temporal o permanente y/o diálisis.

40 Los agonistas o análogos de grelina según las fórmulas (I) o (II), más preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12, Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16, han sido exitosos en tratar un sujeto que sufre íleo post-operativo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

45 Además, la grelina ha sido eficaz en tratar la inflamación en un sujeto mamífero. Así, en un aspecto de la invención, la invención proporciona un método para tratar la inflamación en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de uno o más de un compuesto según las fórmulas (I) o (II), más

preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12, Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16, o sales del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde dicha cantidad eficaz es al menos una cantidad suficiente para producir una disminución detectable de la inflamación y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para conseguir un efecto beneficioso en un paciente.

En un aspecto del método inmediatamente anterior, la inflamación está asociada con una infección vírica, bacteriana, parásita o fúngica. En un aspecto del método anterior, la inflamación está asociada con una infección vírica. Las infecciones víricas tratables con grelina, análogos de la grelina y/o agonistas de la grelina incluyen, pero no se limitan a, Herpes virus simple tipo-1, Herpes virus simple tipo-2, Citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus de Varicela-zoster, herpesvirus Humano 6, herpesvirus Humano 7, herpesvirus Humano 8, virus de la Viruela, virus de estomatitis Vesicular, virus de la Hepatitis A, virus de la Hepatitis B, virus de la Hepatitis C, virus de la Hepatitis D, virus de la Hepatitis E, Rinovirus, Coronavirus, virus de la gripe A, virus de la gripe B, virus del sarampión, Poliomavirus, Papilomavirus Humano, virus respiratorio sincitial, Adenovirus, virus Coxsackie, virus del Dengue, virus de las paperas, Poliovirus, virus de la rabia, virus del sarcoma de Rous, virus de la fiebre amarilla, virus del Ébola, virus de Marburgo, virus de la fiebre de Lassa, virus de la encefalitis equina del este, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de San Luis, virus de la fiebre del valle de Murray, virus del Nilo occidental, virus de la fiebre del valle del Rift, Rotavirus A, Rotavirus B, Rotavirus C, virus Sindbis, virus de inmunodeficiencia simia, virus de la leucemia humana de células T tipo 1, Hantavirus, virus de la rubeola, virus, virus de inmunodeficiencia simia, virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 y/o virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 2.

En otro aspecto del método anterior, la inflamación está asociada con una infección bacteriana. Las infecciones bacterianas que causan inflamación que son tratables con grelina, uno o más análogos de la grelina o un agonista de la grelina incluyen, pero no se limitan a, las cepas *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis*. BCG, subcepas BCG, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. africanum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium* subespecie paratuberculosis, *Nocardia asteroides*, otras especies de *Nocardia*, *Legionella pneumophila*, otras especies de *Legionella*, *Salmonella typhi*, otras especies de *Salmonella*, especie *Shigella*, *Yersinia pestis*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, otras especies de *Pasteurella*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria ivanovii*, *Brucella abortus*, otras especies de *Brucella*, *Cowdria ruminantium*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetti*, otras especies de *Rickettsia*, Ehrlichia, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, especie *Campylobacter*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Pseudomonas aeruginosa*, otras especies de *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, otras especies de *Hemophilus*, *Clostridium tetani*, otras especies de *Clostridium*, *Yersinia enterocolitica* y/u otras especies de *Yersinia*.

En otro aspecto del método anterior, la inflamación está asociada con una infección fúngica o parásita. Las infecciones parásitas tratables con grelina, uno o más análogos de grelina o un agonista de grelina incluyen, pero no se limitan a, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania*, *Schistosoma* y/o *Entamoeba histolytica*. Las infecciones fúngicas tratables con grelina, análogos de grelina o agonistas de grelina incluyen, pero no se limitan a, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Pneumocystis carinii*, *Penicillium marneffi* y/o *Alternaria alternata*.

En otro aspecto de la invención, la inflamación causada por la toxicidad hepática o el rechazo a un trasplante también es tratable mediante la administración de una cantidad eficaz de uno o más de un compuesto según las fórmulas (I) o (II), más preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12, Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16, o sales del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde dicha cantidad eficaz es al menos una cantidad suficiente para producir una disminución detectable de la inflamación y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para conseguir un efecto beneficioso en un paciente. La toxicidad hepática puede estar asociada con la terapia del cáncer. En algunos casos, la terapia del cáncer, tal como la quimioterapia, puede ocasionar toxicidad hepática. La toxicidad hepática ocasionada tanto por la quimioterapia como por la apoptosis puede tratarse mediante administración de grelina, agonistas de grelina y/o antagonistas de grelina.

En aún un aspecto adicional de la invención, la inflamación asociada con cánceres también es tratable mediante la administración de una cantidad eficaz de uno o más de un compuesto según las fórmulas (I) o (II), más preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12, Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16, o sales del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde dicha cantidad eficaz es al menos una cantidad suficiente para producir una disminución detectable de la inflamación y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para conseguir un efecto beneficioso en un paciente. Tales cánceres incluyen, pero no se limitan a, linfoma, leucemia, micosis fungoide, carcinoma, adenocarcinoma, sarcoma, glioma, blastoma, neuroblastoma, plasmacitoma, histiocitoma, melanoma, adenoma, tumor hipóxico, mieloma, linfoma relacionado con el SIDA o sarcoma relacionado con el SIDA, cáncer metastásico, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer del sistema nervioso, glioblastoma, cáncer de ovarios, cáncer de piel, cáncer de hígado, carcinomas de células escamosas de la boca, garganta, laringe y pulmón, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de mama, cáncer epitelial, cáncer renal, cáncer genitourinario, cáncer pulmonar,

carcinoma esofágico, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer hematopoyético, cáncer de testículos, cáncer colorrectal, cáncer de próstata y/o cáncer pancreático.

En aún un aspecto adicional de la invención, las enfermedades inflamatorias asociadas también son tratable mediante la administración de una cantidad eficaz de uno o más de un compuesto según las fórmulas (I) o (II), más preferiblemente un compuesto según uno o más del Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8, Grupo 9, Grupo 10, Grupo 11, Grupo 12, Grupo 13, Grupo 14, Grupo 15 y/o Grupo 16, o sales del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde dicha cantidad eficaz es al menos una cantidad suficiente para producir una disminución detectable de la inflamación y, preferiblemente, es una cantidad suficiente para conseguir un efecto beneficioso en un paciente. Las enfermedades inflamatorias tratables con grelina, uno o más agonistas de la grelina y/o antagonistas de la grelina incluyen, pero no se limitan a asma, artritis reactiva, hepatitis, espondiartritis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Alzheimer y dermatitis atópica o enfermedades inflamatorias asociadas con una enfermedad autoinmune tal como lupus eritematoso, artritis reumatoide, vasculitis sistémica, diabetes mellitus dependiente de la insulina, esclerosis múltiple, distrofia muscular, encefalomiелitis alérgica experimental, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Addison, alopecia areata, enfermedad celíaca, enfermedad tiroidea y/o esclerodermia. La inflamación como resultado de una quemadura también se puede beneficiar del tratamiento con grelina, uno o más agonistas de la grelina y/o uno o más antagonistas de la grelina. La inflamación del pulmón también se puede tratar con grelina, uno o más agonistas de la grelina y/o uno o más antagonistas de la grelina. La inflamación también puede provocar que un sujeto pierda el apetito, particularmente cuando la inflamación es de bajo grado y/o en un sujeto de edad avanzada.

Los antagonistas de grelina pueden también usarse para lograr un efecto beneficioso en un paciente. Por ejemplo, se puede usar un antagonista de la grelina para facilitar la pérdida de peso y/o una disminución del apetito, el mantenimiento de un peso corporal ideal, revertir la obesidad, tratar la diabetes y complicaciones de la misma tales como la retinopatía y/o mejorar los trastornos cardiovasculares. El peso excesivo es un factor que contribuye a diferentes enfermedades que incluyen pero no se limitan a, hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, formación de cálculos biliares, osteoartritis y síndrome de Prader-Willi y/o algunas formas de cánceres. Se ha probado que la pérdida de peso reduce la probabilidad de tales enfermedades cuando parte del tratamiento prescrito para tales enfermedades.

Otras características y ventajas de la presente invención son obvias a partir de las descripciones adicionales provistas en esta memoria, incluyendo distintos ejemplos. Los ejemplos provistos ilustran los distintos componentes y metodologías útiles para practicar la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. En base a la presente descripción, el experto en la técnica puede identificar y emplear otros componentes y metodologías útiles para practicar la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

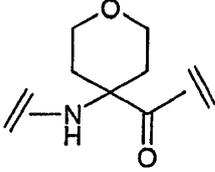
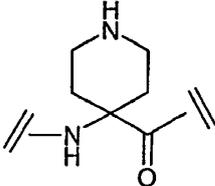
La presente invención se caracteriza por análogos de la grelina activos en el receptor de GHS. La grelina humana es un péptido modificado de 28 aminoácidos en donde un grupo hidroxilo de la serina está esterificado por un ácido n-octanoico. (Kojima, M. et al., Nature, (1999), 402(6762):656-60 and Kojima, M. (Abstract), Third International Symposium on Growth Hormone Secretagogues, Keystone, Colorado, EE.UU. 2000, February 17-19).

Como se ha detallado anteriormente, los análogos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una amplia variedad de alimentos en un sujeto. Un "sujeto", como se usa en la presente memoria y a través de esta solicitud, se refiere a un animal mamífero o no mamífero que incluyen por ejemplo y sin constituir una 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. El término "sujeto" incluye, por ejemplo, un animal mamífero o no mamífero al que se le dosifica un análogo de la grelina como una parte de un experimento, siendo tratado el animal mamífero o no mamífero para ayudar a aliviar una enfermedad o trastorno, y siendo tratado profilácticamente el animal mamífero o no mamífero para retardar o prevenir el comienzo de una enfermedad o trastorno.

Una "cantidad terapéuticamente aceptable" de un compuesto o composición de la invención, independientemente de la formulación o ruta de administración, es esa cantidad que obtiene una respuesta biológica deseada en un sujeto. El efecto biológico de la cantidad terapéutica puede ocurrir y ser medido en muchos niveles en un organismo. Por ejemplo, el efecto biológico de la cantidad terapéutica puede ocurrir y ser medido a nivel celular midiendo la respuesta a un receptor que se une a la grelina y/o a un análogo de la grelina, el efecto biológico de la cantidad terapéutica puede ocurrir y ser medido al nivel del sistema, tal como efectuando un aumento/disminución de los niveles de hormona de crecimiento circulante. El efecto biológico de la cantidad terapéutica puede ocurrir y ser medido a nivel del organismo, tal como el alivio de un(unos) síntoma(s) o progresión de una enfermedad o afección en un sujeto. Una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o composición de la invención, independientemente de la formulación o ruta de administración, puede dar como resultado una o más respuestas biológicas en un sujeto. En el caso de que el compuesto o composición de la invención esté sometido a ensayo en un sistema in vitro, una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto o composición se puede ver como esa cantidad que proporciona una respuesta medible en el sistema in vitro de elección.

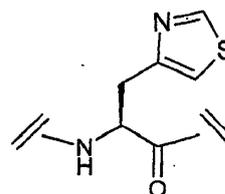
A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende habitualmente el experto en la técnica a la que pertenece la invención.

Determinados aminoácidos presentes en los compuestos de la invención se pueden representar en la presente memoria como sigue:

Nomenclatura y abreviaturas		
Símbolo	Significado	
Abu	ácido α -aminobutírico	
Acc	ácido 1-amino-1-ciclo(C ₃ -C ₉)alquilcarboxílico	
A3c	ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico	
A4c	ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico	
A5c	ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico	
A6c	ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico	
Act	indica la estructura	
Aib	ácido α -aminoisobutírico	
Aic	ácido 2-aminoindan-2-carboxílico	
Ala o A	alanina	
β -Ala	beta-alanina	
Apc	indica la estructura:	
Arg o R	arginina	
hArg	homoarginina	
Asn o N	asparragina	
Asp o D	ácido aspártico	
Ava	ácido 5-amino-n-valérico	
Cha	β -ciclohexilalanina	
Cys o C	cisteína	

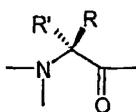
Nomenclatura y abreviaturas	
Símbolo	Significado
hCys	L-homocisteína
Dab	ácido 2,4-diaminobutírico
Dap	ácido 2,3-diaminopropiónico
Dhp	3,4-deshidroprolina
Dmt	ácido 5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico
2-Fua	β -(2-furil)-alanina
Gln o Q	glutamina
Glu o E	ácido glutámico
Gly o G	glicina
His o H	histidina
3-Hyp	trans-3-hidroxi-L-prolina, a saber, ácido (2S,3S)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico
4-Hyp	4-hidroxiprolina, a saber, ácido (2S,4R)4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico
Ile o I	isoleucina
Inc	ácido indolina-2-carboxílico
Inp	ácido isonipecótico
Ktp	4-cetoprolina
Leu o L	leucina
hLeu	homoleucina
Lys o K	lisina
Met o M	metionina
1-Nal	β -(1-naftil)-L-alanina
2-Nal	β -(2-naftil)-L-alanina
Nle	norleucina
Nva	norvalina
Oic	ácido octahidroindol-2-carboxílico
Om	ornitina

Nomenclatura y abreviaturas	
Símbolo	Significado
2-Pal	β -(2-piridinil)alanina
3-Pal	β -(3-piridinil)alanina
4-Pal	β -(4-piridinil)alanina
Phe o F	fenilalanina
hPhe	homofenilalanina
Pip	ácido piperídico
Pro o P	prolina
Ser o S	serina
Taz	β -(4-tiazolil)alanina, es decir,
2-Thi	β -(2-tienil)alanina
3-Thi	β -(3-tienil)alanina
Thp	4-amino-4-carboxitetrahidropirano
Thr o T	treonina
Thz	ácido tiazolidina-4-carboxílico
Tic	ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico
Tle	<i>tert</i> -leucina
Trp o W	triptófano
Tyr o Y	tirosina
Val o V	valina



Si el aminoácido tiene formas isoméricas, es la forma de L del aminoácido la que se representa, a menos que se indique explícitamente otra cosa.

5 La nomenclatura utilizada para definir los péptidos es aquella típicamente utilizada en la técnica en donde el grupo amino en el término N aparece a la izquierda y el grupo carboxilo en el término C aparece a la derecha, es decir, equivale a la estructura de $-\text{NH}-\text{C}(\text{R})(\text{R}')-\text{CO}-$, en donde R y R' son cada uno, independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (p. ej., R = CH_3 y R' = H para Ala), o R y R' pueden unirse para formar un sistema de anillo. Para el aminoácido del extremo amino, la abreviatura representa la estructura de:



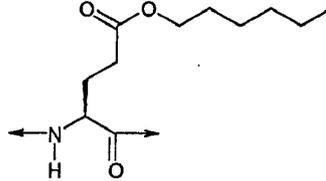
- Un péptido de esta invención también se indica en la presente memoria mediante otro formato, p. ej., (Aib²)hGrelina(1-28)-NH₂, con el o los aminoácidos sustituidos de la secuencia natural colocados entre la primera pareja de paréntesis (p. ej., Aib² para Ser² en la hGrelina). Los números entre el segundo conjunto de paréntesis se refiere al número de aminoácidos presentes en el péptido (p. ej., hGrelina(1-18) se refiere a los aminoácidos 1 a 18 de la secuencia peptídica de la grelina humana). La designación «NH₂» en, p. ej., (Aib²)hGrelina(1-28)-NH₂, indica que el extremo carboxilo del péptido está amidado. (Aib²)hGrelina(1-28), o, alternativamente, (Aib²)hGrelina(1-28)-OH indica que el extremo carboxilo es el ácido libre. Se inserta una letra minúscula "Grelina" para indicar su fuente u origen, es decir, "h" indica que la grelina es un homólogo de la forma de la grelina encintrada en homo sapiens.
- 5 A menos que se indique otra cosa, los aminoácidos con un centro quiral se proporcionan en el enantiómero L. La referencia a un «derivado del mismo» se refiere a un aminoácido modificado tal como el correspondiente D-aminoácido, un N-alquil-aminoácido, un β-aminoácido o un aminoácido marcado.
- Como se usa en la presente memoria, Acc abarca un aminoácido seleccionado del grupo de ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico (A3c); ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico (A4c); ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c); ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c); ácido 1-amino-1-cicloheptanocarboxílico (A7c); ácido 1-amino-1-ciclooctanocarboxílico (A8c); y ácido 1-amino-1-ciclononanocarboxílico (A9c).
- 15 «Acilo» se refiere a R"-C(O)-, en donde R" es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, arilo, alquilarilo o alquilarilo sustituido.
- 20 «Alquilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado que contiene uno o más átomos de carbono en los que múltiples átomos de carbono, si están presentes, se unen mediante enlaces sencillos. El grupo hidrocarburo de alquilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.
- "Alquilo sustituido" se refiere a un alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbonado están reemplazados con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro; bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, alquilo-C₁₋₂₀ sustituido con 1 a 6 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y -(CF₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes realizaciones están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. La presencia de -(CH₂)₀₋₂₀-COOH da lugar a la producción de un ácido alquílico. Ejemplos de ácidos alquílicos que contienen o consisten en -(CH₂)₀₋₂₀-COOH incluyen, pero no se limitan a, ácido 2-norbornano acético, ácido terc-butírico y ácido 3-ciclopentil propiónico.
- 25 «Heteroalquilo» se refiere a un alquilo en el que uno o varios átomos de carbono del grupo hidrocarburo están reemplazados por uno o varios de los siguientes grupos: amino, amido, -O-, -S- o carbonilo. En diferentes realizaciones están presentes 1 o 2 heteroátomos.
- «Heteroalquilo sustituido» se refiere a un heteroalquilo en donde uno o varios átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo está reemplazado por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (a saber, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₄, -NHCH₃, -NO₂, -alquilo-C₁₋₂₀ sustituido con 1 a 6 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes realizaciones están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.
- 35 «Alquenoilo» se refiere a un grupo hidrocarburo compuesto por dos o más carbonos en los que están presentes uno o varios dobles enlaces carbono-carbono. El grupo hidrocarburo alquenoílico puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.
- 40 «Alquenoilo sustituido» se refiere a un alquenoilo en donde uno o varios hidrógenos están reemplazados por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (a saber, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -alquilo C₁₋₂₀ sustituido con 1 a 6 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes realizaciones están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.
- «Arilo» se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con por lo menos un anillo que tiene un sistema de electrones π conjugados que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados. Arilo incluye, aunque sin limitarse a ello, grupos arilo carboxílico, arilo heterocíclico y biarilo. Preferiblemente, el arilo es un anillo de cinco o seis miembros. Los átomos preferidos para un arilo heterocíclico son uno o más de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Ejemplos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol, quinolina, 2-imidazol y 9-antraceno. Los sustituyentes de arilo se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₂₀, -alcoxi C₁₋₂₀, halógeno (a saber, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NO₂, -alquilo C₁₋₂₀ sustituido con 1 a 5 halógenos, -CF₃, -OCF₃ y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes realizaciones, el arilo contiene 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.
- 50 La terminología «halo» abarca flúor, cloro, bromo y yodo.

La terminología «resto de hidrocarburo (C₁-C₁₂)» abarca alquilo, alqueno y alquino y, en el caso del alqueno y del alquino, son C₂-C₁₂.

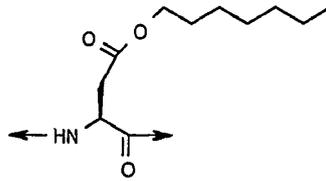
«Alquilarilo» se refiere a un «alquilo» unido a un «arilo».

Lo que se quiere significar mediante Glu(O-hexilo) es

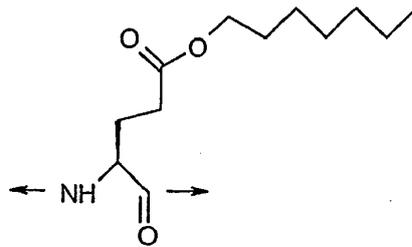
5



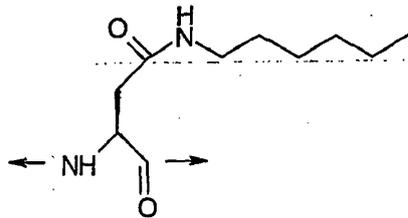
Lo que se quiere significar mediante Asp(1-heptanol) es



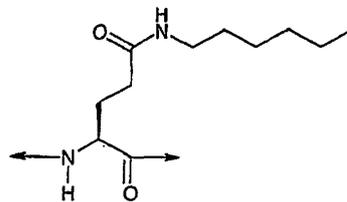
Lo que se quiere significar mediante Glu(1-heptanol) es



10 Lo que se quiere significar mediante Asp(NH-hexilo) es

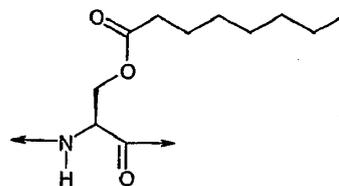


Lo que se quiere significar mediante Glu(NH-hexilo) es

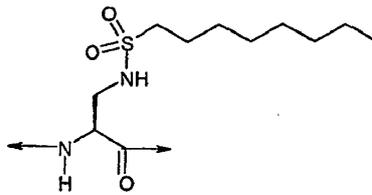


Lo que se quiere significar mediante Ser(n-octanoílo) o Ser(C(O)-heptilo) es

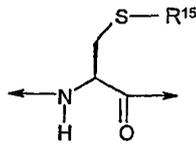
15



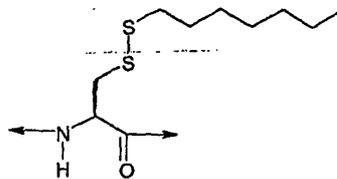
Lo que se quiere significar mediante Dap(1-octanosulfonilo) es



Lo que se quiere significar mediante Cys(R¹⁵) es:

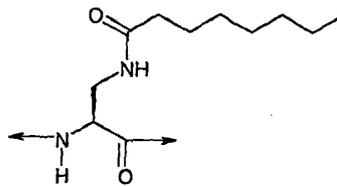


Lo que se quiere significar mediante Cys(S-heptilo) es

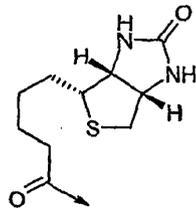


5

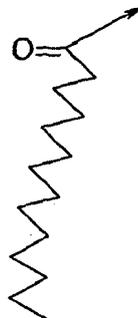
Lo que se quiere significar mediante Dap(octanoílo) es



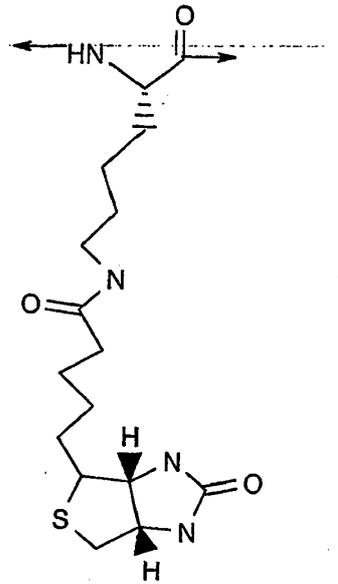
Lo que se quiere significar mediante biotínilo es



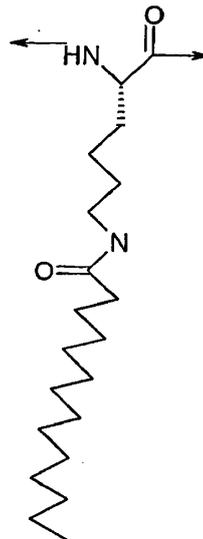
10 Lo que se quiere significar mediante miristilo es



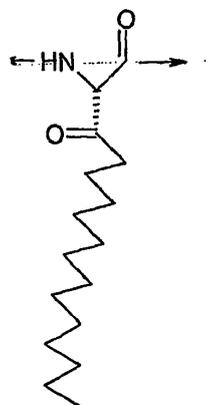
Lo que se quiere significar mediante Lys(biotínilo) es



Lo que se quiere significar mediante Lys(miristilo) es



Lo que se quiere significar mediante Gly(miristilo) es



5

La presente invención incluye diastereómeros como también sus formas enantioméricamente puras racémicas y resueltas. Los análogos de grelina pueden contener D-aminoácidos, L-aminoácidos o sus combinaciones. Preferiblemente, los aminoácidos presentes en un análogo de grelina son los L-enantiómeros.

Los derivados preferidos de análogos de la invención comprenden D-aminoácidos, N-alkil-aminoácidos, β -aminoácidos y/o uno o varios aminoácidos marcados (entre ellos una versión marcada de un D-aminoácido, N-alkil-aminoácidos o un β -aminoácido). Un derivado marcado indica la alteración de un aminoácido o un derivado de aminoácido con un marcador detectable. Ejemplos de marcadores detectables incluyen marcadores luminiscentes, enzimáticos o radiactivos. Tanto el tipo de marcación como la posición del marcador pueden alterar la actividad del análogo. Los marcadores se deben seleccionar y posicionar de modo que no alteren sustancialmente la actividad del análogo de la grelina en el receptor de GHS. El efecto de un marcador y posición concretos sobre la actividad de la grelina se puede determinar mediante ensayos que miden la actividad de la grelina y/o su unión.

5 Un grupo protector unido covalentemente al grupo carboxi del extremo carboxilo reduce la reactividad del extremo carboxi en condiciones in vivo. El grupo protector del extremo carboxi está preferiblemente unido al grupo α -carbonilo del último aminoácido. Grupos protectores del extremo carboxi preferidos incluyen amida, metilamida y etilamida.

10 Un grupo protector unido covalentemente al grupo carboxi del extremo carboxilo reduce la reactividad del extremo carboxi en condiciones in vivo. El grupo protector del extremo carboxi está preferiblemente unido al grupo α -carbonilo del último aminoácido. Grupos protectores del extremo carboxi preferidos incluyen amida, metilamida y etilamida.

A continuación se definen algunas otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria :

Nomenclatura y abreviaturas	
Símbolo	Significado
Boc:	terc-butiloxycarbonilo
BSA:	albúmina de suero bovino
Bzl:	bencilo
DCM:	diclorometano
DIC:	N, N-diisopropilcarbodiimida
DIEA:	diisopropiletil amina
Dmab:	4-{N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil)-amino} bencilo
DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
DMF:	dimetilformamida
DNP:	2,4-dinitrofenilo
EDTA	ácido etilendiaminotetracético
Fmoc:	fluorenilmetiloxycarbonilo
HBTU:	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
cHex	ciclohexilo
HOAT:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt:	1-hidroxi-benzotriazol
HPLC :	cromatografía de líquidos de alta resolución
MBHA	4-metilbenzhdilamina
Mmt:	4-metoxitritilo

Nomenclatura y abreviaturas	
Símbolo	Significado
NMP:	N-metilpirrolidona
Pbf:	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo
PhiPr	éster de γ -2-fenilisopropilo
PyAOP:	7-azabenzotriazol-1-iloxtiris(pirrolidino)fosfonio-hexafluorofosfato
tBu:	terc-butilo
TIS:	trisisopropilsilano
TOS:	tosilo
trt	tritilo
TFA:	ácido trifluoroacético
TFFH:	hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformidinio
Z:	benciloxicarbonilo

Métodos sintéticos

Los compuestos de la invención pueden producirse usando las técnicas descritas en los ejemplos de la presente invención como también técnicas conocidos en la industria. Por ejemplo, una región del polipéptido de un análogo de la grelina puede sintetizarse y modificarse química o bioquímicamente. Los ejemplos de técnicas para la síntesis bioquímica implican la introducción de un ácido nucleico en una célula y la expresión de ácidos nucleicos se da a conocer en Ausubel, «Current Protocols in Molecular Biology», John Wiley, 1987-1998, y en Sambrook et al., en «Molecular Cloning, A Laboratory Manual», 2.^a edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. Las técnicas para síntesis química de polipéptidos también se conocen bien en la técnica (Vincent en «Peptide and Protein Drug Delivery», Nueva York, N. Y., Dekker, 1990.) Por ejemplo, los péptidos de la invención pueden prepararse por síntesis de péptidos estándar en fase sólida (Stewart, J. M., et al., *Solid Phase Synthesis* (Pierce Chemical Co., 2^a ed. 1984)).

Los sustituyentes R^2 y R^3 de la fórmula genérica anterior pueden conectarse a la amina libre del aminoácido N-terminal por métodos estándar conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos alquilo, p. ej., alquilo (C_1 - C_{30}), pueden conectarse usando alquilación reductora. Los grupos hidroxialquilo, p. ej., hidroxialquilo (C_1 - C_{30}) pueden también conectarse usando alquilación reductora en la que el grupo hidroxilo libre está protegido con un éster t-butílico. Los grupos acilo, p. ej., COE^1 , pueden unirse acoplado el ácido libre, p. ej., 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 aproximadamente 1 hora. Si el ácido libre contiene un grupo hidroxilo libre, p. ej., ácido p-hidroxifenilborónico, entonces el acoplamiento debe realizarse con 3 equivalentes molares adicionales de HOBT.

Cuando R^1 es $NH-X^2-CH_2-CONH_2$, (es decir, $Z^0=CONH_2$), la síntesis del péptido comienza con Fmoc-HN- X^2-CH_2-COOH acoplado a una resina Rink Amida-MBHA (Amida-4-metilbencilhidril amina obtenida de Novabiochem®, San-Diego, CA). Si R^1 es $NH-X^2-CH_2-COOH$ (es decir, Z^0-COOH) la síntesis del péptido comienza con Fmoc-HN- X^2-CH_2-COOH que está acoplado a la resina Wang.

En la síntesis de un análogo de la grelina de esta invención que contiene A5c, A6c y/o Aib, el tiempo de acoplamiento es de 2 horas para estos restos y el resto inmediatamente a continuación.

A continuación se proveen Ejemplos para ilustrar en más detalle las distintas características de la presente invención. Los ejemplos también ilustran la metodología útil para practicar la invención. Estos ejemplos no limitan la invención reivindicada.

Ejemplo 158: (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

El péptido del título se sintetizó en un sintetizador de péptidos Applied Biosystems® modelo 433A (obtenido de Applied Biosystems®, Foster City, CA, EE.UU.) usando la química del Fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc). Se empleó una resina Rink Amida-4-metilbencilhidrilamina (MBHA) (obtenida de Novabiochem® San Diego, CA) con sustitución de 0,64 mmol/g. Los aminoácidos Fmoc (obtenidos de AnaSpec®, San Jose, CA, EE.UU.) usados fueron Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH y Fmoc-Val=OH. Además, se usó Fmoc-Glu(O-2-PhiPr)-OH (obtenido de Novabiochem®, San Diego, CA) para los aminoácidos en posiciones 3^a y 17^a. La síntesis se llevó a cabo a una escala de 0,1 mmol. Los grupos Fmoc se eliminaron tratando la resina con una disolución de piperidina al 20% en N-metilpirrolidona (NMP) durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. En cada etapa de acoplamiento, el aminoácido Fmoc (3 eq, 0,3 mmol) primero se pre-activó en 2 mL de una disolución de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,2,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato/1-hidroxi-benzotriazol 0,45M (HBTU/HOBT) en NMP. Una disolución que contiene el éster del aminoácido activado junto con 1 mL de diisopropiltilamina (DIEA) y 1 mL de NMP se introdujo a la resina. El sintetizador de péptidos ABI 433A® se programó para realizar el siguiente ciclo de reacción:

(1) lavado con NMP;

(2) separación del grupo protector Fmoc con piperidina al 20% en NMP durante 30 minutos;

(3) lavado con NMP; y

(4) acoplamiento con aminoácido Fmoc pre-activado durante aproximadamente 1 ó 3 horas. La resina de acopló sucesivamente según la secuencia del péptido del título. Después de ensamblado de la cadena peptídica, la resina se lavó completamente con N,N-dimetilformamida (DMF) y diclorometano (DCM).

En el extremo del conjunto de la cadena peptídica en el sintetizador de péptidos ABI 433A® (sin el resto Fmoc-Aib en A¹), el péptido-resina se transfirió a una vasija de reacción en un agitador y el Fmoc se eliminó usando piperidina al 25% en DMF durante 30 minutos. La resina se lavó después con DMF. El Fmoc-Aib-OH (0,4 mmol) se acopló usando TFFH (Hexafluorofosfato de Tetrametilfluoroformamidinio) (obtenido de Perceptive Biosystems®, Warrington, U.K.) (0,4mmol), HOAt (0,4mmol), DMAP (Dimetilaminopiridina) (0,1g) y DIEA (1,2 mmol) una vez durante 4 horas y una vez durante toda la noche.

El grupo Fmoc se eliminó como antes y el péptido se capó usando AC₂O (anhídrido acético) (5 mmol) y DIEA (5 mmol) en DMF durante aproximadamente 30 minutos. Los grupos PhiPr (éster γ -2-fenilisopropílico) se eliminaron a partir de restos glutamina en A³ y A¹⁷ lavando con una disolución de TFA al 3% en DCM dos veces durante un periodo de 10 minutos para cada lavado. El Boc que se retiró parcialmente de la cadena lateral de lisina se reemplazó usando Boc₂O (0,8 mmol) y DIEA (0,8 mmol) en DCM toda la noche. La resina se trató con PyAOP (7-Azabenzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio-hexafluorofosfato) (obtenido de Applied Biosystems®, Foster City, CA, EE.UU.) (0,6 mmol), HOAt (0,6 mmol), DMAP (0,1g) y DIEA (1,8 mmol) durante 10 minutos. A continuación se añadió hexil-NH₂(hexilamina) (obtenido de Sigma-Aldrich Chemicals® St. Louis, MO, EE.UU.) (2,0 mmol) a la disolución de resina que a continuación se agitó y se dejó reposar toda la noche.

Para escindir el péptido del título de la resina, el péptido-resina se trató con una mezcla de TFA, H₂O y triisopropilsilano (TIS) (9,5 mL / 0,85 mL / 0,8 mL, respectivamente) durante aproximadamente 4 horas. La resina escindida se separó por filtración y el filtrado restante se vertió en 200 mL de éter. Se formó un precipitado que se recogió entonces por centrifugado. El producto bruto se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua que se purificó en un sistema HPLC preparativo de fase inversa con una columna (4 x 43 cm) de C₁₈ DYNAMAX-100 A0® (obtenida de Varian®, Walnut Creek, CA, EE.UU.). La columna se eluyó durante aproximadamente 1 hora usando un gradiente lineal de 85% A:15% B a 60% A:40 % B, en el que A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Las fracciones se analizaron mediante HPLC y aquellas fracciones encontradas que contenían el producto puro se reunieron y se liofilizaron hasta sequedad. Se recuperaron aproximadamente 27,1 mg (6,3%) de un sólido blanco que se ensayó usando HPLC y se encontró que era aproximadamente 97,5% puro. El análisis por espectrometría de masas de ionización por electro-pulverización (ESI-MS) determinó que el peso molecular era de 3477,4 que estaba de acuerdo con el peso molecular calculado de 3477,19.

Ejemplo 70: (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂

El péptido del título se sintetizó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 158, es decir, (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂) con la excepción siguiente: después de acoplar el último Fmoc-Aib-OH en la 1^a posición en un agitador, los grupos protectores PhiPr se separaron de los restos glutamina en A³ y A¹⁷ lavando con TFA al 3% en DCM dos veces a intervalos que duraban aproximadamente 10 minutos. El Boc que se retiró parcialmente de la cadena lateral de lisina se reemplazó usando una disolución de Boc₂O (0,8 mmol) y DIEA (0,8 mmol) en DCM. Después de ser agitado y permanecer toda la noche, la resina se trató con una disolución de PyAOP (7-Azabenzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio-hexafluorofosfato) (obtenido de Applied Biosystems®, Foster City, CA, EE.UU.) (0,6 mmol), HOAt (0,6 mmol), DMAP (0,1g) y DIEA (1,8 mmol) durante 10 minutos después de los cuales se añadió hexil-NH₂(hexilamina) (obtenido de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (2,0 mmol) a la

disolución que después se agitó y se dejó que permaneciese toda la noche. El grupo protector Fmoc se retiró a continuación usando piperidina al 25% en DMF. El péptido se separó por escisión de la resina y se purificó en un sistema HPLC, como se detalla en la discusión de la síntesis del Ejemplo 158 más arriba.

- 5 Usando un ensayo HPLC, se encontró que la pureza del producto resultante era de aproximadamente 96,5%. El análisis por espectrometría de masas de ionización por electro-pulverización (ESI-MS) determinó que el peso molecular era de 3435,00 que estaba de acuerdo con el peso molecular calculado de 3435,16.

Los péptidos siguientes de la invención pueden ser preparados por una persona experta en la materia usando procedimientos sintéticos análogos a los descritos de forma general anteriormente en la presente memoria:

- Ejemplo 1: (Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 10 Ejemplo 2: (Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 3: (Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 4: (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 5: (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 6: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 Ejemplo 7: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 8: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 9: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 10: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 11: (Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 Ejemplo 12: (Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 13: (Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 14: (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 15: (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 16: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 Ejemplo 17: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 18: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 19: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 20: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 21: (Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 Ejemplo 22: (Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 23: (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 24: (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 25: (Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 26: (Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 Ejemplo 27: (Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 28: (Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 29: (Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 30: (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 31: (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

- Ejemplo 32: (Glu(NH-hexil)³, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 33: (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 34: (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 35: (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 5 Ejemplo 36: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 37: (Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 38: (Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 39: (Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 40: (Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 10 Ejemplo 41: (Aib², Tic⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 42: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 43: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 44: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 45: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 Ejemplo 46: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Tic⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 47: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 48: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 49: (Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 50: (Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 Ejemplo 51: (Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 52: (Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 53: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 54: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 55: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 Ejemplo 56: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 57: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 58: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 59: (Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 60: (Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 Ejemplo 61: (3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 62: (4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 63: (2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 64: (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 65: (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 Ejemplo 66: (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 67: (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 68: (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;

- Ejemplo 69: (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 71: (A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 72: (A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 73: (Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 5 Ejemplo 74: (Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 75: (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 76: (Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 77: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 78: (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 10 Ejemplo 79: (Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 80: (Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 81: (Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 82: (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 83: (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 Ejemplo 84: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 85: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 86: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 87: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 88: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 Ejemplo 89: (Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 90: (Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 91: (Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 92: (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 93: (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 Ejemplo 94: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 95: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 96: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 97: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 98: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 Ejemplo 99: (Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 100: (Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 101: (Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 102: (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 103: (Aib², Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 Ejemplo 104: (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 105: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)₂^o)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 106: (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;

- Ejemplo 107: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 108: (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 109: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 110: (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 5 Ejemplo 111: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 112: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 113: (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 114: (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 115: (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 10 Ejemplo 116: (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 117: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 118: (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 119: (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 120: -(Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 Ejemplo 121: (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 122: (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 123: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 124: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 125: (Ac-Gly¹, Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 Ejemplo 126: (Ac-Gly¹, Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 127: (Ac-Gly¹, Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 128: (Ac-Gly¹, Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 129: (Ac-Gly¹, Aib², TiC⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 130: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 Ejemplo 131: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 132: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 133: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 134: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, TiC⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 135: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 Ejemplo 136: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 137: (Ac-Gly¹, Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 138: (Ac-Gly¹, Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 139: (Ac-Gly¹, Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 140: (Ac-Gly¹, Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 Ejemplo 141: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 142: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 143: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;

- Ejemplo 144: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 145: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 146: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 147: (Ac-Gly¹, Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)DhGrelina(1-28)-NH₂;
- 5 Ejemplo 148: (Ac-Gly¹, Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 149: (Ac-Gly¹; 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 150: (Ac-Gly¹, 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 151: (Ac-Gly¹, 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 152: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}; Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 10 Ejemplo 153: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 154: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 155: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 156: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 157: (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 Ejemplo 159: (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 160: (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 161: (Ac-Gly¹, Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 162: (Ac-Gly¹, Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 163: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 Ejemplo 164: (Ac-Gly¹, Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 165: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 166: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 167: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 168: (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 Ejemplo 169: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 170: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 171: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 172: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 173: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 Ejemplo 174: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 175: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 176: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 177: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 178: (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 Ejemplo 179: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 180: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 181: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

- Ejemplo 182: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 183: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 184: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 185: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 5 Ejemplo 186: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 187: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 188: (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 189: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 190: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 10 Ejemplo 191: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 192: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 193: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(2-28)-NH₂;
- Ejemplo 194: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 195: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 Ejemplo 196: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 197: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 198: (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 199: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 200: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 Ejemplo 201: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 202: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 203: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 204: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 205: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 Ejemplo 206: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 207: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 208: (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 209: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 210: (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 Ejemplo 211: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 212: (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 213: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 214: (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 215: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 Ejemplo 216: (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 217: (Aib², Lys(miristil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- Ejemplo 218: (Gly(miristil)¹, Aib², lys(miristil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂; y

Ejemplo 219: (Aib²⁸, Ser³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

Se analizó por espectrometría de masas de ionización por electro-pulverización (ESI-MS) una selección de las realizaciones preferidas para determinar el peso molecular. La Tabla 1 presentada a continuación refleja los datos recopilados durante este ensayo. La pureza de cada uno de los compuestos seleccionados, ensayados usando HPLC, también se proporciona en las Tablas 1A, 1B and 1C.

5

TABLA 1A - Peso Molecular y Pureza de los Compuestos Seleccionados

Ejemplos #	COMPUESTO	Peso molecular (Calculado)	Peso molecular (MS-ES)	Pureza (%)
#48	(Aib ^{2,8} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	3406,12	3405,70	99,9%
#136	(Ac-Gly ¹ , Aib ^{2,8} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	3448,16	3447,98	98,0%
#124	(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	3492,17	3492,00	99,0%
#166	(Ac-Gly ¹ , Aib ^{2,10} , Glu(NH-hexil) ³ , Lys(biotinil) ¹⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	3591,32	3591,50	98,4%
#70	(Aib ^{1,2,10} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	3435,16	3435,00	96,5%
#158	(Ac-Aib ¹ , Aib ^{2,10} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(2-28)-NH ₂	3477,19	3477,40	97,5%
#146	(Ac-Gly ¹ , Aib ^{2,10} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	3449,14	3449,20	99,0%
#78	(Lys(biotinil) ¹⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	3595,27	3594,90	97,7%

TABLA 1B - Peso Molecular y Pureza de los Compuestos Seleccionados

Ejemplo #	COMPUESTO	Peso molecular (Calculado)	Peso molecular (MS-ES)	Pureza (%)
#217	(Aib ² , Lys(miristil) ¹⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	3577,35	3577,2	99,2%
#218	(Gly(miristil) ¹ , Aib ² , Lys(marital) ¹⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	3787,71	3788,2	98,6%

10 TABLA 1C - Peso Molecular y Pureza de los Compuestos Seleccionados

Ejemplo #	COMPUESTO	Peso molecular (Calculado)	Peso molecular (MS-ES)	Pureza (%)
#58	(Aib ^{2,10} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	3407,10	3407,20	100%

Determinación de la Actividad Biológica

Ensayo de Determinación de la Unión al Receptor GHS

15 La actividad de los compuestos de la invención en el receptor de GHS pueden determinarse, y se determinaron, usando técnicas tales como aquellas descritas en los siguientes ejemplos. En diferentes realizaciones, un análogo de la grelina tiene al menos 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 98% o más, actividad funcional con relación a la grelina determinada usando uno o más de los

ensayos de actividad funcional descritos a continuación; y/o tiene un IC₅₀ mayor que aproximadamente 1.000 nM, mayor que aproximadamente 100 nM, o mayor que aproximadamente 50 nM, usando el ensayo de unión al receptor descrito a continuación. Con respecto al IC₅₀, "mayor que" se refiere a potencia y por lo tanto indica una cantidad menor que la necesaria para lograr la inhibición de la unión.

- 5 Los ensayos que miden la capacidad de un compuesto de unirse al receptor de GHS emplean un receptor de GHS, un fragmento del receptor que comprende un sitio de unión a grelina, un polipéptido que comprende dicho fragmento o un derivado del polipéptido. Preferiblemente, el ensayo usa el receptor de GHS o su fragmento.

10 Un polipéptido que comprende un fragmento del receptor de GHS que se une a grelina puede también contener una o más regiones de polipéptidos que no se hallan en un receptor de GHS. Un derivado de dicho polipéptido comprende un fragmento del receptor de GHS que se une a un análogo de grelina con uno o más componentes no peptídicos.

15 La secuencia de aminoácidos del receptor de GHS implicada en la unión a la grelina puede identificarse fácilmente usando grelina o análogos de grelina marcados y diferentes fragmentos del receptor. Pueden emplearse diferentes estrategias para seleccionar fragmentos a ensayar para reducir la región de unión. Ejemplos de tales estrategias incluyen, pero no se limitan a, ensayar fragmentos consecutivos de aproximadamente 15 aminoácidos de longitud empezando en el término N y ensayando fragmentos de longitud mayor. Si se ensayan fragmentos más largos, un fragmento de unión a grelina puede subdividirse para localizar mejor la región de unión a grelina. Los fragmentos utilizados para estudios de unión pueden generarse usando técnicas de ácido nucleico recombinantes.

20 Los ensayos de unión pueden realizarse usando compuestos o preparaciones individuales que contienen diferentes números de compuestos. Una preparación que contiene diferentes números de compuestos que tiene la capacidad de unirse al receptor de GHS puede dividirse en grupos más pequeños de compuestos que pueden ensayarse para identificar la unión del compuesto(s) al receptor de GHS. En una realización de la presente invención, se utiliza una preparación de ensayo que contiene por lo menos 10 compuestos en un ensayo de unión.

25 Los ensayos de unión pueden realizarse usando polipéptidos del receptor de GHS producidos en forma recombinante que están presentes en diferentes entornos. Dichos entornos incluyen, por ejemplo, extractos celulares y extractos celulares purificados que contienen el polipéptido del receptor 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 distinto.

30 Selección de compuestos activos del receptor de GHS

La selección de compuestos activos del receptor de GHS se facilita usando un receptor expresado en forma recombinante. Un receptor de GHS expresado en forma recombinante ofrece varias ventajas tales como la capacidad de expresar el receptor en un sistema celular definido de modo de poder diferenciar una respuesta a un compuesto en el receptor de GHS más fácilmente de las 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 por un vector de expresión en el que la misma línea celular sin el vector de expresión puede actuar como control.

40 La selección de compuestos que reducen la actividad del receptor de GHS se facilita usando un análogo de grelina en el ensayo que mantiene la actividad del receptor de GHS. El efecto de los compuestos de ensayo sobre dicha actividad puede medirse para identificar, por ejemplo antagonistas y moduladores alostéricos.

45 La actividad del receptor de GHS puede medirse usando distintas técnicas, tales como detección de un cambio en la conformación intracelular del receptor de GHS, en las actividades acopladas a la proteína G y/o en los mensajeros intracelulares. Preferiblemente, la actividad del receptor de GHS se mide usando técnicas tales como aquellas que miden el Ca²⁺ intracelular. Los ejemplos de técnicas conocidas en la industria que pueden emplearse para medir Ca²⁺ incluyen el uso de tintes tales como Fura-2® y el uso de proteínas indicadoras sensibles y bioluminiscentes de Ca²⁺ tales como aequorina. Un ejemplo de una línea celular que emplea aequorina para medir la actividad de la proteína G es HEK293/aeq17 (Button, D. et al., Cell Calcium, (1993), 14(9):663-71; y Feighner, S. D. et al., Science, (1999), 284(5423):2184-8).

50 Los receptores quiméricos que contienen una región de unión a grelina funcionalmente acoplada a una proteína G diferente pueden también utilizarse para medir la actividad del receptor de GHS. Un receptor de GHS quimérico contiene un dominio extracelular N-terminal (un dominio transmembrana conformado por regiones transmembrana, regiones de bucle extracelular y regiones de bucle intracelular) y un término carboxi intracelular. Las técnicas para producir receptores quiméricos y medir las respuestas acopladas de la proteína G se proporcionan en, por ejemplo, la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US96/12336 [WO 97/05252] y la patente de EE.UU. 5.264.565.

Estimulación de la actividad del receptor de GHS.

Los análogos de la grelina se pueden usar para estimular la actividad del receptor de GHS que se puede usar, por ejemplo, para estudiar los efectos de la modulación del receptor de GHS y/ la secreción de GH, para identificar los antagonistas de la grelina y/o para que se beneficie un sujeto que padece una enfermedad o afección tal como un estado deficiente de GH, masa muscular y/o densidad ósea disminuida, disfunción sexual, peso corporal no saludable, pérdida de capacidades motoras y/o función física y/o pérdida de apetito normal.

El aumento de peso o apetito es crucial para mantener un peso corporal saludable, ideal en un individuo que es susceptible de perder peso, tal como un enfermo o persona de edad avanzada. La pérdida de peso o apetito en un sujeto por debajo de su peso puede conducir a problemas serios de salud. En un paciente que padece una enfermedad o que está sometido a un tratamiento médico que causa pérdida de peso y/o una falta de apetito normal, la eficacia del tratamiento de dicha enfermedad depende de la capacidad del paciente de mantener un peso consistente. Los sujetos con bajo peso incluyen aquellos 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" del Índice de Masa Corporal ("BMI", de sus siglas en inglés) que se determina calculando el peso en kilogramos dividido por la altura al cuadrado en metros. El intervalo de BMI "normal", que es bien conocido en la técnica, es 19-22. Los individuos cuyo índice de masa corporal cae por debajo del intervalo "normal" son susceptibles de enfermar y algunos tratamientos médicos beneficiosos tales como la quimioterapia son menos eficaces en individuos que tienen un BMI por debajo del normal.

Ensayos biológicos - Ejemplos

1. Ensayo de unión al receptor

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

El cADN para el receptor del secretagogo de GH humano (hGHS-R o receptor de la grelina) se clonó usando técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) bien conocidas por el experto en la materia en donde se empleó ARN de cerebro humano como molde (obtenido de Clontech®, Palo Alto, CA, EE.UU.), cebadores específicos de genes que flanquean la secuencia codificante de longitud total de hGHS-R (S:5'-ATGTGGAACGC GACGCCAGCGAAGAG-3' y AS:5'-TCATGTATTAATACTA GATTCTGTCCA-3') y un kit de Advantage 2 PCR Kit® (disponible de Clontech®, Palo Alto, CA, EE.UU.). El producto PCR se clonó en el vector pCR^{2.1} usando el kit Original TA Cloning Kit® (obtenido de Invitrogen®, Carlsbad, CA, EE.UU.). Se subclonó el GHS-R en su longitud total en el vector de expresión pcADN 3.1 de mamíferos (disponible en Invitrogen®, Carlsbad, CA, EE.UU.). El plásmido se transfirió en la línea celular ovárica de hámster Chino, CHO-K1 (proporcionada por American Type Culture Collection®, Rockville, MD, EE.UU.) usando métodos de fosfato de calcio conocidos como se describe en Wigler, M. et al., Cell, (1977), 11(1):223-32. Se obtuvieron clones unicelulares que expresaban establemente el hGHS-R seleccionando células transfectadas desarrolladas en anillos de clonación en medio RPMI 1640 enriquecido con suero bovino fetal al 10% y piruvato sódico 1 mM que contenía 0,8 mg/ml G418 (adquirida de Gibco®, Grand Island, NY, EE.UU.).

B. Ensayo de Unión a GHS-R:

Las membranas para los estudios de unión a radioligando pueden ser y se prepararon por homogenización de las células CHO-K1 anteriores que expresan el receptor GHS recombinante humano en aproximadamente 20 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo con un Brinkman Polytron® (Brinkman®, Westbury, NY, EE.UU.) en el ajuste 6 durante aproximadamente 15 segundos. Los homogenatos se lavaron dos veces por centrifugado (39.000 g / 10 minutos) y los pélets finales se resuspendieron en aproximadamente Tris-HCl 0 mM que contiene MgCl₂ 2,5 mM y 0,1% de albúmina de suero bovino (BSA). Para el ensayo seleccionado, se incubaron alícuotas de aproximadamente 0,4 ml con (125I)grelina 0,05 nM~2000 Ci/mmol; Perkin Elmer Life Sciences®, Boston, MA, EE.UU.) con y sin 0,05 ml de péptido competidor de ensayo sin etiquetar. Después de aproximadamente 60 minutos a 4°C, la unión (125I)grelina se separó de la grelina libre por filtración rápida a través de filtros GF/C (disponibles en Brandel®, Gaithersburg, MD, EE.UU.) que se empaparon previamente en polietilenimina al 0,5 %/BSA al 0,1%. A continuación se lavaron los filtros 3 veces con alícuotas de 5-ml de Tris-HCl 50 mM enfriada con hielo y BSA al 0,1%. La radioactividad unida atrapada en los filtros se contó por espectrometría gamma (usando un espectrómetro de wallace LKB®, Gaithersburg, MD, EE.UU.). Se determinó la unión específica sustrayendo la unión (125I)grelina en presencia de grelina 1000 nM (disponible en Bachem®, Torrance, CA, EE.UU.) de la unión (125I)grelina total.

Se ensayó una selección de las realizaciones preferidas usando el ensayo de unión al receptor discutido anteriormente y los resultados se reflejan en la Tabla 2 presentada a continuación.

TABLA 2 - Valores Ki de Unión al Receptor para los Compuestos Seleccionados

Ejemplo #	COMPUESTO	Ki(nM)
#48	(Aib ^{2,8} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	0,45
#136	(Ac-Gly ¹ , Aib ^{2,8} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	2,94
#124	(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	1,68
#166	(Ac-Gly ¹ , Aib ^{2,10} , Glu(NH-hexil) ³ , Lys(biotinil) ¹⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	1,28
#70	(Aib ^{1,2,10} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	0,63
#158	(Ac-Aib ¹ , Aib ^{2,10} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	24,44
#146	(Ac-Gly ¹ , Aib ^{2,10} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	0,99
#78	(Lys(biotinil) ¹⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,07

2. Ensayos de actividad funcional de GHS-R

A. Movilización In vitro de iCa²⁺ Intracelular Mediado por el Receptor de GSH

- 5 Las células CHO-K1 anteriores que expresan el receptor GSH humano se recogieron por incubación en una disolución salina tamponada de EDTA/fosfato al 3% a 25° C; a continuación las células se lavaron 2 veces por centrifugado. Las células lavadas se resuspendieron en disolución salina tamponada de Hank (HBSS) para cargar el indicador de Ca²⁺ fluorescente Fura-2AM. Suspensiones celulares de aproximadamente 106 células/ml se incubaron con Fura-2AM 2 μM durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 25 °C. El Fura-2AM no cargado se eliminó por centrifugación dos veces en HBSS y las suspensiones finales se transfirieron a un espectrofluorímetro (modelo Hitachi 2000®, Tokio, Japón) equipado con un mecanismo de agitación magnético y un soporte de cubeta regulador de temperatura. Después de equilibrar a 37 °C, los análogos de grelina se añadieron para medición de movilización de Ca²⁺ intracelular. Las longitudes de ondas de excitación y emisión fueron 340 y 510 nm, respectivamente. Usando este método de análisis, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 124 y 136 presentaban actividad antagonista en el receptor de la grelina.

B. Supresión/liberación de GH in vivo

- 20 Como es bien conocido en la técnica, se puede ensayar la capacidad de los compuestos de estimular o suprimir la liberación de GH in vivo. (Deghenghi, R. et al., Life Sciences, (1994), 54(18):1321-8; y Solicitud de Patente Internacional No. PCT/EP01/07929 [WO 02/08250]). Para determinar la capacidad de un compuesto de estimular la liberación de GH in vivo, el compuesto seleccionado a una dosificación de aproximadamente 300 mg/kg se inyecta subcutáneamente en ratas de 10-días de edad. El GH circulante se mide aproximadamente 15 minutos después de la inyección y se comparó con los niveles de GH en ratas inyectadas con un control de disolvente.

- 25 De forma similar, se puede ensayar la capacidad de los compuestos seleccionados de antagonizar la secreción de GH inducida por la grelina in vivo. Debería inyectarse una dosis de 300 mg/kg de un compuesto de la presente solicitud subcutáneamente en ratas de 10 días edad junto con la grelina. El GH circulante se mide a continuación aproximadamente 15 minutos después de la inyección y se comparó con los niveles de GH en ratas inyectadas con grelina solo.

Administración

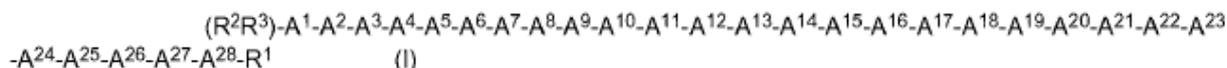
- 30 Los análogos de la grelina se pueden formular y administrar a un sujeto que usa las directrices proporcionadas en la presente memoria junto con técnicas bien conocidas en la técnica. La ruta preferida de administración asegura que una cantidad eficaz del compuesto alcance la diana. Las directrices para la administración farmacéutica en general se dan a conocer en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences* 18.^a edición, Ed. Gennaro, Mark Publishing, (1990) y en *Modern Pharmaceutics* 2.^a edición, Eds. Banker y Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1990.

- 35 Se pueden preparar análogos de la grelina como sales ácidas o básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables (en la forma de productos dispersables o hidrosolubles o liposolubles) incluyen sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario formadas a partir de bases o ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero no se limitan a, sales por 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, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 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 básicas tales como sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.
- Los análogos de la grelina se pueden administrar usando diferentes rutas que incluyen la ingestión oral y nasal o por inyección transdérmica y transmucosa. Los ingredientes activos administrados por vía oral como suspensión pueden prepararse de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de viscosidad y edulcorantes/saborizantes. Como comprimidos de liberación inmediata, las formulaciones farmacéuticas pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes.
- Administradas mediante inhalación o aerosol nasales, las formulaciones pueden prepararse, por ejemplo, como disoluciones en solución salina que emplean alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para estimular la biodisponibilidad, mediante el uso de fluorocarburos y/o mediante el uso de otros agentes solubilizantes o disgregantes.
- Los análogos de la grelina también se pueden administrar intravenosamente (tanto bolo como infusión), intraperitonealmente, subcutáneamente, tópicamente, con o sin oclusión, o intramuscularmente. Cuando se administra por inyección, la solución o suspensión inyectable puede formularse con diluyentes o solventes idóneos y no tóxicos parenteralmente adecuados, tales como solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o agentes adecuados de disgregación o humectante y de suspensión, tales como aceites estériles, aceites no volátiles suaves, que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, entre ellos ácido oleico.
- Las posologías de dosificación adecuadas se determinan preferiblemente teniendo en cuenta factores bien conocidos en la técnica, incluido el tipo de sujeto a dosificar; edad, peso, sexo y afección médica del sujeto; la vía de administración; el funcionamiento renal y hepático del sujeto; el efecto deseado; y el compuesto particular empleado.
- La precisión óptima para lograr concentraciones del fármaco dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco hacia sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación del fármaco. Se espera que la dosis diaria para un sujeto esté entre 0,01 y 1000 mg por sujeto por día.
- Los análogos de la grelina pueden darse a conocer en un kit. Dicho kit típicamente contiene un compuesto activo en formas farmacéuticas para la administración. Una forma farmacéutica contiene una cantidad suficiente de compuesto activo tal que puede obtenerse un efecto deseado cuando se administra a un sujeto durante intervalos regulares, tales como 1 a 6 veces por día, durante el transcurso de 1 o más días. Preferiblemente, un kit contiene instrucciones que indican el uso de la forma de administración para lograr un efecto deseable y la cantidad de la forma de administración que se debe tomar durante un periodo de tiempo especificado.
- La invención se ha descrito en un modo ilustrativo, y se ha de entender que la terminología que se ha utilizado tiene como fin describir la invención, en lugar de limitarla. Obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones de la presente invención a la vista de las enseñanzas anteriormente expuestas. Por lo tanto, se ha de entender que dentro del alcance de las reivindicaciones anejas, la invención puede practicarse en un modo distinto al que se describe específicamente.
- La patente y la bibliografía científica a las que se hace referencia en la presente memoria representan los conocimientos disponibles para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I):



en donde:

- 5 A^1 es Gly, Acc, Aib, A1a o β -Ala o Acc;
 A^2 es Ser, Aib, Ala, Acc, Abu, Act, Ava, Thr o Val;
 A^3 es Ser, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);
- 10 A^4 es Phe, Acc, Aic, Cha, 2-Fua, 1-Nal, 2-Nal, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, hPhe, (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe, Taz, 2-Thi, 3-Thi, Trp o Tyr;
 A^5 es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle o Val;
 A^6 es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Gly, Thr o Val;
 A^7 es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz o Tic;
 A^8 es Glu, Acc, Aib, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);
- 15 A^9 es His, Apc, Aib, Acc, 2-Fua, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵-)Phe, Taz, 2-Thi o 3-Thi;
 A^{10} es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;
 A^{11} es Arg, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);
 A^{12} es Val, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Nva, Gly, Ile, Leu, Nle o Tle;
 A^{13} es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;
- 20 A^{14} es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;
 A^{15} es Arg, hArg, Acc, Aib, Apc, Dab, Dap, Lys, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);
- 25 A^{16} es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
 A^{17} es Glu, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Lys(biotinil), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- 30 A^{18} es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Thr, Val, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- 35 A^{19} es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
 A^{20} es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;
- A^{21} es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
- 40 A^{22} es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;
 A^{23} es Ala, Abu, Acc, Act, Aib, Apc, Gly, Nva, Val o suprimido;

A²⁴ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;

A²⁵ es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle, Val o suprimido;

A²⁶ es Gln, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;

A²⁷ es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;

5 A²⁸ es Arg, Acc, Aib, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;

R¹ es -OH, -NH₂, -alcoxi(C₁-C₃₀) o NH-X⁶-CH₂-Z⁰, en donde X⁶ es un alquilo(C₁-C₁₂), alqueno(C₂-C₁₂) y Z⁰ es -H, -OH, -CO₂H o -C(O)-NH₂;

10 R² y R³ se seleccionan, independientemente de cada ocurrencia de los mismos, del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), alqueno(C₂-C₃₀), alquino(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, acilo(C₂-C₃₀)sustituido, alqueno(C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido y arilacilo(C₁-C₃₀)sustituido;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₄₀), alqueno(C₂-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, alqueno(C₂-C₄₀) sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilo y arilo sustituido;

15 R¹² y R¹³ se seleccionan, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀), alquil(C₁-C₃₀)sulfonilo, biotinilo y

-C(NH)-NH₂,

20 X¹, X², X³, X⁴, y se seleccionan, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, alquilo(C¹⁻¹⁰), alquilo(C₁₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂₋₁₀, NO₂ y CN; y

n es, independientemente en cada ocurrencia del mismo, 1, 2, 3, 4 o 5;

con tal que:

25 (I). si R² es acilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), acilo(C₂-C₃₀) sustituido, o arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido, entonces R³ es H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), alqueno(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, alqueno(C₂-C₃₀) sustituido o arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido;

(II). si R¹² es acilo(C₁-C₄₀), alquil(C₁-C₃₀)sulfonilo, biotinilo o -C(NH)-NH₂, entonces R¹³ es H o alquilo(C₁-C₄₀);

30 (III). al menos uno de A¹⁵, A¹⁶, A¹⁷, A¹⁸, A¹⁹ o A²⁰ debe seleccionarse del grupo que consiste en Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) y HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O); y

(IV). si cualquier miembro del grupo que consiste en A¹⁵, A¹⁶, A¹⁷, A¹⁹ y A²⁰ es HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), entonces R¹² debe ser biotinil;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

35 A¹ es Gly o Aib;

A² es Ser, Act, Aib, Ava o A^{5c};

A³ es Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶) o Ser(C(O)-R⁴);

A⁴ es Phe;

A⁵ es Leu, Acc, Aib, Cha o hLeu;

40 A⁶ es Ser, Abu, Act, Aib o Thr;

A⁷ es Pro, Dhp, Dmt, 4-Hyp, Ktp, Pip, Thz o Tic;

A⁸ es Glu o Aib;

A⁹ es His, Aib, Apc, 2-Fua, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz o 2-Thi;

- A¹⁰ es Gln o Aib;
 A¹¹ es Arg;
 A¹² es Val o Acc;
 A¹³ es Gln;
 5 A¹⁴ es Gln;
 A¹⁵ es Arg, Orn, Glu(NH-R⁷) o Ser(C(O)-R⁴);
 A¹⁶ es Lys, Apc, Glu(NH-R⁷) o Ser(C(O)-R⁴);
 A¹⁷ es Glu, Lys(biotinil), Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶),
 Ser(C(O)-R⁴) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);
 10 A¹⁸ es Ser;
 A¹⁹ es Lys, Glu(NH-R⁷) o Ser(C(O)-R⁴);
 A²⁰ es Lys, Glu(NH-R⁷) o Ser(C(O)-R⁴);
 A²¹ es Pro;
 A²² es Pro;
 15 A²³ es Ala;
 A²⁴ es Lys;
 A²⁵ es Leu;
 A²⁶ es Gln;
 A²⁷ es Pro; y
 20 A²⁸ es Arg;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde

- R² y R³ se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H,
 acilo(C₁-C₆), n-butirilo, isobutirilo y n-octanoílo;
 25 R⁴ es heptilo;
 R⁶ es hexilo;
 R⁷ es hexilo;
 R¹⁰ es octilo;
 R¹¹ es heptilo; y
 30 Acc se selecciona independientemente de cada ocurrencia del mismo del grupo que consiste en A3c, A4c,
 A5c y A6c;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde:

- A³ es Asp(NH-hexil), Asp(1-heptanol), Cys(S-(CH₂)₉CH₃), Dap(octanosulfonil), Glu(NH-hexil) o
 35 Glu(1-heptanol);
 A⁵ es Leu;
 A⁶ es Ser;
 A⁷ es Pro, Dhp, 4-Hyp, Pip, Thz o Tic;

A⁹ es His, 3-Pal, 4-Pal, Taz o 2-Thi;

A¹² es Val;

A¹⁵ es Arg, Glu(NH-hexil) o Ser(n-octanoil);

A¹⁶ es Lys, Glu(NH-hexil) o Ser(n-octanoil);

5 A¹⁷ es Glu, Lys(biotinil), Asp(NH-hexil), Asp(1-heptanol), Cys(S-(CH₂)₉CH₃), Dap(octanosulfonil), Glu-(NH-hexil), Glu(1-heptanol) o Ser(n-octanoil);

A¹⁸ es Ser, Glu(NH-hexil) o Ser(n-octanoil);

A¹⁹ es Lys, Glu(NH-hexil) o Ser(n-octanoil);

A²⁰ es Lys, Glu(NH-hexil) o Ser(n-octanoil);

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:

(Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;

15 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;

20 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;

25 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;

30 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

35 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Aib², TiC⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, TiC⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², TiC⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, TiC⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, AiR^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,18})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,19})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂; o
 5 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en donde dicho compuesto es:

(Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib² Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib², 4-Hyp⁷ Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², TiC⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, TiC⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 5 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 10 (Taz⁹,Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 5 (Ac-Gly¹, (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;_(Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 10 (Ac-Gly¹, Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², TiC⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, TiC⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 (Ac-Gly¹, Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 (Ac-Gly¹, Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂; o
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en donde dicho compuesto es:

- 15 (Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, AiR^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂; o
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde dicho compuesto es:

- 20 (Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c₂, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂; o
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

A¹ es Ac-Gly, Ac-Aib o Aib;

A² es Aib;

A³ es Glu(NH-hexil);

A⁸ es Aib;

20 A¹⁰ es Aib; y

A¹⁷ es Glu(NH-hexil) o Lys(biotinil);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en donde:

R¹ es NH₂;

25 cada uno de R² y R³ se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, acilo, n-butililo, isobutililo y n-octanoilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en donde dicho compuesto es:

(Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

30 (Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

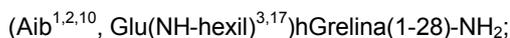
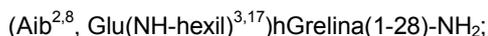
(Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

35 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂; o

(Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,7})hGrelina(1-28)NH₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en donde dicho compuesto es:



5 $(\text{Ac-Aib}^1, \text{Aib}^{2,10}, \text{Glu}(\text{NH-hexil})^{3,17})\text{hGrelina}(1-28)\text{-NH}_2;$

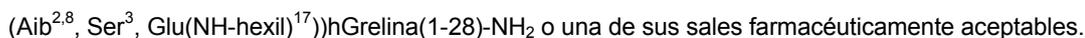
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto según la reivindicación 10, en donde dicho compuesto es:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 14. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 16. Un método de selección de un compuesto capaz de unirse a un receptor de GHS, comprendiendo dicho método la etapa de medir la capacidad de un compuesto de efectuar la unión de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 a dicho receptor, a un fragmento de dicho receptor, a un polipéptido que comprende dicho fragmento de dicho receptor o a un derivado de dicho polipéptido.

20 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso para conseguir un efecto beneficioso, ayudara curar o reducir la probabilidad de comienzo o severidad de una enfermedad o trastorno en un sujeto.

18. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la estimulación de la secreción de la hormona del crecimiento en un sujeto que necesite tal estimulación.

25 19. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 18 en donde dicha estimulación de la secreción de la hormona del crecimiento está indicada para el tratamiento de un estado deficiente de hormona del crecimiento, para aumentar la masa muscular, para aumentar la densidad ósea, para la disfunción sexual, o en hombres o mujeres, para facilitar la ganancia de peso, para facilitar el mantenimiento del peso, para facilitar el mantenimiento de la función física, para facilitar la recuperación de la función física y/o facilitar el aumento del apetito.

30 20. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 19 en donde dicho facilitar la ganancia de peso, facilitar el mantenimiento del peso y/o facilitar el aumento del apetito está indicado en un paciente que tiene una enfermedad o trastorno que está sometido a un tratamiento acompañado de pérdida de peso.

35 21. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 19 en donde dicha pérdida de peso es debida al comienzo de caquexia.

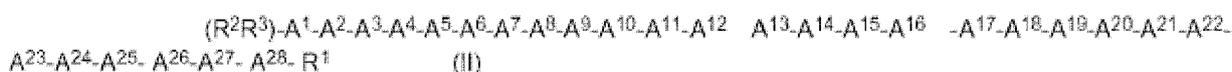
40 22. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 21 en donde dicha caquexia es adicional a dicho sujeto que padece anorexia, bulimia, cáncer, SIDA o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

23. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 20 en donde dicha pérdida de peso es debida al comienzo del síndrome de desgaste.

45 24. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 23 en donde dicho sujeto que lo necesita que padece de síndrome de desgaste es débil o está en edad avanzada.

25. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 20 en donde dicha pérdida de peso no tiene explicación y en donde dicho sujeto es una persona de edad avanzada saludable.

26. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 20 en donde dicha pérdida de peso es un precursor del comienzo de la enfermedad de Alzheimer.
- 5 27. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 20 en donde dicho tratamiento acompañado de pérdida de peso se selecciona del grupo que consiste en quimioterapia, terapia de radiación, inmovilización temporal, inmovilización permanente y diálisis.
- 10 28. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 18 en donde dicho sujeto que lo necesita no padece una enfermedad o trastorno y no está sometido a un tratamiento acompañado de pérdida de peso y es por otro lado sano.
- 15 29. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en conseguir un efecto beneficioso en ayudar a tratar o prevenir el íleo post-operativo o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un sujeto.
- 20 30. Un análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la supresión de la secreción de la hormona del crecimiento en un sujeto que necesite tal supresión.
31. Un análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en la reivindicación 30, en donde dicha supresión de la secreción de la hormona del crecimiento está indicada para el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una secreción excesiva de la hormona del crecimiento, por facilitarse la pérdida excesiva de peso corporal, por facilitarse la disminución del apetito, por facilitarse el mantenimiento del peso, por tratar la obesidad, por tratar la diabetes, por tratar las complicaciones de la diabetes que incluyen la retinopatía, y/o por tratar los trastornos cardiovasculares.
- 25 32. Un análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en la reivindicación 31 en donde dicho peso excesivo es un factor que contribuye a una enfermedad o afección que incluye hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, cálculos biliares, osteoartritis y cánceres.
- 30 33. Un análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en la reivindicación 31 en donde dicha facilitación de pérdida de peso corporal reduce la probabilidad de tales enfermedades o afecciones.
34. Un análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en la reivindicación 31 en donde dicha facilitación de pérdida de peso corporal comprende al menos parte de un tratamiento para tales enfermedades o afecciones.
- 35 35. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 31 en donde dicho peso excesivo es debido al síndrome de Prader-Willi.
36. Un compuesto según la fórmula (II):



en donde:

- 40 A^1 es Gly, Acc, Aib, Ala, β -Ala o Gly(miristil);
 A^2 es Ser, Abu, Acc; Act, Aib, Ala, Thr o Val;
 A^3 es Ser, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);
- 45 A^4 es Phe, Acc, Aic, Cha, 2-Fua, 1-Nal, 2-Nal, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, hPhe, (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe, Taz, 2-Thi, 3-Thi, Trp o Tyr;
 A^5 es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle o Val;
 A^6 es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Gly, Thr o Val;

A⁷ es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz o Tic;

A⁸ es Glu, Acc, Aib, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);

A⁹ es His, Acc, Aib, Apc, 2-Fua, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵-)Phe, Taz, 2-Thi o 3-Thi;

A¹⁰ es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;

5 A¹¹ es Arg, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);

A¹² es Val, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Nva, Gly, Ile, Leu, Nle o Tle;

A¹³ es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;

A¹⁴ es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;

10 A¹⁵ es Arg, Acc, Aib, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);

A¹⁶ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;

15 A¹⁷ es Glu, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Lys(biotinil), Lys(miristil), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;

20 A¹⁸ es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Thr, Val, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;

A¹⁹ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;

25 A²⁰ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁸), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;

A²¹ es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;

A²² es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;

A²³ es Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Apc, Gly, Nva, Val o suprimido;

30 A²⁴ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;

A²⁵ es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle, Val o suprimido;

A²⁶ es Gln, Aib, Asn, Asp, Glu o suprimido;

A²⁷ es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o suprimido;

A²⁸ es Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o suprimido;

35 R¹ es -OH, -NH₂, -alcoxi(C₁-C₃₀) o NH-X⁶-CH₂-Z⁰, en donde X⁶ es un alquilo(C₁-C₁₂) o alqueno(C₂-C₁₂) y Z⁰ es -H, -OH, -CO₂H o -C(O)-NH₂;

40 cada uno de R² y R³ se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), alqueno(C₂-C₃₀), alquino(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), arilalco(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀sustituido), heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, acilo(C₂-C₃₀) sustituido, alqueno(C₂-C₃₀)sustituido, arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, alquino(C₂-C₃₀) sustituido, arilalco(C₁-C₃₀) sustituido o puede ser suprimido;

cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₄₀), alqueno(C₂-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, alqueno(C₂-C₄₀) sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilo y arilo sustituido;

- 5 cada uno de R¹² y R¹³ se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₄₀), heteroalquilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀), alqueno(C₂-C₄₀), alquino(C₂-C₄₀), arilalquilo(C₁-C₄₀), arilacilo(C₁-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀)sustituido, heteroalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, acilo(C₁-C₄₀) sustituido, alqueno(C₂-C₄₀)sustituido, alquino(C₂-C₄₀) sustituido, arilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquil(C₁-C₄₀)sulfonilo, -C(NH)-NH₂ y biotinil;
- n es, independientemente en cada ocurrencia del mismo, 1, 2, 3, 4 o 5;
- cada uno de X¹, X², X³, X⁴, y se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, alquilo(C¹⁻¹⁰), alquilo(C₁₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂₋₁₀, NO₂ y CN;
- 10 con tal que:
- (I) cuando R² es acilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), acilo(C₂-C₃₀) sustituido, o arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido, entonces R³ es H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), alqueno(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, alqueno(C₂-C₃₀) sustituido, alquino(C₂-C₃₀) sustituido o arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido;
- 15 (II) cuando R¹² es acilo(C₁-C₄₀), arilacilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilo(C₁-C₄₀)sustituido, alquil(C₁-C₄₀)sulfonilo, o -C(NH)-NH₂, entonces R¹³ es H o alquilo(C₁-C₄₀), heteroalquilo(C₁-C₄₀), alqueno(C₂-C₄₀), alquino(C₂-C₄₀), arilalquilo(C₁-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, alqueno(C₂-C₄₀) sustituido, alquino(C₂-C₄₀) sustituido, o arilalquilo(C₁-C₄₀) sustituido;
- 20 (III) al menos uno de A¹⁵, A¹⁶, A¹⁷, A¹⁸, A¹⁹ o A²⁰ de dicho análogo de la grelina se selecciona del grupo que consiste en Asp(NH-R⁹), Asp(O-R⁹), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Dab(S(O)₂-R¹¹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Glu(NH-R⁷), Glu(O-R⁶), Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵) y HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O); y
- (IV) cuando cualquiera del grupo que consiste en A¹⁵, A¹⁶, A¹⁷, A¹⁹ y A²⁰ es HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), entonces R¹² debe ser biotinil;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 37. Un compuesto según la reivindicación 36, en donde:
- A¹ es Gly o Gly(miristil);
- A² es Ser o Aib;
- A⁸ es Glu o Aib; y
- A¹⁷ es Ser(n-octanoil) o Lys(miristil);
- 30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
38. Un compuesto según la reivindicación 37, en donde:
- A¹⁷ es Lys(miristil) o una combinación de los mismos;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
39. Un compuesto según la reivindicación 38, en donde:
- 35 R² se selecciona, independientemente para cada ocurrencia del mismo, del grupo que consiste en H, acilo, n-butililo, isobutililo y n-octanoilo o miristilo;
- R³ está suprimido;
- R⁴ es heptilo;
- R⁶ es hexilo;
- 40 R⁷ es hexilo;
- R¹⁰ es octilo;
- R¹¹ es heptilo; y
- Acc se selecciona independientemente de cada ocurrencia del mismo del grupo que consiste en A3c, A4c, A5c y A6c;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40. Un compuesto según la reivindicación 37, en donde dicho compuesto es:

(Aib², Lys(miristil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂; o

(Gly(miristil)¹, Aib², Lys(miristil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂; o

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

41. Un compuesto según la reivindicación 36, en donde dicho compuesto es:

(Aib^{2,8}, Ser³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 42. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

43. Un método de selección de un compuesto capaz de unirse a un receptor de GHS, comprendiendo dicho método la etapa de medir la capacidad de un compuesto de efectuar la unión de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 a dicho receptor, a un fragmento de dicho receptor, a un polipéptido que comprende dicho fragmento de dicho receptor o a un derivado de dicho polipéptido.

15 44. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en conseguir un efecto beneficioso en ayudar a tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto.

20 45. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la estimulación de la secreción de la hormona del crecimiento en un sujeto que necesite tal estimulación.

25 46. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 45 en donde dicha estimulación de la secreción de la hormona del crecimiento está indicada para el tratamiento de un estado deficiente de hormona del crecimiento, para aumentar la masa muscular, para aumentar la densidad ósea, para la disfunción sexual, o en hombres o mujeres, para facilitar la ganancia de peso, para facilitar el mantenimiento del peso, para facilitar el mantenimiento de la función física, para facilitar la recuperación de la función física y/o facilitar el aumento del apetito.

30 47. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 46 en donde dicho facilitar la ganancia de peso, facilitar el mantenimiento del peso y/o facilitar el aumento del apetito está indicado en un paciente que tiene una enfermedad o trastorno que está sometido a un tratamiento que está acompañado de pérdida de peso.

48. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 47 en donde dicha pérdida de peso es debida al comienzo de caquexia.

35 49. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 48 en donde dicha caquexia es adicional a dicho sujeto que padece anorexia, bulimia, cáncer, SIDA o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

50. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 47 en donde dicha pérdida de peso es debida al comienzo del síndrome de desgaste.

40 51. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 50 en donde dicho sujeto que lo necesita que padece de síndrome de desgaste es débil o está en edad avanzada.

45 52. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 47 en donde dicha pérdida de peso no tiene explicación y en donde dicho sujeto es una persona de edad avanzada saludable.

53. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 47 en donde dicha pérdida de peso es un precursor del comienzo de la enfermedad de Alzheimer.

50 54. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 47 en donde dicho tratamiento acompañado de

pérdida de peso se selecciona del grupo que consiste en quimioterapia, terapia de radiación, inmovilización temporal, inmovilización permanente y diálisis.

55. Un agonista de análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 45 en donde dicho sujeto que lo necesita no padece una enfermedad o trastorno y no está sometido a un tratamiento acompañado de pérdida de peso y es por otro lado sano.
56. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en conseguir un efecto beneficioso en ayudar a tratar o prevenir el íleo post-operativo o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un sujeto.
57. Un análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la supresión de la secreción de la hormona del crecimiento en un sujeto que necesite tal supresión.
58. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en la reivindicación 56, en donde dicha supresión de la secreción de la hormona del crecimiento está indicada para el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una secreción excesiva de la hormona del crecimiento, por facilitarse la pérdida excesiva de peso corporal, por facilitarse la disminución del apetito, por facilitarse el mantenimiento del peso, por tratar la obesidad, por tratar la diabetes, por tratar las complicaciones de la diabetes que incluyen la retinopatía, y/o por tratar los trastornos cardiovasculares.
59. Un análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en la reivindicación 57 en donde dicho peso excesivo es un factor que contribuye a una enfermedad o afección que incluye hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, cálculos biliares, osteoartritis y cánceres.
60. Un análogo de la grelina según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en la reivindicación 57 en donde dicha facilitación de pérdida de peso corporal reduce la probabilidad de tales enfermedades o afecciones.
61. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en la reivindicación 58 en donde dicha facilitación de pérdida de peso corporal comprende al menos parte de un tratamiento para tales enfermedades o afecciones.
62. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 58 en donde dicho peso excesivo es debido al síndrome de Prader-Willi.
63. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en tratar la inflamación en un sujeto.
64. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 63, en donde la inflamación está asociada con un proceso infeccioso.
65. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 64, en donde el proceso infeccioso en una infección vírica seleccionada del grupo que consiste en virus del Herpes simplex tipo-1, virus del Herpes simplex tipo-2, Citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus Varicela-zoster, herpesvirus 6 humano, herpesvirus 7 humano, herpesvirus 8 humano, virus de la viruela, virus de la estomatitis vesicular, virus de la Hepatitis A, virus de la Hepatitis B, virus de la Hepatitis C, virus de la Hepatitis D, virus de la Hepatitis E, Rinovirus, Coronavirus, virus de la gripe A, virus de la gripe B, virus del sarampión, Poliomavirus, Papilomavirus humano, virus respiratorio sincitial, Adenovirus, virus de Coxsackie, virus del Dengue, virus de las paperas, Poliovirus, virus de la rabia, virus del sarcoma de Rous, virus de la fiebre amarilla, virus del Ébola, virus de marburg, virus de la fiebre lassa, virus de la encefalitis quina occidental, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la fiebre del valle de Murray, virus del Nilo oriental, virus de la fiebre del valle de Rift, Rotavirus A, Rotavirus B, Rotavirus C, virus Sindbis, virus de inmunodeficiencia en simios, virus de la leucemia humana de células T tipo 1, Hantavirus, virus de la rubeola, virus de inmunodeficiencia en simios, virus de la inmunodeficiencia humana de tipo-1 y virus de inmunodeficiencia humana de tipo-2.
66. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 64, en donde el proceso infeccioso es una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* cepa BCG, subcepas BCG, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. africanum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium* subespecie paratuberculosis, *Nocardia asteroides*, otra especie *Nocardia*, *Legionella pneumophila*, otra especie *Legionella*, *Salmonella typhi*, otra especie *Salmonella*,

- especie *Shigella*, *Yersinia pestis*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, otra especie *Pasteurella*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria ivanovii*, *Brucella abortus*, otra especie *Brucella*, *Cowdria ruminantium*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, otra especie *Rickettsia*, especie *Ehrlichia*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*,
5 *Streptococcus agalactiae*, *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, especie *Campylobacter*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Pseudomonas aeruginosa*, otras especies *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, otras especies *Haemophilus*, *Clostridium tetani*, otras especies *Clostridium*, *Yersinia enterocolitica* y otras especies *Yersinia*.
67. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
10 aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 64, en donde el proceso infeccioso es una infección parásita seleccionada del grupo que consiste en *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania*, *Schistosoma* y *Entamoeba histolytica*.
68. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
15 aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la reivindicación 64, en donde el proceso infeccioso es una infección fúngica seleccionada del grupo que consiste en *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Pneumocystis carinii*, *Penicillium marneffi* y *Alternaria alternata*.
69. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
20 aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 63, en donde dicha inflamación está asociada con toxicidad hepática.
70. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
25 aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 69, en donde dicha toxicidad hepática está asociada con terapia del cáncer.
71. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 70, en donde dicha terapia del cáncer es inducción de apoptosis.
72. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
30 aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 70, en donde dicha terapia del cáncer es quimioterapia.
73. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
35 aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 70, en donde dicha terapia del cáncer es una combinación de quimioterapia e inducción de apoptosis.
74. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 63, en donde la inflamación está asociada con una enfermedad inflamatoria.
75. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
40 aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 74, en donde la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en asma, artritis reactiva, hepatitis, espondiartritis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Alzheimer y dermatitis atópica.
76. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
45 aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 74, en donde la enfermedad inflamatoria está asociada con una enfermedad autoinmune.
77. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
50 aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 76, en donde la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, vasculitis sistémica, diabetes mellitus dependiente de la insulina, esclerosis múltiple, distrofia muscular, encefalomiелitis alérgica experimental, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Addison, alopecia areata, enfermedad celíaca, enfermedad tiroidea y escleroderma.
78. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 63, en donde la inflamación está asociada con una quemadura.

79. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 63, en donde la inflamación está asociada con inflamación del pulmón.
- 5 80. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 63, en donde la inflamación está asociada con cáncer.
- 10 81. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 80, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en linfoma, leucemia, micosis fungoide, carcinoma, adenocarcinoma, sarcoma, glioma, blastoma, neuroblastoma, plasmacitoma, histiocitoma, melanoma, adenoma, tumor hipóxico, mieloma, linfoma relacionado con SIDA o sarcoma relacionado con SIDA, cáncer metastásico, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer del sistema nervioso, glioblastoma, cáncer de ovarios, cáncer de piel, cáncer de hígado, carcinomas de células escamosas de la boca, garganta, laringe y pulmón, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de mama, cáncer epitelial, cáncer renal, cáncer genitourinario, cáncer pulmonar, carcinoma esofágico, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer hematopoyético, cáncer testicular, cáncer colorrectal, cáncer prostático y cáncer pancreático.
- 15 82. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 63, en donde la inflamación está asociada con rechazo a un trasplante.
- 20 83. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en tratar la pérdida de apetito causada por una inflamación en un sujeto por administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto.
- 25 84. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 83, en donde la inflamación es inflamación de bajo grado.
- 30 85. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la reivindicación 84, en donde la inflamación está causada por el envejecimiento.