

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2004-1254**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 K 7/06**

**A 61 K 38/40**

**A 61 P 39/00**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.08.2003**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.08.2002**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2002/402263**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.04.2005**

**(Věstník č. 4/2005)**

(86) PCT číslo: **PCT/US2003/024834**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2004/014415**

(71) Přihlašovatel:

Société de Conseil de Recherches et d' Applications  
Scientifiques, S. A. S., Paris, FR

(72) Původce:

Dong Zheng Xin, Holliston, MA, US

(74) Zástupce:

Ing. Pavel Reichel, Lopatecká 14, Praha 4, 14700

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Peptidy uvolňující růstový hormon**

(57) Anotace:

Ve známost jsou uváděny peptidy a peptidům podobné sloučeniny obecně podle obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné soli, které jsou užitečné jako analogy peptidů uvolňujících růstový hormon (dále jen analogy GHRP):  $R^1-A^2-A^3-A^4-A^5-R^2$  (I) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, ve kterém:  $A^1$  je Aib, Apc nebo Inp;  $A^2$  je D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal, D-Ser(Bzl) nebo D-Trp;  $A^3$  je D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal, D-Ser-(Bzl) nebo D-Trp;  $A^4$  je 2Fua, Orn, 2Pal, 3Pal, 4Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2Thi, Thr(Bzl);  $A^5$  je Apc, Dab, Dap, Lys, Orn nebo je vynechán;  $R^1$  je vodík ( $C_{1-6}$ )alkyl, ( $C_{5-14}$ )aryl, ( $C_{1-6}$ )alkyl-( $C_{5-14}$ )aryl, ( $C_{3-8}$ )cykloalkyl nebo ( $C_{2-10}$ )acyl; a  $R^2$  je OH nebo  $NH_2$ ; a farmaceutické kompozice a způsoby jejich použití.

**CZ 2004 - 1254 A3**

## Peptidy uvolňující růstový hormon

### Oblast techniky:

Ve známost jsou uváděny peptidy a peptidům podobné sloučeniny obecně podle obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné soli, které jsou užitečné jako analogy peptidů uvolňujících růstový hormon (dále jen analogy GHRP):  $R^1-A^2-A^3-A^4-A^5-R^2$  (I) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, ve kterém:  $A^1$  je Aib, Apc nebo Inp;  $A^2$  je D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal, D-Ser(Bzl) nebo D-Trp;  $A^3$  je D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal, D-Ser(Bzl) nebo D-Trp;  $A^4$  je 2Fua, Orn, 2Pal, 3Pal, 4Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2Thi, Thr(Bzl);  $A^5$  je Apc, Dab, Dap, Lys, Orn nebo je vynechán;  $R^1$  je vodík,  $(C_{1-6})$ alkyl,  $(C_{5-14})$ aryl,  $(C_{1-6})$ alkyl- $(C_{5-14})$ aryl,  $(C_{3-8})$ cykloalkyl nebo  $(C_{2-10})$ acyl; a  $R^2$  je OH nebo  $NH_2$ ; a farmaceutické kompozice a způsoby jejich použití.

### Dosavadní stav techniky:

Pulzní uvolňování růstového hormonu ze somatotropů hypofýzy je regulováno dvěma hypotalamickými neuropeptidy: hormonem uvolňujícím růstový hormon a somatostatinem. Hormon uvolňující růstový hormon stimuluje uvolňování růstového hormonu, zatímco somatostatin inhibuje sekreci růstového hormonu. Frohman a kol., *Endocr. Rev.*, 7, 223 až 253 (1986) a Strobi a kol., *Pharmacol. Rev.*, 46, 1 až 34 (1994).

Uvolňování růstového hormonu ze somatotropů hypofýzy může také být řízeno peptidy uvolňujícími růstový hormon (dále jen GHRPs). Zjistilo se, že hexapeptid, His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys- $NH_2$  (GHRP-6), uvolňuje růstový hormon ze somatotropů, způsobem závislým na dávkách, u několika živočišných druhů

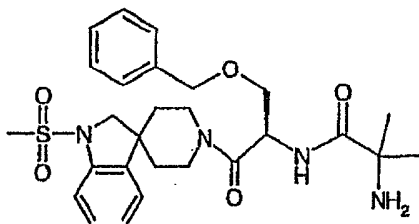
včetně člověka. Bowers a kol., *Endocrinology*, 114, 1537 až 1545 (1984). Následné chemické studie o GHRP-6 vedly k identifikaci dalších silných činidel ovlivňujících sekreci růstového hormonu jako jsou GHRP-1, GHRP-2 a hexarelin (Cheng a kol., *Endocrinology*, 124, 2791 až 2798 (1989); Bowers, C. Y. Novel GH-Releasing Peptides, v: *Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders*, vydavatel Melmed S., Endocrine Research and Education, Inc., Los Angeles, Kalifornie, USA, 153 až 157 (1993) a Deghenghi a kol., *Life Sci.*, 54, 1321 až 1328 (1994)):

GHRP-1	Ala-His-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH <sub>2</sub> ;
GHRP-2	D-Ala-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Nal-Lys-NH <sub>2</sub> ;
hexarelin	His-D-2-Me-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH <sub>2</sub> .

GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6 a hexarelin jsou syntetická činidla ovlivňující sekreci růstového hormonu (synthetic growth hormone secretagogues - dále jen GHSs). GHSs stimulují sekreci růstového hormonu mechanismem odlišným od mechanismu hormonu uvolňujícího růstový hormon. Bowers a kol., *Endocrinology*, 114, 1537 až 1545 (1984); Cheng a kol., *Endocrinology*, 124, 2791 až 2798 (1989); Bowers, C. Y. Novel GH-Releasing Peptides, v: *Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders*, vydavatel Melmed S., Endocrine Research and Education, Inc., Los Angeles, Kalifornie, USA, 153 až 157 (1993) a Deghenghi a kol., *Life Sci.*, 54, 1321 až 1328 (1994).

Nízká orální biologická dostupnost (<1 %) peptidilových činidel ovlivňujících sekreci růstového hormonu podnítila výzkum nepeptidických sloučenin napodobujících působení GHRP-6 v hypofýze. O několika benzolaktamech a spiroindanech bylo referováno tak, že stimulují uvolňování růstového hormonu v různých živočišných druzích a v člověku. Smith a kol.,

Science, 260, 1640 až 1643 (1993); Patchett a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 92, 7001 až 7005 (1995) a Chen a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 2163 až 2169 (1996). Charakteristickým příkladem malého spiroindanu je MK-0677 (Patchett a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 92, 7001 až 7005 (1995)):



Působení výše uvedených syntetických činidel ovlivňujících sekreci růstového hormonu (GHSs) (jak peptidových tak nepeptidových) se projevilo jako zprostředkované specifickým receptorem činidla ovlivňujícího sekreci růstového hormonu (growth hormone secretagogue receptor - dále jen receptor GHS). Howard a kol., Science, 273, 974 až 977 (1996) a Pong a kol., Molecular Endocrinology, 10, 57 až 61 (1996). Tento receptor je přítomen v hypofýze a hypotalamu různých druhů savců (GHSR1a) a je odlišný od receptoru hormonu uvolňujícího růstový hormon (receptor GHRH). Receptor GHS byl také zjištěn v jiných oblastech centrálního nervového systému a v periferních tkáních, např. nadledvince a štítné žláze, srdci, plicích, ledvinách a kosterních svalech. Chen a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 2163 až 2169 (1996); Howard a kol., Science, 273, 974 až 977 (1996); Pong a kol., Molecular Endocrinology, 10, 57 až 61 (1996); Guan a kol., Mol. Brain Res., 48, 23 až 29 (1997) a McKnee a kol., Genomics, 46, 426 až 434 (1997). Bylo referováno o omezené verzi GHSR1. Howard a kol., Science, 273, 974 až 977 (1996).

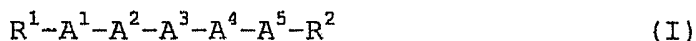
Receptor GHS je spřažený receptor G-proteinu. Účinky aktivace receptoru GHS zahrnují depolarizaci a inhibici draslíkových kanálů, nárůst nitrobuněčných koncentrací trifosforečnanu inositolu (IP3) a dočasný nárůst koncentrací nitrobuněčného vápníku. Pong a kol., *Molecular Endocrinology*, 10, 57 až 61 (1996); Guan a kol., 48, 23 až 29 (1997) a McKnee a kol., *Genomics*, 46, 426 až 434 (1997).

Ghrelín je přírodně se vyskytující peptid, o kterém se věří, že je endogenním ligandem pokud jde o receptor GHS. Kojima a kol., *Nature*, 402, 656 až 660 (1999). Přírodní struktury ghrelínů z několika živočišných druhů savců a živočichů, kteří nejsou savci, jsou známy. Kaiya a kol., *J. Biol. Chem.*, 276, 40441 až 40448 (2001); Mezinárodní patentová přihláška PCT/JP00/0497 (WO 01/07475). Zjistilo se, že oblast jádra přítomného v ghrelínu propůjčuje receptoru GHS aktivitu. Oblast jádra obsahuje čtyři aminokyseliny s N-koncem, kde serin v pozici 3 je normálně modifikován n-oktanovou kyselinou. Avšak navíc k acylaci n-oktanovou kyselinou bylo také pozorováno, že přírodní ghrelín je acylován n-dekanovou kyselinou. Kaiya a kol., 276, 40 441 až 40 448 (2001). Analogy ghrelínu mají řadu různých terapeutických použití stejně jako použití i jako nástroje výzkumu.

#### Podstata vynálezu:

Předkládaný vynález představuje peptidylové analogy aktivní v receptoru GHS. Analogy podle tohoto vynálezu se mohou vázat k receptoru GHS a výhodně přivodit transdukci signálu.

Tudíž v prvním aspektu předkládaný vynález představuje sloučeninu podle obecného vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ve kterém:

- A<sup>1</sup> je Aib, Apc nebo Inp;  
 A<sup>2</sup> je D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal, D-Ser(Bzl) nebo D-Trp;  
 A<sup>3</sup> je D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal, D-Ser(Bzl) nebo D-Trp;  
 A<sup>4</sup> je 2Fua, Orn, 2Pal, 3Pal, 4Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2Thi, 3Thi a Thr(Bzl);  
 A<sup>5</sup> je Apc, Dab, Dap, Lys, Orn nebo je vynechán;  
 R<sup>1</sup> je vodík, (C<sub>1-6</sub>)alkyl, (C<sub>5-14</sub>)aryl, (C<sub>1-6</sub>)alkyl(C<sub>5-14</sub>)aryl, (C<sub>3-8</sub>)cykloalkyl nebo (C<sub>2-10</sub>)acyl; a  
 R<sup>2</sup> je OH nebo NH<sub>2</sub>;

za předpokladu, že:

když A<sup>5</sup> je Dab, Dap, Lys nebo Orn, potom:

- A<sup>2</sup> je D-Bip, D-Bpa, D-Dip nebo D-Bal; nebo  
 A<sup>3</sup> je D-Bip, D-Bpa, D-Dip nebo D-Bal; nebo  
 A<sup>4</sup> je 2Thi, 3Thi, Taz, 2Fua, 2Pal, 3Pal, 4Pal, Orn, Thr(Bzl) nebo Pff;

když A<sup>5</sup> je vynechán, potom:

- A<sup>3</sup> je D-Bip, D-Bpa nebo D-Dip; nebo  
 A<sup>4</sup> je 2Fua, Pff, Taz nebo Thr(Bzl); nebo  
 A<sup>1</sup> je Apc a -  
 A<sup>2</sup> je D-Bip, D-Bpa, D-Dip nebo D-Bal; nebo  
 A<sup>3</sup> je D-Bip, D-Bpa, D-Dip nebo D-Bal; nebo  
 A<sup>4</sup> je 2Thi, 3Thi, Orn, 2Pal, 3Pal nebo 4Pal.

Výhodnou sloučeninou podle obecného vzorce (I), nazývanou sloučenina skupiny 1, je sloučenina podle obecného vzorce (I), ve kterém:

- A<sup>1</sup> je Aib, Apc nebo H-Inp;  
 A<sup>2</sup> je D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal, D-Ser(Bzl) nebo D-Trp;  
 A<sup>3</sup> je D-Bal, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal nebo D-Trp;  
 A<sup>4</sup> je Orn, 3Pal, 4Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2Thi nebo Thr(Bzl); a  
 A<sup>5</sup> je Apc, Lys nebo je vynechán;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodnou sloučeninou skupiny 1, nazývanou sloučenina skupiny 1A, je sloučenina podle obecného vzorce, ve kterém:

- A<sup>1</sup> je Apc nebo H-Inp;  
 A<sup>2</sup> je D-Bal, D-Bip, D-1Nal nebo D-2Nal;  
 A<sup>3</sup> je D-Bal, D-1Nal, D-2Nal nebo D-Trp;  
 A<sup>4</sup> je 3Pal, 4Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2Thi nebo Thr(Bzl); a

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Jinou výhodnou sloučeninou podle obecného vzorce (I), nazývanou sloučenina skupiny 2, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Bal-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Trp-D-2Nal (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp (ψ) -Pim,

H-Aib-D-Ser (Bzl) -D-Trp ( $\psi$ ) -Pim,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-Bal-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodnou sloučeninou skupiny 2, nazývanou sloučenina skupiny 2A, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Tza-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Trp-D-2Nal (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Alb-D-Ser (Bzl) -D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bip-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,



H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodnou sloučeninou skupiny 2A, nazývanou sloučenina skupiny 2B, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-Trp-D-2Nal (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp(ψ)-Pim,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(ψ)-Pim,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodnou sloučeninou skupiny 2B, nazývanou sloučenina skupiny 2B-1, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>, nebo  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Jinou výhodnou sloučeninou skupiny 2B-1, nazývanou sloučenina skupiny 2B-1a, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>, nebo

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodnější sloučeninou skupiny 2B-1, nazývanou sloučenina skupiny 2B-1b, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Ještě výhodnější sloučeninou skupiny 2B-1, nazývanou sloučenina skupiny 2B-1c, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Zvláště výhodnou sloučeninou skupiny 2B-1c je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Další ještě výhodnější sloučeninou skupiny 2B-1, nazývanou sloučenina skupiny 2B-1d, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Jinou výhodnou sloučeninou skupiny 2B, nazývanou sloučenina skupiny 2B-2, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Trp-D-2Nal(ψ)-Pim,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp(ψ)-Pim,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp(ψ)-Pim,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp(ψ)-Pim, nebo  
 H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(ψ)-Pim,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodnou sloučeninou skupiny 2B-2, nazývanou sloučenina skupiny 2B-2a, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp(ψ)-Pim, nebo  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp(ψ)-Pim,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Jinou výhodnou sloučeninou skupiny 2, nazývanou sloučenina skupiny 2C, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Bal-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Jinou výhodnou sloučeninou skupiny 2C, nazývanou sloučenina skupiny 2C-1, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Zvláště výhodnou sloučeninou podle tohoto vynálezu, nazývanou sloučenina skupiny 3, je sloučenina podle tohoto vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

V jiném aspektu tento vynález představuje způsob stanovení schopnosti sloučeniny vázat receptor GHS, přičemž uvedený způsob zahrnuje krok měření schopnosti sloučeniny ovlivnit vázání sloučeniny podle obecného vzorce (I) nebo podle kterékoliv vzorce ze skupin 1, 1A, 2, 2A, 2B, 2B-1, 2B-1a, 2B-1b, 2B-1c, 2B-1d, 2B-2, 2B-2a, 2C nebo 2C-1 k uvedenému receptoru, k fragmentu uvedeného receptoru, k polypeptidu obsahujícímu řečený fragment uvedeného receptoru nebo k derivátu uvedeného polypeptidu.

V jiném aspektu tento vynález představuje způsob pro dosažení prospěšného účinku na pacienta, přičemž uvedený způsob zahrnuje krok podávání, uvedenému pacientovi, účinného množství sloučeniny podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, při kterém uvedené účinné množství je účinné pro vyvolání prospěšného účinku v rámci napomáhání léčbě (např. vyléčením nebo snížením závažnosti) nebo prevenci (např. snížením pravděpodobnosti propuknutí nebo závažnosti) nemoci nebo poruchy.

V jiném aspektu tento vynález představuje způsob pro stimulaci sekrece růstového hormonu u pacienta, který takovou stimulaci potřebuje, zahrnující krok podávání pacientovi účinného množství agonisty ghrelinu podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo

skupiny 2C-1 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, při kterém uvedená účinná množství je množství při nejmenším dostatečné k vyvolání zjistitelného zvýšení v sekreci růstového hormonu a výhodně je množstvím dostatečným k dosažení prospěšného účinku na pacienta.

V jednom ztělesnění podle bezprostředně předcházejícího aspektu je uvedená stimulace sekrece růstového hormonu předepisována pro léčbu stavu z nedostatku růstového hormonu, pro zvětšení svalové hmoty, pro zvýšení hustoty kostí, pro sexuální disfunkce u mužů nebo žen, pro podporu zvýšení hmotnosti, pro podporu zachování hmotnosti, pro podporu zachování tělesných funkcí, pro podporu obnovy tělesných funkcí a/nebo podporu zvýšení apetitu. Výhodně je uvedená podpora zvýšení hmotnosti, podpora zachování hmotnosti a/nebo podpora zvýšení apetitu předepisována pacientovi, který trpí nemocí nebo poruchou nebo prodělává léčbu doprovázenou ztrátou hmotnosti. Výhodněji uvedené nemoci nebo poruchy doprovázené úbytkem hmotnosti zahrnují anorexii, bulimii, rakovinnou kachexii, AIDS, (např. chřadnutí), kachexii a chřadnutí ve stáří. Výhodně také uvedené léčby, doprovázené ztrátou hmotnosti, zahrnují chemoterapii, radiační terapii, dočasné nebo permanentní znehybnění a dialýzu.

V jiném aspektu tento vynález představuje způsob pro potlačení sekrece růstového hormonu u pacienta, který takové potlačení sekrece potřebuje, zahrnující krok podávání pacientovi účinného množství antagonisty ghrelinu podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, při kterém uvedená účinná množství je

množství při nejmenším dostatečné k vyvolání zjistitelného snížení v sekreci růstového hormonu a výhodně je množstvím dostatečným k dosažení prospěšného účinku na pacienta.

V jednom ztělesnění podle bezprostředně předcházejícího aspektu je uvedené potlačení sekrece růstového hormonu předepisováno pro léčení nemoci nebo stavů charakterizovaných nadměrnou sekrecí růstového hormonu, pro podporu ztráty hmotnosti, pro podporu snížení apetitu, pro podporu udržení hmotnosti, pro léčení obezity, pro léčení cukrovky, pro léčení komplikací z cukrovky včetně retinopatie a/nebo léčení kardiovaskulárních poruch.

Ve výhodném ztělesnění podle bezprostředně předcházejícího aspektu je nadměrná hmotnost faktorem přispívajícím k nemoci nebo stavu zahrnujícím hypertenzi, cukrovku, dyslipidemii, kardiovaskulární onemocnění, žlučové kameny, osteoartritidu a rakoviny. Výhodněji uvedená podpora ztráty hmotnosti snižuje pravděpodobnost takové nemoci nebo stavu. Výhodněji také uvedená podpora ztráty hmotnosti zahrnuje při nejmenším část léčby takových nemocí nebo stavů.

Způsob vyvolání účinku agonisty ghrelinu u pacienta, zahrnující krok podávání pacientovi účinného množství jednoho nebo více agonistů ghrelinu podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, při kterém uvedené účinné množství je množstvím při nejmenším dostatečné k vyvolání zjistitelného zvýšení v sekreci růstového hormonu a výhodně je množstvím dostatečným k dosažení prospěšného účinku na pacienta.

V jiném aspektu tento vynález představuje způsob vyvolání účinku antagonisty ghrelinu na pacienta, který zahrnuje krok podávání pacientovi účinného množství jednoho nebo více agonistů ghrelinu podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, při kterém uvedené účinné množství je množství při nejmenším dostatečné k vyvolání zjistitelného snížení v sekreci růstového hormonu a výhodně je množstvím dostatečným k dosažení prospěšného účinku na pacienta.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou v receptoru GHS aktivní. Tyto sloučeniny se mohou vázat k receptoru a výhodně stimulovat aktivitu receptoru. Tudiž sloučenina podle tohoto vynálezu je užitečná jako funkční analog ghrelinu, i jako výzkumný nástroj a/nebo i jako terapeuticky účinná látka.

Aplikace jako výzkumného nástroje obecně zahrnují použití sloučeniny podle tohoto vynálezu a přítomnost receptoru GHS nebo jeho fragmentu. Receptor GHS může být přítomen v různých prostředích jako je pacient savec, celá buňka nebo fragment buněčné membrány. Příklady aplikace jako výzkumného nástroje zahrnují vyšetření pokud jde o sloučeniny aktivní v receptoru GHS, stanovení přítomnosti receptoru GHS ve vzorku nebo preparátu a prověření role nebo účinku ghrelinu.

Jeden aspekt předkládaného vynálezu představuje způsob vyšetření pokud jde o agonisty a/nebo antagonisty ghrelinu. Vyšetření na agonisty ghrelinu může být provedeno, například za použití sloučeniny podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1,

skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v konkurenčním pokusu s testovanými sloučeninami. Vyšetření na antagonisty ghrelinu může být prováděno, například za použití sloučeniny podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, k vyvolání aktivity receptoru GHS a potom měření schopnosti testované sloučeniny změnit aktivitu receptoru GHS.

Jiný aspekt předkládaného vynálezu představuje způsob vyšetření pokud jde o sloučeninu schopnou se vázat k receptoru GHS. Tento způsob zahrnuje krok měření schopnosti testované sloučeniny ovlivnit vázání sloučeniny podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, buď k receptoru, fragmentu receptoru obsahujícímu místo vážící ghrelin, polypeptidu obsahujícímu tento fragment nebo derivátu tohoto polypeptidu.

K dosažení prospěšného účinku na pacienta mohou být použiti agonisté ghrelinu. Například ghrelin indukuje uvolňování růstového hormonu z primární kultury buněk hypofýzy způsobem závislým na dávce, bez stimulace uvolňování ostatních hormonů hypofýzy. Injektován nitrožilně do znečitlivěných krys, ghrelin stimuloval pulzní uvolňování růstového hormonu. Kojima a kol., *Nature*, 402, 656 až 660 (1999). Tudiž nevýlučný seznam příkladů, ve kterých takový příznivý účinek může být

indikován by měl zahrnovat: léčbu stavu z nedostatku růstového hormonu, zvýšení svalové hmoty, zvětšení hustoty kosti, léčení sexuální dysfunkce u mužů a žen, podporu zvýšení hmotnosti, podporu udržení hmotnosti, podporu zachování tělesných funkcí, podporu obnovení tělesných funkcí a/nebo podporu zvýšení apetitu. Podpora navýšení hmotnosti, udržení hmotnosti nebo zvýšení apetitu je zvláště užitečná pro pacienta, který trpí nemocí nebo poruchou nebo prodělává léčbu, doprovázenou úbytkem hmotnosti. Nemoci nebo poruchy doprovázené úbytkem hmotnosti zahrnují např. anorexii, bulimii, sešlost při rakovině, AIDS, (např. chřadnutí), kachexii, chřadnutí v křehkosti stáří a podobné. Léčby doprovázené úbytkem hmotnosti zahrnují např. chemoterapii, radiační terapii, dočasné nebo permanentní znehybnění, dialýzu a podobné.

Tudíž jiný aspekt předkládaného vynálezu představuje způsob pro dosažení příznivého účinku na pacienta, přičemž uvedený způsob zahrnuje krok podávání uvedenému pacientovi účinného množství jedné nebo více sloučenin podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, ve kterém uvedené účinné množství je účinné pro vyvolání příznivého účinku v rámci napomáhání k léčbě (např. vyléčení nebo snížení závažnosti) nebo prevenci (např. snížení pravděpodobnosti propuknutí nebo závažnosti) nemoci nebo poruchy.

Ve výhodném ztělesnění bezprostředně předcházejícího způsobu, zahrnuje uvedený příznivý účinek stimulaci sekrece růstového hormonu u pacienta, který takovou stimulaci potřebuje, zahrnující krok podávání uvedenému pacientovi

účinného množství jedné nebo více sloučenin podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, při kterém uvedené účinné množství je množství při nejmenším dostatečné k vytvoření zjistitelného zvýšení v sekreci růstového hormonu a výhodně je množstvím dostatečným pro dosažení prospěšného účinku na pacienta.

Ve výhodnějším ztělesnění bezprostředně předcházejícího způsobu uvedená stimulace sekrece růstového hormonu je indikována pro léčbu stavů z nedostatku růstového hormonu, pro zvětšení svalové hmoty, pro zvětšení hustoty kostí, pro sexuální poruchy u mužů a žen, pro podporu zvýšení hmotnosti, pro podporu zachování hmotnosti, pro podporu zachování tělesných funkcí, pro podporu obnovy tělesných funkcí a/nebo zvýšení apetitu.

V jiném výhodném ztělesnění bezprostředně předcházejícího způsobu uvedená podpora zvětšení hmotnosti, podpora zachování hmotnosti a/nebo podpora zvýšení apetitu je indikována pacientovi, trpícímu nemocí nebo poruchou nebo prodávajícímu léčbu doprovázenou úbytkem hmotnosti. Výhodněji uvedené nemoci nebo poruchy doprovázené úbytkem hmotnosti zahrnují anorexii, bulimii, kachexii při rakovině, AIDS, (např. chřadnutí z AIDS), kachexii a chřadnutí v stáří.

V jiném výhodnějším ztělesnění bezprostředně předcházejícího způsobu uvedené léčby doprovázené úbytkem hmotnosti zahrnují chemoterapii, radiační terapii, dočasné nebo permanentní znehybnění a dialýzu.

Antagonisté ghrelinu mohou také být použiti k dosažení příznivého účinku na pacienta. Například antagonisté ghrelinu mohou být použiti pro podporu úbytku hmotnosti, podporu snížení apetitu, podporu udržení hmotnosti, léčbu obezity, léčbu cukrovky, léčbu komplikací z cukrovky včetně retinopatie a/nebo léčbu kardiovaskulárních poruch. Nadměrná hmotnost je faktor přispívající k různým nemocem zahrnujícím hypertenzi, cukrovku, dyslipidemii, kardiovaskulární onemocnění, žlučové kameny, osteoartritidu a jisté formy rakoviny. Vyvolání úbytku hmotnosti může být použito, například k snížení pravděpodobnosti takových onemocnění a jako součást léčby takových nemocí.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou také antagonizovat účinky ghrelinu in vitro a in vivo. Tudíž ještě jiný aspekt předkládaného vynálezu představuje způsob pro potlačení sekrece růstového hormonu u pacienta, který takové potlačení potřebuje, zahrnující krok podávání pacientovi účinného množství jedné nebo více sloučenin podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, ve kterém uvedené účinné množství je množství při nejmenším dostatečné k vytvoření zjistitelného snížení v sekreci růstového hormonu a výhodně je množstvím dostatečným pro dosažení prospěšného účinku na pacienta.

Ve výhodném ztělesnění bezprostředně předcházejícího způsobu je uvedené potlačení sekrece růstového hormonu indikováno pro léčbu nemoci nebo stavu charakterizovaného nadměrnou sekrecí růstového hormonu, pro podporu ztráty hmotnosti, pro podporu snížení apetitu, pro podporu udržení

hmotnosti, pro léčbu obezity, pro léčbu cukrovky, pro léčbu komplikací z cukrovky včetně retinopatie a/nebo pro léčbu kardiovaskulárních poruch.

Ve výhodnějším ztělesnění bezprostředně předcházejícího způsobu je nadměrná hmotnost faktor přispívající k onemocnění nebo stavu zahrnujícího hypertenzi, cukrovku, dyslipidemii, kardiovaskulární onemocnění, žlučové kameny, osteoartritidu a rakoviny.

V jiném výhodnějším ztělesnění bezprostředně předcházejícího způsobu uvedená podpora ztráty hmotnosti snižuje pravděpodobnost takových nemocí nebo stavů a/nebo uvedená podpora ztráty hmotnosti zahrnuje při nejmenším část léčby takových nemocí nebo stavů.

Jak je také oceňováno osobou znalou oboru, ghrelin a jeho agonisté mohou také být použiti k dosažení příznivých kardiovaskulárních účinků. Nagaya a kol., Regul. Pept., 114 (2-3), 71 až 77 (15. července 2003). Například je známo, že ghrelin inhibuje apoptózu kardiomyocytů a endoteliálních buněk in vitro, takže opakované podávání ghrelinu zlepšuje srdeční strukturu a funkci a zmírňuje vývoj srdeční kachexie u kryse selháním srdce a že ghrelin snižuje systemickou vaskulární resistenci a zvyšuje výkon srdce u lidského pacienta se selháním srdce (Id.) Tudiž bylo rozpoznáno, že ghrelin a agonisté ghrelinu představují potentní léčivo pro léčbu těžkých chronických selhání srdce.

Ve zvláště výhodném ztělesnění každého z těchto způsobů použití zde popsaného agonisty ghrelinu je agonistou ghrelinu sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Sloučenina nebo sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být podávány pacientovi. Výraz „pacient“ se týká živočicha savce nebo živočicha, který není savcem včetně například člověka, krysy, myši nebo hospodářského zvířete. Odkaz na pacienta nenaznačuje nezbytně přítomnost nemoci nebo poruchy. Tudiž výraz pacient dále zahrnuje, například savce nebo živočicha, který není savcem, kterému jsou podávány dávky analogu ghrelinu jako součást pokusu, savce nebo živočicha, který není savcem, který je ošetřován pro zlehčení nemoci nebo poruchy a savce nebo živočicha, který není savcem, který je ošetřován profylakticky pro oddálení nebo prevenci nemoci nebo poruchy.

Další rysy a výhody předkládaného vynálezu jsou zřejmé z dodatečných popisů, poskytovaných zde včetně různých příkladů. Poskytované příklady ilustrují různé sloučeniny a metodiku, které jsou užitečné při praktickém provádění předkládaného vynálezu. Na základě předkládaného vynálezu může kvalifikovaný odborník identifikovat a použít jiné sloučeniny a metodiku užitečnou pro praktické provádění předkládaného vynálezu.

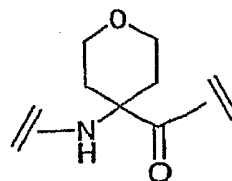
Pokud není uvedeno jinak, tyto aminokyseliny s chirálním centrem jsou poskytovány v L-enantiomerech. Odkaz na „jejich deriváty“ se týká modifikovaných aminokyselin jako je odpovídající D-aminokyselina, N-alkylaminokyselina, β-aminokyselina nebo označená aminokyselina.

Předkládaný vynález představuje peptidylové analogy aktivní v receptoru GHS. Lidský ghrelin je 28 aminokyselinami

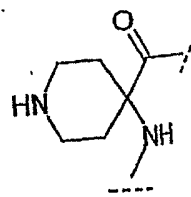
modifikovaný peptid kde serinová hydroxylová skupina je esterifikována n-oktanovou kyselinou. Kojima a kol., Nature, 402, 656 až 660 (1999) a Kojima (výtah), Third Symposium on Growth Hormone Secretagogues, Colorado, USA, 17. - 19. února 2000.

Určité aminokyseliny přítomné ve sloučeninách podle tohoto vynálezu jsou zde představovány následovně:

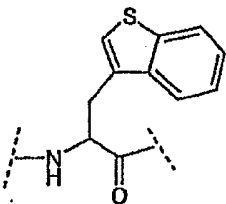
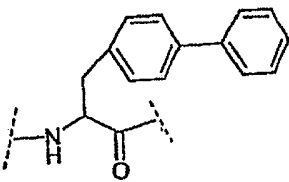
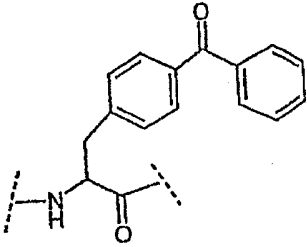
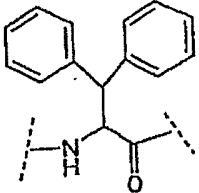
A3c	1-amino-1-cyklopropankarboxylová kyselina
A4c	1-amino-1-cyklobutankarboxylová kyselina
A5c	1-amino-1-cyklopentankarboxylová kyselina
A6c	1-amino-1-cyklohexankarboxylová kyselina
Abu	$\alpha$ -aminobutyrová kyselina
Acc	1-amino-1-cyklo(C <sub>3</sub> -C <sub>9</sub> )alkylkarboxylová kyselina

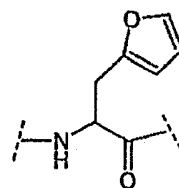


Act	4-amino-4-karboxytetrahydropyran tj.:
Aib	$\alpha$ -aminoisobutyrová kyselina
Ala nebo A	alanin
$\beta$ -Ala	beta-alanin

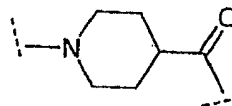


Apc	aminopiperidinylnkarboxylová kyselina, tj.:
Arg nebo R	arginin
hArg	homoarginin
Asn nebo N	asparagin
Asp nebo D	aspartová kyselina

Bal	3-benzothiénylalanin, tj.:		;
Bip	4,4'-bifenylalanin, tj.:		;
Bpa	4-benzoylfenylalanin, tj.:		;
Cha	$\beta$ -cyklohexylalanin		
Cys nebo C	cystein		
Dab	2,4-diaminobutyrová kyselina ( $\alpha,\gamma$ -diaminobutyrová kyselina)		
Dap	2,3-diaminopropionová kyselina ( $\alpha,\gamma$ -diaminopropionová kyselina)		
Dip	$\beta,\beta$ -difenylalanin, tj.:		;
Dhp	3,4-dehydroprolin		
Dmt	5,5-dimethylthiazolidin-4-karboxylová kyselina		

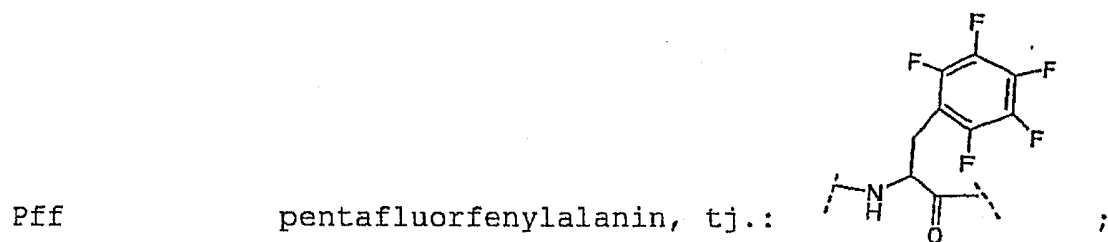
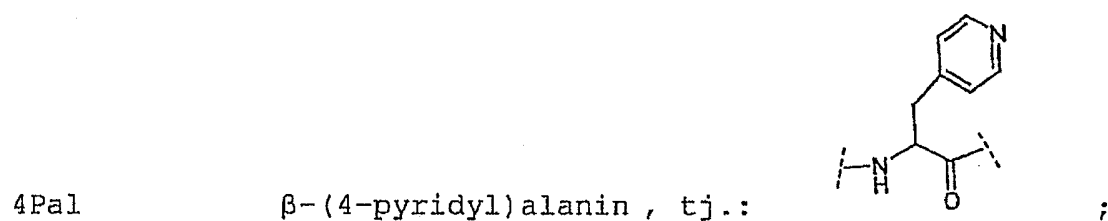
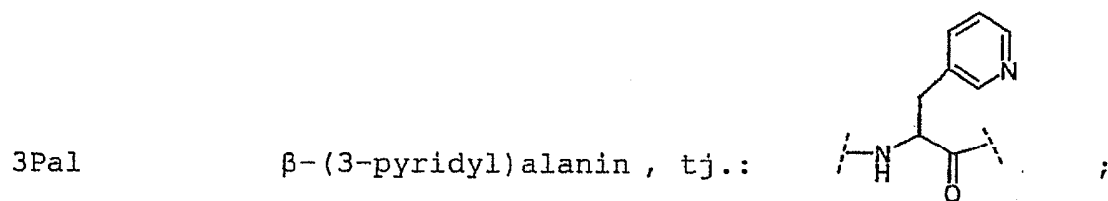
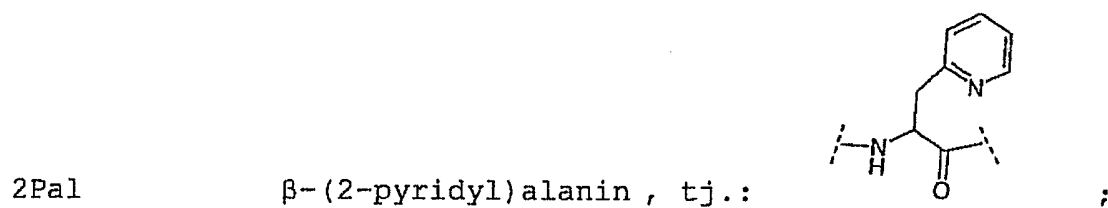


2Fua	$\beta$ -(2-furyl)alanin, tj.:
Gln nebo Q	glutamin
Glu nebo E	glutamová kyselina
Gly nebo G	glycin
His nebo H	histidin
3Hyp	trans-3-hydroxy-L-prolin, tj. (2S,3S)-3-hydroxypyrrolidin-2-karboxylová kyselina
4Hyp	4-hydroxyprolin, tj. (2S,4R)-4-hydroxypyrrolidin-2-karboxylová kyselina
Ile nebo I	isoleucin
Inc	indolin-2-karboxylová kyselina



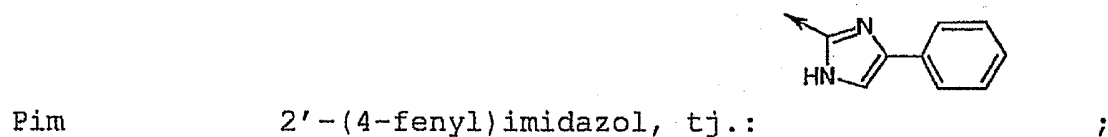
Inp	isonipekotinová kyselina, tj. (hexahydropyridin-3-karboxylová kyselina):
-----	--

Ktp	4-ketoprolin
Leu nebo L	leucin
HLeu	homoleucin
Lys nebo K	lysin
Met nebo M	methionin
1Nal	$\beta$ -(1-naftyl)alanin
2Nal	$\beta$ -(2-naftyl)alanin
Nle	norleucin
Nva	norvalin
Oic	oktahydroindol-2-karboxylová kyselina
Orn	ornithin



Phe nebo F fenylalanin

hPhe homofenylalanin

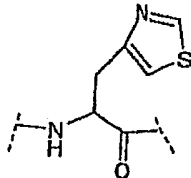


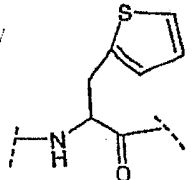
Pip pipekolinová kyselina

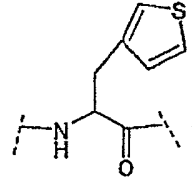
Pro nebo P prolin

Ser nebo B serin



Taz  $\beta$ -(4-thiazolyl)alanin, tj.:  ;

2Thi  $\beta$ -(2-thienyl)alanin, tj.:  ;

3Thi  $\beta$ -(3-thienyl)alanin, tj.:  ;

Thr nebo T threonin

Thz thiazolidin-4-karboxylová kyselina

Tlc 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová kyselina

Tle terc-leucin

Trp nebo W tryptofan

Tyr nebo Y tyrosin

Val nebo V valin

Jisté další zkratky zde používané jsou definovány následovně:

Boc terc-butyloxykarbonyl

Bzl benzyl

DCM dichlormethan

DIC N,N-diisopropylkarbodiimid

DIEA diisopropylethylamin

Dmab 4-{N-[1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyklohexyliden)-3-methylbutyl]amino}benzyl

DMAP 4-(dimethylamino)pyridin

DMF	dimethylformamid
DNP	2,4-dinitrofenyl
Fmoc	fluorenylmethyloxykarbonyl
HBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl- uroniumhexafluorofosfát
cHex	cyklohexyl
HOAT	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetra- methyluroniumhexafluorofosfát
HOBT	1-hydroxybenzotriazol
HOSu	N-hydrosukcinimid
Mmt	4-methoxytrityl
NMP	N-methylpyrrolidon
Pbf	2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5- -sulfonyl
tBu	terc-butyl
TIS	triisopropylsilan
TOS	p-toluensulfonyl
trt	trityl
TFA	trifluoroctová kyselina
TFFH	tetramethylfluoramidiniumhexafluorofosfát
Z	benzyloxykarbonyl

Pokud není zřejmé jinak, zkratky (např. Ala) aminokyselin v tomto patentu znamenají strukturu  $\text{-NH-C(R)(R')-CO-}$ , ve které R a R' je každý nezávisle, vodík nebo postranní řetězec aminokyseliny (např. R = CH<sub>3</sub> a R' = H nebo Ala) nebo R a R' mohou být spojeny tak, že tvoří kruhový systém.

„Alkyl“ se týká uhlovodíkové skupiny, která obsahuje jeden nebo více atomů uhlíku, kde více atomů uhlíku, pokud jsou přítomné, jsou spojeny jednoduchými vazbami. Alkylová uhlovodíková skupina může mít přímý řetězec nebo obsahovat jednu nebo více větví nebo cyklických skupin.

„Substituovaný alkyl“ se týká alkyly, ve kterém jeden nebo více atomů vodíku z uhlovodíkové skupiny jsou nahrazeny jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z halogenu (tj. fluoru, chloru, bromu a jodu), -OH, -CN, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1-2</sub> alkyly substituovaného 1 až 6 halogeny, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> a -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-COOH. V různých ztělesněních jsou přítomny 1, 2, 3 nebo 4 substituenty. Přítomnost -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-COOH má za výsledek tvorbu alkylkyseliny. Příklady alkylkyselin obsahujících nebo skládajících se z -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-COOH zahrnují 2-norbornanoctovou kyselinu, terc-buturovou kyselinu a 3-cyklo-pentylpropionovou kyselinu.

„Heteroalkyl“ se týká alkyly, ve kterém jeden nebo více atomů uhlíku v uhlovodíkové skupině jsou nahrazeny jednou nebo více z následujících skupin: aminoskupinou, amidoskupinou, oxoskupinou nebo karbonylovou skupinou. V různých ztělesněních jsou přítomny 1 nebo 2 heteroatomy.

„Substituovaný heteroalkyl“ se týká heteroalkyly, ve kterém jeden nebo více atomů vodíku z uhlovodíkové skupiny jsou nahrazeny jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z halogenu (tj. fluoru, chloru, bromu a jodu), -OH, -CN, -SH, NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1-2</sub> alkyly substituovaného 1 až 6 halogeny, -CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> a -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-COOH. V různých ztělesněních jsou přítomny 1, 2, 3 nebo 4 substituenty.

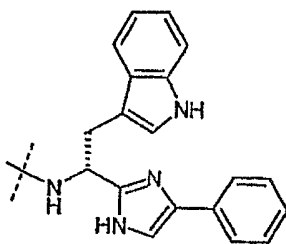
„Alkenyl“ se týká uhlovodíkové skupiny vytvořené ze dvou nebo více uhlíků kde jsou přítomny jedna nebo více dvojných vazeb uhlík-uhlík. Alkenylová uhlovodíková skupina může mít přímý řetězec nebo jednu nebo více větví nebo cyklických skupin.

„Substituovaný alkenyl“ se týká alkenylu, ve kterém jeden nebo více vodíků jsou nahrazeny jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z halogenu (tj. fluoru, chloru, bromu a jodu), -OH, -CN, -SH, NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1-2</sub> alkyly substituovaného 1 až 6 halogeny, -CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> a -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-COOH. V různých ztělesněních jsou přítomny 1, 2, 3 nebo 4 substituenty.

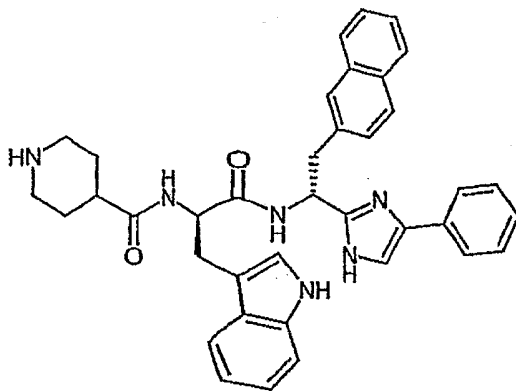
„Aryl“ se týká popřípadě substituované aromatické skupiny s nejméně jedním kruhem, který má konjugovaný systém pí-elektronů a který obsahuje až dva konjugované nebo kondenzované kruhové systémy. Aryl zahrnuje karbocyklické arylové, heterocyklické arylové a biarylové skupiny. Výhodně je arylem 5- nebo 6členný kruh. Výhodnými atomy pro heterocyklický aryl jsou jeden nebo více atomů síry, kyslíku a/nebo dusíku. Příklady arylu zahrnují fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, indol, chinolin, 2-imidazol a 9-antracen. Substituenty arylu jsou vybrány ze skupiny, která se skládá z -C<sub>1-4</sub> alkyly, -C<sub>1-4</sub> alkoxylové skupiny, halogenu (tj. fluoru, chloru, bromu a jodu), -OH, -CN, -SH, NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1-2</sub> alkyly substituovaného 1 až 5 halogeny, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> a -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-COOH. V různých ztělesněních jsou přítomny 1, 2, 3 nebo 4 substituenty.

„Alkylaryl“ se týká „alkylu“ připojeného k „arylu“.

Když imidazolová část neaminové kyseliny, (např. Pim, definovaná výše), je přítomna na C-konci sloučeniny podle tohoto vynálezu, rozumí se, že imidazolová část je připojena k přilehlé aminokyselině prostřednictvím peptidové vazby, ve které je vazba vytvořena mezi uhlíkem v poloze 2 imidazolového kruhu a alfa uhlíkem aminokyseliny. Například v příkladě kde přilehlou aminokyselinou je D-tryptofan (D-Trp) a imidazolovou částí je Pim, se C-konec peptidu jeví následovně:



Pro objasnění, v psaném vzorci takové sloučeniny je přítomnost této vazby naznačena pomocí řeckého písmena „ $\psi$ “ samotného v závorkách. Například psaný vzorec H-Inp-D-Trp-D-2Nal( $\psi$ )-Pim označuje strukturu:



Předkládaný vynález zahrnuje diastereomery stejně jako racemické a rozštěpené enantiomericky čisté formy. Analogy ghrelinu mohou obsahovat D-aminokyseliny, L-aminokyseliny nebo jejich kombinaci. Výhodně jsou aminokyseliny přítomné v analogu ghrelinu L-enantiomery.

Výhodné deriváty analogů podle tohoto vynálezu obsahují D-aminokyseliny, N-alkylaminokyseliny,  $\beta$ -aminokyseliny a/nebo jednu nebo více značených aminokyselin (včetně značené verze D-aminokyseliny, N-alkylaminokyseliny nebo  $\beta$ -aminokyseliny). Značené deriváty naznačují změnu aminokyseliny nebo derivátu aminokyseliny zjistitelnou značkou. Příklady zjistitelných

značek zahrnují luminescentní, enzymatické a radioaktivní značky. Jak typ značky tak pozice značky může ovlivnit aktivitu analogu. Značky by měly být vybírány a umístovány tak, aby zásadně neměnily aktivitu analogu ghrelinu v rámci receptoru GHS. Účinek jednotlivé značky a její polohy na aktivitu analogu ghrelinu může být určen použitím zkoušek měřících aktivitu a/nebo vázání ghrelinu.

Chránící skupina kovalentně připojená k C-konci karboxy-skupiny snižuje reaktivitu karboxy zakončení za in vivo podmínek. Karboxy konec chránící skupina je výhodně připojena k  $\alpha$ -karbonylové skupině poslední aminokyseliny. Výhodné karboxy konec chránící skupiny zahrnují amidovou, methylamidovou a ethylamidovou skupinu.

#### Příklady provedení vynálezu:

Příklady se poskytují níže pro další ilustraci různých charakteristických rysů předkládaného vynálezu. Tyto příklady také ilustrují užitečnou metodologii pro praktické provádění vynálezu. Tyto příklady neomezují patentově nárokováný vynález.

#### Syntéza

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou připravit použitím technik zveřejněných zde v příkladech, stejně jako technik dobře známých v oboru. Například, polypeptidová oblast analogu GHRP se může chemicky nebo biochemicky syntetizovat a modifikovat. Příklady technik pro biochemickou syntézu zahrnující zavedení nukleové kyseliny do buňky a expresi nukleových kyselin jsou poskytovány v Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley, 1987 až 1998 a

Sambrook a kol., v *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2. vydání, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. Techniky pro chemickou syntézu polypeptidů jsou rovněž dobře známe v oboru. Viz např. Vincent v *Peptide and Protein Drug Delivery*, New York, N. Y., Dekker, 1990. Například peptidy podle tohoto vynálezu se mohou připravit standardní syntézou peptidů v pevné fázi. Viz např. Stewart J. M. a kol., *Solid Phase Synthesis*, Pierce Chemical Co., 2. vydání (1984).

Substituent  $R^1$  z výše uvedeného obecného vzorce (I) se může připojit k volnému aminu z N-konce aminokyseliny standardními způsoby známými v oboru. Například alkylové skupiny, např.  $(C_1-C_{30})$ alkylová, se mohou připojit za použití redukční alkylace. Hydroxyalkylové skupiny, např.  $(C_1-C_{30})$ -hydroxyalkylová, se mohou také připojit za použití redukční alkylace, ve které je volná hydroxyskupina chráněna *tert*-butylesterem. Acylové skupiny, např.  $COE^1$ , se mohou připojit pomocí kondenzace volné kyseliny, např.  $E^1COOH$ , k volnému aminu N-zakončené aminokyseliny, pomocí míchání směsné pryskyřice s 3 molárními ekvivalenty, jak volné kyseliny, tak diisopropylkarbodiimidu v methylenchloridu, po asi jednu hodinu. Jestliže volná kyselina obsahuje volné hydroxyskupiny, např. *p*-hydroxyfenylpropionová kyselina, potom se kondenzace provádí s doplňkovými 3 molárními ekvivalenty HOBT.

Peptidy podle tohoto vynálezu se také mohou a jsou syntetizovány paralelním způsobem v syntetizátoru ACT 396 Multiple Biomolecular Synthesizer, (společnost Advanced ChemTech, Louisville KY), („syntetizátor“) následovně. Syntetizátor je naprogramován na provádění následujícího cyklu: (1) promytí dimethylformamidem (DMF), (2) odstranění chránicí skupiny Fmoc pomocí 20% piperidinu v DMF po 1 x 5 min a 1 x 25 min, (3) promytí DMF, (4) kondenzace s Fmoc aminokyselinou po 1 h při

teplotě místnosti za přítomnosti diisopropylkarbodiimidu (DIC) a 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) a (5) opakování kroku (4).

Příklady 1 až 65

Každá z reakčních jamek obsahuje 0,0675 mmol pryskyřice Rink Amide MBHA (substituce = 0,72 mmol/g, Novabiochem, San Diego, CA). Použijí se následující Fmoc aminokyseliny (Novabiochem, San Diego, CA; Chem-Impex International, Wood Dale, IL; SyntheTech, Albany, OR; Pharma Core, High Point, NC): Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-H-Inp-OH, Fmoc-D-1Nal-OH, Fmoc-D-2Nal-OH, Fmoc-D-Trp(Boc)-OH, Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-4Pal-OH, Fmoc-Orn(Boc)-OH, Fmoc-D-Bip-OH, Fmoc-Thr(Bzl)-OH, Fmoc-Pff-OH, Fmoc-2Thi-OH, Fmoc-Taz-OH, Fmoc-D-Dip-OH, Fmoc-D-Bpa-OH, Fmoc-D-Bal-OH a Fmoc-Apc(Boc)-OH.

Každá z Fmoc aminokyselin se rozpustí v 0,3N roztoku HOBT v DMF, ve kterém je koncentrace výsledné Fmoc aminokyseliny 0,3N. Pro každou kondenzaci se použije 4-násobný přebytek (0,27 mmol, 0,9 ml 0,3N roztoku) Fmoc aminokyseliny. DIC (0,27 mmol, 0,6 ml 0,45N roztoku DIC v DMF) se použije jako kondenzační činidlo pro každou kondenzaci. Zbavení ochrany se provádí za použití 20% piperidinu v DMF (2 x 1,5 ml na zbytek).

Peptidy se odštěpí od pryskyřice zpracováním peptidu-pryskyřice s 8% triisopropylsilanem (TIP) v trifluoroctové kyselině (TFA) (1,5 ml na reakční jamku) při teplotě místnosti po 2 h. Pryskyřice se odstraní filtrací. Každý filtrát se v zkumavce odstředivky zředí na 25 ml etherem. Výsledná sraženina v každé zkumavce se odstředí a rozpouštědla se oddělí od peptidu dekantací. Sraženina v každé zkumavce se potom rozpustí v methanolu (3 ml) a zředí se vodou (1 ml).

Čištění surových produktů se provádí preparativní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s obrácenými fázemi za použití kolony (100 x 21,20 mm, 5  $\mu$ ) z LUNA 5 $\mu$  C8(2) (Phenomenex, Torrance, CA). Pro každý peptid se kolona promývá s lineárním gradientem od 85 % A a 15 % B do 25 % A a 75 % B v průběhu 15 min s rychlostí průtoku 25 ml/min. A je 0,1% TFA ve vodě a B je 0,1% TFA v směsi acetonitril/voda (80/20, objem/objem). Frakce se přezkušují pomocí analytické vysokoúčinné kapalinové chromatografie a ty, které obsahují čistý produkt se spojí a lyofilizují do sucha.

Výtěžky se pohybují od 13 % do 71 % a čistota každého z příkladů 1 až 65 přesahuje 94 % vztaženo na analýzu pomocí analytické vysokoúčinné kapalinové chromatografie. Provádí se analýza elektronovou ionizační hmotovou spektrometrií (ES-MS) a pozorované molekulární hmotnosti jsou v souladu s vypočtenými molekulárními hmotnostmi. Výsledky se podrobně uvádějí v Tabulce I, dále.

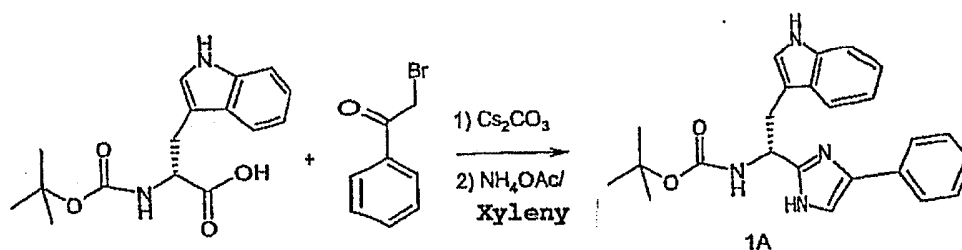
Příklady 66 až 69

Příklady 66 až 69 se syntetizují podle následujícího postupu.

1a. BOC-(D)-Trp-OH (4,0 g, 13,1 mmol) (Novabiochem San Diego, Kalifornie) v methanolu (36 ml) a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,14 g, 6,57 mmol) ve vodě (10 ml) se spojí a míchají a protřepávají dokud se nezíská homogenní směs. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí v DMF (45 ml). K roztoku se přidá 2-brom-acetofenon (2,61 g, 13,1 mmol) v DMF (9 ml) a roztok se míchá po 30 min při teplotě místnosti. Bromid cesia se odstraní filtrací a filtrát se odpaří ve vakuu. Výsledný koncentrát se rozpustí v xylenech (45 ml) a přidá se octan amonný (NH<sub>4</sub>OAc)

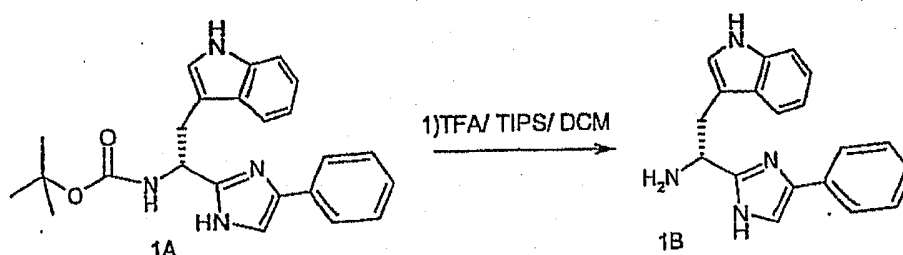
(17,1 g) a roztok se zahřívá pod zpětným chladičem po 1 h. Zchlazený roztok se promyje dvakrát nasyceným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (4,5 ml) a potom nasyceným roztokem chloridu sodného. Výsledná organická vrstva se čistí mžikovou chromatografií pro získání 4,1 g (77 %) meziprojektu 1A zobrazeného v schématu 1A („sloučenina 1A“).

Schéma 1A



1b. Sloučenina 1A (403 mg) se zbaví ochrany použitím směsi trifluoroctové kyseliny (TFA) (8 ml), dichlormethanu (DCM) (8 ml) a triisopropylsilanu (TIPS) (1,4 ml). Po míchání jednu hodinu se roztok odpaří pod proudem dusíku. Odparek se rozpustí v DCM (40 ml), promyje se dvakrát nasyceným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (40 ml) a potom se suší  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  pro získání roztoku meziprojektu 1B, zobrazeného v schématu 1B, níže.

Schéma 1B



1c-f. Předchozí roztok meziprojektu 1B se rozdělí do čtyř stejných částí a kondenzuje se s předaktivovanými HOBT estery aminokyselin chráněných Fmoc, jak se shrnuje v reakčních schématech 1C, 1D, 1E a 1F, dále. Aminokyseliny použité pro každý z příkladů 66, 67, 68 a 69 jsou následující:

- Příklad 66: Fmoc-D-2Nal-OH (130 mg, 0,30 mmol) (Synthetech Albany, Oregon)
- Příklad 67: Fmoc-D-1Nal-OH (130 mg, 0,30 mmol) (Advanced ChemTech, Louisville, KY)
- Příklad 68: Fmoc-D-Bal-OH (132 mg, 0,30 mmol) (Chem Impex, Wood Dale, IL)
- Příklad 69: Fmoc-D-Ser(Bzl)-OH (124 mg, 0,30 mmol) (Chem Impex, Wood Dale, IL).

Každá z bezprostředně předcházejících aminokyselin se předaktivuje pomocí HOBT (46 mg, 0,30 mmol) a DIC (38 mg, 0,30 mmol) v DCM (5 ml) po 10 minut před přidáním jedné ze čtyř částí roztoku předchozího meziprojektu.

1B. Kondenzační reakce se potom nechá probíhat po 30 minut při teplotě místnosti.

Schéma 1C

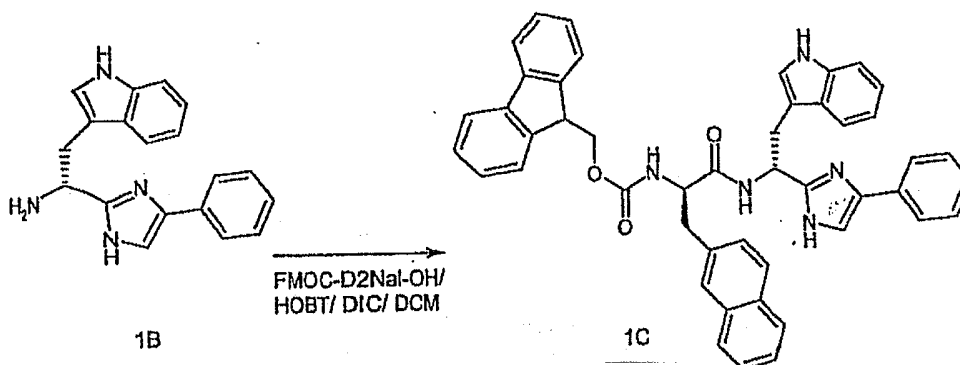


Schéma 1D

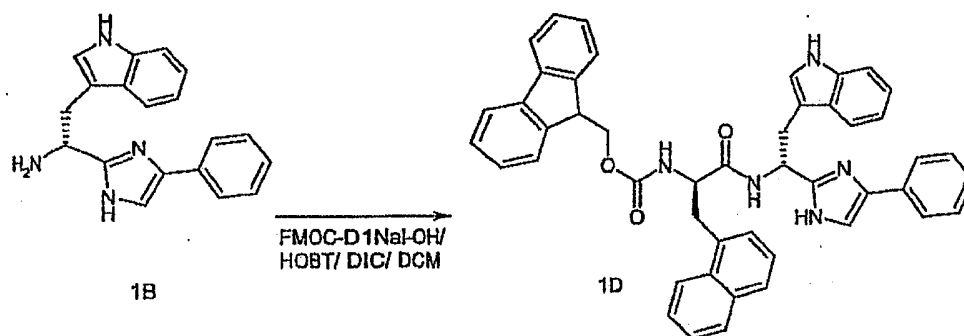


Schéma 1E

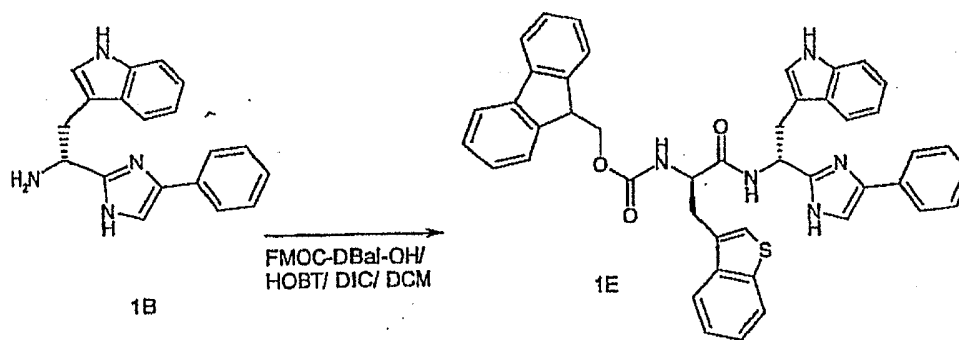
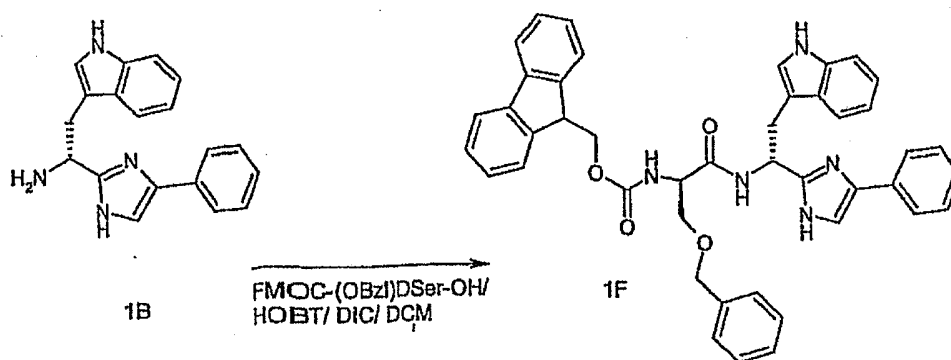


Schéma 1F



1g-j. Skupina Fmoc se odstraní z každé z výsledných sloučenin 1C, 1D, 1E a 1F tím, že se k zmíněné reakční směsi z předchozího kroku přidá tris(2-aminoethyl)amin (0,9 ml) a míchá se po 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směsi

obsahující sloučeniny zbavené ochrany se potom promyjí třikrát 10% fosfátovým puftrem o pH 5,5 (10 ml).

Výsledné roztoky volných aminů se potom kondenzují s předaktivovanými HOBt estery aminokyselin chráněných skupinami Fmoc nebo Boc, které jsou následující:

- PŘ. 66: Fmoc-Inp-OH (105 mg, 0,30 mmol) (Chem Impex, Wood Dale, Kalifornie)
- PŘ. 67: Fmoc-Inp-OH (105 mg, 0,30 mmol)
- PŘ. 68: Boc-Inp-OH (68,3 mg, 0,30 mmol) (Bachem, Torrance, Kalifornie)
- PŘ. 69: Boc-Aib-OH (60,6 mg, 0,30 mmol) (Bachem, Torrance, Kalifornie)

Každá z bezprostředně předcházejících aminokyselin se před přidáním příslušného aminu, zbaveného ochrany, předaktivuje pomocí HOBt (46 mg, 0,30 mmol) a DIC (38 mg, 0,30 mmol) v DCM (5 ml) po 10 minut. Kondenzační reakce se potom nechá probíhat po jednu hodinu při teplotě místnosti.

Zbavení ochrany - sloučeniny 66 až 67. Skupina Fmoc se odstraní z výsledných skupin Fmoc chráněných sloučenin přidáním tris(2-aminoethyl)aminu (0,9 ml) a mícháním po 30 minut. Deblokované sloučeniny se třikrát promyjí 10% fosfátovým puftrem o pH 5,5 (10 ml) a surové produkty se seberou jako sraženina.

Zbavení ochrany - sloučeniny 68 až 69. Sloučeniny chráněné skupinou Boc se čistí mžikovou chromatografií a potom se deblokují po jednu hodinu pomocí TIPS (0,50 ml), TFA (0,50 ml) v DCM (2,75 ml). Surové produkty se potom odpaří a suší ve vakuu.

*Tracey Andrew*

Čištění pomocí vysokovýkonné kapalinové chromatografie umožňuje získat produkty v 5% a 29% výtěžcích pro sloučeniny 66 a 67, po řadě, a 15% a 43% pro sloučeniny z příkladů 68 a 69, po řadě.

Předchozí zbavení ochrany, kondenzace a kroky ke zbavení ochrany se shrnně uvádějí v reakčních schématech 1G, 1H, 1I a 1J, níže

Schéma 1G

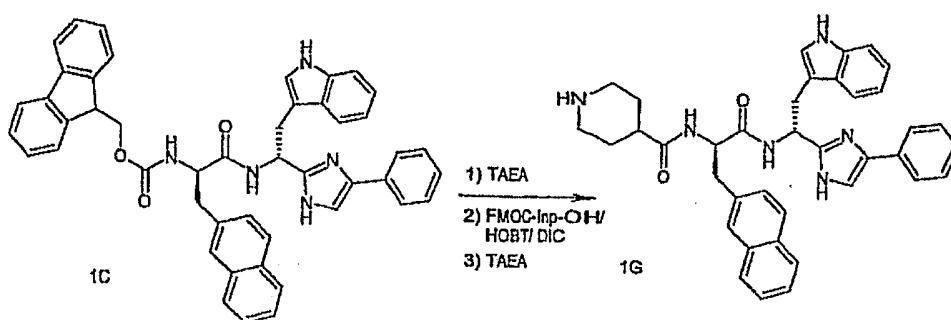


Schéma 1H

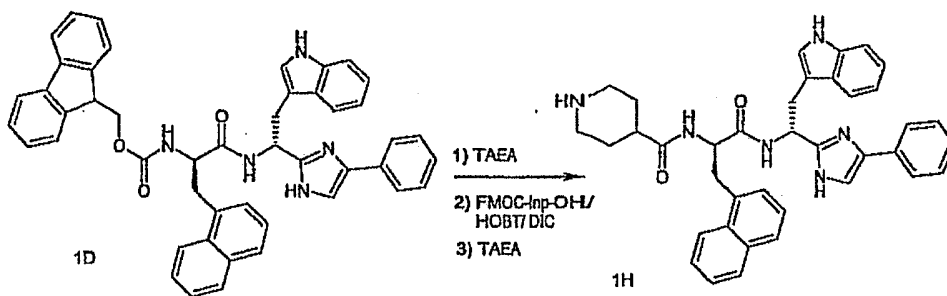


Schéma 1I

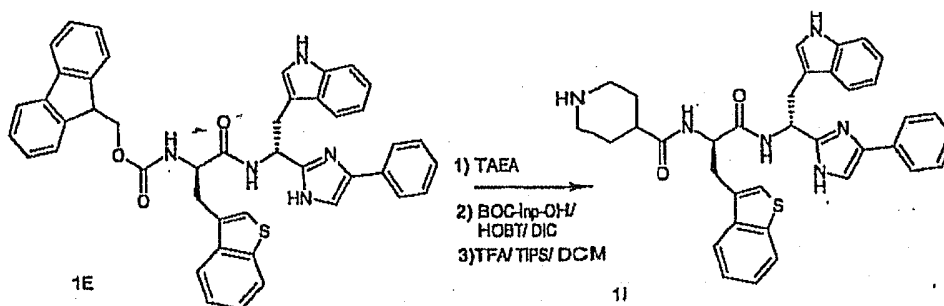
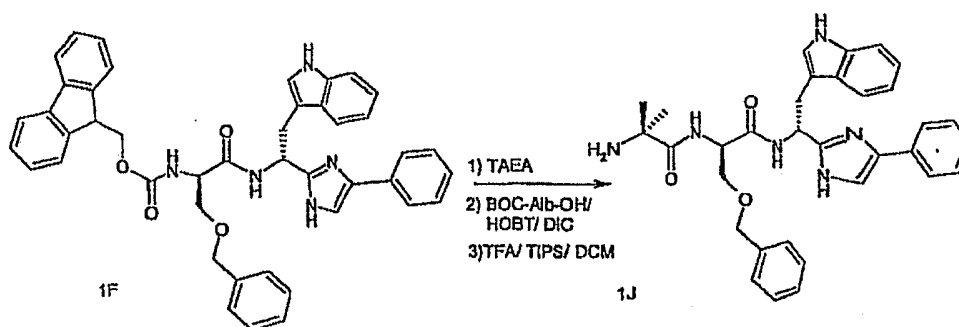


Schéma 1J



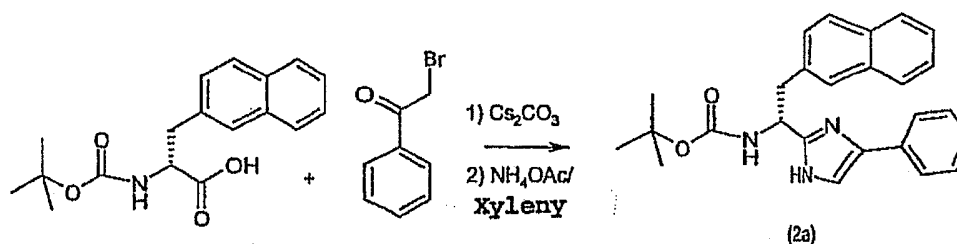
Příklad 70: H-Inp-D-Trp-D-2Nal( $\psi$ )-Pim

Sloučenina 70 se syntetizuje podle následujícího postupu.

2.a.1. a 2.a.2: Sloučenina 2A se připraví analogickým způsobem jako sloučenina 1A, za použití Boc-D-2Nal-OH a 2-bromaceto-fenonu jako výchozích látek.

Kroky 2.a.1. a 2.a.2. se shrnně uvádějí ve schématu 2A, dále.

Schéma 2A



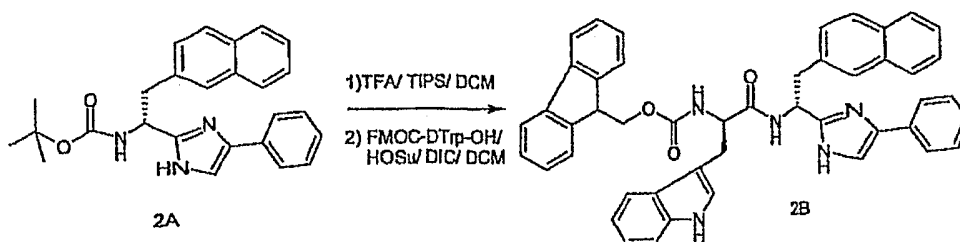
2.b.1. Sloučenina 2A (100 mg, 0,242 mmol) se zbavuje ochrany v TFA (2 ml) a DCM (2 ml) po jednu hodinu. Těkavé složky se potom odpaří pod proudem dusíku a odparek se rozpustí v DCM (10 ml). Výsledný roztok se třikrát promyje

nasyceným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) pro získání roztoku sloučeniny 2A ve formě volného aminu.

2.b.2. Aktivní ester Fmoc-D-Trp(Boc)-OH (153 mg, 0,290 mmol) se zpracuje s N-hydrosukcinimidem (HOSu; 33 mg, 0,290 mmol) a DIC (37 mg, 0,290 mmol) v DCM (1,5 ml). Po jedné hodině se diisopropylmočovina odstraní filtrací a filtrát se přidá k roztoku sloučeniny 2A (volný amin). Výsledný roztok se zředí DCM na 4 ml a kondenzační reakce se nechá probíhat po 30 min.

Kroky 2.b.1. a 2.b.2. se shrnně uvádějí v schématu 2B, níže.

Schéma 2B



2.c.1. Sloučenina 2B se zbaví ochrany přidáním tris(2-aminoethyl)aminu (TAEA) (0,9 ml) k bezprostředně předcházejícímu roztoku z kondenzační reakce a mícháním po 30 minut při teplotě místnosti. Reakční roztok se potom třikrát promyje nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml), načež následuje třikrát promytí 10% fosfátovým pufrům o pH 5,5 (10 ml) pro získání roztoku sloučeniny 2B ve formě volného aminu.

2.c.2. Aktivní ester Boc-Inp-OH (66,5 mg, 0,290 mmol) se zpracuje s HOSu (33 mg, 0,290 mmol) a DIC (37 mg, 0,290 mmol) v DCM (1,5 ml). Po jedné hodině se diisopropylmočovina odstraní filtrací a filtrát se přidá k roztoku sloučeniny 2B

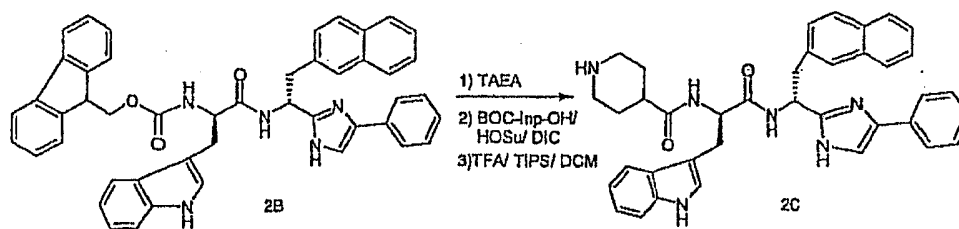
(volný amin). Výsledný roztok se zředí DCM na 4 ml a kondenzační reakce se nechá probíhat po 12 hodin.

Reakční směs se potom třikrát promyje 10% fosfátovým pufrem o pH 5,5 (10 ml) a suší se Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a koncentrát se čistí mžikovou chromatografií.

2.c.3. Meziprodukt se zbaví ochrany použitím TFA (2,75 ml) a TIPS (0,5 ml) v DCM (2,75 ml) po 30 minut. Těkavé složky se odpaří z reakční směsi pod proudem dusíku a odparek se trituruje s etherem (15 ml). Po odstředění se ether dekantuje a výsledná pevná látka se podrobí vysokoúčinné kapalinové chromatografii pro získání vyčištěné sloučeniny 70 v 39% výtěžku.

Kroky 2.c.1. a 2.c.2. a 2.c.3. se shrnně uvádějí ve schématu 2C, níže.

Schéma 2C



Další peptidy podle tohoto vynálezu může připravit osoba znalá oboru použitím postupů syntézy analogických k postupům uvedeným obecně zde výše a/nebo k postupům uvedeným specificky v předchozích příkladech, jako jsou sloučeniny uvedené v tabulce 1.

Tabulka 1

Př.č.	Sekvence	mol. hm.		
		(výpočet)	(ES-MS)	Čistota (%)
1	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH <sub>2</sub>	787,96	787,4	96
2	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH <sub>2</sub>	787,96	787,4	99
3	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH <sub>2</sub>	753,94	753,4	98
4	H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	813,01	812,4	99
5	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) - -Lys-NH <sub>2</sub>	831,03	830,4	98
6	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH <sub>2</sub>	876,92	876,3	98
7	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thi-Lys-NH <sub>2</sub>	793,00	792,4	98
8	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH <sub>2</sub>	793,99	793,4	97
9	H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	813,01	812,4	98
10	H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	841,02	840,4	95
11	H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	852,04	851,3	99
12	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH <sub>2</sub>	659,79	659,3	99
13	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH <sub>2</sub>	659,79	659,3	98
14	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH <sub>2</sub>	659,79	659,3	98
15	H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH <sub>2</sub>	684,84	684,3	99
16	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -NH <sub>2</sub>	702,85	702,3	99
17	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH <sub>2</sub>	748,75	748,2	99
18	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH <sub>2</sub>	664,83	664,2	99
19	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH <sub>2</sub>	665,82	665,3	98
20	H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH <sub>2</sub>	684,84	684,3	98
21	H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH <sub>2</sub>	695,86	695,3	99
22	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH <sub>2</sub>	664,83	664,3	97
23	H-Inp-D-2Nal-D-Bal-Phe-NH <sub>2</sub>	675,85	675,2	99
24	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH <sub>2</sub>	787,96	787,5	97
25	H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH <sub>2</sub>	799,03	798,4	99
26	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	793,00	792,4	99
27	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH <sub>2</sub>	793,00	792,4	99
28	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH <sub>2</sub>	784,96	784,4	98

29	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH <sub>2</sub>	784,96	784,4	98
30	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH <sub>2</sub>	790,99	790,4	97
31	H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	801,99	801,4	98
32	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH <sub>2</sub>	808,02	807,4	99
33	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH <sub>2</sub>	664,83	664,2	98
34	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH <sub>2</sub>	673,81	673,3	99
35	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH <sub>2</sub>	793,99	793,5	99
36	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH <sub>2</sub>	800,02	799,4	99
37	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH <sub>2</sub>	809,00	808,5	99
38	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH <sub>2</sub>	815,03	814,4	99
39	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH <sub>2</sub>	814,04	813,4	98
40	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH <sub>2</sub>	790,99	790,5	97
41	H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH <sub>2</sub>	797,01	796,4	97
42	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH <sub>2</sub>	806,00	805,5	97
43	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH <sub>2</sub>	812,03	811,4	98
44	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	801,99	801,5	98
45	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	808,02	807,5	99
46	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH <sub>2</sub>	799,97	799,5	98
47	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH <sub>2</sub>	806,00	805,5	98
48	H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH <sub>2</sub>	811,00	810,5	95
49	H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH <sub>2</sub>	811,00	810,5	96
50	H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	813,01	812,5	99
51	H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH <sub>2</sub>	817,02	816,5	96
52	H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH <sub>2</sub>	817,02	816,5	94
53	H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	819,04	818,5	99
54	H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH <sub>2</sub>	819,04	818,5	98
55	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH <sub>2</sub>	679,84	679,2	98
56	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH <sub>2</sub>	679,84	679,3	99
57	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH <sub>2</sub>	680,83	680,3	99
58	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH <sub>2</sub>	685,87	685,2	97
59	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH <sub>2</sub>	686,86	686,2	99
60	H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH <sub>2</sub>	679,84	679,2	95
61	H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH <sub>2</sub>	680,83	680,2	97

62	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH <sub>2</sub>	791,97	791,5	98
63	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH <sub>2</sub>	798,00	797,4	99
64	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH <sub>2</sub>	806,99	806,5	99
65	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH <sub>2</sub>	813,02	812,4	98
66	H-Inp-D-2Nal-D-Trp(ψ)-Pim	610,77	611,4	99
67	H-Inp-D-1Nal-D-Trp(ψ)-Pim	610,77	611,3	99
68	H-Inp-D-Bal-D-Trp(ψ)-Pim	616,79	617,3	99
69	H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(ψ)-Pim	564,69	565,3	99
70	H-Inp-D-Trp-D-2Nal(ψ)-Pim	610,77	611,4	99

### Biologické zkoušky

Aktivity sloučenin podle tohoto vynálezu v receptoru GHS se mohou a stanovují se za použití technik, jako jsou techniky popsané v příkladech níže. V různých ztělesněních vykazuje analog ghrelinu nejméně asi 50 %, nejméně asi 60 %, nejméně asi 70 %, nejméně asi 80 % nebo nejméně asi 90 % funkční aktivity vztaženo na ghrelin, jak se stanoví použitím jedné nebo více ze zkoušek funkční aktivity popsaných níže; a/nebo vykazuje IC<sub>50</sub> větší než asi 1000 nM, větší než asi 100 nM nebo větší než 50 nM při použití zkoušky vázání k receptoru popsané níže. Vzhledem k IC<sub>50</sub>, větší hodnota se týká potence a tak naznačuje, že je potřeba menší množství pro dosažení inhibice vázáním.

Zkoušky měřící schopnost sloučeniny se vázat k receptoru GHS, používají GHS receptor, fragment tohoto receptoru, který obsahuje místo vážící ghrelin, polypeptid obsahující takový fragment nebo derivát polypeptidu. Výhodně zkouška využívá receptor GHS nebo jeho fragment. Polypeptid obsahující fragment receptoru GHS, který váže ghrelin, může také obsahovat jednu nebo více oblastí polypeptidu, které se nenalézají v receptoru GHS. Derivát takového polypeptidu

obsahuje fragment receptoru GHS, který váže ghrelin společně s jednou nebo více polypeptidovými složkami.

Aminokyselinová sekvence receptoru GHS zapojená do vázání se může snadno identifikovat použitím značkováného ghreluinu nebo strukturálních nebo funkčních analogů ghreluinu a různých fragmentů receptoru. Mohou se použít různé způsoby pro výběr fragmentů, které se mají zkoušet, tak, že se zúží vazebná oblast. Příklady takových způsobů zahrnují zkoušení konsektivních fragmentů asi 15 aminokyselin v délce začínající na N-konci a zkoušení fragmentů o delší délce. Jestliže se zkoušce podrobují fragmenty o delší délce, může se také, pro další lokalizaci oblasti vážící ghrelin, rozdělit fragment, který váže ghrelin. Fragmenty, které se používají pro studie vázání se mohou vytvářet použitím rekombinantních technik pro nukleové kyseliny.

Zkoušky vázání se mohou provádět použitím jednotlivých sloučenin nebo přípravků obsahujících různé počty sloučenin. Přípravky obsahující různé počty sloučenin, které mají schopnost se vázat k receptoru GHS se mohou rozdělit do menších skupin sloučenin, které se mohou podrobovat zkoušce pro identifikaci sloučeniny(sloučenin) vážících se k receptoru GHS. Ve ztělesnění předkládaného vynálezu se při zkoušce vázání používá zkušební přípravek obsahující nejméně 10 sloučenin.

Zkoušky vázání se mohou provádět použitím rekombinantně vytvořených polypeptidů receptoru GHS přítomných v různých prostředích. Taková prostředí zahrnují například buněčné extrakty a čištěné buněčné extrakty, které obsahují polypeptid receptoru GHS exprimovaný z rekombinantních nukleových kyselin nebo přírodně se vyskytujících nukleových kyselin a také

zahrnují, například použití čištěného polypeptidu receptoru GHS vytvořeného pomocí prostředků rekombinace nebo z přírodně se vyskytující nukleové kyseliny, který se vnese do různého prostředí.

#### Zjištění sloučenin aktivních v receptoru GHS

Zjištění sloučenin aktivních v receptoru GHS se zajistí použitím rekombinantně exprimovaného receptoru. Použití rekombinantně exprimovaného receptoru GHS nabízí několik výhod jako je schopnost exprimovat receptor v určeném buněčném systému, takže odezva na sloučeninu v receptoru GHS se může snadno odlišit od odezvy v jiných receptorech. Například receptor GHS se může exprimovat v buněčné linii, jako je HEK 293, COS 7 a CHO, které normálně neexprimují receptor pomocí vektoru exprese, ve které stejná buněčná linie bez vektoru exprese může působit jako kontrolní.

Zjištění sloučenin snižujících aktivitu receptoru GHS se zajistí tím, že se při zkoušce použije funkční analog ghrelinu. Použití funkčního analogu ghrelinu při zjišťovací zkoušce poskytuje údaje o aktivitě receptoru GHS. Účinek zkoušených sloučenin na takovou aktivitu se může měřit pro identifikaci např. alosterických modulátorů a antagonistů.

Aktivita receptoru GHS se může měřit použitím různých technik, jako jsou detekce změny v nitrobuněčné stavbě receptoru GHS, v interakčních aktivitách G-proteinu a/nebo v nitrobuněčných mediátorech. Výhodně se aktivita receptoru GHS měří použitím technik, jako jsou techniky měřící nitrobuněčný  $Ca^{2+}$ . Příklady technik dobře známých v oboru, které se mohou použít k měření  $Ca^{2+}$  zahrnují použití barviv jako je Fura-2 a použití bioluminiscentně citlivých reporter

proteinů  $\text{Ca}^{2+}$ , jako je ekvorin. Příkladem buněčné linie využívající ekvorin k měření aktivity G-proteinu je HEK293/ekv<sup>17</sup>. Button a kol., Cell Calcium, 14, 663 až 671 (1993) a Felghner a kol., Science, 284, 2184 až 2188 (1999).

Chimerické receptory obsahující oblast vážící ghrelin, funkčně vázané k různým G-proteinům, se také mohou použít k měření aktivity receptoru GHS. Chimerický receptor GHS obsahuje extracelulární doménu N-konce; transmembránovou doménu vytvořenou z transmembránových oblastí, oblastí extracelulární smyčky a oblastí intracelulární smyčky; a intracelulární karboxy zakončení. Techniky pro vytvoření chimerických receptorů a měření interakčních odezev G-proteinu se poskytují v, na příklad Mezinárodní patentové přihlášce WO 97/5252 a US patentu číslo 5 264 565, z nichž obě publikace jsou zde zahrnuty ve formě odkazu.

#### Stimulace aktivity receptoru GHS

Strukturální a/nebo funkční analogy ghreluinu se mohou používat k stimulaci aktivity receptoru GHS. Taková stimulace se může použít, například, k studování účinku modulace receptoru GHS, k studování účinku sekrece růstového hormonu, k vyhledání nebo studování anatagonistů ghreluinu nebo k dosažení příznivého účinku na pacienta. Příznivé účinky, které se mohou dosáhnout zahrnují jeden nebo více z následujících: léčbu stavů z nedostatku růstového hormonu, zvětšení svalové hmoty, zvýšení hustoty kostí, léčbu sexuální poruchy u mužů nebo žen, podporu zvýšení hmotnosti, podporu udržení hmotnosti, podporu zachování tělesných funkcí, podporu obnovy tělesných funkcí a/nebo podporu zvýšení apetitu.

Zvýšení hmotnosti nebo apetitu může být užitečné pro udržení hmotnosti nebo vytvoření zvýšení hmotnosti nebo apetitu u pacienta s „podváhou“ nebo u pacienta trpícího nemocí nebo prodávajícího léčení, které ovlivňuje hmotnost nebo apetit. Navíc, například hospodářská zvířata, jako jsou prasata, krávy a kuřata, se mohou ošetřovat za účelem získání hmotnosti.

Pacienti s „podváhou“ zahrnují ty, kteří mají tělesnou hmotnost o 10 % nebo menší, 20 % nebo menší nebo 30 % nebo menší, než spodní hranice „normálního“ rozmezí hmotnosti nebo index tělesné hmotnosti (Body Mass Index) (dále jen „BMI“). BMI měří pacientův poměr výška/hmotnost a stanovuje se pomocí výpočtu kdy se hmotnost v kilogramech dělí druhou mocninou výšky v metrech. Jako „normální“ rozmezí BMI se pro lidi obecně pokládá takové, které je 19 až 22. „Normální“ rozmezí hmotnosti jsou dobře známá v oboru a berou do úvahy faktory, jako jsou věk pacienta, jeho výška a typ tělesné stavby.

#### Biologické zkoušky - příklady

##### 1. Zkouška vázání receptoru

##### A. Příprava buněk CHO-K1 exprimujících lidský rekombinantní receptor GHS

cDNA pro receptor ovlivňující vylučování lidského růstového hormonu (dále hGHS-R nebo receptor ghrelinu) se klonuje polymerázovou řetězovou reakcí (dále PCR) za použití RNA lidského mozku jako matrice (Clontech, Palo Alto, CA), specifických primerů genu lemujících kódující sekvenci o plné délce z hGHS-R, (S: 5'-ATGTGGAACGCGACGCCAGCGAAGAG-3' (sekvence identifikační číslo 1) a AS: 5'-TCATGTATTAATACTAG-

ATTCTGTCCA-3' (sekvence identifikační číslo 2) a soupravy Advantage 2 PCR Kit (Clontech)). Produkt PCR se klonuje do vektoru pCR 2.1 za použití klonovací soupravy Original TA Cloning Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA). Lidský GHS-R o plné délce se subklonuje do savčího vektoru exprese pCDNA 3.1 (Invitrogen). Tento plasmid se transfekuje do linie vaječných buněk čínské křečka, CHO-K1 (Americká kolekce typů kultur (American Type Culture Collection), Rockville, MD) pomocí kalciumfosfátového způsobu (Wigler. M a kol., Cell, 11, 223 (1977)). Jednotlivé buněčné klony stabilně exprimující hGHS-R se získají výběrem transfekovaných buněk pěstovaných v klonovacích kruzích v prostředí RPMI 1640 doplněném 10 % fetálního hovězího séra a 1 mM pyruvátu sodného obsahujícího 0,8 mg/ml G418 (Gibco, Grand Island, NY).

#### B. Zkouška vázání GHS-R

Membrány pro studie vázání radioligandů se mohou a připravují se homogenizací z předchozích CHO-K1 buněk exprimujících lidský rekombinantní receptor GHS v 20 ml ledové 50mM tris-HCl pomocí Brinkmanova polytronu (Westbury, NY) (nastavení 6, 15 s). Homogenáty se promyjí dvakrát pomocí odstředění (39 000 g/10 min) a výsledné pelety se resuspendují v 50mM tris-HCl, obsahující 2,5 mM MgCl<sub>2</sub> a 0,1 % BSA. Pro zkoušku se alikvoty (0,4 ml) inkubují s 0,05 nM (<sup>125</sup>I)ghrelinu (asi 74000x10<sup>6</sup> Bq (2000 Ci/mmol), Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) s asi 0,05 ml neoznačených konkurenčních zkušebních sloučenin podle tohoto vynálezu. Po 60min inkubaci (4 °C) se vázaný (<sup>125</sup>I)ghrelin separuje od volného rychlou filtrací přes filtry GF/C (Brandel, Gaithersburg, MD), které se předtím nechají nasáknout v 0,5% polyethylenimin/0,1% BSA. Filtry se potom promyjí třikrát 5ml díly ledové 50mM tris-HCl a 0,1% albuminem hovězího séra a vázaná radioaktivita

zachycená na filtrech se čítá gamma spektrometricky (Wallac LKB, Gaithersburg, MD). Specifické vázání se definuje jako celkový ( $^{125}\text{I}$ )ghrelin mínus vázaný za přítomnosti 1000 nM ghrelinu (Bachem, Torrence, CA).

## 2. Zkoušky funkční aktivity GHS-R

### A. In vitro nitrobuňečná mobilizace $\text{Ca}^{2+}$ zprostředkovaná receptorem GHS

Předchozí buňky CHO-K1 exprimující lidský receptor GHS se sklízejí pomocí inkubace v 0,3% EDTA/nasycený roztok fosfátového pufru (25 °C) a dvakrát se promyjí pomocí odstředění. Promyté buňky se resuspendují v Hanksově pufovaném nasyceném roztoku (HBSS) pro vnesení fluorescenčního indikátoru  $\text{Ca}^{2+}$  Fura-2AM. Suspenze buněk o přibližně  $10^6$  buněk/ml se inkubují s 2  $\mu\text{M}$  Fura-2AM po 30 min při přibližně 25 °C. Nezabudovaný Fura-2AM se odstraní odstředěním dvakrát v HBSS a finální suspenze se přenesse do spektrofotometru (Hitachi F-2000) vybaveného mechanismem pro magnetické míchání a držákem kyvet s regulací teploty. Po vyvážení na 37 °C se přidá sloučenina podle tohoto vynálezu pro měření mobilizace nitrobuňečného  $\text{Ca}^{2+}$ . Excitované a emitované vlnové délky jsou 340 a 510 nm, po řadě.

### B. In vivo uvolňování/suprese GH

Jak je dobře známo v oboru, sloučeniny se mohou zkoušet na jejich schopnost stimulovat nebo potlačovat uvolňování růstového hormonu (GH) in vivo. (Viz např. Deghenghi R. a kol., Life Sciences, 54, 1321 až 1328 (1994); Mezinárodní patentová přihláška č. WO 02/08250). Tudiž například pro zjištění schopnosti sloučeniny stimulovat uvolňování růstového



hormonu in vivo se sloučenina může subkutánně injektovat do 10 dní starých krys v dávce o např. 300 mg/kg. Oběh růstového hormonu se může stanovit v např. 15 minutách po injekci a porovnat vůči hladinám růstového hormonu v krysách injektovaných kontrolním roztokem.

Podobně se mohou sloučeniny testovat na jejich schopnost antagonizovat ghrelinem indukovanou sekreci GH in vivo. Tak se sloučenina může subkutánně injektovat do 10 dní starých krys v dávce o např. 300 mg/kg, společně s ghrelinem. Opět se může oběh růstového hormonu stanovit v např. 15 minutách po injekci a porovnat vůči hladinám růstového hormonu v krysách injektovaných samotným ghrelinem.

#### Podávání

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou formulovat a podávat pacientovi za použití návodu poskytovaného zde společně s technikami dobře známými v oboru. Výhodný způsob podávání zajišťuje, že účinné množství sloučeniny dosáhne cíle. Směrnice pro farmaceutické podávání jsou v obecné formě poskytovány v publikacích např. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydání, vydavatel Gennaro, Mack Publishing (1990) a Modern Pharmaceutics, 2. vydání, vydavatelé Banker a Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1990), z nichž obě jsou zde zahrnuty ve formě odkazů.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se připraví jako kyselé nebo bazické soli. Farmaceuticky přijatelné soli (ve formě vodou nebo olejem rozpustných nebo dispergovatelných produktů) zahrnují konvenční netoxické soli nebo kvarterní amonné soli, které se vytvářejí např. z anorganických nebo organických kyselin a bází. Příklady takových solí zahrnují adiční soli

kyselin jako jsou octany, adipáty, algináty, aspartáty, benzoáty, benzensulfonáty, hydrogensíraný, butyráty, citráty, kafráty, kafrosulfonáty, cyklopentanproionáty, diglukonáty, dodecylsulfáty, ethansulfonáty, fumaráty, glukohexanoáty, glycerofosfáty, hemisulfáty, heptanoáty, hexanoáty, hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, 2-hydroxyethansulfonáty, laktáty, maleináty, methansulfonáty, 2-naftalensulfonáty, nikotináty, šťavelany, pamoáty, paktináty, persulfáty, 3-fenylpropionáty, pikráty, pivaláty, propionáty, sukcináty, vinany, thiokyanáty, p-toluensulfonáty a undekanáty a soli bází jako jsou soli amonné, soli alkalických kovů jako jsou soli sodné a draselné, soli kovů alkalických zemin jako jsou soli vápenaté a hořečnaté, soli s organickými bázemi jako jsou soli cyklohexylaminové, N-methyl-D-glukaminové a soli s aminokyselinami jako jsou arginin a lysin.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou podávat za využití různých cest včetně orální, nasální, injekčně, transdermálně a transmukózně. Aktivní složky, které se mají podávat orálně jako suspenze se mohou připravit podle technik dobře známých v oboru farmaceutických přípravků a mohou obsahovat mikrokrytalickou celulózu pro udělení hmotnosti, alginovou kyselinu nebo alginát sodný jako suspenzní činidlo, methylcelulózu jako činidlo zvyšující viskozitu a sladidla/příchuti. Jako tablety s okamžitým uvolňováním mohou tyto kompozice obsahovat mikrokrytalickou celulózu, fosforečnan vápenatý, škrob, stearát hořečnatý a laktózu a/nebo jiná excipients, pojiva, plniva, činidla urychlující rozpad, ředidla a maziva.

Pro podávání nasálním aerosolem nebo inhalačními formulacemi se tyto mohou připravit například jako roztoky ve fyziologickém roztoku, používající benzylalkohol nebo jiná

vhodná konzervační činidla, promotéry absorpce k posílení biologické využitelnosti, používající fluorované uhlovodíky a/nebo používající jiná solubilizační a dispergační činidla.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou také podávat v nitrožilní (jako bolus tak infuse), nitropobřišnicové, subkutánní, topické s nebo bez okluze nebo nitrosvalové formě. Když jsou podávány injekčně, mohou se utvářet injektovatelné roztoky nebo suspenze za použití vhodných netoxických, parenterálně přijatelných ředidel nebo rozpouštědel, jako je Ringersův roztok nebo isotonický roztok chloridu sodného, nebo vhodných dispergačních nebo zvlhčovacích činidel, jako jsou sterilní, jemné stabilní oleje, včetně mono- nebo diglyceridů a mastných kyselin, včetně kyseliny olejové.

Vhodné režimy dávkování se výhodně stanoví, když se vezmou v úvahu faktory dobře známé v oboru včetně typu pacienta, kterému se mají dávky podávat, věku, hmotnosti, pohlaví a stavu pacienta z lékařského hlediska, cesty podávání, fungování ledvin a jater pacienta, požadovaný účinek a zvláště používané sloučeniny.

Optimální přesnost při dosahování koncentrace účinné látky v rozsahu, který přináší účinnost bez toxicity, vyžaduje režim založený na kinetice dosažitelnosti účinné látky pro cílová místa. To zahrnuje posouzení distribuce, rovnovážného stavu a vylučování účinné látky. Očekává se, že denní dávky pro pacienta jsou mezi 0,01 a 1000 mg na pacienta za den.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou poskytovat v soupravě. Takové soupravy obvykle obsahují aktivní sloučeninu v dávkové formě pro podávání. Dávková forma obsahuje dostatečné množství aktivní sloučeniny, takové, že je

možné získat požadovaný účinek, když se podává pacientovi v pravidelných intervalech, jako jsou od 1-krát do 6-krát za den, v průběhu jednodenní nebo vícedenní léčebné kúry. Výhodně souprava obsahuje instrukce naznačující použití dávkové formy pro dosažení požadovaného účinku a množství dávkové formy, které má být podáno během stanoveného časového intervalu.

Tento vynález je popisován ilustrativním způsobem a rozumí se, že použitá terminologie je zamýšlena tak, že odpovídá povaze obsahu vynálezu, spíše než že představuje jeho omezení. Samozřejmě, ve světle výše uvedených poznatků jsou možné mnohé modifikace a variace předkládaného vynálezu. Je proto potřeba chápat, že v rámci připojených patentových nároků se může tento vynález prakticky provádět jiným způsobem než jsou přesně popsány způsoby.

Tento patent a vědecká literatura na kterou se zde odkazuje představují znalosti, které jsou přístupné odborníkovi v oboru. Všechny patenty, patentové spisy a ostatní publikace zde citované jsou zde zahrnuty ve své úplnosti formou odkazů.

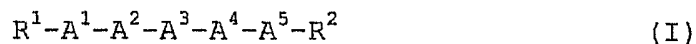
#### Jiná ztělesnění

Rozumí se, že zatímco vynález je popisován ve spojení s jejich podrobným popisem, předcházející popis je zamýšlen pro ilustraci a ne pro omezení rozsahu tohoto vynálezu, který je stanoven rozsahem připojených patentových nároků. Jiné aspekty, výhody a modifikace jsou zahrnuty v rámci těchto patentových nároků.

*Patent Attorney*

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Sloučenina podle obecného vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ve kterém:

- A<sup>1</sup> je Aib, Apc nebo Inp;  
 A<sup>2</sup> je D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal, D-Ser(Bzl) nebo D-Trp;  
 A<sup>3</sup> je D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal, D-Ser(Bzl) nebo D-Trp;  
 A<sup>4</sup> je 2Fua, Orn, 2Pal, 3Pal, 4Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2Thi, 3Thi a Thr(Bzl);  
 A<sup>5</sup> je Apc, Dab, Dap, Lys, Orn nebo je vynechán;  
 R<sup>1</sup> je vodík, (C<sub>1-6</sub>)alkyl, (C<sub>5-14</sub>)aryl, (C<sub>1-6</sub>)alkyl(C<sub>5-14</sub>)aryl, (C<sub>3-8</sub>)cykloalkyl nebo (C<sub>2-10</sub>)acyl; a  
 R<sup>2</sup> je OH nebo NH<sub>2</sub>;

za předpokladu, že:

když A<sup>5</sup> je Dab, Dap, Lys nebo Orn, potom:

- A<sup>2</sup> je D-Bip, D-Bpa, D-Dip nebo D-Bal; nebo  
 A<sup>3</sup> je D-Bip, D-Bpa, D-Dip nebo D-Bal; nebo  
 A<sup>4</sup> je 2Thi, 3Thi, Taz, 2Fua, 2Pal, 3Pal, 4Pal, Orn, Thr(Bzl) nebo Pff;

když A<sup>5</sup> je vynechán, potom:

- A<sup>3</sup> je D-Bip, D-Bpa nebo D-Dip; nebo  
 A<sup>4</sup> je 2Fua, Pff, Taz nebo Thr(Bzl); nebo

A<sup>1</sup> je Apc a -

A<sup>2</sup> je D-Bip, D-Bpa, D-Dip nebo D-Bal; nebo

A<sup>3</sup> je D-Bip, D-Bpa, D-Dip nebo D-Bal; nebo

A<sup>4</sup> je 2Thi, 3Thi, Orn, 2Pal, 3Pal nebo 4Pal.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve kterém:

A<sup>1</sup> je Aib, Apc nebo H-Inp;

A<sup>2</sup> je D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal, D-Ser(Bzl)  
nebo D-Trp;

A<sup>3</sup> je D-Bal, D-Bpa, D-Dip, D-1Nal, D-2Nal nebo D-Trp;

A<sup>4</sup> je Orn, 3Pal, 4Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2Thi nebo  
Thr(Bzl); a

A<sup>5</sup> je Apc, Lys nebo je vynechán;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Sloučenina podle nároku 2, ve kterém:

A<sup>1</sup> je Apc nebo H-Inp;

A<sup>2</sup> je D-Bal, D-Bip, D-1Nal nebo D-2Nal;

A<sup>3</sup> je D-Bal, D-1Nal, D-2Nal nebo D-Trp;

A<sup>4</sup> je 3Pal, 4Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2Thi nebo Thr(Bzl); a

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Sloučenina podle nároku 1, ve kterém je uvedenou  
sloučeninou sloučenina podle vzorce:

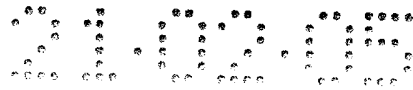
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,

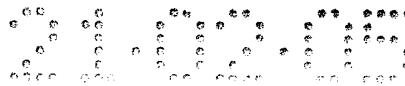
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Bal-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Trp-D-2Nal (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp (ψ) -Pim,



H-Inp-D-Bal-D-Trp( $\psi$ )-Pim,  
H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp( $\psi$ )-Pim,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,



H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,



H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,



H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5. Sloučenina podle nároku 4, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Tza-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Trp-D-2Nal (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Alb-D-Ser (Bzl) -D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,



H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-3Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Fua-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2Fua-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2Fua-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Sloučenina podle nároku 5, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-Trp-D-2Nal (ψ) -Pim,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp(ψ)-Pim,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(ψ)-Pim,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

7. Sloučenina podle nároku 6, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr (Bzl) -NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Sloučenina podle nároku 7, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH<sub>2</sub>, nebo

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

9. Sloučenina podle nároku 8, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,



H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

10. Sloučenina podle nároku 9, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

11. Sloučenina podle nároku 9, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Sloučenina podle nároku 6, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:



H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Trp-D-2Nal(ψ)-Pim,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp(ψ)-Pim,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp(ψ)-Pim,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp(ψ)-Pim, nebo  
 H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(ψ)-Pim,  
 H-Inp-D-Bal-D-tryptofanol,  
 H-Inp-D-Bal-D-tryptofylbenzylether,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

13. Sloučenina podle nároku 12, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH<sub>2</sub>,  
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp(ψ)-Pim,  
 H-Inp-D-Bal-D-Trp(ψ)-Pim,  
 H-Inp-D-Bal-D-tryptofanol,  
 H-Inp-D-Bal-D-tryptofylbenzylether,

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

14. Sloučenina podle nároku 4, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-2Nal-D-Bal-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Sloučenina podle nároku 14, ve kterém je uvedenou sloučeninou sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

16. Sloučenina podle vzorce:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>,  
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH<sub>2</sub>, nebo  
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

17. Způsob stanovení schopnosti sloučeniny vázat se ke GHS receptoru, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený způsob zahrnuje krok měření schopnosti sloučeniny ovlivnit vázání sloučeniny podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 k uvedenému receptoru, k fragmentu uvedeného receptoru, k polypeptidu obsahujícím uvedený fragment řečeného receptoru nebo k derivátu uvedeného polypeptidu.

18. Způsob pro dosažení příznivého účinku na pacienta, pacienta který to potřebuje, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený způsob zahrnuje krok podávání, uvedenému pacientovi, účinného množství sloučeniny podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, ve kterém uvedené účinné množství je účinné pro vyvolání příznivého účinku v rámci napomáhání léčbě (např. vyléčením nebo snížením závažnosti) nebo prevenci (např. snížením pravděpodobnosti propuknutí nebo závažnosti) nemoci nebo poruchy.

19. Způsob pro stimulaci sekrece růstového hormonu u pacienta, který takovou stimulaci potřebuje, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje krok podávání pacientovi účinného množství agonisty ghrelinu podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo

její farmaceuticky přijatelné soli, při kterém uvedené účinné množství je při nejmenším množství dostatečné k vyvolání zjistitelného zvýšení v sekreci růstového hormonu a výhodně je množstvím dostatečným k dosažení prospěšného účinku na pacienta.

20. Způsob podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená stimulace sekrece růstového hormonu se předpisuje pro léčbu stavu z nedostatku růstového hormonu, pro zvýšení svalové hmoty, pro zvýšení hustoty kostí, pro sexuální dysfunkce u mužů nebo žen, pro podporu zvýšení hmotnosti, pro podporu zachování hmotnosti, pro podporu zachování tělesných funkcí, pro podporu obnovy tělesných funkcí a/nebo podporu zvýšení apetitu.

21. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená podpora zvýšení hmotnosti, podpora zachování hmotnosti a/nebo podpora zvýšení apetitu se předepisuje pacientovi, který trpí nemocí nebo poruchou nebo prodělává léčbu doprovázenou ztrátou hmotnosti.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedené nemoci nebo poruchy doprovázené úbytkem hmotnosti zahrnují anorexii, bulimii, rakovinnou kachexii, AIDS, chřadnutí z AIDS, kachexii a chřadnutí ve stáří.

23. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedené léčby, doprovázené ztrátou hmotnosti, zahrnují chemoterapii, radiační terapii, dočasné nebo permanentní znehybnění a dialýzu.

24. Způsob pro potlačení sekrece růstového hormonu u pacienta, který takové potlačení potřebuje, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje krok podávání pacientovi účinného množství antagonisty ghrelinu podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, ve kterém uvedené účinné množství je při nejmenším množství dostatečné k vyvolání zjistitelného snížení v sekreci růstového hormonu a výhodně je množstvím dostatečným k dosažení prospěšného účinku na pacienta.

25. Způsob podle nároku 24, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedené potlačení sekrece růstového hormonu se předepisuje pro léčení nemoci nebo stavu charakterizovaného nadměrnou sekrecí růstového hormonu, pro podporu ztráty hmotnosti, pro podporu snížení apetitu, pro podporu udržení hmotnosti, pro léčení obezity, pro léčení cukrovky, pro léčení komplikací z cukrovky včetně retinopatie a/nebo léčení kardiovaskulárních poruch.

26. Způsob podle nároku 25, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že nadměrná hmotnost je faktorem přispívajícím k onemocnění nebo stavu zahrnujícímu hypertenzi, cukrovku, dyslipidemií, kardiovaskulární nemoci, žlučové kameny, osteoartritidu a rakoviny.

27. Způsob podle nároku 26, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou podporou ztráty hmotnosti se snižuje pravděpodobnost takové nemoci nebo stavu.

28. Způsob podle nároku 26, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedená podpora ztráty hmotnosti zahrnuje při nejmenším část léčby takových nemocí nebo stavů.

29. Způsob vyvolání účinku antagonisty ghrelinu na pacienta, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje krok podávání pacientovi účinného množství jednoho nebo více agonistů ghrelinu podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, při kterém uvedené účinné množství je při nejmenším množství dostatečné k vyvolání zjistitelného snížení v sekreci růstového hormonu a výhodně je množstvím dostatečným k dosažení prospěšného účinku na pacienta.

30. Způsob vyvolání účinku antagonisty ghrelinu na pacienta, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje krok podávání pacientovi účinného množství jednoho nebo více agonistů ghrelinu podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, ve kterém uvedené účinné množství je při nejmenším množství dostatečné k vyvolání zjistitelného snížení v sekreci růstového hormonu a výhodně je množstvím dostatečným k dosažení prospěšného účinku na pacienta.

31. Způsob dosažení příznivého kardiovaskulárního účinku na pacienta, který to potřebuje, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje krok podávání pacientovi účinného množství

agonisty ghrelinu podle obecného vzorce (I), skupiny 1, skupiny 1A, skupiny 2, skupiny 2A, skupiny 2B, skupiny 2B-1, skupiny 2B-1a, skupiny 2B-1b, skupiny 2B-1c, skupiny 2B-1d, skupiny 2B-2, skupiny 2B-2a, skupiny 2C nebo skupiny 2C-1 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, při kterém uvedené účinné množství je při nejmenším množství dostatečné k vytvoření prospěšného účinku na pacienta.

32. Způsob podle nároku 31, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený příznivý kardiovaskulární účinek zahrnuje inhibici apoptózy kardiomyocytů, endotheliálních buněk srdce nebo vaskulárních endotheliálních buněk.

33. Způsob podle nároku 31, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený příznivý kardiovaskulární účinek zahrnuje zlepšení srdeční struktury a funkce.

34. Způsob podle nároku 31, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený příznivý kardiovaskulární účinek zahrnuje oslabení vývoje srdeční kachexie.

35. Způsob podle nároku 31, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený příznivý kardiovaskulární účinek zahrnuje redukci v systemické vaskulární resistenci.

36. Způsob podle nároku 31, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený příznivý kardiovaskulární účinek zahrnuje zvýšení výkonu srdce.

37. Způsob podle nároku 31 až 36, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený pacient zahrnuje člověka.

