

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 108**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)
A01N 43/64 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2006** **PCT/US2006/038027**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.04.2007** **WO07041278**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2006** **E 06825239 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 1937262**

54 Título: **Composición para uso en el tratamiento de dismotilidad gastrointestinal**

30 Prioridad:

29.09.2005 US 721916 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2020

73 Titular/es:

IPSEN PHARMA (100.0%)
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es:

DATTA, RAKESH y
DONG, ZHENG, XIN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 740 108 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para uso en el tratamiento de dismotilidad gastrointestinal

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención está dirigida a péptidos específicos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso en el tratamiento de una afección de dismotilidad gastrointestinal seleccionada entre enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD, del inglés "gastroesophageal reflux disease"), IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y pseudo-obstrucción colónica en un paciente. También se describen en la presente memoria métodos para estimular la movilidad del sistema gastrointestinal en un paciente que comprenden administrar análogos de peptidilo que poseen actividad de grelina agonística, un profármaco de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos análogos o de dicho fármaco.

Descripción de la técnica relacionada

- 15 La motilidad gastrointestinal (GI) es un proceso neuromuscular coordinado que transporta nutrientes a través del sistema digestivo (Scarpignato, C., Dig. Dis., (1997), 15: 112), cuya alteración puede dar como resultado una variedad de dolencias que incluyen la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), la gastroparesis (p.ej., diabética y post-quirúrgica), el síndrome de intestino irritable (IBS), estreñimiento (p.ej., el asociado a la fase de hipomotilidad del IBS), emesis (p.ej., provocada por agentes de quimioterapia contra el cáncer), íleo y pseudo-obstrucción colónica (Patente de EE.UU. N° 6.548.501; Solicitud de Patente de EE.UU. n° 20040266989). Estas diversas complicaciones de motilidad GI interrumpida contribuyen significativamente a los costes sanitarios de las naciones industrializadas (Patente de EE.UU. n° 6.548.501; Feighner, S. D. et al., Science, (1999), 284: 2184-8).

- 20 "Íleo" se refiere a la obstrucción del intestino o tripa, especialmente el colon (véase, p.ej., Dorland's Illustrated Medical Dictionary, p. 816, 27ª ed. (W.B. Saunders Company, Philadelphia 1988)). De forma general, cualquier trauma del intestino que da como resultado la liberación de mediadores inflamatorios que conducen a la activación de reflejos neurales inhibidores dará como resultado la aparición de un íleo. El íleo se puede diagnosticar a través de una alteración de los movimientos coordinados normales del intestino, que dan como resultado un fallo en la propulsión del contenido intestinal (Resnick, J., Am. J. of Gastroentero., (1997), 92: 751; Resnick, J., Am. J. of Gastroentero., (1997), 92: 934). El íleo debería distinguirse del estreñimiento, que se refiere a la falta de frecuencia o a la dificultad en la evacuación de las heces (véase, p.ej., Dorland's Illustrated Medical Dictionary, p. 375, 27ª ed. (W.B. Saunders Company, Philadelphia 1988)).

- 30 El íleo puede aparecer por una variedad de causas tales como dar a luz; isquemia intestinal; hematoma retroperitoneal; sepsis intraabdominal; inflamación intraperitoneal, p.ej., apendicitis aguda, colecistitis, pancreatitis; fracturas espinales; cólico uretérico; lesiones torácicas; neumonía basal; fracturas de costillas; infarto de miocardio; y alteraciones metabólicas. El íleo post-parto es un problema común en mujeres después de dar a luz y se cree que está causado por fluctuaciones en los niveles opioides naturales como consecuencia del estrés del parto. Los pacientes que han sido sometidos a procedimientos tales como una cirugía abdominal importante, incluyendo laparotomía para absceso abdominal o trasplante de intestino delgado (SITx), cirugía de pecho, pélvica u ortopédica, a menudo padecen un periodo de afección abdominal transitoria de la función intestinal denominado íleo post-quirúrgico o post-operatorio (referido en la presente memoria como POI).

- 40 El POI habitualmente se produce entre 24 y 72 horas después de la cirugía. En algunos casos, la disfunción intestinal puede agravarse bastante, durando más de una semana y afectando a más de una porción del tracto GI (Livingston, E. H. et al., Digest. Dis. and Sci., (1990), 35: 121). La dismotilidad gastrointestinal asociada a POI generalmente es más grave en el colon. El POI se caracteriza por náuseas abdominales, distensión, vómitos, obstrucción, incapacidad para comer y calambres. El POI no solo retrasa la reanudación de la ingesta de alimentos tras una cirugía y prolonga la hospitalización, sino que también fomenta la aparición de complicaciones post-operatorio, especialmente de neumonía de aspiración.

- 45 La administración de analgésicos opioides a un paciente tras una cirugía a menudo puede contribuir y/o exacerbar una disfunción intestinal existente, retrasando con ello la recuperación de la función intestinal normal. Puesto que virtualmente todos los pacientes reciben analgésicos opioides, tales como morfina u otros narcóticos para el alivio del dolor tras la cirugía, particularmente una cirugía considerable, el tratamiento actual del dolor post-quirúrgico en realidad puede frenar la recuperación de la función intestinal normal, dando como resultado un retraso de la descarga hospitalaria y aumentando el coste de la atención sanitaria.

- 55 Los agentes que actúan para afectar la motilidad gastrointestinal también pueden conferir efectos beneficiosos a los pacientes que padecen emesis. La emesis, o vómito, a menudo viene precedida de arcadas y puede venir acompañada de jadeos secos. La emesis puede venir provocada por desequilibrios del tracto digestivo, tal como íleo, dispepsia o inflamación de la pared gástrica, o por desequilibrios en el sistema sensorial o cerebral, tal como enfermedad del movimiento, migraña o tumores. La emesis puede ser auto-inducida, tal como en la anorexia o la bulimia, y también puede producirse en respuesta a un dolor severo, respuestas emocionales (p.ej., a visiones u

olores desagradables), o en el embarazo. La emesis es una complicación habitual después de la administración de muchas medicaciones, particularmente de tratamientos anti-cáncer como la quimioterapia. Los episodios prolongados o la emesis repetitiva pueden dar como resultado una variedad de lesiones en el organismo, que incluyen deshidratación y desequilibrios de electrolitos (Quigley, E. M. et al., *Gastroentero.*, (2001), 120: 263-86).

- 5 Los agentes que actúan para afectar la motilidad gastrointestinal también pueden conferir efectos beneficiosos a los pacientes que padecen gastroparesis. La gastroparesis, también denominada vaciado gástrico retardado, es un trastorno en el que los nervios del estómago están dañados o dejan de funcionar y el estómago tarda demasiado en vaciar su contenido. Por ejemplo, tras un daño en el nervio vago, el nervio que controla el movimiento de la comida a través del tracto digestivo, los músculos del estómago y los intestinos no funcionan con normalidad y el movimiento
- 10 de la comida se ve frenado o parado. Un nivel elevado de glucosa en sangre produce cambios químicos en los nervios y daña los vasos sanguíneos que portan oxígeno y nutrientes a los nervios. Si los niveles de glucosa en sangre permanecen altos durante un periodo largo de tiempo, como es habitual en el caso de la diabetes, el nervio vago puede resultar dañado; la gastroparesis se produce a menudo en gente con diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2 (Murray, C. D. et al., *Gut*, (2005), 54: 1693-8).
- 15 Las terapias tradicionales para las alteraciones de la movilidad GI, tal como en el íleo, la gastroparesis y la emesis, se consideran inefectivas. Las terapias actuales para tratar el íleo incluyen la estimulación funcional de los suavizantes de heces del tracto intestinal, laxantes tales como Dulcolax®, lubricantes, hidratación intravenosa, succión nasogástrica, agentes procinéticos, alimentación enteral temprana, y descompresión nasogástrica. La intubación nasogástrica para descomprimir el estómago también ha sido usada tradicionalmente para tratar el íleo.
- 20 Los compuestos farmacéuticos utilizados para tratar las afecciones de motilidad GI, tales como la del íleo, incluyen fármacos que actúan para aumentar la motilidad colónica, tal como Leu13-motilina y prostaglandina F2 alfa, y agentes procinéticos, tal como Cisapride®. PROPULSID®, que contiene monohidrato de Cisapride®, es un agente gastrointestinal oral (Patente de EE.UU. nº 4.962.115) indicado para el tratamiento sintomático de pacientes adultos con acidez de estómago nocturna debido a enfermedad de reflujo gastroesofágico. Otros agentes procinéticos
- 25 incluyen, por ejemplo, metoclopramide, domperidona, ondansetrón, tropisetron, mosapride e itopride. Otros tratamientos incluyen administrar compuestos de pirazolopiridina antagonistas de adenosina (Patente de EE.UU. nº 6.214.843); antagonista de receptor de péptido activante de adenilato ciclase pituitaria (PACAP) en combinación con un antagonista de receptor de péptido intestinal vasoactivo (VIP) (Patente de EE.UU. nº 6.911.430); fedotozina (Patente de EE.UU. nº 5.362.756); neuropéptidos (Patente de EE.UU. nº 5.929.035); y antagonistas de receptor-2 activado por proteinasa (Patente de EE.UU. nº 5.929.035). En casos extremos, se ha tratado el íleo con intervención quirúrgica para desbloquear el colon.
- 30 Sin embargo, estos regímenes terapéuticos presentan numerosos problemas. Por ejemplo, el PROPULSID® ha sido retirado recientemente del mercado debido a su potencial para inducir arritmias cardíacas (Patente de EE.UU. nº 6.548.501). La Adolor Corporation se encuentra actualmente en fase III de ensayos clínicos para una terapia para tratar el íleo post-operatorio usando Alvimopan (Entereg®). La terapia de Adolor, sin embargo, utiliza antagonistas de receptor opioide que únicamente bloquean los efectos secundarios de los analgésicos opiáceos, más que aliviar realmente la afección de íleo. Los ensayos de fase III demuestran una eficacia marginal y una aplicabilidad mínima para el tratamiento del íleo, particularmente del íleo post-operatorio.
- 35 Adicionalmente, estos métodos de la técnica anterior de motilidad de GI afectada carecen de especificidad para los diferentes tipos de afecciones, p.ej., íleo post-operatorio o íleo post-parto. Asimismo, dichos métodos de la técnica anterior no ofrecen medios para la prevención de la motilidad de GI afectada, tal como la del íleo, la gastroparesis y la emesis. Si la motilidad de GI afectada, tal como la de íleo, gastroparesis y emesis, pudiera ser prevenida o tratada de forma más efectiva, las estancias hospitalarias, los tiempos de recuperación y los costes sanitarios se reducirían significativamente, con el beneficio adicional de minimizar las molestias para el paciente.
- 40 Los fármacos dirigidos selectivamente a la movilidad intestinal para corregir la disfunción gastrointestinal provocada por íleo post-operatorio serían candidatos ideales para prevenir y/o tratar el íleo post-operatorio y post-parto. Dichos fármacos también serían candidatos excelentes para el tratamiento de la gastroparesis y/o la emesis, particularmente la emesis asociada a quimioterapia u otras disfunciones gastrointestinales inducidas por fármacos. De éstos, los fármacos que no interfieren con los efectos de los analgésicos opioides serían especialmente
- 45 beneficiosos, ya que pueden ser administrados simultáneamente con los fármacos para el control del dolor con efectos secundarios limitados.
- 50 Ahora se cree que los péptidos que afectan la liberación de hormona del crecimiento (GH, del inglés "growth hormone") presentan efectos gastrocinéticos o "procinéticos" (Patente de EE.UU. nº 6.548.501; Peeters, T. L., *J. Physiol. Pharmacol.*, (2003), 54 (sup. 4): 95-103 y las referencias incluidas; Trudel, L. et al., *J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, (2002), 282: G948-52). Dichos péptidos de liberación de hormona del crecimiento, o GHRPs, también son conocidos como secretagogos de hormona del crecimiento (GHS). Los ejemplos de péptidos de liberación de hormona del crecimiento (GHRPs) que se cree que presentan efectos procinéticos incluyen GHRP-1, GHRP-2 y grelina.
- 55

La grelina, una hormona orexigénica descubierta recientemente, es producida como una pre-prohormona que es procesada proteolíticamente para dar lugar a un péptido de la siguiente secuencia: H-Gly-Ser-Ser-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg-NH₂ (Kojima, M. et al., Nature, (1999), 402(6762): 656-60). La grelina es producida por las células epiteliales que recubren el fondo del estómago y actúa estimulando el apetito; sus niveles aumentan antes de una comida y disminuyen después.

La grelina estimula de forma potente la secreción de GH en la glándula pituitaria anterior, principalmente a nivel hipotalámico, a través de su interacción con el receptor de secretagogo de hormona del crecimiento (GHS-R) tanto en animales como en humanos (Ukkola, O. et al., 2002 Ann. Med., (2002), 34: 102-8; (Kojima, M. et al., Nature, (1999), 402(6762): 656-60).

Se conocen las estructuras nativas de la grelina de diferentes especies de mamíferos y no mamíferos (Kaiya, H. et al., J. of Biol. Chem., (2001), 276: 40441-8 y la Solicitud de Patente Internacional PCT/JP00/04907 [WO 01/07475]). Una región central presente en la grelina es la responsable de la actividad observada en el receptor de GHS. La región central comprende los cuatro aminoácidos N-terminales en los que la serina de la tercera posición normalmente está modificada con ácido n-octanoico. Además de la acilación con ácido n-octanoico, la grelina nativa también puede estar acilada con ácido n-decanoico (Kaiya, H. et al., J. of Biol. Chem., (2001), 276: 40441-8).

Antes del descubrimiento de que la grelina es un ligando nativo para el receptor de GHS, se sabía que los GHRPs controlaban la liberación de hormona del crecimiento en los somatotropos pituitarios. Se descubrió que el hexapéptido His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-amida (GHRP-6) liberaba hormona del crecimiento de un modo dependiente de la dosis en varias especies, incluyendo el hombre (Bowers, C. Y. et al., Endocrinology, (1984), 114(5): 1537-45). Estudios químicos posteriores con GHRP-6 condujeron a la identificación de otros GHSs sintéticos potentes, tal como GHRP-I, GHRP-2 y hexarelina (Cheng, K. et al., Endocrinology, (1989), 124(6): 2791-8; Bowers, C. Y., Novel GB-Releasing Peptides, Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders, Ed: Melmed, S., Endocrine Research and Education, Inc., Los Angeles, CA, EE.UU., (1993), 153-7; y Deghenghi, R. et al., Life Sci., (1994), 54(18): 1321-8). Las estructuras de dichos compuestos son las siguientes:

GHRP-1 Ala-His-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂;

GHRP-2 D-Ala-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Nal-Lys-NH₂; y

Hexarelina His-D-2-MeTrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-Nffi.

GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6, y hexarelina se clasifican como GHSs sintéticos.

Una serie de estudios recientes han demostrado el uso potencial de GHSs tales como la grelina, el GHRP-6 y otros para estimular la actividad motora del tracto intestinal y para tratar afecciones tales como el íleo y la emesis. Por ejemplo, se ha demostrado que la grelina y el GHRP-6 aceleran el vaciado gástrico en ratas y ratones (Peeters, T. L., J Physiol. Pharmacol., (2003), 54 (sup. 4): 95-103). En ratas, se ha demostrado que la grelina revierte el retraso de 30 del vaciado gástrico en un modelo de íleo post-operatorio (Peeters, T. L., J Physiol. Pharmacol., (2003), 54 (sup. 4): 95-103; Trudel, L. et al., J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., (2002), 282(6): G948-52) y en perros laparectomizados, la grelina ha demostrado mejorar el POI en los animales tratados (Trudel, L. et al, Peptides, (2003), 24: 531-4). En ratones sépticos,

la grelina y el GHRP-6 aceleraron el vaciado gástrico, aunque tuvieron poco efecto en incrementar el tránsito en el intestino delgado (De Winter, B. Y. et al., Neurogastroenterol. Motil., (2004), 16: 439-46).

En experimentos diseñados para imitar las condiciones de hospitalización de un paciente humano que experimenta POI, las ratas laparectomizadas fueron expuestas a opiáceos y al análogo de grelina RC-1139 (Poitras, P. et al., Peptides, (2005), 26: 1598-601). En un ensayo de medición del vaciado gástrico, se demostró que el RC-1139 revierte el POI en las ratas de control y laparectomizadas en presencia de morfina. Por tanto, se cree que la grelina exhibe efectos gastrocinéticos sin interferir con la actividad de los opiáceos.

Hurones expuestos al agente citotóxico anti-cancerígeno cisplatino exhibieron presencias significativamente reducidas de arcadas y vómitos tras la administración intracerebroventricular de grelina (Rudd, J. A. et al., Neurosci. Lett., (2006), 392: 79-83), confirmando de este modo la capacidad de la grelina para reducir la emesis de un modo consistente con su papel en la modulación de las funciones gastro-intestinales. Se cree que el papel de la grelina en la modulación de la motilidad gástrica es independiente de la activación secretora de CH y puede estar mediada por el mecanismo muscarínico colinérgico-vagal (Patente de EE.UU. nº 20060025566).

También se ha demostrado que la grelina aumenta el vaciado gástrico en pacientes con gastroparesis diabética (Murray, C. D. et al., Gut, (2005), 54: 1693-8).

Es interesante destacar que en los estudios referidos anteriormente, la grelina o análogo de grelina se administró usando inyección intraperitoneal (ip), intravenosa (iv) o intracerebroventricular (icv). Otras descripciones (Patente de EE.UU. nº 6.548.501; Solicitud de Patente de EE.UU. nº 20020042419; Solicitud de Patente de EE.UU. nº

20050187237; Solicitud de Patente de EE.UU. n° 20060025566) indican la administración oral de GHSs como medio para tratar la motilidad gastrointestinal afectada.

- 5 En la técnica se conocen muy pocos compuestos que sean útiles para tratar la motilidad GI afectada, y serían altamente deseables más compuestos que afecten a la motilidad gastrointestinal, p.ej., mediante estimulación de la motilidad. Los compuestos que afectan a la cinética gastrointestinal son útiles en el tratamiento de las interrupciones de las funciones GI normales, tales como el íleo y la emesis.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
- 10 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
- H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
- H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂;
- H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
- H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂; y
- 15 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-NH₂,

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos, para uso en el tratamiento de una afección de dismotilidad gastrointestinal seleccionada entre enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y pseudo-obstrucción colónica en un paciente.

- 20 La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una afección de dismotilidad gastrointestinal seleccionada entre enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y pseudo-obstrucción colónica en un paciente que experimente dicha afección.

- 25 La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención del íleo post-operatorio en un paciente que lo necesite, en donde dicha composición farmacéutica se prepara para administración antes, durante o después de la cirugía, o una combinación de las mismas.

- 30 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una afección de dismotilidad gastrointestinal seleccionada entre enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y pseudo-obstrucción colónica en un paciente que esté en riesgo de experimentar dicha afección.

La invención se define adicionalmente en las presentes reivindicaciones.

- 35 En la presente memoria también se describe un método para estimular la motilidad gastrointestinal en un paciente (p.ej., un mamífero tal como un humano). El método incluye la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un análogo de peptidilo de grelina a dicho paciente que experimenta o está en riesgo de experimentar dismotilidad gastrointestinal.

- 40 En un aspecto, en la presente memoria se describe un método para tratar afecciones de dismotilidad gastrointestinal administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un análogo de peptidilo de grelina o un profármaco del mismo adecuado para atenuar dichas afecciones gastrointestinales, en donde el análogo o profármaco comprende un compuesto según la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método es útil para promover la motilidad gástrica y gastrointestinal en un paciente (p.ej., un mamífero tal como un humano) y como tal, es útil para tratar afecciones que se benefician de una mejora de la motilidad gástrica y gastrointestinal, tal como enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), IBS, estreñimiento, íleo, emesis,
- 45 gastroparesis, pseudo-obstrucción colónica, y similares.

- En otro aspecto, en la presente memoria se describe un método para tratar íleo, gastroparesis o emesis mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un análogo de peptidilo de grelina adecuado para atenuar el íleo, la gastroparesis o la emesis. En otro aspecto adicional, la afección tratada por el método descrito en
- 50 la presente memoria es íleo, tal como íleo post-operatorio y la operación puede ser una cirugía gastrointestinal. En otro aspecto adicional, la afección tratada mediante el método es emesis, tal como emesis asociada o provocada por

la administración de un agente quimioterapéutico anti-cancerígeno. En otro aspecto adicional, la afección tratada mediante el método es gastroparesis, tal como gastroparesis diabética. La diabetes puede ser diabetes de Tipo I o de Tipo II.

- 5 En un aspecto, en la presente memoria se describe un método para tratar afecciones gastrointestinales tales como GERD, IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y obstrucción pseudo-colónica, y similares, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un análogo de peptidil grelina según la siguiente fórmula (I): $(R^2R^3)-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}-A^{11}-A^{12}-A^{13}-A^{14}-A^{15}-A^{16}-A^{17}-A^{18}-A^{19}-A^{20}-A^{21}-A^{22}-A^{23}-A^{24}-A^{25}-A^{26}-A^{27}-A^{28}-R^1$

en donde:

- 10 A^1 es Gly, Aib, Ala, β -Ala, o Acc;
 A^2 es Ser, Aib, Act, Ala, Acc, Abu, Ava, Thr, o Val;
 A^3 es Ser, Ser(C(O)- R^4), Asp(O- R^8), Asp(NH- R^9), Cys(S- R^{14}), Dap(S(O) $_2$ - R^{10}), Dab(S(O) $_2$ - R^{11}), Glu(Q- R^6), Glu(NH- R^7), Thr, Thr(C(O)- R^5), o HN-CH((CH $_2$) $_n$ -N($R^{12}R^{13}$))-C(O);
 A^4 es Phe, Acc, Aic, Cha, 2-Fua, 1-Nal, 2-Nal, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, hPhe, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, Taz, 2-Thi, 3-Thi, Trp, o Tyr;
 A^5 es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tie, o Val;
 A^6 es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Gly, Thr, o Val;
 A^7 es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic, o está eliminado;
 A^8 es Glu, Acc, Aib, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, HN-CH((CH $_2$) $_n$ -N($R^{12}R^{13}$))-C(O), o está eliminado;
20 A^9 es His, Ape, Aib, Ace, 2-Fua, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe o está eliminado;
 A^{10} es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp, Glu, o está eliminado;
 A^{11} es Arg, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH $_2$) $_n$ -N($R^{12}R^{13}$))-C(O), o está eliminado;
 A^{12} es Val, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Nva, Gly, Ile, Leu, Nle, Tie, o está eliminado;
 A^{13} es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp, Glu, o está eliminado;
25 A^{14} es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp, Glu, o está eliminado;
 A^{15} es Arg, hArg, Acc, Aib, Ape, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH $_2$) $_n$ -N($R^{12}R^{13}$))-C(O), o está eliminado;
 A^{16} es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH $_2$) $_n$ -N($R^{12}R^{13}$))-C(O), o está eliminado;
 A^{17} es Glu, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, HN-CH((CH $_2$) $_n$ -N($R^{12}R^{13}$))-C(O), o está eliminado;
 A^{18} es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Thr, Val, o está eliminado;
30 A^{19} es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH $_2$) $_n$ -N($R^{12}R^{13}$))-C(O), o está eliminado;
 A^{20} es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH $_2$) $_n$ -N($R^{12}R^{13}$))-C(O), o está eliminado;
 A^{21} es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic, o está eliminado;
 A^{22} es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic, o está eliminado;
 A^{23} es Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Apc, Gly, Nva, Val, o está eliminado;
35 A^{24} es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH $_2$) $_n$ -N($R^{12}R^{13}$))-C(O), o está eliminado;
 A^{25} es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tie, Val, o está eliminado;
 A^{26} es Gln, Aib, Asn, Asp, Glu, o está eliminado;
 A^{27} es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic, o está eliminado;
 A^{28} es Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH $_2$) $_n$ -N($R^{12}R^{13}$))-C(O), o está eliminado;
40 R^1 es -OH, -NH $_2$, -alcoxi(C $_1$ -C $_{30}$), o NH- X^6 -CH $_2$ -Z ^{0} , en donde X^6 es un alquilo(C $_1$ -C $_{12}$), alquenilo(C $_2$ -C $_{12}$), y Z ^{0} es -H, -OH, -CO $_2$ H o -C(O)-NH $_2$;

R² y R³ son cada uno, de forma independiente en cada aparición, H, alquilo(C₁-C₂₀) o acilo(C₁-C₂₀);

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹⁴ son cada uno, de forma independiente en cada aparición, alquilo(C₁-C₄₀), alqueno(C₂-C₄₀), alquilo (C₁-C₄₀) sustituido, alqueno (C₂-C₄₀) sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilo o arilo sustituido;

- 5 R¹² y R¹³ son cada uno, de forma independiente en cada aparición, H, alquilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀), alquilsulfonilo (C₁-C₃₀), o -C(NH)-NH₂, en donde cuando R¹² es acilo(C₁-C₄₀), alquilsulfonilo (C₁-C₃₀), o -C(NH)-NH₂, entonces R¹³ es H o alquilo(C₁-C₄₀);

n es, de forma independiente en cada aparición, 1, 2, 3, 4 o 5;

- 10 X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno, de forma independiente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₁₀), alquilo (C₁₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN;

siempre que el péptido contenga al menos un aminoácido seleccionado de los grupos que consisten en:

A² es Aib, Acc, o Act;

A³ es Dap(S(O)₂-R¹⁰), Dab(S(O)₂-R¹¹), Glu(NH-Hexilo), o Cys(S-Decilo);

A⁵ es Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle, o Val;

- 15 A⁶ es Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Gly, Thr o Val;

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

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

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

A¹⁰ es Acc, Aib, Asn, Asp, o Glu;

- 20 y además siempre que el péptido no sea (Lys⁸)hgrelina(1-8)-NH₂ o (Arg⁸)hgrelina(1-8)-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, un ejemplo de un grupo de compuestos según la fórmula (I), es uno en el que:

A¹ es Gly o Aib;

A² es Ser, Aib, A5c, Act, o Ava;

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

A⁴ es Phe;

A⁵ es Leu, Acc, Aib, Cha, o hLeu;

A⁶ es Ser, Abu, Act, Aib, o Thr;

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

- 30 A⁸ es Glu o Aib;

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

A¹⁰ es Gln o Aib;

A¹¹ es Arg;

A¹² es Aib, Val o Acc;

- 35 A¹³ es Gln;

A¹⁴ es Gln;

A¹⁵ es Arg o Orn;

A¹⁶ es Lys o Apc;

A¹⁷ es Glu;

A¹⁸ es Ser;

A¹⁹ es Lys;

A²⁰ es Lys;

A²¹ es Pro;

5 A²² es Pro;

A²³ es Ala;

A²⁴ es Lys;

A²⁵ es Leu;

A²⁶ es Gln;

10 A²⁷ es Pro; y

A²⁸ es Arg, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto adicional, un ejemplo de un grupo de compuestos según la fórmula (I), es uno en el que:

R² y R³ son cada uno, de forma independiente, H, acilo, n-butililo, isobutililo, o n-octanoilo;

R⁴ es octilo;

15 R⁶ es hexilo;

R⁷ es hexilo;

R¹⁰ es octilo; y

R¹¹ es octilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Acc es, de forma independiente en cada aparición, A5c o A6c.

20 En otro aspecto adicional, los ejemplos de compuestos según la fórmula (I), son aquellos en los que el compuesto es:

(Dap ³ (octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº75
(Aib ² , A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº96
(A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6})hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº108
(Aib ² , A5c ¹²)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Act ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº29
(Aib ² , Dmt ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thz ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A5c ²)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº52

(Act ²)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº94
(Aib ² , A5c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,5})hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , hLeu ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Cha ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6})hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² ,Act ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº114
(Aib ² , Thr ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Abu ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº88
(Aib ² , 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº36
(Aib ² , Thz ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº54
(Aib ² , Pip ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº65
(Aib ² , Dhp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº44
(Aib ² , Ktp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,8})hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº49
(Aib ² , 2-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº55
(Aib ² , Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº27
(Aib ² , 2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 2-Fua ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Apc ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,9})hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,10})hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº48
(Aib ² , Tic ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº53
(Aib ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(A5c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº102
(Act ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº32
(Dmt ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thz ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(hLeu ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Cha ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thr ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Abu ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Pip ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dhp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ktp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁸)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº10
(2-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº26
(2-Fua ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Apc ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ¹⁰)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil),A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Aib ^{2,6} , Dap ³ (octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil),A5c ¹²)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil),A5c ¹² ,Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil),A5c ¹² ,Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil),Act ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil),Dmt ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil),Thz ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A5c ² , Dap ³ (octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Act ² , Dap ³ (octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), A5c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,5} , Dap ³ (octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil),hLeu ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), Cha ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , Dap ³ (octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), Thr ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), Abu ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), Pip ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), Dhp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), Ktp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,8} , Dap ³ (octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), 2-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), 2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), 2-Fua ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (octanosulfonil), Apc ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,9} , Dap ³ (octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,10} , Dap ³ (octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Aib ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), A5c ¹²)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Act ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Dmt ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Thz ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), A5c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Aib ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), hLeu ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Cha ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Thr ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Abu ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Pip ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Dhp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Ktp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Aib ⁸)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), 2-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Dap ³ (octanosulfonil), Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), 2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), 2-Fua ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Apc ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Aib ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), Aib ¹⁰)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dab ³ (octanosulfonil), A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , A6c ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A6c ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Act ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dmt ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thz ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , A5c ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,5} , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , hLeu ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Cha ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Abu ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 4Hyp ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Pip ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dhp ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ktp ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,8} , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Aib ² , 2-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 4-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Taz ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 2-Thi ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 2-Fua ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Apc ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,9} , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,10} , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dap ³ (octanosulfonil), A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dab ³ (octanosulfonil), A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , A6c ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A6c ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Act ⁶ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dmt ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thz ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , A5c ^{5,12} , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,5} , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , hLeu ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Cha ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ⁶ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Abu ⁶ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 4-Hyp ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Pip ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Aib ² , Dhp ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ktp ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,8} , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 2-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 4-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Taz ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 2-Thi ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , 2-Fua ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Apc ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,9} , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,10} , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A6c ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Act ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dmt ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thz ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A5c ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(hLeu ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Cha ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thr ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Abu ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(4Hyp ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Pip ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Dhp ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ktp ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁸ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(2-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(4-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Taz ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(2-Thi ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(2-Fua ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Apc ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ¹⁰ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁶ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A5c ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Act ⁶ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dmt ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thz ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(hLeu ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Cha ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thr ⁶ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Abu ⁶ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(4-Hyp ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Pip ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Dhp ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ktp ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Aib ⁸ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(2-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(4-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Taz ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(2-Thi ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(2-Fua ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Apc ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ¹⁰ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Act ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Dmt ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Thz ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), A5c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,5} , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), hLeu ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Cha ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº81
(Aib ^{2,6} , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Thr ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Abu ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 4Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº79
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Pip ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Dhp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Ktp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,8} , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº56
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 2-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº80
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº85
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº43
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº51
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 2-Fua ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Apc ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,9} , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,10} , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº59
(Glu ³ (NH-hexil), Aib ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), A5c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Act ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Dmt ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Thz ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Aib ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), hLeu ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Cha ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Thr ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Abu ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº82
(Glu ³ (NH-hexil), Pip ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Dhp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Ktp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Aib ⁸)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº35

(Glu ³ (NH-hexil), 2-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), 2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), 2-Fua ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Apc ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Aib ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), Aib ¹⁰)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), A6c ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A6c ⁵ , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Act ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Dmt ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Thz ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), A5c ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,1} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , hLeu ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Cha ⁵ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Thr ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Abu ⁶ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 4-Hyp ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Pip ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Dhp ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Ktp ⁷ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Aib ^{2,8} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 2-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 4-Pal ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Taz ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 2-Thi ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 2-Fua ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Apc ⁹ , A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,9} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,12} , Glu ³ (NH-hexil), 4-Pal ⁹ , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº89
(Aib ^{2,10} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), A6c ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (NH-hexil), A6c ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Act ⁶ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Dmt ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Thz ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), A5c ^{5,12} , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,5} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), hLeu ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Cha ⁵ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Thr ⁶ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Abu ⁶ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 4-Hyp ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Pip ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Dhp ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Ktp ⁷ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,8} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 2-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 3-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 4-Pal ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Taz ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 2-Thi ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 2-Fua ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Apc ⁹ , A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,9} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,10} , Glu ³ (NH-hexil), A5c ¹² , Apc ¹⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Glu ³ (O-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia n°21
(Aib ²)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia n°25
(Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia n°76
(Aib ² , Glu ³ (O-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ¹ , Glu ³ (O-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia n°8
(Dap ³ (1-octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Dap ³ (1-octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ¹ , Dap ³ (1-octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ava ² , Dap ³ (1-octanosulfonil))hGrelina(2-28)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹)hGrelina(1-5)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹)hGrelina(1-6)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹)hGrelina(1-7)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Aib ²)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia n°63
(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-5)-NH ₂ ;	

(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-6)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-7)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Arg ⁸)hGrelina(1-8)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Lys ⁸)hGrelina(1-8)-NH ₂ ;	
(n-butilil-Gly ¹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº95
(Isobutilil-Gly ¹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº99
(n-octanoil-Gly ¹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº92
Cys ³ (S(CH ₂) ₉ CH ₃)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº61
(Lys ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂	Ejemplo de Referencia nº42
(Aib ² , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂	
(Aib ² , Ser ³ , 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ser ³ , Thz ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ser ³ , Cha ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ser ³ , AbU ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ser ³ , 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ser ³ , Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ser ³ , Dhp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,8} , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ser ³ , Pip ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Aib ^{2,10} , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,10} , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(n-butilil-Gly ¹ , Aib ² , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ser ³ , Tic ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Ser ³ , Arg ⁸)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ser ³ , Aib ⁸)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

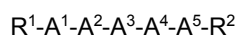
(Ser ³ , Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ser ³ , 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ser ³ , 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ser ³ , 2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ser ³ , 2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ser ³ , 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Ser ³ , Tic ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,6} , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A5c ⁵ , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , Thz ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , Cha ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , Abu ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , Dhp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,8} , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , Pip ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Aib ^{2,10} , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ^{2,10} , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(n-butiril-Gly ¹ , Aib ² , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , Tic ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Aib ² , Thr ³ , Arg ⁸)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thr ³ , Aib ⁸)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thr ³ , Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	

(Thr ³ , 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thr ³ , 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , 2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thr ³ , 2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Thr ³ , 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ² , Thr ³ , Tic ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ; o	

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, en la presente memoria se describe un método para tratar afecciones gastrointestinales tales como la enfermedad de reflujo gastroesofágico, IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y pseudo-obstrucción colónica y similares, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un análogo de peptidil grelina según la siguiente fórmula (II):

5



en donde:

A¹ es Aib, Apc o Inp;

A² es D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Ser(Bzl), o D-Trp;

10 A³ es D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Ser(Bzl), o D-Trp;

A⁴ es 2-Fua, Orn, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2-Thi, 3-Thi, Thr(Bzl);

A⁵ es Apc, Dab, Dap, Lys, Orn, o está eliminado;

R¹ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₆), arilo(C₅₋₁₄), alquil(C₁₋₆)arilo(C₅₋₁₄), cicloalquilo(C₃₋₈), o acilo(C₂₋₁₀); y

R² es OH o NH₂;

15 siempre que cuando A⁵ es Dab, Dap, Lys, o Orn, entonces:

A² es D-Bip, D-Bpa, D-Dip o D-Bal; o

A³ es D-Bip, D-Bpa, D-Dip o D-Bal; o

A⁴ es 2-Thi, 3-Thi, Taz, 2-Fua, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Orn, Thr(Bzl), o Pff;

cuando A⁵ está eliminado, entonces:

20 A³ es D-Bip, D-Bpa, o D-Dip; o

A⁴ es 2-Fua, Pff, Taz, o Thr(Bzl); o

A¹ es Apc cuando

A² es D-Bip, D-Bpa, D-Dip o D-Bal; o

A³ es D-Bip, D-Bpa, D-Dip o D-Bal; o

25 A⁴ es 2-Thi, 3-Thi, Orn, 2-Pal, 3-Pal o 4-Pal;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto adicional, los ejemplos de un compuesto de fórmula (II), son aquellos en los que:

A¹ es Aib, Apc o H-Inp;

A² es D-Bal, D-Bip, D-Bpa, D-Dip, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Ser(Bzl), o D-Trp;

A³ es D-Bal, D-Bpa, D-Dip, D-1-Nal, D-2-Nal, o D-Trp;

A⁴ es Orn, 3-Pal, 4-Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2-Thi, o Thr(Bzl); y

A⁵ es Apc, Lys, o está eliminado;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En otro aspecto del grupo inmediatamente anterior de compuestos, los ejemplos de un compuesto de fórmula (II) son aquellos en los que:

A¹ es Apc o H-Inp;

A² es D-Bal, D-Bip, D-1-Nal, o D-2-Nal;

A³ es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, o D-Trp;

- 10 A⁴ es 3-Pal, 4-Pal, Pff, Phe, Pim, Taz, 2-Thi, o Thr(Bzl); y

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto adicional, los ejemplos de compuestos según la fórmula (I), son aquellos en los que el compuesto es:

Inp-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	Ejemplo de Referencia nº2
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Pal-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº50
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-4-Pal-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº116
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº66
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº100
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº15
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº37
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº105
H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº109
H-Inp-D-2-Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº118
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Pal-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº93
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-4-Pal-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº112
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Pal-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº97
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº98
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº87
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº103

H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº84
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº90
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº111
H-Inp-D-2-Nal-D-Dip-Phe-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº110
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº78
H-Inp-D-2-Nal-D-Bal-Phe-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº101
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Pal-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº71
H-Inp-D-Trp-D-2-Nal(Ψ)-Pim;	Ejemplo de Referencia nº115
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº12
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo nº5
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº3
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo nº28
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº6
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo nº19
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº11
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº1
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº39
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Phe-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº31
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;	Ejemplo de Referencia nº113
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;	Ejemplo de Referencia nº107
H-Inp-D-Bal-D-Trp(Ψ)-Pim;	Ejemplo de Referencia nº106
H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(Ψ)-Pim;	Ejemplo de Referencia nº119
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº57
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº23
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº14
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº20
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº7

H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº4
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº18
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº33
H-Apc-D-1-Nal-D-1-Nal-Phe-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº74
H-Apc-D-1-Nal-D-2-Nal-Phe-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº73
H-Apc-D-1-Nal-D-1-Nal-Phe-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº64
H-Apc-D-Bal-D-1-Nal-Phe-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº83
H-Apc-D-Bal-D-2-Nal-Phe-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº69
H-Apc-D-Bal-D-1-Nal-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-2-Nal-Phe-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº30
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-NH ₂ ;	Ejemplo nº34
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº41
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº67
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº47
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº72
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº45
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº77
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº60
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo nº38
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº46
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº58
H-Apc-D-1--Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	

H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-4-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-2-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-3-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-4-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Apc-NH ₂ ;	

H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-4-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-4-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	

H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Pff-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	

H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal- Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal- Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-NH ₂ ; o	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-Lys-NH ₂ ;	

H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ; o	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Pal-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-4-Pal-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº91
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-Lys-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº70
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Dip-Phe-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Pal-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Trp-D-2-Nal(Ψ)-Pim;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp(Ψ)-Pim;	
H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(Ψ)-Pim;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-1-Nal-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-2-Nal-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-1-Nal-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-1-Nal-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-2-Nal-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-1-Nal-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-2-Nal-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-NH ₂ ;	

H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal- Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH ₂ ;	

H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Phe-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	

H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-3-Thi-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Fua-Lys-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-Lys-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH ₂ ;	

H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-Pff-Apc-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-4-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Pal-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal- Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-4-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Pal-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	

H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Pff-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-4-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-4-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-3-Pal-NH ₂ ;	
H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-2-Pal-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Fua-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-NH ₂ ;	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Fua-NH ₂ ; o	
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-NH ₂ ;	
H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº24
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo nº9
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂ ;	Ejemplo nº17

H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂ ; o	Ejemplo de Referencia nº22
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	Ejemplo de Referencia nº13

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto adicional, en la presente memoria se describe un método para tratar afecciones gastrointestinales tales como la enfermedad de reflujo gastroesofágico, IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y pseudo-obstrucción colónica y similares, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un análogo de peptidil grelina según la siguiente fórmula (III):

(R²R³)-A¹-A²-A³-A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰-A¹¹-A¹²-A¹³-A¹⁴-A¹⁵-A¹⁶-A¹⁷-A¹⁸-A¹⁹-A²⁰-A²¹-A²²-A²³-A²⁴-A²⁵-A²⁶-A²⁷-A²⁸-R¹

en donde:

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

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

10 A³ es Ser, Ser(C(O)-R⁴), Asp(O-R⁸), Asp(NH-R⁹), Cys(S-R¹⁴), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Dab(S(O)₂-R¹¹), Glu(O-R⁶), Glu(NH-R⁷), Thr(C(O)-R⁵) o HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O);

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

A⁵ es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle o Val;

15 A⁶ es Ser, Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Gly, Thr o Val;

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

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

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

A¹⁰ es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;

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

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

A¹³ es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;

A¹⁴ es Gln, Acc, Aib, Asn, Asp o Glu;

25 A¹⁵ es Arg, hArg, Acc, Aib, Apc, Dab, Dap, Lys, Orn, Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), Glu(OR⁶), Glu(NH-R⁷), Asp(O-R⁸), Asp(NH-R⁹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Dab(S(O)₂-R¹¹), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶) o hCys(R¹⁷);

A¹⁶ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), Glu(OR⁶), Glu(NH-R⁷), Asp(O-R⁸), Asp(NH-R⁹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Dab(S(O)₂-R¹¹), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷) o está eliminado;

30 A¹⁷ es Glu, Arg, Asn, Asp, Dab, Dap, Gln, Lys, Orn, Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), Glu(OR⁶), Glu(NH-R⁷), Asp(O-R⁸), Asp(NH-R⁹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Dab(S(O)₂-R¹¹), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷), Lys(biotinilo) o está eliminado;

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

A¹⁹ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), Glu(OR⁶), Glu(NH-R⁷), Asp(O-R⁸), Asp(NH-R⁹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Dab(S(O)₂-R¹¹), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷) o está eliminado;

40 A²⁰ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), Glu(OR⁶), Glu(NH-R⁷), Asp(O-R⁸), Asp(NH-R⁹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Dab(S(O)₂-R¹¹), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶), hCys(R¹⁷) o está eliminado;

- A²¹ es Pro, Dhp, Dmt, Inc, 3-Hyp, 4-Hyp, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o está eliminado;
- A²² es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o está eliminado;
- A²³ es Abu, Acc, Act, Aib, Ala, Apc, Gly, Nva, Val o está eliminado;
- A²⁴ es Lys, Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o está eliminado;
- 5 A²⁵ es Leu, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Phe, Tle, Val o está eliminado;
- A²⁶ es Gln, Aib, Asn, Asp, Glu o está eliminado;
- A²⁷ es Pro, Dhp, Dmt, 3-Hyp, 4-Hyp, Inc, Ktp, Oic, Pip, Thz, Tic o está eliminado;
- A²⁸ es Acc, Aib, Apc, Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O) o está eliminado;
- 10 R¹ es -OH, -NH₂, -alcoxi(C₁-C₃₀), o NH-X⁶-CH₂-Z⁰, en donde X⁶ es un alquilo(C₁-C₁₂), alquenilo(C₂-C₁₂), y Z⁰ es -H, -OH, -CO₂H o -C(O)-NH₂;
- R² y R³, independientemente de cada aparición de los mismos, se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), alquenilo(C₂-C₃₀), alquinilo(C₂-C₃₀), aril-(C₁-C₃₀)alquilo, aril-(C₁-C₃₀)acilo, alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, acilo(C₂-C₃₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₃₀) sustituido, aril-(C₁-C₃₀)alquilo sustituido y aril-(C₁-C₃₀)acilo sustituido;
- 15 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷, de forma independiente para cada aparición de los mismos, se seleccionan del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₄₀), alquenilo(C₂-C₄₀), alquilo (C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₄₀) sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilo y arilo sustituido;
- R¹² y R¹³, de forma independiente para cada aparición de los mismos, se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀), alquilsulfonilo (C₁-C₃₀), biotinilo y -C(NH)-NH₂,
- 20 X¹, X², X³, X⁴, y X⁵, de forma independiente en cada aparición de los mismos, se seleccionan del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁-10), alquilo(C₁-10) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ y CN; y
- n es, de forma independiente en cada aparición del mismo, 1, 2, 3, 4 o 5;
- siempre que:
- 25 (I). cuando R² es acilo(C₁-C₃₀), aril-(C₁-30)acilo, acilo(C₂-C₃₀) sustituido, o aril-(C₁-30)acilo sustituido, R³ es H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), alquenilo(C₂-C₃₀), aril-(C₁-C₃₀)alquilo, alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₃₀) sustituido o aril-(C₁-C₃₀)alquilo sustituido;
- (II). cuando R¹² es acilo(C₁-C₄₀), alquilsulfonilo (C₁-C₃₀), biotinilo o -C(NH)-NH₂, entonces R¹³ es H o alquilo(C₁-C₄₀);
- 30 (III). al menos uno de A¹⁵, A¹⁶, A¹⁷, A¹⁸, A¹⁹ o A²⁰ debe seleccionarse del grupo que consiste en Ser(C(O)-R⁴), Thr(C(O)-R⁵), Glu(O-R⁶), Glu(NH-R⁷), Asp(O-R⁸), Asp(NH-R⁹), Dap(S(O)₂-R¹⁰), Dab(S(O)₂-R¹¹), HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), Cys(S-R¹⁴), Cys(R¹⁵), hCys(S-R¹⁶) y hCys(R¹⁷); y
- (IV). cuando cualquiera del grupo que consiste en A¹⁵, A¹⁶, A¹⁷, A¹⁹ y A²⁰ es HN-CH((CH₂)_n-N(R¹²R¹³))-C(O), entonces R¹² debe ser biotinilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En otro aspecto adicional, un ejemplo de un grupo de compuestos según la fórmula (III), es uno en el que:
- 35 cada uno de R² y R³, independientemente de cada aparición de los mismos, se selecciona del grupo que consiste en H, acilo, n-butililo, isobutililo y n-octanoilo;
- R⁴ es heptilo;
- R⁶ es hexilo;
- R⁷ es hexilo;
- R¹⁰ es octilo;
- 40 R¹¹ es heptilo; y
- siempre que cuando Acc está sustituido en uno de los residuos naturales, es, independientemente para cada aparición, A3c, A4c, A5c o A6c;
- o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto adicional, los ejemplos de compuestos según la fórmula (III), son aquellos en los que el compuesto es:

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

- (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Tic⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Tic⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂; Ejemplo de Referencia n°16
 (Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib^{1,2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;

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

- (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Tic⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Tic⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;

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

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- En otro aspecto adicional, en la presente memoria se describe un método para tratar afecciones gastrointestinales tales como la enfermedad de reflujo gastroesofágico, IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y pseudo-obstrucción colónica y similares, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de los siguientes análogos de peptidil grelina que no se corresponden con ninguna de las fórmulas (I), (II) o (III):

(Asp ³ (NH-heptil))hGrelina(1-28)-NH ₂	Ejemplo de Referencia nº86
(des-Ser ²)hGrelina(1-28)-NH ₂ ; o	Ejemplo de Referencia nº104

(des-Gly ¹ , des-Ser ²)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº117
(Aib ¹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº6
(Asp ³ (O-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	Ejemplo de Referencia nº40
(Aib ¹ , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(A5c ⁵ , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ²⁴ , Ser ³ , 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(n-octanoil-Gly ¹ , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(isobutiril-Gly ¹ , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(n-butil-Gly ¹ , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ¹ , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Aib ²⁴ , Thr ³ , 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(n-octanoil-Gly ¹ , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(isobutiril-Gly ¹ , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(n-butil-Gly ¹ , Thr ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
(Ac-Gly ¹ , Ser ³)hGrelina(1-28)-NH ₂ ;	
Aib ² , Lys(Miristil) ¹⁷)hGrelina-(1-28)-NH ₂ ; o	
Gly(miristil) ¹ -(Aib ² , Lys(Miristil) ¹⁷)hGrelina-(1-28)-NH ₂ ;	

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El análogo de peptidilo de grelina o el profármaco del mismo pueden administrarse parenteralmente, p.ej., administrarse intravenosamente, subcutáneamente, o mediante implante de una formulación de liberación sostenida. El análogo de peptidilo de grelina también puede administrarse mediante inyección intracerebroventricular (icv). El análogo de peptidilo de grelina puede administrarse vía administración oral. Los ejemplos particulares de análogos de peptidilo de grelina son aquellos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (III), así como los compuestos no conformes indicados anteriormente, así como cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación en la sección de Ejemplos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por consiguiente, en un aspecto, en la presente memoria se describe un método para tratar el íleo en un paciente, que incluye identificar un paciente que padece, o que está en riesgo de padecer, un íleo y administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un análogo de peptidilo de grelina. Los ejemplos particulares de análogos de peptidilo de grelina son aquellos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (III), así como los compuestos no conformes indicados anteriormente, y cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación en la sección de Ejemplos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, en la presente memoria se describe un método para tratar el íleo post-quirúrgico en un paciente. El método incluye identificar un paciente que padece íleo post-quirúrgico y administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un análogo de peptidilo de grelina efectivo para tratar el íleo en el paciente. El íleo puede ser un íleo de cualquier parte del tracto gastrointestinal, p.ej., el estómago, el intestino

delgado, y/o el intestino grueso (p.ej., el colon). La composición farmacéutica puede administrarse al paciente a través de cualquier ruta descrita en la presente memoria, p.ej., vía inhalación (de composiciones gaseosas); oralmente; y/o mediante administración directa en la cavidad abdominal del paciente. Los ejemplos particulares de análogos de peptidilo de grelina son aquellos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (III), así como los compuestos no conformes indicados anteriormente, y cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación en la sección de Ejemplos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la presente memoria también se describe un método para tratar el íleo en un paciente que padece, o que está en riesgo de padecer, un íleo no causado por una cirugía abdominal, p.ej., un íleo causado por cualquier factor descrito en la presente memoria diferente de la cirugía abdominal. El método incluye identificar un paciente que padece, o que está en riesgo de padecer, un íleo no causado por cirugía abdominal y

administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un análogo de peptidilo de grelina efectivo para tratar el íleo en el paciente. Los ejemplos particulares de análogos de peptidilo de grelina son aquellos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (III), así como los compuestos no conformes indicados anteriormente, y cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación en la sección de Ejemplos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, en la presente memoria se describe un método para llevar a cabo una cirugía en un paciente. El método incluye identificar un paciente que necesite cirugía, y antes, durante y/o después de la cirugía, administrar al paciente una cantidad efectiva de un análogo de peptidilo de grelina suficiente para tratar el íleo en el paciente. La cirugía puede ser cualquier cirugía que cause y/o ponga al paciente en riesgo de padecer un íleo. Por ejemplo, la cirugía puede implicar la manipulación (p.ej., tocar (directa o indirectamente)) el tracto gastrointestinal, p.ej., el estómago y/o intestinos, p.ej., el intestino delgado o el grueso (p.ej., el colon), y puede ser una cirugía que implica laparotomía o que no implica laparotomía (p.ej., cirugías que implican laparoscopia). En determinados casos, la cirugía puede ser una cirugía de trasplante o una cirugía no de trasplante, p.ej., cirugía que implica cualquier órgano(s) o tejido(s) del abdomen, p.ej., cirugía del sistema urogenital (p.ej., riñones, uréter y/o vejiga; y los órganos reproductores (p.ej., útero, ovarios y/o trompas de Falopio)); el sistema digestivo (p.ej., el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso (p.ej., el colon), el apéndice, la vesícula biliar, el hígado, el bazo y/o el páncreas); el sistema linfático; el sistema respiratorio (p.ej., los pulmones); el diafragma; cirugía para tratar cáncer en cualquier órgano o tejido del abdomen; cirugía endometrial; y cirugías ortopédicas, p.ej., cirugía de cadera. Los ejemplos particulares de análogos de peptidilo de grelina son aquellos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (III), así como cada uno de los compuestos que se enumeran específicamente en la presente memoria y a continuación en la sección de Ejemplos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto adicional, en la presente memoria se describe un método para tratar el íleo en un paciente, que incluye identificar un paciente que padece, o que está en riesgo de padecer, un íleo y administrar al paciente una cantidad efectiva de un análogo de peptidilo de grelina para el tratamiento o la prevención del íleo. Los ejemplos particulares de análogos de peptidilo de grelina son aquellos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (III), así como los compuestos no conformes indicados anteriormente, y cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación en la sección de Ejemplos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, en la presente memoria se describe un método para tratar la emesis en un paciente, que incluye identificar un paciente que padece, o que está en riesgo de padecer, emesis y administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un análogo de peptidilo de grelina. Los ejemplos particulares de análogos de peptidilo de grelina son aquellos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (III), así como los compuestos no conformes indicados anteriormente, y cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación en la sección de Ejemplos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto adicional, en la presente memoria se describe un método para tratar la emesis provocada por, o asociada a la administración de agentes quimioterapéuticos anti-cancerígenos en un paciente, que incluye identificar un paciente que padece, o que está en riesgo de padecer, emesis provocada por, o asociada a la administración de agentes quimioterapéuticos anti-cancerígenos y administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un análogo de peptidilo de grelina. Los ejemplos particulares de análogos de peptidilo de grelina son aquellos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (III), así como los compuestos no conformes indicados anteriormente, y cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación en la sección de Ejemplos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, en la presente memoria se describe un método para tratar la gastroparesis en un paciente, que incluye identificar un paciente que padece, o que está en riesgo de padecer, gastroparesis y administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un análogo de peptidilo de grelina. Los ejemplos particulares de análogos de peptidilo de grelina son aquellos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o

fórmula (III), así como los compuestos no conformes indicados anteriormente, y cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación en la sección de Ejemplos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto adicional, en la presente memoria se describe un método para tratar la gastroparesis resultante de la diabetes en un paciente, que incluye identificar un paciente que padece, o que está en riesgo de padecer, gastroparesis diabética y administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un análogo de peptidilo de grelina. La diabetes puede ser diabetes de Tipo I o de Tipo II. Los ejemplos particulares de análogos de peptidilo de grelina son aquellos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (III), así como los compuestos no conformes indicados anteriormente, y cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación en la sección de Ejemplos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional, en la presente memoria se describe el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de análogo de peptidil grelina según la fórmula (I) o la fórmula (II) o la fórmula (III) tal como se han definido aquí anteriormente, así como los compuestos no conformes indicados anteriormente, y cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento útil para tratar afecciones gastrointestinales tales como la enfermedad de reflujo gastroesofágico, IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y obstrucción pseudo-colónica, y similares. En otro ejemplo adicional, las afecciones gastrointestinales tratadas son íleo, emesis y gastroparesis. En otro ejemplo adicional, el íleo es íleo post-operatorio, la emesis está asociada a la administración de agentes quimioterapéuticos anti-cancerígenos y la gastroparesis está asociada a diabetes.

En otro aspecto adicional, en la presente memoria se describe un método para activar un efecto de agonista o antagonista de un receptor de grelina en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (III) tal como se han definido aquí anteriormente, así como los compuestos no conformes indicados anteriormente y cada uno de los compuestos específicamente enumerados en la presente memoria y a continuación, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Breve descripción de las figuras

FIG 1: muestra una presentación esquemática de los métodos usados para estudiar el vaciado gástrico en un modelo de rata;

FIG 2: muestra el efecto sobre el vaciado gástrico en ratas normales correspondiente a grelina nativa y al Ejemplo 19;

FIG 3: muestra el porcentaje de disminución del vaciado gástrico debida a íleo post-operatorio solo y en combinación con morfina; y

FIG 4: muestra el efecto sobre el vaciado gástrico en un modelo de rata de íleo post-operatorio correspondiente a grelina nativa y al Ejemplo 19;

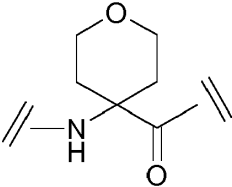
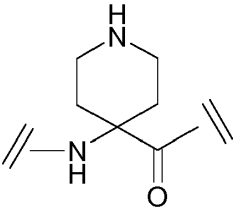
FIG 5: muestra el efecto sobre el vaciado gástrico en un modelo de rata de íleo post-operatorio y morfina correspondiente a grelina nativa y al Ejemplo 19.

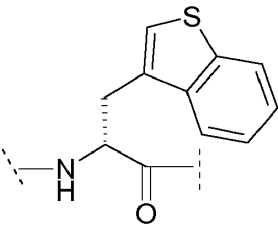
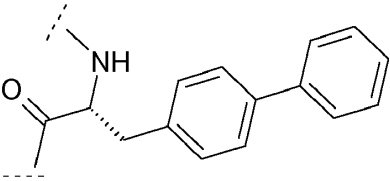
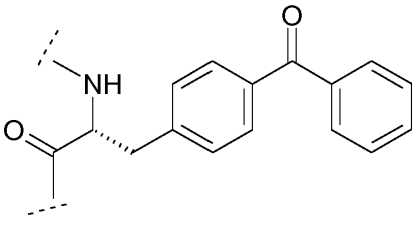
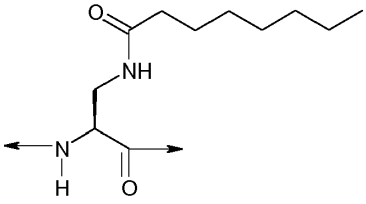
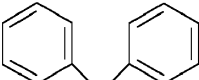
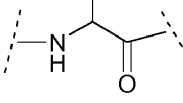
Descripción detallada

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado entendido habitualmente por el especialista en la técnica a la que pertenece la invención. Más adelante se describen los métodos y materiales adecuados, aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria para la práctica o la evaluación de la presente invención. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, y otras referencias mencionadas en la presente memoria se incorporan en su totalidad a modo de referencia. En caso de conflicto, la presente especificación, incluyendo las definiciones, prevalecerá. Los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

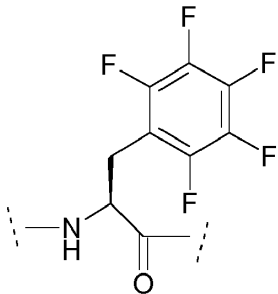
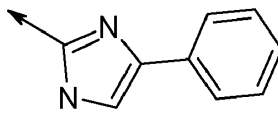
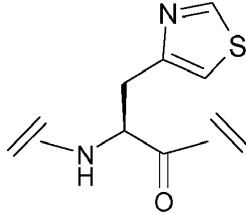
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas y a partir de las reivindicaciones. Determinados aminoácidos presentes en los compuestos de la invención se pueden representar, y se representan en la presente memoria, como se indica a continuación:

Nomenclatura y abreviaturas

Símbolo	Significado	
Abu	ácido α -aminobutírico	
Acc	ácido 1-amino-1-cicloalquilo(C ₃ -C ₉) carboxílico	
A3c	ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico	
A4c	ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico	
A5c	ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico	
A6c	ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico	
		
Act	4-amino-4-carboxitetrahidropirano que presenta la estructura:	
Aib	ácido α -aminoisobutírico	
Aic	ácido 2-aminoindan-2-carboxílico	
Ala o A	alanina	
β -Ala	beta-alanina	
		
Apc	denota la estructura:	
Arg o R	arginina	
hArg	homoarginina	
Asn o N	asparagina	
Asp o D	ácido aspártico	
Ava	ácido 5-amino-n-valérico	

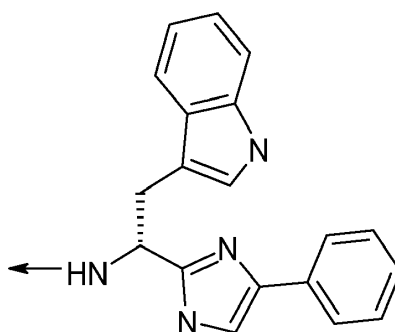
Símbolo	Significado	
D-Bal	D-3-benzotienilalanina que presenta la estructura:	
D-Bip	D-4,4'-bifenilalanina que presenta la estructura:	
		
D-Bpa	D-4-benzoylphenilalanina que presenta la estructura:	
Cha	β -ciclohexilalanina	
Cys o C	cisteína	
hCys	L-homocisteína	
Dab	ácido 2,4-diaminobutírico	
Dap	ácido 2,3-diaminopropiónico	
	Dap(octanoil) denota la estructura:	
Dhp	3,4-deshidroprolina	
Dip	β,β -difenilalanina que presenta la estructura:	
Dmt	ácido 5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico	
2-Fua	β -(2-furil)-alanina	

Símbolo	Significado	
Gln o Q	glutamina	
Glu o E	ácido glutámico	
Gly o G	glicina	
His o H	histidina	
3-Hyp	trans-3-hidroxi-L-prolina, es decir, ácido (2S, 3S)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico	
4-Hyp	4-hidroxiprolina, es decir, ácido (2S, 4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico	
Ile o I	isoleucina	
Inc	ácido indolina-2-carboxílico	
Inp	ácido isonipecótico	
Ktp	4-cetoprolina	
Leu o L	leucina	
hLeu	homoleucina	
Lys o K	lisina	
Lys (biotinil)	lisina biotinilo que presenta la estructura:	
Met o M	metionina	
1-Nal	β -(1-naftil)-L-alanina	

Símbolo	Significado	
2-Nal	β -(2-naftil)-L-alanina	
Nle	norleucina	
Nva	norvalina	
Oic	ácido octahidroindol-2-carboxílico	
Orn	ornitina	
2-Pal	β -(2-piridil)alanina	
3-Pal	β -(3-piridil)alanina	
4-Pal	β -(4-piridil)alanina	
Phe o F	fenilalanina	
hPhe	homofenilalanina	
		
Pff	pentafluorofenilalanina que presenta la estructura:	
Pip	ácido pipecólico	
Pim	2'-(4-fenil)imidazolilo que presenta la estructura:	
Pro o P	prolina	
Ser o S	serina	
Taz	β -(4-tiazolil)alanina que presenta la estructura:	
2-Thi	β -(2-tienil)alanina	

Símbolo	Significado	
3-Thi	β-(3-tienil)alanina	
Thr o T	treonina	
Thz	ácido tiazolidina-4-carboxílico	
Tic	ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico	
Tle	terc-leucina	
Trp o W	triptófano	
Tyr o Y	tirosina	
Val o V	valina	

- 5 Cuando un resto funcional de imidazol no de aminoácido (p.ej., Pim, definido anteriormente) está presente en el extremo C de un compuesto de la invención, debe entenderse que el resto imidazol está unido al aminoácido adyacente a través de un enlace pseudo-peptídico (ψ), en donde se forma un enlace entre el carbono de la posición 2 del anillo de imidazol y el carbono alfa del aminoácido. Por ejemplo, en el caso en el que el aminoácido adyacente es D-triptófano (D-Trp) y el resto imidazol es Pim, el extremo C del péptido debería aparecer como se indica a continuación:



- 10 Tal como se usa en la presente memoria, Acc abarca un aminoácido seleccionado del grupo de ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico (A3c); ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico (A4c); ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c); ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c); ácido 1-amino-1-cicloheptanocarboxílico (A7c); ácido 1-amino-1-ciclooctanocarboxílico (A8c); y ácido 1-amino-1-ciclononanocarboxílico (A9c).

- 15 Tal como se usa en la presente memoria, un "análogo de peptidilo de grelina" abarca análogos de grelina y análogos de peptidilo de los mismos que pueden usarse para llevar a la práctica el método terapéutico descrito en la presente memoria que incluye, aunque sin limitación, los siguientes compuestos:

(Dap³(octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², A6c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(A6c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

- 20 (Aib^{2,6})hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², A5c¹²)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib², Act⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib², 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dmt⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c²)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Act²)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², A5c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², A6c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,5})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², hLeu⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib², Cha⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,6})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Act⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Abu⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Aib², 4Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ktp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib^{2,8})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib², 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Fua⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Apc⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,9})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10})hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib², Tic⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A6c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Act⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dmt⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(hLeu⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Cha⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Thr⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
5 (Abu⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
(4Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Ktp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
10 (Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
(2-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
(4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
(2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
15 (2-Fua⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Apc⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib¹⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil),A6c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
20 (Dap³(octanosulfonil), A6c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib^{2,6}, Dap³(octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil),A5c¹²)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil),A5c¹²,Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil),A5c¹²,Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
25 (Aib², Dap³(octanosulfonil),Act⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil), 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil),Dmt⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil),Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
(A5c², Dap³(octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
30 (Act², Dap³(octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil), A5c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib^{2,5}, Dap³(octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil),hLeu⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil), Cha⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
35 (Aib^{2,6}, Dap³(octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil), Thr⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Dap³(octanosulfonil), Abu⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib², Dap³(octanosulfonil), 4Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dap³(octanosulfonil), Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dap³(octanosulfonil), Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dap³(octanosulfonil), Ktp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib^{2,8}, Dap³(octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dap³(octanosulfonil), 2-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dap³(octanosulfonil), 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dap³(octanosulfonil), 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dap³(octanosulfonil), Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib², Dap³(octanosulfonil), 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dap³(octanosulfonil), 2-Fua⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dap³(octanosulfonil), Apc⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,9}, Dap³(octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Dap³(octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Dap³(octanosulfonil), A6c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Aib⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), A5c¹²)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Dap³(octanosulfonil), Act⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Dmt⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), A5c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Dap³(octanosulfonil), Aib⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), hLeu⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Cha⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Thr⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Abu⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Dap³(octanosulfonil), 4Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Ktp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Dap³(octanosulfonil), 2-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Dap³(octanosulfonil), Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), 2-Fua⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Apc⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Dap³(octanosulfonil), Aib⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), Aib¹⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², A6c⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (A6c⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib²⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Act⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 3-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dmt⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Aib², Thz⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², A5c⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,5}, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², hLeu⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Cha⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib²⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Abu⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4Hyp⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Pip⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib², Dhp⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ktp⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 3-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib², 4-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Taz⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Thi⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Fua⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Apc⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib^{2,9}, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(octanosulfonil), A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Dab³(octanosulfonil), A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², A6c⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A6c⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,6}, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib², Act⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 3-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dmt⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thz⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², A5c^{5,12}, Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib^{2,5}, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², hLeu⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Cha⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib²⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Aib², Abu⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4Hyp⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Pip⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dhp⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ktp⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib^{2,8}, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 3-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Taz⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib², 2-Thi⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 2-Fua⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Apc⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,9}, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (A6c⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Act⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (3-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dmt⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Thz⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (hLeu⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cha⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Thr⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Abu⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (4Hyp⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Pip⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dhp⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ktp⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib⁸, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (2-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (3-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (4-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Taz⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (2-Thi⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (2-Fua⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Apc⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib¹⁰, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Act⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (3-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dmt⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Thz⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (hLeu⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cha⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Thr⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Abu⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (4Hyp⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Pip⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dhp⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ktp⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib⁸, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (2-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (3-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (4-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Taz⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (2-Thi⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (2-Fua⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Apc⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib¹⁰, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), A6c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), A6c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib²⁶, Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Act⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Dmt⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Aib², Glu³(NH-hexil), A5c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,5}, Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), hLeu⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Cha⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib²⁶, Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib², Glu³(NH-hexil), Thr⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Abu⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib², Glu³(NH-hexil), Ktp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 2-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib², Glu³(NH-hexil), Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 2-Fua⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Apc⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,9}, Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib^{2,10}, Glo³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Aib⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), A5c⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Glu³(NH-hexil), Act⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Dmt⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Glu³(NH-hexil), Aib⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), hLeu⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Cha⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Thr⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Abu⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Glu³(NH-hexil), 4Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Ktp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Glu³(NH-hexil), 2-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Glu³(NH-hexil), 2-Fua⁹)hGrelina(1-28)-N₂;
 (Glu³(NH-hexil), Apc⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Aib⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), Aib¹⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), A6c⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (A6c⁵, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,6}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Act⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 3-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Dmt⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib², Glu³(NH-hexil), Thz⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), A5c⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,5}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², hLeu⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Cha⁵, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib^{2,6}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Thr⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Abu⁶, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib², Glu³(NH-hexil), 4Hyp⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Pip⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Dhp⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Ktp⁷, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib^{2,8}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 2-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 3-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 4-Pal⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Taz⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib², Glu³(NH-hexil), 2-Thi⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 2-Fua⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Apc⁹, A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,9}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,12}, Glu³(NH-hexil), 4-Pal⁹, Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Aib^{2,10}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Orn¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), A6c⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil), A6c⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib²⁶, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Act⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib², Glu³(NH-hexil), 3-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Dmt⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Thz⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), A5c^{5,12}, Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,5}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib², Glu³(NH-hexil), hLeu⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Cha⁵, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,6}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Thr⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Abu⁶, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib², Glu³(NH-hexil), 4Hyp⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Pip⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Dhp⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Ktp⁷, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib², Glu³(NH-hexil), 2-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 3-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 4-Pal⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib², Glu³(NH-hexil), Taz⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 2-Thi⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), 2-Fua⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil), Apc⁹, A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib^{2,9}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu³(NH-hexil), A5c¹², Apc¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(O-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib²)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Aib², Glu³(O-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib¹, Glu³(O-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Dap³(1-octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dap³(1-octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Aib¹, Dap³(1-octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ava², Dap³(1-octanosulfonil))hGrelina(2-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹)hGrelina(1-5)-NH₂;
 (Ac-Gly¹)hGrelina(1-6)-NH₂;
 (Ac-Gly¹)hGrelina(1-7)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, Aib²)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-5)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-6)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-7)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Aib², Glu³(NH-hexil), Arg⁸)hGrelina(1-8)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu³(NH-hexil), Lys⁸)hGrelina(1-8)-NH₂;
 (n-butiril-Gly¹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (n-butiril-Gly¹, Aib², Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Isobutiril-Gly¹)hGrelina(1-28)-NH₂; o
 30 (n-octanoil-Gly¹)hGrelina(1-28)-NH₂,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
 Cys³(S(CH₂)₉CH₃)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib²⁶, Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Aib², Ser³, 3Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ser³, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ser³, Cha⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Aib², Ser³, AbU⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ser³, 4Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ser³, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ser³, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib², ⁸, Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ser³, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (n-butiril-Gly¹, Aib², Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Aib², Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ser³, Tic⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Ser³, Arg⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ser³, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ser³, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ser³, 3Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ser³, 4Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Ser³, 2Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ser³, 2Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ser³, 4Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Aib², Ser³, Tic⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,6}, Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (A5c⁵, Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr³, 3Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Aib², Thr³, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr³, Cha⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr³, Abu⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr³, 4Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr³, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Aib², Thr³, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr³, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (n-butiril-Gly¹, Aib², Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr³, Tic⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, Aib², Thr³, Arg⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Thr³, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Thr³, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Thr³, 3Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Thr³, 4Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr³, 2Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Thr³, 2Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Thr³, 4Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Thr³, Tic⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂; o
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
 15 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
 20 H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH₂;
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH₂;
 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH₂;
 25 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH₂;
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-NH₂;
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
 30 H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Dip-Phe-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Bal-Phe-NH₂;
 H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH₂;
 35 H-Inp-D-Trp-D-2-Nal(Ψ)-Pim;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;

- H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
 5 H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Phe-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;
 10 H-Inp-D-1Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp(Ψ)-Pim;
 H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(Ψ)-Pim;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 15 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
 20 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-2-Nal-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH₂;
 25 H-Apc-D-Bal-D-2-Nal-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH₂;
 30 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
 35 H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;

- H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 5 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-NH₂;
 10 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-4-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 15 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 20 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-4-Pal-NH₂;
 25 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 30 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Apc-NH₂;
 35 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Pal-NH₂;

- H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-4-Pal-NH₂;
 5 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH₂;
 10 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 15 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 20 H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-4-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 25 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Inp-D-I-Nal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-I-Nal-D-Bal-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH₂;
 30 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Pff-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Pff-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Phe-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Taz-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Taz-NH₂;
 35 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-NH₂;

- H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 5 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂;
 10 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
 15 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH₂;
 20 H-Inp-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal- Taz-Lys-NH₂;
 25 H-Inp-D-Bal-D-Bal- Taz-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 30 H-Inp-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-NH₂;
 35 H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Thi-Lys-NH₂;

- H-Inp-D-Bip-D-Bal-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-NH₂; o
 H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-Lys-NH₂;
 5 H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 10 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-Lys-NH₂; o
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Pal-Lys-NH₂;
 15 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-4-Pal-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 20 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH₂;
 25 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Dip-Phe-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Pal-Lys-NH₂;
 30 H-Inp-D-Trp-D-2-Nal(Ψ)-Pim;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
 35 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;

- H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp(Ψ)-Pim;
 5 H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(Ψ)-Pim;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 10 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-1-Nal-Phe-Apc-NH₂;
 15 H-Apc-D-1-Nal-D-2-Nal-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-1-Nal-Phe-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-1-Nal-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-2-Nal-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-1-Nal-Phe-Lys-NH₂;
 20 H-Apc-D-Bal-D-2-Nal-Phe-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-NH₂;
 25 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 30 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 35 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;

- H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 5 H-Inp-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH₂;
 10 H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Lys-NH₂;
 15 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 20 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Phe-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Taz-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-2-Fua-Lys-NH₂;
 25 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Pff-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 30 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 35 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;

- H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 5 H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
 10 H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Bal-3-Thi-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Fua-Lys-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-Lys-NH₂;
 15 H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-Apc-NH₂;
 20 H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 25 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
 30 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-Apc-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Apc-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Pff-NH₂;
 35 H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-Pff-NH₂;

- H-Apc-D-Bal-D-Trp-4-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-3-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Pal-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal- Taz-NH₂;
 5 H-Inp-D-Bal-D-Bal-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-Bal-D-Bal-Pff-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Phe-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Thi-NH₂;
 10 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Taz-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Fua-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-Pff-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-4-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-Bal-D-Bal-3-Pal-NH₂;
 15 H-Apc-D-Bal-D-Bal-2-Pal-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Taz-NH₂;
 20 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-1-Nal-D-Bal-Pff-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
 25 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-4-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-3-Pal-NH₂;
 30 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-3-Thi-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-2-Fua-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-4-Pal-NH₂;
 35 H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-3-Pal-NH₂;
 H-Apc-D-2-Nal-D- Trp-2-Pal-NH₂;
 H-Inp-D-Bip-D-Trp-Taz-NH₂;

- H-Inp-D-Bip-D-Trp-2-Fua-NH₂;
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Pff-NH₂;
H-Inp-D-Bip-D-Bal-Taz-NH₂;
H-Inp-D-Bip-D-Bal-2-Fua-NH₂; o
- 5 H-Inp-D-Bip-D-Bal-Pff-NH₂;
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂;
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂; o
- 10 H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
(Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
(Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
(Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
(Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib², Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib^{2,1}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
(Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,16})hGrelina(1-28)-NH₂;
(Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
(Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 (Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
(Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
(Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 5 (Glu(NH-hexil)³, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
- 10 (Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Tic⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 15 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Tic⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 20 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 25 (Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 30 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
- 35 (4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;

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

- (Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib², Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)²⁰)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,20})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Dap(octanosulfonil)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Dap(octanosulfonil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Cys(S-(CH₂)₉CH₃)³, Ser(n-octanoil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Thz⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 4-Hyp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Aib², Dhp⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Pip⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Tic⁷, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Thz⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Hyp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Dhp⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Pip⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Tic⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Aib², 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;

- (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 5 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib⁸, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Taz⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, 3-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 10 (Ac-Gly¹, 4-Pal⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, 2-Thi⁹, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Aib⁸)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, Taz⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 3-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 15 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17}, 2-Thi⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, A5c², Glu(NH-hexil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 20 (Ac-Gly¹, A5c², Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(1-heptanol)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Asp(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂;
 25 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)³, Lys(biotinil)¹⁷)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)³, Ser(n-octanoil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 30 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib², Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,8}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)¹⁵)hGrelina(1-28)-NH₂;
 35 (Ac-Gly¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,15})hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Glu(NH-hexil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;
 (Ac-Gly¹, Ser(n-octanoil)¹⁶)hGrelina(1-28)-NH₂;

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

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

(Asp³(NH-heptil))hGrelina(1-28)-NH₂ Ejemplo de Referencia n°86

(des-Ser²)hGrelina(1-28)-NH₂; o Ejemplo de Referencia n°104

(des-Gly¹, des-Ser²)hGrelina(1-28)-NH₂; Ejemplo de Referencia n°117

5 (Aib¹)hGrelina(1-28)-NH₂; Ejemplo de Referencia n°6

(Asp³(O-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂; Ejemplo de Referencia n°40

(Aib¹, Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;

(A5c⁵, Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib^{2,4}, Ser³, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;

10 (n-octanoil-Gly¹, Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;

(isobutiril-Gly¹, Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;

(n-butil-Gly¹, Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib¹, Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Aib²⁴, Thr³, 4-Pal⁹)hGrelina(1-28)-NH₂;

15 (n-octanoil-Gly¹, Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;

(isobutiril-Gly¹, Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;

(n-butil-Gly¹, Thr³)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Ac-Gly¹)hGrelina(1-28)-NH₂;

(Ac-Gly¹, Ser³)hGrelina(1-28)-NH₂,

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

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

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

25 Los derivados preferidos de los análogos descritos en la presente memoria comprenden D-aminoácidos, N-alquil-aminoácidos, β-aminoácidos y/o uno o más aminoácidos marcados (que incluyen una versión marcada de un D-aminoácido, N-alquilaminoácidos o un β-aminoácido). Un derivado marcado indica la alteración de un aminoácido o derivado de aminoácido con una marca detectable. Los ejemplos de marcas detectables incluyen marcas luminiscentes, enzimáticas y radioactivas. Tanto el tipo como la posición de la marca pueden afectar a la actividad del análogo. Las marcas deberían seleccionarse y posicionarse de tal modo que no alteraran sustancialmente la actividad del análogo de grelina en el receptor de GHS. El efecto de una marca particular y de su posición sobre la actividad de grelina se puede determinar usando ensayos que miden la actividad y/o la unión de grelina.

35 Una cantidad terapéuticamente efectiva depende de la afección que esté siendo tratada, la ruta de administración elegida, y la actividad específica del compuesto usado, y en última instancia deberá decidirse atendiendo al médico o veterinario (p.ej., entre 5 g/día y 5 mg/día). En un ejemplo, el análogo de peptidilo de grelina se administra al paciente hasta que los síntomas asociados a la dismotilidad gastrointestinal, por ejemplo, las náuseas abdominales, distensión, vómitos, estreñimiento, incapacidad de comer y calambres asociados a menudo a íleo post-operatorio, observados en el paciente, han sido aliviados o han cesado.

40 El íleo tratable mediante el método de la presente memoria puede ser un íleo de cualquier porción del tracto gastrointestinal, p.ej., el estómago, el intestino delgado y/o el colon. El íleo puede ser resultado de cualquier factor que provoque íleo, p.ej., cirugía, p.ej., cirugía abdominal tal como cirugía de trasplante (p.ej., trasplante de intestino delgado (SITx)) o cirugía abdominal diferente a cirugía de trasplante (p.ej., cirugía abdominal que implica laparatomía o que no implica laparotomía, p.ej., procedimientos laparoscópicos); cirugías ortopédicas (p.ej., cirugía de cadera); parto; isquemia intestinal; hematoma retroperitoneal; sepsis intraabdominal; inflamación intraperitoneal, 45 p.ej., apendicitis aguda, colecistitis, pancreatitis; fracturas espinales; cólico uretérico; lesiones torácicas; neumonía basal; fracturas de costillas; infarto de miocardio; alteraciones metabólicas; o cualquier combinación de las mismas.

El análogo de peptidilo de grelina puede inyectarse parenteralmente, p.ej., intravenosamente, en el torrente sanguíneo del sujeto que esté siendo tratado, sin embargo, los especialistas en la técnica apreciará fácilmente que la ruta, tal como intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, entéricamente, transdérmicamente, transmucosalmente, composiciones poliméricas de liberación sostenida (p.ej., una micropartícula o implante de polímero o copolímero de ácido láctico), profusión, nasal, oral, etc., variará en función de la afección a tratar y de la actividad y biodisponibilidad del análogo de peptidilo de grelina que se esté usando.

Aunque es posible que el análogo de péptido de grelina sea administrado como un compuesto puro o sustancialmente puro, también puede presentarse como una formulación o una preparación farmacéutica. Las formulaciones para uso en la presente memoria, tanto para humanos como para animales, comprenden cualquiera de los análogos de peptidilo de grelina que se describen a continuación, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

El vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con el(los) ingrediente(s) activo(s) de la formulación (p.ej., capaz de estabilizar péptidos) y no ser perjudicial para el sujeto que va a ser tratado. De forma deseable, la formulación no debería incluir agentes oxidantes u otras sustancias con las cuales se sabe que los péptidos son incompatibles. Unas condiciones altamente oxidativas pueden conducir a la formación de sulfóxido de cisteína y a la oxidación de triptófano. Consecuentemente, es importante seleccionar de forma cuidadosa el excipiente.

La formulación farmacéutica puede administrarse al paciente mediante cualquier método conocido en la técnica para la administración de gases, líquidos y/o sólidos a pacientes, p.ej., vía inhalación, insuflación, infusión, inyección y/o ingestión. Por ejemplo, en un caso, la composición farmacéutica se administra al paciente mediante inhalación. En otro caso, la composición farmacéutica se administra al paciente oralmente. En otro caso adicional, la composición farmacéutica se administra directamente a la cavidad abdominal del paciente.

Las formulaciones pueden presentarse de forma conveniente en una forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el(los) ingrediente(s) activo(s) con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios.

En general, las formulaciones para comprimidos y polvos se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos sólidos divididos finamente, y a continuación, si es necesario, como en el caso de los comprimidos, conformando el producto en la forma y tamaño deseados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (p.ej., intravenosa), por otro lado, comprenden de forma conveniente disoluciones acuosas estériles del ingrediente(s) activo(s). Preferiblemente, las disoluciones son isotónicas con la sangre del sujeto que va a ser tratado. Dichas formulaciones pueden prepararse de forma conveniente disolviendo el(los) ingrediente(s) activo(s) en agua para producir una disolución acuosa, y esterilizando dicha disolución. La formulación se puede presentar en recipientes de una dosis o multi-dosis, por ejemplo, ampollas selladas o viales.

Las formulaciones adecuadas para las administraciones parenterales de liberación sostenida (p.ej., formulaciones de polímero biodegradable tales como poliésteres que contienen residuos de ácido láctico o glicólico) también son bien conocidas en la técnica (véase, p.ej., las Patentes de EE.UU. n° 3.773.919 y 4.767.628 y la Publicación PCT WO 94/15587).

Además de tratar el íleo post-operatorio, los pacientes que padecen íleo sometidos al método de la presente invención también se benefician de otros efectos terapéuticos conocidos de la grelina, tal como los efectos orexigénicos, la inhibición de citocinas inflamatorias, la promoción del sueño de ondas lentas y las propiedades potenciadoras del sistema inmune.

Ejemplos

A. Síntesis de análogos de grelina

Los análogos de grelina y los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser producidos usando las técnicas descritas en los ejemplos de la presente memoria, así como técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se puede sintetizar y modificar química o bioquímicamente una región de polipéptido de un análogo de grelina. Los ejemplos de técnicas para la síntesis bioquímica implican la introducción de un ácido nucleico en una célula y la expresión de ácidos nucleicos se proporcionan en "Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley, 1987-1998 y en Sambrook et al., en "Molecular Cloning, A Laboratory Manual", 2ª Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. Las técnicas para la síntesis química de polipéptidos también son bien conocidas en la técnica (véase, p.ej., "Vincent in Peptide and Protein Drug Delivery", Nueva York, N.Y., Dekker, 1990). Por ejemplo, los péptidos de la presente memoria se pueden preparar mediante síntesis de péptidos en fase sólida estándar (véase, p.ej., Stewart, J.M., et al., Solid Phase Synthesis, Pierce Chemical Co., 2d ed. 1984).

Los sustituyentes R² y R³ de las anteriores fórmulas genéricas pueden unirse a la amina libre del aminoácido N-terminal mediante métodos estándar conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden unir grupos alquilo, p.ej.,

alquilo(C₁-C₃₀), usando alquilación reductora. También se pueden unir grupos hidroxialquilo, p.ej., hidroxialquilo (C₁-C₃₀), usando alquilación reductora en donde el grupo hidroxilo libre es protegido con un éster de t-butilo. Los grupos acilo, p.ej., COE¹, pueden unirse acoplado el ácido libre, p.ej., E¹COOH, a la amina libre del aminoácido N-terminal mezclando la resina completada con 3 equivalentes molares tanto del ácido libre como de diisopropilcarbodiimida en cloruro de metileno durante 1 hora. Si el ácido libre contiene un grupo hidroxilo libre, p.ej., ácido p-hidroxifenilpropiónico, entonces el acoplamiento debería llevarse a cabo con otros 3 equivalentes molares de HOBT.

Cuando R¹ es NH-X²-CH₂-CONH₂, (es decir, Z⁰=CONH₂), la síntesis del péptido comienza con Fmoc-HN-X²-CH₂-COOH acoplado a una resina Rink Amide-MBHA (amida-4-metilbencilhidril amina obtenida de Novabiochem®, San Diego, CA). Si R¹ es NH-X²-CH₂-COOH (es decir, Z⁰-COOH), la síntesis del péptido comienza con Fmoc-HN-X²-CH₂-COOH que se acopla a resina Wang.

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

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

A continuación se proporcionan ejemplos para ilustrar adicionalmente las diferentes características de los presentes péptidos. Los ejemplos también ilustran una metodología útil. Estos ejemplos no limitan la invención reivindicada.

La síntesis de secuencias de aminoácido cortas está bien establecida en la técnica relativa a los péptidos. Por ejemplo, la síntesis de compuestos según la fórmula I tales como (Glu³(O-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂, (Aib²)hGrelina(1-28)-NH₂, (Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂ y (Cys³(S-decil))hGrelina(1-28)-NH₂ descritos antes, puede completarse siguiendo el protocolo establecido en la Publicación de Patente Internacional WO04/009616 en las páginas 46 a 56 como se indica a continuación:

Ejemplo de Referencia 1: (Glu³(O-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂

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

Al final del montaje de la cadena de péptidos en el sintetizador de péptidos de Applied Biosystems (ABI) 433A, la resina fue transferida a un recipiente de reacción sobre un agitador para síntesis manual. El grupo protector Dmab de la cadena lateral del residuo Glu fue eliminado con una disolución de hidracina al 2% en DMF durante 2h. Después de lavar con DMF, la resina fue tratada con 2,5 mmol de hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidino (TFFH) (Perseptive Biosystems, Warrington, R.U.) en diclorometano (DCM) durante 25 minutos para convertir el grupo funcional de ácido carboxílico libre de la cadena lateral del residuo Glu en su fluoruro ácido. Se añadió a la mezcla 5,0 mmol de hexanol, 2,5 mmol de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HOAT) (Anaspec, San Jose, CA), 5,0 mmol de diisopropil etil amina (DIEA) (Aldrich, Milwaukee, WI) y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (Aldrich, Milwaukee, WI). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La resina se lavó con DMF y DCM y se trató durante una noche con 2,5 mmol de N,N-diisopropilcarbodiimida (DIC) (Chem-Impex International, Wood Dale, IL), 2,5 mmol de 1-hexanol, 2,5 mmol de HOBT, y 0,025 mmol de DMAP. Tras lavar y secar, el péptido fue separado de la resina usando una mezcla de TFA (9,5 mL), H₂O (0,85 mL) y triisopropilsilano (TIS) (0,85 mL) durante 2h. La resina se separó por filtración y el filtrado se vertió en 70 mL de éter. El precipitado formado se retiró por filtración y se lavó intensamente con éter. Este producto sin purificar se disolvió en ácido acético al 5% y se purificó en un HPLC preparativo de fase inversa usando una columna (4 x 43 cm) de C₁₈ DYNAMAX-100A⁰ (Varian, Walnut Creek, CA). La columna se eluyó con un gradiente lineal desde 75% de A y 25% de B hasta 55% de A y 45% de B en una hora, donde A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Las fracciones fueron analizadas mediante un HPLC analítico. Las que contenían producto puro fueron combinadas y liofilizadas hasta sequedad. La pureza del compuesto fue del 92,8%. El rendimiento fue del 8,6%. El análisis de espectrometría de masas por ionización de electro-spray (ESI MS) proporcionó un peso molecular para el producto de 3369,4 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 3369,9).

Ejemplo de Referencia 2: (Aib²)hGrelina(1-28)-NH₂

El péptido del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la síntesis de (Glu³(O-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂, excepto por lo que se indica a continuación: Se usó Fmoc-Ser-OH en la posición 3, se usó Fmoc-Aib-OH en la posición 2 y se usó Boc-Gly-OH en la posición 1. Después del montaje de la cadena peptídica, el péptido-resina fue tratado con piperidina al 25% en DMF durante 3 x 2h. La resina se lavó con DMF y se trató con ácido octanoico (2,5 mmol, exceso de 10 a 1), HBTU (2,2 mmol), HOBt (2,2 mmol) y DIEA (7,5 mmol) en DMF durante 2h. La resina se lavó con DMF y a continuación se trató con ácido octanoico (2,5 mmol), DIC (2,5 mmol), HOBt (2,5 mmol) y DMAP (0,025 mmol) en DMF durante 2h. Los procedimientos de separación final y purificación fueron los mismos que en el Ejemplo 1. Se observó que el producto era homogéneo mediante HPLC analítica, con una pureza del 99% y un rendimiento del 18,5%. El análisis de espectrometría de masas por ionización de electro-spray (ESI MS) proporcionó un peso molecular para el producto de 3367,6 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 3367,0).

Ejemplo de Referencia 3: (Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂

El péptido del título se sintetizó en un sintetizador de péptidos de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo 430A que fue modificado para realizar síntesis de péptidos en fase sólida de química-Boc acelerada. Véase Schnolzer, et al., Int. J. Peptide Protein Res., 40: 180 (1992). Se usó resina de 4-metilbenzidrilamina (MBHA) (Peninsula, Belmont, CA), con una sustitución de 0,91 mmol/g. Se usaron aminoácidos Boc (Midwest Bio-Tech, Fishers, IN; Novabiochem., San Diego, CA) con la siguiente protección de cadena lateral: Boc-Ala-OH, Boc-Arg(Tos)-OH, Boc-His(DNP)-OH, Boc-Val-OH, Boc-Leu-OH, Boc-Gly-OH, Boc-Gln-OH, Boc-Lys(2CIZ)-OH, Boc-Ser(Bzl)-OH, Boc-Phe-OH, Boc-Glu(OcHex)-OH y Boc-Pro-OH. Se usó Fmoc-Glu(OtBu)-OH (Novabiochem., San Diego, CA) para el residuo de la posición 3 de la secuencia. La síntesis se llevó a cabo a una escala de 0,25 mmol. Los grupos Boc fueron eliminados mediante tratamiento con TFA al 100% durante 2 x 1 min. Los aminoácidos Boc (2,5 mmol) fueron pre-activados con HBTU (2,0 mmol) y DIEA (1,0 mL) en 4 mL de DMF y se acoplaron sin neutralización previa de la sal de TFA resina-péptido. Los tiempos de acoplamiento fueron de 5 minutos. Al final del montaje de los primeros 25 residuos en el sintetizador de péptidos ABI 430A y antes del acoplamiento de Fmoc-Glu(OtBu)-OH, la resina-péptido protegido se transfirió a un recipiente de reacción sobre un agitador para síntesis manual. Tras eliminar el grupo protector Boc usando TFA al 100% durante 2 x 1 min y lavando con DMF, la resina se mezcló con Fmoc-Glu(OtBu)-OH (2,5 mmol) que fue pre-activado con HBTU (2,0 mmol), HOBt (2,0 mmol) y DIEA (1,0 mL) en 4 mL de DMF. La mezcla fue agitada durante 2h. Esta etapa de acoplamiento se repitió. Tras lavar con DMF, la resina fue tratada con una disolución de TFA que contenía un 5% de agua y un 5% de TIS durante 2h para eliminar el grupo protector tBu de la cadena lateral del residuo Glu. La resina se neutralizó con DIEA al 10% en DMF y se lavó con DMF y DCM. A continuación la resina se trató con hexilamina (2,0 mmol), DIC (2,0 mmol), HOBt (2,0 mmol) en 5 mL de DCM durante 2 x 2h. La resina se lavó con DMF y se trató con piperidina al 25% en DMF durante 30 minutos para eliminar el grupo protector Fmoc. Tras lavar con DMF y DCM, la resina se transfirió al recipiente de reacción del sintetizador de péptidos ABI 430A para el montaje de los dos residuos restantes.

Al final del montaje del total de la cadena peptídica, la resina fue tratada con una disolución de mercaptoetanol al 20%/DIEA al 10% en DMF durante 2 x 30 min para eliminar el grupo DNP de la cadena lateral de His. El grupo Boc N-terminal fue eliminado a continuación mediante tratamiento con TFA al 100% durante 2 x 2 min. El péptido-resina se lavó con DMF y DCM y se secó a presión reducida. La ruptura final se realizó agitando el péptido-resina en 10 mL de HF que contenían 1 mL de anisol y ditiotretol (50 mg) a 0°C durante 7 min. El HF fue eliminado mediante un flujo de nitrógeno. El residuo se lavó con éter (6 x 10 mL) y se extrajo con HOAc 4N (6 x 10 mL). Este producto sin purificar se purificó en un HPLC preparativo de fase inversa usando una columna (4 x 43 cm) de C₁₈ DYNAMAX-100A⁰ (Varian, Walnut Creek, CA). La columna se eluyó con un gradiente lineal desde 75% de A y 25% de B hasta 55% de A y 45% de B con un caudal de 10 mL/min en una hora, donde A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Las fracciones fueron recolectadas y analizadas en un HPLC analítico. Las que contenían producto puro fueron combinadas y liofilizadas hasta sequedad. Se obtuvieron 31,8 mg de un sólido blanco. La pureza fue del 89% en base al análisis de HPLC analítico. El análisis de espectrometría de masas por ionización de electro-spray (ESI MS) proporcionó un peso molecular para el producto de 3368,4 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 3368,9).

Ejemplo de Referencia 4: (Cys³(S-Decil))hGrelina(1-28)-NH₂

(i) El péptido del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para la síntesis de (Glu³(NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH₂ con las siguientes modificaciones: Tras el montaje de los primeros 25 residuos usando química Boc, los últimos 3 residuos fueron ensamblados empleando química Fmoc. Se usaron los siguientes 3 aminoácidos Fmoc: N- α -Fmoc-S-(p-metoxitritil)-L-cisteína (Fmoc-Cys(Mmt)-OH), Fmoc-Ser(Bzl)-OH y Fmoc-Gly-OH, que fueron adquiridos en Novabiochem (San Diego, CA). El aminoácido Fmoc (1 mmol) fue pre-activado en primer lugar con HBTU (0,9 mmol) y HOBt (0,9 mmol) en DMF antes de ser acoplado al péptido-resina. El ciclo de síntesis para los aminoácidos Fmoc incluyó: (1) lavado con NMP, (2) eliminación del grupo protector Fmoc con piperidina al 20% en NMP durante 30 minutos, (3) lavado con NMP, y (4) acoplamiento con aminoácido Fmoc pre-activado durante 1h.

(ii) Al final del montaje del total de la cadena peptídica, el péptido-resina protegido fue tratado con una disolución de mercaptoetanol al 20% y DIEA al 10% en DMF durante 2 x 30 min para eliminar el grupo DNP de la cadena lateral del residuo His. El grupo protector Mmt de la cadena lateral del residuo Cys fue eliminado a continuación usando una disolución de TFA al 1% y TIS al 5% en DCM durante 30 minutos y el péptido-cadena fue lavado con DMF.

5 (iii) Se preparó 1-(2-piridilditio)decano agitando 2, 2'-dipiridil disulfuro (1,06 g, 4,8 mmol), 1-decanotiol (0,83 mL, 4 mmol) y trietilamina (2 mL) en propanol y acetonitrilo (1/9, v/v) a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas (Véase Carlsson et al., Biochem. J., 1978, 173, 723-737). La purificación del 1-(2-piridilditio)decano sin purificar se llevó a cabo usando cromatografía flash, eluyendo con un sistema de disolvente mixto de DCM/MeOH (10:0,4).

10 (iv) El péptido-resina de la etapa (ii) fue tratado con el 1-(2-piridilditio)decano de la etapa (iii) y DIEA (3 eq., 0,75 mmol) durante una noche en un sistema de disolvente mixto de DMF/1-propanol (7:3). La resina se lavó a continuación con DMF y el grupo protector Fmoc N-terminal se eliminó mediante tratamiento con piperidina al 25% en DMF durante 30 minutos. El péptido-resina se lavó a continuación con DMF y DCM y se secó a presión reducida.

15 (v) La ruptura final se llevó a cabo agitando el péptido-resina en 10 mL de HF que contenían 1 mL de anisol a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 70 min. El procedimiento de purificación fue el mismo que el descrito en el Ejemplo 3. Se observó por HPLC analítica que el producto objetivo (rendimiento de 10,2%) tenía una pureza del 99,9%. El análisis de espectrometría de masas por ionización de electro-spray (ESI MS) proporcionó un peso molecular para el producto de 3432,1 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 3432,1).

20 Otros péptidos de la presente memoria pueden ser preparados por el especialista en la técnica usando procedimientos sintéticos análogos a los descritos de forma general aquí anteriormente, usando los protocolos establecidos en la Publicación de Patente Internacional WO04/009616. Otros péptidos de la presente memoria pueden ser preparados por el especialista en la técnica usando procedimientos técnicos análogos a los descritos de forma general aquí anteriormente.

25 La síntesis de análogos de peptidilo según la fórmula II, tal como H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂, H-Inp-O-2-Nal-O-Trp(Ψ)-Pim y H-Inp-D-Trp-D-2-Nal(Ψ)-Pim se puede completar siguiendo el protocolo establecido en la Publicación de Patente Internacional WO04/014415 en las páginas 33-44 como se indica a continuación:

Ejemplo de Referencia 1: H-Apc-D-1-Nal-D-1-Nal-Phe-Apc-NH₂

30 Cada uno de los pocillos de reacción contenía 0,0675 mmol de resina Rink Amide MBHA (sustitución = 0,72 mmol/g, Novabiochem, San Diego, CA). Se usaron los siguientes aminoácidos Fmoc (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-INal-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, y Fmoc-Apc(Boc)-OH.

35 Cada uno de los aminoácidos Fmoc fue disuelto en una disolución 0,3 N de HOBt en DMF, en donde la concentración del aminoácido Fmoc resultante fue de 0,3 N. Se empleó un exceso de 4 a 1 (0,27 mmol, 0,9 mL de disolución 0,3 N) de aminoácido Fmoc para cada acoplamiento. Se usó DIC (0,27 mmol, 0,6 mL de disolución 0,45 N de DIC en DMF) como reactivo de acoplamiento para cada acoplamiento. Se llevó a cabo la desprotección usando piperidina al 20% en DMF (2 X 1,5 mL por residuo).

40 Los péptidos fueron separados de la resina tratando los péptidos-resinas con un 8% de triisopropilsilano (TIP) en ácido trifluoroacético (TFA) (1,5 mL por pocillo de reacción) a temperatura ambiente durante 2h. La resina se retiró mediante filtración. Cada filtrado se diluyó hasta 25 mL con éter en un tubo de centrifuga. El precipitado resultante de cada tubo se centrifugó y los disolventes se decantaron del precipitado. El precipitado de cada tubo se disolvió a continuación en metanol (3 mL) y se diluyó con agua (1 mL). La purificación de los productos sin purificar se realizó en HPLC preparativo de fase inversa usando una columna (100 X 21,20 mm, 5μ) de LUNA 5μ C8(2) (Phenomenex, Torrance, CA). Para cada péptido, la columna se eluyó con un gradiente lineal desde 85% de A y 15% de B hasta 25% de A y 75% de B en 15 min con un caudal de 25 mL/min. A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo/agua (80/20 v/v). Las fracciones fueron analizadas mediante HPLC analítico y las que contenían el producto puro fueron combinadas y liofilizadas hasta sequedad.

50 Los rendimientos oscilaron entre el 13% y el 71% y la pureza de cada uno de los Ejemplos 1 - 65 excedió el 94% en base al análisis de HPLC analítico. Se llevó a cabo un análisis de espectrometría de masas de ionización por electro-spray (ES-MS) y se observó que los pesos moleculares estaban en consonancia con los pesos moleculares calculados. Los resultados se detallan a continuación en la Tabla 1.

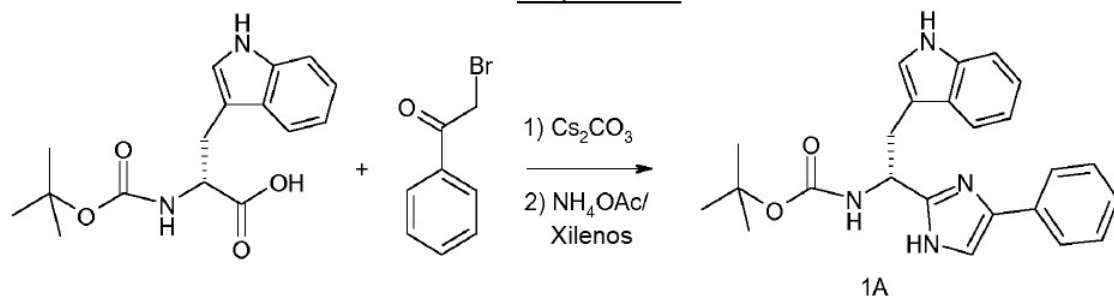
Ejemplo de Referencia 2: H-Inp-O-2-Nal-O-Trp(Ψ)-Pim

55 1.a. Se combinó BOC-(D)-Trp-OH (4,0g, 13,1 mmol) (Novabiochem San Diego, Calif.) en metanol (36 mL) y Cs₂CO₃ (2,14 g, 6,57 mmol) en agua (10 mL) y la mezcla se removió hasta obtener una mezcla homogénea. Los disolventes fueron eliminados a vacío y el residuo se disolvió en DMF (45 mL). Se añadió 2-bromoacetofenona (2,61 g, 13,1 mmol) en DMF (9 mL) a la disolución y la disolución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se retiró el

bromuro de cesio mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío. El concentrado resultante se disolvió en xilenos (45 mL), se añadió NH_4OAc (17,1 g), y la disolución se calentó a reflujo durante 1 h. La disolución enfriada se lavó dos veces con una disolución saturada de NaHCO_3 (45 mL) y a continuación con una disolución saturada de NaCl . La capa orgánica resultante se purificó mediante cromatografía flash para dar lugar a 4,1 g (77%) del intermedio 1A mostrado en el Esquema 1A, ("Compuesto 1A").

5

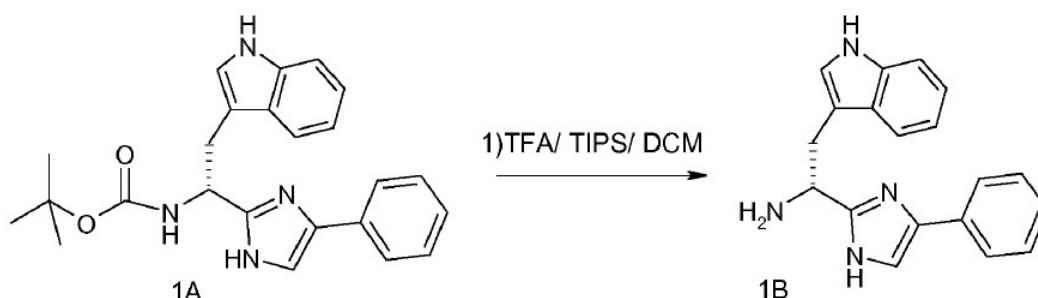
Esquema 1A



1b. El compuesto 1A (403 mg) se desbloqueó usando una mezcla de ácido trifluoroacético (TFA) (8 mL), diclorometano (DCM) (8 mL) y triisopropilsilano (TIPS) (1,4 mL). Después de mezclar durante una hora, la disolución se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DCM (40 mL), se lavó dos veces con una disolución saturada de NaHCO_3 (40 mL), y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 para dar lugar a una disolución del producto intermedio 1B, mostrado a continuación en el Esquema 1B.

10

Esquema 1B

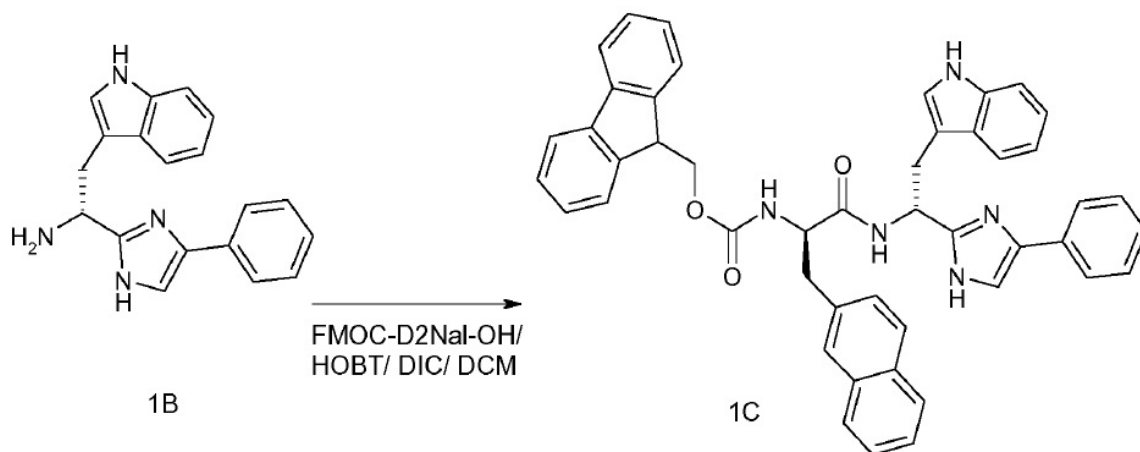
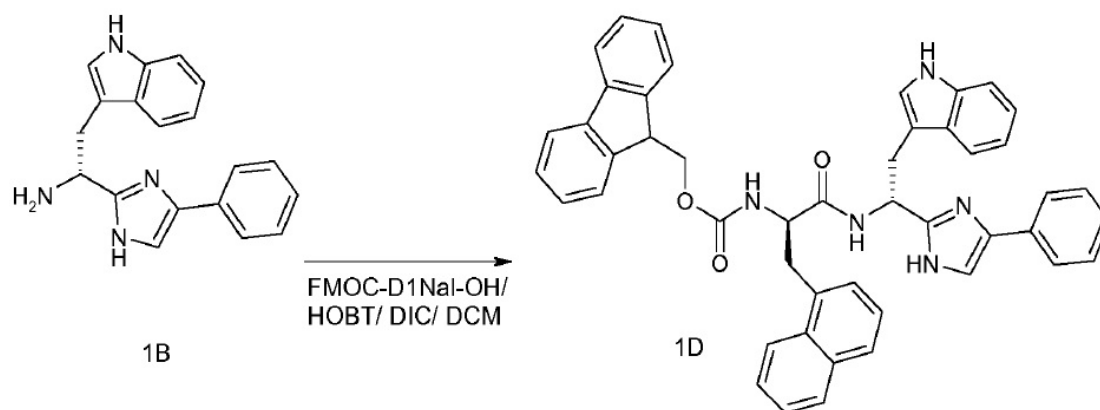
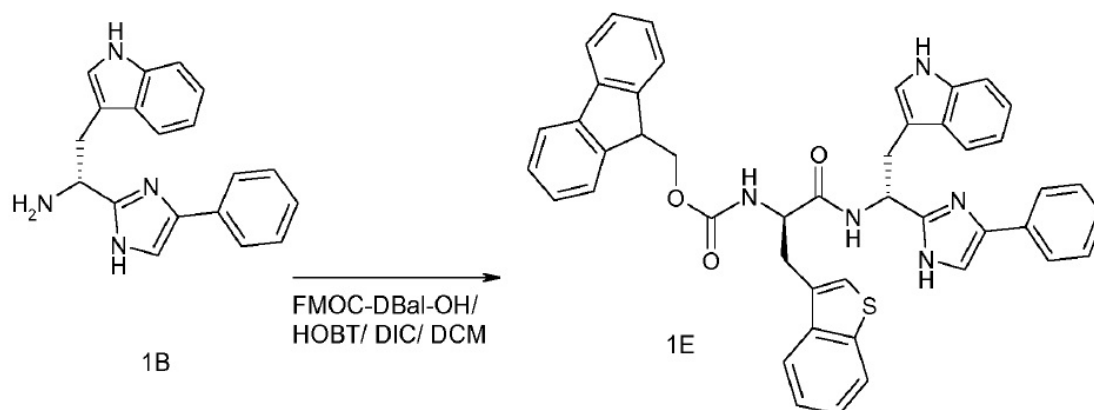


1c.-f. La disolución anterior del producto intermedio 1B se dividió en cuatro porciones iguales y se acopló con los ésteres de HOBT pre-activados de aminoácidos protegidos con Fmoc, tal como se resume a continuación en los esquemas de reacción 1C, 1D, 1E y 1F. El aminoácido usado: Fmoc-D-2NaI-OH (130 mg, 0,30 mmol) (Synthetech Albany, Oregón).

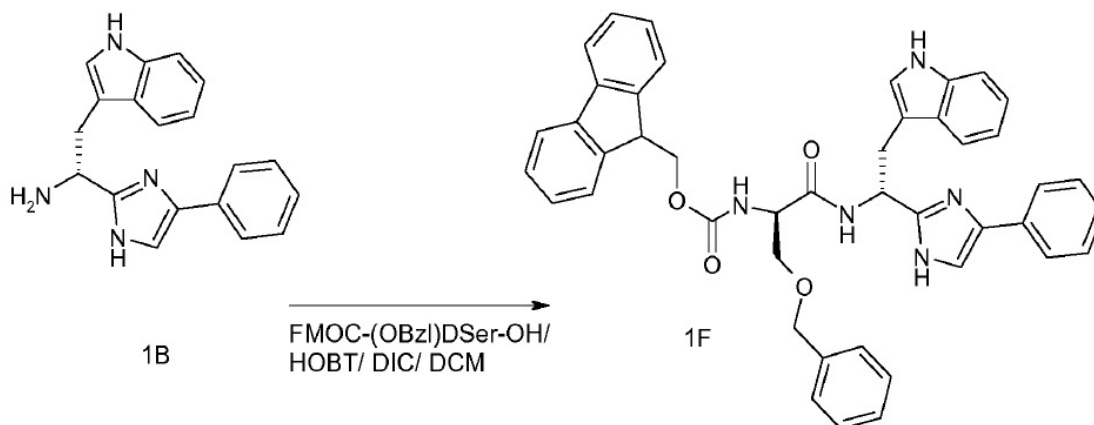
15

Cada uno de los aminoácidos inmediatamente anteriores fue pre-activado con HOBT (46 mg, 0,30 mmol) y DIC (38 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 mL) durante diez minutos antes de la adición a una de las cuatro porciones de la disolución anterior del producto intermedio 1B. A continuación se permitió que la reacción de acoplamiento tuviera lugar durante 30 minutos a temperatura ambiente.

20

Esquema 1CEsquema 1DEsquema 1E

Esquema 1F



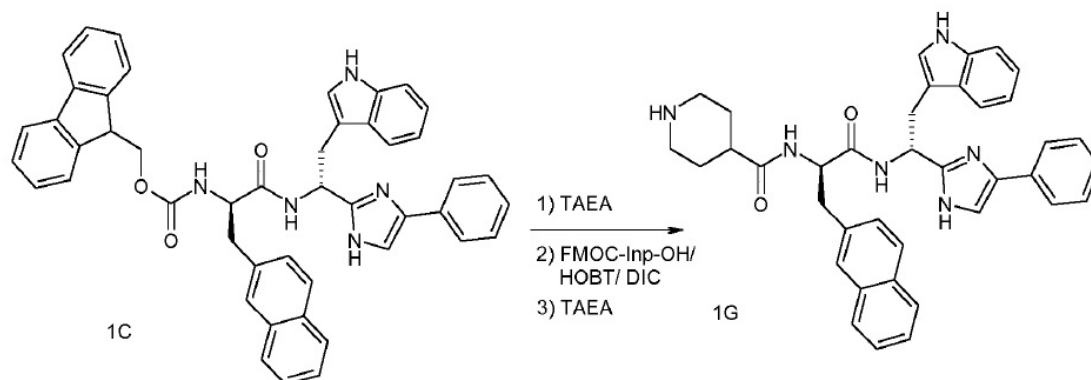
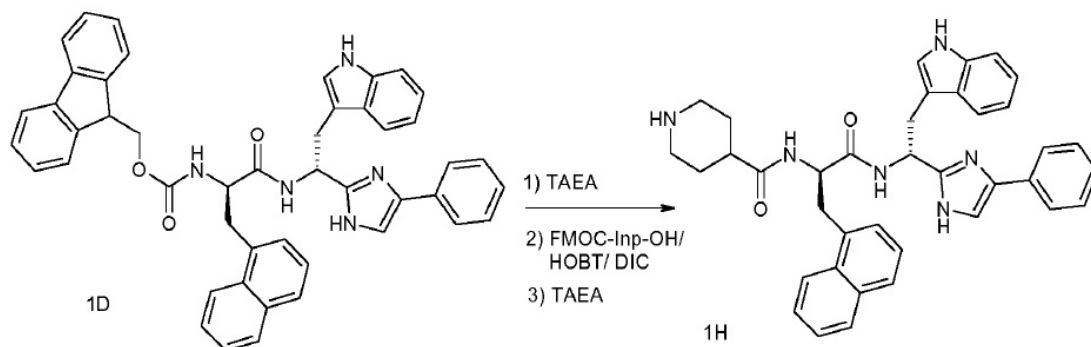
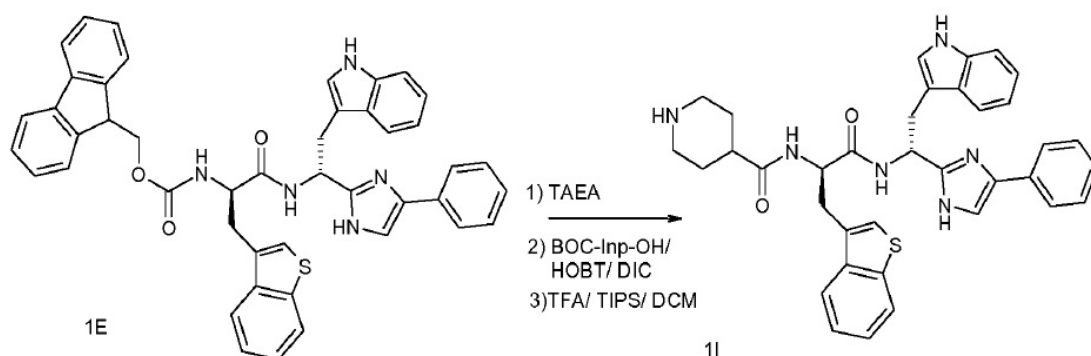
1.g-j. El grupo FMOS se eliminó de cada uno de los compuestos resultantes 1C, 1D, 1E y 1F mediante la adición de tris(2-aminoetil)amina (0,9 mL) a las respectivas mezclas de reacción procedentes de la etapa previa, y mezclando durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se lavaron las mezclas de reacción que contenían los compuestos desbloqueados tres veces con un 10% de tampón de fosfato de pH 5,5 (10 mL).

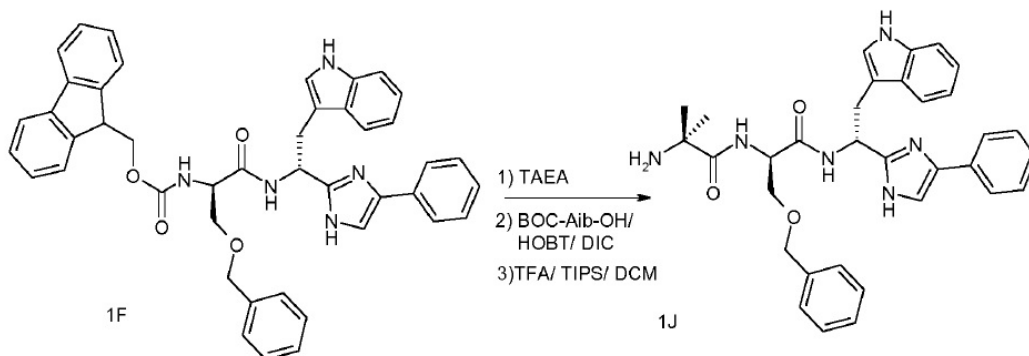
Las disoluciones libres de amina resultantes fueron acopladas con ésteres de HOBT pre-activados de Fmoc-Inp-OH (105 mg, 0,30 mmol) (Chem Impex Wood Dale, IL) y se pre-activó con HOBT (46 mg, 0,30 mmol) y DIC (38 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 mL) durante diez minutos antes de la adición de la amina desprotegida apropiada. A continuación se permitió que la reacción de acoplamiento tuviera lugar durante una hora a temperatura ambiente.

El grupo FMOS fue eliminado de los compuestos protegidos con Fmoc resultantes mediante la adición de tris(2-aminoetil)amina (0,9 mL) y mezclando durante 30 minutos. Los compuestos desbloqueados fueron lavados tres veces con un tampón fosfato al 10% pH 5,5 (10 mL) y los productos sin purificar fueron recogidos como un precipitado.

Los grupos protegidos con BOC fueron purificados mediante cromatografía flash y a continuación desbloqueados durante una hora con TIPS (0,50 mL), TFA (0,50 mL), en DCM (2,75 mL). A continuación, los productos sin purificar fueron concentrados y secados a vacío.

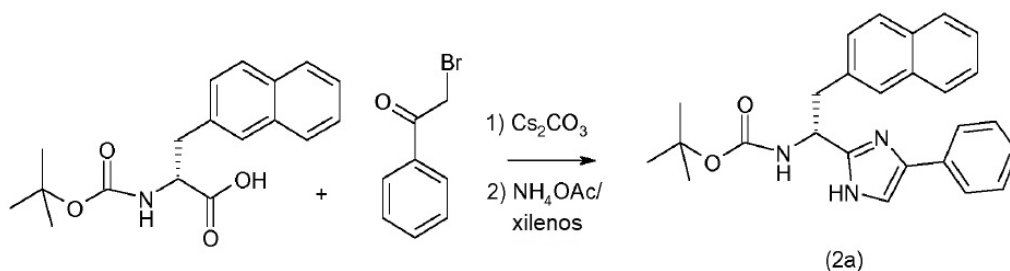
Las etapas anteriores de desprotección, acoplamiento y desprotección se resumen a continuación en los esquemas de reacción 1G, 1H, 1I y 1J.

Esquema 1GEsquema 1HEsquema 1I

Esquema 1J**Ejemplo de Referencia 3: H-Inp-D-Trp-D-2-Nal(Ψ)-Pim**

2.a.1 y 2.a.2.: El compuesto 2A se preparó de un modo análogo al compuesto 1A, usando como reactivos de partida BOC-D-2Nal-OH y 2-bromoacetofenona.

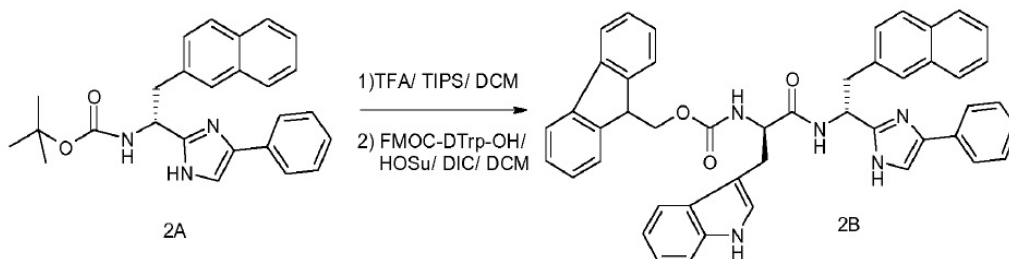
5 Las etapas 2.a.1. y 2.a.2. se resumen a continuación en el Esquema 2A.

Esquema 2A

10 2.b.1. El compuesto 2A (100 mg, 0,242 mmol) se desbloqueó en TFA (2 mL) y DCM (2 mL) durante una hora. A continuación se eliminaron los volátiles bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en DCM (10 mL). La disolución resultante se lavó tres veces con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) para dar lugar a una disolución del compuesto 2A en forma de amina libre.

15 2.b.2. El éster activo de Fmoc-D-Trp-(BOC)-OH (153 mg, 0,290 mmol) se pre-formó con N-hidroxisuccinimida (HOSu; 33 mg, 0,290 mmol) y DIC (37 mg, 0,290 mmol) en DCM (1,5 mL). Después de una hora, se eliminó la diisopropilurea mediante filtración y el filtrado se añadió a la disolución del compuesto 2A (amina libre). La disolución resultante se diluyó con DCM hasta 4 mL y se dejó que la reacción de acoplamiento se desarrollara durante 30 minutos.

Las etapas 2.b.1. y 2.b.2. se resumen a continuación en el Esquema 2B.

Esquema 2B

2.c.1 El compuesto 2B se desbloqueó mediante la adición de tris(2-aminoetil)amina (TAEA) (0,9 mL) a la disolución de reacción de acoplamiento inmediatamente precedente y mezclando durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución de reacción se lavó entonces tres veces con disolución saturada de NaCl (10 mL) seguida de tres veces con tampón fosfato al 10% pH 5,5 (10 mL) para dar lugar a una disolución del compuesto 2B en forma de amina libre.

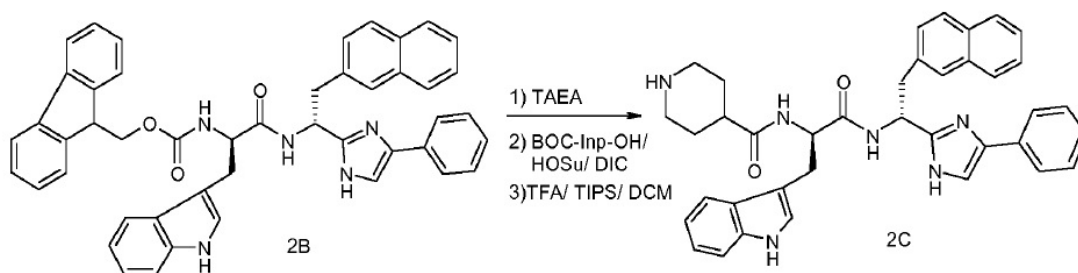
2.c.2. El éster activo de BOC-Inp-OH (66,5 mg, 0,290 mmol) se pre-formó con HOSu (33 mg, 0,290 mmol) y DIC (37 mg, 0,290 mmol) en DCM (1,5 mL). Después de una hora, se eliminó la diisopropilurea mediante filtración y el filtrado se añadió a la disolución del compuesto 2B (amina libre). La disolución resultante se diluyó con DCM hasta 4 mL y se dejó que la reacción de acoplamiento se desarrollara durante 12 horas.

A continuación la mezcla de reacción se lavó tres veces con tampón de fosfato al 10% pH 5,5 (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío y el concentrado se purificó mediante cromatografía flash.

2.c.3. El intermedio se desbloqueó usando TFA (2,75 mL) y TIPS (0,5 mL) en DCM (2,75 mL) durante 30 minutos. Los volátiles fueron eliminados de la mezcla de reacción bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se trituró con éter (15 mL). Tras centrifugación, el éter se decantó y el sólido resultante se sometió a HPLC para dar lugar al compuesto 70 purificado con un rendimiento del 39%.

Las etapas 2.c.1. y 2.c.2. y 2.c.3. se resumen a continuación en el Esquema 2C.

Esquema 2C



A continuación se proporcionan ejemplos adicionales de la síntesis de compuestos según la fórmula III para ilustrar adicionalmente las diferentes características de los presentes compuestos. Los ejemplos también ilustran una metodología útil. Estos ejemplos no limitan la invención reivindicada.

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

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

(1) lavado con NMP;

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

(3) lavado con NMP; y

(4) acoplamiento con el aminoácido Fmoc pre-activado durante aproximadamente 1 o 3 horas.

La resina se acopló sucesivamente según la secuencia del péptido del título. Después de que la cadena peptídica había sido montada, la resina se lavó completamente con N,N-dimetilformamida (DMF) y diclorometano (DCM).

Al final del montaje de la cadena peptídica en el sintetizador de péptidos ABI 433A® (sin el residuo Fmoc-Aib en A¹), el péptido-resina fue transferido a un recipiente de reacción en un agitador y se eliminó el Fmoc usando piperidina al 25% en DMF durante 30 minutos. A continuación la resina se lavó con DMF. El Fmoc-Aib-OH (0,4 mmol) se acopló usando TFFH (tetrametilfluoroformamidinio hexafluorofosfato) (obtenido de Perceptive Biosystems®, Warrington, R.U.) (0,4 mmol), HOAt (0,4 mmol), DMAP (dimetilaminopiridina) (0,1 g) y DIEA (1,2 mmol) una vez durante 4 horas

y una vez durante una noche.

El grupo Fmoc se eliminó como se ha indicado anteriormente y el péptido fue capado usando Ac₂O (anhídrido acético) (5 mmol) y DIEA (5 mmol) en DMF durante aproximadamente 30 minutos. Los grupos PhiPr (γ -2-fenilisopropil éster) fueron eliminados de los residuos de glutamina en A³ y A¹⁷ lavando con una disolución de TFA al 3% en DCM dos veces durante un periodo de 10 minutos para cada lavado. El Boc que fue eliminado parcialmente de la cadena lateral de lisina se reemplazó usando Boc₂O (0,8 mmol) y DIEA (0,8 mmol) en DCM durante una noche. La resina fue tratada con PyAOP (7-azabenzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio-hexafluorofosfato) (obtenido de Applied Biosystems®, Foster City, CA, EE.UU.) (0,6 mmol), HOAt (0,6 mmol), DMAP (0,1 g) y DIEA (1,8 mmol) durante 10 minutos. A continuación se añadió hexil-NH₂ (hexilamina) (obtenida de Sigma-Aldrich Chemicals®, St. Louis, MO, EE.UU.) (2,0 mmol) a la disolución de resina que fue agitada entonces y se dejó reposando durante una noche.

Para separar el péptido del título de la resina, el péptido-resina fue tratado con una mezcla de TFA, H₂O y triisopropilsilano (TIS) (9,5 mL / 0,85 mL / 0,8 mL, respectivamente) durante aproximadamente 4 horas. La resina tratada se separó por filtración y el filtrado restante se vertió en 200 mL de éter. Se formó un precipitado que fue recolectado a continuación por centrifugación. El producto sin purificar se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua que se purificó en un sistema de HPLC preparativo de fase inversa con una columna (4 x 43 cm) de Cis DYNAMAX-100 A⁰® (obtenida de Varian®, Walnut Creek, CA, EE.UU.). La columna se eluyó a lo largo de aproximadamente 1 hora usando un gradiente lineal de 85% A:15% B hasta 60% A:40% B, en donde A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Las fracciones fueron analizadas mediante HPLC y aquellas en las que se observó que contenían producto puro fueron agrupadas y liofilizadas hasta sequedad. Se recuperó aproximadamente 27,1 mg (6,3%) de un sólido blanco que fue analizado usando HPLC y se obtuvo que tenía una pureza de aproximadamente 97,5%. El análisis de espectrometría de masas por ionización de electro-spray (ESI MS) proporcionó un peso molecular para el producto de 3477,4 de acuerdo con el peso molecular calculado de 3477,19.

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

El péptido del título fue sintetizado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 158, es decir (Ac-Aib¹, Aib^{2,10}, Glu(NH-hexil)^{3,17})hGrelina(1-28)-NH₂) con la siguiente excepción: Después del acoplamiento del último Fmoc-Aib-OH en la posición 1^a de un agitador, los grupos protectores PhiPr fueron eliminados de los residuos de glutamina en A³ y A¹⁷ lavando con TFA al 3% en DCM dos veces en intervalos que duraban aproximadamente 10 minutos. El Boc que fue eliminado parcialmente de la cadena lateral de lisina se reemplazó usando una disolución de Boc₂O (0,8 mmol) y DIEA (0,8 mmol) en DCM. Tras ser agitada y reposar durante una noche, la resina fue tratada con una disolución de PyAOP (7-azabenzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio-hexafluorofosfato) (obtenido de Applied Biosystems®, Foster City, CA, EE.UU.) (0,6 mmol), HOAt (0,6 mmol), DMAP (0,1 g) y DIEA (1,8 mmol) durante 10 minutos después de lo cual se añadió hexil-NH₂ (hexilamina) (obtenida de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (2,0 mmol) a la disolución, que fue agitada entonces y se dejó reposar durante una noche. El grupo protector Fmoc fue eliminado entonces usando piperidina al 25% en DMF. El péptido fue separado de la resina y purificado en un sistema de HPLC, como se ha detallado en la discusión de la síntesis del Ejemplo 158 anteriormente.

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

45 B. Ensayos biológicos

Las actividades de los compuestos de la presente memoria en el receptor de GHS se pueden determinar, y se determinaron, usando técnicas tales como las descritas en los ejemplos proporcionados a continuación. En diferentes casos, un análogo de grelina presenta al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80% o al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 98% o más, de la actividad funcional de la grelina, determinada usando uno o más ensayos de actividad funcional descritos más adelante; y/o tiene una IC₅₀ superior a aproximadamente 1.000 nM, superior a aproximadamente 100 nM, o superior a aproximadamente 50 nM, usando el ensayo de unión a receptor descrito en la presente memoria. Con respecto a la IC₅₀, superior se refiere a la potencia, y por tanto indica que se necesita una menor cantidad para alcanzar la inhibición de la unión.

Los ensayos que miden la capacidad de un compuesto para unirse a un receptor de GHS emplean un receptor de GHS, un fragmento del receptor que comprende un sitio de unión a grelina, un polipéptido que comprende dicho

fragmento, o un derivado del polipéptido. Preferiblemente, el ensayo usa el receptor de GHS o un fragmento del mismo.

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

La secuencia de aminoácido de receptor de GHS implicada en la unión a grelina puede ser identificada fácilmente usando grelina o análogos de grelina marcados y diferentes fragmentos de receptor. Se pueden emplear diferentes estrategias para seleccionar los fragmentos a evaluar para estrechar la región de unión. Los ejemplos de tales estrategias incluyen la evaluación de fragmentos consecutivos de aproximadamente 15 aminoácidos de longitud comenzando en el extremo N, y evaluando fragmentos de mayor longitud. Si se evalúan fragmentos de mayor longitud, un fragmento que se une a grelina se puede subdividir para localizar mejor la región de unión a grelina. Los fragmentos usados para los estudios de unión pueden generarse usando técnicas de ácido nucleico recombinantes.

Los ensayos de unión pueden llevarse a cabo usando compuestos individuales o preparaciones que contienen diferentes números de compuestos. Una preparación que contiene diferentes números de compuestos que tienen la capacidad de unirse al receptor de GHS pueden dividirse en grupos más pequeños de compuestos que pueden ser evaluados para identificar la unión de el(los) compuesto(s) al receptor de GHS. En un ejemplo de la presente memoria, en un ensayo de unión se usa una preparación de prueba que contiene al menos 10 compuestos.

Los ensayos de unión se pueden llevar a cabo usando polipéptidos de receptor de GHS producidos recombinantemente, presentes en diferentes entornos. Dichos entornos incluyen, por ejemplo, extractos celulares y extractos celulares purificados que contienen el polipéptido de receptor de GHS expresado en ácido nucleico recombinante o en ácido nucleico natural; y también incluyen, por ejemplo, el uso de un polipéptido de receptor de GHS purificado producido con medios recombinantes o a partir de ácido nucleico natural que se introduce en un entorno diferente.

B.1 Cribado de compuestos activos de receptor de GHS

El cribado de compuestos activos de receptor de GHS se facilita usando un receptor expresado recombinantemente. El uso de un receptor de GHS expresado recombinantemente ofrece varias ventajas, tal como la capacidad de expresar el receptor en un sistema celular definido de tal modo que una respuesta a un compuesto en el receptor de GHS puede diferenciarse más fácilmente de las respuestas en otros receptores. Por ejemplo, el receptor de GHS puede expresarse en una línea celular tal como HEK 293, COS 7 o CHO, que normalmente no expresan el receptor con un vector de expresión, en donde la misma línea celular sin el vector de expresión puede actuar como un control.

El cribado de compuestos que reducen la actividad de receptor de GHS se facilita a través del uso de un análogo de grelina en el ensayo. El uso de un análogo de grelina en un ensayo de cribado proporciona la actividad de receptor de GHS. El efecto de los compuestos de ensayo sobre dicha actividad puede medirse para identificar, por ejemplo, moduladores alostéricos y antagonistas.

La actividad de receptor de GHS se puede medir usando diferentes técnicas, tal como detectar un cambio en la conformación intracelular del receptor de GHS, en las actividades acopladas de proteína G, y/o en los mensajeros intracelulares. Preferiblemente, la actividad de receptor de GHS se mide usando técnicas tales como las que miden el Ca^{2+} intracelular. Los ejemplos de técnicas bien conocidas en la técnica que pueden emplearse para medir Ca^{2+} incluyen el uso de colorantes tales como Fura-2 y el uso de proteínas indicadoras sensibles Ca^{2+} -bioluminiscente tales como acuoarina. Un ejemplo de una línea celular que emplea acuoarina para medir la actividad de proteína G es HEK293/aeq17 (Button, D. et al., Cell Calcium, (1993), 14(9): 663-71; y Feighner, S. D. et al., Science, (1999), 284(5423): 2184-8).

Los receptores quiméricos que contienen una región de unión a grelina funcionalmente acoplada a una proteína G diferente también pueden usarse para medir la actividad de receptor de GHS. Un receptor de GHS quimérico contiene un dominio extracelular N-terminal; un dominio transmembrana constituido por regiones transmembrana, regiones de bucle extracelular y regiones de bucle intracelular; y un extremo carboxi intracelular. Las técnicas para producir receptores quiméricos y medir las respuestas acopladas a proteína G se proporcionan, por ejemplo, en la Solicitud Internacional Número WO 97/05252, y la Patente de EE.UU. n° 5.264.565, las cuales se incorporan ambas a modo de referencia a la presente memoria.

Los análogos de grelina pueden usarse para estimular la actividad de receptor de GHS. Dicha estimulación puede usarse, por ejemplo, para estudiar el efecto de modulador de receptor de GHS, para estudiar el efecto de la secreción de hormona del crecimiento, para buscar o estudiar antagonistas de grelina, o para alcanzar un efecto beneficioso en un sujeto. Se contempla que los análogos de grelina de la presente descripción son útiles para estimular la motilidad gastrointestinal.

B.1.a. Preparación de células CHO-K1 que expresan el receptor de GHS recombinante humano

El ADNc correspondiente al receptor de secretagogo de hormona del crecimiento humana (hGHS-R, o receptor de grelina) se clonó mediante Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) usando ARN cerebral humano como plantilla (Clontech, Palo Alto, CA), cebadores específicos de gen flanqueando la secuencia codificadora de longitud completa de hGHS-R, (S: 5'-ATGTGGAACGCGACGCCAGCGAAGAG-3' y AS: 5'-TCATGTATTAATACTAGATTCTGTCCA-3'), y el kit de PCR Advantage 2 (Clontech, Palo Alto, CA). El producto de PCR se clonó en el vector pCR2.1® usando el kit de clonación Original TA® (Invitrogen, Carlsbad, CA). El GHS-R humano de longitud completa se subclonó en el vector de expresión de mamífero pcDNA 3.1® (Invitrogen, Carlsbad, CA). El plásmido fue transfectado en la línea celular de ovario de hámster chino, CHO-K1 (American Type Culture Collection, Rockville, MD) mediante el método de fosfato cálcico (Wigler, M. et al., Cell, (1977), 11(1): 223-32). Se obtuvieron clones de célula individual que expresan establemente el hGHS-R seleccionando células transfectadas cultivadas en anillos de clonación en medio RPMI 1640 suplementado con un 10% de suero fetal bovino y piruvato sódico 1 mM que contenía 0,8 mg/mL de G418 (Gibco®, Grand Island, NY, EE.UU.).

B.1.b Ensayo de unión GHS-receptor:

Las membranas correspondientes a los estudios de unión pueden prepararse, y se prepararon, mediante homogeneización de las anteriores células CHO-K1 que expresan el receptor de GHS recombinante humano. Las células fueron homogeneizadas en 20 mL de Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo usando un Brinkman Polytron® (Westbury, NY; fijado en 6, 15 s). Los homogenatos fueron lavados dos veces mediante centrifugación (39.000 g / 10 min) y las partículas finales fueron resuspendidas en Tris-HCl 50 mM que contenía MgCl₂ 2,5 mM y 0,1% de albúmina de suero bovino (BSA). Para el ensayo, se incubaron alícuotas de 0,4 mL con (¹²⁵I)Grelina 0,05 nM (~2000 Ci/mmol, Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) con y sin 0,05 mL de péptido de ensayo competitivo no marcado. Después de una incubación de 60 minutos a 4°C, la (¹²⁵I)Grelina ligada se separó de la (¹²⁵I)Grelina libre mediante filtración rápida a través de filtros GF/C (Brandel, Gaithersburg, MD) que habían sido empapados previamente en 0,5% de polietileneimina/0,1% de BSA. Los filtros fueron lavados entonces tres veces con alícuotas de 5 mL de Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo y BSA al 0,1%, y la radioactividad ligada atrapada en los filtros se contabilizó mediante espectrometría gamma (Wallac LKB, Gaithersburg, MD). La unión específica se definió como la (¹²⁵I)Grelina total ligada menos la ligada en presencia de grelina 1000 nM (Bachem, Torrence, CA).

Se evaluó una selección de los presentes compuestos usando el ensayo de unión de receptor discutido anteriormente, y los resultados se reportan en la Tabla 1 a continuación. Los ejemplos 5, 9, 17, 19, 28, 34 y 38 proporcionan compuestos para uso en la invención. El resto de ejemplos enumerados son ejemplos de referencia.

TABLA 1 - Valores de Ki de unión a receptor de compuestos seleccionados

Ejemplo nº	COMPUESTO	Ki (nM)
1	H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂ ;	0,29
2	Inp-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	0,30
3	H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂	0,31
4	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	0,32
5	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	0,33
6	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	0,36
7	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂	0,36
8	(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂	0,38
9	H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂	0,40
10	(Aib ⁸)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,41
11	H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	0,42

Ejemplo n°	COMPUESTO	Ki (nM)
12	H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂	0,42
13	H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	0,42
14	H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	0,45
15	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-Lys-NH ₂	0,45
16	(Aib ^{2,8} , Glu(NH-hexil) ^{3,17})hGrelina(1-28)-NH ₂	0,45
17	H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂	0,46
18	H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	0,46
19	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	0,47
20	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	0,50
21	(Glu ³ (O-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂	0,50
22	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂	0,51
23	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂ ;	0,52
24	H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH ₂	0,53
25	(Aib ²)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,57
	rGrelina	0,59
26	(2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,63
27	(Aib ² , Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,63
28	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	0,64
29	(Aib ² , 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,65
30	H-Apc-D-Bal-D-2-Nal-Phe-Lys-NH ₂	0,68
31	H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Phe-NH ₂	0,70
32	(3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,70
33	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	0,71
34	H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-NH ₂	0,73
35	(Glu ³ (NH-hexil), Aib ⁸)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,74
36	(Aib ² , 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,75

Ejemplo nº	COMPUESTO	Ki (nM)
37	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	0,80
38	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	0,83
39	H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-NH ₂	0,87
40	(Asp ³ (O-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂	0,88
41	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH ₂	0,89
42	(Lys ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,89
43	(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), Taz ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,90
44	(Aib ² , Dhp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	0,91
45	H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-NH ₂	0,95
46	H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	0,98
47	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2-Thi-NH ₂	0,98
48	(Aib ^{2,10})hGrelina(1-28)-NH ₂	1,02
49	(Aib ^{2,8})hGrelina(1-28)-NH ₂	1,02
50	H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Pal-Lys-NH ₂	1,05
51	(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 2-Thi ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂	1,06
52	(A5c ²)hGrelina(1-28)-NH ₂	1,07
53	(Aib ² , Tic ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	1,08
54	(Aib ² , Thz ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	1,08
55	(Aib ² , 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂	1,09
56	(Aib ^{2,8} , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂	1,09
57	H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	1,11
58	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	1,13
59	(Aib ^{2,10} , Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂	1,14
60	H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	1,19
61	Cys ³ (S(CH ₂) ₉ CH ₃)hGrelina(1-28)-NH ₂	1,24
62	(Aib ¹)hGrelina(1-28)-NH ₂	1,28

Ejemplo nº	COMPUESTO	Ki (nM)
63	(Ac-Gly ¹ , Aib ²)hGrelina(1-28)-NH ₂	1,29
64	H-Apc-D-1-Nal-D-1-Nal-Phe-Lys-NH ₂	1,32
65	(Aib ² , Pip ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	1,34
66	H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	1,35
67	H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂	1,41
68	H-Apc-D-Bal-D-1-Nal-Phe-Lys-NH ₂	1,46
69	H-Apc-D-Bal-D-2-Nal-Phe-Apc-NH ₂	1,49
70	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-Lys-NH ₂	1,55
71	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Pal-Lys-NH ₂	1,58
72	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH ₂	1,62
73	H-Apc-D-1-Nal-D-2-Nal-Phe-Apc-NH ₂	1,71
74	H-Apc-D-1-Nal-D-1-Nal-Phe-Apc-NH ₂	1,99
75	(Dap ³ (octanosulfonil))hGrelina(1-28)-NH ₂	2,00
76	(Glu ³ (NH-hexil))hGrelina(1-28)-NH ₂	2,03
77	H-Apc-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂	2,11
78	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH ₂	2,30
79	(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	2,34
80	(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 3-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂	2,35
81	(Aib ² , Cha ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂	2,98
82	(Glu ³ (NH-hexil), 4-Hyp ⁷)hGrelina(1-28)-NH ₂	3,36
83	H-Apc-D-Bal-D-1-Nal-Phe-Apc-NH ₂	3,48
84	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-2-Thi-NH ₂	4,11
85	(Aib ² , Glu ³ (NH-hexil), 4-Pal ⁹)hGrelina(1-28)-NH ₂	4,15
86	(Asp ³ (NH-heptil))hGrelina(1-28)-NH ₂	4,27
87	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-NH ₂	4,46
88	(Aib ² , Abu ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂	4,60

ES 2 740 108 T3

Ejemplo nº	COMPUESTO	Ki (nM)
89	(Aib ^{2,12} ,Glu ³ (NH-hexil),4-Pal ⁹ ,Orn ¹⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂	4,83
90	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Taz-NH ₂	6,17
91	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-4-Pal-Lys-NH ₂	7,35
92	(n-octanoil-Gly)hGrelina(1-28)-NH ₂	10,19
93	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-3-Pal-NH ₂	11,35
94	(Act ²)hGrelina(1-28)-NH ₂	12,72
95	(n-butilil-Gly ¹)hGrelina(1-28)-NH ₂	12,78
96	(Aib ² , A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂	14,77
97	H-Inp-D-1-Nal-D-Trp-3-Pal-NH ₂	16,10
98	H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH ₂	20,00
99	(isobutilil-Gly ¹)hGrelina(1-28)-NH ₂	21,85
	hGrelina(1-28)-NH ₂	24,16
100	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂	25,43
101	H-Inp-D-2-Nal-D-Bal-Phe-NH ₂	27,40
102	(A6c ⁵)hGrelina(1-28)-NH ₂	35,82
103	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Pff-NH ₂	36,31
104	(des-Ser ²)hGrelina(1-28)-NH ₂	39,10
105	H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	46,78
106	H-Inp-D-Bal-D-Trp(Ψ)-Pim	48,73
107	H-Inp-D-1-Nal-D-Trp(Ψ)-Pim	50,55
108	(Aib ^{2,6})hGrelina(1-28)-NH ₂	71,55
109	H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	93,75
110	H-Inp-D-2-Nal-D-Dip-Phe-NH ₂	104,80
111	H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH ₂	104,83
112	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-4-Pal-NH ₂	113,50
113	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp(Ψ)-Pim	116,68

Ejemplo nº	COMPUESTO	Ki (nM)
114	Aib ² ,Act ⁶)hGrelina(1-28)-NH ₂	155,43
115	H-Inp-D-Trp-D-2-Nal(Ψ)-Pim	182,00
116	H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH ₂	243,00
117	(des-Gly ¹ , des-Ser ²)hGrelina(1-28)-NH ₂	283,33
118	H-Inp-D-2-Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH ₂	419,00
119	H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(Ψ)-Pim	753,33

B.2. Ensayos de actividad funcional de GHS-R

B.2.a. Movilización de iCa²⁺ intracelular mediada por receptor de GSH *in vitro*

Las células CHO-K1 anteriores que expresan el receptor de GSH humano fueron recolectadas mediante incubación en una disolución de EDTA al 0,3%/salino tamponado de fosfato (25 °C) y lavadas dos veces mediante centrifugación. Las células lavadas fueron resuspendidas en disolución salina tamponada de Hank (HBSS) para carga del indicador de Ca²⁺ fluorescente Fura-2AM. Se incubaron suspensiones celulares de aproximadamente 10⁶ células/mL con Fura-2AM 2 μM durante 30 min a aproximadamente 25 °C. El Fura-2AM no cargado se eliminó mediante centrifugación dos veces en HBBS, y las suspensiones finales fueron transferidas a un espectrofluorómetro (Hitachi F-2000) equipado con un mecanismo de agitación magnética y un envase de cubetas con temperatura regulada. Tras equilibrar a 37 °C, se añadieron los análogos de grelina para medida de la movilización de Ca²⁺ intracelular. Las longitudes de onda de excitación y emisión fueron 340 y 510 nm, respectivamente.

B.2.b. Liberación/supresión de GH *in vivo*

Como es bien sabido en la técnica, los compuestos pueden evaluarse en términos de su capacidad para estimular o suprimir la liberación de hormona del crecimiento (GH) *in vivo* (Deghenghi, R. et al., Life Sciences, (1994), 54(18): 1321-8; y la Solicitud de Patente Internacional nº PCT/EP01/07929 [WO 02/08250]). De este modo, por ejemplo, para determinar la capacidad de un compuesto para estimular la liberación de GH *in vivo*, el compuesto puede inyectarse subcutáneamente en ratas de 10 días de edad con una dosis, p.ej., de 300 mg/kg. La GH en circulación puede determinarse, p.ej., 15 minutos después de la inyección y compararse con los niveles de GH en ratas inyectadas con un control de disolvente.

B.3. Efecto sobre la motilidad gastrointestinal

Se ha demostrado que la grelina aumenta la motilidad gástrica y mejora el vaciado gástrico en sujetos que padecen gastroparesis. Los compuestos seleccionados de la invención pueden evaluarse, y se evaluaron, para determinar el efecto de los compuestos sobre el vaciado gástrico y el tránsito intestinal.

B.3.a. Estudio *in vivo* de grelina sobre el tránsito intestinal

Se estudió el efecto de grelina nativa y de un análogo de peptidilo de grelina, H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ (Ejemplo 19), sobre el tránsito intestinal. En el estudio, grupos de ocho ratas fueron sometidos a ayuno durante aproximadamente 24 horas con acceso libre a agua. Se administró grelina nativa, el análogo seleccionado y atropina como control, a sujetos de ensayo anestesiados. Se administró a los sujetos de ensayo una comida de 2 mL de carbón vegetal mediante alimentación forzada esofágica aproximadamente cinco minutos después de la administración inicial de grelina, el análogo seleccionado o atropina. Después de aproximadamente 25 minutos adicionales, los sujetos de ensayo fueron sacrificados mediante rotura cervical y se extrajeron los intestinos delgados. Se midió la distancia recorrida por el carbón vegetal desde el píloro. Tanto la grelina como el análogo de peptidilo de grelina (H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂) aceleraron el tránsito intestinal gástrico.

B.3.b. Estudio *in vivo* de grelina sobre el vaciado gástrico

Los compuestos seleccionados de la invención pueden evaluarse, y se evaluaron, para determinar el efecto de los compuestos sobre el vaciado gástrico. Se estudió el efecto de grelina nativa y de un análogo de peptidilo de grelina, H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂, sobre el vaciado gástrico. En el estudio, se sometió a condiciones de ayuno a grupos de ocho ratas Sprague Dawley macho (con pesos de 200 - 250 gramos) durante aproximadamente 24 horas

con acceso libre a agua. Se administró intravenosamente grelina nativa, el análogo de grelina seleccionado y un compuesto de control de metoclopramide a los sujetos de ensayo anestesiados. Aproximadamente cinco minutos después de la administración inicial de la grelina nativa, el análogo de grelina seleccionado o el compuesto de control, se administró a cada sujeto de ensayo una comida de 1,5 mL marcada con rojo de fenol (0,5 mg/mL de rojo de fenol y 1,5% de metil celulosa en leche entera) mediante alimentación esofágica forzada. Después de aproximadamente 20 minutos adicionales, los sujetos de ensayo fueron sacrificados mediante rotura cervical y se extrajeron los estómagos y se pulverizaron individualmente. Se extrajo el rojo de fenol residual del estómago de los sujetos de ensayo y se midió espectrofotométricamente a una longitud de onda de 560 nm. Tanto la grelina como el análogo de peptidilo de grelina evaluado (H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂) aceleraron el vaciado gástrico.

En otros experimentos, se sometió a condiciones de ayuno a grupos de ocho ratas Sprague Dawley macho (con pesos de 200 - 250 gramos) durante aproximadamente 24 horas con acceso libre a agua. Se inyectó a los animales subcutáneamente con vehículo o con dosis variables de grelina nativa o de análogos de grelina seleccionados. Después de aproximadamente 15 minutos, se administró oralmente a las ratas una comida de 1,5 mL de un nutriente marcado con rojo de fenol (0,5 mg/mL de rojo de fenol y 1,5% de metil celulosa en leche entera). Después de aproximadamente 15 minutos adicionales, los sujetos fueron sacrificados mediante rotura cervical y, tras pinzar el píloro y el cardias, se extrajo el estómago. El rojo de fenol residual del estómago fue extraído y se midió mediante métodos espectrofotométricos a una longitud de onda de 560 nm. Tanto la grelina como el análogo de peptidilo de grelina evaluado (H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂) aceleraron el vaciado gástrico. (Véanse las figuras)

B.3.c. Efecto sobre el POI en ratas

Se usó una laparotomía de 3 centímetros para inducir íleo gástrico en ratas Sprague Dawley macho (con pesos de 200 - 250 g) bajo anestesia de isoflurano. Los músculos abdominales y la piel fueron cerrados mediante sutura y se dejó que los animales se recuperaran durante aproximadamente dos horas y cuarenta y cinco minutos. En ese momento, se administró vehículo o análogos de grelina seleccionados subcutáneamente a los animales laparectomizados. Aproximadamente 15 minutos después de la administración de los compuestos o del vehículo, se introdujo en los animales la comida marcada con rojo de fenol (ver más arriba). Después de un tiempo adicional de aproximadamente 15 minutos, los sujetos fueron sacrificados mediante rotura cervical y se midió el vaciado gástrico como se ha descrito anteriormente. Tanto la grelina como el análogo de peptidilo de grelina evaluado (H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂) aceleraron significativamente el vaciado gástrico en condiciones de íleo post-operatorio.

B.3.d. Efecto sobre el POI en ratas en presencia de morfina

Se usó una laparotomía de 3 centímetros para inducir íleo gástrico en ratas Sprague Dawley macho (con pesos de 200 - 250 g) bajo anestesia de isoflurano. Los músculos abdominales y la piel fueron cerrados mediante sutura y se dejó que los animales se recuperaran durante aproximadamente 2,5 horas, momento en el cual los animales laparectomizados recibieron una administración subcutánea de 4 mg/kg de morfina. Aproximadamente 15 minutos después de recibir la morfina, el vehículo o los análogos de grelina seleccionados fueron administrados subcutáneamente a los animales laparectomizados. Aproximadamente 15 minutos después de la administración de los compuestos o del vehículo, se introdujo en los animales la comida marcada con rojo de fenol (ver más arriba). Después de un tiempo adicional de aproximadamente 15 minutos, los sujetos fueron sacrificados mediante rotura cervical y se midió el vaciado gástrico como se ha descrito anteriormente. Como puede observarse en las figuras, la grelina y su análogo aceleran significativamente el vaciado gástrico en presencia de morfina y en condiciones de íleo post-operatorio.

El especialista en la técnica sabría que se pueden usar ensayos similares a los descritos en la presente memoria para determinar el efecto de un análogo de grelina sobre el vaciado gástrico y el tránsito intestinal.

Administración

Los análogos de grelina se pueden formular y administrar a un sujeto usando las guías proporcionadas en la presente memoria junto con técnicas bien conocidas en la técnica. La ruta preferida de administración asegura que una cantidad efectiva de compuesto alcanza su destino. Las directrices para administración farmacéutica en general se proporcionan, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 18ª Edición, Ed. Gennaro, Mack Publishing, 1990, y en "Modern Pharmaceutics" 2ª Edición, Eds. Banker and Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1990.

Los análogos de grelina se pueden preparar como sales ácidas o básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables (en la forma de productos dispersables o solubles en agua o aceite) incluyen sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, p.ej., a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición ácido tales como acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosillato y undecanoato; y sales básicas tales como sales de amonio, sales de metal alcalino tal como sales de sodio y potasio, sales de metal alcalino térreo tal como sales de calcio y magnesio, sales

con bases orgánicas tal como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

5 Los análogos de grelina se pueden administrar usando diferentes rutas que incluyen oral, nasal, mediante inyección, transdérmica y transmucosalmente. Los ingredientes activos a administrar oralmente en forma de suspensión se pueden preparar según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden contener
10 celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido alginico o alginato sódico como agentes de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes/aromatizantes. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato magnésico y lactosa y/u otros excipientes, aglomerantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes.

Las formulaciones administradas mediante aerosol nasal o por inhalación pueden prepararse, por ejemplo, como disoluciones en salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, empleando fluorocarbonos y/o empleando otros agentes solubilizantes o dispersantes.

15 También se pueden administrar análogos de grelina en forma intravenosa (tanto de bolo como de infusión), intraperitoneal, subcutánea, tópica con o sin oclusión, o intramuscular. Cuando se administran mediante inyección, la disolución o suspensión inyectable puede formularse usando diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos, aceptables parenteralmente, tal como disolución de Ringer o disolución de cloruro sódico isotónica, o agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, tal como aceites estériles, blandos, fijos, que incluyen
20 mono- o di-glicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

Los regímenes de dosis adecuados se determinan preferiblemente teniendo en cuenta factores bien conocidos en la técnica que incluyen el tipo de sujeto al que se suministra la dosis; la edad, el peso, el sexo y la condición médica del sujeto; la ruta de administración; la función renal y hepática del sujeto; el efecto deseado; y el compuesto particular empleado.

25 Una precisión óptima a la hora de alcanzar las concentraciones de fármaco dentro del rango que da lugar a eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco respecto a las zonas objetivo. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de un fármaco. Se espera que la dosis diaria para un sujeto esté entre 0,01 y 1.000 mg por sujeto al día.

30 Los análogos de grelina se pueden proporcionar en un kit. Dicho kit típicamente contiene un compuesto activo en formas de dosis para la administración. Una forma de dosis contiene una cantidad suficiente de compuesto activo de tal modo que se pueda obtener un efecto deseable al administrarla a un sujeto durante intervalos regulares, tal como de 1 a 6 veces al día, durante el transcurso de 1 o más días. Preferiblemente, un kit contiene instrucciones que indican el uso de la forma de dosis para alcanzar un efecto deseable y la cantidad de forma de dosis a tomar a lo largo de un periodo de tiempo especificado.

35 La invención ha sido descrita de un modo ilustrativo, y debe entenderse que la terminología que ha sido usada se pretende que esté en la naturaleza de las palabras de descripción más que de limitación. Obviamente, a la vista de las enseñanzas anteriores, son posibles muchas modificaciones y variaciones de la presente invención. Por lo tanto, debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones anexas, la invención puede llevarse a la práctica de forma diferente a la específicamente descrita.

40 La patente y la bibliografía científica referidas en la presente memoria representan conocimiento que está disponible para los especialistas en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
5 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂;
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂; y
H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-NH₂,
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos,
para uso en el tratamiento de una afección de dismotilidad gastrointestinal seleccionada entre enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y pseudo-obstrucción colónica, en un paciente.
- 15 2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂.
3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es H-Inp-D-2-Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂.
4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂.
- 20 5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es H-Inp-D-Bal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂.
6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂.
- 25 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-Apc-NH₂.
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es H-Apc-D-1-Nal-D-Trp-2-Thi-NH₂.
9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el íleo es íleo post-operatorio después de una cirugía gastrointestinal en dicho paciente.
- 30 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 9, en donde a dicho paciente se le ha administrado un analgésico opioide después de la cirugía.
11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la afección de dismotilidad gastrointestinal es íleo, emesis o gastroparesis.
- 35 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 11, en donde dicho paciente está experimentando íleo.
13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 12, en donde dicho íleo es íleo post-operatorio.
14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 13, en donde dicho íleo post-operatorio es posterior a una cirugía abdominal.
- 40 15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 14, en donde dicho íleo es del estómago, el intestino delgado o el intestino grueso.
16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 12, en donde dicho íleo está causado por un factor diferente a la cirugía abdominal.

17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 16, en donde dicho íleo es del estómago, el intestino delgado o el intestino grueso.
18. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 11, en donde dicho paciente está experimentando emesis.
- 5 19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 18, en donde dicho paciente está experimentando emesis asociada al tratamiento con un agente quimioterapéutico anti-cancerígeno, a embarazo, bulimia o anorexia.
20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 19, en donde dicha emesis está asociada al tratamiento con un agente quimioterapéutico anti-cancerígeno.
- 10 21. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 19, en donde dicha emesis está asociada al embarazo.
22. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 19, en donde dicha emesis está asociada a bulimia.
23. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 19, en donde dicha emesis está asociada a anorexia.
- 15 24. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 11, en donde dicho paciente está experimentando gastroparesis.
25. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 24, en donde dicha gastroparesis está asociada a diabetes.
- 20 26. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 25, en donde dicha diabetes es diabetes de Tipo I.
27. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 25, en donde dicha diabetes es diabetes de Tipo II.
28. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho paciente es un humano.
- 25 29. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en donde la administración es mediante administración intravenosa, subcutánea u oral, o mediante implante de una formulación de liberación sostenida.
- 30 30. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una afección de dismotilidad gastrointestinal seleccionada entre enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y pseudo-obstrucción colónica en un paciente que experimenta dicha afección.
- 35 31. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención del íleo post-operatorio en un paciente que lo necesite, en donde dicha composición farmacéutica se administra antes, durante o después de una cirugía, o una combinación de las mismas.
- 40 32. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 31, en donde dicha composición farmacéutica se administra antes de dicha cirugía.
33. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 31, en donde dicha composición farmacéutica se administra durante dicha cirugía.
34. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 31, en donde dicha composición farmacéutica se administra después de dicha cirugía.
- 45 35. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una afección de dismotilidad gastrointestinal seleccionada entre enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), IBS, estreñimiento, íleo, emesis, gastroparesis y pseudo-obstrucción colónica en un paciente que está en riesgo de experimentar dicha afección.

- 36.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 35, en donde dicha afección es enfermedad de reflujo gastroesofágico.
- 37.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 35, en donde dicha afección es IBS.
- 38.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 35, en donde dicha afección es estreñimiento.
- 5 **39.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 35, en donde dicha afección es pseudo-obstrucción colónica.
- 40.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 35, en donde dicha afección es emesis.
- 41.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 40, en donde dicha emesis está asociada al tratamiento con un agente quimioterapéutico anti-cancerígeno, embarazo, bulimia o anorexia.
- 10 **42.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 41, en donde dicha emesis está asociada al tratamiento con un agente quimioterapéutico anti-cancerígeno.
- 43.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 41, en donde dicha emesis está asociada a embarazo.
- 15 **44.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 41, en donde dicha emesis está asociada a bulimia.
- 45.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 41, en donde dicha emesis está asociada a anorexia.
- 46.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 35, en donde dicha afección es gastroparesis.
- 20 **47.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 46, en donde dicha gastroparesis está asociada a diabetes.
- 48.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 47, en donde dicha diabetes es diabetes de Tipo I.
- 49.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 47, en donde dicha diabetes es diabetes de Tipo II.
- 25 **50.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 31 o 35, en donde dicha composición farmacéutica se prepara para administración intravenosa, subcutánea u oral, o para administración mediante implante de una formulación de liberación sostenida.
- 51.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 50, en donde dicha composición farmacéutica se prepara para administración intravenosa.
- 30 **52.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 50, en donde dicha composición farmacéutica se prepara para administración subcutánea.
- 53.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 50, en donde dicha composición farmacéutica se prepara para administración oral.
- 35 **54.** Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 50, en donde dicha composición farmacéutica se prepara para administración mediante implante de una formulación de liberación sostenida.

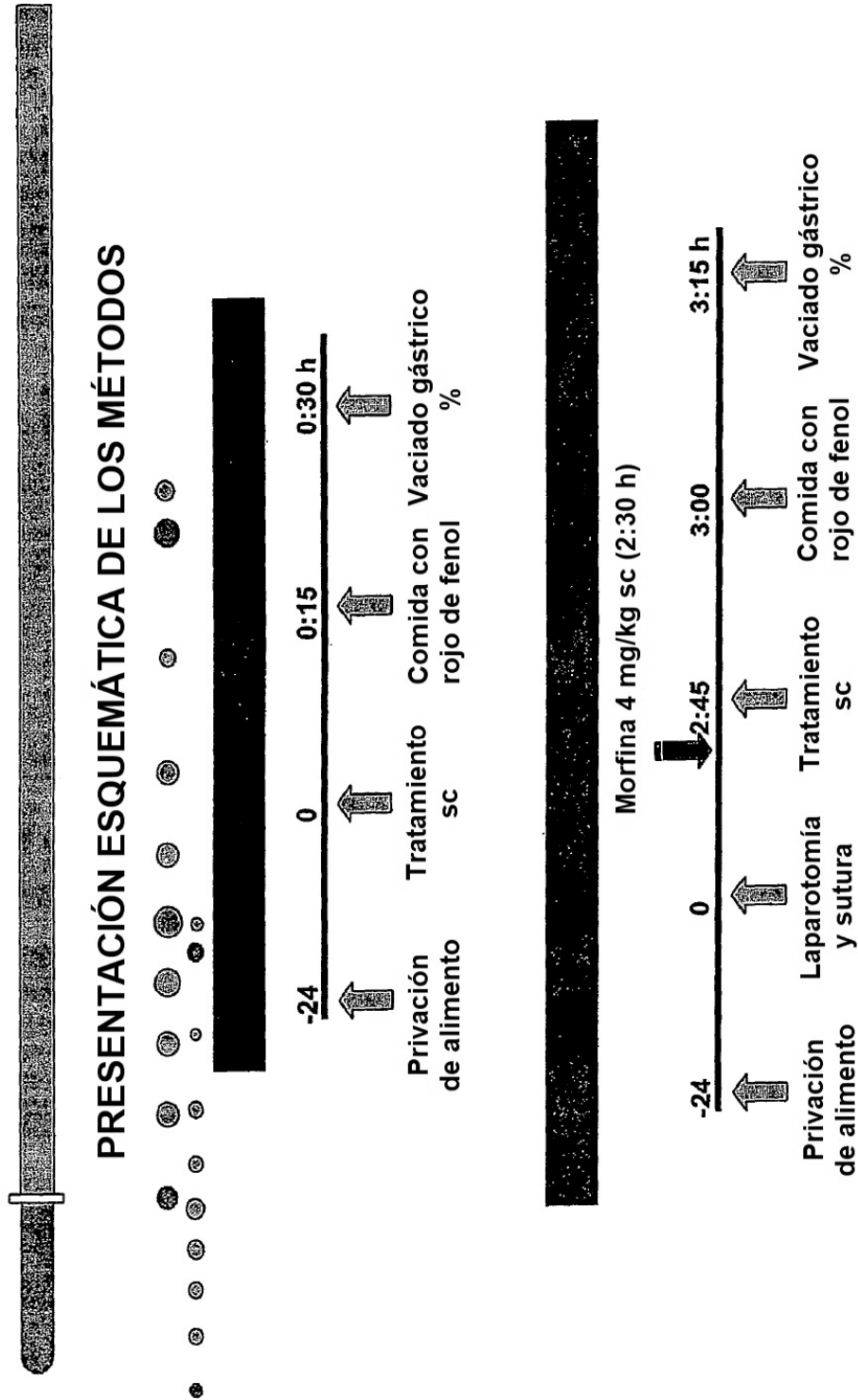


FIG. 1

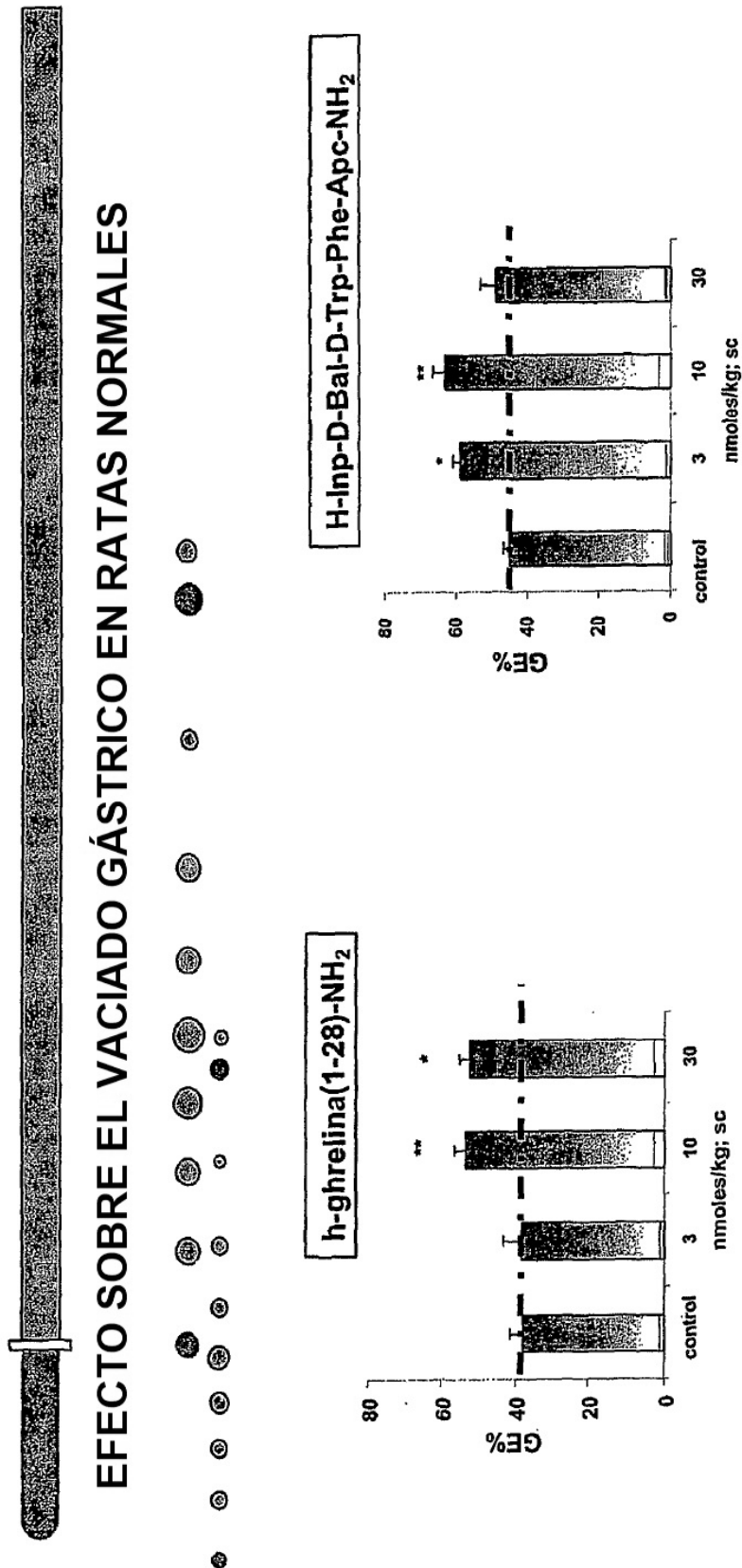


FIG. 2



El POI retrasa el vaciado gástrico y la morfina lo empeora más

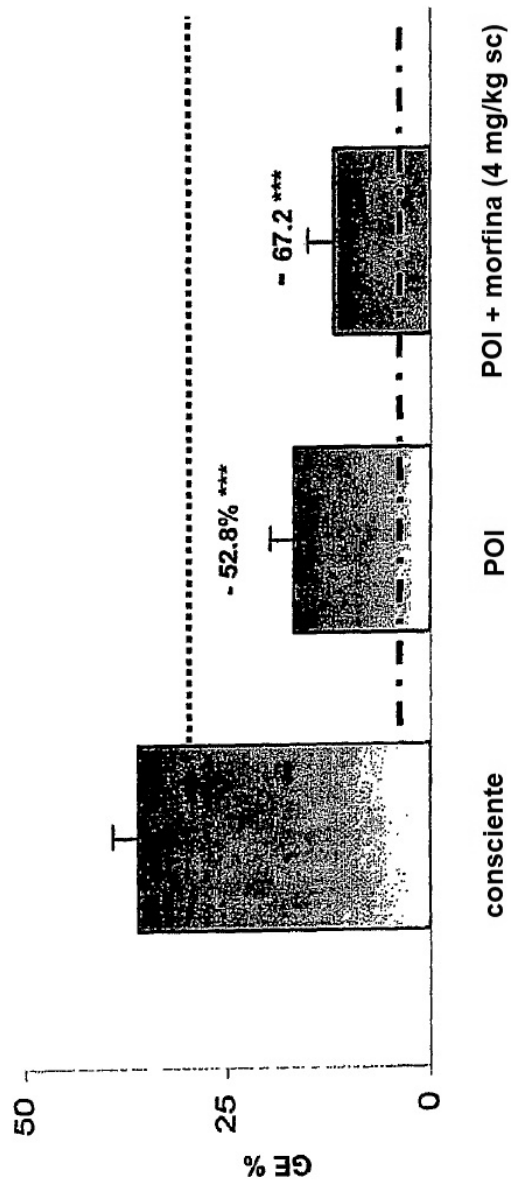


FIG. 3

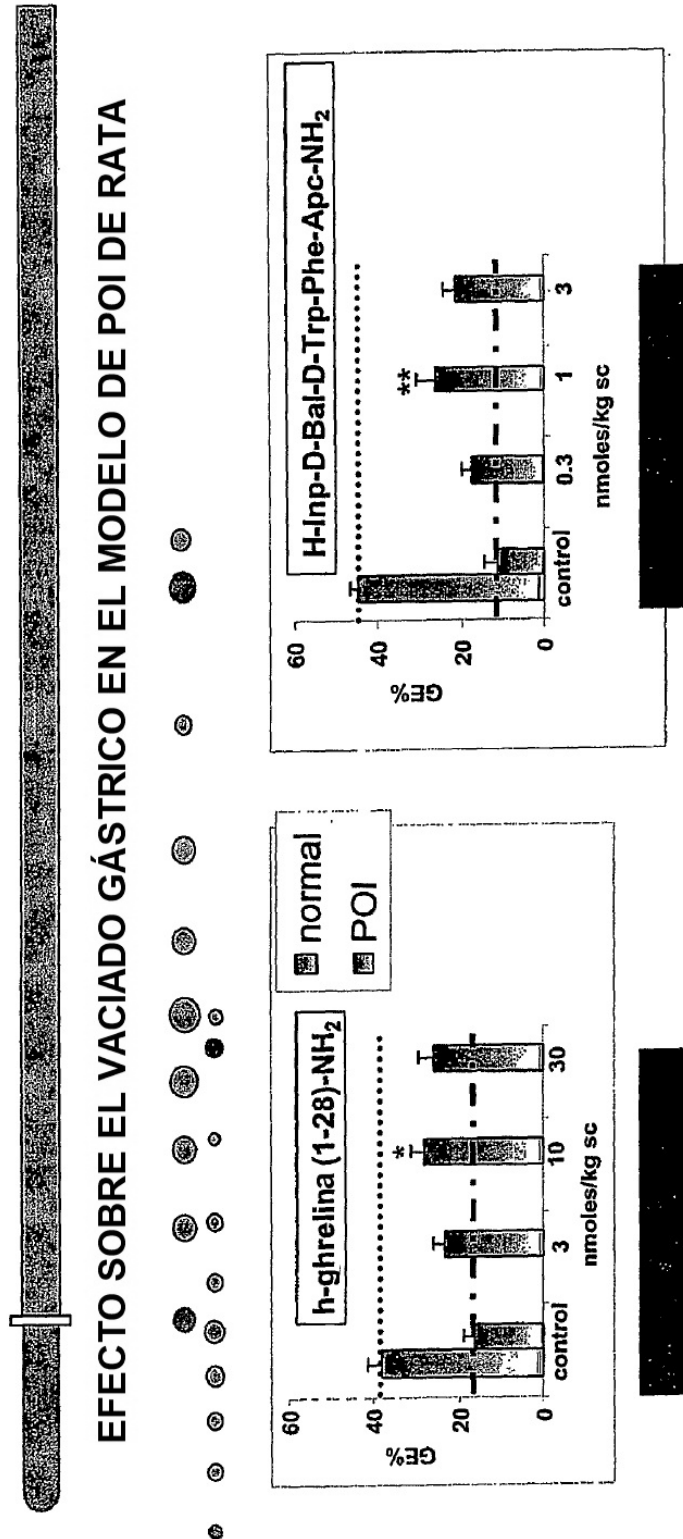


FIG. 4

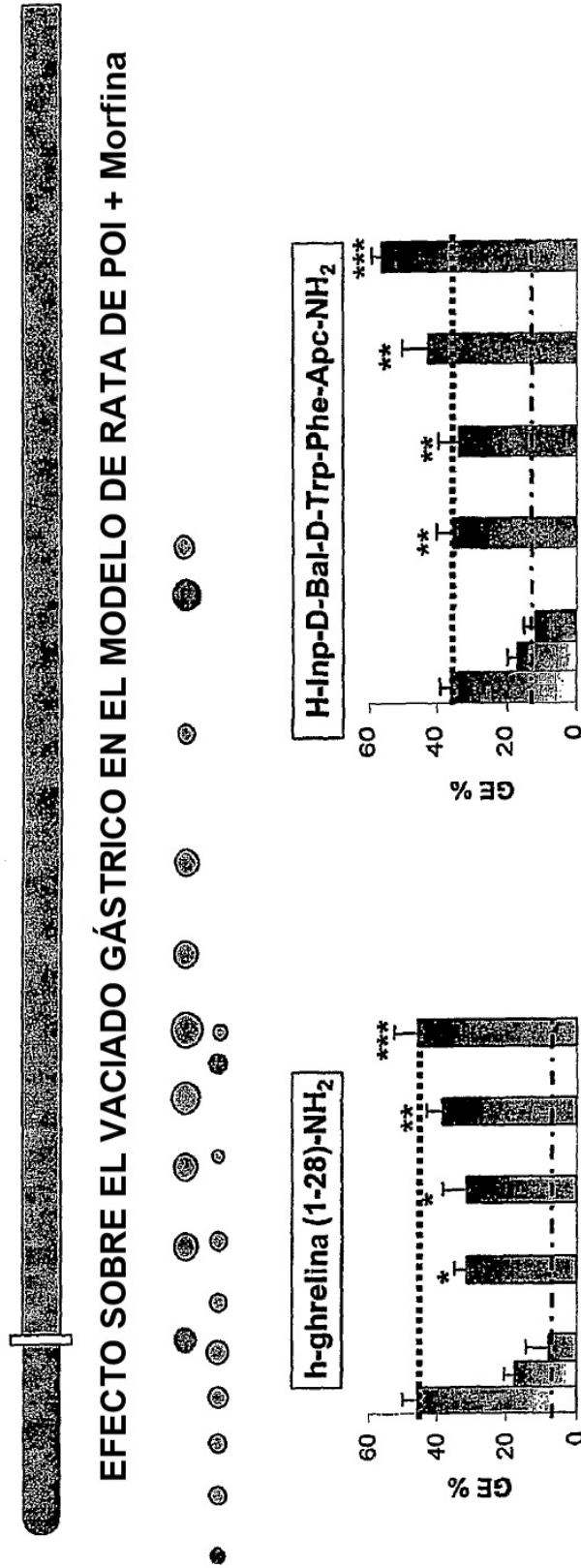


FIG. 5