

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-023386- -00003-0000

Fecha: 2010-02-17 16:49:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 16

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2009/000039

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A

Calle 100 No. 8A-37 Piso 10. Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

4

Número de expediente:
09-023.386

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada Ver Anexo explicativo de
las modificaciones.

6

Comprobante de pago No. 10-12,127

Fecha 15 de febrero de 2010

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso. Documento que soporta la cesión de Derechos

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA: _____

C.C. 79.376.996 Bta T.P. 135.799

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,127
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-023386- -00003-0000

Fecha: 2010-02-17 16:49:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 16

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130541025	15/02/2010	3,159,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se adicionó el símbolo (') para diferenciar la secuencia 49, de la secuencia 49' (pág. 60, línea 24). Este mismo cambio se realizó en la página 76 línea 8, y en la página 82 línea 16.
- Se elimina la frase "La pureza se evaluó en ... (?) bajo dos condiciones diferentes", que se encontraba en las páginas 135 línea 25 y página 136 línea 1.
- Se reemplaza la imagen " $\square$ ", en la página 257, línea 14, donde debería estar la letra π , según el nombre de lo sintetizado en el Ejemplo 40. "a) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 3-Ciano-4-(trimetilamonio)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(π Me)-Sta-Leu-NH₂ (40a)". Este mismo error se corrige en la página 258 línea 12.
- Se reemplaza la imagen " $\square$ ", en la página 279, líneas 4 y 16, donde debería estar la letra β , según el nombre de lo sintetizado en el "Ejemplo H1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[¹⁸F]fluorobenzoil-Val- β Ala-Phe-Gly-NH₂ y Ejemplo I1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[¹⁸F]fluorobenzoil-Val- β Ala-Arg-Gly-NH₂". Este mismo error se corrige en la página 280 línea 4 para el Ejemplo I1, y en la línea 21 para el Ejemplo J1.
- Se reemplaza la imagen " $\square$ ", en la página 291, línea 1, donde debería estar la letra ϵ , para el nombre del aminoácido: Lys(Me)₂ - ϵ -N,N-dimetilisina.
- Se adicionó el símbolo (') para diferenciar la secuencia 49, de la secuencia 49' (pág. 314, línea 6). Este mismo cambio se realizó en la página 321 línea 25, y en la página 328 línea 3.

9

- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH₂
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am, 5-MeHpA-tbuGly-NH₂
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂
- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am, 5-MeHpA-tbuGly-NH₂
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH₂
- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH₂
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂
- Seq ID 49' Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am, 5-MeHpA-Leu-

S

His (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,

- IIB-a-473, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-

NMeGly-His (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂,

- IIB-a-483, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

His (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,

- IIB-a-493, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

NMeHis-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂,

- IIB-a-49'3, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

NMeHis (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,

- IIB-a-503, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

NMeHis-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,

- IIB-a-513, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-

NMeGly-His-AHMHxA -Leu-NH₂,

- IIB-a-523, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-

NMeHis-Tha-Cpa-NH₂,

- IIB-a-533, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-

NMeHis-Phe-Cpa-NH₂,

- IIB-a-543, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-

NMeHis-Phe-Leu-NH₂,

- IIB-a-553, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-

DHis-Phe-Leu-NH₂,

- IIB-a-563, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-

His-βhLeu-Leu-NH₂,

- IIB-a-573, 4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-

His-βhIle-Leu-NH₂,

6

His (3Me) -Sta-Cpa-NH₂,

- IIB-a-433, 4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

His (3Me) -Sta-tBuGly-NH₂,

- IIB-a-443, 4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His (3Me) -Sta-Leu-NH₂,

- IIB-a-453, 4-[19]-difluorobenzoil-Arg-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His (3Me) -Sta-Leu-NH₂,

- IIB-a-463, 4-[19]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,

- IIB-a-473, 4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂,

- IIB-a-483, 4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,

- IIB-a-493, 4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂,

- IIB-a-49'3, 4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,

- IIB-a-503, 4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,

- IIB-a-513, 4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA -Leu-NH₂,

- IIB-a-523, 4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH₂,

- IIB-a-533, 4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH₂,

Las HPLC de Ia-1, IIA-a-1 y IIB-a-1 se ilustran en las Figs. 1 y 2.

Condiciones de HPLC de acuerdo con la Fig. 1:

Columna: C-18, Gradiente: A: 10% de CH₃CN: 90% de H₂O, B: 90% de CH₃CN: 10% de H₂O con 0,1% de TFA (UPLC); velocidad de flujo: 2 ml, 1% de A a 99% de B en 2 minutos.

Condiciones de HPLC de acuerdo con la Fig. 2:

Columna: C-18, Gradiente: A: K₂HPO₄ 10 mM, pH: 9,04; B: K₂HPO₄ 10 mM, pH: 9,04/ACN 3/7; velocidad de flujo: 2 ml, 5% de A a 95% de B en 7 minutos. Tiempo de retención de IIA-a-1 - 5,01 minutos, de IIB-a-1 - 4,89 minutos.

De forma similar, los compuestos indicados en la Tabla 1 (Ia-2 a Ia-22) se marcaron con ¹⁸F para obtener los péptidos marcados con ¹⁸F IIA-a-2 a IIA-a-22 (Tabla 3), respectivamente. El comportamiento cromatográfico de IIA-a-2 a IIA-a-22 se comparó con IIB-a-2 a IIB-a-22, respectivamente, para obtener una caracterización completa en estudios en roedores y de diagnóstico por imágenes.

Estabilidad de IIA-a-1 en suero humano:

Para calificar para un uso preclínico y clínico, es necesario establecer la estabilidad de los compuestos en suero humano. El compuesto, 70. µl de suero humano que contenía el péptido marcado con ¹⁸F (5,89 MBq/ml), se incubó a 37°C por 90 minutos. Se tomó una alícuota a diversos intervalos y se expresó la pureza por HPLC. Se usó un sistema amortiguador de



bifosfato de potasio como fase móvil para medir la estabilidad de la marca de ^{18}F unida.

Los cromatogramas de HPLC se ilustran en la Fig. 3. Condiciones de HPLC: Columna: C-18, Gradiente: A: K_2HPO_4 10 mM, pH: 9,04; B: K_2HPO_4 10 mM, pH: 9,04/ACN 3/7; velocidad de flujo: 2 ml, 5% de A a 95% de B en 7 minutos.

Se usó un sistema de ácido trifluoroacético como fase móvil para medir la estabilidad de la molécula completa.

Columna: C-18, Gradiente: A: 10% de CH_3CN : 90% de H_2O , B: 90% de CH_3CN : 10% de H_2O con 0,1% de TFA (cromatogramas en la Fig. 4).

En los experimentos anteriores se demuestra claramente que en los compuestos de la presente invención, el isótopo de ^{18}F y la molécula de direccionamiento de la invención, $[^{18}\text{F}]\text{-C}_6\text{H}_4(-\text{G}, -\text{Q})--\text{L}--\text{Y}-(\text{IIA})$, son estables en suero humano.

De forma similar, los compuestos indicados en la Tabla 1 (Ia-1 a Ia-22) se marcaron con ^{18}F para obtener los péptidos marcados con ^{18}F IIA-a-1 a IIA-a-22 (Tabla 3), respectivamente. El comportamiento cromatográfico de IIA-a-1 a IIA-a-22 se comparó con IIB-a-1 a IIB-a-22, respectivamente, para obtener una caracterización completa en estudios en roedores y de diagnóstico por imágenes

Ejemplo 1

a) metiléster de ácido 2-cloro-4-dimetilamino-benzoico (1a)

confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna ACE 3 μ C18 50 $\times$ 4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvente A: H₂O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 0% durante 2min, y luego 0%B a 95%B en 7 minutos).

Ejemplo 40

a) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 3-Ciano-4-(trimetilamonio)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(π Me)-Sta-Leu-NH₂ (40a)

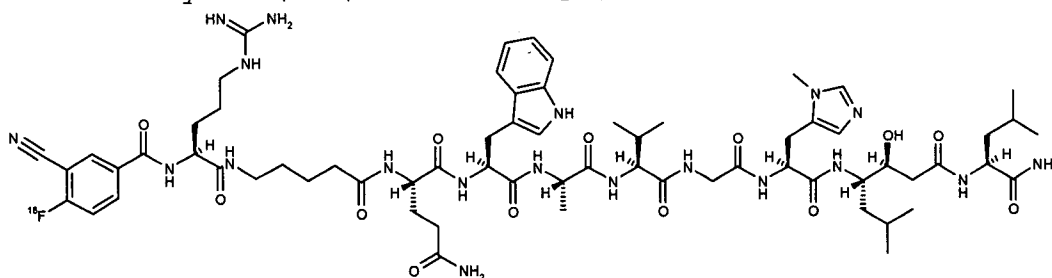
A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.025 mmol de H-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(π Me)-Sta-Leu-NH₂ unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético,

9

0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua: acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente. El compuesto deseado 40a se obtuvo con 28% de rendimiento (10,8 mg, 0.007 mmol).

MS-ESI: 1423 (M^+ , 100),

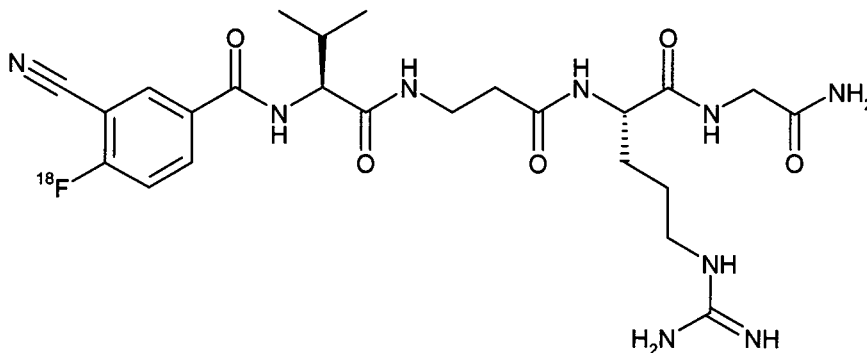
b) Síntesis de 3-Ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(π Me)-Sta-Leu-NH₂ (40b)



Se secó ^{18}F -fluoruro (2475MBq) azeotrópicamente en presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de sal trifluoroacetato de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂ (2mg) (que se sintetizó por métodos Fmoc-péptido en fase sólida estándar descritos y citados, por ejemplo, en el libro: Chan y White - "Fmoc Solid

10mins bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 3-ciano-4-trimetilamonioibenzoil-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂ sal trifluoroacetato (2mg) en DMSO anhidro (300μl). Después de calentar a 50°C durante 15 min la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8μ, 2ml/min, solvente A: H₂O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18, 53×7mm, 3μ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H₂O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 mins). El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 11. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[¹⁸F]fluorobenzoil-Val-βAla-Arg-Gly-NH₂

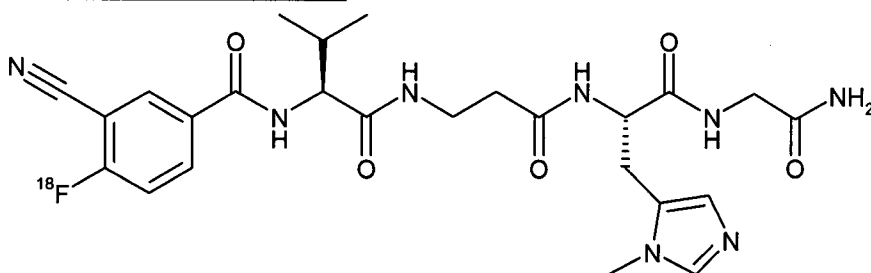


A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500μl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (316MBq, 33μl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10

2

mins bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 3-ciano-4-trimetilamonio-benzoil-Val- β Ala-Arg-Gly-NH₂ sal trifluoroacetato (ZK6005341, 2mg) en DMSO anhidro (300 μ l). Después de calentar a 50°C durante 15 min, la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50 $\times$ 4.6mm, 1.8 μ , 2ml/min, solvente A: H₂O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18, 53 $\times$ 7mm, 3 μ , 3ml/min (Alltech), solvente A: H₂O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos.

Ejemplo J1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[¹⁸F]fluorobenzoil-Val- β Ala-His(Me)-Gly-NH₂



Se secó azeotrópicamente ¹⁸F-fluoruro (123MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Después de secar, se agregó una solución de 3-ciano-4-trimetilamonio-benzoil-Val- β Ala-Arg-Gly-NH₂ sal trifluoroacetato (ZK6012623, 2mg) en DMSO anhidro

13

Lys(Me)₂ - ε-N,N-dimetilisina

DOA - ácido 3,6-dioxa-8-aminooctanoico

4-Am-5-MeHpA - ácido 4-amino-5-metilheptanoico

4-Am-5-MeHxA - ácido 4-amino-5-metilhexanoico

1,4-cis-ACHC - ácido 1,4-cis-aminociclohexamecarboxílico

AHMHxA - ácido (3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-metilhexanoico

Biodistribución del análogo de F-18-bombesina

Véase la figura 13,

donde el análogo de bombesina es Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH₂

La radiomarca de este análogo de bombesina con F-18 se realizó con el método. El rendimiento radioquímico fue de aproximadamente 27% (decaimiento corregido), para proporcionar 76 MBq en 50 µl etanol, con una pureza radioquímica de >99% por HPLC y una actividad específica de aproximadamente 480 GBq/mmol.

Se inyectaron ratones desnudos que presentaban cáncer de próstata humano PC-3 con 100 µl de péptido radiactivo disuelto en PBS que contenía 135 kBq por animal. Para el bloqueo se inyectaron 100 µg de péptido liberador de gastrina sin marcar. Una hora después de la inyección, se sacrificaron los animales y se disectaron los órganos para realizar el conteo en un contador gamma. Los valores se expresan como porcentaje de la dosis inyectada por gramo de peso del órgano.

14

NMeGly-His (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂,

- IIB-a-483, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-493, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂,
- IIB-a-49'3, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis (3Me) -4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-503, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-513, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA -Leu-NH₂,
- IIB-a-523, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH₂,
- IIB-a-533, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH₂,
- IIB-a-543, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Leu-NH₂,
- IIB-a-553, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu-NH₂,
- IIB-a-563, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu-NH₂,
- IIB-a-573, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu-NH₂,
- IIB-a-583, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-tbuGly-NH₂,
- IIB-a-593, 4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His (3Me) -Phe-Tha-NH₂,

15

NH₂

- Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH₂
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH₂
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂
- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH₂
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH₂
- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH₂
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂
- Seq ID 49' Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂

16

- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂
- Seq ID 49' Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Leu- NH₂
- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA -Leu- NH₂
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH₂
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH₂
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Leu- NH₂
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu- NH₂
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu- NH₂
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu- NH₂
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-tbuGly- NH₂
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH₂
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH₂
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH₂
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH₂
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH₂
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH₂
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-NMePhe-Leu- NH₂
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-DPhe-Leu- NH₂