

donde:

Ar^1 se selecciona del grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

Ar^2 se selecciona del grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R^{12} se selecciona del grupo formado por alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{12} y el átomo de carbono unido a R^{13} forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido;

R^{13} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido, o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{12} y el átomo de carbono unido a R^{13} forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido;

R^{14} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo y arilo sustituido;

R^{15} se selecciona del grupo formado por alquilo y alquilo sustituido, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido;

R^{16} se selecciona del grupo formado por alquilo y sustituido alquilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido; e

114/104

Y se selecciona del grupo formado por -O-, -NR¹⁰⁰- y -CH₂-, donde R¹⁰⁰ es hidrógeno o alquilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

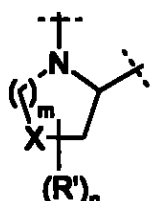
96. El uso de acuerdo con la reivindicación 95, donde R¹² es alquilo, alquilo sustituido, o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno unido a R¹² y el átomo de carbono unido a R¹³ forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido y R¹⁴ es hidrógeno o alquilo.

97. El uso de acuerdo con la reivindicación 95, donde Ar¹ se selecciona del grupo formado por fenilo, 4-metilfenilo, 4-*t*-butilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-*t*-butoxifenilo, 4-(3'-dimetilamino-*n*-propoxi)-fenilo, 2-carboxifenilo, 2-(metoxicarbonil)fenilo, 4-(H₂NC(O)-)fenilo, 4-(H₂NC(S)-)fenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3,5-di-(trifluorometil)fenilo, 4-nitrofenilo, 4-aminofenilo, 4-(CH₃C(O)NH-)fenilo, 4-(PhNHC(O)NH-)fenilo, 4-amidinofenilo, 4-metilamidinofenilo, 4-[CH₃SC(=NH)-]fenilo, 4-cloro-3-[H₂NS(O)₂-]fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, quinolin-8-ilo, 2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, 2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2,5-dicloro-4-tienilo, 1-*N*-metilimidazol-4-ilo, 1-*N*-metilpirazol-3-ilo, 1-*N*-metilpirazol-4-ilo, 1-*N*-butilpirazol-4-ilo, 1-*N*-metil-3-metil-5-cloropirazol-4-ilo, 1-*N*-metil-5-metil-3-cloropirazol-4-ilo, 2-tiazolil y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

y

Ar^2 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo y 4-pirid-2-onilo.

98. El uso de acuerdo con la reivindicación 95, donde R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{12} y el átomo de carbono unido a R^{13} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido de la fórmula:



donde:

X se selecciona del grupo formado por -S-, -SO-, -SO₂ y -CH₂- opcionalmente sustituido;

m es un entero entre 0 y 12;

n es un entero entre 0 y 2; y

R' se selecciona del grupo formado por alquilo, alquilo sustituido y amino.

99. El uso de acuerdo con la reivindicación 95, donde m es 1, X es -S- o -CH₂-, R' es alquilo o alquilo sustituido.

100. El uso de acuerdo con la reivindicación 95, donde R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{12} y el átomo de carbono unido a R^{13} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido seleccionado del grupo formado por azetidino, tiazolidino, piperidino, piperazino, tiomorfolino, pirrolidino, 4-hidroxipirrolidino, 4-oxopirrolidino, 4-fluoropirrolidino, 4,4-difluoropirrolidino, 4-(tiomorfolin-4-ilC(O)O-)pirrolidino, 4-[CH₃S(O)₂O]pirrolidino, 3-

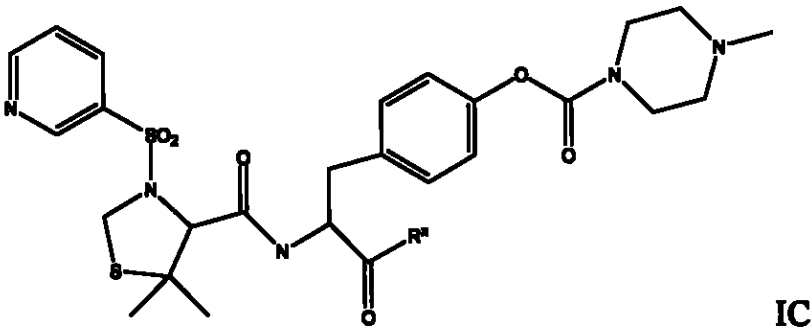
fenilpirrolidinilo, 3-tiofenilpirrolidinilo, 4-aminopirrolidinilo, 3-metoxipirrolidinilo, 4,4-dimetilpirrolidinilo, 4-*N*-Cbz-piperazinilo, 4-[CH₃S(O)₂]-piperazinilo, tiazolidin-3-ilo, 5,5-dimetil-tiazolidin-3-ilo, 5,5-dimetiltiazolidin-4-ilo, 1,1-dioxo-tiazolidinilo, 1,1-dioxo-5,5-dimetiltiazolidin-2-ilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo.

101. El uso de acuerdo con la reivindicación 95, donde Y es -O-, y cuando Y es -O-, la porción -OC(O)NR¹⁵R¹⁶ se selecciona del grupo formado por (CH₃)₂NC(O)O-, (piperidin-1-il)C(O)O-, (4-hidroxipiperidin-1-il)C(O)O-, (4-formiloxipiperidin-1-il)C(O)O-, (4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)C(O)O-, (4-carboxilpiperidin-1-il)C(O)O-, (3-hidroximetilpiperidin-1-il)C(O)O-, (4-hidroximetilpiperidin-1-il)C(O)O-, (4-piperidon-1-il etilen quetal)C(O)O-, (piperazin-1-il)-C(O)O-, (1-Boc-piperazin-4-il)-C(O)O-, (4-metilpiperazin-1-il)C(O)O-, (4-metilhomopiperazin-1-il)C(O)O-, (4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-fenilpiperazin-1-il)C(O)O-, (4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-acetilpiperazin-1-il)C(O)O-, (4-(fenilC(O)-)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-(piridin-4'-ilC(O)-)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-(fenilNHC(O)-)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-(fenilNHC(S)-)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-metanosulfonilpiperazin-1-il-C(O)O-, (4-trifluorometanosulfonilpiperazin-1-il-C(O)O-, (morfolin-4-il)C(O)O-, (tiomorfolin-4-il)C(O)O-, (tiomorfolin-4'-il sulfone)-C(O)O-, (pirrolidin-1-il)C(O)O-, (2-metilpirrolidin-1-il)C(O)O-, (2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)C(O)O-, (2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)C(O)O-, (2-(N,N-dimetilamino)etil)(CH₃)NC(O)O-, (2-(N-metil-N-tolueno-4-sulfonilamino)etil)(CH₃)N-C(O)O-, (2-(morfolin-4-il)etil)(CH₃)NC(O)O-,

114d 1082

(2-(hidroxi)etil)(CH₃)NC(O)O-, bis(2-(hidroxi)etil)NC(O)O-, (2-(formiloxi)etil)(CH₃)NC(O)O-, (CH₃OC(O)CH₂)HNC(O)O-, y 2-[(fenilNHC(O)O-)etil-]HNC(O)O-.

102. El uso de acuerdo con la reivindicación 59, donde el agente remielinizantes es un compuesto de la Fórmula IC

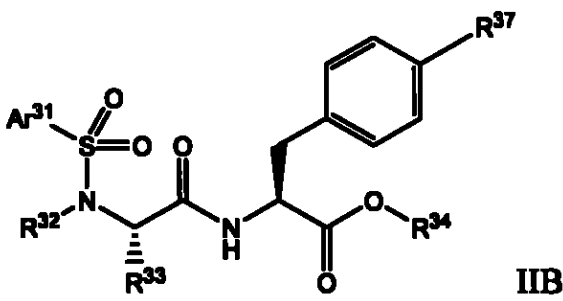


donde

R^x es hidroxilo o C₁₋₃ alcoxilo;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

103. El uso de acuerdo con la reivindicación 59, donde el compuesto es éster isopropílico de *N*-[*N*-(3-piridinasulfonil)-*L*-3,3-dimetil-4-tioprolil]-*O*-[1-metilpiperazin-4-ilcarbonil]-*L*-tirosina.

104. El uso de acuerdo con la reivindicación 59, donde el agente remielinizante es un compuesto de la Fórmula IIB siguiente:



donde:

Ar^{31} se selecciona del grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R^{32} se selecciona del grupo formado por alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, o R^{32} y R^{33} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{32} y el átomo de carbono unido a R^{33} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R^{33} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo y sustituido alquilo, o R^{32} y R^{33} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{32} y el átomo de carbono unido a R^{33} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R^{34} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo y arilo sustituido; y

R^{37} es arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, aralcoxilo, aralcoxilo sustituido, heteroariloxilo, heteroariloxilo sustituido;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

105. El uso de acuerdo con la reivindicación 104, donde R^{32} es alquilo, alquilo sustituido, o R^{32} y R^{33} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{32} y el átomo de carbono unido a R^{33} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido, y R^{34} es hidrógeno o alquilo; R^{37} es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido.

106. El uso de acuerdo con la reivindicación 105, donde R^{37} es arilo sustituido, donde el arilo está sustituido por entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo y alcoxilo o heteroarilo sustituido, donde el heteroarilo está sustituido por

entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alcoxilo y oxo.

107. El uso de acuerdo con la reivindicación 105, donde R^{37} es arilo o heteroarilo sustituido, donde el arilo o el heteroarilo es 2,6-di-sustituido.

108. El uso de acuerdo con la reivindicación 107, donde R^{37} se selecciona del grupo formado por 2,6-dialcoxiarilo, 2,6-dialcoxiheteroarilo, 2-alquil-6-alcoxiarilo, 2-alquil-6-alcoxiheteroarilo, 2-oxo-6-alcoxiheteroarilo, 2-oxo-6-alquilheteroarilo y imidazolidin-2,4-dion-3-ilo opcionalmente sustituido.

109. El uso de acuerdo con la reivindicación 105, donde Ar^{31} se selecciona del grupo formado por 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-metoxifenilo, fenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-(metoxycarbonil)fenilo, 2-carboxifenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-($CH_3C(O)NH$ -)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-cianofenilo, 3,5-di(trifluorometil)fenilo, 4-*t*-butilfenilo, 4-*t*-butoxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-tienilo, 1-N-metil-3-metil-5-cloropirazol-4-ilo, 1-N-metilimidazol-4-ilo, 4-bromofenilo, 4-amidinofenilo, 4-metilamidinofenilo, 4-[$CH_3SC(=NH)$]fenilo, 5-cloro-2-tienilo, 2,5-dicloro-4-tienilo, 1-N-metil-4-pirazolilo, 2-tiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-[$H_2NC(S)$]fenilo, 4-aminofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, 4-(3N-dimetilamino-*n*-propoxi)-fenilo, y 1-metilpirazol-4-ilo.

110. La terapia combinada de acuerdo con la reivindicación 30, donde el primer agente remielinizantes es un compuesto de las Fórmulas I, IA, IB, IC, II, IIA o IIB.

111. La terapia combinada de acuerdo con la reivindicación 30, donde el primer agente remielinizante se selecciona del grupo formado por:

éster isopropílico de *N*-[*N*-(3-piridinasulfonil)-*L*-3,3-dimetil-4-tiaprolil]-*O*-[1-metilpiperazin-4-ilcarbonil]-*L*-tirosina;

éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *n*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster ciclopentílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina ;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina ;

éster *n*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster ciclopentílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
 éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(isonipecotoiloxi)fenilalanina;
 éster etílico de *N*-(α -toluenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N*-metilisonipecotoiloxi)fenilalanina;
N-(α -toluenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-3-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
 éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(1-*ter*-butilcarboniloxi-4-fenilpiperidin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-[(1,1-dioxo)tiamorfolin-3-carbonil]-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-[(1,1-dioxo)tiamorfolin-3-carbonil]-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)sarcosil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)sarcosil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)sarcosil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(1-metilimidazola-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(4-aminobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)sarcosil-L-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(α -toluenosulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-(piperazin-2-carbonil)-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(α -toluenosulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-(piperazin-2-carbonil)-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-(4-benciloxicarbonilpiperazin-2-carbonil)-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)sarcosil-L-4-(isonipeccotoiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-[(1,1-dioxo)tiamorfolin-3-carbonil]-*L*-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-[(1,1-dioxo)tiamorfolin-3-carbonil]-*L*-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)sarcosil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxo-5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(1-metilimidazola-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxo-5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(piridina-3-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*D*-prolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L-N*-metilalanil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butilico de *N*-(4-nitrobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)sarcosil-L-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-*N*-metilalanil-L-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(isonipepecotoiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(pirrolidin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster neopentílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster neopentílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4-*ter*-butiloxicarbonilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)sarcosil-L-4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)sarcosil-L-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-*N*-metilalanil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(tiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)sarcosil-*L*-4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-*N*-metilalanil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(tiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(piridina-3-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(pirimidina-2-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-nitrobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-cianobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxo)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-
 dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-
 dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxo)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-
 dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-
 dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(1-*ter*-
 butiloxicarbonilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(piperazin-1-
 ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-acetilpiperazin-1-
 ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-
 metanosulfonilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)-3-
 nitrofenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(1-*ter*-butiloxicarbonilpiperazin-1-
 ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-*N*-metil-2-(*ter*-butil)glicinil-
L-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-
 4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

3-[*N*-(tolueno-4-sulfonil)-*N*-metilamino]-1-[1-*ter*-butiloxicarbonil-2-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)feniletil]azetidin-2-ona

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxo-5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxo-5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

- N*-(4-fluorobencenosulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- N*-(pirimidina-2-sulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-L-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
- 3-[*N*-(tolueno-4-sulfonil)-*N*-metilamino]-1-[1-carboxi-2-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)feniletil]azetidín-2-ona
- éster *ter*-butílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
- N*-(4-fluorobencenosulfonil)-L-(1,1-dioxo)tiaprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(isonipecotoiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(pirrolidin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-L-tiaprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-L-(1,1-dioxo)tiaprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-acetamidobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-*ter*-butilbencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(piridina-2-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(2-fluorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(3-fluorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(2,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-acetamidobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-cianobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(3,3-dimetil)prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(3,3-dimetil)prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster iso-propílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
 éster etílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(*N*-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-il)carboniloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(*N*-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-il)carboniloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4*N*-acetilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4*N*-metanosulfonilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4*N*-fenilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4*N*-metanosulfonilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 (*N^N*-*ter*-butoxicarbonil-2-amino-2-metilpropil) éster de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4*N*-acetilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4^N-hidroxipiperidin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(N-(2^N-(morfolin-4N-il)etil)carbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(N-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-il)carboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(N-(2^N-hidroxietil)-N-metilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4N-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilcarboniloxi)-L-fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(N-(2^N-formiloxietil)-N-metilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(N-(2N-hidroxietil)-N-metilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(toluene-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(N-(metoxicarbonilmetil)carbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de N-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-(4-N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4N-metoxipiperidin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4N-metoxipiperidin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(tolueno-4-sulfonil)-L-4-oxoprolil-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(tolueno-4-sulfonil)-L-*trans*-4-hidroxi prolil-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(3-fluorobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(morfolino-sulfonil)-L-prolil-L-(4-N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(morfolino-sulfonil)-L-prolil-L-(4-N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de N-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-L-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(2-fluorobencenosulfonil)-L-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(2,4-difluorobencenosulfonil)-L-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-(tiamorfolin-3-carbonil)-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de N-(piridina-3-sulfonil)-L-(5,5-dimetil-tiaproilil-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(3-fluorobencenosulfonil)-L-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-L-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-*ter*-butilbencenosulfonil)-L-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-(3,3-dimetil)prolil-L-4-(N,N-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

- N*-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- N*-(4-metoxibencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(4-metoxibencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1-oxo-tiomorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1-oxo-tiomorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(3,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-prolil-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- N*-(3,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-prolil-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(3,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- N*-(3,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;
- N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;
- éster etílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

1161 7844

N-(piridina-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-
dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(piridina-2-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-
dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(piridina-2-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(piridina-2-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-
(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(piridina-2-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-
dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(tiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-
(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(3-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-
L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(2-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-
L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(3,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-
dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(3,5-difluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-
dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(2,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-
dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(4-clorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-
4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(3-clorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-
4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

- éster isopropílico de *N*-(2-clorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(3,4-diclorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(3,5-diclorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(3-clorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(3,4-diclorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(4-metoxibencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(3-metoxibencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(2-metoxibencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(3,4-dimetoxibencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(2,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-(tiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- N*-(3,4-diclorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- N*-(3-clorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

1163 1164

éster *ter*-butílico de *N*-(3-cloro-4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(1,1-dioxotiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-(tiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(3,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-(tiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tioprolil-*L*-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(3,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-(tiamorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(8-quinolinasulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(8-quinolinasulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(8-quinolinasulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(8-quinolinasulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-fenilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4*N*-(etoxicarbonil)piperidin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

- éster *ter*-butílico de *N*-(piridina-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(3-sulfonamido-4-cloro-bencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1-oxotiomorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *ter*-butílico de *N*-(2,4-difluorobencenosulfonil)-*L*-(1-oxotiomorfolin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster 2,2-dimetilpropílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster 2,2-dimetilpropílico de *N*-(piridina-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster ciclopropilmetílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster metílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster etílico de *N*-(piridina-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster ciclopropilmetílico de *N*-(piridina-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster 2-metoxifenílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *n*-butílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
- éster *n*-propílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster 2,2-dimetilpropioniloximetílico de *N*-(1-metilpirazola-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N*-(4-(2-aminoetil)morfolino)carbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-[4-(carboxi)piperidin-1-ilcarbamiloxi]fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-bis-(2-hidroxietil)carbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-[3-(hidroximetil)piperidin-1-ilcarbamiloxi]fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-trifluorometanosulfonilpiperazin-1-ilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-(*N*-fenilurea)bencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(1-metilpirazola-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(1-metilpirazola-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(piridina-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(piridina-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N*-metil-*N*-(2-dimetilaminoetil)carbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N*-metil-*N*-(2-dimetilaminoetil)carbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N*-metil-*N*-(2-dimetilaminoetil)carbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N*-metil-*N*-(2-dimetilaminoetil)carbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-(*N,N*-dimeticarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)]fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-3-cloro-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)]fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-(4-(2=piridil)-piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-(4-(2=piridil)-piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(4-nitrobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(4-aminobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4-fenilcarbamilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4-fenilcarbamilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(1-*n*-butilpirazola-4-sulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(piridin-4-ilcarbonil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-4-oxoprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-*trans*-4-hidroxiprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(4-cianobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-aminobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-4-oxoprolil-L-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-[3-(hidroximetil)piperidin-1-ilcarboniloxi]fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(4,4-difluoro)prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(4,4-difluoro)prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-(4-benzoilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(1-metil-1*H*-imidazole-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)prolil-*L*-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(4-cianobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster metílico de *N*-(4-amidinobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-bútilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-4-oxoprolil-*L*-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-4-hidroxiprolil-*L*-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-(4-benzoilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

éster metílico de *N*-(4-amidinobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(3-fluorobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-[*N*-metil-*N*-(2-(*N*-metil-*N*-toluenosulfonil-amino)etil)carbamiloxi]fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-[*N*-(2-(*N*=
fenilaminocarboniloxi)etil)carbamiloxi)]fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-4-(*trans*-hidroxi)prolil-
L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-4-(*trans*-hidroxi)prolil-
L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(4-amidinobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-
dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(pirazin-3-carbonil)-*L*-4-
(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-
4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(2-
hidroximetilpirrolidin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(2-
metoxicarbonilpirrolidin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-
(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(4-(2-
piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;
éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-
4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;
éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(4-hidroxi)prolil-*L*-4-
(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;
éster 2-(2-metoxietoxi)etilico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(*N,N*-
dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(4-(2-pirimidil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-fluoro-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(1-metanosulfonilpirazin-3-carbonil)-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-[2-(*N*-2,10-camforsultamil)acetil]-*L*-3-cloro-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-bromobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-bromobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(4-hidroxi)prolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(4-(2-pirimidil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;

N-(4-fluorobencenosulfonil)tiazolidinil-2-carbonil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)tiazolidinil-2-carbonil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(4-oxo)prolil-*L*-4-(tiomorfolin-4-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(tolueno-4-sulfonil)-*L*-(4-oxo)prolil-*L*-4-(4-metilpiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;

N-(4-fluorobencenosulfonil)tiazolidinil-2-carbonil-L-4-(4-(2-
 piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(4-nitrobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(4-(2-
 piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)tiazolidinil-2-carbonil-L-4-
 (4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;
N-(4-bromobencenosulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-4-(4-(2-
 piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;
 éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4(*N*-
 feniltiocarbonil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)tiazolidinil-2-carbonil-L-4-
 (4-metilhomopiperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-4-(metanosulfoniloxi)prolil-
 L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)]fenilalanina;
N-(4-aminocarbonilbencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(*N,N*-
 dimetilcarbamiloxi)]fenilalanina;
N-(4-aminocarbonilbencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(tiomorfolin-4-
 ilcarboniloxi)]fenilalanina;
N-(4-amidinobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(tiomorfolin-4-
 ilcarboniloxi)]fenilalanina;
N-(4-nitrobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-
 ilcarboniloxi)]fenilalanina;
 éster etílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-3-
 cloro-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;
N-(4-fluorobencenosulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-3-cloro-4-(4-(2-
 piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)]fenilalanina;

N-(4-fluorobencenosulfonil)tiazolidinil-2-carbonil-L-4-(4-metilhomopiperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster isopropílico de *N*-(1-metilpirazola-3-sulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-3-cloro-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
 éster isopropílico de *N*-(1-metilimidazola-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(1-metilimidazola-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster isopropílico de *N*-(tolueno-4-sulfonil)-L-prolil-L-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster isopropílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(4-fluorobencenosulfonil)-L-prolil-L-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-L-(1-metanosulfonilpirazin-3-carbonil)-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(tolueno-4-sulfonil)-L-4-(metanosulfoniloxi)prolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
 éster *ter*-butílico de *N*-(4-bromobencenosulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-L-(5,5-dimetil)tiaprolil-L-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-fluorobencenosulfonil)-*L*-(4-hidroxi)prolil-*L*-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(1-metilimidazola-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-3-cloro-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(1-metilimidazola-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-3-cloro-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(1-metilimidazola-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarbamiloxi)fenilalanina;

N-(1-metilimidazola-4-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarbamiloxi)fenilalanina;

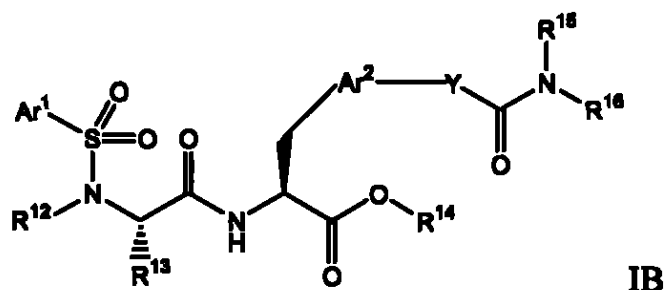
N-(1-metilpirazola-3-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster isopropílico de *N*-(1-metilpirazola-3-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(1-metilpirazola-3-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarbamiloxi)fenilalanina;

éster *ter*-butílico de *N*-(1-metilpirazola-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-
L-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
éster isopropílico de *N*-(1-metilimidazola-4-sulfonil)-*L*-prolil-*L*-3-cloro-4-
(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
éster 2-fenoxietílico de *N*-(1-metilpirazola-3-sulfonil)-*L*-(5,5-
dimetil)tiaprolil-*L*-4-(*N,N*-dimetilcarbamiloxi)fenilalanina;
N-(1-metilpirazola-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-cloro-4-(4-(2-
piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
éster etílico de *N*-(1-metilpirazola-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-
cloro-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilcarboniloxi)fenilalanina;
N-(3-cloro-1,5-dimetilpirazola-3-sulfonil)-*L*-(5,5-dimetil)tiaprolil-*L*-3-
cloro-4-(4-(5-trifluorometil-2-piridil)piperazin-1-
ilcarboniloxi)fenilalanina;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

112. El uso de acuerdo con la reivindicación 76, donde el agente remielinizante es un compuesto de la Fórmula IB siguiente:



donde:

Ar^1 se selecciona del grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

Ar^2 se selecciona del grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R^{12} se selecciona del grupo formado por alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{12} y el átomo de carbono unido a R^{13} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R^{13} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido, o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{12} y el átomo de carbono unido a R^{13} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R^{14} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo y arilo sustituido;

R^{15} se selecciona del grupo formado por alquilo y alquilo sustituido, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R^{16} se selecciona del grupo formado por alquilo y alquilo sustituido, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido; e

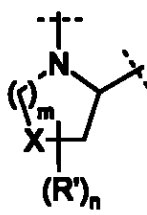
Y se selecciona del grupo formado por -O-, -NR¹⁰⁰-, y -CH₂- donde R¹⁰⁰ es hidrógeno o alquilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

113. El uso de acuerdo con la reivindicación 112, donde Ar¹ se selecciona del grupo formado por fenilo, 4-metilfenilo, 4-*t*-butilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-*t*-butoxifenilo, 4-(3'-dimetilamino-*n*-

propoxi)-fenilo, 2-carboxifenilo, 2-(metoxicarbonil)fenilo, 4-(H₂NC(O)-)fenilo, 4-(H₂NC(S)-)fenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3,5-di-(trifluorometil)fenilo, 4-nitrofenilo, 4-aminofenilo, 4-(CH₃C(O)NH-)fenilo, 4-(PhNHC(O)NH-)fenilo, 4-amidinofenilo, 4-metilamidinofenilo, 4-[CH₃SC(=NH)-]fenilo, 4-cloro-3-[H₂NS(O)₂]-fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, quinolin-8-ilo, 2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2,5-dicloro-4-tienilo, 1-*N*-metilimidazol-4-ilo, 1-*N*-metilpirazol-3-ilo, 1-*N*-metilpirazol-4-ilo, 1-*N*-butilpirazol-4-ilo, 1-*N*-metil-3-metil-5-cloropirazol-4-ilo, 1-*N*-metil-5-metil-3-cloropirazol-4-ilo, 2-tiazolil y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

114. El uso de acuerdo con la reivindicación 112, donde R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno unido a R¹² y el átomo de carbono unido a R¹³ forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido de la fórmula:



donde:
X se selecciona del grupo formado por -S-, -SO-, -SO₂ y -CH₂- opcionalmente sustituido;
m es un entero entre 0 y 12;
n es un entero entre 0 y 2; y
R' se selecciona del grupo formado por alquilo, alquilo sustituido y amino.

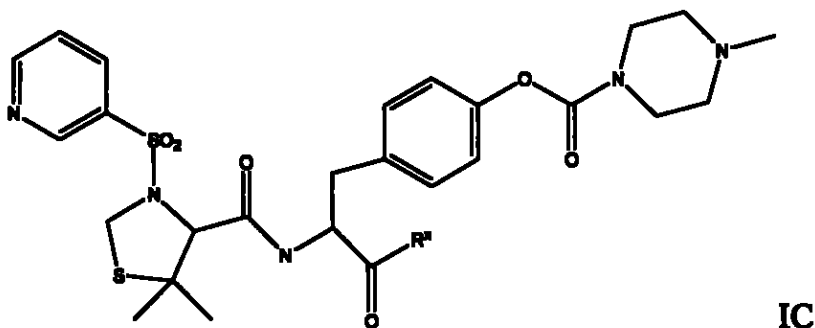
115. El uso de acuerdo con la reivindicación 112, donde R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{12} y el átomo de carbono unido a R^{13} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido seleccionado del grupo formado por azetidino, tiazolidino, piperidino, piperazino, tiomorfolino, pirrolidino, 4-hidroxipirrolidino, 4-oxopirrolidino, 4-fluoropirrolidino, 4,4-difluoropirrolidino, 4-(tiomorfolin-4-ilC(O)O-)pirrolidino, 4-[CH₃S(O)₂O-]pirrolidino, 3-fenilpirrolidino, 3-tiofenilpirrolidino, 4-aminopirrolidino, 3-metoxipirrolidino, 4,4-dimetilpirrolidino, 4-N-Cbz-piperazino, 4-[CH₃S(O)₂-]piperazino, tiazolidin-3-ilo, 5,5-dimetil-tiazolidin-3-ilo, 5,5-dimetiltiazolidin-4-ilo, 1,1-dioxo-tiazolidino, 1,1-dioxo-5,5-dimetiltiazolidin-2-yilo y 1,1-dioxotiomorfolino.

116. El uso de acuerdo con la reivindicación 112, donde Ar^2 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo y 4-pirid-2-onilo.

117. El uso de acuerdo con la reivindicación 112, donde Y es -O-, y cuando Y es -O-, la porción -OC(O)NR¹⁵R¹⁶ preferentemente se selecciona del grupo formado por (CH₃)₂NC(O)O-, (piperidin-1-il)C(O)O-, (4-hidroxipiperidin-1-il)C(O)O-, (4-formiloxipiperidin-1-il)C(O)O-, (4-etoxycarbonilpiperidin-1-il)C(O)O-, (4-carboxilpiperidin-1-il)C(O)O-, (3-hidroximetilpiperidin-1-il)C(O)O-, (4-hidroximetilpiperidin-1-il)C(O)O-, (4-piperidon-1-il etilen quetal)C(O)O-, (piperazin-1-il)-C(O)O-, (1-Boc-piperazin-4-il)-C(O)O-, (4-metilpiperazin-1-il)C(O)O-, (4-metilhomopiperazin-1-il)C(O)O-, (4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-fenilpiperazin-1-il)C(O)O-, (4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-(pirimidin-2-

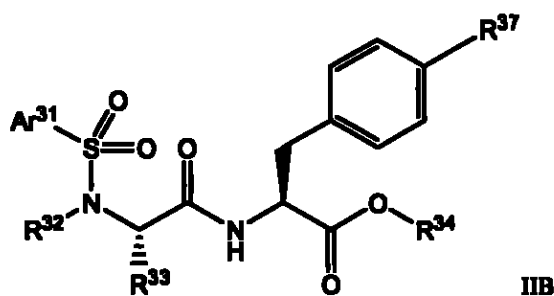
il)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-acetilpiperazin-1-il)C(O)O-, (4-(fenilC(O)-
)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-(piridin-4'-ilC(O)-)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-
 (fenilNHC(O)-)piperazin-1-il)C(O)O-, (4-(fenilNHC(S)-)piperazin-1-
 il)C(O)O-, (4-metanosulfonilpiperazin-1-il-C(O)O-, (4-
 trifluorometanosulfonilpiperazin-1-il-C(O)O-, (morfolin-4-il)C(O)O-,
 (tiomorfolin-4-il)C(O)O-, (tiomorfolin-4'-il sulfone)-C(O)O-, (pirrolidin-1-
 il)C(O)O-, (2-metilpirrolidin-1-il)C(O)O-, (2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-
 il)C(O)O-, (2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)C(O)O-, (2-(N,N-
 dimetilamino)etil)(CH₃)NC(O)O-, (2-(N-metil-N-tolueno-4-
 sulfonilamino)etil)(CH₃)N-C(O)O-, (2-(morfolin-4-il)etil)(CH₃)NC(O)O-,
 (2-(hidroxi)etil)(CH₃)NC(O)O-, bis(2-(hidroxi)etil)NC(O)O-, (2-
 (formiloxi)etil)(CH₃)NC(O)O-, (CH₃OC(O)CH₂)HNC(O)O-, y 2-
 [(fenilNHC(O)O-)etil-]HNC(O)O-.

118. El uso de acuerdo con la reivindicación 76, donde el agente remielinizante es un compuesto de la Fórmula IC



donde R^x es hidroxilo o C₁₋₅ alcoxilo;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

119. El uso de acuerdo con la reivindicación 76, donde el agente remielinizante es de la Fórmula IIB siguiente:



donde:

Ar^{31} se selecciona del grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R^{32} se selecciona del grupo formado por alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, o R^{32} y R^{33} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{32} y el átomo de carbono unido a R^{33} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R^{33} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo y sustituido alquilo, o R^{32} y R^{33} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{32} y el átomo de carbono unido a R^{33} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R^{34} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo y arilo sustituido; y

R^{37} es arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, aralcoxilo, aralcoxilo sustituido, heteroariloxilo, heteroariloxilo sustituido;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

120. El uso de acuerdo con la reivindicación 119, donde R^{37} es arilo sustituido, donde el arilo está sustituido por entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo y alcoxilo o es heteroarilo sustituido, donde el heteroarilo está sustituido por

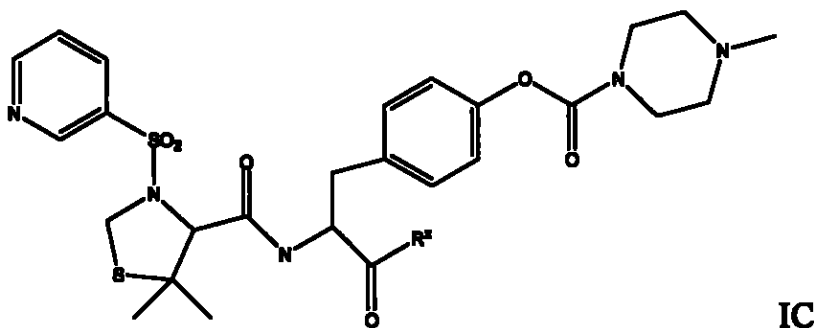
entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alcoxilo y oxo.

121. El uso de acuerdo con la reivindicación 119, donde R^{37} es arilo o heteroarilo sustituido, donde el arilo o el heteroarilo es 2,6-di-sustituido.

122. El uso de acuerdo con la reivindicación 121, donde R^{37} se selecciona del grupo formado por 2,6-dialcoxiarilo, 2,6-dialcoxiheteroarilo, 2-alquil-6-alcoxiarilo, 2-alquil-6-alcoxiheteroarilo, 2-oxo-6-alcoxiheteroarilo, 2-oxo-6-alquilheteroarilo y imidazolidin-2,4-dion-3-ilo opcionalmente sustituido.

123. El uso de acuerdo con la reivindicación 119, donde R^{32} y R^{33} junto con el átomo de nitrógeno unido a R^{32} y el átomo de carbono unido a R^{33} forman un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido.

124. Un compuesto de la siguiente Fórmula IC



donde R^x es hidroxilo o C_{1-3} alcoxilo;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

125. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 124, donde el compuesto es éster isopropílico de *N*-[*N*-(3-piridinasulfonil)-*L*-3,3-dimetil-4-tiaprolin]-*O*-[1-metilpiperazin-4-ilcarbonyl]-*L*-tirosina.

RESUMEN

1181 1114

La aplicación se refiere a métodos y preparaciones para inhibir la desmielinización, promover la remielinización y/o tratar la parálisis en un sujeto que lo necesita. Preferentemente, tales preparaciones incluyen inmunoglobulinas (por ejemplo, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, y anticuerpos o fragmentos de anticuerpo producidos de forma recombinante), polipéptidos (por ejemplo, formas solubles de las proteínas ligantes para integrinas) y moléculas pequeñas, las cuales al ser administradas en una cantidad efectiva inhiben la desmielinización y/o promueven la remielinización en un paciente. Las preparaciones y métodos descritos en la presente también pueden utilizar otros agentes anti-inflamatorios usados para paliar trastornos y enfermedades asociados con la desmielinización.

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un uso de un agente de remielinación para la preparación de un medicamento en una cantidad para promover la remielinación de células nerviosas en un mamífero para el tratamiento de una enfermedad de desmielinación.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el mamífero es un humano.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el humano sufre de una condición que desmielina las células, y en donde dicha condición es esclerosis múltiple, un desorden metabólico congénito, una neuropatía con mielinación anormal, desmielinación inducida por droga, desmielinación inducida por radiación, una condición de desmielinación hereditaria, una condición de desmielinación inducida por prión, desmielinación inducida por encefalitis, o daño de la médula espinal.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el humano sufre de esclerosis múltiple.

5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el agente es un anticuerpo o un fragmento activo inmunológicamente de éste.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un fragmento activo inmunológicamente de un anticuerpo monoclonal.
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humano, un anticuerpo hecho por ingeniería genética, o un anticuerpo biespecífico.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el anticuerpo quimérico es humanizado o primatizado.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el anticuerpo o un fragmento activo inmunológicamente de éste se une a integrina alfa-4 beta-1.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado o un fragmento activo inmunológicamente de éste.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el anticuerpo humanizado es natalizumab o un fragmento activo inmunológicamente de éste.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el natalizumab se administra intravenosamente o subcutáneamente.
13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-11, en donde el fragmento activo inmunológicamente del anticuerpo es Fab, scFv, o F(ab')₂.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el medicamento se administra crónicamente al mamífero en necesidad de éste.
15. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el natalizumab se administra intravenosamente a un mamífero, y en donde los resultados de administración en un nivel de sangre efectivo de natalizumab en dicho mamífero es de al menos cerca de 1 ng/mL.
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el nivel de sangre efectivo de natalizumab es de cerca de 1 ng/mL.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de remielinación se administra crónicamente.
18. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la administración crónica del agente de remielinación es semanal o mensualmente durante un periodo de al menos un año.
19. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde un agente anti-inflamatorio es co-administrado con el agente de remielinación al mamífero.
20. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el agente anti-inflamatorio es hormona adrenocorticotrópica, un corticoesteroide, un interferón, un acetato glatiramero, o una droga anti-inflamatoria no esteroidal.
21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el interferón es interferón beta-1b o interferón beta-1a.
22. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el corticoesteroide es prednisona, metilprednisolona, cortisol dexametasona, cortisona, fludrocortisona,

prednisolona, 6a-metilprednisona, triamcinolona, o betametasona.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el corticoesteroide es prednisona.
24. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la droga anti-inflamatoria no esteroideal es aspirina, un salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio colina, salsalato, diflunisal, sulfasalazina, olsalazina, un derivado de para-aminofenol, un indol, un ácido acético indeno, un ácido acético heteroarilo, un ácido antranílico, un ácido enólico, una alcanona, un furano diaril sustituido, un pirazol diaril sustituido, un ácido acético indol, o una sulfonanilida.
25. Una terapia de combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de remielinación, que evita la desmielinación y promueve la remielinación cuando se administra a un sujeto en necesidad de éste, y un agente anti-inflamatorio.
26. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el sujeto en necesidad de remielinación sufre de esclerosis múltiple, un desorden metabólico congénito, una neuropatía con

mielinación anormal, desmielinación inducida por droga, desmielinación inducida por radiación, una condición de desmielinación hereditaria, una condición de desmielinación inducida por prión, desmielinación inducida por encefalitis, o un daño de la médula espinal.

27. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el agente de remielinación es un anticuerpo o un fragmento activo inmunológicamente de éste, en donde dicho anticuerpo se une a un VLA-4.
28. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el agente es un anticuerpo que se une a integrina alfa-4 beta-1.
29. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el agente de remielinación es un anticuerpo o un fragmento activo inmunológicamente de éste que se une a VLA-4 y en donde dicho agente de remielinación se administra crónicamente a un paciente en necesidad de éste.
30. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la terapia de combinación comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de

un segundo agente de remielinación, que evita la desmielinación y promueve la remielinación cuando se administra a un sujeto en necesidad de éste, y en donde el segundo agente de remielinación es un anticuerpo monoclonal o un fragmento activo inmunológicamente de un anticuerpo monoclonal.

31. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
32. La terapia de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 o 31, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humano, un anticuerpo hecho por ingeniería genética, o un anticuerpo biespecífico.
33. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el anticuerpo quimérico es humanizado o primatizado.
34. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el anticuerpo humanizado es natalizumab o un fragmento activo inmunológicamente de éste.

35. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el primer agente de remielinación es un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, II, IIA, o IIB.
36. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el segundo agente de remielinación es un compuesto de la fórmula IB, IC, o IIB.
37. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el primer agente de remielinación es éster de isopropil N[N-(3-piridinosulfonil)-L-3,3-dimetil-4-tiaprolil]-O-[1-metilpiperazin-4-ilcarbonil]-L-tirosina.
38. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el agente anti-inflamatorio es la hormona adrenocorticotrópica, un corticoesteroide, un interferón, acetato glatiramero, o una droga anti-inflamatoria no esteroideal.
39. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el interferón es interferón beta-1b o interferón beta-1a.

40. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el corticoesteroide es prednisona, metilprednisolona, cortisol dexametasona, cortisona, fludrocortisona, prednisolona, 6^a-metilprednisolona, triamcinolona, o betametasona.
41. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la droga anti-inflamatoria no esteroideal es aspirina, un salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio colina, salsalato, diflunisal, sulfasalazina, olsalazina, un derivado de para-aminofenol, un indol, un ácido acético indeno, un ácido acético heteroarilo, un ácido antranílico, un ácido enólico, una alcanona, una furanona diaril sustituida, un pirazol diaril sustituido, un ácido acético indol, o una sulfonanilida.
42. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la droga anti-inflamatoria no esteroideal es aspirina, un salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio colina, salsalato, diflunisal, sulfasalazina, olsalazina, un derivado de para-aminofenol, un indol, un ácido acético indeno, un ácido acético heteroarilo, un ácido antranílico, un ácido enólico, una alcanona, una furano diaril sustituida, un pirazol diaril

1191
170

sustituido, un ácido acético indol, o una sulfonanilida.

43. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el agente de remielinación está en una forma para administración intravenosa o subcutánea.
44. La terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el agente de remielinación se administra semanalmente o mensualmente durante un periodo de al menos un año al paciente en necesidad de éste.
45. Un uso de un agente de remielinación en una cantidad suficiente para inhibir la infiltración de linfocitos de células inmunes en el cordón espinal para promover la remielinación de células nerviosas en el cordón espinal y por lo tanto tratar la parálisis en dicho sujeto en necesidad de éste para la preparación de un medicamento para reducir la parálisis en dicho sujeto.
46. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el sujeto con parálisis sufre de esclerosis múltiple, un desorden metabólico congénito, una neuropatía con mielinación

anormal, desmielinación inducida por droga, desmielinación inducida por radiación, una condición de desmielinación hereditaria, una condición de desmielinación inducida por prión, desmielinación inducida por encefalitis, o daño en el cordón espinal.

47. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 45 o 46, en donde el sujeto es un humano.
48. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 45 además comprende co-administrar un inmunosupresor.
49. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el agente de remielinación es un anticuerpo anti-VLA-4.
50. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el anticuerpo anti-VLA-4 se une a la integrina alfa-4 beta-1.
51. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el anticuerpo anti-VLA-4 es un anticuerpo monoclonal.

1193 1131

52. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 51, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humano, anticuerpo hecho por ingeniería genética, o un anticuerpo biespecífico.
53. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 52, en donde el anticuerpo quimérico es humanizado o primatizado.
54. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 53, en donde el anticuerpo humanizado es natalizumab.
55. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el agente de remielinación se administra crónicamente al sujeto en necesidad de éste.
56. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 55, en donde la administración crónica de la remielinación ocurre semanalmente o mensualmente durante al menos 12 meses.
57. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el inmunosupresor es

1194

1194

hormona adrenocorticotrópica, un corticoesteroide, o un inteferon.

58. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 57, en donde el interferón es interferón beta-1b o interferón beta-1a.
59. El uso de un agente de remielinación de acuerdo con la reivindicación 57, en donde el corticoesteroide es prednisona, metilpredisolona, cortisol dexametasona, cortisona, fludrocortisona, prednisolona, 6a-metilprednisolona, triamcinolona, o betametasona.

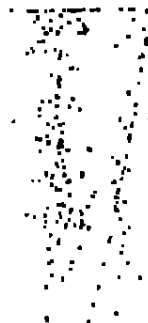
REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DE!
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION /	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:



1134
1196

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRÍGUEZ D'ALEMAN DILIA MARÍA

53

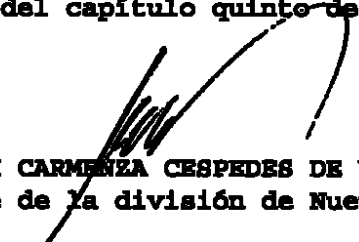
REFERENCIA	Radicación No.	5 84319
	Solicitud internacional	US2004/002039
	Fecha inicio fase nacional	24/08/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9482

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19.4 OCT. 2005
adpal

1135
1197

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05084319 00000002 Folios: 2
Fecha (ADM): 2005-12-13 17:05:43
Trámite : 011 PCT-PATENT 376 FASE NNCI 467 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SEÑORES
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA
EXPEDIENTE No. 05084319
Fecha solicitud: Agosto 24, 2005
TITULO: Y TRATAMIENTO PARA LAS ENFERMEDADES
DESMIELINIZANTES Y PARALISIS MEDIANTE LA APLICACIÓN
DE AGENTES REMIELINIZANTES

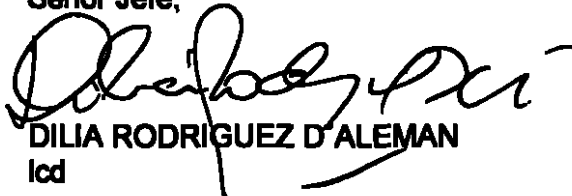
ASUNTO: SOLICITUD DE PRORROGA DEL TERMINO LEGAL

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante en el expediente de la referencia, atentamente solicito a Usted se me conceda una prórroga del término fijado mediante auto notificado el 14 de Octubre de 2005, que vence DICIEMBRE 14, 2005, para dar respuesta a la acción oficial de examen de fondo, requerida por el examinador.

Fundamento mi solicitud en el artículo 39 de la Decisión 486 de 2.000 del Acuerdo de Cartagena.

Anexo, el recibo de pago respectivo para efectos de lo anterior, y agradezco su atención.

Señor Jefe,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
lcd

P- 658

2700
2658
1198

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05044319 00000002
Fecha (MMDD): 2005-12-13 17:05:43
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 467 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 92,689
FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42212698	05/12/2005	15,194,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	66,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	66,000.00
		TOTAL :	\$ 66,000.00

SON: SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1137
1199

Clarke, Modet & C^o

COI OMBIA

SEÑORES
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E S D

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05084319 00000003

Folios: 78

Fecha (HH) 2006-02-14 17:18:03

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE INCI 444 RESPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA
EXPEDIENTE No 05084319
Fecha solicitud Agosto 24 2005
TITULO Y TRATAMIENTO PARA LAS ENFERMEDADES
DESMIELINIZANTES Y PARALISIS MEDIANTE LA APLICACIÓN
DE AGENTES REMIELINIZANTES

ASUNTO CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO OFICIAL

DILIA RODRIGUEZ D ALEMAN en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de Octubre 14 de 2005 que vence Diciembre 14 de 2005 y del solicité una prórroga y me permito presentar los siguientes documentos y aclaraciones

- El documento de PODER otorgado a mi favor junto con la prueba de existencia y representación legal del solicitante debidamente legalizados
- Su traducción oficial al Español debidamente avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- El documento en el que consta la CESIÓN del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante debidamente legalizado
- Su traducción oficial al Español debidamente avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- Declaración juramentada de la cedente Francine Farouz en la cual consta su cambio de nombre acompañada de la respectiva certificación notarial y solicitud de divorcio que lo motivó

Ruego a usted continuar con el presente tramite

Señor Jefe


DILIA RODRIGUEZ D ALEMAN
TLR/srr
P 658 

1138
7/1
1200

TRADUCCIÓN OFICIAL No 04/557 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se
a con el sello del traductor al tiempo con la presente Esta traducción ha sido preparada por Juan
Pablo Piedrahíta Aguilera Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido de conformidad con el
Certificado de Idoneidad Profesional No 0045 expedido por la Universidad Nacional de Colombia por el
Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizado por el Ministerio del Interior y de Justicia por resolución
número 718 de 2003

(Se traduce un Poder otorgado por la compañía ELAN PHARMACEUTICALS INC con fecha Octubre
21 2004 Reconocimiento Notarial y Apostilla No 215850 escritos en inglés)

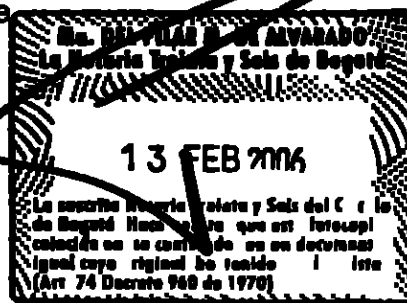
Clarke Modet & Co

COLOMBIA

(Dirección en español)

PODER

El suscrito Carl Battle representante legal de ELAN PHARMACEUTICALS
INC sociedad constituida y existente bajo las leyes de DELAWARE Estados
Unidos de América y en desempeño en la actualidad de su actividad comercial
con domicilio en 800 Gateway Boulevard South San Francisco California
94080 Estados Unidos de América por el presente otorgamos Poder a DILIA
MARÍA RODRÍGUEZ DALEMÁN identificada con cédula de ciudadanía No
41 654 882 de Bogotá y Tarjeta Profesional 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ identificada con Tarjeta Profesional 36448 y cédula de ciudadanía
No 40 017 374 de Tunja con domicilio en Bogotá Colombia para que
actuando en su orden en nombre de la otorgante la representen ante cualquier
entidad autoridad y/o persona especialmente ante las del orden
Administrativo Contencioso Administrativo Judicial Tribunales de
Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a la siguiente



1124
19

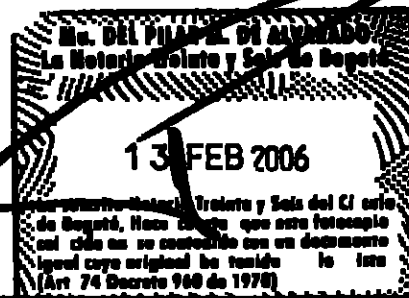
1201

1) Solicitar tramitar obtener y/o registrar cualesquiera de las modalidades de Propiedad Industrial tales como Patentes de Invención Modelos de Utilidad Diseños Industriales variedades vegetales Marcas Letras Nombres y Enseñas Comerciales y Denominaciones de Origen así como sus renovaciones prorrogas traspasos cambios de nombre y/o domicilio contratos y licencias

2) Solicitar tramitar obtener y/o registrar derechos de autor en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know how

3) Solicitar tramitar obtener y/o registrar registros sanitarios permisos y/o licencias de funcionamiento así como sus renovaciones o prórrogas cesiones traspasos cambios de nombre y/o domicilio contratos y licencias

4) Ejercer acciones de oposición observación reclamos reivindicaciones reconsideración reposición apelación cancelación administrativa o judicial nulidad protección al consumidor concesión de licencias protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias acciones de indemnización de perjuicios También podrán intervenir en juicios civiles comerciales penales contencioso-administrativos tutelas y de policía acciones o juicios promovidos por el mandante o contra él



04-7-557
ANITA AGUIRRE
OFICIAL
TENDUJA
P. 713 L. 1
JUSTICIA

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente

6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para conciliar cancelar transigir aceptar cláusulas compromisorias desistir recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir derechos concedidos o en curso de concesión admitir los hechos del proceso

7) Ratificar o no la agencia oficiosa

8) Así mismo facultamos a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron

Dado y firmado en So San Francisco CA 94080 Estados Unidos de América

hoy dia 21 de Octubre 2004

Por (Firmado) Carl Battle Vicepresidente Principal

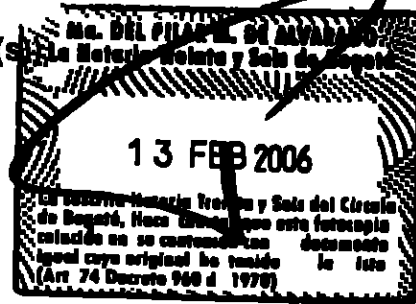
Jefe Asesor Legal de Propiedad Intelectual

EL FORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES

ESTADO DE CALIFORNIA

CONDADO DE SAN MATEO } S S

En Octubre 21 2004 ante mi Beverly A Dynes Notario Publico (Nombre y Cargo del Funcionario (p ej Jane Doe Notario Publico) comparecio personalmente Carl W Battle (Nombre(s) de el (los) firmante(s)



1203

157791

☒ X

a quien(es) conozco personalmente o

☐ (en blanco)

quien presentó pruebas basadas en evidencia suficiente quien es (son) la(s) persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) suscrito(s) en el instrumento adjunto y reconoció (eron) ante mí que él(ellos) suscribió(eron) el mismo en su(s) calidad(es) de autorizado(s) y que por su(s) firma(s) sobre el instrumento la(s) persona(s) o la entidad a nombre de quien la(s) persona(s) actúa(n) suscribió(eron) el instrumento

DA FE mi firma y sello oficial

Firma (Firmado) Beverly A Dynes Firma del Notario Publico

(Sello a Tinta Beverly A Dynes Comisión # 1312896 NOTARIO PUBLICO

CALIFORNIA CONDADO DE SAN FRANCISCO mi comisión expira Julio 12 2005)

Estampe el Sello Oficial Arriba

_____ OPCIONAL

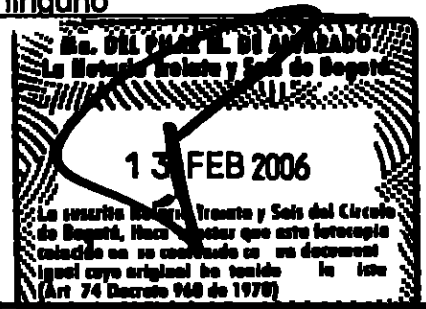
Aunque la información a continuación no se requiere por ley puede ser valiosa para quienes se basen en el documento y podrían evitar que fraudulentamente se desprendan y se vuelvan a adjuntar otros documentos a este formulario

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento _____ Poder _____

Fecha del Documento _____ (en blanco) _____ Numero de Páginas _____ una _____

Firmante(s) distintos a los arriba mencionados _____ ninguno _____



04 / 2 /
RADUCCION OFICIAL No
JULIO 12 2005
ACQUIERA
RADUCCION OFICIAL No

1204
ATTN
12

Facultad(es) Reivindicadas por el Firmante

Nombre del Firmante Carl W. Battle.

☐ en blanco	INDIVIDUO
☒ X	FUNCIONARIO CORPORATIVO-CARGO(S) <u>Vicepresidente</u>
<u>Principal, Jefe Asesor Legal de Propiedad Intelectual</u>	
☐ en blanco	SOCIO- ☐ en blanco LIMITADO ☐ en blanco GENERAL
☐ en blanco	APODERADO
☐ en blanco	SÍNDICO
☐ en blanco	CUSTODIO
☐ en blanco	OTRO _____

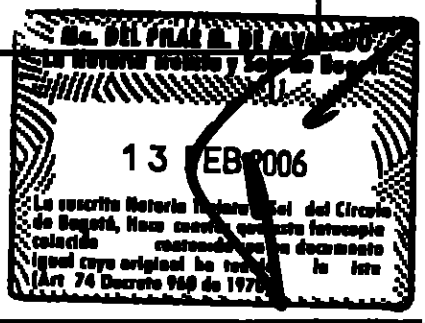
EL FIRMANTE REPRESENTA
Elan Pharmaceuticals, Inc.

HUELLA	DACTILAR	DEL
PULGAR	DERECHO	DEL
FIRMANTE		
Parte Superior del Pulgar Aquí		
(en blanco)		

1999 Asociación Nacional de Notarios 9350 De Soto Ave P O Box 2402
Chatsworth CA 91313 2402 www.nationalnotary.org Prod No 5907 Pedido
Llamar a Linea Gratuita 1-800-876-6827

OFICIAL No 4757
ABLA PIEDRA AULA

Estado de California
(Sello Pre Impreso)
SECRETARIO DE ESTADO
APOSTILLA



2243

- CERTIFICADA**

- tan de Estado

(Sello Redondo a Tinta del Secretario de Estado)

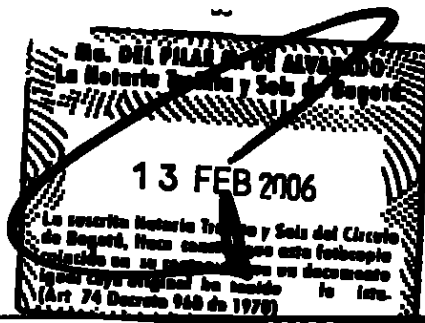
- 10 *Firma (Firmado)*
 Kevin Shelley
 Secretano de Estado
 Por (Firmado) Ilegible
 NP 24 A (Rev 1-03)osp 03 74700

Bogotá Diciembre 5 2004

[Signature]

1401010N OFICIAL No. _____
 2401010N O PIEDRAHITA A
 TRANSITORIO E INTERPRETE C
 1401010N

6



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

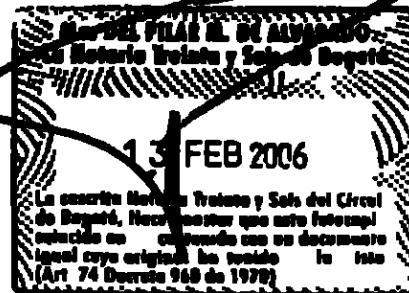
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DEC -7 A 11 20

Los

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Pablo Piedrahita
06865b
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



P 578

126

~~7144~~
~~79~~

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

Current 11 n° 9)-43 Of 404 Bogotá Colombia Tel (57 1) 6330813 Fax. (57 1) 6330824 Email:clarkeminder@clarkeminder.com.co

TRANSLATION OF CIAA 44-1557

ANTA AGUILERA

TRANSDUCTOR I INTERPRETE OFICIAL

ÉCS 712 DE MAIO 2003

U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE

PODER

Y (nosotros), abajo firmante(s)

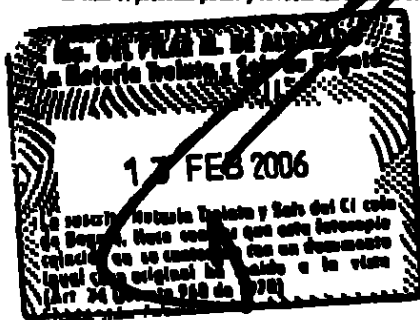
en mi (nuestro) carácter de representantes) legalen de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferirnos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.282 de Bogotá y tp. 20234 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 30448, un domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona especialmente ante las del orden Administrativo y/o cualquier otra en la referente a los sucesivos asuntos.

- 1) Solicitar tramitar obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y cuasos comerciales y denominaciones de origen así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias cambios de nombre y/o domicilios, contratos y licencias.
- 2) Solicitar tramitar obtener y/o registrar derechos de autor en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de derechos industriales y know-how
- 3) Solicitar tramitar obtener y/o registrar registros sanitarios, patentes y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias
- 4) Ejercer acciones de oposición intervención, reclamación, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa judicial, nulidad, protección 1) conararar cancelación de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en común de la competencia devolva acciones derivadas de la obtención explotación de licencias, acciones de nulidad rescisión de patentes También podrá(n) intervenir en acciones de marca, comerciales, penales, contencioso-administrativas, tutelias y de policía, en acciones judiciales prorrogadas por 1 (la) mediante en contra el (ella)
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de esta función los mandatos arriba mencionados quedan facultados para consultar cancelar tramitar comprender en su rol, derivar recibir y tomar posesión de la cosa objeto de 1 y/o rescindir derivar derechos concedidos en curso de concedida ante los hechos del proceso.
- 7) Que tiene no 1 agencia efectiva.
- 8) Ad mismo tiempo (facultades) las mencionadas apoderadas para recibir las licencias y designar apoderados judiciales triangulares, sustituir el presente poder y revocar las anteriores que hubieren.



POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Carl Battle

legal representative() ()

ELAN PHARMACEUTICALS INC

an organization using under the laws of

DELAWARE USA

and I present execution of his business activity domiciled at
800 Gateway Boulevard

South San Francisco California 94080 USA
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALFMAN, Identification card No. 41,634 M2 of Ragsdale and sp 20R24 and
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, p. 3644H, Identification card No.
46017 374 of Tuma, residing Ragsdale, Columbia to act and if he
appear in on behalf of grantor before any notary authority and/or notarial or
juridical person especially before those Administrative Administrative
Consentaneous, Judicial, arbitration courts, and/or any other matters
concerning the following.

- 3) To apply process, obtain and/or register any of the model sets of Industrial Property such as Patents of Invention Utility Models, Designs, plant varieties Marks, Slogans Trade Names and emblems and appellations of Origin, as well as their renewal renewals assignments, changes of name and/or domicile agreements and licenses.
- 2) To apply process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how
- 3) To apply process, obtain and/or register sanitary regulatory, operating authorizations and/or licenses, as well as the renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile agreements and licenses
- 4) To bring actions of opposition observations claims reclamation, physical or legal remedies cancellations, nullity protection to the consumer grant of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovery of damages actions. They can also intervene or participate in Civil Commercial Criminal or Contentious-Administrative Trials, the actions for writs mandamus, police actions actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him
- 5) To register domain names before the competent entity
- 6) To the effect of the mandate the above-named proxy are empowered to conclude cancel settle submit to arbitration withdraw and receive and take possession of the litigation related object and win or announce the grant or refusal of process of granting, admit the facts of the case
- 7) To actify or not the officious agency
- 8) I (we) hereby appoint the aforementioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extra-judicial attorneys, substitute the Power of Attorney and to evict such substitutions

Chowell and Juncal at So San Francisco CA 94080 USA

on this 21 day of October, 2024

Firma / signature

Carl Battle

Senior Vice President

Chief Intellectual Property Counsel

1267 ~~1115~~ ~~RE~~

State of California

SECRETARY OF STATE

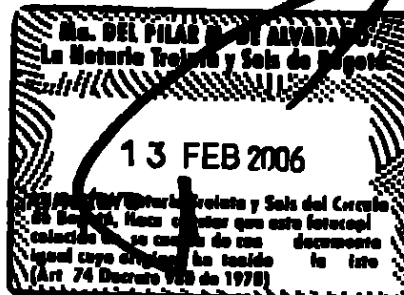
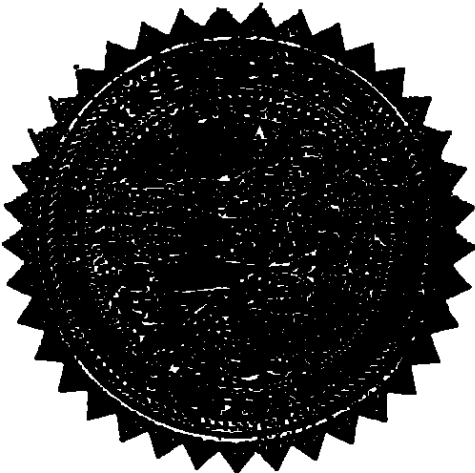
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country United States of America
This public document
- 2 has been signed by Beverly A Dynes
- 3 acting in the capacity of Notary Public State of California
- 4 bears the seal/stamp of Beverly A Dynes Notary Public
State of California

CERTIFIED

- 5 At Sacramento California
- 6 the 10th day of November 2004
- 7 by Deputy Secretary of State State of California
- 8 No 215850
- 9 Seal/Stamp



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY _____

1208

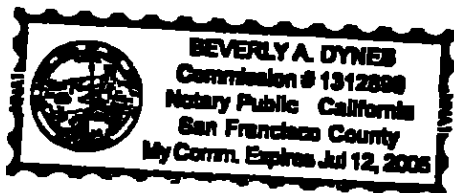
CALIF RNIA ALL-PURPOSE ACKN WLEDGMENT

State of California }
County of San Mateo } ss.

On October 21, 2004 before me Beverly A Dynes Notary Public
personally appeared Carl W Battle

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies) and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s) or the entity upon behalf of which the person(s) acted executed the instrument



WITNESS my hand and official seal
Beverly A. Dynes
Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document Power of Attorney

Document Date - Number of Pages one

Signer(s) Other Than Named Above None

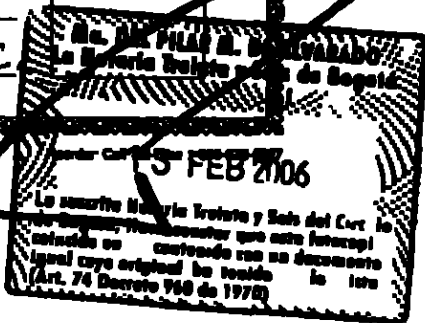
Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name Carl W Battle
Senior Vice President, Chief
Intellectual Property Counsel

- ☐ Individual
☒ Corporate Officer — Title(s) Intellectual Property Counsel
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other

Signer Is Representing Elan Pharmaceuticals, Inc

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here



Estado de Delaware

Oficina del Secretario de Estado

PAG 1

YO HARRIET SMITH WINDSOR SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ELAN PHARMACEUTICALS INC ES UNA COMPAÑIA DEBIDAMENTE CONSTITUIDA BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE SE ENCUENTRA A PAZ Y SALVO CUMPLE CON SU OBJETO SOCIAL Y TIENE EXISTENCIA SOCIAL LEGAL SEGUN LO EVIDENCIAN LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA, HOY DÍA OCHO DE NOVIEMBRE 2004 A.D

(Gran Sello de la Secretaría de Estado del Estado de Delaware)

(Sello Pre-impreso de la Secretaría de Estado de Delaware)

(FIRMADO) Harriet Smith Windsor
Secretario de Estado

21045597 8

AUTENTICACIÓN 3462596

040742846

FECHA

11-08-04

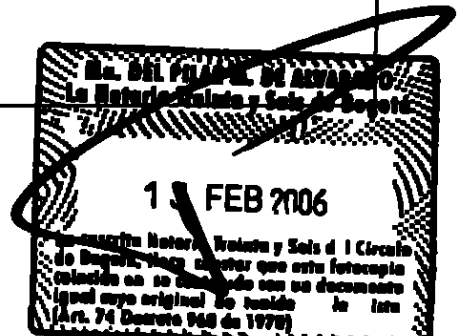
04/559
DIRECCION OFICIAL
BLO PIEDRAHITA AGUILERA
T UCTOR F INTERPRETE OFICIAL AL
MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA
S. 718 DE MAYO 2003

Apostilla

(Convencion de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1 País Estados Unidos de América

Este documento publico



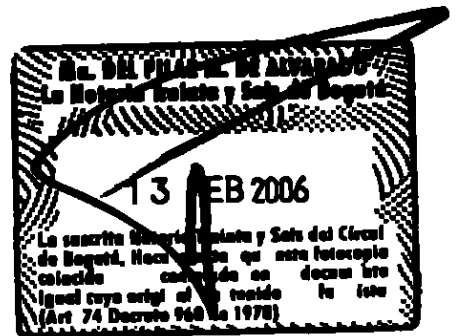
2	Ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3	Obrando en calidad de Secretario de Estado del Estado de Delaware
4	Lleva el sello/estampilla Oficial de la Secretaria de Estado
Certificado	
5	En Dover Delaware
6	Hoy día 8 de Noviembre 2004 A.D
7	Por El Secretario de Estado Departamento de Estado de Delaware
8	Numero 0239337
9	Sello (Sello Redondo de Oblea de la a Secretana de Estado Estado de Delaware)
10	Firma (Firmado) Harriet Smith Windsor Secretario de Estado

1 TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual
1 a remito
1 gotá Diciembre 5 2004

NOTA DE ASISTENTE
RECEIVED
2004 DEC -7 A H 19
LOS
OFICE DE LEGALIZACIONES
SANTIAPE DE BOGOTA D.C.

Juan Pablo Ahita Aguilera
TRADUCCION OFICIAL No 04155-9
JUAN PABLO AHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Pablo Piedrahita
038656
ESTA FOLIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUENTES INDICADAS



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 Country United States of America

This public document
2 has been signed by Harriet Smith Windsor

3 acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4 bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5 at Dover Delaware

6 the eighth day of November A D 2004

7 by Secretary of State Delaware Department of State

8 No 0239337

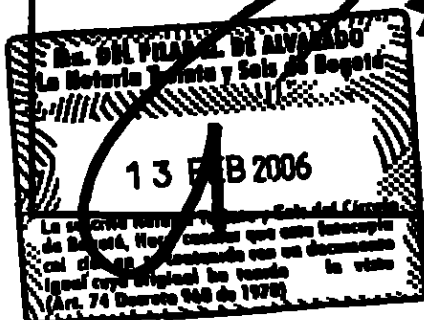
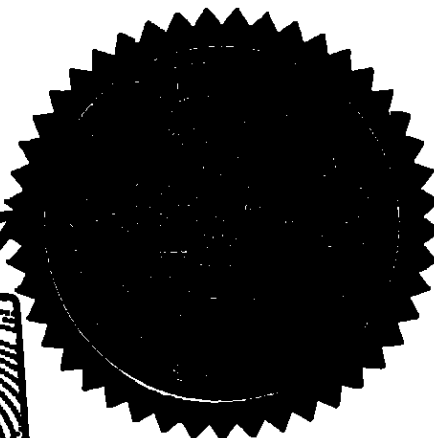
9 Seal/Stamp

10 Signature

047559

IRADUCCION OFICIAL No
JUL-11 A AUG-11

SECRETARIA DE INTERIOR Y DE JUSTICIA

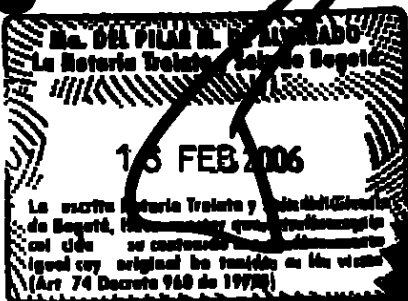


Harriet Smith Windsor
Secretary of State

1212

I, HARRIET SMITH WINDSOR SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE DO HEREBY CERTIFY "ELAN PHARMACEUTICALS INC IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW AS OF THE EIGHTH DAY OF NOVEMBER A D 2004

TRADUCIDO POR / 559
JUAN AGUILERA
TRADUCIDO POR OFICIAL
DEL MIN. DE JUSTICIA



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor Secretary of State

2104559 83

AUTHENTICATION 3462596

040742846

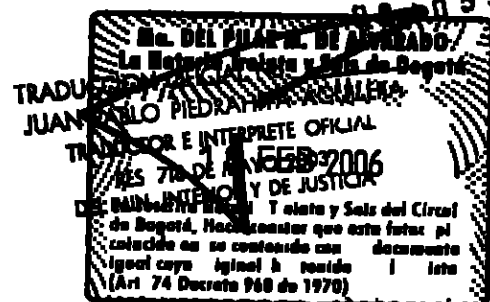
DATE 11-08-04

(Se traduce un documento de casón a favor de la compañía la Elan Pharmaceuticals, Inc. certificado notarial y Apostilla No 288134, escritos en inglés.)

PCT/US2004/002039

CESIÓN

inventores/diseñadores de PREPARACIÓN Y TRATAMIENTO PARA LAS ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES Y PARÁLISIS MRDIANTE LA APLICACIÓN DE AGENTES REMIELINIZANTES con domicilio en



- 124
- 1) 55 St John Street South St Mary's Ontario 1A3 Canadá
 - 2) 848 Stella Court Sunnyvale California 94087 1 EE UU
 - 3) 30 Victoria Road Burlingame California 94010
 - 4) 3860 80th Avenue Mercer Island Eashington 98(illegible) EE UU
 - 5) 4993 Norms Road Fremont California 94536 EE UU
 - 6) 3110 Casa De Campo #2 San Mateo California 94403 EE UU
 - 7) 950 Sea View Drive El Cerrito California 94530 EE UU
 - 8) 2189 Ridgepoint Court Walnut Creek California 94596
 - 9) 184 Arroyo Road Forest Knolls California 94933 EE UU

por el presente declaran que ceden todos y cada uno de los derechos y privilegios que le correspondan o que le puedan corresponder sobre la siguiente invención diseño industrial modelo de utilidad a **ELAN PHARMACEUTICALS INC** con domicilio en 800 Gateway Boulevard South San Francisco California 94080 Estados Unidos de América

Los Cedentes y el Cesionario firman este documento como prueba de aceptación de la cesión

Dada y firmada en

(en blanco)
El Cedente

(en blanco)

(en blanco)
Steve J KARLIK

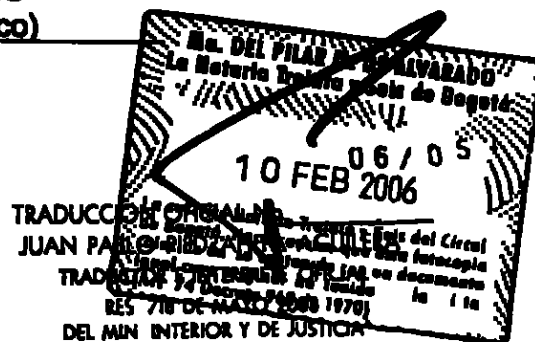
(en blanco)
Fecha

(en blanco)
El Cedente

(en blanco)

(en blanco)
Michael A PLEISS

(en blanco)
Fecha



1215

17153

(en blanco)
El Cedente

(en blanco)

(en blanco)
Andrei W KONRADI

(en blanco)
Fecha

(en blanco)
El Cedente

(en blanco)

(en blanco)
Francine S GRANT

(en blanco)
Fecha

(en blanco)
El Cedente

(en blanco)

(en blanco)
Christopher M SEMKO

(en blanco)
Fecha

(en blanco)
El Cedente

(en blanco)

(en blanco)
Daren DRESSEN

(en blanco)
Fecha

(en blanco)
El Cedente

(en blanco)

(en blanco)
Elizabeth MESSERSMITH

(en blanco)
Fecha

(en blanco)
El Cedente

(en blanco)

(Firmado)
Stephen FREEDMAN

4 de Noviembre, 2005
Fecha

(en blanco)
El Cedente

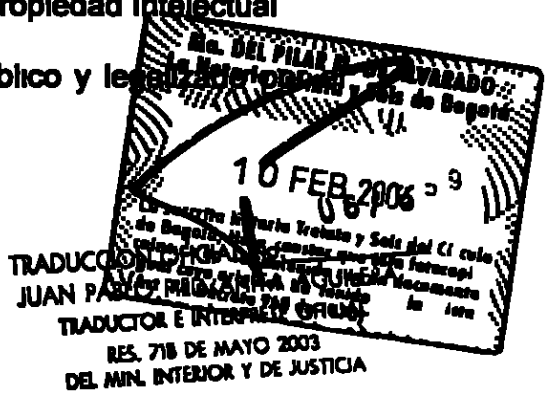
(en blanco)

(en blanco)
Ted YEDNOCK

(en blanco)
Fecha

(Firmado) Nov 4 2005 El Cesionario Eian Pharmaceuticals Inc por Carl W
Battle Vicepresidente Pncipal Jefe asesor Legal de Propiedad Intelectual

(Este documento debe ser otorgado ante Notano Público y legalizado (por el
Cónsul Colombia) o mediante Apostilla)



1216 100 2234

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES
ESTADO DE CALIFORNIA
CONDADO DE SAN MATEO } S S

En Noviembre 4 2005 ante mí Beverly A Dynes Notano Público (Nombre y cargo del funcionario p ej Jane Doe Notano Público) compareció personalmente Stephen Freedman (nombre del firmante) ☒ a quien conozco personalmente o ☐ (en blanco) quien presentó pruebas basadas en evidencia suficiente de ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él/ella suscribió el mismo en su calidad de autorizado y que por su firma sobre el instrumento la persona o la entidad a nombre de quien la persona obra suscribió el instrumento

DA FE mi firma y sello

(Firmado) Beverly A Dynes

Firma del Notano Público

Estampe el Sello Notanal

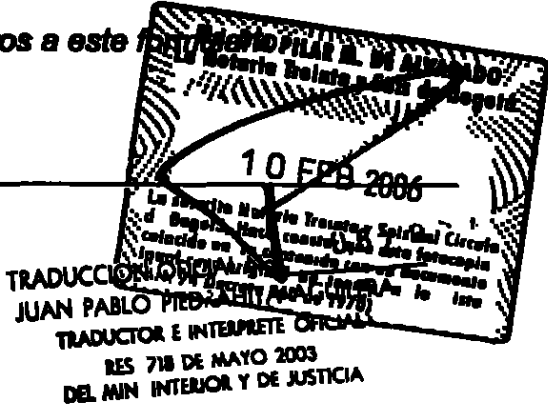
(Sello a Tinta Beverly A Dynes Comisión # 1598033 Notano Público California Condado de San Mateo Mi comisión vence Julio 29 2009)

_____OPCIONAL

Aunque la información a continuación no se requiere por ley puede ser valiosa para quienes se basen en el documento y podrían evitar que fraudulentamente se desprendan y se vuelvan a adjuntar otros documentos a este instrumento

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento _____ Cesión



Fecha del Documento — **Numero de Páginas** Tres (3)

Firmante(s) distintos a los arriba mencionados (en blanco)

Facultad(es) Reivindicadas por el Firmante

Nombre del Firmante _____ **(en blanco)** _____

en blanco	INDIVIDUO
en blanco	FUNCIONARIO EMPRESARIAL CARGO(S) <u>(en blanco)</u>
en blanco	SOCIO-- <u>en blanco</u> LIMITADO <u>en blanco</u> GENERAL
en blanco	REPRESENTANTE LEGAL
en blanco	SÍNDICO
en blanco	CUSTODIO
en blanco	OTRO <u>(en blanco)</u>

EL FIRMANTE REPRESENTA

(en blanco)

HUELLA	DACTILAR	DEL
PULGAR	DERECHO	DEL
FIRMANTE		

Parte Superior del Pulgar Aquí

**2004 Asociación Nacional de Notarios 9350 De Soto Ave P O Box 2402
Chatsworth CA 91313 2402 www.nationalnotary.org Prod No 5907 Pedido
Llamar a Línea Gratuita 1 800-876-6827**

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES

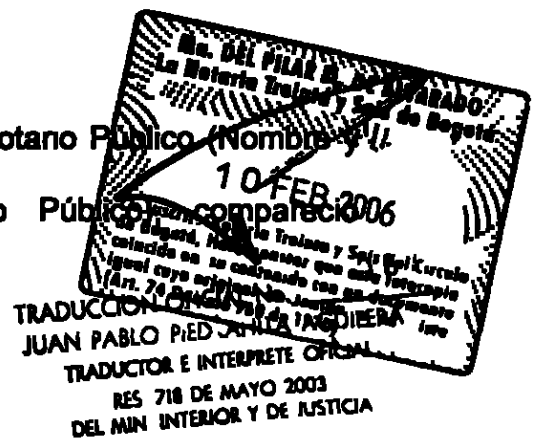
ESTADO DE CALIFORNIA

CONDADO DE SAN MATEO } S S

En Noviembre 4 2005 ante mí Beverly A Dynes Notario Público (Nombre y

cargo del funcionario p.ej. Jane Doe Notario Público, comparecido

5



1218 2256

personalmente Carl W Battle (nombre del firmante) ☒ a quien
conozco personalmente o ☐ (en blanco) quien presentó pruebas
basadas en evidencia suficiente quien es la persona cuyo nombre está suscrito
en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él/ella suscribió el mismo en
su calidad de autonzado y que por su firma sobre el instrumento la persona o la
entidad a nombre de quien la persona obra suscribió el instrumento

DA FE mi firma y sello

(Firmado) Beverly A Dynes

Firma del Notario Público

Estampe el Sello Notarial

(Sello a Tinta Beverly A Dynes Comisión # 1598033 Notario Público
California Condado de San Mateo Mi comisión vence Julio 29 2009)

_____OPCIONAL

*Aunque la información a continuación no se requiere por ley puede ser valiosa
para quienes se basen en el documento y podrían evitar que fraudulentamente
se desprendan y se vuelvan a adjuntar otros documentos a este formulario*

Descripción del Documento Adjunto

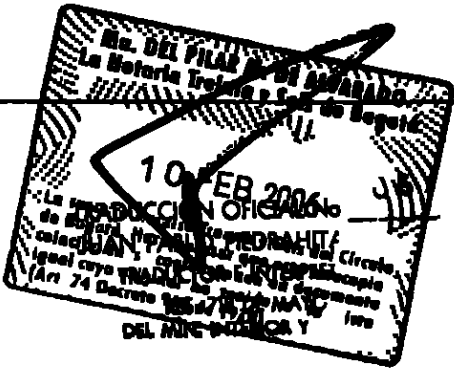
Título o Tipo de Documento _____ Cesión _____

Fecha del Documento _____ (en blanco) Número de Páginas _____ (en blanco)

Firmante(s) distintos a los amba mencionados _____ (en blanco)

Facultad(es) Relvindicadas por el Firmante

Nombre del Firmante _____ (en blanco)



1219 1254

☐ en blanco INDIVIDUO
☒ FUNCIONARIO EMPRESARIAL-CARGO(S) Vicepresidente Principal

Jefe Asesor Legal de Propiedad Intelectual

☐ en blanco SOCIO- ☐ en blanco LIMITADO ☐ en blanco GENERAL

☐ en blanco REPRESENTANTE LEGAL

☐ en blanco SÍNDICO

☐ en blanco CUSTODIO

☐ en blanco OTRO _____ (en blanco)

EL FIRMANTE REPRESENTA

Elan Pharmaceuticals, Inc

HUELLA	DACTILAR	DEL
PULGAR	DERECHO	DEL
FIRMANTE		

(en blanco)
Parte Superior del Pulgar Aquí

1999 Asociación Nacional de Notarios 9350 De Soto Ave P O Box 2402
Chatsworth CA 91313-2402 www.nationalnotary.org Prod No 5907 Pedido
Llamar a Línea Gratuita 1-800-876-6827

Estado de California
(Sello Pre-Impreso)
SECRETARIO DE ESTADO
APOSTILLA
(Convención de La Haya de Octubre 5)

1 País *Estados Unidos de América*
Este documento público

2 *Ha sido firmado por Beverly A Dynes*

10 FEB 2006 06
JUAN PABLO...
RES 718 DE JUNIO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

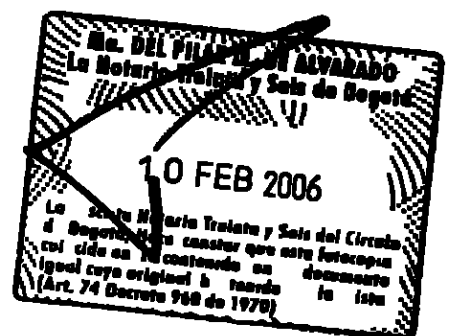
1270 1158 28

3	Actuando en calidad de Notario Público Estado de California
4	Lleva el sello/estampilla de Beverly A Dynes Notario Público Estado de California
CERTIFICADA	
5	En Sacramento California
6	El día 21 de Diciembre 2005
7	Por el Sub-Secretario de Estado Estado de California
8	No 268134
9	Sello/Estampilla
(Sello de Oblea del Estado de California Sello a tinta del Secretario de Estado)	
(Sello Redondo a Tinta del Secretario de Estado)	
10	Firma (Firmado) Bruce McPherson
	Secretario de Estado
	Por (Firmado) Ilegible
NP 24 A (Rev 4 05)	
OSP 05 90772	

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito
Bogotá Febrero 7 2006

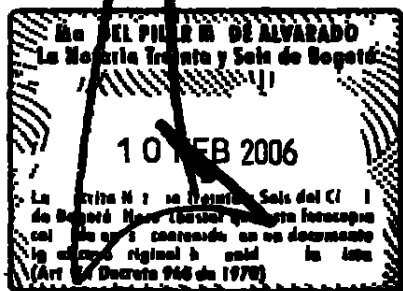
081

TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 718 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA



Juan Pedro hita
463340
COLUMBIA UNIVERSITY
1 SUCEDANES INDICADAS

2006 FEB 9 P 12 25
CUBO
LEF DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



P658

Elap Ref 00409-CO-NEW1
BI Ref 034008-133
Based on PCT Appln No
PCT/US2004/002039

1221

Clarke, Modet & Co Colombia

E-MAIL info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ A A 92397 COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

- 1) Steve J KARLIK
- 2) Michael A. PLEISS
- 3) Andrea W KONRADI
- 4) Francine S GRANT
- 5) Christopher M SEMKO
- 6) Daren DRESSEN
- 7) Elizabeth MESSERSMITH
- 8) Stephen FREEDMAN
- 9) Ted YEDNOCK

en su carácter de inventor /diseñador

Inventor(s) /designor(s) of

**COMPOSITION FOR AND TREATMENT
OF DEMYELINATING DISEASES AND
PARALYSIS BY ADMINISTRATION OF
REMYELINATING AGENTS**

con domicilio en

domiciled at

- 1) 55 St. John Street, South St. Mary's Ontario
1A3 Canada
- 2) 848 Stella Court, Sunnyvale California 94087 1
USA
- 3) 30 Victoria Road, Burlingame California 94010
- 4) 3860 80th Avenue Mercer Island Washington 981
USA
- 5) 4993 Norris Road Fremont, California 94536 U
- 6) 3110 Casa De Campo #2 San Mateo Califo
94403 USA
- 7) 950 Sea View Drive El Cerrito California 94530
- 8) 2189 Rudgepoint Court Walnut Creek Califo
94596 USA
- 9) 184 Arroyo Road Forest Knolls California 94933

por el presente documento declara que
cede todos y cada uno de los derechos que
le corresponden o puedan corresponderle
sobre la siguiente invención modelo de
utilidad diseño industrial

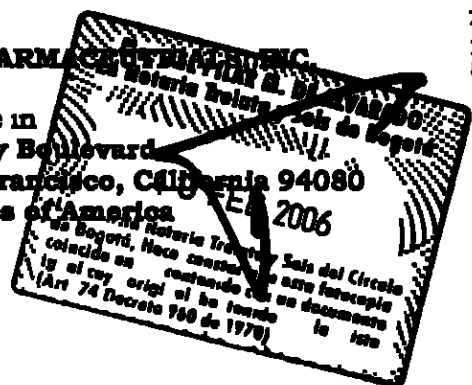
do hereby declares that it assigns all and
each of his rights and privileges on the
following invention industrial design
utility model

a

to ELAN PHARMACEUTICALS INC

con domicilio en

with domicile in
800 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
United States of America



06 / 0 5 8

TRADUCCION OFICIAL No.
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
R.S. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

1222

En prueba de la mutua aceptación de esta
cesión ambas partes CEDENTE y
CESIONARIO firman el presente
documento

As a proof of the mutual acceptance of this
assignment both parties ASSIGNOR and
ASSIGNEE sign the present document

Dado y firmado en
A los Días de De

El Cedente /The Assignor

Steve J KARLICK

Date

El Cedente /The Assignor

Michael A PLEISS

Date

El Cedente /The Assignor

Andrei W KONRADI

Date

El Cedente /The Assignor

Francine S GRANT

Date

El Cedente /The Assignor

Christopher M SEMKO

Date

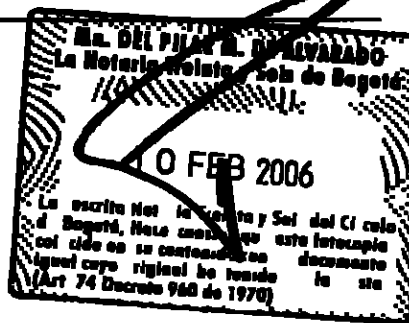
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 06 / 058

JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

RES. 718 DE MAYO 2003

DEL MIN. INTERIOR Y LEJOS ICA



1223

El Cedente /The Assignor Daren DRESSEN

Date

El Cedente /The Assignor Elizabeth MESSERSMITH

Date

El Cedente /The Assignor Stephen FREEDMAN

Stephen Freedman

4 November 2005

Date

El Cedente /The Assignor Ted YEDNOCK

Date

Carl W Battle

Nov 4, 2005

El Cesionario/The Assignee El Cesionario/Elan Pharmaceuticals Inc by Carl W Battle Senior Vice President Chief Intellectual Property Counsel

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia) o por Apostilla

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the Colombian Consul) or by Apostille

06/059
TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO VERGARA AGUILERA
TRADUCCION OFICIAL DEL ALCALDE
DE BOGOTÁ
10 FEB 2006
La escriba Notaria Tránsito y Sol del Circuito de Bogotá, tras revisar que esta fotocopia es una copia fiel del original ha otorgado la firma

CALIFORNIA ALL-PURPOSE A KN WLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

ss

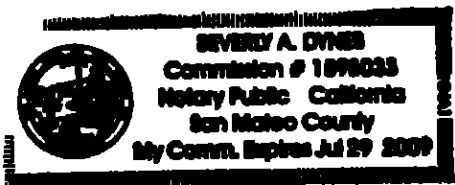
On November 4, 2005 before me Beverly A. Dynes, Notary Public

personally appeared

Stephen Freedman

personally known to me

proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies) and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s) or the entity upon behalf of which the person(s) acted executed the instrument



WITNESS my hand and official seal

Beverly A. Dynes

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document

Description of Attached Document

Title or Type of Document Assignment

Document Date Number of Pages three (3)

Signer(s) Other Than Named Above

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name

- Individual
- Corporate Officer — Title(s)
- Partner — Limited General
- Attorney in Fact
- Trustee
- Guardian or Conservator
- Other

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

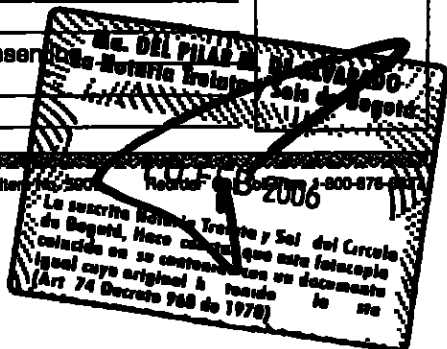
Signer Is Representing

Signer's Name

- Individual
- Corporate Officer — Title(s)
- Partner — Limited General
- Attorney in Fact
- Trustee
- Guardian or Conservator
- Other

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

Signer Is Representing



TRADUCCION OFICIAL No. 0610337
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

1225

11/1/05

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

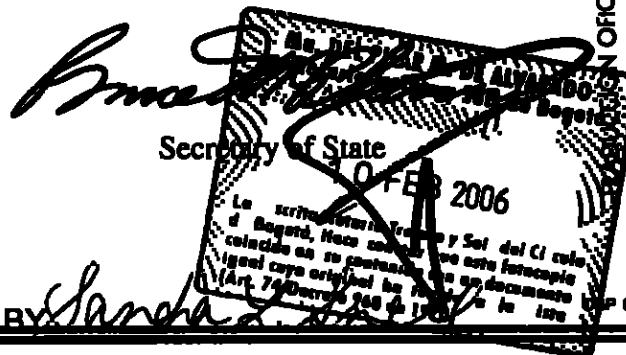
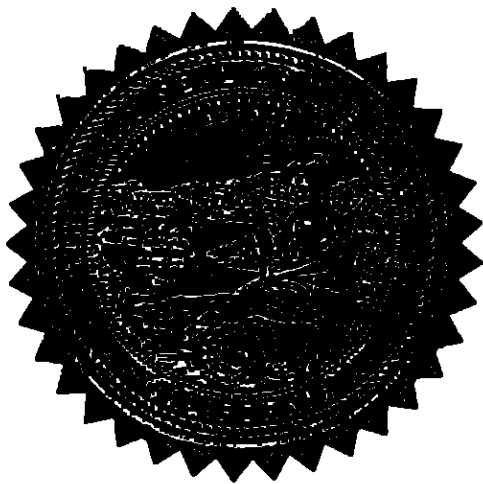
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country *United States of America*
This public document
- 2 *has been signed by Beverly A Dynes*
- 3 *acting in the capacity of Notary Public State of California*
- 4 *bears the seal/stamp of Beverly A Dynes Notary Public*
State of California

CERTIFIED

- 5 *At Sacramento California*
- 6 *the 21st day of December 2005*
- 7 *by Deputy Secretary of State State of California*
- 8 *No 268134*
- 9 *Seal/Stamp*

10 Signature



OFICIAL No. 067059
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA

TRANSDUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

EL 718 DE MAYO 2003

DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

CALIF RNIA ALL-PURPOSE A KN WLEDGMENT

State of California

County of San Mateo } ss.

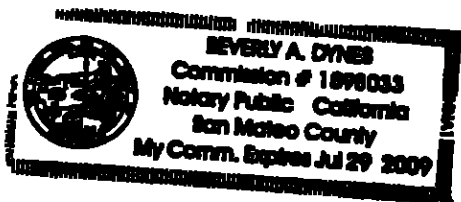
On November 4, 2005 before me, Beverly A Dynes, Notary Public

personally appeared Carl W Battle

Name(s) Signature

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he she/they executed the same in his her/their authorized capacity(ies) and that by his her/their signature(s) on the instrument the person(s) or the entity upon behalf of which the person(s) acted executed the instrument



WITNESS my hand and official seal

Beverly A Dynes
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document Assignment

Document Date _____ Number of Pages _____

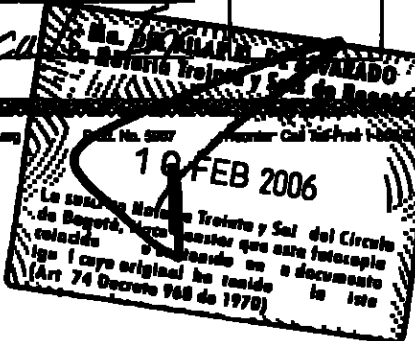
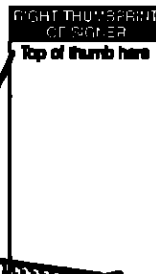
Signer(s) Other Than Named Above _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name Carl W Battle

- ☐ Individual
- ☒ Corporate Officer -- Title(s) Senior Vice President, Chief Intellectual Property Counsel
- ☐ Partner -- ☐ Limited ☐ General
- ☐ Attorney-in-Fact
- ☐ Trustee
- ☐ Guardian or Conservator
- ☐ Other _____

Signer is Representing Elan Pharmaceuticals



TRADUCTOR OFICIAL No. 064259

TRANSLATOR E INTERPRETE OFICIAL

JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILAR

718 DE MAYO 2003

DEL MUN INTERIOR Y DE JUSTICA

STATE

1226

774

1227 1165
Pg5B

TRADUCCIÓN OFICIAL No 08/080 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahíta Aguilera Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido de conformidad con la resolución número 718 de 2003 expedida por el Ministerio del Interior y de Justicia

(Se traduce un documento de cesión a favor de la compañía la Eian Pharmaceuticals Inc certificado notarial y Apostilla No 268135, escritos en inglés)

Eian Ref 00409-CO NEW1

BI Ref 034008-133

Con base en la Solicitud PCT No

PCT/US2004/002039

Clarke, Modet & Co Colombia Ltda

CORREO ELECTRÓNICO clarkemodet@clarkemodet.com.co

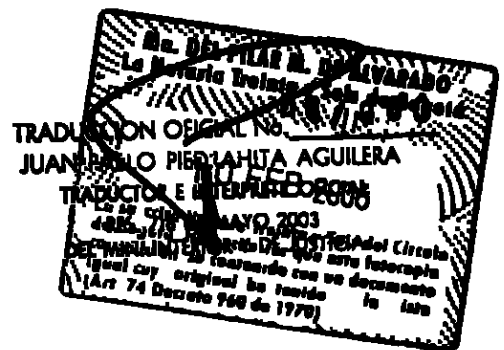
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, AA. 92397 COLOMBIA

CESIÓN

Los suscritos (en adelante los CEDENTES)

- 1) Steve J KARLIK
- 2) Michael A PLEISS
- 3) Andrei W KONRADI
- 4) Francine S GRANT
- 5) Christopher M SEMKO
- 6) Daren DRESSEN
- 7) Elizabeth MESSERSMITH
- 8) Stephen FREEDMAN
- 9) Ted YEDNOCK

inventores/diseñadores de **PREPARACIÓN Y TRATAMIENTO PARA LAS ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES Y PARÁLISIS MRDIANTE LA APLICACIÓN DE AGENTES REMIELINIZANTES** con domicilio en



1228 

- 1) 55 St John Street South St Mary s Ontano 1A3 Canadá
- 2) 848 Stella Court Sunnyvale California 94087 1 EE UU
- 3) 30 Victoria Road Burlingame California 94010
- 4) 3860 80th Avenue Mercer Island Eashington 98(ilegible) EE UU
- 5) 4993 Norris Road Fremont California 94536 EE UU
- 6) 3110 Casa De Campo #2 San Mateo California 94403 EE UU
- 7) 950 Sea View Drive El Cerrito California 94530 EE UU
- 8) 2189 Ridgepoint Court Walnut Creek California 94596
- 9) 184 Arroyo Road Forest Knolls California 94933 EE UU

por el presente declaran que ceden todos y cada uno de los derechos y privilegios que le correspondan o que le puedan corresponder sobre la siguiente invención diseño industrial modelo de utilidad a **ELAN PHARMACEUTICALS INC** con domicilio en 800 Gateway Boulevard South San Francisco California 94080 Estados Unidos de América

Los Cedentes y el Cesionario firman este documento como prueba de aceptación de la cesión

Dada y firmada en

(en blanco)
El Cedente

(en blanco)

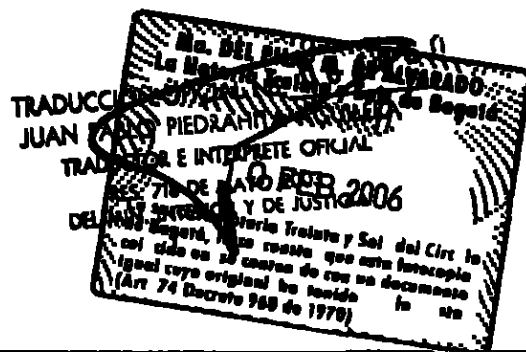
(en blanco)
Steve J KARLIK

(en blanco)
Fecha

(en blanco)
El Cedente

(en blanco)

(Firmado)
Michael A. PLEISS
7 de Octubre, 2005
Fecha



1229 ~~1187~~ M

(en blanco)
El Cedente
(en blanco)

(Firmado)
Andrei W KONRADI
19 de octubre, 2005
Fecha

(en blanco)
El Cedente
(en blanco)

(en blanco)
Francine S GRANT
(en blanco)
Fecha

(en blanco)
El Cedente
(en blanco)

(Firmado)
Christopher M SEMKO
(Firmado)
Fecha

(en blanco)
El Cedente
(en blanco)

(Firmado)
Daren DRESSEN
10/20/05
Fecha

(en blanco)
El Cedente
(en blanco)

(en blanco)
Elizabeth MESSERSMITH
(en blanco)
Fecha

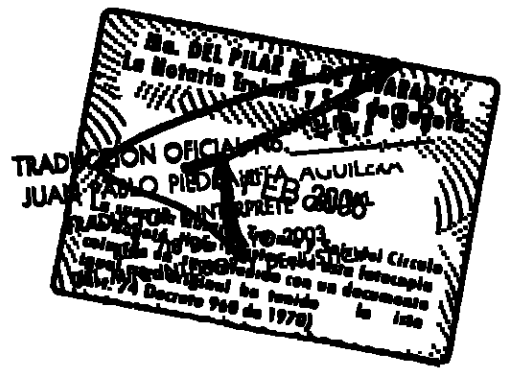
(en blanco)
El Cedente
(en blanco)

(en blanco)
Stephen FREEDMAN
(en blanco)
Fecha

(en blanco)
El Cedente
(en blanco)

(Rubrica)
Ted YEDNOCK
10/25/05
Fecha

(Firmado) Nov 2 2005 El Cesionario Elan Pharmaceuticals Inc. por Carl W
Battle Vicepresidente Principal Jefe asesor Legal de Propiedad Intelectual



1230 1763

(Este documento debe ser otorgado ante Notario Publico y legalizado por el
Cónsul Colombia) o mediante Apostilla)

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES -CALIFORNIA

Estado de California

Condado de San Mateo

En Octubre 20, 2005 ante mí Peter Surla, Notario Publico compareció

personalmente Darren Dressen (nombre del firmante) ☒ a quien conozco

personalmente o quien presentó pruebas

basadas en evidencia suficiente de ser la persona cuyo nombre está suscrito

en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él/ella suscribió el mismo en

su calidad de autorizado y que por su firma sobre el instrumento la persona o la

entidad a nombre de quien la persona obra suscribió el instrumento

DA FE mi firma y sello oficial

(Firmado) Peter Surla

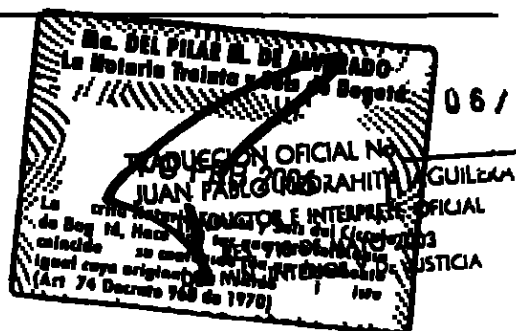
Firma del Notario Publico Peter Surla Estado de California Comisión No

1538923 Mi comisión vence Diciembre 26 2008

(Sello a Tinta Peter Surla Comisión # 1538923 Notario Publico California

Condado de San Mateo Mi comisión vence Diciembre 26 2008)

Título o Tipo de Documento Cesión



Numero de Páginas 3

1231
1169
77
97

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES -CALIFORNIA

Estado de California

Condado de San Mateo

En Octubre 24, 2005 ante mí Peter Suria, Notario Publico, compareció personalmente Elizabeth Messersmith (nombre del firmante) (en blanco) a quien conozco personalmente o ✓ quien presentó pruebas basadas en evidencia suficiente de ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él/ella suscribió el mismo en su calidad de autorizado y que por su firma sobre el instrumento la persona o la entidad a nombre de quien la persona obra suscribió el instrumento

DA FE mi firma y sello oficial

(Firmado) Peter Suria

Firma del Notario Publico Peter Suria Estado de California Comisión No 1538923 Mi comisión vence Diciembre 26 2008

(Sello a Tinta Peter Suria Comisión # 1538923 Notario Publico California Condado de San Mateo Mi comisión vence Diciembre 26 2008)

Título o Tipo de Documento Cesión

Numero de Páginas 3

