

276
281

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ELI LILLY AND COMPANY.-Solicitud de Patente de
Invención Fase Nacional PCT para "INHIBIDORES DE LA
PROTEASA SERINA".-Clase CO7D 295/18.-Expediente
número 02-112.072.-

1. Me refiero al requerimiento dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 5 de Septiembre de 2003.

2. En respuesta al auto mencionado anteriormente, anexo me permito presentar a usted:

(a) Documentos (7) que acreditan el traspaso que los señores **GUZZO**, Peter Robert; **MAYER** Michael John; **MASTERS** John Joseph; **WILEY** Michael Robert; **ENGEL** David Birenbaum; **SHEEHAN** Scott Martin; **WATSON** Brian Morgan; **LIEBESCHUETZ** John Walter; **MURRAY** Christopher William; **YOUNG** Stephen Clinton; **CAMP** Nicholas Paul; y **JONES** Stuart Donald, autores del invento de la referencia, hacen a favor de mi representado de los derechos sobre el mismo, debidamente apostillados, junto con las correspondientes Traducciones Oficiales números JG03/008F, JG03/008A , JG03/008B, JG03/008D, JG03/008C, JG03/008E, JG03/008G, debidamente legalizadas hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo los números 402287, 402282, 402283, 402285, 402284, 402286, 402288 de 10 de Enero de 2003, correspondientes a dichos documentos de traspasos respectivamente.

(b) Documento que acredita el traspaso que los señores **WYLIE**, William Alexander; **LIEBESCHUETZ** John Walter; **YOUNG** Stephen Clinton; **CAMP** Nicholas Paul; **JONES** Stuart Donald y **MURRAY**

277
292

Christopher Willem, seis (6) de los trece (13) autores del invento de la referencia, hacen a favor de la sociedad PROTHEICS MOLECULAR DESIGN LIMITED, compañía británica, domiciliada en el Reino Unido, debidamente apostillado, junto con su Traducción Oficial número 2003-02-26-107, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 417217 de 27 de Febrero de 2003.

- (c) Documento que acredita el traspaso que la sociedad PROTHEICS MOLECULAR DESIGN LIMITED, compañía británica, domiciliada en el Reino Unido, hace a favor de mi representado, la sociedad solicitante de la presente invención ELI LILLY AND COMPANY, sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América y domiciliada en Indianapolis, Estado de Indiana, Estados Unidos de América, debidamente apostillado, junto con su Traducción Oficial número 2003-02-26-105 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 417218 de 27 de Febrero de 2003.

Llamo la atención al hecho de que estos dos últimos documentos de traspaso que enuncio en los literales b) y c) se presentan con el fin de acreditar la cesión que de sus derechos sobre el invento de la referencia hace el inventor WYLIE, Willem Alexander, toda vez que él fue el único que no suscribió un traspaso a la sociedad solicitante, como los presentados para todos los demás inventores indicados en el literal a) del presente escrito.

3. Por otra parte, me permito informar a usted que el capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional que consta de 33 reivindicaciones, correspondiente a la solicitud arriba mencionada, fue modificado en dicha fase al momento de solicitar el Examen Preliminar Internacional quedando con 48 reivindicaciones.

De la misma manera me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio

modificado en Fase Internacional fue modificado nuevamente al momento de su presentación en Fase Nacional, quedando con 21 reivindicaciones.

278
283

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

4. Por consiguiente anexo me permito presentar:

- (a) Copia del capítulo reivindicatorio que consta de 33 reivindicaciones, tal como fue originalmente presentado en Fase Internacional, junto con su traducción, y
- (b) Copia del capítulo reivindicatorio modificado en Fase Internacional que consta de 48 reivindicaciones, que aparece como anexo del Reporte de Búsqueda Internacional, junto con su traducción.

Con la presentación de este capítulo reivindicatorio se da cumplimiento al requerimiento que hace ese Despacho en el auto al que ahora se da respuesta, sobre la presentación de la traducción de los anexos del Reporte de Examen Preliminar Internacional.

5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LOREDA

T.P. 10.784

Código 231

279
274

Eli Lilly and Company - 02.112.072 [00219/CO] 274

Traducción Oficial No. JG03/008F - La presente es una Traducción Oficial de Texto Inglés-Español elaborada por Gabriel A. Rueda Chadid, Traductor Oficial por Resolución 5966 de Nov. 29/82 expedida por el Ministerio de Justicia.

C E S I O N

El (los) suscritor (s)

- (1) JHON JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JHON MAYER

con domicilio en

- (1) 12047 Flint Stone, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, In 46268 USA
- (3) 12485 windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuba, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

y declara(n) asimismo que cede(n) sin reserva ni restricciones a favor de

ELI LILLY AND COMPANY

un sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de los EE.UU., con domicilio en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención, y declara(n) además que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

JOHN JOSEPH MASTERS

MICHAEL ROBERT WILEY

SCOTT MARTIN SHEEHAN

DAVID BIRENBAUM ENGEL

BRIAN MORGAN WATSON

(Firmado: Ilegible)

MICHAEL JHON MAYER

(Firmado: Ilegible)

PETER ROBERT GUZZO

280
LIS

Diligencias de Autenticación:

1. CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 21 de Octubre de 2002, comparecieron a este despacho, MICHAEL JHON MAYER y PETER ROBERT GUZZO con el fin de rendir delaración de que son las personas que firman y autorizan el anterior documento para los fines y propósitos que en él se expresan.

Firmado: Joan A. Lupo Petta. Aparece sello-leyenda que dice: Joan A. Lupo Petta - Notario Público Estado de Nueva York - No. de Licencia: 01LU5073300 - Condado de Rensselaer - Mi comisión expira en: Feb 24, 2003; y sello seco que dice: Joan Lupo Petta - Notario Público - Estado de Nueva York.

2. Autenticación del Cargo y Firma de Notario:

En un desprendible de color amarillo, adherido al anterior certificado aparece la diligencia de autenticación de la firma y cargo del notario Joan A. Lupo Petta, ante el County Clerk y Clerk de la Suprema Corte del Condado de Rensselaer FRANK MEROLA. No. de orden 0144 - Fecha: Noviembre 18, 2002. Sello Impreso: Ilegible.

3. Apostilla

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. firmado por Frank Merola
3. quien actúa en calidad de County Clerk
4. lleva el sello/estampilla del Condado de Rensselaer

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
402281
CUALQUIER APARCE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Certificado

5. En Albany, New York
6. El 20 de Noviembre de 2002
7. por *Secretario Delegado Especial del Estado, Estado de Nueva York*
8. No. A-99396E
9. Sello/Estampilla
10. Firma

Firmado: **Howard J. Carr**
Secretario Delegado Especial del Estado,

-----:-----

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 JAN 10 A 11:33
JEFE DE LEGALIZACIONES
SACIAFE DE BOGOTA D.C.

Aparecen dos sellos-estampilla dorados que dice: SELLO DEL ESTADO DE INDIANA - 1816.

-- Página 2 de 2 --

GABRIEL RUEDA CHAD/D
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-99
MINISTERIO DE JUSTICIA

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

281
276

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Frank Merola

3. acting in the capacity of County Clerk

4. bears the seal/stamp of the county of Rensselaer

Certified

5. At Albany, New York

6. the 20th day of November 2002

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. A-99396E

9. Seal/Stamp

10. Signature

Howard J Carr

Howard J. Carr

Special Deputy Secretary of State

ASSIGNMENT

The undersign,

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciled in

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, USA
- (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

hereby state under oath to be sole and true inventor of

SERINE PROTEASE INHIBITORS

state as well that they assign, without reservations or limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and existing under the laws of U.S.A.

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

JOHN JOSEPH MASTERS_____
SCOTT MARTIN SHEEHAN_____
BRIAN MORGAN WATSON_____
MICHAEL JOHN MAYER**TRASPASO**

abajo firmado

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciliado en

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, EUA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, EUA
- (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, EUA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, EUA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, EUA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, EUA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, EUA

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

Declaramos asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

ELI LILLY AND COMPANY

organizada y existente de conformidad con las leyes de E.U.A.

domiciliada en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

MICHAEL ROBERT WILEY_____
DAVID BIRENBAUM ENGEL_____
PETER ROBERT GUZZO_____
PETER ROBERT GUZZO28
277

FRANK J. MEROLA, County Clerk of the Supreme and County Courts in and for Rensselaer County, being Courts of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY that

Joan A. Supo-Pelta

whose name is subscribed to the deposition, certificate of acknowledgment or proof of the annexed instrument, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York, duly commissioned and sworn and qualified to act as such throughout the State of New York; that pursuant to law a commission, or a certificate of his appointment and qualifications and his autograph signature, have been filed in my office, that as such Notary he was duly qualified by the laws of the State of New York to administer oaths and affirmations, to receive and certify the acknowledgments or proof of Deeds, Mortgages, Powers of attorney and other written instrument for lands, tenements, and hereditaments to be read in evidence or recorded in this State, to protest notes and to take and certify affidavits and depositions; and that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC, or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature in my office, and believe that the signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

18th day of November 2002



County Clerk and Clerk of the Supreme
and County Courts, Rensselaer County, New York



284
279

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los 21 días del mes de Octubre
de 2002, comparecieron personalmente ante mí,

Peter Robert Guzzo y
Michael John Mayer

a quienes doy fé de conocer y me consta que
las personas descritas y firmantes
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

On this 21st day of October, 2002
2 personally appeared before me, a Notary Public,

Joan A. Lupol-Petta
JOAN A. LUPOL-PETTA
Notary Public, State Of New York
No. 01LU5073300
Qualified in Rensselaer County
Commission Expires Feb. 24, 2003

Peter Robert Guzzo and
Michael John Mayer
to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and they duly acknowledged to me that
they executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
de 2 , compareci personalmente ante mí,

On this day of
2 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

280
285

Eli Lilly and Company - 02.112.072 [00219/CO]

Traducción Oficial No. JG03/008A - La presente es una Traducción Oficial de Texto Inglés-Español elaborada por Gabriel A. Rueda Chadid, Traductor Oficial por Resolución 5966 de Nov. 29/82 expedida por el Ministerio de Justicia.

C E S I O N

El (los) suscrito (s)

- (1) JHON JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JHON MAYER

con domicilio en

- (1) 12047 Flint Stone, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, In 46268 USA
- (3) 12485 windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuba, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

y declara(n) asimismo que cede(n) sin reserva ni restricciones a favor de

ELI LILLY AND COMPANY

un sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de los EE.UU., con domicilio en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención, y declara(n) además que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

(Firmado: Ilegible)

JOHN JOSEPH MASTERS

MICHAEL ROBERT WILEY

SCOTT MARTIN SHEEHAN

DAVID BIRENBAUM ENGEL

BRIAN MORGAN WATSON

MICHAEL JHON MAYER

PETER ROBERT GUZZO

-- Página 1 de 2 --

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5966 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

286-281

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 6 de Noviembre de 2002, compareció a este despacho, **JOHN JOSEPH MASTERS** con el fin de rendir declaración de que es la persona que firma y autoriza el anterior documento para los fines y propósitos que en él se expresan.

Firmado (ilegible): **K. Greenwood**. Aparece sello-estampilla en alto relieve que dice:
Notario Público ... (ilegible).

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. firmado por **K. Greenwood**
3. quien actúa en calidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/estampilla de dicho **Notario Público**

402282
Copia firmada aparece en el
documento de serpena
las funciones indicadas

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Certificado

5. En Londres
6. El 07 de Noviembre de 2002
7. por *Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Commonwealth*
8. No. **G052801**
9. Sello/Estampilla
10. Firma

Firmado (ilegible): **E. Sharman**
Por delegación del Secretario de Estado

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 JAN 10 A 11:31
Jefe de LEGALIZACIONES
SABATE DE BURGOS D.C.

Aparece un sello seco y estampilla dentro de éste que dice: Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Commonwealth - Londres.

-- Página 2 de 2 --

GABRIEL RUEDA CHAVEZ
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5496 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

ASSIGNMENT

The undersign,

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciled in

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, USA
- (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

hereby state under oath to be sole and true inventor
of

SERINE PROTEASE INHIBITORS

state as well that they assign, without reserva-
tions or limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and existing under the laws of
U.S.A.

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.


JOHN JOSEPH MASTERS

SCOTT MARTIN SHEEHAN

BRIAN MORGAN WATSON

MICHAEL JOHN MAYER
TRASPASO

abajo firmado

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciliado en

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, EUA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, EUA
- (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, EUA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, EUA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, EUA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, EUA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, EUA

declaramos bajo juramento ser únicos y verda-
deros inventores de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

ELI LILLY AND COMPANY

organizada y existente de conformidad con las leyes de
E.U.A.

domiciliada en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre
la patente correspondiente en la República de Colombia.

MICHAEL ROBERT WILEY

DAVID BIRENBAUM ENGEL

PETER ROBERT GUZZO

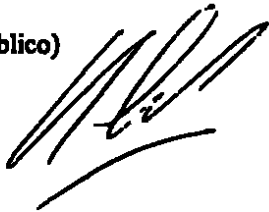
287
282

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 6^{ta} días del mes de Noviembre de 2002, comparecí personalmente ante mí,
JOHN JOSEPH MASTERS.

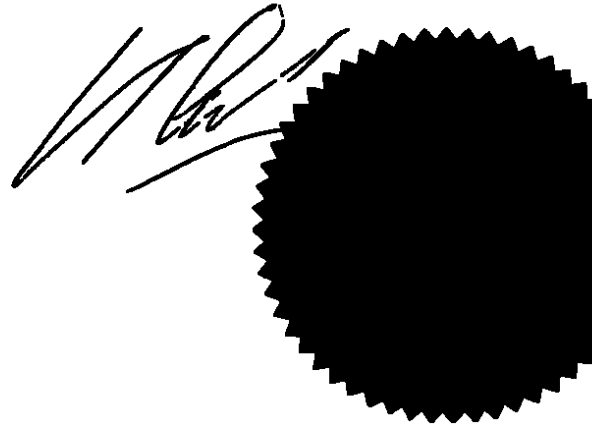
a quien doy fé de conocer y me consta que
 la persona descrita y firmante
 del documento que precede, declarando ante mí que otor-
 ga le el mismo para los fines y propósitos que en él se
 expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)


NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 6th day of November 2002 283
 2 personally appeared before me, a Notary Public,
JOHN JOSEPH MASTERS

to me known and known to me to be the person
 described in and who executed the foregoing document,
 and he duly acknowledged to me that
he executed the same for the uses and purposes
 therein expressed.


CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
 de 2002, comparecí personalmente ante mí,

a quien doy fé de conocer y me consta que
 la persona descrita y firmante
 del documento que precede, declarando ante mí que otor-
 ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
 expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
 2 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person
 described in and who executed the foregoing document,
 and _____ duly acknowledged to me that
 _____ executed the same for the uses and purposes
 therein expressed.

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
 Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
 a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
 agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
 est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
 6. the/le 07 November 2002

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
 par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G052801**

9. Stamp:
 timbre: 10. Signature: **E. Sherman**



A handwritten signature, likely of E. Sherman, in dark ink.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
 it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

289/284

Eli Lilly and Company - 02.112.072 [00219/CO]

Traducción Oficial No. JG03/0088 - La presente es una Traducción Oficial de Texto Inglés-Español elaborada por Gabriel A. Rueda Chadid, Traductor Oficial por Resolución 5966 de Nov. 29/82 expedida por el Ministerio de Justicia.

C E S I O N

El (los) suscrito (s)

- (1) JHON JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JHON MAYER

con domicilio en

- (1) 12047 Flint Stone, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, In 46268 USA
- (3) 12485 windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuba, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

y declara(n) asimismo que cede(n) sin reserva ni restricciones a favor de

ELI LILLY AND COMPANY

un sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de los EE.UU., con domicilio en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención, y declara(n) además que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

(Firmado: Ilegible)

JOHN JOSEPH MASTERS

MICHAEL ROBERT WILEY

SCOTT MARTIN SHEEHAN

DAVID BIRENBAUM ENGEL

BRIAN MORGAN WATSON

MICHAEL JHON MAYER

PETER ROBERT GUZZO

290 285

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 22 de Octubre de 2002, compareció a este despacho, **MICHAEL ROBERT WILEY** con el fin de rendir declaración de que es la persona que firma y autoriza el anterior documento para los fines y propósitos que en él se expresan.

Firmado: **Linda C. McDonald**. Aparece sello-leyenda que dice: **Linda C. McDonald**
- Residente: **Condado de Marion** – Mi comisión expira en: **Marzo 16, 2007**.

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1. Pais: **Estados Unidos de América**
Este documento público
- 2. firmado por **Linda C. McDonald**
- 3. quien actúa en calidad de **Notario Público**
- 4. lleva el sello/estampilla del **Notario Público para Condado de Marion**

402283
Cuya firma aparece en el
documento de esta
las funciones indicadas

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Certificado

- 5. En **Indianapolis, Indiana**
- 6. El **06 de Noviembre de 2002**
- 7. por *Secretario de Estado de Indiana*
- 8. No. **A2002-28847**
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma

Firmado (ilegible):

Sue Anne Gilroy
Secretario de Estado de Indiana

2002 JAN 10 A 11:32
JEFE DE LEGALIZACIONES
SALVADOR DE BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Aparecen dos sellos-estampilla dorados que dice: **SELLO DEL ESTADO DE INDIANA 1816**.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-02
MINISTERIO DE JUSTICIA

286

291

ASSIGNMENT

The undersign,

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciled in

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, USA
- (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

hereby state under oath to be sole and true inventor
of

SERINE PROTEASE INHIBITORS

state as well that they assign, without reserva-
tions or limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and existing under the laws of
U.S.A.

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

JOHN JOSEPH MASTERS

SCOTT MARTIN SHEEHAN

BRIAN MORGAN WATSON

MICHAEL JOHN MAYER
TRASPASO

abajo firmado

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciliado en

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, EUA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, EUA
- (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, EUA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, EUA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, EUA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, EUA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, EUA

declaramos bajo juramento ser únicos y verda-
deros inventores de
INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

ELI LILLY AND COMPANY

organizada y existente de conformidad con las leyes de
E.U.A.

domiciliada en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre
la patente correspondiente en la República de Colombia.



MICHAEL ROBERT WILEY

DAVID BIRENBAUM ENGEL

PETER ROBERT GUZZO

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Sue Anne Gilroy
Secretary of State

292 67

APOSTILLE

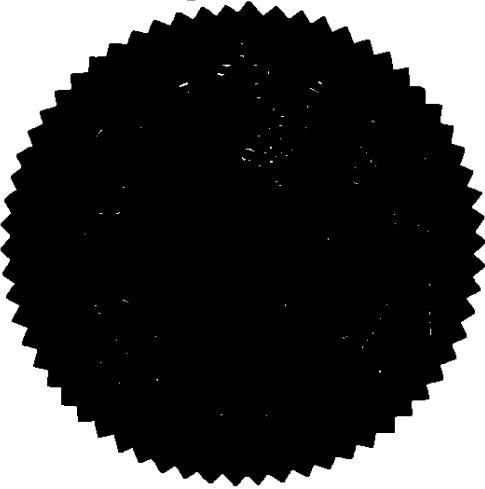
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Linda C McDonald*
3. acting in the capacity of Notary Public in & for *Marion County*
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *sixth* day of *November*, 2002
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2002- 28847
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Sue Anne Gilroy

Sue Anne Gilroy
Indiana Secretary of State

The State House, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, FAX (317) 233-3283

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 22 días del mes de Octubre de 2002, compareció personalmente ante mi,

Michael Robert Wiley

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 22nd day of October 2002 personally appeared before me, a Notary Public,

Michael Robert Wiley

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and he duly acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Linda C. McDonald
Linda C. McDonald
Resident: Marion County
My Commission Expires:
March 18, 2007

288
293

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 2 , comparecí personalmente ante mi,

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of 2 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

294
289

Eli Lilly and Company - 02.112.072 [00219/CO]

Traducción Oficial No. JG03/0080 - La presente es una Traducción Oficial de Texto Inglés-Español elaborada por Gabriel A. Rueda Chadid, Traductor Oficial por Resolución 5966 de Nov. 29/82 expedida por el Ministerio de Justicia.

C E S I O N

El (los) suscrito (s)

- (1) JHON JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JHON MAYER

con domicilio en

- (1) 12047 Flint Stone, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, In 46268 USA
- (3) 12485 windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuba, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

y declara(n) asimismo que code(n) sin reserva ni restricciones a favor de

ELI LILLY AND COMPANY

un sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de los EE.UU., con domicilio en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención, y declara(n) además que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

JOHN JOSEPH MASTERS

MICHAEL ROBERT WILEY

SCOTT MARTIN SHEEHAN

(Firmado: Illegible)
DAVID BIRENBAUM ENGEL

BRIAN MORGAN WATSON

MICHAEL JHON MAYER

PETER ROBERT GUZZO

295 290

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 25 de Octubre de 2002, compareció a este despacho, **DAVID BIRENBAUM ENGEL** con el fin de rendir declaración de que es la persona que firma y autoriza el anterior documento para los fines y propósitos que en él se expresan.

Firmado: Jeanette Selby. Aparece sello-leyenda que dice: Linda C. McDonald – Notario Público – Indiana: Condado de Monroe – Mi comisión expira en: Febrero 6, 2008; y sello seco ilegible.

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. firmado por Jeanette Selby
3. quien actúa en calidad de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla del Notario Público - Estado de Indiana

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
402285
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas
Gabriel Rueda

Certificado

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 06 de Noviembre de 2002
7. por *Secretario de Estado de Indiana*
8. No. A2002-28848
9. Sello/Estampilla
10. Firma

Firmado (ilegible):

Sue Anne Gilroy
Secretario de Estado de Indiana

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 JAN 10 A 11:32
JESSE DE LEONARDO
SANTANA DE BOGOTÁ D.C.

Aparecen dos sellos-estampilla dorados que dice: SELLO DEL ESTADO DE INDIANA – 1816.

-- Página 2 de 2 --

GABRIEL RUEDA CHADIN
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-02
MINISTERIO DE JUSTICIA

296 291

ASSIGNMENT

The undersign,

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciled in

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, USA
- (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

hereby state under oath to be sole and true inventor of
SERINE PROTEASE INHIBITORS

state as well that they assign, without reservations or limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and existing under the laws of U.S.A.

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

JOHN JOSEPH MASTERS

SCOTT MARTIN SHEEHAN

BRIAN MORGAN WATSON

MICHAEL JOHN MAYER

TRASPASO

abajo firmado

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciliado en

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, E.U.A.
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, E.U.A.
- (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, EUA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, EUA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, EUA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, EUA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, EUA

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de
INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

Declaramos asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

ELI LILLY AND COMPANY

organizada y existente de conformidad con las leyes de E.U.A.

domiciliada en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

MICHAEL ROBERT WILEY

DAVID BIRENBAUM ENGEL

PETER ROBERT GUZZO

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Sue Anne Gilroy
Secretary of State

292
297

APOSTILLE

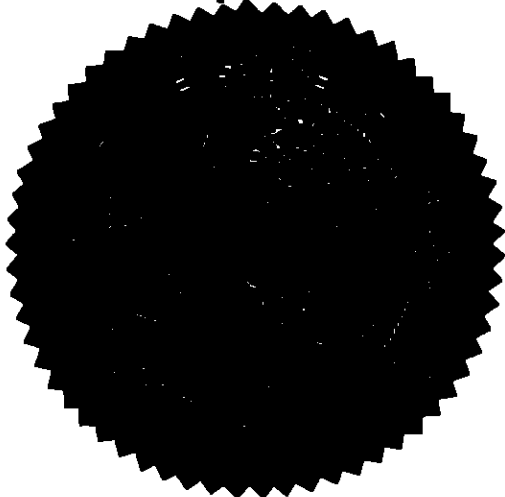
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Jeanette Selby*
3. acting in the capacity of Notary Public in & for *Monroe County*
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *sixth* day of *November*, 2002
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2002- 28848
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Sue Anne Gilroy

Sue Anne Gilroy
Indiana Secretary of State

293

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 25 días del mes de October
de 2002, compareció personalmente ante mi,

David Birenbaum Engel

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 25 day of October, 2002
2 personally appeared before me, a Notary Public,

David Birenbaum Engel

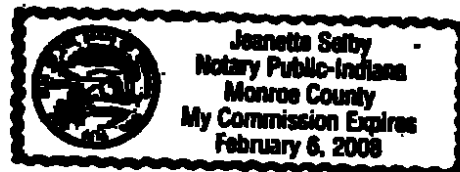
298

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and he duly acknowledged to me that
he executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

Jeanette Selby
Jeanette Selby



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
de 2, compareció personalmente ante mi,

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
2 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

299
294

Eli Lilly and Company - 02.112.072 [00219/CO]

Traducción Oficial No. JG03/008C - La presente es una Traducción Oficial de Texto Inglés-Español elaborada por Gabriel A. Rueda Chadid, Traductor Oficial por Resolución 5966 de Nov. 29/82 expedida por el Ministerio de Justicia.

C E S I O N

El (los) suscrito (s)

- (1) JHON JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JHON MAYER

con domicilio en

- (1) 12047 Flint Stone, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, In 46268 USA
- (3) 12485 windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuba, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

y declara(n) asimismo que cede(n) sin reserva ni restricciones a favor de

ELI LILLY AND COMPANY

un sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de los EE.UU., con domicilio en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención, y declara(n) además que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

JOHN JOSEPH MASTERS

MICHAEL ROBERT WILEY

(Firmado: ilegible)

SCOTT MARTIN SHEEHAN

DAVID BIRENBAUM ENGEL

BRIAN MORGAN WATSON

MICHAEL JHON MAYER

PETER ROBERT GUZZO

300
295

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 21 de Octubre de 2002, compareció a este despacho, SCOTT MARTIN SHEEHAN con el fin de rendir declaración de que es la persona que firma y autoriza el anterior documento para los fines y propósitos que en él se expresan.

Firmado: Linda C. McDonald. Aparece sello-leyenda que dice: Linda C. McDonald – Residente: Condado de Marion – Mi comisión expira en: Marzo 16, 2007; y sello seco que dice: Notario Público – Indiana.

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
- 2. firmado por Linda C. McDonald
- 3. quien actúa en calidad de Notario Público
- 4. lleva el sello/estampilla del Notario Público para el Condado de Marion

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
402284
Cuya firma aparece en el
documento descripta
las funciones indicadas
Gabriel Rueda

Certificado

- 5. En Indianapolis, Indiana
- 6. El 06 de Noviembre de 2002
- 7. por *Secretario de Estado de Indiana*
- 8. No. A2002-28845
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma

Firmado (ilegible): Sue Anne Gilroy
Secretario de Estado de Indiana

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 JAN 10 A 11:32
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Aparecen dos sellos-estampilla dorados que dice: SELLO DEL ESTADO DE INDIANA – 1816.

GABRIEL RUEDA CÉADIA
TRADUCTOR ORIGINAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

296

30+

ASSIGNMENT

The undersign,

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciled in

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, USA
- (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

hereby state under oath to be sole and true inventor of

SERINE PROTEASE INHIBITORS

state as well that they assign, without reservations or limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and existing under the laws of U.S.A.

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

abajo firmado

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciliado en

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, EUA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, EUA
- (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, EUA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, EUA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, EUA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, EUA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, EUA

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

Declaramos asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

ELI LILLY AND COMPANY

organizada y existente de conformidad con las leyes de E.U.A.

domiciliada en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

JOHN JOSEPH MASTERS

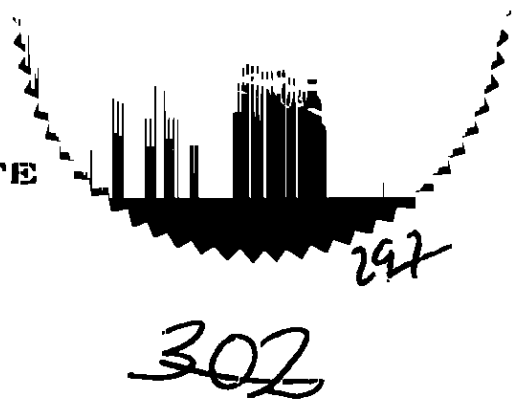

SCOTT MARTIN SHEEHAN

BRIAN MORGAN WATSON_____
MICHAEL JOHN MAYER_____
MICHAEL ROBERT WILEY_____
DAVID BIRENBAUM ENGEL_____
PETER ROBERT GUZZO



Sue Anne Gilroy
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



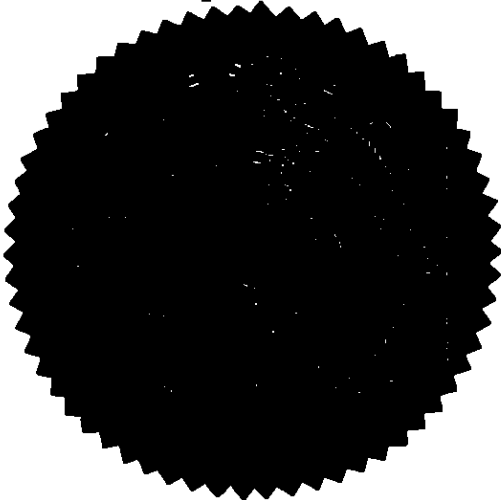
APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Linda C McDonald*
3. acting in the capacity of Notary Public in & for *Marion County*
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *sixth* day of *November*, 2002
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2002- 28845
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Sue Anne Gilroy

Sue Anne Gilroy
Indiana Secretary of State

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 21 días del mes de Octubre
de 2002, comparecí personalmente ante mí,

Scott Martin Sheehan

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

298

On this 21st day of October 2002
2 personally appeared before me, a Notary Public,

Scott Martin Sheehan

303

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and he duly acknowledged to me that
he executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

Linda C. McDonald
Linda C. McDonald
Resident: Marion County
My Commission Expires:
March 18, 2007

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
de 2, comparecí personalmente ante mí,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
2 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

304 299

Eli Lilly and Company - 02.112.072 [00219/CO]

Traducción Oficial No. JG03/008E - La presente es una Traducción Oficial de Texto Inglés-Español elaborada por Gabriel A. Rueda Chadid, Traductor Oficial por Resolución 5966 de Nov. 29/82 expedida por el Ministerio de Justicia.

C E S I O N

El (los) suscrito (s)

- (1) JHON JOSEPH MASTERS
- (2) MICHAEL ROBERT WILEY
- (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
- (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
- (5) BRIAN MORGAN WATSON
- (6) PETER ROBERT GUZZO
- (7) MICHAEL JHON MAYER

con domicilio en

- (1) 12047 Flint Stone, Fishers, IN 46038, USA
- (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, In 46268 USA
- (3) 12485 windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
- (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
- (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
- (6) 1146 Millington Road, Niskayuba, NY 12309, USA
- (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

y declara(n) asimismo que cede(n) sin reserva ni restricciones a favor de

ELI LILLY AND COMPANY

un sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de los EE.UU., con domicilio en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención, y declara(n) además que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

JOHN JOSEPH MASTERS

MICHAEL ROBERT WILEY

SCOTT MARTIN SHEEHAN

DAVID BIRENBAUM ENGEL

(Firmado: Ilegible)

BRIAN MORGAN WATSON

MICHAEL JHON MAYER

PETER ROBERT GUZZO

-- Página 1 de 2 --

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5966 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 21 de Octubre de 2002, compareció a este despacho, BRIAN MORGAN WATSON con el fin de rendir declaración de que es la persona que firma y autoriza el anterior documento para los fines y propósitos que en él se expresan.

Firmado: Linda C. McDonald. Aparece sello-leyenda que dice: Linda C. McDonald – Residente: Condado de Marion – Mi comisión expira en: Marzo 16, 2007; y sello seco que dice: Notario Público – Indiana.

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. firmado por Linda C. McDonald
- 3. quien actúa en calidad de Notario Público
- 4. lleva el sello/estampilla del Notario Público para el Condado de Marion

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
402786
GABRIEL RUEDA
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEPEÑA
LAS FUNCIONES INECIDIDAS

Certificado

- 5. En Indianapolis, Indiana
- 6. El 06 de Noviembre de 2002
- 7. por *Secretario de Estado de Indiana*
- 8. No. A2002-28846
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma

Firmado (ilegible): Sue Anne Gilroy
Secretario de Estado de Indiana

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 JAN 10 A 11:33
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Aparecen dos sellos-estampilla dorados que dice: SELLO DEL ESTADO DE INDIANA – 1816.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-87
MINISTERIO DE JUSTICIA

305
301**ASSIGNMENT**

The undersign,

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
 (2) MICHAEL ROBERT WILEY
 (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
 (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
 (5) BRIAN MORGAN WATSON
 (6) PETER ROBERT GUZZO
 (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciled in

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, USA
 (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, USA
 (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, USA
 (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, USA
 (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, USA
 (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, USA
 (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, USA

hereby state under oath to be sole and true inventor
 of

SERINE PROTEASE INHIBITORS

state as well that they assign, without reserva-
 tions or limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and existing under the laws of
 U.S.A.

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
 United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above
 mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
 name, for the corresponding patent in the Republic of
 Colombia.

 JOHN JOSEPH MASTERS

 SCOTT MARTIN SHEEHAN

Brian Morgan Watson
 BRIAN MORGAN WATSON

 MICHAEL JOHN MAYER
TRASPASO

abajo firmado

- (1) JOHN JOSEPH MASTERS
 (2) MICHAEL ROBERT WILEY
 (3) SCOTT MARTIN SHEEHAN
 (4) DAVID BIRENBAUM ENGEL
 (5) BRIAN MORGAN WATSON
 (6) PETER ROBERT GUZZO
 (7) MICHAEL JOHN MAYER

domiciliado en

- (1) 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038, EUA
 (2) 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268, EUA
 (3) 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033, EUA
 (4) 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408, EUA
 (5) 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033, EUA
 (6) 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, EUA
 (7) 116 Essex Circle Apartment E, Guilderland, NY 12084, EUA

declaramos bajo juramento ser únicos y verda-
 deros inventores de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

Declaramos asimismo que cedemos y
 transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
 sociedad

ELI LILLY AND COMPANY

organizada y existente de conformidad con las leyes de
 E.U.A.

domiciliada en

Lilly Corporata Center, Indianapolis, IN 46285,
 Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
 citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre
 la patente correspondiente en la República de Colombia.

 MICHAEL ROBERT WILEY

 DAVID BIRENBAUM ENGEL

 PETER ROBERT GUZZO



Sue Anne Gilroy
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

302
306

APOSTILLE

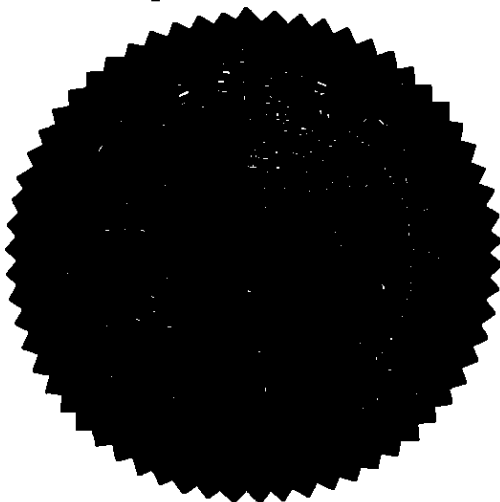
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Linda C McDonald*
3. acting in the capacity of Notary Public in & for *Marion County*
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *sixth* day of *November*, 2002
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2002- 28846
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Sue Anne Gilroy

Sue Anne Gilroy
Indiana Secretary of State

The State House, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, FAX (317) 233-3288

NOTARY PUBLIC (Notario Publico)

303

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

1 A los 21 días del mes de Octubre
de 2002, comparecí personalmente ante mí,

Brian Morgan Watson

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

2 On this 21st day of October 2002
personally appeared before me, a Notary Public,

Brian Morgan Watson

307

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and he duly acknowledged to me that
he executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

Linda C. McDonald
Linda C. McDonald
Resident: Marion County
My Commission Expires:
March 16, 2007

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
de 2 , comparecí personalmente ante mí,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

2 On this day of
personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

308
304

Eli Lilly and Company - 02.112.072 [00219/CO]

Traducción Oficial No. JG03/008G - La presente es una Traducción Oficial de Texto Inglés-Español elaborada por Gabriel A. Rueda Chadid, Traductor Oficial por Resolución 5966 de Nov. 29/82 expedida por el Ministerio de Justicia.

C E S I O N

El (los) suscrito (s)

- (1) JHON WALTER LIEBESCHUETZ
- (2) CHRISTOPHER WILLIAM MURRAY
- (3) STEPHEN CLINTON YOUNG
- (4) NICOLAS PAUL CAMP
- (5) STUART DONALD JONES

con domicilio en

- (1) Laburnum Cottage, 42, Bollington Road, Bollington, Macclesfield, Cheshire SK10 5EJ, GB
- (2) 82 Moat Way, Swavesey, Cambridge, CB4 5TR, GB
- (3) 8 Cranbourne Road, Heaton Moor, Stockport, SK4 4LD, GB
- (4) 10 Cook Rise, Warfield, Bracknell, Berkshire RG42 2QN, GB
- (5) 17 Oakwood Drive, Prestbury, Macclesfield, Cheshire SK10 4HG, GB

declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

y declara(n) asimismo que cede(n) sin reserva ni restricciones a favor de

ELI LILLY AND COMPANY

un sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de los EE.UU., con domicilio en

**Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
Estados Unidos de América**

Todos los derechos inherentes a dicha invención, y declara(n) además que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

(Firmado: ilegible)

JHON WALTER LIEBESCHUETZ

(Firmado: ilegible)

STEPHEN CLINTON YOUNG

(Firmado: ilegible)

STUART DONALD JONES

(Firmado: ilegible)

CHRISTOPHER WILLIAM MURRAY

(Firmado: ilegible)

NICOLAS PAUL CAMP

309
305

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 21 de Noviembre de 2002, comparecieron a este despacho,

JHON WALTER LIEBESCHUETZ
STEPHEN CLINTON YOUNG
STUART DONALD JONES

con el fin de rendir declaración de que son las personas que firman y autorizan el anterior documento para los fines y propósitos que en él se expresan.
Firmado (ilegible): Thomas Patrick C. Aparece sello seco que dice: Thomas Patrick C. Notario Público ... (ilegible).

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 21 de Noviembre de 2002, compareció a este despacho,

NICOLAS PAUL CAMP

con el fin de rendir declaración de que es la persona que firma y autoriza el anterior documento para los fines y propósitos que en él se expresan.
Firmado (ilegible): K. Greenwood. Aparece sello seco que dice: K. Greenwood - Notario Público ... (ilegible).

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. firmado por K. Greenwood
3. quien actúa en calidad de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. En Londres
6. El 24 de Diciembre de 2002
7. por Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Commonwealth
8. No. G082048
9. Sello/Estampilla
10. Firma

Firmado (ilegible): J. M. A. Mason
Por delegación del Secretario de Estado

Aparece un sello seco y estampilla dentro de éste que dice: Oficina de Asuntos Extranjeros de la Commonwealth - Londres.

-- Página 2 de 3 --

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 3996 DE NOV. 29-89
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
402288
CURAFIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 JAN 10 A 11:33
JEFE DE LEGALIZACIONES
SABIAPE DE BOGOTÁ, C.

310
306

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 18 de Diciembre de 2002, compareció a este despacho,

CHRISTOPHER WILLIAM MURRAY

con el fin de rendir declaración de que es la persona que firma y autoriza el anterior documento para los fines y propósitos que en él se expresan.

Firmado (ilegible): A. P. HORWWOD-SMART. Aparece sello-estampilla en alto relieve que dice: Adrian Piers Horwood-Smart - Notario Público.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. firmado por A. P. Horwwod-Smart
3. quien actúa en calidad de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. En Londres
6. El 24 de Diciembre de 2002
7. por *Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Commonwealth*
8. No. G082051
9. Sello/Estampilla
10. Firma

Firmado (ilegible): J. M. A. Mason

Por delegación del Secretario de Estado

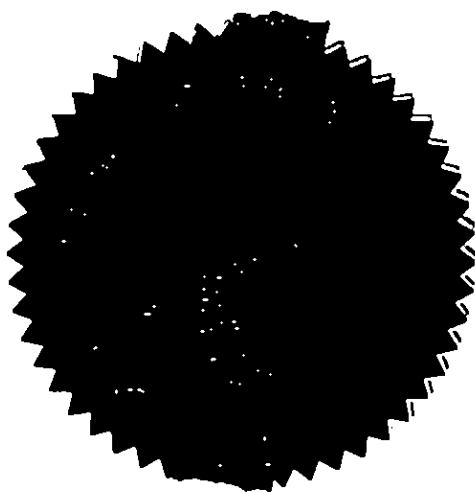
Aparece un sello seco y estampilla dentro de éste que dice: Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Commonwealth - Londres.

-- Página 3 de 3 --

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
402289
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 JAN 10 A 11:33
JEFE DE LEGALIZACIONES
SARIAFE DE BOGOTA D.C.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-01
MINISTERIO DE JUSTICIA



311 308

ASSIGNMENT

The undersign,

- (1) JOHN WALTER LIEBESCHUETZ
- (2) CHRISTOPHER WILLIAM MURRAY
- (3) STEPHEN CLINTON YOUNG
- (4) NICHOLAS PAUL CAMP
- (5) STUART DONALD JONES

domiciled in

- (1) Laburnum Cottage, 42 Bollington Road, Bollington, Macclesfield, Cheshire SK10 5EJ, GB.
- (2) 82 Moat Way, Swavesey, Cambridge CB4 5TR, GB
- (3) 8 Cranbourne Road, Heaton Moor, Stockport SK4 4LD, GB
- (4) 10 Cook Rise, Warfield, Bracknell, Berkshire RG42 2QN, GB
- (5) 17 Oakwood Drive, Prestbury, Macclesfield, Cheshire SK10 4HG, GB

hereby state under oath to be sole and true inventor of

SERINE PROTEASE INHIBITORS

state as well that they assign, without reservations or limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and existing under the laws of U.S.A.

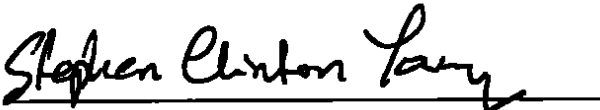
domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, United States of America

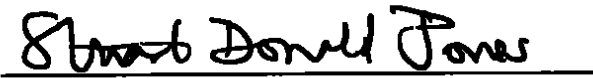
all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.



JOHN WALTER LIEBESCHUETZ



STEPHEN CLINTON YOUNG



STUART DONALD JONES

TRASPASO

abajo firmado

- (1) JOHN WALTER LIEBESCHUETZ
- (2) CHRISTOPHER WILLIAM MURRAY
- (3) STEPHEN CLINTON YOUNG
- (4) NICHOLAS PAUL CAMP
- (5) STUART DONALD JONES

domiciliado en

- (1) Laburnum Cottage, 42 Bollington Road, Bollington, Macclesfield, Cheshire SK10 5EJ, GB
- (2) 82 Moat Way, Swavesey, Cambridge CB4 5TR, GB
- (3) 8 Cranbourne Road, Heaton Moor, Stockport SK4 4LD, GB
- (4) 10 Cook Rise, Warfield, Bracknell, Berkshire RG42 2QN, GB
- (5) 17 Oakwood Drive, Prestbury, Macclesfield, Cheshire SK10 4HG, GB

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA

Declaramos asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

ELI LILLY AND COMPANY

organizada y existente de conformidad con las leyes de E.U.A.

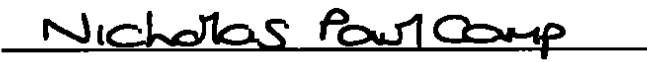
domiciliada en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos de America

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.



CHRISTOPHER WILLIAM MURRAY



NICHOLAS PAUL CAMP

32
309

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 21 días del mes de ~~NOVIEMBRE~~
de 2002, comparecieron personalmente ante mí,

JOHN WALTER LIEBESCHUETZ
STEPHEN CLINTON YOUNG
STUART DONALD JONES

a quienes doy fé de conocer y me consta que
las personas descritas y firmantes
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
gan el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

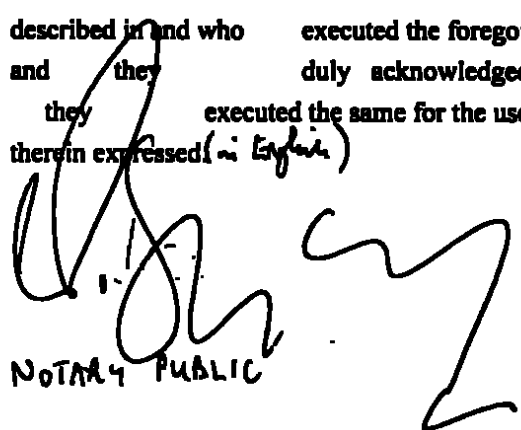
NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 21st day of November 2002
2 personally appeared before me, a Notary Public,

JOHN WALTER LIEBESCHUETZ
STEPHEN CLINTON YOUNG
STUART DONALD JONES

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and they duly acknowledged to me that
they executed the same for the uses and purposes
therein expressed (in English)


NOTARY PUBLIC

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 21 días del mes de ~~NOVIEMBRE~~
de 2002, compareció personalmente ante mí,

NICHOLAS PAUL CAMP

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

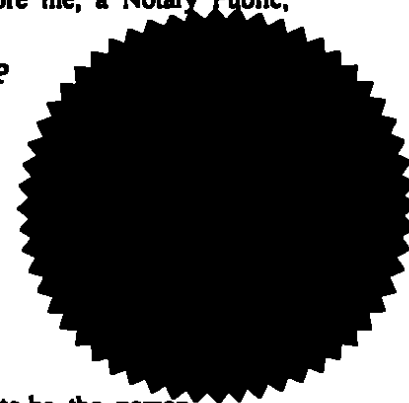
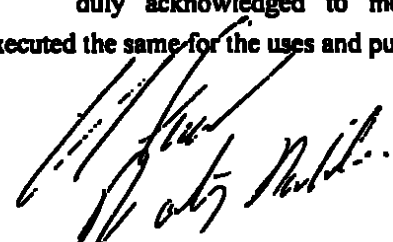
NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 21st day of Nov. 2002.
2 personally appeared before me, a Notary Public,

NICHOLAS PAUL CAMP

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

87504

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
- This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 24 December 2002
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G082048**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. M. A. Mason



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

313
310

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 18 días del mes de NOVIEMBRE
de 2002, compareció personalmente ante mi,

CHRISTOPHER WILLIAM MURRAY

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 18th day of December 2002
personally appeared before me, a Notary Public,

CHRISTOPHER WILLIAM MURRAY

to me known and known to me to be the person
described in and who duly executed the foregoing document,
and he duly acknowledged to me that
he executed the same for the uses and purposes
therein expressed.



41

V2

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **A P Horwood-Smart**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 24 December 2002

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G082051**

9. Stamp:
timbre: 10. Signature: **J. M. A. Mason**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

Ed. Lilly (2)
02-112-072

314
311

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-02-26-107
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Expediente No. 00219/WO

CESION

POR CUANTO, nosotros, LIEBESCHUETZ, John Walter; MURRAY, Christopher William; YOUNG, Stephen Clinton; CAMP, Nicholas Paul; JONES, Stuart Donald; WYLIE, William Alexander; hemos hecho una invención la cual es objeto de una solicitud internacional bajo el Tratado de Cooperación de Patentes ("PCT") solicitud de patente llamada COMPUESTOS, PCT/GB01/02553, registrada el 12 de junio de 2001 ("Solicitud"); y

POR CUANTO, **PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED**, una compañía británica que tiene su lugar de negocios principal en Beechfield House, Lyme Green Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK11 0JL, Reino Unido, desea adquirir el interés en todas nuestras invenciones develadas en dicha Solicitud;

AHORA, POR LO TANTO, por una causa contractual adecuada, recibo de lo cual se reconoce por el presente vendemos, cedemos y transferimos a Protherics Molecular Design Limited, sus sucesores y cesionarios (llamados de

315 312

manera colectiva ("Protherics") todos nuestros derechos, títulos e intereses en, hacia y según la Solicitud, incluyendo todos los derechos de prioridad para todos los países que surjan de la misma, todas las invenciones ahí reveladas y cualquier y todas las solicitudes de patente presentes y futuras de dichas invenciones que puedan ser registradas en los Estados Unidos o en cualquier otro país, incluyendo, pero no limitándose a, continuaciones, continuaciones en parte, divisiones, sustituciones, reexámenes, reemisiones, solicitudes internacionales de conformidad con el Tratado de Cooperación de Patentes ("PCT"), solicitudes de patentes provisionales de los Estados Unidos, certificados de adición, modelos utilitarios, patentes subordinadas, así como toda la propiedad intelectual relacionada con la Solicitud, incluyendo, pero no limitándose a, certificados de protección suplementarios, derechos de autor, marcas y derechos de exclusividad de paquetes de datos; y cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos y de todos los países extranjeros y todas las extensiones de términos de patentes relacionados que se otorguen para Patentes de Invención respecto a la Solicitud; todo lo anterior para ser tenido y disfrutado por Protherics para su propio uso y goce hasta el final del término o términos para el cual se otorguen dichas Patentes de Invención y derechos de propiedad intelectual relacionados, tanto como las mismas se tengan y disfruten por parte de nosotros si esta Cesión y venta a Protherics no se hubiese hecho.

316
313

Para nosotros y para nuestros herederos, sucesores y representantes legales, acordamos que no se ha hecho ni hará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que entre en conflicto con este Acuerdo.

Para nosotros y para nuestros herederos, sucesores y representantes legales, además acordamos con Protherics que a solicitud nosotros y ellos haremos, sin ninguna otra consideración que lo que se ha pagado ahora, pero a expensas de Protherics, sus sucesores o cesionarios: (i) ejecutaremos solicitudes originales, provisionales, sustituciones, continuaciones, divisionales, continuación en parte, reexamen o reemisión, especificaciones enmendadas o declaraciones o juramentos legales para dicha solicitud; (ii) le comunicaremos a Protherics cualquier hecho conocido por nosotros o ellos relacionado con dichas invenciones o la historia de las mismas; (iii) ejecutaremos declaraciones preliminares y testificaremos en cualquier procedimiento de interferencia, procedimiento de descubrimiento de litigio y declaración, oposiciones, procedimientos de cancelación, disputas de prioridad, procedimientos de uso público, procedimientos de agencia administrativa, litigios y otras acciones legales y semejantes; (iv) ejecutaremos y entregaremos cualquier documento de solicitud, afidávits, declaraciones, cesiones u otros instrumentos; y (v) haremos todas las demás acciones que, en opinión de los asesores legales de Protherics, sean necesarias o deseables para asegurar el otorgamiento de las Patentes de Invención y propiedad intelectual relacionada para Protherics o sus nominatarios, en los

317
314

Estados Unidos y en todos los demás países donde Protherics desee tener dichas invenciones, o cualquiera de ellas, patentadas, con especificaciones y reivindicaciones en dicha forma como sea aprobado por los asesores legales de Protherics y para dar posesión y confirmar en Protherics o sus nominatarios el título legal y equitativo completo de dichas Patentes de Invención y propiedad intelectual relacionada.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos ejecutado esta cesión en la fecha indicada a continuación.

(firma: ilegible)	28/6/01
John Walter LIEBESCHUETZ	Fecha
<u>Primer Testigo</u>	<u>Segundo Testigo</u>
(firma: ilegible)	(firma: ilegible)
Firma	Firma
Martin Harrison	Sarah Lively
Nombre Impreso	Nombre Impreso
Dirección: 29 Grenfell Road	Dirección: (ilegible)
Didsbury, Manchester	Reades Lane
MZ0	Congleton
	Cheshire WIZ 3P5

318
315

(firma: ilegible)

2/7/01

Christopher William MURRAY

Fecha

Primer Testigo

Segundo Testigo

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

Firma

Firma

Marinus Leendert Verdonk

Richard David Taylor

Nombre Impreso

Nombre Impreso

Dirección: 16 Cage Hill

Dirección: 262A Priority Road

Swaffhen Prior

St. Denys, Southhampton

Cambridgeshire

S017 2LS

CB5 0JS

(firma: ilegible)

28/6/01

Stephen Clinton YOUNG

Fecha

Primer Testigo

Segundo Testigo

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

Firma

Firma

Richard Sykes

Johoan Waszkowitz

Nombre Impreso

Nombre Impreso

Dirección: (ilegible)

Dirección: (ilegible)

(firma: ilegible)

11/7/01

319
3/6

Nicholas Paul CAMP

Fecha

Primer Testigo

Segundo Testigo

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

Firma

Firma

Christopher Beadle

Lesley Walton

Nombre Impreso

Nombre Impreso

Dirección: 74 Great Oaks Chase

Dirección: 3 Saxon Drive

Chincham

Warfield

Basingstoke

Bracknell

RA24 SWW

RG42 7UX

(firma: ilegible)

28/6/01

Stuart Donald JONES

Fecha

Primer Testigo

Segundo Testigo

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

Firma

Firma

Alan Charles Barnes

Gaynor Morgan

Nombre Impreso

Nombre Impreso

Dirección: Townend Farm

Dirección: 28 Thames Close

Watershallows Road

Congleton

Buxton

Cheshire

Derbyshire SK1775T

CW12 3RP

320
317

(firma: ilegible)

28/07/01

William Alexander WYLIE

Fecha

Primer Testigo

Segundo Testigo

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

Firma

Firma

John Mc Auley

Margaret Angela Wylie

Nombre Impreso

Nombre Impreso

Dirección: 5 Hallidays Rd

Dirección: 68 Drumhoy Drive

Belfast 15

Carrickfergus

CO Antrim

Co. Antrim, N. Irland

BT15 2FJ

BT 38 8NL

Certifico que ésta es una copia fiel y completa del original. 10/1/3.

(firma: ilegible)

Notario Público

3218

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre De 1961)

1. Pals: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por Thomas Patrick ODonnell

3. actuando como Solicitante

4. y lleva el sello/estampilla de

RECEIVED
SECRETARY OF STATE
FOR COMMONWEALTH AFFAIRS
10 FEBRUARY 2003

Certificado

5. en Londres

6. el 06 de febrero de 2003

7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. No. G103954

9. Timbre/Sello

- 10.

RECEIVED
SECRETARY OF STATE
FOR COMMONWEALTH AFFAIRS
10 FEBRUARY 2003
(firma: ilegible)

Aparece el Sello de la Oficina

de Asuntos Exteriores y del

J. Garbrah

Commonwealth

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 26 de febrero de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCIÓN 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

417217

Enile Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

200 FEB 27 A D 54

PM
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

319 322

Docket No. 00219/WO

ASSIGNMENT

WHEREAS we, LIEBESCHUETZ, John Walter; MURRAY, Christopher William; YOUNG, Stephen Clinton; CAMP, Nicholas Paul; JONES, Stuart Donald; WYLIE, William Alexander; have made an invention which is the subject of an international application under the Patent Cooperation Treaty ("PCT") patent application entitled COMPOUNDS, PCT/GB01/02553 filed 12 June 2001 ("Application"); and

WHEREAS PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED, a British company having its principal place of business at Beechfield House, Lyme Green Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK11 0JL, United Kingdom, wishes to acquire the entire interest in all our inventions disclosed in such Application;

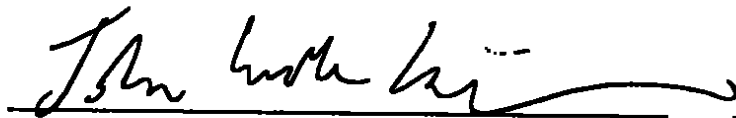
NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we hereby sell, assign, transfer and set over unto Protherics Molecular Design Limited, its successors and assigns (collectively "Protherics") our entire right, title and interest in, to and under the Application, including all priority rights for other countries arising therefrom, all inventions therein disclosed, and any and all present or future patent applications to such inventions that may be filed in the United States or any foreign country, inclusive of, but not limited to, continuations, continuations-in-part, divisions, substitutions, re-examinations, reissues, international applications under the Patent Cooperation Treaty ("PCT"), United States provisional patent applications, certificates of addition, utility models, petty patents, as well as all other intellectual property related to the Application, inclusive of, but not limited to, supplementary protection certificates, copyrights, trademarks, and data package exclusivity rights; and any and all Letters Patent of the United States and of all foreign countries and all related patent term extensions which may be granted for Letters Patent with respect to the Application; all of the above to be held and enjoyed by Protherics for its own use and enjoyment to the full end of the term or terms for which such Letters Patent and related intellectual property rights may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this Assignment and sale to Protherics not been made.

For ourselves and for our heirs, successors and legal representatives, we covenant that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this Assignment.

For ourselves and for our heirs, successors and legal representatives, we further covenant and agree with Protherics that upon request we and they will, without further consideration than that now paid, but at the expense of Protherics, its successors or assigns: (i) execute original, provisional, substitute, continuation, divisional, continuation-in-part, re-examined, or reissued applications, amended specifications, or rightful declarations or oaths for such application; (ii) communicate to Protherics any facts known to us or them relating to such inventions or the history thereof; (iii) execute preliminary statements and testify in any interference proceedings, litigation discovery proceedings and depositions, oppositions, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, administrative agency proceedings, litigation and other court actions and the like; (iv) execute and deliver any application papers, affidavits, declarations, assignments, or other instruments; and (v) do all other acts which, in the opinion of counsel for Protherics, may be necessary or desirable to secure the grant of Letters Patent and related intellectual property to Protherics or its nominees, in the United States and in all other countries where Protherics may desire to have such inventions, or any of them, patented, with specifications and claims in such form as shall be approved by counsel for Protherics and to vest and confirm in Protherics or its nominees the full and complete legal and equitable title to all such Letters Patent and related intellectual property.

IN WITNESS WHEREOF we have executed this assignment on the date indicated below.

323,326



John Walter LIEBESCHUETZ

28/6/01

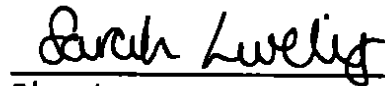
Date

First Witness

Signature

Martin Harrison

Printed Name

Address: 29, GREENFELL ROAD,
DIDSbury, MANCHESTER
M20 6TGSecond Witness

Signature

SARAH LIVELY

Printed Name

Address: HULKERT
Reades Lane
Congleton
Cheshire CW12 3PJ

Christopher William MURRAY

2/7/01

Date

First Witness

Signature

MARINUS LEENDERT VERDONK

Printed Name

Address: 16 Cage Hill
Swaffham Prior
Cambridgeshire
CB5 0JSSecond Witness

Signature

RICHARD DAVID TAYLOR

Printed Name

Address: 262A PRIORY ROAD,
ST. DENYS, SOUTHAMPTON
SO17 2LS.

324
321

Stephen Clinton Yang
Stephen Clinton YOUNG

28/6/01
Date

First Witness

Richard Sykes
Signature

RICHARD SYKES
Printed Name

Address: 45 CHURCH STREET
WARFIELD
HIGH PEAK
SK22 2JF

Second Witness

Sarah Wapner
Signature

SARAH WAPNER
Printed Name

Address: 46 GRAVE MARK AVE
WARFIELD
CHESHIRE SK9 4PL

Nicholas Paul Camp
Nicholas Paul CAMP

11.7.01
Date

First Witness

Christopher Beadle
Signature

CHRISTOPHER BEADLE
Printed Name

Address: 74 GREAT OAKS CHASE
CHINGHAM
BASINGSTOKE
RG24 8WJ

Second Witness

L. Walton
Signature

LESLEY WALTON
Printed Name

Address: 3 SAXON DRIVE
WARFIELD
BRACKNELL
RG42 7UX

325
322

Stuart Donald Jones

29/6/07

Stuart Donald JONES

Date

First Witness

Second Witness

Signature

Signature

ALAN CHARLES BARNES

GAYNOR MORGAN

Address: TOWNEND FARM

Address: 28 THAMES CLOSE

WATERSWAMOWS ROAD

CONGLETON

BUXTON

CHESHIRE

DERBYSHIRE SK177JT

CW12 3RP.

William Alexander Wylie

26/07/01

William Alexander WYLIE

Date

First Witness

Second Witness

Signature

Signature

JOHN MC AULEY

MARGARET ANGELA WYLIE

Address: 5 HALLIART'S RD.

Address: 68, DRUMHOG DRIVE,

BELFAST 15

CARRICKFERGUS,

CO ANTRIM

CO. ANTRIM, N. IRELAND

BT15 2FS

BT 38 8NL

I certify that this is a true and complete copy
of the original 10/1/3

John P. P. P.

326
323

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-02-26-105
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Martin A Hay & Co

Expediente No. 00219/WO

CESION

POR CUANTO, ELI LILLY AND COMPANY, una corporación de Indiana que tiene su lugar principal de negocios en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285; y **LIEBESCHUETZ**, John Walter; **MURRAY**, Christopher William; **YOUNG**, Stephen Clinton; **CAMP**, Nicholas Paul; **JONES**, Stuart Donald; **WYLIE**, William Alexander; **MASTERS**, John Joseph; **WILEY**, Michael Robert; **SHEEHAN**, Scott Martin; **ENGEL**, David Birenbaum; **WATSON**, Brian Morgan; **GUZZO**, Peter Robert; y **MAYER**, Michael John

registraron una solicitud de patente dentro del Tratado de Cooperación de Patentes ("PCT") llamada COMPUESTOS, PCT/GB01/02553, registrada el 12 de junio de 2001 ("Solicitud");

POR CUANTO en virtud del empleo de los inventores **LIEBESCHUETZ**, John Walter; **MURRAY**, Christopher William; **YOUNG**, Stephen Clinton; **CAMP**, Nicholas Paul; **JONES**, Stuart Donald; y **WYLIE**, William Alexander por parte de

327
324

PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED, PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED adquirió todo el interés en la invención hecha por dichos inventores la cual es objeto de dicha solicitud de patente dentro del Tratado de Cooperación de Patentes ("PCT") llamada COMPUESTOS, PCT/GB01/02553, registrada el 12 de junio de 2001 ("Solicitud"); y

POR CUANTO en virtud de un acuerdo con fecha 15 de diciembre de 1999 entre **PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED y ELI LILLY AND COMPANY, PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED** acordó ceder todos sus intereses en todas las invenciones reveladas en dicha Solicitud.

AHORA, POR LO TANTO, por una causa contractual adecuada, recibo de lo cual se reconoce por el presente, **PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED "Protherics"** por el presente vende, cede y transfiere a Eli Lilly and Company, sus sucesores y cesionarios (llamados de manera colectiva ("Lilly") todos sus derechos, títulos e intereses, en, hacia y según la Solicitud, incluyendo todos los derechos de prioridad para todos los países que surjan del mismo, todas las invenciones ahí reveladas y cualquier y todas las solicitudes de patente presentes y futuras de dichas invenciones que puedan ser registradas en los Estados Unidos o en cualquier otro país, incluyendo, pero no limitándose a, continuaciones, continuaciones en parte, divisiones, sustituciones, reexámenes, reemisiones, solicitudes internacionales de conformidad con el Tratado de

328
325

Cooperación de Patentes ("PCT"), solicitudes de patentes provisionales de los Estados Unidos, certificados de adición, modelos utilitarios, patentes subordinadas, así como toda la propiedad intelectual relacionada con la Solicitud, incluyendo, pero no limitándose a, certificados de protección suplementarios, derechos de autor, marcas y derechos de exclusividad de paquetes de datos; y cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos y de todos los países extranjeros y todas las extensiones de términos de patentes relacionados que se otorguen para Patentes de Invención respecto a la Solicitud; todo lo anterior para ser tenido y disfrutado por Lilly para su propio uso y goce hasta el final del término o términos para el cual se otorguen dichas Patentes de Invención y derechos de propiedad intelectual relacionados, tanto como las mismas se tengan y disfruten por parte de Protherics si esta Cesión y venta a Lilly no se hubiese hecho.

Para Protherics y sus sucesores, Protherics conviene que no ha hecho ni hará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que entre en conflicto con este Acuerdo.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos ejecutado esta cesión en la fecha indicada a continuación.

329
326

P. R PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED

21 de junio de 2001 (firma: ilegible)
Fecha Arthur Rushton
Cargo: Director
(Protherics Molecular Design Limited)

Primer Testigo

(firma: ilegible)
Firma
Alan Charles Barnes
Nombre Impreso

Segundo Testigo

(firma: ilegible)
Firma
James Glover
Nombre Impreso

Dirección: Townend Farm
Waterswallows Road
Boxton
Deroyshire SK 17 7JT
UK

Dirección: 35 The Parklands
Conlleton
Cheshire
CW12 3DS
Reino Unido

Por ELI LILLY AND COMPANY

13 de septiembre de 2001 (firma: ilegible)
Fecha August M Watanabe M.D.
Cargo: Vicepresidente Ejecutivo

Ciencia y Tecnología
(Eli Lilly and Company)

330
327

Certifico que ésta es una copia fiel y completa del original. 3 de enero de 2003.

(firma: ilegible)

Notario Público

331
328

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre De 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por Thomas Patrick O'Donnell

3. actuando como Solicitante

4. y lleva el sello/estampilla de

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE
SECRETARÍA DE ASUNTOS EXTERIORES Y DEL COMMONWEALTH
LONDRES

Certificado

5. en Londres

6. el 06 de febrero de 2003

7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. No. G103955

9. Timbre/Sello

10.

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE
SECRETARÍA DE ASUNTOS EXTERIORES Y DEL COMMONWEALTH
LONDRES
Firma: (firma: ilegible)

Aparece el Sello de la Oficina

de Asuntos Exteriores y del

J. Garbrah

Commonwealth

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 26 de febrero de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
6

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

417218

Anib Escobar
CITA PRIMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

200 FEB 21 A D 54

Calda
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

329

X14659

Martin A Hay & Co
Docket No. 00219/WO

332

ASSIGNMENT

WHEREAS ELI LILLY AND COMPANY, an Indiana corporation having its principal place of business at Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285; and LIEBESCHUETZ, John Walter; MURRAY, Christopher William; YOUNG, Stephen Clinton; CAMP, Nicholas Paul; JONES, Stuart Donald; WYLIE, William Alexander; MASTERS, John Joseph; WILEY, Michael Robert; SHEEHAN, Scott Martin; ENGEL, David Birenbaum; WATSON, Brian Morgan; GUZZO, Peter Robert; and MAYER, Michael John

filed a Patent Cooperation Treaty ("PCT") patent application entitled COMPOUNDS, PCT/GB01/02553, filed JUNE 12, 2001 ("Application");

WHEREAS by virtue of the employment of inventors LIEBESCHUETZ, John Walter; MURRAY, Christopher William; YOUNG, Stephen Clinton; CAMP, Nicholas Paul; JONES, Stuart Donald; and WYLIE, William Alexander by PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED, PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED acquired the entire interest in the invention made by said inventors which is the subject of said Patent Cooperation Treaty ("PCT") patent application entitled COMPOUNDS, PCT/GB01/02553, filed JUNE 12, 2001 ("Application"); and

WHEREAS by virtue of an agreement dated December 15, 1999 between PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED and ELI LILLY AND COMPANY, PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED agreed to assign its entire interest in all the inventions disclosed in such Application.

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, Protherics Molecular Design Limited "Protherics" hereby sells, assigns, transfers and sets over unto Eli Lilly and Company, its successors and assigns (collectively "Lilly") its entire right, title and interest in, to and under the Application, including all priority rights for other countries arising therefrom, all inventions therein disclosed, and any and all present or future patent applications to such inventions that may be filed in the United States or any foreign country, inclusive of, but not limited to, continuations, continuations-in-part, divisions, substitutions, re-examinations, reissues, international applications under the Patent Cooperation Treaty ("PCT"), United States provisional patent applications, certificates of addition, utility models, petty patents, as well as all other intellectual property related to the Application, inclusive of, but not limited to, supplementary protection certificates, copyrights, trademarks, and data package exclusivity rights; and any and all Letters Patent of the United States and of all foreign countries and all related patent term extensions which may be granted for Letters Patent with respect to the Application; all of the above to be held and enjoyed by Lilly for its own use and enjoyment to the full end of the term or terms for which such Letters Patent and related intellectual property rights may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Protherics had this Assignment and sale to Lilly not been made.

For Protherics and its successors, Protherics covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this Assignment.

IN WITNESS WHEREOF we have executed this assignment on the date indicated below.

333
330

FOR PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED

21st June 2001
Date

Arthur Rushton
ARTHUR RUSHTON
Title: Director
(Protherics Molecular Design Limited)

First Witness

ACBarnes
Signature

ALAN CHARLES BARNES
Printed Name

Address: TOWNEND FARM
WATSONMANOR ROAD
BOXTON
DELAWARE SK17 9JT
UK.

Second Witness

James Glover
Signature

JAMES GLOVER
Printed Name

Address: 35 THE PARKLANDS
CONKLETON
CHESTER
CW12 3DS
UNITED KINGDOM

FOR ELI LILLY AND COMPANY

Sept 13, 2001
Date

August M. Watanabe
AUGUST M. WATANABE M.D.
Title: Executive Vice President
Science and Technology
(Eli Lilly and Company)

I certify that this is a true and complete copy
of the original

Notary Public
31st January 2003

63

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by Thomas Patrick O'Donnell
a été signé par

3. Acting in the capacity of Solicitor.
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 06 February 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G103955**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Garbrah



64

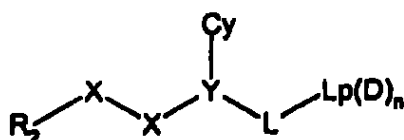
For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto inhibidor de la proteasa de serina de fórmula (I)

5



(I)

10 en la que:

R_2 es un anillo de carbono aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente interrumpido por un átomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando opcionalmente sustituido en la posición 3 y/o 4 (en relación al punto de unión de X-X) con halo, nitro, tiol, haloalcoxi, hidrazido, alquilhidrazido, amino, ciano, haloalquilo, alquiltio, alquenilo, alquinilo, acilamino, tri o difluorometoxi, carboxi, aciloxi, MeSO_2 - o R_1 , o los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 tomados conjuntamente forman un anillo condensado que es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenilo, alquinilo o R_{11} , y opcionalmente sustituido en la posición alfa del grupo X-X (es decir, posición 6 para un anillo aromático de seis

335³³²

miembros, etc.) con amino, hidroxilo, halo, alquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, amido, aminoalquilo, alcoxi o alquiltio, con la condición de que R_2 no puede ser aminoisoquinolilo;

5 cada X es independientemente un átomo de C, N, O o S o un grupo CO, CR_{1a} , $C(R_{1a})_2$ o NR_{1a} , siendo al menos un X C, CO, CR_{1a} o $C(R_{1a})_2$;

cada R_{1a} representa independientemente hidrógeno o hidroxilo, alcoxi, alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, 10 alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, aciloximetoxycarbonilo o alquilamino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxi, arilo o cicloalquilo;

R_1 es como se ha definido para R_{1a} , con la condición de 15 que R_1 no es aminoalquilo sin sustituir;

Y (el átomo α) es un átomo de nitrógeno o un grupo CR_{1b} ;

Cy es un grupo mono o poli cíclico, homo o heterocíclico, saturado o no saturado, opcionalmente 20 sustituido con grupos R_{3a} o $R_{3a}X_1$;

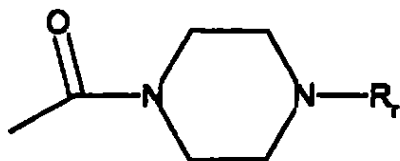
cada R_{3a} es independientemente R_{1c} , amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfenilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, hidrazido, alquilimidazolilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, 25 alquinoxazolilo, oxazolilo, alquilsulfonamido,

alquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi, haloalquilo, un grupo de fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en la que X^3 es O o S; y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolino, o $-OCH_2O-$ que se une a dos átomos de anillo adyacentes en Cy;

X_i es un enlace, O, NH o CH_2 ;

R_{3i} es fenilo, piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con R_{3a} ;

R_{1b} , R_{1c} y R_{1j} son como se han definido para R_{1a} ; y $-L-Lp(D)_n$ es de fórmula:



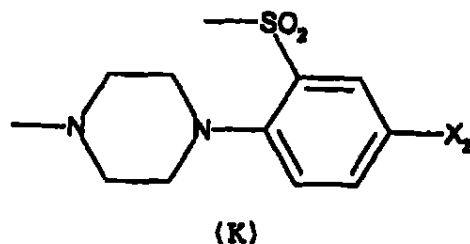
en la que R_f es $-(CH_2)_c-R_e$, $-CHR_eR_f$, $-CH_2-CHR_eR_f$, $-CH_2-CH_2-CHR_eR_f$, o R_e en la que c es 1 ó 2; R_e es tienilo, tiazolilo (que puede llevar un sustituyente amino), isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo (que puede llevar un sustituyente alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilo, amino, amido, alcoxi (C1-4)-carbonilo, carboxi, acetilamino, cloro, fluoro, ciano, alquilo (C1-3), trifluorometilo, metoxi, etoxi, nitro, hidroxilo,

alquilsulfonilamino, triazolilo o tetrazolilo),
pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o fenilo (que puede
llevar un sustituyente metilo, metilamino, dimetilamino,
carboxi, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo,
5 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilo,
amino, amido, alcoxicarbonilo, acetilamino, cloro, fluoro,
ciano, metoxi, etoxi, nitro, hidroxilo, alquilsulfonilamino,
triazolilo o tetrazolilo); cada uno de R_6 y R_7 es
independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o CHR_6R_7 es
10 ciclopentilo (que puede llevar un sustituyente hidroxilo,
amino, alcoxi (C1-3), hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-
3), carboxi, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo en la
posición 3- o 4-), ciclohexilo que puede llevar un
sustituyente hidroxilo, amino, alcoxi (C1-3), hidroxialquilo
15 (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metoxycarbonilo o
etoxycarbonilo en la posición 3- o 4-), tetrahidropiran-4-
ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo (que puede
llevar un sustituyente hidroxilo, amino, alcoxi (C1-3),
hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi,
20 metoxycarbonilo o etoxycarbonilo en la posición 1),
piperidin-4-ilo (que puede llevar un sustituyente hidroxilo,
amino, alcoxi (C1-3), hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-
3), carboxi, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo en la
posición 1) o indan-2-ilo; y R_8 es 2-metilsulfonilfenilo
25 que puede llevar un sustituyente 4-fluoro o R_8 es λ^6 -1,1-

dioxobenzo[b]tiofen-7-ilo;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; con la condición de que $Lp(D)_n$ no sea de fórmula (K):

5

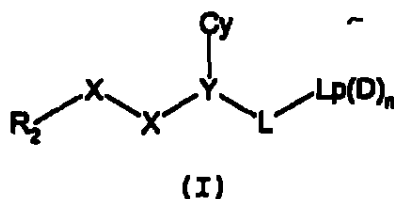


en la que X_2 es fluoro o hidrógeno.

10

2. Un compuesto inhibidor de proteasa de serina de fórmula (I)

15



en la que

R_2 es un anillo de carbono aromático de 5 ó 6 miembros
 20 opcionalmente interrumpido por un átomo de anillo de
 nitrógeno, oxígeno o azufre, estando opcionalmente
 sustituido en la posición 3 y/o 4 (en relación al punto de
 unión de X-X) con halo, nitro, tiol, haloalcoxi,
 hidrazido, alquilhidrazido, amino, ciano, haloalquilo,
 25 alquiltio, alquenilo, alquinilo, acilamino, tri o

difluorometoxi, carboxi, aciloxi, MeSO_2 - o R_1 , o los
sustituyentes en las posiciones 3 y 4 tomados conjuntamente
forman un anillo condensado que es un anillo carbocíclico
o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido
5 con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino,
hidrazido, alquiltio, alquenilo, alquinilo o R_{11} , y
opcionalmente sustituido en la posición alfa del grupo X-X
(es decir, posición 6 para un anillo aromático de seis
miembros, etc.) con amino, hidroxilo, halo, alquilo, carboxi,
10 alcóxicarbonilo, ciano, amido, aminoalquilo, alcoxi o
alquiltio, con la condición de que R_2 no puede ser
aminoisoquinolilo;

cada X es independientemente un átomo de C, N, O o S
o un grupo CO , CR_{12} , $\text{C}(\text{R}_{12})_2$ o NR_{12} , siendo al menos un X C,
15 CO , CR_{12} o $\text{C}(\text{R}_{12})_2$;

cada R_{12} representa independientemente hidrógeno o
hidroxilo, alcoxi, alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo,
alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo,
alcóxicarbonilamino, aciloximetoxicarbonilo o alquilamino*
20 opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi,
oxi, arilo o cicloalquilo;

R_1 es como se ha definido para R_{12} , con la condición de
que R_1 no es aminoalquilo sin sustituir;

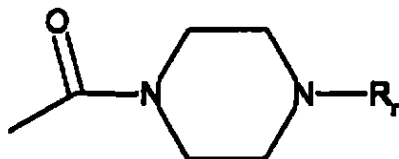
Y (el átomo α) es un átomo de nitrógeno o un grupo
25 CR_{13} ;

Cy es un grupo mono o poli cíclico, homo o heterocíclico saturado o no saturado, que está opcionalmente sustituido con los grupos R_{3a} o fenilo opcionalmente sustituido con R_{3a} ;

5 cada R_{3a} es independientemente R_{1c} , amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfenilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, hidrazido, alquilimidazolilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, alquinoxazolilo, oxazolilo, alquilsulfonamido, 10 alquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi y haloalquilo.

R_{1b} , R_{1c} y R_{1j} son como se han definido para R_{1a} ; y $-L-Lp(D)_n$ es de fórmula:

15

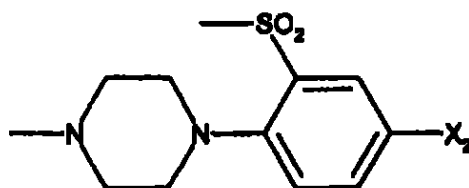


en la que R_1 es $-(CH_2)_c-R_c$, $-CHR_cR_r$, $-CH_2-CHR_cR_r$, o R_c en la que c es 1 ó 2; R_c es pirídilo o fenilo (fenilo que puede 20 llevar un sustituyente cloro, fluoro, metilo, $CONH_2$, SO_2NH_2 , metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metoxi o metilsulfonilo); cada uno de R_c y R_r es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o CHR_cR_r es ciclopentilo (que puede 25 posición 3- o 4-), ciclohexilo (que puede llevar un

sustituyente metilo, etilo o hidroximetilo, alquilo (C1-3), carboxi, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo en la posición 3- o 4-), tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo (que puede llevar un sustituyente 1- metilo) o indan-2-ilo; y R_1 es 2-metilsulfonilfenilo que puede llevar un sustituyente 4-fluoro o R_1 es λ^6 -1,1-dioxobenzo[b]tiofen-7-ilo;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; con la condición de que $Lp(D)_n$ no sea de fórmula (K):

10

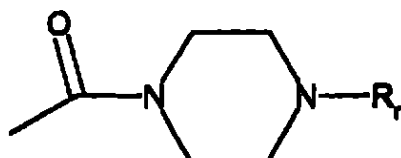


en la que X_2 es fluoro o hidrógeno.

15

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que $-L-Lp(D)_n$ es de fórmula:

20



en la que R_1 es $-(CH_2)_c-R_2$; en la que c es 2; R_2 es tienilo, tiazolilo (que puede llevar un sustituyente amino), isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo (que puede llevar un sustituyente

amino, metoxycarbonilo, carboxi, fluoro, ciano, metilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo o trifluorometilo), pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o fenilo (fenilo que puede llevar
5 un sustituyente fluoro, cloro, ciano, metilo, amino, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilamino, dimetilamino, carboxi, metoxycarbonilo o metoxi).

- 10 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_1 es tiazolilo (que puede llevar un sustituyente amino), pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo (que puede llevar un sustituyente metilsulfonilo, aminosulfonilo,
15 metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, fluoro, ciano, metilo o trifluorometilo), piridazinilo, pirazinilo o fenilo (que puede llevar un sustituyente fluoro, cloro, ciano, metilo, amino, metilamino, dimetilamino, carboxi, metoxycarbonilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo,
20 metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo o metoxi).

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_1 es tiazolilo (que puede llevar un sustituyente amino), pirazolilo,
25 imidazolilo, piridilo (que puede llevar un sustituyente

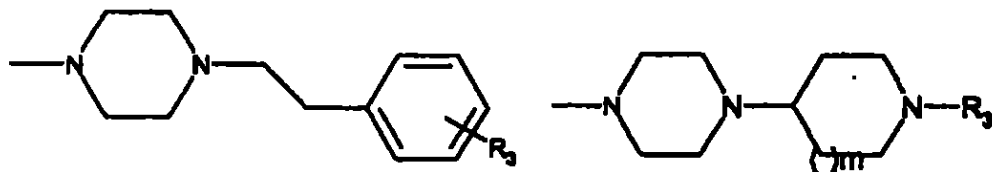
343³⁴⁰

fluoro, ciano, metilo o trifluorometilo), piridazinilo o pirazinilo.

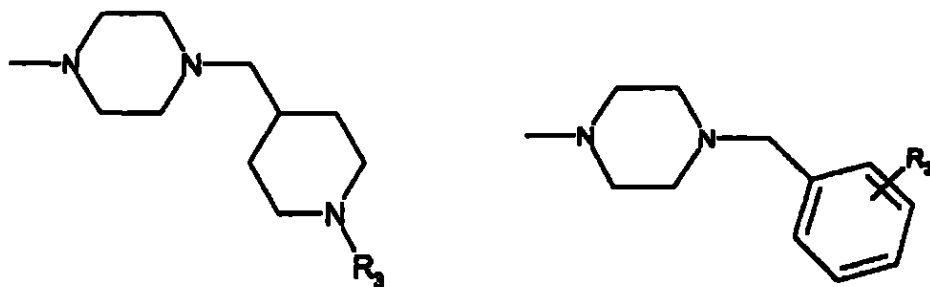
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_2 es tiazol-2-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridazin-3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo, pirazin-2-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 3-fluoropirid-4-ilo, 2-cianopirid-4-ilo, 2-metilpirid-4-ilo o 2-trifluorometilpirid-6-ilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que $-Lp(D)_n$ es de fórmula:

15

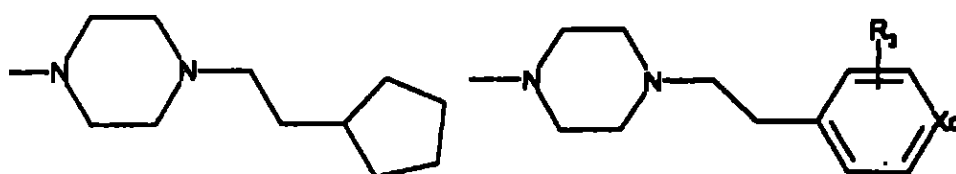


20

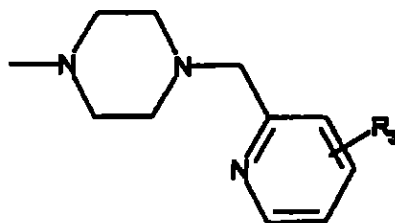


25

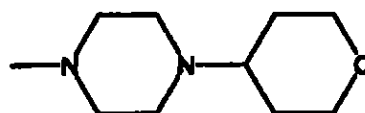
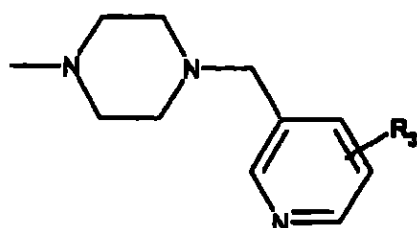
235



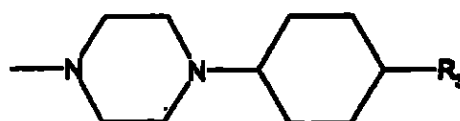
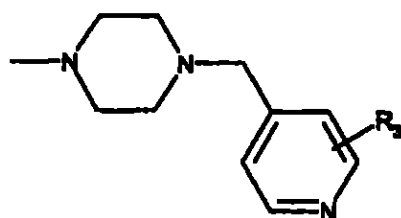
5



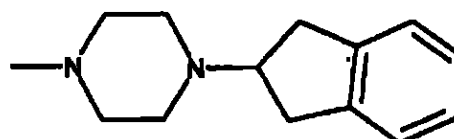
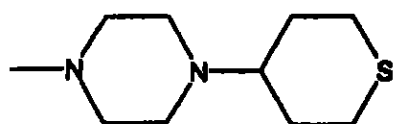
10



15



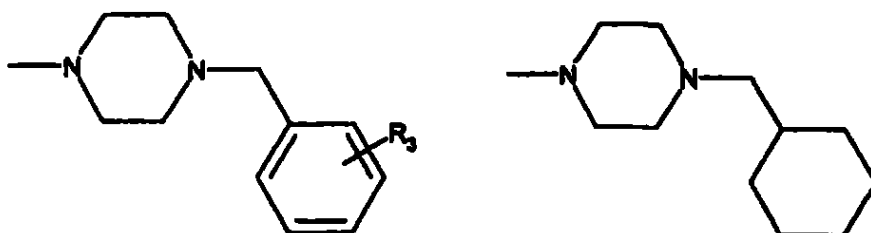
20



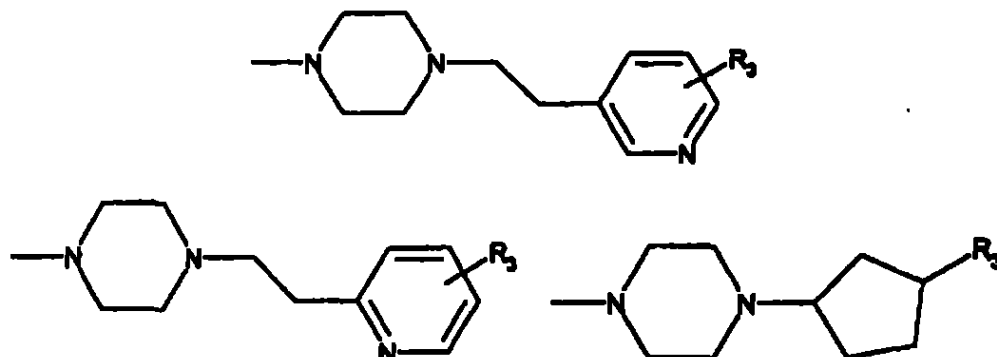
345 342

236

5



10



en las que;

15

m representa 0 ó 1;

X^0 representa CH o N; y

20

cuando R_3 está presente como un sustituyente o un anillo aromático, se selecciona entre hidrógeno, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilo, amino, amido, alcóxicarbonilo, acetilamino, cloro, fluoro, ciano, metoxi, etoxi, nitro, hidroxilo, alquilsulfonilamino, triazolilo y tetrazolilo; y

25

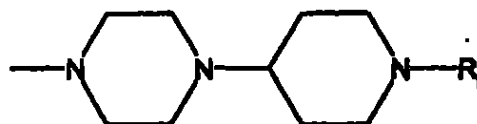
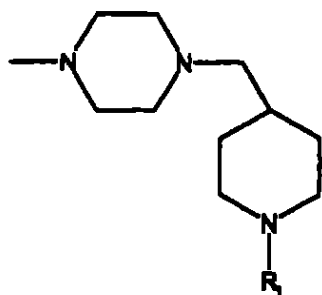
cuando R_3 está presente como un sustituyentes sobre un anillo saturado, se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo (C1-3), hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-

343
346

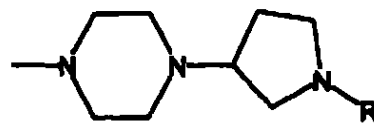
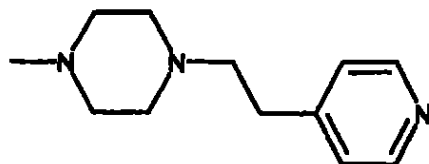
3), carboxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que -Lp(D)₁ es de fórmula:

5



10



15 en las que R₁ es hidrógeno o alquilo (C1-6).

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que R₂ es fenilo, tien-2-ilo, naftilo, indol-2-ilo, indol-6-ilo, benzo[b]furan-5-ilo, 20 benzo[b]tiofen-2-ilo o benzimidazol-2-ilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido en la reivindicación 1.).

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las 25 reivindicaciones 1 a 9, en el que los sustituyentes

347-344

opcionales para R_2 se seleccionan entre: fluoro, cloro, bromo, yodo, nitro, tiol, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidrazido, metilhidrazido, amino, ciano, trifluorometilo, metiltio, vinilo, etinilo, acetilamino, carboxi, acetoxi, 5 hidroxí, metilo, etilo, amido (CONH_2), aminometilo, metoxi y etoxi.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R_2 se selecciona entre 10 una de las fórmulas (A') a (H'):

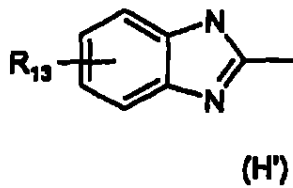
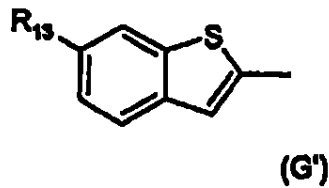
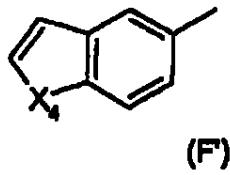
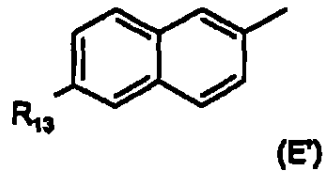
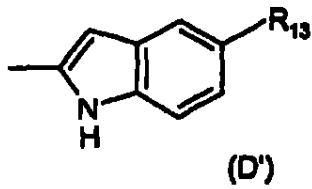
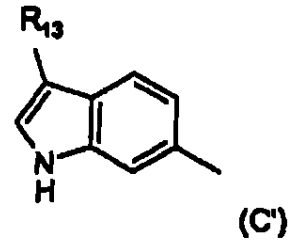
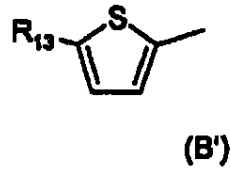
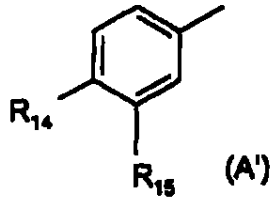
15

20

25

348 345

239



en las que X_4 es O o S, R_{13} se selecciona entre
 20 hidrógeno, fluoro [excepto para (C')], cloro o metilo y R_{14}
 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, fluoro, cloro
 y metoxi y R_{15} se selecciona entre hidrógeno, metilo,
 fluoro, cloro y amino.

25 12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a

349³⁴⁶

11, en el que R_2 es 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-amino-4-clorofenilo, indol-2-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, indol-6-ilo, 3-cloroindol-6-ilo o 3-metilindol-6-ilo.

5 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que $-X-X-$ es $-\text{CONH}-$.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que Y es CH.

10

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que C_y es un R_{31} opcionalmente sustituido: un grupo fenilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, naftilo, piperidinilo, furanilo, 15 pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, benzotienilo o cicloalquilo, o un grupo fenilo sustituido con $R_{31}X_1$ en el que X_1 es un 20 enlace, O, NH o CH_2 y R_{31} es un grupo fenilo, piridilo o pirimidilo opcionalmente sustituido con R_{32} .

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que C_y es un R_{31} 25 opcionalmente sustituido: un grupo fenilo, piridilo,

tienilo, tiazolilo, naftilo, piperidinilo o cicloalquilo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R_n se selecciona entre

5 hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), aminoalquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), hidroxialquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo,

10 alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquilamino (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio,

15 alquilsulfonilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi, haloalquilo, un grupo de fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en la que X^3 es O o S; y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de

20 nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolino) y $-OCH_2O-$ que se une a dos átomos adyacentes de anillo en C_y .

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las

25 reivindicaciones 1 a 16, en el que R_n se selecciona entre

348
351

hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo (opcionalmente
sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o
cicloalquilo), hidroxialquilo (opcionalmente sustituido con
hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo),
5 alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo,
alcoxycarbonilamino, alquilamino (opcionalmente sustituido
con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o
cicloalquilo), aminoalquilo (sustituido con hidroxilo,
alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), amino,
10 halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio, alquilsulfonilo,
alquilsulfenilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo,
aminosulfonilo, haloalcoxi y haloalquilo.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 16, en el que R_2 se selecciona entre
hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo,
metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo,
carboxi, metoximetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo,
metilaminocarbonilo, dimetilamino-carbonilo, aminometilo,
20 CONH_2 , CH_2CONH_2 , acetilamino, metoxycarbonilamino,
etoxycarbonilamino, t-butoxycarbonilamino, amino, fluoro,
cloro, bromo, ciano, nitro, tiol, metiltio, metilsulfonilo,
etilsulfonilo, metilsulfenilo, metilsulfonilamido,
etilsulfonilamido, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo,
25 aminosulfonilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, bromo, -

349
352

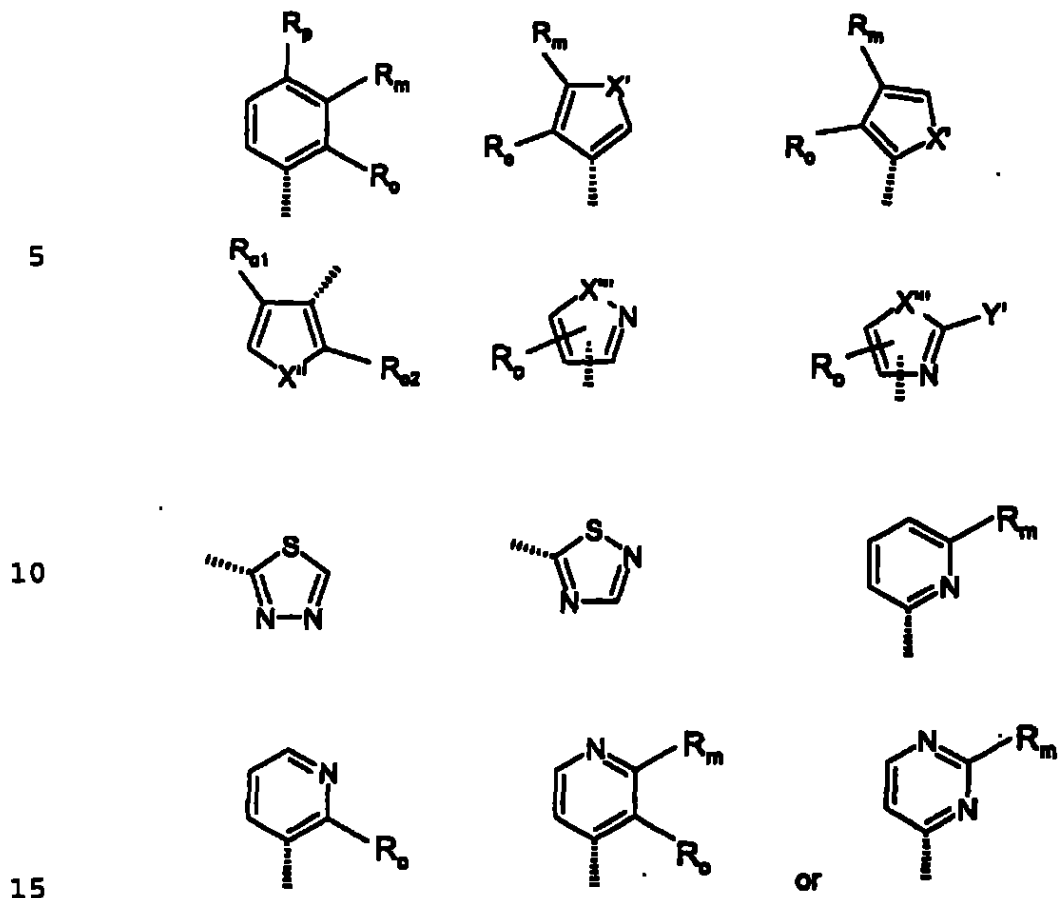
OCH₂O- (que está unido a dos átomos de anillo adyacentes en Cy) y -C(X³)N(R¹¹)R¹² (en la que X³ es O o S y R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos 5 forman un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolino).

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R₃ se selecciona entre 10 hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, carboxi, metoximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilamino-carbonilo, aminometilo, CONH₂, CH₂CONH₂, acetilamino, metoxicarbonilamino, 15 etoxicarbonilamino, t-butoxicarbonilamino, amino, fluoro, cloro, ciano, nitro, tiol, metiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilsulfenilo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamido, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, aminosulfonilo, trifluorometoxi y trifluorometilo.

20

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que C₁ se selecciona entre:

25



en las que

X' se selecciona entre O, S y NMe;

X'' se selecciona entre O y S;

20 X''' se selecciona entre O, S, NH y NMe;

Y' se selecciona entre hidrógeno, amino y metilo;

R_6 se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo y metilsulfonilo;

25 R_m se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluoro,

351
354

cloro, trifluorometilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, carboxi, metoxicarbonilo y un grupo de fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en la que X^3 es O o S y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolino);

R_p se selecciona entre hidrógeno y fluoro; o

R_o y R_m o R_m y R_p forman un grupo $-OCH_2O-$; o

10 R_o y R_m junto con el anillo al que están unidos forman un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en el que el anillo heteroarilo contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre);

uno de R_{o1} y R_{o2} es hidrógeno y el otro es R_o .

15

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que C_y se selecciona entre fenilo, 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo y quinolin-4-ilo.

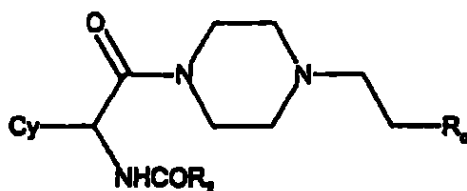
20

23. Un compuesto de fórmula:

25

352
355

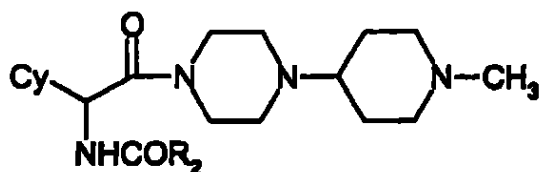
246



5 o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, en la que
Cy, R₂ y R₆ son como se han definido en una cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 22.

24. Un compuesto de fórmula:

10



o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, en la que
15 C_y y R₂ son como se han definido en una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 22.

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 24, en el que el átomo alfa en Y es
20 carbono y tiene la conformación que resultaría de la
construcción de un D-α-aminoácido NH₂-CR₁₁ (Cy)-COOH en el
que NH₂ representa parte de X-X.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que
25 se selecciona entre:

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)-etil]piperazina;

1-(3-Cloroindol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina;

5 1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

10 1-(4-Metoxibenzoil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

1-(Indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina; y

1-(4-Metoxibenzoil-D-(2-trifluorometilfenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

15 y sales fisiológicamente tolerables de los mismos.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 junto con al menos un vehículo o
20 excipiente farmacéuticamente aceptable.

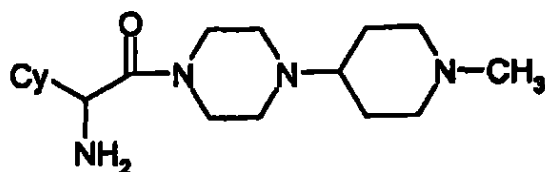
28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para uso en terapia.

25 29. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de

357³⁵⁴

las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno trombótico.

30. Un procedimiento de tratamiento de un cuerpo humano o
5 del cuerpo de un animal no humano para combatir un trastorno trombótico, que comprende administrar a dicho cuerpo una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 31. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para uso para combatir un trastorno trombótico.
- 15 32. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y nombrado en cualquiera de los Ejemplos de este documento, o una sal fisiológicamente tolerable del mismo.
- 20 33. Un compuesto de fórmula

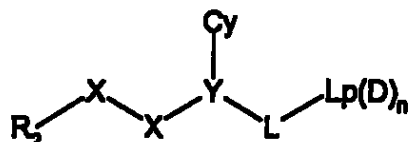


- 25 o una sal del mismo.

355
358

Claims

1. A serine protease inhibitor compound of formula (I)



5

(I)

wherein:

- R_2 is a 5 or 6 membered aromatic carbon ring optionally interrupted by a nitrogen, oxygen or sulphur ring atom, optionally being substituted in the 3 and/or 4 position (in relation to the point of attachment of X-X) by halo, nitro, thiol, haloalkoxy, hydrazido, alkylhydrazido, amino, cyano, haloalkyl, alkylthio, alkenyl, alkynyl, acylamino, tri or difluoromethoxy, carboxy, acyloxy, MeSO_2 - or R_1 , or the substituents at the 3 and 4 positions taken together form a fused ring which is a 5 or 6 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R_{1j} , and optionally substituted in the position alpha to the X-X group (i.e. 6 position for a six membered aromatic ring etc) by amino, hydroxy, halo, alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, amido, aminoalkyl, alkoxy or alkylthio with the proviso that R_2 cannot be aminoisoquinolyl;

- each X independently is a C, N, O or S atom or a CO, CR_{1a} , $\text{C}(\text{R}_{1a})_2$ or NR_{1a} group, at least one X being C, CO, CR_{1a} or $\text{C}(\text{R}_{1a})_2$;

- each R_{1a} independently represents hydrogen or hydroxyl, alkoxy, alkyl, aminoalkyl, hydroxyalkyl alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, acyloxymethoxycarbonyl or alkylamino optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl;

R_1 is as defined for R_{1a} , provided that R_1 is not

unsubstituted aminoalkyl;

Y (the α -atom) is a nitrogen atom or a CR_{1b} group;

Cy is a saturated or unsaturated, mono or poly cyclic, homo or heterocyclic group, optionally substituted by groups

5 R_{3a} or $R_{3i}X_i$;

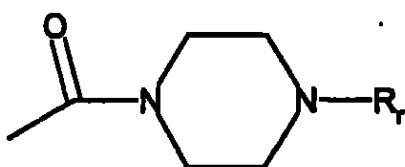
each R_{3a} independently is R_{1c} , amino, halo, cyano, nitro, thi 1, alkylthio, alkylsulphonyl, alkylsulphenyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, hydrazido, alkylimidazolyl, thiazolyl, alkylthiazolyl, alkylloxazolyl, oxazolyl, alkylsulphonamido, 10 alkylaminosulphonyl, aminosulphonyl, haloalkoxy, haloalkyl, a group of the formula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (wherein X^3 is O or S; and R^{11} and R^{12} are independently selected from hydrogen, methyl or ethyl or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or 15 morpholino group), or $-OCH_2O-$ which is bonded to two adjacent ring atoms in Cy;

X_i is a bond, O, NH or CH_2 ;

R_{3i} is phenyl, pyridyl or pyrimidinyl optionally substituted by R_{3a} ;

20 R_{1b} , R_{1c} and R_{1j} are as defined for R_{1a} ; and

$-L-Lp(D)_n$ is of the formula:



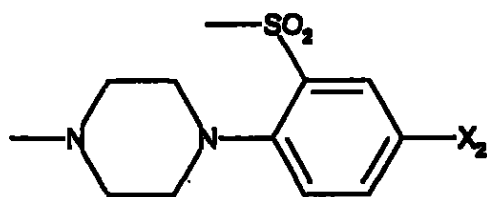
in which R_r is $-(CH_2)_c-R_c$, $-CHR_eR_f$, $-CH_2-CHR_eR_f$, $-CH_2-CH_2-CHR_eR_f$, or R_g in which c is 1 or 2; R_c is thienyl, 25 thiazolyl (which may bear an amino substituent), isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl (which may bear an alkylsulphonyl, aminosulphonyl, alkylaminosulphonyl, alkylaminocarbonyl, amino, amido, (1-4C)alkoxycarbonyl, carboxy, acetylamino, chloro, fluoro, 30 cyano, (1-3C)alkyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, nitro, hydroxy, alkylsulphonylamino, triazolyl or tetrazolyl

360
357

substituent), pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl or phenyl (which may bear a methyl, methylamino, dimethylamino, carboxy, dialkylaminosulphonyl, alkylsulphonyl, aminosulphonyl, alkylaminosulphonyl, alkylaminocarbonyl, amino, amido, alkoxycarbonyl, acetylamino, chloro, fluoro, cyano, methoxy, ethoxy, nitro, hydroxy, alkylsulphonylamino, triazolyl or tetrazolyl substituent); each of R_e and R_f independently is hydrogen or C_{1-3} alkyl; or CHR_eR_f is cyclopentyl (which may bear a hydroxy, amino, (1-3C)alkoxy, (1-3C)hydroxyalkyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl substituent at the 3- or 4-position), cyclohexyl (which may bear a hydroxy, amino, (1-3C)alkoxy, (1-3C)hydroxyalkyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl substituent at the 3- or 4-position), tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl (which may bear a hydroxy, amino, (1-3C)alkoxy, (1-3C)hydroxyalkyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl substituent at the 1-position), piperidin-4-yl (which may bear a hydroxy, amino, (1-3C)alkoxy, (1-3C)hydroxyalkyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl substituent at the 1-position), or indan-2-yl; and R_g is 2-methylsulphonylphenyl which may bear a 4-fluoro substituent or R_g is 2,6-dibenzobenzothien-7-yl;

or a physiologically-tolerable salt thereof;

provided that $Lp(D)_n$ is not of the formula (K):



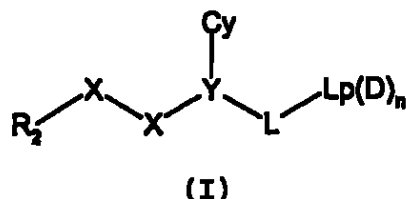
(K)

wherein X₂ is fluoro or hydrogen.

30

2. A serine protease inhibitor compound of formula (I)

~~361~~
358



wherein:

R₂ is a 5 or 6 membered aromatic carbon ring optionally interrupted by a nitrogen, oxygen or sulphur ring atom, optionally being substituted in the 3 and/or 4 position (in relation to the point of attachment of X-X) by halo, nitro, thiol, haloalkoxy, hydrazido, alkylhydrazido, amino, cyano, haloalkyl, alkylthio, alkenyl, alkynyl, acylamino, tri or difluoromethoxy, carboxy, acyloxy, MeSO₂- or R₁, or the substituents at the 3 and 4 positions taken together form a fused ring which is a 5 or 6 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R_{1j}, and optionally substituted in the position alpha to the X-X group (i.e. 6 position for a six membered aromatic ring etc) by amino, hydroxy, halo, alkyl, carboxy, alkylcarbonyl, cyano, amido, aminoalkyl, alkoxy or alkylthio with the proviso that R₂ cannot be aminoisoquinolyl;

each X independently is a C, N, O or S atom or a CO, CR_{1a}, C(R_{1a})₂ or NR_{1a} group, at least one X being C, CO, CR_{1a} or C(R_{1a})₂;

each R_{1a} independently represents hydrogen or hydroxyl, alk xy, alkyl, aminoalkyl, hydroxyalkyl alkoxyalkyl, 25 alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, acyloxymethoxycarbonyl or alkylamino optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl;

R₁ is as defined for R_{1a}, provided that R₁ is not unsubstituted aminoalkyl;

30 Y (the α -atom) is a nitrogen atom or a CR_{1h} group;

Cy is a saturated or unsaturated, mono or poly cyclic, homo or heterocyclic group, optionally substituted by groups

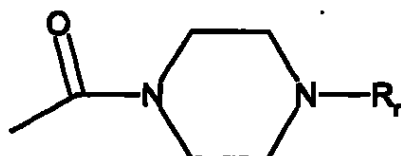
362
359

R_{3a} or phenyl optionally substituted by R_{3a};

each R_{3a} independently is R_{1c}, amino, halo, cyano, nitro, thiol, alkylthio, alkylsulphonyl, alkylsulphenyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, hydrazido, alkyl imidazolyl, 5 thiazolyl, alkyl thiazolyl, alkyl oxazolyl, oxazolyl, alkylsulphonamido, alkylaminosulphonyl, aminosulphonyl, haloalkoxy and haloalkyl;

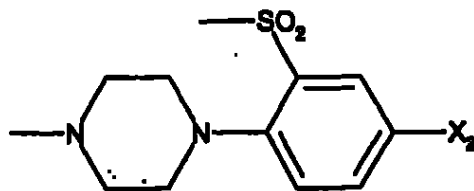
R_{1b}, R_{1c} and R_{1j} are as defined for R_{1a}; and

-L-Lp(D)_n is of the formula:



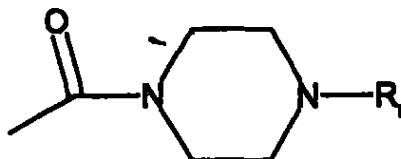
10

in which R_r is -(CH₂)_c-R_c, -CHR_eR_f, -CH₂-CHR_eR_f, or R_g in which c is 1 or 2; R_c is pyridyl or phenyl (which phenyl may bear a fluoro, chloro, methyl, CONH₂, SO₂NH₂, methylaminosulphonyl, dimethylaminosulphonyl, methoxy or 15 methylsulphonyl substituent); each of R_e and R_f independently is hydrogen or C₁₋₃alkyl; or CHR_eR_f is cyclopentyl (which may bear a methyl, ethyl or hydroxymethyl substituent at the 3- or 4-position), cyclohexyl (which may bear a methyl, ethyl or hydroxymethyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl or 20 ethoxycarbonyl substituent at the 3- or 4-position), tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl (which may bear a 1-methyl substituent), or indan-2-yl; and R_g is 2-methylsulphonylphenyl which may bear a 4-fluoro substituent or R_g is λ⁶-1,1-dioxobenzo[b]thiophen-7-yl; 25 or a physiologically-tolerable salt thereof; provided that Lp(D)_n is not of the formula (K):



wherein X_2 is fluoro or hydrogen.

- 5 3. A compound according to claim 1 wherein $-L-Lp(D)_n$ is of the formula:



- in which R_T is $-(CH_2)_c-R_C$; in which c is 2; R_C is thienyl, thiazolyl (which may bear an amino substituent),
 10 is thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl (which may bear an amino, methoxycarbonyl, carboxy, fluoro, cyano, methyl, methylsulphonyl, aminosulphonyl, methylaminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, or trifluoromethyl substituent), pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl or phenyl
 15 (which phenyl may bear a fluoro, chloro, cyano, methyl, amino, methylsulphonyl, aminosulphonyl, methylaminosulphonyl, dimethylaminosulphonyl, methylamino, dimethylamino, carboxy, methoxycarbonyl or methoxy substituent).

- 20 4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R_C is thiazolyl (which may bear an amino substituent), pyrimidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl (which may bear a methylsulphonyl, aminosulphonyl, methylaminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, fluoro, cyano, methyl or
 25 trifluoromethyl substituent), pyridazinyl, pyrazinyl or phenyl (which phenyl may bear a fluoro, chloro, cyano, methyl, amino, methylamino, dimethylamino, carboxy, methoxycarbonyl, methylsulphonyl, aminosulphonyl, methylaminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, or methoxy substituent).

30

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein

361,
364

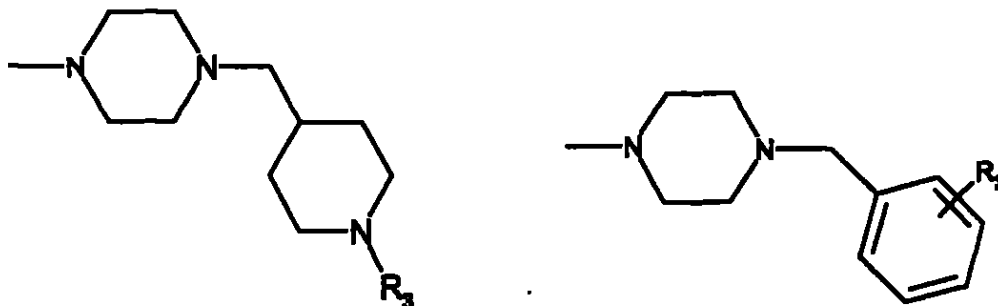
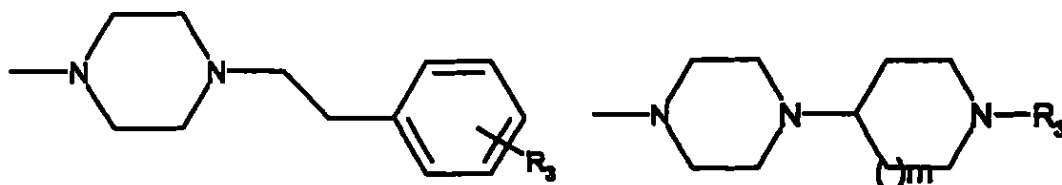
R_c is thiazolyl (which may bear an amino substituent), pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl (which may bear a fluoro, cyano, methyl or trifluoromethyl substituent), pyridazinyl or pyrazinyl.

5

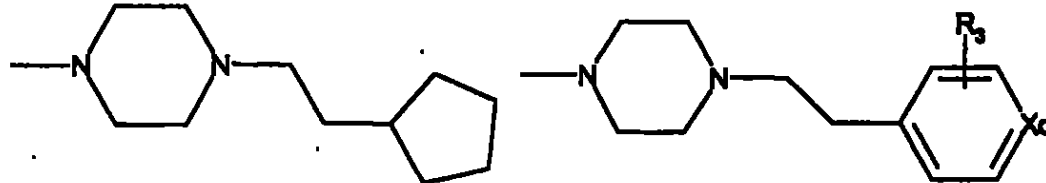
6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein R_c is thiazol-2-yl, 2-aminothiazol-4-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridazin-3-yl, imidazol-1-yl, imidazol-4-yl, pyrazin-2-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, 3-fluoropyrid-4-yl, 2-cyanopyrid-4-yl, 2-methylpyrid-4-yl or 2-trifluoromethylpyrid-6-yl.

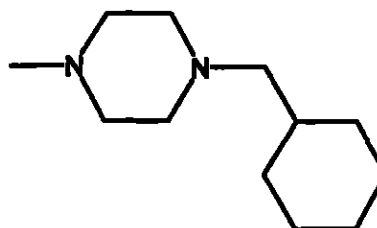
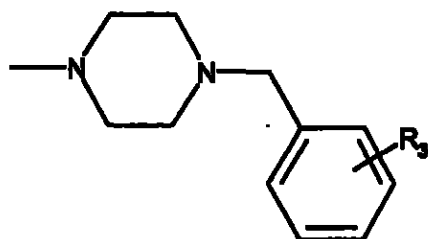
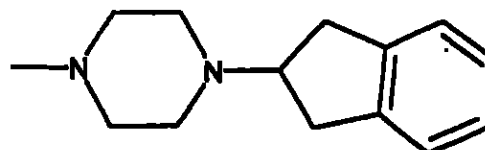
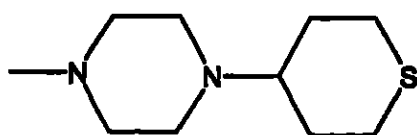
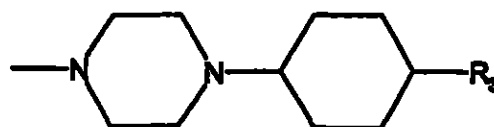
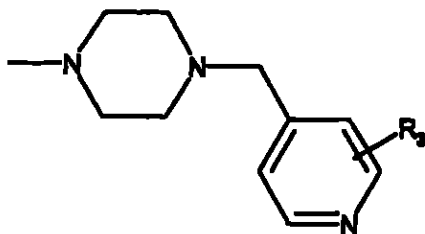
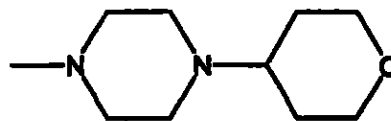
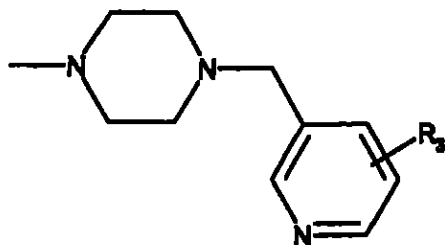
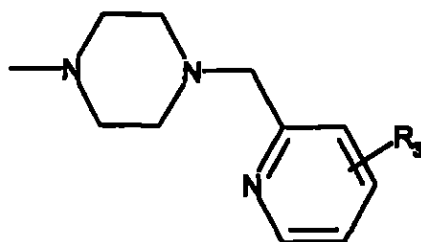
7. A compound according to claim 1 wherein -Lp(D)_n is of the formula:

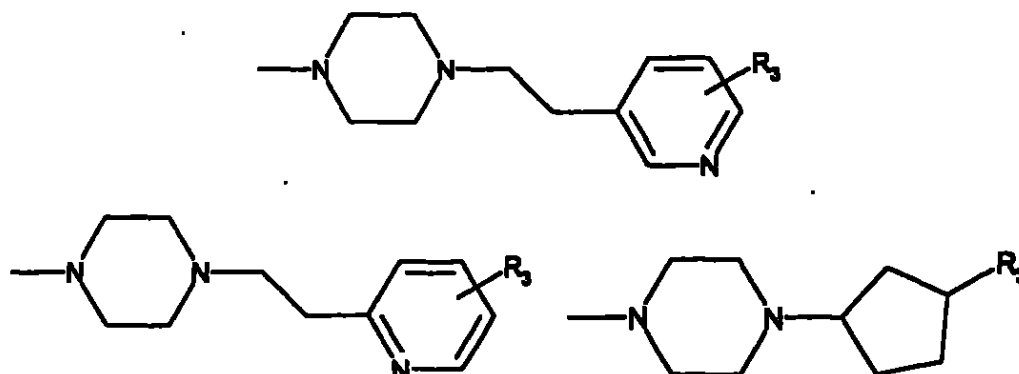
15



20







wherein;

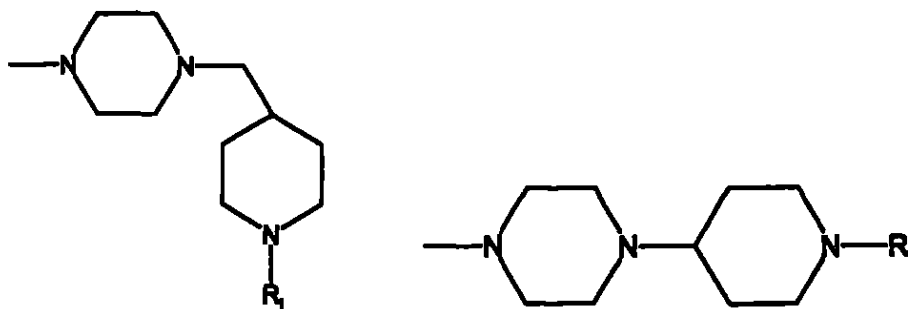
m represents 0 or 1;

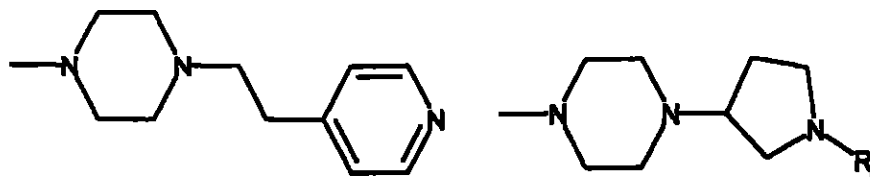
5 X^0 represents CH or N; and

when R_3 is present as a substituent on an aromatic ring,
it is selected from hydrogen, alkylsulphonyl, aminosulphonyl,
alkylaminosulphonyl, alkylaminocarbonyl, amino, amido,
alkoxycarbonyl, acetyl amino, chloro, fluoro, cyano, methoxy,
10 ethoxy, nitro, hydroxy, alkylsulphonylamino, triazolyl and
tetrazolyl; and

when R_3 is present as a substituent on a saturated ring,
it is selected from hydrogen, hydroxy, amino, (1-3C)alkoxy,
(1-3C)hydroxyalkyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl and
15 ethoxycarbonyl.

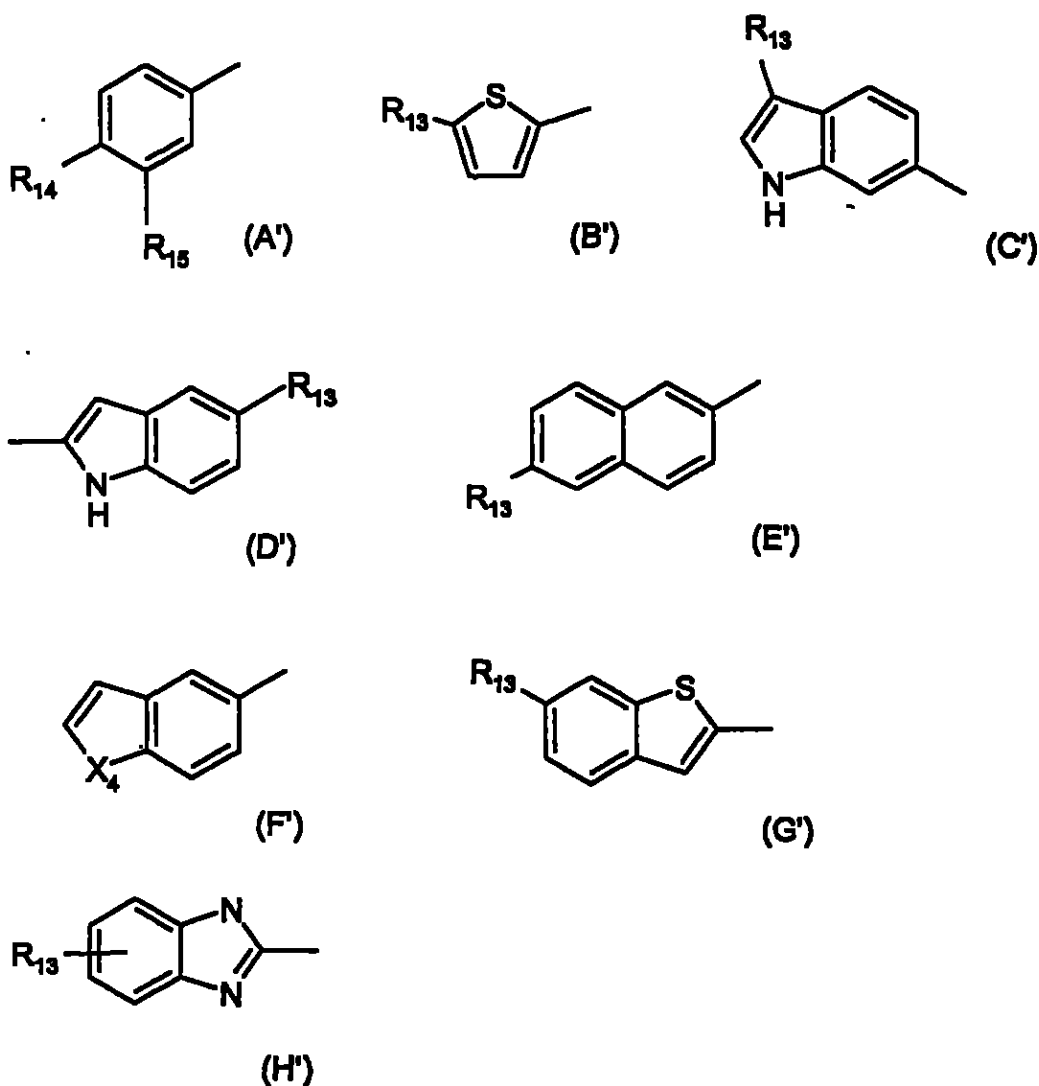
8. A compound according to claim 7 wherein $-Lp(D)n$ is of the
formula:





wherein R_1 is hydrogen or (1-6C)alkyl.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein
 5 R_2 is phenyl, thien-2-yl, naphthyl, indol-2-yl, indol-6-yl, benzo[b]furan-5-yl, benzo[b]thiophen-2-yl or benzimidazol-2-yl (each of which is optionally substituted as defined in claim 1).
- 10 10. A compound according to any one of claims 1 to 9 wherein optional substituents for R_2 are selected from:
 fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro, thiol, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, hydrazido, methylhydrazido, amino, cyano, trifluoromethyl, methylthio, vinyl, ethynyl, acetylamino,
 15 carboxy, acetoxy, hydroxy, methyl, ethyl, amido (CONH_2), aminomethyl, methoxy and ethoxy.
11. A compound according to any one of claims 1 to 10 wherein R_2 is selected from one of the formula (A') to (H'):



wherein X_4 is O or S, R_{13} is selected from hydrogen, flu ro, [except for (C')] chloro or methyl and R_{14} is selected from hydrogen, methyl, ethyl, fluoro, chloro, and methoxy and
 5 R_{15} is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro and amino.

12. A compound according to claims 1 to 11, wherein R_2 is 4-chl rophenyl, 4-methoxyphenyl, 3-amino-4-chlorophenyl, indol-
 10 2-yl, 5-chloroindol-2-yl, indol-6-yl, 3-chloroindol-6-yl or 3-methylindol-6-yl.

13. A compound according to any one of claims 1 to 12 wherein

366
369

-X-X- is -CONH-.

14. A compound according to any one of claims 1 to 13 wherein Y is CH.

5

15. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein Cy is an optionally R_{3a} substituted: phenyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, naphthyl, piperidinyl, furanyl, pyrrolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, imidazolyl, 10 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuryl, benzothienyl or cycloalkyl group, or a phenyl group substituted by $R_{3i}X_i$ in which X_i is a bond, O, NH or CH_2 and R_{3i} is phenyl, pyridyl or pyrimidyl optionally substituted by R_{3a} .

15

16. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein Cy is an optionally R_{3a} substituted: phenyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, naphthyl, piperidinyl or cycloalkyl group.

20 17. A compound according to any one of claims 1 to 16 wherein R_{3a} is selected from hydrogen, hydroxyl, alkoxy, alkyl (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), aminoalkyl (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), 25 hydroxyalkyl (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, alkylamino (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), amino, halo, cyano, nitro, thiol, 30 alkylthio, alkylsulphonyl, alkylsulphenyl, alkylsulphonamido, alkylaminosulphonyl, aminosulphonyl, haloalkoxy, haloalkyl, a group of the formula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (wherein X^3 is O or S; and R^{11} and R^{12} are independently selected from hydrogen, methyl or ethyl or together with the nitrogen atom to which

367
370

they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or morpholino group) and -OCH₂O- which is bonded to two adjacent ring atoms in Cy.

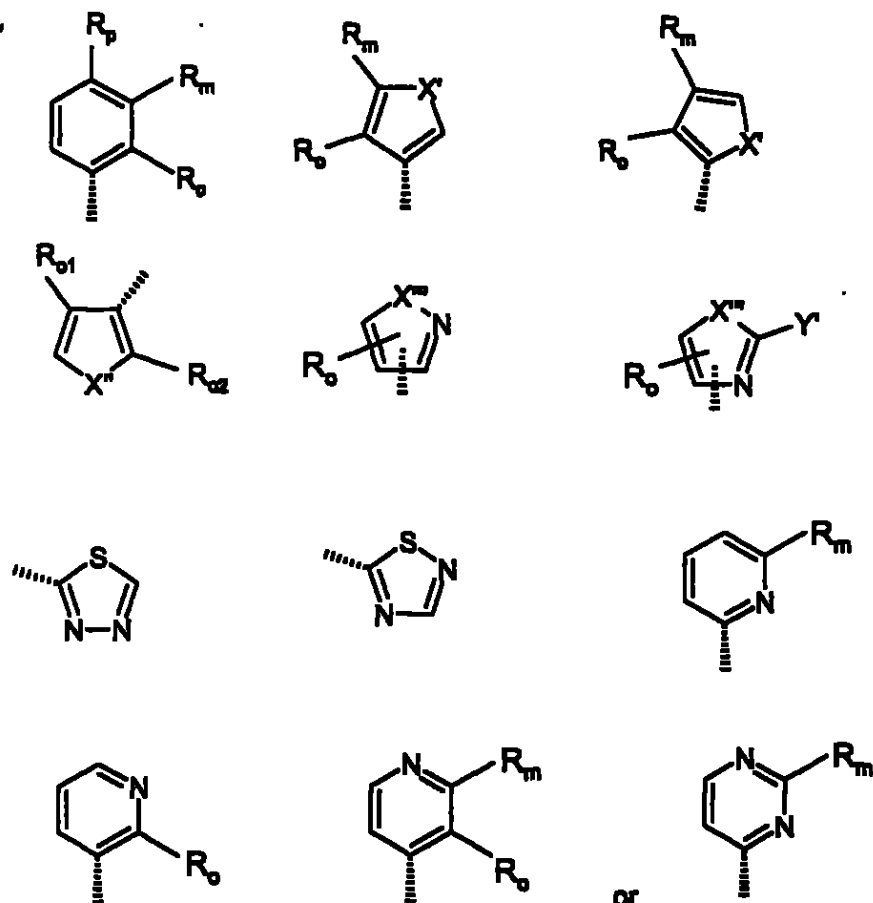
- 5 18. A compound according to any one of claims 1 to 16 wherein R_{3a} is selected from hydrogen, hydroxyl, alkoxy, alkyl (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), hydroxyalkyl (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl),
10 alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, alkylamino (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), aminoalkyl (substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), amino, halo, cyano, nitro, thiol,
15 alkylthio, alkylsulphonyl, alkylsulphenyl, alkylsulphonamido, alkylaminosulphonyl, aminosulphonyl, haloalkoxy and haloalkyl.

19. A compound according to any one of claims 1 to 16 wherein R_{3a} is selected from hydrogen, hydroxyl, methoxy, ethoxy,
20 methyl, ethyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, hydroxymethyl, carboxy, methoxymethyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, methylaminocarbonyl, dimethylamino-carbonyl, aminomethyl, CONH₂, CH₂CONH₂, acetylamino, methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, t-
25 butoxycarbonylamino, amino, fluoro, chloro, bromo, cyano, nitro, thiol, methylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, methylsulphenyl, methylsulphonylamido, ethylsulphonylamido, methylaminosulphonyl, ethylaminosulphonyl, aminosulphonyl, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, bromo, -OCH₂O- (which is
30 bonded to two adjacent ring atoms in Cy) and -C(X³)N(R¹¹)R¹² (wherein X³ is O or S and R¹¹ and R¹² are independently selected from hydrogen, methyl or ethyl or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or morpholino group).

368
~~371~~

20. A compound according to any one of claims 1 to 16 wherein R_{3a} is selected from hydrogen, hydroxyl, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, hydroxymethyl, carboxy, methoxymethyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, methylaminocarbonyl, dimethylamino-carbonyl, aminomethyl, $CONH_2$, CH_2CONH_2 , acetylamino, methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, t-butoxycarbonylamino, amino, fluoro, chloro, cyano, nitro, thiol, methylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, methylsulphenyl, methylsulphonylamido, ethylsulphonylamido, methylaminosulphonyl, ethylaminosulphonyl, aminosulphonyl, trifluoromethoxy and trifluoromethyl.

21. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein Cy is selected from:

369
372

wherein:

X' is selected from O, S and NMe;

5 X'' is selected from O and S;

X''' is selected from O, S, NH and NMe;

Y' is selected from hydrogen, amino and methyl;

R_o is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, trifluoromethyl, methoxy, methylthio, methylsulphinyl and
10 methylsulphonyl;

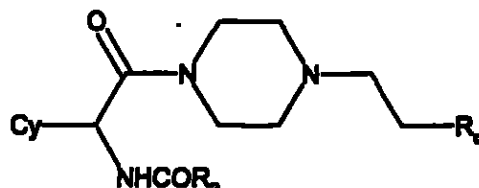
R_m is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, trifluoromethyl, methoxy, methylthio, methylsulphinyl, methylsulphonyl, carboxy, methoxycarbonyl and a group of the formula -C(X³)N(R¹¹)R¹² (wherein X³ is O or S and R¹¹ and R¹²
15 are independently selected from hydrogen, methyl or ethyl or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or morpholino group);
R_p is selected from hydrogen and fluoro; or

R_O and R_m or R_m and R_p form an $-OCH_2O-$ group; or R_O and R_m together with the ring to which they are attached form a 5 or 6 membered aryl or heteroaryl ring (wherein the heteroaryl ring contains 1 or 2 heteroatoms selected from 5 nitrogen, oxygen and sulfur);

one of R_{O1} and R_{O2} is hydrogen and the other is R_O ;

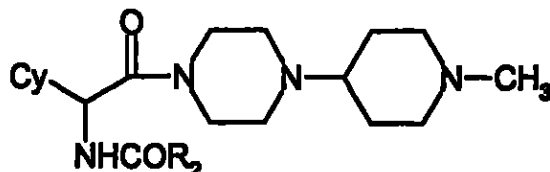
22. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein Cy is selected from phenyl, 2-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 4-carbamoylphenyl, pyrid-2-yl, pyrid-4-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, imidazol-2-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl and quinolin-4-yl.

23. A compound of the formula:



or a physiologically-tolerable salt thereof, wherein Cy, R_2 and R_6 are as defined in any one of claims 1 to 22.

24. A compound of the formula:



or a physiologically-tolerable salt thereof, wherein Cy and R_2 are as defined in any one of claims 1 - 22.

25. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 24, in which the alpha atom in Y is carbon and has the conformation that would result from construction from a D- α -aminoacid $NH_2-CR_{1b}(Cy)-COOH$ where the NH_2 represents part of X-X.

371
374

26. A compound as claimed in Claim 1, which is selected from:
- 1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-[2-(4-pyridiny1)-ethyl]piperazine;
- 5 1-(3-Chloroindole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-[2-(4-pyridiny1)ethyl]piperazine;
- 1-(4-Methoxybenzoyl-D-phenylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine;
- 1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-
- 10 yl)piperazine;
- 1-(4-Methoxybenzoyl-D-(2-chloropheny1)glyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine;
- 1-(Indole-6-carbonyl-D-(2-chloropheny1)glyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine; and
- 15 1-(4-Methoxybenzoyl-D-(2-trifluoromethylpheny1)glyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine;
- and physiologically-tolerable salts thereof.

27. A pharmaceutical composition, which comprises a compound
- 20 as claimed in any one of Claims 1 to 26 together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

28. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 26, for use in therapy.

25

29. Use of a compound as claimed in any one of Claims 1 to 26 for the manufacture of a medicament for the treatment of a thrombotic disorder.

- 30 30. A method of treatment of a human or non-human animal body to combat a thrombotic disorder, which comprises administering to said body an effective amount of a compound as claimed in claim 1.

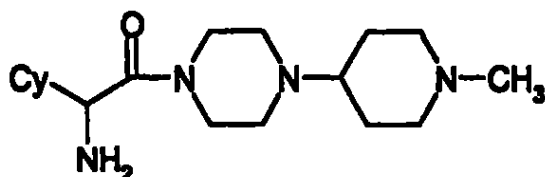
372

375

31. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any one of claims 1 to 26 for use to combat a thrombotic disorder.

5 32. A compound of formula I as claimed in claim 1 and named in any of the Examples herein, or a physiologically-tolerable salt thereof.

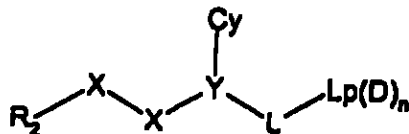
10 33. A compound of the formula



or a salt thereof.

373
~~376~~REIVINDICACIONES

1. Un compuesto inhibidor de la proteasa de serina de fórmula(I) .



(I)

en la que:

R_2 es un anillo de carbono aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente interrumpido por un átomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando opcionalmente sustituido en la posición 3 y/o 4 (en relación al punto de unión de X-X) con halo, nitro tiol, haloalcoxi, hidrazido, alquilhidrazido, amino, ciano, haloalquilo, alquiltio, alquenilo alquinilo, acilamino, tri o difluorometoxi, carboxi, aciloxi, MeSO_2 - o R_1 , o los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 tomados conjuntamente forman un anillo condensado que es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenilo, alquinilo o R_{1j} , y opcionalmente sustituido en la posición alfa del grupo X-X (es decir, posición 6 para un anillo aromático de seis miembros, etc.) con amino, hidroxilo, halo, alquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, ciano, amido, aminoalquilo, alcoxi o alquiltio, con la condición de que R_2 no puede ser aminoisoquinolilo;

cada X es independientemente un átomo de C, N, O o S o un grupo CO, CR_{1a} , $\text{C(R}_{1a})_2$ o NR_{1a} , siendo al menos un X C, CO, CR_{1a} , o $\text{C(R}_{1a})_2$;

377
374

cada R_{1a} representa independientemente hidrógeno o hidroxilo, alcoxi, alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, aciloximetoxycarbonilo, o alquilamino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxi, arilo o cicloalquilo;

R_1 es como se ha definido para R_{1a} , con la condición de que R_1 no es aminoalquilo sin sustituir;

Y (el átomo α) es un átomo de nitrógeno o un grupo CR_{1b} ;

CY es un grupo mono o poli cíclico, homo o heterocíclico, saturado o no saturado, opcionalmente sustituido con grupos R_{3a} o $R_{3i}X_1$;

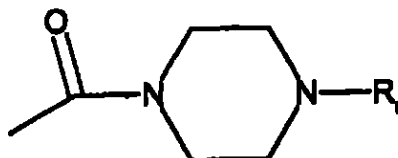
cada R_{3a} es independientemente R_{1a} , amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfenilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, hidrazido, alquilimidazolilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, alquilo oxazolilo, oxazolilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi, haloalquilo, un grupo de fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en la que X^3 es O o S; y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolino, o $-OCH_2O-$ que se une a dos átomos de anillo adyacentes en CY;

X_1 es un enlace, O, NH o CH_2 ;

R_{3i} es fenilo, piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con R_{3ai} ;

378
315

R_{1b} , R_{1c} y R_{1j} son como se han definido para R_{1a} ; y $L-Lp(D)_n$ es de fórmula:

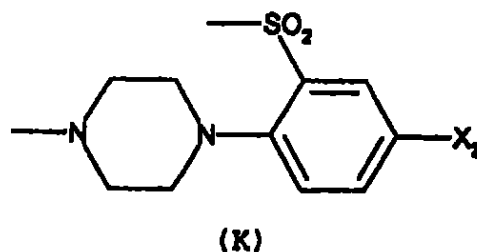


en la que R_f es $-(CH_2)_c-R_c$, $-CHR_cR_f$, $-CH_2-CHR_cR_f$, $-CH_2-CH_2-CHR_cR_f$, o R_g en la que c es 1 ó 2; R_c es tienilo, tiazolilo (que puede llevar un sustituyente amino), isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo (que puede llevar un sustituyente alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilo, amino, amido, alcoxi (C1-4)-carbonilo, carboxi, acetilamino, cloro, fluoro, ciano, alquilo (C1-3), trifluorometilo, metoxi, etoxi, nitro, hidroxilo, alquilsulfonilamino, triazolilo o tetrazolilo), pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o fenilo (que puede llevar un sustituyente metilo, metilamino, dimetilamino, carboxi, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilo, amino, amido, alcóxicarbonilo, acetilamino, cloro, fluoro, ciano, metoxi, etoxi, nitro, hidroxilo, alquilsulfonilamino, triazolilo o tetrazolilo); cada uno de R_c y R_f es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o CHR_cR_f es ciclopentilo (que puede llevar un sustituyente hidroxilo, amino, alcoxi, (C1-3), hidroxialquilo, (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metóxicarbonilo o etóxicarbonilo en la posición 3- o 4-), ciclohexilo que puede llevar un sustituyente hidroxilo, amino, alcoxi, (C1-3), hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metóxicarbonilo, o etóxicarbonilo en la posición 3- o 4-), tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo,

379
376

pirrolidin-3-ilo (que puede llevar un sustituyente hidroxilo, amino, alcoxi (C1-3), hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metoxycarbonilo, o etoxycarbonilo en la posición 1), piperidin-4-ilo (que puede llevar un sustituyente hidroxilo, amino, alcoxi, (C1-3), hidroxialquilo, (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo, en la posición 1), o indan-2-ilo; y R_9 es 2-metilsulfonilfenilo que puede llevar un sustituyente 4-fluoro o R_9 es λ^6 -1,1-dioxobenzo[b]tiofen-7-ilo;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; con la condición de que $Lp(D)_a$ no sea de fórmula (K):



en la que X_2 es fluoro o hidrógeno

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

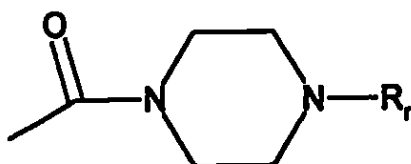
CY es un grupo mono o poli cíclico, homo o heterocíclico saturado o no saturado, que está opcionalmente sustituido con los grupos R_{3a} o fenilo opcionalmente sustituido con R_{3a} ;

cada R_{3a} es independientemente R_{1c} , amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfenilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, hidrazido, alquilimidazolilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, alquioxazolilo, oxazolilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi y haloalquilo;

y

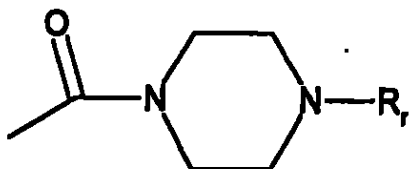
380
377

-L-Lp(D)_n es de fórmula:



en la que R_x es $-(CH_2)_c-R_c$, $-CHR_cR_f$, $-CH_2-CHR_cR_f$, o R_g en la que c es 1 ó 2; R_c es piridilo o fenilo (fenilo que puede llevar un sustituyente cloro fluoro, metilo, $CONH_2$, SO_2NH_2 , metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metoxi o metilsulfonilo); cada uno de R_e y R_f es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o CHR_cR_f es ciclopentilo (que puede llevar un sustituyente metilo, etilo o hidroximetilo en la posición 3- o 4-), ciclohexilo (que puede llevar un sustituyente metilo, etilo o hidroximetilo, alquilo (C_{1-3}), carboxi, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo en la posición 3- o 4-), tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo (que puede llevar un sustituyente 1-metilo), piperidin-4-ilo (que puede llevar un sustituyente 1-metilo) o indan-2-ilo; y R_g es 2-metilsulfonilfenilo que puede llevar un sustituyente 4-fluoro o R_g es λ^6 -1,1-dioxobenzo[b]tiofen-7-ilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que -L-Lp(D)_n es de fórmula:



en la que R_x es $-(CH_2)_c-R_c$; en la que c es 2; R_c es tienilo, tiazolilo (que puede llevar un sustituyente

387
378

amino), isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo (que puede llevar un sustituyente amino, metoxycarbonilo, carboxi, fluoro, ciano, metilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo o trifluorometilo), pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o fenilo (fenilo que puede llevar un sustituyente fluoro, cloro, ciano, metilo, amino, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, diemetilaminosulfonilo, metilamino, dimetilamino, carboxi, metoxycarbonilo o metoxi).

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_c es tiazolilo (que puede llevar un sustituyente amino), pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo (que puede llevar un sustituyente metilsulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, fluoro, ciano, metilo o trifluorometilo), piridazinilo, pirazinilo o fenilo (que puede llevar un sustituyente fluoro, cloro, ciano, metilo, amino, metilamino, dimetilamino, carboxi, metoxycarbonilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo o metoxi).

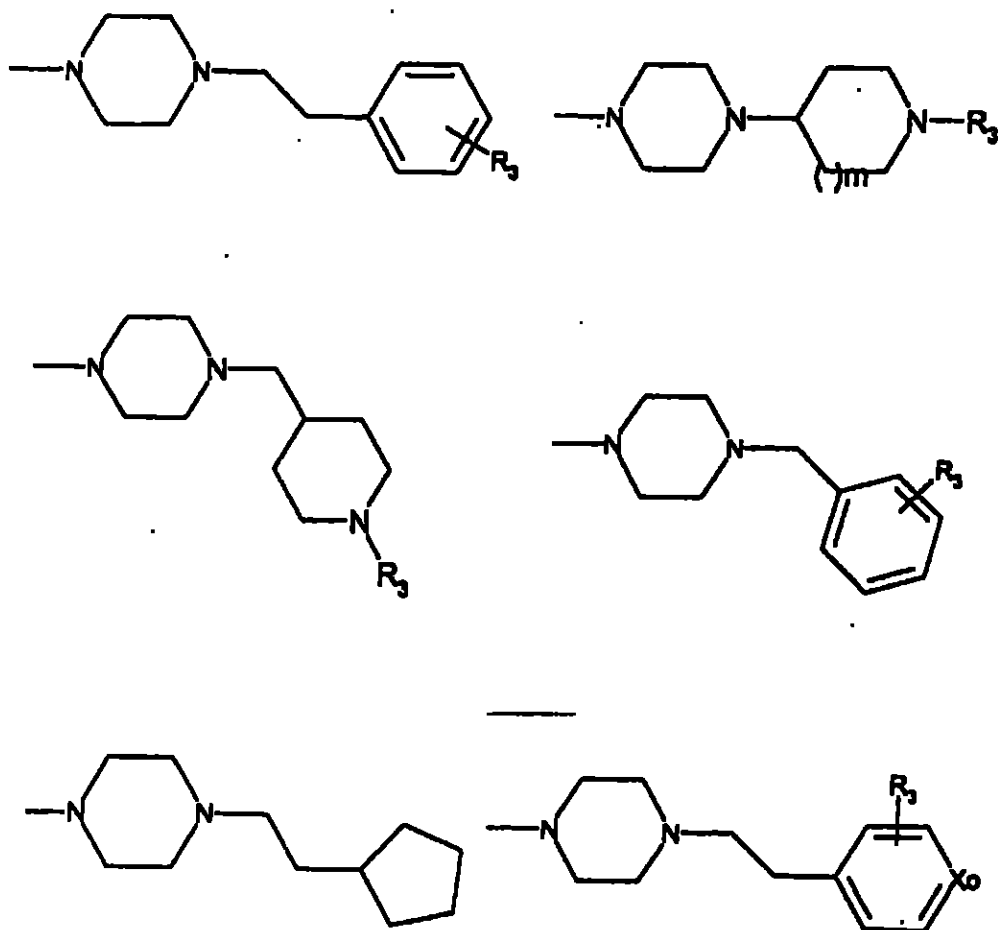
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_c es tiazolilo (que puede llevar un sustituyente amino), pirazolilo, imidazolilo, piridilo, (que puede llevar un sustituyente fluoro, ciano, metilo, o trifluorometilo), piridazinilo o pirazinilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_c es tiazol-2-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridazin-3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo,

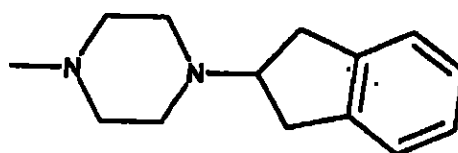
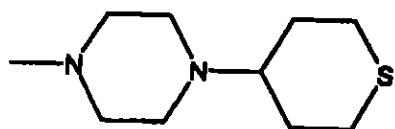
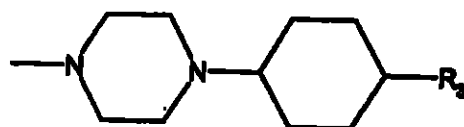
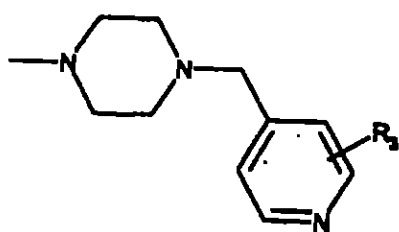
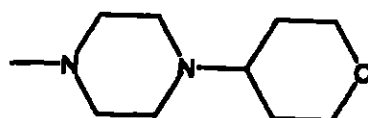
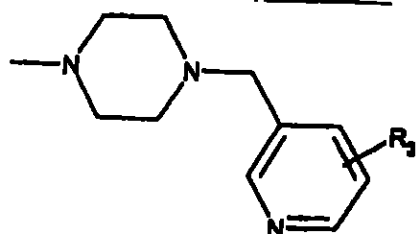
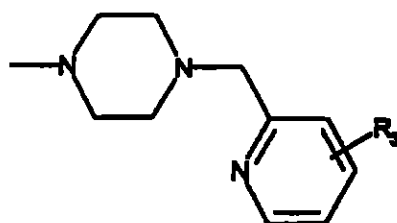
~~382~~
379

pirazin-2-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 3-fluoropirid-4-ilo, 2-cianopirid-4-ilo, 2-metilpirid-4-ilo o 2-trifluorometilpirid-6-ilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es Co y $-Lp(D)_n$ es de fórmula:



~~383~~
380



324
381

en las que;

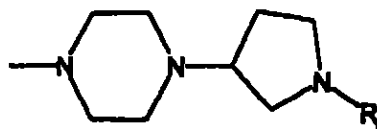
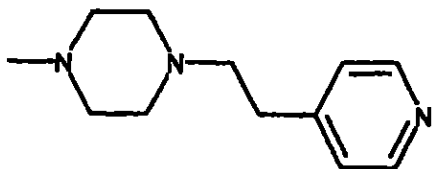
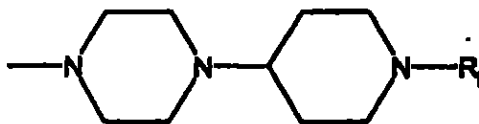
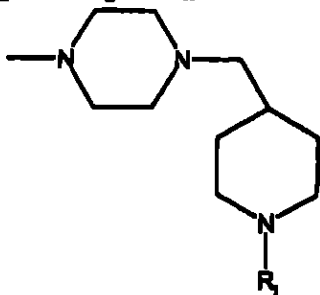
m representa 0 ó 1;

X⁰ representa CH o N; y

cuando R₃ está presente como un sustituyente o un anillo aromático, se selecciona entre hidrógeno, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilo, amino, amido, alcoxycarbonilo, acetilamino, cloro, fluoro, ciano, metoxi, etoxi, nitro, hidroxilo, alquilsulfonilamino, triazolilo y tetrazolilo; y

cuando R₃ está presente como un sustituyente sobre un anillo saturado, se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi (C1-3), hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que -Lp(D)_n es de fórmula: _____



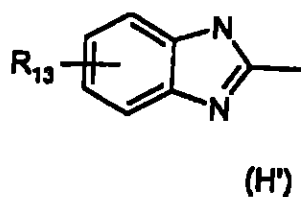
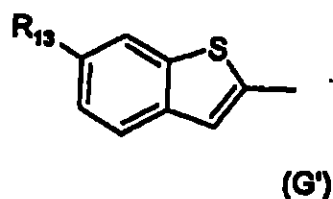
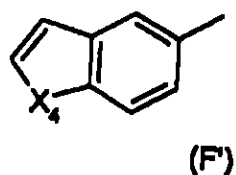
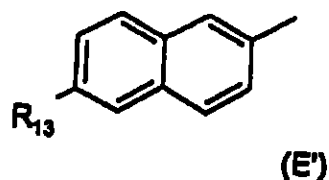
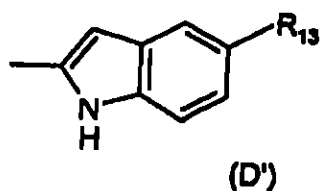
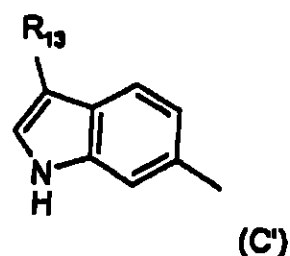
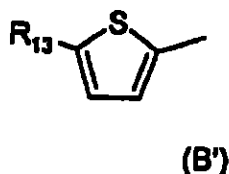
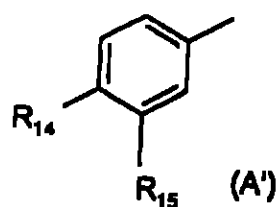
en las que R₁ es hidrógeno o alquilo (C1-6).

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que R₂ es fenilo, tien-2-ilo, naftilo, indol-2-ilo, indol-6-ilo, benzo[b]furan-5-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo o benzimidazol-2-ilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido en la reivindicación 1.).

385
382

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que los sustituyentes opcionales para R_2 se seleccionan entre: fluoro, cloro, bromo, yodo, nitro, tiol, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidrazido, metilhidrazido, amino, ciano, trifluorometilo, metiltio, vinilo, etinilo, acetilamino, carboxi, acetoxi, hidroxilo, metilo, etilo, amido (CONH_2), aminometilo, metoxi y etoxi.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R_2 se selecciona entre una de las fórmulas (A') a (H'):



386
383

en las que X_4 es O o S, R_{13} se selecciona entre hidrógeno, fluoro [excepto para (C')], cloro o metilo y R_{14} se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, fluoro, cloro y metoxi y R_{15} se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluoro, cloro y amino.

12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, en el que R_2 es 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-amino-4-clorofenilo, indol-2-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, indol-6-ilo, 3-cloroindol-6-ilo o 3-metilindol-6-ilo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que -X-X- es -CONH-.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que Y es CH.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que C_y es un R_{3a} opcionalmente sustituido: un grupo fenilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, naftilo, piperidinilo, furanilo, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, benzotienilo o cicloalquilo, o un grupo fenilo sustituido con $R_{31}X_1$ en el que X_1 es un enlace, O, NH o CH_2 y R_{31} es un grupo fenilo, piridilo o pirimidilo opcionalmente sustituido con R_{3a} .

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que C_y es un R_{3a} opcionalmente sustituido: un grupo fenilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, naftilo, piperidinilo o cicloalquilo.

387
384

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R_{3a} se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), aminoalquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), hidroxialquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi, haloalquilo, un grupo de fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en la que X^3 es O o S; y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolino) y $-OCH_2O-$ que se une a dos átomos adyacentes de anillo en C_y .

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R_{3a} se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), hidroxialquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilamino (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), aminoalquilo (sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio, alquilsulfonilo,

388
385

alquilsulfenilo, alquilsulfonamido,
alquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi y
haloalquilo.

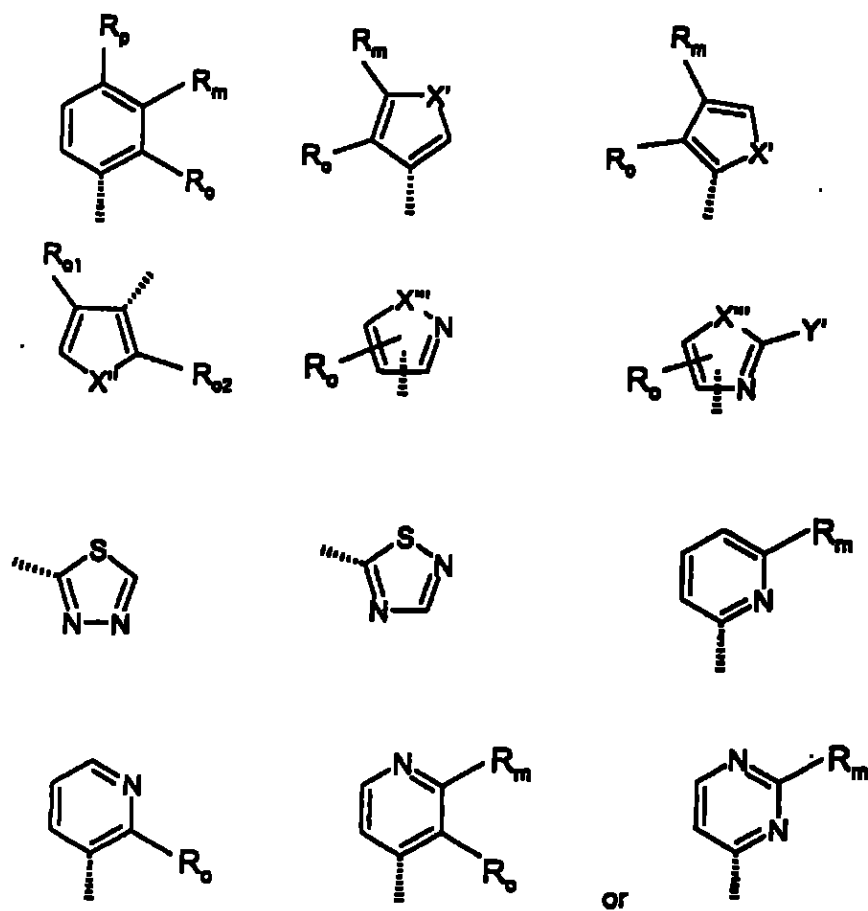
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R_{3a} se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, carboxi, metoximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminometilo, $CONH_2$, CH_2CONH_2 , acetilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, t-butoxicarbonilamino, amino, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, tiol, metiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilsulfenilo, metilsulfonilamido, etilsulfonilamido, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, aminosulfonilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, bromo, $-OCH_2O-$ (que está unido a dos átomos de anillo adyacentes en Cy) y $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en la que X^3 es O o S y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolino).

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R_{3a} se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, carboxi, metoximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminometilo, $CONH_2$, CH_2CONH_2 , acetilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, t-butoxicarbonilamino, amino, fluoro, cloro, ciano, nitro, tiol, metiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilsulfenilo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamido,

389
386

metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo,
aminosulfonilo, trifluorometoxi y trifluorometilo.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que C_7 se selecciona entre:



390
387

en las que

X' se selecciona entre O, S y NMe;

X'' se selecciona entre O y S;

X''' se selecciona entre O, S, NH y NMe;

Y' se selecciona entre hidrógeno, amino y metilo;

R₀ se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo y metilsulfonilo;

R_m se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, carboxi, metoxicarbonilo y un grupo de fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en la que X³ es O o S y R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolino);

R_p se selecciona entre hidrógeno y fluoro; o

R₀ y R_m o R_m y R_p forman un grupo $-OCH_2O-$; o

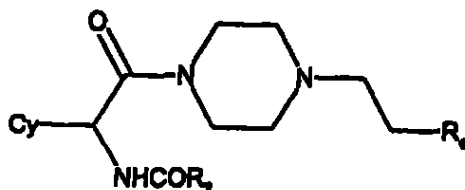
R₀ y R_m junto con el anillo al que están unidos forman un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en el que el anillo heteroarilo contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre);

uno de R₀₁ y R₀₂ es hidrógeno y el otro es R₀.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que C_y se selecciona entre fenilo, 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo y quinilín-4-ilo.

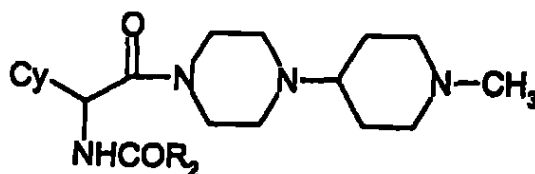
391
388

23. Un compuesto de fórmula:



o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, en la que C_y , R_2 y R_4 son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

24. Un compuesto de fórmula:



o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, en la que C_y y R_2 son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que el átomo alfa en Y es carbono y tiene la conformación que resultaría de la construcción de un D- α -aminoácido NH_2-CR_{1b} (CY) $-COOH$ en el que NH_2 representa parte de X-X.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre:

1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)-etil]piperazina;

1-(3-Cloroindol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina;

302
389

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;
1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;
1-(4-Metoxibenzoil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina;
1-(indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina; y
1-(4-Metoxibenzoil-D-(2-trifluorometilfenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;
y sales fisiológicamente tolerables de los mismos.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para uso en terapia.

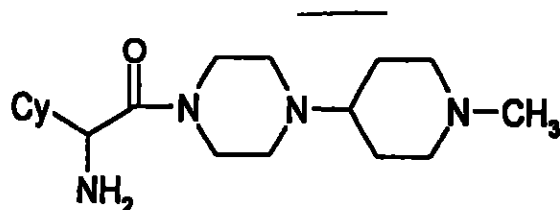
29. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno trombótico.

30. Un procedimiento de tratamiento de un cuerpo humano o del cuerpo de un animal no humano para combatir un trastorno trombótico, que comprende administrar a dicho cuerpo una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

31. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para uso para combatir un trastorno trombótico.

32. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y nombrado en cualquiera de los Ejemplos de este documento, o una sal fisiológicamente tolerable del mismo.

33. Un compuesto de fórmula



en el cual Cy es como se ha definido en la Reivindicación 1, o una sal del mismo.

34. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 26, el cual es la 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidín-4-il)piperazina; ó una sal fisiológicamente tolerable de éste.

35. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 34 en combinación con por lo menos un vehículo portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

36. Uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 34, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un desorden trombótico.

37. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde

R₂ representa:

(i) fenil opcionalmente sustituido en la posición 3 y/o 4 con halo, nitro, tiol, haloalcoxi, hidrazido,

alquilhidrazido, amino, ciano, haloalquil, alquiltio, alquenil, alquinil, acilamino, tri ó difluorometoxi, carboxi, aciloxi, MeSO_2 - ó R_1 , y opcionalmente sustituido en la posición 6 con amino, hidroxí, halo, alquil, carboxi, alcóxicarbonil, ciano, amido, aminoalquil, alcóxi ó alquiltio;

(ii) naft-2-il opcionalmente sustituido en la posición 6 ó 7 con halo, haloalcoxí, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_1 ; y opcionalmente sustituido en la posición 3 con amino, hidroxí, halo, alquil, carboxi, ciano, amido, aminoalquil, alcóxi ó alquiltio;

(iii) isoquinolín-7-il, indol-5-il, indol-6-il, indazol-5-il, indazol-6-il, benzotiazol-6-il ó bencisoxazol-5-il opcionalmente sustituidos en la posición 3 con halo, haloalcoxí, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_1 ;

(iv) bencimidazol-5-il ó benzotiazol-6-il opcionalmente sustituidos en la posición 2 con amino;

(v) tien-2-il ó tien-3-il opcionalmente sustituidos en la posición 4 ó 5 con halo, haloalcoxí, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_1 ;

(vi) 3,4-metilendioxfenil, 2,3-dihidroindol-6-il, 3,3-dicloro-2-oxo-indol-6-il ó 1-metil-3-aminoindazol-5-il;

(vii) benzotiazol-2-il, imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il ó tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il;

(viii) pirazol-2-il opcionalmente sustituido en la posición 5 con halo, haloalcoxí, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_1 ;

395
392

(ix) pirid-2-il opcionalmente sustituido en la posición 5 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_1 ;

(x) pirid-3-il opcionalmente sustituido en la posición 6 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_1 ;

(xi) benzofur-2-il opcionalmente sustituido en la posición 3 con amino, hidroxil, halo, alquil, carboxil, ciano, amido, aminoalquil, alcoxi ó alquiltio y en la posición 5 ó 6 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_{1j} ;

(xii) indol-2-il opcionalmente sustituido con alquil en el átomo de nitrógeno del indol y opcionalmente sustituido en la posición 5 ó 6 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_{1j} ;

(xiii) indol-6-il sustituido en la posición 5 con amino, hidroxil, halo, alquil, carboxil, alcóxicarbonil, ciano, amido, aminoalquil, alcoxi ó alquiltio y opcionalmente sustituido en la posición 3 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_{1j} ; ó

(xiv) benzo[b]tiofen-2-il opcionalmente sustituido en la posición 3 con amino, hidroxil, halo, alquil, carboxil, ciano, amido, aminoalquil, alcoxi ó alquiltio y en la posición 5 ó 6 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_{1j} ;

R_1 representa hidrógeno, hidroxil, alcoxi, alquil, alquilaminoalquil, alcanóil, hidroxialquil,

396
393

alcoxialquil, alcoxicarbonil, alquilaminocarbonil, alquilamino, carboxil, carboximetil, amido ó amidometil;

R_{1j} representa hidrógeno, hidroxil, alcoxi, alquil, alcanoil, hidroxialquil, alcoxialquil, alcoxicarbonil, alquilamino, carboxil, carboximetil, amido ó amidometil;

-X-X- es -CONH-;

Y (el átomo α) es CH;

C_y representa un grupo, opcionalmente sustituido con R_{3a} , seleccionado entre: fenil, piridil, tienil, tiazolil, naftil, piperidinil, furanil, pirrolil, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil, oxazolil, imidazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, pirimidinil, piridazinil, quinolil, isoquinolil, benzofuril, benzotienil ó cicloalquil, o un grupo fenil sustituido con $R_{3i}X_i$ en donde X_i es un enlace, O, NH ó CH_2 y R_{3i} es un grupo fenil, piridil ó pirimidil opcionalmente sustituido con R_{3a} ; y

R_{3a} representa hidrógeno; hidroxil; alcoxi; aralquiloxi; alquil; alquilaminoalquil; hidroximetil; carboxi; alcoxialquil; alcoxicarbonil; alquilaminocarbonil; aminometil; $CONH_2$; CH_2CONH_2 ; alcanoilamino C_1-C_6 ; alcoxicarbonilamino; amino; halo; ciano; nitro; tiol; alquiltio; alquilsulfonil; alquilsulfenil; alquilsulfonamido; alquilaminosulfonil; aminosulfonil; haloalcoxi; haloalquil; un grupo de fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en donde X^3 es O ó S y R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, metil, etil, ó junto con el átomo de nitrógeno al cual van ligados forman un grupo pirrolidin-1-il, piperidin-1-il ó morfolino; ó

397
394

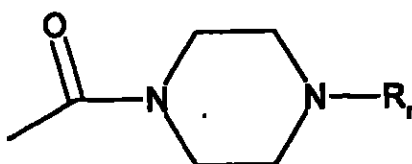
-OCH₂O-, el cual va ligado a los dos átomos adyacentes del anillo en Cy

38. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 37, en donde:

Cy es un grupo, opcionalmente sustituido con R_{3a}, seleccionado entre: fenil, piridil, tienil, tiazolil, naftil, piperidinil ó cicloalquil;

R_{3a} es seleccionado entre hidrógeno, hidroxil, metoxi, etoxi, metil, etil, metilaminometil, dimetilaminometil, hidroximetil, carboxi, metoximetil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, metilaminocarbonil, dimetilaminocarbonil, aminometil, CONH₂, CH₂CONH₂, acetilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, t-butoxicarbonilamino, amino, fluoro, cloro, ciano, nitro, tiol, metiltio, metilsulfonil, etilsulfonil, metilsulfenil, metilsulfonilamido, etilsulfonilamido, metilaminosulfonil, etilaminosulfonil, aminosulfonil, trifluorometoxi y trifluorometil; y

-L-Lp(D)_n es de fórmula:



en la cual R_r es -(CH₂)_C-R_C, -CHR_eR_f, -CH₂-CHR_eR_f, ó R_g; en donde C es 1 ó 2; R_C es piridil ó fenil (fenil el cual puede portar un sustituyente fluoro, cloro metil, CONH₂, SO₂NH₂, metilaminosulfonil, dimetilaminosulfonil, metoxi ó metilsulfonil); cada R_e

398
395

y R_f independientemente son hidrógeno ó alquil (C1-3); ó CHR_eR_f es ciclopentil (el cual puede portar un sustituyente metil, etil ó hidroximetil en la posición 3 ó 4), ciclohexil (el cual puede portar un sustituyente metil, etil ó hidroximetil, alquil (C1-3), carboxi, metoxycarbonil ó etoxycarbonil en la posición 3 ó 4), tetrahidropiran-4-il, tetrahidrotiopiran-4-il, pirrolidin-3-il (los cuales pueden portar un sustituyente 1-metil), piperidin-4-il (el cual puede portar un sustituyente 1-metil) ó indan-2-il; y R_g es 2-metilsulfonilfenil el cual puede portar un sustituyente 4-fluoro, ó R_g es λ^6 -1,1-dioxobenzo[b]tiofen-7-il.

39. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 37 ó con la Reivindicación 38, en donde R_2 representa:

(i) fenil, opcionalmente sustituido en la posición 3 y/o 4 con fluoro, cloro, bromo, yodo, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, ciano, trifluorometil, metiltio, vinil, carboxi, acetoxi, $MeSO_2$ -, hidroxil, metoxi, etoxi, metil, metoxycarbonil, metilamino, etilamino ó amido, y opcionalmente sustituido en la posición 6 con amino, hidroxil, fluoro, metoxycarbonil, ciano ó aminometil (preferiblemente, fenil sustituido en la posición 4 con cloro, amino, vinil, metilamino, metil ó metoxi, opcionalmente en la posición 3 con amino ó hidroxil, y opcionalmente sustituido en la posición 6 con amino ó hidroxil);

(ii) naft-2-il opcionalmente sustituido en la posición 6 con hidroxil y opcionalmente sustituido en la posición 3 con amino ó hidroxil;

394
396

(iii) isoquinolin-7-il, indol-5-il, indol-6-il, indazol-5-il, indazol-6-il, benzotiazol-6-il ó bencisoxazol-5-il opcionalmente sustituidos en la posición 3 con cloro, bromo, amino, metil ó metoxi (preferiblemente, indol-6-il opcionalmente sustituido en la posición 3 con cloro, bromo, metil ó metoxi);

(iv) bencimidazol-5-il ó benzotiazol-6-il opcionalmente sustituidos en la posición 2 con amino;

(v) tien-2-il ó tien-3-il opcionalmente sustituidos en la posición 4 ó 5 con metiltio, metil ó acetil;

(vi) 3,4-metilenedioxifenil, 2,3-dihidroindol-6-il, 3,3-dicloro-2-oxo-indol-6-il ó 1-metil-3-aminoindazol-5-il;

(vii) benzotiazol-2-il, imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il ó tetrahydroimidazo [1,2-a]pirimidin-2-il;

(viii) pirazol-2-il sustituido en la posición 5 con metil;

(ix) pirid-2-il opcionalmente sustituido en la posición 6 con cloro;

(x) pirid-3-il opcionalmente sustituido en la posición 4 con cloro;

(xi) benzofur-2-il opcionalmente sustituido en la posición 3 con cloro, metil ó metoxi, en la posición 5 ó 6 con metil y en la posición 6 con metoxi;

(xii) indol-2-il opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno del indol con metil y opcionalmente sustituido en la posición 5 ó 6 con fluoro, cloro, bromo, metil ó metoxi;

(xiii) indol-6-il sustituido en la posición 5 con cloro, fluoro ó hidroxil y opcionalmente sustituido en la posición 3 con cloro ó metil; ó

(xiv) benzo[b]tiofen-2-il opcionalmente sustituido en la posición 3 con fluoro, cloro ó metil, y opcionalmente sustituido en la posición 5 ó 6 con fluoro, cloro, metil, hidroxil, ó metoxil.

~~400~~
397

40. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 39, en donde R_2 es:

(i) fenil, 2-aminofenil, 3-aminofenil, 2-amino-3-fluorofenil, 2-amino-4-fluorofenil, 2-amino-4-clorofenil, 2-amino-3-bromofenil, 2-amino-3-nitrofenil, 2-amino-4-nitrofenil, 3,4-dimetoxi-5-aminofenil, 2-amino-4-metilfenil, 2-amino-3-metilfenil, 2-amino-3-metoxifenil, 3,4-diaminofenil, 3,5-diaminofenil, 3-amino-4-fluorofenil, 3-amino-4-clorofenil, 3-amino-4-bromofenil, 3-amino-4-hidroxifenil, 3-amino-4-carboximetilfenil, 3-amino-4-metilfenil, 3-amino-4-metoxifenil, 2-fluorofenil, 4-fluoro-3-cianofenil, 3-clorofenil, 3-cloro-4-hidroxifenil, 3-cloro-5-hidroxifenil, 4-clorofenil, 4-cloro-2-hidroxifenil, 4-cloro-3-hidroxifenil, 4-cloro-3-metilfenil, 4-cloro-3-metoxifenil, 4-bromofenil, 4-bromo-3-metilfenil, 4-yodofenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 3-ciano-5-aminofenil, 2-hidroxifenil, 2-hidroxi-4-metoxifenil, 3-hidroxifenil, 3-hidroxi-4-metilfenil, 2,4-dihidroxifenil, 3,4-dihidroxifenil, 3-hidroxi-4-metoxifenil, 4-difluorometoxifenil, 4-trifluorometoxifenil, 4-trifluorometilfenil, 4-metiltiofenil, 4-metoxicarbonilfenil, 4-acetoxifenil, 4-metanosulfonilfenil, 3-metilfenil, 3-metil-5-aminofenil, 4-metilfenil, 4-vinilfenil, 4-metoxifenil, 4-etoxifenil, 4-metoxi-3-clorofenil, 4-metoxi-3-metilfenil, 3-metilaminofenil, 4-metilaminofenil, 4-etilaminofenil ó 2-aminometilfenil;

(ii) naft-2-il, 3-aminonaft-2-il, 3-hidroxinaft-2-il ó 6-hidroxinaft-2-il;

(iii) isoquinolin-7-il, indol-5-il, indol-6-il, 3-cloroindol-6-il, 3-bromoindol-6-il, 3-metilindol-6-il, 3-metoxiindol-6-il, indazol-5-il, 3-aminoindazol-5-il,

401
398

indazol-6-il, benzotiazol-6-il, 3-aminobencisoxazol-5-il;

(iv) bencimidazol-5-il, 2-aminobencimidazol-5-il, 6 benzotiazol-6-il;

(v) tien-2-il, 5-metiltien-2-il, 5-metiltio-tien-2-il, 5-acetiltien-2-il 6 tien-3-il;

(vi) 3,4-metilenedioxifenil, 2,3-dihidroindol-6-il, 3,3-dicloro-2-oxo-indol-6-il 6 1-metil-3-aminoindazol-5-il;

(vii) benzotiazol-2-il, imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il 6 tetrahidroimidazo[1, 2-a]pirimidin-2-il;

(viii) 5-metilpirazol-2-il;

(ix) 5-cloropirid-2-il;

(x) pirid-3-il, 6-cloropirid-3-il;

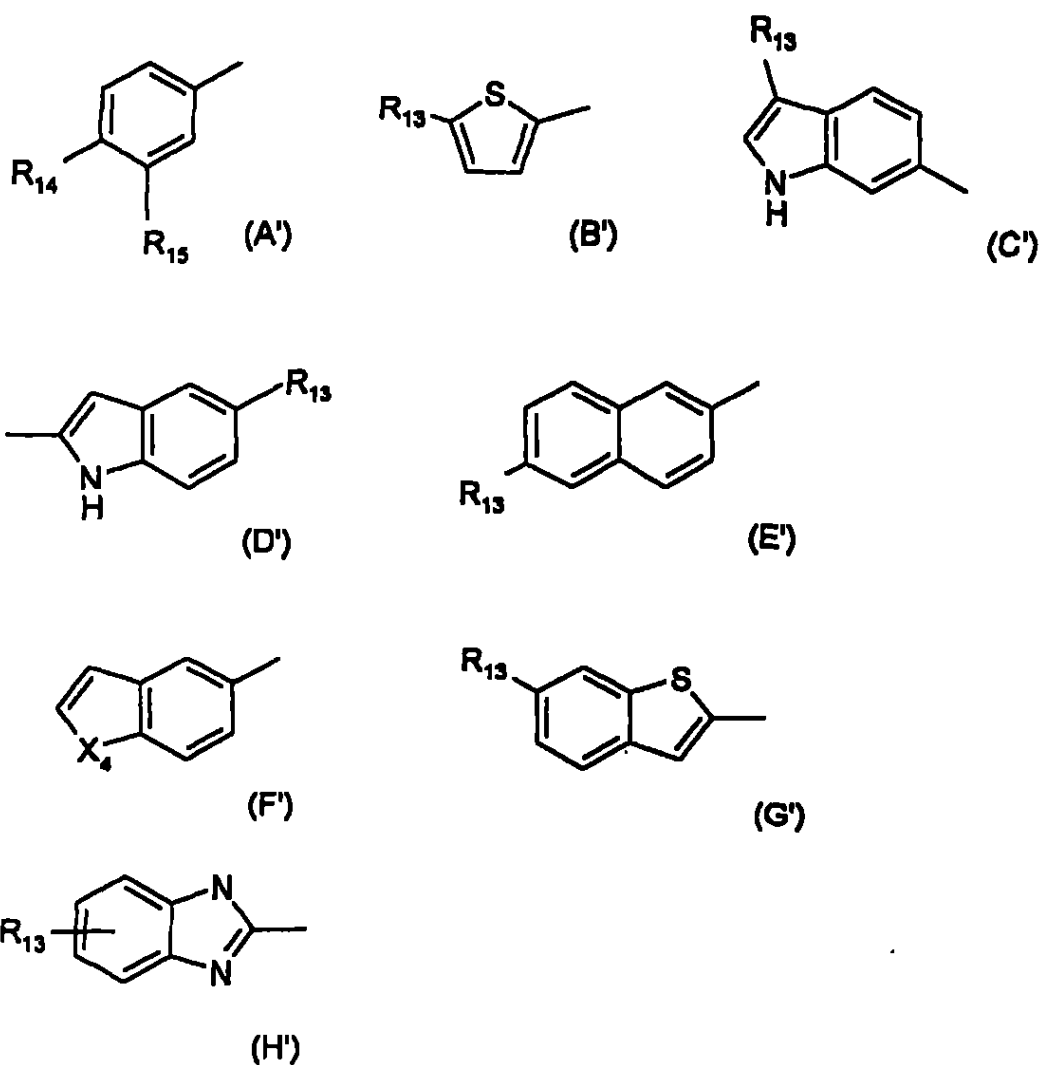
(xi) benzofur-2-il, 5-clorobenzofur-2-il, 3-metilbenzofur-2-il, 5-metilbenzofur-2-il, 6-metoxibenzofur-2-il;

(xii) indol-2-il, 5-fluoroindol-2-il, 5-cloroindol-2-il, 5-metilindol-2-il, 5-metoxindol-2-il, 6-metoxiindol-2-il y 1-metil-indol-2-il;

(xiii) 5-fluoroindol-6-il; 6

(xiv) benzo[b]tiofen-2-il, 5-clorobenzo[b]tiofen-2-il 6 6-clorobenzo[b]tiofen-2-il.

41. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 37 6 con la Reivindicación 38, en donde R₂ se selecciona del grupo conformado por las fórmulas (A') a (H'):

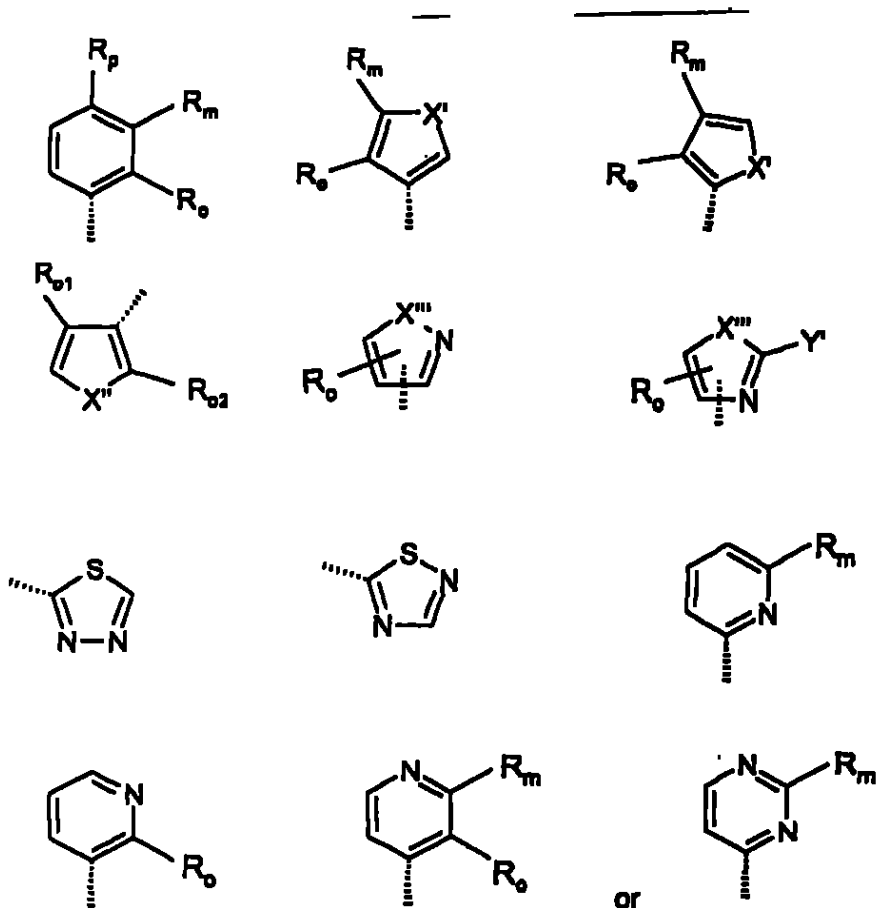
402
399

en donde X_4 es O ó S, R_{13} se seleccciona entre hidrógeno, fluoro [excepto en el caso de (C')], cloro ó metil y R_{14} se selecciona entre hidrógeno, metil, etil, fluoro, cloro, y metoxi y R_{15} se selecciona entre hidrógeno, metil, fluoro, cloro y amin .

~~403~~
400

42. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 41, en donde R_2 es 4-clorofenil, 4-metoxifenil, 3-amino-4-clorofenil, indol-2-il, 5-cloroindol-2-il, indol-6-il, 3-cloroindol-6-il ó 3-metilindol-6-il.

43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 42, en donde Cy se selecciona entre:



404
401

en donde:

X' se selecciona entre O, S y NMe;

X'' se selecciona entre O y S;

X''' se selecciona entre O, S, NH y NMe;

Y' se selecciona entre hidrógeno, amino y metil;

R_o se selecciona entre hidrógeno, metil, fluoro, cloro, trifluorometil, metoxi, metiltio, metilsulfinil y metilsulfonil;

R_m se selecciona entre hidrógeno, metil, fluoro, cloro, trifluorometil, metoxi, metiltio, metilsulfinil, metilsulfonil, carboxi, metoxycarbonil y un grupo de la fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en donde X^3 es O ó S y R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, metil ó etil; ó junto con el átomo de nitrógeno al cual van ligados forman un grupo pirrolidin-1-il, piperidin-1-il ó morfolino);

R_p se selecciona entre hidrógeno y fluoro; ó

R_o y R_m ó R_m y R_p forman un grupo $-OCH_2O-$; ó

R_o y R_m junto con el anillo al cual van ligados forman un anillo aril ó heteroaril de 5 ó 6 miembros (en donde el anillo heteroaril contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre);

uno entre R_{o1} y R_{o2} es hidrógeno y el otro es R_o .

44. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en donde Cy se selecciona entre fenil, 2-clorofenil, 2-metoxifenil, 4-carbamoilfenil, pirid-2-il, pirid-4-il, tien-2-il, tien3-il, furan-2-il, furan-3-il, imidazol-2-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il y quinolin-4-il.

~~405~~
406

45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 44, en donde R_r es un grupo - CHR_eR_f , - $CH_2-CHR_eR_f$ ó - $CH_2-CH_2-CHR_eR_f$.

46. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 45, en donde - CHR_eR_f es 2-propil, 3-pentil, ciclopentil, ciclohexil, 4-metilciclohexil, tetrahidrotio-piran-4-il, pirrolidin-3-il, 1-metilpirrolidin-3-il, 1-(2-propil)pirrolidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metilpiperidin-4-il, 1-(2-propil)piperidin-4-il ó indan-2-il.

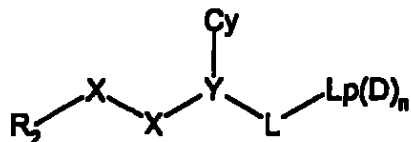
47. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 46, en donde R_r es 1-metilpiperidin-4-il.

48. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 42, en donde el átomo alfa en Y es carbono y exhibe la conformación que podría resultar de la construcción a partir de un D- α -aminoácido $NH_2-CH(Cy)-COOH$ en donde el NH_2 representa parte de X-X.

406
403

Claims

1. A serine protease inhibitor compound of formula (I)



5

(I)

wherein:

R_2 is a 5 or 6 membered aromatic carbon ring optionally interrupted by a nitrogen, oxygen or sulphur ring atom, optionally being substituted in the 3 and/or 4 position (in relation to the point of attachment of X-X) by halo, nitro, thiol, haloalkoxy, hydrazido, alkylhydrazido, amino, cyano, haloalkyl, alkylthio, alkenyl, alkynyl, acylamino, tri or difluoromethoxy, carboxy, acyloxy, MeSO_2 - or R_1 , or the substituted at the 3 and 4 positions taken together form a fused ring which is a 5 or 6 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R_{1j} , and optionally substituted in the position alpha to the X-X group (i.e. 6 position for a six membered aromatic ring etc) by amino, hydroxy, halo, alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, amido, aminoalkyl, alkoxy or alkylthio with the proviso that R_2 cannot be aminoisoquinolyl;

each X independently is a C, N, O or S atom or a CO, CR_{1a} , $\text{C}(\text{R}_{1a})_2$ or NR_{1a} group, at least one X being C, CO, CR_{1a} or $\text{C}(\text{R}_{1a})_2$;

each R_{1a} independently represents hydrogen or hydroxyl, alkoxy, alkyl, aminoalkyl, hydroxyalkyl alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, acyloxymethoxycarbonyl or alkylamino optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl;

R_1 is as defined for R_{1a} , provided that R_1 is not

407
404

unsubstituted aminoalkyl;

Y (the α -atom) is a nitrogen atom or a CR_{1b} group;

Cy is a saturated or unsaturated, mono or poly cyclic, homo or heterocyclic group, optionally substituted by groups

5 R_{3a} or $R_{3i}X_i$;

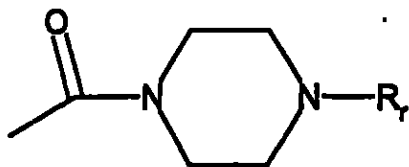
each R_{3a} independently is R_{1c} , amino, halo, cyano, nitro, thiol, alkylthio, alkylsulphonyl, alkylsulphenyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, hydrazido, alkylimidazolyl, thiazolyl, alkylthiazolyl, alkylloxazolyl, oxazolyl, alkylsulphonamido, 10 alkylaminosulphonyl, aminosulphonyl, haloalkoxy, haloalkyl, a group of the formula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (wherein X^3 is O or S; and R^{11} and R^{12} are independently selected from hydrogen, methyl or ethyl or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or 15 morpholino group), or $-OCH_2O-$ which is bonded to two adjacent ring atoms in Cy;

X_i is a bond, O, NH or CH_2 ;

R_{3i} is phenyl, pyridyl or pyrimidinyl optionally substituted by R_{3a} ;

20 R_{1b} , R_{1c} and R_{1j} are as defined for R_{1a} ; and

$-L-Lp(D)_n$ is of the formula:



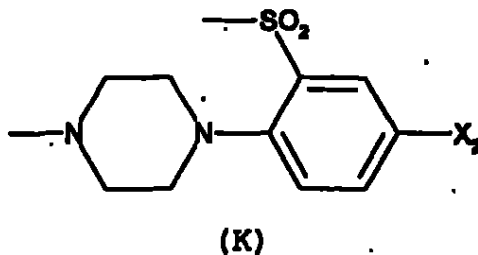
in which R_r is $-(CH_2)_c-R_c$, $-CHR_eR_f$, $-CH_2-CHR_eR_f$, $-CH_2-CH_2-CHR_eR_f$, or R_g in which c is 1 or 2; R_c is thienyl, 25 thiazolyl (which may bear an amino substituent), isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl (which may bear an alkylsulphonyl, aminosulphonyl, alkylaminosulphonyl, alkylaminocarbonyl, amino, amido, (1-4C)alkoxycarbonyl, carboxy, acetylamino, chloro, fluoro, 30 cyano, (1-3C)alkyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, nitro, hydroxy, alkylsulphonylamino, triazolyl or tetrazolyl

408
405

substituent), pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl or phenyl (which may bear a methyl, methylamino, dimethylamino, carboxy, dialkylaminosulphonyl, alkylsulphonyl, aminosulphonyl, alkylaminosulphonyl, alkylaminocarbonyl, amino, amido, 5 alkoxy, acetyl, chloro, fluoro, cyano, methoxy, ethoxy, nitro, hydroxy, alkylsulphonylamino, triazolyl or tetrazolyl substituent); each of R_e and R_f independently is hydrogen or C_{1-3} alkyl; or CHR_eR_f is cyclopentyl (which may bear a hydroxy, amino, (1-3C)alkoxy, (1-3C)hydroxyalkyl, (1-10 3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl substituent at the 3- or 4-position), cyclohexyl (which may bear a hydroxy, amino, (1-3C)alkoxy, (1-3C)hydroxyalkyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl substituent at the 3- or 4-position), tetrahydropyran-4-yl, 15 tetrahydrothiopyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl (which may bear a hydroxy, amino, (1-3C)alkoxy, (1-3C)hydroxyalkyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl substituent at the 1-position), piperidin-4-yl (which may bear a hydroxy, amino, (1-3C)alkoxy, (1-3C)hydroxyalkyl, (1-3C)alkyl, carboxy, 20 methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl substituent at the 1-position), or indan-2-yl; and R_g is 2-methylsulphonylphenyl which may bear a 4-fluoro substituent or R_g is λ^6 -1,1-dioxobenzo[b]thiophen-7-yl;

or a physiologically-tolerable salt thereof;

25 provided that $Lp(D)_n$ is not of the formula (K):



wherein X_2 is fluoro or hydrogen.

~~409~~
406

2. A compound according to Claim 1
wherein

Cy is a saturated or unsaturated, mono or poly cyclic,
5 homo or heterocyclic group, optionally substituted by groups

10

15

20

25

30

AMENDED SHEET

11

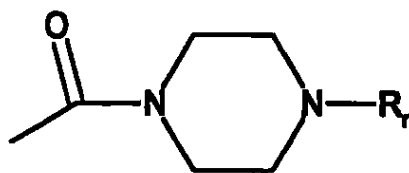
410
407

R_{3a} or phenyl optionally substituted by R_{3a};

each R_{3a} independently is R_{1c}, amino, halo, cyano, nitro, thiol, alkylthio, alkylsulphonyl, alkylsulphenyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, hydrazido, alkyl imidazolyl, thiazolyl, alkyl thiazolyl, alkyl oxazolyl, oxazolyl, alkylsulphonamido, alkylaminosulphonyl, aminosulphonyl, haloalkoxy and haloalkyl;

and

10 -L-Lp(D)_n is of the formula:

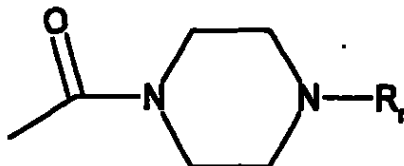


in which R_r is -(CH₂)_c-R_c, -CHR_eR_f, -CH₂-CHR_eR_f, or R_g in which c is 1 or 2; R_c is pyridyl or phenyl (which phenyl may bear a fluoro, chloro, methyl, CONH₂, SO₂NH₂,

15 methylaminosulphonyl, dimethylaminosulphonyl, methoxy or methylsulphonyl substituent); each of R_e and R_f independently is hydrogen or C₁₋₃alkyl; or CHR_eR_f is cyclopentyl (which may bear a methyl, ethyl or hydroxymethyl substituent at the 3- or 4-position), cyclohexyl (which may bear a methyl, ethyl or hydroxymethyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl substituent at the 3- or 4-position), tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl (which may bear a 1-methyl substituent), piperidin-4-yl (which may bear a 1-methyl substituent) or indan-2-yl; and R_g 25 is 2-methylsulphonylphenyl which may bear a 4-fluoro substituent or R_g is 2⁶-1,1-dioxobenzo[b]thiophen-7-yl.

4H
408

3. A compound according to claim 1 wherein $-L-Lp(D)_n$ is of the formula:



in which R_f is $-(CH_2)_c-R_c$; in which c is 2; R_c is

5 thienyl, thiazolyl (which may bear an amino substituent),
is thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl,
pyridyl (which may bear an amino, methoxycarbonyl, carboxy,
fluoro, cyano, methyl, methylsulphonyl, aminosulphonyl,
methylaminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, or trifluoromethyl
10 substituent), pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl or phenyl
(which phenyl may bear a fluoro, chloro, cyano, methyl, amino,
methylsulphonyl, aminosulphonyl, methylaminosulphonyl,
dimethylaminosulphonyl, methylamino, dimethylamino, carboxy,
methoxycarbonyl or methoxy substituent).

15

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein
 R_c is thiazolyl (which may bear an amino substituent),
pyrimidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl (which may bear a
methylsulphonyl, aminosulphonyl, methylaminosulfonyl,
20 dimethylaminosulfonyl, fluoro, cyano, methyl or
trifluoromethyl substituent), pyridazinyl, pyrazinyl or phenyl
(which phenyl may bear a fluoro, chloro, cyano, methyl, amino,
methylamino, dimethylamino, carboxy, methoxycarbonyl,
methylsulphonyl, aminosulphonyl, methylaminosulfonyl,
25 dimethylaminosulfonyl, or methoxy substituent).

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein

30

412
409

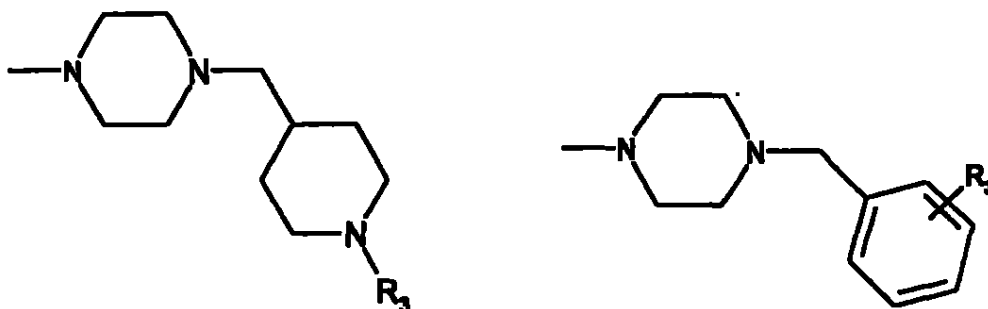
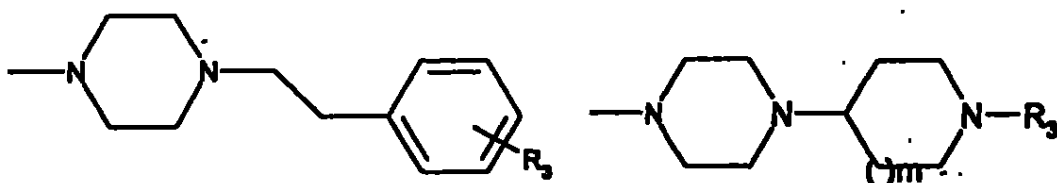
Rc is thiazolyl (which may bear an amino substituent), pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl (which may bear a fluoro, cyano, methyl or trifluoromethyl substituent), pyridazinyl or pyrazinyl.

5

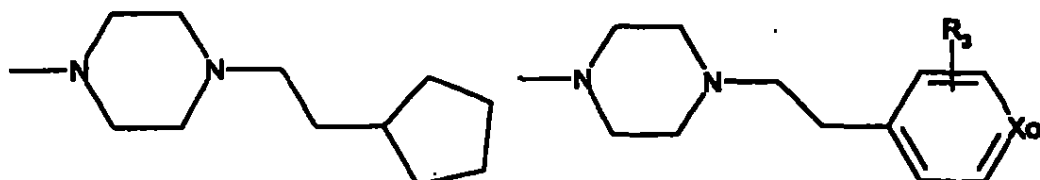
6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein Rc is thiazol-2-yl, 2-aminothiazol-4-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridazin-3-yl, imidazol-1-yl, imidazol-4-yl, pyrazin-2-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, 3-fluoropyrid-4-yl, 2-cyanopyrid-4-yl, 2-methylpyrid-4-yl or 2-trifluoromethylpyrid-6-yl.

7. A compound according to claim 1 wherein L is CO and -Lp(D)n is of the formula:

15



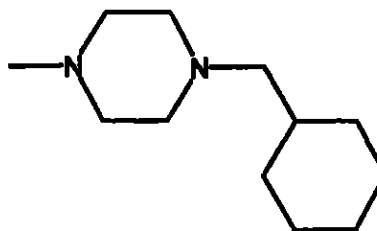
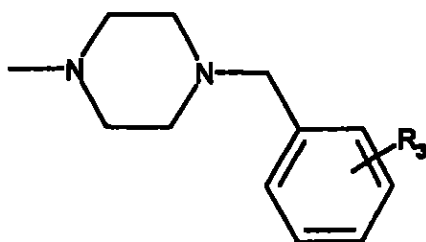
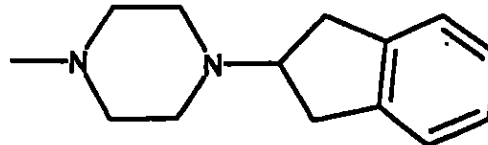
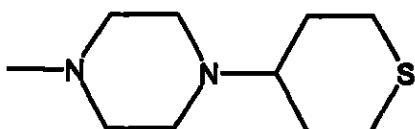
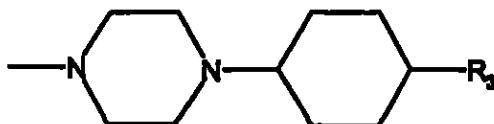
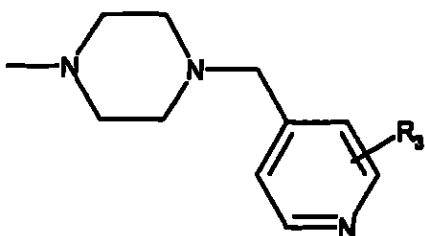
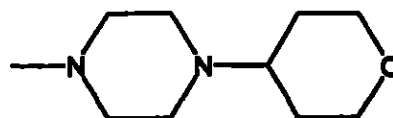
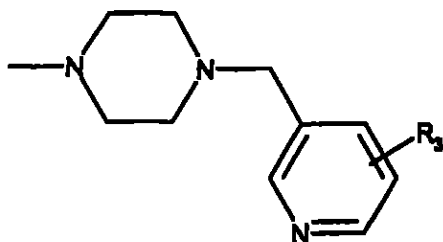
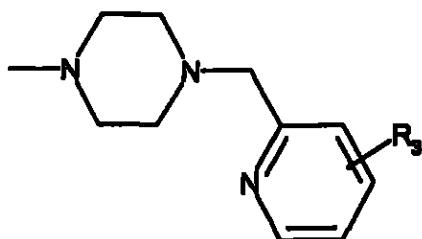
20



AMENDED SHEET

14

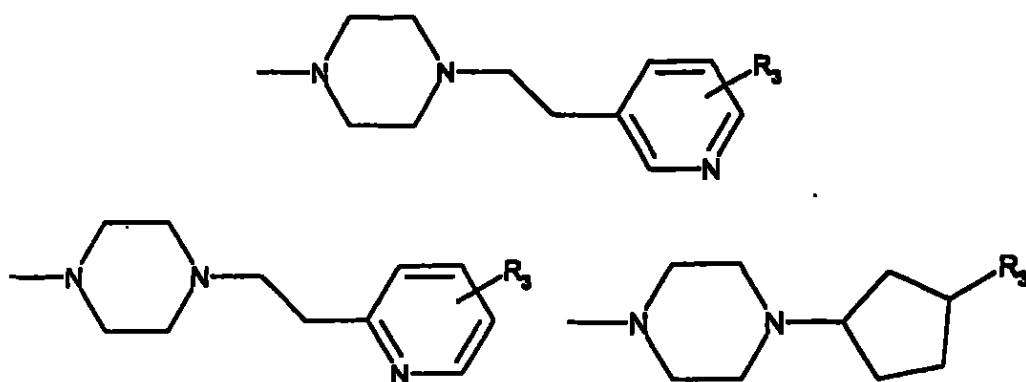
413
410



5

10

~~414~~
411



wherein;

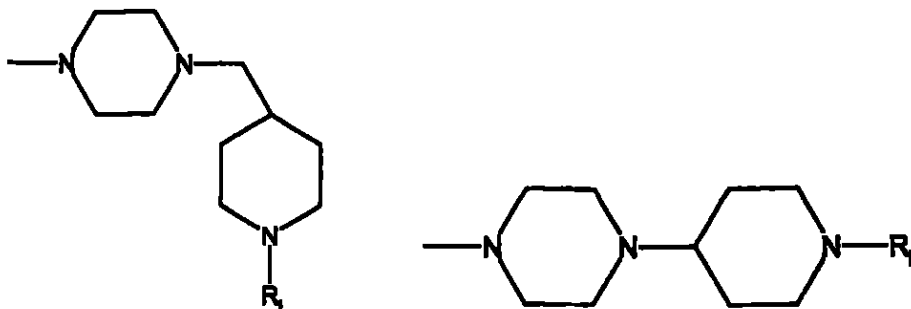
m represents 0 or 1;

5 X^0 represents CH or N; and

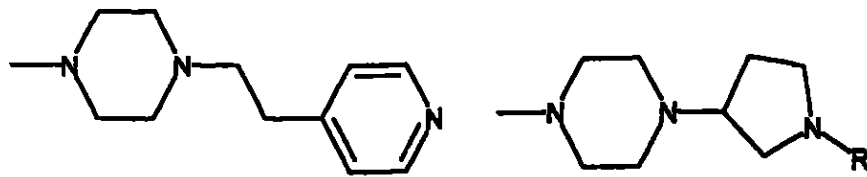
when R_3 is present as a substituent on an aromatic ring,
it is selected from hydrogen, alkylsulphonyl, aminosulphonyl,
alkylaminosulphonyl, alkylaminocarbonyl, amino, amido,
alkoxycarbonyl, acetylamino, chloro, fluoro, cyano, methoxy,
10 ethoxy, nitro, hydroxy, alkylsulphonylamino, triazolyl and
tetrazolyl; and

when R_3 is present as a substituent on a saturated ring,
it is selected from hydrogen, hydroxy, amino, (1-3C)alkoxy,
(1-3C)hydroxyalkyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl and
15 ethoxycarbonyl.

8. A compound according to claim 7 wherein $-Lp(D)n$ is of the
formula:

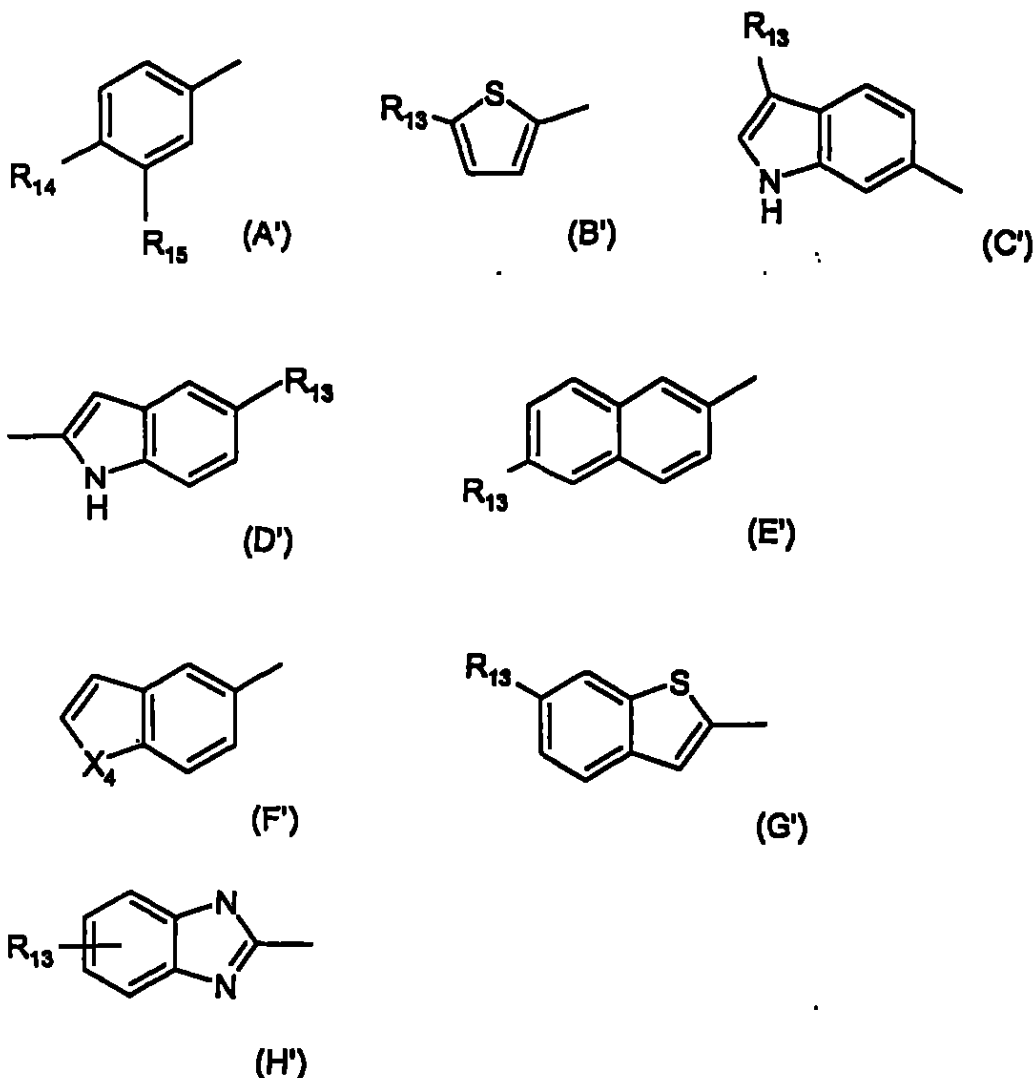


415
412



wherein R_1 is hydrogen or (1-6C)alkyl.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein
 5 R_2 is phenyl, thien-2-yl, naphthyl, indol-2-yl, indol-6-yl, benzo[b]furan-5-yl, benzo[b]thiophen-2-yl or benzimidazol-2-yl (each of which is optionally substituted as defined in claim 1).
- 10 10. A compound according to any one of claims 1 to 9 wherein optional substituents for R_2 are selected from:
 fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro, thiol, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, hydrazido, methylhydrazido, amino, cyano, trifluoromethyl, methylthio, vinyl, ethynyl, acetylamino,
 15 carboxy, acetoxy, hydroxy, methyl, ethyl, amido (CONH_2), aminomethyl, methoxy and ethoxy.
11. A compound according to any one of claims 1 to 10 wherein R_2 is selected from one of the formula (A') to (H'):

416
413

wherein X_4 is O or S, R_{13} is selected from hydrogen, fluoro, [except for (C')] chloro or methyl and R_{14} is selected from hydrogen, methyl, ethyl, fluoro, chloro, and methoxy and R_{15} is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro and amino.

12. A compound according to claims 1 to 11, wherein R_2 is 4-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 3-amino-4-chlorophenyl, indol-2-yl, 5-chloroindol-2-yl, indol-6-yl, 3-chloroindol-6-yl or 3-methylindol-6-yl.

13. A compound according to any one of claims 1 to 12 wherein

417
414

-X-X- is -CONH-.

14. A compound according to any one of claims 1 to 13 wherein Y is CH.

5

15. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein Cy is an optionally R_{3a} substituted: phenyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, naphthyl, piperidinyl, furanyl, pyrrolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, imidazolyl, 10 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuryl, benzothienyl or cycloalkyl group, or a phenyl group substituted by $R_{3i}X_i$ in which X_i is a bond, O, NH or CH_2 and R_{3i} is phenyl, pyridyl or pyrimidyl optionally substituted by R_{3a} .

15

16. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein Cy is an optionally R_{3a} substituted: phenyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, naphthyl, piperidinyl or cycloalkyl group.

20 17. A compound according to any one of claims 1 to 16 wherein R_{3a} is selected from hydrogen, hydroxyl, alkoxy, alkyl (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), aminoalkyl (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), 25 hydroxyalkyl (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, alkylamino (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), amino, halo, cyano, nitro, thiol, 30 alkylthio, alkylsulphonyl, alkylsulphenyl, alkylsulphonamido, alkylaminosulphonyl, aminosulphonyl, haloalkoxy, haloalkyl, a group of the formula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (wherein X^3 is O or S; and R^{11} and R^{12} are independently selected from hydrogen, methyl or ethyl or together with the nitrogen atom to which

412
415

they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or morpholino group) and -OCH₂O- which is bonded to two adjacent ring atoms in Cy.

- 5 18. A compound according to any one of claims 1 to 16 wherein R_{3a} is selected from hydrogen, hydroxyl, alkoxy, alkyl (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), hydroxyalkyl (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl),
10 alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, alkylamino (optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), aminoalkyl (substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl), amino, halo, cyano, nitro, thiol,
15 alkylthio, alkylsulphonyl, alkylsulphenyl, alkylsulphonamido, alkylaminosulphonyl, aminosulphonyl, haloalkoxy and haloalkyl.

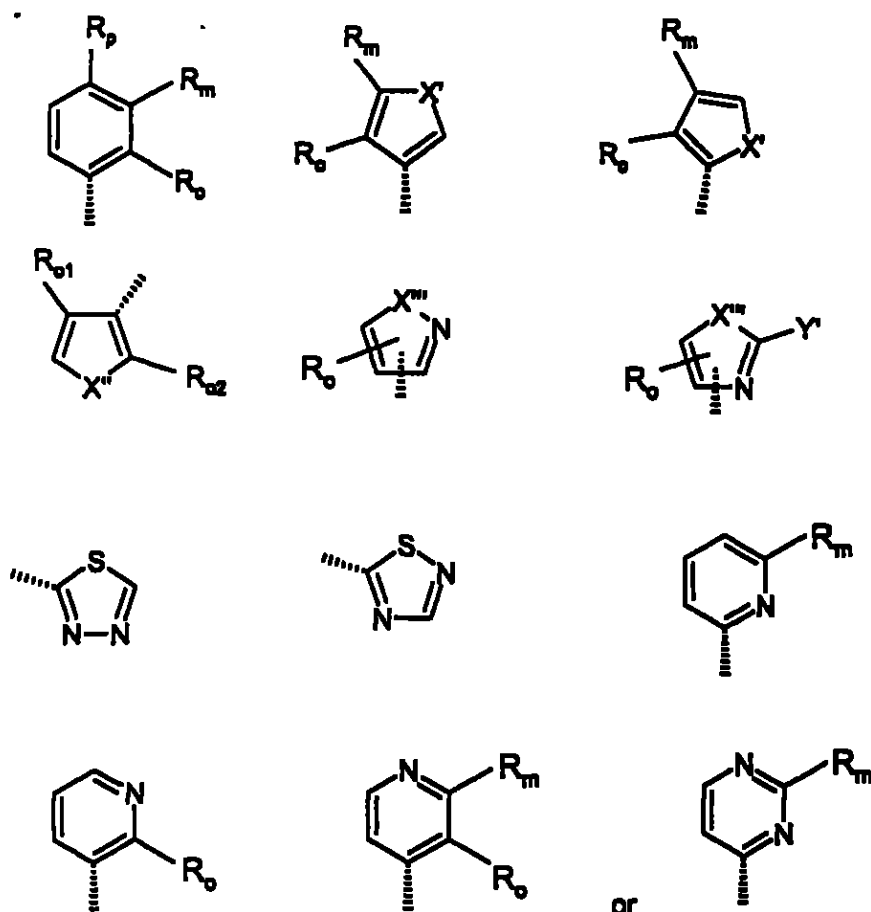
19. A compound according to any one of claims 1 to 16 wherein R_{3a} is selected from hydrogen, hydroxyl, methoxy, ethoxy,
20 methyl, ethyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, hydroxymethyl, carboxy, methoxymethyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, methylaminocarbonyl, dimethylamino-carbonyl, aminomethyl, CONH₂, CH₂CONH₂, acetylamino, methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, t-
25 butoxycarbonylamino, amino, fluoro, chloro, bromo, cyano, nitro, thiol, methylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, methylsulphenyl, methylsulphonylamido, ethylsulphonylamido, methylaminosulphonyl, ethylaminosulphonyl, aminosulphonyl, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, bromo, -OCH₂O- (which is
30 bonded to two adjacent ring atoms in Cy) and -C(X³)N(R¹¹)R¹² (wherein X³ is O or S and R¹¹ and R¹² are independently selected from hydrogen, methyl or ethyl or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or morpholino group).

419
4/6

20. A compound according to any one of claims 1 to 16 wherein R_{3a} is selected from hydrogen, hydroxyl, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, hydroxymethyl, carboxy, methoxymethyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, methylaminocarbonyl, dimethylamino-carbonyl, aminomethyl, $CONH_2$, CH_2CONH_2 , acetylamino, methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, t-butoxycarbonylamino, amino, fluoro, chloro, cyano, nitro, thiol, methylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, methylsulphenyl, methylsulphonylamido, ethylsulphonylamido, methylaminosulphonyl, ethylaminosulphonyl, aminosulphonyl, trifluoromethoxy and trifluoromethyl.

21. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein Cy is selected from:

420
417



wherein:

X' is selected from O, S and NMe;

5 X'' is selected from O and S;

X''' is selected from O, S, NH and NMe;

Y' is selected from hydrogen, amino and methyl;

R_o is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, trifluoromethyl, methoxy, methylthio, methylsulphanyl and
10 methylsulphonyl;

R_m is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, trifluoromethyl, methoxy, methylthio, methylsulphanyl, methylsulphonyl, carboxy, methoxycarbonyl and a group of the formula -C(X³)N(R¹¹)R¹² (wherein X³ is O or S and R¹¹ and R¹²
15 are independently selected from hydrogen, methyl or ethyl or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or morpholino group);
R_p is selected from hydrogen and fluoro; or

WO 01/96323

PCT/GB01/02553

- 185 -

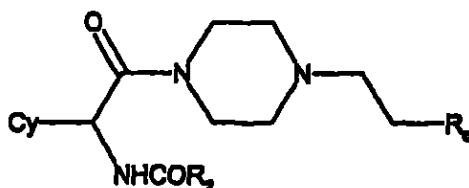
421
418

R_O and R_m or R_m and R_p form an $-OCH_2O-$ group; or
 R_O and R_m together with the ring to which they are attached
 form a 5 or 6 membered aryl or heteroaryl ring (wherein the
 heteroaryl ring contains 1 or 2 heteroatoms selected from
 5 nitrogen, oxygen and sulfur);

one of R_{O1} and R_{O2} is hydrogen and the other is $R_{O\lambda}$.

22. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein
 Cy is selected from phenyl, 2-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl,
 10 4-carbamoylphenyl, pyrid-2-yl, pyrid-4-yl, thien-2-yl, thien-
 3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, imidazol-2-yl, thiazol-2-yl,
 thiazol-4-yl, thiazol-5-yl and quinolin-4-yl.

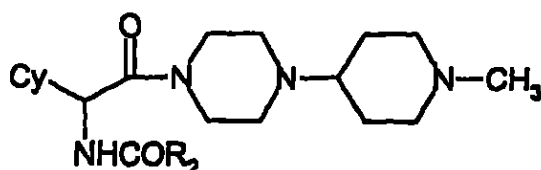
23. A compound of the formula:



15

or a physiologically-tolerable salt thereof, wherein Cy, R_2
 and R_C are as defined in any one of claims 1 to 22.

24. A compound of the formula:



20

or a physiologically-tolerable salt thereof, wherein Cy and R_2
 are as defined in any one of claims 1 - 22.

25 25. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 24, in
 which the alpha atom in Y is carbon and has the conformation
 that would result from construction from a D- α -aminoacid
 $NH_2-CR_{1b}(Cy)-COOH$ where the NH_2 represents part of X-X.

AMENDED SHEET

15

472
419

26. A compound as claimed in Claim 1, which is selected from:
1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-[2-(4-pyridiny1)-ethyl]piperazine;
- 5 1-(3-Chloroindole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-[2-(4-pyridiny1)ethyl]piperazine;
- 1-(4-Methoxybenzoyl-D-phenylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine;
- 1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine;
- 10 1-(4-Methoxybenzoyl-D-(2-chlorophenyl)glyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine;
- 1-(Indole-6-carbonyl-D-(2-chlorophenyl)glyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine; and
- 15 1-(4-Methoxybenzoyl-D-(2-trifluoromethylphenyl)glyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine;
- and physiologically-tolerable salts thereof.

27. A pharmaceutical composition, which comprises a compound
20 as claimed in any one of Claims 1 to 26 together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

28. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 26, for use in therapy.

25

29. Use of a compound as claimed in any one of Claims 1 to 26 for the manufacture of a medicament for the treatment of a thrombotic disorder.

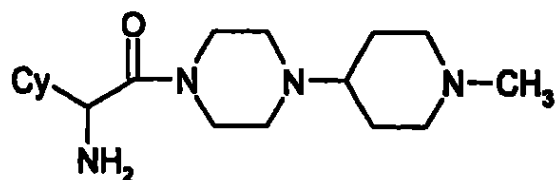
30 30. A method of treatment of a human or non-human animal body to combat a thrombotic disorder, which comprises administering to said body an effective amount of a compound as claimed in claim 1.

423
420

31. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any one of claims 1 to 26 for use to combat a thrombotic disorder.

32. A compound of formula I as claimed in claim 1 and named in any of the Examples herein, or a physiologically-tolerable salt thereof.

33. A compound of the formula



in which Cy is as defined in Claim 1, or a salt thereof.

34. A compound as claimed in Claim 26, which is 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine; or a physiologically tolerable salt thereof.

35. A pharmaceutical composition, which comprises a compound as claimed in Claim 34 together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

36. Use of a compound as claimed in Claim 34 for the manufacture of a medicament for the treatment of a thrombotic disorder.

At F 330 1.0

424
421

37. A compound according to Claim 1, wherein

R₂ represents:

- (i) phenyl optionally being substituted in the 3 and/or 4 position by halo, nitro, thiol, haloalkoxy, hydrazido, alkylhydrazido, amino, cyano, haloalkyl, alkylthio, alkenyl, alkynyl, acylamino, tri or difluoromethoxy, carboxy, acyloxy, MeSO₂- or R₁, and optionally substituted at the 6 position by amino, hydroxy, halo, alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, cyan, amido, aminoalkyl, alkoxy or alkylthio;
- 10 (ii) naphth-2-yl optionally substituted at the 6 or 7 position by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R₁; and optionally substituted at the 3 position by amino, hydroxy, halo, alkyl, carboxy, cyano, amido, aminoalkyl, alkoxy or alkylthio;
- 15 (iii) isoquinolin-7-yl, indol-5-yl, indol-6-yl, indazol-5-yl, indazol-6-yl, benzothiazol-6-yl or benzisoxazol-5-yl optionally substituted at the 3 position by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R₁;
- 20 (iv) benzimidazol-5-yl or benzothiazol-6-yl optionally substituted at the 2 position by amino;
- (v) thien-2-yl or thien-3-yl optionally substituted at the 4 or 5 position by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R₁;
- 25 (vi) 3,4-methylenedioxyphenyl, 2,3-dihydroindol-6-yl, 3,3-dichloro-2-oxo-indol-6-yl or 1-methyl-3-aminoindazol-5-yl;
- (vii) benzothiazol-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl or tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl;
- (viii) pyrazol-2-yl optionally substituted at the 5 position by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R₁;
- 30 (ix) pyrid-2-yl optionally substituted at the 5 position by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R₁;

00219

- 189 -

425
422

(x) pyrid-3-yl optionally substituted at the 6 position by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R_{1j};

(xi) benzofur-2-yl optionally substituted at the 3 position by amino, hydroxy, halo, alkyl, carboxy, cyano, amido, aminoalkyl, alkoxy or alkylthio and at the 5 or 6 position by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R_{1j};

(xii) indol-2-yl optionally substituted on the indole nitrogen atom by alkyl and optionally substituted at the 5 or 6 position by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R_{1j};

(xiii) indol-6-yl substituted at the 5 position by amino, hydroxy, halo, alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, amido, aminoalkyl, alkoxy or alkylthio and optionally substituted at the 3 position by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R_{1j}; or

(xiv) benzo[b]thiophen-2-yl optionally substituted at the 3 position by amino, hydroxy, halo, alkyl, carboxy, cyano, amido, aminoalkyl, alkoxy or alkylthio and at the 5 or 6 position by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R_{1j};

R₁ represents hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkyl, alkylaminoalkyl, alkanoyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkylamino, carboxyl, carboxymethyl, amido or amidomethyl;

R_{1j} represents hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkyl, alkanoyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylamino, carboxyl, carboxymethyl, amido or amidomethyl;

30 -X-X- is -CONH-;

Y (the α -atom) is CH;

Cy represents an optionally R_{3a} substituted: phenyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, naphthyl, piperidinyl, furanyl, pyrrolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, imidazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuryl,

35

AMENDED SHEET

426
423

benzothienyl or cycloalkyl group, or a phenyl group substituted by $R_{3i}X_i$ in which X_i is a bond, O, NH or CH_2 and R_{3i} is phenyl, pyridyl or pyrimidyl group optionally substituted by R_{3a} ; and

- 5 R_{3a} represents hydrogen; hydroxyl; alkoxy; aralkyloxy; alkyl; alkylaminoalkyl; hydroxymethyl; carboxy; alkoxyalkyl; alkoxy carbonyl; alkylaminocarbonyl; aminomethyl; $CONH_2$; CH_2CONH_2 ; (1-6C)alkanoylamino; alkoxy carbonylamino; amino; halo; cyano; nitro; thiol; alkylthio; alkylsulphonyl; alkylsulphenyl; alkylsulphonamido; alkylaminosulphonyl; aminosulphonyl; haloalkoxy; haloalkyl; a group of the formula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (wherein X^3 is O or S and R^{11} and R^{12} are independently selected from hydrogen, methyl, ethyl, or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or morpholino group; or $-OCH_2O-$ which is bonded to two adjacent ring atoms in Cy.
- 10
- 15

38. A compound according to Claim 37, wherein:

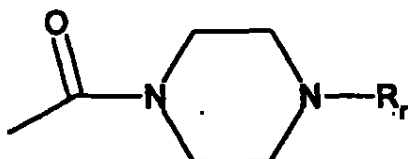
Cy is an optionally R_{3a} substituted: phenyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, naphthyl, piperidinyl or cycloalkyl group;

R_{3a} is selected from hydrogen, hydroxyl, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, hydroxymethyl, carboxy, methoxymethyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, methylaminocarbonyl, dimethylamino-carbonyl, aminomethyl, $CONH_2$, CH_2CONH_2 , acetylamino, methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, t-butoxycarbonylamino, amino, fluoro, chloro, cyano, nitro, thiol, methylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, methylsulphenyl, methylsulphonylamido, ethylsulphonylamido, methylaminosulphonyl, ethylaminosulphonyl, aminosulphonyl, trifluoromethoxy and trifluoromethyl; and

25

30

$-L-Lp(D)_n$ is of the formula:



427
424

in which R_E is $-(CH_2)_c-R_C$, $-CHR_E R_F$, $-CH_2-CHR_E R_F$, or R_G in which c is 1 or 2; R_C is pyridyl or phenyl (which phenyl may bear a fluoro, chloro, methyl, $CONH_2$, SO_2NH_2 , methylaminosulphonyl, dimethylaminosulphonyl, methoxy or methylsulphonyl substituent); each of R_E and R_F independently is hydrogen or C_{1-3} alkyl; or $CHR_E R_F$ is cyclopentyl (which may bear a methyl, ethyl or hydroxymethyl substituent at the 3- or 4-position), cyclohexyl (which may bear a methyl, ethyl or hydroxymethyl, (1-3C)alkyl, carboxy, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl substituent at the 3- or 4-position), tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl (which may bear a 1-methyl substituent), piperidin-4-yl (which may bear a 1-methyl substituent) or indan-2-yl; and R_G is 2-methylsulphonylphenyl which may bear a 4-fluoro substituent or R_G is λ^6 -1,1-dioxobenzo[b]thiophen-7-yl.

39. A compound according to Claim 37 or claim 38, wherein R_2 represents:

(i) phenyl optionally being substituted in the 3 and/or 4 position by fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, amino, cyano, trifluoromethyl, methylthio, vinyl, carboxy, acetoxy, $MeSO_2$ -, hydroxy, methoxy, ethoxy, methyl, methoxycarbonyl, methylamino, ethylamino or amido, and optionally substituted at the 6 position by amino, hydroxy, fluoro, methoxycarbonyl, cyano or aminomethyl (preferably phenyl substituted in the 4 position by chloro, amino, vinyl, methylamino, methyl or methoxy, optionally at the 3 position with amino or hydroxy, and optionally at the 6 position with amino or hydroxy);

(ii) naphth-2-yl optionally substituted at the 6, position by hydroxy and optionally substituted at the 3 position by amino or hydroxy;

(iii) isoquinolin-7-yl, indol-5-yl, indol-6-yl, indazol-5-yl, indazol-6-yl, benzothiazol-6-yl or benzisoxazol-5-yl optionally substituted at the 3 position by chloro, bromo, amino, methyl or methoxy (preferably indol-6-yl optionally

A28
425

substituted at the 3 position by chloro, bromo, methyl or methoxy);

(iv) benzimidazol-5-yl or benzothiazol-6-yl optionally substituted at the 2 position by amino;

5 (v) thien-2-yl or thien-3-yl optionally substituted at the 4 or 5 position by methylthio, methyl or acetyl;

(vi) 3,4-methylenedioxyphenyl, 2,3-dihydroindol-6-yl, 3,3-dichloro-2-oxo-indol-6-yl or 1-methyl-3-aminoindazol-5-yl;

10 (vii) benzothiazol-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl or tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl;

(viii) pyrazol-2-yl substituted at the 5 position by methyl;

(ix) pyrid-2-yl optionally substituted at the 6 position by chloro;

15 (x) pyrid-3-yl optionally substituted at the 4 position by chloro;

(xi) benzofur-2-yl optionally substituted at the 3 position by chloro, methyl or methoxy, at the 5 or 6 position by methyl and at the 6 position by methoxy;

20 (xii) indol-2-yl optionally substituted on the indole nitrogen atom by methyl and optionally substituted at the 5 or 6 position by fluoro, chloro, bromo, methyl or methoxy;

(xiii) indol-6-yl substituted at the 5 position by chloro, fluoro or hydroxy and optionally substituted at the 3
25 position by chloro or methyl; or

(xiv) benzo[b]thiophen-2-yl optionally substituted at the 3 position by fluoro, chloro or methyl, and optionally substituted at the 5 or 6 position by fluoro, chloro, methyl, hydroxy, or methoxy.

30

40. A compound according to Claim 39, wherein R₂ is:

(i) phenyl, 2-aminophenyl, 3-aminophenyl, 2-amino-3-fluorophenyl, 2-amino-4-fluorophenyl, 2-amino-4-chlorophenyl, 2-amino-3-bromophenyl, 2-amino-3-nitrophenyl, 2-amino-4-nitrophenyl, 3,4-dimethoxy-5-aminophenyl, 2-amino-4-methylphenyl, 2-amino-3-methylphenyl, 2-amino-3-methoxyphenyl,

424
426

3,4-diaminophenyl, 3,5-diaminophenyl, 3-amino-4-fluorophenyl,
3-amino-4-chlorophenyl, 3-amino-4-bromophenyl, 3-amino-4-
hydroxyphenyl, 3-amino-4-carboxymethylphenyl, 3-amino-4-
methylphenyl, 3-amino-4-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 4-
5 fluoro-3-cyanophenyl, 3-chlorophenyl, 3-chloro-4-hydroxyphenyl,
3-chloro-5-hydroxyphenyl, 4-chlorophenyl, 4-chloro-2-
hydroxyphenyl, 4-chloro-3-hydroxyphenyl, 4-chloro-3-
methylphenyl, 4-chloro-3-methoxyphenyl, 4-bromophenyl, 4-
bromo-3-methylphenyl, 4-iodophenyl, 2-cyanophenyl, 3-
10 cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 3-cyano-5-aminophenyl, 2-
hydroxyphenyl, 2-hydroxy-4-methoxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, 3-
hydroxy-4-methylphenyl, 2,4-dihydroxyphenyl, 3,4-
dihydroxyphenyl, 3-hydroxy-4-methoxyphenyl, 4-
difluoromethoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-
15 trifluoromethylphenyl, 4-methylthiophenyl, 4-
methoxycarbonylphenyl, 4-acetoxyphenyl, 4-
methanesulfonylphenyl, 3-methylphenyl, 3-methyl-5-aminophenyl,
4-methylphenyl, 4-vinylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-
ethoxyphenyl, 4-methoxy-3-chlorophenyl, 4-methoxy-3-
20 methylphenyl, 3-methylaminophenyl, 4-methylaminophenyl, 4-
ethylaminophenyl or 2-aminomethylphenyl;

(ii) naphth-2-yl, 3-aminonaphth-2-yl, 3-hydroxynaphth-2-
yl or 6-hydroxynaphth-2-yl;

(iii) isoquinolin-7-yl, indol-5-yl, indol-6-yl, 3-
25 chloroindol-6-yl, 3-bromoindol-6-yl, 3-methylindol-6-yl, 3-
methoxyindol-6-yl, indazol-5-yl, 3-aminoindazol-5-yl, indazol-
6-yl, benzothiazol-6-yl, 3-aminobenzisoxazol-5-yl;

(iv) benzimidazol-5-yl, 2-aminobenzimidazol-5-yl, or
benzothiazol-6-yl;

30 (v) thien-2-yl, 5-methylthien-2-yl, 5-methylthio-thien-2-
yl, 5-acetylthien-2-yl or thien-3-yl;

(vi) 3,4-methylenedioxyphenyl, 2,3-dihydroindol-6-yl,
3,3-dichloro-2-oxo-indol-6-yl or 1-methyl-3-aminoindazol-5-yl;

(vii) benzothiazol-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl or
35 tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl;

(viii) 5-methylpyrazol-2-yl;

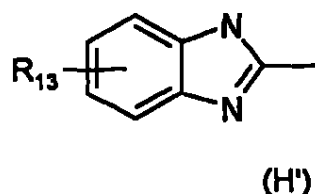
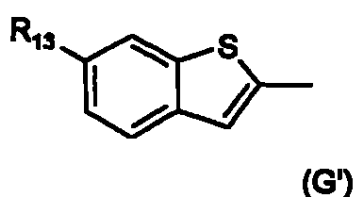
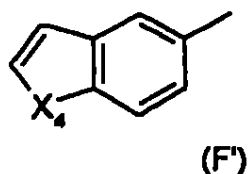
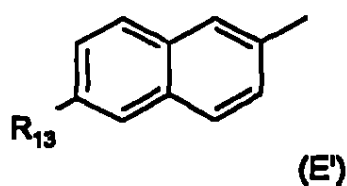
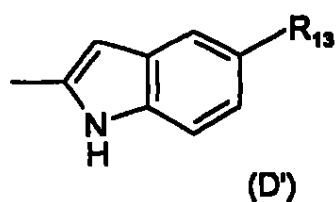
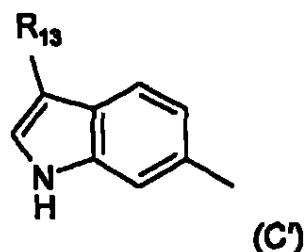
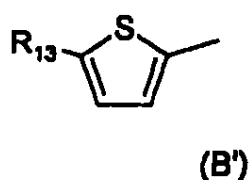
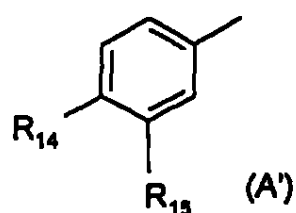
AMENDED SHEET

23

430
427

- (ix) 5-chloropyrid-2-yl;
(x) pyrid-3-yl, 6-chloropyrid-3-yl;
(xi) benzofur-2-yl, 5-chlorobenzofur-2-yl, 3-methylbenzofur-2-yl, 5-methylbenzofur-2-yl, 6-methoxybenzofur-5 2-yl;
(xii) indol-2-yl, 5-fluoroindol-2-yl, 5-chloroindol-2-yl, 5-methylindol-2-yl, 5-methoxyindol-2-yl, 6-methoxyindol-2-yl and 1-methyl-indol-2-yl;
(xiii) 5-fluoroindol-6-yl; or
10 (xiv) benzo[b]thiophen-2-yl, 5-chloro- benzo[b]thiophen-2-yl or 6-chlorobenzo[b]thiophen-2-yl.

41. A compound according to Claim 37 or Claim 38, wherein R₂ is selected from one of the formula (A') to (H'):

437
428

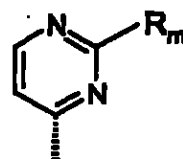
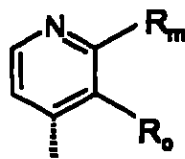
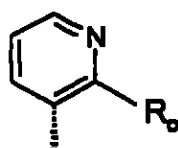
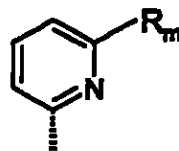
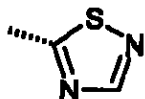
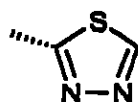
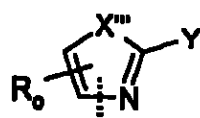
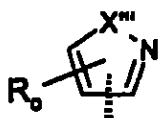
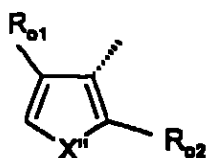
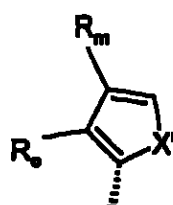
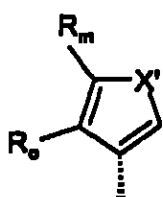
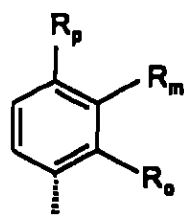
wherein X_4 is O or S, R_{13} is selected from hydrogen, fluoro [except for (C')], chloro or methyl and R_{14} is selected from hydrogen, methyl, ethyl, fluoro, chloro, and methoxy and R_{15} is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro and amino.

42. A compound according to claim 41, wherein R_2 is 4-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 3-amino-4-chlorophenyl, indol-2-yl, 5-chloroindol-2-yl, indol-6-yl, 3-chloroindol-6-yl or 3-methylindol-6-yl.

43. A compound according to any one of claims 37 to 42, wherein Cy is selected from:

AMENDED SHEET

24

432
429

5

or

wherein:

X' is selected from O, S and NMe;

X'' is selected from O and S;

10 X''' is selected from O, S, NH and NMe;

Y' is selected from hydrogen, amino and methyl;

R_o is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, trifluoromethyl, methoxy, methylthio, methylsulphinyl and methylsulphonyl;

15 R_m is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, trifluoromethyl, methoxy, methylthio, methylsulphinyl, methylsulphonyl, carboxy, methoxycarbonyl and a group of the formula -C(X³)N(R¹¹)R¹² (wherein X³ is O or S and R¹¹ and R¹² are independently selected from hydrogen, methyl or ethyl or

427
430

together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or morpholino group);

R_p is selected from hydrogen and fluoro; or

R_o and R_m or R_m and R_p form an $-OCH_2O-$ group; or

5 R_o and R_m together with the ring to which they are attached form a 5 or 6 membered aryl or heteroaryl ring (wherein the heteroaryl ring contains 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur);

one of R_{o1} and R_{o2} is hydrogen and the other is R_o .

10

44. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein Cy is selected from phenyl, 2-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 4-carbamoylphenyl, pyrid-2-yl, pyrid-4-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, imidazol-2-yl, thiazol-2-yl, 15 thiazol-4-yl, thiazol-5-yl and quinolin-4-yl.

45. A compound as claimed in any one of Claims 37 to 44, wherein R_r is a $-CHR_eR_f$, $-CH_2-CHR_eR_f$ or $-CH_2-CH_2-CHR_eR_f$ group.

20 46. A compound as claimed in claim 45, wherein $-CHR_eR_f$ is 2-propyl, 3-pentyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 4-methylcyclohexyl, tetrahydrothio-pyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 1-(2-propyl)pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-(2-propyl)piperidin-4-yl or 25 indan-2-yl.

47. A compound as claimed in claim 46, wherein R_r is 1-methylpiperidin-4-yl.

30 48. A compound as claimed in any one of Claims 37 to 47, in which the alpha atom in Y is carbon and has the conformation that would result from construction from a D- α -aminoacid $NH_2-CH(Cy)-COOH$ where the NH_2 represents part of X-X.

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA.
Apoderado(a)
ELI LILLY AND COMPANY

REFERENCIA:	Radicación N°	02-112072
	Solicitud internacional	PCT/GB00/02302
	Fecha inicio fase nacional	13/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	884
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C, 1-5 JUN. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044