1239

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5°. – Tel. 606-97-00 Fax 606-97-01

1239

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03022164 03000005 Folios: 53
Fecha (AMD): 2005-05-12 16:21:35
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-**F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**.-Solicitud de Patente de Invención para "**DERIVADOS DE FENIL PROPIONAMIDA COMO ACTIVADORES DE LA GLUCOQUINASA**".-Clase **A.61**.-Expediente número **00-022.164**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 17 de Febrero de 2005.

2. Antes de entrar a discutir los argumentos que realzan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante realizar leves modificaciones en el capítulo reivindicatorio actualmente bajo estudio, con el fin de superar la objeción de claridad de la solicitud, y de realzar la novedad y el nivel inventivo de los compuestos de la presente invención, limitando y diferenciando aún más la materia objeto de la presente invención con relación a aquella revelada en el documento citado como el estado del arte más cercano. Tales modificaciones son las siguientes:

a) Con el fin de poder diferenciar los compuestos de la presente invención de aquellos contenidos en las enseñanzas del documento **DE 249241** (**D1**), se ha limitado la definición del grupo R^3 en las reivindicaciones 1 y 5, para evitar que se presente cualquier posibilidad de superposición entre los compuestos de cobijados por el alcance de la reivindicación 1 y los revelados en el documento **D1**. Por lo tanto, la nueva definición del grupo R^3 en dichas reivindicaciones 1 y 5, es la siguiente:

"***R^3 es cicloalquilo que presenta de 3 a 7 átomos de carbono***".

b) En cuanto a la objeción de claridad de la solicitud, me permito manifestar a ese Despacho que **es deseo del solicitante desistir de la materia objeto de la actual reivindicación 19**, de la presente invención, quedando por consiguiente superada la objeción de ese Despacho. Por lo tanto, la actual reivindicación 20, ha sido renumerada como nueva reivindicación 19.

c) De otra parte, **también es deseo del solicitante adicionar dos (2) nuevas reivindicaciones 20 y 21**, correspondientes a dos de los más importantes compuestos que desea proteger el solicitante, los cuales se encuentran dentro del alcance de la nueva reivindicación 1 modificada, por lo que el nuevo capitulo reivindicatorio constará de 21 reivindicaciones. Por lo demás, el sustento necesario para estas dos nuevas reivindicaciones se encuentra en el ejemplo 13 de la descripción y en los compuestos número 1 y 19 de la lista de la reivindicación 16 actualmente presentada.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que las modificaciones mencionadas **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente invención. Por el contrario, dichas modificaciones **obedecen a limitaciones adicionales del alcance de la presente invención**, con el fin de **realzar la novedad y el nivel inventivo** de los compuestos reivindicados y de **limitar aún más el objeto de la solicitud**, para de esta manera poder superar las objeciones presentadas en el Concepto Técnico No. **174**.

3. En relación con las objeciones de ese Despacho relativas a **NOVEDAD** y **NIVEL INVENTIVO**, atentamente me permito llamar la atención de esa Oficina, al hecho de que el señor Examinador cita en su concepto técnico el documento **DE 249241** (**D1**), basando su argumentación en las enseñanzas del mismo, utilizándolas para objetar la novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 5 de la presente invención.

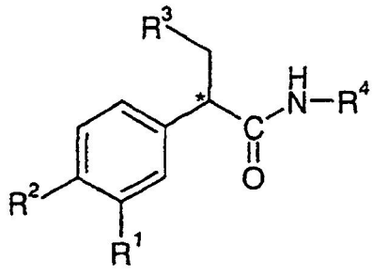
Sin embargo, en un segundo recuadro se cita de manera sorprendente el documento **US 4,338,453** para objetar la novedad de la reivindicaciones 1 y 5 de la presente solicitud. Sobre este particular, me permito manifestar que las enseñanzas del documento **US 4,338,453** revelan aminoalquil triazoles, los cuales nada tienen que ver con los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, **es claro que la citación de dicho documento US 4,338,453 corresponde a un error**, por lo que **la discusión sobre la novedad y el nivel inventivo en el presente memorial se basará en el documento DE 249241 (D1), el cual corresponde al arte anterior más cercano**.

1241

1232

4. OBJETO DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Antes de entrar a discutir los argumentos que demuestran la novedad y el nivel inventivo de la presente invención, vale la pena llamar la atención de ese despacho al hecho de que el objetivo principal de la presente solicitud es el de **proporcionar nuevos compuestos de la fórmula I**



I

en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se define en la reivindicación 1, así como también las sales derivadas de los mismos aceptables farmacéuticamente, donde los compuestos de la presente invención **se caracterizan porque son activadores de la glucoquinasa los cuales incrementan la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes tipo II**.

5. DOCUMENTO CITADO EN EL CONCEPTO TÉCNICO No. 174

El señor Examinador cita el documento **DE 249241** (**D1**) para objetar la novedad y el nivel inventivo de los compuestos de la presente invención. El citado documento enseña **un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos α-arilados, que tienen propiedades como agentes sedativos y antipiréticos**.

En vista de lo anterior, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que ninguna de las enseñanzas del documento citado en el Concepto Técnico No. **174** resultan relevantes para desvirtuar la novedad ni el nivel inventivo de la materia objeto de la presente invención. Lo anterior se debe a que nada en el documento citado enseña las características fundamentales que distinguen los compuestos y el proceso objetos de la presente invención, y mucho menos le enseña a una persona versada en la materia en forma obvia o evidente la solución al problema técnico planteado en la presente solicitud que resulta completamente diferente al problema abordado en el documento citado, tal y como me permito demostrarlo a continuación.

1242

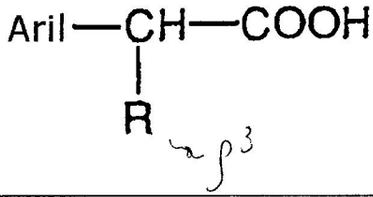
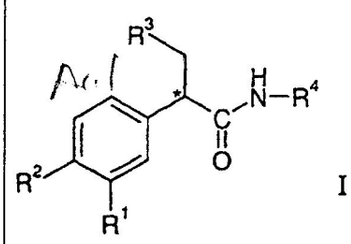
1233

6. **ARGUMENTOS QUE REALZAN LA NOVEDAD DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE SOLICITUD**.

El señor Examinador objeta la novedad de las reivindicaciones 1 y 5 de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento **D1**, para lo cual afirma en su Concepto Técnico No. **174**, lo siguiente: "*-La anterioridad **D1** enseña en el ejemplo 1, compuestos ureidos específicos, al calentar el α-fenil-n-velerylclorhidrato con urea en baño de agua y se obtiene el ureido correspondiente, que con glicol da el correspondiente glicin que al ser tratado con etilamina da la etilamida correspondiente, que esta dentro del alcance de las reivindicaciones 1 y 5 de la solicitud en estudio, por lo tanto dichas reivindicaciones no tienen novedad*".

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que si bien existían algunas posibilidades de superposición entre los compuestos de la presente invención y los compuestos preparados en el documento citado **D1**, la posibilidad de que dicha superposición ahora se presente **ha sido por completo eliminada con razón a las modificaciones realizadas en las reivindicaciones 1 y 5**. Por lo tanto, **existen claras y significativas diferencias estructurales entre los compuestos en cuestión y los del documento D1**, tal como se ilustra a continuación:

Tabla I. Diferencias relevantes entre D1 y la presente invención.

Observaciones	**DE 249241**	**Presente Invención**
		 I
Principales diferencias estructurales	**R** = grupo **alquilo**, excepto metilo e isopropilo.	**R^3 = cicloalquilo** de 3 a 7 átomos de carbono.

En vista de los diferentes sustituyentes presentes en cada una de las estructuras de los compuestos presentados en la tabla anterior, es claro que **los compuestos de la presente invención presentan tan solo un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono en la posición ocupada por el grupo R^3**. Por su parte, **los compuestos enseñados en el documento D1**,

presentan, para llegar a solucionar un problema técnico diferente como es el de proporcionar nuevos compuestos para el tratamiento de la diabetes.

9. PATENTE CONCEDIDA EP 1 169 312 B1

Finalmente, y como un hecho que permite confirmar los argumento aquí expuestos, me permito manifestar a esa Oficina que la correspondiente solicitud Europea que cobija la misma materia objeto de la presente invención ha sido concedida por parte de la Oficina de Patentes Europea (*EPO*), como patente No. **EP 1 169 312 B1**.

El hecho de que la Oficina de Patentes Europea (*EPO*) haya otorgado el privilegio de patente a la correspondiente solicitud presentada en dicha oficina, es más que un simple indicio de que la materia objeto reivindicada **cumple efectivamente con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial** exigidos para gozar del privilegio de patente.

Sin embargo, aunque en ningún momento, este hecho debe ser tomado como algo que obliga a la concesión de la presente solicitud por parte de ese Despacho, sí constituye una herramienta más que puede ser utilizada por el señor Examinador para poder determinar las características novedosas e inventivas de los compuestos y el proceso reivindicado en la presente solicitud. En efecto, los examinadores de la Oficina de Patentes Europea ya se han enfrentado al mismo análisis de patentabilidad de la invención y, empleando sus conocimiento junto con las enseñanzas del estado del arte más cercano, han llegado a determinar que efectivamente la presente invención reviste no solo la novedad, sino también la altura inventiva exigidas para disfrutar del privilegio de patente solicitado. Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho que se tenga en cuenta este hecho y, junto con los argumentos presentados anteriormente, se otorgue el privilegio de patente solicitado.

10. CONCLUSION

En conclusión, los argumentos aquí presentados con respecto a las objeciones fundadas en las enseñanzas del documento **DE 249241** citado por el señor Examinador, demuestran de forma irrefutable la existencia de diferencias técnicas entre los compuestos de la presente invención y los del estado del arte más cercano representado por **D1**. Por tanto, nada en dicho documento revela en

forma idéntica la materia objeto reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado, quedando de esta manera demostrada la **NOVEDAD** de los compuestos de la presente solicitud.

Adicionalmente, las diferencias técnicas existentes entre las estructuras de los compuestos de la presente solicitud y los revelados en el documento **D1**, no pueden resultar obvias o evidentes para una persona versada en la materia que tuviera a su disposición las enseñanzas de dicho documento, tal y como ya se ha discutido anteriormente, aún más cuando **D1** está dirigido a resolver un problema completamente diferente al abordado en la presente invención, en la cual se **proporcionan compuestos con actividad como activadores de la glucoquinasa para el tratamiento de la diabetes, y no compuestos con actividad sedativa y antipiretica como es el caso de los compuestos revelados en D1**. En consecuencia, los compuestos de la presente invención también resultan **INVENTIVOS** sobre las enseñanzas de la referencia citada **D1**, toda vez que ninguno de los apartes de dicho documento enseña o sugiere las modificaciones estructurales que sería necesario realizar, ni la actividad farmacológica resultante de dichos compuestos reivindicados en la presente solicitud.

11. Anexo me permito presentar:

(i) Recibo número 05 – 28,466 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

(ii) Copia de las páginas 493 a 519, que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado que reemplaza el presentado originalmente, en el cual se han llevado a cabo las modificaciones anteriormente expuestas; y

(iii) Copia informal de la carátula y las reivindicaciones de la patente **EP 1 169 312 B1** concedida en Europa, la cual reivindica la misma materia que es objeto de la presente invención.

12. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la presente solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y de las

argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

GUSTAVO TAMAYO
T.P. 37.172

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 11 MAY 2005
Ante mi PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
Comparecieron:
quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
79152149
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

GUSTAVO TAMAYO
C.C. No. 79.152.549 Usaquén

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

1250

1241

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2 Radicacion : 05822164 00000005 Folios: 53

Fecha (AMD): 2005-05-12 16:21:35
Tramite : 082 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 28,466
FECHA : ABRIL 19 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AYDEE LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29721124	19/04/2005	8,429,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL $	91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

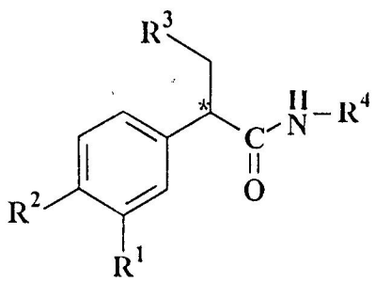
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

00-022.167
1251
1242

Reivindicaciones

1. Un compuesto que comprende una amida de la fórmula



I

en donde

el * indica un átomo de carbono asimétrico;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halo, amino, hidroxiamino, nitro, ciano, sulfonamido, alquilo C_1-C_7, $-OR^5$, $-C(O)OR^5$, perfluoro-alquilo C_1-C_7, alquilo C_1-C_7, tio, perfluoro-alquilo C_1-C_7 tio, alquilo C_1-C_7 sulfonilo, perfluoro-alquilo C_1-C_7 sulfonilo o alquilo C_1-C_7 sulfinilo;

R_3 es cicloalquilo que presenta de 3 a 7 átomos de carbono;

R^4 es $-C(O)NHR^{40}$; o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituídos o monosustituídos unido por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, con un heteroátomo que es nitrógeno el cual se encuentra junto al

átomo de carbono que conecta el anillo; dicho anillo heteroaromático monosustituído se encuentra monosustituído en una posición de átomo de carbono del anillo diferente que no sea adyacente a dicho átomo de carbono de conexión con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_1-C_7, halo, nitro, ciano, $-(CH_2)_n-OR^6$, $-(CH_2)n-C(O)OR^7$, $-(CH_2)n-C(O)NHR^6$, $-C(O)-C(O)OR^8$, $-(CH_2)_n-NHR^6$;

R^{40} es hidrógeno, alquilo C_1-C_7, alquenilo C_2-C_6, hidroxi alquilo C_1-C_7, halo alquilo C_1-C_7, $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ ó $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OR^6$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o perfluoro-alquilo C_1-C_7;

R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_7; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

ó una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

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

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halo, amino, hidroxiamino, ciano, nitro, alquilo C_1-C_7, $-OR^5$, $-C(O)OR^5$, perfluoro-alquilo C_1-C_7, alquilo C_1-C_7 tio, perfluoroalquilo C_1-C_7 tio, alquilo C_1-C_7 sulfonilo, perfluoro-alquilo C_1-C_7 sulfonilo, alquilo C_1-C_7 sulfinilo, o sulfonamido;

R^3 es cicloalquilo que presenta de 3 a 7 átomos de carbono;

R^4 es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituídos o monosustituídos unido por un átomo de

carbono del anillo al grupo amina mostrado, el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, con un heteroátomo que es nitrógeno el cual se encuentra junto al átomo de carbono que conecta el anillo; dicho anillo heteroaromático monosustituído se encuentra monosustituído en una posición de átomo de carbono del anillo diferente que no sea adyacente a dicho átomo de carbono de conexión con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_1-C_7, halo, nitro, ciano, $-(CH_2)_n-OR^6$, $-(CH_2)n-C(O)OR^7$, $-(CH_2)n-C(O)NHR^6$, $-C(O)-C(O)OR^8$, $-(CH_2)_n-NHR^6$;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o perfluoro-alquilo C_1-C_7;

R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_7;

ó una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^4 es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituído o monosustituído, seleccionado del grupo que consiste en tiazolilo, piridinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piridazinilo, pirimidinilo o tiadiazolilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^4 es tiazolilo no sustituído, piridinilo no sustituído o piridinilo sustituído por halógeno, alquilo C_1-C_7, $-(CH_2)_nOR^6$, en donde R^6 es hidrógeno y n es 1, 2, 3 ó 4; ó $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, en donde R^7 es alquilo C_1-C_7 y n es 0.

1254
1245

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

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halo, amino, nitro, ciano, sulfonamido, alquilo C_1-C_7, perfluoro-alquilo C_1-C_7, alquilo C_1-C_7 tio, perfluoro-alquilo C_1-C_7 tio, alquilo C_1-C_7 sulfonilo, o perfluoro-alquilo C_1-C_7 sulfonilo;

R_3 es cicloalquilo que presenta de 3 a 7 átomos de carbono;

R_4 es $-C(O)NHR^{40}$;

R^{40} es hidrógeno, alquilo C_1-C_7, alquenilo C_2-C_6, hidroxi alquilo C_1-C_7, halo alquilo C_1-C_7, $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ ó $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OR^6$;

R_5 y R_6 son hidrógeno o alquilo C_1-C_7; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

ó una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 5, en donde R^4 es $-C(O)NHR^{40}$ y R^{40} es alquilo C_1-C_7 o alquenilo C_2-C_6.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es hidrógeno, halo, nitro ó ciano.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^1 es hidrógeno ó halo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 sulfonilo, perfluoro-alquilo C_1-C_7, perfluoro-

alquilo C_1-C_7 sulfonilo, halo ó $-OR^5$ en donde R^5 es perfluoro-alquilo C_1-C_7.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^2 es halo o alquilo C_1-C_7 sulfonilo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la amida se encuentra en configuración R en el carbono asimétrico mostrado.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^3 es ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^3 es ciclopentilo.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, seleccionado del grupo que consiste en:

2-(3-cloro-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-bromo-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

1256
1247

3-ciclopentil-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida,

3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-nitrofenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-amino-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3-amino-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-ciano-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metanosulfinil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-3-nitrofenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3-amino-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3-hidroxiamino-4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3-ciano-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-etanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-bis-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-sulfamoil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

9-[4-(butano-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-[4-(propano-1-sulfonil)-fenil]-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-[3-cloro-4-metanosulfonil-fenil]-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3-bromo-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-2-(4-trifluorometa-nosulfonil-fenil)-propionamida,

3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-2-(3-trifluorometano-sulfonil-fenil)-propionamida,

3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3-metoxi-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3-hidroxi-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-hidroxi-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

ácido 4-[2-ciclopentil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-benzóico metil éster,

3-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(2-hidroxietil)-tiazol-2-il]-propionamida,

2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-propionamida,

1259
1250

3-ciclopentil-N-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-2-(4-metanosulfonil-fenil)propionamida,

3-ciclopentil-N-[4-(2-hidroxietil)-tiazol-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-propionamida,

ácido {2-[2-(3-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionil-amino]-tiazol-4-ilo}-acético etil éster,

ácido {2-[2-(3-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionil-amino]-tiazol-4-ilo}-acético metil éster,

ácido 2-[2-(3-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionil-amino]-tiazol-4-carboxílico metil éster,

ácido 2-[2-(3-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propio-nilamino]-tiazol-4- carboxílico etil éster,

ácido {2-[2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionil-amino]-tiazol-4-ilo}- acético etil éster,

ácido 2-[2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionil-amino]-tiazol-4-carboxílico metil éster,

ácido 2-[2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionil-amino]-tiazol-4-carboxílico etil éster,

ácido {2-[2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]tiazol-4-il}acético metil éster,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-propionilamino]-tiazol-4-ilo}- acético,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-propio-nilamino]-tiazol-4-ilo}- acético etil éster,

ácido 2-[3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-propionilamino]-tiazol-5-carboxílico,

ácido 2-[3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-propionilamino]-tiazol-4-carboxílico,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenilo)-propionilamino]-tiazol-4-ilo}- acético metil éster,

ácido (2R)-2-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propio-nilamino]-tiazol-4-carboxílico metil éster,

ácido 2-[3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-propionila-mino]-tiazol-5-carboxílico metil éster,

ácido [3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-propionilamino]-tiazol-5-carboxílico etil éster,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propionilamino]-tiazol-4-ilo}- acético etil éster,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propionilamino]-tiazol-4-ilo}- acético metil éster,

ácido 2-[3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propionilamino]-tiazol-4-carboxílico metil éster,

ácido 2-[3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propionilamino]-tiazol-4-carboxílico etil éster,

ácido {2-[2-(4-amino-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-tiazol-4-ilo}- acético metil éster,

ácido 2-[2-(4-amino-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-tiazol-4-carboxílico metil éster,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionilamino]-tiazol-4-carboxílico etil éster,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propio-nilamino]-tiazol-4-ilo}-4-acético metil éster,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-3-trifluoro-metil-fenil)-propionilamino]tiazol-4-ilo}-acético metil éster,

ácido 2-[3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-propionilamino]-tiazol-4-carboxílico metil éster,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propionilamino]-tiazol-4-ilo}-oxo-acético etil éster,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-propionilamino]tiazol-5-ilo}-oxo-acético etil éster,

ácido {2-[3-ciclopentil-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propionilamino]-tiazol-4-ilo}-oxo-acético etil éster,

ácido {2-[2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-tiazol-4-ilo}-oxo-acético etil éster,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-(5-nitro-tiazol-2-il)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-N-piridin-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-piridin-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-N-piridin-2-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-propionamida,

3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-2-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida,

2-(3-cloro-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida,

2-(4-amino-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida,

2-(4-ciano-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida,

2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida,

2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-N-piridin-2-il-propionamida,

2-(4-ciano-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-N-piridin-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-N-piridin-2-il-2-(4-trifluoro-metilsulfanil-fenil)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-3-nitrofenil)-N-piridin-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-piridin-2-il-propionamida,

2-(3-bromo-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida,

2-(3-ciano-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-etanosulfonil-fenil)-N-piridin-2-il-propionamida,

2-(3,4-bis-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida,

2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-piridin-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-N-piridin-2-il-2-(4-trifluorometano-sulfonil-fenil)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(5-carboxi-metilpiridin)-2-il-propionamida,

ácido 6-[3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propio-nilamino]-nicotínico metil éster,

ácido 6-[2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-nicotínico,

ácido 6-[2-(3-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-nicotínico metil éster,

ácido 6-[2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-nicotínico metil éster,

ácido 6-[3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propionilamino]-nicotínico metil éster,

ácido 6-[2-(4-amino-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-nicotínico metil éster,

ácido 6-[2-(3-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-nicotínico,

ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-nicotínico,

ácido 6-[3-ciclopentil-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-propionilamino]-nicotínico metil éster,

ácido 6-[3-ciclopentil-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-propionilamino]-nicotínico,

ácido 6-[3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propio-nilamino]-nicotínico metil éster,

3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-N-(5-hidroxi-metil-piridin-2-il)propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(5-hidroxi-piridin-2-il)-propionamida,

2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-propionamida,

3-ciclopentil-N-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-metanosulfonil-fenil)propionamida,

N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(5-bromo-piridin)-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-N-(5-trifluoro-metil-piridin-2-il)propionamida,

N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionamida,

N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)propionamida,

N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-trifluoro-metanosulfonil-fenil)propionamida,

N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-metano-sulfonil-3-nitro-fenil)propionamida,

2-(3-bromo-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclopentilpropionamida,

N-(5-bromo-piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentilpropionamida,

2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)propionamida,

N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentilpropionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(5-nitro-piridin)-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(5-metil-piridin)-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-metilpiridin)-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(6-metil-piridin)-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-N-(5-metil-piridin-2-il)-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)propionamida,

6-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionilamino]-N-metil-nicotinamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-(1H-imidazol-2-il)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-oxazol-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-piridazin-3-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-pirimidin-2-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-pirimidin-6-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-N-pirimidin-4-il-propionamida,

3-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-propionamida,

2-[4-metanosulfonilfenil]-3-ciclohexil-N-tiazol-2-il-propionamida, y

2-[4-metanosulfonilfenil]-3-cicloheptil-N-tiazol-2-il-propionamida.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, seleccionado del grupo que consiste en:

1-(3-ciclopentil-2-fenil-propionil)-3-metil-urea,

1-[2-(3-cloro-fenil)-3 ciclopentil-propionil]-3-metil-urea,

1-[2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil-urea,

1-[2-(4-ciano-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil-urea,

1-[2-(4-bromo-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil urea,

[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-metil-urea,

1-[3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-etil-urea,

1-alil-3-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-

propionil]-urea,

1-alil-3-[3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-etil-urea,

1-[3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-metil-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-isopropil-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-propil-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(3,4-difluoro-fenil)-propionil]-3-metil-urea,

1-[2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propionil]-3-metil-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-propionil]-3-metil urea,

1-[3-ciclopentil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-propionil]-3-metil urea,

1-[3-ciclopentil-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-propionil]-3-metil urea,

1-[3-ciclopentil-2-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-propionil]-3-metil urea,

1-[3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionil]-3-metil urea,

1-{2-[4-(butano-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentil-

propionilo}-3-metil-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(4-etanosulfonil-fenil)-propionil]-3-metil-urea,

1-[2-(3,4-bis-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil-urea,

1-[2-(3-bromo-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-propionil]-3-metil-urea,

1-[2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil-urea,

1-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-propionil]-3-metil-urea,

1-[2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-etil-urea,

1-[2-(3-ciano-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-propionil]-3-metil urea,

1-[3-ciclopentil-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propionil]-3-metil urea,

1-[3-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionil]-3-metil urea,

1-[3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-3-nitrofenil)-propionil]-3-metil-urea,

[2-(4-cloro-fenil)-4-metil-pentanoil]-urea,

[3-ciclopropil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-urea,

[3-ciclobutil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-urea,

R-[2-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-pentanoil]-urea,

1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-pentanoil]-3-metil-urea,

1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-hexanoil]-3-metil-urea,

3-[ciclohexil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-urea,

[3-ciclohexil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-metil-urea,

[3-ciclohaptil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-urea,

ácido 3-{3-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-ureido}- propiónico etil éster,

ácido {3-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-ureido}- acético etil éster,

ácido {3-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-ureido-acético metil éster,

ácido 3-{3-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-ureido}- propiónico metil éster,

ácido {3-[3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-ureido}- acético etil éster,

ácido 3-{3-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-ureido}-3-oxo- propiónico etil éster,

1-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-(2-hidroxi-etil)-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-(2-hidroxi-propil)-urea,

1-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-(3-hidroxi-propil)-urea,

1-[3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-(2-hidroxi-propil)-urea,

1270
1261

1-(2-cloro-etil)-3-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-urea, y

1-[3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-(3-hidroxi-propil)-urea.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, seleccionado del grupo que consiste en:

3-Ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida;

3-Ciclopentil-N-tiazol-2-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionamida;

3-Ciclopentil-N-tiazol-2-il-2-(4-trifluorometano-sulfonil-fenil)-propionamida;

3-Ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-N-piridin-2-il-propionamida;

ácido 6-[3-Ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionilamino]-nicotínico metil éster;

N-(5-Cloro-piridin-2-il)-3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionamida;

3-Ciclopentil-N-piridin-2-il-2-(4-trifluoro-metanosulfonil-fenil)-propionamida;

3-Ciclopentil-N-(5-metil-piridin-2-il)-2-(4-trifluoro-metanosulfonil-fenil)propionamida;

3-Ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-N-(5-hidroxi-metil-piridin-2-il)propionamida;

ácido 6-[3-Ciclopentil-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-propionilamino]-nicotínico metil éster;

3-Ciclopentil-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-N-

piridin-2-il-propionamida;

3-Ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-3-nitrofenil)-N-piridin-2-il-propionamida;

2-(3-Bromo-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida;

2-(3-Ciano-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida;

2-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-piridin-2-il-propionamida;

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentilpropionamida;

2-[3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil]-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida;

(2R)-3-Ciclopentil-2-(4-metanosulfonilfenil)-N-tiazol-2-il-propionamida;

2-(3-Bromo-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3-Ciano-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-tiazol-2-il-propionamida;

3-Ciclopentil-2-(4-etanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida;

3-Ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-tiazol-2-ilpropionamida; y

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las rei-

vindicaciones 1 a 13 y 15, seleccionado del grupo que consiste en:

1-[3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-etil-urea;

1-[3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-metil-urea;

1-[3-ciclopentil-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-3-metil urea;

1-[3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionil]-3-metil urea;

1-Alil-3-[3-ciclopentil-2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-urea;

1-[2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil-urea;

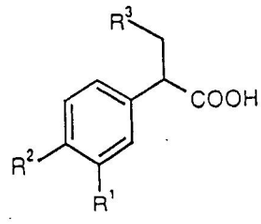
1-[2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil-urea, y

1-[2-(3-Bromo-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionil]-3-metil-urea.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

19. Un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde dicho proceso comprende:

a) La condensación de un compuesto de fórmula XI:



XI

en donde R^1, R^2 y R^3 son como se han definido en la reivindicación 1;

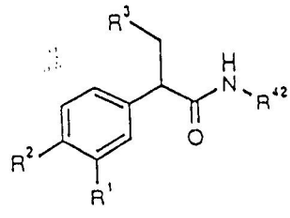
con un compuesto de la fórmula VIII:

$$R^{42}\text{-}NH_2 \qquad \text{VIII}$$

en donde R^{42} es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituídos o monosustituídos unido por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, con un heteroátomo que es nitrógeno el cual se encuentra junto al átomo de carbono que conecta el anillo; dicho anillo heteroaromático monosustituído se encuentra monosustituído en una posición de átomo de carbono del anillo diferente que

no sea adyacente a dicho átomo de carbono de conexión con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_1-C_7, halo, nitro, ciano, $-(CH_2)_n-OR^6$, $-(CH_2)n-C(O)OR^7$, $-(CH_2)n-C(O)NHR^6$, $-C(O)-C(O)OR^8$, $-(CH_2)_n-NHR^6$, en donde en donde R^6, R_7, R^8 y n son como se han definido en la reivindicación 1;

mediante acoplamiento peptídico para producir un compuesto de fórmula I-d:

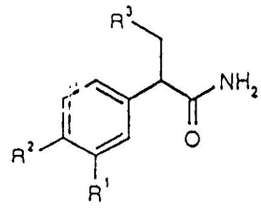


I-d

en donde R^1, R^2, R^3 y R^{42} son como se han definido anteriormente;

opcionalmente seguido por la conversión de uno o ambos de los sustituyentes R^1 y/ó R^2 en otro sustituyente R^1 y/ó R^2 como se ha definido en la reivindicación 1.

b) La reacción de un compuesto de fórmula IX:



IX

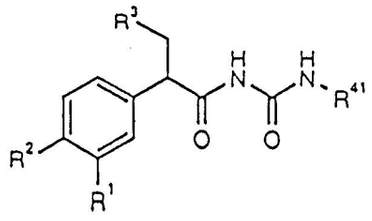
en donde R^1, R^2 y R^3 son como se han definido en la reivindicación 1;

con un compuesto de la fórmula X:

R^{41}-N=C=O X

en donde R^{41} es alquilo C_1-C_7, alquenilo C_2-C_6, hidroxi alquilo C_1-C_7, halo alquilo C_1-C_7, o $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$, en donde R^5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7, y n es como se ha definido anteriormente;

para producir un compuesto de fórmula I-a:

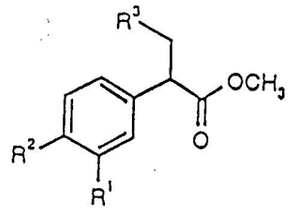


I-a

en donde R^1, R^2, R^3 y R^{41} son como se han definido anteriormente;

opcionalmente seguido por la conversión de uno o ambos de los sustituyentes R^1 y/ó R^2 en otro sustituyente R^1 y/ó R^2 como se ha definido en la reivindicación 1.

(c) La reacción de un compuesto de fórmula XI:



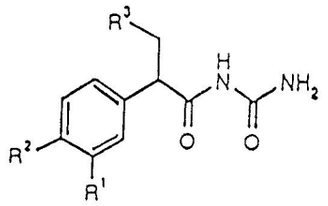
XI

en donde R^1, R^2 y R^3 son como se han definido en la reivindicación 1;

con un compuesto de la fórmula:

H_2NCONH_2

para producir un compuesto de la fórmula I-b:

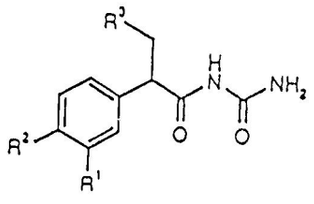


I-b

en donde R^1, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente;

opcionalmente seguido por la conversión de uno o ambos de los sustituyentes R^1 y/ó R^2 en otro sustituyente R^1 y/ó R^2 como se ha definido en la reivindicación 1.

(d) La reacción de un compuesto de la fórmula I-b



I-b

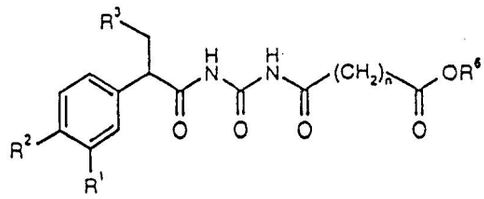
en donde R^1, R^2 y R^3 son como se han definido en la reivindicación 1;

con un compuesto de la fórmula XIII:

$$ClC(O)-(CH_2)_n-C(O)OR^6 \qquad XIII$$

en donde R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7, y n es como se ha definido en la reivindicación 1;

para producir un compuesto de la fórmula I-c:



I-c

en donde R^1, R^2, R^3 y R^6 y n son como se han definido anteriormente;

opcionalmente seguido por la conversión de uno o ambos de los sustituyentes R^1 y/ó R^2 en otro sustituyente R^1 y/ó R^2 como se ha definido en la reivindicación 1.

20. 3-Ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida.

21. (2R)-3-Ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida.

00-022.164
1298
X Legislation Conv. Eur. des PAT.
No D. 498 du C.P.C.

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 1 169 312 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
06.10.2004 Bulletin 2004/41

(21) Application number: **00918816.0**

(22) Date of filing: **20.03.2000**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 277/46**, A61K 31/426, C07D 277/56, C07D 213/75, A61K 31/42, A61P 3/10

(86) International application number:
PCT/EP2000/002450

(87) International publication number:
WO 2000/058293 (05.10.2000 Gazette 2000/40)

(54) GLUCOKINASE ACTIVATORS

GLUKOKINASE AKTIVATOREN

ACTIVATEURS DE GLUCOKINASE

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE
Designated Extension States:
LT LV RO SI

(30) Priority: **29.03.1999 US 126707 P**
17.11.1999 US 165948 P
17.11.1999 US 165944 P

(43) Date of publication of application:
09.01.2002 Bulletin 2002/02

(73) Proprietor: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**
4070 Basel (CH)

(72) Inventors:
- **BIZZARRO, Fred, Thomas**
  Colonia, NJ 07067 (US)
- **CORBETT, Wendy, Lea**
  Randolph, NJ 07869-3754 (US)
- **FOCELLA, Antonino**
  Wayne, NJ 07470 (US)
- **GRIPPO, Joseph, Francis**
  Stirling, NJ 07980 (US)
- **HAYNES, Nancy-Ellen**
  Cranford, NJ 07016 (US)
- **HOLLAND, George, William**
  North Caldwell, NJ 07006 (US)
- **KESTER, Robert, Francis**
  West Orange, NJ 07052 (US)
- **MAHANEY, Paige, E.**
  Montclair, NJ 07042 (US)
- **SARABU, Ramakanth**
  Towaco, NJ 07082 (US)

(74) Representative: **Witte, Hubert, Dr.**
F.Hoffmann-La Roche AG
Patent Department (PLP),
124 Grenzacherstrasse
4070 Basel (CH)

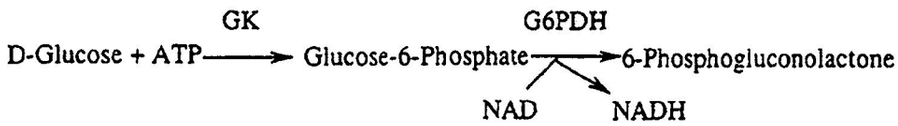
(56) References cited:
DE-C- 249 241 **US-A- 3 776 917**

- **SPIELMAN M. A. ET AL.: "Anticonvulsant Drugs. II. Some Acylureas" JOURNAL OF AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 70, 1948, pages 4189-4191, XP000940775**

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 169 312 B1

Printed by Jouve, 75001 PARIS (FR)



Scheme 2

Recombinant Human liver GK1 was expressed in *E. coli* as a glutathione S-transferase fusion protein (GST-GK) [Liang et al, 1995] and was purified by chromatography over a glutathione-Sepharose 4B affinity column using the procedure provided by the manufacturer (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Previous studies have demonstrated that the enzymatic properties of native GK and GST-GK are essentially identical (Liang et al, 1995; Neet et al., 1990).

[0771] The assay was conducted at 25° C in a flat bottom 96-well tissue culture plate from Costar (Cambridge, MA) with a final incubation volume of 120 µL. The incubation mixture contained: 25 mM Hepes buffer (pH, 7.1), 25 mM KCl, 5 mM D-glucose, 1 mM ATP, 1.8 mM NAD, 2 mM $MgCl_2$, 1 µM sorbitol-6-phosphate, 1 mM dithiothreitol, test drug or 10% DMSO, 1.8 unit/ml G6PDH, and GK (see below). All organic reagents were > 98 % pure and were from Boehringer Mannheim with the exceptions of D-glucose and Hepes that were from Sigma Chemical Co, St Louis, MO. Test compounds were dissolved in DMSO and were added to the incubation mixture minus GST-GK in a volume of 12 µl to yield a final DMSO concentration of 10%. This mix was preincubated in the temperature controlled chamber of a SPECTRAmax 250 microplate spectrophotometer (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) for 10 minutes to allow temperature equilibrium and then the reaction was started by the addition of 20 µl GST-GK.

[0772] After addition of enzyme, the increase in optical density (OD) at 340 nm was monitored over a 10 minute incubation period as a measure of GK activity. Sufficient GST-GK was added to produce an increase in OD_{340} of 0.08 to 0.1 units over the 10 minute incubation period in wells containing 10% DMSO, but no test compound. Preliminary experiments established that the GK reaction was linear over this period of time even in the presence of activators that produced a 5-fold increase in GK activity. The GK activity in control wells was compared with the activity in wells containing test GK activators, and the concentration of activator that produced a 50% increase in the activity of GK, i. e., the $SC_{1.5}$, was calculated. All of the compounds of formula I described in the Synthesis Examples had an $SC_{1.5}$ less than or equal to 30 µM.

[0773] Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M., and Matschinsky, F. M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.

[0774] Neet, K., Keenan, R. P., and Tippett, P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29;770-777, 1990.

Example B: *In Vivo* Glucokinase Activity

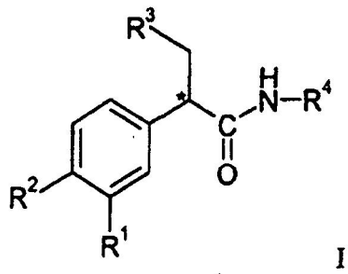
Glucokinase Activator *in vivo* Screen Protocol

[0775] C57BL/6J mice are orally dosed via gavage with Glucokinase (GK) activator at 50 mg/kg body weight following a two hour fasting period. Blood glucose determinations are made five times during the six hour post-dose study period.

[0776] Mice (n=6) are weighed and fasted for a two hour period prior to oral treatment. GK activators are formulated at 6.76 mg/ml in Gelucire vehicle (Ethanol:Gelucire44/14:PEG400q.s. 4:66:30 v/w/v. Mice are dosed orally with 7.5µL formulation per gram of body weight to equal a 50 mg/kg dose. Immediately prior to dosing, a pre dose (time zero) blood glucose reading is acquired by snipping off a small portion of the animals tail (~1 mm) and collecting 15 µL blood into a heparinized capillary tube for analysis. Following GK activator administration, additional blood glucose readings are taken at 1, 2, 4, and 6 hours post dose from the same tail wound. Results are interpreted by comparing the mean blood glucose values of six vehicle treated mice with six GK activator treated mice over the six hour study duration. Compounds are considered active when they exhibit a statistically significant ($p \leq 0.05$) decrease in blood glucose compared to vehicle for two consecutive assay time points.

Claims

1. A compound comprising an amide of the formula I:



I

wherein
the * indicates an asymmetric carbon atom;

R^1 and R^2 are independently hydrogen, halo, amino, hydroxyamino, nitro, cyano, sulfonamido, lower alkyl, $-OR^5$, $-C(O)OR^5$, perfluoro-lower alkyl, lower alkyl thio, perfluoro-lower alkyl thio, lower alkyl sulfonyl, perfluoro-lower alkyl sulfonyl or lower alkyl sulfinyl;

R^3 is cycloalkyl having from 3 to 7 carbon atoms;

R^4 is $-C(O)NHR^{40}$; or an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains from 1 to 3 heteroatoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom; said mono-substituted heteroaromatic ring being monosubstituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of lower alkyl, halo, nitro, cyano, $-(CH_2)_n-OR^6$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$, $-(CH_2)_n-C(O)NHR^6$, $-C(O)-C(O)OR^8$, $-(CH_2)_n-NHR^6$;

R^{40} is hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, hydroxy lower alkyl, halo lower alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ or $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OR^6$;

R^5 is hydrogen, lower alkyl or perfluoro-lower alkyl;

R^6, R^7 and R^8 are independently hydrogen or lower alkyl; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

"lower alkyl" and "lower alkoxy" indicate groups with 1 to 7 carbon atoms; and
"lower alkenyl"indicates groups with 2 to 6 carbon atoms;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein

R^1 and R^2 are independently hydrogen, halo, amino, hydroxyamino, cyano, nitro, lower alkyl, $-OR^5$, $-C(O)OR^5$, perfluoro-lower alkyl, lower alkyl thio, perfluoro-lower alkyl thio, lower alkyl sulfonyl, perfluoro-lower alkyl sulfonyl, lower alkyl sulfinyl, or sulfonamido;

R^4 is an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains from I to 3 heteroatoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom; said mono-substituted heteroaromatic ring being monosubstituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of lower alkyl, halo, nitro, cyano, $-(CH_2)_n-OR^6$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$, $-(CH_2)_n-C(O)NHR^6$, $-C(O)-C(O)OR^8$ or $-(CH_2)_n-NHR^6$;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

R^5 is hydrogen, lower alkyl, or perfluoro-lower alkyl; and

R^6, R^7 and R^8 are independently hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to any of claims 1 to 2, wherein R^4 is an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring selected from the group consisting of thiazolyl, pyridinyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl or thiadiazolyl.

4. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein R^4 is unsubstituted thiazolyl, unsubstituted pyridinyl or pyridinyl substituted by halogen, lower alkyl, hydroxy lower alkyl or $-C(O)OR^5$, wherein R^5 is lower alkyl.

5. A compound according to claim 1, wherein

R^1 and R^2	are independently hydrogen, halo, amino, nitro, cyano, sulfonamido, lower alkyl, perfluoro-lower alkyl, lower alkyl thio, perfluoro-lower alkyl thio, lower alkyl sulfonyl, or perfluoro-lower alkyl sulfonyl;
R^4	is $-C(O)NHR^{40}$;
R^{40}	is hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, hydroxy lower alkyl, halo lower alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ or $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OR^6$;
R^5 and R^6	are hydrogen or lower alkyl; and
n	is 0, 1, 2, 3 or 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A compound according to any of claims 1 or 5, wherein R^4 is $-C(O)NHR^{40}$, and R^{40} is lower alkyl or lower alkenyl.

7. A compound according to any of claims 1 to 6, wherein R^1 is hydrogen, halo, nitro or cyano.

8. A compound according to any of claims 1 to 7, wherein R^1 is hydrogen or halo.

9. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R^2 is hydrogen, lower alkyl sulfonyl, perfluoro-lower alkyl, perfluoro-lower alkyl sulfonyl, halo or $-OR^5$ wherein R^5 is perfluoro-lower alkyl.

10. A compound according to any of claims 1 to 9, wherein R^2 is halo or lower alkyl sulfonyl.

11. A compound according to any of claims 1 to 10, wherein the amide is in the R configuration at the asymmetric carbon shown.

12. A compound according to any of claims 1 to 11, wherein R^3 is cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

13. A compound according to any of claims 1 to 12, wherein R^3 is cyclopentyl.

14. A compound according to any of claims 1 to 13, selected from the group consisting of:

2-(3-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(4-bromo-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-nitrophenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(4-amino-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(3-amino-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(4-chloro-3-nitro-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(4-cyano-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-2-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methylsulfanyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methylsulfanyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfinyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-nitrophenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(3-amino-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3-hydroxyamino-4-methanesulfonyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(3-cyano-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-ethanesulfonyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionainide,

2-(3,4-bis-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-sulfamoyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-[4-(butane-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-[4-(propane-1-sulfonyl)-phenyl]-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionarnide,

2-[3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl]-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(3-bromo-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-2-(3-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3-methoxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionarnide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methoxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

4-[2-cyclopentyl-1-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzoic acid methyl ester,

3-cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-(5-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-[4-(2-hydroxyethyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,

2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-propionamide,

3-cyclopentyl-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-N-[4-(2-hydroxyethyl)-thiazol-2-yl]-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-(5-methyl-thiazol-2-yl)-propionamide,

{2-[2-(3-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester,

{2-[2-(3-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid methyl ester,

2-[2-(3-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester,

2-[2-(3-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

{2-[2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester,

2-[2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester,

2-[2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

{2-[2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid methyl ester,

{2-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid,

{2-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester,

2-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-propionylamino]-thiazole-5-carboxylic acid,

2-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid,

{2-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid methyl ester,

(2R)-2-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester,

2-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-propionylamino]-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester,

2-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-propionylamino]-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester,

{2-[3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester.

{2-[3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid methyl ester,

2-[3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester,

2-[3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

{2-[2-(4-amino-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid methyl ester,

2-[2-(4-amino-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester,

{2-[3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

{2-[3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionylamino]-thiazol-4-yl}-4-acetic acid methyl ester,

{2-[3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid methyl ester,

2-[3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionylamino]-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester,

{2-[3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionylamino]-thiazol-4-yl}-oxo-acetic acid ethyl ester,

{2-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-propionylamino]thiazol-5-yl}-oxo-acetic ethyl ester,

{2-[3-cyclopentyl-2-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionylamino]-thiazol-4-yl}-oxo-acetic acid ethyl ester,

{2-[2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazol-4-yl}-oxo-acetic acid ethyl ester,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-(5-nitro-thiazol-2-yl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2-propionamide,

3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide,

2-(3-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(4-amino-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(4- cyano-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(4-chloro-3-nitro-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(4-cyano-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methylsulfanyl-phenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-2-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-nitrophenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(3-bromo-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(3-cyano-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-ethanesulfonyl-phenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(3,4-bis-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-N-(5-carboxymethylpyridin)-2-yl-propionamide,

6-[3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-propionylamino]-nicotinic acid methyl ester,

6-[2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-nicotinic acid,

6-[2-(3-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-nicotinic acid methyl ester,

6-[2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-nicotinic acid methyl ester,

6-[3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionylamino]-nicotinic acid methyl ester,

6-[2-(4-amino-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-nicotinic acid methyl ester,

6-[2-(3-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-nicotinic acid,

6-[2-(4-cyano-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-nicotinic acid,

6-[3-cyclopentyl-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionylamino]-nicotinic acid methyl ester,

6-[3-cyclopentyl-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionylamino]-nicotinic acid,

6-[3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionylamino]-nicotinic acid methyl ester,

3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-N-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-N-(5-hydroxy-pyridin-2-yl)-propionamide,

2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-propionamide,

3-cyclopentyl-N-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-N-(5-brompyridin)-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-N-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-propionamide,

N-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-propionamide,

N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-3-cyclopentyl-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

N-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-cyclopentyl-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

N-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-nitro-phenyl)-propionamide,

2-(3-bromo-4-methanesulfonyl-phenyl)-N-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-cyclopentyl-propionamide,

N-(5- bromo-pyridin-2-yl)-2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide,

2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-propionamide,

N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-N-(5-nitropyridin)-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-N-(5-methylpyridin)-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichioro-phenyl)-N-{4-methylpyridin)-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-N-(6-methylpyridin)-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-N-(5-methyl-pyridin-2-yl)-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-N-(5-methyl-pyridin-2-yl)-propionamide,

6-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionylamino]-N-methyl-nicotinamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-(1H-imidazol-2-yl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-oxazol-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-pyridazin-3-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-pyrimidin-2-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-pyrimidin-6-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-N-pyrimidin-4-yl-propionamide,

3-cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-[1,3,4]thiadiazol-2-yl-propionamide,

2-[4-methanesulfonyl phenyl]-3-cyclohexyl N-thiazol-2-yl-propionamide, and

2-[4-methanesulfonyl phenyl]-3-cycloheptyl N-thiazol-2-yl-propionamide.

15. A compound according to any of claims 1 to 13, selected from the group consisting of:

1-(3-cyclopentyl-2-phenyl-propionyl)-3-methyl-urea,
1-[2-(3-chloro-phenyl)-3 cyclopentyl-propionyl]-3-methyl-urea,
1-[2-(4-chloro-phenyl)-3-cyclopentyl-propionyl]-3-methyl-urea,
1-[2-(4-cyano-phenyl)-3-cyclopentyl-propionyl]-3-methyl-urea,
1-[2-(4-bromo-phenyl)-3-cyclopentyl-propionyl]-3-methyl urea,
[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-3-methyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-3-ethyl-urea,
1-allyl-3-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-proprionyl]-urea,
1-allyl-3-[3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-proprionyl]-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-3-ethyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-3-methyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-3-isopropyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-3-propyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(3,4-difluoro-phenyl)-propionyl]-3-methyl-urea,
1-[2-(4-chloro-3-nitro-phenyl)-3-cyclopentyl-proprionyl]-3-methyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionyl]-3-methyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-propionyl]-3-methyl urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(4-methylsulfanyl-phenyl)-propionyl]-3-methyl urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionyl]-3-methyl urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(3-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionyl]-3-methyl urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionyl]-3-methyl urea,
1-{2-[4-(butane-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-proprionyl}-3-methyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(4-ethanesulfonyl-phenyl)-proprionyl]-3-methyl-urea,
1-[2-(3,4-bis-inethanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-proprionyl]-3-metliyl-urea,
1-[2-(3-bromo-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-proprionyl]-3-methyl-urea,
1-[3-cyctopentyl-2-(3-fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-proprionyl]-3-methyl-urea,
1-[2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-proprionyl]-3-methyl-urea,
1-[2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-proprionyl]-3-methyl-urea,
1-[2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-proprionyl]-3-ethyl-urea,
1-[2-(3-cyano-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-proprionyl]-3-methyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-proprionyl]-3-methyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-3-methyl urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-3-methyl urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-nitrophenyl)-propionyl]-3-methyl-urea,
[3-cyclopropyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-urea,
[3-cyclobutyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-urea,
3-[cyclohexyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-urea,
[3-cyclohexyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-3-methyl-urea,
[3-cycloheptyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-urea,
3-{3-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-ureido}-propionic acid ethyl ester,
{3-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-ureido)-acetic acid ethyl ester,
{3-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-ureido}-acetic acid methyl ester,
3-{3-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-ureido}-propionic acid methyl ester,
{3-[3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-ureido}-acetic acid ethyl ester,
3-{3-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-ureido}-3-oxo-propionic acid ethyl ester,
1-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-proprionyl]-3-(2-hydroxy-ethyl)-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-proprionyl]-3-(2-hydroxy-propyl)-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-proprionyl]-3-(3-hydroxy-propyl)-urea,
1-[3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-proprionyl]-3-(2-hydroxy-propyl)-urea,
1-(2-chloro-ethyl)-3-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-proprionyl]-urea, and
1-[3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-proprionyl]-3-(3-hydroxy-propyl)-urea.

16. A compound according to any of claims 1 to 14, selected from the group consisting of:

3-Cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

6-[3-Cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-propionylamino]-nicotinic acid methyl ester,

N-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-(5-methyl-pyridin-2-yl)-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-N-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-yl) propionamide,

6-[3-Cyclopentyl-2-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-propionylamino]-nicotinic acid methyl ester,

3-Cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

3-Cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-nitrophenyl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(3-Bromo-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(3-Cyano-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-pyridin-2-yl-propionamide,

N-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide,

2-[3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl]-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

(2R)-3-Cyclopentyl-2-(4-methanesulfonylphenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(3-Bromo-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

2-(3-Cyano-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-Cyclopentyl-2-(4-ethanesulfonyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

3-Cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide, and

N-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide.

17. A compound according to any of claims 1 to 13 and 15, selected from the group consisting of:

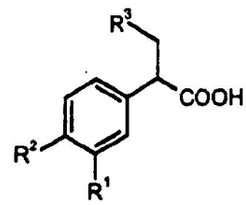
1-[3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-3-ethyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-3-methyl-urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-3-methyl urea,
1-[3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionyl)-3-methyl urea,
1-Allyl-3-[3-cyclopentyl-2(R)-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-urea,
1-[2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionyl]-3-methyl-urea,
1-[2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionyl]-3-methyl-urea, and
1-[2-(3-Bromo-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionyl]-3-methyl-urea.

18. A pharmaceutical composition comprising a compound of any of claims 1 to 17 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

19. The use of a compound according to any of claims 1 to 17 for the preparation of medicaments containing a compound according to any of claims 1 to 17 for the treatment or prophylaxis of type II diabetes.

20. A process for the preparation of the compounds of formula I according to any of claims 1 to 17, 21 and 22, which process comprises:

(a) The condensation of a compound of formula XI:

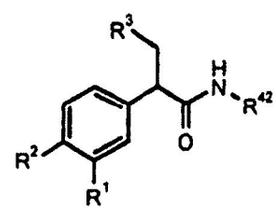


XI

wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined in claim 1;
with a compound of the formula VIII:

$$R^{42}\text{-}NH_2 \qquad \text{VIII}$$

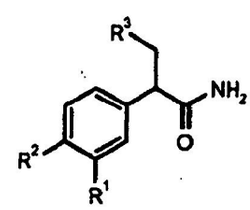
wherein R^{42} is an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains from 1 to 3 heteroatoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom; said mono-substituted heteroaromatic ring being monosubstituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of lower alkyl, halo, nitro, cyano, $-(CH_2)_n-OR^6$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$, $-(CH_2)_n-C(O)NHR^6$, $-C(O)-C(O)OR^8$ or $-(CH_2)_n-NHR^6$; R^6, R^7, R^8 and n are as defined in claim 1;
via peptide coupling to produce a compound of formula I-d:



I-d

wherein R^1, R^2, R^3 and R^{42} are as defined above;
optionally followed by the conversion of one or both of the substituents R^1 and/or R^2 into another substituent R^1 and/or R^2 as defined in claim 1.

(b) The reaction of a compound of formula IX:

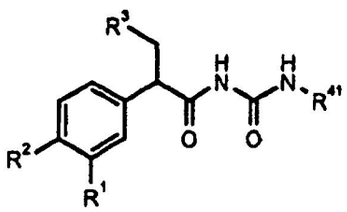


IX

wherein R^1, R^3 and R^3 are as defined in claim 1;
with a compound of the formula X:

$$R^{41}\text{-}N{=}C{=}O \qquad X$$

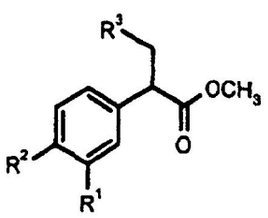
wherein R^{41} is lower alkyl, lower alkenyl, hydroxy lower alkyl, halo lower alkyl or - $(CH_2)_n$-C(O)OR^5, wherein R^5 is hydrogen or lower alkyl and n is as defined above;
to produce a compound of formula I-a:



I-a

wherein R^1, R^2, R^3 and R^{41} are as defined above;
optionally followed by the conversion of one or both of the substituents R^1 and/or R^2 into another substituent R^1 and/or R^2 as defined in claim 1.

(c) The reaction of a compound of the formula XI:

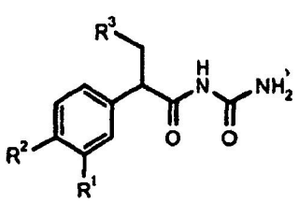


XI

wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined in claim 1;
with a compound of the formula:

$$H_2NCONH_2$$

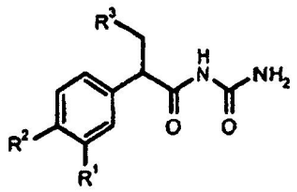
to produce a compound of the formula I-b:



I-b

wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined above;
optionally followed by the conversion of one or both of the substituents R^1 and/or R^2 into another substituent R^1 and/or R^2 as defined in claim 1.

(d) The reaction of a compound of the formula I-b

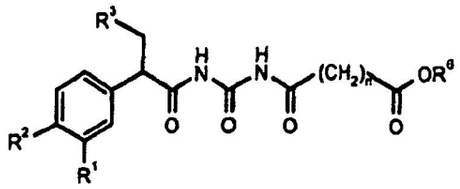


I-b

wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined in claim 1;
with a compound of the formula XIII:

$$ClC(O)\text{-}(CH_2)_n\text{-}C(O)OR^6 \qquad XIII$$

wherein R^6 is hydrogen or lower alkyl and n is as defined in claim 1; to produce a compound of the formula I-c:



I-c

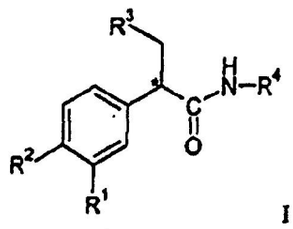
wherein R^1, R^2, R^3, R^6 and n are as defined above;
optionally followed by the conversion of one or both of the substituents R^1 and/or R^2 into another substituent R^1 and/or R^2 as defined in claim 1.

21. 3-Cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide.

22. (2R)-3-Cyclopentyl-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide.

Patentansprüche

1. Verbindung umfassend ein Amid der Formel I:



I

wobei
der * ein asymmetrisches Kohlenstoffatom anzeigt;

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxyamino, Nitro, Cyano, Sulfonamido, Niederalkyl, $-OR^5$, $-C(O)OR^5$, Perfluorniederalkyl, Niederalkylthio, Perfluorniederalkylthio, Niederalkylsulfo-

1292
1283
2005-07-15
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No.00-22164
Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/16
Concepto Técnico No.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

◆capitulo descriptivo, folios 5 a 497;
◆capitulo reivindicatorio modificado, folios 1251 a 1277;
◆1° examen de forma, folios 1181 y 1182;
◆respuesta al 1° examen de forma, folios 1186 a 185;
◆2° examen de forma, folio 1222;
◆solicitud de la cual se reivindica prioridad y la traducción exigida, folios 531 a 1169;
◆ solicitud del examen de patentabilidad, folios 1224 y 1225;
◆Examen de patentabilidad, folios 1233 a 1238;
◆Respuesta técnica al examen de patentabilidad, folios 1239 a 1249;

Objeto de la invención:

El título de la invención "DERIVADOS DE FENIL PROPIONAMIDA COMO ACTIVADORES DE LA GLUCOQUINAZA".
Tienencomo objeto compuestos fenil propionamida y las formulaciones que comprenden.

El campo de la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/16

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

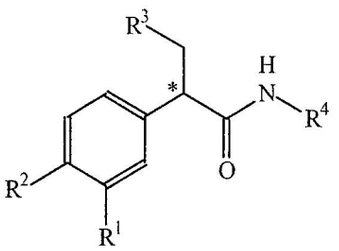
El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece que: "*Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*".

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio, de las reivindicaciones 1 a 21, folios 1251 a 1277, consultada la fuente de información con que cuenta este despacho, se encontró el documento DE 249241, donde revela el compuestos similares a los de la solicitud en estudio, pero no iguales, por lo tanto los compuestos no son del estado de la técnica y pueden considerarse nuevos, lo que indica que ahora dicho documento no es relevante para afectar la patentabilidad de los compuestos de la presente solicitud.

Evaluación de la novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina dispone que: "*Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica*".

En la solicitud en estudio se reclama un compuesto de la fórmula (I):



-En el estado de la técnica existen documentos publicados antes de la fecha de prioridad establecida, que son los más cercanos en el estado de la técnica a saber: DE249241 ahora no afectan la novedad de la presente solicitud en estudio, porque los compuestos que se reclaman en la presente solicitud, no son iguales a los del estado de la técnica más cercano, por lo tanto cumple con el requisito exigido en el artículo en referencia.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El Art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*"

1284
1285

No se encontró los compuestos iguales a los reclamados con la formula (I) en la solicitud en y para una persona del nivel medio no le es posible derivar la solución técnica representada en la presente invención, del estado de la técnica mas cercano, tomando compuestos análogos conocidos que pudiesen conducirnos a los mismos compuestos reclamados, por lo tanto la oficina considera que la invención tiene nivel inventivo, cumpliendo con el requisito del art. 16.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El art. 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "*Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria, la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios.*"

Los compuestos de la presente solicitud son susceptibles de aplicación industrial, cuando se obtienen los compuestos reclamados por los procesos de síntesis descritos en las cantidades requeridas por la industria farmacéutica, para producir medicamentos, por lo tanto se considera que tiene aplicación industrial.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 21 folios 1251 a 1277.

Bogotá, D. C., 15 de julio de 2005.

CONCEPTO TÉCNICO No. 1039	**JEFE DE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES**	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código No. 202012

1286

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 17979

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28370

Rad. Nº 00-22164

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia con el número 00022164 del día 28 de marzo del 2000, se solicitó conceder patente para la invención contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado observaciones.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 1233 a 1238 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 00022164 00000005 del 12 de mayo del 2005, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 1251 a 1277, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 21 contenidas en los folios 1251 a 1277, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

1979

1237

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÒN 17979

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28370

Rad. Nº 00-22164

" DERIVADOS DE FENIL PROPIONAMIDA COMO ACTIVADORES DE LA GLUCOQUINASA "

Clasificación IPC: A 61 K 31/16.

Reivindicación(es): 1 a 21 **Folios:** 1251 a 1277.

Titular(es): F. HOFFMANN – LA ROCHE AG.

Domicilio(s): Basilea, Suiza.

Inventor(es): Fred Thomas Bizzarro, Wendy Lea Corbett, Antonino Focella, Joseph Francis Grippo, Nancy – Ellen Haynes, George William Holland, Robert Francis Kester, Paige E. Mahaney y Ramakanth Sarabu.

Prioridad N°:	60/126,707	**Fecha:** 29 de marzo de 1999	**País:**	US.
	60/165,948	17 de noviembre de 1999		US.
	60/165,944	17 de noviembre de 1999		US.

Vigente desde: 28 de marzo del 2000 **Hasta:** 28 de marzo del 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de F. Hoffmann – La Roche AG., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede

1283

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 17979

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28370

Rad. Nº 00-22164

el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 27 JUL. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Calle 72 Nº 5 – 83 Piso 6.
Bogotá, D.C.

202021

...POR VALOR DE
...POR CONCEPTO
...DESPACHO ADMINISTRATIVOS