

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3872427号

(P3872427)

(45) 発行日 平成19年1月24日(2007.1.24)

(24) 登録日 平成18年10月27日(2006.10.27)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 C 255/44 (2006.01)
A 6 1 K 31/277 (2006.01)
A 6 1 K 31/36 (2006.01)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)
A 6 1 K 31/42 (2006.01)

F I
 C O 7 C 255/44
 A 6 1 K 31/277
 A 6 1 K 31/36
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/42

請求項の数 22 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-510429 (P2002-510429)
 (86) (22) 出願日 平成13年6月8日(2001.6.8)
 (65) 公表番号 特表2004-503525 (P2004-503525A)
 (43) 公表日 平成16年2月5日(2004.2.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/006541
 (87) 国際公開番号 W02001/096285
 (87) 国際公開日 平成13年12月20日(2001.12.20)
 審査請求日 平成14年12月10日(2002.12.10)
 (31) 優先権主張番号 00112577.2
 (32) 優先日 平成12年6月14日(2000.6.14)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ガブリエル, トビアス
 ドイツ国、79539 レールラッハ、
 ルヒエンシュトラッセ 23

最終頁に続く

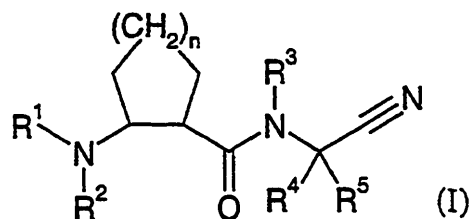
(54) 【発明の名称】 β-アミノ酸ニトリル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



〔式中、

R¹は、-CO-R^a(ここで、R^aは、アリアル低級アルコキシ又はアリアル低級アルケニルを表わす)を表わし、R²は、水素又は低級アルキルを表わし、R³は、水素又は低級アルキルを表わし、R⁴は、水素又は低級アルキルを表わし、R⁵は、水素、低級アルキル、シクロアルキル又はアリアルを表わし、

低級アルキルは、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子1~7個の分岐鎖状又は直鎖状一価飽和脂肪族炭化水素基であり、

低級アルケニルは、オレフィン結合及び炭素原子7個までを含む直鎖状又は分岐鎖状炭化水素基であり、

低級アルコキシは、基 $R' - O -$ (ここで、 R' は低級アルキルである) であり、

アリールは、フェニル又はナフチル(これらは、低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、フェニル低級アルコキシ又はナフチル低級アルコキシでモノ-又は多重置換されていてもよい)であるか、ベンゾ〔1, 3〕-ジオキシルであり、

シクロアルキルは、炭素原子3~10個の一価炭素環式基であり、

n は、1又は2である)で示される化合物、薬学的に許容されうるその塩又は薬学的に許容されうるそのエステル(これは、ヒドロキシ基が塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸又は p-トルエンスルホン酸 でエステル化されている)。

10

【請求項2】

n が2である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^2 が水素を表わす、請求項1又は2のいずれか記載の化合物。

【請求項4】

R^3 が水素を表わす、請求項1~3のいずれか記載の化合物。

【請求項5】

R^4 が水素を表わす、請求項1~4のいずれか記載の化合物。

20

【請求項6】

R^5 がアリールを表わす、請求項1~5のいずれか記載の化合物。

【請求項7】

R^5 が、フェニル若しくはナフチル(場合により低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ又は低級アルキルカルボニルオキシで置換されている)を表わすか、又は R^5 が、ベンゾ〔1, 3〕ジオキシルを表わす、請求項1~6のいずれか記載の化合物。

【請求項8】

R^5 が、フェニル若しくはナフチル(場合によりヒドロキシ、メトキシ、メチル、アセトキシ、塩素又は臭素で置換されている)を表わすか、又は R^5 が、ベンゾ〔1, 3〕ジオキシルを表わす、請求項1~7のいずれか記載の化合物。

30

【請求項9】

R^5 が、フェニル、3-ヒドロキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-メチルフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3-クロロフェニル、3-プロモフェニル、4-プロモフェニル又はベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イルを表わす、請求項1~8のいずれか記載の化合物。

【請求項10】

R^5 が水素を表わす、請求項1~5のいずれか記載の化合物。

【請求項11】

R^5 がシクロアルキルを表わす、請求項1~5のいずれか記載の化合物。

40

【請求項12】

R^5 がシクロプロピルを表わす、請求項1~5のいずれか記載の化合物。

【請求項13】

R^a が、場合によりメチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、ニトロ及び/若しくは CF_3 で置換されているベンジルオキシであるか、又は R^a が、フェニルビニレンである、請求項1~12のいずれか記載の化合物。

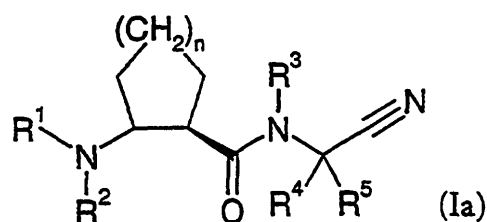
【請求項14】

R^a が、ベンジルオキシ又はフェニルビニレンである、請求項1~13のいずれか記載の化合物。

【請求項15】

50

式 (1a) :
【化 2】

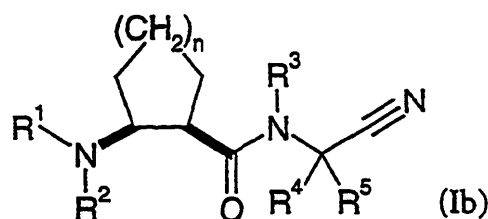


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は請求項1～14のいずれかと同義である)により特徴付けられる化合物、薬学的に許容されうるその塩又は薬学的に許容されうるそのエステル(これは、ヒドロキシ基が塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸でエステル化されている)。

10

【請求項16】

式 (1b) :
【化 3】

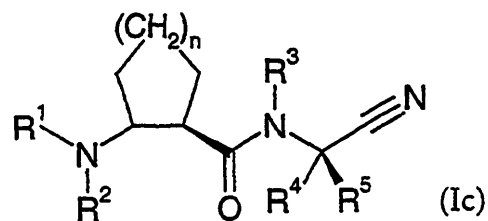


20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は請求項1～14のいずれかと同義である)により特徴付けられる化合物、薬学的に許容されうるその塩又は薬学的に許容されうるそのエステル(これは、ヒドロキシ基が塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸でエステル化されている)。

【請求項17】

式 (1c) :
【化 4】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は請求項1～14のいずれかと同義である)により特徴付けられる化合物、薬学的に許容されうるその塩又は薬学的に許容されうるそのエステル(これは、ヒドロキシ基が塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸でエステル化されている)。

40

【請求項18】

(1R, 2R) - (2 - { (S) - [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル} - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
シス - 2 - (3 - フェニル - アクリロイルアミノ) - シクロヘキサノカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
(R) - { 2 - [(S) - (シアノ - フェニル - メチル) - (R) - カルバモイル] - シ

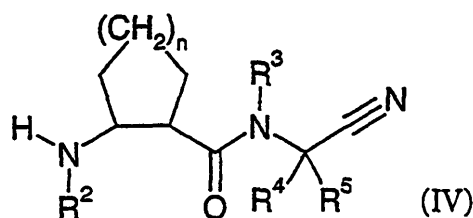
50

クロヘキシル} - カルバミン酸ベンジルエステル、
 syn - { 2 - [(S) - (シアノ - フェニル - メチル) - カルバモイル } - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 トランス - { 2 - [(ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - シアノ - メチル) - カルバモイル } - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - 2 - (3 - フェニル - アクリロイルアミノ - シクロヘキサカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
 (2 - { [シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル (1 シス - ラセミ化合物)、
 シス - { 2 - [(R) - 及び (S) - (シアノ - m - トリル - メチル) - カルバモイル } - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (3 - メトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [(3 - クロロ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - { 2 - [(シアノ - フェニル - メチル) - カルバモイル } - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
 トランス - (2 - { [(3 - ブルモ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [(4 - ブルモ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、及び
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロペンチル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 からなる群より選択される、請求項 1 ~ 17 のいずれか記載の化合物又は薬学的に許容されうるそのエステル。

【請求項 19】

式 (IV):

【化 9】



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は請求項 1 ~ 14 のいずれかと同義である)の化合物。

【請求項 20】

特に、骨粗鬆症、不安定狭心症及び/又は血小板破裂に関して治療上活性な物質として使用するための、請求項 1 ~ 18 のいずれか記載の化合物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 18 のいずれか記載の化合物と薬学的に許容されうる担体及び / 又は佐剤を含む医薬組成物。

【請求項 22】

骨粗鬆症、不安定狭心症及び / 又は血小板破裂を処置又は予防する医薬の調製のための請求項 1 ~ 18 のいずれか記載の化合物の使用。

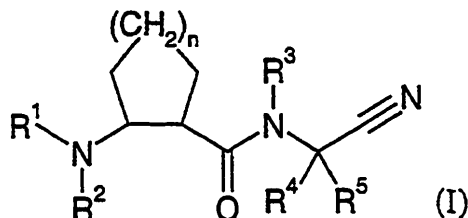
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は新規の α -アミノ酸ニトリル誘導体、その製造及び医薬としての使用に関する。特に、本発明は一般式 (I) :

【0002】

【化10】



【0003】

〔式中、

R^1 は、水素、アリール、 $-CO-R^a$ 又は $-SO_2-R^b$ (ここで、 R^a は、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルキル低級アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、アリール低級アルキル、アリール低級アルコキシ、アリールオキシ低級アルキル、アリール-S-低級アルキル、アリール低級アルケニル、ヘテロアール、ヘテロアリーール低級アルキル又はヘテロアリーール低級アルコキシを表わし、

R^b は、アリール、アリール低級アルキル又はヘテロアリーールを表わす) を表わし、

R^2 は、水素又は低級アルキルを表わし、

R^3 は、水素又は低級アルキルを表わし、

R^4 は、水素又は低級アルキルを表わし、

R^5 は、水素、低級アルキル、シクロアルキル又はアリールを表わし、

n は、1 又は 2 である) で示される新規の α -アミノ酸ニトリル誘導体、並びに薬学的に許容されうるその塩及び / 又は薬学的に許容されうるそのエステルに関する。

【0004】

システインプロテアーゼは、末端タンパク質分解のリソソーム媒介物質と考えられてきた。しかし、新たに発見されたこの類の酵素の幾つかの構成メンバーは、限定された組織発現をもつ制限されたプロテアーゼであり、このことは細胞生理学における特定の役割を意味し、したがって全身のリソソームタンパク質分解に干渉することなくこれらの活性を特定して標的にできる。特定のシステインプロテアーゼインヒビターの開発は、免疫性、骨粗鬆症、神経変性、慢性炎症、癌及びマラリアを緩和する新規の薬剤を提供することを約束している (Bromme, Drug News Perspect 1999, 12(2), 73-82; Chapmanら、Annu. Rev. Phys., 1997, 59, 63-88)。

【0005】

システインプロテアーゼは、2 個のスーパーファミリー、インターロイキン 1 変換酵素 (ICE) に関連する酵素ファミリー及びシステインプロテアーゼのパパインスーパーファミリーに分類できる。現在、配列が得られているパパインファミリーの少なくとも 12 個のヒトプロテアーゼ (カテプシン B、L、H、S、O、K、C、W、F、V (L2)、Z (X) 及びブレオマイシンヒドロラーゼ) がある。カテプシン K は、主にウサギ破骨細胞で cDNA として最初に発見され、OC-2 と呼ばれた (Tezukaら、J. Biol. Chem. 1994, 269, 1106-1109)。最近の観察では、カテプシン K は、今まで記載されきたなかで

10

20

30

40

50

は、最も強力な哺乳類エラスターゼであることが示されている。カテプシンKも、カテプシンS及びLと同様に強力なコラゲナーゼ及びゼラチナーゼである。マクロファージは、特別の環境下、エンドソーム及び/又はリソソームコンパートメント内で活性プロテアーゼを細胞表面に移動させることが可能であると思われる。この場合、細胞表面/基質界面は、内因性インヒビターが除外されているコンパートメントになり、リソソームの生理学的延長と考えられる。この種の生理学は、骨マクロファージである破骨細胞の先天的特性であり、また炎症との関連において他のマクロファージ又は細胞により利用される。破骨細胞における豊富なカテプシンKが、骨吸収においてカテプシンKが重要な役割を演じていることを示唆している。カテプシンKが破骨細胞における主なシステインプロテアーゼであり、特にヒト破骨細胞に発現することが、研究により明らかにされた。システインプロテアーゼ活性の阻害と骨吸収との相関関係が報告されている (Lernerら、J. Bone Min. Res. 1992, 7, 433; Evertsら、J. Cell. Physiol. 1992, 150, 221)。カテプシンKは、リュウマチ様関節炎患者の骨膜線維芽細胞において、またマウス肥大軟骨細胞においても検出される。(Hummelら、J. Rheumatol. 1998, 25(10), 1887-1894)。軟骨の侵食におけるカテプシンKの直接的な役割が、両方の結果から示されている。P. Libby (Libbyら、J. Clin. Invest. 1998, 102 (3), 576-583) は、正常の動脈はカテプシンK又はSをほとんど又は全く含まないが、アテローム中のマクロファージは、免疫反応性カテプシンK及びSを豊富に含むことを報告した。非アテローム硬化性動脈と比較して、ヒトアテロームに関連する組織エダクトのほとんどの弾力線維分解活性は、非選択的システインプロテアーゼインヒビターであるE 6 4により阻害できた。

10

20

【0006】

腫瘍の進行及び転移は、隣接組織に腫瘍が侵入することにより、また原発性腫瘍から癌細胞が解離し、転移性細胞が臓器に浸潤することによっても特徴付けられる。これらの過程は細胞外マトリックスタンパク質の分解に関連し、そのためタンパク質分解活性を必要とする。カテプシンKは、原発性乳癌と同様に、乳癌誘発骨転移においても同定されている (Littlewood-Evansら、Cancer Res. 1997, 57, 5386-5390)。

【0007】

アルデヒド、 α -ケトカルボニル化合物、ハロメチルケトン、ジアゾメチルケトン、(アシルオキシ)メチルケトン、ケトメチルスルホニウム塩、エポキシスクシニル化合物、ビニルスルホン、アミノケトン及びヒドラジドのような異なる種類の化合物がシステインプロテアーゼインヒビターとして同定されている (Schirmeisterら、Chem. Rev. 1997, 97, 133-171; Veberら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94, 14249-14254)。これらの化合物が被っている欠点は、選択性の欠如、溶解性の不足、急激な血漿クリアランス及び細胞毒性である。したがって、プロテアーゼ、特にカテプシンを含むシステインプロテアーゼ、とりわけカテプシンKの病理的濃度により引き起こされる疾患の処置に有用な新規のインヒビターの存在が必要とされている。

30

【0008】

本発明の α -アミノ酸ニトリル誘導体は、システインプロテアーゼ、更に特に、パパインスーパーファミリーのシステインプロテアーゼ、更により特別には、カテプシンファミリーのシステインプロテアーゼ、最も特別にはカテプシンKに対して阻害活性を有する。驚くべきことには、カテプシンKに対するこの阻害効果が、他のカテプシンに関して選択的であることが見出された。一般式(I)の化合物はカテプシンKを非常に効果的に阻害するが、カテプシンS、カテプシンL及びカテプシンBのような他のプロテアーゼインヒビターに対する阻害はそれに比べて非常に弱い。したがって、一般式(I)の新規化合物は、特にカテプシンKの阻害に有用である。したがって、これらは、骨粗鬆症、骨関節症、リュウマチ様関節炎、腫瘍転移、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、発作、血小板破裂、一過性虚血発作、一過性黒内障、末端動脈閉塞疾患、血管形成術及びステント設置後の再狭窄、腹部大動脈瘤形成、炎症、自己免疫性疾患、マラリア、眼底組織細胞変性及び呼吸疾患のようなシステインプロテアーゼに関連する疾患の処置に使用できる。したがって、本発明は、骨粗鬆症、骨関節症、リュウマチ様関節

40

50

炎、腫瘍転移、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、発作、血小板破裂、一過性虚血発作、一過性黒内障、末端動脈閉塞疾患、血管形成術及びステント設置後の再狭窄、腹部大動脈瘤形成、炎症、自己免疫性疾患、マラリア、眼底組織細胞変性及び呼吸疾患のようなシステインプロテアーゼに関連する疾患の予防及び/又は治療処置の方法であって、式(Ⅰ)の化合物をヒト又は動物に投与することを含む方法に関する。本発明は、また、式(Ⅰ)の化合物、並びに薬学的に許容されうる担体及び/又は佐剤を含む医薬組成物に関する。更に、本発明は、システインプロテアーゼに関連する疾患を処置する医薬の調製のためのそのような化合物の使用に関する。本発明は、また、式(Ⅰ)の化合物の調製方法に関する。

【0009】

特記のない限り、下記の定義は、本明細書における発明を記載するために使用される種々の用語の意味及び範囲を説明し、明確にするために記載される。

【0010】

本明細書において、用語「低級」は炭素原子1~7個、好ましくは1~4個を含む基を意味するために使用される。

【0011】

用語「アルキル」は、炭素原子1~20個、好ましくは1~16個の分岐鎖状又は直鎖状一価飽和脂肪族炭化水素基に言及する。アルキル基は、例えばハロゲン原子で置換される。

【0012】

用語「低級アルキル」は、炭素原子1~7個、好ましくは1~4個の分岐鎖状又は直鎖状一価アルキル基に言及する。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル等のような基により更に例示される。

【0013】

用語「シクロアルキル」は、炭素原子3~10個、好ましくは3~6個の一価炭素環式基に言及する。

【0014】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素に言及し、フッ素、塩素及び臭素が好ましく、塩素及び臭素がより好ましい。

【0015】

用語「アルコキシ」は、基R-O-に言及し、ここでRはアルキルである。用語「低級アルコキシ」は、基R-O-に言及し、ここでRは低級アルキルである。

【0016】

用語「アルケニル」は、単独又は他の基と組み合わせられて、オレフィン結合及び炭素原子20個まで、好ましくは16個までを含む直鎖状又は分岐鎖状炭化水素基を意味する。用語「低級アルケニル」は、オレフィン結合及び炭素原子7個まで、好ましくは4個までを含む直鎖状又は分岐鎖状炭化水素基に言及する。

【0017】

用語「アリール」は、場合によりアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ又はアリールアルコキシでモノ-若しくは多重置換されうるフェニル又はナフチル基に関する。好ましい置換基は、低級アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、フェニル、フェノキシ、アリール低級アルキル及びアリール低級アルコキシである。より好ましい置換基は、ヒドロキシ、メチル、塩素、臭素及びメトキシである。用語アリールは、更に置換フェニル基に関し、それはベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル基である。

【0018】

用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素若しくは硫黄から選択される原子1、2又は3個を含むことができる芳香族5員又は6員環に言及し、例えば、フリル、ピリジル、1,2-、1,3-及び1,4-ジアジニル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イ

10

20

30

40

50

ミダゾリル、ピロリルであり、フリル及びチエニルが好ましい。用語「ヘテロアリール」は、更に、2個の5員又は6員環を含む二環式芳香族基に言及し、環のうちの1個又は両方が、窒素、酸素若しくは硫黄から選択される原子1、2又は3個を含むことができ、例えば、ベンゾ〔1,2,5〕オキサジアゾール又はベンゾフランニルである。ヘテロアリール基は、用語「アリール」に関連して前述した置換形態を有してよい。

【0019】

用語「薬学的に許容されうる塩」は、式(I)の化合物と、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のような無機又は有機酸との塩を含み、これらは生物に対して非毒性である。

10

【0020】

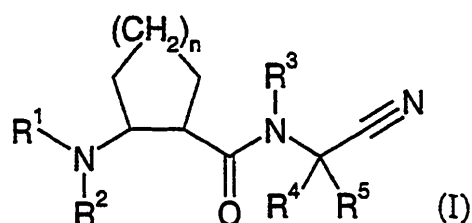
用語「薬学的に許容されうるエステル」は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のような無機又は有機酸でヒドロキシ基が対応するエステルに変換されている式(I)の化合物のエステルを含み、これらは生物に対して非毒性である。

【0021】

詳細には、本発明は式(I)：

【0022】

【化11】



20

【0023】

〔式中、

R¹は、水素、アリール、-CO-R^a又は-SO₂-R^b（ここで、

R^aは、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルキル低級アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、アリール低級アルキル、アリール低級アルコキシ、アリールオキシ低級アルキル、アリール-S-低級アルキル、アリール低級アルケニル、ヘテロアロール、ヘテロアリール低級アルキル又はヘテロアリール低級アルコキシを表わし、

30

R^bは、アリール、アリール低級アルキル又はヘテロアリールを表わす)を表わし、

R²は、水素又は低級アルキルを表わし、

R³は、水素又は低級アルキルを表わし、

R⁴は、水素又は低級アルキルを表わし、

R⁵は、水素、低級アルキル、シクロアルキル又はアリールを表わし、

nは、1又は2である〕で示される化合物、並びに薬学的に許容されうるその塩及び/又は薬学的に許容されうるそのエステルに言及する。

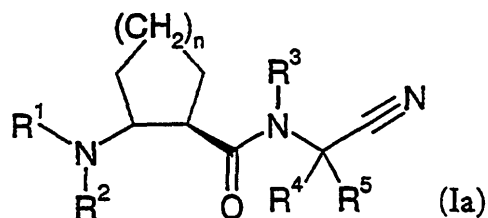
40

【0024】

式(I)の化合物は、不斉炭素原子を少なくとも2個有し、光学的に純粋な鏡像異性体の形態又はラセミ化合物として存在できる。本発明はこれらの形態の全てを包含する。式(I)の好ましい化合物は、式(Ia)：

【0025】

【化12】



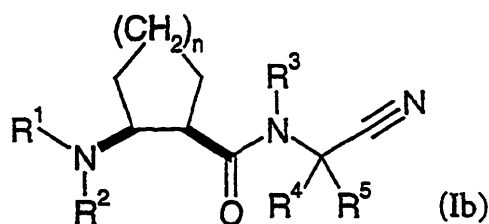
【0026】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は上記に示された意味を有する)の化合物、並びに薬学的に許容されうるその塩及び/又は薬学的に許容されうるそのエステルである。式(Ia)の化合物は、シス並びにトランス化合物を包含する。式(I)の他の好ましい化合物は、式(Ib)：

10

【0027】

【化13】



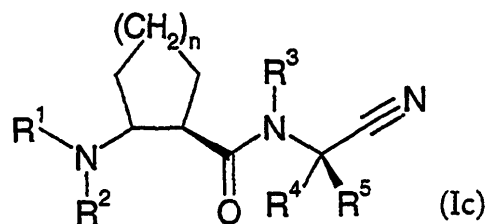
20

【0028】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は上記に示された意味を有する)の化合物、並びに薬学的に許容されうるその塩及び/又は薬学的に許容されうるそのエステルである。式(I)の更に好ましい化合物は、式(Ic)：

【0029】

【化14】



30

【0030】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は上記に示された意味を有する)の化合物、並びに薬学的に許容されうるその塩及び/又は薬学的に許容されうるそのエステルである。式(Ic)の化合物は、シス並びにトランス化合物を包含する。

【0031】

n が2である式(I)の化合物が好ましい。また、 R^2 、 R^3 及び/又は R^4 が水素を表わす式(I)の化合物も好ましい。他の好ましい実施態様は、 R^5 がアリールである式(I)の化合物、特に R^5 が場合により低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ若しくは低級アルキルカルボニルオキシで置換されているフェニル又はナフチル、或いは R^5 がベンゾ〔1,3〕ジオキシルである化合物に言及する。更に、 R^5 が場合によりヒドロキシ、メトキシ、メチル、アセトキシ、塩素若しくは臭素で置換されているフェニル又はナフチル、或いは R^5 がベンゾ〔1,3〕ジオキシルである一般式(I)の化合物も好ましく、フェニル、3-ヒドロキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-メチルフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3-クロロフェニル、3-プロモフェニル、4-プロモフェニル又はベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イルが特に好ましい。式(I)の他の好ましい化合物は、 R^5 が水

40

50

素である化合物である。式 (I) の更に好ましい化合物は、 R^5 がシクロアルキル、より好ましくはシクロプロピルである化合物である。

【0032】

R^1 が $-CO-R^a$ を表わし、 R^a が上記と同義である式 (I) の化合物が好ましい。 R^1 が $-CO-R^a$ を表わし、 R^a が、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、アリール低級アルキル、アリール低級アルコキシ、アリールオキシ低級アルキル、アリール-S-低級アルキル、アリール低級アルケニル又はヘテロアリール低級アルコキシである式 (I) の化合物が特に好ましい。更に好ましい実施態様は、 R^1 が $-CO-R^a$ を表わし、 R^a が、場合によりフェニル、シアノ及び/若しくはフルオロで置換されているフェニルであるか、又は R^a が、場合によりメチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、ニトロ及び/若しくは CF_3 で置換されているベンジルオキシであるか、又は R^a が、フェニルビニレン、チオフェニルメチレンオキシ、シクロペンチルオキシ、チオフェニルエチレンオキシ、ナフチルオキシ、チオフェニルトリメチレンオキシ若しくはフェノキシである式 (I) の化合物である。特に好ましくは、 R^1 が $-CO-R^a$ を表わし、 R^a が、ベンジルオキシ、フェニルビニレン、チオフェン-2-イルメチレンオキシ又はチオフェン-3-イルメチレンオキシである式 (I) の化合物である。他の好ましい実施態様は、 R^1 が $-SO_2-R^b$ を表わし、 R^b が上記と同義である式 (I) の化合物に関する。好ましくは、 R^b は場合により塩素、シアノ及び/若しくはメチルカルボニルアミノで置換されているフェニルを表わすか、又は R^b はベンジル若しくはベンゾ〔1, 2, 5〕オキサジアゾールである。最も好ましくは、 R^b は4-クロロフェニルを表わす。更に好ましい実施態様は、 R^1 が場合によりエトキシで置換されているフェニルを表わす式 (I) の化合物に関する。式 (I) の他の好ましい化合物は、 R^1 が $-CO-R^a$ を表わし、 R^a が場合によりクロロで置換されているベンジル又は場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはシアノで置換されているフェニルである化合物であり、好ましくは R^a が、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-シアノフェニル、4-tert-ブチルフェニル又は4-クロロベンジルである化合物である。本発明の更に好ましい化合物は、 R^1 が $-CO-R^a$ を表わし、 R^a がヘテロアリールである化合物であり、好ましくは R^a が5-メトキシベンゾフラン-2-イルである化合物である。

【0033】

式 (I) の好ましい化合物は、

(1R, 2R) - (2 - { (S) - [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル} - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、

シス - 2 - (3 - フェニル - アクリロイルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸〔(R) - 及び (S) - シアノ - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル〕 - アミド、

(R) - {2 - [(S) - (シアノ - フェニル - メチル) - (R) - カルバモイル] - シクロヘキシル} - カルバミン酸ベンジルエステル、

syn - {2 - [(S) - (シアノ - フェニル - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル} - カルバミン酸ベンジルエステル、

シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル} - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、

トランス - 2 - (4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸〔シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル〕 - アミド、トランス - {2 - [(ベンゾ〔1, 3〕ジオキサゾール - 5 - イル - シアノ - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル} - カルバミン酸ベンジルエステル、シス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル} - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、

トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル} - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、

シス - 2 - (3 - フェニル - アクリロイルアミノ - シクロヘキサカルボン酸 ((R) -

10

20

30

40

50

及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
 (2 - { [シアノ - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル (1 シス - ラセミ化合物)、
 シス - { 2 - [(R) - 及び (S) - (シアノ - m - トリル - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
 (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸チオフェン - 3 - イルメチルエステル、
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (3 - メトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、 10
 トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸チオフェン - 2 - イルメチルエステル、
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [(3 - クロロ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - { 2 - [(シアノ - フェニル - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
 トランス - (2 - { [(3 - ブルモ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [(4 - ブルモ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、 20
 シス - (2 - { [(R) - 及び (S) - シアノ - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸シクロペンチルエステル、
 トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸 2 - チオフェン - 2 - イル - エチルエステル、
 トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸 2 - メチル - ベンジルエステル、
 トランス - 2 - フェニルメタンスルホニルアミノ - シクロヘキササンカルボン酸 [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸 2 - クロロ - ベンジルエステル、 30
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [(4 - クロロ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸 4 - フルオロ - ベンジルエステル、
 シス - { 2 - [(R) - 及び (S) - (シアノ - フェニル - メチル - カルバモイル) - シクロヘキシル } - カルバミン酸ナフタレン - 2 - イルエステル、
 シス - { 2 - [(R) - 及び (S) - (シアノ - ナフタレン - 2 - イル - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
 トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸 3 - チオフェン - 2 - イル - プロピルエステル、 40
 トランス - 2 - (4 - シアノ - ベンゼンスルホニルアミノ) - シクロヘキササンカルボン酸 [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 トランス - (2 - { [(3 - ブルモ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - 酢酸 4 - (R) - 及び (S) - [(2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - シクロヘキササンカルボニル) - アミノ] - シアノ - メチル } - フェニルエステル、
 トランス - { 2 - [(シアノ - フェニル - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - N - (2 - { [(R) - 及び (S) - シアノ - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル)] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、 50

- メチル}-カルバモイル}-シクロヘキシル)-ベンズアミド、
 トランス-(2-{[(3-ブルモ-4-メトキシ-フェニル)-シアノ-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス-{2-[(R)-及び(S)-(シアノ-ナフタレン-1-イル-メチル)-カルバモイル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸ベンジルエステル、
 トランス-(2-{[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸2-メトキシ-ベンジルエステル、
 (1R, 2R)-(2-{(R)-[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル、
 トランス-(2-{[(3-ブルモ-4-メトキシ-フェニル)-シアノ-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル、
 トランス-{2-(シアノメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル}-カルバミン酸ベンジルエステル、
 トランス-(2-{[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸3-クロロ-ベンジルエステル、
 トランス-(2-{[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸3-メチル-ベンジルエステル、
 シス-ピフェニル-4-カルボン酸(2-{[(R)-及び(S)-シアノ-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-アミド、
 シス-{2-[(R)-及び(S)-(シアノ-フェニル-メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル}-カルバミン酸フェニルエステル、
 トランス-2-(4-アセチルアミノ-ベンゼンスルホニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-アミド、
 シス-N-{2-[(R)-及び(S)-(シアノ-フェニル-メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-ベンズアミド、
 トランス-2-{[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸3-メトキシ-ベンジルエステル、
 トランス-(2-{[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸4-メチル-ベンジルエステル、
 シス-{2-[(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-シアノ-メチル)-カルバモイル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸ベンジルエステル、
 トランス-4-シアノ-N-(2-{[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-ベンズアミド、
 トランス-(2-{[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸4-メトキシ-ベンジルエステル、
 シス-2-(3-シクロペンチル-プロピオニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸[(R)-及び(S)-シアノ-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド、
 (2-{[シアノ-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル(1シス-ラセミ化合物)、
 シス-{2-[(R)-及び(S)-(シアノ-フェニル-メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル}-カルバミン酸4-ニトロ-ベンジルエステル、
 シス-(2-{[(R)-及び(S)-シアノ-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸4-ニトロ-ベンジルエステル、
 シス-2-(3-フェニル-プロピオニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸[(R)-及び(S)-シアノ-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド、
 シス-2-(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-シクロヘキサカルボン酸[(R)-及び(S)-シアノ-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド、
 シス-{2-[(R)-及び(S)-(シアノ-フェニル-メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル}-カルバミン酸シクロペンチルエステル、

10

20

30

40

50

トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸 3 - p - トリル - プロピルエステル、
 シス - [2 - ((R) - 及び (S) - 1 - シアノ - 3 - メチル - プチルカルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - 2 - (2 - フェノキシ - アセチルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 トランス - 2 - (2 - フェノキシ - アセチルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸 [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (2 , 4 - ジメチル - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - 2 - [2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アセチルアミノ] - シクロヘキサカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 シス - 2 - (2 - フェニルスルファニル - アセチルアミノ - シクロヘキサカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
 トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピルエステル、
 シス - 2 - (2 - フェニルスルファニル - アセチルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 トランス - 2 - (ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - スルホニルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸 [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 トランス - N - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - 4 - フルオロ - ベンズアミド、
 シス - 2 - [2 - (4 - クロロ - フェノキシ - アセチルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
 シス - 2 - (3 - フェニル - プロピオニルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸 (シアノ - フェニル - メチル) - アミド、
 シス - 2 - フェニルアセチルアミノ - シクロヘキサカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 シス - 2 - フェニルメタンスルホニルアミノ - シクロヘキサカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 トランス - 2 - (2 - フェニルスルファニル - アセチルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸 [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 シス - [2 - ((R) - 及び (S) - 1 - シアノ - ヘキシルカルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸ベンジルエステル、
 シス - 2 - (2 - フェノキシ - アセチルアミノ - シクロヘキサカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
 トランス - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - アミド、
 シス - 2 - (3 - シクロヘキシルカルボニルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸 4 - トリフルオロメチル - ベンジルエステル、
 シス - 2 - (シアノブタンカルボニル - アミノ) - シクロヘキサカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
 シス - 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル - アセチルアミノ) - シクロヘキサカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
 シス - 2 - (シクロペンタンカルボニル - アミノ - シクロヘキサカルボン酸 ((R) -

10

20

30

40

50

及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
シス - 2 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - アセチルアミノ } - シクロヘキサンカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
(1 S , 2 R) - { 2 - (R) - 及び (S) - { (シアノ - フェニル - メチル) - カルバモイル } - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
(1 S , 2 R) - (2 - (R) - 及び (S) - { [シアノ - (3 - メトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
トランス - キノキサリン - 2 - カルボン酸 (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - アミド、
シス - 2 - (2 - ベンジルオキシ - アセチルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
トランス - 2 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
シス - { 2 - ((R) - 及び (S) - 1 - シアノ - プロピルカルバモイル) - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
シス - 2 - フェニルアセチルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
シス - 2 - (2 - ベンジルオキシ - アセチルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
シス - 2 - (シクロプロパンカルボニル - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
シス - 2 - (3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
シス - 2 - (シクロペンタンカルボニル - アミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
トランス - チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - アミド、
シス - 2 - (3 - フェニル - プロピオニルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
シス - 2 - フェニルメタンスルホニルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
トランス - (2 - { [シアノ - (3 - メトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
シス - 2 - (4 - エトキシ - フェニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
2 - (4 - エトキシ - フェニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 (シアノ - フェニル - メチル) - アミド、
シス - 2 - (4 - エトキシ - フェニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 [(3 - ブロモ - フェニル) - シアノ - メチル] - アミド、
シス - 2 - (4 - エトキシ - フェニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - シアノ - メチル) - アミド、
シス - 2 - (4 - エトキシ - フェニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
シス - 2 - フェニルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - シアノ - メチル) - アミド、
2 - フェニルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 (シアノ - フェニル - メチル) - アミド、
シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロペンチル) - カルバミン酸ベンジルエステル、

10

20

30

40

50

トランス - (2 - { [(3 - クロロ - フェニル - シアノ - メチル) - カルバモイル } - シクロペンチル - カルバミン酸ベンジルエステル、
トランス - (2 - { [シアノ - (3 - メトキシ - フェニル - メチル) - カルバモイル } - シクロペンチル - カルバミン酸ベンジルエステル、
トランス - { 2 - [(シアノ - フェニル - メチル - カルバモイル) - シクロペンチル } - カルバミン酸ベンジルエステル、及び
トランス - { 2 - [(シアノ - m - トリル - メチル - カルバモイル) - シクロペンチル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
からなる群より選択される化合物、並びに薬学的に許容されうるその塩及び / 又は薬学的に許容されうるそのエステルである。

10

【 0 0 3 4 】

一般式 (I) の特に好ましい化合物は、

(1 R , 2 R) - (2 - { (S) - [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
シス - 2 - (3 - フェニル - アクリロイルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 [(R) - 及び (S) - シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
(R) - { 2 - [(S) - (シアノ - フェニル - メチル) - (R) - カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
syn - { 2 - [(S) - (シアノ - フェニル - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、

20

シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
トランス - 2 - (4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - アミド、
トランス - { 2 - [(ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - シアノ - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
シス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、

30

シス - 2 - (3 - フェニル - アクリロイルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ((R) - 及び (S) - シアノ - フェニル - メチル - アミド、
(2 - { [シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル (1 シス - ラセミ化合物)、
シス - { 2 - [(R) - 及び (S) - (シアノ - m - トリル - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
(2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸チオフエン - 3 - エルメチルエステル、

40

シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (3 - メトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸チオフエン - 2 - イルメチルエステル、
シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [(3 - クロロ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
シス - { 2 - [(シアノ - フェニル - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
トランス - (2 - { [(3 - ブルモ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、

50

シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [(4 - ブルモ - フェニル) - シアノ - メチル] - カルバモイル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル、及び
シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル } - シクロペンチル) - カルバミン酸ベンジルエステル、
並びに薬学的に許容されうるそのエステルである。

【 0 0 3 5 】

式 (I) の他の好ましい化合物は、

- シス - { 2 - [(シアノ - シクロプロピル - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステル、
シス - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 2 - クロロ - ベンジルエステル、 10
シス - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 2 - プロモ - ベンジルエステル、
シス - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 3 - ニトロ - ベンジルエステル、
シス - [4 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 4 - クロロ - ベンジルエステル、
シス - [4 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 3 , 4 - ジクロロ - ベンジルエステル、
シス - [4 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 3 - クロロ - ベンジルエステル、 20
トランス - [4 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 2 - クロロ - ベンジルエステル、
トランス - [4 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 2 - プロモ - ベンジルエステル、
トランス - [4 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 3 - ニトロ - ベンジルエステル、
トランス - [4 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸フェニルエステル、
トランス - [4 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 3 , 4 - ジクロロ - ベンジルエステル、 30
シス - 5 - メトキシ - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - アミド、
トランス - 5 - メトキシ - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - アミド、
トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 2 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンズアミド、
トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 2 - メトキシ - 3 - メチル - ベンズアミド、
トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 2 , 6 - ジクロロ - 4 - メトキシ - ベンズアミド、 40
シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 - フルオロ - 4 - メチル - ベンズアミド、
シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 - クロロ - 4 - メチル - ベンズアミド、
トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 - プロモ - 4 - メチル - ベンズアミド、
トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 4 - シアノメチル - ベンズアミド、
シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 , 5 - ジ - ト 50

- リフルオロメチル - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 4 - tert -
 ブチル - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 - クロロ - 6
 - メトキシ - ベンズアミド、
 トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 - クロロ
 - 6 - メトキシ - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 - クロロ - ベ
 ンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 - アセチルア 10
 ミノ - ベンズアミド、
 トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 - アセチ
 ルアミノ - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 4 - アセチルア
 ミノ - ベンズアミド、
 トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 4 - アセチ
 ルアミノ - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 4 - アセチル -
 ベンズアミド、
 トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 4 - アセチ 20
 ル - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 2 - クロロ - 5
 - (メチルチオ) - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 2 , 3 - ジクロ
 ロ - ベンズアミド、
 トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 2 , 3 - ジ
 クロロ - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 2 , 4 - ジクロ
 ロ - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 2 , 5 - ジクロ 30
 ロ - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 2 , 6 - ジクロ
 ロ - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 , 4 - ジクロ
 ロ - ベンズアミド、
 トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 , 4 - ジ
 クロロ - ベンズアミド、
 シス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 , 4 - ジクロ
 ロ - ベンズアミド、
 トランス - N - [2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル] - 3 , 5 - ジ 40
 クロロ - ベンズアミド、
 シス - 2 - { [(4 - クロロフェニル) アセチル] アミノ } - N - [シアノ (シクロプロ
 ピル) メチル] シクロ - ヘキサカルボキサミド、
 シス - N - [シアノ (シクロプロピル) メチル] - 2 - { [3 - (3 - メトキシフェニル)
 プロパノイル] アミノ } シクロヘキサカルボキサミド、
 シス - N - [2 - ({ [シアノ (シクロプロピル) メチル] アミノ } カルボニル) シクロ
 ヘキシル] - 4 - エチルベンズアミド、
 シス - N - [2 - ({ [シアノ (シクロプロピル) メチル] アミノ } カルボニル) シクロ
 ヘキシル] - 4 - エトキシベンズアミド、
 シス - N - [2 - ({ [シアノ (シクロプロピル) メチル] アミノ } カルボニル) シクロ 50

ヘキシル} - 4 - メトキシベンズアミド、
 トランス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - メトキシベンズアミド、トランス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - エチルベンズアミド、
 シス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 3, 4 - ジフルオロベンズアミド、
 シス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - シアノベンズアミド、
 シス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - tert - ブチルベンズアミド、及び
 シス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 3, 4, 5 - トリメトキシベンズアミド、
 からなる群より選択される化合物、並びに薬学的に許容されうるそのエステルである。

【0036】

一般式(I)の他の特に好ましい化合物は、

シス - 5 - メトキシ - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 { 2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル} - アミド、
 トランス - 5 - メトキシ - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 { 2 - (シアノメチル - カルバモイル) - シクロヘキシル} - アミド、
 シス - 2 - { ((4 - クロロフェニル) アセチル) アミノ } - N - { シアノ(シクロプロピル)メチル } シクロ - ヘキサカルボキサミド、
 シス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - エチルベンズアミド、
 シス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - エトキシベンズアミド、
 シス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - メトキシベンズアミド、
 トランス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - メトキシベンズアミド、
 トランス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - エチルベンズアミド、
 シス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - シアノベンズアミド、及び
 シス - N - { 2 - ({ [シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキシル} - 4 - tert - ブチルベンズアミド、
 並びに薬学的に許容されうるそのエステルである。

【0037】

本発明は、また、骨粗鬆症、骨関節症、リュウマチ様関節炎、腫瘍転移、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、発作、血小板破裂、一過性虚血発作、一過性黒内障、末端動脈閉塞疾患、血管形成術及びステント設置後の再狭窄、腹部大動脈瘤形成、炎症、自己免疫性疾患、マラリア、眼底組織細胞変性及び呼吸疾患のようなシステインプロテアーゼに関連する疾患の処置又は予防に使用される上記で定義した式(I)の化合物に関する。好ましい実施態様において、本発明は、骨粗鬆症、不安定狭心症又は血小板破裂を処置又は予防するための上記で定義した式(I)の化合物の使用に関する。

【0038】

更に本発明は、特に、骨粗鬆症、骨関節症、リュウマチ様関節炎、腫瘍転移、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、発作、血小板破裂、一過性虚血発作、一過性黒内障、末端動脈閉塞疾患、血管形成術及びステント設置後の再狭窄、

10

20

30

40

50

腹部大動脈瘤形成、炎症、自己免疫性疾患、マラリア、眼底組織細胞変性及び呼吸疾患のようなシステインプロテアーゼに関連する疾患に関して治療上活性な物質として使用される上記で定義した式 (I) の化合物に関する。特に好ましい実施態様では、本発明は、特に、骨粗鬆症、不安定狭心症又は血小板破裂に関して治療上活性な物質として使用される上記で定義した式 (I) の化合物に関する。

【0039】

また本発明は、特に、骨粗鬆症、骨関節症、リュウマチ様関節炎、腫瘍転移、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、発作、血小板破裂、一過性虚血発作、一過性黒内障、末端動脈閉塞疾患、血管形成術及びステント設置後の再狭窄、腹部大動脈瘤形成、炎症、自己免疫性疾患、マラリア、眼底組織細胞変性及び呼吸疾患のようなシステインプロテアーゼに関連する疾患に関して使用される上記で定義した化合物、並びに薬学的に許容されうる担体及び/又は佐薬を含む医薬組成物に関する。好ましい実施態様では、本発明は、骨粗鬆症、不安定狭心症又は血小板破裂に関して使用される上記で定義した化合物、並びに薬学的に許容されうる担体及び/又は佐薬を含む医薬組成物に関する。

10

【0040】

本発明の更なる実施態様は、骨粗鬆症、骨関節症、リュウマチ様関節炎、腫瘍転移、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、発作、血小板破裂、一過性虚血発作、一過性黒内障、末端動脈閉塞疾患、血管形成術及びステント設置後の再狭窄、腹部大動脈瘤形成、炎症、自己免疫性疾患、マラリア、眼底組織細胞変性及び呼吸疾患のようなシステインプロテアーゼに関連する疾患を処置又は予防する医薬の調製のための上記で定義した化合物の使用に言及する。好ましい実施態様において、本発明は、骨粗鬆症、不安定狭心症又は血小板破裂を処置又は予防する医薬の調製のための上記で定義した化合物の使用に関する。そのような医薬は、上記で定義した化合物を含む。

20

【0041】

本発明の追加の実施態様は、骨粗鬆症、骨関節症、リュウマチ様関節炎、腫瘍転移、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、発作、血小板破裂、一過性虚血発作、一過性黒内障、末端動脈閉塞疾患、血管形成術及びステント設置後の再狭窄、腹部大動脈瘤形成、炎症、自己免疫性疾患、マラリア、眼底組織細胞変性及び呼吸疾患のようなカテプシンKが重要な病理学的役割を演じる疾患の予防及び/又は治療処置の方法であって、上記で定義した化合物をヒト又は動物に投与することを含む方法に関する。本発明の好ましい実施態様は、骨粗鬆症、不安定狭心症及又は血小板破裂を予防及び/又は治療処置する方法であって、上記で定義した化合物をヒト又は動物に投与することを含む方法に関する。

30

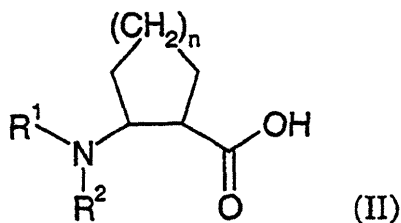
【0042】

本発明は、更に、一般式 (I) で示される化合物の調製方法であって、

a) 式 (II) :

【0043】

【化15】

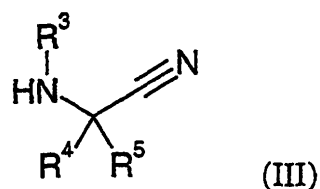


40

【0044】

の化合物を、式 (III) :

【化16】



【0045】

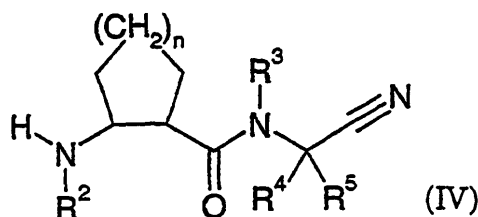
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は上記で示された意味を有する)の化合物と反応させるか、又は

b) 式(IV) :

10

【0046】

【化17】



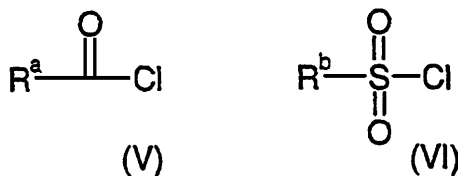
【0047】

20

の化合物を、式(V)又は(VI) :

【0048】

【化18】



【0049】

30

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 及び n は上記で示された意味を有する)の化合物と反応させることを含む方法に関する。

【0050】

本発明は、また、上記の方法であって、薬学的に許容されうる塩及び/又は薬学的に許容されうるエステルの調製を含む方法に関する。エステル及び/又は塩の形成は、例えば式(I)の化合物を用いるか、又は対応する出発物質を用いて方法の異なる段階で実施できる。

【0051】

式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応は、当業者に既知の方法により実施できる。反応は、化合物(II)、化合物(III)、TPTU(O-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)及びHuenigs塩基(N-エチルジイソプロピルアミン)をMeCNに溶解し、混合物を室温で6~16時間攪拌することにより都合よく実施できる。反応混合物を濃縮し、生成物を当業者に既知の方法、例えば、抽出及びカラムクロマトグラフィーにより得ることができる。あるいはまた、式(II)の化合物をCH₂Cl₂に溶解し、N-メチルモルホリン、HOBt及びEDCIの存在下、式(III)の化合物と室温で6~16時間反応させることもできる。生成物はそれ自体既知の方法、例えば、抽出及びHPLCにより単離できる。

40

【0052】

式(IV)の化合物と式(V)又は(VI)の化合物との反応は、CH₂Cl₂中の化合物(IV)の

50

溶液を調製し、 CH_2Cl_2 中の化合物(V)又は(VI)の溶液を加えることにより都合よく実施される。この混合物に、トリエチルアミンを加え、室温で6~16時間の振とう後、ギ酸を加える。生成物はそれ自体既知の方法、例えば、溶媒の蒸発及びHPLCにより単離及び精製できる。

【0053】

式(I)の化合物の薬学的に許容されうる塩及び/又は薬学的に許容されうるエステルを調製するために、式(I)の化合物から出発して対応するエステル及び/又は塩を調製することが可能である。また、対応する出発物質の対応する塩及び/又はエステルを形成するため、例えば初期の段階でエステル及び/又は塩を形成することも可能である。上記で定義された薬学的に許容されうる塩及び/又は薬学的に許容されうるエステルの調製方法は、当該技術において既知である。

10

【0054】

式(II)の化合物は、当業者に既知の方法で調製される。都合のよいことに、対応するアミノ酸は、実施例に記載の方法と同様にして所望の置換基 R^1 と結合している。得られる化合物(II)は、それ自体既知の方法、例えば、抽出及び溶媒の蒸発により単離される。

【0055】

式(III)の化合物は、 CH_2Cl_2 中の対応するアルデヒドの溶液を H_2O 及び MeOH 中の NH_4Cl 及び NaCN の溶液に0 で加えることにより、都合よく得ることができる。混合物を攪拌し、室温に温める。 NH_3 溶液を加え、そして反応の終了後、得られる式(III)の化合物を、当業者に既知の方法、例えば抽出により単離及び精製する。対応する塩酸塩をそれ自体既知の方法により調製できる。

20

【0056】

式(III)のキラル化合物は、重炭酸アンモニウムを混合無水物(適切なt-BOC保護アミノ酸及びジ-tert-ブチルジカルボナートから調製)に15 で加えることにより、都合よく得ることができる。反応混合物を室温で1~5時間攪拌する。反応の終了後、得られるt-BOC保護アミノ酸アミドを、当業者に既知の方法、例えば抽出により単離及び精製する。BOC保護アミノ酸アミド及びトリエチルアミンを、THF及びトリフルオロ酢酸無水物に0 で溶解する。混合物を-10 で2時間攪拌する。得られる中間生成物の、例えば溶媒の蒸発及びフラッシュクロマトグラフィーによる単離及び精製の後、t-BOC保護基を酢酸中のHClで開裂して、式(III)の所望の化合物を得ることができる。

30

【0057】

式(IV)の化合物は、対応するt-BOC保護アミノ酸を上記と同様の方法により式(III)の化合物と反応させることにより、都合よく得ることができる。得られる中間生成物の、例えば溶媒の蒸発及びフラッシュクロマトグラフィーによる単離及び精製の後、t-BOC保護基をトリフルオロ酢酸で開裂して、式(IV)の所望の化合物をトリフルオロ酢酸により得ることができる。

【0058】

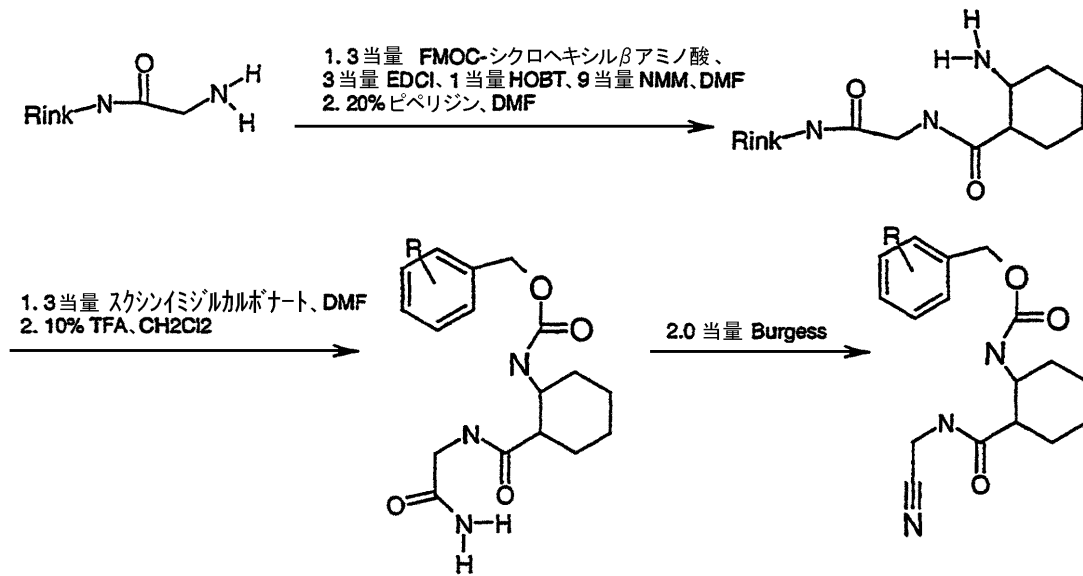
式(V)及び(VI)の化合物は、市販されているか、又は当該技術に既知の方法により得られる。

40

【0059】

下記のスキーム(実験の項の方法Gに対応する)は、固相合成により本発明の化合物を調製する他の可能性を示している。

【0060】**【化19】**



10

R = H、アルキル、ハロゲン、アセチル、アミノアセチル、アルコキシ、ニトロ、
チオ、チオアルキル、アルコール、アルホキシルの任意の組み合わせ

【0061】

20

DMF中のRink樹脂結合グリシン (Rink, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3787参照) 1当量に、エダクト1 (シクロヘキサンカルボン酸誘導体)、EDCI、HOBT及びNMM (N-メチルモルホリン) 1当量を加える。反応を室温で一晩振とうする。溶媒を除去し、樹脂をジクロロメタン、メタノール、再びジクロロメタンで洗浄する。次に樹脂をDMFに懸濁し、20%ピペリジンを加える。室温で30分間の反応後、溶媒を濾過により除去する。樹脂をジクロロメタン、メタノール、再びジクロロメタンで洗浄する。樹脂を再びDMFに懸濁し、対応するスクシンイミジルカルボナート (エダクト2) 3当量を加える。反応を室温で一晩振とうする。次に樹脂を濾過し、ジクロロメタン、メタノール、再びジクロロメタンで洗浄する。次に樹脂を、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸10%溶液に懸濁する。室温で30分間の反応後、樹脂を濾過し、ジクロロメタンで洗浄する。濾液を濃縮乾固して、アミドを得る。アミドを、Burgess試薬 (メトキシカルボニルスルファモイルトリエチル水酸化アンモニウム、Burgess, E.M. Atkins, G.M. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4744参照) を使用する脱水に付す。アミドをジクロロメタン、又はトランスの場合は1, 4-ジオキサンで希釈する。Burgess試薬1当量を加え、反応を室温で2時間攪拌し、その後、2回目のBurgess 1当量を加え、反応を更に2時間攪拌する。粗反応混合物を蒸発乾固し、次に酢酸エチルで希釈する。所望の化合物を、当業者の既知の方法、例えば抽出及び分取HPLCにより単離及び精製する。

30

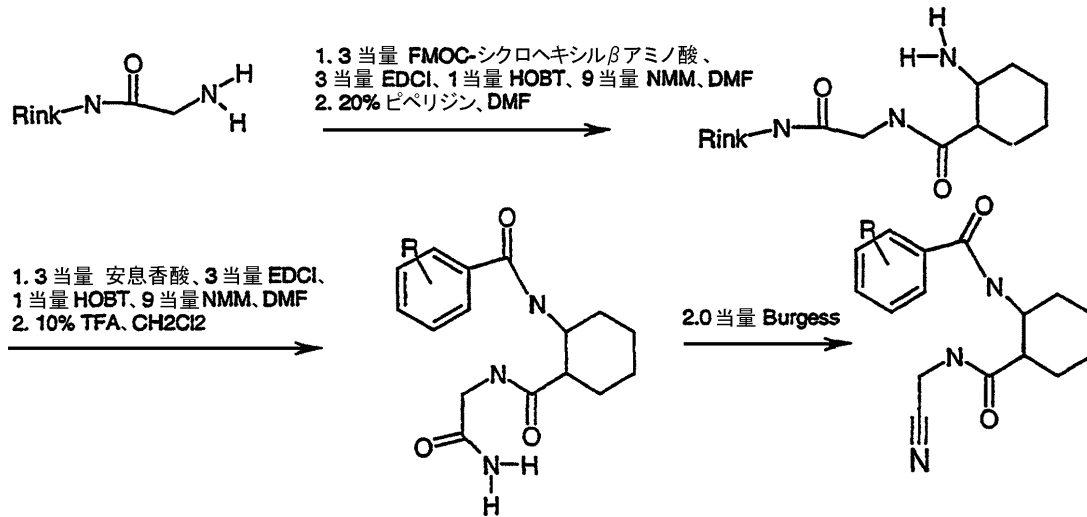
【0062】

下記のスキーム (実験の項の方法Hに対応する) は、固相合成により本発明の化合物を調製する他の可能性を示している。

40

【0063】

【化20】



R=H、アルキル、ハロゲン、アセチル、アミノアセチル、アルコキシ、ニトロ、
チオ、チオアルキル、アルコール、アルキシルの任意の組み合わせ

【 0 0 6 4 】

DMF中のRink樹脂結合グリシン (Rink, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3787参照) 1 当量に、エダクト1 (シクロヘキサンカルボン酸誘導体)、EDCI、HOBT及びNMM 1 当量を加える。反応を室温で一晩振とうする。溶媒を除去し、樹脂をジクロロメタン、メタノール、再びジクロロメタンで洗浄する。次に樹脂をDMFに懸濁し、20%ピペリジンを加える。室温で30分間の反応後、溶媒を濾過により除去する。樹脂をジクロロメタン、メタノール、再びジクロロメタンで洗浄する。樹脂を再びDMFに懸濁し、対応するカルボン酸 (エダクト2) 3 当量をEDCI、HOBT及びNMMと共に加える。反応を室温で一晩振とうする。次に樹脂を濾過し、ジクロロメタン、メタノール、再びジクロロメタンで洗浄する。次に樹脂を、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸10%溶液に懸濁する。室温で30分間の反応後、樹脂を濾過し、ジクロロメタンで洗浄する。濾液を濃縮乾固して、アミドを得る。アミドを、Burgess試薬 (メトキシカルボニルスルファモイルトリエチル水酸化アンモニウム、Burgess, E.M. Atkins, G.M. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4744参照) を使用する脱水に付す。アミドをジクロロメタン、又はトランスの場合は1, 4-ジオキサンで希釈する。Burgess 1 当量を加え、反応を室温で2時間攪拌し、その後、2回目のBurgess 1 当量を加え、反応を更に2時間攪拌する。粗反応混合物を蒸発乾固し、次に酢酸エチルで希釈する。所望の化合物を、当業者の既知の方法、例えば抽出及び分取HPLCにより単離及び精製する。

【 0 0 6 5 】

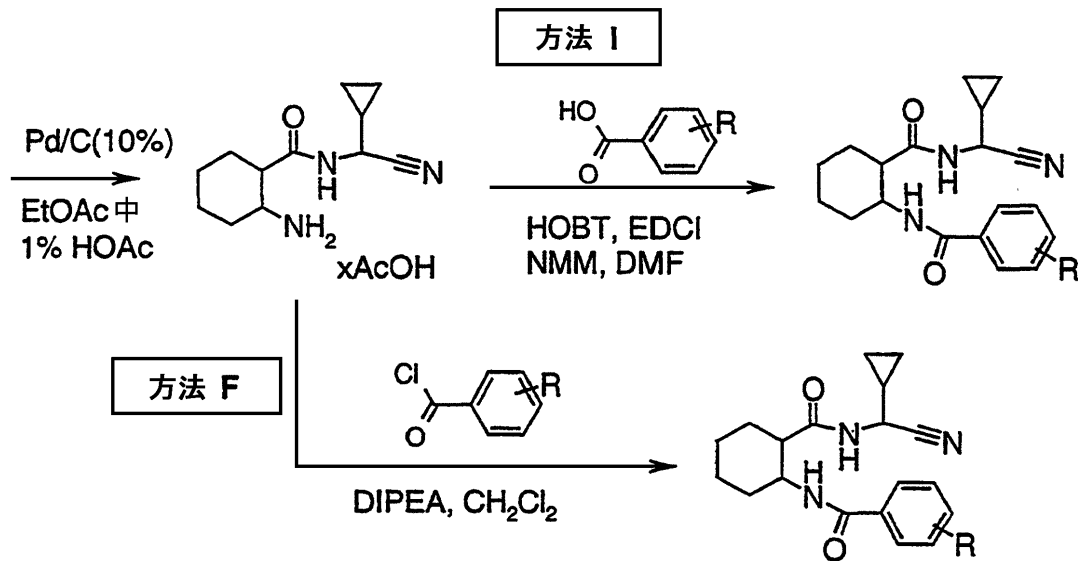
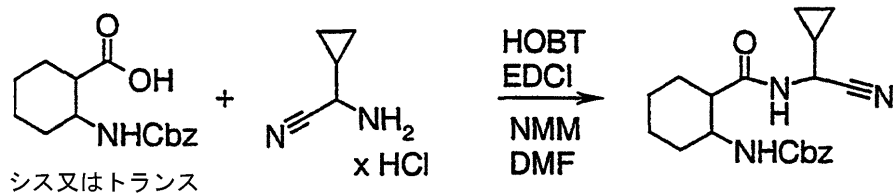
固相合成による化合物の調製に使用されるエダクトは、全て市販されているか、又は当業者の既知の方法若しくは本明細書に記載の方法により得られる。

【 0 0 6 6 】

下記のスキーム (実験の項の方法I及びFに対応する) は、本発明の化合物を調製する他の可能性を示している。

【 0 0 6 7 】

【 化 2 1 】



【0068】

I) HOBTをDMF中の酸の溶液に加える。混合物を室温で1時間攪拌し、2-アミノシクロヘキサンカルボン酸(1-シアノ-1-シクロプロピルメチル)アミド酢酸塩、EDCI及びNMM(N-メチルモルホリン)を加える。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮する。所望の化合物を、当業者に既知の方法、例えば抽出及び分取TLCにより単離及び精製する。

【0069】

F) DIPEA(ジイソプロピルエチルアミン)を、 CH_2Cl_2 中の2-アミノシクロヘキサンカルボン酸(1-シアノ-1-シクロプロピルメチル)アミド酢酸塩の溶液に加える。混合物を室温で45分間攪拌する。酸塩化物を加え、反応混合物を N_2 下、室温で一晩攪拌する。所望の化合物を、当業者に既知の方法、例えば抽出及び分取TLC(PathF)により単離及び精製する。

【0070】

生成物の単離されるシス及びトランス形は、シクロヘキサン誘導体の対応するシス又はトランス形から出発して得られる。

【0071】

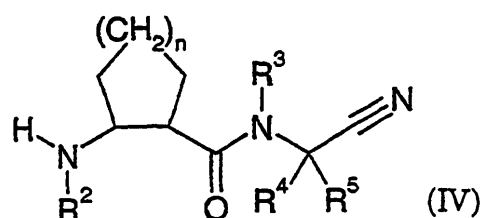
本発明は、上記の方法のうちの1つにより調製される式(I)の全ての化合物に関する。

【0072】

本発明は、また、式(IV)：

【0073】

【化22】



10

20

30

40

50

【0074】

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は上記と同義である)で示される化合物に関する。

【0075】

カテプシンK、S、L及びBに対する化合物の阻害活性を、96ウェル不透明白色ポリスチレンプレート(Costar)中、室温で試験した。カテプシンK阻害活性を下記のように試験した。

1% DMSO含有5mMリン酸ナトリウム、NaCl 15mM pH7.4(最終濃度: 10~0.0001 μ M)で希釈したインヒビター5 μ lを、アッセイ緩衝液(5mMEDTA及び20mMシス테인含有100mM酢酸ナトリウム pH5.5)で希釈したヒト組換え型カテプシンK(最終濃度: 1nM)35 μ lと共に10分間プリインキュベートした。アッセイ緩衝液(最終濃度: 5 μ M)で希釈した発蛍光性物質Z-Leu-Arg-MCA 10 μ lを加えた後、蛍光の増加(励起390nm、発光460nm)を45秒毎で7.5分間測定した。初期速度(RFU/min)は、11個の読取点を直線的に適合させて導き出した。

10

【0076】

カテプシンB阻害活性を、ヒト肝臓カテプシンB(Calbiochem)を最終濃度1nMで使用して、カテプシンK阻害活性と同じ条件下でアッセイした。

【0077】

カテプシンL阻害活性を、ヒト肝臓カテプシンL(Calbiochem)を最終濃度3nMで使用して、カテプシンK阻害活性と同じ条件下でアッセイした。

20

【0078】

カテプシンS阻害活性を、緩衝液が100mMリン酸カリウム、5mMEDTA、5mMDTT(新たに加えた)、0.01%Triton X-100、pH6.5であり、発蛍光性物質がZ-Val-Val-Arg-MCA(Bachem)(最終濃度: 20 μ M)である以外は、カテプシンK阻害活性と同様にしてアッセイした。ヒト組換え型カテプシンS(Wiederandersら、Eur. J. Biochem. 1997, 250, 745-750)を最終濃度0.5nMで使用した。

【0079】

結果を、酵素活性を50%阻害する阻害濃度を意味する IC_{50} で示す。 IC_{50} 値は、ロジックログプロットによる線形回帰曲線から決定した。

【0080】

【表1】

30

実施例	カテプシンK IC_{50} (μ Mol/l)	カテプシンS IC_{50} (μ Mol/l)	カテプシンL IC_{50} (μ Mol/l)	カテプシンB IC_{50} (μ Mol/l)
8.1	0.005	>10	4.7	4.6
8.2	0.016	0.64	1.2	0.095
8.15	0.016	1.26	0.58	0.44
8.12	0.029	2.61	1.38	0.64
8.7	0.027	>10	4.69	1.38

40

【0081】

本発明の一般式(I)の化合物を官能基で誘導体化して、インビボで親化合物に再変換できる誘導体を提供してよいことが理解される。

50

【0082】

前述したように、式(I)の化合物を含有する薬剤も、そのような薬剤の調製方法であって、式(I)の化合物1個以上及び所望であれば他の治療上重要な物質1個以上を、生薬投与形態にすることを含む方法と同様に、本発明の目的である。

【0083】

医薬組成物は、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質若しくは軟質ゼラチンカプセル剤、溶剤、乳濁剤又は懸濁剤の形態で経口投与してよい。投与は、例えば座剤を使用して直腸的に；例えば軟膏、クリーム剤、ゲル剤又は溶剤を使用して局部的又は経皮的に；例えば注射用溶剤を使用して非経口的、例えば静脈内、筋肉内、皮下、髄腔内又は経皮的に実施することもできる。更に、投与は舌下的、又は眼科調製物として、又は例えばスプレーの形態でエアゾールとして実施できる。

10

【0084】

錠剤、コーティング錠、糖衣錠又は硬質ゼラチンカプセル剤の調製のため、本発明の化合物を薬学的に不活性な無機又は有機賦形剤と混合してよい。錠剤、糖衣錠又は硬質ゼラチンカプセル剤に適切な賦形剤の例には、乳糖、トウモロコシデンプン若しくはその誘導体、タルク又はステアリン酸若しくはその塩が含まれる。

【0085】

軟質ゼラチンカプセル剤に使用される適切な賦形剤には、例えば、植物油、蠟、脂肪、半固体又は液体ポリオール等が含まれるが、活性成分の性質に応じて、軟質ゼラチンカプセル剤に賦形剤が全く必要ない場合もある。

20

【0086】

溶剤及びシロップ剤の調製のため、使用してよい賦形剤には、例えば水、ポリオール類、サッカロース、転化糖及びグルコースが含まれる。

【0087】

注射用溶剤のため、使用してよい賦形剤には、例えば水、アルコール類、ポリオール類、グリセリン及び植物油が含まれる。

【0088】

座剤及び局部又は経皮適用のため、使用してよい賦形剤には、例えば天然又は硬化油、蠟、脂肪及び半固体若しくは液体ポリオールが含まれる。

【0089】

医薬組成物は、また、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、着臭剤、浸透圧を変える塩、緩衝剤、被膜剤又は酸化防止剤を含んでよい。前述のように、これらも他の治療上重要な薬剤を含んでよい。

30

【0090】

調製物の製造に使用される全ての佐剤が非毒性であることが、前提条件である。

【0091】

静脈内、筋肉内、又は経口投与が、好ましい使用形態である。式(I)の化合物が有効量として投与される用量は、特定の活性成分の性質、患者の年齢と要件及び投与方法によって決まる。一般的に、1日当たり約1mg~1000mg、好ましくは5mg~500mgの1日量が考慮される。

40

【0092】

下記の実施例は、本発明の好ましい実施態様を説明するが、本発明の範囲を制限することを意図しない。

【0093】

対応する出発物質は、市販されているか、又は当該技術に既知の方法(例えば、DE 26 24 290; WO 98/03540; Chem. Pharm. Bull., 38(2), 350-354 (1990), Chiral Synthons Obtained with Pig Liver Esterase: Introduction of Chiral Centers into Cyclohexene Skeleton; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1411-1415 (1994), Asymmetric Synthesis of (-)-(1R,2S)-Cispentacin and Related cis- and trans-2-Amino Cyclopentane- and Cyclohexane-1-carboxylic Acids)により得ることができるか、又は前述の方法と類似

50

の方法により得ることができる。

【0094】

実施例 1

(R, S) - アミノ - 3 - ブロモフェニルアセトニトリルの調製

NH₄Cl (2.14 g, 40 mmol) 及び NaCN (1.96 g, 40 mmol) を H₂O 20 ml 及び MeOH 20 ml に溶解し、0 に冷却した。CH₂Cl₂ 15 ml 及び MeOH 15 ml 中の 3 - ブロモベンズアルデヒド (4.68 ml, 40 mmol) の溶液を 30 分かけて滴下した。混合物を室温にして、0.5 時間攪拌した。NH₃ 溶液 (H₂O 中 25%) (6 ml, 80 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させて、H₂O を加えた (5 ~ 10 ml)。水層を CH₂Cl₂ (2 × 50 ml) で抽出して、後者を H₂O (20 ml) 及びブライン (20 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発させた。油性の残渣をエーテル 75 ml に溶解した。激しく攪拌しながら、ジオキサン中の 4 M HCl 溶液を滴下した。固体が沈殿し、それを濾過し、乾燥させた。再結晶させるため、固体をできる限り少量の MeOH に溶解した (加熱しないこと!)。攪拌中に、沈殿が終わるまでエーテルを加えた。沈殿物を濾過し、真空乾燥した。

収率: 40% MS: 229 (MNH₄⁺)

【0095】

実施例 2

キラルアミノニトリルの調製:

(S) - (カルバモイル - フェニル - メチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル重炭酸アンモニウム 0.628 g (7.95 mmol, 1 当量) を、混合無水物 ((S) - BOC - フェニルグリシン 7.95 mmol 及びジオキサン 40 ml 中のジ - tert - ブチルジカルボナート 10.4 mmol 及びピリジン 2.39 mmol から調製) に 15 で加えた。混合物をこの温度で 8 時間攪拌し、濃縮した。残渣を酢酸エチル 20 ml に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、2 N HCl、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。

収率: 92%、MS: 251 (MH⁺)、[α]_D²⁵ = -120.4 (1.00, EtOH)

(R) - (カルバモイル - フェニル - メチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを、(S) - (カルバモイル - フェニル - メチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルと同様に調製した。

【0096】

(S) - (シアノ - フェニル - メチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの調製

(S) - (カルバモイル - フェニル - メチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1.8 g, 7.19 mmol) 及びトリエチルアミン (2.2 ml, 15.8 mmol) を、THF (40 ml) に -10 で溶解した。トリフルオロ酢酸無水物 (1.1 ml, 7.91 mmol) を 30 分かけて加えた。混合物を -10 で 2 時間攪拌し、蒸発させた。ジクロロメタンと水を加えた。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製した (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 4 : 1、R_f = 0.5)。

収率: 81%、MS: 231 (M - H)⁻、[α]_D²⁵ = +4.1 (1.00, EtOH)

(R) - (シアノ - フェニル - メチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを、(S) - (シアノ - フェニル - メチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルと同様に調製した。

【0097】

(S) - アミノ - フェニル - アセトニトリルヒドロクロリドの調製

(S) - (シアノ - フェニル - メチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.5 g, 2.15 mmol) を、HCl / abs. AcOH (10%) 5 ml に溶解した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、蒸発させた。生成物をジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥した。

収率: 98%、MS: 192 (M + Na)⁺、[α]_D²⁵ = +38.6 (1.00, 水)

(R) - アミノ - フェニル - アセトニトリルヒドロクロリドを (S) - アミノ - フェニル

10

20

30

40

50

- アセトニトリルヒドロクロリドと同様に調製した。

【0098】

実施例3

シス - (2 - { (R) - 及び (S) - [シアノ - (2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル} - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステルの調製

シス - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 (エダクト1) 0.7 mmol、N - メチルモルホリン 5.2 mmol、HOB T 0.15 mmol 及び CH_2Cl_2 12 ml 中の EDCI 溶液 1.78 mmol を、アミノ - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - アセトニトリル 0.97 mmol; ヒドロクロリド (エダクト2) に加えた。一晩振とうした後、反応混合物を 1N HCl 10 ml で抽出して、 CH_2Cl_2 を蒸発させた。化合物を HPLC により精製した:

カラム: HP - Comb iHT XDB - C18、21.2 mm l . D . x 50 mm、Series No DN1020:

方法: 流量: 40 ml / 分

0分	80%水、20%アセトニトリル
0.2分	80%水、20%アセトニトリル
3.5分	5%水、95%アセトニトリル
4.7分	5%水、95%アセトニトリル
4.8分	80%水、20%アセトニトリル
4.9分	80%水、20%アセトニトリル

機器: Prep HPLC System Dynamax Model SD - 1、UV - 1

収率: 59%、MS: 452 (MH+)

【0099】

実施例4

(1S, 2R) - {2 - (R) - 及び (S) - [(シアノ - フェニル - メチル) - カルバモイル] - シクロヘキシル} - カルバミン酸ベンジルエステルの調製

(1S, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 (エダクト1) 0.18 mmol、N - エチルジイソプロピルアミン 0.72 mmol 及びアセトニトリル 10 ml 中の TPTU 0.18 mmol をアミノ - フェニル - アセトニトリルヒドロクロリド (エダクト2) 0.18 mmol に加えた。一晩攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解して、炭酸水素ナトリウム溶液 (3x) 及びブラインで抽出した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。化合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン 7:3) により精製した。

収率: 83%、MS: 390 (M - H)

【0100】

実施例5

トランス - 2 - (4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸の調製

トランス - 2 - アミノシクロヘキサンカルボン酸 (0.150 g、1.05 mmol) を水 1.5 ml に溶解し、水 1.5 ml 中の NaOH (0.09 g、2.25 mmol) を 0 で加えた。トルエン 1.5 ml 中の塩化 4 - クロロベンゼンスルホニル (0.243 g、1.15 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。トルエン層を分離して、水層をトルエンで 2 回洗浄した。トルエン層を廃棄した。酢酸エチルを、pH < 7 まで水層 (15 ml) 及び 2M HCl に加えた。二相を分離して、水層を酢酸エチル (3x 15 mL) で抽出した。合せた有機相を、ブライン (20 ml) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて、酢酸エチルを減圧下で除去し、残った白色の固体をトルエン (2x 10 ml) に溶解して、濃縮した。生成物を真空乾燥した。

収率: 70%、MS: 316 (M - H)。

【0101】

10

20

30

40

50

トランス - 2 - (4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸
〔シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル〕 - アミドの調製

トランス - 2 - (4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸
(0 . 0 9 5 g、 0 . 3 mmol) を CH_3CN に溶解した。O - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) - N , N , N , N - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラ
ート (T P T U、 9 0 . 2 mg、 0 . 3 mmol)、 N - エチルジイソプロピルアミン (D I P
E A、 0 . 2 0 8 ml、 1 . 2 1 mmol) を加えた。 CH_3CN (1 . 5 ml) 中のアミノ - (3 -
ヒドロキシ - フェニル) - アセトニトリルを加えた。混合物を室温で 1 6 時間攪拌し
た。溶液を濾過して、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (1 5 ml) に溶解して、 NH_4Cl (2
 \times 1 0 ml) で抽出した。 H_2O 層を CH_2Cl_2 (2 \times 1 5 ml) で抽出した。収集した C
 H_2Cl_2 層を MgSO_4 で乾燥させて、蒸発させた。固体を分取 H P L C により精製した

10

。カラム : Y M C ; C o m b i P r e p O D S _ A Q ; 5 0 \times 2 0 m m l . D ; S - 5 u
m、 1 2 0 A

方法 :

流量 : 4 0 ml / 分

0 分	9 0 % 水、 1 0 % アセトニトリル
0 . 1 L	9 0 % 水、 1 0 % アセトニトリル
3 . 5 分	5 % 水、 9 5 % アセトニトリル
5 . 5 分	5 % 水、 9 5 % アセトニトリル
5 . 7 分	8 0 % 水、 2 0 % アセトニトリル
5 . 8 分	8 0 % 水、 2 0 % アセトニトリル

20

機器 : P r e p H P L C S y s t e m D y n a m a x M o d e l S D - 1、 U
V - 1。

収率 : 2 6 %、 M S : 4 7 0 (M N a +)

【 0 1 0 2 】

実施例 6

炭酸 4 - ニトロ - フェニルエステルチオフェン - 2 - イルメチルエステルの調製 CH_2
 Cl_2 (6 ml) 中のチオフェン - 2 - イル - メタノール (0 . 4 1 2 g、 3 . 6 mmol) 溶液
に、ピリジン (0 . 2 9 1 ml、 3 . 6 mmol) 及び 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (0
. 7 2 8 g、 3 . 6 mmol) を 0 で加えた。一晩振とうした後、反応混合物を NH_4Cl
(5 ml) で抽出し、 CH_2Cl_2 を蒸発させ、残った白色の固体を、更に精製せずに用いた

30

【 0 1 0 3 】

シス - 2 - (チオフェン - 2 - イルメトキシカルボニルアミノ) - シクロヘキサンカルボ
ン酸の調製

水 1 ml 中のトランス - 2 - アミノ - 1 - シクロヘキサンカルボン酸 (1 0 0 mg、 0 . 7 mm
ol) 溶液に、 2 M 水性 Na_2CO_3 を $\text{pH} = 9 \sim 1 0$ (2 mL) になるまで加えた。 T H P
(1 mL) 中の炭酸 4 - ニトロ - フェニルエステルチオフェン - 2 - イルメチルエステル (1
9 5 mg、 0 . 7 mmol) 溶液を 0 で加えて、 1 0 分後、 2 M Na_2CO_3 1 ml を反応
に加えた。混合物を室温に暖め、一晩激しく攪拌した。反応混合物を、 $\text{pH} = 4 \sim 3$ まで
0 . 5 N HCl で希釈し、水層を CH_2Cl_2 (1 0 ml) で 3 回抽出した。有機相を合せ
、乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。得られた生成物を、更に精製せずに次の
工程で用いた。

40

収率 : 6 8 % M S : 2 8 2 (M - H)

【 0 1 0 4 】

トランス - (2 - { [シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル] - カルバモイル
} - シクロヘキシル) - カルバミン酸チオフェン - 2 - イルメチルエステルの調製

トランス - (2 - { シアノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - メチル } - カルバモイル)
} - シクロヘキシル) - カルバミン酸チオフェン - 2 - イルメチルエステル (0 . 0 9 4
g、 0 . 3 3 mmol) を、 DMF (1 ml) に溶解した。O - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ

50

- 1 - ピリジル) - N, N, N, N - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラー
ト (TPTU、0.099 mg、0.33 mmol) 及び N - エチルジイソプロピルアミン (D
IPEA、0.228 ml、1.32 mmol) を加えた。DMF (1.5 ml) 中のアミノ - (3
- ヒドロキシ - フェニル) - アセトニトリルを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反
応混合物を濾過し、生成物を HPLC により得た。

カラム : YMC ; CombiPrep ODS_AQ ; 50 * 20 mm l . D ; S - 5 u
m , 120 A

方法 :

流量 : 40 ml / 分

0分	90%水、10%アセトニトリル
0.1L	90%水、10%アセトニトリル
3.5分	5%水、95%アセトニトリル
5.5分	5%水、95%アセトニトリル
5.7分	80%水、20%アセトニトリル
5.8分	80%水、20%アセトニトリル

10

機器 : Prep HPLC System Dynamax Model SD - 1、U
V - 1。

収率 : 24%、MS : 436 (MNa+)

【0105】

実施例 7

2 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) -
メチル] - アミド ; トリフルオロ - 酢酸を伴う化合物の調製 20

2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 15.7 mmol、(R,
S) - アミノ - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - アセトニトリル ; ヒドロクロリド 1
7.2 mmol、HOBt 1.57 mmol 及び CH₂Cl₂ 150 ml 中の EDCI 18.8
mmol に、N - メチルモルホリン 109.7 mmol を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応混
合物を 10% KHSO₄ 150 ml 及び飽和 NaHCO₃ 150 ml で抽出し、MgSO₄
で乾燥させ、蒸発させて、フラッシュクロマトグラフィー (ガラスフリット 4 cm、シリカ
ゲル 0.04 ~ 0.063 2 cm、溶離剤 CH₂Cl₂ 400 ml) により精製した。BO
C - 開裂を、CH₂Cl₂ 50 ml 中の TFA 17 ml で、4 時間以内に室温で行なった。
蒸発させて得た褐色の油状物を、更に精製せずに用いた。 30

【0106】

シス - 2 - (3 - フェニル - アクリロイルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 [(R)
- 及び (S) - シアノ - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - メチル] - アミドの調製

シス - 2 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ - (3, 4 - ジメトキシ - フェニ
ル) - メチル] - アミド 0.17 mmol ; CH₂Cl₂ 3 ml 中のトリフルオロ酢酸との化合
物 (エダクト 1) の溶液に、CH₂Cl₂ 1 ml 中のトランス - シンナモイルクロリド (エ
ダクト 2) 溶液 0.187 mmol を加えた。この混合物にトリエチルアミン 0.36 mmol を
加えた。室温で一晩振とうした後、ギ酸を加え、CH₂Cl₂ を蒸発させて、化合物を H
PLC により精製した :

カラム : HP - CombiHT XDB - C18、21.2 mm l . D . 50 mm、S e
ries No DN 1020 40

方法 :

流量 : 40 ml / 分

0分	80%水、20%アセトニトリル
0.2分	80%水、20%アセトニトリル
3.5分	5%水、95%アセトニトリル
4.7分	5%水、95%アセトニトリル
4.8分	80%水、20%アセトニトリル
4.9分	80%水、20%アセトニトリル

機器 : Prep HPLC System Dynamax Model SD - 1、U
V - 1

50

収率：19%、MS：448 (MH+)

【0107】

実施例8

一般式(I)の他の化合物の調製

一般式(I)のいくつかの追加の化合物を調製した。以下の表は、生成物、エダクト及び調製に使用した方法の概要を示す。

【0108】

【表2】

番号	化合物	方法	イダクト 1	イダクト 2	MW	MS
1	(1R,2R)-(2-[(S)-(7/(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル)-カルバモイル]-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	(1R,2R)-トランス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)アセトニトリル	407.47	408 (MH+)
2	シス-2-(3-フェニル-アクリロイルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 [(R)-及び (S)-7/(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-7ミノ-シクロヘキサンカルボン酸 [7/(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-アミド; トリアルオロ-酢酸を有する化合物	トランス-塩化シナモイル	447.53	448(MH+)
3	(R)-[2-[(S)-(7/(フェニル)-メチル)-(R)-カルバモイル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	(1R,2R)-トランス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸	(S)-7ミノ-フェニル-アセトニトリル; ヒドロクロリド	391.47	409 (MNH4+)
4	syn-[2-[(S)-(7/(フェニル)-メチル)-カルバモイル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸	(S)-7ミノ-フェニル-アセトニトリル; ヒドロクロリド	391.47	409 (MNH4+)
5	シス-(2-[(R)-及び (S)-[7/(2,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(3,4-ジメトキシフェニル)-アセトニトリル; ヒドロクロリド	451.52	452(MH+)

6	トランス-2-(4-クロロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-アミド	C	トランス-2-(4-クロロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトニトリル	447.94	470(MNa+)
7	トランス-{2-[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-シアノ-メチル)-カルバモイル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	トランス-2-ベンジルオキサカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-アセトニトリル; ヒドロクロリド	435.48	436 (MH+)
8	シス-(2-[[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	シス-2-ベンジルオキサカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)アセトニトリル	407.47	425 (MNH4+)
9	トランス-(2-[[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	トランス-2-ベンジルオキサカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)アセトニトリル	407.47	425 (MNH4+)
10	シス-2-(3-フェニル-アクリロイルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 ((R)-及び(S)-シアノ-フェニル-メチル-アミド	B	シス-2-7ミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	トランス-塩化シナモイル	387.48	487(MH+)

11	(2-([シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル (1-シス-ラセミ化合物)	A-2	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボキシル酸	7ミノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-アセトニトリル; ヒドクロロリド	451.53	474 (MNa+)
12	シス-[2-[(R)-及び(S)-[7ノ-m-トリル-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボキシル酸	7ミノ-m-トリル - アセトニトリル; ヒドクロロリド	405.5	406(MH+)
13	(2-([シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸 チオフェン-3-イルメチルエステル	D	シス-2-(チオフェン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボキシル酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	413.5	436(MNa+)
14	シス-(2-[(R)-及び(S)-[7ノ-(4-メトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボキシル酸	7ミノ-(4-メトキシ-フェニル)-アセトニトリル; ヒドクロロリド	421.49	394(MNa+)
15	シス-(2-[(R)-及び(S)-[7ノ-(3-メトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボキシル酸	7ミノ-(3-メトキシ-フェニル)-アセトニトリル; ヒドクロロリド	421.49	444(MNa+)
16	トランス-(2-([シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸 チオフェン-2-イルメチルエステル	D	トランス-2-(チオフェン-2-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボキシル酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	413.5	436(MNa+)

17	シス-(2-{(R)-及び(S)-[(3-クロロ-フェニル)-シアノ-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(3-クロロ-フェニル)-アセトニトリルヒドクロロリド	425.91	448(MNa+)
18	シス-{2-[(シアノ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル}-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-フェニル-アセトニトリル;ヒドクロロリド	391.47	414 (MNa+)
19	トランス-(2-[(3-ブロモ-フェニル)-シアノ-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(3-ブロモ-フェニル)-アセトニトリルヒドクロロリド	470.38	493 (MNa+)
20	シス-(2-{(R)-及び(S)-[(4-ブロモ-フェニル)-シアノ-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(4-ブロモ-フェニル)-アセトニトリルヒドクロロリド	470.37	470(MH+)
21	シス-(2-[(R)-及び(S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸シクロペンチルエステル	B	シス-2-7ミノ-シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド;トリフルオロ-酢酸を有する化合物	シクロペンチルクロロホルメート	429.51	430(MH+)
22	トランス-(2-[(シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸 2-チオフェン-2-イル-エチルエステル	D	トランス-2-(2-チオフェン-2-イル-エトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	427.52	428(MH+)

23	トランス-(2-{{シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル}-カルボモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸 2-メチル-ベンジルエステル	D	トランス-2-(2-メチル-ベンジロキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	421.49	444(MNa+)
24	トランス-2-フェニルメタンホルニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-アミド	C	トランス-2-フェニルメタンホルニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	427.52	428(MH+); 450(M+Na)
25	トランス-(2-{{シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル}-カルボモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸 2-クロロ-ベンジルエステル	D	トランス-2-(2-クロロ-ベンジロキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	441.91	464(MNa+)
26	シス-(2-{{(R)-及び(S)-[(4-クロロ-フェニル)-シアノ-メチル]-カルボモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸 ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジロキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(3-クロロ-フェニル)-アセトニトリル ヒドロクロリド	441.91	464(MNa+)
27	(2-{{シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル}-カルボモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸 4-フルオロ-ベンジルエステル	D	2-(4-フルオロ-ベンジロキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	425.46	448(MNa+)
28	シス-[2-{{(R)-及び(S)-[シアノ-(フェニル)-メチル]-カルボモイル}-シクロヘキシル]-カルバミン酸 ナフタレン-2-イルエステル	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ酢酸を有する化合物	クロロゲン酸 2-ナフチルエステル	427.5	428(MH+)

29	シス-2-[(R)-及び(S)-(シアノ- ナフタレン-2-イル-メチル)-カルバモイル]- シクロヘキシル}-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンゾルオキシカルボニルアミノ シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-ナフタレン-2- イル-アセトニトリル; ヒドロクロリド	441.53	442(MH+)
30	トランス-(2-[(シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)- メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)- カルバミン酸 3-チオフェン-2-イル-プロピル エステル	D	トランス-2-(3-チオフェン-2-イル- プロポキシカルボニルアミノ)- シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミノ-2-(3- ヒドロキシフェニル)- アセトニトリル	413.5	436(MNa+)
31	トランス-2-(4-シアノ- ベンゼンスルホニルアミノ)- シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3- ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-アミド	C	トランス-2-(4-シアノ- ベンゼンスルホニルアミノ)- シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(3-ヒドロキシ- フェニル)-アセトニトリル	438.51	461(MNa+)
32	トランス-(2-[(3-ブromo-フェニル)-シアノ- メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)- カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	トランス-2-ベンゾルオキシカルボニルアミノ- シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(3-ブromo- フェニル)-アセトニトリル ヒドロクロリド	470.38	493 (MNa+)
33	シス-酢酸 4-(R)-及び(S)-[(2- ベンゾルオキシカルボニルアミノ- シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-シアノ- メチル}-フェニルエステル	A	シス-2-ベンゾルオキシカルボニルアミノ- シクロヘキサンカルボン酸	酢酸 4-(7ミノ- シアノ-メチル)-フェニル エステル; ヒドロクロリド	449.5	394(MNa+)

34	トランス-{2-[(シアノ-フェニル-メチル)-カルバモイル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	トランス-2-ベンゾイルオキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸	アミノ-フェニル-アセトニトリル; ヒドクロロリド	391.47	414 (MNa+)
35	シス-N-(2-[(R)-及び(S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-ベンズアミド	B	シス-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリアルオロ-酢酸を有する化合物	安息香酸塩化物	421.49	422(MH+)
36	トランス-(2-[(3-プロポエ-4-メトキシ-フェニル)-シアノ-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	トランス-2-ベンゾイルオキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸	アミノ-(3-プロポエ-4-メトキシ-フェニル)-アセトニトリル; ヒドクロロリド	500.4	519(MNH4+)
37	シス-{2-[(R)-及び(S)-シアノ-ナフタレン-1-イル-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル}-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンゾイルオキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸	アミノ-ナフタレン-1-イル-アセトニトリル; ヒドクロロリド	441.53	464(MNa+)
38	トランス-(2-[(シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸 2-メトキシ-ベンジルエステル	D	トランス-2-(2-メトキシ-ベンゾイルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	437.49	460(MNa+)
39	(1R,2R)-(2-[(R)-シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	(R,R)-2-ベンゾイルオキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸	2-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	407.47	408 (MH+)

40	トランス-(2-[[{(3-プロピ-4-メトキシ-フェニル)-シアノ-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	トランス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	7ミ/- (3-プロピ-4-メトキシ-フェニル)-アセトニトリル; ヒドロクロリド	500.4	519(MNH4+)
41	トランス-[2-(シアノメチル)-カルバモイル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル	A-2	トランス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	7セト7ミ/アセトニトリル ビスルフェート	315.38	316(MH+)
42	トランス-(2-[[{(シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル)-カルバモイル}-シクロヘキシル]-カルバミン酸 3-クロロ-ベンジルエステル	D	トランス-2-(3-クロロ-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミ/-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	441.91	464(MNa+)
43	トランス-(2-[[{(シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル)-カルバモイル}-シクロヘキシル]-カルバミン酸 3-メチル-ベンジルエステル	D	トランス-2-(3-メチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミ/-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	421.49	444(MNa+)
44	シス-ビフェニル-4-カルボン酸 (2-[[{(R)-及び (S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル]-アミド	B	シス-2-7ミ/-シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	4-ビフェニルカルボニル クロリド	497.59	498(MH+)
45	シス-{2-[(R)-及び (S)-シアノ-(3,4-ジメチル)-カルバモイル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸フェニルエステル	B	シス-2-7ミ/-シクロヘキサンカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	フェニルクロロホルメート	377.44	378(MH+)

46	トランス-2-(4-アセチルミノ-ベンゼンスルホニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-アミド	C	トランス-2-(4-アセチルミノ-ベンゼンスルホニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトニトリル	470.55	493(MNa+)
47	シス-N-{2-[(R)-及び(S)-シアノフェニル-メチル-カルバモイル]-シクロヘキシル}-ベンズアミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (シアノフェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	安息香酸塩化物	361.44	362(MH+)
48	トランス-2-{{[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル}-カルバミン酸 3-メトキシ-ベンズルエステル	D	トランス-2-(3-メトキシ-ベンズルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	437.49	460(MNa+)
49	トランス-(2-{{[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル}-カルバミン酸 4-メチル-ベンズルエステル	D	トランス-2-(4-メチル-ベンズルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-7ミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	421.49	441(MNa+)
50	シス-{2-[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-シアノ-メチル)-カルバモイル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸 ベンズルエステル	A-2	シス-2-ベンズルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-アセトニトリル; ヒドロクロリド	435.48	453 (MNH4+)
51	トランス-4-シアノ-N-(2-{{[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-シクロヘキシル}-ベンズアミド	C	トランス-2-(4-シアノ-ベンズイルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	7ミノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトニトリル	402.45	425(MNa+)

52	トランス-(2-([シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸 4-メトキシ-ベンジルエステル	D	トランス-2-(4-メトキシ-ベンジロキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	2-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	437.49	460(MNa+)
53	シス-2-(3-シクロペンチル-プロピオニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 [(R)-及び(S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	シクロペンチル-プロピオニルクロリド	441.57	442(MH+)
54	(2-([シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸 ベンジルエステル (1 シス-ラセミ化合物)	A-2	シス-2-ベンジロキシカルボニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸	7ミノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-アセトニトリル; ヒドロクロリド	451.53	474 (MNa+)
55	シス-[2-[(R)-及び(S)-シアノ-フェニル-メチル-カルバモイル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸 4-ニトロ-ベンジルエステル	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	4-ニトロベンジルクロロホルメート	436.47	437(MH+)
56	シス-(2-([(R)-及び(S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸 4-ニトロ-ベンジルエステル	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	4-ニトロベンジルクロロホルメート	496.52	497(MH+)

57	シス-2-(3-フェニル-プロピオニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 [(R)-及び(S)-シアノ-(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-アミド; トリアルフオロ-酢酸を有する化合物	3-フェニルプロピオニルクロリド	449.55	450(MH+)
58	シス-2-(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 [(R)-及び(S)-シアノ-(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-アミド; トリアルフオロ-酢酸を有する化合物	シクロプロパンカルボニルクロリド	385.46	386(MH+)
59	シス-[2-[(R)-及び(S)-シアノフェニル-メチル-カルボモイル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸 シクロペンチルエステル	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (シアノフェニル-メチル)-アミド; トリアルフオロ-酢酸を有する化合物	シクロペンチルクロロホルメート	369.46	370(MH+)
60	トランス-(2-([シアノ-(3-ヒドロキシフェニル)-メチル]-カルボモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸 3-p-トリル-プロピルエステル	D	トランス-2-(3-p-トリル-プロポキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトトリル	449.55	472(MNa+)
61	シス-[2-((R)-及び(S)-1-シアノ-3-メチル-ブチルカルボモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	2-アミノ-4-メチル-ペンタンニトリル; ヒドロクロリド	371.48	394(MNa+)

62	シス-2-(2-フェノキシ-アセチルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 [(R)- 及び (S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	フェノキシアセチルクロリド	451.52	452(MH+)
63	トランス-2-(2-フェノキシ-アセチルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-アミド	C	トランス-2-(2-フェノキシ-アセチルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	アミノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトニトリル	407.47	408(MH+)
64	シス-2-[(R)- 及び (S)-[シアノ-(2,4-ジメチル-フェニル)-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキシル)-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジロキシカルボニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸	アミノ-(2,4-ジメチル-フェニル)-アセトニトリル; ヒドロクロリド	419.52	420(MH+)
65	シス-2-[2-(4-クロロ-フェノキシ)-アセチルアミノ]-シクロヘキサカルボン酸 [(R)- 及び (S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	4-クロロフェノキシアセチルクロリド	485.97	486(MH+)
66	シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	A-2	シクロヘキサカルボン酸	アミノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-アセトニトリル; ヒドロクロリド	302.38	303 (MH+)

67	シス-2-(2-フェニルスルファニル-アセチルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸 ((R)- 及び (S)-シアノ-フェニル-メチル-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ酢酸を有する化合物	(フェニルチオ)アセチルクロリド	407.54	408(MH+)
68	トランス-2-([シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-カルバミン酸 3-(4-クロロ-フェニル)-プロピルエステル	D	トランス-2-[3-(4-クロロ-フェニル)-プロピキカルボニルアミノ]-シクロヘキサンカルボン酸	2-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	469.97	470 (MH+)
69	シス-2-(2-フェニルスルファニル-アセチルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 [(R)- 及び (S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフルオロ酢酸を有する化合物	(フェニルチオ)アセチルクロリド	467.59	468(MH+)
70	トランス-2-(ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 [シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-アミド	C	トランス-2-(ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	アミノ-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	455.49	478(MNa+)
71	トランス-N-(2-([シアノ-(3-ヒドロキシフェニル)-メチル]-カルバモイル)-シクロヘキシル)-4-フルオロ-ベンゾアミド	C	トランス-2-(4-フルオロ-ベンゾイルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	アミノ-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	395.43	396(MH+)

72	シス-2-[2-(4-クロロ-フェキシ-アセチルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 ((R)-及び(S)-シアノ-フェニル-メチル)-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	4-クロロフェキシアセチルクロリド	425.91	426(MH+)
73	シス-2-(3-フェニル-プロピオニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド	A-2	シス-2-ベンジルキシルカルボニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸	アミノ-フェニル-アセトニトリル; ヒドクロリド	389.5	390 (MH+)
74	シス-2-フェニルアセチルアミノ-シクロヘキサカルボン酸 [(R)-及び(S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	フェニルアセチルクロリド	435.52	436(MH+)
75	シス-2-フェニルメタンカルボニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸 [(R)-及び(S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	アルファ-トルエンシルボニルクロリド	471.58	489(MNH4+)
76	トランス-2-(2-フェニルアセチルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-アミド	C	トランス-2-(2-フェニルアセチルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	アミノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトニトリル	423.53	424(MH+)

77	シス-[2-((R)-及び(S)-1-シアノヘキシルカルバモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンゾルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸	2-アミノ- ヘプタンニトリル; ヒドロクロリド	385.51	386(MH+)
78	シス-2-(2-フェノキシアセチルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸((R)-及び(S)-シアノフェニル-メチル-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(シアノフェニル-メチル)-アミド;トリフルオロ酢酸を有する化合物	フェノキシアセチル クロリド	391.47	392(MH+)
79	トランス-イソオキサゾール-5-カルボン酸(2-{{シアノ-(3-ヒドロキシフェニル)-メチル}-カルバモイル}-シクロヘキシル)-アミド	C	トランス-2-[(イソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸	アミノ-(3-ヒドロキシ- フェニル)-アセトニトリル	368.39	368(MH+)
80	シス-2-(3-シクロヘキシルカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 [(R)-及び(S)-シアノ-(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸[シアノ-(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-アミド;トリフルオロ酢酸を有する化合物	シクロヘキサンカルボン酸 クロリド	427.54	428(MH+)
81	(2-{{シアノ-(3-ヒドロキシフェニル)-メチル}-カルバモイル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステル	D	2-(4-トリフルオロメチル-ベンゾルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-アミノ-2-(3- ヒドロキシフェニル)- アセトニトリル	475.47	476(MH+)

82	シス-2-(シクロブタンカルボニル-アミノ)-シクロヘキサカルボン酸 [(R)- 及び (S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	シクロブタンカルボニルクロリド	399.49	400(MH+)
83	シス-2-[2-(4-クロロ-フェニル)-アセチルアミノ]-シクロヘキサカルボン酸 ((R)- 及び (S)-シアノ-フェニル-メチル)-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	4-クロロフェニルアセチルクロリド	409.92	410(MH+)
84	シス-2-(シクロブタンカルボニル-アミノ)-シクロヘキサカルボン酸 ((R)- 及び (S)-シアノ-フェニル-メチル)-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	シクロブタンカルボニルクロリド	353.46	354(MH+)
85	シス-2-[2-(4-クロロ-フェニル)-アセチルアミノ]-シクロヘキサカルボン酸 [(R)- 及び (S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	4-クロロフェニル酢酸塩化物	469.97	470(MH+)
86	(1S,2R)-[2-(R)- 及び (S)-]-(シアノ-フェニル-メチル)-カルバモイル-シクロヘキシル}-カルバミン酸 ベンジルエステル	A-2	(1S,2R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸	7ミノ-フェニル-アセトトリル; ヒドクロリド	391.47	390 (M-H)

87	(1S,2R)-2-(R)-及び(S)-[シ7/(3-メトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキサカルボン酸 ベンジルエステル	A-2	(1S,2R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸	アミノ-(3-メトキシ-フェニル)-アセトニトリル; ヒドクロリド	421.5	439 (MNH4+)
88	トランス-キキサリン-2-カルボン酸 (2-[[シ7/(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキシル)-アミド	C	トランス-2-[(キキサリン-2-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキサカルボン酸	アミノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトニトリル	429.48	430(MH+)
89	シス-2-(2-ベンジルオキシ-アセチルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 [(R)-及び(S)-シ7/(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 [シ7/(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド; トリフロロ酢酸を有する化合物	ベンジルオキシアセチルクロリド	465.55	466(MH+)
90	トランス-2-(2-チオフェン-2-イル-アセチルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 [シ7/(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-アミド	C	トランス-2-(2-チオフェン-2-イル-アセチルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	アミノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトニトリル	397.5	398(MH+)
91	シス-[2-((R)-及び(S)-1-シ7/プロピルカルバモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸	2-アミノ-ブチロニトリル; ヒドクロリド	343.42	344(MH+)
92	シス-2-フェニルアセチルアミノ-シクロヘキサカルボン酸 ((R)-及び(S)-シ7/フェニル-メチル)-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (シ7/フェニル-メチル)-アミド; トリフロロ酢酸を有する化合物	フェニルアセチルクロリド	375.47	376(MH+) 398 (MNa+)

93	シス-2-(2-ベンゾルオキシ-アセチルアミノ-シクロヘキサンカルボキシ)酸 ((R)-) 及び (S)-シアノ-フェニル-メチル-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボキシ)酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	ベンゾルオキシアセチルクロリド	405.5	406(MH+)
94	シス-2-(シクロプロパンカルボニル-アミノ-シクロヘキサンカルボキシ)酸 ((R)-) 及び (S)-シアノ-フェニル-メチル-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボキシ)酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	シクロプロパンカルボニルクロリド	325.41	326(MH+)
95	シス-2-(3-シクロペンチル-プロピオニルアミノ-シクロヘキサンカルボキシ)酸 ((R)-) 及び (S)-シアノ-フェニル-メチル-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボキシ)酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	シクロペンチル-プロピオニルクロリド	381.52	382(MH+)
96	シス-2-(シクロペンタンカルボニル-アミノ-シクロヘキサンカルボキシ)酸 [(R)-) 及び (S)-シアノ-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボキシ)酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	シクロペンタンカルボニルクロリド	413.52	414(MH+)
97	トランス-チオフェン-2-カルボキシ)酸 (2-[[シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキシル)-アミド	C	トランス-2-[(チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボキシ)酸	アミノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトニトリル	383.47	384(MH+)
98	シス-2-(3-フェニル-プロピオニルアミノ-シクロヘキサンカルボキシ)酸 ((R)-) 及び (S)-シアノ-フェニル-メチル-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサンカルボキシ)酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	3-フェニルプロピオニルクロリド	389.5	390(MH+)

99	シス-2-フェニルメタンスルホニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸 ((R)- 及び (S)-シアノ-フェニル-メチル-アミド	B	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド; トリフルオロ-酢酸を有する化合物	7α-ア-トルエンスルホニルクロリド	411.52	412(MH+) 434(MN ⁺ a+)
100	トランス-(2-([シアノ-(3-メトキシ-フェニル)-カルバモイル]-シクロヘキサ)-カルバミン酸 ベンジルエステル	A-2	トランス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸	7αミ/(3-メトキシ-フェニル)-アセトニトリル; ヒドクロリド	421.5	439 (MN ⁺ I ⁺ ++)
101	シス-2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-アミド	E	2-(4-エトキシフェニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	2-7ミ/-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アセトニトリル	393.49	394 (MH+)
102	2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド	E	2-(4-エトキシフェニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	7αミ/-フェニル-アセトニトリル; ヒドクロリド	377.49	378 (MH+)
103	シス-2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 [(3-ブロモフェニル)-シアノ-メチル]-アミド	E	2-(4-エトキシフェニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	7αミ/(3-ブロモフェニル)-アセトニトリル ヒドクロリド	456.39	456 (MH+)
104	シス-2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸 (ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-シアノ-メチル)-アミド	E	2-(4-エトキシフェニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	7αミ/-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-アセトニトリル; ヒドクロリド	421.5	422 (MH+)

105	シス-2-(4-イトキシ-フェニルアミノ)- シクロヘキサカルボン酸 [シアノ-(4- メトキシ-フェニル)-メチル]-アミド	E	2-(4-イトキシフェニルアミノ)- シクロヘキサカルボン酸	7ミノ-(4-メトキシ- フェニル)-アセトニトリル; ヒド`ロクロリド`	407.52	408 (MH+)
106	シス-2-フェニルアミノ- シクロヘキサカルボン酸 (ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-シアノ- メチル)-アミド	E	シス-2-フェニルアミノ- シクロヘキサカルボン酸	7ミノ- ベンゾ[1,3]ジオキソール-5- イル-アセトニトリル; ヒド`ロクロリド`	377.45	378 (MH+)
107	2-フェニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸 (シアノ-フェニル-メチル)-アミド	E	シス-2-フェニルアミノ- シクロヘキサカルボン酸	7ミノ-フェニル- アセトニトリル; ヒド`ロクロリド`	333.44	334 (MH+)
108	シス-(2-((R)- 及び (S)-[シアノ-(3,4- ジメトキシ-フェニル)-メチル]- カルバモイル)-シクロペンチル)-カルバミン酸 ベンジルエステル	A	シス-2-ベンゾルオキシカルボニルアミノ- シクロペンタンカルボン酸	7ミノ-(3,4- ジメトキシ-フェニル)- アセトニトリル; ヒド`ロクロリド`	437.49	438 (MH+)
109	トランス-(2-(((3-クロロ-フェニル-シアノ- メチル)-カルバモイル)-シクロペンチル- カルバミン酸 ベンジルエステル	A	トランス-2-ベンゾルオキシカルボニルアミノ- シクロペンタンカルボン酸	7ミノ-(3-クロロ- フェニル)-アセトニトリル ヒド`ロクロリド`	411.89	412 (MH+)
110	トランス-(2-((シアノ-(3-メトキシ-フェニル- メチル)-カルバモイル)-シクロペンチル- カルバミン酸 ベンジルエステル	A	トランス-2-ベンゾルオキシカルボニルアミノ- シクロペンタンカルボン酸	7ミノ-(3-メトキシ- フェニル)-アセトニトリル; ヒド`ロクロリド`	407.47	425 (MNH+)

111	トランス-[2-[(シアノフェニル)-メチル-カルバモイル]-シクロペンチル]-カルバミン酸ベンジルエステル	A	トランス-2-ベンジロキシカルボニルアミノシクロペンタンカルボン酸	アミノフェニル-アセトトリル; ヒドロクロリド	377.44	395 (MNH+)
112	トランス-[2-[(シアノ-m-トリル)-メチル-カルバモイル]-シクロペンチル]-カルバミン酸ベンジルエステル	A	トランス-2-ベンジロキシカルボニルアミノシクロペンタンカルボン酸	アミノ-m-トリル-アセトトリル; ヒドロクロリド	391.47	492 (MH+)
113	シス[2-[(シアノ)-シクロペンチル]-メチル]-カルバモイル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル	A	シス-2-ベンジロキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸	アミノ-シクロプロピル-アセトトリル	355.44	356 (M+H)
114	シス-[2-[(シアノ)メチル-カルバモイル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸 2-クロロベンジルエステル	G	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	炭酸 2-クロロベンジルエステル 2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル	349.82	351 (M+H)
115	シス-[2-[(シアノ)メチル-カルバモイル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸 2-ブromoベンジルエステル	G	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	炭酸 2-bromoベンジルエステル 2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル	394.27	395 (M+H)
116	シス-[2-[(シアノ)メチル-カルバモイル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸 3-ニトロベンジルエステル	G	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	炭酸 3-ニトロベンジルエステル 2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル	360.37	361 (M+H)

117	シス-[4-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 4-クロロ-ベンジルエステル	G	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキササンカルボキシル酸	炭酸 4-クロロ-ベンジル エステル 2,5-ジオキソ-ヒドロリジン-1-イルエステル	349.82	351 (M+H)
118	シス-[4-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルエステル	G	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキササンカルボキシル酸	炭酸 3,4-ジクロロ-ベンジル エステル 2,5-ジオキソ-ヒドロリジン-1-イルエステル	384.27	385 (M+H)
119	シス-[4-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 3-クロロ-ベンジルエステル	G	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキササンカルボキシル酸	炭酸 3-クロロ-ベンジル エステル 2,5-ジオキソ-ヒドロリジン-1-イルエステル	349.82	351 (M+H)
120	トランス-[4-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 2-クロロ-ベンジルエステル	G	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキササンカルボキシル酸	炭酸 2-クロロ-ベンジル エステル 2,5-ジオキソ-ヒドロリジン-1-イルエステル	349.82	351 (M+H)
121	トランス-[4-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 2-ブromo-ベンジルエステル	G	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキササンカルボキシル酸	炭酸 2-bromo-ベンジル エステル 2,5-ジオキソ-ヒドロリジン-1-イルエステル	394.27	395 (M+H)

122	トランス-[4-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 3-ニトロ-ベンジルエステル	G	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	炭酸 3-ニトロ-ベンジル エステル 2,5-ジオキソ- ピロリジン-1-イルエステル	360.37	361 (M+H)
123	トランス-[4-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 フェニルエステル	G	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	炭酸 フェニルエステル 2,5-ジオキソ- ピロリジン-1-イルエステル	301.35	302 (M+H)
124	トランス-[4-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルエステル	G	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	炭酸 3,4-ジクロロ-ベンジル エステル 2,5-ジオキソ-ピロリジン- 1-イルエステル	384.27	385 (M+H)
125	シス-5-メトキシ-ベンゾフラン-2-カルボン酸 [2-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-アミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	5-メトキシ- ベンゾフラン-2- カルボン酸	355.4	356 (M+H)
126	トランス-5-メトキシ-ベンゾフラン-2-カルボン酸 [2-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-アミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	5-メトキシ- ベンゾフラン-2- カルボン酸	355.4	356 (M+H)
127	トランス-N-[2-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-2-クロロ-4-フルオロ-ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2-クロロ-4-フルオロ- 安息香酸	337.78	339 (M+H)

128	トランス-N-[2-(シア/メチル-カルバモイル)- シクロヘキシル]-2-メトキシ-3-メチル- ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9- イルメトキシカルボニルアミノ)- シクロヘキサンカルボン酸	2-メトキシ-3-メチル- 安息香酸	329.4	330 (M+H)
129	トランス-N-[2-(シア/メチル-カルバモイル)- シクロヘキシル]-2,6-ジクロロ-4-メトキシ- ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9- イルメトキシカルボニルアミノ)- シクロヘキサンカルボン酸	2,6-ジクロロ-4- メトキシ-安息香酸	368.27	369 (M+H)
130	シス-N-[2-(シア/メチル-カルバモイル)- シクロヘキシル]-3-フルオロ-4-メチル- ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9- イルメトキシカルボニルアミノ)- シクロヘキサンカルボン酸	3-フルオロ-4-メチル- 安息香酸	317.37	318 (M+H)
131	シス-N-[2-(シア/メチル-カルバモイル)- シクロヘキシル]-3-クロロ-4-メチル- ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9- イルメトキシカルボニルアミノ)- シクロヘキサンカルボン酸	3-クロロ-4-メチル- 安息香酸	333.82	335 (M+H)
132	トランス-N-[2-(シア/メチル-カルバモイル)- シクロヘキシル]-3-ブロモ-4-メチル- ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9- イルメトキシカルボニルアミノ)- シクロヘキサンカルボン酸	3-ブロモ-4-メチル- 安息香酸	378.27	379 (M+H)
133	トランス-N-[2-(シア/メチル-カルバモイル)- シクロヘキシル]-4-シア/メチル-ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9- イルメトキシカルボニルアミノ)- シクロヘキサンカルボン酸	4-シア/メチル- 安息香酸	324.39	325 (M+H)

134	シス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-3,5-ジ-トリフルオロメチル-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	3,5-ジ-トリフルオロメチル-安息香酸	421.35	422 (M+H)
135	シス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-4-tert-ブチル-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	4-tert-ブチル-安息香酸	341.46	342 (M+H)
136	シス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-3-クロロ-6-メトキシ-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	3-クロロ-6-メトキシ-安息香酸	349.82	351 (M+H)
137	トランス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-3-クロロ-6-メトキシ-ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	3-クロロ-6-メトキシ-安息香酸	349.82	351 (M+H)
138	シス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-3-クロロ-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	3-クロロ-安息香酸	319.79	321 (M+H)
139	シス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-3-アセチルアミノ-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	3-アセチルアミノ-安息香酸	342.4	343 (M+H)

140	トランス-N-[2-(シアノメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-3-アセチルアミノ-ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサノールカルボン酸	3-アセチルアミノ-安息香酸	342.4	343 (M+H)
141	シス-N-[2-(シアノメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-4-アセチルアミノ-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサノールカルボン酸	4-アセチルアミノ-安息香酸	342.4	343 (M+H)
142	トランス-N-[2-(シアノメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-4-アセチルアミノ-ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサノールカルボン酸	4-アセチルアミノ-安息香酸	342.4	343 (M+H)
143	シス-N-[2-(シアノメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-4-アセチル-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサノールカルボン酸	4-アセチル-安息香酸	327.39	328 (M+H)
144	トランス-N-[2-(シアノメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-4-アセチル-ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサノールカルボン酸	4-アセチル-安息香酸	327.39	328 (M+H)
145	シス-N-[2-(シアノメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-2-クロロ-5-(メチルオキシ)ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサノールカルボン酸	2-クロロ-5-(メチルオキシ)-安息香酸	365.88	367 (M+H)

146	シス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-2,3-ジクロロ-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2,3-ジクロロ-安息香酸	354.24	355 (M+H)
147	トランス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-2,3-ジクロロ-ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2,3-ジクロロ-安息香酸	354.24	355 (M+H)
148	シス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-2,4-ジクロロ-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2,4-ジクロロ-安息香酸	354.24	355 (M+H)
149	シス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-2,5-ジクロロ-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2,5-ジクロロ-安息香酸	354.24	355 (M+H)
150	シス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-2,6-ジクロロ-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	2,6-ジクロロ-安息香酸	354.24	355 (M+H)
151	シス-N-[2-(シアメチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-3,4-ジクロロ-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	3,4-ジクロロ-安息香酸	354.24	355 (M+H)

152	トランス-N-[2-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-3,4-ジクロロ-ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	3,4-ジクロロ-安息香酸	354.24	355 (M+H)
153	シス-N-[2-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-3,4-ジクロロ-ベンズアミド	H	シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	3,5-ジクロロ-安息香酸	354.24	355 (M+H)
154	トランス-N-[2-(シア/メチル-カルバモイル)-シクロヘキシル]-3,5-ジクロロ-ベンズアミド	H	トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサカルボン酸	3,5-ジクロロ-安息香酸	354.24	355 (M+H)
155	シス-2-([(4-クロロフェニル)アセチル]アミノ)-N-[シア/(シクロプロピル)メチル]シクロヘキサカルボキサミド	I	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸(1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル)-アミド酢酸塩	4-クロロフェニル-酢酸	373.89	375 (M+H)
156	シス-N-[シア/(シクロプロピル)メチル]-2-[[3-(3-メトキシフェニル)プロピル]アミノ]シクロヘキサカルボキサミド	I	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸(1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル)-アミド酢酸塩	3-(3-メトキシフェニル)-プロピオン酸	383.49	384 (M+H)
157	シス-N-[2-((シア/(シクロプロピル)メチル)アミノ)-カルボニル]シクロヘキシル]-4-エチルベンズアミド	I	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸(1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル)-アミド酢酸塩	4-エチル安息香酸	353.47	354 (M+H)

158	シス-N-[2- ([シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ)- カルボニル)シクロヘキシル]-4-エトキシベンズアミド	I	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル)-アミド 酢酸塩	4-エトキシ安息香酸	369.47	370 (M+H)
159	シス-N-[2- ([シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ)- カルボニル)シクロヘキシル]-4-メトキシベンズアミド	F	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル)-アミド 酢酸塩	塩化4-メトキシベンゾイル	355.44	356 (M+H)
160	トランス-N-[2- ([シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ)- カルボニル)シクロヘキシル]-4-メトキシベンズアミド	F	トランス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル)-アミド 酢酸塩	塩化4-メトキシベンゾイル	355.44	356 (M+H)
161	トランス-N-[2- ([シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ)- カルボニル)シクロヘキシル]-4-エチルベンズアミド	F	トランス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル)-アミド 酢酸塩	塩化4-エチルベンゾイル	353.47	354 (M+H)
162	シス-N-[2- ([シアノ(シクロプロピル)メチル]アミノ)- カルボニル)シクロヘキシル]-3,4- ジフルオロベンズアミド	F	シス-2-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 (1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル)-アミド 酢酸塩	塩化3,4-ジフルオロ ベンゾイル	361.39	362 (M+H)

163	シス-N-[2- ([シア(シクロプロピル)メチル]アミ)- カルボニル]シクロヘキシル]-4-シア/ベンズアミド	F	シス-2-7ミノ-シクロヘキサカルボン酸 (1-シア/1-シクロプロピル-メチル)-アミド 酢酸塩	塩化 4-シア/ベンズイル	350.42	351 (M+H)
164	シス-N-[2- ([シア(シクロプロピル)メチル]アミ)- カルボニル]シクロヘキシル]-4-tert- ブチルベンズアミド	F	シス-2-7ミノ-シクロヘキサカルボン酸 (1-シア/1-シクロプロピル-メチル)-アミド 酢酸塩	塩化 4-tert-ブチル ベンズイル	381.52	383 (M+H)
165	シス-N-[2- ([シア(シクロプロピル)メチル]アミ)- カルボニル]シクロヘキシル]-3,4,5- トリメチルベンズアミド	F	シス-2-7ミノ-シクロヘキサカルボン酸 (1-シア/1-シクロプロピル-メチル)-アミド 酢酸塩	塩化 3,4,5-トリメチル ベンズイル	415.49	416 (M+H)

10

20

30

40

【 0 1 0 9 】

以下の方法を使用した：

方法 A：保護アミノ酸のアミノニトリルとのカップリング

シス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサカルボン酸 1 当量、N-メチルモルホリン 7 当量、HOBT 0.2 当量及び CH_2Cl_2 7 ml 中の EDCI 2.4 当量溶液を、アミノニトリル-HCl 1.1 ~ 1.3 当量に加えた。一晩振とうした後、反応混合物を 1 N HCl で抽出して、 CH_2Cl_2 を蒸発させた。化合物を HPLC に

50

より精製した：

カラム：HP - C o m b i H T X D B - C 1 8、2 1 . 2 m m l . D . x 5 0 m m、S e r i e s N o D N 1 0 2 0

方法： 流量：4 0 m l / 分

0分	80%水、20%アセトニトリル
0. 2分	80%水、20%アセトニトリル
3. 5分	5%水、95%アセトニトリル
4. 7分	5%水、95%アセトニトリル
4. 8分	80%水、20%アセトニトリル
4. 9分	80%水、20%アセトニトリル

10

機器：P r e p H P L C S y s t e m D y n a m a x M o d e l S D - 1、U V - 1

【0 1 1 0】

方法A - 2：

保護アミノ酸、アミノニトリル、T P T U (O - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) - N , N , N , N - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート) 及び H u e n i g s 塩基 (N - エチルジイソプロピルアミン) を M e C N に溶解した。混合物を室温で6 ~ 1 6 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、H₂O で抽出した。H₂O 層を酢酸エチルで抽出した。合せた酢酸エチル層を N a H C O₃ とブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに

20

収率6 0 ~ 9 0 %

【0 1 1 1】

方法B：

アミノ酸 - アミド - トリフルオロアセテート (エダクト 1) + a . 塩化カルボニル (エダクト 2) 又は b . 塩化スルホニル (エダクト 2) + トリエチルアミンの粗混合物

2 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸アミド 1 当量 ; C H₂ C l₂ 中のトリフルオロ - 酢酸 (エダクト 1) を伴う化合物の溶液に、C H₂ C l₂ 中の塩化カルボニル (エダクト 2) 又は塩化スルホニル (エダクト 2) 又はイソチオシアネート (エダクト 2) 1 . 1 当量の溶液を加えた。この混合物に、トリエチルアミン 2 . 1 当量を加えた。室温で一晩振とう

30

した後、ギ酸を加え、C H₂ C l₂ を蒸発させ、化合物を H P L C により精製した：

カラム：HP - G o m b i H T X D B - C 1 8、2 1 . 2 m m l . D . x 5 0 m m、S e r i e s N o D N 1 0 2 0

方法： 流量：4 0 m l / 分

0分	80%水、20%アセトニトリル
0. 2分	80%水、20%アセトニトリル
3. 5分	5%水、95%アセトニトリル
4. 7分	5%水、95%アセトニトリル
4. 8分	80%水、20%アセトニトリル
4. 9分	80%水、20%アセトニトリル

40

機器：P r e p H P L C S y s t e m D y n a m a x M o d e l S D - 1、U V - 1

【0 1 1 2】

方法C：

トランス - シクロヘキサンカルボン酸 (エダクト 1、1 当量) を、乾燥 C H₃ C N (0 . 2 M) に溶解した。この溶液に、乾燥 C H₃ C N (0 . 2 M) 中の T P T U (1 当量) 及び D I P E A (4 当量) の溶液を、室温に加えた。C H₃ C N (0 . 2 M) に溶解したアミノ - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - アセトニトリル (エダクト 2、1 当量) を加えて、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を濾過して、濃縮した。残渣を C H₃ C N 1 m l に溶解して、H P L C により精製した。

50

カラム：YMC；CombiPrep ODS__AQ；50^{*}20mm1.D；S-5um、120A

方法：

流量：40ml/分

0分	90%水、10%アセトニトリル
0.1L	90%水、10%アセトニトリル
3.5分	5%水、95%アセトニトリル
5.5分	5%水、95%アセトニトリル
5.7分	80%水、20%アセトニトリル
5.8分	80%水、20%アセトニトリル

機器：Prep HPLC System Dynamax Model SD-1、UV-1。 10

【0113】

方法D：

反応は、トランス-アミノカルボニルオキシ-シクロヘキサンカルボン酸（エダクト1）をDMFに溶解し、TPTU（1当量）、Hunigs塩基（4当量）、DMF中の2-アミノ-2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトニトリル（エダクト2、1当量）を加え、混合物を室温で16時間攪拌することにより、好都合に行った。反応混合物を濾過して、生成物をHPLCにより得ることができた。

カラム：YMC；CombiPrep ODS__AQ；50^{*}20mm1.D；S-5um、120A 20

方法：

流量：40ml/分

0分	90%水、10%アセトニトリル
0.1L	90%水、10%アセトニトリル
3.5分	5%水、95%アセトニトリル
5.5分	5%水、95%アセトニトリル
5.7分	80%水、20%アセトニトリル
5.8分	80%水、20%アセトニトリル

機器：Prep HPLC System Dynamax Model SD-1、UV-1。

【0114】 30

好都合に、THF中の（対応するアルコール、4-ニトロフェニルクロロホルメート及びCH₂Cl₂中のピリジンから調製した）混合カルボナートを、水性の10%NaHCO₃に溶解した対応するアミノ酸に加えることにより、トランス-アミノカルボニルオキシ-シクロヘキサンカルボン酸（エダクト1）を得た。反応混合物を室温で16時間激しく攪拌した。反応の完了後、得られた化合物を当業者に既知の方法、例えば抽出により単離した。

【0115】

方法E：

2-フェニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸（エダクト1、1当量）、N-エチルジイソプロピルアミン3当量及びアセトニトリル中のTPTU 1当量の溶液を、アミノ-フェニル-アセトニトリルヒドロクロリド（エダクト2）1当量に加えた。一晩攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液（3×）とブラインで洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させて、蒸発させた。化合物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）により精製した。 40

【0116】

方法F：

DIPEA（ジイソプロピルエチルアミン）（3当量）を、CH₂Cl₂（無水、5ml）中の2-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸（1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル）アミド酢酸塩（1当量）溶液に加えて、混合物を室温で45分間攪拌した。酸塩化物（1当量）を加えて、反応混合物を室温でN₂下で一晩攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂で 50

希釈し、1 N 水性 HCl 及び飽和 NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 TLC (シリカ; ヘキサン: EtOAc 1:1) により精製し、生成物を白色の固体として得た。収率: 60 ~ 85%。

【0117】

方法 G:

DMF 中の Rink 樹脂結合グリシン 1 当量に、エダクト 1 3 当量、EDCI 3 当量、HOBT 1 当量及び NMM 9 当量を加えた。反応を室温で一晩振とうした。溶媒を除去し、樹脂をジクロロメタンで 3 回、メタノールで 3 回、そして再びジクロロメタンで 3 回洗浄した。次に樹脂を DMF に懸濁し、20% ピペリジンを加えた。室温で 30 分間反応させた後、溶媒を濾過により除去した。樹脂を、ジクロロメタンで 3 回、メタノールで 3 回、再びジクロロメタンで 3 回洗浄した。樹脂を再び DMF に懸濁し、スクシンイミジルカルボナート (エダクト 2) 3 当量を加えた。反応を室温で一晩振とうした。次に樹脂を濾過し、ジクロロメタンで 3 回、メタノールで 3 回、再びジクロロメタンで 3 回洗浄した。次に樹脂をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸 10% 溶液に懸濁した。室温で 30 分間反応させた後、樹脂を濾過し、ジクロロメタンで 1 回洗浄した。ろ液を濃縮乾固させてアミドを得た。アミドを、Burgess 試薬を使用して脱水に付した。アミドをジクロロメタン又はトランスの場合 1,4-ジオキサン中に希釈した。Burgess 1 当量を加え、反応を室温で 2 時間攪拌した後、2 回目の Burgess 1 当量を加え、反応を更に 2 時間攪拌した。粗反応混合物を蒸発乾固し、次に酢酸エチルで希釈した。有機層を、10% 重炭酸塩溶液、水及びブラインで洗浄した。次に有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。精製が必要なときは、HPLC を使用して行なった。

島津 HPLC ポンプ初期状態

A % 80、(H₂O (0.1 TFA))

B % 20、(CH₃CN)

流量 (mL/分): 2.500

停止時間 (分): 10.0

高圧 (psi): 4000

低圧 (psi): 0

設定温度 (C): 40

温度限界 (C): 45

島津 HPLC ポンプ勾配時間表

勾配時間表に含まれる 5 つのエントリ:

時間、A%、B%、流量、曲線

1.00、80、20、2.50、6

3.00、65、35、2.50、6

5.00、45、55、2.50、6

7.00、75、25、2.50、6

10.00、80、20、2.50、6

【0118】

方法 H:

DMF 中の Rink 樹脂結合グリシン 1 当量に、エダクト 1 3 当量、EDCI 3 当量、HOBT 1 当量及び NMM 9 当量を加えた。反応を室温で一晩振とうした。溶媒を除去し、樹脂をジクロロメタンで 3 回、メタノールで 3 回、再びジクロロメタンで 3 回洗浄した。樹脂を DMF に懸濁し、20% ピペリジンを加えた。室温で 30 分間の反応後、溶媒を濾過により除去した。樹脂をジクロロメタンで 3 回、メタノールで 3 回、再びジクロロメタンで 3 回洗浄した。樹脂を再び DMF に懸濁し、EDCI 3 当量、HOBT 1 当量及び NMM 9 当量とともにカルボン酸 (エダクト 2) 3 当量を加えた。反応を室温で一晩振とうした。次に樹脂を濾過し、ジクロロメタンで 3 回、メタノールで 3 回、再びジクロロメタンで 3 回洗浄した。樹脂をジクロロメタン中 10% トリフルオロ酢酸溶液に懸濁した。室温で 30 分間反応させた後、樹脂を濾過し、ジクロロメタンで 1 回洗浄した。

ろ液を濃縮乾固してアミドを得た。アミドを、Burgess試薬を使用して脱水に付した。アミドをジクロロメタン又はトランスの場合1,4-ジオキサソランに希釈した。Burgess 1当量を加え、反応を室温で2時間攪拌した後、2回目のBurgess 1当量を加え、反応を更に2時間攪拌した。粗反応混合物を蒸発乾固し、次に酢酸エチルで希釈した。有機層を、10%重炭酸塩溶液、水及びブラインで洗浄した。次に有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。精製が必要なときは、HPLCを使用して実施した。

【0119】

方法I

HOBt (2当量) を、DMF (無水、5 ml) 中の酸の溶液 (エダクト2、1当量) に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。2-アミノ-シクロヘキサノールカルボン酸 (1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル) アミド酢酸塩 (1当量)、EDCI (2当量) 及びNMM (6当量) を加え、混合物をN₂下、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残基をCH₂Cl₂に溶解し、希水性HClと飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLC (シリカ; ヘキサン: EtOAc 2:1) で精製し、白色固体の生成物を得た。収率: 65~85%。

10

【0120】

実施例9

2-アミノ-2-シクロプロピル-アセトニトリルヒドロクロリドの調製

シアン化ナトリウム (3.5 g、71.4 mmol) と塩化アンモニウム (3.82 g、71.4 mmol) を、H₂O (20 ml) とMeOH (20 ml) に溶解し、溶液を0℃に冷却した。MeOH (15 ml) 中のシクロプロパンカルボキシアルデヒド (5.0 g、71.3 mmol) とCH₂Cl₂ (15 ml) の溶液を、上記の冷却した混合物に20分かけて滴下した。混合物を0℃で30分攪拌し、水酸化アンモニウム (H₂O中28%のNH₃、8.64 ml、142.8 mmol) を加えた。反応混合物を一晩かけて室温に暖め、濃縮した。残渣をH₂OとCH₂Cl₂に分配した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して透明な油状物として得た。この透明な油状物を、Et₂O (50 ml) に溶解し、ジオキサソラン中の4N HClをゆっくりと加えた。白い沈澱物を濾過し、Et₂Oで洗浄し、真空中で2時間乾燥させ、生成物を白い粉末として得た。収率: 7.89 g、83.9%。

20

【0121】

{ 2 - [(1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル)-カルバモイル] - シクロヘキシル } - カルバミン酸ベンジルエステルの調製

2-ベンジロキシカルボニル-アミノ-シクロヘキサノールカルボン酸 (1.46 g、5.26 mmol)、2-アミノ-2-シクロプロピル-アセトニトリルヒドロクロリド (0.70 g、5.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.89 g、5.82 mmol) 及びDMF中のN-メチルモルホリン (1.07 g、10.58 mmol) を0℃に冷却し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミドヒドロクロリド (2.02 g、10.54 mmol) で処理した。反応混合物を一晩かけて室温に暖め、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、水性希HClと飽和水性NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色の油状物を得た。この褐色の油状物をフラッシュクロマトグラフィーを通してヘキサン: EtOAc 6:1~3:1で精製し、生成物を白色の泡状物として得た。収率: 1.55 g、82.8%。

30

40

【0122】

2-アミノ-シクロヘキサノールカルボン酸 (1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル) - アミド酢酸塩の調製

1%HOAc (v/v) を含有するEtOAc 50 ml中の2-[(1-シアノ-1-シクロプロピル-メチル)-カルバモイル]シクロヘキシル-カルバミン酸ベンジルエステル (0.15 g、0.42 mmol) に、窒素下で注意深くPd/C (10%) (0.05 g) を加えた。反応フラスコがバルーンを通してH₂で満たされる前に、混合物を完全に脱気した。反応混合物を45分攪拌した。TLCは出発物質が消失したことを示した。反応混合物をセライトで濾過した。ろ液を濃縮して黄色の油状物を得た。収率: 0.17 g、1

50

00%。単離した、シス及びトランス型の生成物を、シクロヘキサン誘導体の対応するシス及びトランス型から出発して得た。

【0123】

実施例10

シス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸の調製

シスベータアミノシクロヘキサンカルボン酸(1g、7mmol)を、水中NaCO₃ 10%溶液18mLに溶解した。ジオキサン(10.5mL)を加え、溶液を氷浴で冷却した。FMOC塩化物(1.8g、7mmol)を少しずつ加え、氷浴で4時間撹拌を続けた。反応混合物を一晩かけて室温に暖めた。反応を水を加えることによりクエンチし、均一にした。水層をエ-テルで2回洗浄した後、酸性にした。酸性層をジクロロメタン3×100mLで抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、反応混合物を真空濃縮した。固体物質をフラッシュクロマトグラフィ-1:1:0.16ヘキサン類:酢酸エチル:酢酸を使用して精製した。純粋物質50%の収率が得られた。MS 366.2(M+H)。

10

【0124】

トランス-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸の調製

トランスベータアミノシクロヘキサンカルボン酸(1g、7mmol)を、水中NaCO₃ 10%溶液18mLに溶解した。ジオキサン(10.5mL)を加え、溶液を氷浴で冷却した。FMOC塩化物(1.8g、7mmol)を、少しずつ加え、氷浴で4時間撹拌を続けた。反応混合物を一晩かけて室温に暖めた。反応を水を加えることによりクエンチし、均一にした。水層をエ-テルで2回洗浄した後、酸性にした。酸性化により所望の物質を沈殿させた。沈殿物を濾過して洗浄し、白色の生成物を精製せずに使用した。

20

【0125】

例A

以下の成分を含む錠剤を、従来の方法で製造することができる：

成分	1錠当たり
式Iの化合物	10.0~100.0mg
ラクト-ス	125.0mg
トウモロコシ澱粉	75.0mg
タルク	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg

30

【0126】

例B

以下の成分を含むカプセルを、従来の方法で製造することができる：

成分	1カプセル当たり
式Iの化合物	25.0mg
ラクト-ス	150.0mg
トウモロコシ澱粉	20.0mg
タルク	5.0mg

40

【0127】

例C

注射溶液を、以下の組成にすることができる：

式Iの化合物	3.0mg
ゼラチン	150.0mg
フェノ-ル	4.7mg
注射溶液用の水	1.0ml加える

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 33/06
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
C 0 7 C 253/30 (2006.01)	C 0 7 C 253/30
C 0 7 C 255/29 (2006.01)	C 0 7 C 255/29
C 0 7 C 255/31 (2006.01)	C 0 7 C 255/31
C 0 7 C 269/06 (2006.01)	C 0 7 C 269/06
C 0 7 C 271/24 (2006.01)	C 0 7 C 271/24
C 0 7 C 271/36 (2006.01)	C 0 7 C 271/36
C 0 7 C 271/56 (2006.01)	C 0 7 C 271/56
C 0 7 C 303/40 (2006.01)	C 0 7 C 303/40
C 0 7 C 311/07 (2006.01)	C 0 7 C 311/07
C 0 7 C 311/20 (2006.01)	C 0 7 C 311/20
C 0 7 C 311/46 (2006.01)	C 0 7 C 311/46
C 0 7 C 319/20 (2006.01)	C 0 7 C 319/20
C 0 7 C 323/52 (2006.01)	C 0 7 C 323/52
C 0 7 D 261/18 (2006.01)	C 0 7 D 261/18
C 0 7 D 271/12 (2006.01)	C 0 7 D 271/12
C 0 7 D 317/60 (2006.01)	C 0 7 D 317/60
C 0 7 D 333/16 (2006.01)	C 0 7 D 333/16

(72)発明者 ベッヒ, ミヒャエル

ドイツ国、7 9 2 5 8 ハルトハイム、グリュンレ 1 8 ベー

(72)発明者 ロドリゲス・サルミエント, ロサ・マリア

スイス国、ツエーハー - 4 0 5 5 バーゼル、ミッションズシュトラーセ 3 3

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 0 3 5 4 0 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07C255/00

A61K 31/00

C07C253/00

C07C269/00

C07C271/00

C07C303/00

C07C311/00

C07C319/00

C07C323/00
C07D261/00
C07D271/00
C07D317/00
C07D333/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)