

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIAS Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Radicacion : 02112071 00000001
 Fecha (IMP): 2003-06-13 17:14:48
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLENEN
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 20

Re: **P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE NITRILO BETA-AMINOACIDOS".-Clase C07C 255/44.-Expediente número 02-112.071.-**

1. Me refiero a mi Solicitud de Patente de 10 de Diciembre de 2002.

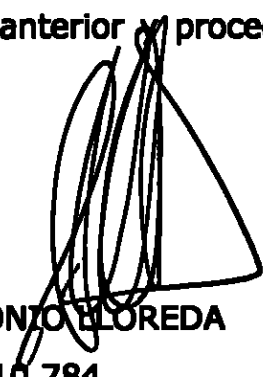
2. Por medio del presente me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado al momento de su presentación en Fase Nacional, quedando con 37 reivindicaciones.

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

3. Por consiguiente anexo me permito presentar copia del capítulo reivindicatorio correspondiente a la solicitud de la referencia, que consta de 38 reivindicaciones, tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional, junto con su traducción.

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

Señor SuperIntendente,



JOSE ANTONIO ELORÉDA

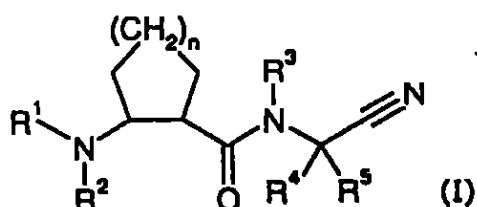
T.P. 10.784

Código 231

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Compuestos de fórmula (I)



en donde

R¹ representa hidrógeno, arilo, -CO-R^a o -SO₂-R^b, en donde R^a representa alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, cicloalquilo-alcoxi inferior, cicloalquiloxi, arilo, ariloxi, aril-alquilo inferior, aril-alcoxi inferior, ariloxi-alquilo inferior, aril-S-alquilo inferior, aril-alquenilo inferior, heteroarilo, heteroarilalquilo inferior, o heteroaril-alcoxi inferior,

R^b representa arilo, aril-alquilo inferior, o heteroarilo

R² representa hidrógeno o alquilo inferior

R³ representa hidrógeno o alquilo inferior

R⁴ representa hidrógeno o alquilo inferior.

R⁵ representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, o arilo,

n es 1 ó 2,

y las sales farmacéuticamente aceptables y/o los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 2.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R² representa hidrógeno.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ representa hidrógeno.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁴ representa hidrógeno.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ representa arilo.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁵ representa fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o alquilo inferior-carbonilo, o en donde R⁵ representa benzo[1,3]dioxilo.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R⁵ representa fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con hidroxilo, metoxilo, metilo, acetoxi, cloro o bromo o en donde R⁵ representa benzo[1,3]dioxilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁵ representa fenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo o benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ representa hidrógeno.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ representa cicloalquilo.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ representa ciclopropilo.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R¹ representa -CO-Rⁿ y Rⁿ es tal como se define en la reivindicación 1.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^1 representa $-\text{CO}-R^a$ y R^a es cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquiloxi, arilo, ariloxi, aril-alquilo inferior, aril-alcoxi inferior, ariloxi-alquilo inferior, aril-S-alquilo inferior, aril-alquenilo-inferior, o heteroaril-alcoxi inferior.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^1 representa $-\text{CO}-R^a$ y R^a es fenilo sustituido opcionalmente con fenilo, ciano, y/o fluor, o R^a es benciloxi sustituido opcionalmente con metilo, cloro, fluor, metoxi, nitro, y/o CF_3 , o R^a es fenilvinileno, tiofenil-metilen-oxi, ciclopentiloxi, tiofenil-etilen-oxi, naftiloxi, tiofenil-trimetilenoxi, o fenoxi.

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R^1 representa $-\text{CO}-R^a$ y R^a es benciloxi, fenilvinileno, tiofen-2-il-metilen-oxi, o tiofen-3-il-metilen-oxi.

17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^1 representa $-\text{CO}-R^a$ y R^a es bencilo sustituido opcionalmente con cloro, o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, alcoxi inferior, o ciano.

18. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^1 representa $-\text{CO}-R^a$ y R^a es 4-etil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-terc-butil-fenilo, o 4-cloro-bencilo.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^1 representa $-\text{CO}-R^a$ y R^a es heteroarilo.

20. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R^1 representa $-\text{CO}-R^a$ y R^a es 5-metoxi-benzofuran-2-ilo.

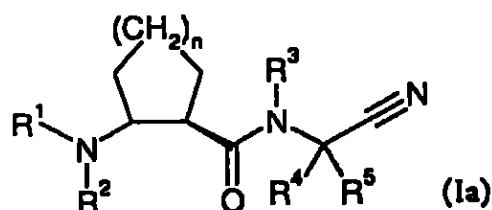
21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^1 representa $-\text{SO}_2-R$ y R^b es tal como se define en la reivindicación 1.

22. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^1 representa $-\text{SO}_2-R^b$ y R^b es fenilo sustituido opcionalmente con cloro, ciano y/o metilcarbonil-amino, o R^b es bencilo o benzo[1,2,5]oxadiazol.

23. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-22, en donde R^1 representa $-\text{SO}_2\text{R}^b$ y R^b es 4-cloro-fenilo.

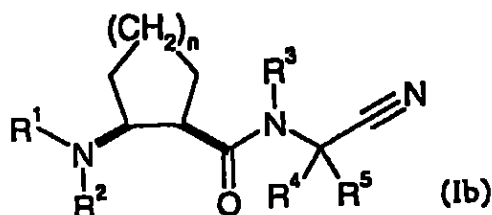
24. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^1 representa fenilo sustituido opcionalmente con etoxi.

25. Compuestos caracterizados por la fórmula (Ia)



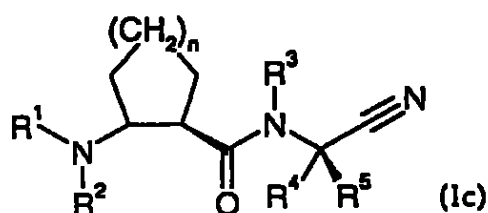
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, y sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26. Compuestos caracterizados por la fórmula (Ib)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, y sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. Compuestos caracterizados por la fórmula (Ic)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, y sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, seleccionadas del grupo consistente en

Ester bencílico del ácido (1R,2R)-(2-[(S)-[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acriloilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencílico del ácido (R)-{2-[(S)-(ciano-fenil-metil)-(R)-carbamoil]-ciclohexil}-carbámico,

Ester bencílico del ácido sin-{2-[(S)-(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-ciclohexil}-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-2-[(R)- y (S)-[ciano-(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(4-cloro-bencensulfonilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencílico del ácido trans-{2-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil]-ciclohexil}-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencillico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

(R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acroloilamino-ciclohexancarboxílico,

Ester bencillico del ácido (2-[[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico (1 cis racemato),

Ester bencillico del ácido cis-(2-(R)- y (S)-(ciano-m-tolil-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester tiofen-3-ilmetílico del ácido (2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencillico del ácido cis-(2-((R)- y (S)-[ciano-(4-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencillico del ácido cis-(2-((R)- y (S)-[ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester tiofen-2-ilmetílico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencillico del ácido cis-(2-((R) - y (S)-[(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencillico del ácido cis-(2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencillico del ácido trans-(2-[[[(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencillico del ácido cis-(2-((R)- y (S)-[(4-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico, y

Ester bencillico del ácido cis-(2-((R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclopentil)-carbámico,

y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, seleccionado del grupo consistente en:

[2-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-amida del ácido cis-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico,

[2-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-amida del ácido trans-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico,

Cis-2-(((4-clorofenil)acetil)amino)-N-[ciano(ciclopropil)-metil]ciclohexancarboxamida,

Cis-N-[2-({ciano(ciclopropil)metil}amino)carbonil]ciclohexil]-4-etilbenzamida,

Cis-N-[2-({ciano(ciclopropil)metil}amino)carbonil]ciclohexil]-4-etoxibenzamida,

Cis-N-[2-({ciano(ciclopropil)metil}amino)carbonil]ciclohexil]-4-metoxibenzamida,

Trans-N-[2-({ciano(ciclopropil)metil}amino)carbonil]ciclohexil]-4-metoxibenzamida,

Trans-N-[2-({ciano(ciclopropil)metil}amino)carbonil]-ciclohexil]-4-etilbenzamida,

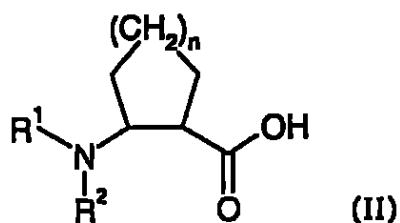
Cis-N-[2-({ciano(ciclopropil)metil}amino)carbonil]-ciclohexil]-4-cianobenzamida, y

Cis-N-[2-({ciano(ciclopropil)metil}amino)carbonil]ciclohexil]-4-terc-butilbenzamida,

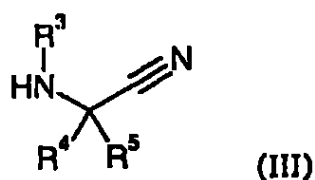
y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30. Un proceso para la elaboración de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, cuyo proceso comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



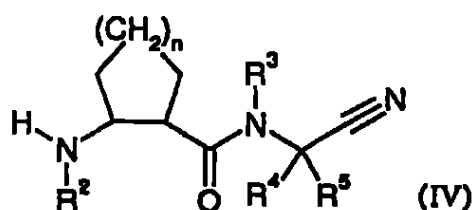
con un compuesto de fórmula (III)



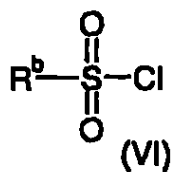
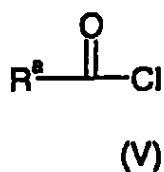
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24,

o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



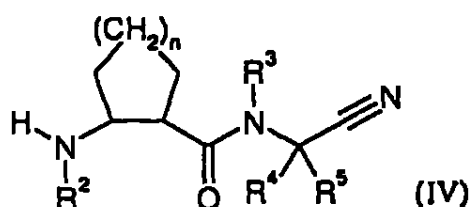
con un compuesto de fórmula (V) o (VI)



en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b y n son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.

31. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, preparado mediante el proceso de la reivindicación 30.

32. Compuestos de fórmula IV



en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.

33. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, angina de pecho inestable y/o ruptura de la placa aterosclerótica.

34. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para su uso como sustancias terapéuticas activas en particular en el contexto de osteoporosis, angina de pecho inestable y/o ruptura de la placa aterosclerótica.

35. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

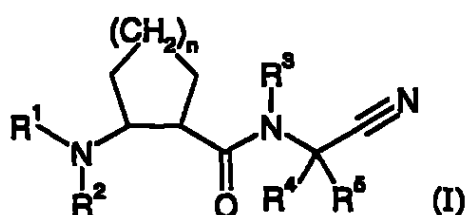
36. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, angina de pecho inestable y/o ruptura de la placa aterosclerótica.

37. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de osteoporosis, angina de pecho inestable y/o ruptura de la placa aterosclerótica, cuyo método comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, a un ser humano o un animal.

38. Los novedosos compuestos, procesos y métodos así como también el uso de tales compuestos como sustancialmente se ha descrito anteriormente.

CLAIMS

1. Compounds of formula (I)



5

wherein

R^1 represents hydrogen, aryl, $-CO-R^a$ or $-SO_2-R^b$, wherein

R^a represents lower-alkyl, lower-alkoxy, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, cycloalkyl-lower-alkoxy, cycloalkyloxy, aryl, aryloxy, aryl-lower-alkyl, aryl-lower-alkoxy, aryloxy-lower-alkyl, aryl-S-lower-alkyl, aryl-lower-alkenyl, heteroaryl, heteroaryl-lower-alkyl, or heteroaryl-lower-alkoxy,

R^b represents aryl, aryl-lower-alkyl, or heteroaryl

R^2 represents hydrogen or lower-alkyl

R^3 represents hydrogen or lower-alkyl

15 R^4 represents hydrogen or lower-alkyl.

R^5 represents hydrogen, lower-alkyl, cycloalkyl, or aryl,

n is 1 or 2,

and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

20

2. Compounds according to claim 1, wherein n is 2.

3. Compounds according to any of claims 1 to 2, wherein R^2 represents hydrogen.

4. Compounds according to any of claims 1 to 3, wherein R^3 represents hydrogen.

25

5. Compounds according to any of claims 1 to 4, wherein R⁴ represents hydrogen.
6. Compounds according to any of claims 1 to 5, wherein R⁵ represents aryl.
- 5 7. Compounds according to any of claims 1 to 6, wherein R⁵ represents phenyl or naphthyl, optionally substituted with lower-alkyl, halogen, hydroxy, lower-alkoxy or lower-alkyl-carbonyloxy, or wherein R⁵ represents benzo[1,3]dioxyl.
8. Compounds according to any of claims 1 to 7, wherein R⁵ represents phenyl or
10 naphthyl, optionally substituted with hydroxy, methoxy, methyl, acetoxy, chlorine or bromine or wherein R⁵ represents benzo[1,3]dioxyl.
9. Compounds according to any of claims 1 to 8, wherein R⁵ represents phenyl, 3-hydroxy-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3-methyl-phenyl, 2,4-dimethoxy-
15 phenyl, 3,4-dimethoxy-phenyl, 3-chloro-phenyl, 3-bromo-phenyl, 4-bromo-phenyl or benzo[1,3]dioxol-5-yl.
10. Compounds according to any of claims 1 to 5, wherein R⁵ represents hydrogen.
- 20 11. Compounds according to any of claims 1 to 5, wherein R⁵ represents cycloalkyl.
12. Compounds according to any of claims 1 to 5, wherein R⁵ represents cyclopropyl.
- 25 13. Compounds according to any of claims 1 to 12, wherein R¹ represents -CO-R^a and R^a is as defined in claim 1.
14. Compounds according to any of claims 1 to 13, wherein R¹ represents -CO-R^a
30 and R^a is cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, cycloalkyloxy, aryl, aryloxy, aryl-lower-alkyl,

aryl-lower-alkoxy, aryloxy-lower-alkyl, aryl-S-lower-alkyl, aryl-lower-alkenyl, or heteroaryl-lower-alkoxy.

15 15. Compounds according to any of claims 1 to 14, wherein R^1 represents $-\text{CO}-R^a$ and R^a is phenyl optionally substituted with phenyl, cyano, and/or fluoro, or R^a is benzyloxy optionally substituted with methyl, chloro, fluoro, methoxy, nitro, and/or CF_3 , or R^a is phenylvinylene, thiophenyl-methylene-oxy, cyclopentyl-oxy, thiophenyl-ethylene-oxy, naphthyl-oxy, thiophenyl-trimethylene-oxy, or phenoxy.

10 16. Compounds according to any of claims 1 to 15, wherein R^1 represents $-\text{CO}-R^a$ and R^a is benzyloxy, phenylvinylene, thiophen-2-yl-methylene-oxy, or thiophen-3-yl-methylene-oxy.

15 17. Compounds according to any of claims 1 to 13, wherein R^1 represents $-\text{CO}-R^a$ and R^a is benzyl optionally substituted with chloro, or phenyl optionally substituted with lower-alkyl, lower-alkoxy, or cyano.

20 18. Compounds according to claim 17, wherein R^1 represents $-\text{CO}-R^a$ and R^a is 4-ethyl-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-ethoxy-phenyl, 4-cyano-phenyl, 4-tert-butyl-phenyl, or 4-chloro-benzyl.

19. Compounds according to any of claims 1 to 13, wherein R^1 represents $-\text{CO}-R^a$ and R^a is heteroaryl.

25 20. Compounds according to claim 19, wherein R^1 represents $-\text{CO}-R^a$ and R^a is 5-methoxy-benzofuran-2-yl.

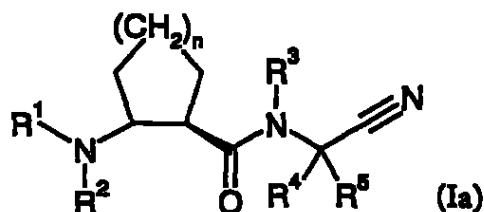
21. Compounds according to any of claims 1 to 12, wherein R^1 represents $-\text{SO}_2-R^b$ and R^b is as defined in claim 1.

22. Compounds according to claim 21, wherein R^1 represents $-SO_2-R^b$ and R^b is phenyl optionally substituted with chlorine, cyano and/or methylcarbonyl-amino, or R^b is benzyl or benzo[1,2,5]oxadiazole.

23. Compounds according to any of claims 21 - 22, wherein R^1 represents $-SO_2-R^b$ and R^b is 4-chloro-phenyl.

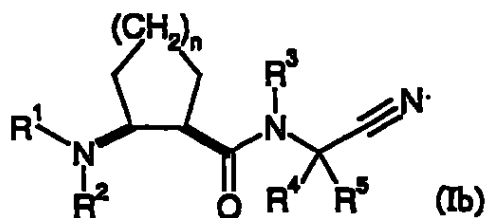
24. Compounds according to any of claims 1 to 12, wherein R^1 represents phenyl optionally substituted with ethoxy.

25. Compounds characterised by formula (Ia)



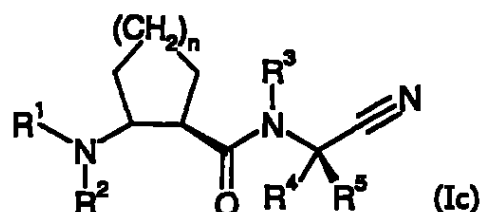
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and n are as defined in any of claims 1 to 24, and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

26. Compounds characterised by formula (Ib)



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and n are as defined in any of claims 1 to 24, and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

27. Compounds characterised by formula (Ic)



5

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and n are as defined in any of claims 1 to 24,
and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

28. A compound according to any of claims 1 to 27 selected from the group
10 consisting of

(1R,2R)-(2-[(S)-[Cyano-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester,

cis-2-(3-Phenyl-acryloylamino)-cyclohexanecarboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,

15 (R)-[2-[(S)-(Cyano-phenyl-methyl)-(R)-carbamoyl]-cyclohexyl]-carbamic acid benzyl ester,

syn-[2-[(S)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamoyl]-cyclohexyl]-carbamic acid benzyl ester,

cis-(2-[(R)- and (S)-[Cyano-(2,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester,

20 trans-2-(4-Chloro-benzenesulfonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid [cyano-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-amide,

trans-[2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-carbamoyl]-cyclohexyl]-carbamic acid benzyl ester,

25 cis-(2-[[Cyano-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester,

trans-(2-[[Cyano-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester,

cis-2-(3-Phenyl-acryloylamino-cyclohexanecarboxylic acid ((R)- and (S)-cyano-phenyl-methyl-amide,

(2-[[Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester (1 cis-racemate),

- 5 cis-2-[(R)- and (S)-(Cyano-m-tolyl-methyl)-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester,

(2-[[Cyano-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid thiophen-3-ylmethyl ester,

- 10 cis-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester,

cis-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester,

trans-2-[[Cyano-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid thiophen-2-ylmethyl ester,

- 15 cis-2-[(R)- and (S)-[(3-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester,

cis-2-[[Cyano-phenyl-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester,

trans-2-[[3-Bromo-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester,

- 20 cis-2-[(R)- and (S)-[(4-Bromo-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-carbamic acid benzyl ester, and

cis-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-cyclopentyl)-carbamic acid benzyl ester,

and pharmaceutically acceptable esters thereof.

- 25 29. A compound according to any of claims 1 to 27 selected from the group consisting of

Cis-5-Methoxy-benzofuran-2-carboxylic acid [2-(cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-amide,

- 30 Trans-5-Methoxy-benzofuran-2-carboxylic acid [2-(cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-amide,

Cis-2-[[[4-chlorophenyl]acetyl]amino]-N-[cyano(cyclopropyl)methyl]cyclohexanecarboxamide,

Cis-N-[2-([[cyano(cyclopropyl)methyl]amino]carbonyl)cyclohexyl]-4-ethylbenzamide,

Cis-N-[2-([[cyano(cyclopropyl)methyl]amino]carbonyl)cyclohexyl]-4-ethoxybenzamide,

5 Cis-N-[2-([[cyano(cyclopropyl)methyl]amino]carbonyl)cyclohexyl]-4-methoxybenzamide,

Trans-N-[2-([[cyano(cyclopropyl)methyl]amino]carbonyl)cyclohexyl]-4-methoxybenzamide,

Trans-N-[2-([[cyano(cyclopropyl)methyl]amino]carbonyl)cyclohexyl]-4-ethylbenzamide,

10 Cis-N-[2-([[cyano(cyclopropyl)methyl]amino]carbonyl)cyclohexyl]-4-cyanobenzamide,
and

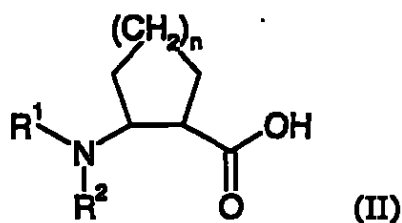
Cis-N-[2-([[cyano(cyclopropyl)methyl]amino]carbonyl)cyclohexyl]-4-tert-butylbenzamide,

and pharmaceutically acceptable esters thereof.

15

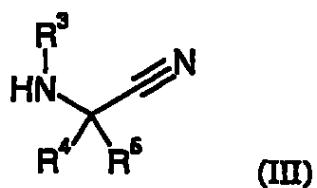
30. A process for the manufacture of compounds according to any of claims 1 to 29 which process comprises

a) reacting a compound of formula (II)



20

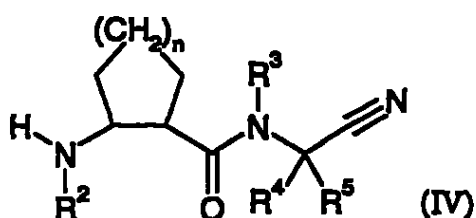
with a compound of formula (III)



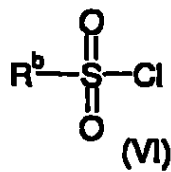
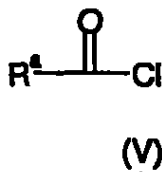
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , and n are as defined in any of claims 1 to 24,

or

- 5 b) reacting a compound of formula (IV)



with a compound of formula (V) or (VI)

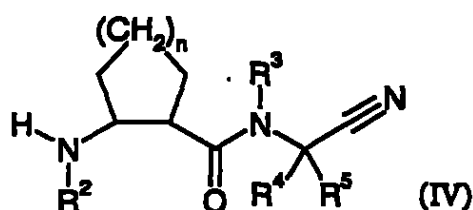


10

wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b and n are as defined in any of claims 1 to 24.

31. Compounds according to any of claims 1 to 29, prepared by the process of
15 claim 30.

32. Compounds of formula IV



wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and n are as defined in any of claims 1 to 24.

33. The use of compounds according to any of claims 1 to 29 for the treatment or
5 prophylaxis of osteoporosis, instable angina pectoris and/or plaque rupture.

34. Compounds according to any of claims 1 to 29 for use as therapeutic active
substances, in particular in context with osteoporosis, instable angina pectoris and/or
plaque rupture.

10

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

36. The use of compounds according to any of claims 1 to 29 for the preparation of
15 medicaments for the treatment or prophylaxis of osteoporosis, instable angina pectoris
and/or plaque rupture.

37. A method for the therapeutic and/or prophylactic treatment of osteoporosis,
instable angina pectoris and/or plaque rupture, which method comprises administering a
20 compound according to any of claims 1 to 29 to a human being or animal.

38. The novel compounds, processes and methods as well as the use of such
compounds substantially as described hereinbefore.
