

明 細 書

発明の名称：ヒダントイン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、高い代謝安定性を有し、強力なPTH様作用を発揮するヒダントイン誘導体を有効成分とする医薬品に関する。

背景技術

[0002] 副甲状腺ホルモン（PTH）は、Gタンパク質共役受容体（GPCR）であるPTH1受容体（PTH1R）に結合して、Gタンパク質を活性化させ、その後環状AMP（cAMP）／タンパク質キナーゼAカスケードなどの少なくとも1つのシグナル伝達カスケードの活性化を生じさせる。PTHは、骨や腎臓の標的細胞に作用して、カルシウム（Ca）およびリン（Pi）ホメオスタシスを調節するホルモンとして知られている（非特許文献1）。PTHによる血清Ca濃度レベルの維持は、主に消化管、骨、および腎臓への直接的または間接的な作用により行われている。PTHは、腎臓尿細管でのCaの再吸収を促進して、生体内Caの体外への排泄を抑制する。また、腎臓においてビタミンDを活性型ビタミンDへ変換する酵素の合成を高めることで、活性型ビタミンDによる消化管からのCa吸収促進に寄与する。また、PTHは骨芽細胞等を介して間接的に破骨細胞の分化を亢進することで、骨からのCa放出を促進する。これらのPTHの作用は、主に、PTH1Rへの結合によるcAMP産生を介した、アデニル酸シクラーゼおよび／またはホスホリパーゼCの受容体による活性化を介して発揮すると考えられている。

[0003] ヒトにおいて、PTH製剤[PTH（1－34）とPTH（1－84）]は強力な骨形成作用を有し、骨密度と骨強度の顕著な上昇を誘導する。現在、ヒトで利用可能な骨粗鬆症治療薬の多くは骨吸収抑制薬であり、積極的に骨密度を上昇させる骨形成薬は、PTH製剤のみである。PTH製剤は骨粗鬆症治療の最も有効な治療の1つとみなされている（非特許文献2）が、ペプ

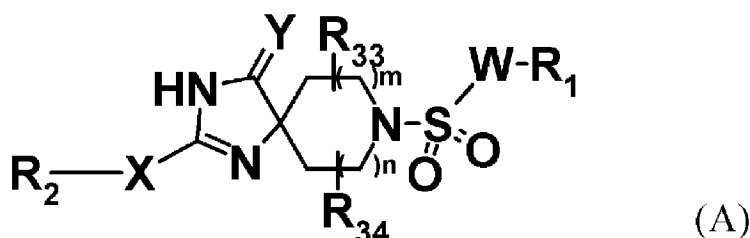
チドであるため、侵襲投与が必要である。そのため、PTH様作用を有し、かつ非侵襲的に投与できる薬剤の創出が期待されている。

[0004] 副甲状腺機能低下症は、副甲状腺から分泌されるPTHの不全に起因する低Ca血症および高Pi血症と、それらに付随する種々の症状を呈する代謝性疾患である。副甲状腺機能低下症の治療には、活性型ビタミンD製剤とCa剤が使用されているが、PTHによる調節機構が働かないため、十分な治療効果が得られていない。さらに、活性型ビタミンD製剤は尿中Ca排泄の亢進をきたすため、長期治療における腎障害リスクの上昇が指摘されている。これらの問題点を解消するため、本疾患に対してPTH製剤による補充療法の治験が進められているが、十分な薬効を得るために、1日複数回の侵襲投与やポンプを使った持続的な投与が試みられている（非特許文献3）。したがって副甲状腺機能低下症治療においても、PTH様作用を有し、かつ非侵襲的に投与できる薬剤の創出が望まれている。

その他、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血小板減少症、高リン血症、腫瘍状石灰沈着症などの疾患の治療においても、PTH様作用を有し、かつ非侵襲的に投与できる薬剤が望まれる。

[0005] 斯かる状況の下、本出願人は、下記一般式（A）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩；

[化1]



〔式中、W、X、Y、m、n、R₁、R₂、R₃₃、R₃₄は特許文献1を参照〕が、PTH様作用をもつ化合物、好ましくはPTH1Rアゴニスト、として有用であり、骨粗鬆症、骨折、骨軟化症、関節炎、血小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症などの予防および／また

は治療、あるいは幹細胞動員に有用であることを見出して、先に特許出願をした（特許文献1）。

[0006] ところで、臨床において価値の高い侵襲的に投与できる薬剤の創出には、ターゲットに対する直接作用の他に、薬物の吸収、分布、代謝、排泄等の体内動態を考慮する必要がある。特に経口投与を可能とするためには、ヒトPTH1Rを介するcAMP産生能が強く、かつ、ヒト肝ミクロソームに対する代謝安定性の高いPTH様作用を有する薬剤が望まれる。

[0007] ヒトでの経口投与可能な薬剤を提供するためには、モデル動物を用いたインビボ試験により経口投与して効果を確認する方法が一般的に用いられる。モデル動物として例えば、副甲状腺機能低下症に対して、甲状腺副甲状腺摘出（TPTX）ラットが知られている。強いPTH様作用と高い代謝安定性を有し、副甲状腺機能低下症に対して経口で作用する治療薬を見出すためには、ラットPTH1Rに作用し、かつ、ラット代謝酵素に対し安定である化合物を見出し、TPTXラットモデルで経口投与下での作用を検証する方法が有効である。

[0008] 現状の副甲状腺機能低下症の治療では、血清Ca濃度の治療目標域は正常域下限からやや低めの範囲である7.6～8.8 mg/dLに設定されている（非特許文献4）。ラットの血清Ca濃度の正常域は10 mg/dL前後とヒトと同レベルであることから、ラット病態モデルに於いても、ヒトでの治療目標域（7.6～8.8 mg/dL）から、ヒトでの高カルシウム血症の下限（～11.2 mg/dL）までの範囲の血清Ca濃度を達成することは治療効果の検証に重要である。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第2010/126030号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Kronenberg, H.M., et al., In Handbook of Experimental Pharmacology, Mundy, G.R., and Martin, T.J., (eds), pp.185-201, Springer

r-Verlag, Heidelberg (1993)

非特許文献2: Tashjian and Gagel, J. Bone Miner. Res. 21:354-365 (2006)

非特許文献3: Rejnmark et al., Osteoporosis Int. Published Online: 27 November 2012

非特許文献4: Winer KK et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 88(9):4214-4220 (2003)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、強いPTH様作用と高い代謝安定性を有する化合物を見出し、副甲状腺機能低下症をはじめとするPTH様作用により治療されうる病態の治療を可能とする、当該化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

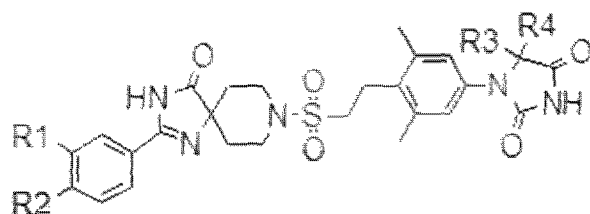
[0012] 斯かる状況の下、本発明者らは、研究を重ねた結果、新たに見出された本発明のヒダントイン誘導体が、ヒトPTH1Rを強制発現させた細胞において強いcAMP産生能を示し、かつ、ヒト肝ミクロソームの代謝に対して高い安定性を有していることを見出した。また、本発明者らは、本発明の化合物が、ラットPTH1Rを強制発現させた細胞において強いcAMP産生能を示し、かつ、ラット肝細胞での代謝に対して高い安定性を有しており、さらに、TPTXラットモデルにおいて、経口投与下、30 mg/kgの投与量で、血清Ca濃度を、治療目標域である7.6~8.8 mg/dLまで回復させることを新たに見出した。本モデル動物での結果は、ヒトPTH1Rに強い作用を示し、かつ、ヒト肝ミクロソームで高い安定性を示す一般式(1)で示される化合物が、副甲状腺機能低下症の治療剤として有用であることを示唆している。

[0013] すなわち、本発明は、以下に関する。

[0014] [1] 下記一般式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される

塩；

[化2]



(1)

[式中、

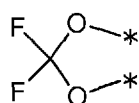
R 1 および R 2 は、R 1 と R 2 が共に水素原子ではないとの条件の下、それぞれ独立して

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) 1～5個のフッ素原子で置換されていてもよい炭素数1～2個のアルキル基、または
- 4) 1～5個のフッ素原子で置換されていてもよい炭素数1～2個のアルコキシ基

であるか；または、

R 1 および R 2 は、互いに結合して形成される下記式：

[化3]



(式中の各*はフェニル部分との結合位置を示す。) で表わされる基であり；

かつ、R 3 および R 4 は、それぞれ独立して1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいメチル基であるか；または、

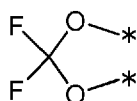
R 3 および R 4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に炭素数3～6の環（ここで、環を形成する炭素原子のうち一つは酸素原子；硫黄原子；またはメチル基で置換されていてもよい窒素原子で置換されていてもよい。）を形成する。】。

[0015] 本発明は、前記一般式（１）で表される化合物から、 R_1 と R_2 の組み合わせがトリフルオロメチル基と水素原子であり、かつ R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にシクロペンチル環を形成する化合物を除外することができる。

[0016] 〔２〕 R_1 および R_2 は以下の組み合わせから選択され：

- １） R_1 が水素原子、またはハロゲン原子であり、かつ R_2 が水素原子、トリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基である（但し、 R_1 と R_2 が共に水素原子となる場合を除く）；
- ２） R_1 がトリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基であり、かつ R_2 が水素原子、またはハロゲン原子である；
- ３） R_1 および R_2 が互いに結合して形成される下記式：

[化4]

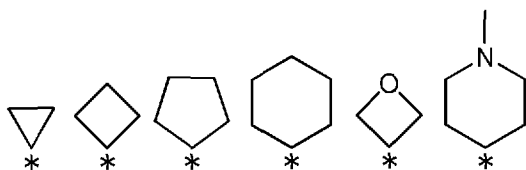


（式中の各*はフェニル部分との結合位置を示す。）で表わされる基である；

かつ、 R_3 および R_4 は、メチル基であるか；または、

R_3 および R_4 はそれらが結合する炭素原子と一緒に以下から選択される環：

[化5]



（式中の*はイミダゾリジン-2，4-ジオン部分との結合位置を示す。）

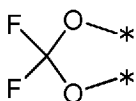
を形成する、〔１〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[0017] 〔３〕 R_1 、 R_2 は以下の組み合わせから選択され：

- １） R_1 がトリフルオロメトキシ基であり、かつ R_2 がフッ素原子である；
- ２） R_1 が臭素原子であり、かつ R_2 が水素原子である；

- 3) R₁ がトリフルオロメチル基であり、かつ R₂ がフッ素原子である；
 4) R₁ がフッ素原子であり、かつ R₂ がトリフルオロメトキシ基である；
 5) R₁ がトリフルオロメチル基であり、かつ R₂ が水素原子である；
 6) R₁ が水素原子であり、かつ R₂ がトリフルオロメトキシ基である；
 7) R₁、R₂ は互いに結合して形成される下記式：

[化6]

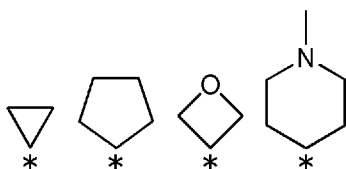


(式中の各*はフェニル部分との結合位置を示す。) で表わされる基である；

かつ、R₃ および R₄ はメチル基であるか；または、

R₃ および R₄ はそれらが結合する炭素原子と一緒に以下から選択される環：

[化7]



(式中の*はイミダゾリジン-2, 4-ジオン部分との結合位置を示す。)

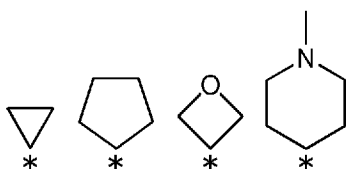
を形成する、

〔1〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[0018] 〔4〕 R₃ および R₄ がメチル基である、〔1〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[0019] 〔5〕 R₃ および R₄ がそれらが結合する炭素原子と一緒に以下から選択される環：

[化8]



(式中の*はイミダゾリジン-2, 4-ジオン部分との結合位置を示す。)

を形成する、〔1〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[0020] 〔6〕化合物が以下からなる群より選択される、〔1〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩：

1-(4-(2-((2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1-(4-(2-((2-(3-ブロモフェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1-(4-(2-((2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1-(4-(2-((2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1-(4-(2-((2-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1-(3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1 - (3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン) :

1 - (3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-1, 3-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-2, 4-ジオン ;

1 - (3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-8-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-2, 4-ジオン ;

5 - (3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-2-オキサ-5, 7-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6, 8-ジオン ; および

4 - (3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-4, 6-ジアザスピロ[2. 4]ヘプタン-5, 7-ジオン。

[0021] [7] 化合物が1 - (3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンである、[1]記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[0022] [8] 化合物が1 - (3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-

5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンである、〔1〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[0023] 〔9〕化合物が1-(3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオンである、〔1〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[0024] 〔10〕〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬組成物。

[0025] 〔11〕医薬組成物が経口投与用である、〔10〕記載の医薬組成物。

[0026] 〔12〕〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、細胞内cAMP応答を活性化するための医薬組成物。

[0027] 〔13〕〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、骨粗鬆症、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症の予防剤もしくは治療剤、または幹細胞動員剤。

[0028] 〔14〕〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、骨粗鬆症、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症の予防もしくは治療、または幹細胞動員を必要とする患者に投与することからなる、該疾患の予防もしくは治療、または幹細胞動員方法。

[0029] 〔15〕骨粗鬆症骨粗鬆症、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症の予防剤もしくは治療剤、または幹細胞動員剤の製造のための、〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物また

はその薬理学的に許容される塩の使用。

[0030] [16] 骨粗鬆症、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症の治療もしくは予防、または幹細胞動員のための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[0031] また、本発明は一般式(1)またはその塩を投与することによる、副甲状腺機能低下症をはじめとするPTH様作用により治療されうる病態の処置方法を提供するものである。

発明の効果

[0032] 本発明によって、強いPTH様作用を有し、かつ、高い代謝安定性を有するヒダントイン誘導体が提供された。該ヒダントイン誘導体を用いることにより、副甲状腺機能低下症をはじめとするPTH様作用に起因する病態を治療することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0033] [図1] TPTXラットモデルに30 mg/kgの用量で経口投与したときの、各化合物の投与後24時間までの血清Ca濃度平均変化量を示す図である。

発明を実施するための形態

[0034] 本発明は、ヒダントイン誘導体およびその利用に関する。本発明者らは、前記式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を初めて合成し、該化合物またはその塩が、強いPTH様作用と高い代謝安定性を有する化合物となることを見出した。

[0035] 本明細書における「アルキル」は、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であり、骨格中にヘテロ原子または不飽和炭素-炭素結合を含有せず、水素および炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。アルキル基は直鎖状および分枝鎖状の構造を含む。アルキル基としては、好ましくは炭素原子数1又は2のア

ルキル基である。アルキルとしては、具体的にはメチル基、エチル基が挙げられ、好ましくはメチル基である。

[0036] 本明細書における「アルコキシ」は、前記定義の「アルキル」が結合したオキシ基であることを意味し、好ましくは炭素原子数1又は2のアルコキシ基である。具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基である。

[0037] 本明細書において、「Aで置換されていてもよいB」とは、B中の任意の水素原子が任意の数のAで置換されていてもよいことを示す。

また、本発明においては、置換基の数は特に断りのない限り限定されないが、たとえば、置換基の数は、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個あるいは1個などである場合が挙げられる。

[0038] 本明細書における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0039] 本明細書において、化学式中の「*」は、結合位置を意味する。

[0040] 本発明の前記式(1)で表わされる化合物は、強いPTH様作用を有し、かつ、高い代謝安定性を有する。

本明細書における「PTH様作用」とは、PTH受容体に作用して、あるいはPTH受容体を介したシグナル伝達系に作用して、細胞内cAMP(cAMP:環状アデノシンーリン酸)を産生させる活性を意味する。

[0041] 本発明において「強いPTH様作用」或いは「PTH様作用が強い」かどうかは、例えば、J. Bone Miner. Res. 14:11-20, 1999に記載の方法に従って、cAMPシグナル伝達解析を行い、cAMPシグナル活性を測定することで確認することができる。具体的には、例えば、試験例1に記載の方法に従って、ヒトPTH1Rを強制発現させた細胞におけるcAMP産生量を、市販のcAMP EIAキット(例えば、Biotrack cAMP EIA system, GE health care)を用いて、ヒトPTH(1-34)を100nM投与したときのcAMPシグナル活性を100%として、各化合物が20%cAMPシグナル活性を示す濃度(EC20)或いは50%cAMPシグナル活性を示す濃

度 (EC₅₀) を測定する。本発明における「強い PTH 様作用」或いは「PTH 様作用が強い」は、例えば、上記の方法によって測定された EC₂₀ の値 (μM) が 5.0 以下であることが好ましく、3.0 以下であることがより好ましく、2.0 以下であることが更に好ましい。EC₅₀ の場合、例えば、上記の方法によって測定された値 (μM) が、25.0 以下であることが好ましく、15.0 以下であることがより好ましく、10.0 以下であることが更に好ましい。

[0042] また、「高い代謝安定性」或いは「代謝安定性が高い」かどうかは、一般的な測定方法を用いて確認することができる。例えば、肝細胞、小腸細胞、肝ミクロソーム、小腸ミクロソーム、肝 S9 等を用いて確認することができる。具体的には、例えば、肝ミクロソーム中の化合物の安定性を T. Kronbach らの文献 (Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P450 IIIA4. Mol. Pharmacol, 1989, 36(1), 89-96) の記載に従って測定することで確認することができる。より具体的には、試験例 3 に記載の方法に従って確認することができる。本発明の「高い代謝安定性」或いは「代謝安定性が高い」は、例えば、上記試験例に記載のヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験におけるクリアランス ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$) の値が、60 以下であることが好ましく、40 以下であることがより好ましく、35 以下であることが更に好ましい。特に前記式 (1) において、R₁ と R₂ の組合せがトリフルオロメチル基と水素原子であり、かつ、R₃ と R₄ が、それらが結合する炭素原子と一緒にシクロペンチル環を形成する場合を除き、高い代謝安定性を得ることが可能である。

[0043] 本発明に係る化合物はフリー体であっても、薬理的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような「塩」としては、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

[0044] 無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば

酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

[0045] 無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

[0046] 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

[0047] 本発明の化合物は大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に含まれる。

[0048] さらに、本発明の化合物は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も、式(1)の化合物の塩として本発明に包含される。

[0049] 本明細書においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。

[0050] 本発明は式(1)で表される化合物の全ての同位体を含む。本発明化合物の同位体は、少なくとも1個の原子が、原子番号(陽子数)が同じで、質量数(陽子と中性子の数の和)が異なる原子で置換されたものである。本発明化合物に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸

素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等が含まれる。特に、 ^3H や ^{14}C のような、放射能を発して崩壊する放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際、有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

[0051] 本発明にかかる化合物には、結晶多形が存在することもあるが特に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。

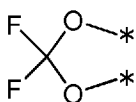
[0052] 本発明に係る化合物はそのプロドラッグを含む。プロドラッグとは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に還元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

[0053] 本発明の前記式（１）で表される化合物として、好適には、以下のとおりである。

式中、 R_1 および R_2 が以下の組み合わせから選択され：

- １） R_1 が水素原子、またはハロゲン原子であり、かつ R_2 が水素原子、トリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基である（但し、 R_1 と R_2 が共に水素原子となる場合を除く）；
- ２） R_1 がトリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基であり、かつ R_2 が水素原子、またはハロゲン原子である；
- ３） R_1 および R_2 が互いに結合して形成される下記式：

[化9]

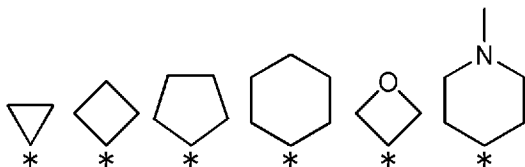


（式中、*はそれぞれフェニル部分との結合位置を示す。）で表わされる基である；

かつ、R³およびR⁴は、メチル基であるか；

またはR³およびR⁴はそれらが結合する炭素原子と一緒に以下から選択される環：

[化10]



(式中の*はイミダゾリジン-2, 4-ジオン部分との結合位置を示す。)

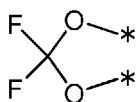
を形成する。

[0054] 本発明の前記式(1)で表される化合物として、より好適には、以下のとおりである。

式中、R¹、R²は以下の組み合わせから選択され：

- 1) R¹がトリフルオロメトキシ基であり、かつR²がフッ素原子である；
- 2) R¹が臭素原子であり、かつR²が水素原子である；
- 3) R¹がトリフルオロメチル基であり、かつR²がフッ素原子である；
- 4) R¹がフッ素原子であり、かつR²がトリフルオロメトキシ基である；
- 5) R¹がトリフルオロメチル基であり、かつR²が水素原子である；
- 6) R¹が水素原子であり、かつR²がトリフルオロメトキシ基である；
- 7) R¹、R²は互いに結合して形成される下記式：

[化11]

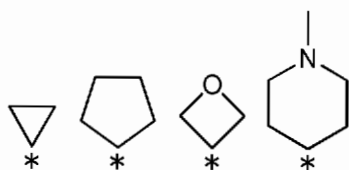


(式中、*はそれぞれフェニル部分との結合位置を示す。)で表わされる基である；

かつ、R³およびR⁴はメチル基であるか；

またはR³およびR⁴はそれらが結合する炭素原子と一緒に以下から選択される環：

[化12]



(式中の*はイミダゾリジン-2, 4-ジオン部分との結合位置を示す。)を形成する。

- [0055] 本発明の前記式(1)で表される化合物として、更に好適には、以下からなる群より選択される化合物、またはその薬理学的に許容される塩である。
- 化合物1: 1-(4-(2-((2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、
- 化合物2: 1-(4-(2-((2-(3-ブロモフェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、
- 化合物3: 1-(4-(2-((2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、
- 化合物4: 1-(4-(2-((2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、
- 化合物5: 1-(4-(2-((2-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

、

化合物6：1－（3，5－ジメチル－4－（2－（（4－オキソ－2－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）－1，3，8－トリアザスピロ〔4，5〕デカー1－エン－8－イル）スルホニル）エチル）フェニル）－5，5－ジメチルイミダゾリジン－2，4－ジオン、

化合物7：1－（3，5－ジメチル－4－（2－（（4－オキソ－2－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－1，3，8－トリアザスピロ〔4，5〕デカー1－エン－8－イル）スルホニル）エチル）フェニル）－5，5－ジメチルイミダゾリジン－2，4－ジオン、

化合物8：1－（3，5－ジメチル－4－（2－（（4－オキソ－2－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－1，3，8－トリアザスピロ〔4，5〕デカー1－エン－8－イル）スルホニル）エチル）フェニル）－1，3－ジアザスピロ〔4，4〕ノナン－2，4－ジオン、

化合物9：1－（3，5－ジメチル－4－（2－（（4－オキソ－2－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－1，3，8－トリアザスピロ〔4，5〕デカー1－エン－8－イル）スルホニル）エチル）フェニル）－8－メチル－1，3，8－トリアザスピロ〔4，5〕デカン－2，4－ジオン、

化合物10：5－（3，5－ジメチル－4－（2－（（4－オキソ－2－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－1，3，8－トリアザスピロ〔4，5〕デカー1－エン－8－イル）スルホニル）エチル）フェニル）－2－オキサー5，7－ジアザスピロ〔3，4〕オクタン－6，8－ジオン、および

化合物11：4－（3，5－ジメチル－4－（2－（（4－オキソ－2－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－1，3，8－トリアザスピロ〔4，5〕デカー1－エン－8－イル）スルホニル）エチル）フェニル）－4，6－ジアザスピロ〔2，4〕ヘプタン－5，7－ジオン。

これらの化合物1～11のなかでは、化合物6、7、8がより好適である。

。

[0056] このような本発明の前記式（１）で表される化合物またはその薬理的に許容される塩は、PTH様作用をもつ化合物、好ましくはPTH1Rアゴニストとして有用であり、骨粗鬆症、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症などの予防および／または治療、あるいは幹細胞動員に有用である。

[0057] 本発明にかかる化合物もしくはその塩は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

[0058] 例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

[0059] これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタ

ノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

[0060] 賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが挙げられる。

[0061] 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが挙げられる。

[0062] 崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が挙げられる。

[0063] 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

[0064] 着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0065] これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

[0066] 外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワッ

クス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。

[0067] また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

[0068] 本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。特に本発明の化合物は、優れたcAMPシグナル活性と代謝安定性を有していることから、経口剤とすることに適している。

[0069] 本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

[0070] 投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000 mg、好ましくは0.1-500 mg、さらに好ましくは0.1-100 mgを1日1-数回に分けて投与する。

[0071] 前記式(1)で表される本発明化合物の製造においては、原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。

[0072] 用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言う

までもない。

[0073] 種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

[0074] 本発明にかかる化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物が当該化合物の塩または水和物として得られる場合、当該化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

[0075] 本発明にかかる化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

[0076] 本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

[0077] 一般的合成法

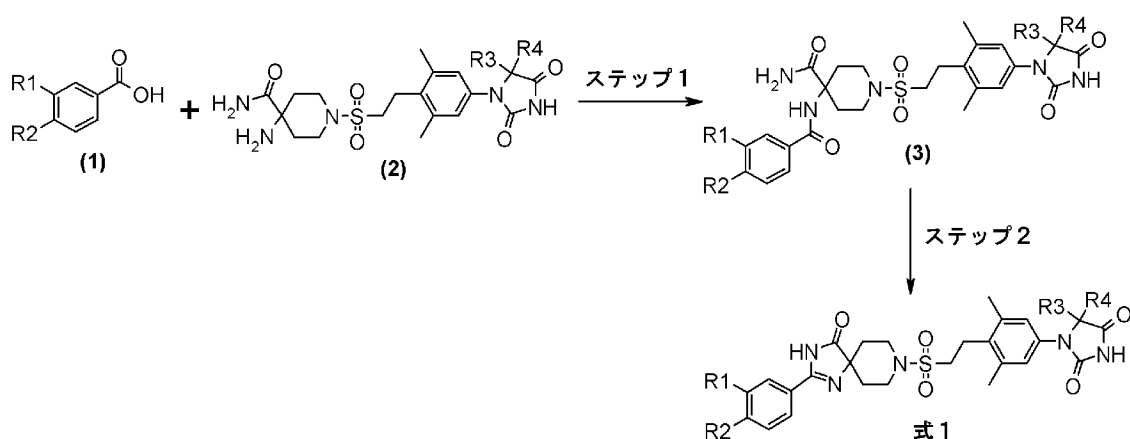
本発明の化合物は様々な方法によって合成することができるが、その一部を以下のスキームで説明する。スキームは例示であり、本発明は、明示された化学反応および条件だけで制限されない。以下のスキームでは、明解にするために一部の置換基が除外されているが、これらはスキームの開示の制限を意図するものではない。本発明の代表的化合物は、適切な中間体、公知の化合物、および、試薬を用いて合成することができる。下記一般的合成法中の式におけるR₁、R₂、R₃、R₄は、前記一般式（1）で表される化合物（下記一般的合成法中では式1で表される化合物）のR₁、R₂、R₃、R₄と同意義である。

[0078] 本発明の化合物（式1）は、以下に示す製造法（方法A、方法B）によって

合成することができる。

[0079] スキーム 1（方法 A）

[化13]



[0080] スキーム 1 は、カルボン酸誘導体（1）とアミノアミド誘導体（2）を縮合させ、アミドアミド誘導体（3）を得た後、分子内環化でスピロイミダゾロン環を構築し、ヒダントイン誘導体（式 1）を得る方法である。

[0081] ステップ 1 は、カルボン酸誘導体（1）をアミノアミド誘導体（2）と反応させる方法である。カップリング試薬としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（EDC）、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト（HATU）、および、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド n-水和物（DMT-MM）が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミンまたは N, N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。必要ならば、触媒として、4-(ジメチルアミノ)ピリジン（DMAP）を使用できる。適切な溶媒としては、ジクロロメタン、または、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。DMT-MMを用いる場合の適切な反応溶媒としてメタノール、エタノール、およびアセトニトリルが挙げられる。反応温度は、例えば 0℃～室温で行い、反応時間は 0.5～24 時間である。得られたアミドアミド誘導体（3）は、一般的技術によって単離し、必要ならば

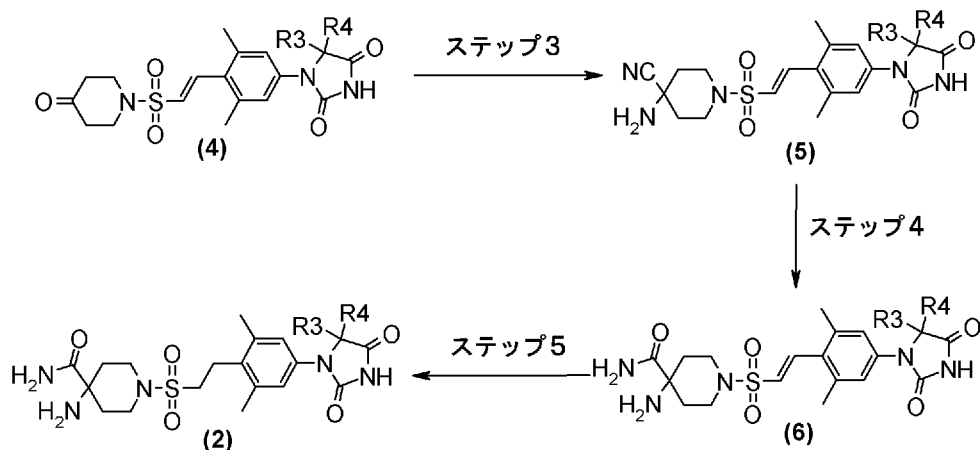
、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0082] ステップ2は、水酸化ナトリウム水溶液またはカリウム *t*-ブトキシドなどの適切な塩基の存在下、エタノール、*tert*-ブタノール、またはジメチルスルホキシドなどの適切な溶媒中で、アミド-アミド誘導体(3)を環化する方法である。反応温度は、例えば室温～還流条件で行い、反応時間は1～24時間である。得られたヒダントイン誘導体(式1)は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0083] スキーム1に示されるアミノ-アミド誘導体(2)は、ピペリジノン誘導体(4)から合成することができる。スキーム2にアミノ-アミド誘導体(2)の合成法を示す。

[0084] スキーム2

[化14]



[0085] ステップ3は、ピペリジノン誘導体(4)をアミノ-ニトリル誘導体(5)に導く、*Strecker*合成である。すなわち、ピペリジノン誘導体(4)を、水の存在下／非存在下、メタノール、エタノール、または、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、シアン化ナトリウム、または、シアン化カリウム、および、塩化アンモニウム、または、酢酸アンモニウムと反応させる方法である。反応温度は、例えば室温～80℃で行い、反応時間は2～72時間である。得られたアミノ-ニトリル誘導体(5)は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製

してもよい。

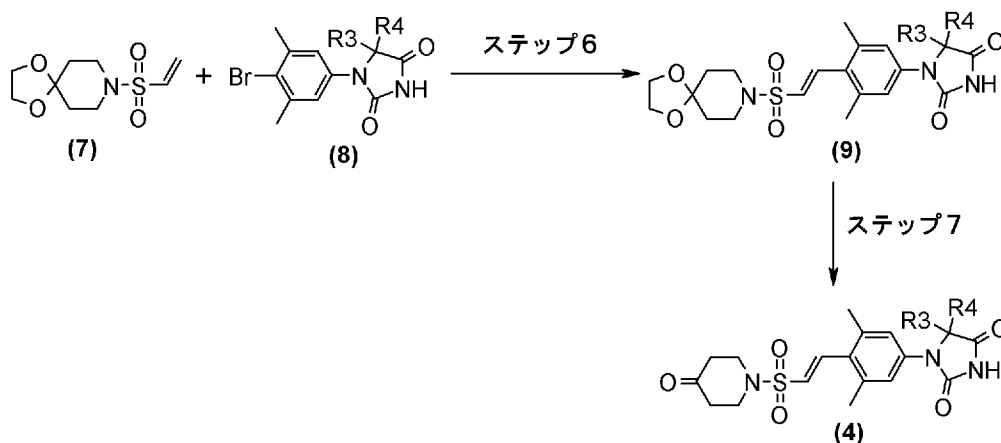
[0086] ステップ4は、過酸化水素存在下での塩基性加水分解条件により、ニトリル基をアミド基に変換する方法である。本反応は、例えばChemistry-A European Journal (2002), 8(2), 439-450を参考に行うことができる。

[0087] ステップ5は、 H_2 雰囲気下、それぞれ、パラジウム炭素または水酸化パラジウム炭素などの触媒の存在下、メタノール、エタノール、トリフルオロエタノール、ジメチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミドなどの不活性溶媒中で、化合物(6)のオレフィンを水素添加する方法である。反応温度は室温～80℃で行い、加圧下で反応を行ってもよい場合もある。得られたアミノアミド誘導体(2)は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0088] スキーム2に示されるピペリジノン誘導体(4)は、公知のケタールービニルスルホニル誘導体(7)とヒダントインーアリアルブロマイド誘導体(8)から合成することができる。スキーム3にピペリジノン誘導体(4)の合成法を示す。

[0089] スキーム3

[化15]



[0090] ステップ6は、 N_2 雰囲気下、それぞれ、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムなどのパラジウム触媒の存在下、トリ-*tert*-ブチルホスフィンテトラフルオロホウ酸などのホスフィンリガンド、メチルジシクロヘキシルアミンなどの

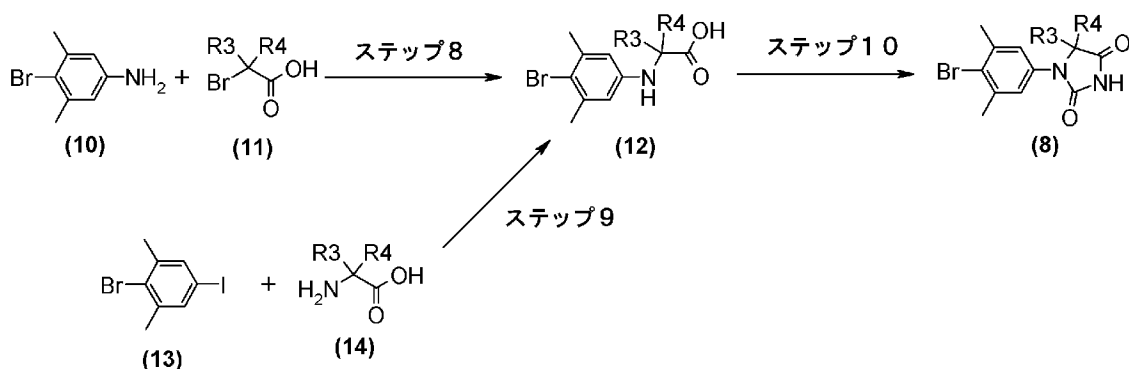
適切な塩基を添加し、N-メチル-2-ピペリドン（NMP）などの適切な溶媒中で、ケタールービニルスルホニル誘導体（7）とヒダントインーアリアルブロマイド誘導体（8）をカップリングさせることにより、ケタールーアリアルビニルスルホニル誘導体（9）を合成する方法である。反応温度は90℃～還流温度で行う。得られたケタールーアリアルビニルスルホニル誘導体（9）は、一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0091] ステップ7は、ケタールーアリアルビニルスルホニル誘導体（9）を、含水テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、塩酸などの酸の存在下、ケタールをケトンへ変換する方法である。反応温度は、例えば、溶媒の沸点、反応時間は1～24時間である。得られたピペリジノン誘導体（4）は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0092] スキーム3に示されるヒダントインーアリアルブロマイド誘導体（8）は、4-ブromo-3,5-ジメチルアニリン（10）とブromo酢酸誘導体（11）または、2-ブromo-5-ヨード-1,3-ジメチルベンゼン（13）とアミノ酸誘導体（14）から合成することができる。スキーム4にヒダントインーアリアルブロマイド誘導体（8）の合成法を示す。

[0093] スキーム4

[化16]



[0094] ステップ8は、ジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基存在下、N-メチル-2-ピペリドン（NMP）などの適切な溶媒中で、4-ブromo-

3, 5-ジメチルアニリン (10) をブロモ酢酸誘導体 (11) でアルキル化する方法である。反応温度は例えば室温～100℃で、反応時間は1～24時間である。得られたアリールブロマイド-アミノ酸誘導体 (12) は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

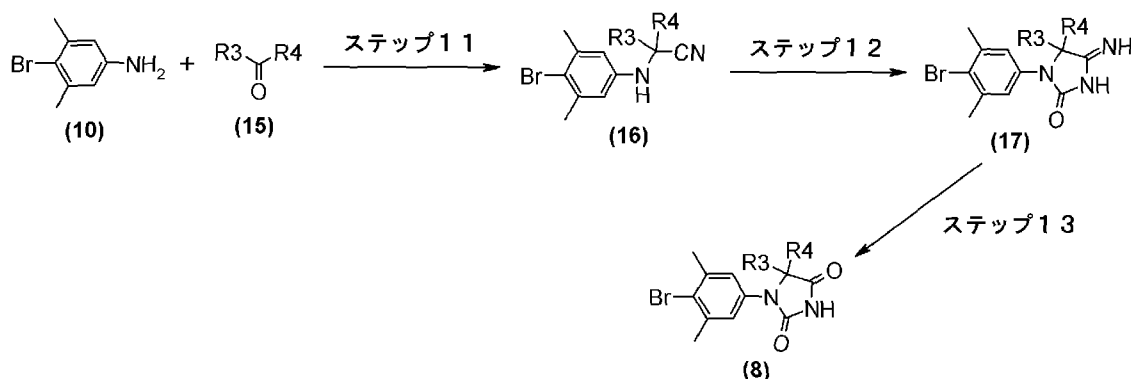
[0095] ステップ9は、ヨウ化銅 (I) などの金属触媒存在下、2-ブロモ-5-ヨード-1, 3-ジメチルベンゼン (13) とアミノ酸誘導体 (14) を反応させ、アリールブロマイド-アミノ酸誘導体 (12) を合成する方法である。反応は、ジアザビスクロウンデセン (DBU) などの適切な塩基存在下、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA) などの適切な溶媒中、80～120℃程度の反応温度で行うことができる。得られたアリールブロマイド-アミノ酸誘導体 (12) は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0096] ステップ10は、アリールブロマイド-アミノ酸誘導体 (12) とシアン酸ナトリウムを酸性条件下で反応させ、ヒダントイン-アリールブロマイド誘導体 (8) を合成する方法である。溶媒は例えば、酢酸-ジクロロメタン等の混合溶媒で行い、反応温度は室温～60℃、反応時間は1～24時間である。得られたヒダントイン-アリールブロマイド誘導体 (8) は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0097] スキーム3に示されるヒダントイン-アリールブロマイド誘導体 (8) は、4-ブロモ-3, 5-ジメチルアニリン (10) とケトン誘導体 (15) から合成することもできる。スキーム5にヒダントイン-アリールブロマイド誘導体 (8) の合成法を示す。

[0098] スキーム5

[化17]



[0099] ステップ11は、ケトン誘導体(15)をアリアルアミノニトリル誘導体(16)に導く、Streckler合成である。すなわち、ケトン誘導体(15)を酢酸などの適切な溶媒中、4-ブロモ-3,5-ジメチルアニリン(10)とシアン化トリメチルシリルを反応させる方法である。室温などの反応温度で行うことができ、反応時間は1~3時間程度である。得られたアリアルアミノニトリル誘導体(16)は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0100] ステップ12は、アリアルアミノニトリル誘導体(16)をジクロロメタンなどの適切な溶媒中、2,2,2-トリクロロアセチルイソシアナートと反応させた後、メタノール、水、トリエチルアミンなどの試薬を加え加熱条件下で反応させイミノヒダントイン誘導体(17)を合成する方法である。得られたイミノヒダントイン誘導体(17)は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

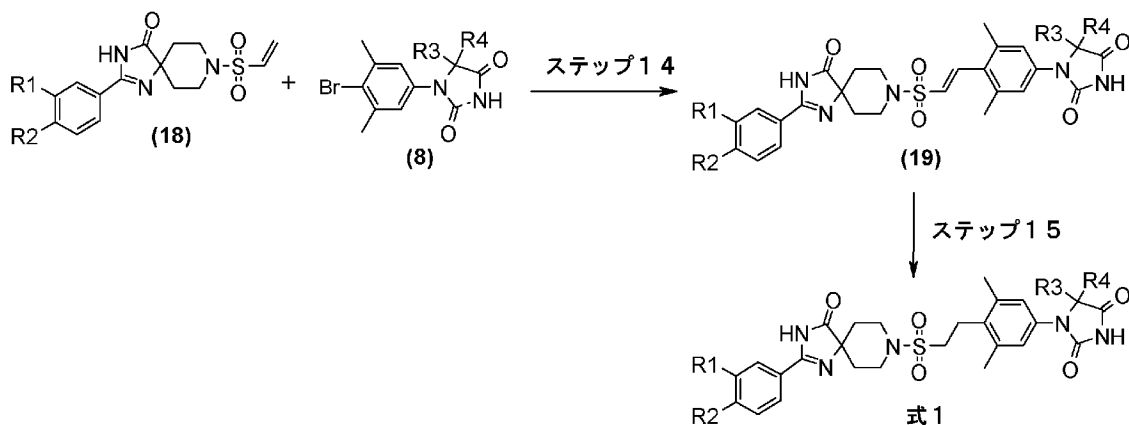
[0101] ステップ13は、イミノヒダントイン誘導体(17)を酸性条件下でヒダントイン-アリアルブロマイド誘導体(8)に変換する方法である。たとえば、酢酸-水の溶媒中、65℃程度の加熱条件下、1~6時間程度の反応時間で合成することができる。得られたヒダントイン-アリアルブロマイド誘導体(8)は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0102] スキーム6は、ビニルスルホンアミド誘導体(18)とヒダントイン-アリアルブロマイド誘導体(8)を金属触媒存在下でHeck反応させた後、

得られた化合物（１９）のオレフィンを接触水素化し、ヒダントイン誘導体（式１）を得る方法である。

[0103] スキーム６（方法Ｂ）

[化18]



[0104] ステップ 1 4 の反応はステップ 6、ステップ 1 5 の反応はステップ 5 の方法に従い、ヒダントイン誘導体（式 1）を合成することができる。得られるヒダントイン誘導体（式 1）は一般的技術によって単離し、必要ならば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0105] ステップ 1 4 で使用するビニルスルホンアミド誘導体（１８）は、WO 2010/126030（A1）のスキーム 2、スキーム 3、およびスキーム 12 を参考に合成することができる。

なお、本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

実施例

[0106] 本発明の内容を以下の実施例及び試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。全ての出発物質および試薬は、商業的供給業者から入手、もしくは公知の方法を用いて合成した。¹H-NMR スペクトルは、内部標準として Me₄Si を用いてまたは用いずに、Mercury 300（varian 製）、ECP-400（JEOL 製）、または 400-MR（varian 製）を用いて測定した（s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、brs = ブロードシングレット、m = マ

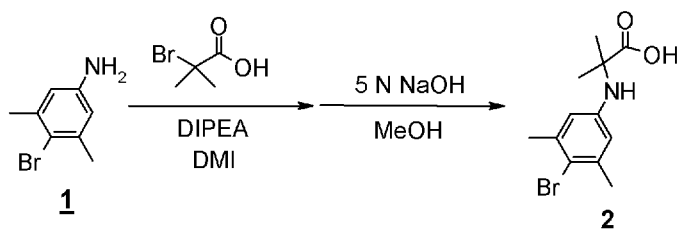
ルチプレット)。質量分析は、質量分析装置、ZQ2000 (Waters 製)、SQD (Waters 製)、2020 (Shimadzu 製) を用いて測定した。

[0107] 実施例 1

1-(4-(2-((2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3,5-ジメチルフェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物 1)

[0108] (反応 1-1)

[化19]



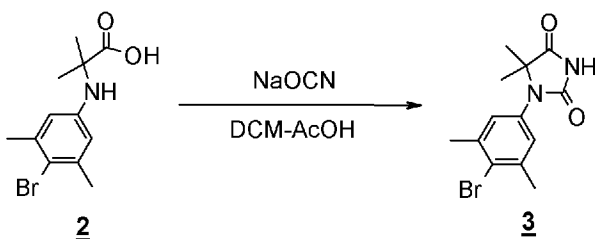
[0109] 4-ブロモ-3,5-ジメチルアニリン (3.47 g, 17.4 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (5.3 ml, 30.4 mmol) のDMI (13 ml) 溶液に、2-ブロモイソ酪酸 (3.86 g, 23.1 mmol) を室温にて加えた。混合物を100度Cにて1時間加熱攪拌した。さらに、2-ブロモイソ酪酸 (496 mg, 2.97 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (0.8 ml, 4.59 mmol) を加えた後、混合物を100度Cにて1時間加熱攪拌した。

反応混合物にMeOH (52 ml) と5N水酸化ナトリウム水溶液 (52 ml, 260 mmol) を室温にて加えた後、この混合物を75度Cにて1.5時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、水を加え、1N硫酸水素カリウム水溶液でpH 5とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、2-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)アミノ)-2-メチルプロパン酸を粗生成物として得た (5.79 g)。

MS(ESI) m/z = 286, 288 (M+H)+

[0110] (反応 1-2)

[化20]

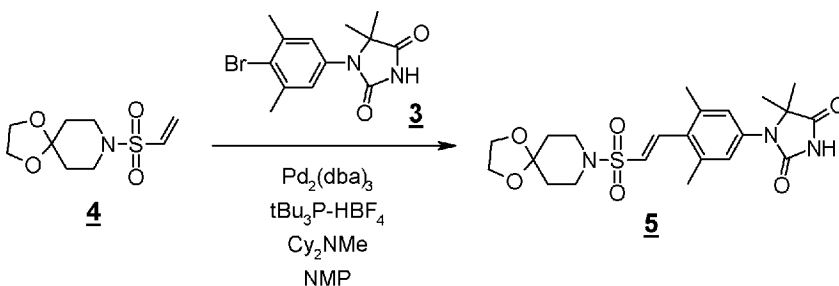


[0111] 2-((4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)アミノ)-2-メチルプロパン酸 (5.79 g、反応 1-1 で得られた化合物) のジクロロメタン (62 ml) と酢酸 (62 ml) 混合物にシアン酸ナトリウム (5.03 g, 59.8 mmol) を室温にて加えた。混合物を室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400 ml) に加えた後、さらに 5 N 水酸化ナトリウム水溶液にて pH 7-8 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン、ジクロロメタン-ヘキサンで順次洗浄し 1-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンを得た (3.80 g, 66%)。

MS(ESI) m/z = 311, 313 (M+H)+

[0112] (反応 1-3)

[化21]



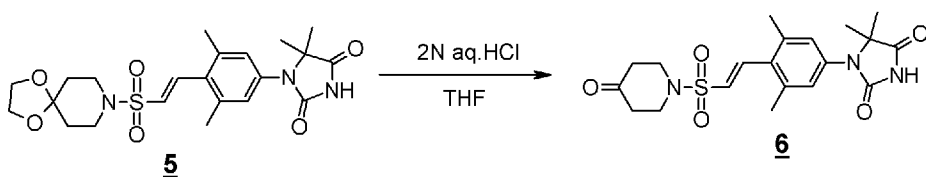
[0113] 8-(ビニルスルホニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (431 mg, 1.85 mmol)、1-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (

575 mg, 1.85 mmol)、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（508 mg, 0.55 mmol）、トリ-*tert*-ブチルホスフィンテトラフルオロホウ酸（165 mg, 0.55 mmol）とメチルジシクロヘキシルアミン（2.1 ml, 9.25 mmol）のN-メチル-2-ピロリドン（18.5 ml）混合物を窒素気流下、110度Cにて2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン-メタノール）にて精製し、(E)-1-(4-(2-(1,4-ジオキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルスルホニル)ビニル)-3,5-ジメチルフェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンを得た（584 mg, 68%）。

MS(ESI) m/z = 464 (M+H)⁺

[0114] (反応1-4)

[化22]



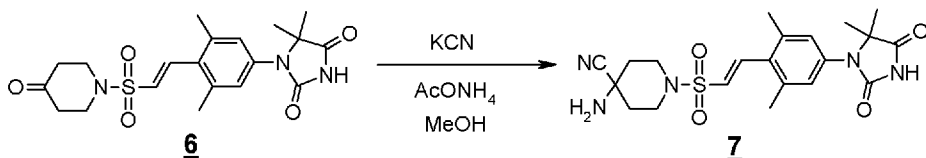
[0115] (E)-1-(4-(2-(1,4-ジオキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルスルホニル)ビニル)-3,5-ジメチルフェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン（1.2 g, 2.58 mmol）のテトラヒドロフラン（26 ml）溶液に、2 N塩酸水溶液（26 ml, 52 mmol）を10分で滴下した。混合物を60度Cにて2時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、2 N水酸化ナトリウム水溶液でpH 7とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン-酢酸エチル）にて精製し、(E)-1-(3,5-ジメチル-4-(2-((4-オキソピペリジン-1-イル)スルホ

ニル) ビニル) フェニル) - 5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンを得た (998 mg, 92%)。

MS(ESI) m/z = 420 (M+H)⁺

[0116] (反応 1-5)

[化23]

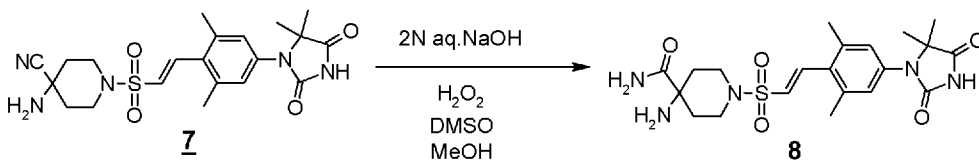


[0117] (E)-1-(3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソピペリジン-1-イル)スルホニル)ビニル)フェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (994 mg, 2.37 mmol) のメタノール (24 ml) 溶液に、シアン化カリウム (188 mg, 2.84 mmol) と酢酸アンモニウム (237 mg, 3.08 mmol) を室温にて順次加えた。混合物を 60~70 度 C にて 3 時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-酢酸エチル) にて精製し、(E)-4-アミノ-1-((4-(5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2, 6-ジメチルスチリル)スルホニル)ピペリジン-4-カルボニトリルを得た (681 mg, 68%)。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.3 (6H, s), 1.7 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.3 (6H, s), 2.7 (2H, s), 2.9 (2H, m), 3.4 (2H, m), 6.9 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.1 (2H, s), 7.4 (1H, d, J = 15.9 Hz), 11.2 (1H, brs)

[0118] (反応 1-6)

[化24]

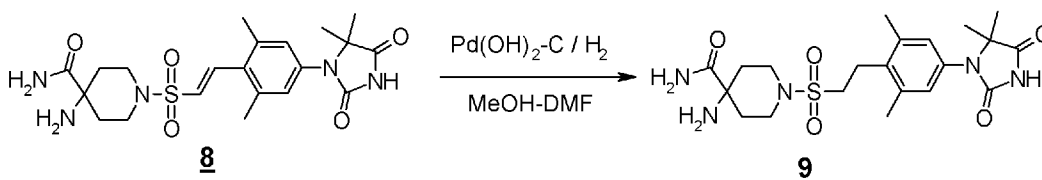


[0119] (E)-4-アミノ-1-((4-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2,6-ジメチルスチリル)スルホニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (675 mg, 1.50 mmol) のメタノール (7.5 ml) とジメチルスルホキシド (0.195 ml) 溶液に、室温にて、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 ml, 1.6 mmol) と 30% 過酸化水素水 (0.2 ml, 1.95 mmol) を順次ゆっくり滴下した。混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、ヘキサン、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。析出した固体を濾取、洗浄、乾燥し、(E)-4-アミノ-1-((4-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2,6-ジメチルスチリル)スルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミドを得た (498 mg, 72%)。

MS(ESI) m/z = 464 (M+H)⁺

[0120] (反応 1-7)

[化25]

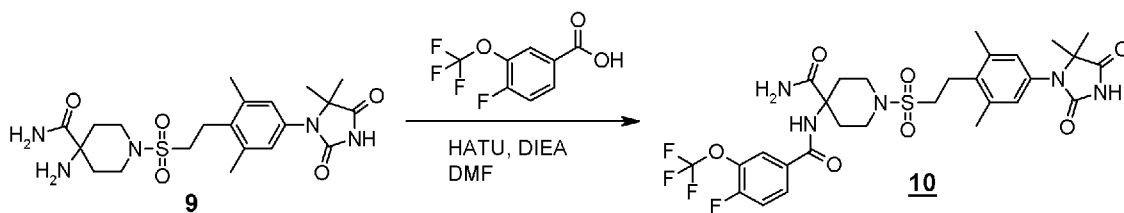


[0121] (E)-4-アミノ-1-((4-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2,6-ジメチルスチリル)スルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド (1.3 g, 2.8 mmol) と水酸化パラジウム/炭素 (Pd 20%) (約 50% 水湿潤品) (1.3 g) のメタノール (21 ml) - ジメチルホルムアミド (7 ml) 混合物を水素雰囲気下、室温にて 4 時間攪拌した。反応混合物をろ過、洗浄した後、ろ液を減圧下濃縮し、4-アミノ-1-((4-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2,6-ジメチルフェネチル)スルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミドを得た (998 mg, 77%)。

MS(ESI) m/z = 466 (M+H)⁺

[0122] (反応 1-8)

[化26]

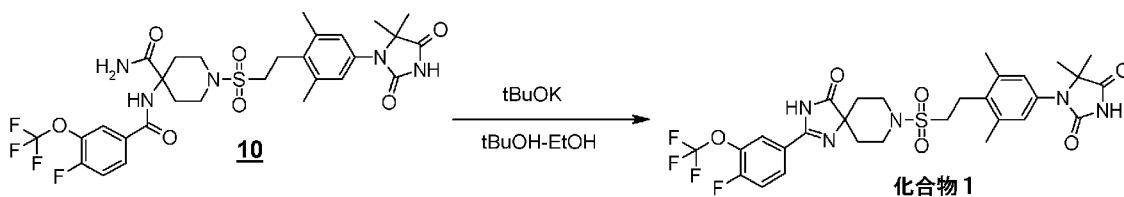


- [0123] 4-アミノ-1-((4-((5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2,6-ジメチルフェネチル)スルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド (120 mg, 0.258 mmol)、4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (69 mg, 0.309 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (0.09 ml, 0.516 mmol) のジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液に、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HATU) (118 mg, 0.309 mmol) を加えた。混合物を室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで洗浄後、減圧下濃縮し、1-((4-((5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2,6-ジメチルフェネチル)スルホニル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド)ピペリジン-4-カルボキサミドを得た (150 mg, 67%)。

MS(ESI) m/z = 672 (M+H)⁺

[0124] (反応1-9)

[化27]



- [0125] 1-((4-((5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2,6-ジメチルフェネチル)スルホニル)-4-(4-フルオ

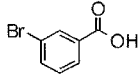
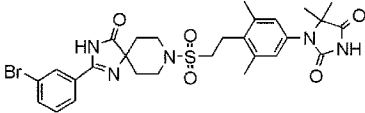
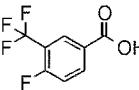
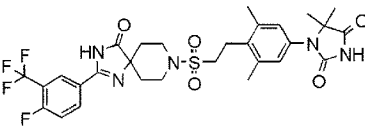
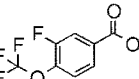
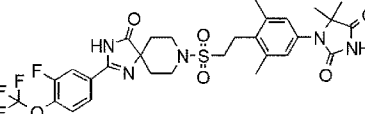
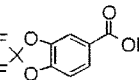
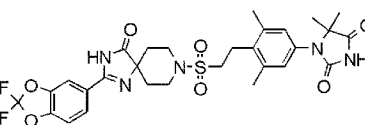
ロー3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド)ピペリジン-4-カルボキサミド(150 mg, 0.223 mmol)のtert-ブタノール(2.5 ml)とエタノール(2.5 ml)の混合液にカリウムtert-ブトキシド(75 mg, 0.670 mmol)を0度Cにて加えた。混合物を窒素気流下、50度Cにて1.5時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、水で希釈、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール)にて精製し、1-(4-(2-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3,5-ジメチルフェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンを得た(118 mg, 81%)。

MS(ESI) m/z = 654 (M+H)⁺。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.40 (6H, s), 1.71-1.80 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.43 (6H, s), 3.22 (4H, s), 3.47-3.57 (2H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 7.01 (2H, s), 7.50-7.57 (1H, m), 7.97-8.04 (1H, m), 8.05-8.12 (1H, m)

[0126] 適切なカルボン酸出発原料、試薬、溶媒を用い、実施例1の反応1-8、反応1-9と同様な操作により、以下に示す実施例化合物を合成した。

[0127] (化合物2-5)

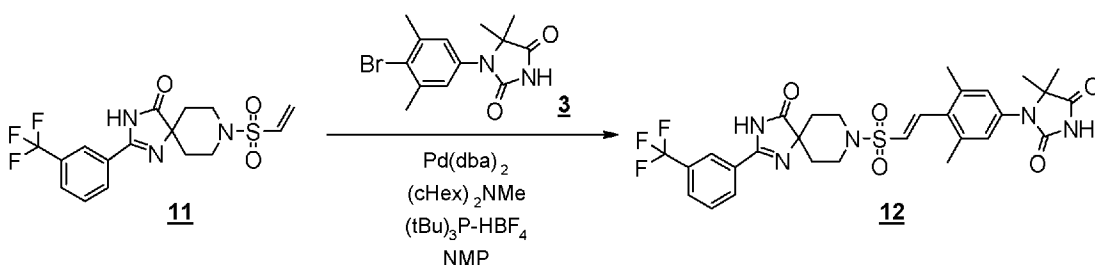
[表1]

化合物	カルボン酸 出発原料	化合物構造式	分析データ
2			MS(ESI) m/z = 630, 632 (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 (6H, s), 1.56-1.63 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.37 (6H, s), 3.00-3.08 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.67-3.73 (2H, m), 7.00 (2H, s), 7.50 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.77-7.82 (1H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.13-8.20 (1H, m), 11.10 (1H, brs), 11.70 (1H, brs)
3			MS(ESI) m/z = 638 (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.47 (6H, s), 1.70-1.78 (2H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.40 (6H, s), 3.00-3.08 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 6.94 (2H, s), 7.34 (1H, t, J = 9.6 Hz), 8.02 (1H, brs), 8.08-8.13 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 10.10 (1H, brs)
4			MS(ESI) m/z = 654 (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 (6H, s), 1.58-1.64 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.37 (6H, s), 3.00-3.08 (2H, m), 3.22-3.31 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 7.00 (2H, s), 7.76-7.82 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 9.6Hz), 8.05 (1H, dd, J = 9.6, 2 Hz), 11.09 (1H, s), 11.79 (1H, s)
5			MS(ESI) m/z = 632 (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.47 (6H, s), 1.65-1.73 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.39 (6H, s), 2.98-3.04 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 6.94 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (1H, s), 8.49 (1H, brs), 10.46 (1H, brs)

1 - (3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物6)

[0129] (反応2-1)

[化28]

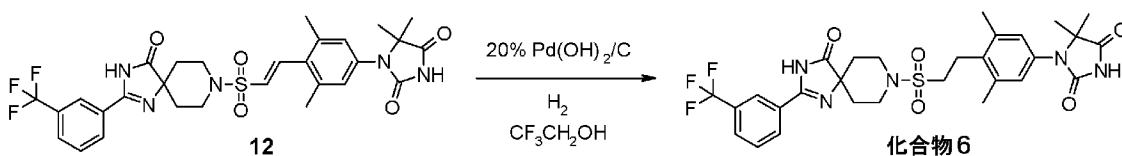


[0130] WO 2010/126030 (A1) のスキーム2、スキーム3、およびスキーム12に記載の方法に従って合成した、2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(ビニルスルホニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー-1-エン-4-オン (150 mg, 0.387 mmol)、1-(4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (169 mg, 0.542 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (45 mg, 0.077 mmol)、トリ-tert-ブチルホスフィンテトラフルオロホウ酸 (22 mg, 0.077 mmol) とメチルジシクロヘキシルアミン (0.123 ml, 0.581 mmol) のN-メチル-2-ピロリドン (0.97 ml) 混合物を窒素気流下、100度Cにて1時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、(E)-1-(3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー-1-エン-8-イル)スルホニル)ビニル)フェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンを得た (197 mg, 82%)。

MS(ESI) $m/z = 618$ (M+H)⁺。

[0131] (反応 2-2)

[化29]



[0132] (E)-1-(3,5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)ビニル)フェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (195 mg, 0.316 mmol) と水酸化パラジウム／炭素 (Pd 20%) (約 50% 水湿潤品) (195 mg, 0.139 mmol) の 2,2,2-トリフルオロエタノール (6 ml) 混合物を水素雰囲気下、室温にて 14 時間攪拌した。混合物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、1-(3,5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンを得た (121 mg, 62%)。

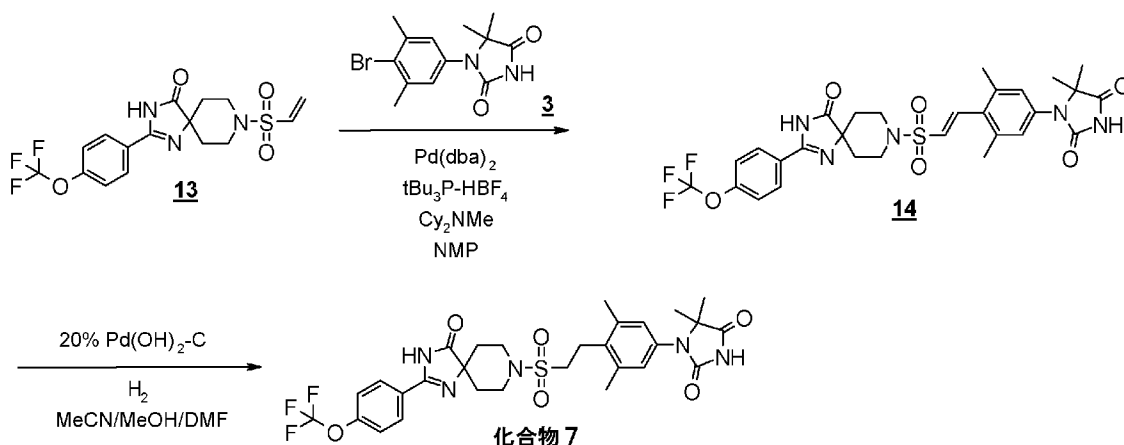
MS(ESI) $m/z = 620$ (M+H)⁺。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.40 (6H, s), 1.72-1.81 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.44 (6H, s), 3.22 (4H, s), 3.50-3.58 (2H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 7.01 (2H, s), 7.72-7.79 (1H, m), 7.88-7.94 (1H, m), 8.16-8.23 (1H, m), 8.31 (1H, s)

[0133] 実施例 3

1-(3,5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物 7)

[0134] (反応3)

[化30]



[0135] 適切な出発原料、溶媒を用い、実施例2と同様な操作により、1-(3, 5-ジメチル-4-(2-(4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(化合物7)を合成した。

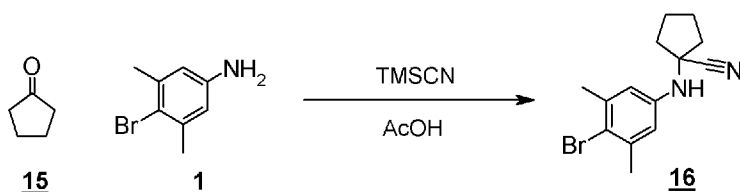
MS(ESI) m/z = 636 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (6H, s), 1.70-1.78 (2H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.40 (6H, s), 3.00-3.07 (2H, m), 3.19-3.25 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 3.81-3.88 (2H, m), 6.94 (2H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, brs), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.37 (1H, brs)

[0136] 実施例4

1-(3, 5-ジメチル-4-(2-(4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカー1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-1, 3-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-2, 4-ジオン(化合物8)

[0137] (反応4-1)

[化31]

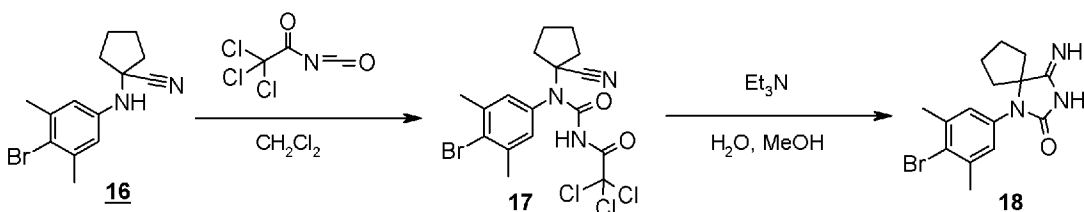


[0138] シクロペントノン（42 mg, 0.500 mmol）と4-ブロモ-3,5-ジメチルアニリン（100 mg, 0.500 mmol）の酢酸（0.5 ml）混合物にシアン化トリメチルシリル（0.063 ml, 0.500 mmol）を室温にて加えた。混合物を窒素気流下、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を28%アンモニア水（1 ml）に入れクエンチした後、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し1-（（4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル）アミノ）シクロペンタンカルボニトリルを粗生成物として得た（152 mg）。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.83-1.92 (4H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.33-2.42 (2H, m), 2.37 (6H, m), 3.71 (1H, brs), 6.56 (2H, s)

[0139] （反応4-2）

[化32]



[0140] 1-（（4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル）アミノ）シクロペンタンカルボニトリル（145 mg, 0.495 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、2,2,2-トリクロロアセチルイソシアナート（0.070 ml, 0.593 mmol）を室温にて加えた。混合物を窒素気流下、室温にて1時間攪拌した。

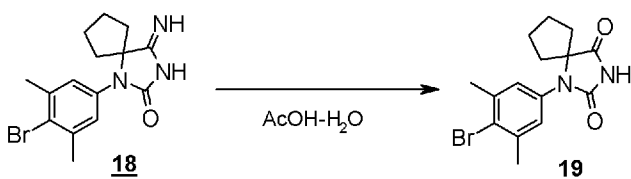
反応混合液に、トリエチルアミン（0.103 ml, 0.742 mmol）、水（0.045 ml）およびメタノール（0.10 ml）を順次加えた後

、混合物を窒素気流下、1.5時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、水で希釈し、1N塩酸水溶液でpH5とした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し1-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-4-イミノ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを粗生成物として得た。

MS(ESI) m/z = 336, 338 (M+H)⁺。

[0141] (反応4-3)

[化33]

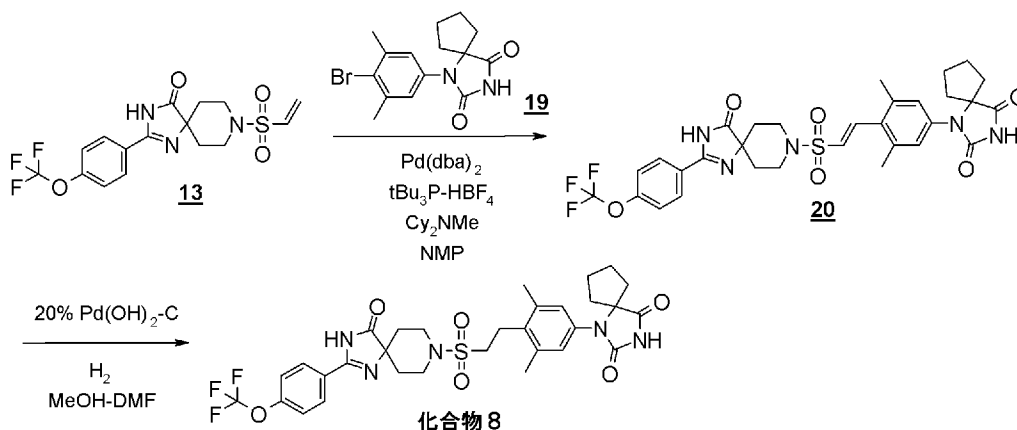


[0142] 1-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-4-イミノ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(前反応で得た粗生成物)の酢酸(1.0ml)と水(0.25ml)の混合物を窒素気流下、65度Cにて1.5時間加熱攪拌した。さらに、酢酸(1.0ml)と水(0.25ml)を加えた後、混合物を窒素気流下、65度Cにて17時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、水で希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)にて精製し1-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオンを得た(121mg)。

MS(ESI) m/z = 337, 339 (M+H)⁺。

[0143] (反応4-4)

[化34]



[0144] 適切な出発原料、溶媒を用い、実施例 2 と同様な操作により、1 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((4 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカ - 1 - エン - 8 - イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 1, 3 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2, 4 - ジオン (化合物 8) を得た。

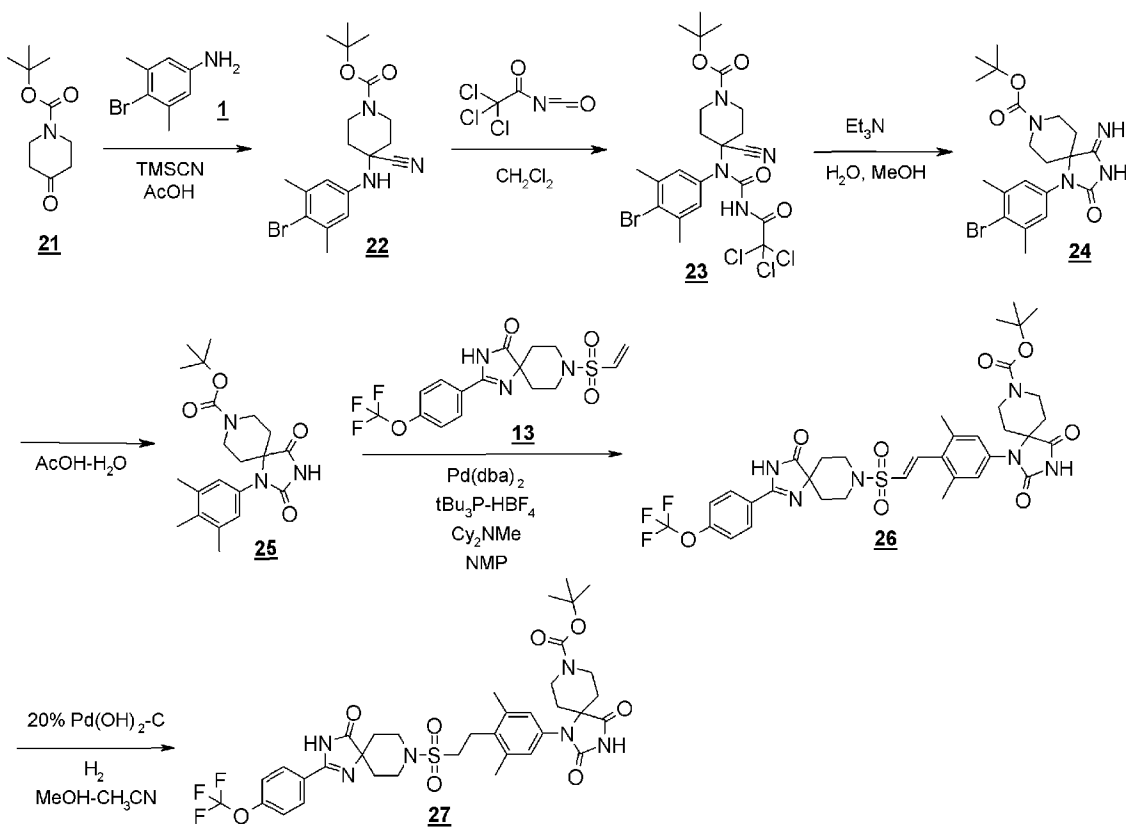
MS(ESI) m/z = 662 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.36-1.44 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 1.91-2.06 (4H, m), 2.38 (6H, s), 3.01-3.09 (2H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 7.03 (2H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz)

[0145] 実施例 5

1 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((4 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカ - 1 - エン - 8 - イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 8 - メチル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン (化合物 9)

[0146] (反応 5 - 1)

[化35]

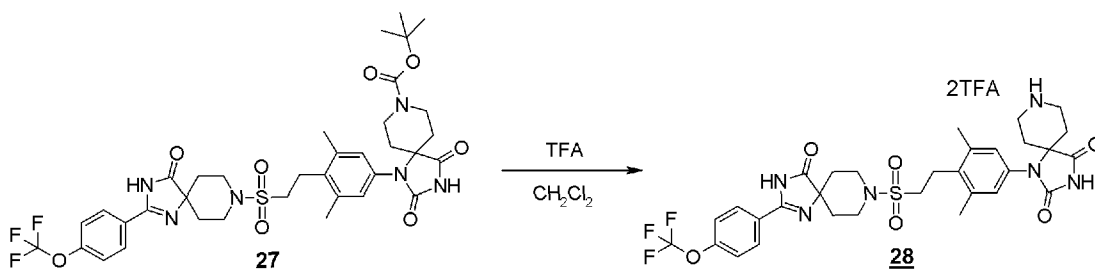


[0147] 出発原料として4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを用い、また、適切な溶媒を用い、実施例4と同様な操作により、1-(3, 5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た。

MS(ESI) m/z = 777 (M+H)⁺。

[0148] (反応5-2)

[化36]



[0149] 1- (3, 5-ジメチル-4- (2- ((4-オキシ-2- (4- (トリ

フルオロメトキシ) フェニル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] テ
 カー1-エノ-8-イル) アルホニル) エチル) フェニル) -2, 4-ジ
 キノ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] テカー1-8-カルボクシ酸

ート-ズチル (11, 7 mg, 0.015 mmol) のジクロロメタン (0
 . 13 ml) 混合液に、トリフルオロ酢酸 (0.05 ml, 0.673 mm

ol) を室温にて加えた。混合物を窒素気流下、室温にて1時間攪拌した。

反応混合物を減圧下濃縮し、1- (3, 5-ジメチル-4- (2- ((4-

オキシ-2- (4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) -1, 3, 8-トリ

アザスピロ [4, 5] テカー1-エノ-8-イル) アルホニル) エチル)

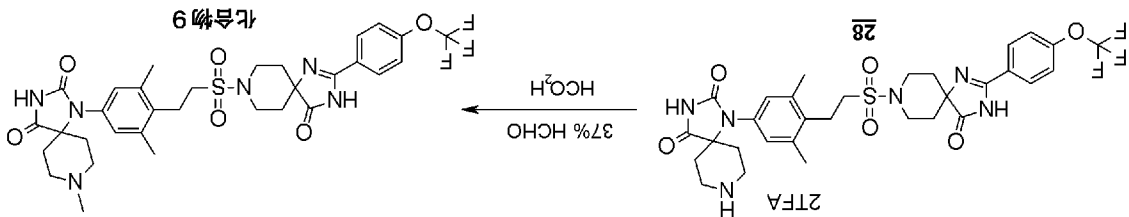
フェニル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] テカー1-2, 4-ジ

シ2トリフルオロ酢酸塩を得た (13.6 mg)。

MS(ESI) $m/z = 677$ (M+H)⁺。

[0150] (反応5-3)

[化37]



[0151] 1- (3, 5-ジメチル-4- (2- ((4-オキシ-2- (4- (トリ

フルオロメトキシ) フェニル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] テ
 カー1-エノ-8-イル) アルホニル) エチル) フェニル) -1, 3, 8-

トリアザスピロ [4, 5] テカー1-2, 4-ジシ2トリフルオロ酢酸塩 (

21.1 mg, 0.022 mmol) のギ酸 (0.033 ml) 混合物を窒素

気流下、80度Cにて3時間加熱攪拌した。反応混合物を濃縮後、残渣を酢

酸エチルで希釈した。有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫

酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマト

グラフィー（ジクロロメタン－メタノール）にて精製し、1－（3，5－ジメチル－4－（2－（（4－オキソ－2－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－1，3，8－トリアザスピロ〔4．5〕デカ－1－エン－8－イル）スルホニル）エチル）フェニル）－8－メチル－1，3，8－トリアザスピロ〔4．5〕デカン－2，4－ジオンを得た（4．5 mg，30％）

。

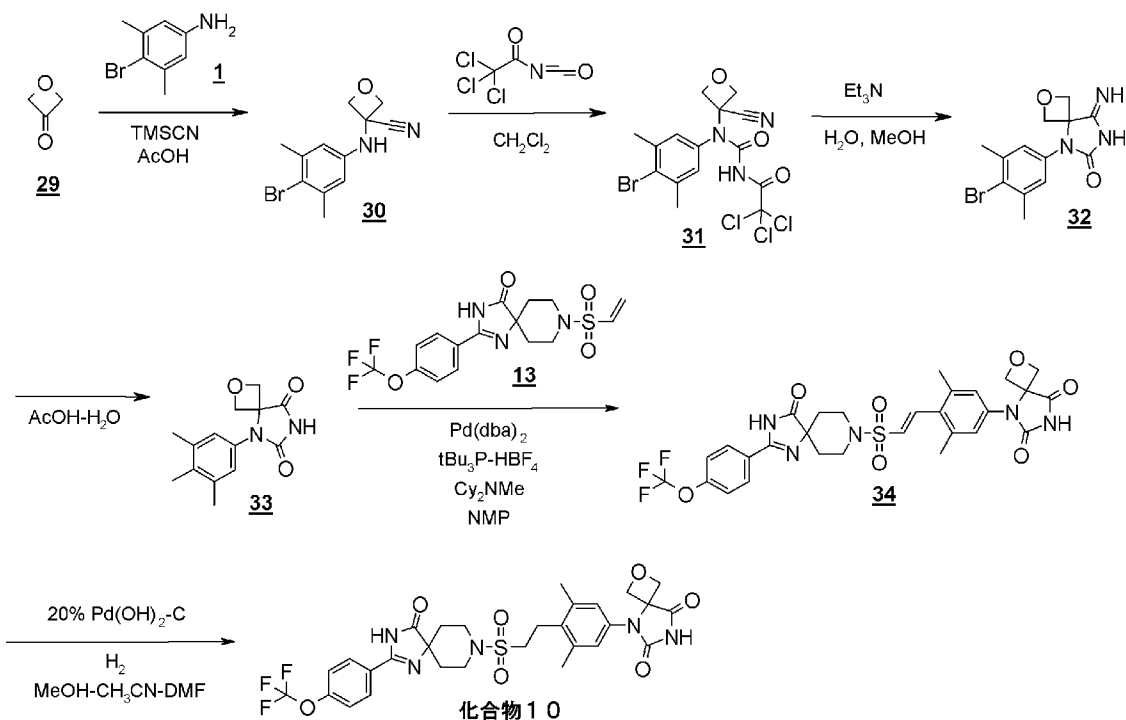
MS(ESI) m/z = 691 (M+H)⁺。 ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.76-1.84 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.02-2.12 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.46 (6H, s), 2.81-2.88 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.23 (4H, s), 3.51-3.60 (2H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 7.01 (2H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.0 Hz)

[0152] 実施例 6

5－（3，5－ジメチル－4－（2－（（4－オキソ－2－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－1，3，8－トリアザスピロ〔4．5〕デカ－1－エン－8－イル）スルホニル）エチル）フェニル）－2－オキサ－5，7－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6，8－ジオン（化合物10）

[0153] （反応 6）

[化38]



[0154] 出発原料としてオキセタン-3-オンを用い、また、適切な溶媒を用い、実施例4と同様な操作により、5-(3,5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-2-オキサ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンを得た。

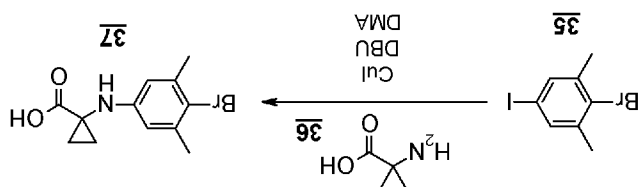
MS(ESI) m/z = 650 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.69-1.77 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.45 (6H, s), 3.03-3.11 (2H, m), 3.22-3.29 (2H, m), 3.46-3.53 (2H, m), 3.84-3.91 (2H, m), 4.86 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.03 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.07 (2H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (1H, s), 10.34 (1H, s)

[0155] 実施例7

4-(3,5-ジメチル-4-(2-((4-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)フェニル)-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5,7-ジオン (化合物11)

[0156] (反応7-1)

[化39]

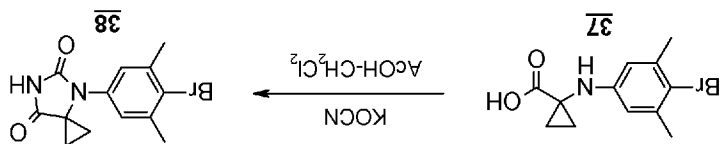


[0157] 2-プロモ-5-ヨード-1,3-ジメチルベンゼン (300 mg, 0.

965 mmol)、1-アミノシクロプロパノカルボン酸 (195 mg, 1.93 mmol)、ヨウ化銅 (1) (37 mg, 0.194 mmol) とジエチルアミン (2.6 ml) 混合物を窒素気流下、120度Cにて3時間加熱攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakosil C18, アセトニトリル-水 (0.1%ギ酸)) にて精製し、1-(4-プロモ-3,5-ジメチルフェニル) アミノ) シクロプロパノカルボン酸を得た (219 mg, 80%)。

[0158] (反応7-2)

[化40]



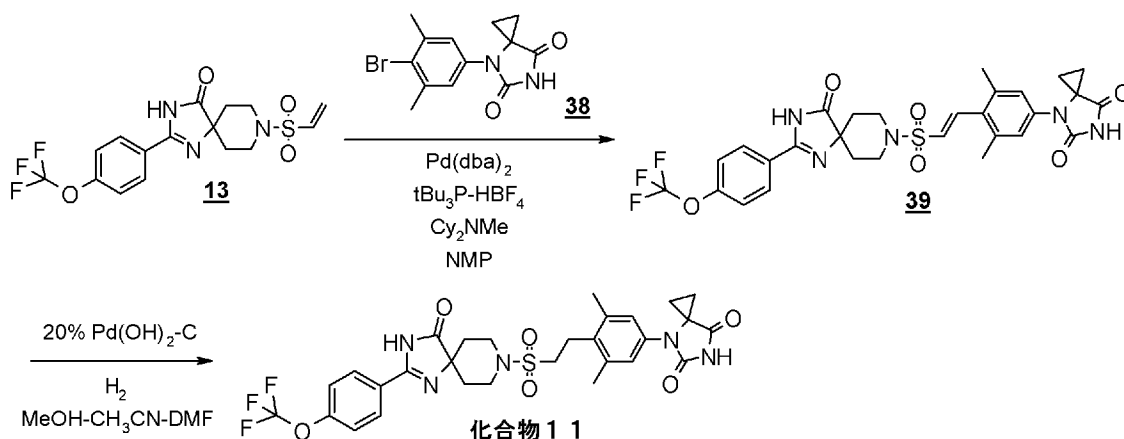
[0159] 1-(4-プロモ-3,5-ジメチルフェニル) アミノ) シクロプロパノカルボン酸 (198 mg, 0.697 mmol) の酢酸 (3 ml) とジエチルアミン (1.5 ml) 混合物に、シアノ酸カリウム (424 mg, 5.23 mmol) を室温にて加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、60度Cにて2時間加熱攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、

4 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4, 6 - ジアザスピロ [2. 4] ヘプタン - 5, 7 - ジオンを得た (49 mg, 23%)。

MS(ESI) m/z = 309, 311 ($M+H$)⁺。

[0160] (反応 7 - 3)

[化41]



[0161] 適切な出発原料、溶媒を用い、実施例 2 と同様な操作により、4 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((4 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカー 1 - エン - 8 - イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 4, 6 - ジアザスピロ [2. 4] ヘプタン - 5, 7 - ジオン (化合物 11) を得た。

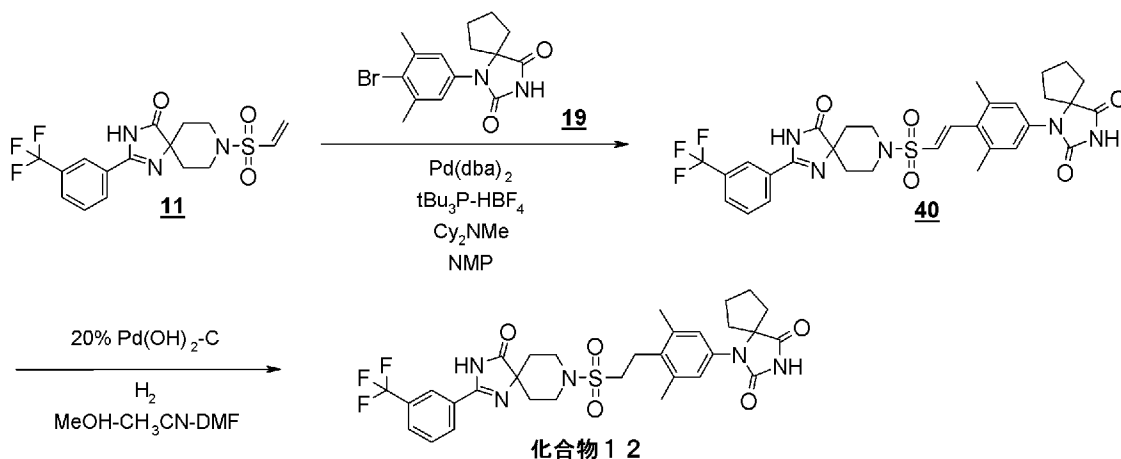
MS(ESI) m/z = 634 ($M+H$)⁺. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.99-1.03 (2H, m), 1.19-1.27 (4H, m), 1.58-1.64 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.99-3.04 (2H, m), 3.22-3.29 (2H, m), 3.67-3.73 (2H, m), 6.95 (2H, s), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (2H, d, J = 8.4 Hz)

[0162] 実施例 8

1 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((4 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカー 1 - エン - 8 - イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 1, 3 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2, 4 - ジオン (化合物 12)

[0163] (反応 8)

[化42]



[0164] 適切な出発原料、溶媒を用い、実施例 2 と同様な操作により、1 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((4 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカ - 1 - エン - 8 - イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 1, 3 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2, 4 - ジオン) を得た。

MS(ESI) m/z = 646 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-1.48 (2H, m), 1.62-1.71 (4H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 1.97-2.08 (4H, m), 2.41 (6H, s), 3.03-3.10 (2H, m), 2.29-3.34 (2H, m), 3.38-3.47 (2H, m), 3.72-3.79 (2H, m), 7.06 (2H, s), 7.84 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.38 (1H, s)

[0165] 試験例

本発明の化合物について、ヒト PTH1R を介する cAMP 産生能、ラット受容体を介する cAMP 産生能、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性、ラット肝細胞を用いた代謝安定性、TPTX ラットモデルでの血清 Ca 濃度上昇作用、に対する各試験結果を試験例 1 ~ 5 に示す。尚、比較化合物として、表 2 に示す W02010/126030A1 に記載の化合物を用いた。

[0166]

[表2]

比較例番号	構造式
比較例 1 WO2010/126030A1 の 化合物 7 9 2	
比較例 2 WO2010/126030A1 の 化合物 7 9 9	
比較例 3 WO2010/126030A1 の 化合物 8 0 0	
比較例 4 WO2010/126030A1 の 化合物 8 7 8	
比較例 5 WO2010/126030A1 の 化合物 8 7 9	
比較例 6 WO2010/126030A1 の 化合物 8 8 7	

[0167] 試験例 1 : ヒト P T H 1 R における化合物のインビトロ c A M P シグナル活性の測定

(ペプチド)

ヒト P T H (1 - 3 4) およびカルシトニンハペプチド研究所 (日本、大阪) より購入して、 1 0 m M 酢酸に溶解して 1 m M とし、 - 8 0 ° C 冷凍庫で

保存した。

(細胞培養)

細胞は、10%ウシ胎児血清 (Hyclone)、100単位/ml ペニシリンG、および100 μ g/ml 硫酸ストレプトマイシン (Invitrogen Corp) を添加したダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 中で、5%CO₂ 含有加湿雰囲気下、37℃で培養した。

PTH1Rを発現していないLLC-PK1細胞、および、LLC-PK1の1細胞あたり9.5 $\times 10^5$ 個のヒトPTH1Rを過剰発現するHKRK-B7を、cAMPシグナル伝達分析に用いた (Takasu et al., J. Bone. Miner. Res. 14:11-20, 1999)。

(cAMP刺激)

HKRK-B7またはLLC-PK1細胞を1 $\times 10^5$ 細胞/ウェルで96ウェルプレートに播種し、一晩インキュベーションした。翌日、次にヒトPTH (1-34) または化合物を含む50 μ lのcAMPアッセイ緩衝液 (DMEM、2mM IBMX、0.2mg/ml ウシ血清アルブミン、35mM HEPES-NaOH、pH7.4) を加え、37℃のインキュベーター中に置き、20分間インキュベーションした。培地を除去した後、細胞を100 μ lのcAMPアッセイ緩衝液で1回洗浄した。細胞を凍結させるためにプレートをドライアイス粉末上に置き、その後ドライアイスから取り出した。40 μ lの50mM HClを用いて細胞を融解させ、ドライアイス上で再度凍結させた。市販のcAMP EIAキット (Biotrack cAMP EIA system, GE health care) を用いて細胞内cAMPの産生量を測定した。

[0168] (インビトロcAMP誘導能の測定での20%有効濃度 (EC20) および50%有効濃度 (EC50) の算出。)

可変勾配によるS字形用量反応式を用いて解析し、100nMでのヒトPTH (1-34) のcAMPシグナル活性を100%として、各化合物が20%もしくは50%のcAMPシグナル活性を示す濃度をEC20もしくはEC50として算出した。

H K R K - B 7 細胞における結果を表 3 に示す。

なお、L L C - P K 1 細胞においての c A M P 応答の程度は H K R K - B 7 細胞での程度に比べ低いものであった。

[0169] [表3]

化合物	EC20 (μ M)	EC50 (μ M)
化合物 1	1.3	5.8
化合物 2	2.4	14
化合物 3	1.5	7.2
化合物 4	1.6	7.4
化合物 5	1.7	8.1
化合物 6	2.0	9.0
化合物 7	1.1	4.1
化合物 8	1.0	3.6
化合物 9	2.6	12

化合物	EC20 (μ M)	EC50 (μ M)
化合物 1 0	5.0	21
化合物 1 1	1.5	11
比較例 1	1.5	4.8
比較例 2	3.1	13
比較例 3	2.0	9.0
比較例 4	>505	>1000
比較例 5	3.1	25
比較例 6	3.6	32

[0170] 試験例 2 : ラット P T H 1 R における化合物のインビトロ c A M P シグナル活性の測定

H K R K - B 7 細胞の代わりに中外製薬で樹立したラット P T H 1 R を過剰発現する L L C - P K 4 6 _ R A T O _ P T H 1 R 細胞を用いて試験例 1 と同様に測定を行った。

L L C - P K 4 6 _ R A T O _ P T H 1 R 細胞を用いた結果を表 4 に示す。

ラット P T H 1 受容体におけるインビトロ c A M P シグナル活性の E C 2 0 値は、ヒト P T H 1 R におけるインビトロ c A M P シグナル活性の E C 2 0 値と良好な相関関係にあった。E C 5 0 値についても、ラットとヒトの間

で良好な相関関係にあった。

[0171] [表4]

化合物	EC20 (μ M)	EC50 (μ M)	化合物	EC20 (μ M)	EC50 (μ M)
化合物 7	0.5	2.4	化合物 1 1	0.8	3.2
化合物 8	0.4	1.9	比較例 1	0.8	2.3
化合物 1 0	3.0	12			

[0172] 試験例 3 : ヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験

0. 1 M リン酸緩衝液 (pH 7. 4) 中、ヒト肝ミクロゾームと化合物あるいは比較例を NADPH 共存下 37℃ で所定の時間インキュベーションした。各反応時間における親化合物濃度を LC/MS/MS を用いて測定し、反応時間に対する残存率の傾きから固有クリアランス (μ L/min/mg protein) を算出した。

[0173] <アッセイ条件>

化合物濃度 : 1 μ M

ミクロゾーム : 0. 5 mg/mL

NADPH : 1 mM

反応時間 : 0、5、15 および 30 分

[0174] 結果を表 5 に示す。化合物 1 ~ 11 は比較例 1 ~ 6 に比べヒト肝ミクロソームに対し高い代謝安定性を示した。

[0175]

[表5]

化合物	クリアランス ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	化合物	クリアランス ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)
化合物 1	21	化合物 1 0	29
化合物 2	38	化合物 1 1	19
化合物 3	29	化合物 1 2	63
化合物 4	27	比較例 1	84
化合物 5	37	比較例 2	61
化合物 6	29	比較例 3	74
化合物 7	30	比較例 4	74
化合物 8	35	比較例 5	112
化合物 9	28	比較例 6	154

[0176] 試験例 4 : ラット肝細胞を用いた代謝安定性試験

ラット (SD、♀) の肝臓からコラゲナーゼ還流法により肝細胞を調製した。実施例化合物あるいは比較例を添加して 37℃ で所定の時間インキュベーションした後反応停止液を添加した。各反応時間における親化合物濃度を LC/MS/MS を用いて測定し、反応時間に対する残存率の傾きから固有クリアランス ($\mu\text{L}/10^6\text{cells}/\text{min}$) を算出した。

[0177] <アッセイ条件>

細胞濃度 : $1 \times 10^6\text{cells}/\text{mL}$

化合物濃度 : $1\mu\text{M}$

培地 : Williams' medium E

反応時間 : 0、15、30、60、120 および 240 分

反応停止液 : アセトニトリル/2-プロパノール (4/6、v/v)

[0178] 結果を表 6 に示す。化合物 2、4、5、7、8、9、10、11 の化合物

は比較例 1、2、3、5、6 に比べラット肝細胞代謝安定性が向上した。

[0179] [表6]

化合物	クリアランス ($\mu\text{L}/10^6 \text{ cells/min}$)	化合物	クリアランス ($\mu\text{L}/10^6 \text{ cells/min}$)
化合物 1	7.6	化合物 9	1.8
化合物 2	3.0	化合物 10	0.3
化合物 3	17	化合物 11	-0.6
化合物 4	2.2	比較例 1	5.8
化合物 5	1.0	比較例 2	5.9
化合物 6	1.4	比較例 3	22
化合物 7	0.9	比較例 5	22
化合物 8	3.0	比較例 6	22

[0180] 試験例 5：TPTXラットモデルでの血清Ca濃度上昇作用

4 週齢の雌性Crl:CD (SD) ラットを日本チャールス・リバー株式会社（厚木飼育センター）より入手し、20～26℃、湿度35～75%の標準実験室条件下で1週間順化させた。ラットには、水道水ならびに1.1%カルシウム、1.0%リン酸および250IU/100gのビタミンD3を含む標準げっ歯動物飼料（CE-2）（日本クレア株式会社）を自由に摂取させた。

5 週齢のラットにTPTXを実施した。一部の個体には、偽手術（Sham）を実施した。使用するためのTPTXラットは、手術4日後の血清Ca濃度が8mg/dL未満の個体を選択した。手術5日後に、手術4日後に測定した血清Ca濃度と体重に基づき、各群5匹ずつ8つのTPTX群と1つのSham群に振り分けた。Sham群およびTPTX-Vehicle群には、溶媒のみを10mL/kgの用量で経口投与した。TPTX-各検体群には、各検体30mg/10mL/kgの用量で溶媒に溶解させてそれぞれ

れ経口投与した。溶媒の組成は、10%ジメチルスルホキシド（和光純薬工業株式会社）、10%クレモフォールEL（シグマ アルドリッチ ジャパン 合同会社）、20%ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン（日本食品化工株式会社）、グリシン（和光純薬工業株式会社）によりpH10に調製したものを使用した。各々の投与直前にPre採血をし、投与2、6、10および24時間後にも採血を実施して血清Ca濃度を測定した。各血液採取はイソフルラン吸入麻酔下にて頸静脈から行った。

[0181] 血清のCaの測定。採取した血液から遠心分離により取得した血清を、自動分析装置TBA-120FR（東芝メディカルシステムズ株式会社）を用いて測定した。

[0182] 動物試験についての統計解析。データを平均値±標準誤差（SE）として表す。統計的有意性は、SAS前臨床パッケージ（Ver.5.00.010720、SAS Institute Japan, Tokyo, Japan）を使用して決定した。 <0.05 のp値を統計的に有意とみなした。2群のt検定によりTPTX-Vehicle群に対して $\#P<0.05$ 、比較例1の群に対して $*P<0.05$ 、比較例2の群に対して $\int P<0.05$ として示した。

[0183] 血清Ca濃度のPre値は、Sham群で 9.9 mg/dL 、TPTX各群で $5.3\sim 6.2\text{ mg/dL}$ であった。各化合物の投与後24時間までの血清Ca濃度について、Pre値からの変化量を平均した値を図1に示した。また、各化合物を投与した後の血清Ca濃度のピークは、どの化合物についても投与6時間後、もしくは10時間後であった。

[0184] ラット肝細胞代謝安定性の高い、化合物6、化合物7、化合物8は、pre値からの正の変化量が大きく、経口投与において強い血清Ca濃度上昇作用が認められた。一方、ラット肝細胞代謝安定性の低い、化合物1、比較例1、比較例2のPre値からの正の変化量は化合物6、化合物7、化合物8に比べ小さかった。特に化合物7、化合物8は比較例1、比較例2に対し統計上優位であった。

[0185] さらに、ラット肝細胞代謝安定性の高い、化合物6、化合物7、化合物8

は、投与後6時間もしくは10時間後において、各化合物の最大値として7.8～8.5 mg/dLの値を示し、副甲状腺機能低下症患者での血清Ca濃度の治療目標域7.6～8.8 mg/dLを達成した。一方、ラット肝細胞代謝安定性の低い、化合物1、比較例1、比較例2はすべての測定時間において、この治療目標域に達しなかった。

[0186] 以上の試験結果から、ラットPTH1Rを強制発現させた細胞において強いcAMPシグナル活性を示し、かつラット肝細胞での代謝に対して高い安定性を示す、化合物6、化合物7、化合物8は、ラットにおいて、経口投与で強い血清Ca濃度上昇作用が認められた。これら化合物はヒトPTH1Rを強制発現させた細胞でのcAMPシグナル活性を有し、ヒト肝ミクロソーム代謝安定性が比較化合物に比べ高く、経口投与で副甲状腺機能低下症患者への高い治療効果が期待される。さらに、化合物6、化合物7、化合物8と同じ程度のヒトPTH1Rを強制発現させた細胞でのcAMPシグナル活性とヒト肝ミクロソーム代謝安定性を示す一般式(1)で表わされる化合物についても副甲状腺機能低下症患者への高い治療効果が期待される。

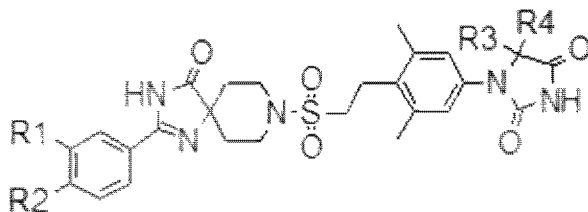
産業上の利用可能性

[0187] 本発明により、強いPTH様作用と高い代謝安定性を有する化合物が提供される。また、本発明により、骨粗鬆症、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症などの予防および／または治療、もしくは幹細胞動員のための医薬が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（１）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩；

[化1]



(1)

〔式中、

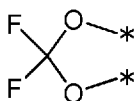
R 1 および R 2 は、R 1 と R 2 が共に水素ではないとの条件の下、それぞれ独立して

- 1) 水素、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) 1～5個のフッ素原子で置換されていてもよい炭素数1～2個のアルキル基、または
- 4) 1～5個のフッ素原子で置換されていてもよい炭素数1～2個のアルコキシ基

であるか；または、

R 1 および R 2 は、互いに結合して形成される下記式：

[化2]



（式中の各＊はフェニル部分との結合位置を示す。）で表わされる基であり；

かつ、R 3 および R 4 は、それぞれ独立して1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいメチル基であるか；または、

R 3 および R 4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に炭素

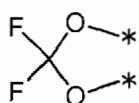
数3～6の環（ここで、環を形成する炭素原子のうち一つは酸素原子；硫黄原子；またはメチル基で置換されていてもよい窒素原子で置換されていてもよい。）を形成する。〕。

[請求項2]

R 1 および R 2 は以下の組み合わせから選択され：

- 1) R 1 が水素原子、またはハロゲン原子であり、かつ R 2 が水素原子、トリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基である（但し、R 1 と R 2 が共に水素原子となる場合を除く）；
- 2) R 1 がトリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基であり、かつ R 2 が水素原子、またはハロゲン原子である；
- 3) R 1 および R 2 が互いに結合して形成される下記式：

[化3]

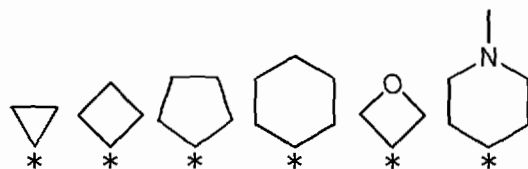


（式中の各*はフェニル部分との結合位置を示す。）で表わされる基である；

かつ、R 3 および R 4 は、メチル基であるか；または、

R 3 および R 4 はそれらが結合する炭素原子と一緒に以下から選択される環：

[化4]



（式中の*はイミダゾリジン-2，4-ジオン部分との結合位置を示す。）を形成する、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

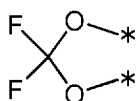
[請求項3]

R 1、R 2 は以下の組み合わせから選択され：

- 1) R 1 がトリフルオロメトキシ基であり、かつ R 2 がフッ素原子である；

- 2) R¹ が臭素原子であり、かつ R² が水素原子である；
- 3) R¹ がトリフルオロメチル基であり、かつ R² がフッ素原子である；
- 4) R¹ がフッ素原子であり、かつ R² がトリフルオロメトキシ基である；
- 5) R¹ がトリフルオロメチル基であり、かつ R² が水素原子である；
- 6) R¹ が水素原子であり、かつ R² がトリフルオロメトキシ基である；
- 7) R¹、R² は互いに結合して形成される下記式：

[化5]

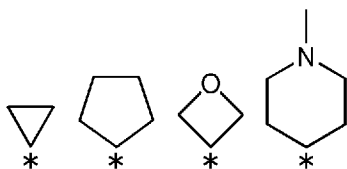


(式中の各*はフェニル部分との結合位置を示す。) で表わされる基である；

かつ、R³ および R⁴ はメチル基であるか；または、

R³ および R⁴ はそれらが結合する炭素原子と一緒に以下から選択される環：

[化6]



(式中の*はイミダゾリジン-2, 4-ジオン部分との結合位置を示す。) を形成する、

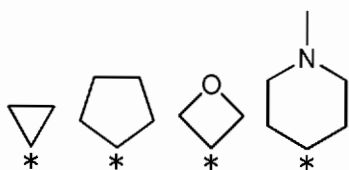
請求項 1 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項4] R³ および R⁴ がメチル基である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項5] R³ および R⁴ がそれらが結合する炭素原子と一緒に以下か

ら選択される環：

[化7]



(式中の*はイミダゾリジン-2, 4-ジオン部分との結合位置を示す。)を形成する、請求項1に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項6]

化合物が以下からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩：

1-(4-(2-((2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1-(4-(2-((2-(3-ブromoフェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1-(4-(2-((2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1-(4-(2-((2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル)スルホニル)エチル)-3, 5-ジメチルフェニル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

ン；

1 - (4 - (2 - ((2 - (2, 2-ジフルオロベンゾ[d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) - 4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5] デカ-1-エン-8-イル) スルホニル) エチル) - 3, 5-ジメチルフェニル) - 5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1 - (3, 5-ジメチル-4 - (2 - ((4-オキソ-2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5] デカ-1-エン-8-イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン；

1 - (3, 5-ジメチル-4 - (2 - ((4-オキソ-2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5] デカ-1-エン-8-イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン)：

1 - (3, 5-ジメチル-4 - (2 - ((4-オキソ-2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5] デカ-1-エン-8-イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 1, 3-ジアザスピロ[4. 4] ノナン-2, 4-ジオン；

1 - (3, 5-ジメチル-4 - (2 - ((4-オキソ-2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5] デカ-1-エン-8-イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 8-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5] デカン-2, 4-ジオン；

5 - (3, 5-ジメチル-4 - (2 - ((4-オキソ-2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5] デカ-1-エン-8-イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 2-オキサ-5, 7-ジアザスピロ[3. 4] オクタン-6, 8-ジオン；および

4 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((4 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカ - 1 - エン - 8 - イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 4, 6 - ジアザスピロ [2. 4] ヘプタン - 5, 7 - ジオン。

[請求項7] 化合物が 1 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((4 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカ - 1 - エン - 8 - イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンである、請求項 1 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項8] 化合物が 1 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((4 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカ - 1 - エン - 8 - イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンである、請求項 1 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項9] 化合物が 1 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((4 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカ - 1 - エン - 8 - イル) スルホニル) エチル) フェニル) - 1, 3 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2, 4 - ジオンである、請求項 1 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項10] 請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬組成物。

[請求項11] 医薬組成物が経口投与用である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

[請求項12] 請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、細胞内 cAMP 応答を活性化するための医薬組成物。

[請求項13] 請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、骨粗鬆症、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血

小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症の予防剤もしくは治療剤、または幹細胞動員剤。

[請求項14] 請求項1～9のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、骨粗鬆症、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症の予防もしくは治療、または幹細胞動員を必要とする患者に投与することからなる、該疾患の予防もしくは治療、または幹細胞動員方法。

[請求項15] 骨粗鬆症骨粗鬆症、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症の予防剤もしくは治療剤、または幹細胞動員剤の製造のための、請求項1～9のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

[請求項16] 骨粗鬆症、骨折、無形成骨症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨軟化症、変形性関節症、関節炎、血小板減少症、副甲状腺機能低下症、高リン血症、または腫瘍状石灰沈着症の治療もしくは予防、または幹細胞動員のための、請求項1～9のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。