

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7604067号
(P7604067)

(45)発行日 令和6年12月23日(2024.12.23)

(24)登録日 令和6年12月13日(2024.12.13)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 6
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
請求項の数 6 (全119頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号 特願2023-532419(P2023-532419)	(73)特許権者 500239823
(86)(22)出願日 令和3年11月25日(2021.11.25)	エルジー・ケム・リミテッド
(65)公表番号 特表2023-551272(P2023-551272 A)	大韓民国 0 7 3 3 6 ソウル, ヨンドゥンポグ, ヨイデロ 1 2 8
(43)公表日 令和5年12月7日(2023.12.7)	(74)代理人 100110364
(86)国際出願番号 PCT/KR2021/017518	弁理士 実広 信哉
(87)国際公開番号 WO2022/114812	(74)代理人 100122161
(87)国際公開日 令和4年6月2日(2022.6.2)	弁理士 渡部 崇
審査請求日 令和5年7月25日(2023.7.25)	(72)発明者 ビョン・ギュ・キム
(31)優先権主張番号 10-2020-0161547	大韓民国・ソウル・0 7 7 9 6・カンソーク・マゴクジュンアン・1 0 -ロ・3
(32)優先日 令和2年11月26日(2020.11.26)	0・エルジー・サイエンス・パーク・ブ
(33)優先権主張国・地域又は機関 韓国(KR)	ロック・イー 8
	(72)発明者 ス・ヨン・ユン
	大韓民国・ソウル・0 7 7 9 6・カンソ
	最終頁に続く

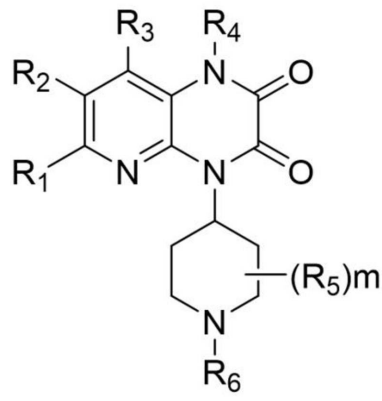
(54)【発明の名称】 ジアシルグリセロールキナーゼ阻害剤としての複素環化合物及びその用途

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1)

【化1】



(1)

〔式中、mは、0、1又は2の整数を表し；

R₁は、水素、ハロ、シアノ(－C N)、アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル又はアリールを表し；

R₂は、水素、ハロ、シアノ、カルボキシ(－C O O H)、アルキル、アルキルカルボニ

ル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノアルキルアミノカルボニル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し；

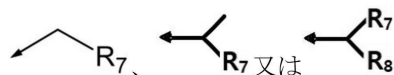
R_3 は、水素又はアルキルを表し；

R_4 は、アルキルを表し；

R_5 は、アルキルを表し、 m が2の場合には互いに結合して環を形成してもよく；

R_6 は、

【化2】



10

(ここで、 R_7 及び R_8 は、それぞれ独立して、カルボシクリル又はヘテロシクリルを表す。)を表し；

前記ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、窒素(N)、酸素(O)及び硫黄(S)原子から選ばれる一つ以上のヘテロ原子を有し；

前記アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール及びアリールオキシからなる群から選ばれる一つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。]で示される化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体。

20

【請求項2】

m は、0、1又は2の整数を表し；

R_1 は、水素、ハロ、シアノ、 C_1-C_7 アルキル、 C_1-C_7 アルコキシ、 C_1-C_7 アルキルカルボニル又は C_6-C_{10} アリールを表し；

R_2 は、水素、ハロ、シアノ、カルボキシ、 C_1-C_7 アルキル、 C_1-C_7 アルキルカルボニル、 C_1-C_7 アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_1-C_7 アルキルアミノカルボニル、ジ(C_1-C_7 アルキル)アミノカルボニル、ジ(C_1-C_7 アルキル)アミノ- C_1-C_7 アルキルアミノカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又はN及びOから選ばれる1~3個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールを表し；

R_3 は、水素又は C_1-C_7 アルキルを表し；

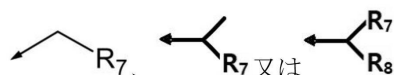
30

R_4 は、 C_1-C_7 アルキルを表し；

R_5 は、 C_1-C_7 アルキルを表し、 m が2の場合には互いに結合して C_2-C_4 環を形成していてもよく；

R_6 は、

【化3】



(ここで、 R_7 及び R_8 は、それぞれ独立して、 C_5-C_{10} カルボシクリル、又はN、O及びSから選ばれる1~3個のヘテロ原子を有する5~12員ヘテロシクリルを表す。)を表し；

40

前記アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルは、非置換されるか、又はハロ、 C_1-C_7 アルキル、 C_1-C_7 アルコキシ、ハロ- C_1-C_7 アルキル、ハロ- C_1-C_7 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリール及び C_6-C_{10} アリールオキシからなる群から選ばれる1~3個の置換基で置換されることを特徴とする請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体。

【請求項3】

前記式(1)の化合物が、以下の群から選ばれることを特徴とする請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体：

50

メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1, 6-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

エチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

イソブチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1, 6-ジメチル-4-(1-(ナフタレン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-(2-クロロキノリン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-(1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1, 6-ジメチル-4-(1-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1, 6-ジメチル-4-(1-(キノリン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-(1, 1'-ビフェニル)-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-6-カルボニトリル;

4-(1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-(6-フルオロピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1, 6-ジメチル-4-(1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1, 6-ジメチル-4-(1-(ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-(イソキノリン-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1, 6-ジメチル-4-(1-(3-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1, 6-ジメチル-4-(1-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペリジン

10

20

30

40

50

－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

４－（１－（３－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）－１－メチル－２，３－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－６－カルボニトリル；

１－メチル－４－（１－（ナフタレン－１－イルメチル）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－６－カルボニトリル；

７－クロロ－４－（１－（３－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）－１－メチル－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－１－メチル－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－１－メチル－４－（１－（ナフタレン－１－イルメチル）ピペリジン－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－１－メチル－４－（１－（３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－４－（３，３－ジメチル－１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１－メチル－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－１－メチル－４－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－１－メチル－４－（１－（キノキサリン－５－イルメチル）ピペリジン－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－ブromo－１－メチル－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－４－（１－（５－クロロナフタレン－１－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－メチル－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

１－メチル－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－１－メチル－４－（１－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－ブromo－１－メチル－２，３－ジオキソ－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－６－カルボニトリル；

７－（２－フルオロフェニル）－１－メチル－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－シクロプロピル－１－メチル－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－６－（２－フルオロフェニル）－１－メチル－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－４－（１－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）－１－メチル－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；

７－クロロ－４－（１－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１－メチル－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２

10

20

30

40

50

， 3-ジオン；

7-シクロプロピル-1-メチル-2， 3-ジオキソ-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 2， 3， 4-テトラヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-6-カルボニトリル；

4-（1-（ビス（3-クロロフェニル）メチル）ピペリジン-4-イル）-7-クロロ-1-メチル-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-4-（1-（（2， 3-ジヒドロベンゾ [b] [1， 4] ダイオキシ-6-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-1-メチル-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

1-メチル-2， 3-ジオキソ-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 2， 3， 4-テトラヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-7-カルボニトリル；

7-アセチル-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-4-（（2R， 5S）-2， 5-ジメチル-（1-（4-トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1-メチル-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-1， 6-ジメチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-ブロモ-1， 6-ジメチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-4-（1-（（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-1-メチル-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

6-アセチル-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

6-クロロ-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

6-メトキシ-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

1， 8-ジメチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-1-メチル-4-（（1R， 3r， 5S）-8-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

6-イソプロポキシ-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-フルオロ-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

メチル 1-メチル-2， 3-ジオキソ-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 2， 3， 4-テトラヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-7-カルボキシレート；

1， 7-ジメチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン

10

20

30

40

50

－４－イル）－１，４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン；
 １－メチル－２，３－ジオキソ－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）
 ）ピペリジン－４－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジ
 ン－７－カルボン酸；

N－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１－メチル－２，３－ジオキソ－４－（１－
 （４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，２，３，４－
 テトラヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－７－カルボキサミド；

N，N，１－トリメチル－２，３－ジオキソ－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）
 シ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロピリド〔２，３
 －ｂ〕ピラジン－７－カルボキサミド；

N，１－ジメチル－２，３－ジオキソ－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベ
 ンジル）ピペリジン－４－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロピリド〔２，３－ｂ〕
 ピラジン－７－カルボキサミド；

１－メチル－２，３－ジオキソ－４－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル
 ）ピペリジン－４－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジ
 ン－７－カルボキサミド；及び

４－（１－（３－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）－１，７－ジメチル－１，
 ４－ジヒドロピリド〔２，３－ｂ〕ピラジン－２，３－ジオン。

【請求項４】

有効成分として請求項１～３のいずれか１項に記載の式（１）の化合物、又はその薬学
 的に許容される塩若しくは立体異性体を、薬学的に許容される担体とともに含む、ジアシ
 ルグリセロールキナーゼ（DGKs）と関連する疾患の予防又は治療用医薬組成物。

【請求項５】

前記ジアシルグリセロールキナーゼ（DGKs）と関連する疾患が、癌であることを特
 徴とする請求項４に記載の医薬組成物。

【請求項６】

前記癌が、消化器癌、膵臓癌、乳癌、結腸癌、網膜芽細胞腫、肝臓癌、肺癌、卵巣癌、
 子宮頸癌、子宮内膜癌、脳腫瘍、精巣癌、喉頭癌、前立腺癌、神経芽細胞腫、腎臓癌、甲
 状腺癌、食道癌、皮膚癌、骨肉腫及び膀胱癌からなる群から選ばれることを特徴とする請
 求項５に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ジアシルグリセロールキナーゼ阻害剤活性を示す式（１）で示される複素環
 化合物、それを有効成分として含む医薬組成物及びその使用に関するものである。

【背景技術】

【０００２】

近年、悪性黒色腫など一部の腫瘍に対して大きな効果を示す抗癌免疫療法、特にＴ細胞
 療法が注目を集めている。しかし、抗癌Ｔ細胞療法によって克服すべき主要な障害とし
 て、腫瘍誘発性Ｔ細胞免疫抑制（Ｔ細胞寛容、Ｔ細胞アネルギー）が存在する。すなわち
 、たとえ大量の抗癌Ｔ細胞が腫瘍に近づいても、腫瘍がＴ細胞を無力化する仕組みがあり
 、Ｔ細胞の影響を大幅に軽減することができる。したがって、腫瘍によって引き起こされ
 るＴ細胞不活化のメカニズムを理解し、この不活化を防ぐ対策を準備することで、抗癌Ｔ
 細胞療法の治療効率を大幅に向上させることができる可能性がある。これを克服するた
 めの免疫抗癌標的としてジアシルグリセロールキナーゼ（DGKs）が大きな関心を集めて
 いる。DGKsは、Ｔ細胞がアネルギーに陥ると過剰発現し、Ｔ細胞の活性を不活化させ
 る役割を果たす。具体的に、ジアシルグリセロールキナーゼ（DGKs）は、シグナル伝
 達の重要因子であるジアシルグリセロール（DAG）をホスファチジン酸（PA）に変換
 する反応により細胞内のチェックポイントとして機能しており、このDGKを阻害されると
 蓄積されたDAGは、Ｔ細胞のTCRシグナル伝達経路を強化することにより、アネル

10

20

30

40

50

ギー状態にあるT細胞を再活性化（reactivation）する。したがって、D G K阻害を単独で、又はPD-（L）1などの癌免疫療法と組み合わせて使用すると、相乗効果が期待できる。また、D G Kは各種癌細胞で過発現され、癌細胞の生存（survival）、移動（migration）、薬物耐性（drug resistance）を引き起こすことが知られている。したがって、D G Kを阻害する物質を開発されれば、T細胞の再活性化などの癌免疫療法の役割とアポトーシス作用を同時に発揮するという二重の薬理効果により、優れた抗癌効果を期待することができる。さらに、D G KはT細胞アネルギーだけでなく、NK細胞アネルギーにも関与していることが知られているため、阻害剤の開発時にはNK細胞による癌細胞の除去という追加の利点が得られる可能性がある。

【発明の概要】

【0003】

本発明の目的は、ジアシルグリセロールキナーゼ阻害剤活性を示す式（1）で示される新規複素環化合物を提供することである。

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の別の目的は、有効成分として前記化合物を含む、ジアシルグリセロールキナーゼに関連する癌などの疾患の予防又は治療用医薬組成物を提供することである。

【0005】

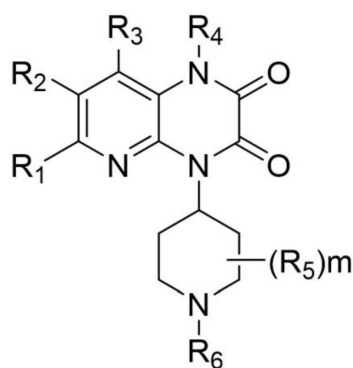
本発明のさらに別の目的は、有効成分として前記複素環化合物を用いて、対象における癌などのジアシルグリセロールキナーゼに関連する疾患を予防又は治療する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

前記目的を達成するために、本発明は、下記式（1）

【化1】



(1)

〔式中、mは0、1又は2の整数を表し；

R₁は、水素、ハロ、シアノ（-CN）、アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル又はアリールを表し；

R₂は、水素、ハロ、シアノ、カルボキシ（-COOH）、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノアルキルアミノカルボニル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し；

R₃は、水素又はアルキルを表し；

R₄は、アルキルを表し；

R₅は、アルキルを示して、mが2の場合には互いに結合して環を形成してもよく；

R₆は、

10

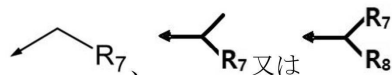
20

30

40

50

【化 2】



(ここで、 R_7 及び R_8 は、それぞれ独立して、カルボシクリル又はヘテロシクリルを表す。)を表し；

前記ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、窒素 (N)、酸素 (O) 及び硫黄 (S) 原子から選ばれる一つ以上のヘテロ原子を有し；

前記アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルはハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール及びアリールオキシからなる群から選ばれる一つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。] で示される化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体を提供する。

【0007】

本発明による式 (1) の化合物は、薬学的に許容される塩を形成することができる。薬学的に許容される塩としては、薬学的に許容されるアニオンを含有する無毒性酸付加塩を形成する酸、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などの無機酸；酒石酸、ギ酸、クエン酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸、サリチル酸などの有機酸；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸などによって形成された酸付加塩が含まれる。また、薬学的に許容されるカルボン酸塩には、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどによって形成されたアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩；リシン、アルギニン、グアニジンなどのアミノ酸塩；ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、ジエタノールアミン、コリン、トリエチルアミンなどの有機塩などが含まれる。本発明による式 (1) の化合物は、通常の方法によりそれらの塩に変換することができる。

【0008】

一方、本発明による化合物は、不斉炭素中心と不斉軸又は不斉平面を有することができるので、E又はZ異性体、R又はS異性体、ラセミ体、立体異性体混合物及び各立体異性体として存在することができ、これらはすべての本発明の範囲内である。

【0009】

本明細書において、別段の指示がない限り、式 (1) の化合物は式 (1) の化合物、その薬学的に許容される塩及び異性体をすべて含む意味で使用される。

【0010】

ここで、置換基に対して定義された概念は、式 (1) の化合物を定義するために使用される。

【0011】

別段の指示がない限り、本明細書使用される用語「ハロ」は、単独で、又は追加の用語 (例えば、ハロアルキル又はハロアルコキシ) と組み合わせて、フッ素 (F)、塩素 (Cl)、臭素 (Br) 又はヨウ素 (I) のラジカルを意味する。

【0012】

別段の指示がない限り、本明細書で使用される用語「アルキル」は、単独で、又は追加の用語 (例えば、ハロアルキル) と組み合わせて、例えば、1~7個の直鎖又は分岐鎖の炭素原子を有する飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基のラジカルを意味する。例えば、アルキルには、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1-エチルプロピル及び1, 2-ジメチルプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0013】

別段の指示がない限り、本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、例えば1～7個の炭素原子を有するアルキルオキシを意味する。

【0014】

別段の指示がない限り、本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、例えば3～7個の炭素原子を有する飽和環脂肪族炭化水素を意味する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0015】

別段の指示がない限り、本明細書で使用される用語「アリール」は、芳香族炭化水素を意味して、例えば6～10個の炭素原子を有する芳香族炭化水素を意味する。アリール基の例には、フェニル、ナフチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0016】

別段の指示がない限り、本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選ばれた一つ以上のヘテロ原子を環員として含む芳香族炭化水素を意味し、例えば5～10員の芳香族炭化水素を意味する。ヘテロアリールの例としては、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、イソオキサジアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、インドリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、イミダゾリル、チオフェニル、ベンズチアゾール、ベンズイミダゾール、キノリニル、インドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、3, 4-ジヒドロイソキノリニル、チアゾロピリジル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、2, 3-ジヒドロチオフェン、2, 3-ジヒドロインドール、ベンゾ[1, 3]ジオキサン、クロマン、チオクロマン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4H-ベンゾ[1, 3]ダイオキシン、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ダイオキシン、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0017】

別段の指示がない限り、本明細書で使用される用語「カルボシクリル」は、不飽和、又は部分的若しくは完全に飽和し例えば5～10個の炭素原子を有する単一又は縮合環を形成する炭化水素のラジカルを意味する。前記不飽和炭素環には、アリールなどの芳香族炭化水素が含まれていてもよい。

【0018】

別段の指示がない限り、本明細書で使用される用語「ヘテロシクリル」は、不飽和、又は部分的若しくは完全に飽和しており、単一又は縮合環を形成し、1つ以上のヘテロ原子、例えば、N、O及びSからなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含むことを意味する。具体的には、前記ヘテロシクリルは、1～3個のヘテロ原子を有する5員～12員の炭化水素であってもよい。前記不飽和ヘテロシクリルには、ヘテロアリールなどの芳香族炭化水素を含むことができる。

【0019】

本発明の一実施形態によれば、前記式(1)において、

mは、0、1又は2の整数を表し；

R₁は、水素、ハロ、シアノ、C₁–C₇アルキル、C₁–C₇アルコキシ、C₁–C₇アルキルカルボニル又はC₆–C₁₀アリールを表し；

R₂は、水素、ハロ、シアノ、カルボキシ、C₁–C₇アルキル、C₁–C₇アルキルカルボニル、C₁–C₇アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁–C₇アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁–C₇アルキル)アミノカルボニル、ジ(C₁–C₇アルキル)アミノ-C₁–C₇アルキルアミノカルボニル、C₃–C₇シクロアルキル、C₆–C₁₀アリール、又はN及びOから選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールを表し；

R₃は、水素又はC₁–C₇アルキルを表し；

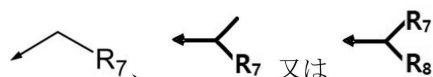
R₄は、C₁–C₇アルキルを表し；

R₅は、C₁–C₇アルキルを表し、mが2の場合には互いに結合してC₂–C₄環を形成

してもよく；

R_6 は、

【化3】



(ここで、 R_7 及び R_8 は、それぞれ独立して、 C_5-C_{10} カルボシクリル、又はN、O及びSから選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する5～12員ヘテロシクリルを表す。)を表し；

前記アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルは、非置換されるか、又はハロ、 C_1-C_7 アルキル、 C_1-C_7 アルコキシ、ハロ- C_1-C_7 アルキル、ハロ- C_1-C_7 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリール及び C_6-C_{10} アリールオキシからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0020】

本発明の別の実施形態によれば、前記式(1)において、

m は、0、1又は2の整数を表し；

R_1 は、水素、ハロ、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルコキシ、 C_1-C_5 アルキルカルボニル又は C_6 アリールを表し；

R_2 は、水素、ハロ、シアノ、カルボキシ、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルキルカルボニル、 C_1-C_5 アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_1-C_5 アルキルアミノカルボニル、ジ(C_1-C_5 アルキル)アミノカルボニル、ジ(C_1-C_5 アルキル)アミノ- C_1-C_5 アルキルアミノカルボニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6 アリール、又はN及びOから選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する5又は6員ヘテロアリールを表し；

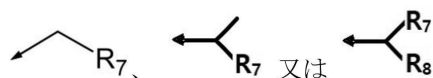
R_3 は、水素又は C_1-C_5 アルキルを表し；

R_4 は、 C_1-C_5 アルキルを表し；

R_5 は、 C_1-C_5 アルキルを表し、 m が2の場合には互いに結合して C_2 環を形成してもよく；

R_6 は、

【化4】



(ここで、 R_7 は、 C_6-C_{10} アリール、N及びOから選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する6～10員ヘテロアリール、部分的に飽和された C_9-C_{10} カルボシクリル、又はN及びOから選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する部分的に飽和された9又は10員ヘテロシクリルを表し、 R_8 は、 C_6-C_{10} アリールを表す。)を表し；

前記アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルは、非置換されるか、又はハロ、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルコキシ、ハロ- C_1-C_5 アルキル、ハロ- C_1-C_5 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリール及び C_6-C_{10} アリールオキシからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0021】

本発明による前記式(1)の代表的な化合物としては、以下の化合物が含まれるが、これらに限定されない：

メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン；

1,6-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン；

エチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル

-) - 1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 イソブチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 1, 6-ジメチル-4-(1-(ナフタレン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(2-クロロキノリン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 1, 6-ジメチル-4-(1-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 1, 6-ジメチル-4-(1-(キノリン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(1, 1'-ビフェニル)-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-6-カルボニトリル;
 4-(1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(6-フルオロピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 1, 6-ジメチル-4-(1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 1, 6-ジメチル-4-(1-(ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(イソキノリン-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 1, 6-ジメチル-4-(1-(3-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 1, 6-ジメチル-4-(1-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;
 4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-2, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-6-カルボニトリル;
 1-メチル-4-(1-(ナフタレン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-2

10

20

30

40

50

， 3-ジオキソ-1， 2， 3， 4-テトラヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-6-カルボニトリル；

7-クロロ-4-（1-（3-クロロベンジル）ピペリジン-4-イル）-1-メチル-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-1-メチル-4-（1-（ナフタレン-1-イルメチル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-1-メチル-4-（1-（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-4-（3， 3-ジメチル-1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1-メチル-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-1-メチル-4-（（1R， 3s， 5S）-8-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-1-メチル-4-（1-（キノキサリン-5-イルメチル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-ブromo-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-4-（1-（（5-クロロナフタレン-1-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-1-メチル-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

1-メチル-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-1-メチル-4-（1-（（5， 6， 7， 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-ブromo-1-メチル-2， 3-ジオキソ-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 2， 3， 4-テトラヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-6-カルボニトリル；

7-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-シクロプロピル-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-6-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-4-（1-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピペリジン-4-イル）-1-メチル-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-クロロ-4-（1-（3-クロロ-4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1-メチル-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン；

7-シクロプロピル-1-メチル-2， 3-ジオキソ-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1， 2， 3， 4-テトラヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-6-カルボニトリル；

4-（1-（ビス（3-クロロフェニル）メチル）ピペリジン-4-イル）-7-クロ

10

20

30

40

50

ロ-1-メチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

7-クロロ-4-(1-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ダイオキシ-6-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボニトリル;

7-アセチル-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

7-クロロ-4-(2R, 5S)-2, 5-ジメチル-1-(4-トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

7-クロロ-1, 6-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

7-ブロモ-1, 6-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

7-クロロ-4-(1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

6-アセチル-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

6-クロロ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

6-メトキシ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1, 8-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

7-クロロ-1-メチル-4-(1R, 3r, 5S)-8-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

6-イソプロポキシ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

7-フルオロ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

メチル 1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボキシレート;

1, 7-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン;

1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボン酸;

N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-

10

20

30

40

50

(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボキサミド;

N,N,1-トリメチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボキサミド;

N,1-ジメチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボキサミド;

1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボキサミド;及び

4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,7-ジメチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン。

【0022】

本明細書で使用される用語と略語は、別段の指示がない限り、本来の意味を有する。

【0023】

以下、本発明を説明するために、式(1)の化合物の製造方法を反応スキームに基づいて説明する。しかし、当業者であれば、式(1)の構造に基づいて様々な方法により式(1)の化合物を製造することができ、そのような方法も本発明の範囲内にあると解釈されるべきである。すなわち、式(1)の化合物は、本明細書に記載の方法により、又は先行技術に開示された様々な方法を組み合わせることにより製造することができ、これらは本発明の範囲内であると解釈されるべきである。したがって、式(1)の化合物の製造方法は以下の方法に限定されるものではない。

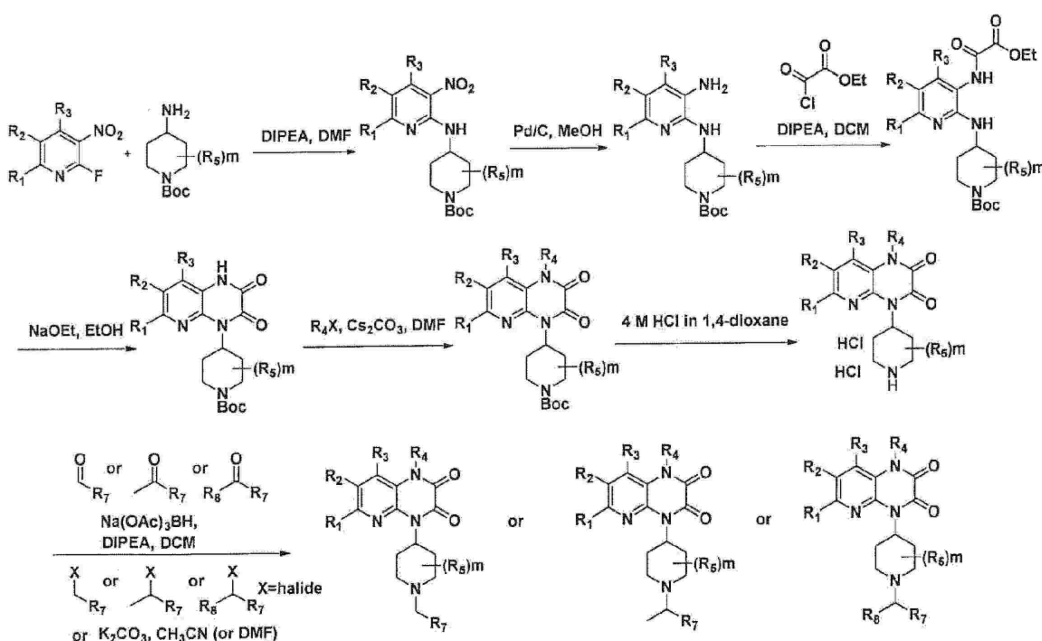
【0024】

例えば、前記式(1)の化合物は、以下の反応スキーム1、2又は3に従って製造することができる。

【0025】

<反応スキーム1>

【化5】



【0026】

<反応スキーム2>

10

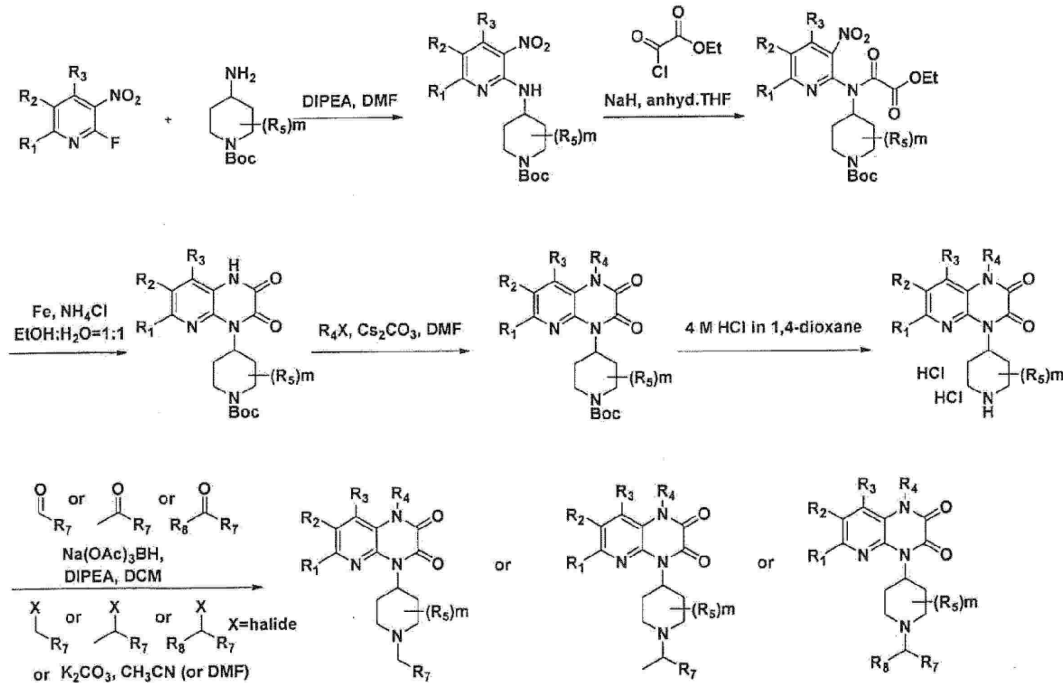
20

30

40

50

【化 6】



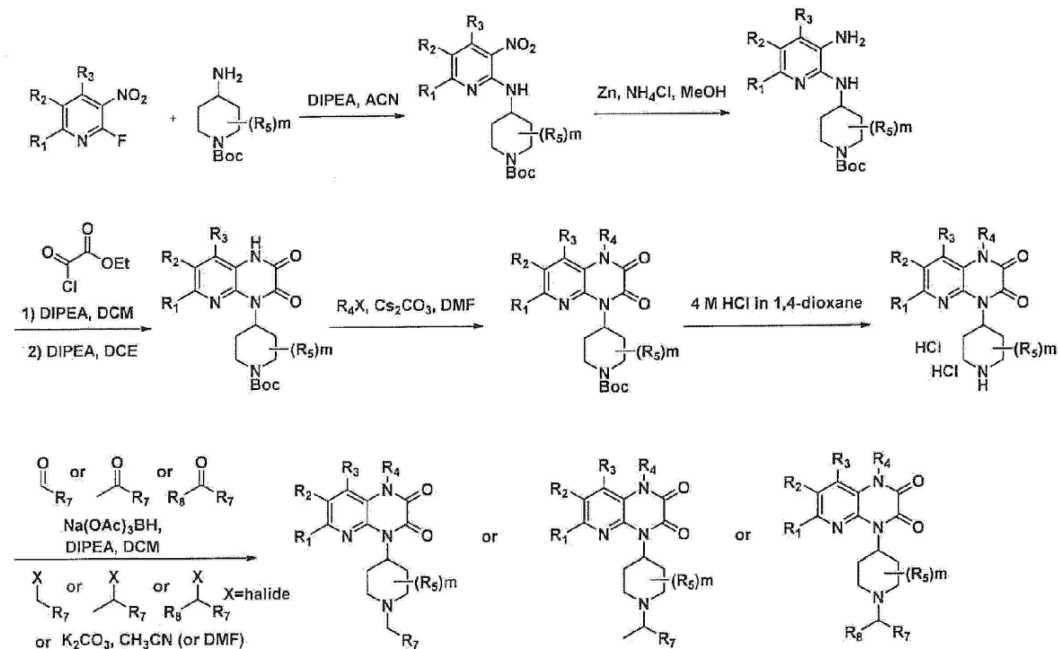
10

20

【0027】

<反応スキーム 3>

【化 7】



30

40

【0028】

本発明による式（1）の化合物は、ジアシルグリセロールキナーゼ（DGKs）に対する阻害剤活性を示す。これにより、本発明は、式（1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体を、薬学的に許容される担体とともに含むジアシルグリセロールキナーゼに関連する疾患の予防又は治療用医薬組成物を提供する。

【0029】

本発明による一実施形態では、ジアシルグリセロールキナーゼに関連する疾患は癌である。本発明による医薬組成物によって予防又は治療できる癌の例としては、消化器癌、膵臓癌、乳癌、結腸癌、網膜芽細胞腫、肝臓癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、脳

50

腫瘍、精巣癌、喉頭癌、前立腺癌、神経芽細胞腫、腎臓癌、甲状腺癌、食道癌、皮膚癌、骨肉腫及び膀胱癌を含むが、これらに限定されない。

【0030】

本発明において、「医薬組成物」とは、本発明の有効成分に加えて、担体、希釈剤、賦形剤などの他の成分を含んでもよい。したがって、前記医薬組成物は、必要に応じて、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、又はそれらの組み合わせを含むことができる。医薬組成物は、体内への活性化合物の投与を容易にする。化合物を投与するための様々な方法には、経口、注射、エアロゾル、非経口及び局所投与などが含まれるが、これらに限定されない。

【0031】

本明細書において、「担体 (carrier)」とは、細胞又は組織への化合物の投入を容易にする化合物を意味する。例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) は、生きている細胞又は組織への多くの有機化合物の投入を容易にする従来の担体である。

【0032】

本明細書において、「希釈剤」とは、生物学的に活性形態を安定化するだけでなく、化合物を溶解する溶媒に希釈される化合物を意味する。当該分野では、緩衝液に溶解した塩が希釈剤として使用される。従来使用されている緩衝液は、体液中の塩の形態を模倣したリン酸緩衝生理食塩水である。緩衝溶液は低濃度で溶液のpHを制御できるため、緩衝希釈剤は化合物の生物学的活性をほとんど変更しない。

【0033】

本明細書において、「薬学的に許容される」とは、化合物の生物学的活性と物性を損なわない性質を意味する。

【0034】

本発明の化合物は、様々な薬学的に投与される剤形として製剤化することができる。本発明による医薬組成物を製造する場合、有効成分、具体的には、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体は、製造される剤形を考慮して選択された薬学的に許容される担体と混合される。例えば、本発明による医薬組成物は、必要に応じて、注射剤、経口剤などに製剤化することができる。

【0035】

本発明の化合物は、公知の医薬用担体と賦形剤を用いて公知の方法により製剤化し、単位用量形態又は多用量容器に充填することができる。製剤は、油性又は水性媒質中の溶液、懸濁液又は乳化液の形態であってもよく、従来の分散剤、懸濁剤又は安定化剤を含むことができる。また、例えば、使用前に無菌、発熱物質が除去された水に溶解される乾燥粉末の形態であってもよい。本発明の化合物は、ココアバター又は他のグリセリドなどの従来の座薬基剤を使用することにより、坐剤に製剤化することもできる。経口投与のための固体形態には、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末及び顆粒が含まれる。特にカプセル剤と錠剤が好ましい。錠剤及び丸剤は、好ましくは腸溶性コーティングされている。固体形態は、本発明の化合物をショ糖、乳糖、デンプンなどの一つ以上の不活性希釈剤及びステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、崩壊剤、結合剤などから選択される少なくとも1つの担体と混合することによって製造することができる。

【0036】

本発明による化合物又はそれを含む医薬組成物は、必要に応じて、他の薬剤、例えば、他の免疫抗癌剤と組み合わせて投与することができる。

【0037】

本発明の式(1)の化合物の投与量は、患者の体重、年齢及び病状を考慮して医師の処方によって決定される。成人の通常の投与量は、投与の頻度と強度に応じて、1日当たり約0.3～500mg範囲である。成人の筋肉内又は静脈内投与の典型的な1日量は、分割単位用量で投与できる1日当たり約1～300mgの範囲である。一部の患者の場合、より高い1日用量を必要とする。

【0038】

本明細書において、「治療」とは、疾患の症状を示す対象における疾患の進行を抑止、遅延又は緩和することを意味する。

【発明の効果】

【0039】

本発明による式（1）で示される複素環化合物は、ジアシルグリセロールキナーゼ（DGKs）を阻害することにより、癌などのジアシルグリセロールキナーゼ（DGKs）に関連する疾患の予防又は治療に有用に使用することができる。

【発明を実施するための形態】

【0040】

以下、製造例及び実施例を通じて本発明をより詳細に説明する。しかしながら、本発明の保護範囲はこれらの実施例に限定されるものではないことを理解されたい。

【0041】

下記製造例及び実施例において使用する略語と用語の説明は以下の通りである。

CH₃CN：アセトニトリル

DIPEA：N，N-ジイソプロピルエチルアミン

DME：ジメトキシエタン

DMF：N，N-ジメチルホルムアミド

EtOAc：酢酸エチル

EtOH：エタノール

MeOH：メタノール

MPLC：中圧液体クロマトグラフィー

NaH：水素化ナトリウム

NBS：N-ブロモスクシンイミド

NCS：N-クロロスクシンイミド

Pd(OAc)₂：酢酸パラジウム（II）

(PPh₄)₄Pd：テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）

THF：テトラヒドロフラン

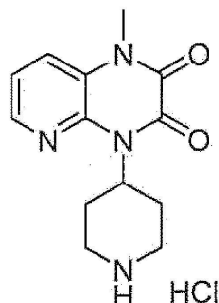
TLC：薄膜クロマトグラフィー

Zn(CN)₂：シアン化亜鉛

【0042】

製造例1：1-メチル-4-（（3-ニトロピリジン-2-イル）-1，4-ジヒドロピリド[2，3-b]ピラジン-2，3-ジオン塩酸塩の製造

【化8】



工程A：tert-ブチル4-（（3-ニトロピリジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

10

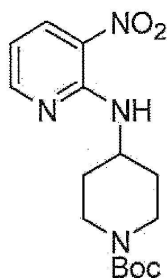
20

30

40

50

【化 9】



tert-ブチル4-アミドピペリジン-1-カルボキシレート (1.00 g、5.00 mmol) と2-フルオロ-3-ニトロピリジン (0.71 g、5.00 mmol) をDMF (15 mL) に溶解し、ジイソプロピルアミン (1.75 mL、10.00 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、ブライン (brine) で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLCで精製して、表題化合物 (1.53 g) を得た。

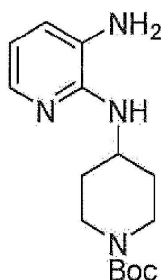
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.46-8.41 (m, 2H), 8.19 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.09 (br s, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

LC/MS: 267 (M+H-t-Bu)

【0043】

工程B: tert-ブチル4-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化10】



tert-ブチル4-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.50 g、1.55 mmol) と10%パラジウム炭素 (49.5 mg、0.047 mmol) にメタノール (40 mL) を加え、水素バルーン下、4時間室温で攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物 (440 mg) を得、これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 293 (M+H)

【0044】

工程C: tert-ブチル4-((3-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)ピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

10

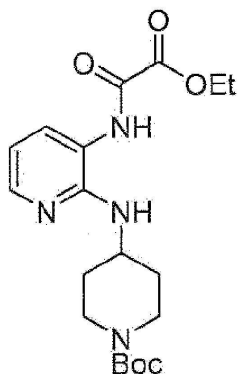
20

30

40

50

【化 1 1】



10

tert-ブチル 4-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (130 mg、0.18 mmol) とジイソプロピルアミン (0.23 mL、1.33 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、0℃でエチル塩化オキサリル (0.075 mL、0.67 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して表題化合物 (146 mg) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

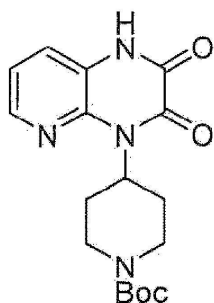
LC/MS: 393 (M+H)

20

【0045】

工程 D: tert-ブチル 4-(2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 1 2】



30

tert-ブチル 4-(3-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)ピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (70 mg、0.18 mmol) を EtOH (6 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシド (0.35 mL、0.89 mmol、EtOH 中 20 wt%) を加え、70℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を室温で冷却し、水で希釈し、1N HCl で約 pH 5 に酸性化し、EtOAc で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して表題化合物 (42 mg) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

40

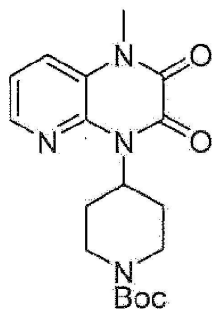
LC/MS: 347 (M+H), 369 (M+Na)

【0046】

工程 E: tert-ブチル 4-(1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

50

【化13】



10

tert-ブチル 4-((2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(42mg、0.12mmol)をDMF(5mL)に溶解し、炭酸セシウム(158mg、0.49mmol)とヨードメタン(0.011mL、0.18mmol)を加え、室温で0.5時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCで精製して、表題化合物(19mg)を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.27-8.26 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.29 (br s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.91-2.87 (m, 4H), 1.65 (br s, 2H), 1.51 (s, 9H)

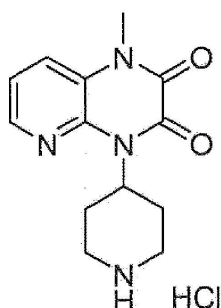
20

LC/MS: 383 (M+Na)

【0047】

工程F: 1-メチル-4-((ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩の製造

【化14】



30

tert-ブチル 4-((1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(19mg、0.053mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶解し、HCl(0.26mL、1.05mmol、1,4-ジオキサン中4M)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物(18mg)を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

40

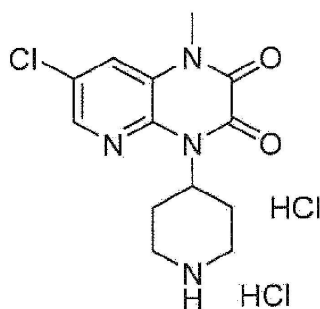
LC/MS: 261 (M+H)

【0048】

製造例2: 7-クロロ-1-メチル-4-((ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩

50

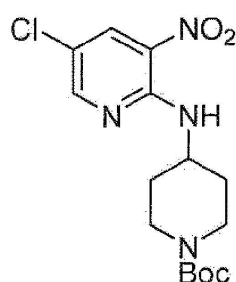
【化 15】



10

工程 A : *tert*-ブチル 4-((5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 16】



20

tert-ブチル 4-アミドピペリジン-1-カルボキシレート (5.96 g、29.7 mmol) と 5-クロロ-2-フルオロ-3-ニトロピリジン (5.00 g、28.3 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 A と同様の方法で表題化合物 (10.0 g) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.30 (tt, $J = 10.7, 3.5$ Hz, 1H), 4.18-3.95 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.05 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.53-1.48 (2H), 1.46 (s, 9H)

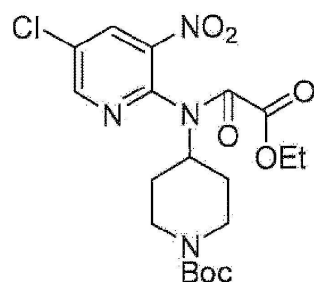
30

LC/MS: 357 (M+H), 379 (M+Na)

【0049】

工程 B : *tert*-ブチル 4-(N-(5-クロロ-3-アミノピリジン-2-イル)-2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 17】



40

tert-ブチル 4-((5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.20 g、8.97 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、0℃で NaH (538 mg、13.45 mmol、分散油中 60%) をゆっくりと加えた後、30 分間攪拌した。反応混合物にエチル塩化オキサリル (1.99 mL、17.94 mmol) を 0℃で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水をゆっくりと加えて反応を停止させた。反応混合物を EtOAc で希釈し、0.5 N NaOH 水

50

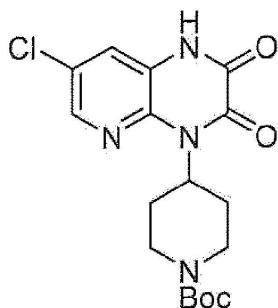
溶液、重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLCで精製して表題化合物（1.32 g）を得た。

LC/MS: 479 (M+Na)

【0050】

工程C: tert-ブチル 4-(7-クロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化18】



10

tert-ブチル 4-(N-(5-クロロ-3-アミノピリジン-2-イル)-2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.90 g、4.16 mmol) を EtOH (30 mL) に溶解し、水 (30 mL)、鉄 (2.32 g、41.6 mmol) 及び塩化アンモニウム (4.05 g、76 mmol) を室温に加え、0℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトを用いて減圧ろ過し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮して表題化合物 (1.28 g) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

20

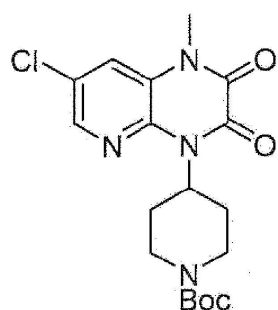
LC/MS: 325 (M+H-t-Bu)

【0051】

工程D: tert-ブチル 4-(7-クロロ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

30

【化19】



40

tert-ブチル 4-(7-クロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.28 g、3.36 mmol) を製造例1の工程Eと同様の方法で得られた残渣を、MPLCにより精製して、表題化合物 (1.08 g) を得た。

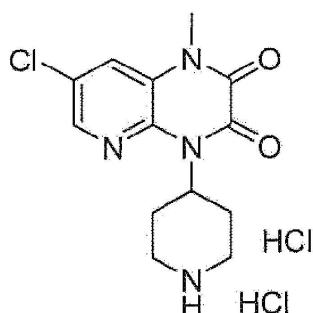
LC/MS: 417 (M+Na)

【0052】

工程E: 7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩の製造

50

【化20】



10

tert-ブチル 4-((7-クロロ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.08 g、2.74 mmol) を用いて、製造例1の工程Fと同様の方法で表題化合物 (1.000 mg) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, METHANOL- D_4) δ 8.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.54 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.22-3.02 (m, 3H), 1.97 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H)

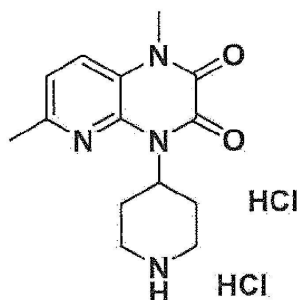
LC/MS: 295 (M+H)

【0053】

20

製造例3: 1,6-ジメチル-4-((ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩の製造

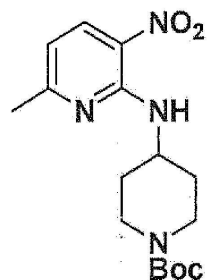
【化21】



30

工程A: tert-ブチル 4-((6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化22】



40

2-フルオロ-6-メチル-3-ニトロピリジン (0.781 g、5.00 mmol) を用いて、製造例1の工程Aと同様の方法で表題化合物 (1.61 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM- D) δ 8.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.08 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

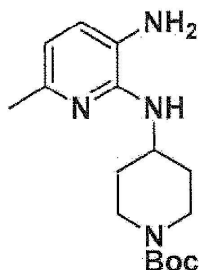
LC/MS: 337 (M+H)

50

【0054】

工程B：6-tert-ブチル4-((3-アミノ-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化23】



10

tert-ブチル4-((6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(800mg、2.38mmol)を用いて、製造例1の工程Bと同様の方法で表題化合物(720mg)を得た。

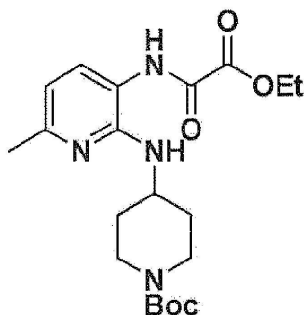
LC/MS: 307 (M+H), 329 (M+Na)

【0055】

工程C：tert-ブチル4-((3-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化24】



30

6-tert-ブチル4-((3-アミノ-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(720mg、2.35mmol)を用いて、製造例1の工程Cと同様の方法で表題化合物(898mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.43 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 2.98 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.09-2.05 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)

LC/MS: 408 (M+H).

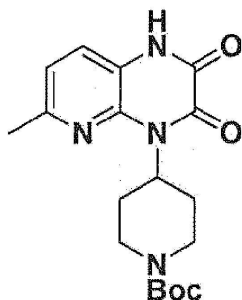
【0056】

40

工程D：tert-ブチル4-(6-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

50

【化 2 5】



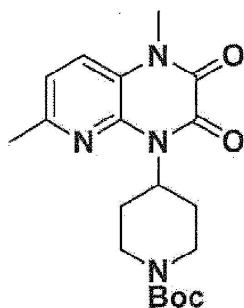
tert-ブチル 4-((3-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (898 mg、2.21 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 D と同様の方法で表題化合物 (781 mg) を得た。

LC/MS: 383 (M+Na), 743 (2M+Na)

【0057】

工程 E: tert-ブチル 4-(1,6-ジメチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 2 6】



tert-ブチル 4-(6-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (660 mg、1.83 mmol) を製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (322 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- D_6) δ 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.50-3.43 (m, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 4H), 1.60 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.50-1.24 (m, 9H)

LC/MS: 375 (M+H)

【0058】

工程 F: 1,6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩の製造

10

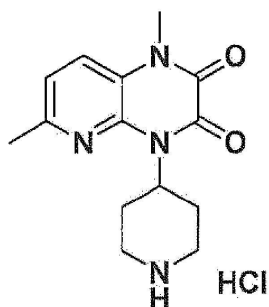
20

30

40

50

【化 27】



10

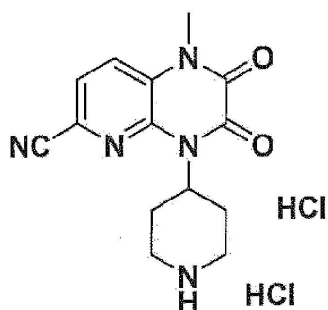
tert-ブチル 4- (1, 6-ジメチル-2, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (300mg、0.83mmol) を製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (256mg) を得た。

LC/MS: 275 (M+H)

【0059】

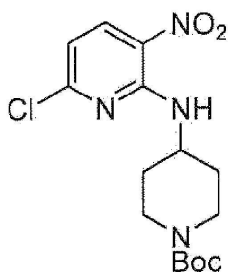
製造例 4: 1-メチル-2, 3-ジオキソ-4- (ピペリジン-4-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-6-カルボニトリル 2 塩酸塩の製造
【化 28】

20



30

工程 A: tert-ブチル 4- ((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造
【化 29】



40

tert-ブチル 4-アミドピペリジン-1-カルボキシレート (4.21g、21.0mmol) と 2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン (4.20g、20.0mmol) を用いて、製造例 1 の工程 A と同様の方法で表題化合物 (6.21g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.09 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 2.08 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

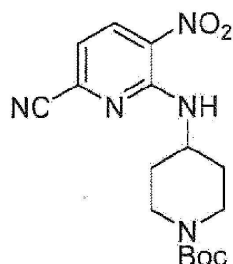
LC/MS: 379 (M+Na)

【0060】

50

工程B: *tert*-ブチル 4-((6-シアノ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化30】



10

tert-ブチル 4-((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g、5.61 mmol)、Zn(CN)₂ (0.987 g、8.41 mmol)、(PPh₄)₄Pd (0.648 g、0.561 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温で冷却し、EtOAcで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液とブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLCで精製して、表題化合物 (1.84 g) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)

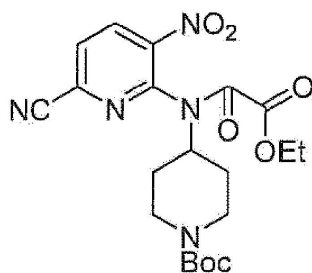
20

LC/MS: 370 (M+Na)

【0061】

工程C: *tert*-ブチル 4-(N-(6-シアノ-3-ニトロピリジン-2-イル)-2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化31】



30

tert-ブチル 4-((6-シアノ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.04 g、2.99 mmol) を用いて、製造例2の工程Bと同様の方法で表題化合物 (1.02 g) を得た。

LC/MS: 470 (M+Na)

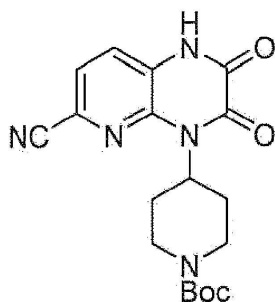
【0062】

工程D: *tert*-ブチル 4-(6-シアノ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

40

50

【化 3 2】



10

tert-ブチル 4- (N- (6-シアノ-3-ニトロピリジン-2-イル) -2-エトキシ-2-オキソアセトアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.51 g、1.14 mmol) を用いて、製造例 2 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (0.388 g) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

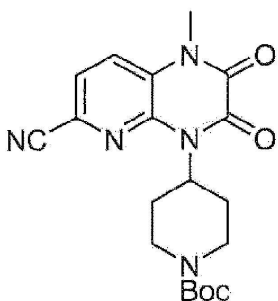
LC/MS: 394 (M+Na)

【0063】

工程 E: tert-ブチル 4- (6-シアノ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 3 3】

20



tert-ブチル 4- (6-シアノ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.388 g、1.045 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で得られた残渣を、MPLC により精製して表題化合物 (0.368 g) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.50-5.47 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)

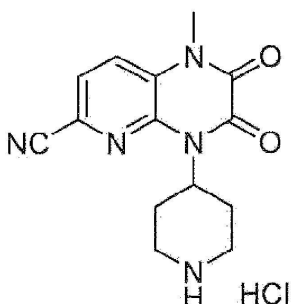
LC/MS: 408 (M+Na)

【0064】

工程 F: 1-メチル-2,3-ジオキソ-4- (ピペリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-6-カルボニトリル塩酸塩の製造

40

【化 3 4】



50

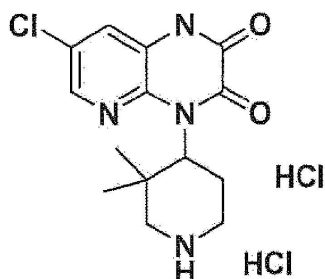
tert-ブチル 4-(6-シアノ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(1*H*)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.300 g, 0.778 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (250 mg) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 286 (M+H), 308 (M+Na)

【0065】

製造例 5: 7-クロロ-4-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩の製造

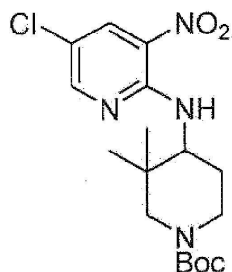
【化 35】



10

工程 A: *tert*-ブチル 4-((5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 36】



20

tert-ブチル 4-アミド-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (0.951 g, 4.16 mmol) と 5-クロロ-2-フルオロ-3-ニトロピリジン (0.700 g, 3.97 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 A と同様の方法で表題化合物 (1.36 g) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 8.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

LC/MS: 407 (M+Na)

【0066】

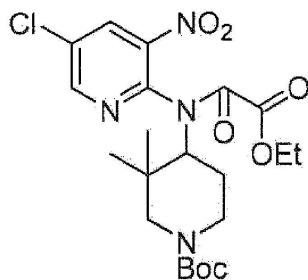
工程 B: *tert*-ブチル 4-(*N*-(5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)-2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

30

40

50

【化 37】



10

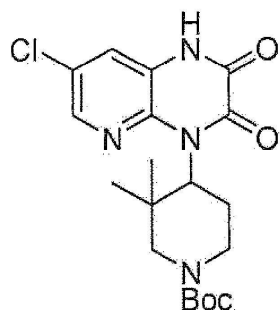
tert-ブチル 4-((5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (1.01 g、2.62 mmol) を用いて、製造例 2 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (0.120 g) を得た。

LC/MS: 507 (M+Na)

【0067】

工程 C: tert-ブチル 4-(7-クロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 38】



20

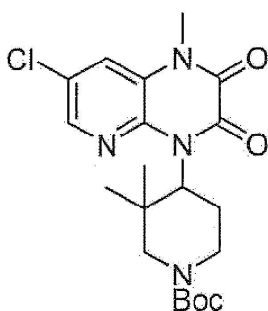
tert-ブチル 4-(N-(5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)-2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (0.23 g、0.474 mmol) を用いて、製造例 2 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (0.161 g) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 431 (M+Na)

【0068】

工程 D: tert-ブチル 4-(7-クロロ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 39】



40

tert-ブチル 4-(7-クロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2

50

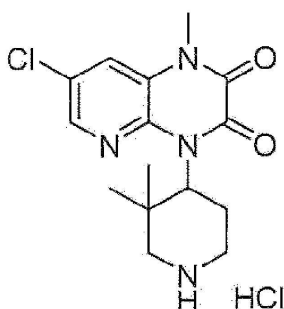
， 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル) - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 6 1 g , 0 . 3 9 4 m m o l) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で得られた残渣を M P L C により精製して、表題化合物 (0 . 1 0 0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.68-5.32 (2 dd, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 3.96-3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.49-3.37 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.12-1.05 (2 s, 3H), 0.94-0.83 (2 s, 3H)

LC/MS: 445 (M+Na)

【 0 0 6 9 】

工程 E : 7 - クロロ - 4 - (3 , 3 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 , 3 - ジオン 2 塩酸塩の製造
【化 4 0】

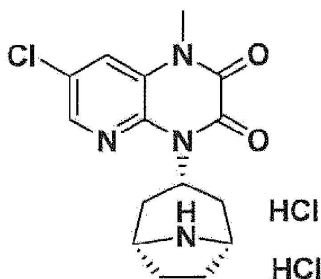


tert-ブチル 4 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル) - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 0 0 g , 0 . 2 3 6 m m o l) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (0 . 0 9 4 g) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 323 (M+H)

【 0 0 7 0 】

製造例 6 : 4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 , 3 - ジオン 2 塩酸塩の製造
【化 4 1】



工程 A : tert-ブチル (1 R , 3 s , 5 S) - 3 - ((5 - クロロ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレートの製造

10

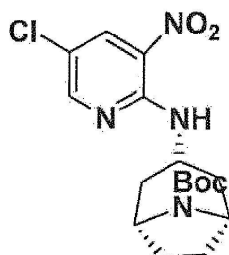
20

30

40

50

【化 4 2】



5-クロロ-2-フルオロ-3-ニトロピリジン (5.00 g、28.3 mmol) と *tert*-ブチル (1*R*, 3*S*, 5*S*)-3-アミノ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (6.41 g、28.30 mmol) を用いて、製造例 2 の工程 A と同様の方法で表題化合物 (10.71 g) を得た。

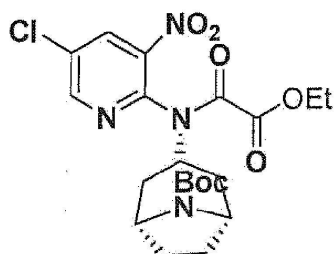
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ 8.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.98 (s, 4H), 1.82 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)

LC/MS: 405 (M+Na)

【0071】

工程 B: *tert*-ブチル (1*R*, 3*S*, 5*S*)-3-(N-(5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)-2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの製造

【化 4 3】



tert-ブチル (1*R*, 3*S*, 5*S*)-3-((5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (3.20 g、8.36 mmol) を用いて、製造例 2 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (1.17 g) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 29.6 Hz, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 27.2 Hz, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33-1.24 (m, 4H)

LC/MS: 483 (M+H), 505 (M+Na)

【0072】

工程 C: *tert*-ブチル (1*R*, 3*S*, 5*S*)-3-(7-クロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-*b*] ピラジン-4(1*H*)-イル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの製造

10

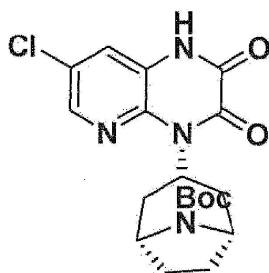
20

30

40

50

【化 4 4】



tert-ブチル (1R, 3S, 5S) - 3 - (N - (5 - クロロ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソアセトアミド) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (1 . 17 g、2 . 42 mmol) を用いて、製造例 2 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (0 . 77 g) を得た。

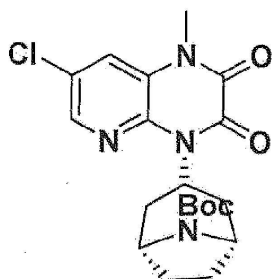
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 12.14 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 34.2 Hz, 2H), 2.26-2.18 (m, 4H), 1.95 (d, J = 39.7 Hz, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)

LC/MS: 407 (M+H)

【0073】

工程 D: tert-ブチル (1R, 3S, 5S) - 3 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1H) - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレートの製造

【化 4 5】



tert-ブチル (1R, 3S, 5S) - 3 - (7 - クロロ - 2, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1H) - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (0 . 72 g、1 . 78 mmol) を用いて、製造例 2 の工程 D と同様の方法で表題化合物 (0 . 75 g) を収得した。

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.59-5.51 (m, 1H), 4.36 (d, J = 58.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.56 (s, 9H)

LC/MS: 443 (M+Na)

【0074】

工程 E: 4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2, 3 - ジオン 2 塩酸塩の製造

10

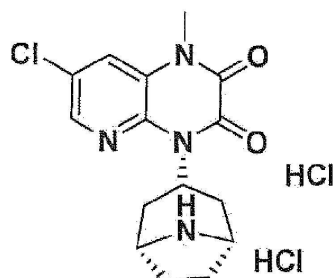
20

30

40

50

【化 4 6】



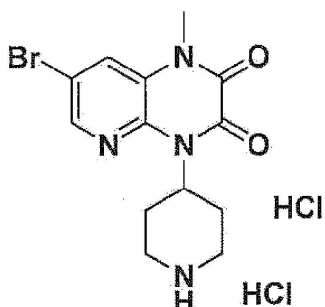
tert-ブチル (1R, 3s, 5S) - 3 - (7-クロロ-1-メチル-2, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (590mg、1. 40mmol) を用いて、製造例 2 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (440mg) を得た。

LC/MS: 321 (M+H)

【0075】

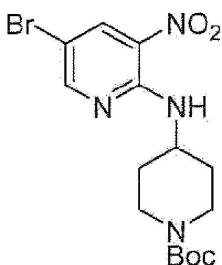
製造例 7: 7-ブロモ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩の製造

【化 4 7】



工程 A: tert-ブチル 4-((5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 4 8】



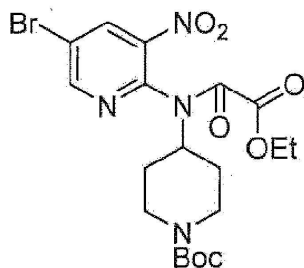
tert-ブチル 4-((3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) アミドピペリジン-1-カルボキシレート (1. 00g、3. 10mmol) を CH₃CN (20mL) に溶解した溶液に、NBS (0. 552g、3. 10mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を EtOAc で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を MPLC 精製して表題化合物 (1. 23g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.52-1.48 (2H), 1.46 (s, 9H)

LC/MS: 433, 435 (M+Na)

【0076】

工程B: *tert*-ブチル 4-(*N*-(5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)-2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造
【化49】



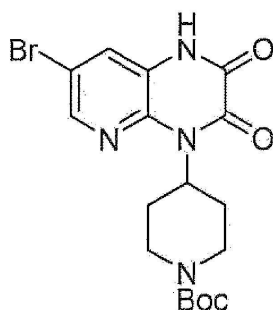
10

tert-ブチル 4-((5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.23 g、3.07 mmol) を用いて、製造例2の工程Bと同様の方法で表題化合物 (0.880 g) を得た。

LC/MS: 523, 525 (M+Na)

【0077】

工程C: *tert*-ブチル 4-(7-ブロモ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造
【化50】



30

tert-ブチル 4-(*N*-(5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)-2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.880 g、1.755 mmol) を用いて、製造例2の工程Cと同様の方法で表題化合物 (0.480 g) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 447, 449 (M+Na)

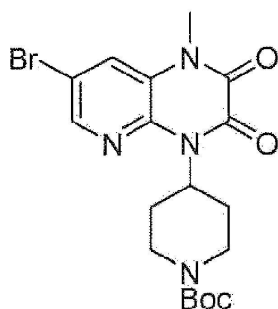
【0078】

工程D: *tert*-ブチル 4-(7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

40

50

【化 5 1】



10

tert-ブチル 4-(7-ブロモ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.480 g、1.129 mmol) を用いて製造例 1 の工程 E と同様の方法で得られた残渣を、MPLC で精製して表題化合物 (0.335 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.51-5.49 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.87-2.83 (m, 4H), 1.65 (br s, 2H), 1.52 (s, 9H)

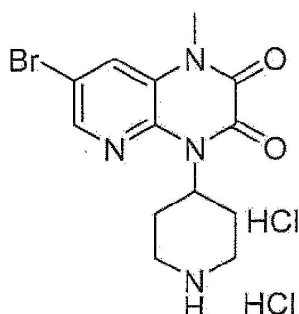
LC/MS: 461, 463 ($\text{M}+\text{Na}$)

【0079】

20

工程 E : 7-ブロモ-4-(ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩の製造

【化 5 2】



30

tert-ブチル 4-(7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.335 g、0.763 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (0.314 g) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 338, 340 ($\text{M}+\text{H}$)

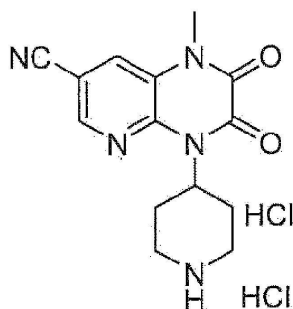
【0080】

製造例 8 : 1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-7-カルボニトリル 2 塩酸塩の製造

40

50

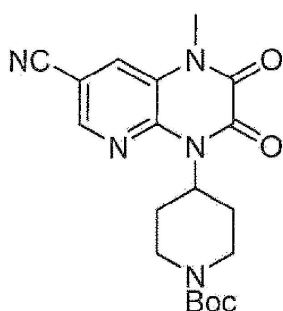
【化 5 3】



10

工程 A: *tert*-ブチル 4-(7-シアノ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 5 4】



20

製造例 7 で得られた 7-ブロモ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩 (0.120 g、0.273 mmol) を用いて、製造例 4 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (0.098 g) を得た。

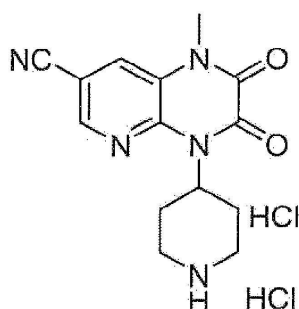
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}_3$) δ 8.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.84-2.77 (m, 4H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)

30

LC/MS: 408 ($\text{M} + \text{Na}$)

【0081】

工程 B: 1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-7-カルボニトリル 2 塩酸塩の製造
【化 5 5】



40

tert-ブチル 4-(7-シアノ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.098 g、0.254 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表

50

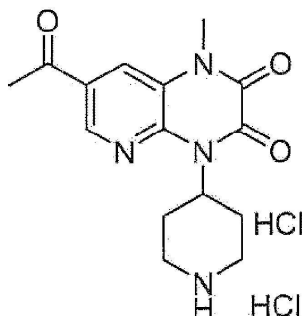
題化合物 (0.091 g) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 286 (M+H)

【0082】

製造例 9: 7-アセチル-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩の製造

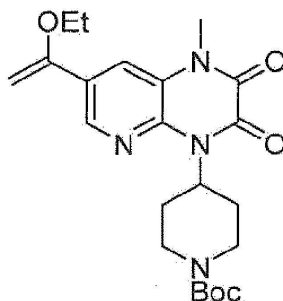
【化56】



10

工程 A: tert-ブチル 4-(7-(1-エトキシビニル)-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化57】



20

製造例 7 で得られた 7-ブromo-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩 (0.150 g、0.341 mmol)、トリブチル (1-エトキシビニル) ステネン (148 mg、0.410) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg、0.034) に、1,4-ジオキサン (10 mL) を加え、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を MPLC で精製して表題化合物 (0.134 g) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.91-2.89 (m, 4H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

40

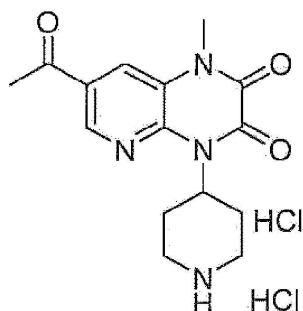
LC/MS: 453 (M+Na)

【0083】

工程 B: 7-アセチル-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩の製造

50

【化 5 8】



10

tert-ブチル 4- (7- (1-エトキシビニル) -1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.134 g、0.311 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (0.111 g) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

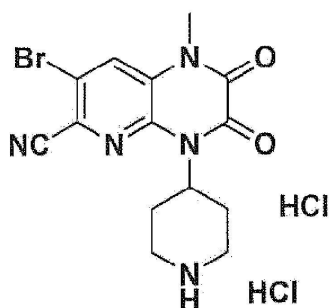
LC/MS: 303 (M+H)

【0084】

製造例 10: 7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジオキソ-4- (ピペリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-6-カルボニトリル 2 塩酸塩の製造

20

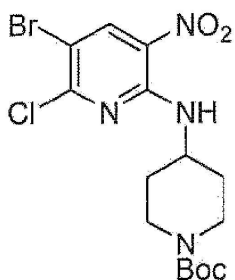
【化 5 9】



30

工程 A: tert-ブチル 4- ((5-ブロモ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 6 0】



40

製造例 3 の工程 A で合成した tert-ブチル 4- ((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.00 g、2.80 mmol) を用いて、製造例 5 の工程 A と同様の方法で表題化合物 (1.08 g) を得た。
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

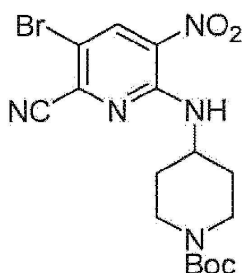
50

LC/MS: 457, 459 (M+Na)

【0085】

工程B: tert-ブチル 4-((5-ブロモ-6-シアノ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化61】



10

tert-ブチル 4-((5-ブロモ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.500 g、1.148 mmol) を用いて、製造例4の工程Bと同様の方法で表題化合物 (0.201 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.69 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

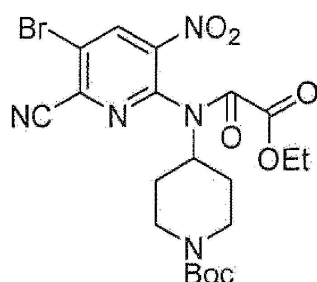
20

LC/MS: 523, 525 (M+Na)

【0086】

工程C: tert-ブチル 4-(N-(5-ブロモ-6-シアノ-3-ニトロピリジン-2-イル)-2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化62】



30

tert-ブチル 4-((5-ブロモ-6-シアノ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.370 g、0.868 mmol) を用いて、製造例2の工程Bと同様の方法で表題化合物 (0.251 g) を得た。

LC/MS: 548, 550 (M+Na)

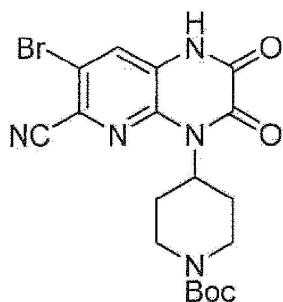
【0087】

工程D: tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-シアノ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

40

50

【化 6 3】



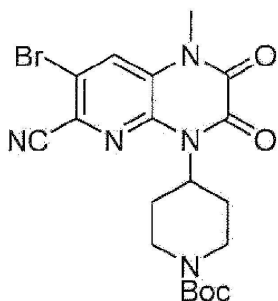
tert-ブチル 4- (N- (5-ブロモ-6-シアノ-3-ニトロピリジン-2-イル) -2-エトキシ-2-オキソアセトアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.251 g、0.477 mmol) を用いて、製造例 2 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (0.215 g) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 472, 474 (M+Na)

【0088】

工程 E: tert-ブチル 4- (7-ブロモ-6-シアノ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H)-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 6 4】



tert-ブチル 4- (7-ブロモ-6-シアノ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H)-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.215 g、0.477 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で得られた残渣を MPLC で精製して表題化合物 (0.114 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.51-5.49 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.87-2.83 (m, 4H), 1.65 (br s, 2H), 1.52 (s, 9H)

LC/MS: 486, 488 (M+Na)

【0089】

工程 F: 7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジオキソ-4- (ピペリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-6-カルボニトリル 2 塩酸塩の製造

10

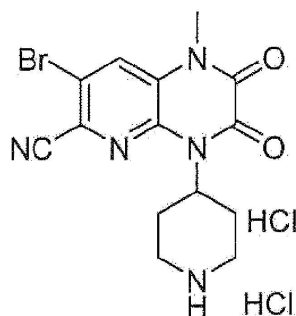
20

30

40

50

【化 6 5】



10

tert-ブチル 4-（7-ブロモ-6-シアノ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4（1H）-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.114 g、0.246 mmol）を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物（0.107 g）を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

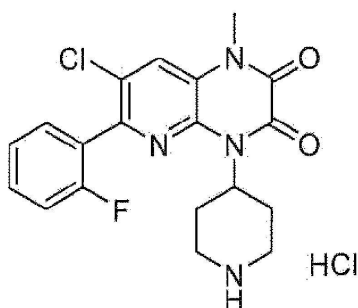
LC/MS: 364, 366 (M+H)

【0090】

製造例 11：7-クロロ-6-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-4-（ピペリジン-4-イル）-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩の製造

20

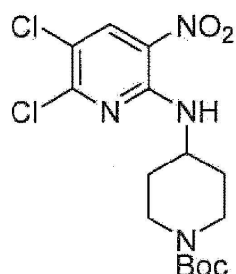
【化 6 6】



30

工程 A：tert-ブチル 4-（（5,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 6 7】



40

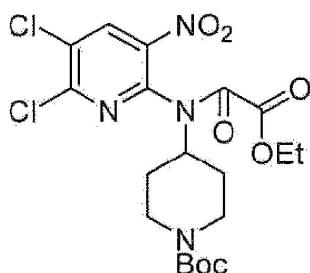
製造例 4 の工程 A で得られた tert-ブチル 4-（（6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.5 g、4.20 mmol）を CH₃CN（50 mL）に溶解し、NCS（0.842 g、6.31 mmol）を加え、50℃で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液とブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を MPLC で精製して表題化合物（1.57 g）を得た。

50

LC/MS: 413, 415 (M+Na)

【0091】

工程B: tert-ブチル 4- (N- (5,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) -2-エトキシ-2-オキソアセトアミド) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造
【化68】



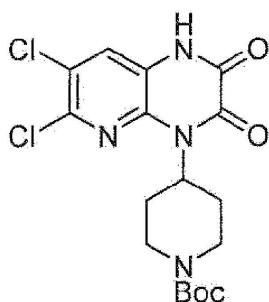
10

tert-ブチル 4- ((5,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.920 g, 2.351) を用いて、製造例2の工程Bと同様の方法で表題化合物 (1.05 g) を得た。

LC/MS: 513, 515 (M+Na)

【0092】

工程C: tert-ブチル 4- (6,7-ジクロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造
【化69】



30

tert-ブチル 4- (N- (5,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) -2-エトキシ-2-オキソアセトアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート (220 mg, 0.448 mol) を用いて、製造例2の工程Cと同様の方法で表題化合物 (0.186 g) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 437, 439 (M+Na)

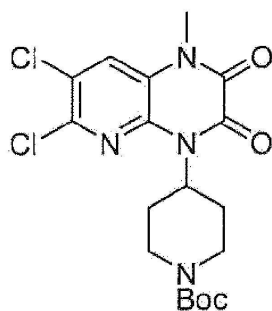
【0093】

工程D: tert-ブチル 4- (6,7-ジクロロ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

40

50

【化 70】



10

tert-ブチル 4- (6, 7-ジクロロ-1-メチル-2, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.186 g、0.448 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で得られた残渣を MPLC で精製して表題化合物 (0.121 g) を得た。

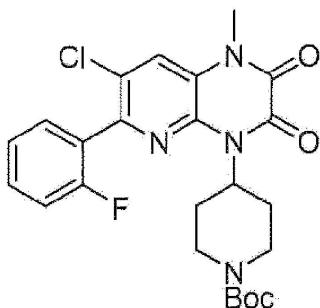
LC/MS: 451.453 (M+Na)

【0094】

工程 E: tert-ブチル 4- (7-クロロ-6- (2-フルオロフェニル) -1-メチル-2, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

20

【化 71】



30

tert-ブチル 4- (6, 7-ジクロロ-1-メチル-2, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.090 g、0.210 mmol)、(2-フルオロフェニル) ボロン酸 (44 mg、0.314)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.314 mL) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (24 mg、0.02 mmol) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、90℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を MPLC で精製して表題化合物 (89 mg) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.62 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.81 (br s, 4H), 1.67 (br s, 2H), 1.44 (s, 9H)

40

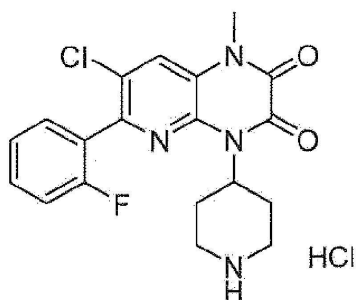
LC/MS: 511 (M+Na)

【0095】

工程 F: 7-クロロ-6- (2-フルオロフェニル) -1-メチル-4- (ピペリジン-4-イル) -1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン塩酸塩の製造

50

【化 7 2】



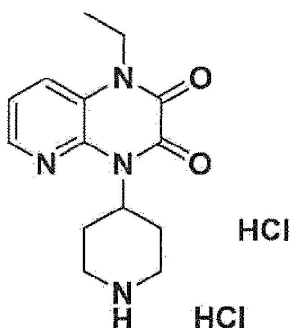
tert-ブチル 4-(7-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.089 g、0.182 mmol)を用いて、製造例1の工程Fと同様の方法で表題化合物(80 mg)を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 389 (M+H)

【0096】

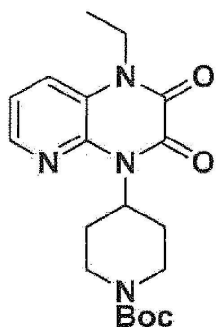
製造例12: 1-エチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩の製造

【化 7 3】



工程A: tert-ブチル 4-(1-エチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 7 4】



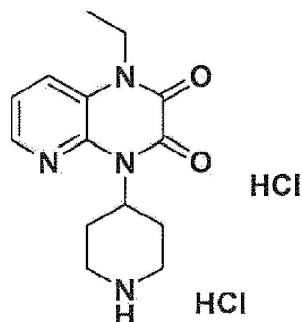
製造例1の工程Dで得られたtert-ブチル 4-(2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(50 mg、0.144 mmol)とヨードエタン(iodoethane)(17.50 μL、0.217 mmol)を用いて、製造例1の工程Eと同様の方法で表題化合物(50 mg)を得た。

LC/MS: 375 (M+H)

【0097】

工程B：1-エチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩の製造

【化75】



10

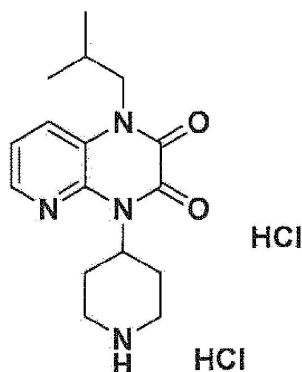
tert-ブチル 4-(1-エチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(50 mg、0.134 mmol)を用いて、製造例1の工程Fと同様の方法で表題化合物(36 mg)を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 275 (M+H)

【0098】

製造例13：1-イソブチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩の製造

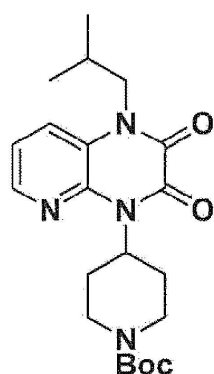
【化76】



30

工程A：tert-ブチル 4-(1-イソブチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化77】



40

製造例1の工程Dで得られたtert-ブチル 4-(2,3-ジオキソ-2,3-ジヒ

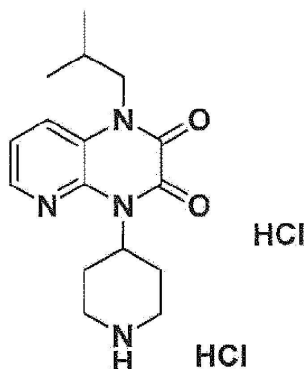
50

ドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.144 mmol) と 1-ブロモ-2-メチルプロパン (29.7 mg、0.217 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (26 mg) を得た。

LC/MS: 403 (M+H)

【0099】

工程 B: 1-イソブチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩の製造
【化 78】



10

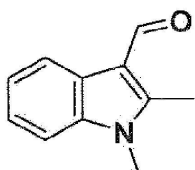
20

tert-ブチル 4-(1-イソブチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (26 mg、0.065 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (19 mg) を得た。

LC/MS: 303 (M+H)

【0100】

製造例 14: 1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルバルデヒドの製造
【化 79】

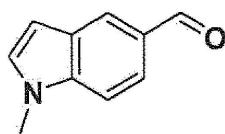


30

2-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド (100 mg、0.628 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (100 mg) を得た。

LC/MS: 174 (M+H)

製造例 15: 1-メチル-1H-インドール-5-カルバルデヒドの製造
【化 80】



40

1H-インドール-5-カルバルデヒド (100 mg、0.689 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (109 mg) を得た。

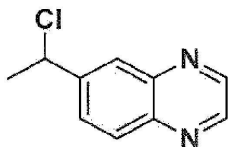
LC/MS: 160 (M+H)

【0101】

製造例 16: 6-(1-クロロエチル)キノキサリンの製造

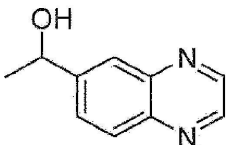
50

【化 8 1】



工程 A：1-（キノキサリン-6-イル）エタン-1-オール¹⁰の製造

【化 8 2】



1-（キノキサリン-6-イル）エタン-1-オン（500mg、2.90mmol）を MeOH（5, 808 μ L）に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム（165mg、4.36mmol）を加え、1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止させた後、EtOAcで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をMPLCで精製して表題化合物（312mg）を得た。

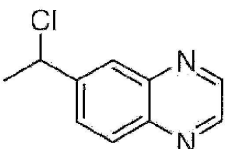
¹H-NMR（400 MHz, CHLOROFORM-D） δ 8.81（dd, J = 3.9, 1.1 Hz, 2H）, 8.16-7.99（m, 2H）, 7.82（dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H）, 5.15（q, J = 6.4 Hz, 1H）, 1.60（d, J = 6.9 Hz, 3H）

LC/MS: 175（M+H）

【0102】

工程 B：6-（1-クロロエチル）キノキサリンの製造

【化 8 3】



1-（キノキサリン-6-イル）エタン-1-オール（312mg、1.791mmol）をDCMに溶解し、0℃でSOCl₂（196 μ L、2.69mmol）を加え、1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止させた後、EtOAcで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した、残渣をMPLCで精製して表題化合物（300mg）を得た。

LC/MS: 193（M+H）

【0103】

製造例 17：7-クロロ-4-（（2R, 5S）-2, 5-ジメチルピペリジン-4-イル）-1-メチル-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオン 2塩酸塩の製造

10

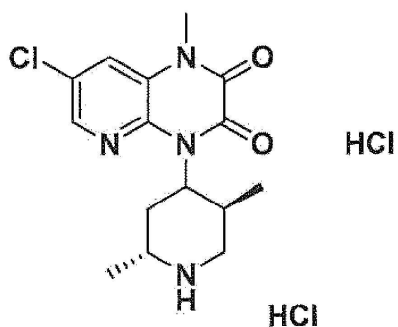
20

30

40

50

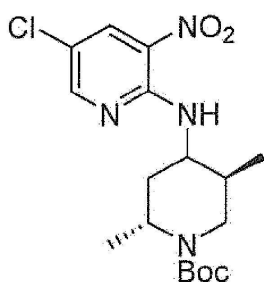
【化 8 4】



10

工程 A : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 4 - ((5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) - 2, 5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 8 5】



20

5-クロロ-2-フルオロ-3-ニトロピリジン (306 mg、1.73 mmol) と *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 4-アミノ-2, 5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートアセテート (500 mg、1.73 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し、DIPEA (0.606 mL、3.47 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止させた後、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を MPLC で精製して表題化合物 (500 mg、75%) を得た。

30

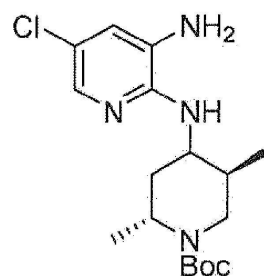
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 8.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

LC/MS: 329 (M+H-t-Bu)

【0104】

工程 B : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 4 - ((3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イル) アミノ) - 2, 5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 8 6】



40

tert-ブチル (2*R*, 5*S*) - 4 - ((5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) - 2, 5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (330 mg、0.

50

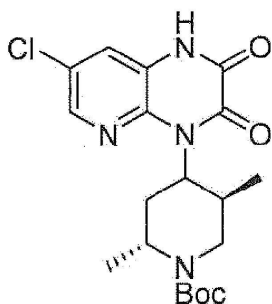
857mmol)をMeOH(10mL)に溶解し、Zn(1.12g、17.2mmol)と塩化アンモニウム(0.460g、8.57mmol)を加え、70℃で3時間攪拌した。セライトパッドでろ過した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物(304mg)を得た。これを次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 355 (M+H)

【0105】

工程C: tert-ブチル(2R, 5S)-4-(7-クロロ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)-2,5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化87】



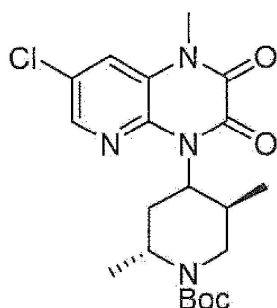
tert-ブチル(2R, 5S)-4-(3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2,5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート(304mg、0.857mmol)をDCE(10mL)に溶解し、エチル2-クロロ-2-オキソアセテート(0.144mL、1.29mmol)とDIEA(0.449mL、2.57mmol)を加え、室温で12時間攪拌し、週末にかけて70℃で攪拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止させた後、DCMで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して表題化合物(209mg)を得た。これを次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 309 (M+H-t-Bu)

【0106】

工程D: tert-ブチル(2R, 5S)-4-(7-クロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)-2,5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化88】



tert-ブチル(2R, 5S)-4-(7-クロロ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)-2,5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート(209mg、0.511mmol)を用いて、製造例1の工程Eと同様の方法で表題化合物(81mg、38%)を得た。

¹H-NMR(500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.21(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36-5.31(m, 1H), 4.04-3.93(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.07-2.95(m, 2H), 2.76-2.69(m, 1H), 1.85-1.80(m, 1H), 1.52(s, 9H), 1.25(d, J = 6.0 Hz,

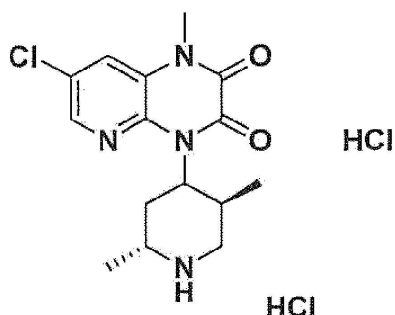
3H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

LC/MS: 367 (M+H-t-Bu), 445 (M+Na)

【0107】

工程E: 7-クロロ-4-((2R, 5S)-2, 5-ジメチルピペリジン-4-イル)-1-メチル-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオン2塩酸塩の製造

【化89】



10

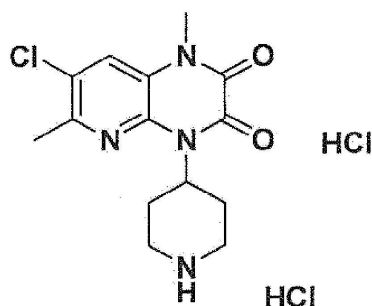
tert-ブチル(2R, 5S)-4-(7-クロロ-2, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)-イル)-2, 5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート(81mg, 0.192mmol)を用いて、製造例1の工程Fと同様の方法で表題化合物(68mg, 99%)を得た。

LC/MS: 323 (M+H)

【0108】

製造例18: 7-クロロ-1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオン2塩酸塩の製造

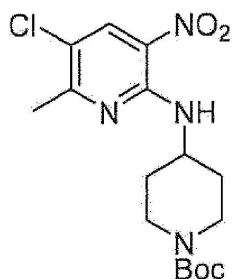
【化90】



30

工程A: tert-ブチル4-((5-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化91】



40

製造例3の工程Aで得られたtert-ブチル4-((6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.15g, 3.42mmol)

50

ol) を CH_3CN (30 mL) に溶解し、 NCS を加えた後、 60°C で 72 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc と炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、残渣を MPLC で精製して表題化合物 (770 mg、61%) を得た。

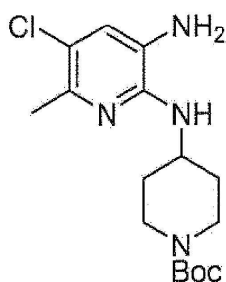
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.08 (br s, 2H), 3.03 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

LC/MS: 393 (M+H)

【0109】

工程 B: *tert*-ブチル 4-((3-アミノ-5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート の製造

【化 9 2】



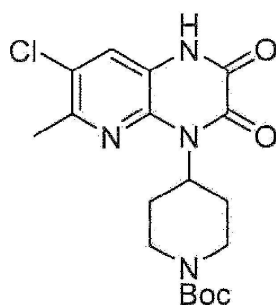
tert-ブチル 4-((5-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (310 mg、0.836 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (271 mg、95%) を得た。

LC/MS: 341 (M+H)

【0110】

工程 C: *tert*-ブチル 4-(7-クロロ-6-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H)-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート の製造

【化 9 3】



tert-ブチル 4-((3-アミノ-5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (271 mg、0.795 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (314 mg、99%) を得た。

LC/MS: 339 (M+H-t-Bu)

【0111】

工程 D: *tert*-ブチル 4-(7-クロロ-1,6-ジメチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H)-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート の製造

10

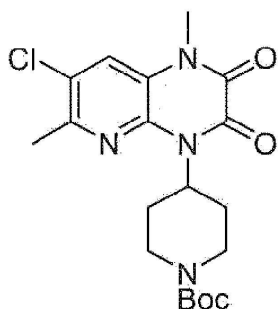
20

30

40

50

【化 9 4】



10

tert-ブチル 4-(7-クロロ-6-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (314 mg, 0.795 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (271 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.46 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.87-2.85 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.65 (br s, 2H), 1.52 (s, 9H)

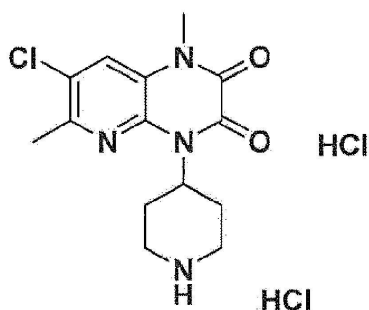
LC/MS: 431 (M+Na), 353 (M+H-t-Bu)

【0112】

工程 E: 7-クロロ-1,6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩の製造

20

【化 9 5】



30

tert-ブチル 4-(7-クロロ-1,6-ジメチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (271 mg, 0.663 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (221 mg, 97%) を得た。

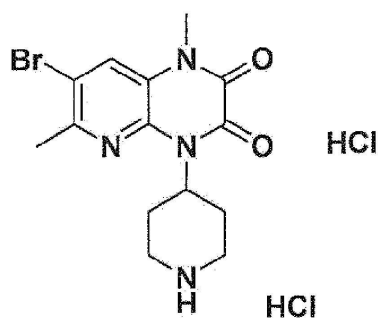
LC/MS: 309 (M+H)

【0113】

製造例 19: 7-ブロモ-1,6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩の製造

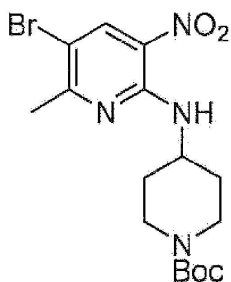
40

【化 9 6】



50

工程A: *tert*-ブチル 4-((5-ブロモ-6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化97】



10

製造例3の工程Aで得られた *tert*-ブチル 4-((6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.90 g、14.57 mmol) を CH₃CN (146 mL) に溶解し、NBSを加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc と炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を MPLC で精製して表題化合物 (6.05 g、92%) を得た。

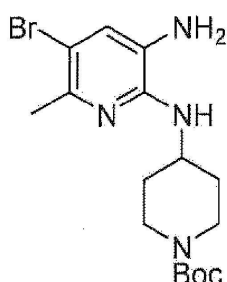
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.52 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.08 (br s, 2H), 3.03 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)

20

LC/MS: 437 (M+Na)

【0114】

工程B: *tert*-ブチル 4-((3-アミノ-5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造
【化98】



30

tert-ブチル 4-((5-ブロモ-6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1000 mg、2.41 mmol) を用いて、製造例17の工程Bと同様の方法で表題化合物 (811 mg、87%) を得た。

LC/MS: 385, 387 (M+H)

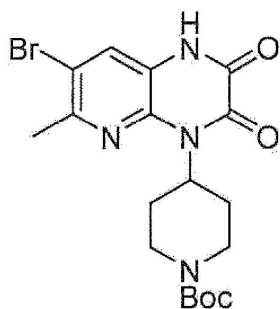
【0115】

40

工程C: *tert*-ブチル 4-(7-ブロモ-6-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

50

【化 9 9】



10

tert-ブチル 4-((3-アミノ-5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (811mg、2.11mmol) を用いて、製造例 17 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (925mg、99%) を得た。

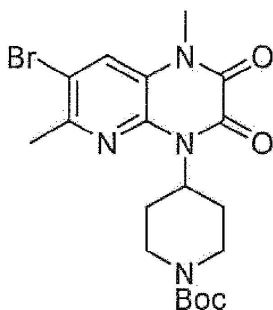
LC/MS: 439, 441 (M+H)

【0116】

工程 D: tert-ブチル 4-(7-ブロモ-1,6-ジメチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 100】

20



30

tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (925mg、2.11mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (732mg、77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.61 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.87-2.85 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (br s, 2H), 1.52 (s, 9H)

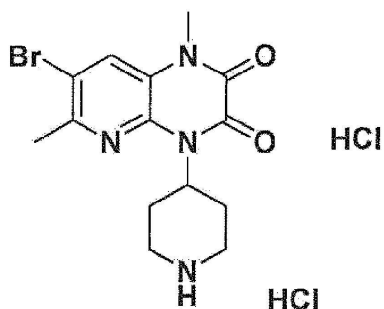
LC/MS: 475, 477 (M+Na)

【0117】

工程 E: 7-ブロモ-1,6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩の製造

【化 101】

40



50

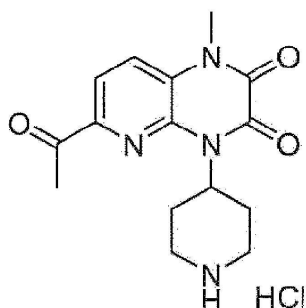
tert-ブチル 4-(7-ブromo-1,6-ジメチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(1*H*)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (732 mg、1.62 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (631 mg、100%) を得た。

LC/MS: 353, 355 (M+H)

【0118】

製造例 20: 6-アセチル-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩の製造

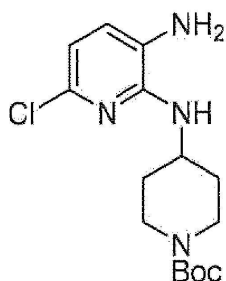
【化102】



10

工程 A: *tert*-ブチル 4-((3-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化103】



20

30

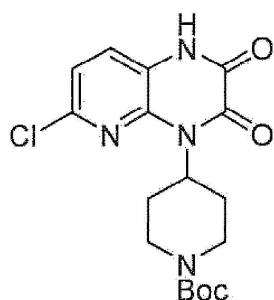
製造例 4 の工程 A で合成した *tert*-ブチル 4-((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (7.86 g、22.03 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (4.4 g、61%) を得た。

LC/MS: 271 (M+H-t-Bu), 349 (M+Na)

【0119】

工程 B: *tert*-ブチル 4-(6-クロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(1*H*)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化104】



40

50

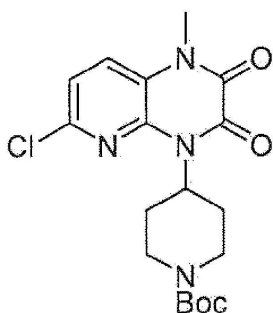
tert-ブチル 4-((3-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.4 g、13.46 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (5.13 g) を得た。それを次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 281 (M+H-t-Bu)

【0120】

工程 C: *tert*-ブチル 4-(6-クロロ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化105】



tert-ブチル 4-(6-クロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (5.13 g、13.47 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (3.91 g、74%) を得た。

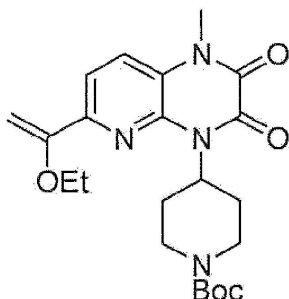
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47-5.42 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 4H), 1.66-1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

LCMS: 417 (M+Na)

【0121】

工程 D: *tert*-ブチル 4-(6-(1-エトキシビニル)-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化106】



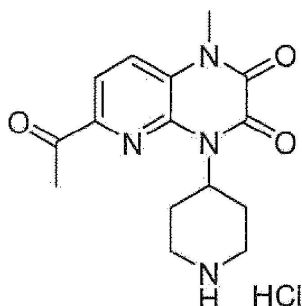
tert-ブチル 4-(6-クロロ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.38 mmol) を用いて、製造例 9 の工程 A と同様の方法で表題化合物 (143 mg、87%) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 3H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.00-2.93 (m, 4H), 1.71-1.69 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

LC/MS: 375 (M+H-t-Bu), 453 (M+Na)

【0122】

工程E：6-アセチル-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩の製造
【化107】



10

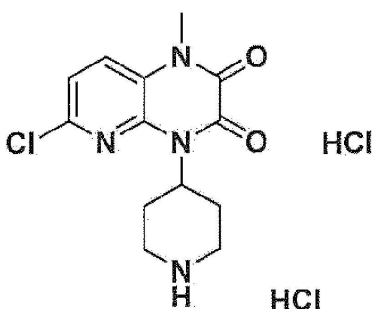
tert-ブチル 4-(6-(1-エトキシビニル)-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(143 mg、0.332 mmol)を用いて、製造例1の工程Fと同様の方法で表題化合物(113 mg)を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 303 (M+H)

20

【0123】

製造例21：6-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩の製造
【化108】



30

製造例20の工程Cで得られたtert-ブチル 4-(6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(500 mg、1.27 mmol)を製造例1の工程Fと同様の方法で表題化合物(450 mg、99%)を得たし、これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 337 (M+H)

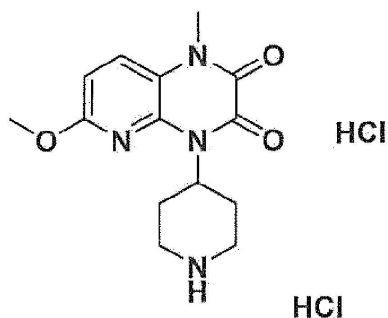
【0124】

40

製造例22：6-メトキシ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩の製造

50

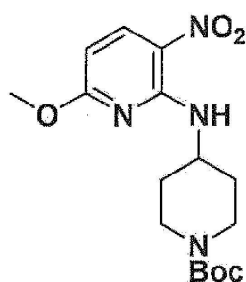
【化 109】



10

工程 A : tert-ブチル 4-((6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 110】



20

2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン (1.00 g、5.30 mmol) を用いて、製造例 4 の工程 A と同様の方法で表題化合物 (1.80 g、96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.09 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

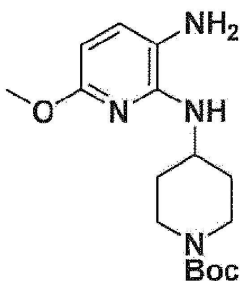
LC/MS: 375 ($\text{M}+\text{Na}$)

30

【0125】

工程 B : tert-ブチル 4-((3-アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 111】



40

tert-ブチル 4-((6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.80 g、5.11 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (1.65 g、73%) を得たし、これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 345 ($\text{M}+\text{Na}$)

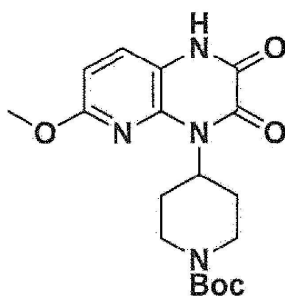
【0126】

工程 C : tert-ブチル 4-((6-メトキシ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ

50

ピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート
の製造

【化112】



10

tert-ブチル 4-((3-アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.21 g, 3.72 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (750 mg, 54%) を得た。それを次の反応に直ちに使用した。

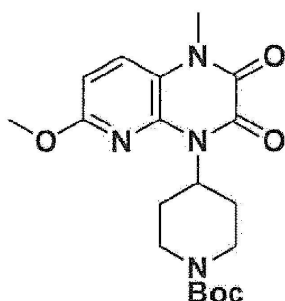
LC/MS: 399 (M+Na)

【0127】

工程 D: tert-ブチル 4-(6-メトキシ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

20

【化113】



30

tert-ブチル 4-(6-メトキシ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (750 mg, 3.72 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (600 mg, 77%) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H), 4.33 (d, J = 61.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.99-2.82 (m, 4H), 1.71 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)

LC/MS: 335 (M+Na-tBu), 413 (M+Na)

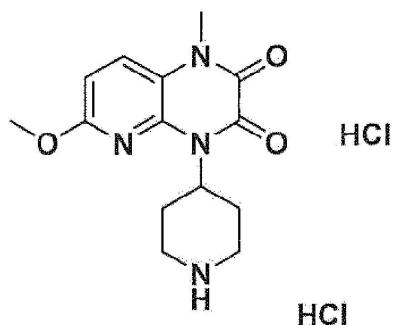
【0128】

工程 E: 6-メトキシ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩の製造

40

50

【化 1 1 4】



10

tert-ブチル 4- (6-メトキシ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (600 mg、1.54 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (550 mg、90%) を得た。それを次の反応に直ちに使用した。

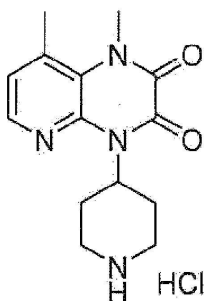
LC/MS: 291 (M+H)

【0 1 2 9】

製造例 23 : 1,8-ジメチル-4- (ピペリジン-4-イル) -1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩の製造

【化 1 1 5】

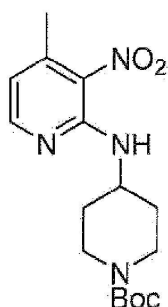
20



工程 A : tert-ブチル 4- ((4-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

30

【化 1 1 6】



40

2-フルオロ-4-メチル-3-ニトロピリジン (1.56 g、9.99 mmol) を用いて、製造例 4 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (3.32 g、99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM- D_3) δ 8.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.51-1.44 (m, 2H)

LC/MS: 337 (M+H)

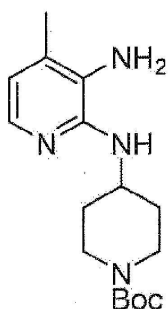
【0 1 3 0】

工程 B : tert-ブチル 4- ((3-アミノ-4-メチルピリジン-2-イル) アミ

50

ノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化117】



10

tert-ブチル 4-((4-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.5 g、4.46 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (1.35 g、99%) を得たし、これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

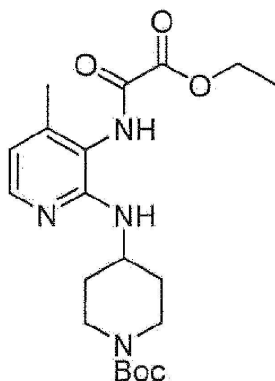
LC/MS: 307 (M+H)

【0131】

工程 C: tert-ブチル 4-((3-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-4-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

20

【化118】



30

tert-ブチル 4-((3-アミノ-4-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.35 g、4.41 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (1.67 g、93%) を得た。

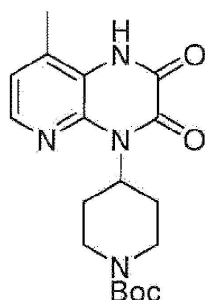
LC/MS: 407 (M+H)

【0132】

工程 D: tert-ブチル 4-(8-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

40

【化119】



50

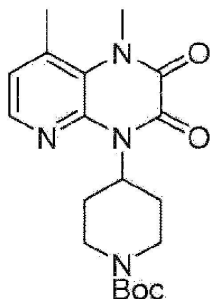
tert-ブチル 4-((3-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-4-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (930 mg、2.29 mmol) と DIPEA (2.0 mL、11.4 mmol) 混合物を DCE (15 mL) に溶解し、70℃で24時間攪拌した。反応混合物を室温で冷却し、減圧濃縮し、MPLCで表題化合物 (34 mg、4%) を得た。

LC/MS: 305 (M+H-t-Bu)

【0133】

工程 E: tert-ブチル 4-(1,8-ジメチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化120】



tert-ブチル 4-(8-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (34 mg、0.094 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (35 mg、99%) を得た。

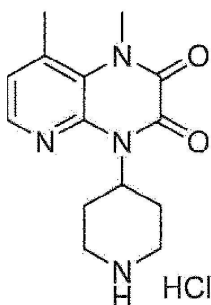
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.96-2.94 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

LC/MS: 397 (M+Na)

【0134】

工程 F: 1,8-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩の製造

【化121】

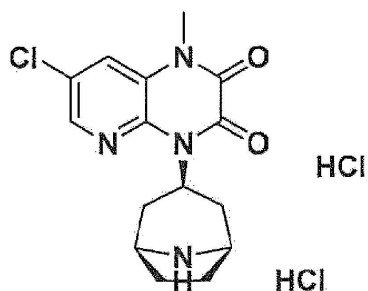


tert-ブチル 4-(1,8-ジメチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (35 mg、0.093 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (29.2 mg、100%) を得た。

LC/MS: 275 (M+H)

製造例 24: 4-((1R,3r,5S)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-クロロ-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩の製造

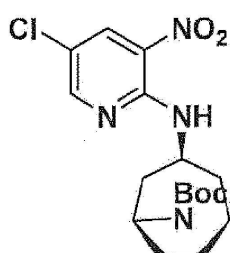
【化 1 2 2】



10

工程 A: *tert*-ブチル (1*R*, 3*r*, 5*S*) - 3 - ((5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの製造

【化 1 2 3】



20

5-クロロ-2-フルオロ-3-ニトロピリジン (1.00 g、5.66 mmol) と *tert*-ブチル 3-アミノ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (1.41 g、6.23 mmol) を用いて、製造例 4 の工程 A と同様の方法で表題化合物 (2.11 g、97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3 - d) δ 8.38 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.31 (br s, 2H), 2.04-2.01 (m, 4H), 1.80 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

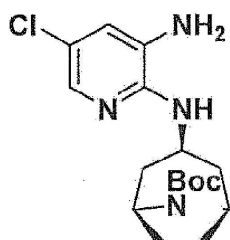
LC/MS: 383 ($M+H$)

30

【0 1 3 5】

工程 B: *tert*-ブチル (1*R*, 3*r*, 5*S*) - 3 - ((3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イル) アミノ) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの製造

【化 1 2 4】



40

tert-ブチル (1*R*, 3*r*, 5*S*) - 3 - ((5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (2.11 g、5.49 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (1.88 g、97%) を得た。これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

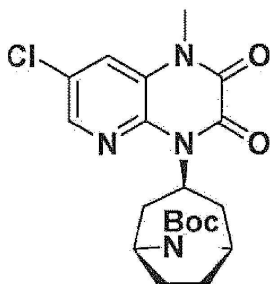
LC/MS: 375 ($M+Na$)

【0 1 3 6】

工程 C: *tert*-ブチル (1*R*, 3*r*, 5*S*) - 3 - (7-クロロ-1-メチル-2

50

， 3-ジオキソ-2， 3-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル)
-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートの製造
【化125】



10

tert-ブチル (1R, 3r, 5S) -3- ((3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イル) アミノ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (1. 88 g、5. 33 mmol) と DIPEA (5. 58 mL、32. 00 mmol) を DCM (300 mL) に溶解し、0℃を保ちながら、エチル 2-クロロ-2-オキソアセテート (1. 79 mL、15. 98 mmol) をゆっくり加えた。50℃に加熱した後、反応混合物を18時間攪拌した。反応終了後、混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧蒸留して濃縮混合物を得た。得られた混合物を製造例1の工程Eと同様の方法で表題化合物 (1. 50 g、67%) を得た。

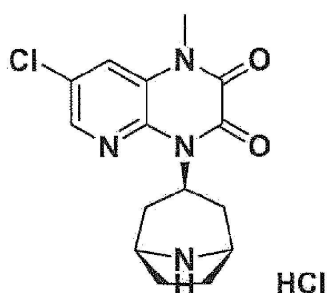
20

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.83 (br s, 1H), 4.16 (br s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

LC/MS: 421 (M+H)

【0137】

工程D：4- ((1R, 3r, 5S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-クロロ-1-メチル-1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン塩酸塩の製造
【化126】



30

tert-ブチル (1R, 3r, 5S) -3- (7-クロロ-1-メチル-2， 3-ジオキソ-2， 3-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (1. 50 g、3. 56 mmol) を用いて、製造例1の工程Fと同様の方法で表題化合物 (1. 25 g、98%) を得た。それを次の反応に直ちに使用した。

40

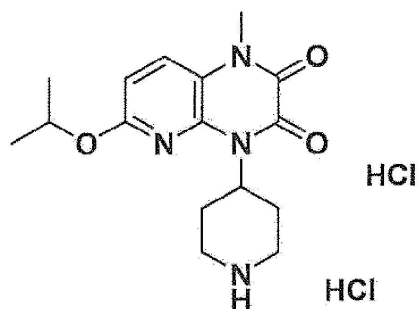
LC/MS: 321 (M+H)

【0138】

製造例25：6-イソプロポキシ-1-メチル-4- (ピペリジン-4-イル) -1， 4-ジヒドロピリド [2， 3-b] ピラジン-2， 3-ジオン2塩酸塩の製造

50

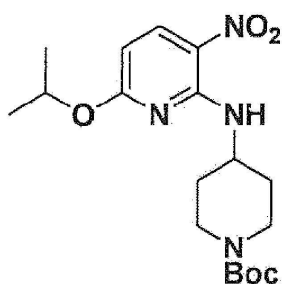
【化 1 2 7】



10

工程 A : tert-ブチル 4-((6-イソプロポキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 1 2 8】



20

2, 6-ジフルオロ-3-ニトロピリジン (2 g、12.49 mmol) と tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (2.502 g、12.49 mmol) を IPA に溶解し、DIPEA (4.36 mL、24.99 mmol) を加え、70 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、MPLC で表題化合物 (3.775 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.25 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.85-4.45 (4H), 3.01 (s, 2H), 2.03 (q, $J = 4.1$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (d, 6H)

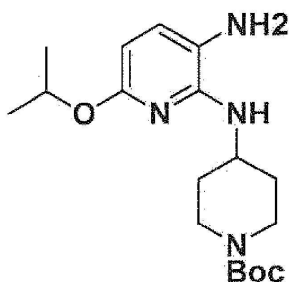
30

LC/MS: 381 (M+H)

【0 1 3 9】

工程 B : tert-ブチル 4-((3-アミノ-6-イソプロポキシピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 1 2 9】



40

tert-ブチル 4-((6-イソプロポキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.755 g、9.87 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (1.07 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 10.5$ Hz, 3H), 2.94 (

50

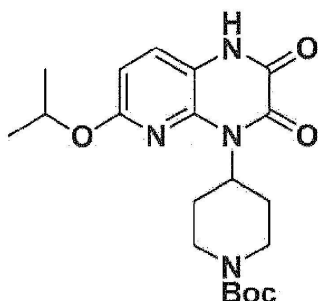
t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.06 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.38 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.34-1.30 (m, 6H)

LC/MS: 351 (M+H)

【0140】

工程C: tert-ブチル 4-(6-イソプロポキシ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化130】



10

tert-ブチル 4-(3-アミノ-6-イソプロポキシピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.07 g, 3.05 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (1.2 g) を得た。

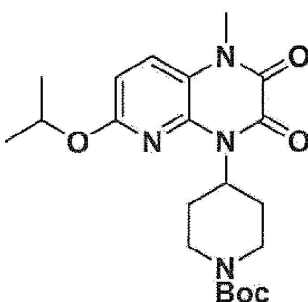
20

LC/MS: 405 (M+H)

【0141】

工程D: tert-ブチル 4-(6-イソプロポキシ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化131】



30

tert-ブチル 4-(6-イソプロポキシ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.256 g, 3.11 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 D と同様の方法で表題化合物 (870 mg) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.29 (d, J = 29.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 1.67 (d, J = 20.8 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.40 (d, J = 6.1 Hz, 6H)

40

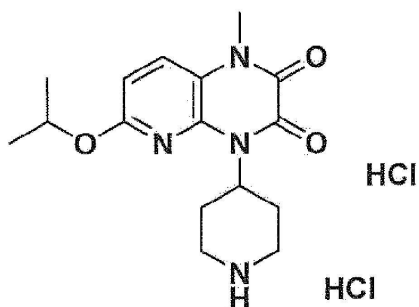
LC/MS: 419 (M+H)

【0142】

工程E: 6-イソプロポキシ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩の製造

50

【化 1 3 2】



10

tert-ブチル 4- (6-イソプロポキシ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (870 mg、2.079 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (668 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.27 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 4H), 1.67 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.40-1.39 (m, 6H)

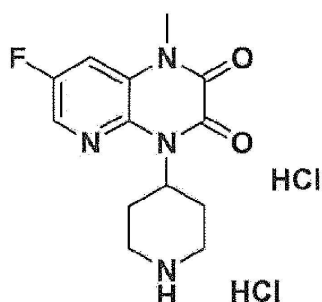
LC/MS: 319 (M+H)

20

【0 1 4 3】

製造例 26 : 7-フルオロ-1-メチル-4- (ピペリジン-4-イル) -1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩の製造

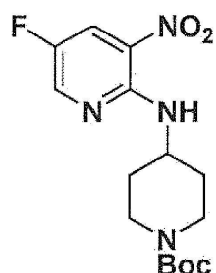
【化 1 3 3】



30

工程 A : tert-ブチル 4- ((5-フルオロ-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 1 3 4】



40

2,6-ジフルオロ-3-ニトロピリジン (2 g、12.49 mmol) と tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (2.502 g、12.49 mmol) を用いて、製造例 25 の工程 A と同様の方法で表題化合物 (4.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 11.0$

50

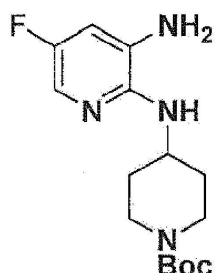
Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)

LC/MS: 341 (M+H)

【0144】

工程B: tert-ブチル 4-((3-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化135】



10

tert-ブチル 4-((5-フルオロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.2 g、12.34 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (2.67 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.94 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35-1.29 (m, 2H)

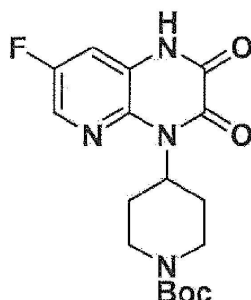
20

LC/MS: 311 (M+H)

【0145】

工程C: tert-ブチル 4-(7-フルオロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化136】



30

tert-ブチル 4-((3-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.67 g、8.60 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (3.0 g) を得た。

40

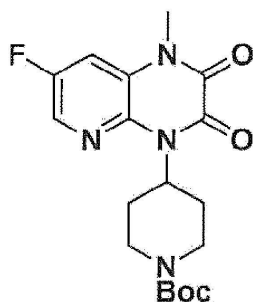
LC/MS: 365 (M+H)

【0146】

工程D: tert-ブチル 4-(7-フルオロ-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

50

【化 1 3 7】



tert-ブチル 4- (7-フルオロ-2, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (3 g、8.23 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 D と同様の方法で表題化合物 (1.92 g) を得た。

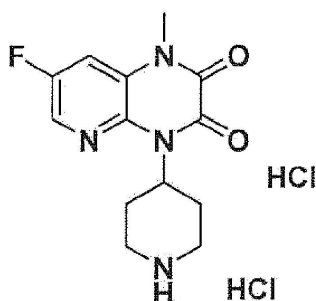
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.88-2.80 (m, 4H), 1.62 (s, 2H), 1.47 (d, $J = 15.1$ Hz, 9H)

LC/MS: 379 (M+H)

【0 1 4 7】

工程 E: 7-フルオロ-1-メチル-4- (ピペリジン-4-イル) -1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩の製造

【化 1 3 8】



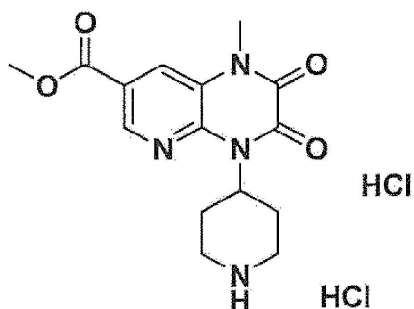
tert-ブチル 4- (7-フルオロ-1-メチル-2, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.915 g、5.06 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (1.27 g) を得た。

LC/MS: 279 (M+H)

【0 1 4 8】

製造例 27: メチル 1-メチル-2, 3-ジオキソ-4- (ピペリジン-4-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボキシレート 2 塩酸塩の製造

【化 1 3 9】



10

20

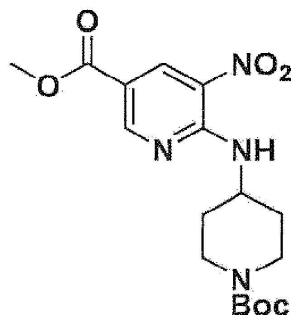
30

40

50

工程 A：メチル 6-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-ニトロニコチネートの製造

【化 140】



10

メチル 6-クロロ-5-ニコチネート (10.00 g、46.20 mmol) を用いて、製造例 4 の工程 A と同様の方法で表題化合物 (17.56 g、98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 9.01 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.10 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

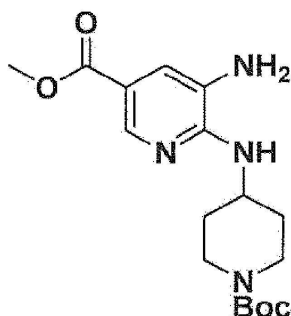
LC/MS: 325 ($\text{M-tBu}+2\text{H}$), 403.2 ($\text{M}+\text{Na}$)

【0149】

20

工程 B：メチル 5-アミノ-6-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ニコチネートの製造

【化 141】



30

メチル 6-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-ニトロニコチネート (17.20 g、45.20 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (15.84 g、99%) を得たし精製しないで次に反応に直ちに使用した。

LC/MS: 351 ($\text{M}+\text{H}$)

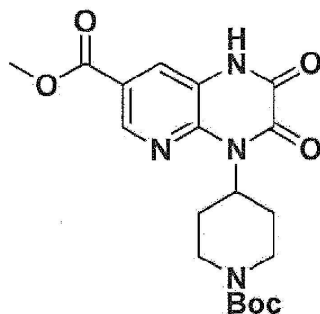
【0150】

40

工程 C：メチル 4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボキシレートの製造

50

【化 1 4 2】



10

メチル 5-アミノ-6-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ニコチネート (15.84 g、45.20 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 C と同様の方法で表題化合物 (8.50 g、46%) を得た。それを次の反応に直ちに使用した。

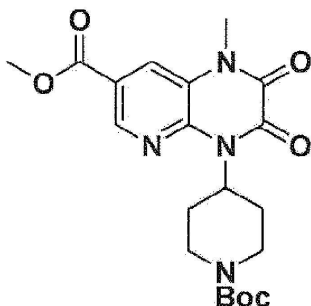
LC/MS: 427 (M+Na)

【0 1 5 1】

工程 D: メチル 4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-7-カルボキシレートの製造

20

【化 1 4 3】



30

メチル 4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-7-カルボキシレート (8.50 g、21.02 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (4.51 g、51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.27 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

LC/MS: 431 (M+Na)

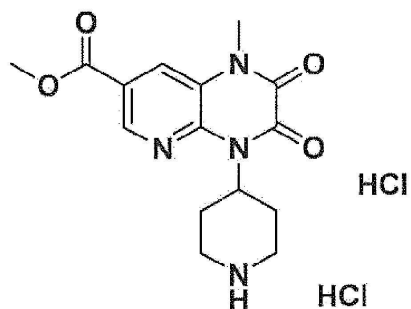
【0 1 5 2】

工程 E: メチル 1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-7-カルボキシレート 2 塩酸塩の製造

40

50

【化 1 4 4】



10

メチル 4- (1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -1-メチル-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-7-カルボキシレート (4.50 g、10.75 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (35 mg、99%) を得た。それを次の反応に直ちに使用した。

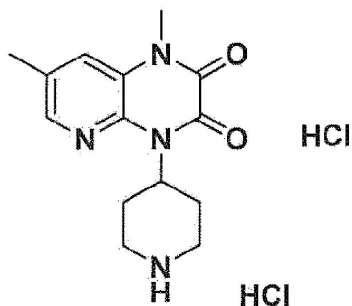
LC/MS: 319 (M+H)

【0 1 5 3】

製造例 28 : 1,7-ジメチル-4- (ピペリジン-4-イル) -1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩の製造

20

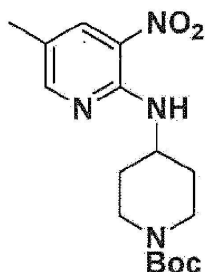
【化 1 4 5】



30

工程 A : tert-ブチル 4- ((5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 1 4 6】



40

2-クロロ-5-メチル-3-ニトロピリジン (10.00 g、57.90 mmol) と tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (12.19 g、60.80 mmol) を DMF (300 mL) に溶解し、TEA (12.12 mL) を加え、100℃で20時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下蒸留して濃縮した。濃縮した混合物をジエチルエーテルに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下蒸留した。濃縮された混合物を MPLC で精製して表題化合物 (4.21 g、22%) を得た。

50

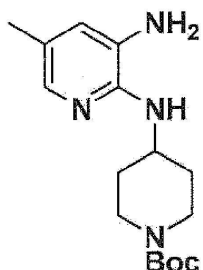
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.08 (br s, 2H), 3.03 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 11H)

LC/MS: 403.2 ($\text{M}+\text{Na}$), 325.1 ($\text{M}-\text{tbu}+2\text{H}$)

【0154】

工程B: *tert*-ブチル 4-((3-アミノ-5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化147】



10

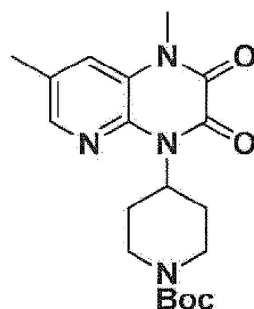
tert-ブチル 4-((5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.21 g、12.52 mmol) を用いて、製造例 17 の工程 B と同様の方法で表題化合物 (3.64 g、95%) を得たし、これを精製せずに次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 307.2 ($\text{M}+\text{H}$)

【0155】

工程C: *tert*-ブチル 4-(1,7-ジメチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化148】



30

tert-ブチル 4-((3-アミノ-5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.64 g、11.88 mmol) と TEA (6.62 mL、47.50 mmol) を DCE (150 mL) に溶解し、エチル 2-クロロ-2-オキソアセテート (2.65 mL、23.76 mmol) を 0°C でゆっくり加え、60°C で 18 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮された混合物を得た。濃縮された混合物を用いて、製造例 1 の工程 E と同様の方法で表題化合物 (1.80 g、41%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.08 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.43-4.12 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.95-2.81 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

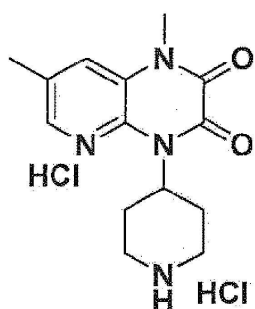
LC/MS: 397.2 ($\text{M}+\text{Na}$)

【0156】

工程D: 1,7-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド

50

〔2, 3-b〕ピラジン-2, 3-ジオン2塩酸塩の製造
〔化149〕



10

tert-ブチル4-(1,7-ジメチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリ
ド〔2, 3-b〕ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1
.80g、4.81mmol)を用いて、製造例1の工程Fと同様の方法で表題化合物(1
.65g、99%)を得た。それを次の反応に直ちに使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.34 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.03 (q, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.88 (dd, $J = 22.4, 12.3$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H)

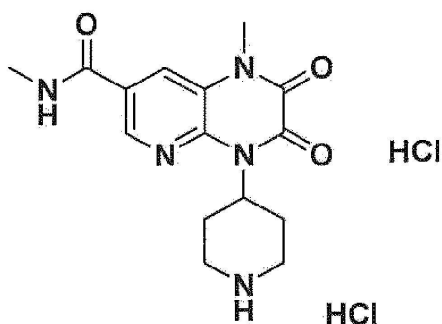
20

LC/MS: 275.1 (M+H)

〔0157〕

製造例29: N, 1-ジメチル-2,3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-
1,2,3,4-テトラヒドロピリド〔2, 3-b〕ピラジン-7-カルボキサミド2塩
酸塩の製造

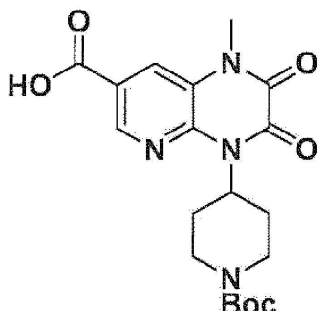
〔化150〕



30

工程A: 4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-1-
メチル-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド〔2, 3-b〕ピラジ
ン-7-カルボン酸の製造

〔化151〕



40

50

製造例 27 の工程 D で得られたメチル 4- (1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -1-メチル-2, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボキシレート (3.90 g、9.32 mmol) と LiBr (4.05 g、46.60 mmol) を THF (90 mL) と蒸溜水 (10 mL) に溶解し、TEA (6.50 mL、46.60 mmol) を加え、60℃で 18 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で蒸留して濃縮し、EA と蒸溜水で抽出した。1 N HCl 水溶液を用いて水層を pH 2~3 に酸性化し、次いで、10% MeOH が含まれた DCM 溶液を通して有機層として抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸留して、表題化合物 (2.48 g) を得た。

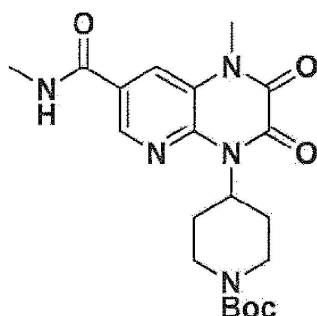
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 13.49 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.88 (br s, 2H), 2.58 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)

LC/MS: 403.1 (M-H)

【0158】

工程 B: tert-ブチル 4- (1-メチル-7- (メチルカルバモイル) -2, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化152】



4- (1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -1-メチル-2, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボン酸 (100 mg、0.247 mmol) を DCM に溶解し、DIPEA (130 μL、0.742 mmol) と HATU (282 mg、0.742 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、EA と蒸溜水で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下で蒸留して表題化合物 (100 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.44-5.62 (1H), 4.15-4.38 (1H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.81 (t, J = 10.3 Hz, 4H), 1.64-1.53 (m, 8H), 1.49 (d, J = 3.2 Hz, 9H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 8H)

LC/MS: 418 (M-H)

【0159】

工程 C: N, 1-ジメチル-2, 3-ジオキソ-4- (ピペリジン-4-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボキサミド 2 塩酸塩の製造

10

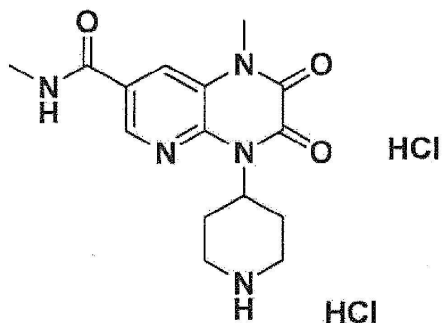
20

30

40

50

【化 1 5 3】



10

tert-ブチル 4- (1-メチル-7- (メチルカルバモイル) -2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.240 mmol) を用いて、製造例 1 の工程 F と同様の方法で表題化合物 (75 mg) を得た。それを次の反応に直ちに使用した。

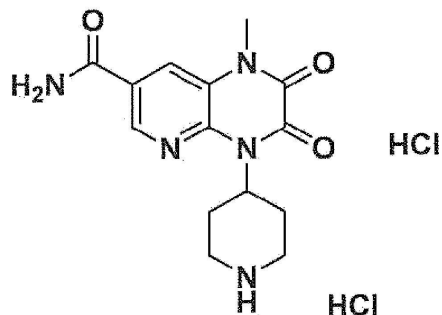
LC/MS: 318 (M+H)

【0 1 6 0】

製造例 30: 1-メチル-2,3-ジオキソ-4- (ピペリジン-4-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-7-カルボキサミド 2 塩酸塩の製造

20

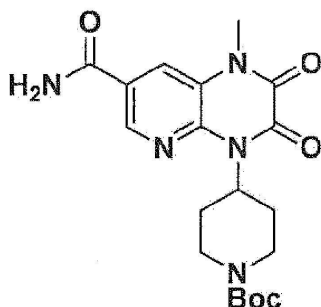
【化 1 5 4】



30

工程 A: tert-ブチル 4- (7-カルバモイル-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【化 1 5 5】



40

製造例 29 の工程 A で得られた 4- (1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -1-メチル-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-7-カルボン酸 (200 mg、0.495 mmol) を DCM に溶解し、塩化チオニル (54.1 μL、0.742 mmol) を加え、75℃で5時間攪拌した。反応終了後、減圧下で蒸留し、反応混合物を無水 THF に溶解した。0℃で水

50

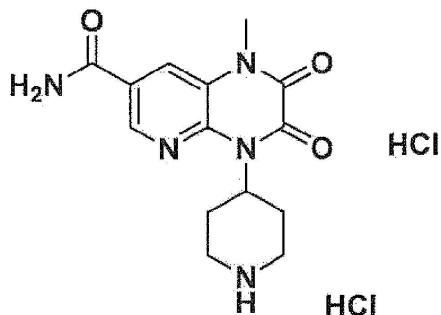
酸化アンモニウム (553 μ L、14.19 mmol) をゆっくりと加えた後、室温で1時間攪拌した。反応終了後、EAと蒸留水で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸留して表題化合物 (75 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 5.97-6.95 (2H), 5.86 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 1.96 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.81 (s, 9H)

LC/MS: 404 (M-H)

【0161】

工程B: 1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-7-カルボキサミド2塩酸塩の製造【化156】

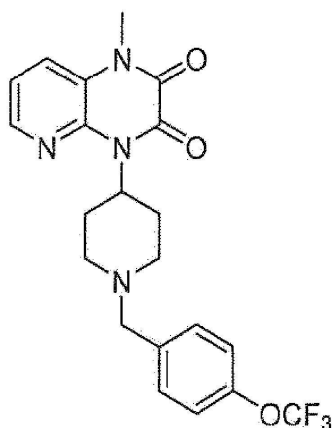


tert-ブチル 4-(7-カルバモイル-1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-4(1H)-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (75 mg、0.186 mmol) を用いて、製造例1の工程Fと同様の方法で表題化合物 (56 mg) を得た。それを次の反応に直ちに使用した。

LC/MS: 304 (M-H)

【0162】

実施例1: メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオンの製造【化157】



製造例1で得られた1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩 (18 mg、0.054 mmol) とジイソプロピル (0.019 mL、0.11 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (0.015 mL、0.11) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (57 mg、0.27 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取

TLCで精製して表題化合物 (22 mg) を得た。

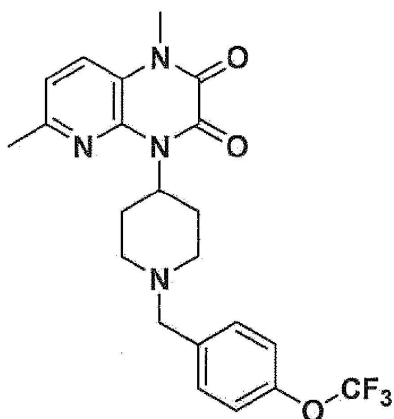
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.30-8.29 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 5.47-5.43 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.10-3.03 (m, 4H), 2.28-2.24 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 2H)

LC/MS: 435 (M+H), 457 (M+Na)

【0163】

実施例2: 1, 6-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオンの製造

【化158】



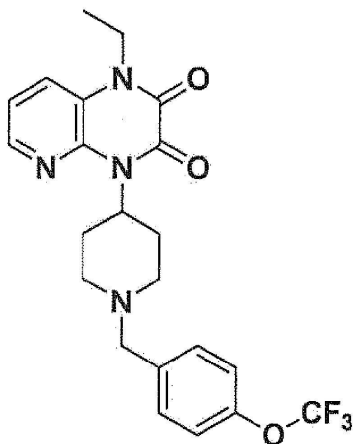
製造例3で得られた1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオン2塩酸塩 (34 mg、0.109 mmol) と4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (41.6 mg、0.19 mmol) を用いて、実施例1と同じ方法で表題化合物 (42 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.11-3.02 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 2H)

LC/MS: 449 (M+H)

【0164】

実施例3: エチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオンの製造
【化159】



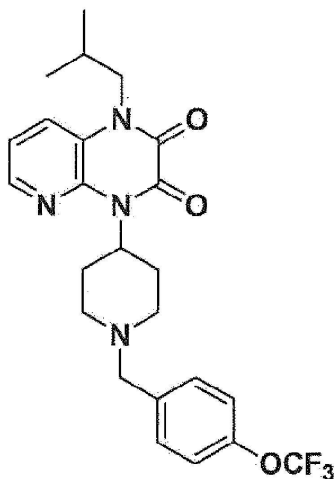
製造例12で得られた1-エチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオン2塩酸塩 (36 mg、0.104 mmol)

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.24 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.25-3.00 (m, 4H), 2.29 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

【 0 1 6 5 】

10

20

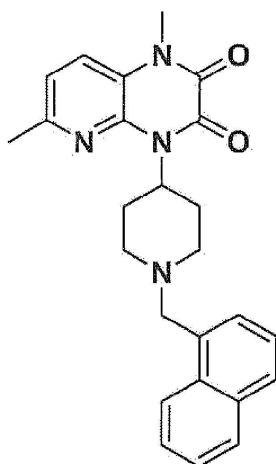


30

LC/MS: 477 (M+H)

【 0 1 6 6 】

40



製造例 3 で得られた 1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.086 mmol) と 1-ナフチルアルデヒド (0.012 mL、0.086 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (9.7 mg) を得た。

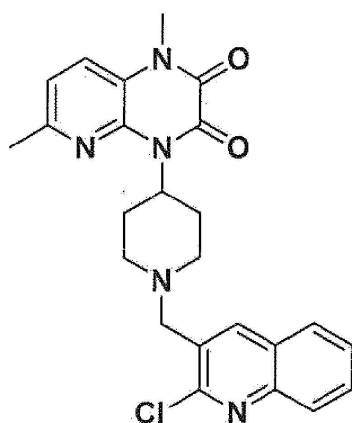
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.49-8.35 (1H), 7.89-7.81 (1H), 7.81-7.70 (1H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 7.45-7.37 (1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.55-5.37 (1H), 4.01 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.66-1.48 (2H)

LC/MS: 415 (M+H)

【0167】

実施例 6: 4-(1-(2-クロロキノリン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

【化162】



製造例 3 で得られた 1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.086 mmol) と 2-クロロキノリン-3-カルバルデヒド (16.55 mg、0.086 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (12.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78-7.62 (m, 1H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.63-5.42 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.24-3.00 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.52-2.34 (2H), 1.74-1.55 (m, 2H)

LC/MS: 450 (M+H)

【0168】

実施例 7: 4-(1-(1,2-ジメチル-1H-インドール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

10

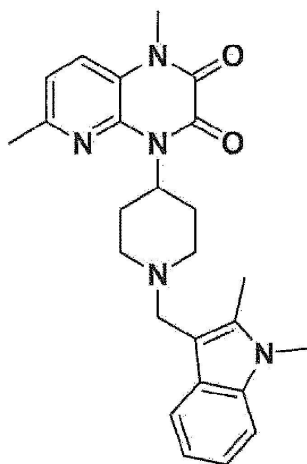
20

30

40

50

【化 1 6 3】



製造例 3 で得られた 1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.086 mmol) と製造例 14 で得られた 1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド (14.97 mg、0.086 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (1.5 mg) を得た。

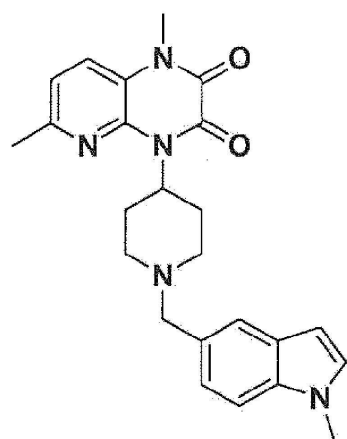
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 30.2$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 23.8$ Hz, 3H), 3.60 (d, $J = 15.6$ Hz, 3H), 3.45-3.18 (m, 4H), 1.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)

LC/MS: 432 (M+H)

【0 1 6 9】

実施例 8 : 1, 6-ジメチル-4-(1-((1-メチル-1H-インドール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

【化 1 6 4】



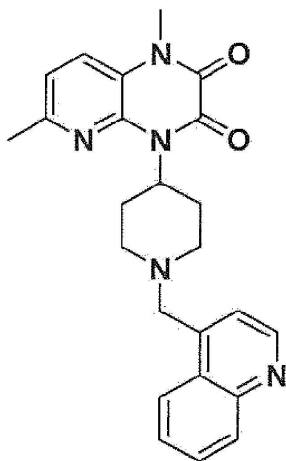
製造例 3 で得られた 1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.086 mmol) と製造例 15 で得られた 1-メチル-1H-インドール-5-カルバルデヒド (13.75 mg、0.086 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (23.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),

7.29 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.52-5.31 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.19-2.94 (m, 4H), 2.56 (t, $J = 12.8$ Hz, 3H), 2.41-2.10 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H)
LC/MS: 418 (M+H)

【0170】

実施例9：1，6-ジメチル-4-（1-（キノリン-4-イルメチル）ピペリジン-4-イル）-1，4-ジヒドロピリド[2，3-b]ピラジン-2，3-ジオンの製造
【化165】



10

20

製造例3で得られた1，6-ジメチル-4-（ピペリジン-4-イル）-1，4-ジヒドロピリド[2，3-b]ピラジン-2，3-ジオン2塩酸塩（30mg、0.086mmol）とキノリン-4-カルバルデヒド（0.011mL、0.086mmol）を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物（20mg）を得た。

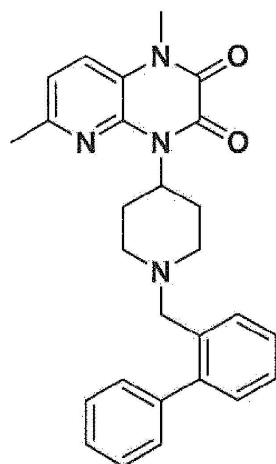
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- D) δ 8.87 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.80-7.62 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10-6.95 (1H), 5.47 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.21-2.96 (m, 4H), 2.55 (d, $J = 14.2$ Hz, 3H), 2.47-2.26 (m, 2H), 1.64-1.48 (2H)

30

LC/MS: 416 (M+H)

【0171】

実施例10：4-（1-（[1，1'-ビフェニル]-2-イルメチル）ピペリジン-4-イル）-1，6-ジメチル-1，4-ジヒドロピリド[2，3-b]ピラジン-2，3-ジオンの製造
【化166】



40

50

製造例 3 で得られた 1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.086 mmol) と [1, 1'-ビフェニル]-2-カルバルデヒド (0.014 mL、0.086 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (23 mg) を得た。

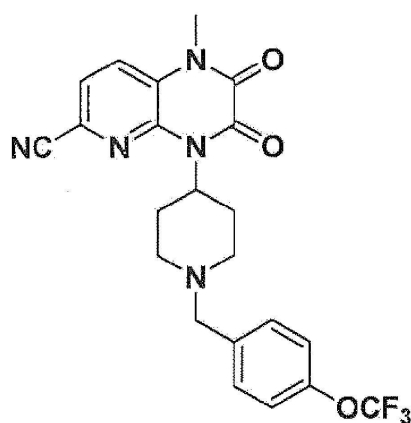
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52-7.37 (4 H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.46-5.25 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.09-2.84 (m, 4H), 2.61-2.46 (3H), 2.08 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.80-1.59 (m, 2H), 1.54 (d, J = 11.0 Hz, 2H)

LC/MS: 441 (M+H)

【0172】

実施例 11: 1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-6-カルボニトリルの製造

【化167】



製造例 4 で得られた 1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-6-カルボニトリル 2 塩酸塩 (36 mg、0.100 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (41.6 mg、0.19 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (26 mg) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.05-2.93 (m, 4H), 2.28-2.24 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 2H)

LC/MS: 460 (M+H)

【0173】

実施例 12: 4-(1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

10

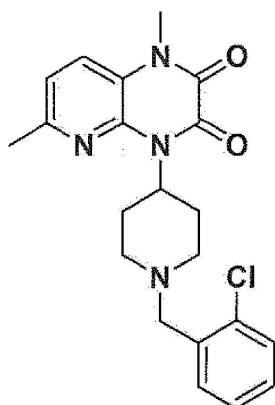
20

30

40

50

【化 1 6 8】



10

製造例 3 で得られた 1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.086 mmol) と 2-クロロベンズアルデヒド (18 mg、0.13 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (21 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (q, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.62 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H)

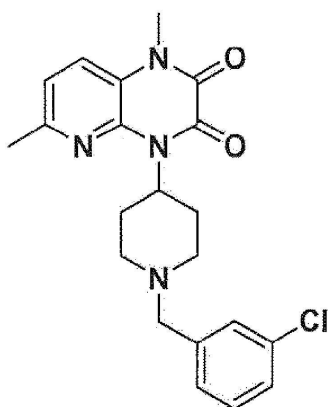
20

LC/MS: 399 (M+H)

【0 1 7 4】

実施例 13: 4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

【化 1 6 9】



30

製造例 3 で得られた 1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.086 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド (18 mg、0.13 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (18 mg) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.41-7.38 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.48-5.43 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.06-3.01 (m, 3H), 2.62 (d, $J = 14.6$ Hz, 3H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H)

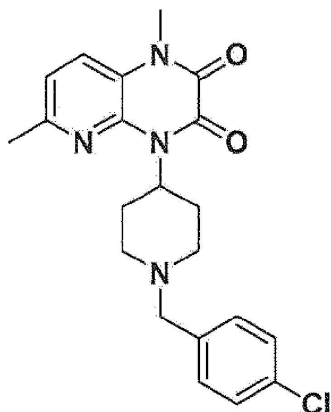
LC/MS: 399 (M+H)

【0 1 7 5】

実施例 14: 4-(1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

50

【化 1 7 0】



製造例 3 で得られた 1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン塩酸塩 (30 mg、0.086 mmol)、1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン (0.018 mg、0.86 mmol) 及び DIPEA (0.02 mL、0.11 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を MPLC で精製して表題化合物 (31 mg) を得た。

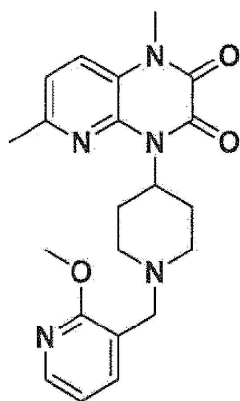
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.34-7.28 (m, 5H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.04 (q, $J = 12.3$ Hz, 4H), 2.58 (d, $J = 17.1$ Hz, 3H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H)

LC/MS: 399 (M+H)

【0 1 7 6】

実施例 15: 4-(1-(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

【化 1 7 1】



製造例 3 で得られた 1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン塩酸塩 (30 mg、0.086 mmol) と 2-メトキシニコチンアルデヒド (26 mg、0.19 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (15 mg) を得た。

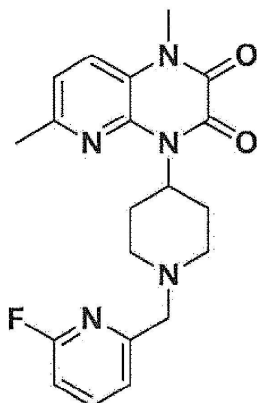
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.09 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.62 (s, 5H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 3H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H)

LC/MS: 396 (M+H)

【0177】

実施例16：4-（1-（（6-フルオロピリジン-2-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-1,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化172】



10

製造例3で得られた1,6-ジメチル-4-（ピペリジン-4-イル）-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩（30mg、0.086mmol）と6-フルオロピコリンアルデヒド（36mg、0.29mmol）を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物（21mg）を得た。

20

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.18 (s, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 5.50-5.45 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.06-3.00 (m, 5H), 2.59 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H)

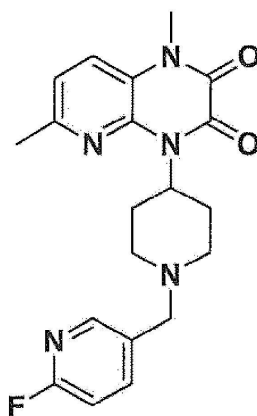
LC/MS: 384 (M+H), 406 (M+Na)

【0178】

実施例17：4-（1-（（6-フルオロピリジン-3-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-1,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

30

【化173】



40

製造例3で得られた1,6-ジメチル-4-（ピペリジン-4-イル）-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩（30mg、0.086mmol）と6-フルオロニコチンアルデヒド（36mg、0.29mmol）を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物（11mg）を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.19-8.11 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 5.54-5.43 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.63-3.48 (m, 3H), 3.10 (

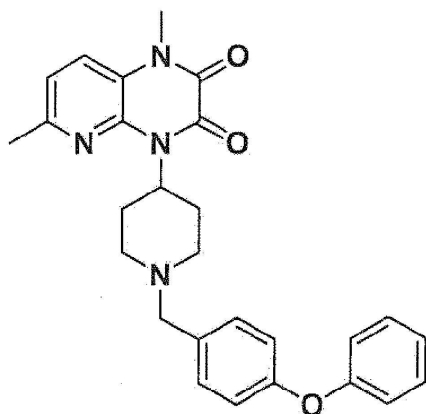
50

qd, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 2H), 3.00 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.63-2.58 (m, 3H), 2.34-2.19 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H)

LC/MS: 384 (M+H)

【0179】

実施例18：1, 6-ジメチル-4-(1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオンの製造【化174】



10

製造例3で得られた1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオン2塩酸塩(30mg、0.086mmol)と4-フェノキシベンズアルデヒド(17.13mg、0.086mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(28mg)を得た。

20

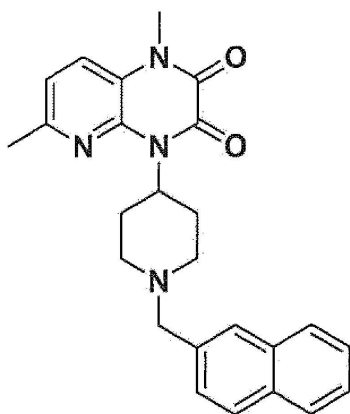
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.96 (dt, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 2H), 5.43 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 3H), 2.27-2.21 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H)

LC/MS: 457 (M+H)

【0180】

実施例19：1, 6-ジメチル-4-(1-(ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオンの製造【化175】

30



40

製造例3で得られた1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオン2塩酸塩(30mg、0.086mmol)と2-ナフトアルデヒド(13.49mg、0.086mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(15mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.83-7.78 (m, 4H), 7.56 (dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 8.9$ Hz,

50

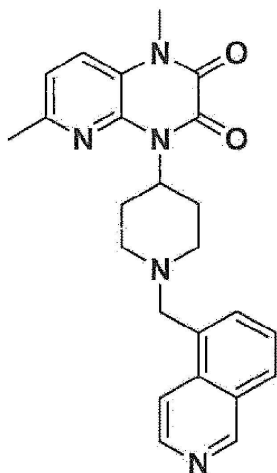
1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (d, J = 28.8 Hz, 3H), 3.10-3.02 (m, 4H), 2.58 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.59 (d, J = 11.4 Hz, 2H)

LC/MS: 415 (M+H)

【0181】

実施例20：4-(1-(イソキノリン-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化176】



10

20

製造例3で得られた1,6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(30mg、0.086mmol)とイソキノリン-5-カルバルデヒド(46mg、0.29mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(35mg)を得た。

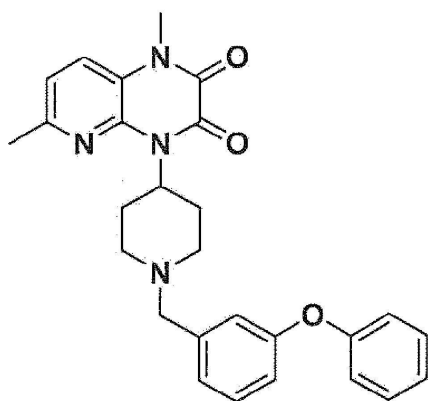
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 9.27 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.10-3.06 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H)

30

LC/MS: 438 (M+Na)

【0182】

実施例21：1,6-ジメチル-4-(1-(3-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造
【化177】



40

製造例3で得られた1,6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(30mg、0.086mmol)

50

mol) と 3-フェノキシベンズアルデヒド (0.015 mL、0.086 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (28 mg) を得た。

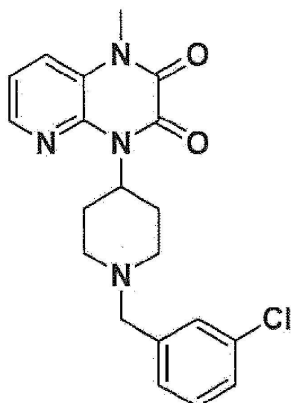
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.37-7.26 (m, 4H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.01 (dt, $J = 8.7, 1.3$ Hz, 3H), 6.89 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 4H), 2.56 (d, $J = 23.3$ Hz, 3H), 2.23 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)

LC/MS: 457 (M+H)

【0183】

実施例 22: 4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化178】



製造例 1 で得られた 1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩 (30 mg、0.10 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド (43 mg、0.30 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (20 mg) を得た。

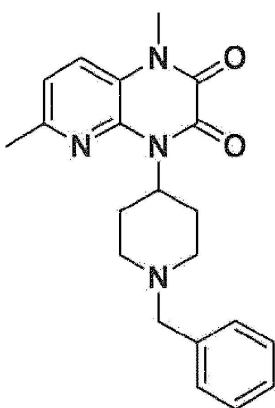
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.30 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 4H), 5.43 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.06 (q, $J = 12.3$ Hz, 4H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H)

LC/MS: 385 (M+H)

【0184】

実施例 23: 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化179】



製造例 3 で得られた 1,6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.086 m

mol) とベンズアルデヒド (31 mg、0.29 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (8 mg) を得た。

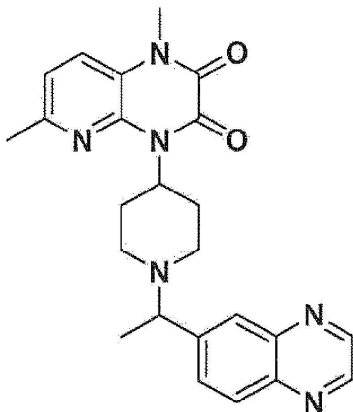
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.41-7.27 (m, 6H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 14.0$ Hz, 5H), 3.11-3.05 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 3H), 1.61 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H)

LC/MS: 365 (M+H)

【0185】

実施例 24: 1, 6-ジメチル-4-(1-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオンの製造

【化180】



製造例 3 で得られた 1, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.086 mmol) と製造例 16 で得られた 6-(1-クロロエチル)キノキサリン (23.17 mg、0.086 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、炭酸カリウム (45 mg、0.33 mmol) を加え、90℃で16時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を MPLC で精製して表題化合物 (22 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.85 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 8.22-8.12 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 4H), 3.18 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.12-2.90 (m, 3H), 2.64-2.60 (m, 3H), 2.34-2.29 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

LC/MS: 431 (M+H)

【0186】

実施例 25: 4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-2, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-6-カルボニトリルの製造

10

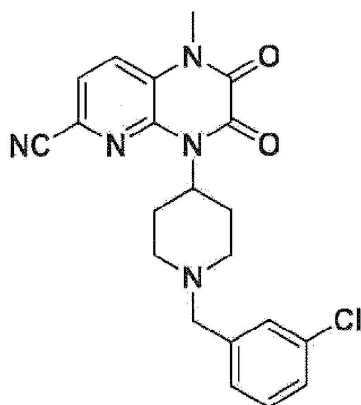
20

30

40

50

【化 181】



10

製造例 4 で得られた 1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-6-カルボニトリル 2 塩酸塩 (50 mg、0.155) と 3-クロロベンズアルデヒド (33 mg、0.27 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (31 mg) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 5.39-5.33 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.12-2.98 (m, 4H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.66-1.64 (m, 2H)

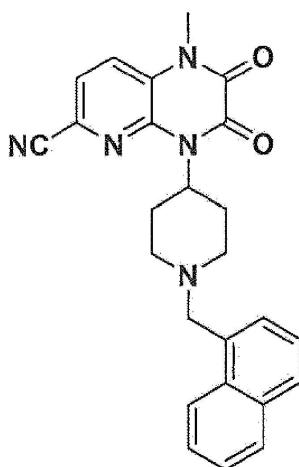
20

LC/MS: 410 (M+H)

【0187】

実施例 26: 1-メチル-4-(1-(ナフタレン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-6-カルボニトリルの製造

【化 182】



30

製造例 4 で得られた 1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-6-カルボニトリル 2 塩酸塩 (40 mg、0.124) と 1-ナフトアルデヒド (19 mg、0.12 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (33 mg) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.46-7.43 (m, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.15-3.13 (m, 2H), 3.032-2.95 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 2H)

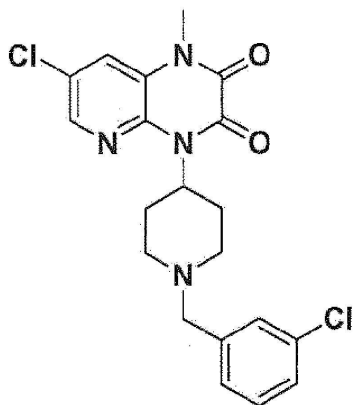
40

LC/MS: 426 (M+H)

【0188】

50

実施例 27：7-クロロ-4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造
【化183】



10

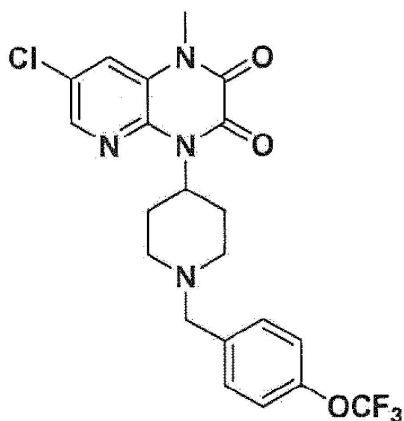
製造例 2 で得られた 7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩 (40 mg、0.109 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド (0.012 mL、0.109 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (15 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 5.30 (qd, $J = 7.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.01-2.92 (m, 4H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H)
LC/MS: 420 (M+H)

20

【0189】

実施例 28：7-クロロ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造
【化184】



30

製造例 2 で得られた 7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩 (40 mg、0.109 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (0.016 mL、0.109 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (22 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.34-5.29 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.01-2.92 (m, 4H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.58 (s, 2H)
LC/MS: 469 (M+H)

40

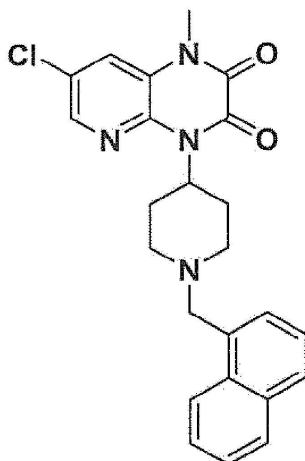
【0190】

実施例 29：7-クロロ-1-メチル-4-(1-(ナフタレン-1-イルメチル)ピ

50

ペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化185】



10

製造例2で得られた7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(50mg、0.170mmol)と1-ナフトアルデヒド(0.023mL、0.170mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(48mg)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.55-7.39 (m, 5H), 5.34 (tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.59 (d, $J = 12.8$ Hz, 3H), 3.09 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.97 (qd, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 2H), 2.28 (dd, $J = 11.9, 10.1$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H)

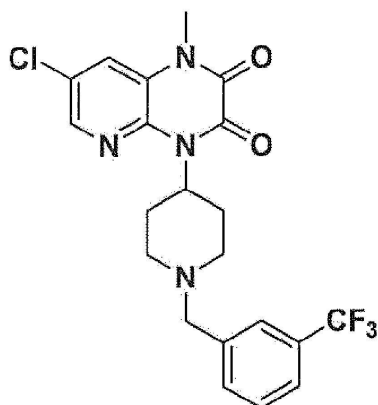
LC/MS: 435 (M+H)

【0191】

実施例30: 7-クロロ-1-メチル-4-(1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

30

【化186】



40

製造例2で得られた7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(50mg、0.170mmol)と3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(0.018mL、0.136mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(56.7mg)を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.60-7.42 (m, 5H), 5.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.02-2.94 (m, 4H),

50

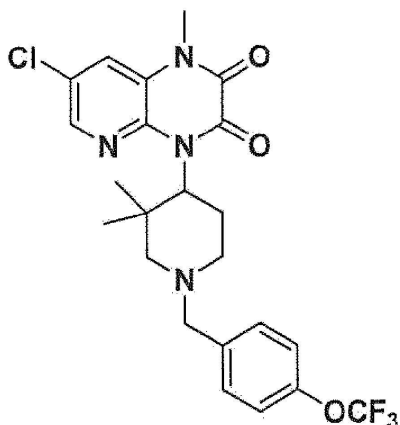
2.21 (dd, $J = 13.0, 11.2$ Hz, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H)

LC/MS: 453 (M+H)

【0192】

実施例31：7-クロロ-4-(3,3-ジメチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化187】



10

20

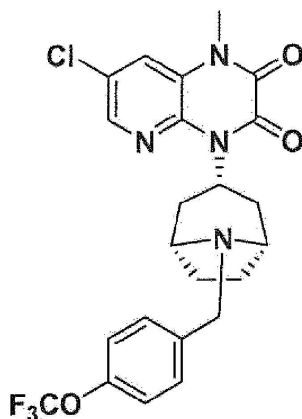
製造例5で得られた7-クロロ-4-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(47mg、0.119)と4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(68mg、0.36mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(49mg)を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.55-5.20 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.62-3.44 (m, 3H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.24-1.17 (2 s, 3H), 0.86-0.70 (2 s, 3H)

LC/MS: 497 (M+H)

【0193】

実施例32：7-クロロ-1-メチル-4-((1R,3s,5S)-8-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化188】



40

製造例6で得られた4-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-クロロ-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(40mg、0.10mmol)と4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(58mg、0.31mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(

50

32 mg) を得た。

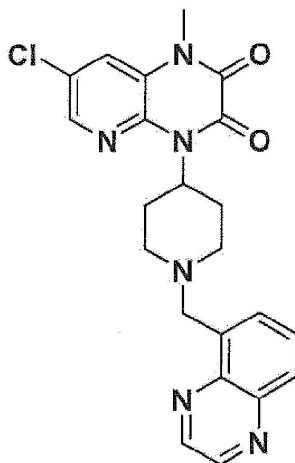
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.26 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.94 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.33 (dd, $J = 21.4, 9.5$ Hz, 2H), 2.18-2.06 (m, 4H), 1.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H)

LC/MS: 495 (M+H)

【0194】

実施例33：7-クロロ-1-メチル-4-(1-(キノキサリン-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化189】



製造例2で得られた7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(50 mg、0.170 mmol)とキノキサリン-5-カルバルデヒド(23.66 mg、0.150 mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(20 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.84 (s, 2H), 8.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (q, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.80 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.34 (tt, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 3.14 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.05 (qd, $J = 12.2, 3.9$ Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H)

LC/MS: 437 (M+H)

【0195】

実施例34：7-ブロモ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

10

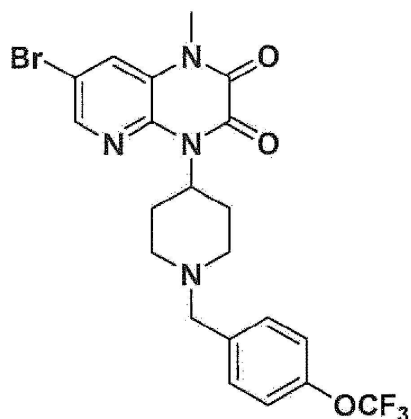
20

30

40

50

【化190】



製造例7で得られた7-ブロモ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(314mg、0.762)と4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(290mg、1.524mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(296mg)を得た。

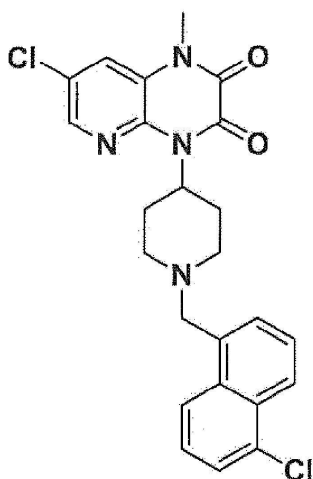
^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.36-5.32 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.04-2.97 (m, 4H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H)

LC/MS: 512, 514 (M+H)

【0196】

実施例35: 7-クロロ-4-(1-((5-クロロナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化191】



製造例2で得られた7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(50mg、0.170mmol)と5-クロロ-1-ナフトアルデヒド(32.3mg、0.170mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(48mg)を得た。

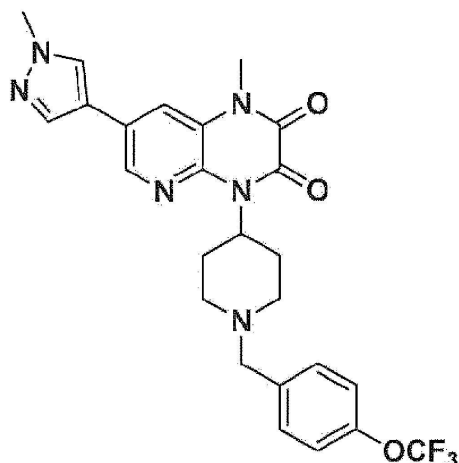
^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 14.0, 6.2 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 2H), 5.38-5.32 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.06 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.96 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H), 1.58 (d, J = 11.4 Hz, 2H)

LC/MS: 470 (M+H)

【0197】

実施例36：1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化192】



10

20

実施例35で得られた7-ブromo-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン(30mg、0.058mmol)と1-メチル-4-(3,3,4,4-テトラメチルボロラン-1-イル)-1H-ピラゾール(11.93mg、0.058mmol)をDMEに溶解し、炭酸ナトリウム水溶液(88μL、0.175mmol)とテトラキス(6.75mg、5.84μmol)を加え、窒素充填下110℃で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物をセライトでろ過し、EtOAcで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLCで精製して表題化合物(2mg)を得た。

¹H-NMR(400 MHz, METHANOL-D₄) δ 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.70(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.54(s, 1H), 4.48(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.72(d, J = 21.5 Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 3.63(s, 1H), 3.12(d, J = 13.7 Hz, 3H), 2.40(s, 1H), 1.71(t, J = 10.3 Hz, 2H)

LC/MS: 515 (M+H)

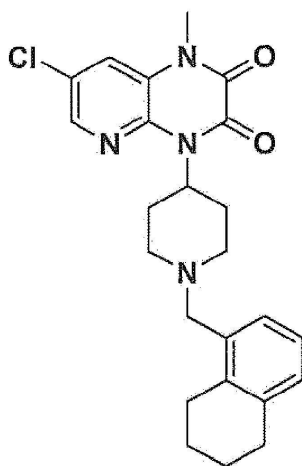
【0198】

実施例37：7-クロロ-1-メチル-4-(1-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

40

50

【化 193】



製造例 2 で得られた 7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩 (50 mg、0.170 mmol) と 5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-カルバルデヒド (0.025 mL、0.170 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (41 mg) を得た。

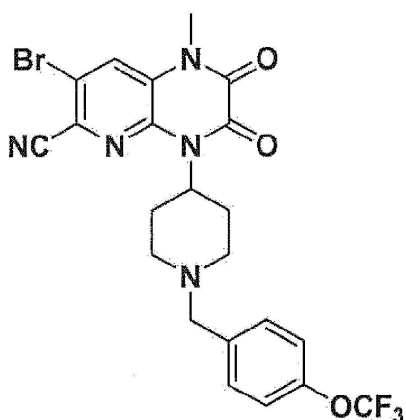
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.32 (tt, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.02-2.88 (m, 4H), 2.81 (dt, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 4H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H)

LC/MS: 439 (M+H)

【0199】

実施例 38: 7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-6-カルボニトリルの製造

【化 194】



製造例 10 で得られた 7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-6-カルボニトリル 2 塩酸塩 (55 mg、0.126 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (68 mg、0.36 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (57 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.70 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.29-5.23 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.05-2.

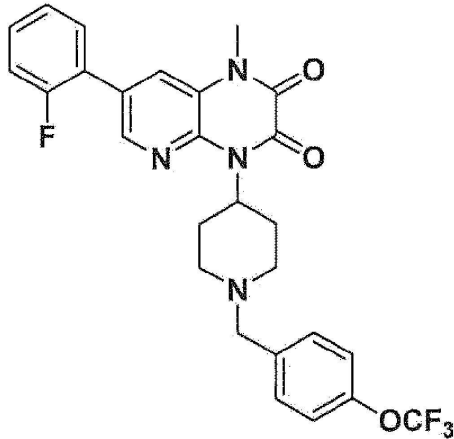
89 (m, 4H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 2H)

LC/MS: 538, 540 (M+H)

【0200】

実施例39：7-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化195】



10

20

実施例35で得られた7-ブロモ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン(30mg、0.058mmol)と(2-フルオロフェニル)ボロン酸(9.81mg、0.070mmol)を用いて、実施例38と同様の方法で表題化合物(21mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, METHANOL-D₄) δ 8.43 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 4H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 5.52 (s, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 4H), 2.27 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 10.5 Hz, 2H)

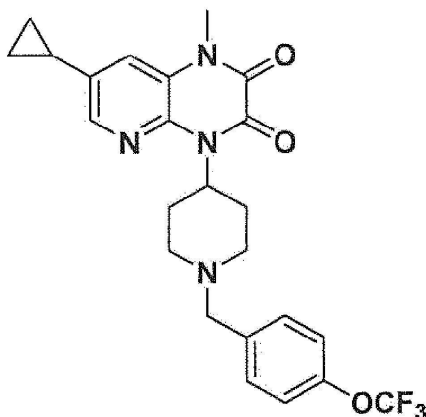
LC/MS: 529 (M+H)

30

【0201】

実施例40：7-シクロプロピル-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化196】



40

実施例35で得られた7-ブロモ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン(30mg、0.058mmol)とシクロプロピルボロン酸(6

50

． 0.2 mg、0.070 mmol) をトルエンに溶解し、三塩基性リン酸カリウム (potassium phosphate tribasic) (37.2 mg、0.175 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (5.84 μ L、3.51 μ mol) 及び Pd(OAc)₂ (0.787 mg、3.51 μ mol) を加え、窒素ガス下、100℃で12時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライトでろ過し、EtOAcで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLCで精製して表題化合物 (4.2 mg) を得た。

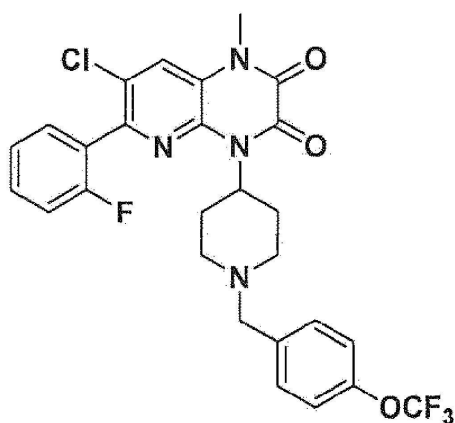
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.74 (td, J = 5.7, 4.6 Hz, 2H)

LC/MS: 475 (M+H)

【0202】

実施例41：7-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化197】



製造例11で得られた7-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩 (45 mg、0.106 mmol) と4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (68 mg、0.36 mmol) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (49 mg) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.62 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.36-5.32 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.04-2.95 (m, 4H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H)

LC/MS: 563 (M+H)

【0203】

実施例42：7-クロロ-4-(1-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

10

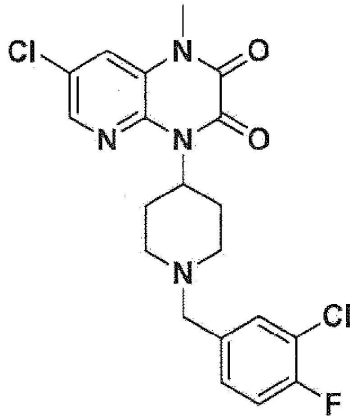
20

30

40

50

【化 1 9 8】



10

製造例 2 で得られた 7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (40 mg、0.109 mmol) と 3-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (0.013 mL、0.109 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (34 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.35 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.28 (qd, $J = 4.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.15-3.03 (m, 4H), 2.45-2.39 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H)

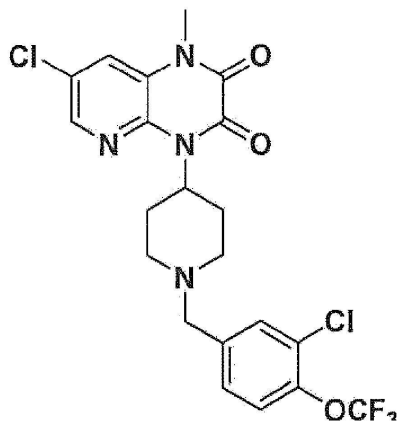
20

LC/MS: 438 (M+H)

【0 2 0 4】

実施例 43: 7-クロロ-4-(1-(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

【化 1 9 9】



30

製造例 2 で得られた 7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (40 mg、0.109 mmol) と 3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (0.017 mL、0.109 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (45 mg) を得た。

40

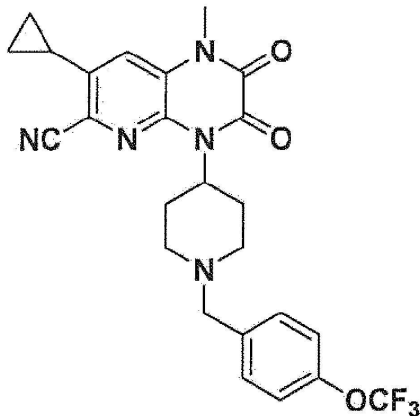
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (qd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 2H), 5.37-5.31 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 5H), 3.06-2.96 (m, 4H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H)

LC/MS: 504 (M+H)

【0 2 0 5】

50

実施例 44：7-シクロプロピル-1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-カルボニトリルの製造
【化200】



10

実施例 40 で得られた 7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-カルボニトリル (30 mg、0.058 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (14 mg) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, METHANOL- D_4) δ 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 5.30 (s, 1H), 3.62 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 3.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 3H), 1.66 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.24-1.19 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H)

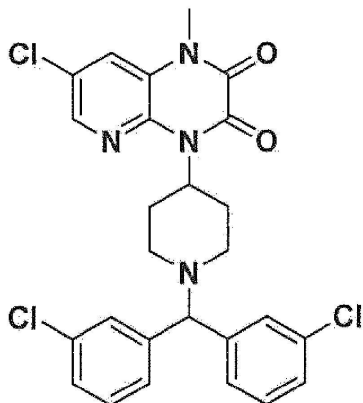
LC/MS: 500 (M+H)

【0206】

実施例 45：4-(1-(ビス(3-クロロフェニル)メチル)ピペリジン-4-イル)-7-クロロ-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化201】

30



40

製造例 2 で得られた 7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩 (40 mg、0.11 mmol)、3,3'-(クロロメチレン)ビス(クロロベンゼン) (44 mg、0.16 mmol) 及び炭酸カリウム (45 mg、0.33 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、85℃で還流し、4時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を MPLC で精製して表題化合物 (30 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM- D) δ 8.24 (s, 1H), 7.49-7.28 (m, 8H), 5.36

50

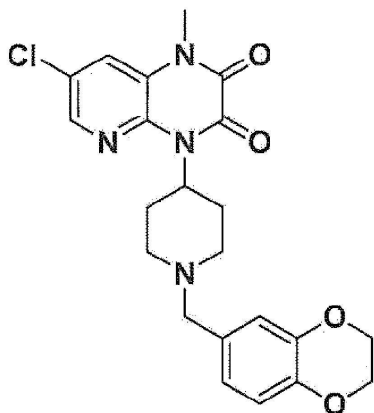
(t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 4H), 2.14-2.07 (m, 3H), 1.56 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H)

LC/MS: 529 (M+H)

【0207】

実施例46：7-クロロ-4-(1-((2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ダイオキシシン-6-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化202】



10

製造例2で得られた7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(30mg、0.08mmol)と2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ダイオキシシン-6-カルバルデヒド(80mg、0.49mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(28mg)を得た。

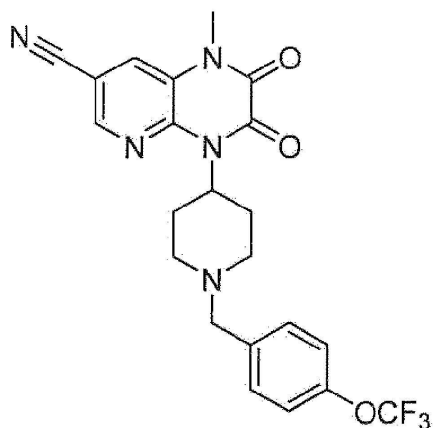
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 8.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 3.1$ Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.62 (d, $J = 10.7$ Hz, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.12-3.00 (m, 4H), 2.31 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H)

LC/MS: 443 (M+H)

【0208】

実施例47：1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-7-カルボニトリルの製造

【化203】



40

製造例8で得られた1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-7-カルボニトリル2塩

50

酸塩（40 mg、0.112 mmol）と4-（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（42.5 mg、0.223 mmol）を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物（32 mg）を得た。

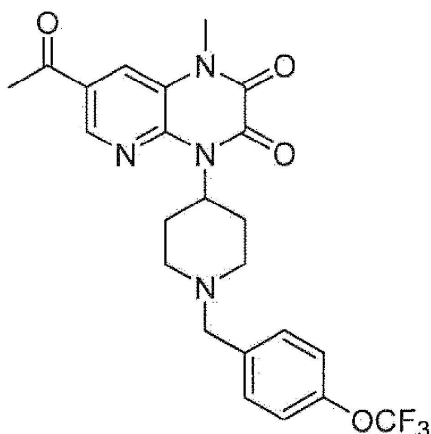
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.05-2.97 (m, 4H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 2H)

LC/MS: 460 (M+H)

【0209】

実施例48：7-アセチル-1-メチル-4-（1-（4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化204】



製造例9で得られた7-アセチル-1-メチル-4-（ピペリジン-4-イル）-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩（65 mg、0.173 mmol）と4-（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（42.5 mg、0.223 mmol）を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物（62 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.47-5.42 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.06-3.04 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.66-1.65 (m, 2H)

LC/MS: 477 (M+H)

【0210】

実施例49：7-クロロ-4-（（2R,5S）-2,5-ジメチル-1-（4-トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

10

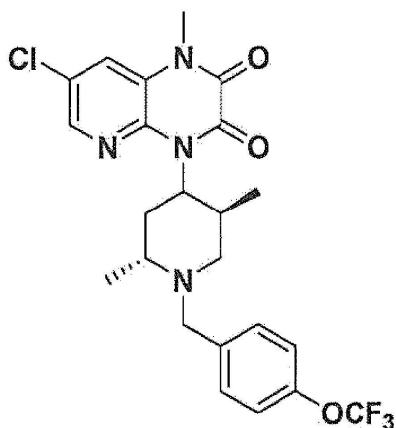
20

30

40

50

【化 2 0 5】



製造例 17 で得られた 7-クロロ-4-((2R,5S)-2,5-ジメチルピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩 (34 mg、0.095 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (42.5 mg、0.223 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (34 mg、72%) を得た。

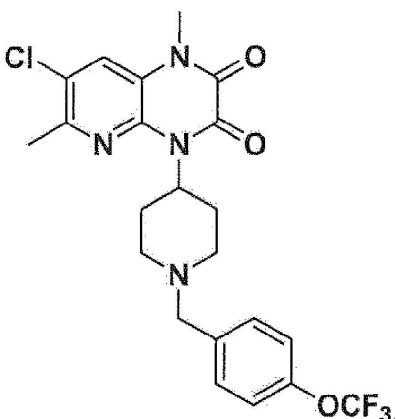
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.28-2.26 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

LC/MS: 497 (M+H)

【0 2 1 1】

実施例 50: 7-クロロ-1,6-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化 2 0 6】



製造例 18 で得られた 7-クロロ-1,6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩 (50 mg、0.145 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (83 mg、0.435 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (58 mg、83%) を得た。

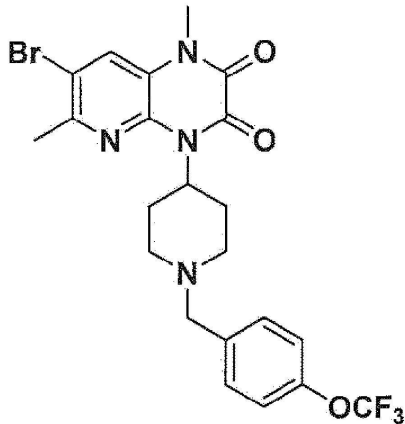
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.05-2.99 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H)

LC/MS: 483 (M+H)

【0212】

実施例51：7-ブromo-1,6-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化207】



10

製造例19で得られた7-ブromo-1,6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩(49mg、0.126mmol)と4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(72mg、0.377mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(54mg、81%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.39-5.34 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H)

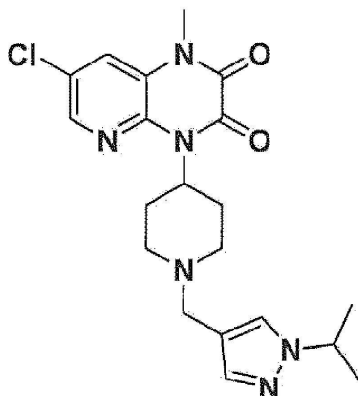
LC/MS: 527, 529 (M+H)

【0213】

実施例52：7-クロロ-4-(1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

30

【化208】



40

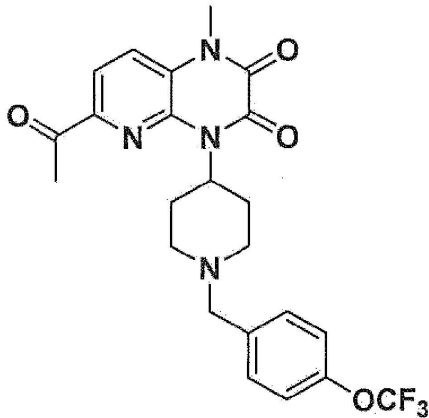
製造例2で得られた7-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩(49mg、0.148mmol)と1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(51mg、0.370mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(42mg、68%)を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.520-7.41 (m, 4H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.09-2.97 (m, 4H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.52 (t, $J = 5.0$ Hz, 6H)
LC/MS: 417 (M+H)

【0214】

実施例53：6-アセチル-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造
【化209】



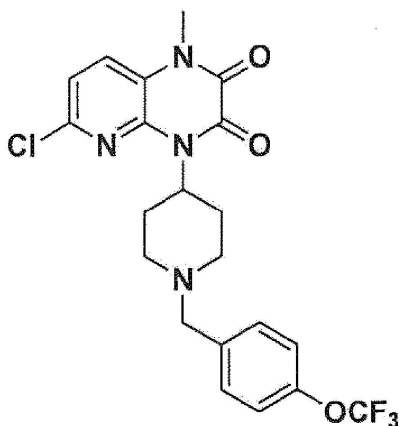
製造例20で得られた6-アセチル-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン塩酸塩(48mg、0.142mmol)と4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(67mg、0.354mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(19mg、28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.43-5.37 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.14-3.06 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.73-1.71 (m, 2H)

LC/MS: 477 (M+H)

【0215】

実施例54：6-クロロ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造
【化210】



製造例21で得られた6-クロロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,

4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン塩酸塩 (30 mg、0.10 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (39 mg、0.21 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (15 mg、31%) を得た。

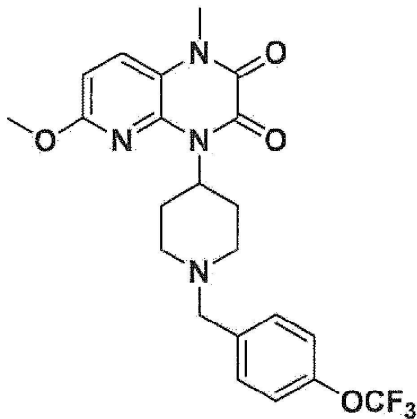
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.42 (m, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.30-5.24 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.00-2.92 (m, 4H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H)

LC/MS: 469.1 (M+H), 470.1 (M+2H), 471.1 (M+3H)

【0216】

実施例 55: 6-メトキシ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

【化211】



製造例 22 で得られた 6-メトキシ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.10 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (39 mg、0.21 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (21 mg、44%) を得た。

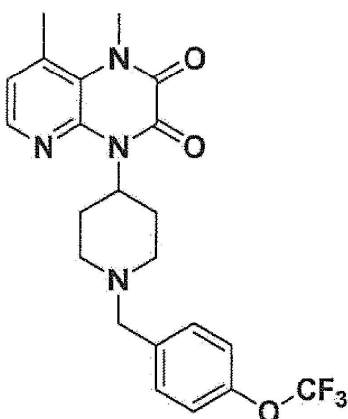
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.10-2.97 (m, 3H), 2.16 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H)

LC/MS: 465.1 (M+H)

【0217】

実施例 56: 1, 8-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

【化212】



10

20

30

40

50

製造例 23 で得られた 1, 8-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン塩酸塩 (15 mg、0.048 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (18 mg、0.097 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (18 mg、83%) を得た。

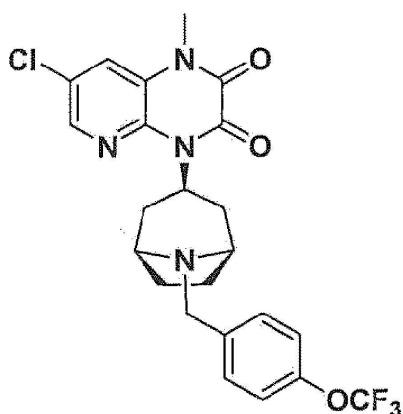
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H),

LC/MS: 449 (M+H)

【0218】

実施例 57: 7-クロロ-1-メチル-4-((1R, 3r, 5S)-8-(4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

【化213】



製造例 24 で得られた 4-((1R, 3r, 5S)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-クロロ-1-メチル-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン塩酸塩 (30 mg、0.084 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (48 mg、0.25 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (42 mg、84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.27 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.94-5.90 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 12.8$ Hz, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.34-1.29 (m, 2H)

LC/MS: 495.1 (M+H), 517.1 (M+Na)

【0219】

実施例 58: 6-イソプロポキシ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの製造

10

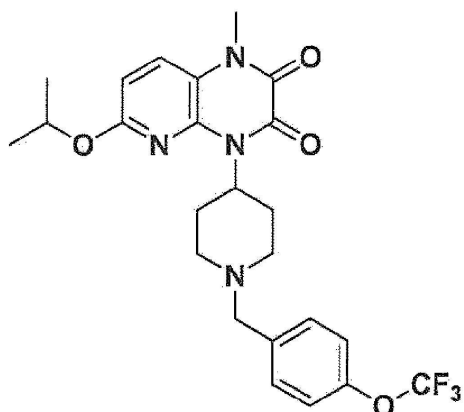
20

30

40

50

【化 2 1 4】



製造例 25 で得られた 6-イソプロポキシ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩 (30 mg、0.094 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (19.71 mg、0.104 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (28 mg) を得た。

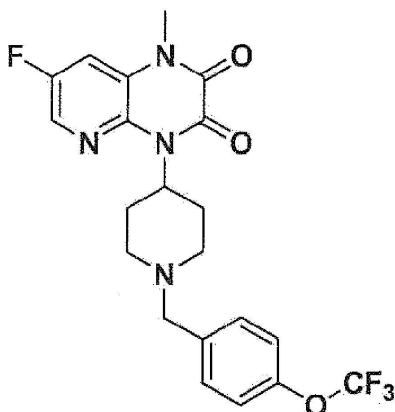
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 11.4, 5.0$ Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.04-2.98 (m, 4H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H)

LC/MS: 493 (M+H)

【0 2 2 0】

実施例 59: 7-フルオロ-1-メチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化 2 1 5】



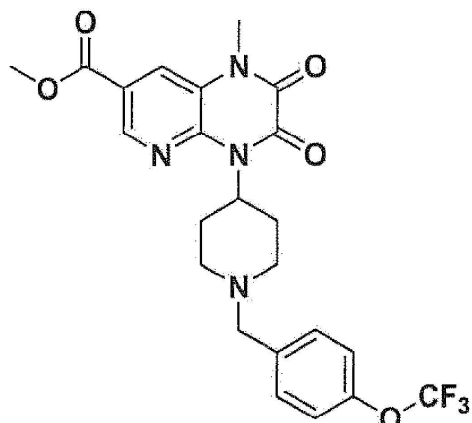
製造例 26 で得られた 7-フルオロ-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2,3-ジオン (30 mg、0.108 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (22.55 mg、0.119 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (38 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.35-5.29 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.03-2.93 (m, 4H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.58 (s, 2H)

LC/MS: 453 (M+H)

【0 2 2 1】

実施例 60：メチル 1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-7-カルボキシレートの製造
【化 2 1 6】



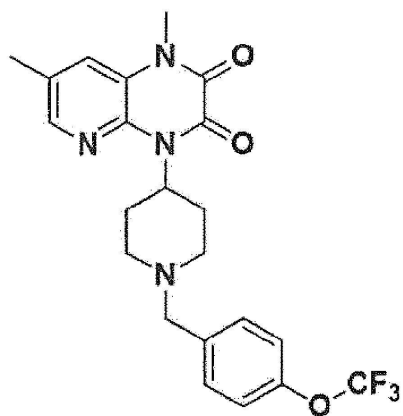
製造例 27 で得られたメチル 1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-7-カルボキシレート 2 塩酸塩 (300 mg、0.77 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (292 mg、1.53 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (261 mg、69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.89 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.44 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.04-2.99 (m, 4H), 2.24 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H)

LC/MS: 493.2 (M+H)

【0 2 2 2】

実施例 61：1,7-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造
【化 2 1 7】



製造例 28 で得られた 1,7-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン 2 塩酸塩 (50 mg、0.14 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (82 mg、0.43 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (58 mg、90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.43 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H),

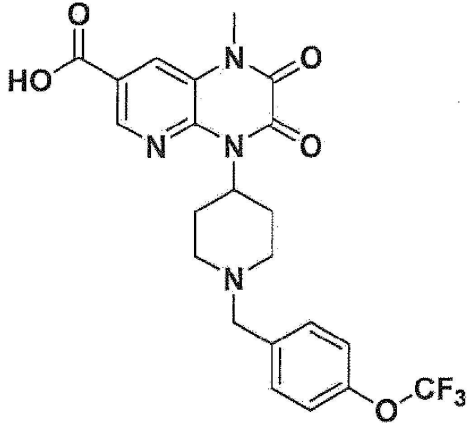
3.63 (s, 3H), 3.13-3.07 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 11.3 Hz, 2H)

LC/MS: 449.2 (M+H), 450.2 (M+2H)

【0223】

実施例62：1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸の製造

【化218】



10

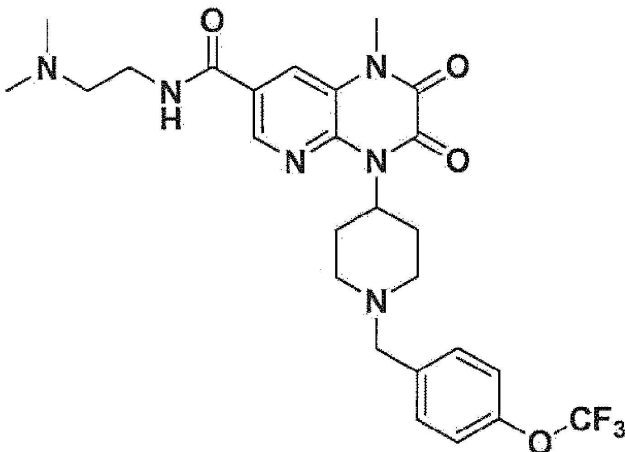
20

実施例60で得られたメチル1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボキシレート(230mg、0.47mmol)を用いて、製造例29の工程Aと同様の方法で表題化合物(65mg、29%)を得た。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-D₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.95 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.13 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 11.0 Hz, 2H)

LC/MS: 479.1 (M+H), 480.2 (M+2H)

【0224】

実施例63：N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボキサミドの製造
【化219】



40

実施例62で得られた1-メチル-2,3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド

50

〔2, 3-b〕ピラジン-7-カルボン酸 (15 mg、0.031 mmol)、HATU (18 mg、0.047 mmol) 及び N1, N1-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (8 mg、0.094 mmol) を DCM (1 mL) に溶解し、DIPEA (12 mg、0.094 mmol) を加え、3 時間室温で攪拌した。DCM 及び蒸留水を用いて抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸留した。残渣を MPLC で精製して表題化合物 (10 mg、58%) を得た。

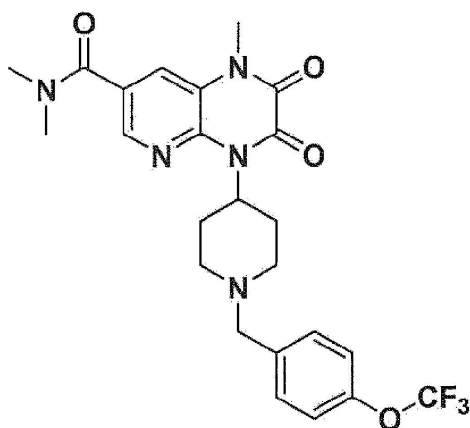
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.62 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.38 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 4H), 3.04-2.99 (m, 4H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.19 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H)
LC/MS: 549.3 (M+H), 550.3 (M+2H)

10

【0225】

実施例 64: N, N, 1-トリメチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド〔2, 3-b〕ピラジン-7-カルボキサミドの製造

【化220】



20

実施例 62 で得られた 1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド〔2, 3-b〕ピラジン-7-カルボン酸 (35 mg、0.073 mmol) を用いて、実施例 63 と同様の方法で表題化合物 (32 mg、87%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.42-5.36 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.12 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.21 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 11.0 Hz, 2H)

LC/MS: 506.2 (M+H), 507.2 (M+2H)

【0226】

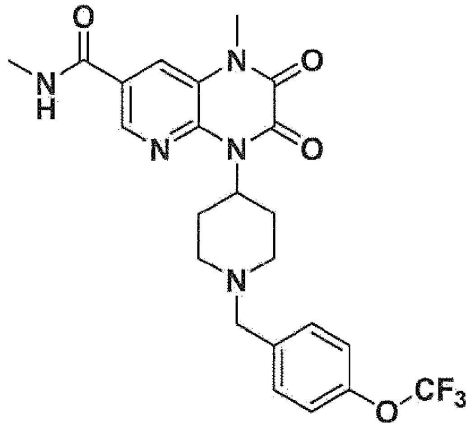
実施例 65: N, 1-ジメチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド〔2, 3-b〕ピラジン-7-カルボキサミドの製造

30

40

50

【化 2 2 1】



製造例 29 で得られた N, 1-ジメチル-2, 3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボキサミド 2 塩酸塩 (30 mg、0.095 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (0.016 mL、0.104 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (19 mg、41%) を得た。

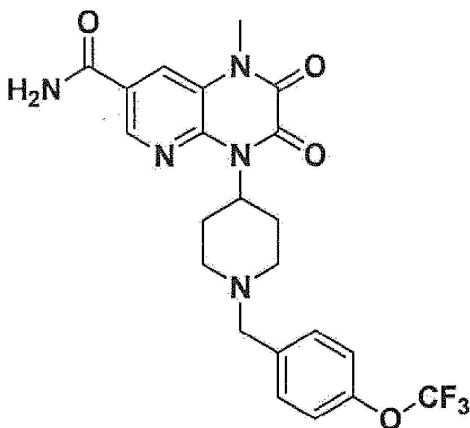
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.39 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.07 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.02-2.95 (m, 4H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H)

LC/MS: 492 (M+H)

【化 2 2 2】

実施例 66: 1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボキサミドの製造

【化 2 2 2】



製造例 30 で得られた 1-メチル-2, 3-ジオキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-7-カルボキサミド 2 塩酸塩 (30 mg、0.099 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (0.016 mL、0.109 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (20 mg、42%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.00 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.44 (

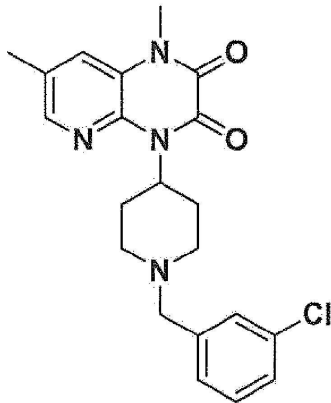
dd, $J = 27.0, 6.4 \text{ Hz}$, 2H)

LC/MS: 478 (M+H)

【0228】

実施例67：4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,7-ジメチル-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの製造

【化223】



10

製造例28で得られた1,7-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン2塩酸塩(50mg、0.14mmol)と3-クロロベンズアルデヒド(61mg、0.43mmol)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(43mg、75%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM- D) δ 8.11 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 5.40 (t, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (t, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.62 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 2H)

LC/MS: 399.2 (M+H)

【0229】

実験例：DGK α 酵素に対する阻害効果の測定

まず、1X基質分析バッファー(40mM MOPS (pH7.2)、20mM MgCl_2 、1mM DTT、0.4mM CaCl_2 、3mMデオキシコール酸ナトリウム、100mM NaCl、0.1mg/mL BSA、0.12%NP-40)で3X OAG (3mM)/ATP (0.45mM)基質溶液を製造し、3分間完全にボルテックスしてデタージェント脂質(detergent-lipid)ミセルの形成を誘導した。次に2X酵素分析バッファー(80mM MOPS (pH7.2)、2mM DTT、200mM NaCl、0.2mg/mL BSA)で3X DGK α (7.5nM)酵素溶液を製造して、短くボルテックスした。

30

【0230】

前記2つの溶液を製造後、半面積不透明の96ウェル分析プレートを準備し、3倍希釈された化合物溶液(30 μM ~0 μM)10 μL を各ウェルに移した。次に、3X DGK α 酵素溶液10 μL を同じプレートに移し、ピペット操作で混合し、3X OAG/ATP基質溶液10 μL を分析プレートに加え、よく混合した。酵素反応のためにプレートを室温で20分間培養した。次に、15 μL のADP-Glo試薬を各ウェルに添加し、ピペット操作で混合し、室温で40分間プレートを培養して、残りのATPsを枯渇させた。このステップの後、30 μL のキナーゼ検出試薬を加えて混合し、プレート室温でさらに20分間培養し、Envisionによって発光を測定して、各化合物の IC_{50} 値を計算した。

40

【0231】

測定結果を表1に示した(+： $\text{IC}_{50} > 5 \mu\text{M}$ 、++： $5 \mu\text{M} > \text{IC}_{50} > 300 \text{ nM}$ 、+++： $\text{IC}_{50} < 300 \text{ nM}$)。

50

【表 1】

実施例	IC ₅₀	実施例	IC ₅₀
1	+++	35	+++
2	+++	36	+++
3	++	37	+++
4	+	38	++
5	+++	39	+++
6	++	40	+
7	+	41	+++
8	++	42	+++
9	++	43	+++
10	++	44	++
11	++	45	++
12	++	46	++
13	+++	47	++
14	++	48	+++
15	+	49	++
16	+	50	+++
17	++	51	+++
18	+++	52	+
19	++	53	++
20	++	54	+++
21	++	55	++
22	+++	56	+
23	++	57	++
24	+	58	+
25	++	59	++
26	++	60	+++
27	+++	61	+++
28	+++	62	++
29	+++	63	+
30	+++	64	+
31	++	65	++
32	+++	66	+++
33	++	67	+++
34	+++		

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	11/04	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
		A 6 1 P	13/10	
		C 0 7 D	471/04	C S P

ーク・マゴクジュンアン・１０ーロ・３０・エルジー・サイエンス・パーク・ブロック・イー８

(72)発明者

ヨン・シン・クァク

大韓民国・ソウル・０７７９６・カンソーク・マゴクジュンアン・１０ーロ・３０・エルジー・サイエンス・パーク・ブロック・イー８

(72)発明者

チャン・ユン・ジャン

大韓民国・ソウル・０７７９６・カンソーク・マゴクジュンアン・１０ーロ・３０・エルジー・サイエンス・パーク・ブロック・イー８

審査官 増永 淳司

(56)参考文献

国際公開第２０２０／００６０１６（WO，A１）

国際公開第２０２０／００６０１８（WO，A１）

特表２００２－５２１４７２（JP，A）

特表２０１０－５３７９６９（JP，A）

特表２０１２－５０５２００（JP，A）

国際公開第２０１８／２１８１３３（WO，A１）

国際公開第２０２０／１４５２５０（WO，A１）

国際公開第２０１８／１７２９２５（WO，A１）

独国特許出願公開第１０２０１７００５０９１（DE，A１）

POULAIN, Rebecca et al., From Hit to Lead. Combining Two Complementary Methods for Focused Library Design. Application to μ Opiate Ligands, Journal of Medicinal Chemistry, 2001年, vol.44(21), pp.3378-3390

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 0

A 6 1 P 1 / 1 8

A 6 1 P 1 5 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 4

A 6 1 P 2 7 / 0 2

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 4

A 6 1 P 1 3 / 0 8

A 6 1 P 1 3 / 1 2

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 1 9 / 0 8

A 6 1 P 1 3 / 1 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)