

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-18480

(P2004-18480A)

(43) 公開日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
CO7D 249/10	CO7D 249/10	4CO23
CO7C 257/22	CO7C 257/22	4CO55
CO7D 213/78	CO7D 213/78	4CO63
CO7D 333/38	CO7D 333/38	4H006
CO7D 401/04	CO7D 401/04	
審査請求 未請求 請求項の数 13 O L (全 30 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-177822 (P2002-177822)	(71) 出願人	000001926 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(22) 出願日	平成14年6月19日 (2002.6.19)	(74) 代理人	100108970 弁理士 山内 秀晃
		(74) 代理人	100113789 弁理士 杉田 健一
		(72) 発明者	長井 正彦 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内
		(72) 発明者	野口 耕一 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内
最終頁に続く			

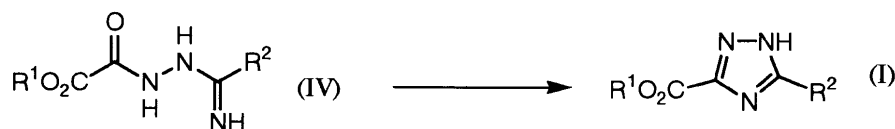
(54) 【発明の名称】 5-置換-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】医薬品を製造するための中間体として有用な5-置換-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体ならびにアシルアミドラゾン誘導体、およびその製造方法を提供する。

【解決手段】一般式(I)で表わされる化合物およびそれらの製造方法を見出した。

【化1】



(式中、R¹は置換されていてもよいアルキル、R²は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール)

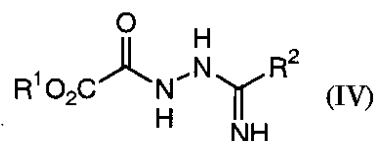
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (IV) :

【化 1】

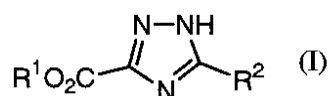


10

(式中、 R^1 は置換されていてもよいアルキル； R^2 は置換されてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール)

で示される化合物またはその水和物を 100 以下で閉環させることを特徴とする、一般式 (I) :

【化 2】



20

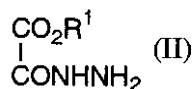
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同意義である)

で示される化合物の製造方法。

【請求項 2】

一般式 (II) :

【化 3】

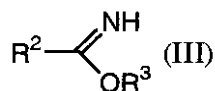


30

(式中、 R^1 は請求項 1 と同意義である)

で示される化合物と、一般式 (III) :

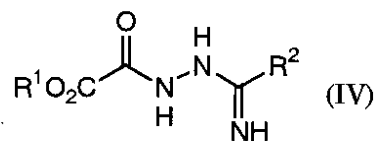
【化 4】



(式中、 R^2 は請求項 1 と同意義であり； R^3 は置換されていてもよいアルキル) で示される化合物を縮合させて、一般式 (IV) :

40

【化 5】



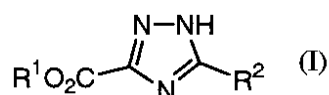
(式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 と同意義である)

で示される化合物またはその水和物を得る工程；および
式 (IV) で示される化合物またはその水和物を閉環させる工程

50

を包含する、一般式 (I) :

【化 6】



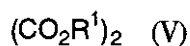
(式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 と同意義である)

で示される化合物の製造方法。

【請求項 3】

一般式 (V) :

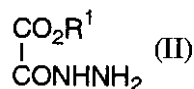
【化 7】



(式中、 R^1 は請求項 1 と同意義である)

で示される化合物と、ヒドラジンを縮合させて一般式 (II) :

【化 8】



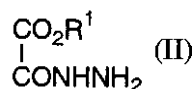
(式中、 R^1 は請求項 1 と同意義である)

で示される化合物を得る工程を包含する、請求項 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

一般式 (II) :

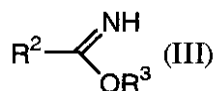
【化 9】



(式中、 R^1 は請求項 1 と同意義である)

で示される化合物に、一般式 (III) :

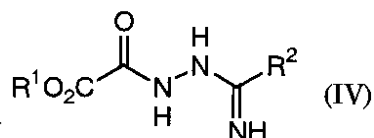
【化 10】



(式中、 R^2 は請求項 1 と同意義であり ; R^3 は請求項 2 と同意義である)

で示される化合物を縮合させて得られる、一般式 (IV) :

【化 11】



(式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 と同意義である)

で示される化合物の製造方法。

10

20

30

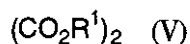
40

50

【請求項 5】

一般式 (V) :

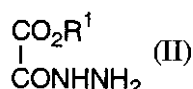
【化 1 2】



(式中、 R^1 は請求項 1 と同意義である)

で示される化合物と、ヒドラジンを縮合させて、一般式 (II) :

【化 1 3】



10

(式中、 R^1 は請求項 1 と同意義である)

で示される化合物を得る工程を包含する、請求項 4 記載の製造方法。

【請求項 6】

R^1 が低級アルキルである請求項 1 から請求項 5 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 7】

R^1 がエチルである請求項 1 から請求項 5 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 8】

R^2 が低級アルキルである請求項 1 から請求項 7 のいずれかに記載の製造方法。

20

【請求項 9】

R^3 が低級アルキルである請求項 2 から請求項 8 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 10】

反応溶媒としてエタノールを用いる請求項 1 から請求項 9 のいずれかに記載の製造方法。

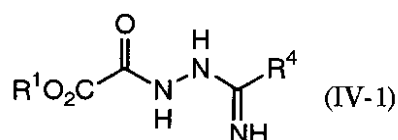
【請求項 11】

反応温度が 90 以下である請求項 1 から請求項 3 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 12】

一般式 (IV-1) :

【化 1 4】



30

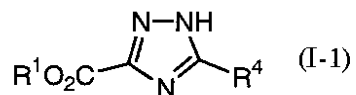
(式中、 R^1 は請求項 1 と同意義であり； R^4 は置換されていてもよいヘテロアリアル)

で示される化合物、もしくはその塩、またはその溶媒和物。

【請求項 13】

一般式 (I-1) :

【化 1 5】



40

(式中、 R^1 は請求項 1 と同意義であり； R^4 は請求項 12 と同意義である)

で示される化合物、もしくはその塩、またはその溶媒和物。

50

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、5 - 置換 - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸エステル誘導体、アシルアミドラゾン誘導体、およびそれらの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

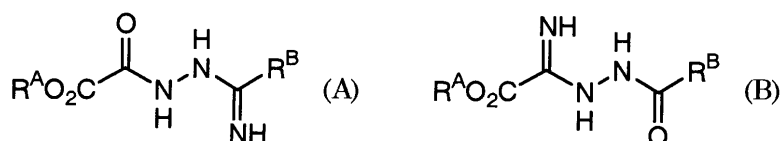
J. Chem. Soc. (C), 1968, 824 - 830にはアシルヒドラジン誘導体とイミデート誘導体から種々の3, 5 - ジ置換 - 1, 2, 4 - トリアゾール誘導体を製造する方法が記載されている。またWO00/39086には、HIVインテグレース阻害化合物を合成する際の重要中間体として5 - (非置換または置換) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸エステル誘導体が記載されている。しかし、どちらの文献にも5 - 置換 - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸エステル誘導体の製造方法については記載されていない。

10

5 - 置換 - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸エステル誘導体の製造方法は、以下の文献に記載されている(J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1977, 761 - 764、Collect. Czech. Chem. Commun., 49, 1984, 2492 - 2495、J. Heterocyclic Chem., 25, 1988, 651 - 654およびWO00/75122)。J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1977, 761 - 764には以下に示すアシルアミドラゾン誘導体(A)を経由して加熱閉環する製造方法が記載されている。また、Collect. Czech. Chem. Commun., 49, 1984, 2492 - 2495、J. Heterocyclic Chem., 25, 1988, 651 - 654およびWO00/75122には以下に示すアシルアミドラゾン誘導体(B)を経由して加熱閉環する製造方法が記載されている。

20

【化16】



30

(式中、 R^{A} は置換されていてもよいアルキル； R^{B} は水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール)

しかし、上記の5 - 置換 - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸エステル誘導体の製造方法において、アシルアミドラゾン誘導体(A)を経由する場合は、反応条件がピリジン還流中と高温であり、収率が低く、工業的製法として満足いく方法ではなかった。アシルアミドラゾン誘導体(B)を経由する場合は、一般に反応温度が165以上と高くかつ生成する水を減圧下除去する必要があるなど、工業的に行うには問題があった。しかし、WO00/75122には120付近で反応させることができ、さらに生成する水を除去しなくてもよい製造方法が記載されていた。

40

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

医薬品の中間体として有用である5 - 置換 - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸エステル誘導体、該誘導体を製造するにあたって有用な中間体であるアシルアミドラゾン誘導体、およびそれらを工業的かつ経済的に製造する方法が望まれている。

【0004】

50

【課題を解決するための手段】

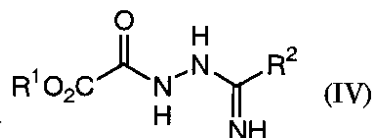
上記の事情に鑑み、本発明者らは、鋭意検討した結果、以下に示す5-置換-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体、アシルアミドラゾン誘導体、およびそれらの製造方法を見出した。

【0005】

すなわち、本発明は、

1) 一般式(IV)：

【化17】

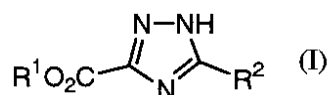


10

(式中、 R^1 は置換されていてもよいアルキル； R^2 は置換されてもよいアルキル、置換されていてもよいアラキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール)

で示される化合物またはその水和物を100以下で閉環させることを特徴とする、一般式(I)：

【化18】



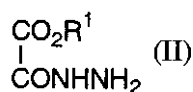
20

(式中、 R^1 および R^2 は前記と同意義である)

で示される化合物の製造方法。

2) 一般式(II)：

【化19】

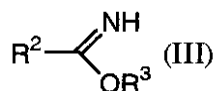


30

(式中、 R^1 は1)と同意義である)

で示される化合物と、一般式(III)：

【化20】

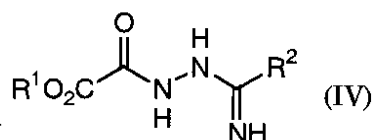


40

(式中、 R^2 は1)と同意義であり； R^3 は置換されていてもよいアルキル)

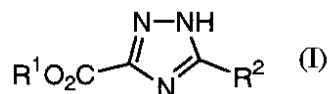
で示される化合物を縮合させて、一般式(IV)：

【化21】



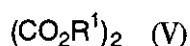
50

(式中、 R^1 および R^2 は 1) と同意義である)
 で示される化合物またはその水和物を得る工程 ; および
 式 (I V) で示される化合物またはその水和物を閉環させる工程
 を包含する、一般式 (I) :
 【化 2 2】



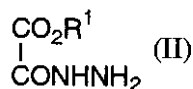
10

(式中、 R^1 および R^2 は 1) と同意義である)
 で示される化合物の製造方法。
 3) 一般式 (V) :
 【化 2 3】

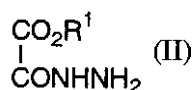


(式中、 R^1 は 1) と同意義である)
 で示される化合物と、ヒドラジンを縮合させて一般式 (I I) :
 【化 2 4】

20

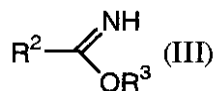


(式中、 R^1 は 1) と同意義である)
 で示される化合物を得る工程を包含する、2) 記載の製造方法。
 4) 一般式 (I I) :
 【化 2 5】



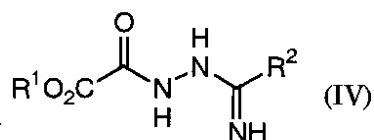
30

(式中、 R^1 は 1) と同意義である)
 で示される化合物に、一般式 (I I I) :
 【化 2 6】



40

(式中、 R^2 は 1) と同意義であり ; R^3 は 2) と同意義である)
 で示される化合物を縮合させて得られる、一般式 (I V) :
 【化 2 7】



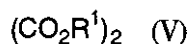
(式中、 R^1 および R^2 は 1) と同意義である)

50

で示される化合物の製造方法。

5) 一般式 (V) :

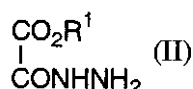
【化 28】



(式中、 R^1 は 1) と同意義である)

で示される化合物と、ヒドラジンを縮合させて、一般式 (II) :

【化 29】



10

(式中、 R^1 は 1) と同意義である)

で示される化合物を得る工程を包含する、4) 記載の製造方法。

6) R^1 が低級アルキルである 1) から 5) のいずれかに記載の製造方法。

7) R^1 がエチルである 1) から 5) のいずれかに記載の製造方法。

8) R^2 が低級アルキルである 1) から 7) のいずれかに記載の製造方法。

9) R^3 が低級アルキルである 2) から 8) のいずれかに記載の製造方法。

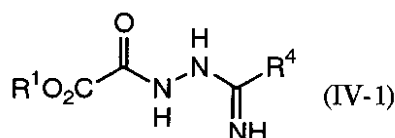
10) 反応溶媒としてエタノールを用いる 1) から 9) のいずれかに記載の製造方法。

20

11) 反応温度が 90 以下である 1) から 3) のいずれかに記載の製造方法。

12) 一般式 (IV-1) :

【化 30】



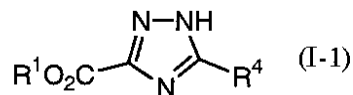
30

(式中、 R^1 は 1) と同意義であり ; R^4 は置換されていてもよいヘテロアリール)

で示される化合物、もしくはその塩、またはその溶媒和物。

13) 一般式 (I-1) :

【化 31】



40

(式中、 R^1 は 1) と同意義であり ; R^4 は 12) と同意義である)

で示される化合物、もしくはその塩、またはその溶媒和物。

【0006】

本明細書中で用いられる「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」なる用語は、1~10個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、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、neo-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、またはn-デシル等が挙げられる。なお本明細書中で用いている「低級アルキル」は、C1~C6アルキルを

50

意味する。

R^1 のアルキルとしては、C 1 ~ C 6 アルキルが好ましい。さらに C 1 ~ C 4 アルキルが好ましい。

R^2 または R^3 のアルキルとしては、C 1 ~ C 6 アルキルが好ましい。さらに C 1 ~ C 4 アルキルが好ましい。

本明細書中で用いられる「置換されていてよいアルキル」における置換基としては、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）、C 2 ~ C 4 アルケニル（例えば、ビニル、アリル、2 - ブテニル等）、C 2 ~ C 4 アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、2 - ブチニル等）、C 3 ~ C 6 シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等）、ヒドロキシ、C 1 ~ C 4 アルキルオキシ（例えば、メチルオキシまたは、エチルオキシ等）、置換されていてよいアラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシまたは 4 - メチルオキシベンジルオキシ等）、メルカプト、C 1 ~ C 4 アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、ニトロ、置換されていてよいアミノ（例えば、アミノ、メチルアミノ、またはジメチルアミノ等）等が挙げられる。これら置換基は、全ての可能な位置で 1 個以上置換しうる。好ましい置換基としては、ハロゲン、C 1 ~ C 4 アルキルオキシ、または C 1 ~ C 4 アルキルチオが挙げられる。

10

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」なる用語は、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素基を包含する。例えば、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、またはアントリル等が挙げられる。

20

R^2 の好ましいアリールは、フェニルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリール」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に 1 個以上含む 5 ~ 6 員の芳香環基を包含する。これらはさらに前記「アリール」、または他の「ヘテロアリール」と縮合していてもよい。ヘテロアリールが縮合環である場合は、結合可能なすべての位置で結合し得る。例えば、ピロリル（例えば、1 - ピロリル等）、インドリル（例えば、3 - インドリル等）、カルバゾリル（例えば、3 - カルバゾリル等）、イミダゾリル（例えば、4 - イミダゾリル等）、ピラゾリル（例えば、3 - ピラゾリル等）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2 - ベンゾイミダゾリル等）、インダゾリル（例えば、3 - インダゾリル等）、インドリジニル（例えば、6 - インドリジニル等）、ピリジル（例えば、4 -

30

ピリジル等）、キノリル（例えば、5 - キノリル等）、イソキノリル（例えば、3 - イソキノリル等）、アクリジル（例えば、1 - アクリジル等）、フェナントリジニル（例えば、2 - フェナントリジニル等）、ピリダジニル（例えば、3 - ピリダジニル等）、ピリミジニル（例えば、4 - ピリミジニル等）、ピラジニル（例えば、2 - ピラジニル等）、シンノリニル（例えば、3 - シンノリニル等）、フタラジニル（例えば、2 - フタラジニル等）、キナゾリニル（例えば、2 - キナゾリニル等）、イソオキサゾリル（例えば、3 -

40

イソオキサゾリル等）、ベンゾイソオキサゾリル（例えば、3 - ベンゾイソオキサゾリル等）、オキサゾリル（例えば、2 - オキサゾリル等）、ベンゾオキサゾリル（例えば、2 - ベンゾオキサゾリル等）、ベンゾオキサジアゾリル（例えば、4 - ベンゾオキサジアゾリル等）、イソチアゾリル（例えば、3 - イソチアゾリル等）、ベンゾイソチアゾリル（

50

は、前記「アルキル」に前記「アリール」または前記「ヘテロアリール」が1または2ヶ所以上置換したものを包含する。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、1-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、1-フェニルプロピルまたは3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）、フリルメチル（例えば、2-フリルメチル等）、チエニルメチル（例えば、2-チエニルメチル等）、ピリジルメチル（例えば、4-ピリジルメチル等）、およびピリミジニルメチル（4-ピリミジニルメチル等）等が挙げられる。

R^2 の好ましいアラルキルとしては、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フリルメチル、または2-チエニルメチルが挙げられる。

本明細書中で用いられる「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」および「置換されていてもよいアラルキル」における置換基としては、例えば、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）、低級アルキル（例えば、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、または neo -ペンチル等）、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル等）、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニル等）、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等）、ハロ低級アルキル（例えば、トリフルオロメチル等）、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、またはエチルオキシ等）、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ等）、メルカプト、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、またはホルミルアミノ等）、または $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル等）等が挙げられる。これら置換基は、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。好ましい置換基としては、ハロゲン、低級アルキル、ハロ低級アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシが挙げられる。

本明細書中で用いられる「置換されていてもよいアミノ」なる用語は、前記「アルキル」、前記「アラルキル」、前記「アリール」、または前記「ヘテロアリール」が同一であっても異なってもよく、1または2個置換されていてもよいアミノを意味する。例えば、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルでモノ置換またはジ置換されているアミノ（例えば、モノメチルアミンまたはジメチルアミン等）、 $C_1 \sim C_4$ アシルでモノ置換されているアミノ（例えば、ホルミルアミノまたはアセチルアミノ等）を意味する。好ましくは、アミノまたはメチルアミノが挙げられる。

本明細書中で用いられる「保護基」なる用語は、反応後容易に脱離することができる基を意味する。例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、ジアルキルオキシメチル、または2-メトキシ-2-プロピル等）、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、トリチル等）、アリル、ヒドロキシメチル、 $C_1 \sim C_4$ アシル（例えば、ホルミル等）、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシカルボニル（例えば、*tert*-ブトキシカルボニル等）、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシカルボニル（例えば、9-フルオレニルメトキシカルボニル等）、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル等）、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールスルホニル（例えば、*p*-トルエンスルホニル等）、 $C_1 \sim C_4$ アルキルでモノ置換またはジ置換されていてもよいスルファモイル（例えば、 N, N -ジメチルスルファモイル等）、またはTHP（テトラヒドロピラニル）等が挙げられる。

本明細書中で用いられる「ヒドラジン」なる用語は、ヒドラジン、ヒドラジンの水和物、およびヒドラジンまたはヒドラジン水和物を含有する溶液を意味する。

一般式(I)で示される化合物の R^1 および R^2 において、好ましい置換基の群を(a)~(e)で示す。

R^1 は、(a)置換されていてもよいアルキル。

R^2 は、(b)置換基されていてもよいアルキル、(c)置換基されていてもよいアラル

10

20

30

40

50

キル、(d)置換されていてもよいアリール、または(e)置換されていてもよいヘテロアリール。

一般式(I)で示される化合物の好ましい一群としては、 $[R^1, R^2] = [a, b]$, $[a, c]$, $[a, d]$, $[a, e]$ 。

一般式(IV)で示される化合物の R^1 および R^2 において、好ましい置換基の群を(a)~(e)で示す。

R^1 は、(a)置換されていてもよいアルキル。

R^2 は、(b)置換基されていてもよいアルキル、(c)置換基されていてもよいアラルキル、(d)置換されていてもよいアリール、または(e)置換されていてもよいヘテロアリール。

10

一般式(IV)で示される化合物の好ましい一群としては、 $[R^1, R^2] = [a, b]$, $[a, c]$, $[a, d]$, $[a, e]$ 。

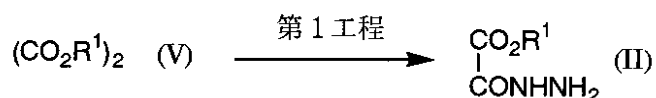
【0007】

【発明の実施の形態】

以下に本発明の製造方法について、第1工程~第3工程に分けて説明する。

第1工程

【化32】



20

(式中、 R^1 は1)と同意義である)

本工程は、一般式(V)で示される化合物とヒドラジンを縮合することによって、一般式(II)で示される化合物を製造する工程である。

一般式(V)で示される化合物としては、市販の化合物または公知の方法(例えば、J. Am. Chem. Soc., 60, 1938, 2790-2792等)に準じて合成した化合物を用いることができる。

ヒドラジンとしては、ヒドラジン水和物(例えば、ヒドラジン一水和物等)またはヒドラジン水溶液(例えば、35%ヒドラジン水溶液等)が挙げられ、特にヒドラジン一水和物または35%ヒドラジン水溶液が好ましい。

30

ヒドラジンは一般式(V)に対して0.5~1.5当量、好ましくは0.9~1.1当量用いることができる。

反応溶媒は、アルコール類(例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、またはtert-ブタノール等)、エーテル類(例えば、ジエチルエーテル、THF(テトラヒドロフラン)、またはジオキサン等)、ニトリル類(例えば、アセトニトリルまたはプロピロニトリル等)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、塩化メチレン、ジクロロエタン、またはクロロホルム等)、芳香族炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエンまたはキシレン等)、またはDMF(N,N-ジメチルホルムアミド)が挙げられる。これらの溶媒を単独あるいは混合して用いることができる。アルコール類が好ましく、さらにエタノールが好ましい。

40

反応温度としては-80~80が挙げられる。-50~30が好ましい。

反応時間としては0.5~24時間が挙げられる。1~6時間が好ましい。

得られた一般式(II)で示される化合物は、単離精製せずに第2工程に使用することができる。あるいは公知の手段(例えば、クロマトグラフィ、再結晶など)で精製することができる。副生成物として生成するシュウ酸ジヒドラジドを含有したまま第2工程さらに第3工程を行うことができる。

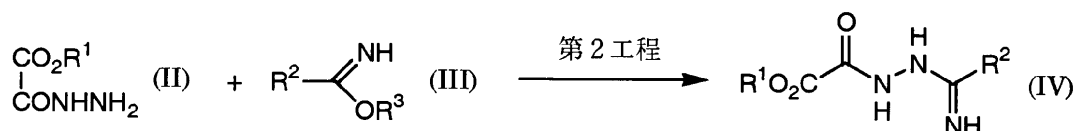
なお、35%ヒドラジン水溶液を用いた方が、ヒドラジン一水和物を用いた時に比べ、工

50

業的に好ましい温度で反応させることができる。

第 2 工程

【化 3 3】



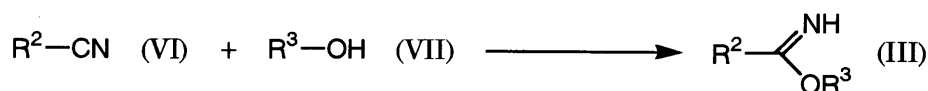
(式中、 R^1 および R^2 は 1) と同意義である ; R^3 は 2) と同意義である)

本工程は、一般式 (II) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物を縮合することによって、一般式 (IV) で示される化合物を製造する工程である。

一般式 (II) で示される化合物としては、上記の第 1 工程で合成された化合物または公知の方法 (例えば、Chem. Ber. 123, 10, 1990, 2031-2037, 等) に準じて合成した化合物を用いることができる。

一般式 (III) で示される化合物としては、公知の方法 (例えば、J. Heterocyclic Chem., 25, 1988, 651-654 等) に準じて合成した化合物を用いることができる。

【化 3 4】



例えば、ニトリル類 (例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル、または 4-シアノピリジン等) を酸条件下 (例えば、塩酸または塩化水素)、アルコール類 (例えば、メタノール、エタノール、またはイソプロパノール等) と縮合して合成する。反応溶媒は、酢酸エチル、トルエン、または THF (テトラヒドロフラン) 等を単独であるいは混合して用いることができる。酸は、ニトリル類に対して、0.5 ~ 5 当量、好ましくは 1 ~ 2 当量用いることができる。反応温度としては -20 ~ 80 が挙げられ、0 ~ 50 が好ましい。反応時間としては 1 時間 ~ 14 日間が挙げられ、12 時間 ~ 7 日間

が好ましい。得られた一般式 (III) で示される化合物は、単離精製せずに次の反応に用いることができる。

なお、塩化水素を用いた方が塩酸を用いたときに比べて、より短期間で一般式 (III) で示される化合物を得ることができる。

一般式 (III) は、一般式 (II) に対して 0.5 ~ 3 当量、好ましくは 1 ~ 1.5 当量用いられる。反応溶媒は、アルコール類 (例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、または tert-ブタノール等)、エーテル類 (例えば、ジエチルエーテル、THF (テトラヒドロフラン)、またはジオキサン等)、ニトリル類 (例えば、アセトニトリルまたはプロピロニトリル等)、ハロゲン化炭化水素類 (例えば、塩化メチレン、ジクロロエタン、またはクロロホルム等)、芳香族炭化水素類 (例えば、ベンゼン、トルエンまたはキシレン等)、または DMF (N,N-ジメチルホルムアミド) 等が挙げられる。これらの溶媒を単独あるいは混合して用いることができる。アルコール類または芳香族炭化水素類が好ましい。さらにエタノールまたはトルエンが好ましい。

反応温度としては -40 ~ 100 が挙げられる。-20 ~ 50 が好ましい。

反応時間としては 0.5 ~ 24 時間が挙げられる。1 ~ 6 時間が好ましい。

得られた一般式 (IV) で示される化合物は、単離精製せずに第 3 工程に使用することができる。または公知の手段 (例えば、クロマトグラフィー、再結晶など) で精製することができる。

10

20

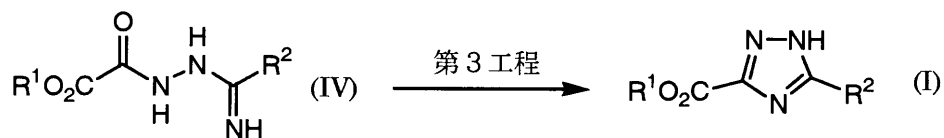
30

40

50

第 3 工程

【化 3 5】



10

(式中、 R^1 または R^2 は 1) と同意義である)

本工程は、一般式 (IV) で示される化合物を閉環させることによって、一般式 (I) で示される化合物を製造する工程である。

一般式 (IV) で示される化合物としては、上記の第 2 工程で合成した化合物を用いることができる。

反応溶媒は、アルコール類 (例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*sec*-ブタノール、または *tert*-ブタノール等)、エーテル類 (例えば、ジエチルエーテル、THF (テトラヒドロフラン)、またはジオキサン等)、ニトリル類 (例えば、アセトニトリルまたはプロピロニトリル等)、ハロゲン化炭化水素類 (例えば、塩化メチレン、ジクロロエタン、またはクロロホルム等)、芳香族炭化水素類 (例えば、ベンゼン、トルエンまたはキシレン等)、DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)、アセトン、または水等が挙げられる。これらの溶媒を単独あるいは混合して用いることができる。

20

なお、アセトンを用いることにより第 1 工程で副生成したシュウ酸ジヒドラジドを除くことができるので、副生成したシュウ酸ジヒドラジドが含有している場合は、アセトンとアルコール類またはニトリル類の混合溶媒が好ましい。さらにアセトンとエタノールまたはアセトニトリルの混合溶媒が好ましい。シュウ酸ジヒドラジドが含有していない場合は、アルコール類またはニトリル類が好ましい。さらにエタノールまたはアセトニトリルが好ましい。

反応溶媒として水を単独で用いた場合は、一般式 (I) で表わされる化合物の収率は若干低くなるが、副生するシュウ酸ジヒドラジドあるいはトリアジンジオンを水で再結晶することにより容易に母液へ取り除くことができる。

30

反応温度としては 30 ~ 100 が挙げられる。50 ~ 100 が好ましい。さらに、80 ~ 100 が好ましい。

反応時間としては 0.5 ~ 24 時間が挙げられる。1 ~ 6 時間が好ましい。

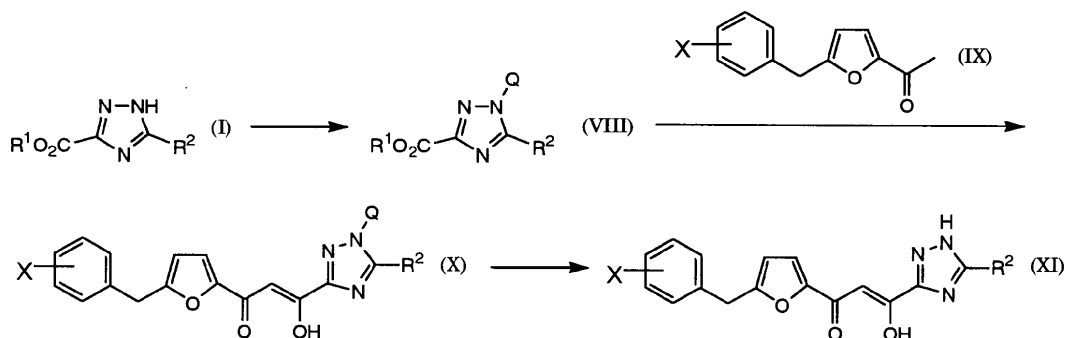
得られた一般式 (I) で示される化合物は、公知の手段 (例えば、クロマトグラフィー、再結晶など) で単離精製することができる。

なお、反応溶媒がアルコール類の場合、第 1 工程から第 3 工程までをワンポットで行うこともできる。アルコール類としては、エタノールが好ましい。

一般式 (I) で示される化合物を出発原料として、WO00/39086 および WO00/75122 に記載の方法に従って、一般式 (XI) で表わされる化合物を合成することができる。

40

【化 3 6】



10

(式中、 R^1 および R^2 は 1) と同意義である； X は同一でも異なってもよく水素原子、ハロゲン、低級アルキル、または低級アルキルオキシが 1 ~ 5 個置換していることを示す； Q は保護基。)

実施例中、以下の略号を使用する。

Me : メチル

Et : エチル

n-Pr : n-プロピル

i-Pr : イソプロピル

Tr : トリチル

THP : テトラヒドロピラニル

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

元素分析において、Calcd. for は理論値、Found は実測値を意味する。

$^1\text{H-NMR}$ は 値を ppm で表わし、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、br = 幅広線を意味する。J 値は Hz で表わした。

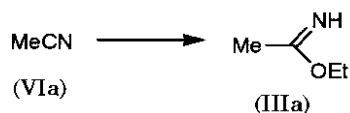
【実施例】

【0008】

参考例

参考例 1 : 化合物 (IIIa) の合成

【化 37】

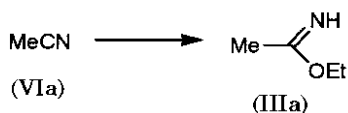


4 mol/L 塩酸の酢酸エチル溶液 150 mL (0.6 mol) にエタノール 32.1 mL (0.55 mol) 及び、アセトニトリル (VIa) 26.1 mL (0.5 mol) を滴下し、0 で 6 日間攪拌した。溶媒を留去し、結晶性残渣に炭酸カリウム水溶液 (K_2CO_3 76.0 g, 0.55 mol, H_2O 400 mL) 及び塩化メチレン (400 mL, 200 mL) を加えて中和、抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒留去して化合物 (IIIa) の粗製物を 72.24 g (無色油状) 得た。(NMR より化合物 (IIIa) の含有量を測定した。33.11 g, 0.38 mol, 収率 76%)

40

参考例 2 : 化合物 (IIIa) の合成

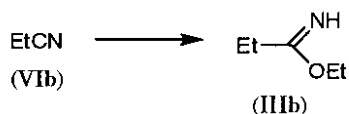
【化 38】



トルエン 138 mL、エタノール 44.5 mL (0.77 mol) 及び、アセトニトリル (VIa) 36.0 mL (0.69 mol) の混合液に塩化水素 28 g (0.77 mol) を 10 ~ 20 で導入し、20 で 1 日間攪拌した。氷冷攪拌しながら、エタノール (69 mL) を加え、トリエチルアミン 111 mL (0.80 mol) で中和した。析出したトリエチルアミン塩酸塩を濾別、トルエン 138 mL で洗淨し、化合物 (IIIa) の粗製溶液を 307.16 g (無色油状) 得た。(NMR より化合物 (IIIa) の含有量を測定した。50.68 g, 0.58 mol, 収率 84%)

参考例 3 : 化合物 (IIIb) の合成

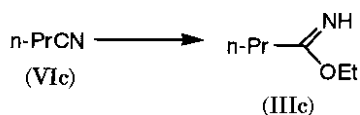
【化 39】



4 mol / L 塩酸の酢酸エチル溶液 103 mL (0.41 mol) にエタノール 22.3 mL (0.38 mol) 及び、プロピオニトリル (VIb) 19.0 g (0.34 mol) を滴下し、0 で 1 週間攪拌した。溶媒を留去し、結晶性残渣に炭酸カリウム水溶液 (K_2CO_3 52.44 g, 0.38 mol, H_2O 100 mL) 及び塩化メチレン (200 mL, 100 mL) を加えて中和、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗淨後、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 (IIIc) の粗製物を 45.31 g (無色油状) 得た。(NMR より化合物 (IIIc) の含有量を測定した。21.66 g, 0.21 mol, 収率 62%)

参考例 4 : 化合物 (IIIc) の合成

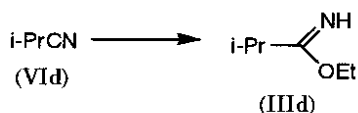
【化 40】



4 mol / L 塩酸の酢酸エチル溶液 82.5 mL (0.33 mol) にエタノール 17.7 mL (0.30 mol) 及び、ブチロニトリル (VIc) 19.0 g (0.27 mol) を滴下し、0 で 1 週間攪拌した。溶媒を留去し、結晶性残渣に炭酸カリウム水溶液 (K_2CO_3 41.80 g, 0.30 mol, H_2O 100 mL) 及び塩化メチレン (200 mL, 100 mL) を加えて中和、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗淨後、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 (IIIc) の粗製物を 39.11 g (無色油状) 得た。(NMR より化合物 (IIIc) の含有量を測定した。19.63 g, 0.17 mol, 収率 62%)

参考例 5 : 化合物 (IIId) の合成

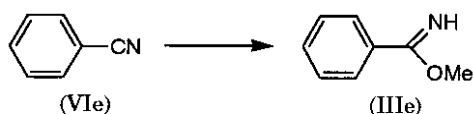
【化 41】



4 mol / L 塩酸の酢酸エチル溶液 82.5 mL (0.33 mol) にエタノール 17.7 mL (0.30 mol) 及び、イソブチロニトリル (VI d) 19.0 g (0.27 mol) を滴下し、0 で 1 週間攪拌した。溶媒を留去し、結晶性残渣に炭酸カリウム水溶液 (K_2CO_3 41.80 g, 0.30 mol, H_2O 100 mL) 及び塩化メチレン (200 mL, 100 mL) を加えて中和、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 (III d) の粗製物を 27.89 g (無色油状) 得た。(NMR より化合物 (III d) の含有量を測定した。17.63 g, 0.15 mol, 収率 56%)

参考例 6 : 化合物 (III e) の合成

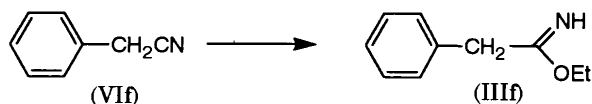
【化 4 2】



4 mol / L 塩酸の酢酸エチル溶液 150 mL (0.6 mol) にメタノール 22.3 mL (0.55 mol) 及び、ベンゾニトリル (VI e) 51.0 mL (0.5 mol) を滴下し、0 で 9 日間攪拌した。溶媒を留去し、結晶性残渣に炭酸カリウム水溶液 (K_2CO_3 76.0 g, 0.55 mol, H_2O 400 mL) 及び塩化メチレン (400 mL, 200 mL) を加えて中和、抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 (III e) の粗製物を 114.52 g (無色油状) 得た。(NMR より化合物 (III e) の含有量を測定した。18.31 g, 0.14 mol, 収率 27%)

参考例 7 : 化合物 (III f) の合成

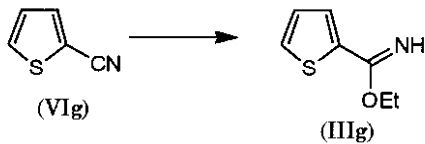
【化 4 3】



4 mol / L 塩酸の酢酸エチル溶液 60 mL (0.24 mol) にエタノール 12.9 mL (0.22 mol) 及び、フェニルアセトニトリル (VI f) 23.0 mL (0.2 mol) を滴下し、0 で 1 週間攪拌した。溶媒を留去し、結晶性残渣に炭酸カリウム水溶液 (K_2CO_3 30.4 g, 0.22 mol, H_2O 200 mL) 及び塩化メチレン (200 mL, 100 mL) を加えて中和、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 (III f) の粗製物を 67.30 g (無色油状) 得た。(NMR より化合物 (III f) の含有量を測定した。27.38 g, 0.17 mol, 収率 84%)

参考例 8 : 化合物 (III g) の合成

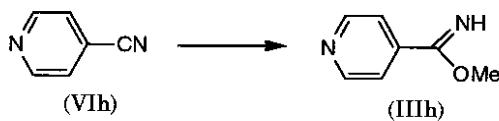
【化 4 4】



4 mol/L 塩酸の酢酸エチル溶液 45 mL (0.18 mol) にエタノール 9.6 mL (0.17 mol) 及び、2-チオフェンカルボニトリル (VIg) 14.0 mL (0.15 mol) を滴下し、0 で1週間攪拌した。溶媒を留去し、結晶性残渣に炭酸カリウム水溶液 (K_2CO_3 22.8 g, 0.17 mol, H_2O 140 mL) 及び塩化メチレン (140 mL, 70 mL) を加えて中和、抽出した。有機層を飽和食塩水 (70 mL) で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒留去して化合物 (IIIg) の粗製物を 45.93 g (無色油状) 得た。(NMRより化合物 (IIIg) の含有量を測定した。16.91 g, 0.11 mol, 収率 73%)

参考例 9 : 化合物 (IIIh) の合成

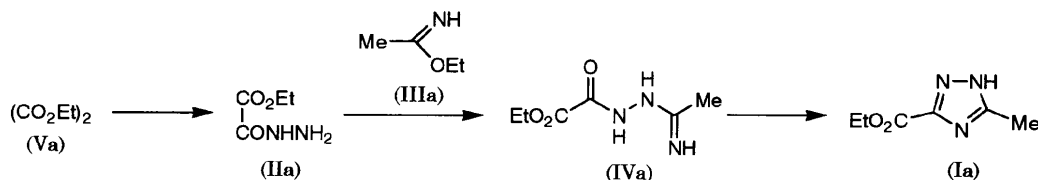
【化 4 5】



4-シアノピリジン (VIh) (20.82 g, 0.20 mol) をメタノール (208 mL) に溶解させた後、28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 3.86 g (0.020 mol) を滴下し、室温攪拌1日行った。氷酢酸 1.15 mL (0.020 mol) で中和した後溶媒留去し、化合物 (IIIh) の粗製物を 31.16 g (薄茶色ガム状物質) 得た。(NMRより化合物 (IIIh) の含有量を測定した。24.51 g, 0.18 mol, 収率 90%)

実施例 1 : 化合物 (Ia) の合成

【化 4 6】



シュウ酸ジエチル (Va) 13.6 mL (0.10 mol) のエタノール (108.8 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 4.85 mL (0.10 mol) のエタノール (21.8 mL) 溶液を -40 ~ -50 で滴下した。室温攪拌1時間後、不溶物を濾別し、エタノール (68 mL) で不溶物を洗浄し化合物 (IIa) の粗製物を得た。化合物 (IIa) の粗製物を氷冷し、参考例 1 で合成した化合物 (IIIa) のエタノール (68 mL) 溶液 (内、化合物 (IIIa) として 10.89 g, 0.125 mol) を 0 ~ 5 で滴下した後、氷冷攪拌1時間、還流2時間反応した。溶媒留去後エタノール-トルエンで再結晶し、白色結晶として化合物 (Ia) を 7.36 g (0.047 mol, 収率 47%) 得た。

融点: 189 - 191 .

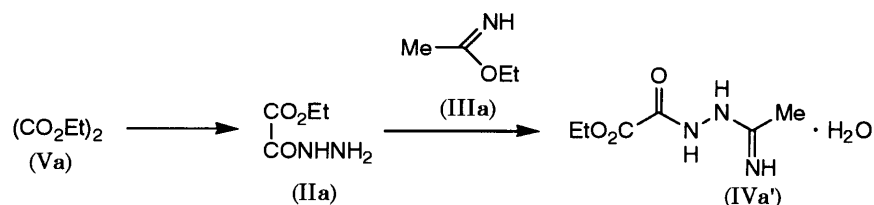
1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz): 1.29 (3H, t, 50

$J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$).

元素分析: Calcd. for $C_6H_9N_3O_2$: C, 46.45; H, 5.85; N, 27.08. Found: C, 46.35; H, 5.75; N, 27.15; H_2O , < 0.1.

実施例 2: 化合物 (IVa') の合成

【化 47】



10

シュウ酸ジエチル (Va) 11.0 mL (0.081 mol) のエタノール (10 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 3.57 mL (0.074 mol) のエタノール (40 mL) 溶液を $-10 \sim 0$ で滴下した。氷冷攪拌 1 時間行なった後、不溶物を濾別し、エタノール (10 mL) で不溶物を洗浄し化合物 (IIa) の粗製物を得た。

化合物 (IIa) の粗製物を氷冷し、参考例 1 で合成した化合物 (IIIa) のトルエン (60 mL) 溶液 (内、化合物 (IIIa) として 8.02 g, 0.092 mol) を $0 \sim 5$ で滴下した。氷冷攪拌 1 時間後析出晶を濾過し、白色結晶として化合物 (IVa') を 9.98 g (0.052 mol, 収率 71%) 得た。

20

融点: $98 - 100$.

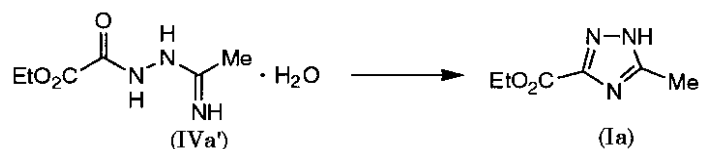
1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz): 1.22 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.10 (3H, s), 4.10 (2H, brd, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.40 (1H, brs), 8.32 (1H, brs), 11.05 (1H, brs).

元素分析: Calcd. for $C_6H_{11}N_3O_3 \cdot H_2O$: C, 37.69; H, 6.85; N, 21.98; H_2O , 9.42. Found: C, 37.81; H, 7.04; N, 22.05; H_2O , 9.42.

30

実施例 3: 化合物 (Ia) の合成

【化 48】

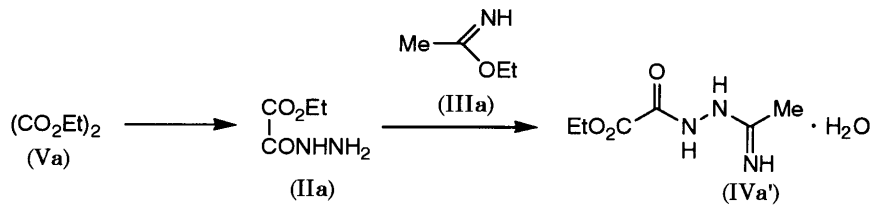


40

実施例 2 で合成した化合物 (IVa') 9.98 g (0.052 mol) をアセトニトリル (90 mL) 中 4 時間還流した。エタノール (9.0 mL) を加えた後、氷冷し析出晶を濾過し、白色結晶として化合物 (Ia) を 5.50 g (0.035 mol, 収率 68%, ヒドラジン-水和物から通算収率 48%) 得た。

実施例 4: 化合物 (IVa') の合成

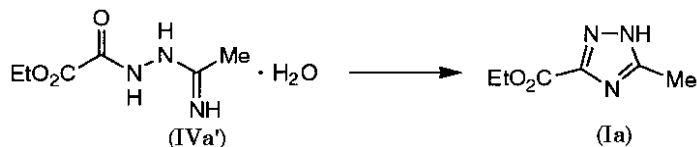
【化 49】



シウ酸ジエチル (Va) 75 mL (0.55 mol) のエタノール (50 mL) 溶液に 35 wt % ヒドラジン水溶液 45.79 g (0.50 mol) のエタノール (200 mL) 溶液を -10 ~ -20 で滴下した。飽和食塩水冷却下 0.5 時間攪拌し化合物 (IIa) の粗製物を得た。化合物 (IIa) の粗製物に参考例 2 で合成した粗製物 (IIIa) 307.16 g (内、化合物 (IIIa) として 50.68 g, 0.58 mol) を -10 ~ 0 で滴下し、トルエン (25 mL) で洗浄した。飽和食塩水冷却下 3 時間攪拌後、析出晶を濾過し、白色結晶として化合物 (IVa') を 77.64 g (0.41 mol, 収率 81%, 不純物としてシウ酸ジヒドラジドを約 5 wt % 含む) 得た。

実施例 5 : 化合物 (Ia) の合成

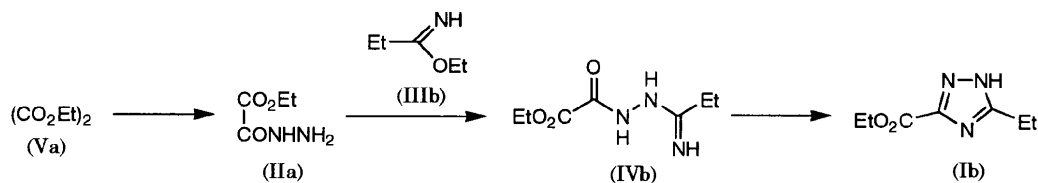
【化 5 0】



実施例 4 で合成した化合物 (IVa') 50.00 g (0.26 mol, 不純物としてシウ酸ジヒドラジドを約 5 wt % 含む) をアセトニトリル (400 mL)、アセトン (40 mL) 中 50 で 1 時間加温攪拌した。内温を 70 ~ 80 に昇温した後、エタノール (40 mL) を加え、さらに 3 時間還流した。飽和食塩水冷却下 2 時間後、析出晶を濾過し、白色結晶として化合物 (Ia) を 28.37 g (0.18 mol, 収率 70%, 35 wt % ヒドラジン水溶液から通算収率 57%) 得た。

実施例 6 : 化合物 (Ib) の合成

【化 5 1】



シウ酸ジエチル (Va) 24.2 mL (0.18 mol) のエタノール (48 mL) 溶液にヒドラジン水和物 8.63 mL (0.18 mol) のエタノール (194 mL) 溶液を -40 ~ -60 で滴下した。室温攪拌 1 時間行った後、不溶物を濾別し、エタノール (121 mL) で不溶物を洗浄し化合物 (IIa) の粗製物を得た。化合物 (IIa) の粗製物を氷冷し、参考例 3 で合成した化合物 (IIIb) のエタノール (121 mL) 溶液 (内、化合物 (IIIb) として 21.66 g, 0.21 mol) を 0 ~ 5 で滴下し、氷冷攪拌 1 日、還流 2 時間行った。溶媒留去後水で再結晶を行ない、白色結晶として化合物 (Ib) を 7.35 g 得た。母液を酢酸エチルで抽出

、濃縮後の結晶性残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、白色結晶として化合物 (I b) の第二晶を 8.75 g (トータル 16.10 g, 0.095 mol, 収率 53%) 得た。

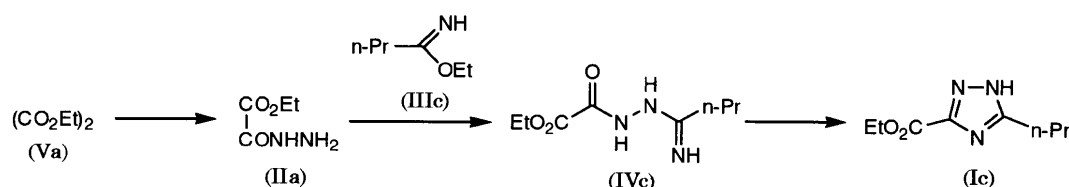
融点: 106 - 108 .

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.75 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz).

元素分析: Calcd. for C₇H₁₁N₃O₂: C, 49.70; H, 6.55; N, 24.84. Found: C, 49.72; H, 6.61; N, 24.74; H₂O, < 0.1. 10

実施例 7: 化合物 (I c) の合成

【化 5 2】



20

シュウ酸ジエチル (V a) 19.3 mL (0.14 mol) のエタノール (38.6 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 6.89 mL (0.14 mol) のエタノール (154.4 mL) 溶液を -40 ~ -60 で滴下した。室温攪拌 0.5 時間行った後、不溶物を濾別し、エタノール (96.5 mL) で不溶物を洗浄し化合物 (I I a) の粗製物を得た。

化合物 (I I a) の粗製物を氷冷し、参考例 4 で合成した化合物 (I I I c) のエタノール (96.5 mL) 溶液 (内、化合物 (I I I c) として 19.63 g, 0.17 mol) を 0 ~ 5 で滴下し、氷冷攪拌 4 時間、還流 3 時間行った。溶媒留去後、水で再結晶し、白色結晶として化合物 (I c) を 15.98 g (0.087 mol, 収率 61%) 得た。 30

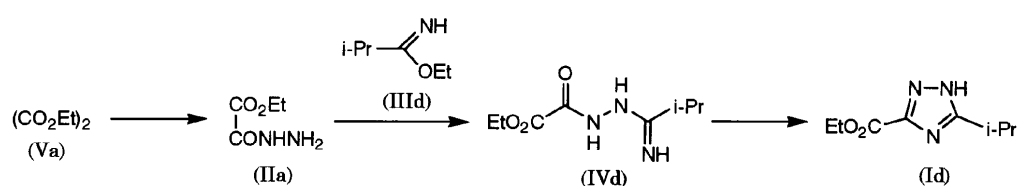
融点: 117 - 118.5 .

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.70 (2H, tq, J = 7.5, 7.2 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz).

元素分析: Calcd. for C₈H₁₃N₃O₂: C, 52.45; H, 7.15; N, 22.94. Found: C, 52.47; H, 7.16; N, 22.98; H₂O, 0.23.

実勢例 8: 化合物 (I d) の合成

【化 5 3】



40

シュウ酸ジエチル (V a) 17.3 mL (0.13 mol) のエタノール (34.6 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 6.19 mL (0.13 mol) のエタノール (138.4 mL) 溶液を -40 ~ -60 で滴下した。室温攪拌 0.5 時間行った後、 50

不溶物を濾別し、エタノール (86.5 mL) で不溶物を洗浄し化合物 (IIa) の粗製物を得た。

化合物 (IIa) の粗製物を氷冷し、参考例 5 で合成した化合物 (III d) のエタノール (86.5 mL) 溶液 (内、化合物 (III d) として 17.63 g, 0.15 mol) を 0 ~ 5 で滴下し、氷冷攪拌 5 時間、還流 2 時間行った。溶媒留去後、酢酸エチルで抽出し、有機層の溶媒を濃縮後、結晶性残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、白色結晶として化合物 (Id) を 14.93 g (0.081 mol, 収率 64%) 得た。

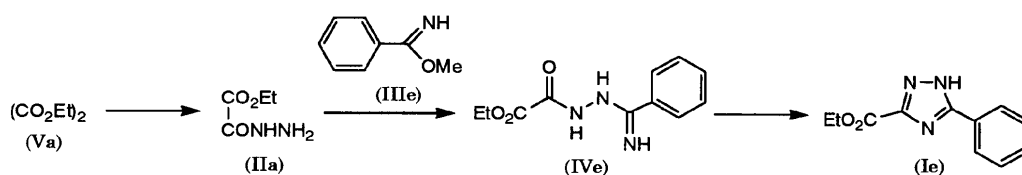
融点: 105 - 107 .

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 MHz): 1.27 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.02 - 3.18 (1H, m), 4.31 (2H, q, $J = 7.2$ Hz)

元素分析: Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 52.45; H, 7.15; N, 22.94. Found: C, 52.30; H, 7.15; N, 22.98; H_2O , 0.30.

実施例 9: 化合物 (Ie) の合成

【化 5 4】



シュウ酸ジエチル (Va) 15.3 mL (0.11 mol) のエタノール (30.6 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 5.46 mL (0.11 mol) のエタノール (122.4 mL) 溶液を -40 ~ -60 で滴下した。室温攪拌 0.5 時間行った後、不溶物を濾別し、エタノール (76.5 mL) で不溶物を洗浄し化合物 (IIa) の粗製物を得た。

化合物 (IIa) の粗製物を氷冷し、参考例 6 で合成した化合物 (III e) のエタノール (76.5 mL) 溶液 (内、化合物 (III e) として 18.31 g, 0.14 mol) を 0 ~ 10 で滴下した後、室温攪拌 1 日、還流 2 時間行った。溶媒留去後アセトニトリル-トルエンに溶解させ不溶物を濾過した後、濾液をアセトニトリル-トルエンで再結晶し、白色結晶として化合物 (Ie) を 13.63 g (0.063 mol, 収率 56%) 得た。

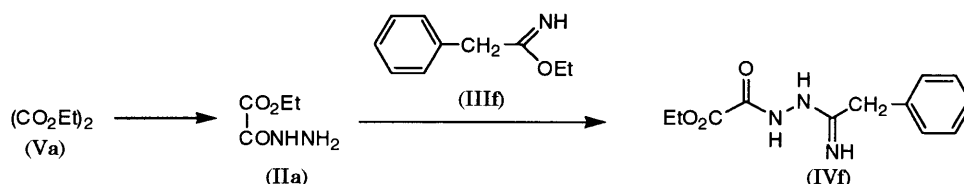
融点: 164 - 166 .

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 MHz): 1.35 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.38 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.48 - 7.60 (3H, m), 8.00 - 8.08 (2H, m).

元素分析: Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 60.82; H, 5.10; N, 19.34. Found: C, 60.90; H, 5.14; N, 19.42; H_2O , < 0.1.

実施例 10: 化合物 (IV f) の合成

【化 5 5】



シュウ酸ジエチル (V a) 19.0 mL (0.14 mol) のエタノール (38 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 6.79 mL (0.14 mol) のエタノール (152 mL) 溶液を - 40 ~ - 60 で滴下した。室温攪拌 0.5 時間行った後、不溶物を濾別し、エタノール (95 mL) で不溶物を洗浄し化合物 (I I a) の粗製物を得た。

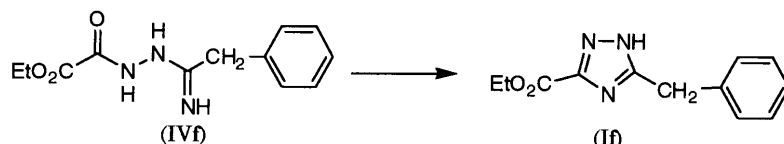
化合物 (I I a) の粗製物を氷冷し、参考例 7 で合成した化合物 (I I I f) のエタノール (95 mL) 溶液 (内、化合物 (I I I f) として 27.38 g , 0.17 mol) を 0 ~ 10 で滴下した。氷冷攪拌 1.5 時間後析出晶を濾過し、白色結晶として化合物 (I V f) を 20.31 g 得た。濾液を留去し、結晶性残査を酢酸エチルで洗浄し、白色結晶として化合物 (I V f) の第 2 晶 8.50 g (total 28.81 g , 0.12 mol , 収率 83%) 得た。

融点 : 115 - 117 .

¹ H NMR (d₆ - DMSO , 300 MHz) : 1.06 (3 H , t , J = 6.9 Hz) , 4.12 (2 H , brs) , 4.35 (2 H , brs) , 7.24 - 7.44 (5 H , m) .

実施例 11 : 化合物 (I f) の合成

【化 5 6】



30

実施例 10 で合成した化合物 (I V f) 28.81 g (0.12 mol) をエタノール (576 mL) 中 5 時間還流した。溶媒留去後エタノールで再結晶し、白色結晶として化合物 (I f) を 16.29 g 得た。母液を溶媒留去後、トルエンに溶解させ熱時濾過した。濾液をトルエンで再結晶し、白色結晶として化合物 (I f) の第 2 晶を 3.81 g (トータル 20.10 g , 0.087 mol , 収率 75% , ヒドラジン-水和物から通算収率 62%) 得た。

融点 : 147.5 - 150 .

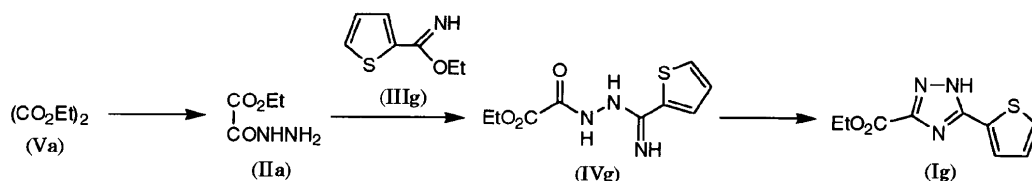
¹ H NMR (d₆ - DMSO , 300 MHz) : 1.28 (3 H , t , J = 7.2 Hz) , 4.12 (2 H , s) , 4.29 (2 H , q , J = 7.2 Hz) , 7.20 - 7.40 (5 H , m) .

元素分析 : Calcd . for C₁₂H₁₃N₃O₂ : C , 62.33 ; H , 5.67 ; N , 18.17 . Found : C , 62.32 ; H , 5.58 ; N , 18.39 ; H₂O , 0.18 .

実施例 12 : 化合物 (I g) の合成

【化 5 7】

40



シュウ酸ジエチル (V a) 12.4 mL (0.091 mol) のエタノール溶液 (24.8 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 4.40 mL (0.091 mol) のエタノール (99.2 mL) 溶液を - 40 ~ - 60 で滴下した。室温攪拌 0.5 時間行った後、不溶物を濾別し、エタノール (62.0 mL) で不溶物を洗浄し化合物 (I I a) の粗製物を得た。

化合物 (I I a) の粗製物を氷冷し、参考例 8 で合成した化合物 (I I I g) のエタノール (62.0 mL) 溶液 (内、化合物 (I I I g) として 16.91 g , 0.11 mol) を 0 ~ 10 で滴下した後、室温攪拌 1 日、還流 5 時間行った。溶媒留去後ククロホルムでカラムをかけた後、結晶性残査をイソプロピルエーテルで洗浄し、白色結晶として化合物 (I g) を 7.38 g (0.031 mol , 収率 34%) 得た。

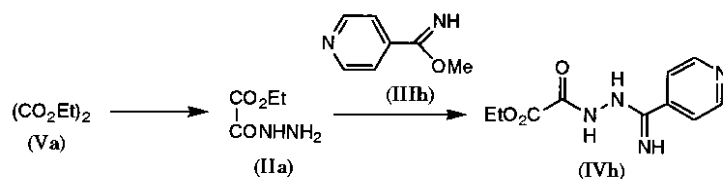
融点 : 176 - 178 .

¹ H NMR (d₆ - DMSO , 300 MHz) : 1.34 (3 H , t , J = 7.2 Hz) , 4.37 (2 H , q , J = 7.2 Hz) , 7.20 - 7.26 (1 H , m) , 7.72 - 7.80 (2 H , m) .

元素分析 : Calcd. for C₉H₉N₃O₂S : C , 48.42 ; H , 4.06 ; N , 18.82 ; S , 14.36 . Found : C , 48.31 ; H , 3.97 ; N , 18.66 ; S , 14.24 ; H₂O , < 0.1 .

実施例 13 : 化合物 (I V h) の合成

【化 58】



シュウ酸ジエチル (V a) 20.4 mL (0.15 mol) のエタノール (40.8 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 7.3 mL (0.15 mol) のエタノール (163.2 mL) 溶液を - 40 ~ - 60 で滴下した。室温攪拌 0.5 時間行った後、不溶物を濾別し、エタノール (102 mL) で不溶物を洗浄し化合物 (I I a) の粗製物を得た。

化合物 (I I a) の粗製物を氷冷し、参考例 9 で合成した化合物 (I I I h) のエタノール (102 mL) 溶液 (内、化合物 (I I I h) として 24.51 g , 0.18 mol) を 0 ~ 10 で滴下した。氷冷攪拌 1 日後濾過し、淡黄色結晶として化合物 (I V h) を 28.30 g (0.12 mol , 収率 80%) 得た。

融点 : 212 - 216 (分解) .

¹ H NMR (d₆ - DMSO , 300 MHz) : 1.28 and 1.30 (total 3 H , t , J = 7.2 Hz) , 4.27 and 4.30 (total 2 H , q , J = 7.2 Hz) , 6.78 and 7.10 (total 2 H , s) , 7.60 - 7.78 (2 H , m) , 8.61 - 8.67 (2 H , m) .

10

20

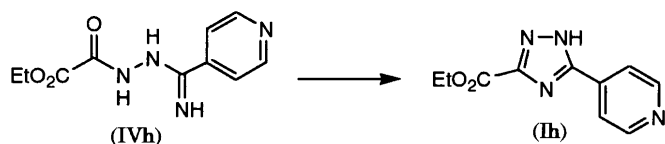
30

40

50

実施例 14 : 化合物 (I h) の合成

【化 5 9】



実施例 13 で合成した化合物 (I V h) 28.30 g (0.12 mol) をエタノール (566 mL) 中 6 時間還流した。不溶物を濾過した後、濾液を溶媒留去した。結晶性残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色結晶として化合物 (I h) を 18.97 g (0.087 mol , 収率 73% , ヒドラジーン-水和物から通算収率 58%) 得た。

融点 : 175 - 177 .

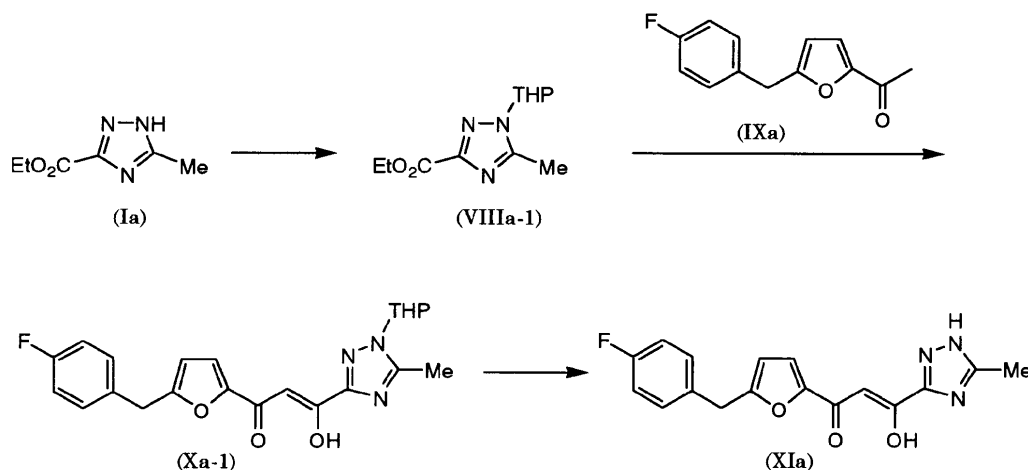
^1H NMR (d_6 - DMSO , 300 MHz) : 1.36 (3 H , t , $J = 7.2$ Hz) , 4.40 (2 H , q , $J = 7.2$ Hz) , 7.96 - 7.99 (2 H , m) , 8.74 - 8.77 (2 H , m) .

元素分析 : Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$: C , 55.04 ; H , 4.62 ; N , 25.67 . Found : C , 54.76 ; H , 4.53 ; N , 25.61 ; H_2O , 0.87 .

参考例

参考例 10 : 化合物 (X I a) の合成

【化 6 0】



化合物 (I a) 0.68 g (4.4 mmol) の THF (2.0 mL) 懸濁液に p - トルエンスルホン酸一水和物 (25 mg , 0.13 mmol) を加えた。反応液を攪拌しながら 3 , 4 - ジヒドロピラン - 2 H - ピラン (0.50 mL , 5.5 mmol) を室温で滴下し、その後 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (8 mL) で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製 (酢酸エチルで溶出) し、化合物 (V I I I a - 1) を 0.89 g (3.7 mmol , 収率 85%) 得た。

化合物 (I X a) 0.81 g (3.7 mmol) と化合物 (V I I I a - 1) 0.89 g (3.7 mmol) の THF (8.0 mL) 溶液に 28% ナトリウムメトキシド / メタノール溶液 (0.74 g , 3.7 mmol) を氷冷下で滴下した。室温で 1

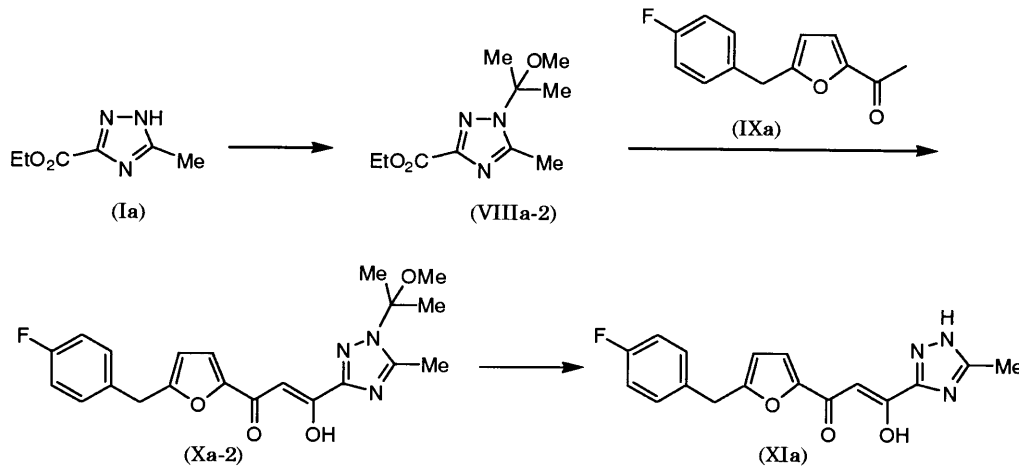
4時間攪拌後、反応液に1.8%酢酸水溶液(23 ml)を加えた。反応液を酢酸エチル(30 ml)で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水洗し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去して化合物(XIa)を0.84 g(2.0 mmol, 収率55%)得た。

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.43 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.89 (1H, s), 7.18 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 9.0, 5.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 3.6 Hz).

参考例11: 化合物(XIa)の合成

10

【化61】



20

化合物(Ia)20.00 g(0.13 mol)にp-トルエンスルホン酸0.6 g(3 wt%)のTHF(70 mL)溶液を加え、氷冷下攪拌した。0~5で2-メトキシプロペン(13.6 mL, 0.14 mol)を滴下後、氷冷下で3時間攪拌した。反応液に化合物(IXa)29.61 g(化合物(IXa)を95wt%含有、0.13 mol)、28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液(32.33 g, 0.17 mol)およびTHF(10 mL)を加えた。70で3時間、室温で16時間攪拌した。メタノール(80 mL)を加え、氷冷下で攪拌した。酢酸(11.07 mL, 0.19 mol)を0~10で滴下し、さらに水(160 mL)を10~20で滴下した。氷冷下2時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、化合物(Xa-2)を黄土色結晶として45.41 g(0.11 mol, 収率88%)得た。

30

化合物(Xa-2)20.00 g(0.050 mol)のアセトン(106 mL)、水(9.8 mL)混合溶液を65で5分間攪拌した。反応液に塩酸(濃塩酸0.04 mL/水1.6 mL)を加え、70で1時間攪拌した。内温40以上でアセトン(54 mL)を減圧留去した。45で1時間攪拌後、炭酸ナトリウム(26.5 mg)/水(54 mL)を40~50で滴下した。室温で1時間、さらに氷冷下2時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、化合物(XIa)を黄色結晶として15.63 g(0.048 mol, 収率95%)得た。融点: 195-197。

40

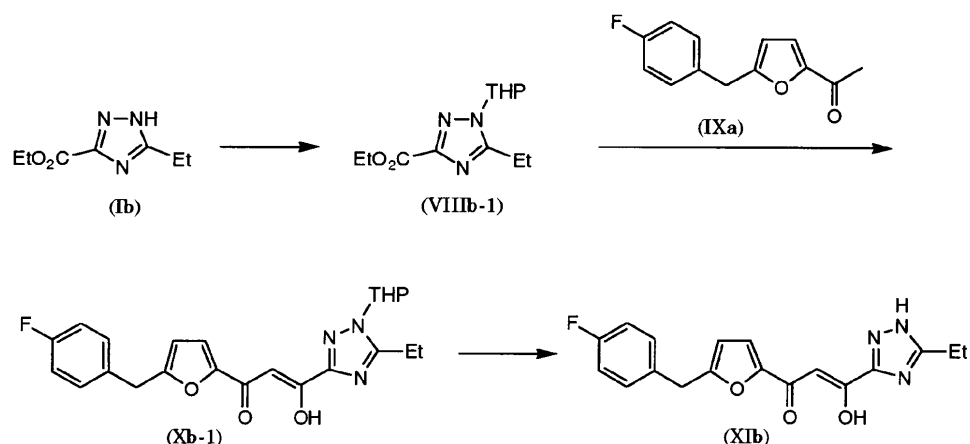
¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.43 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.89 (1H, s), 7.18 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 9.0, 5.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 3.6 Hz).

元素分析: Calcd. for C₁₇H₁₄FN₃O₃: C, 62.38; H, 4.31; N, 12.84; F, 5.80. Found: C, 62.39; H, 4.28; N, 12.90; F, 5.66; H₂O < 0.1%

50

参考例 12 : 化合物 (XIb) の合成

【化 6 2】



10

化合物 (Ib) 0.74 g (4.4 mmol) の THF (2.0 ml) 懸濁液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (25 mg, 0.13 mmol) を加えた。反応液を攪拌しながら 3,4-ジヒドロピラン-2H-ピラン (0.50 ml, 5.5 mmol) を室温で滴下し、その後 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (8 ml) で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製 (酢酸エチルで溶出) し、化合物 (VIIIb-1) を 0.89 g (3.5 mmol, 収率 80%) 得た。

20

化合物 (IXa) 0.77 g (3.5 mmol) と化合物 (VIIIb-1) 0.89 g (3.5 mmol) の THF (8.0 ml) 溶液に 28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (0.70 g, 3.5 mmol) を氷冷下で滴下した。室温で 14 時間攪拌後、反応液に 1.8% 酢酸水溶液 (22 ml) を加えた。反応液を酢酸エチル (30 ml) で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去して化合物 (XIb) を 0.82 g (1.9 mmol, 収率 55%) 得た。

30

融点 : 204 - 205 .

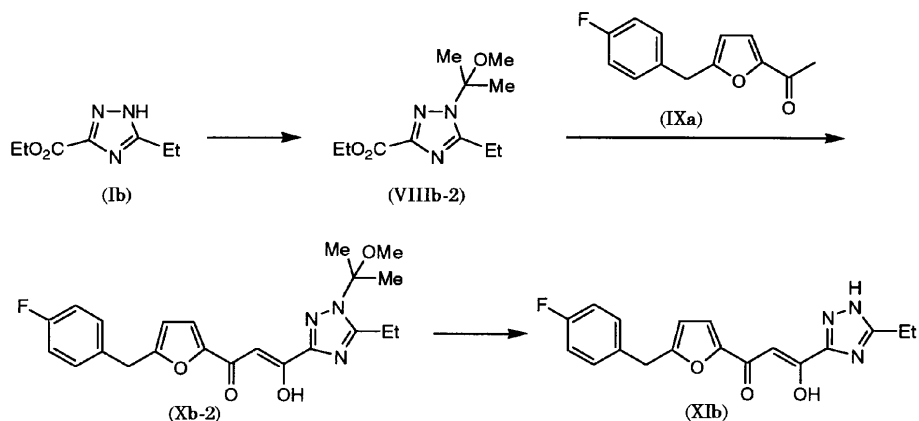
^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) : 1.27 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.79 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.15 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.17 (2H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.25 - 7.40 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) .

元素分析 : Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 62.51; H, 4.81; N, 12.15; F, 5.49. Found : C, 62.57; H, 4.68; N, 12.25; F, 5.30.

40

参考例 13 : 化合物 (XIb) の合成

【化 6 3】



10

化合物 (I b) 1 . 6 9 g (0 . 0 1 0 m o l) に p - トルエンスルホン酸 0 . 0 5 g (3 w t %) の T H F (5 m L) 溶液を加え、氷冷下攪拌した。0 ~ 5 で 2 - メトキシプロペン (1 . 0 4 m L , 0 . 0 1 1 m o l) を滴下後、氷冷下で 3 時間攪拌した。反応液に化合物 (I X a) 1 . 8 8 g (化合物 (I X a) を 9 5 w t % 含有、0 . 0 1 0 m o l) 、 2 8 % ナトリウムメトキシド / メタノール溶液 (2 . 5 0 g , 0 . 0 1 3 m o l) および T H F (1 m L) を加えた。7 0 で 3 時間、室温で 1 6 時間攪拌した。メタノール (6 m L) を加え、氷冷下で攪拌した。酢酸 (0 . 8 6 m L , 0 . 0 1 5 m o l) を 0 ~ 1 0 で滴下し、さらに水 (1 2 m L) を 1 0 ~ 2 0 で滴下した。氷冷下 2 時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、化合物 (X b - 2) を 2 . 4 8 g (0 . 0 0 6 m o l , 収率 6 0 %) 得た。

20

化合物 (X b - 2) 2 . 4 8 g (0 . 0 0 6 m o l) のアセトン (1 3 m L) 、水 (1 . 2 m L) 混合溶液を 6 5 で 5 分間攪拌した。反応液に塩酸 (濃塩酸 0 . 0 0 5 m L / 水 0 . 1 9 m L) を加え、7 0 で 1 時間攪拌した。内温 4 0 以上でアセトン (6 m L) を減圧留去した。4 5 で 1 時間、つづけて室温で 1 時間、さらに氷冷下 2 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、化合物 (X I b) を結晶として 1 . 6 4 g (4 . 8 m m o l , 収率 8 0 %) 得た。

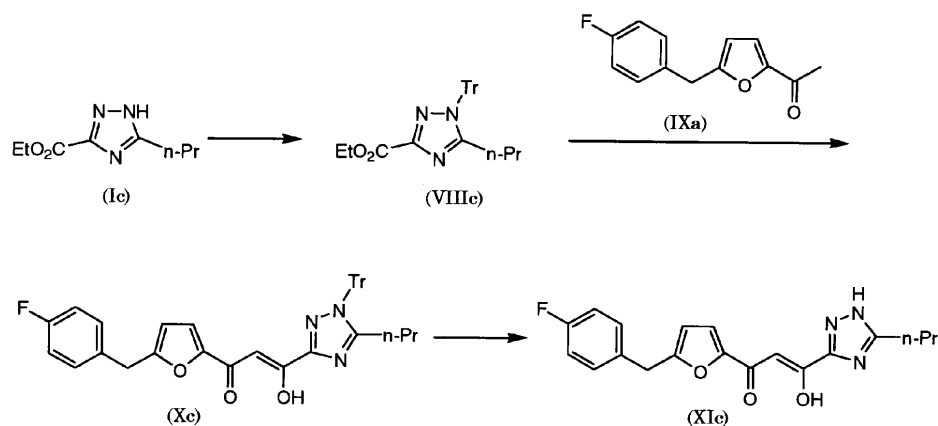
30

融点 : 2 0 4 - 2 0 5 .

$^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO , 3 0 0 M H z) : 1 . 2 7 (3 H , t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) , 2 . 7 9 (2 H , q , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) , 4 . 1 5 (2 H , s) , 6 . 4 5 (1 H , d , $J = 3 . 6 \text{ Hz}$) , 6 . 8 8 (1 H , s) , 7 . 1 7 (2 H , t , $J = 9 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 2 5 - 7 . 4 0 (2 H , m) , 7 . 4 9 (1 H , d , $J = 3 . 6 \text{ Hz}$) .

参考例 1 4 : 化合物 (X I c) の合成

【化 6 4】



10

20

30

40

60% 水素化ナトリウム (0.40 g, 0.01 mol) の DMF (20.0 ml) 溶液に、室温下化合物 (Ic) 1.89 g (0.01 mol) を加え、15 分間攪拌した。トリチルクロリド (3.06 g, 0.011 mol) を加え、さらに 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に投入し、酢酸エチルにて抽出、水洗後、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を留去後、結晶性残渣をエーテル - ヘキサンにて洗浄し、化合物 (VIIIc) の粗精製物を 2.1 g 得た。

化合物 (IXa) 0.44 g (2.00 mmol) の THF (15.0 ml) 溶液を -70 まで冷却し、リチウムビストリメチルシリルアミド THF (1 M) 溶液 (2.60 ml, 2.60 mmol) を滴下した。反応液を一旦 0 まで昇温し、再び -70 まで冷却した。反応液に化合物 (VIIIc) 0.94 g (2.20 mmol) の THF (8.00 ml) 溶液を $-32 \sim -7$ で滴下し、室温まで昇温後 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に投入し、酢酸エチルにて抽出、水洗後、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を留去する事によって得られた化合物 (Xc) の粗精製残渣 (1.30 g) を次の反応に使用した。

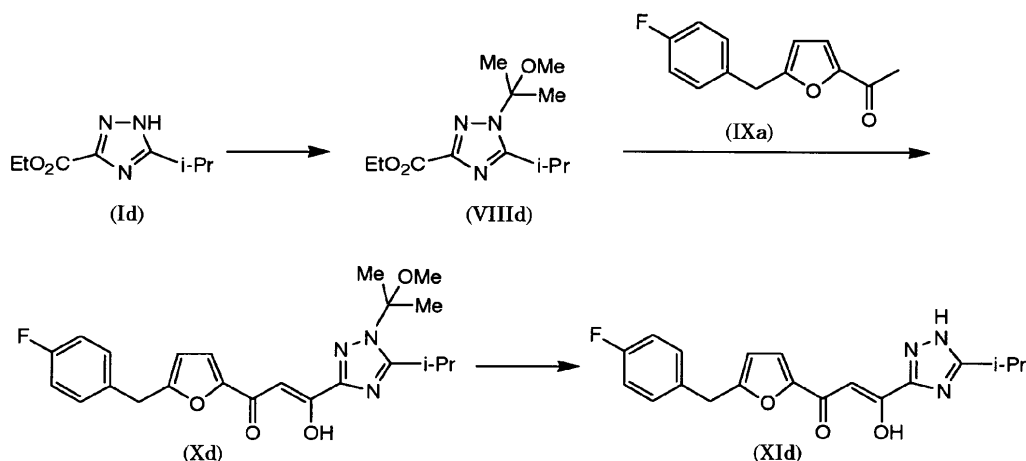
化合物 (Xc) 1.30 g の粗精製物をジオキサン (15.0 ml) 溶液に 1.5 mol/L 塩酸 (5 ml) を加え、 70 で 1 時間攪拌した。次いで減圧下、ジオキサンを留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。アルカリ抽出液を酢酸エチルで 2 回洗浄後、6 mol/L 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗結晶を少量の酢酸エチルで洗浄後、エーテルから再結晶することにより化合物 (XIc) を化合物 (IXa) から収率 14% (0.099 g, 0.28 mmol) で得た。

融点 : $167 - 168$

1H NMR (d_6 - DMSO, 300 MHz) : 0.92 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.60 - 1.80 (2H, m), 2.73 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.15 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.17 (2H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.25 - 7.40 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J = 3.6$ Hz). 元素分析 : Calcd. for $C_{19}H_{18}FN_3O_3$: C, 64.22; H, 5.11; N, 11.82; F, 5.35. Found : C, 64.05; H, 5.07; N, 11.80; F, 5.13.

参考例 15 : 化合物 (XIc) の合成

【化 65】



10

化合物 (I d) 1 . 8 3 g (0 . 0 1 0 m o l) に p - トルエンスルホン酸 0 . 0 5 g (3 w t %) の T H F (5 m L) 溶液を加え、氷冷下攪拌した。0 ~ 5 で 2 - メトキシプロペン (1 . 0 4 m L , 0 . 0 1 1 m o l) を滴下後、氷冷下で 3 時間攪拌した。反応液に化合物 (I X a) 1 . 8 8 g (化合物 (I X a) を 9 5 w t % 含有、0 . 0 1 0 m o l) 、 2 8 % ナトリウムメトキシド / メタノール溶液 (2 . 5 0 g , 0 . 0 1 3 m o l) および T H F (1 m L) を加えた。7 0 で 3 時間、室温で 1 6 時間攪拌した。メタノール (6 m L) を加え、氷冷下で攪拌した。酢酸 (0 . 8 6 m L , 0 . 0 1 5 m o l) を 0 ~ 1 0 で滴下し、さらに水 (1 2 m L) を 1 0 ~ 2 0 で滴下した。氷冷下 2 時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、化合物 (X d) を 2 . 9 9 g (7 . 0 m m o l , 収率 7 0 %) 得た。

20

化合物 (X b) 2 . 9 9 g (7 . 0 m m o l) のアセトン (1 5 m L) 、水 (1 . 4 m L) 混合溶液を 6 5 で 5 分間攪拌した。反応液に塩酸 (濃塩酸 0 . 0 0 6 m L / 水 0 . 2 2 m L) を加え、7 0 で 1 時間攪拌した。内温 4 0 以上でアセトン (7 m L) を減圧留去した。4 5 で 1 時間、つづけて室温で 1 時間、さらに氷冷下 2 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、化合物 (X I b) を結晶として 1 . 7 4 g (4 . 9 m m o l , 収率 7 0 %) 得た。

30

融点 : 1 4 6 - 1 4 7

¹ H N M R (d₆ - D M S O , 3 0 0 M H z) : 1 . 3 0 (6 H , d , J = 6 . 9 H z) , 3 . 0 0 - 3 . 2 0 (1 H , m) , 4 . 1 5 (2 H , s) , 6 . 4 5 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 6 . 8 7 (1 H , s) , 7 . 1 7 (2 H , t , J = 9 . 3 H z) , 7 . 2 5 - 7 . 4 0 (2 H , m) , 7 . 4 8 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) .

元素分析 : C a l c d . f o r C₁₉ H₁₈ F N₃ O₃ · 0 . 2 5 H₂ O : C , 6 3 . 4 1 ; H , 5 . 1 8 ; N , 1 1 . 6 8 ; F , 5 . 2 8 . F o u n d : C , 6 3 . 4 7 ; H , 5 . 0 9 ; N , 1 2 . 4 3 ; F , 4 . 8 5 .

40

【発明の効果】

本発明により、医薬品製造のための中間体として有用な 5 - 置換 - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸エステル誘導体およびアシルアミドラゾン誘導体を工業的に製造することができる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

C 0 7 D 409/04

F I

C 0 7 D 409/04

テーマコード(参考)

(72)発明者 上仲 正朗

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C023 HA02

4C055 AA01 BA01 CA01 DA58 DB17 FA15 FA32 FA37

4C063 AA01 BB01 CC41 CC92 DD12 DD41 EE05

4H006 AA02 AC59 BB14