

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4556057号  
(P4556057)

(45) 発行日 平成22年10月6日(2010.10.6)

(24) 登録日 平成22年7月30日(2010.7.30)

(51) Int.Cl. F 1  
**C07C 317/32 (2006.01)** C07C 317/32  
**C07C 315/04 (2006.01)** C07C 315/04

請求項の数 9 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2004-556832 (P2004-556832)	(73) 特許権者	000104560
(86) (22) 出願日	平成15年11月18日(2003.11.18)		キッセイ薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2003/014619		長野県松本市芳野19番48号
(87) 国際公開番号	W02004/050611	(72) 発明者	伊澤 英俊
(87) 国際公開日	平成16年6月17日(2004.6.17)		福井県坂井郡芦原町温泉3-1011リヴ
審査請求日	平成18年11月7日(2006.11.7)		ェール1-101
(31) 優先権主張番号	特願2002-349596 (P2002-349596)	(72) 発明者	河西 潔
(32) 優先日	平成14年12月2日(2002.12.2)		長野県南安曇郡豊科町大字豊科4665-
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	7アスピア安曇野205
		(72) 発明者	曾根原 順一
			福井県坂井郡丸岡町四ッ屋11-10-4
		(72) 発明者	メゾンマエツB21
			小林 雅周
			福井県坂井郡三国町三国東2-2-18ブ
			レブ・ナンス201

最終頁に続く

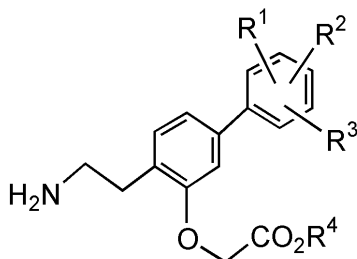
(54) 【発明の名称】 新規なビフェニルオキシ酢酸誘導体ならびにその製造方法および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I) :

【化1】



(I)

10

(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は水素原子であり、R<sup>3</sup> は炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状のアルキルスルホニルであり、R<sup>4</sup> は炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状のアルキルである) で表される化合物またはその塩。

【請求項2】

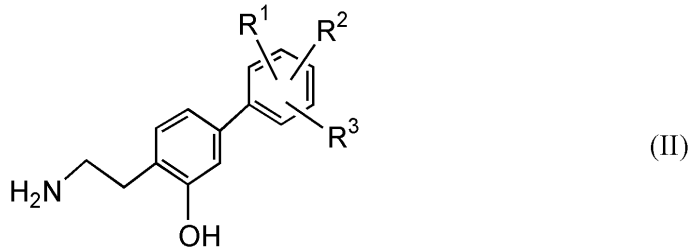
[ 4 - ( 2 - アミノエチル ) - 2 ' - メタンサルホニルビフェニル - 3 - イルオキシ ] 酢酸エチル・塩酸塩である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

一般式(II) :

20

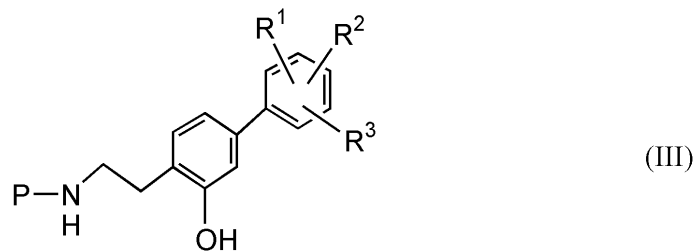
## 【化 2】



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は水素原子であり、 $R^3$  は炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状のアルキルスルホニルである)

10

## 【化 3】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、上記定義の通りであり、P は tert-ブトキシカルボニル基を表す)

20

該一般式 (III) で表される化合物と一般式 (IV) :

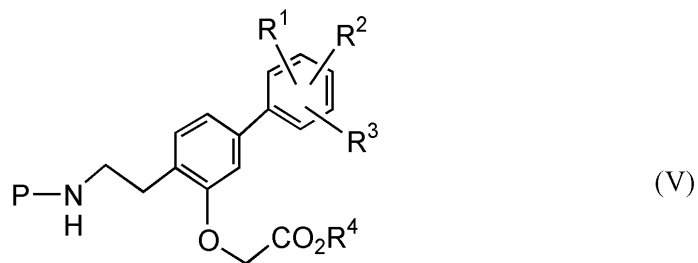
## 【化 4】



(式中、X は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 $R^4$  は、炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状のアルキルを表す)

30

## 【化 5】

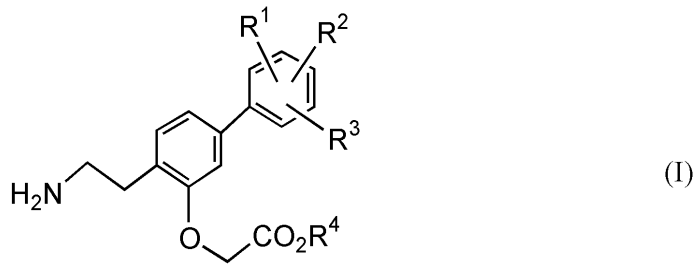


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および P は、上記定義の通りである)

40

該一般式 (V) で表される化合物の保護基 P を除去することを特徴とする、一般式 (I) :

## 【化6】

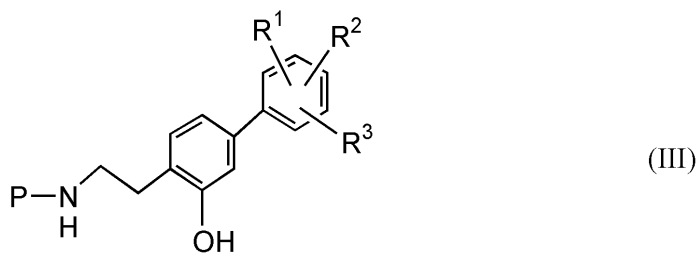


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、上記定義の通りである)で表される化合物またはその塩の製造方法。 10

## 【請求項4】

一般式(III):

## 【化7】



20

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は水素原子であり、 $R^3$ は炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキルスルホニルであり、Pはtert-ブトキシカルボニル基を表す)で表される化合物

。

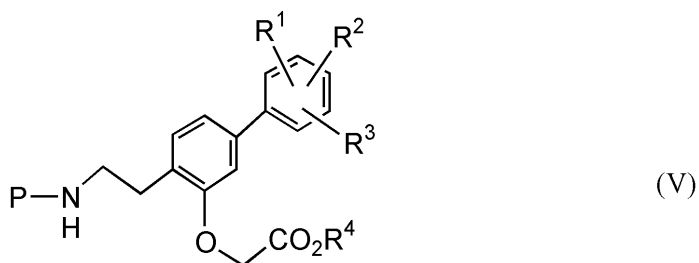
## 【請求項5】

[2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンサルホニルピフェニル-4-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルである、請求項4記載の化合物。

## 【請求項6】

一般式(V):

## 【化8】



30

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は水素原子であり、 $R^3$ は炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキルスルホニルであり、 $R^4$ は炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキルであり、Pはtert-ブトキシカルボニル基を表す)で表される化合物。 40

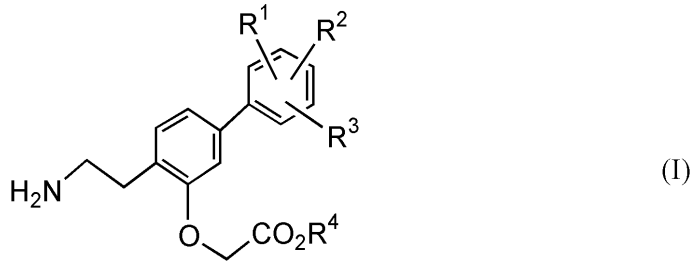
## 【請求項7】

[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-2'-メタンサルホニルピフェニル-3-イルオキシ]酢酸エチルである、請求項6記載の化合物。

## 【請求項8】

一般式(I):

## 【化 9】



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は水素原子であり、 $R^3$  は炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状のアルキルスルホニルであり、 $R^4$  は炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状のアルキルである) で表される化合物またはその塩と、式 (VI) :

10

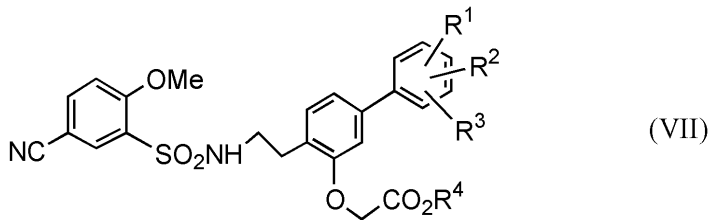
## 【化 10】



で表される化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 (VII) :

## 【化 11】

20



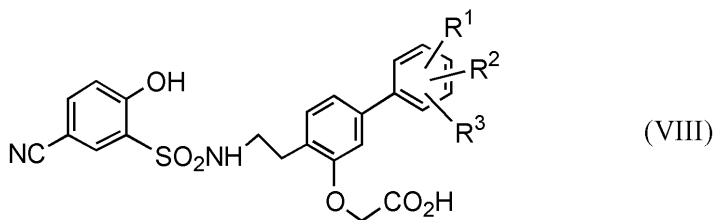
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、上記定義の通りである) で表される化合物の製造方法。

## 【請求項 9】

30

さらに前記一般式 (VII) で表される化合物を、脱メチル化および加水分解することにより、一般式 (VIII) :

## 【化 12】



40

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は水素原子であり、 $R^3$  は炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状のアルキルスルホニルである) で表される化合物またはその塩を製し、

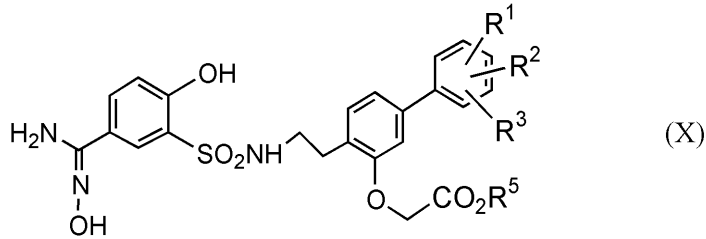
該一般式 (VIII) で表される化合物またはその塩と、式 (IX) :

## 【化 13】



で表される化合物とを反応させ、必要に応じてエステル化反応および塩形成を行うことにより、一般式 (X) :

## 【化 1 4】



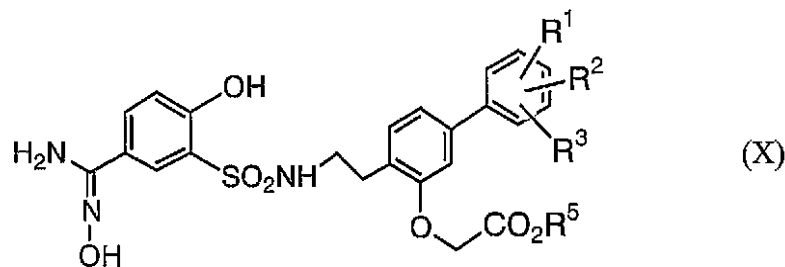
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、上記定義の通りであり、 $R^5$  は炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状のアルキルまたは水素原子である) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を製造する、請求項 8 に記載の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

本発明は、活性化血液凝固第 X 因子阻害剤として有用な一般式 (X) :



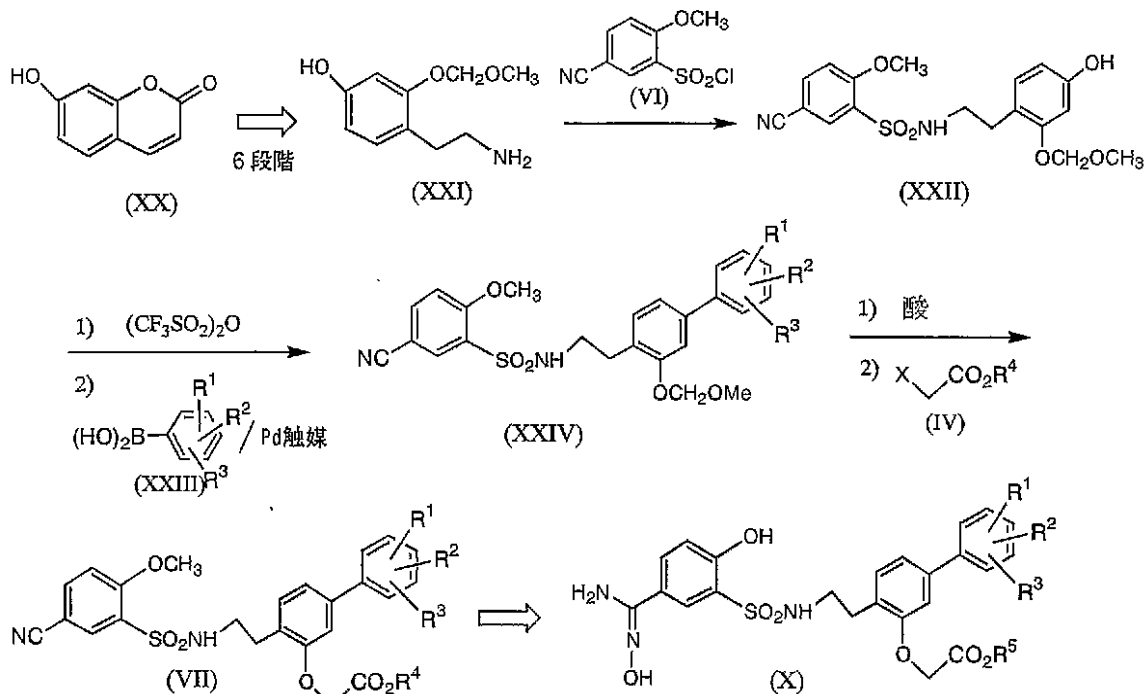
20

で表される 5 - ヒドロキシアミジノ - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を製造するための新規な中間体、ならびに該中間体の製造方法および使用方法に関する。

【背景技術】

一般式 (X) で表される 5 - ヒドロキシアミジノ - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体は、当該出願人により見出された活性化血液凝固第 X 因子阻害剤として有用な化合物である。該ベンゼンスルホンアミド誘導体 (X) の製造方法として、下記のスキームに示すように、式 (XX) で表される化合物を出発原料として一般式 (XXII) で表されるスルホンアミド誘導体へと変換し、該スルホンアミド誘導体 (XXII) をスズキ反応により一般式 (XXIV) で表される化合物へ変換後、一般式 (VII) で表される化合物へ導き、これを活性化血液凝固第 X 因子阻害剤 (X) へ誘導する方法が開示されている (例えば、特許文献 1 参照。 )。

30



10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および X は下記と同義であり、 $R^5$  は水素原子または低級アルキルである)

20

しかしながらこの製造方法では、例えば、 $R^1$  および  $R^2$  が水素原子であり、 $R^3$  が低級アルキルスルホニルである活性化血液凝固第 X 因子阻害剤 (X) を製造するのに出発原料の化合物 (XX) から 15 ~ 18 段階と非常に長い工程数が必要であり、工業的生産に適していなかった。特に化合物 (XXII) をトリフルオロメタンスルホニル化後、フェニルホウ酸 (XXIII) とカップリングさせる工程ではテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (O) などの高価なパラジウム触媒が必要であり、さらに化合物 (XXIV) を酸加水分解後、ハロ酢酸エステル (IV) と反応させる工程では反応の選択性が悪いため収率が非常に低く、問題となっていた。

特許文献 1：国際公開第 02/28827 号パンフレット

#### 【発明の開示】

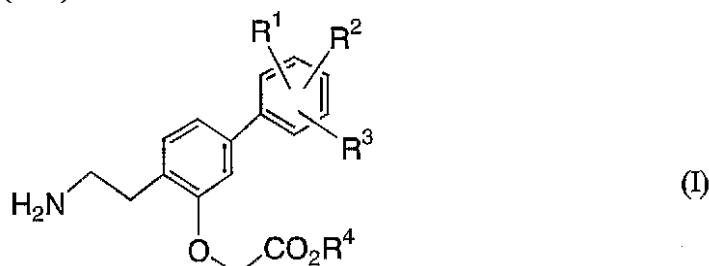
30

本発明者らは、一般式 (X) で表される 5 - ヒドロキシアミジノ - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を簡便にかつ高収率に製造するために有用である新規な中間体について鋭意研究を重ねた結果、一般式 (I) で表されるビフェニルオキシ酢酸誘導体を見出し、該ビフェニルオキシ酢酸誘導体 (I) を使用することにより、一般式 (X) で表される 5 - ヒドロキシアミジノ - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を極めて簡便にかつ高収率、高純度で製造できることを見出した。さらに本発明者らは、該ビフェニルオキシ酢酸誘導体 (I) を、一般式 (II) で表される化合物から極めて容易に製造できる方法を見出し、これらの知見に基づき本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

40

(1) 一般式 (I) :



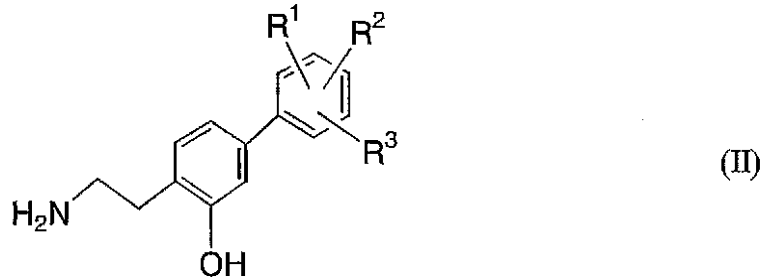
(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、 $R^3$  は、ハロゲン原子、低級アルキル、

50

低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、 $R^4$  は、低級アルキルである) で表される化合物またはその塩;

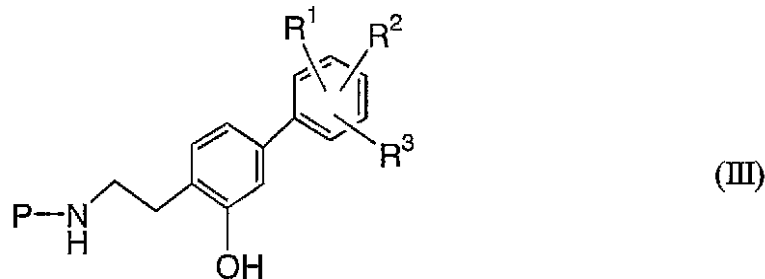
(2)  $R^1$  および  $R^2$  が水素原子であり、 $R^3$  が低級アルキルスルホニルである、上記(1)に記載の化合物;

(3) 一般式(II):



10

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、 $R^3$  は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルである) で表される化合物を保護することにより、一般式(III):



20

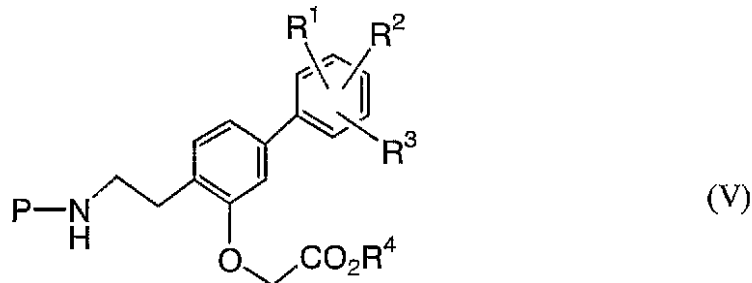
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、上記定義の通りであり、Pは、保護基を表す) で表される化合物を製し、

該一般式(III)で表される化合物と一般式(IV):



30

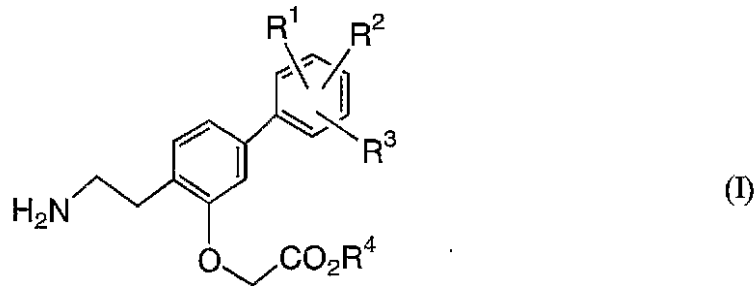
(式中、Xは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 $R^4$  は、低級アルキルを表す) で表されるハロ酢酸エステルとを反応させることにより、一般式(V):



40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および Pは、上記定義の通りである) で表される化合物を製し、

該一般式(V)で表される化合物の保護基Pを除去することを特徴とする、一般式(I):



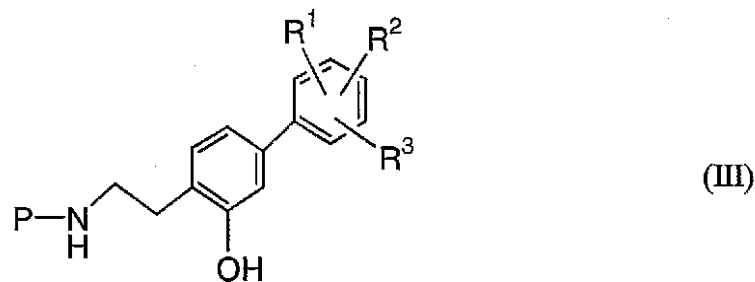
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、上記定義の通りである)で表される化合物またはその塩の製造方法；

10

(4)  $R^1$ および $R^2$ が水素原子であり、 $R^3$ が低級アルキルスルホニルである、上記(3)に記載の製造方法；

(5) Pが、tert-ブトキシカルボニル基である、上記(3)または(4)に記載の製造方法；

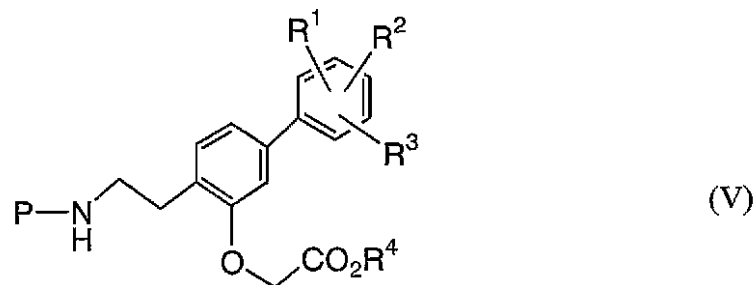
(6) 一般式(III)：



20

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は、独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、 $R^3$ は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、Pは、保護基を表す)で表される化合物；

(7) 一般式(V)：



30

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は、独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、 $R^3$ は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、 $R^4$ は、低級アルキルであり、Pは保護基を表す)で表される化合物；

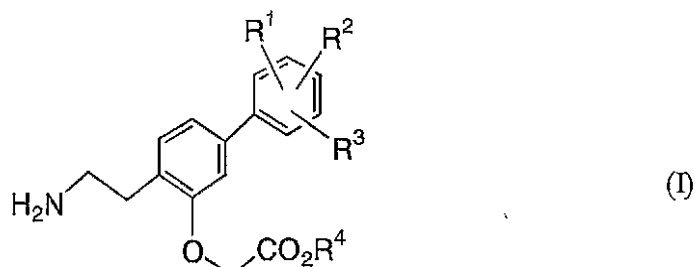
40

(8)  $R^1$ および $R^2$ が水素原子であり、 $R^3$ が低級アルキルスルホニルである上記(6)または(7)に記載の化合物；

(9) Pが、tert-ブトキシカルボニル基である上記(6)~(8)に記載の化合物；

(10) 一般式(I)：

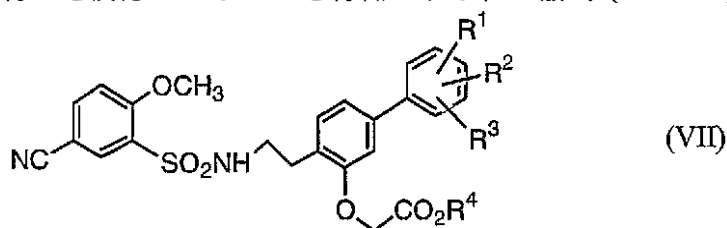




(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、 $R^3$  は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、 $R^4$  は、低級アルキルである) で表される化合物またはその塩と、式 (VI) :

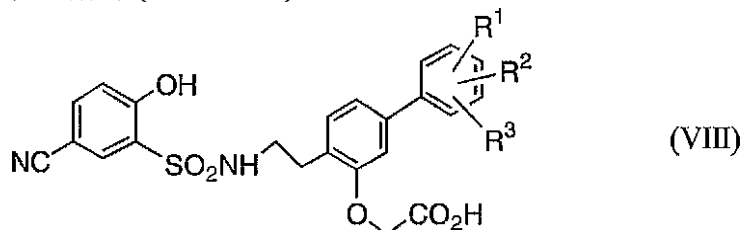


で表される化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 (VII) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、上記定義の通りである) で表される化合物の製造方法 ;

(11) さらに前記一般式 (VII) で表される化合物を、脱メチル化および加水分解することにより、一般式 (VIII) :

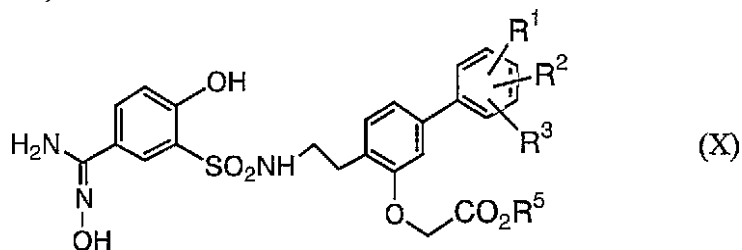


(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、 $R^3$  は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルである) で表される化合物またはその塩を製し、

該一般式 (VIII) で表される化合物またはその塩と、式 (IX) :



で表される化合物とを反応させ、必要に応じてエステル化反応および塩形成を行うことにより、一般式 (X) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、上記定義の通りであり、 $R^5$  は低級アルキルまたは水素原子である) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を製造する上記 (10) に記載の製造方法 ;

(12)  $R^1$  および  $R^2$  が水素原子であり、 $R^3$  が低級アルキルスルホニルである上記

10

20

30

40

50

(10)または(11)に記載の製造方法に関する。

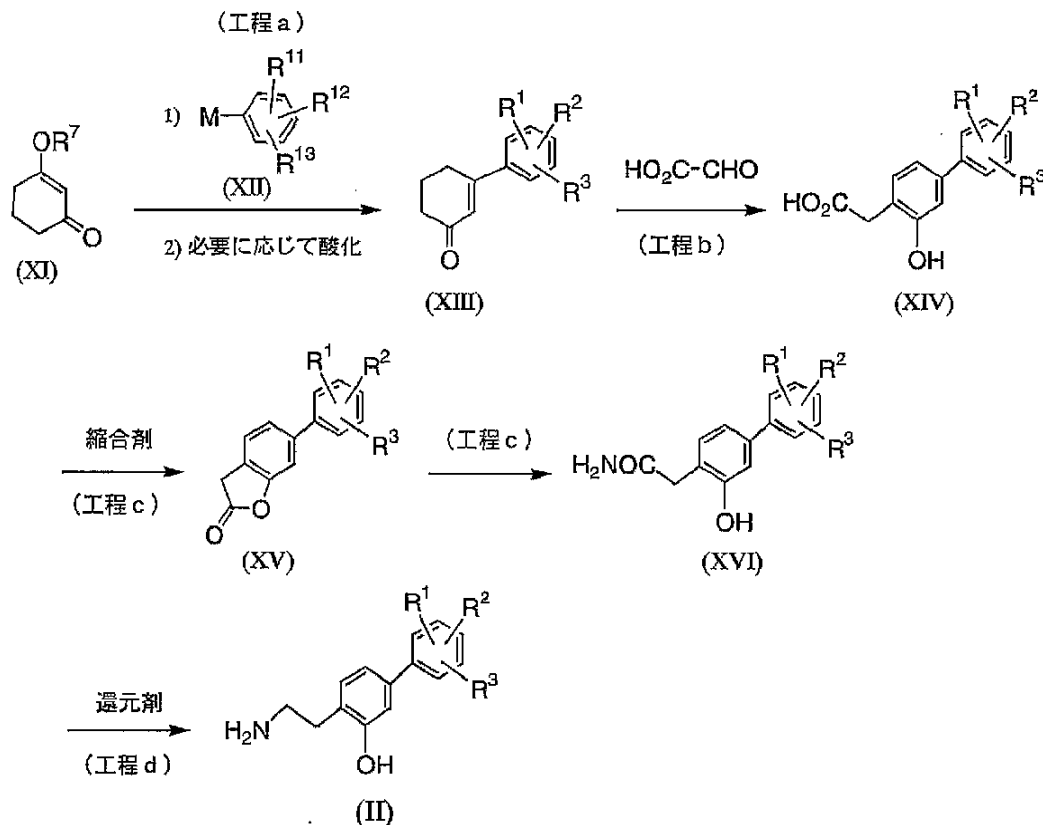
本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子または塩素原子を意味し、好ましくはフッ素原子である。低級アルキルとは炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチルなどが挙げられる。低級アルキルチオとは、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなどが挙げられる。低級アルキルスルホニルとは、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキルスルホニル基を意味し、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニルなどが挙げられる。アミノ基の保護基とは、アミノ基で望ましくない反応が起こるのを防止するために導入できる任意の基をいい、例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられ、好適には、tert-ブトキシカルボニル基である。

10

【発明を実施するための最良の形態】

本発明の製造方法に使用される一般式(II)で表される化合物は、以下のスキーム1に従って製造することができる。

(スキーム1)



20

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、前記と同義であり、 $R^7$ は低級アルキルであり、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ は独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルキルチオであり、MはリチウムまたはMgBrである)

40

(工程a)

一般式(XI)で表される化合物と、アリールハライド(例えば、アリールプロミドなど)から当該分野の当業者に周知の方法により容易に調製される一般式(XII)で表される化合物とを不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)中、約20~使用される溶媒の還流温度で反応させ、必要に応じて、常法に従い、酸化剤(例えば、オキソン(登録商標)など)を用いて硫黄原子の酸化を行うことにより、一般式(XIII)で表される化合物が得られる。

(工程b)

この化合物(XIII)とグリオキシル酸とを溶媒中、酸の存在下または非存在下で反応させることにより、一般式(XIV)で表されるピフェニル酢酸誘導体得られる。本

50

反応に使用できる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。これらの溶媒は2種以上混合し、必要に応じて水を添加して使用することができる。酸としては、濃硫酸、濃塩酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸などが使用される。本反応は、通常、約0～使用される溶媒の還流温度で1～24時間行われ、反応終了後、常法により抽出、濃縮することによりビフェニル酢酸誘導体(XIV)が得られる。

(工程c)

次にこのビフェニル酢酸誘導体(XIV)を不活性溶媒中または無溶媒で、縮合剤の存在下で反応させることにより、一般式(XV)で表されるラクトン誘導体に変換し、続いて該ラクトン誘導体(XV)とアンモニア水とを反応させることにより、一般式(XVI)で表されるビフェニル酢酸アミド誘導体を得られる。

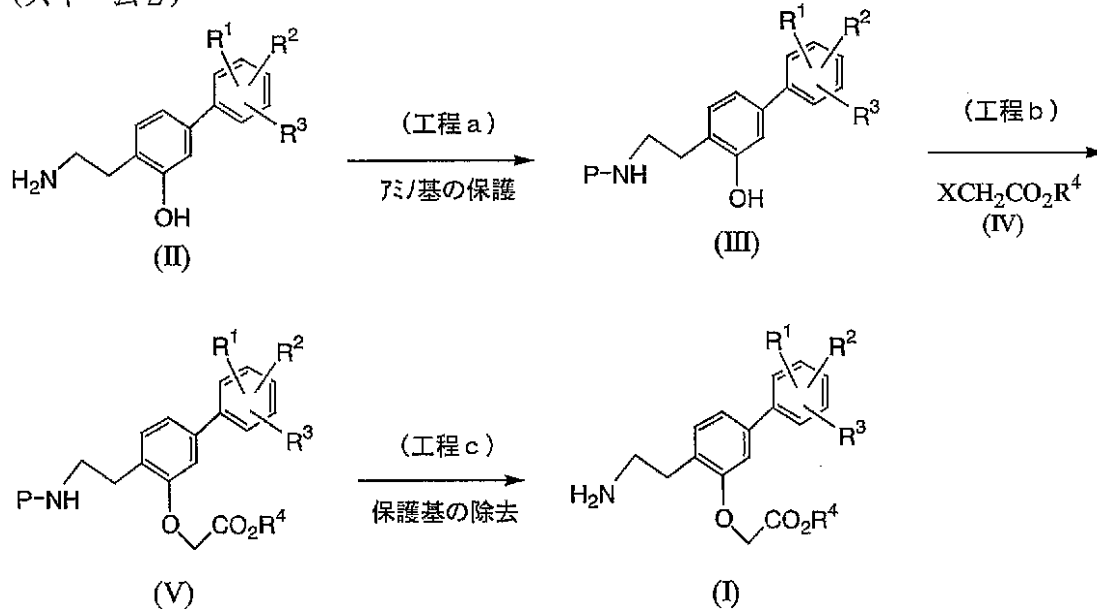
本反応に使用できる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどを挙げることができ、必要に応じてこれらの溶媒を2種以上混合して使用することができる。縮合剤としては、例えば、無水酢酸などの酸無水物を使用することができ、通常、ビフェニル酢酸誘導体(XIV)に対して約1～約6当量の範囲から適宜選択して使用される。ビフェニル酢酸誘導体(XIV)からラクトン誘導体(XV)への変換は、通常、約0～約60の温度で1～6時間行われる。反応終了後、ラクトン誘導体(XV)は単離してもしなくてもよく、好ましくはラクトン誘導体(XV)の生成を確認後、単離することなくアンモニア水と反応させることによりビフェニル酢酸アミド誘導体(XVI)への変換が行われる。ラクトン誘導体(XV)からビフェニル酢酸アミド誘導体(XVI)への変換は、通常、約0～約50の温度で1～6時間行われ、反応終了後、常法により抽出、濃縮することによりビフェニル酢酸アミド誘導体(XVI)が得られる。

(工程d)

続いてこのビフェニル酢酸アミド誘導体(XVI)を不活性溶媒中、還元剤を用いて還元することにより、一般式(II)で表されるビフェニルエチルアミン誘導体を得られる。本反応に使用できる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどが挙げられ、必要に応じてこれらの溶媒を2種以上混合して使用することができる。還元剤としては、例えば、ジボラン、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体、ボラン・ピリジン錯体、ボラン・N,N-ジエチルアニリン錯体、水素化ホウ素ナトリウム/トリフルオロ酢酸、水素化ホウ素ナトリウム/酢酸などを使用することができ、通常、ビフェニル酢酸アミド誘導体(XVI)に対してホウ素換算で約1～約5当量の範囲から適宜選択して使用される。本反応は、通常、約0～使用される溶媒の還流温度で1～12時間行われ、反応終了後、必要に応じて過剰の還元剤を処理した後、常法により抽出、濃縮することによりビフェニルエチルアミン誘導体(II)が得られる。

次に本発明の一般式(I)で表される化合物の製造方法について説明する。本発明の一般式(I)で表される化合物は、以下のスキーム2に示す方法により製造することができる。

(スキーム2)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $P$ および $X$ は前記と同義である)

(工程 a)

一般式 (II) で表されるビフェニルエチルアミン誘導体を、不活性溶媒中、適切な保護化試薬と反応させることにより、アミノ基が保護された化合物 (III) が得られる。

例えば、保護基として *tert*-ブトキシカルボニル基が使用される場合、保護化試薬としてジ炭酸ジ-*tert*-ブチルを用い、不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなど) 中でビフェニルエチルアミン誘導体 (II) と反応させることにより、 $P$  が *tert*-ブトキシカルボニル基である化合物 (III) が得られる。ジ炭酸ジ-*tert*-ブチルの量は、通常、約 1.0 ~ 約 1.2 当量が使用される。本反応は、通常、約 0 ~ 約 40 °C、好適には約 20 ~ 約 30 °C の温度で 0.5 ~ 3 時間行われ、反応終了後、反応溶媒を留去することにより、化合物 (III) が得られる。

また、保護基としてベンジルオキシカルボニル基が使用される場合には、ジ炭酸ジベンジルなどの保護化試薬を用い、ジ炭酸ジ-*tert*-ブチルと同様な条件下で反応させることにより、 $P$  がベンジルオキシカルボニル基である化合物 (III) が得られる。

これらの反応は極めて高選択的に進行し、化合物 (III) が非常に収率よく得られるので、化合物 (III) は特に精製を行うことなく次の反応に使用することができる。

(工程 b)

この化合物 (III) と一般式 (IV) で表される八口酢酸エステルとを、不活性溶媒中、塩基の存在下に反応させると一般式 (V) で表される化合物が得られる。本反応に使用できる不活性溶媒としては、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフランなどが挙げられ、好適には *N,N*-ジメチルホルムアミドが使用される。またこれらの溶媒は、必要に応じて 2 種以上混合して使用することができる。八口酢酸エステルとしては、クロロ酢酸エステル、ブromo酢酸エステルまたはヨード酢酸エステルが挙げられ、好適にはクロロ酢酸エステルまたはブromo酢酸エステルが使用される。塩基としては、例えば、炭酸カリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられ、好適には炭酸カリウムが使用される。八口酢酸エステルおよび塩基の量は、通常、化合物 (III) に対して約 1.0 ~ 約 1.5 当量、好適には約 1.0 ~ 約 1.1 当量が使用される。本反応は、通常、約 20 ~ 約 70 °C の温度で 0.5 ~ 5 時間行われ、反応終了後、常法により抽出、濃縮することにより化合物 (V) が得られる。

本反応は極めて高選択的に進行し、化合物 (V) が非常に収率よく得られるので、化合物 (V) は特に精製を行うことなく次の反応に使用することができる。

10

20

30

40

50

(工程 c)

次に、この化合物 (V) の保護基 P を適切な条件下に除去することにより、一般式 (I) で表されるビフェニルオキシ酢酸誘導体が得られる。

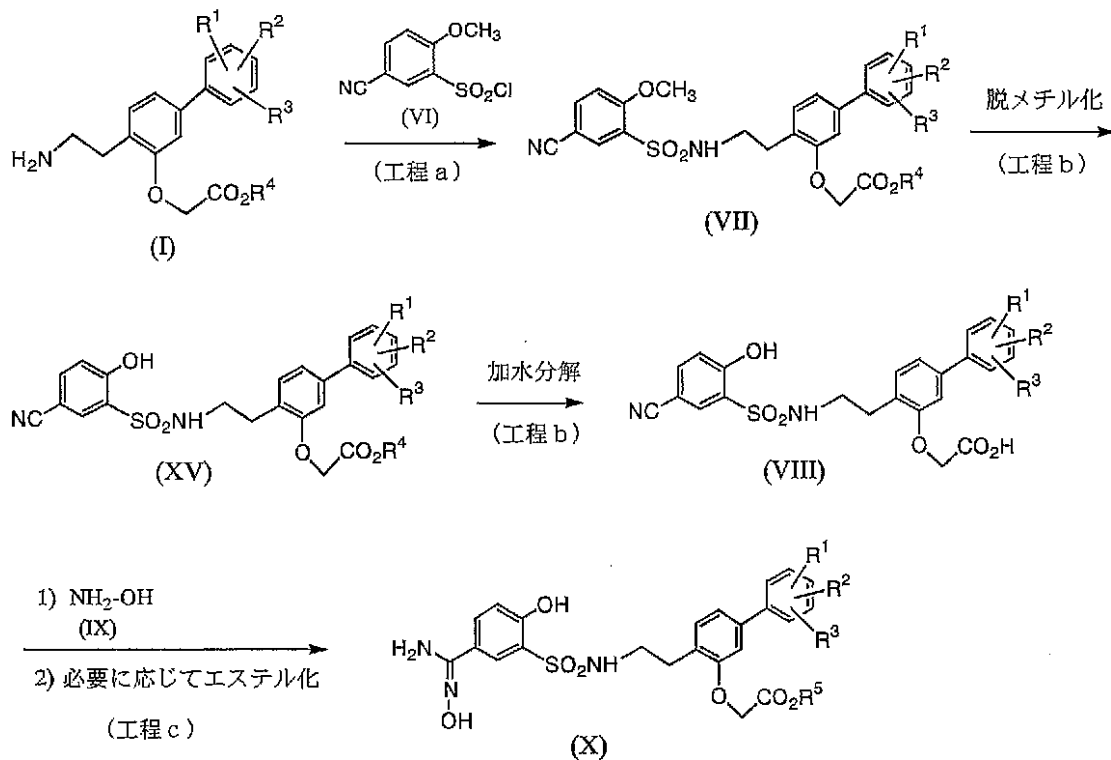
例えば、保護基 P として *tert*-ブトキシカルボニル基が使用される場合には、化合物 (V) を、適切な溶媒中、酸を用いることにより *tert*-ブトキシカルボニル基の除去を行うことができる。ここで使用される溶媒としては、例えば、エタノールなどのアルコール類、酢酸エチルなどの酢酸エステル類などが挙げられ、必要に応じてこれらの溶媒を 2 種以上混合して使用することができる。酸としては、例えば、塩化水素、臭化水素または上記溶媒の塩化水素もしくは臭化水素溶液 (例えば、15% 塩化水素エタノール溶液など) が挙げられ、好適には塩化水素溶液が使用される。これらの酸の量は、通常、化合物 (V) に対して約 1.0 ~ 約 2.0 当量が使用される。本反応は、通常、約 40 ~ 約 80、好適には約 60 ~ 約 80 の温度で 0.5 ~ 5 時間行われ、反応終了後、常法により抽出、濃縮することにより化合物 (I) が得られる。また、反応終了後、そのまま溶媒を留去することにより、用いた酸の酸付加塩として化合物 (I) の塩が得られる。

また、保護基 P としてベンジルオキシカルボニル基が使用される場合には、化合物 (V) を、適切な溶媒 (例えば、エタノールなど) 中、金属触媒 (例えば、パラジウム炭素、パラジウムブラック、酸化白金など) の存在下に加水素分解反応に付すことにより、ビフェニルオキシ酢酸誘導体 (I) が得られる。

このように本発明の製造方法では各工程の反応が高選択的に進むので、ビフェニルオキシ酢酸誘導体 (I) が極めて簡便にかつ収率よく得られる。

このようにして得られた本発明の一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下のスキーム 3 に示す工程 a ~ c の反応を行うことにより、活性化血液凝固第 X 因子阻害剤として有用な一般式 (X) で表される 5-ヒドロキシアミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体へ変換することができる。

(スキーム 3)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は前記と同義である)

(工程 a)

一般式 (I) で表される化合物またはその塩と式 (VI) で表されるベンゼンスルホンクロリドとを、適切な溶媒中、塩基 (例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウムなど) の存在下に反応させることにより、一般式 (VII) で表される化合物が得られる。本反

10

20

30

40

50

応に使用できる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、エタノールなどのアルコール類、酢酸エチルなどの酢酸エステル類、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミドなどを挙げることができ、必要に応じてこれらの溶媒を2種以上混合して使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウムなどの無機塩基を使用することができ、好適には有機塩基が使用される。スルホンクロリド(VI)の量は、通常、化合物(I)に対して約1.0~約1.5当量、好適には約1.0~約1.1当量が使用される。また塩基は、通常、化合物(I)に対して約1~約4当量の範囲から適宜選択して使用される。本反応は、通常、約0~約60、好適には約0~約30の温度で0.5~3時間行われる。反応終了後、常法により抽出、濃縮するか、もしくは反応液に水などを加えて晶析することにより、スルホンアミド誘導体(VII)が得られる。

10

本反応は極めて収率よく進行し、生成するスルホンアミド誘導体(VII)は高純度のものが得られるので特に精製することなく次の反応に使用することができる。

(工程b)

次にこの化合物(VII)を不活性溶媒中で脱メチル化し、得られる化合物(XV)を適切な溶媒中、アルカリ水溶液を用いて加水分解することにより、一般式(VIII)で表される化合物が得られる。

脱メチル化反応に使用される試薬としては、例えば、塩化リチウムなどのハロゲン化リチウムが挙げられる。また本反応に使用できる不活性溶媒としては、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミドなどが挙げられる。脱メチル化試薬の量は、通常、化合物(VII)に対して約3~約10当量、好適には約4~約6当量で使用される。本反応は、通常、100~使用される溶媒の還流温度、好適には130~使用される溶媒の還流温度で1~3時間行なわれ、反応終了後、常法により抽出、濃縮することにより、フェノール誘導体(XV)が得られる。

20

加水分解反応に使用できる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミドなどが挙げられる。加水分解に使用されるアルカリ水溶液としては、例えば、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液などが挙げられ、通常、フェノール誘導体(XV)に対して約1.0~約1.5当量で使用される。この加水分解反応は、通常、約0~約40で30分~5時間行われ、反応終了後、常法により、中和、抽出、濃縮することにより、化合物(VIII)が得られる。またこの化合物(VIII)は、濃縮後、必要に応じてアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなど)あるいはアルカリ金属アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなど)を用いてアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などで好適にはナトリウム塩)に変換し、カルボン酸塩の形態で単離することもできる。

30

(工程c)

続いてこの化合物(VIII)またはその塩を適切な溶媒(例えば、水など)中、NH<sub>2</sub>OHと反応させることにより、R<sup>5</sup>が水素原子である化合物(X)が得られる。NH<sub>2</sub>OHの量は、通常、化合物(VIII)に対して約2~約10当量、好適には約7~約10当量で使用される。本反応は、通常、約10~約80で1~150時間、好適には約60~約80で1~4時間行われ、反応終了後、塩酸、硫酸、リン酸などの酸を用いて中和し、析出する結晶をろ過することにより、化合物(X)が得られる。

40

R<sup>5</sup>が水素原子である化合物(X)は、必要に応じて酸の存在下に低級アルキルアルコールと反応させることにより、R<sup>5</sup>が低級アルキルである化合物(X)に変換することができる。例えば、R<sup>5</sup>が水素原子である化合物(X)を、ハロゲン化水素 - 低級アルキルアルコール溶液中で反応させることにより、R<sup>5</sup>が低級アルキルである化合物(X)が得られる。ここで使用されるハロゲン化水素としては、例えば、塩化水素、臭化水素などが挙げられ、好適には塩化水素が使用される。低級アルキルアルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどが使用される。このエステル化反応は、

50

通常、約 50 ~ 使用される溶媒の還流温度で 15 分 ~ 5 時間、好適には約 15 分 ~ 2 時間行われ、反応終了後、常法により抽出、濃縮することにより、R<sup>5</sup> が低級アルキルである化合物 (X) が得られる。また反応終了後、そのまま濃縮すると用いた酸の酸付加塩の形態として、R<sup>5</sup> が低級アルキルである化合物 (X) が得られる。

本発明の化合物 (I)、およびその製造中間体 (III)、(V)、ならびに本発明の化合物を使用して製造される一般式 (VII)、(VIII)、(XV)、(X) 等の化合物は、必要に応じて慣用の単離・精製手段である溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの操作を行うことにより、単離・精製することができる。

以上述べてきたように、本発明の一般式 (I) で表されるピフェニルオキシ酢酸誘導体を経由することにより、市販の出発原料 (XI) より、高価な原材料を使用することなく非常に短い工程数で簡便にかつ収率よく純度の高い一般式 (X) で表される 5 - ヒドロキシアミジノ - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を製造することができる。

#### 【実施例】

本発明の内容を実施例でさらに詳細に説明する。なお以下の実施例は本発明を例示することを意図したものであり、発明の範囲を限定するものではない。

#### 参考例 1

##### 3 - (2 - メチルチオフェニル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン

マグネシウム (12.9 g) およびテトラヒドロフラン (210 mL) の混合物に、室温にてヨウ素 (400 mg) および 2 - プロモチオアニソール (7.6 g) を一度に加え、外温 50 で攪拌した。反応開始後、さらに 2 - プロモチオアニソール (92.4 g) のテトラヒドロフラン (210 mL) 溶液を 30 分間かけて滴下し、反応混合物を加熱還流下、1 時間 20 分攪拌した。同条件下、3 - エトキシ - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン (53.1 g) のテトラヒドロフラン (105 mL) 溶液を滴下し、さらに加熱還流下、2 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、2 mol/L 塩酸 (310 mL) を滴下した。同条件下で 15 分攪拌後、反応混合物を酢酸エチル (800 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 (150 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒留去し、3 - (2 - メチルチオフェニル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン (100 g) を赤褐色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.14 - 2.21 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.50 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.67 (2H, td, J = 6.0, 1.6 Hz), 6.04 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.18 (1H, td, J = 7.3, 1.6 Hz), 7.27 - 7.35 (2H, m)

#### 参考例 2

##### 3 - (2 - メタンシルホニルフェニル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン

3 - (2 - メチルチオフェニル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン (59.0 g)、アセトン (500 mL) および水 (100 mL) の混合物に、氷冷攪拌下、炭酸水素ナトリウム (195 g) を加えた。続いてオキソン (登録商標) (446 g) を 25 分間かけて添加し、室温下で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷冷攪拌下、亜硫酸ナトリウム (26.5 g) の水 (170 mL) 溶液を添加し、25 分間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮した。残留物に水 (500 mL) を加え、酢酸エチル (600 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下溶媒留去し、3 - (2 - メタンシルホニルフェニル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン (56.0 g) を橙褐色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.15 - 2.30 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.65 - 2.75 (2H, m), 3.04 (3H, s), 5.94 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.50 - 7.60 (1H, m), 7.60 - 7.70 (1H, m), 8.09

10

20

30

40

50

( 1 H , d d , J = 7 . 8 , 1 . 0 H z )

参考例 3

( 3 - ヒドロキシ - 2 ' - メタンスルホニルビフェニル - 4 - イル ) 酢酸

97%硫酸(25.3 mL)、水(50.7 mL)および1,2-ジメトキシエタン(600 mL)の混合物に、氷冷撹拌下、3-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オン(118.9 g)の1,2-ジメトキシエタン(360 mL)溶液、グリオキシル酸・一水和物(131.2 g)を順次加えた。反応混合物を加熱還流下、18時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水(360 mL)を加え、トルエン(300 mL)で抽出した。水層をテトラヒドロフラン(360 mL)およびトルエン(120 mL)の混合溶媒でさらに3回抽出した。有機層を合わせ、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で2回抽出した。得られた水層に氷冷下、濃塩酸を加えてpH 1に調節し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせ有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下で溶媒留去し、黄褐色固体の(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)酢酸(97.5 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.82(3H, s), 3.53(2H, s), 6.78(1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.85(1H, d, J = 1.4 Hz), 7.18(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39(1H, dd, J = 7.5, 1.0 Hz), 7.60-7.70(1H, m), 7.70-7.80(1H, m), 8.08(1H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz), 9.70(1H, br s), 12.17(1H, br s)

参考例 4

( 3 - ヒドロキシ - 2 ' - メタンスルホニルビフェニル - 4 - イル ) アセトアミド

( 3 - ヒドロキシ - 2 ' - メタンスルホニルビフェニル - 4 - イル ) 酢酸(47.02 g)のテトラヒドロフラン(380 mL)溶液に、室温にて撹拌下、無水酢酸(72.4 mL)を加え、50℃で2時間撹拌した。反応混合物に氷冷撹拌下、28%アンモニア水(187 mL)を20分間かけて滴下し、滴下終了後、室温でさらに1時間撹拌した。有機層を分離後、水層を酢酸エチル(250 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水150 mLで洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧下溶媒留去し、残留物に水(250 mL)を加え、室温にて1時間撹拌した。得られた結晶を集め、水(100 mL)で洗浄し、(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)アセトアミド(30.4 g)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.83(3H, s), 3.44(2H, s), 6.79(1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.80-6.90(1H, m), 7.03(1H, br s), 7.15(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38(1H, dd, J = 7.5, 1.0 Hz), 7.46(1H, br s), 7.60-7.70(1H, m), 7.70-7.80(1H, m), 8.08(1H, dd, J = 7.5, 1.3 Hz), 9.96(1H, s)

参考例 5

2-( 3 - ヒドロキシ - 2 ' - メタンスルホニルビフェニル - 4 - イル ) エチルアミン

( 3 - ヒドロキシ - 2 ' - メタンスルホニルビフェニル - 4 - イル ) アセトアミド(3.78 g)のテトラヒドロフラン(17 mL)懸濁液に、氷冷撹拌下、0.93 mol/Lボラン・テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(40.0 mL)を10分間かけて滴下した。この反応混合物を室温で30分、続いて加熱還流下、3時間撹拌した。反応混合物に、氷冷撹拌下、2 mol/L塩酸(25.0 mL)を発泡に注意しながら滴下し、室温下30分、続いて50℃で30分撹拌した。反応混合物に、氷冷撹拌下、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(30.0 mL)を加えてpH 10に調節し、酢酸エチル(60 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を水(100 mL)および飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下溶媒留去し、粗生成物(2.98 g)を得た。この粗生成物をトルエン-イソプロパノール(9:1; 30.0 mL)で洗浄し、2-( 3 - ヒドロキシ - 2 ' - メタンスルホニルビ

10

20

30

40

50



フェニル - 4 - イル) エチルアミン ( 2 . 6 2 g ) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 2 . 7 0 ( 2 H , t , J = 5 . 7 Hz ) ,  
2 . 8 0 ( 3 H , s ) , 2 . 8 0 - 2 . 9 0 ( 2 H , m ) , 6 . 0 0 - 6 . 5 0 ( 2 H ,  
brs ) , 6 . 6 9 ( 1 H , dd , J = 7 . 6 , 2 . 1 Hz ) , 6 . 7 3 ( 1 H , d , J  
= 2 . 1 Hz ) , 7 . 0 5 ( 1 H , d , J = 7 . 6 Hz ) , 7 . 3 7 ( 1 H , dd , J =  
7 . 6 , 1 . 2 Hz ) , 7 . 6 0 - 7 . 6 5 ( 1 H , m ) , 7 . 6 5 - 7 . 7 5 ( 1 H ,  
m ) , 8 . 0 7 ( 1 H , dd , J = 8 . 0 , 1 . 3 Hz )

【実施例 1】

[ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 ' - メタンスルホニルピフェニル - 4 - イル ) エチル ] カル  
バミン酸 tert - ブチル

2 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 ' - メタンスルホニルピフェニル - 4 - イル ) エチルアミン  
( 2 g ) およびテトラヒドロフラン ( 6 . 7 mL ) の混合物にジ炭酸ジ - tert - ブチ  
ル ( 1 . 5 g ) のテトラヒドロフラン ( 2 . 2 mL ) 溶液を加えた。反応混合物を室温で  
1 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、[ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 ' - メタンスルホ  
ニルピフェニル - 4 - イル ) エチル ] カルバミン酸 tert - ブチル ( 2 . 6 6 g ) を得  
た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 1 . 3 8 ( 9 H , s ) , 2 . 7 0 ( 2 H ,  
t , J = 7 . 5 Hz ) , 2 . 8 0 ( 3 H , s ) , 3 . 1 - 3 . 2 ( 2 H , m ) , 6 . 4 -  
6 . 6 ( 1 / 1 0 H , br ) , 6 . 7 6 ( 1 H , dd , J = 7 . 5 , 1 . 8 Hz ) , 6 .  
8 - 6 . 9 ( 1 + 9 / 1 0 H , m ) , 7 . 1 0 ( 1 H , d , J = 7 . 6 Hz ) , 7 . 3 7  
( 1 H , d , J = 7 . 2 Hz ) , 7 . 6 - 7 . 7 ( 1 H , m ) , 7 . 7 - 7 . 8 ( 1 H ,  
m ) , 8 . 0 7 ( 1 H , dd , J = 8 . 2 , 1 . 2 Hz ) , 9 . 5 7 ( 1 H , s )

【実施例 2】

[ 4 - ( 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノエチル ) - 2 ' - メタンスルホニルピ  
フェニル - 3 - イルオキシ ] 酢酸エチル

[ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 ' - メタンスルホニルピフェニル - 4 - イル ) エチル ] カ  
ルバミン酸 tert - ブチル ( 2 . 3 g ) 、炭酸カリウム ( 1 . 2 2 g ) および N , N -  
ジメチルホルムアミド ( 7 . 3 mL ) の混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物に  
プロモ酢酸エチル ( 1 . 0 mL ) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混  
合物にトルエンおよび水を加え、有機層をさらに 2 回水洗した。有機層を減圧下濃縮し、  
[ 4 - ( 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノエチル ) - 2 ' - メタンスルホニルピフ  
ェニル - 3 - イルオキシ ] 酢酸エチル ( 2 . 6 8 g ) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 1 . 1 7 ( 3 H , t , J = 7 . 1 Hz ) ,  
1 . 3 7 ( 9 H , s ) , 2 . 7 3 ( 3 H , s ) , 2 . 7 9 ( 2 H , t , J = 7 . 4 Hz )  
, 3 . 1 - 3 . 3 ( 2 H , m ) , 4 . 1 3 ( 2 H , q , J = 7 . 1 Hz ) , 4 . 8 1 ( 2  
H , s ) , 6 . 4 - 6 . 6 ( 1 / 1 0 H , br ) , 6 . 8 - 6 . 9 ( 9 / 1 0 H , m ) ,  
6 . 9 - 7 . 0 ( 2 H , m ) , 7 . 2 2 ( 1 H , d , J = 7 . 4 Hz ) , 7 . 3 9 ( 1 H  
, d , J = 7 . 4 Hz ) , 7 . 6 - 7 . 7 ( 1 H , m ) , 7 . 7 - 7 . 8 ( 1 H , m ) ,  
8 . 0 9 ( 1 H , dd , J = 8 . 1 , 1 . 3 Hz )

【実施例 3】

[ 4 - ( 2 - アミノエチル ) - 2 ' - メタンスルホニルピフェニル - 3 - イルオキシ ] 酢  
酸エチル・塩酸塩

[ 4 - ( 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノエチル ) - 2 ' - メタンスルホニル  
ピフェニル - 3 - イルオキシ ] 酢酸エチル ( 1 2 . 5 g ) のエタノール ( 6 3 g ) 溶液に  
、 1 5 % 塩化水素エタノール溶液 ( 9 . 5 g ) を室温で加えた。反応液を 7 0 °C で 2 時間  
攪拌した後、反応液 8 3 g のうち 7 0 g を減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え、減  
圧下濃縮した後、さらに残渣にエタノールおよびテトラヒドロフランを加え、減圧下濃縮  
した。この残渣にテトラヒドロフラン ( 5 2 g ) を加え、 5 0 °C で溶解させた。この溶液  
を室温まで冷却後、析出した結晶をろ取し、[ 4 - ( 2 - アミノエチル ) - 2 ' - メタン  
スルホニルピフェニル - 3 - イルオキシ ] 酢酸エチル・塩酸塩 ( 8 . 8 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ppm: 1.18 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.78 (3H, s), 2.9 - 3.0 (2H, m), 3.0 - 3.2 (2H, m), 4.14 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.87 (2H, s), 7.00 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.1$  Hz), 7.6 - 7.7 (1H, m), 7.7 - 7.8 (1H, m), 7.8 - 8.0 (3H, br), 8.10 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz)

【実施例4】

[4 - [2 - (5 - シアノ - 2 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル] - 2' - メタンスルホニルピフェニル - 3 - イルオキシ]酢酸エチル

[4 - (2 - アミノエチル) - 2' - メタンスルホニルピフェニル - 3 - イルオキシ]酢酸エチル・塩酸塩 (0.260 g) のエタノール (1.8 g) 懸濁液にトリエチルアミン (0.153 g) を加えた。反応混合物を 50 に加熱して溶液とした後、室温まで冷却した。反応液に 5 - シアノ - 2 - メトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.160 g) のテトラヒドロフラン (1.0 g) 溶液を室温に加え 1 時間攪拌後、水 (1.3 g) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌後、さらに塩水浴中で 4 時間攪拌した。析出した結晶をろ取して [4 - [2 - (5 - シアノ - 2 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル] - 2' - メタンスルホニルピフェニル - 3 - イルオキシ]酢酸エチル (0.302 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) ppm: 1.28 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.59 (3H, s), 2.95 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.33 (2H, q,  $J = 6.4$  Hz), 3.99 (3H, s), 4.23 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.68 (2H, s), 5.40 (1H, t,  $J = 6.1$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J = 1.6, 7.5$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.5 - 7.6 (1H, m), 7.6 - 7.7 (1H, m), 7.80 (1H, dd,  $J = 2.2, 7.5$  Hz), 8.2 - 8.3 (2H, m)

【実施例5】

[4 - [2 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル] - 2' - メタンスルホニルピフェニル - 3 - イルオキシ]酢酸ナトリウム

[4 - [2 - (5 - シアノ - 2 - メトキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル] - 2' - メタンスルホニルピフェニル - 3 - イルオキシ]酢酸エチル (35.5 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (110 g) 溶液に塩化リチウム 13.1 g を加えた。反応液を 1 時間還流した後、反応液に 15 で 7.2% 水酸化ナトリウム水溶液 (35.9 g) を加えた。反応液を 15 で 1 時間攪拌した後、反応液に 5 で 17.6% リン酸 (103 g) を加え、さらに酢酸エチル (270 g) を加えた。有機層を分離した後、得られた水層をさらに酢酸エチル (89 g) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄した後、有機層にジイソプロピルエーテル (36 g) を加えた。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過した後、得られた溶液を減圧濃縮した。残渣をエタノール (140 g) に溶解させた後、5 で 28% ナトリウムメトキシド - メタノール溶液 (11.6 g) 及びエタノール (18 g) を加えた。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣にメタノール (110 g) を加えた。残渣を還流温度で溶解させた後、60 でエタノール (230 g) を加えた。反応混合物を 60 で 1 時間攪拌し、室温で一晩静置後、更に氷浴中で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取して 4 - [2 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル] - 2' - メタンスルホニルピフェニル - 3 - イルオキシ]酢酸ナトリウム (29.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ppm: 2.71 (3H, s), 2.75 - 2.85 (2H, m), 3.10 - 3.25 (2H, m), 4.39 (2H, s), 6.73 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.80 - 6.90 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz), 7.49 (1H

10

20

30

40

50

, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.60 - 7.70 (1H, m), 7.70 - 7.80 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz)

【実施例6】

[4-[2-(2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンズルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸

4-[2-(5-シアノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンズルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸ナトリウム(28.8g)の水(144g)懸濁液に50%ヒドロキシアミン水溶液(27.6g)を加えた。反応混合物を70で2.5時間攪拌した後、反応混合物に25でアセトニトリル(86g)、さらに4%塩酸(310g)を加えた。反応混合物を同温で30分間攪拌した後、析出した結晶をろ取して[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンズルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸(27.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.73(3H, s), 2.75-2.85(2H, m), 3.05-3.15(2H, m), 4.67(2H, s), 6.85-6.95(2H, m), 7.16(1H, d, J=7.9 Hz), 7.24(1H, d, J=8.5 Hz), 7.35-7.50(2H, m), 7.66(1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.70-7.85(2H, m), 8.00-8.10(2H, m), 8.45-9.60(1H, br), 10.80-13.30(3H, br)

【実施例7】

[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンズルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 n-ブチル塩酸塩

3%塩化水素-n-ブタノール溶液(90g)に[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンズルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸(10.0g)を加え70で1時間30分攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、濃縮残渣にn-ブタノール(40g)を加え80で加熱溶解した。反応液を40に冷却し、接種後、酢酸イソプロピル(70g)を加え1時間30分攪拌し、更に室温で1時間、氷浴中で3時間攪拌した。析出した結晶をろ取して[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンズルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 n-ブチル塩酸塩(8.99g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 0.78(3H, t, J=7.6 Hz), 1.15-1.30(2H, m), 1.40-1.55(2H, m), 2.72(3H, s), 2.75-2.85(2H, m), 3.05-3.15(2H, m), 4.05(2H, t, J=6.6 Hz), 4.78(2H, s), 6.90-6.95(2H, m), 7.18(1H, d, J=7.6 Hz), 7.20-7.30(1H, m), 7.37(1H, d, J=7.6 Hz), 7.42-7.50(1H, m), 7.66(1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.72-7.82(2H, m), 8.02-8.10(2H, m), 8.60-9.60(1H, br), 10.85-11.30(1H, br), 11.80-12.20(1H, br), 12.50-13.05(1H, br)

【産業上の利用可能性】

本発明の一般式(I)で表されるビフェニルオキシ酢酸誘導体を経由することにより、市販の出発原料(XI)より高価な原材料を使用することなく、非常に短い工程数で簡便にかつ収率よく純度の高い一般式(X)で表される5-ヒドロキシアミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を製造することができる。従って該ビフェニルオキシ酢酸誘導体(I)は、活性化血凝固第X因子阻害剤のための製造中間体として極めて有用である。

---

フロントページの続き

(72)発明者 甲斐 裕一郎

長野県南安曇郡豊科町大字南穂高3948-14

(72)発明者 横山 健二

長野県南安曇郡豊科町大字豊科4951-12サンガーデンみずほA201

審査官 棚橋 貴子

(56)参考文献 特開2003-104957(JP,A)

国際公開第02/028827(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07C 1/00-409/44

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)