



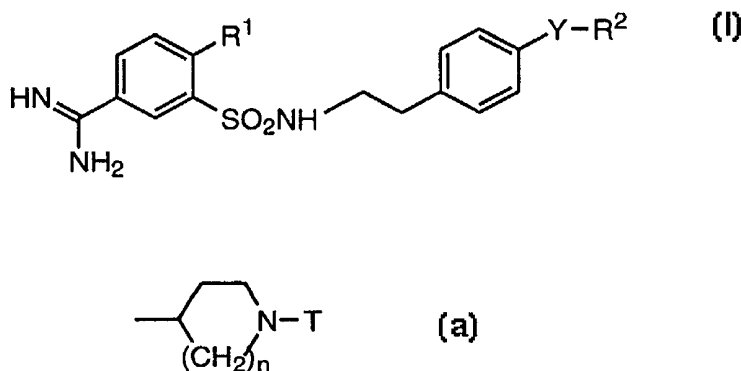
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 C07C 311/46, 311/19, 311/29, C07D 207/12, 211/26, A61K 31/40, A61P 7/02, 43/00, A61K 31/445, 31/18</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/59876</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月12日(12.10.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01891</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月28日(28.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/93951 1999年3月31日(31.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 赤羽 敏(AKAHANE, Satoshi)[JP/JP] 〒399-0033 長野県松本市大字笹賀4246 Nagano, (JP) 内田雅彦(UCHIDA, Masahiko)[JP/JP] 〒399-8302 長野県南安曇郡穂高町大字北穂高2544-95 Nagano, (JP) 伊澤英俊(ISAWA, Hidetoshi)[JP/JP] 〒910-4104 福井県坂井郡芦原町温泉3-1011 リヴェール I 101号室 Fukui, (JP) 菊地紀彦(KIKUCHI, Norihiko)[JP/JP] 〒390-1242 長野県松本市大字和田3479 Nagano, (JP) 甲斐裕一郎(KAI, Yuichiro)[JP/JP] 〒399-8303 長野県南安曇郡穂高町大字穂高1085-9 Nagano, (JP)</p>	<p>原 清人(HARA, Kiyoto)[JP/JP] 〒134-0081 東京都江戸川区北葛西4-25-9 ライオンズマンション西葛西第3-105 Tokyo, (JP) 本間俊樹(HONMA, Toshiki)[JP/JP] 〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原1505-6 ウィンディア柏矢203 Nagano, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特 許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特 許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開さ れる。</p>	

(54) Title: 3-AMIDINOBENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES, MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AND INTERMEDIATES IN THE PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称 3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体、それを含有する医薬組成物及びその製造中間体

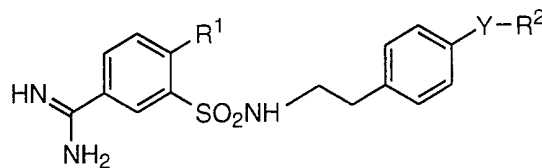


(57) Abstract

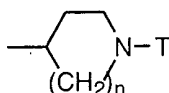
3-Amidinobenzenesulfonamide derivatives represented by general formula (I), which have an excellent effect of inhibiting activated blood coagulation factor X activity and thus are useful as activated blood coagulation factor X inhibitor, or pharmacologically acceptable salts thereof, medicinal compositions containing the same and intermediates in the production thereof: wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen or hydroxy; Y represents a single bond or oxygen; and R<sup>2</sup> represents lower alkyl or a group represented by general formula (a): [wherein n is 1 or 2; and T represents hydrogen, lower acyl, halogenated lower acyl or -C(=NH)-W (wherein W represents a lower alkyl)].

(57)要約

本発明は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害活性を有し、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な、一般式



[式中のR<sup>1</sup>は水素原子又は水酸基であり、Yは単結合又は酸素原子であり、R<sup>2</sup>は低級アルキル基又は一般式



[式中のnは1又は2であり、Tは水素原子、低級アシル基、ハロ低級アシル基又は一般式-C(=NH)-W(式中のWは低級アルキル基である)で表される基である]で表される基である]で表される3-アミジノ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、それを含有する医薬組成物及びその製造中間体に関するものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	MN モンゴル	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MW マラウイ	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MX メキシコ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MZ モザンビーク	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	NE ニジェール	VN ヲトナム
CN 中国	IS アイスランド	NL オランダ	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国		

## 明細書

3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体、それを含有する医薬組成物及びその製造中間体

5

## [技術分野]

本発明は、医薬品として有用である新規な3-アミジノ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、それを含有する医薬組成物及びその製造中間体に関するものである。

10

## [背景技術]

血液の凝固亢進による血栓・塞栓性疾患の予防および治療において、抗凝固療法が広く施行されており、現在抗凝固薬としてヘパリン、ワルファリンカリウムなどの薬剤が繁用されている。

15     しかしながら、ヘパリンは、トロンビン阻害活性および活性化血液凝固第X因子阻害活性を有する薬剤であり、出血傾向をきたす危険性があることが知られている。

ワルファリンカリウムは、ビタミンK依存性の凝固因子の生合成を制御する抗凝固薬であり、その作用機序から血栓・塞栓性疾患の予防および治療時の血液凝固能のコントロールが容易ではなく、臨床的には非常に取扱いづらい薬剤である。

20     また、選択的なトロンビン阻害剤が近年開発され、臨床的に用いられているが、トロンビンは血液凝固カスケード反応においてフィブリノーゲンのフィブリンへの転化および血小板の活性化および凝集に深く関与していることより、  
25     出血傾向等の安全性の面でヘパリン同様の問題点が残存し、また効果が必ずしも十分でないとの報告もある。

一方、内因系および外因系の血液凝固カスケード反応の合流点において働く活性化血液凝固第X因子は、トロンビンの上流に位置するため、トロンビン阻害剤に比して抗凝固活性がより効率的であり、効果的に凝固系を阻害する可能

性がある薬剤として注目されている。

更には、近年、生活様式の欧米化、人口の高齢化が進展し、心筋梗塞、動静脈閉塞症などの血栓・塞栓性疾患の発症が増加傾向にあるため、より効果的な抗凝固薬の開発に対する要請は高く、その社会的重要性は益々増大している。

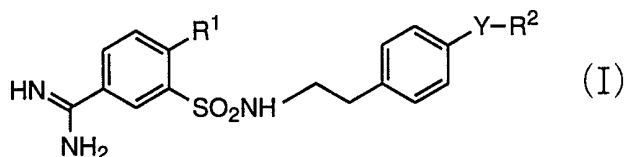
5

[発明の開示]

本発明者らは、優れた活性化血液凝固第X因子阻害活性を有する新規な化合物を見出すべく鋭意研究した結果、ある種の3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体が強力な活性化血液凝固第X因子阻害活性を有し、また、選択的な活性化血液凝固第X因子阻害活性を有しているという驚くべき知見を得、本発明を成すに至った。

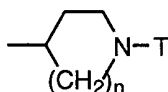
10

本発明は、一般式



[式中の  $R^1$  は水素原子又は水酸基であり、Yは単結合又は酸素原子であり、 $R^2$  は低級アルキル基又は一般式

15



[式中の n は 1 又は 2 であり、T は水素原子、低級アシル基、ハロ低級アシル基又は一般式  $-C(=NH)-W$  (式中の W は低級アルキル基である) で表される基である] で表される基である] で表される 3-アミジノ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に関するものである。

20

本発明は、前記一般式 (I) で表される 3-アミジノ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含有する医薬組成物に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表される 3-アミジノ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有効成分として含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤に関するものである。

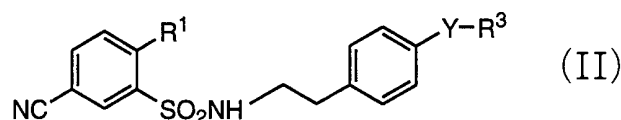
25

本発明は、前記一般式 (I) で表される 3-アミジノ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投与することによる血栓・塞栓性疾患の予防または治療方法に関するものである。

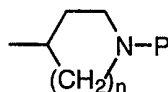
5 本発明は、血栓・塞栓性疾患の予防または治療用の製剤の製造のための前記一般式 (I) で表される 3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表される 3-アミジノ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薬剤の有効成分として使用することを特徴とする血栓・塞栓性疾患の予防または治療用の薬剤の製造方法に関するものである。

本発明は、一般式



[式中の R<sup>1</sup> は水素原子又は水酸基であり、Y は単結合又は酸素原子であり、R<sup>3</sup> は低級アルキル基又は一般式



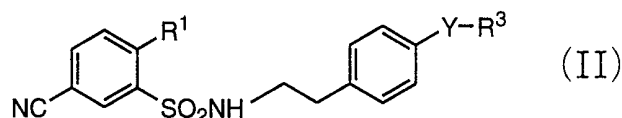
15 [式中の n は 1 又は 2 であり、P は水素原子、低級アシル基、ハロ低級アシル基、一般式 -C(=NH)-W (式中の W は低級アルキル基である) で表される基又はアミノ基の保護基である] で表される基である] で表される 3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体またはその塩に関するものである。

20 本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル、2-メチルブチル、ヘキシル基等の炭素数 1~6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。

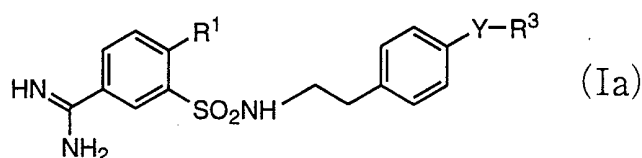
25 ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいい、低級アシル基とは、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ヘキサノイル基等の炭素数 1~6 の直鎖状または枝分かれ状のアルカノイル基をいい、ハロ低級アシル基とは、トリフルオロ

アセチル基等の異種又は同種の1乃至3個の上記ハロゲン原子で置換された炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルカノイル基をいう。

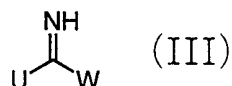
本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、例えば、前記一般式



- 5 (式中の R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> および Y は前記と同じ意味をもつ) で表される 3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体を、  
一般式



- (式中の R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> および Y は前記と同じ意味をもつ) で表される 3-アミジノ  
10 ベンゼンスルホンアミド誘導体に変換した後、必要に応じ、アミノ基の保護基を除去し、所望により、一般式



- (式中の U は低級アルコキシ基であり、W は前記と同じ意味をもつ) で表されるアルキルイミノエーテル、低級アシルハライド、低級カルボン酸無水物、ハ  
15 ロ低級アシルハライド又はハロ低級カルボン酸無水物と反応させることにより製造することができる。

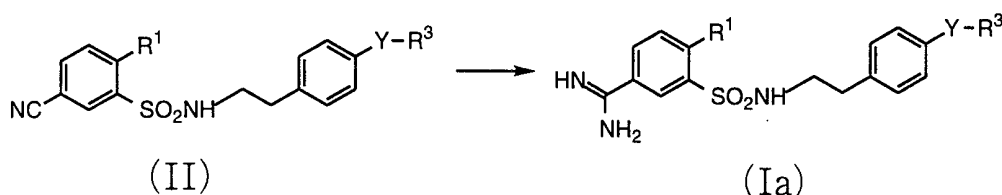
- 前記製造方法において、アミノ基の保護基とはアミノ基を保護するために通常用いられるものであれば特に制限はなく、例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のカルバメート系保護基、ベンジル  
20 基、メチル基等のアルキル系保護基、アセチル基、ベンゾイル基、トリフルオロアセチル基等のアミド系保護基等を挙げることができる。

- フェノール性水酸基を有する化合物は、必要に応じ、適当な保護基を導入した後反応を行うことができ、このような保護基は当該官能基を保護するために通常用いられるものであれば特に制限はなく、例えば、トリメチルシリル基、  
25 tert-ブチルジメチルシリル基等のシリルエーテル系保護基、メチル基、

メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、ベンジル基等のエーテル系保護基、アセチル基、ベンゾイル基等のエステル系保護基を挙げることができる。

前記製造方法において、前記一般式 (I I) の 3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体から前記一般式 (I a) の 3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体への反応は下記化学式の通りである。

### 化学式 1



(式中の R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> 及び Y は前記と同じ意味をもつ)

10

### 方法 1

前記一般式 (I I) の 3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体を塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、メタノール、エタノール等のアルコールと通常 -20℃ 乃至室温で反応させ、得られたイミデート体をアンモニア又は炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアンモニウム塩と反応させることにより前記一般式 (I a) の 3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体を得られる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール又はこれらのアルコールとテトラヒドロフラン又は塩化メチレンとの混合溶媒等を挙げることができる。

### 20 方法 2

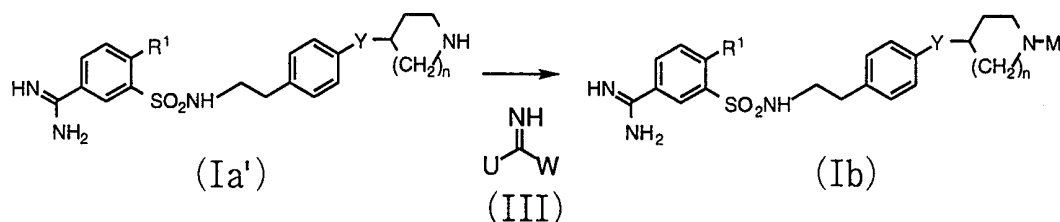
前記一般式 (I I) の 3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体をトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下、硫化水素と通常 -20℃ 乃至室温で反応させ、得られたチオアミド体をヨウ化メチル、ヨウ化エチル等の低級アルキルハライドと反応させ、チオイミデート体とした後、アンモニア又は炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアンモニウム塩と反応させることにより前記一般式 (I a) の 3-アミジノベンゼンスルホンアミ

ド誘導体を得られる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等を挙げることができる。

上記反応において、アミノ基の保護基が脱離しない場合、常法に従い処理することにより容易に脱離させることができる。

- 5 前記製造方法において、環状アミン (I a') と前記一般式 (I I I) のアルキルイミノエーテル、低級アシルハライド、低級カルボン酸無水物、ハロ低級アシルハライド又はハロ低級カルボン酸無水物の反応は下記化学式の通りである。

10 化学式 2



又は低級アシルハライド  
又は低級カルボン酸無水物  
又はハロ低級アシルハライド  
又はハロ低級カルボン酸無水物

[式中のMは低級アシル基、ハロ低級アシル基又は一般式  $-C(=NH)-W$  (式中のWは前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、 $R^1$ 、U、W、Y及びnは前記と同じ意味をもつ]

15

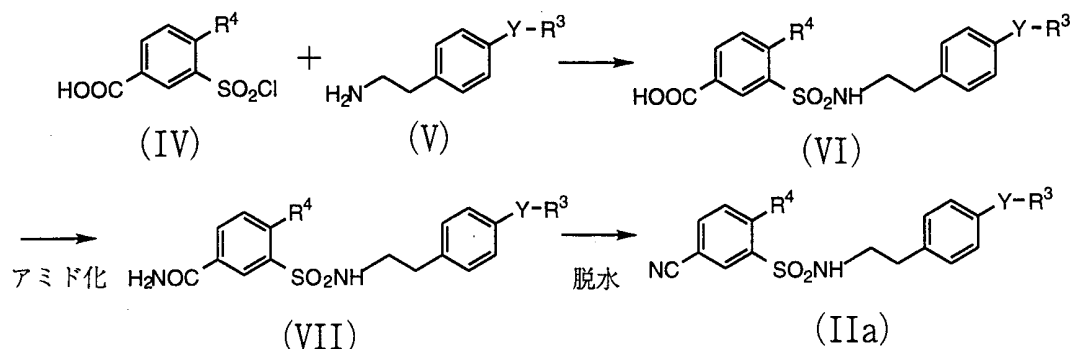
- 前記一般式 (I a') の化合物をトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の塩基の存在下、前記一般式 (I I I) のアルキルイミノエーテル、低級アシルハライド、低級カルボン酸無水物、ハロ低級アシルハライド又はハロ低級カルボン酸無水物と通常  $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより、前記一般式 (I b) の化合物を得ることができる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N、N-ジメチルホルムアミド又はそれらの混合溶媒等を挙げることができる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) で表される3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体は、例えば、以下の化学式に従



い製造することができる。

化学式A



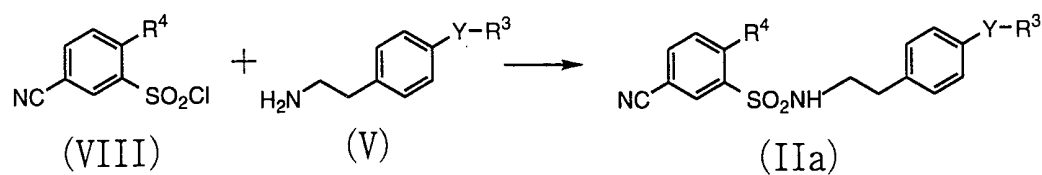
- 5 (式中の R<sup>4</sup>は水素原子または保護された水酸基であり、R<sup>3</sup>およびYは前記と同じ意味をもつ)

前記一般式 (IV) の3-カルボキシベンゼンスルホニルクロライド誘導体と前記一般式 (V) のフェネチルアミン誘導体をトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、水等の溶媒又はその混合溶媒中で、通常0℃～室温で縮合させることにより前記一般式 (VI) の3-カルボキシベンゼンスルホンアミド誘導体を得る。

- 1) 得られた前記一般式 (VI) の3-カルボキシベンゼンスルホンアミド誘導体を塩化チオニルと、N, N-ジメチルホルムアミド等の活性化試薬の存在下又は非存在下、塩化メチレン等の不活性溶媒中又は無溶媒下、通常0℃～還流温度でカルボン酸クロライドに誘導した後、アンモニア水等で処理してアミド化するか、2) 得られた前記一般式 (VI) の3-カルボキシベンゼンスルホンアミド誘導体を塩化アンモニウムとトリエチルアミン等の塩基の存在下、1-エチル- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩等の縮合剤および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性エステル試薬を用いて、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒中で、通常0℃～室温で脱水縮合させアミド化することにより、前記一般式 (VII) の3-カルバモイルベンゼンスルホンアミド誘導体に誘導した後、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、トリフルオロ酢酸無水物等の酸無水物又はトシルクロラ

イド等のスルホニルクロライドを用いて、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中又は無溶媒下、通常0～100℃で脱水反応を行うことにより前記一般式 (IIa) の3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体を得ることができる。

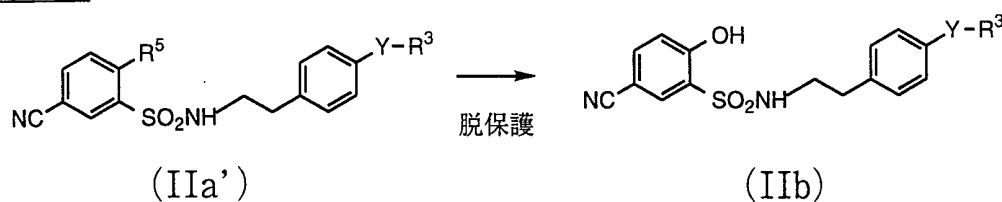
5

化学式B

(式中のR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびYは前記と同じ意味をもつ)

- 10 前記一般式 (V) のフェネチルアミン誘導体を前記一般式 (VIII) の3-シアノベンゼンスルホニルクロライド誘導体とトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、水等の溶媒又はその混合溶媒中で、通常0℃～室温で縮合させることにより前記一般式 (IIa) の3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体を得ることができる。

15

化学式C

(式中のR<sup>5</sup>は保護された水酸基であり、R<sup>3</sup>およびYは前記と同じ意味をもつ)

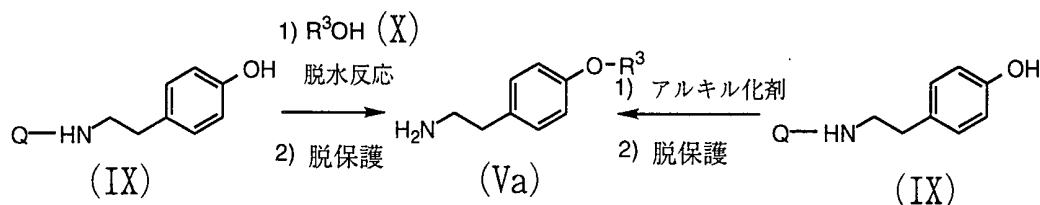
20

前記化学式A又はBにより得られる前記一般式 (IIa') の3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体は、常法に従い、脱保護させることにより前記一般式 (IIb) の3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体に導くことができる。例えば、R<sup>5</sup>がメトキシ基である場合、相当する前記一般式 (IIa') の

化合物をN，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等の溶媒中、塩化リチウムの存在下、通常100℃～還流温度にて加熱することにより相当する前記一般式（I I b）の化合物を得ることができる。

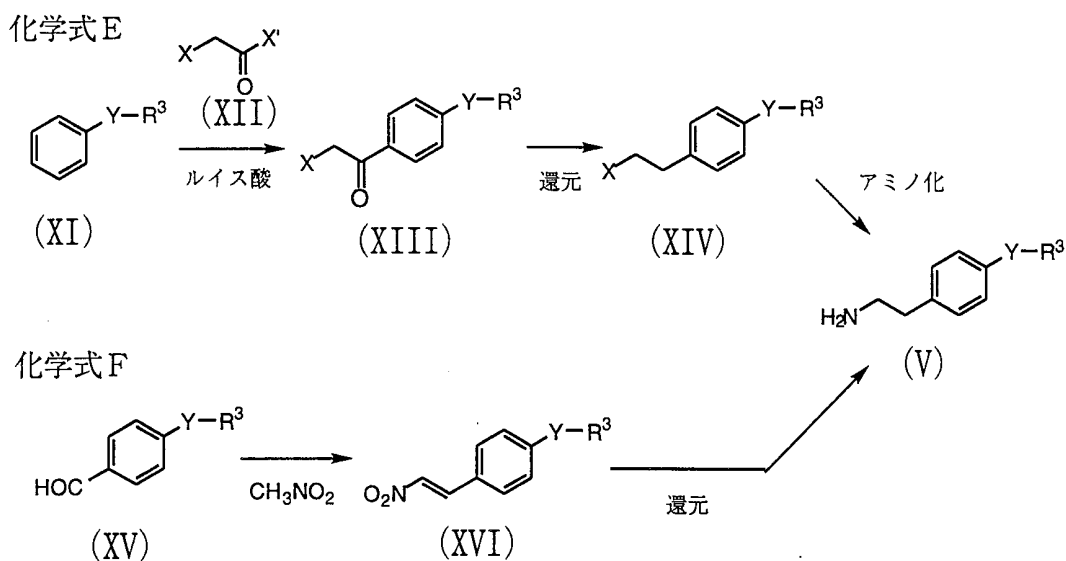
前記化学式AおよびBにおいて用いられる前記一般式（V）のフェネチルアミン誘導体は、例えば、以下の化学式D、E又はFに従い製造することができる。

#### 化学式D



10 (式中のQはアミノ基の保護基であり、R<sup>3</sup>は前記と同じ意味をもつ)

前記一般式（V）の化合物においてYが酸素原子である前記一般式（V a）の化合物は、前記一般式（I X）の4-ヒドロキシフェネチルアミンを前記一般式（X）の適当なアルコールを用いて光延試薬の存在下、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中で、通常0℃～室温にて脱水反応を行なうか、適当なアルキルハライド又はアルキルスルホネート等のアルキル化剤を用いて、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、メタノール、エタノール、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒中で、通常0～100℃にてO-アルキル化を行った後、アミノ基の保護基を常法に従い除去することにより得ることができる。



(式中のXおよびX' はハロゲン原子であり、R<sup>3</sup> 及びYは前記と同じ意味をもつ)

#### 5 化学式E

- 前記一般式 (X I) のベンゼン誘導体をプロモアセチルブロマイド等の前記一般式 (X I I) のハロゲン化アシルハライドと、塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下、ニトロベンゼン、塩化メチレン、ジクロロエタン等の不活性溶媒中、通常0~100℃で反応することにより得られる前記一般式 (X I I I) のp-置換フェナシルハライド誘導体を、トリエチルシラン等の還元剤を用いて前記一般式 (X I V) のp-置換フェネチルハライド誘導体とした後、常法に従いフタルイミドカリウム、ホルムイミドナトリウム等のイミド系アミノ化剤と反応させ、常法に従い脱保護することにより前記一般式 (V) の化合物を得ることができる。

#### 15 化学式F

- 前記一般式 (X V) のベンズアルデヒド誘導体をニトロメタン中、酢酸アンモニウムの存在下、通常50℃~還流温度下で脱水反応して得られる前記一般式 (X V I) のニトロオレフィン誘導体を、リチウムアルミニウムヒドライド等のヒドライド系還元剤を用いて還元又は水素雰囲気下酸化白金等を用いて接触還元を行うことにより前記一般式 (V) の化合物を得ることができる。

前記製造方法により得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別結晶法、沈澱法、カラムクロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法等により容易に単離精製することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される 3-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体は、常法に従い、その薬理的に許容される塩にすることができる。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩を挙げるることができる。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、不斉炭素を有する化合物には R 配置の化合物と S 配置の化合物の 2 種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、強力な活性化血液凝固第 X 因子阻害活性および抗凝固作用を有する化合物である。また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、トロンビン阻害活性が極めて弱く、選択性の高い活性化血液凝固第 X 因子阻害剤である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は選択的な活性化血液凝固第 X 因子阻害剤であり、脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作 (T I A)、くも膜下出血、心筋梗塞、不安定狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後および人工弁置換術後の血栓形成、経皮的経管式冠動脈形成術 (P T C A) または経皮的経管式冠動脈再開通療法 (P T C R) 等の血管再建術後の再狭窄および再閉塞、血液体外循環時の血栓形成等の予防または治療剤として、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止剤として、またインフルエンザウイルスの増殖阻

害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防または治療剤等として非常に有用な化合物である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、安全性の高い化合物であり、例えば、ラットを用いた急性毒性試験において、5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-[1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル]フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド二塩酸塩は30 mg/kgの静脈内投与でも死亡例は観察されなかった。

本発明の前記一般式 (I) で表される3-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、液剤、貼付剤、軟膏剤、坐剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いることにより調製することができる。

その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり1~5000 mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.01~500 mgの範囲内で、一回または数回に分けて投与される。

#### 20 [産業上の利用可能性]

本発明の化合物は、強力かつ選択的な活性化血液凝固第X因子阻害活性を有しており、血栓・塞栓性疾患の予防または治療に非常に好適である。

#### [発明を実施するための最良の形態]

25 本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳しく説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

#### 参考例 1

4-[4-(2-ブロモアセチル)フェニル]-1-トリフルオロアセチルピ

ペリジン

アルゴン雰囲気下 0℃にて塩化アルミニウム 122 g とプロモアセチルブロマイド 50mL を 1.0 L の塩化メチレンに順次加えた。この混合物に 4-フェニル-1-トリフルオロアセチルピペリジン 118 g の塩化メチレン 200mL 溶液を  
5 0℃にてゆっくりと滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を水中にかけた後、塩化メチレンで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をジエチルエーテルに溶解した。得られた溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、4-[4-  
10 (2-プロモアセチル)フェニル]-1-トリフルオロアセチルピペリジン 167 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.65-1.82 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.80-2.99 (2H, m), 3.19-3.33 (1H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.67-4.80 (1H, m), 7.33 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.96 (2H, d,  
15  $J=8.4\text{Hz}$ )

## 参考例 2

4-[4-(2-プロモエチル)フェニル]-1-トリフルオロアセチルピペリジン

4-[4-(2-プロモアセチル)フェニル]-1-トリフルオロアセチルピペリジン 48.3 g のトリフルオロ酢酸 200mL の溶液に、トリエチルシラン 62mL を滴下し、50℃で2時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルに溶解し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣に  
25 n-ヘキサンを加え、生成した沈殿を濾取し、n-ヘキサンので洗浄し、4-[4-(2-プロモエチル)フェニル]-1-トリフルオロアセチルピペリジン 10.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.62-1.78 (2H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 2.74-2.91 (2H, m), 3.15 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ),

3.18-3.30 (1H, m), 3.56 (2H, t, J=7.6Hz), 4.08-4.20 (1H, m), 4.64-4.75 (1H, m),  
7.10-7.22 (4H, m)

### 参考例 3

5 4-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-1-トリフルオロアセチルピペ  
リジン塩酸塩

ナトリウム 14.5 g をアルゴン雰囲気下 0℃にてメタノール 250mL に加え、  
室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液にホルムアミド 50mL を滴下し、室温で  
10 分攪拌した。反応混合物を弱い減圧下にて 80℃で 1 時間攪拌後、溶媒を減圧  
10 留去することによりホルムイミドナトリウム 60.3 g を得た。4-[4-(2-  
ブromoエチル)フェニル]-1-トリフルオロアセチルピペリジン 100.2 g 及  
びホルムイミドナトリウム 40.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300mL に  
加え、アルゴン雰囲気下 120℃で 5 時間攪拌した。反応混合物にジエチルエー  
テル 800mL を加え、不溶物をセライトで濾去し、濾液を 10%クエン酸水溶液、  
15 炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで  
乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にエタノール 400mL と塩化水素-  
エタノール溶液 (30%) 100mL を加え、50℃で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留  
去し、ジエチルエーテル 600mL を加えて懸濁し、析出物を濾取し、ジエチルエ  
ーテルで洗浄し、4-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-1-トリフル  
20 オロアセチルピペリジン塩酸塩 52.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.50-1.70 (2H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 2.70-3.06 (6H, m), 3.87-4.01 (1H, m), 4.36-  
4.48 (1H, m), 7.10-7.29 (4H, m), 8.08 (3H, br-s)

25 参考例 4

1-イソプロピル-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン

4-イソプロピルベンズアルデヒド 5.0mL と酢酸アンモニウム 266mg をニ  
トロメタン 30mL に懸濁し、水分を除きながら 1.5 時間加熱還流した。減圧下  
溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶



媒：酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、1-イソプロピル4-(2-ニトロビニル)ベンゼン 2.26 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.27 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.87-3.03 (1H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=13.6\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=13.6\text{Hz}$ )

#### 参考例 5

##### 2-(4-イソプロピルフェニル)エチルアミン

氷冷攪拌下水素化リチウムアルミニウム 900mg を無水ジエチルエーテル  
10 30mL に懸濁し、1-イソプロピル-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン 2.26  
g の無水ジエチルエーテル 20mL 溶液を滴下した後、1時間室温で攪拌した。水  
素化リチウムアルミニウム 224mg を加え、1時間室温で攪拌した後、氷冷下 2  
mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 60mL をゆっくり加え、ジエチルエーテル 50mL  
を加えた後、セライト濾過をした。濾液をジエチルエーテルで抽出し、有機層  
15 を希塩酸で抽出した。水層に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にし、  
ジエチルエーテルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥し、溶媒を減圧留去して2-(4-イソプロピルフェニルエチル)ア  
ミン 1.47 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1.24 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.66-3.02 (5H, m), 7.07-7.22 (4H, m)

#### 参考例 6

##### N-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン

25 チラミン 3.0 g を塩化メチレン 30mL に懸濁し、室温攪拌下トリエチルアミン 3.36mL と二炭酸ジ-tert-ブチル 5.01 g を順次加え、室温にて1日攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を 10% クエン酸水溶液、食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去してN-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェ

ニル) エチルアミン 5.74 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.44 (9H, s), 2.71 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.23-3.41 (2H, m), 4.50-4.64 (1H, m), 5.43 (1H, br), 6.77 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.07 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

5

#### 参考例 7

N-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-イソプロポキシフェニル)エチルアミン

- 10 N-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 4.0 g と炭酸カリウム 3.5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 15mL に溶解し、室温攪拌下 2-ヨードプロパン 2.0mL を加え、80°C にて 1 時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、セライトろ過し、ろ液を水、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-イソプロ
- 15 ポキシフェニル)エチルアミン 3.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

- 1.32 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 2.65-2.82 (2H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 4.42-
- 20 4.63 (2H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

#### 参考例 8

2-(4-イソプロポキシフェニル)エチルアミン

- N-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-イソプロポキシフェニル)
- 25 エチルアミン 2.5 g を塩化メチレン 10mL に溶解し、室温攪拌下トリフルオロ酢酸 2.07mL を加え、40°C にて 40 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に希塩酸を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 2-(4-イソ

ロキシフェニル) エチルアミン 1.16 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.32 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.68 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.88-2.99 (2H, m), 4.46-4.58 (1H, m),  
6.83 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

5

参考例 9

N-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン

チラミン 3.0 g を塩化メチレン 30mL に懸濁させ、室温攪拌下トリエチルア  
10 ミン 3.36mL、クロロ炭酸ベンジル 2.97mL 及び N, N-ジメチルホルムアミド  
20mL を順次加え、室温にて 1 日攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、ジエチ  
ルエーテルで抽出し、有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で  
順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた  
15 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン-ジエ  
チルエーテル) で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-ヒドロ  
キシフェニル) エチルアミン 1.32 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.74 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.33-3.52 (2H, m), 4.69-4.84 (1H, m), 5.03-5.25 (3H, m),  
6.75 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.24-7.43 (5H, m)

20

参考例 10

N-ベンジルオキシカルボニル-2-[4-(1-tert-ブトキシカルボ  
ニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エチルアミン

N-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルア  
25 ミン 716mg、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン  
531mg、トリフェニルホスフィン 1.04 g を塩化メチレン 5 mL に溶解し、室温  
攪拌下アゾカルボン酸ジエチル 0.624mL をゆっくり滴下し、室温で 1 日攪拌  
した。反応混合物に 10% クエン酸水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、  
有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン-ジエチルエーテル）で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エチルアミン 718mg を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 1.67-1.80 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=6.8Hz), 3.28-3.49 (4H, m), 3.65-3.76 (2H, m), 4.38-4.48 (1H, m), 4.68-4.79 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.5Hz), 7.08 (2H, d, J=8.5Hz), 7.27-7.41 (5H, m)

10 参考例 11

参考例 10 と同様に、以下の化合物を合成した。

(S)-3-[4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm:

1.30-1.45 (9H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 3.10-3.60 (6H, m), 4.88-5.05 (3H, m), 6.84 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.40 (5H, m)

参考例 12

20 2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エチルアミン

N-ベンジルオキシカルボニル-2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エチルアミン 1.16 g をエタノール 5 mL 及びテトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(含水品) 0.23 g を加え、水素雰囲気下室温にて4時間攪拌した。不溶物をセライトで濾去し、溶媒を減圧留去して、2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エチルアミン 0.81 g を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 1.68-1.82 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=6.8Hz), 2.93 (2H,

t, J=6.8Hz), 3.25-3.40 (2H, m), 3.62-3.81 (2H, m), 4.38-4.48 (1H, m), 6.85 (2H, d, J=8.5Hz), 7.10 (2H, d, J=8.5Hz)

参考例 1 3

- 5 参考例 1 2 と同様にして、以下の化合物を合成した。

(S) - 2 - [ 4 - ( 1 - t e r t - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イ  
ルオキシ) フェニル] エチルアミン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

- 10 1.39 (9H, s), 1.91-2.20 (2H, m), 2.45-2.87 (4H, m), 4.86-5.00 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=8.2Hz), 7.11 (2H, d, J=8.2Hz)

参考例 1 4

3 - クロロスルホニル - 4 - メトキシ安息香酸

- 15 クロロスルホン酸 4 mL にアルゴン雰囲気下氷冷下で 4 - メトキシ安息香酸エチル 1.35mL をゆっくり加え、80°C にて 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、析出物を濾取し、得られた固体を水、ヘキサンで順次洗浄後、乾燥することにより 3 - クロロスルホニル - 4 - メトキシ安息香酸 1.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

- 20 3.83 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 8.30 (1H, d, J=2.4Hz), 13.78 (1H, br-s)

参考例 1 5

3 - [ N - [ 2 - ( 4 - イソプロピルフェニル) エチル] スルファモイル] -

- 25 4 - メトキシ安息香酸

2 - ( 4 - イソプロピルフェニル) エチルアミン 1.2 g とトリエチルアミン 2.1mL を塩化メチレン 15mL に溶解し、氷冷下 3 - クロロスルホニル - 4 - メトキシ安息香酸 1.5 g の塩化メチレン 10mL 溶液を 10 分間かけて加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を

食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を少量のジエチルエーテルに懸濁し、濾取することにより 3- [N- [2- (4-イソプロピルフェニル) エチル] スルファモイル] -4-メトキシ安息香酸 1.2 g 得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.23 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.68-3.00 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.78-4.81 (1H, m), 6.95-7.06 (3H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

10 参考例 16

参考例 15 と同様にして、以下の化合物を合成した。

3- [N- [2- (4-イソプロポキシフェニル) エチル] スルファモイル] -4-メトキシ安息香酸

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.32 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.73 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.10-3.20 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.43-4.57 (1H, m), 4.76-4.85 (1H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.93-7.05 (3H, m), 8.27 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

20 参考例 17

3- [N- [2- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] エチル] スルファモイル] -4-メトキシ安息香酸

2- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] エチルアミン 1.3 g と トリエチルアミン 0.6mL を テトラヒドロフラン 20mL 及び水 10mL に溶解し、3-クロロスルホニル-4-メトキシ安息香酸 1.0 g を数回に分けて加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、3- [N- [2- [4- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] エチル] スル

ファモイル] - 4 - メトキシ安息香酸 1.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.74 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.10-3.21  
(2H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.64-3.76 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.38-4.48 (1H, m),  
5 4.83 (1H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.95-7.08 (3H, m), 8.27 (1H, dd,  
 $J=8.7\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

### 参考例 18

参考例 17 と同様にして、以下の化合物を合成した。

10

4 - メトキシ - 3 - [N - [2 - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジ  
ン - 4 - イル) フェニル] エチル] スルファモイル] 安息香酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm :

1.46-1.65 (2H, m), 1.75-1.92 (2H, m), 2.55-3.05 (6H, m), 3.83-4.00 (4H, m), 4.35-  
15 4.48 (1H, m), 7.03 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.12 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
7.45 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ),  
12.70-13.40 (1H, br)

20 (S) - 3 - [N - [2 - [4 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピロリ  
ジン - 3 - イルオキシ) フェニル] エチル] スルファモイル] - 4 - メトキシ  
安息香酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm :

1.26-1.47 (9H, m), 1.90-2.18 (2H, m), 2.52-2.68 (2H, m), 2.89-3.05 (2H, m), 3.21-  
3.59 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.84-4.98 (1H, m), 6.79 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  
25  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  
 $2.2\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 13.05 (1H, br-s)

比旋光度 :  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +11.7^\circ$  ( $c = 0.55$ , メタノール)

3 - [N - [2 - (4 - イソプロピルフェニル) エチル] スルファモイル] 安

息香酸<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.16 (6H, d, J=6.9Hz), 2.62 (2H, t, J=7.5Hz), 2.72-3.04 (3H, m), 7.04 (2H, d, J=8.1Hz), 7.11 (2H, d, J=8.1Hz), 7.66-7.77 (1H, m), 7.82-7.91 (1H, m), 7.96-8.06  
5 (1H, m), 8.11-8.21 (1H, m), 8.31 (1H, t, J=1.8Hz), 11.30-11.60 (1H, br)

## 参考例 19

3-[N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]スルファモイル]-4-メトキシベンズアミド

10 3-[N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]スルファモイル]-4-メトキシ安息香酸 1.2 g と塩化チオニル 0.7mL をトルエン 15mL に懸濁し、N, N-ジメチルホルムアミドを 2 滴加え、90℃にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に 25%アンモニア水溶液 30mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出物を濾取し、水、ジエチルエーテル、ヘキサンで順次洗  
15 淨し、3-[N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]スルファモイル]-4-メトキシベンズアミド 1.1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.23 (6H, d, J=6.9Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.83-2.95 (1H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.86 (1H, t, J=6.2Hz), 5.45-6.50 (2H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 7.15 (2H,  
20 d, J=8.0Hz), 8.16 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.3Hz), 8.24 (1H, d, J=2.3Hz)

## 参考例 20

参考例 19 と同様にして、以下の化合物を合成した。

25 3-[N-[2-(4-イソプロポキシフェニル)エチル]スルファモイル]-4-メトキシベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.32 (6H, d, J=6.1Hz), 2.73 (2H, t, J=6.5Hz), 3.07-3.18 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.45-4.57 (1H, m), 4.82 (1H, t, J=5.8Hz), 5.35-6.30 (2H, m), 6.80 (2H, d, J=8.6Hz),



6.92-7.06 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.3Hz), 8.23 (1H, d, J=2.3Hz)

4-メトキシ-3-[N-[2-[4-(1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル)フェニル]エチル]スルファモイル]ベンズアミド

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.48-1.56 (2H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 2.56-3.04 (6H, m), 3.83-4.00 (4H, m), 4.35-4.48 (1H, m), 7.03 (2H, d, J=8.1Hz), 7.13 (2H, d, J=8.1Hz), 7.24 (1H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.43 (2H, m), 7.98-8.15 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=2.3Hz)

10 3-[N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エチル]スルファモイル]-4-メトキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=6.5Hz), 3.08-3.20 (2H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.65-3.85 (5H, m), 4.39-4.49 (1H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 5.35-6.35 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.5Hz), 6.95-7.08 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.3Hz), 8.23 (1H, d, J=2.3Hz)

20 (S)-3-[N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]エチル]スルファモイル]-4-メトキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.30-1.46 (9H, m), 1.92-2.17 (2H, m), 2.52-2.66 (2H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 3.22-3.58 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.86-4.98 (1H, m), 6.80 (2H, d, J=8.6Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20-7.40 (3H, m), 7.96-8.14 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=2.3Hz)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{29} = +13.5^\circ$  (c=0.54, メタノール)

3-[N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]スルファモイル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.16 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.55-2.68 (2H, m), 2.75-3.02 (3H, m), 7.05 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.12 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.51-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.87-7.95 (1H, m),  
8.05-8.15 (1H, m), 8.21 (1H, br-s), 8.29 (1H, t,  $J=1.6\text{Hz}$ )

5

参考例 2 1

5-シアノ-N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

3-[N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]スルファモイル]  
10 -4-メトキシベンズアミド 1.0 g とピリジン 0.65mL を塩化メチレン 10mL に溶解した。氷冷下無水トリフルオロ酢酸 1.13mL を滴下し、室温にて 45 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を希塩酸、食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、  
15 5-シアノ-N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド 733mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.23 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.76 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.83-2.95 (1H, m), 3.14-3.25 (2H, m),  
3.71 (3H, s), 4.75-4.88 (1H, m), 6.95-7.07 (3H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.1Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

20

参考例 2 2

参考例 2 1 と同様にして、以下の化合物を合成した。

5-シアノ-N-[2-(4-イソプロポキシフェニル)エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

25

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.33 (6H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.73 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.09-3.22 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.42-4.60 (1H, m), 4.72-4.84 (1H, m), 6.79 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.91-7.08 (3H, m), 7.80 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2.2Hz), 8.19 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

5-シアノ-2-メトキシ-N-[2-[4-(1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル)フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

- 5 1.49-1.56 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.74-3.10 (4H, m), 3.84-4.02 (4H, m), 4.35-4.48 (1H, m), 7.03 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.12 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ )

10 5-シアノ-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm :

- 1.47 (9H, s), 1.67-1.80 (2H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.74 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.11-3.21 (2H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.65-3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.39-4.49 (1H, m), 4.77 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.95-7.06 (3H, m), 7.80 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

20 (S)-5-シアノ-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

- 1.30-1.47 (9H, m), 1.92-2.18 (2H, m), 2.53-2.68 (2H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.21-3.60 (4H, m), 3.95 (3H, s), 4.86-4.99 (1H, m), 6.78 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ )

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{29} = +19.2^\circ$  (c = 0.54, メタノール)

3-シアノ-N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]-N-トリフ

ルオロアセチルベンゼンスルホンアミド<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

1.19 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.89-2.95 (1H, m), 3.00-3.14 (2H, m), 4.02-4.17 (2H, m),  
7.17 (2H, d, J=8.1Hz), 7.23 (2H, d, J=8.1Hz), 7.85-7.95 (1H, m), 8.24-8.43 (2H, m),  
5 8.62 (1H, t, J=1.5Hz)

## 参考例 2 3

5-シアノ-N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

- 10 5-シアノ-N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド 733mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10mL に溶解し、塩化リチウム 260mg を加え、120℃にて9時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、  
15 5-シアノ-N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド 700mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

- 1.23 (6H, d, J=6.9Hz), 2.77 (2H, t, J=6.7Hz), 2.84-2.96 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m),  
4.67-4.78 (1H, m), 7.00 (2H, d, J=8.0Hz), 7.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.16 (2H, d,  
20 J=8.0Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.0Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz), 9.27 (1H, br)

## 参考例 2 4

参考例 2 3 と同様にして、以下の化合物を合成した。

- 25 5-シアノ-N-[2-(4-イソプロポキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.33 (6H, d, J=6.1Hz), 2.73 (2H, t, J=6.7Hz), 3.19-3.32 (2H, m), 4.46-4.59 (1H, m),  
4.61-4.72 (1H, m), 6.80 (2H, d, J=8.6Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10 (1H, d,

J=8.7Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.87 (1H, d, J=2.1Hz), 9.23 (1H, br-s)

5-シアノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-(1-トリフルオロアセチル  
ピペリジン-4-イル)フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.46-1.67 (2H, m), 1.76-1.96 (2H, m), 2.60-3.10 (6H, m), 3.87-4.01 (1H, m), 4.33-4.50 (1H, m), 6.95-7.25 (5H, m), 7.53 (1H, br-s), 7.87 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.1Hz), 7.98 (1H, d, J=2.1Hz), 12.00 (1H, br-s)

10 5-シアノ-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジ  
ン-4-イルオキシ)フェニル]エチル]-2-ヒドロキシベンゼンスルホン  
アミド

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 1.67-1.81 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=6.7Hz), 3.20-3.40  
15 (4H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.52-4.90 (1H, br), 6.83 (2H, d,  
J=8.6Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.7Hz,  
2.0Hz), 7.81 (1H, d, J=2.0Hz)

20 (S)-5-シアノ-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル  
ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]エチル]-2-ヒドロキシベンゼン  
スルホンアミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.30-1.45 (9H, m), 1.92-2.19 (2H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 4.85-  
4.98 (1H, m), 6.80 (2H, d, J=8.4Hz), 6.94-7.11 (3H, m), 7.78 (1H, d, J=8.6Hz), 7.91  
25 (1H, s)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{29} = +17.0^\circ$  (c=0.52, メタノール)

実施例 1

5-アミジノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-(1-トリフルオロアセチ

ルピペリジン-4-イル) フェニル] エチル] ベンゼンスルホンアミド (化合物 1)

- 5 5-シアノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-(1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル) フェニル] エチル] ベンゼンスルホンアミド 1.964 g を塩化水素-エタノール溶液 25mL に溶解して密栓し、室温で 19 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣にエタノールを加え、溶媒を減圧留去後、残渣をジエチルエーテルで懸濁し、上澄みを除いた。得られた残渣をメタノール 20mL に溶解し、酢酸アンモニウム 1.572 g を加え、室温で 2.5 日間攪拌した。反応混合物を濃縮後、残渣に塩化メチレンを加えて、不溶物をセライトで濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣に水を加え、析出物を濾取し、残渣を水で洗淨して、5-アミジノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-(1-トリフル
- 10 オロアセチルピペリジン-4-イル) フェニル] エチル] ベンゼンスルホンアミド 1.726 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

- 15 1.48-1.65 (2H, m), 1.79-1.94 (2H, m), 2.58-3.04 (6H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.35-4.47 (1H, m), 6.28 (1H, d, J=9.2Hz), 6.65-7.20 (5H, m), 7.50 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.9Hz), 7.70-8.00 (3H, m), 8.30-8.65 (2H, br)

## 実施例 2

- 20 実施例 1 と同様の方法に従い、必要に応じて ODS カラムクロマトグラフィーで精製し、必要に応じて常法に従い所望の塩酸塩へ変換することにより、以下の化合物を合成した。

5-アミジノ-N-[2-(4-イソプロピルフェニル) エチル]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (化合物 2)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

- 25 1.16 (6H, d, J=6.9Hz), 2.60-2.71 (2H, m), 2.76-2.89 (1H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=8.1Hz), 7.11 (2H, d, J=8.1Hz), 7.19 (1H, d, J=8.6Hz), 7.38-7.50 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 8.14 (1H, d, J=2.4Hz), 8.82 (2H, s), 9.25 (2H, s),

12.03 (1H, s)

5-アミノ-N-[2-(4-イソプロポキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (化合物3)

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.22 (6H, d, J=6.0Hz), 2.50-2.70 (2H, m), 2.89-3.01 (2H, m), 4.45-4.60 (1H, m),  
6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17 (1H, d, J=8.7Hz), 7.30-7.48  
(1H, m), 7.86 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 8.13 (1H, d, J=2.5Hz), 8.82 (2H, s), 9.24  
(2H, s), 12.03 (1H, br-s)

10

5-アミノ-N-[2-(4-ピペリジン-4-イルオキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物4)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.71-1.88 (2H, m), 1.98-2.13 (2H, m), 2.55-2.71 (2H, m), 2.89-3.32 (6H, m), 4.51-  
15 4.66 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, d, J=8.7Hz),  
7.40 (1H, t, J=5.5Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 8.14 (1H, d, J=2.5Hz), 8.70-  
9.10 (4H, m), 9.29 (2H, s), 12.12 (1H, s)

(S)-5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-(3-ピロリジニルオキシ)フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物5)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.00-2.24 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 3.15-3.37 (3H, m), 5.00-  
5.12 (1H, m), 6.85 (2H, d, J=8.7Hz), 7.08 (2H, d, J=8.7Hz), 7.26 (1H, d, J=8.7Hz),  
7.35 (1H, t, J=5.8Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 8.14 (1H, d, J=2.5Hz), 8.97  
25 (2H, s), 9.20-9.58 (4H, m), 12.10 (1H, s)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{29} = +4.0^\circ$  (c = 0.35, 1 mol/L 塩酸)

3-アミノ-N-[2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (化合物6)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.17 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.60-2.71 (2H, m), 2.75-3.05 (3H, m), 7.06 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.13 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.77-8.14 (4H, m), 8.16-8.24 (1H, m), 9.10-9.70 (4H, m)

### 5 実施例 3

5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-(4-ピペリジニル)フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物 7)

- 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-(1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル)フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド 1.52  
10 g をメタノール 15mL に溶解し、炭酸カリウム 3.92 g の水溶液 (8 mL) を加え、  
室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に濃塩酸を加え pH 1 とし、減圧濃縮した。  
残渣にエタノールを加え、減圧濃縮し、エタノール-メタノール混合溶液 (1 :  
1) で懸濁し、不溶物をセライトで濾去した。濾液を減圧濃縮し、再びエタノ  
ール-メタノール混合溶液 (1 : 1) で懸濁し、不溶物をセライトで濾去した。  
15 溶媒を減圧留去して、5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-(4-  
ピペリジニル)フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 1.49 g  
を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

- 1.69-1.96 (4H, m), 2.60-3.10 (7H, m), 7.10 (4H, s), 7.26 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.45 (1H,  
20 br-s), 7.80-8.00 (1H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.82-9.10 (4H, m), 9.31 (2H, s),  
12.16 (1H, s)

### 実施例 4

- 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-[1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル]フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド二塩酸塩  
25 (化合物 8)

5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-(4-ピペリジニル)フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 1.46 g とエチルアセチミデート塩酸塩 761mg をメタノール 20mL に加え、トリエチルアミン 1.72mL を滴



下し、室温で26時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール-0.02mol/L塩酸）で精製して、5-アミジノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-[1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド

5 二塩酸塩 1.20 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.52-1.90 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.59-2.61 (2H, m), 2.76-2.91 (1H, m), 2.94-3.21 (3H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.17-4.30 (1H, m), 7.08 (2H, d, J=8.2Hz), 7.14 (2H, d, J=8.2Hz), 7.28 (1H, d, J=8.7Hz), 7.43 (1H, t, J=5.7Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.7Hz,

10 2.5Hz), 8.14 (1H, d, J=2.5Hz), 8.71 (1H, s), 9.03 (2H, s), 9.20-9.40 (3H, m), 12.18 (1H, s)

#### 実施例 5

実施例 4 と同様にして、以下の化合物を合成した。

15

(S)-5-アミジノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-[1-(1-イミノエチル)ピロリジン-3-イルオキシ]フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物 9)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

20 2.05-2.40 (5H, m), 2.55-2.72 (2H, m), 2.89-3.08 (2H, m), 3.25-4.05 (4H, m), 5.03-5.26 (1H, m), 6.76-6.93 (2H, m), 7.01-7.16 (2H, m), 7.24-7.50 (2H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.40-8.62 (1H, m), 9.06 (2H, s), 9.20-9.46 (3H, m), 12.23 (1H, br-s)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = +13.8^\circ$  ( $c = 0.55$ , 1 mol/L 塩酸)

25

5-アミジノ-2-ヒドロキシ-N-[2-[4-[1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]エチル]ベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物 10)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.64-1.81 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=7.5Hz), 2.90-3.06 (2H, m), 3.43-3.90 (4H, m), 4.58-4.70 (1H, m), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30 (1H, d, J=8.8Hz), 7.38 (1H, t, J=5.9Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.15 (1H, d, J=2.4Hz), 8.78 (1H, s), 9.07 (2H, s), 9.33 (4H, s), 12.20 (1H, s)

#### 試験例 1

##### 活性化血液凝固第 X 因子の阻害活性の測定

- 被験化合物のジメチルスルホキシド溶液 5  $\mu$  L、pH 8.4 のトリス-塩酸緩衝液 375  $\mu$  L および 1 mM S-2222 (第一化学薬品株式会社製) 水溶液 100  $\mu$  L を混合し、0.6 ユニット/ml のヒト活性化血液凝固第 X 因子 (カルバイオケミ社製) のゼラチン-グリシン緩衝溶液 20  $\mu$  L を加えて、37°C で 10 分間インキュベートした。60% 酢酸 100  $\mu$  L を加えて反応を停止し、吸光度 (405 nm) を測定した。
- 15 被験化合物無添加群をコントロールとし、ヒト活性化血液凝固第 X 因子無添加群をブランクとした。コントロールに対し 50% 阻害するときの被験化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め、活性化血液凝固第 X 因子阻害活性の指標とした。その結果は表 1 の通りである。

#### 20 試験例 2

##### トロンビン阻害活性の測定

- 被験化合物のジメチルスルホキシド溶液 5  $\mu$  L、pH 8.4 のトリス-塩酸緩衝液 375  $\mu$  L および 1 mM S-2238 (第一化学薬品株式会社製) 水溶液 100  $\mu$  L を混合し、2.0 ユニット/ml のヒトトロンビン (シグマ社製) のゼラチン-グリシン緩衝溶液 20  $\mu$  L を加えて 37°C で 10 分間インキュベートした。60% 酢酸 100  $\mu$  L を加えて反応を停止し、吸光度 (405 nm) を測定した。
- 25 被験化合物無添加群をコントロールとし、ヒトトロンビン無添加群をブランクとした。コントロールに対して 50% 阻害するときの被験化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め、トロンビン阻害活性の指標とした。その結果は表 1 の通りであ

る。

[表 1]

化合物	活性化血液凝固第 X 因子 阻害活性 (nM)	トロンビン阻害活性 ( $\mu$ M)
2	64	101
8	87	>100
9	88	>100
10	110	>100

5

### 試験例 3

#### 抗凝固作用 (血漿プロトロンビンタイム) の測定

被験化合物のジメチルスルホキシド溶液  $2 \mu$ L を入れた専用キュベットを  
37°C に加温し、ヒト正常血漿 (ジョージ・キング社製)  $50 \mu$ L を加え、1 分後  
10 に 37°C に保温した血漿プロトロンビンタイム試薬 (ネオプラスチン プラス (登  
録商標) , ベーリンガー・マンハイム株式会社製)  $100 \mu$ L を加え、ST4  
(ベーリンガー・マンハイム株式会社製) を用いて凝固時間を測定した。

被験化合物無添加群をコントロールとし、コントロールの凝固時間を 2 倍延  
長する被験化合物の濃度 ( $CT_2$ ) を求め、これを抗凝固作用の指標とした。そ  
15 の結果は表 2 の通りである。

[表 2]

化合物	抗凝固作用 ( $\mu$ M)
8	0.21
9	0.18
10	0.22

## 試験例 4

## 急性毒性試験

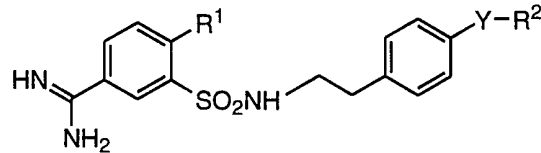
7週齢ウイスター系雄性ラット（SLC）1群5例を用い、投与容量が 2.5 mL / kg になるよう被験化合物の溶液を調製し、尾静脈内に投与速度 1 mL / 分で投与した。投与後一定時間毎に観察を行い、24 時間後の観察で生死を判定した。その結果は表 3 の通りである。

[表 3]

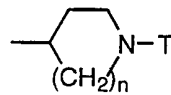
化合物	投与量 (mg / kg)	死亡例
8	30	0 / 5

## 請求の範囲

## 1. 一般式

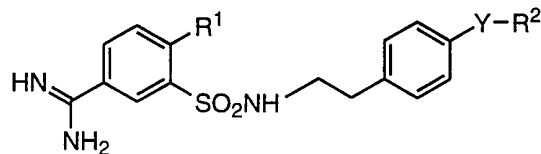


- 5 [式中の  $R^1$  は水素原子又は水酸基であり、 $Y$  は単結合又は酸素原子であり、 $R^2$  は低級アルキル基又は一般式

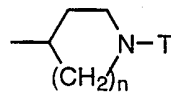


- [式中の  $n$  は 1 又は 2 であり、 $T$  は水素原子、低級アシル基、ハロ低級アシル基又は一般式  $-C(=NH)-W$  (式中の  $W$  は低級アルキル基である) で表される基である] で表される 3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩。
- 10

## 2. 一般式

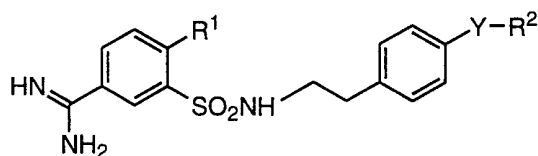


- 15 [式中の  $R^1$  は水素原子又は水酸基であり、 $Y$  は単結合又は酸素原子であり、 $R^2$  は低級アルキル基又は一般式

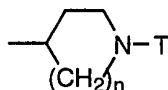


- [式中の  $n$  は 1 又は 2 であり、 $T$  は水素原子、低級アシル基、ハロ低級アシル基又は一般式  $-C(=NH)-W$  (式中の  $W$  は低級アルキル基である) で表される基である] で表される 3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を含有する医薬組成物。
- 20

## 3. 一般式



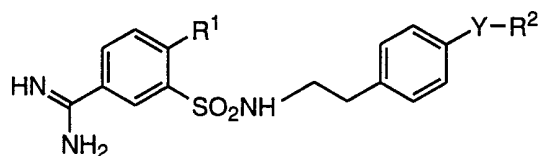
〔式中の  $R^1$  は水素原子又は水酸基であり、 $Y$  は単結合又は酸素原子であり、 $R^2$  は低級アルキル基又は一般式



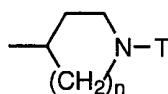
- 5 〔式中の  $n$  は 1 又は 2 であり、 $T$  は水素原子、低級アシル基、ハロ低級アシル基又は一般式  $-C(=NH)-W$  (式中の  $W$  は低級アルキル基である) で表される基である〕で表される基である〕で表される 3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

10

## 4. 一般式



〔式中の  $R^1$  は水素原子又は水酸基であり、 $Y$  は単結合又は酸素原子であり、 $R^2$  は低級アルキル基又は一般式

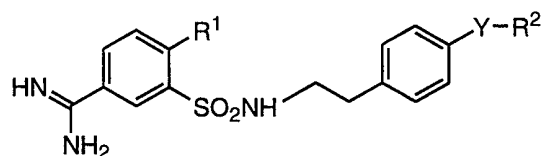


15

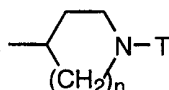
〔式中の  $n$  は 1 又は 2 であり、 $T$  は水素原子、低級アシル基、ハロ低級アシル基又は一般式  $-C(=NH)-W$  (式中の  $W$  は低級アルキル基である) で表される基である〕で表される基である〕で表される 3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を投与することによる血

20 栓・塞栓性疾患の予防または治療方法。

5. 血栓・塞栓性疾患の予防または治療用の製剤の製造のための、一般式

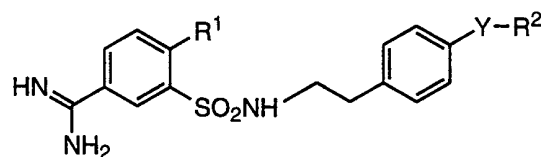


〔式中の  $R^1$  は水素原子又は水酸基であり、 $Y$  は単結合又は酸素原子であり、 $R^2$  は低級アルキル基又は一般式

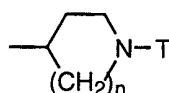


- 5 〔式中の  $n$  は 1 又は 2 であり、 $T$  は水素原子、低級アシル基、ハロ低級アシル基又は一般式  $-C(=NH)-W$  (式中の  $W$  は低級アルキル基である) で表される基である〕で表される基である〕で表される 3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

#### 10 6. 一般式

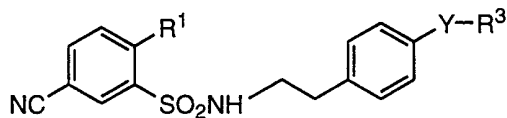


〔式中の  $R^1$  は水素原子又は水酸基であり、 $Y$  は単結合又は酸素原子であり、 $R^2$  は低級アルキル基又は一般式

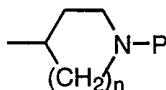


- 15 〔式中の  $n$  は 1 又は 2 であり、 $T$  は水素原子、低級アシル基、ハロ低級アシル基又は一般式  $-C(=NH)-W$  (式中の  $W$  は低級アルキル基である) で表される基である〕で表される基である〕で表される 3-アミジノベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を薬剤の有効成分として使用することを特徴とする血栓・塞栓性疾患の予防または治療用の薬剤の製造方法。
- 20 法。

#### 7. 一般式



〔式中の R<sup>1</sup> は水素原子又は水酸基であり、Y は単結合又は酸素原子であり、R<sup>3</sup> は低級アルキル基又は一般式



- 5 〔式中の n は 1 又は 2 であり、P は水素原子、低級アシル基、ハロ低級アシル基、一般式  $-C(=NH)-W$  (式中の W は低級アルキル基である) で表される基又はアミノ基の保護基である〕で表される基である〕で表される 3-シアノベンゼンスルホンアミド誘導体またはその塩。



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/01891

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07C311/46, C07C311/19, C07C311/29, C07D207/12, C07D211/26,  
A61K31/40, A61P7/02, A61P43/00, A61K31/445, A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C311/46, C07C311/19, C07C311/29, C07D207/12, C07D211/26,  
A61K31/40, A61P7/02, A61P43/00, A61K31/445, A61K31/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5084466, A (Hoffmann-La Roche Inc.), 28 January, 1992 (28.01.92) & JP, 2-235853, A & EP, 381033, A1	1~7
A	US, 4948809, A (Boehringer Mannheim GmbH), 14 August, 1990 (14.08.90) & JP, 62-84054, A & EP, 221344, A1	1~7

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 18 July, 2000 (18.07.00)	Date of mailing of the international search report 01 August, 2000 (01.08.00)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C311/46, C07C311/19, C07C311/29, C07D207/12, C07D211/26,  
A61K31/40, A61P7/02, A61P43/00, A61K31/445, A61K31/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C311/46, C07C311/19, C07C311/29, C07D207/12, C07D211/26,  
A61K31/40, A61P7/02, A61P43/00, A61K31/445, A61K31/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5084466, A (Hoffmann-La Roche Inc.) 28. 1月. 1992 (28. 01. 92) & JP, 2-235853, A & EP, 381033, A1	1 ~ 7
A	US, 4948809, A (Boehringer Mannheim GmbH) 14. 8月. 1990 (14. 08. 90) & JP, 62-84054, A & EP, 221344, A1	1 ~ 7

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 18. 07. 00

国際調査報告の発送日 01.08.00

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員) 4H 9049  
本堂 裕司 印  
電話番号 03-3581-1101 内線 3443