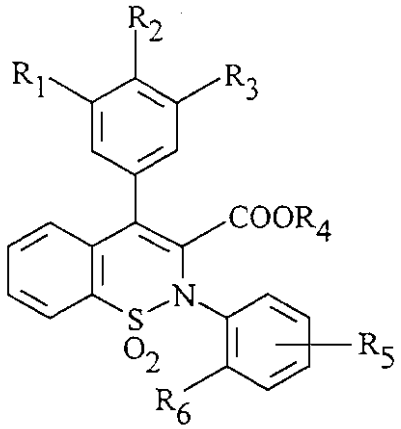
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年2月16日(2006.2.16)

【公表番号】特表2001-515893(P2001-515893A)
【公表日】平成13年9月25日(2001.9.25)
【出願番号】特願2000-510724(P2000-510724)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 279/02 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5415 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/08 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ｃ０７Ｃ 303/40 (2006.01)
Ｃ０７Ｃ 311/21 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 417/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 417/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 317/48 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 207/325 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 261/08 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 279/02
Ａ６１Ｋ 31/5415
Ａ６１Ｐ 1/00
Ａ６１Ｐ 3/10
Ａ６１Ｐ 9/00
Ａ６１Ｐ 9/04
Ａ６１Ｐ 9/06
Ａ６１Ｐ 9/10
Ａ６１Ｐ 9/12
Ａ６１Ｐ 11/06
Ａ６１Ｐ 13/08
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ｃ０７Ｃ 303/40
Ｃ０７Ｃ 311/21
Ｃ０７Ｄ 417/04
Ｃ０７Ｄ 417/14
Ｃ０７Ｄ 417/04
Ｃ０７Ｄ 279:02

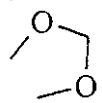
Ｃ０７Ｄ 317:48
Ｃ０７Ｄ 417/14
Ｃ０７Ｄ 279:02
Ｃ０７Ｄ 317:48
Ｃ０７Ｄ 417/14
Ｃ０７Ｄ 279:02
Ｃ０７Ｄ 207:325
Ｃ０７Ｄ 317:48
Ｃ０７Ｄ 417/14
Ｃ０７Ｄ 279:02
Ｃ０７Ｄ 261:08
Ｃ０７Ｄ 317:48

【手続補正書】
【提出日】平成17年8月12日(2005.8.12)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】特許請求の範囲
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】　式１
【化５６】



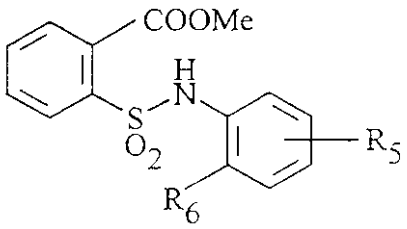
1

［式中、
R_1は、水素、アルキル、またはアルコキシであり；
R_2は、水素またはアルコキシであり；
R_3は、アルキルまたはアルコキシであり；
R_2およびR_3は、結合して環
【化５７】



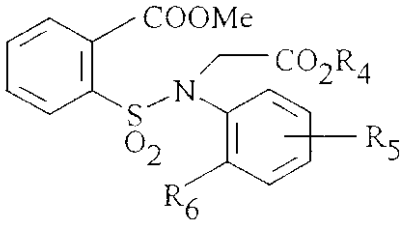
を形成してもよく；
R_4は、水素またはアルキルであり；
R_5は、２または３、または４、または５位の水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲンであるか、またはR_5は、３，４－メチレンジオキソであり；そして
R_6は、CF_3、ハロゲン、アルキル、ベンジル、フェニル、ヒドロキシ、またはピロールである］

の化合物またはその製薬上許容できる塩の製造方法であって、
ａ）式Ａ
【化５８】



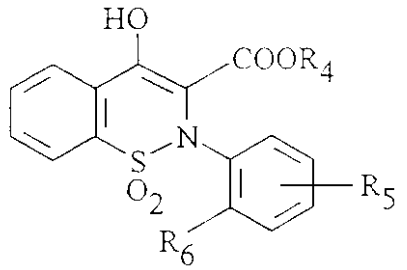
A

の化合物を、ＤＭＦ中の水素化ナトリウムを使用し、続いてブロモ酢酸メチルと反応させてアルキル化して、式Ｂ
【化５９】



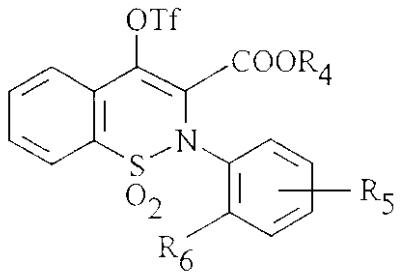
B

の化合物を生成させること、
ｂ）ＴＨＦ中の化合物Ｂを、－７８℃で溶媒中のＴｉＣｌ$_4$の溶液と合わせ、トリエチルアミンで処理し、そして酸でクエンチして、式Ｃ
【化６０】



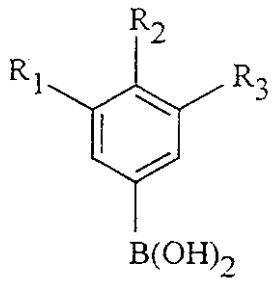
C

の化合物を生成させること、
ｃ）化合物Ｃを、ピリジンの存在下において溶媒中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物で１ないし５時間処理して、式Ｄ
【化６１】



D

の化合物を生成させること、
ｄ）化合物Ｄを、還流下で、パラジウム触媒および炭酸カリウムの存在下においてＤＭＦおよびトルエン中の式Ｘ
【化６２】



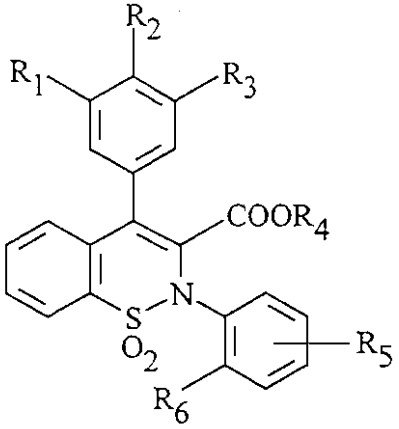
X

のボロン酸とカップリングさせて、式１の化合物を生成させること
より成る方法。

【請求項２】　工程ｂ）において、化合物ＢをＴｉＣｌ$_2$(ＯＴｆ)$_2$およびトリエチルアミンで処理し、そして酸性水溶液で処理を行う、請求項１に記載の方法。

【請求項３】　式１

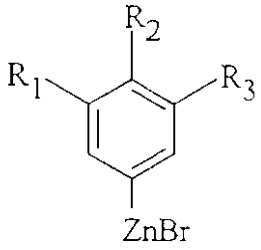
【化６３】



I

（式中、Ｒ$_1$～Ｒ$_6$は請求項１に記載の定義を有する）
の化合物の製造方法であって、
ａ）臭化アリールをｎ－ブチルリチウムで処理し、続いて臭化亜鉛で処理して、式Ｙ

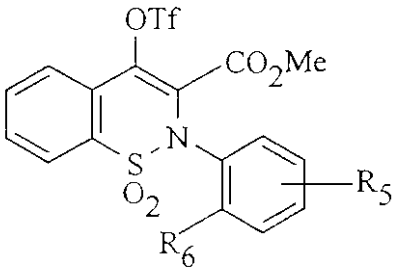
【化６４】



Y

の臭化アリール亜鉛を発生させること、
ｂ）上記の工程ａ）の生成物をパラジウム触媒の存在下においてＴＨＦ中の

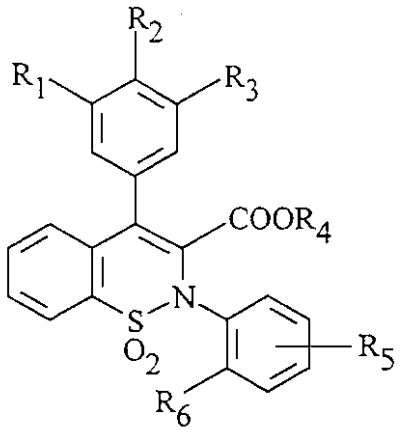
【化６５】



P

と反応させて、式１

【化６６】



1

を生成させること
より成る方法。

【請求項４】　式１のメチルエステルをアルカリ性溶液でけん化して相当する酸を形成させる、請求項１および３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５】　生成される式１の化合物が：

４－（３,５－ジメトキシ－フェニル）－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－（２－クロロ－フェニル）－４－(３,５－ジメトキシ－フェニル)－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－（２－ブロモ－フェニル）－４－(３,５－ジメトキシ－フェニル)－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－（２－クロロ－フェニル）－４－(７－メトキシ－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル)－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－（２－ベンジル－フェニル）－４－（７－メトキシ－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－（２,６－ジメチル－フェニル）－４－（７－メトキシ－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸一ナトリウム塩；

４－（７－メトキシ－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル）－１,１－ジオキソ－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－１,１－ジオキソ－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２－エチル－フェニル)－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２－プロピル－フェニル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

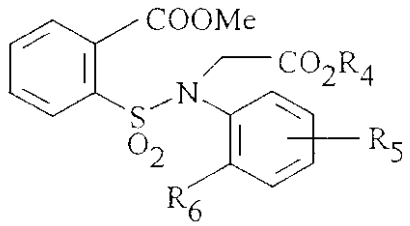
４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２－イソプロピル－フェニル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２－ブチル－フェニル)－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン

酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２－フルオロ－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２－ヒドロキシ－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２，３－ジクロロ－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２，４－ジクロロ－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２－クロロ－４－メトキシ－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（３－クロロ－２－メチル－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２，６－ジメチル－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－１，１－ジオキソ－２－（２－ピロール－１－イル－フェニル）－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－（６－メトキシ－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－１，１－ジオキソ－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；または
４－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸
である、請求項１に記載の方法。

【請求項６】　式Ｂ

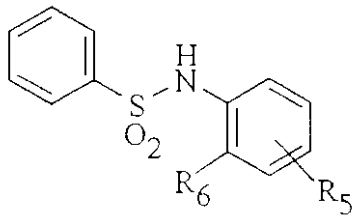
【化６７】



B

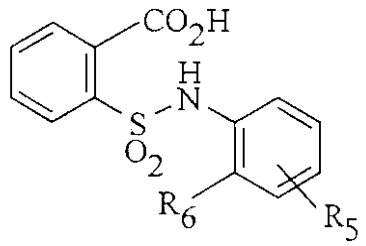
（式中、R_4～R_6は請求項１に記載の定義を有する）
の化合物の製造方法であって、
ａ）塩化フェニルスルホニルを１当量のアニリンと反応させて、式Ｆ

【化６８】



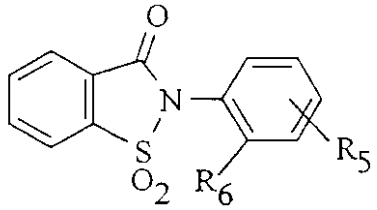
F

のスルホンアミドを生成させること、
ｂ）上記の工程ａ）の生成物を低温でリチオ化し、そしてＣＯ$_2$でクエンチして、式Ｇ
【化６９】



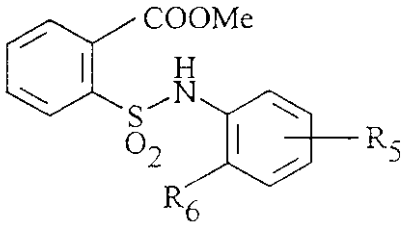
G

の化合物を形成させること、
ｃ）上記の工程ｂ）の生成物を無水酢酸および触媒量のメタンスルホン酸で処理して、式Ｈ
【化７０】



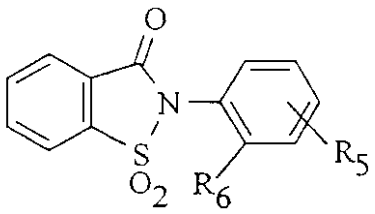
H

の化合物を生成させること、
ｄ）上記の工程ｃ）の生成物をＮａＯＭｅで処理し、続いてブロモ酢酸メチルで処理して、上記のとおりの化合物Ｂを生成させること
より成る方法。
【請求項７】　生成される化合物が：
２－（２－ブロモ－フェニル）－４－（７－メトキシ－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^6－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸、ナトリウム塩；
４－（７－エチル－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－１，１－ジオキソ－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１，２－ジヒドロ－１λ^6－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸、カリウム塩；および
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２－ベンジル－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^6－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸
から選択される、請求項４に記載の方法。
【請求項８】　請求項１に記載の式Ｃの化合物の製造方法であって、
ａ）
【化７１】



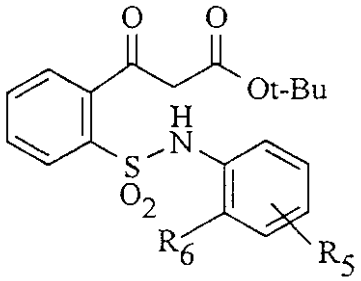
A

を１当量のピリジンおよびＤＭＡＰとともに還流させて、式Ｈ
【化７２】



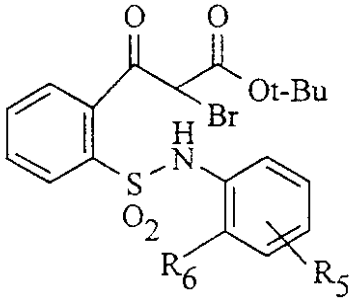
H

の環状中間体を生成させること、
ｂ）上記の工程ａ）の生成物をカリウムヘキサメチルジシリルアジドで処理し、続いてＴＨＦ中の酢酸ｔ－ブチルで処理して、式Ｉ
【化７３】



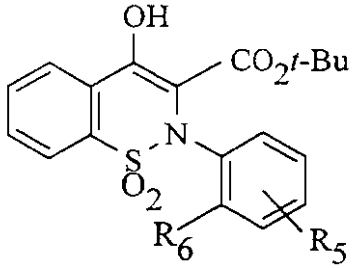
I

のケトエステルを生成させること、
ｃ）上記の工程ｂ）の生成物を臭素化して、式Ｊ
【化７４】



J

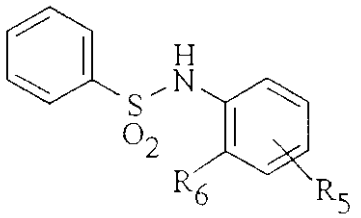
の中間体を生成させること、および
ｄ）上記の工程ｃ）の生成物をＤＭＦ中の炭酸カリウムを使用して環化させて、式Ｋ
【化７５】



K

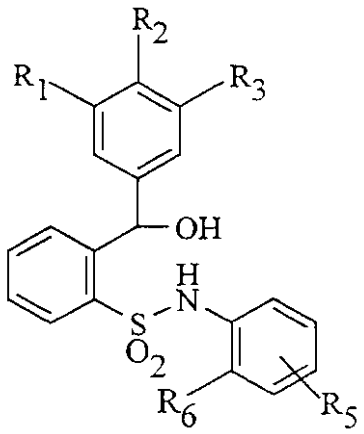
のエノールを生成させること
より成る方法。
【請求項９】　生成される生成物が：
２－（６－メチル－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－４－ヒドロキシ－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸tert－ブチルエステル；
２－（２－ブロモ－フェニル）－４－ヒドロキシ－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸tert－ブチルエステル；
２－（２－クロロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸tert－ブチルエステル；およ

び
２－（６－クロロ－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－４－ヒドロキシ－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸tert－ブチルエステル
である、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】　請求項１に記載の式１の化合物の製造方法であって、
ａ）２－メチルアニリンを塩化ベンゼンスルホニルと反応させて、式Ｆ
【化７６】



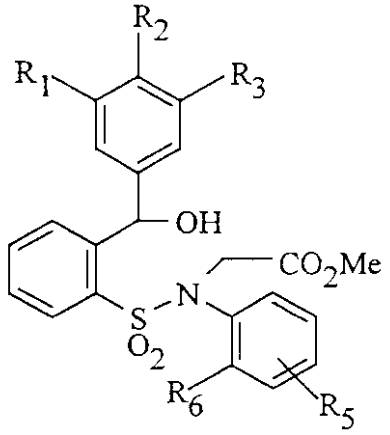
Ｆ

の化合物を生成させること；
ｂ）上記の工程ａ）の生成物をｎ－ブチルリチウムで処理し、次に３－メトキシ－４，５－メチレンジオキシベンズアルデヒドの溶液で処理して、式Ｍ
【化７７】



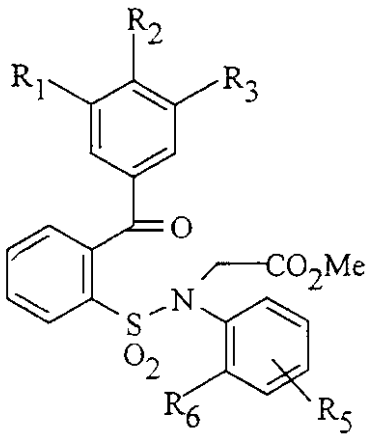
Ｍ

の化合物を生成させること；
ｃ）上記の工程ｂ）の生成物を水素化ナトリウムで処理し、続いてブロモ酢酸メチルで処理して、式Ｎ
【化７８】



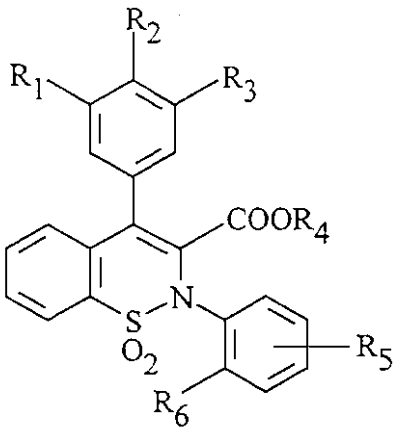
Ｎ

の化合物を生成させること；
ｄ）上記の工程ｃ）の生成物を酸化して、相当する式Ｏ
【化７９】



O

のケトエステルを生成させること；および
ｅ）上記の工程ｄ）の生成物を、適当な溶媒中で塩基またはルイス酸で処理することによって環化させて、相当する式１
【化８０】



1

のエステルを生成させること；
ｆ）エステルをアルカリ性溶液中でけん化して、相当する遊離酸を生成させること
より成る方法。
【請求項１１】　生成される化合物が４－(７－メトキシ－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－１，１－ジオキソ－２－ｏ－トリル－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸メチルエステルである、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】　４－（７－エチル－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－１，１－ジオキソ－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸メチルエステルナトリウム塩と名付けられた化合物。
【請求項１３】　４－（７－エチル－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－１，１－ジオキソ－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸メチルエステルカリウム塩と名付けられた化合物。
【請求項１４】　５－ブロモ－２，３－ジヒドロキシエチルベンゼンと名付けられた化合物または１－（６－ブロモ－４－エチル－ベンゾ［１，３］ジオキソールと名付けられた化合物。
【請求項１５】　製薬上許容できる担体と混合した治療上有効な量の請求項１に記載の式１の化合物より成る医薬組成物。
【請求項１６】　請求項１に定義された式１の化合物からなるエンドセリンアンタゴニスト。

【請求項１７】　請求項１に定義された式１の化合物を含有する、クモ膜下出血、本態性、腎血管性、悪性および肺高血圧症、うっ血性心不全、脳虚血または脳梗塞、急性および慢性腎不全、脳血管痙攣、硬変、敗血症性ショック、内毒素性ショック、不整脈、喘息、子癇前症、アテローム性動脈硬化症性障害、アンギナ、癌、良性前立腺過形成、虚血性疾患、胃粘膜損傷、出血性ショック、虚血性腸損傷、または糖尿病を治療するための医薬。

【請求項１８】　４－（３,５－ジメトキシ－フェニル）－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－（２－クロロ－フェニル）－４－（３,５－ジメトキシ－フェニル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－（２－ブロモ－フェニル）－４－（３,５－ジメトキシ－フェニル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－(２－クロロ－フェニル)－４－(７－メトキシ－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－（２－ベンジル－フェニル）－４－（７－メトキシ－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－（２,６－ジメチル－フェニル）－４－（７－メトキシ－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸一ナトリウム塩；

４－（７－メトキシ－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル）－１,１－ジオキソ－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

２－（２－ブロモ－フェニル）－４－（７－メトキシ－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸一ナトリウム塩；

４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－１,１－ジオキソ－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２－エチル－フェニル)－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２－プロピル－フェニル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２－イソプロピル－フェニル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

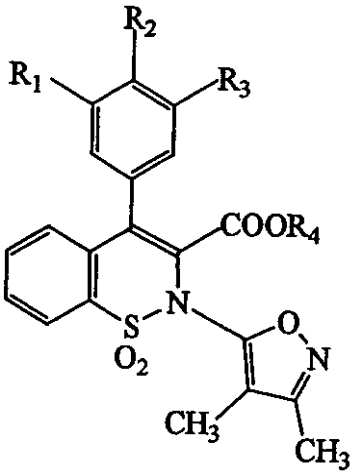
４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２－ブチル－フェニル)－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２－フルオロ－フェニル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２－ヒドロキシ－フェニル）－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸；

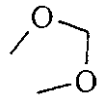
４－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イル－２－（２,３－ジクロロ－フェニル）－

１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２，４－ジクロロ－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２－クロロ－４－メトキシ－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（３－クロロ－２－メチル－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２，６－ジメチル－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－１，１－ジオキソ－２－（２－ピロール－１－イル－フェニル）－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（２－ベンジル－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
４－（６－メトキシ－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－１，１－ジオキソ－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；および
４－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸
から選択される化合物。
【請求項１９】　２－（２－ブロモ－フェニル）－４－（７－メトキシ－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；および
４－（７－エチル－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－１，１－ジオキソ－２－（２－トリフルオロメチル－フェニル）－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸
から選択される化合物。
【請求項２０】　２－（６－メチル－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－４－ヒドロキシ－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
２－（２－ブロモ－フェニル）－４－ヒドロキシ－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；
２－（２－クロロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸；および
２－（６－クロロ－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル）－４－ヒドロキシ－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸
から選択される化合物。
【請求項２１】　式２
【化８１】

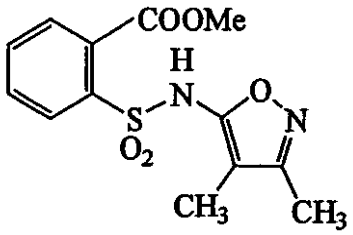


2

［式中、
R_1は、水素、アルキル、またはアルコキシであり；
R_2は、水素またはアルコキシであり；
R_3は、アルキルまたはアルコキシであり；
R_2およびR_3は、結合して環
【化８２】

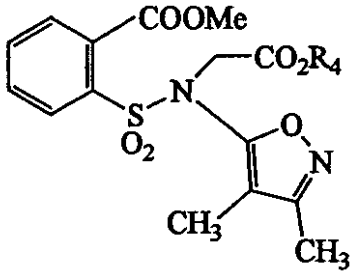


を形成してもよく；そして
R_4は、水素またはアルキルである］
の化合物またはその製薬上許容できる塩の製造方法であって、
ａ）式Ａ′
【化８３】



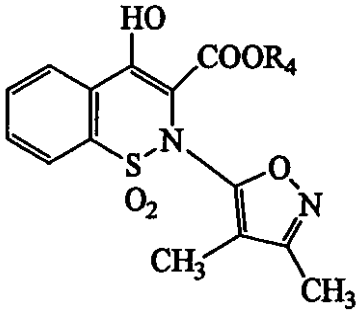
A'

の化合物を、ＤＭＦ中の水素化ナトリウムを使用し、続いてブロモ酢酸メチルと反応させてアルキル化して、式Ｂ′
【化８４】



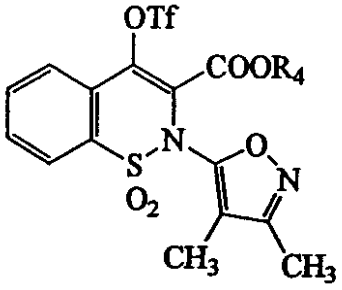
B'

の化合物を生成させること、
ｂ）ＴＨＦ中の化合物Ｂ′を、－７８℃で溶媒中の$TiCl_4$の溶液と合わせ、トリエチルアミンで処理し、そして酸でクエンチして、式Ｃ′
【化８５】



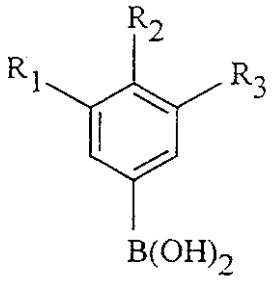
C'

の化合物を生成させること、
ｃ）化合物Ｃ′を、ピリジンの存在下において溶媒中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物で１ないし５時間処理して、式Ｄ′
【化８６】



D'

の化合物を生成させること、
ｄ）化合物Ｄ′を、還流下で、パラジウム触媒および炭酸カリウムの存在下においてＤＭＦおよびトルエン中の式Ｘ
【化８７】



X

のボロン酸とカップリングさせて、式２の化合物を生成させること
より成る方法。
【請求項２２】　生成される式２の化合物が、４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－（３，４－ジメチル－イソオキサゾール－５－イル）－１，１－ジオキソ－１，２－ジヒドロ－１λ^{6}－ベンゾ［ｅ］［１，２］チアジン－３－カルボン酸である、請求項２１に記載の方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４８】
ウサギの大腿動脈（ＥＴ$_{A}$）におけるＥＴ－１に刺激された血管収縮(ＶＥＲＡ$_{A}$)およびウサギの肺動脈（ＥＴ$_{B}$）におけるサラホトキシン６Ｃに刺激された血管収縮のインビトロ拮抗作用
　オスのニュージーランドウサギを頚部脱臼および瀉血によって殺した。大腿および肺動脈を単離して、結合組織を取り去り、４－mmの輪に切断した。内皮は、これらの輪を皮下

管［大腿輪については３２ゲージそして肺輪については２８ゲージ、Small Parts,Inc.、マイアミ、フロリダ］をおおって置き、それらを静かに回転させる（roll）ことによって露出させた。露出させた輪を、クレブス－重炭酸塩緩衝液（mMでの組成：ＮａＣｌ、１１８.２；$NaHCO_3$、２４.８；ＫＣｌ、４.６；$MgSO_4 7H_2O$、１.２；KH_2PO_4、１.２；$CaCl_2 2H_2O$、２.５；Ｃａ－Na_2ＥＤＴＡ、０.０２６；デキストロース、１０.０）を含有する２０mLの器官（organ）浴中に固定したが、この緩衝液は、３７℃に保持して、連続的に酸素中の５％CO_2のガスを通した（pH７.４）。静止張力を、大腿動脈に対しては３.０ｇに、そして肺動脈に対しては４.０ｇに調整して；輪を９０分間放置して平衡させた。血管輪は、機能性内皮の欠如［すなわちノルエピネフリン（０.０３nM）収縮した輪におけるカルバコール（１.０nM）に対する内皮－依存性弛緩反応の欠如］について試験した。アゴニストペプチド、ＥＴ－１（大腿）およびＳ６ｃ（肺）は、１０分の間隔で漸増的に加えた。ＥＴアンタゴニストは、アゴニストを加える３０分前に加えた。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１００
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１００】
２．テトラヒドロフラン（３０mL）に１－ブロモ－３,４－メチレンジオキシ－５－メトキシベンゼン（１.２５ｇ、５.４１ミリモル）を加えた。－７２℃まで冷却した後、ｎ－ブチルリチウムの溶液（ヘキサン中１.６Ｍ、３.５４mL）を加えた。４５分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（２０mL）中の臭化亜鉛（１.２７ｇ、５.６９ミリモル）の溶液を加えて、混合物を－７２℃で４５分間撹拌し、続いて－２５℃まで温めた。この混合物に２－（２－ブロモ－フェニル）－１,１－ジオキソ－４－（トリフルオロ－メタンスルホニルオキシ）－１,２－ジヒドロ－１λ^6－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸メチルエステル（１.４８ｇ、２.８０ミリモル）およびパラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）（１.３０ｇ、１.０５ミリモル）を加えた。混合物を１時間加熱して還流させ、真空で蒸発させて、ペーストを得た。混合物を酢酸エチル中に再懸濁させて、１Ｎクエン酸溶液、ブラインで洗浄し、濾過し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。この懸濁液を濾過し、ストリップして、油状物を得た。これをエチルエーテルから一部分結晶化させて、固体を得た。この固体を酢酸エチルとヘキサンとの混合物（２０：８０）で溶離する５０ｇのシリカゲル上のクロマトグラフにかけた。適当な画分を真空で濃縮し、エチルエーテルから結晶化させた。これらの固体を最初の結晶化から回収したものと合わせて、真空中で蒸発させて固体を得た。０.８３６ｇ、２８％収率。ＮＭＲスペクトルおよび元素分析は構造と一致した。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１２２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１２２】
実施例１４Ａ
２－（２－プロピル－フェニルスルファモイル）－安息香酸メチルエステル
実施例１Ａで具体的に説明したものと同じ方法で、７１％収率で製造した。
ＭＳ(ＣＩ）ｍ／ｅ：３３３（M^+）
実施例１４Ｂ
２－［（２－プロピル－フェニル）－メトキシカルボニルメチル－スルファモイル］－安息香酸メチルエステル
実施例１Ｂで具体的に説明したものと同じ方法で、９１％収率で製造した。

分析値（$C_{20}H_{23}N_1O_6S_1$に対する）
計算値：Ｃ　５９.２５％；　Ｈ　５.７２％；　Ｎ　３.４５％
実測値：Ｃ　５９.００％；　Ｈ　５.６１％；　Ｎ　３.３３％
ＭＳ(ＡＰＣＩ）ｍ／ｅ：４０６（M^+＋１）

実施例１４Ｃ

２－（２－プロピル－フェニル）－４－ヒドロキシ－１,１－ジオキソ－１,２－ジヒドロ－１λ^6－ベンゾ［ｅ］［１,２］チアジン－３－カルボン酸メチルエステル

実施例１Ｃで具体的に説明したものと同じ方法で、７４％収率で製造した。ＮＭＲスペクトルおよび元素分析は構造と一致した。
ＭＳ(ＡＰＣＩ）ｍ／ｅ：３７４（M^+＋１）