

## 4-치환-1, 2-Benzothiazine-3-carboxamide-1, 1-dioxide 의 합성 및 항염작용

서정진 · 홍유화 · 김병채

유한양행 중앙연구소

(1987년 1 월 18일 접수)

## Synthesis and Antiinflammatory Activity of 4-Substituted-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxides

Jung Jin Suh, You Hwa Hong and Byung Chae Kim

Yuhan Research Center

(Received January 18, 1987)

4-Pivaloyloxy, 4-benzenesulfonyloxy and 4-*p*-toluenesulfonyloxy compounds of piroxicam (2a, 2b and 2c) and isoxicam (4a, 4b and 4c) were synthesized in fairly good yield. Antiinflammatory and ulcerogenic effects of the 6 compounds were determined. Antiinflammatory effect of 2a was comparable to that of piroxicam and ulcerogenic effect of 2a was less than that of piroxicam.

최근 1, 2-benzothiazine 류에 관련된 연구는 새로운 생리활성을 갖는 화합물을 찾기 위하여 활발히 이루어지고 있고 수 많은 결과가 보고되고 있다<sup>1, 2)</sup>. 1, 2-benzothiazine-3-carboxamide 류 (oxicam 류)는 새로운 구조의 비 steroid 성 항염제로서 약효가 우수한 것으로 알려져 있으며 대표적인 예로서 CP-14, 304<sup>3)</sup>, sudoxicam<sup>4)</sup>, piroxicam 및 isoxicam<sup>6)</sup>을 들 수 있으며 이것들과 관련된 물질로서 benzene 핵 대신에 naphtho, thieno, benzothieno, indole 환이 thiazine 과 결합된 구조의 화합물들까지 개발되었다<sup>7-10)</sup>. 그러나 이들 oxicam 류의 화합물들은 우수한 약효에 수반하여 hydroxyl기의 산성도가 강하기 때문에 위궤양 등의 부작용을 일으키는 수가 있다. 그리고 국소적으로 흡수가 어렵기 때문에 이들 제제의 개발에도 제한을 받고 있다. 이러한 부작용과 국소적인 효과를 기대하기 위하여 Lombardino<sup>11)</sup>는 piroxicam 의 4 번 위치에 acyl 화된 화합물들을 합성하였으며 Marfat<sup>12)</sup>는 4 번 위치가 ether 형태

로된 prodrug 를 합성하였다. 이들 화합물들은 부작용이 적으며 국소에서의 흡수가 증가된 것으로 나타났다.

저자는 좀더 부작용이 적고 국소적용이 가능한 항염제를 개발하기 위하여 우수한 항염작용이 있는 piroxicam 및 isoxicam 의 4 번 위치가 acyl 또는 sulfonyl 화된 6 종의 화합물을 합성하였으며 항염작용과 아올러 위궤양 발생효과를 비교 검토하였다.

### 실험방법

#### 기기 및 장치

mp.는 Mettler FP5 melting point apparatus 로 측정하였고 IR spectra 는 Perkin-Elmer 467 spectrophotometer 로, <sup>1</sup>H NMR spectra 는 Hitachi R-600를 이용하여 기록하였다. 반응의 진행은 precoated silicagel GF<sub>254</sub> sheet(E, Merck)로 TLC 를 시행하였다.

**4-Pivaloyloxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine-3-[N-(2-pyridyl)-carboxamide]-1,1-dioxide(2a)의 합성**

piroxicam 10g(0.03 mole)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150 ml 와 Et<sub>3</sub>N 5 ml 의 혼합액에 녹인 후 빙욕에서 냉각한다. pivaloyl chloride 4.44 ml(0.033 mole)를 적가하고 반응물의 온도를 실온으로 올린다. 1 시간 교반 후 물, 5% HCl, 5% NaOH, 물 순으로 세척해 준다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 층을 MgSO<sub>4</sub>로 탈수하고 활성탄으로 탈색한 후 농축한다. Et<sub>2</sub>O를 가하여 교반하고 생성된 결정을 여과, 건조하였다. 수득량 10.6g(85%), EtOAc-Et<sub>2</sub>O로 재결정 하였다. mp. 124-126°C, IR(KBr): 3300(NH), 1760(C=O), 1675(C=O), 1355(SO<sub>2</sub>), 1180cm<sup>-1</sup>(SO<sub>2</sub>), NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.21(s, 9H), 3.13(s, 3H), 7.05-8.52(m, 8H), 10.96(s, 1H).

**4-Benzenesulfonyloxy-2H-2-methyl-1,2-benzothiazine-3-[N-(2-pyridyl)-carboxamide]-1,1-dioxide(2b)의 합성**

piroxicam 10g(0.03 mole)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150 ml 와 Et<sub>3</sub>N 5 ml 의 혼합액에 녹이고 빙욕에서 냉각한다. benzenesulfonyl chloride 4.2 ml(0.033 mole)를 서서히 적가하고 반응액을 서서히 실온으로 상승시킨다. 1 시간 교반 후 물, 5% HCl, 5% NaOH, 물로 세척한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 층을 탈수, 탈색 후 농축하였다. 수득량 12.8g(90.5%). CH<sub>3</sub>CN-EtOAc로 재결정 하였다. mp. 180-182°C, IR(KBr): 3300(NH), 1680(C=O), 1355(SO<sub>2</sub>), 1180cm<sup>-1</sup>(SO<sub>2</sub>), NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 3.07(s, 3H), 7.04-8.63(m, 13H), 11.0(s, 1H).

**4-p-Toluenesulfonyloxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine-3-[N-(2-pyridyl)-carboxamide]-1,1-dioxide(2c)의 합성**

piroxicam 10g(0.03 mole)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 ml 및 Et<sub>3</sub>N 6.1 ml 의 혼합액에 녹이고 빙욕에서 냉각한다. p-toluenesulfonyl chloride 7.6g(0.04 mole)을 가하고 반응액을 서서히 실온으로 올린다. 2 시간 교반한 후 물, 5% HCl, 5% NaOH, 물의 순으로 세척한다. 탈수, 탈색한 후 농축하여 수득량 11.5g(79%)를 얻었다. CH<sub>3</sub>CN으로 재결정 하였다. mp. 181-183°C IR(KBr): 3380(NH), 1685(C=O), 1350(SO<sub>2</sub>), 1180cm<sup>-1</sup>

(SO<sub>2</sub>), NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 2.27(s, 3H), 3.30(s, 3H), 6.95-8.69(m, 12H), 10.84(s, 1H).

**4-Pivaloyloxy-2H-2-methyl-1,2-benzothiazine-3-[N-[3-(5-methylisoxazolyl)-carboxamide]-1,1-dioxide(4a)의 합성**

isoxicam 10g(0.03 mole)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150 ml 및 Et<sub>3</sub>N 5 ml 의 혼합액에 녹이고 pivaloyl chloride 4.1 ml를 서서히 가한다. 4 시간 교반 후 물, 5% HCl, 물의 순으로 세척하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 층을 탈수, 탈색하여 농축하였다. 수득량 9.6g(76%), Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 CH<sub>3</sub>CN으로 재결정 하였다. mp. 209-211°C, IR(KBr): 3387(NH), 1765(C=O), 1354(SO<sub>2</sub>), 1176cm<sup>-1</sup>(SO<sub>2</sub>), NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.27(s, 9H), 2.42(s, 3H), 3.07(s, 3H), 6.67(s, 1H), 7.45-8.04(m, 4H), 11.62(s, 1H).

**4-Benzenesulfonyloxy-2H-2-methyl 1,2-benzothiazine-3-[N-[3-(5-methylisoxazolyl)-carboxamide]-1,1-dioxide(4b)의 합성**

isoxicam 10g(0.03 mole)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150 ml 및 Et<sub>3</sub>N 5.3 ml 에 혼합하고 benzenesulfonyl chloride 4.6 ml(0.036 mole)을 서서히 가한다. 5 시간 교반 후 물, 5% HCl, 물의 순으로 세척한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 층을 탈수, 탈색한 후 농축하고 EtOAc를 가하여 결정을 얻었다. 수득량 13.2g(93%), CH<sub>3</sub>CN로 재결정 하였다. mp. 216-218°C, IR(KBr): 3422(NH), 1681(C=O), 1347(SO<sub>2</sub>), 1194cm<sup>-1</sup>(SO<sub>2</sub>), NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 2.42(s, 3H), 3.01(s, 3H), 6.49(s, 1H), 7.31-7.98(m, 9H), 11.62(s, 1H).

**4-p-Toluenesulfonyloxy-2H-2-methyl-1,2-benzothiazine-3-[N-[3-(5-methylisoxazolyl)-carboxamide]-1,1-dioxide(4c)의 합성**

isoxicam 10g(0.03 mole)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150 ml 및 Et<sub>3</sub>N 5.3 ml 에 혼합하고 여기에 p-toluenesulfonyl chloride 6.9g(0.036 mole)을 가한다. 5 시간 교반 후 농축하고 생성된 결정에 물을 가하여 현탁시킨다. 결정을 여과하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 l에 용해하여 탈수, 탈색한 후 농축하여 잔류액에 Et<sub>2</sub>O를 가하여 결정을 얻는다. 여과하고 Et<sub>2</sub>O로 세척한



**Table I**—Inhibitory Effects of the Test Compounds against Carrageenan-induced Foot Edema of the rats.

Compounds	Percent inhibition of edema (%)		
	Dose (mg/kg)		
	0.66	3.3	16.5
Piroxicam	15.8±16.2	47.1±10.8	53.3±10.4
2a	11.9±5.5	31.5±8.8	49.6±8.8
2b	25.8±11.9	30.3±9.4	40.1±13.1
2c	NE	26.4±9.1	40.2±13.6
4a	-	-	39.3±7.0
4b	-	-	21.5±8.0*
4c	-	-	NE

NE: no inhibitory effect against edema. Each value represents the mean±S.E. of 5 rats. \* $p < 0.05$  vs. piroxicam

용은 발현하였으나 piroxicam 에는 미치지 못하였고 2a 만이 piroxicam 의 경우와 근사한 항염효과를 나타내었다(Table I).

Bickel 의 stress ulcer test<sup>14)</sup>에 의하여 위궤양 발생효과를 비교 실험한 결과 궤양 수에 있어서는 2a 가 piroxicam 에 비하여 훨씬 적었으나 대조군보다는 높았고 궤양정도는 piroxicam 보다는 적고 대조군과 비슷하여 ulcer index 를 구해보면 2a 가 51.2로서 대조군보다는 약간 높으나 piroxicam 보다는 훨씬 낮은 것으로 나타났다(Table II). Shay ulcer test<sup>15)</sup>에 의하여는 궤양수나 궤양정도에서 대조군이나 piroxicam 보다 2a 가 적은 수치로 나타났고 ulcer index 에 있어

**Table II**—Ulcerogenic Effects of the Test Compounds by Stress Ulcer Test.

Group	Administration	Ulcer No.	Severity of ulcer	UI
Control	0.2% Sod. CMC 2.5ml/kg (i. p.)	17.3±2.9	2.7±0.4	45.7
Piroxicam	25mg/kg (i. p.)	67.2±6.3 <sup>a)</sup>	3.3±0.2	76.6
2a	25mg/kg (i. p.)	28.3±7.1 <sup>b)</sup>	2.7±0.3	51.2

Data represent mean±S.E. <sup>a)</sup> Significantly different from control by  $p < 0.001$ . <sup>b)</sup> Significantly different from piroxicam by  $p < 0.01$ .

**Table III**—Ulcerogenic Effects of the Test Compounds by Shay Ulcer Test.

Group	Administration	Ulcer No.	Severity of ulcer	UI
Control	0.2% Sod. CMC 2.5ml/kg (i. p.)	10.5±4.1	3.2±0.4	47.3
Piroxicam	25mg/kg (i. p.)	11.8±2.1	3.5±0.6	50.9
2a	25mg/kg (i. p.)	1.8±0.4***	2.2±0.7	30.9

Data represent mean±S.E. \*\*\* Significantly different from control by  $p < 0.001$

서도 대조군 47.3, piroxicam 50.9보다 낮은 30.9를 나타내었다(Table III). 이러한 결과를 종합해 보면 piroxicam 으로부터 2a, 2b 및 2c 3종과 isoxicam 으로부터 4a, 4b 및 4c 3종의 4번위치가 pivaloyl, benzenesulfonyl 및 *p*-toluenesulfonyl 로 치환된 유도체 6종을 좋은 수율로 합성하였으며 이중 2a는 piroxicam 과 비교할 때 항염효과는 근사하고 위궤양 발생효과는 적어서 보다 부작용이 적은 prodrug 으로서 또는 새로운 국소제제의 개발 가능성이 있는 것으로 예상된다.

## 문 헌

- 1) P. Catsoulacos and Ch. Camotsis, Benzothiazinone dioxides and their derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 1503 (1979)
- 2) J.G. Lombardino and D.E. Kuhla, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 28, Academic Press, Inc., p.73 (1981)
- 3) J.G. Lombardino, E.H. Wiseman and W. M. McLamore, Synthesis and antiinflammatory activity of some 3-carboxamides of 2-alkyl hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine 1,1-dioxide, *J. Med. Chem.*, **14**, 1171 (1971)
- 4) J.G. Lombardino and E.H. Wiseman, Sudoxicam and related N-heterocyclic carboxamides of 4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine 1,1-dioxide, potent nonsteroidal antiinflammatory agents, *J. Med. Chem.*, **15**, 848 (1972)

- 5) E.H. Wiseman, Y.M. Chang and J.G. Lombardino, Piroxicam, a novel antiinflammatory agent, *Arzneim. Forsch.*, **26**(7), 1300 (1976)
- 6) H. Zinnes, J.C. Sircar, N. Lindo, M.L. Schartz, A.C. Fabian, J. Shavel, Jr., C.F. Kasulanis, J.D. Genzer, C. Lutomski and G. DiPasquale, Isoxicam and related 4-hydroxy-N-isoxazolyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamides-1,1-dioxides, potent nonsteroidal antiinflammatory agents, *J. Med. Chem.*, **25**, 12 (1982)
- 7) G. Trummlitz, H. Teufel, W. Engel, E. Seeger, W. Haarmann and G. Engelhardt, 4-Hydroxy-2H-naphtho[2,1-E]-1,2-thiazine-3-carboxamide-1,1-dioxides and salts thereof, *United States Patent* 3,992,535 (1976)
- 8) O. Hromatka and D. Binder, Thienothiazines, *United States Patent* 4,076,709 (1978)
- 9) G. Trummlitz, W. Engel, E. Seeger, W. Haarmann and G. Engelhardt, 2,5-Dihydro-1,2-thiazino[5,6-b]indole-3-carboxamide-1,1-dioxides and salt thereof, *United States Patent* 4,137,313 (1979)
- 10) R. Pfister, P. Zeller, D. Binder and O. Hromatka, 3-Hydroxy-2-alkyl-4-carbamoyl-2H-thieno[3,2-e]-1,2-thiazine 1,1-dioxides, *Brit. Patent* 2,002,771 (1979)
- 11) J.G. Lombardino, Benzothiazine dioxides derivatives, *United States Patent* 4,309,427 (1982)
- 12) Chemical Abstracts 104,19596 (1986)[A. Marfat, Ether prodrugs of antiinflammatory oxicams, *Eur. Patent* 147,117 (1985)]
- 13) C.A. Winter, E.A. Risley and G.W. Nuss, Carrageenin induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544 (1962)
- 14) M. Bickel, Antiulcer effects of nomifen-sine, a new antidepressant, on stress induced ulcer in the rat, *Arzneim. Forsch.*, **30**(1), 69 (1980)
- 15) H. Shay, D.C. Sun and M. Gruenstein, A quantitative method for measuring spontaneous gastric serotonin in the rat, *Gastroenterology*, **26**, 906 (1954)
- 16) Jung Jin Suh and You Hwa Hong, Process for the preparation of 3,4-dihydro-2-substituted-2H-1,2-thiazine-carboxylic acid-1,1-dioxide derivatives, *Belgium Patent* 899,161 (1984)