

# 1, 3-Oxazine화합물로부터 4-Hydroxy-2-Methyl-N-(Cyclohexyl)-2H-1, 2-Benzothiazine-3-Carboxamide-1, 1-Dioxide의 합성

서 정 진 · 홍 유 화

유한양행 중앙연구소

(Received May 27, 1987)

Synthesis of 4-Hydroxy-2-Methyl-N-(Cyclohexyl)-2H-1, 2-Benzothiazine-3-Carboxamide 1, 1-Dioxide via 1, 3-Oxazine Compounds

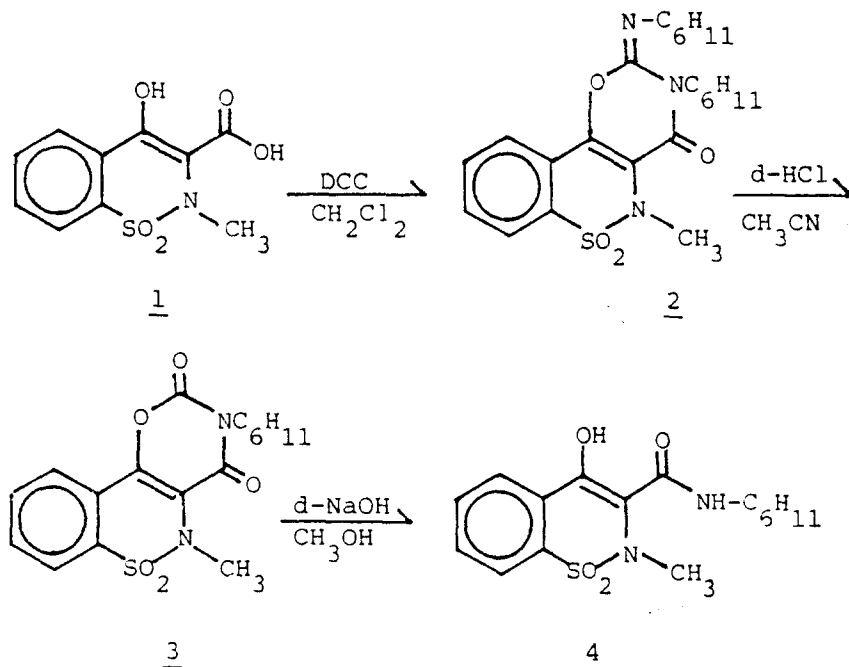
Jung Jin Suh and You Hwa Hong

Yuhan Research Center, Kyonggi-Do 171, Korea

**Abstract**—2-Cyclohexylimino-3-cyclohexyl-5-methyl-4-oxo-2H, 5H-1, 3-oxazino [5, 6-C]-1, 2-benzothiazine-6, 6-dioxide **2** was hydrolyzed in d-HCl/CH<sub>3</sub>CN to give 5-methyl-3-cyclohexyl-2H, 5H-1, 3-oxazino [5, 6-C]-1, 2-benzothiazine-2, 4(3H)-dione 6, 6-dioxide **3** in 82% yield. The alkaline hydrolysis of **3** afforded to 4-hydroxy-2-methyl-N-(cyclohexyl)-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide-1, 1-dioxide **4** in 88% yield. On the other hand **3** was synthesized from **4** and ethylchloroformate on the reversed procedure.

최근 1, 2-benzothiazine 화합물에 관련된 연구는 진통, 항염효과등 생리활성을 갖는 물질을 찾기위하여 활발히 이루어지고 있으며 수많은 연구결과가 발표되고 있다.<sup>1,2)</sup> 특히 항염효과가 뛰어나 상품으로 이미 시판되고 있는 piroxicam을 위시하여 1, 2-benzothiazine-3-carboxamides (oxicams)는 이들 화합물연구의 주류를 이루고 있다.<sup>3)</sup> 이에 따라 oxicams의 합성은 중요시되어 왔으며 여러 연구자에 의하여 많은 방법들이 개발되었다.<sup>4-9)</sup> 그런데 출발물질로 유리산(2-치환-4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1, 1-dioxide)과 amine을 탈수축합제로서 dicyclohexylcarbodiimide (DCC)등을 사용하여 3-carboxamide를 합성하는 경우에 경제적인 수율을 기대한다는 것은 아주 곤란하다. 이와같은 결과는 유리산이  $\beta$ -ketoacid 구조에서 있을 수 있는 탈탄산이 용이하게 일어나는 점으로도 생각할 수 있으나 유리산이 탈수축합제와 반응하는 것으로 추정되었으며 실제 저자들은 반응계

에서 유리산과 축합제 DCC를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 용액중에서 반응시킨 결과 축합환화반응이 일어나는 것을 알았으며 생성물을 분리하여 그 구조를 확인하였다.<sup>10)</sup> 이 경우에 DCC는 peptide<sup>11)</sup>  $\beta$ -lactam<sup>12)</sup> 등의 합성에 있어서와 같이 탈수제로서만 작용하지 않고 유리산 1분자에 DCC 2분자가 반응하였으며 1분자는 탈수축합제로 이용되고 나머지 1분자는 직접 유리산과 반응하여 축합생성물이 얻어졌다. 2번 위치가 methyl 로 치환된 경우 2-cyclohexylimino-3-cyclohexyl-5-methyl-2H, 5H-1, 3-oxazino [5, 6-c]-1, 2-benzothiazine-4(3H)-one-6, 6-dioxide(**2**)의 구조를 갖는 것으로 확인되었고 이 반응은 Loev<sup>13)</sup> 등에 의한 thio-salicylic acid와 DCC의 반응으로 3-cyclohexyl-2-cyclohexylimino-3, 4-dihydro-4H-1, 3-benzothiazine-4-one 생성이나 Skuratovskaya<sup>14)</sup> 등의 N-acylanthranilic acid와 DCC의 반응으로 2-methyl-4-oxo-3, 1-benzoxazine의 6환 화합물이 생성되는 반응과 유사한 것으로 생각된다.<sup>15,16)</sup>



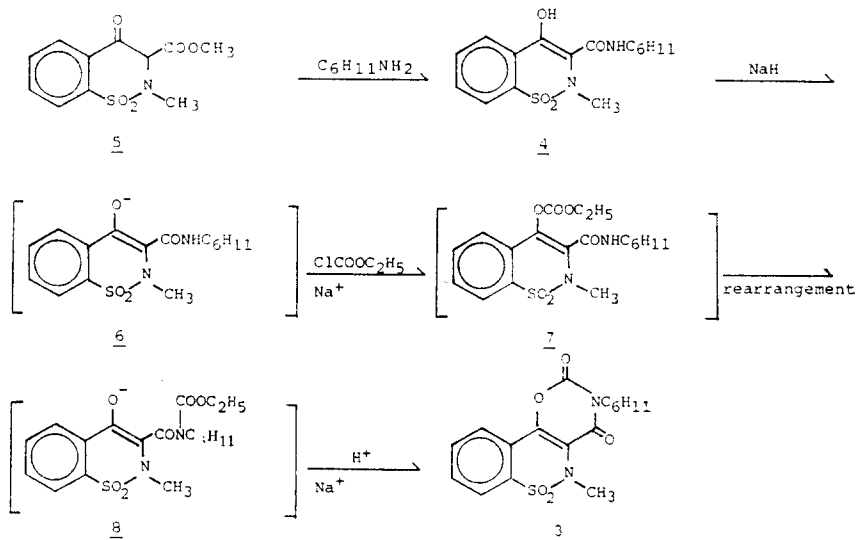
Scheme 1.

저자들은 화합물 2가 1,3-oxazine 구조인 것을 재 확인하고 가수분해에 의하여 새로운 경로에 의한 4-hydroxy-2-methyl-N-(cyclohexyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide(4)의 합성가능성을 확인할 목적으로 본실험을 실시하였다.<sup>13,17)</sup>(Scheme 1)

화합물 2를 9% HCl과  $\text{CH}_3\text{CN}$  동량의 혼액중에서 반응시키면 1분자의 cyclohexyl amine이 떨어져 나가고 새로운 1,3-oxazine 화합물인 5-methyl-3-cyclohexyl-2H, 5H-1, 3-oxazino [5,6-c]-1,2-benzothiazine-2,4(3H)-dione 6,6-dioxide (3)이 82%의 수율로 얻어졌다. 3은 m. p. 180~182°C, IR: 1,779, 1,691  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)로써 1,779  $\text{cm}^{-1}$ 에 새로운 carbonyl band가 생성되었음을 알수 있었고  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  0.74~2.58 (m, 10H, cyclohexyl), 3.24 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4.70 (m, 1H, CH), 7.39~8.22 (m, 4H, phenyl)에 의하여 cyclohexyl 기가 하나만 결합된 새로운 1,3-oxazine 화합물임을 확인할 수 있었다. 다시 화합물 3을 NaOH의  $\text{CH}_3\text{OH}$  수용액중에서 가열하여 3-carboxamide인 4-hydroxy-2-methyl-N-

(cyclohexyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide (4)가 88%의 수율로 얻어졌다. m. p. 178~179°C로써 Lombardino<sup>18)</sup>에 의하여 출발물질로서 3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxide와 cyclohexylisocyanate로부터 합성한 화합물의 m. p. 177~179°C와 일치하였다. (수득율 기재 않됨) IR: 3345 (NH), 1,618  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)로 amide의 생성을 알수 있었고  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1.76 (m, 10H, cyclohexyl) 2.80 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3.80 (m, 1H, CH), 7.92 (s, 4H, phenyl), 8.50 (d, 1H, NH), 14.66 (s, 1H, OH)로서 예상구조와 일치하였다.

한편 위에서 합성된 화합물 3과 4의 구조를 확실히 규명하기 위하여 출발물질을 다르게하는 역과정에 의하여 화합물 3 및 4의 합성을 시도하였다. (Scheme 2) Lambardino<sup>4)</sup> 등 및 Zinnes 등<sup>8)</sup>의 방법에 의하여 ester 5와 cyclohexylamine을 xylene 중에서 반응시켜 수율 18%로 화합물 4를 합성하였다. m. p. 178~179°C로써 화합물 3의 alkali 가수분해로 생성된 화합물과 일치하였다. IR 및  $^1\text{H-NMR}$  data도 일치하였다. 다음



Scheme 2.

화합물 4로부터 화합물 3의 합성은 Rasmussen<sup>9)</sup>의 방법에 의하여 화합물 4를 ethyleneglycol dimethylether 용액중에서 NaH 및 ethylchloroformate와 반응시킨후 HAC산성조건하에서 환화시켜 화합물3을 50%의 수율로 합성할 수 있었다. 화합물3이 생성되는 반응기구는 Rasmussen에 따르던 화합물 4가 NaH와 반응하여 중간체 6를 형성한 후 다시 ethylchloroformate와 반응하여 화합물7이 생성되고 이어서 rearrangement가 일어나 화합물8로 되고 산조건하에서 환화반응이 일어나 화합물3이 합성되는 것으로 추정된다. 생성된 화합물3의 m.p.는 182~184°C로 화합물 2의 산가수분해에 의한 생성물의 m.p.와 일치하였다. I.R 및 <sup>1</sup>H-NMR spectra는 완전히 일치하였다.

이로써 화합물1과 DCC의 축합환화 생성물인 1,3-oxazine 화합물2로부터 산가수분해에 의하여 cyclohexylamine 1 분자가 떨어져나간 새로운 1,3-oxazine 3의 생성이 가능했으며 다시 화합물 3의 alkali 가수분해에 의하여 목적한 3-carboxamide 4를 새로운 경로에 의하여 높은 수율로 얻을 수 있었다. 한편 역과정으로 화합물4의 환화반응에 의한 화합물3의 합성도 성취되어 m.p., I.R 및 <sup>1</sup>H-NMR data를 비교한 결과 완전히 일치하는 결과를 얻었다.

## 실험 방법

용점은 Mettler FP<sub>5</sub> melting point apparatus로 측정하였고, <sup>1</sup>H-NMR spectra는 Hitachi R-600 spectrometer로 내부표준물질인 tetramethylsilane을 사용하여 기록하였다. IR spectra는 Perkin-Elmer 467 spectrometer, mass spectrum은 Herolett-Packard 5985B GC-mass sestem을 이용하였다. 반응진행의 확인은 E. M-erck Co.의 pre-coated silicagel GF 254 sheets로 TLC를 시행하였다.

**2-Cyclohexylimino-3-cyclohexyl-5-methyl-4-oxo-2H,5H-1,2-oxazino [5,6-C]-1,2-benzothiazine 6,6-dioxide(2)**의 합성—2-methyl-4-hydroxy-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide<sup>7,20)</sup> 10.1g (0.04mole)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 200 ml에 용해하고 빙수욕상에서 냉각한다. 여기에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50ml에 N,N'-dicyclohexyl carbodiimide 18.15g (0.088mole)을 용해한 용액을 서서히 첨가한 후 실온으로하여 30분간 교반한다. 반응액을 -40°C로 하여 30분간 교반한 후 여과한다. 여액을 농축하고 n-hexane을 가하면 백색결정이 생성된다. 생성된 결정을 여과분리하여 건조하고 EtOAc로 재결정하였다. 수득량 13.2g (74.5

%), m.p. 186~187°C, C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, Anal. Calcd.: C: 62.29 H: 6.59 N: 9.47, Found: C: 62.21 H: 6.57 N: 9.41, IR (KBr): 2,921 (CH<sub>2</sub>), 1671 (C=O), 1,347, 1,180cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1, 2~2.5 (m, 20H, cyclohexyl × 2), 3.22 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.9 (m, 2H, CH × 2), 7.82 (m, 4H, phenyl), MS: m/e 443(M<sup>+</sup>).

화합물 2의 가수분해에 의한 5-methyl-3-cyclohexyl-3H, 5H-1, 3-oxazino [5, 6-C]-1, 2-benzothiazine-2, 4(3H)-dione 6, 6-dioxide(3)의 합성—CH<sub>3</sub>CN 50ml와 9% HCl 50ml의 혼합액에 2-cyclohexylimino-3-cyclohexyl-5-methyl-1, 3-oxazino [5, 6-C]-1, 2-benzothiazine-4(3H)-one 6, 6-dioxide(2) 4.2g (0.01 mole)을 가하고 가열하여 환류시킨다. 1시간동안 환류한 후 반응액을 감압농축하여 생성된 결정을 여과 분리하였다. EtOAc로 재결정하여 5-methyl-3-cyclohexyl-2H, 5H-1, 3-oxazino [5, 6-C]-1, 2-benzothiazine-2, 4(3H)-dione 6, 6-dioxide(3)을 2.8g (81.6%)의 수율로 얻었다. m.p. 180~182°C, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, Anal. Calcd.: C: 56.34 H: 5.01 N: 7.73, Found: C: 56.22 H: 5.24 N: 7.57, IR(KBr): 2,931 (CH<sub>2</sub>), 1779, 1691(C=O), 1356, 1184 (SO<sub>2</sub>)cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.74~2.58 (m, 10H, cyclohexyl) 2.24 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 4.70 (m, 1H, CH), 7.39~8.22(m, 4H, phenyl).

화합물 3의 alkali 가수분해에 의한 4-hydroxy-2-methyl-N-(cyclohexyl)-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide 1, 1-dioxide(4)의 합성—물 10ml, CH<sub>3</sub>OH 10ml를 혼합하고 여기에 NaOH 0.3g을 가하여 용해한다. 여기에 5-methyl-3-cyclohexyl-2H, 5H-1, 3-oxazino [5, 6-C]-1, 2-benzothiazine-2, 4(3H)-dione 6, 6-dioxide(3) 1g (2.8 m mole)을 가하고 서서히 가온하여 반응물을 완전히 용해시킨다. 30분간 환류하고 냉각한다. CH<sub>3</sub>OH를 감압증류하여 제거한 후에 물 50ml를 가하고 9% HCl로 산석하여 생성된 결정을 여과 분리한다. CH<sub>3</sub>OH로 재결정하였다. 수득량 0.82g (88.4%), m.p. 178~179°C (ref.<sup>18)</sup> 177~179°C), IR (KBr): 3345 (NH), 1618 (C=O), 1345, 1178cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H-

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.76 (m, 10, cyclohexyl), 2.80 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.80 (broad s, 1H, CH), 7.92 (s, 4H, phenyl) 8.50(d, 1H, NH) 14.66 (s, 1H, -OH).

Ester 5로부터 화합물 4의 합성—Xylene 100ml에 4-hydroxy-2-methyl-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1, 1-dioxide<sup>21)</sup> (5) 2.7g (0.01mole)과 cyclohexylamine 1.3g (0.013 mole)을 혼합하고 20시간 동안 환류시킨다. 반응액을 잔량이 50ml가 되도록 농축한 후 새로운 xylene 50ml와 cyclohexylamine 0.7g (7.1 m mole)을 가한 후 4시간동안 환류시킨다. 반응액을 농축하고 냉각하여 생성된 갈색결정을 여과 분리하고 xylene으로 수회 세척하여 건조하였다. 조생성물 2.7g을 CH<sub>3</sub>OH로 2회 재결정하였다. 수득량: 0.6g(18%), m.p. 178~179°C, IR (KBr): 3345(NH), 1618(C=O), 1,345, 1,178 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.76 (m, 10H, cyclohexyl), 2.80 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 3.80 (broad s, 1H, CH) 7.92 (s, 4H, phenyl), 8.50 (d, 1H, NH), 14.66(s, 1H, -OH).

Carboxamide 4로부터 화합물 3의 합성—NaH(20% in mineral oil) 0.4g (0.0036 mole)을 n-pentane으로 세척해낸 후 ethyleneglycoldimethylether 8ml에 현탁시킨후 4-hydroxy-2-methyl-N-(cyclohexyl)-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide 1, 1-dioxide(4) 0.5g(0.0015 mole)을 5분간에 걸쳐 서서히 가하였다. 수소발생이 끝난 후 ethylchloroformate 0.18g (0.00165 mole)를 1분간에 걸쳐서 서서히 가한 후 3시간동안 교반하였다. 다시 ethylchloroformate 0.05ml를 추가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 빙초산을 가하고 1분간 교반한 후 감압증류하고 잔사를 15분동안 가온하여 완전히 건조한 후 빙수를 가하여 생성된 결정을 여과분리하였다. EtOAc로 재결정하였다. 수득량 0.3g (56%), m.p. 182~184°C, IR(KBr): 2931(CH<sub>2</sub>), 1779, 1691 (C=O), 1356, 1184cm<sup>-1</sup>(SO<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.74~2.58 (m, 10H, cyclohexyl) 3.24(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.70(m, 1H, CH), 7.39~8.22(m, 4H, phenyl).

## 문헌

- 1) Catsoulacos, P. and Camoutsis, Ch.: Benzothiazinone dioxides and their derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **16**, 1503 (1979).
- 2) Lombardino, J.G. and Kuhla, D.E.: 1,2-and 2,1-Benzothiazines and related compounds. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **28**, Academic press, Inc., 73 (1981).
- 3) Lombardino, J.G. and Wiseman, E.H.: The oxicams: a new class of nonsteroidal antiinflammatory agents. *Trends pharmacol. Sci.* **2**, 132 (1981).
- 4) Lombardino, J.G., Wiseman, E.H. and Chiaini, J.: Potant antiinflammatory N-heterocyclic 3-carboxamides of 4-hydroxy-2-methyl-2H-1, 2-benzothiazine 1,1-dioxide. *J. Med. Chem.* **16**, 493 (1973).
- 5) Lombardino, J.G. and Watson, Jr. H.A.: New synthetic approaches to 3-carboxarmides of 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1, 1-dioxide. *J. Heterocyclic Chem.* **13**, 333 (1976).
- 6) Zinnes, H., Lindo, N.A. and Shavel, Jr. J.: Process for the preparation of 4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine - 3 - carboxamide 1, 1 - dioxides. United States Patent, 4,074,048 (1978).
- 7) Hammen, P.D.: 3,4-Dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide. United States Patent, 4,100,347 (1978).
- 8) Zinnes, H., Lindo, N.A., Sircar, J.C., Schwartz, M.L., and Shavel, Jr. J.: 1,2-Benzothiazines. 6. 3-carbomoyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1, 1-dioxides as antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.* **16**, 44 (1973).
- 9) Weeks, P.D.: Process for preparing piroxicam and intermediates leading thereto. European Patent Application, 0076 643 (1982).
- 10) Suh, J.J. and Hong, Y.H.: Cyclocondensation of 2-substituted-4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxides with dicyclohexylcarbodiimide. *Yakhak Hoeji* **31**, 40 (1987).
- 11) Sheehan, J.C. and Hess, G.P.: A new method of forming peptide bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1067 (1955).
- 12) Sheehan, J.C. and Henry-Logan, K.R.: The total synthesis of penicillin V. *J. Am., Chem. Soc.* **81**, 3089 (1959).
- 13) Loev, B. and Kormendy, M.: A novel reaction of carbodiimides, *J. Org. Chem.* **27**, 3365 (1962).
- 14) Skuratovskaya, T.N., Mironova, D.F. and Dvorko, G.F.: Kinetics and mechanism of dehydration of N-acylanthranilic acid by dicyclohexylcarbodiimide. *Dopov. Akad. Nauk. Ukr. RSR. Ser. B32*, 163 (1970)
- 15) Kurzer, F. and Dourachi-Zadeh, K.: Advances in the chemistry of carbodiimides. *Chem. Rev.* **67**, 107 (1967).
- 16) Molina, P. Alajarin, M. and Ferao, A.: Heterocyclization reactions with carbodiimides: Synthesis of fused 1,2,4-triazoles. *Heterocycles* **24**, 3363 (1986).
- 17) Jäger, G. and Wenzelburger, J.: Heterocyclen Synthesen durch Cycloadditionen mit Acylketenen. *Liebigs Ann. Chem.* 1689 (1976).
- 18) Lombardino, J.G.: Benzothiazine dioxides. United States Patent, 3,591,584 (1971).
- 19) Rasmussen, C. R.: Oxazinobenzothiazine 6, 6-dioxides. United States Patent, 3,923,801 (1975).
- 20) Suh, J.J. and Hong, Y.H.: Synthesis of 2-substituted-4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxides form 2-substituted-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine-4-one 1,1-dioxide. *Yakhak Hoeji* **31**, 14 (1987).
- 21) Lombardino, J.G., Wiseman, E.H. and McLamore, W.M.: Synthesis and antiinflammatory activity of some 3-carboxamide of 2-alkyl-4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine 1, 1-dioxide. *J. Med. Chem.* **14**, 1171 (1971).