

항염작용이 기대되는 새로운 피롤리딘닐 1,2-벤조티아진 유도체의 합성

박 명 숙*

덕성여자대학교 약학대학

(Received October 31, 1997)

Synthesis of Antiinflammatory Novel 3-Pyrrolidinyl 1,2-Benzothiazine Derivatives

Myung-Sook Park*

College of Pharmacy, Duksung Women's University*, Seoul 132-714, Korea

Abstract—New 7-Halo-4-hydroxy-2-allyl-N-3-(4-methoxy-2-carboxylic acid pyrrolidinyl)-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide 1, 1-dioxide derivatives were synthesized through the condensation of 7-halo-4-hydroxy-2-allyl-1, 2-benzothiazine -3-carboxylic acid methyl ester 1, 1-dioxide with 4-methoxy L-proline.

Keywords □ 7-Halo-4-hydroxy-2-allyl-N-3-(4-methoxy-2-carboxylic acid pyrrolidinyl)-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide 1, 1-dioxide derivatives, synthesis.

Corticoid와 같은 스테로이드성 항염진통제들은 탁월한 약효에도 불구하고 감내하기 어려운 부작용이 수반되므로 비스테로이드성 항염진통제(NSAIDs, Non-steroid Antiinflammatory Drugs)의 개발이 절실히 요구되어 왔다. 현재 개발되어 사용중인 NSAIDs의 종류는 많으나 위장 장애를 비롯한 각종 부작용으로 인해 사용상의 제약을 받고 있다.

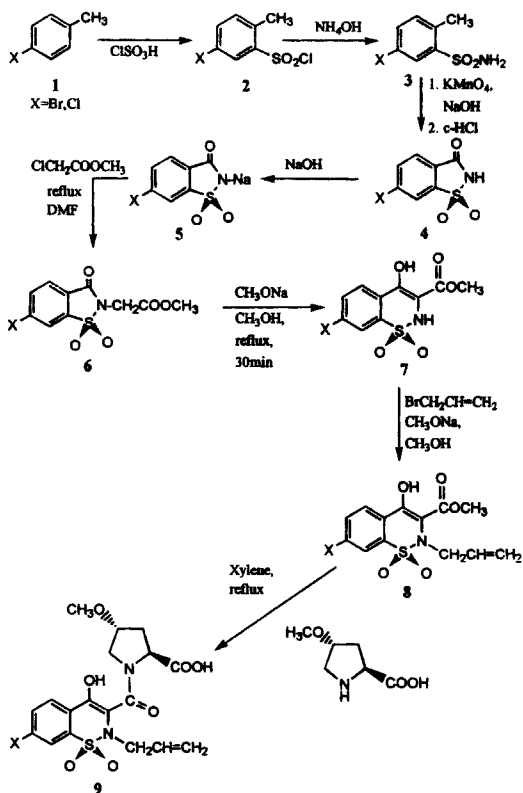
1979년 비스테로이드성 항염진통제(NSAIDs)의 일종으로 piroxicam(4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxanilide-1, 1-dioxide)이 소개된 이후,¹⁾ piroxicam과 동일한 oxamic 구조를 갖는 1, 2-benzothiazine류의 화합물에 대한 항염진통제로서의 약리학적 연구가 활발히 진행되고 있으며 많은 연구 결과들이 보고되고 있다.²⁾ 이 계열의 항염진통제들은 주로 benzothiazine의 3-carboxylic group을 pyridine, thiazole, isoxazole, 등의 heterocyclic amine 유도체

와 반응시켜 amide 그룹으로 치환한 것이 대부분이며 그 대표적인 예로는 piroxicam, sudoxicam,³⁾ isoxicam⁴⁾ 등이 있다.

Oxicam 계열 항염진통제들은 항염 작용이 우수하고 생체 내에서의 생물학적 반감기가 길어 약효발현시간이 길다는 장점때문에 시중에서 가장 많이 판매되고 있다. 그러나 이들 대부분이 장기간 복용시 위점막을 자극하는 부작용을 나타내며 국소적으로 흡수가 어렵기 때문에 이들 제제의 개발에는 많은 제한이 따르고 있다. 따라서 이러한 부작용을 극복하며 탁월한 약효를 갖는 새로운 약물을 개발하고자 oxamic계의 또 다른 화합물에 대한 합성 및 연구가 끊임없이 진행되고 있다.

90년대에 도입된 대표적인 oxamic 계열 항염진통제로서 1990년 스페인에서 droxicam,⁵⁾ 1994년 일본에서 ampiroxicam⁶⁾ 그리고 1994년 불란서에서 meloxicam이 개발되었으며⁷⁻⁸⁾ 그리고 가장 최근인 1995년 스위스에 도입된 lornoxicam도⁹⁻¹²⁾ oxamic계열 화합물이다.

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-901-8510 (팩스) 02-901-8386



Scheme I—Synthesis of 3-Pyrrolidinyl 1,2-Benzothiazines.

본 연구는 새로운 NSAIDs를 개발하기 위한 3-pyrrolidinyl 1,2-benzothiazine 유도체 합성에 관한 것이다. 이 화합물은 oxicam 계열의 항염제인 piroxicam, sudoxicam, isoxicam과 공통 구조인 1,2-benzothiazine핵에 heterocyclic ring으로 pyrrolidine 유도체를 도입한 것이다(Scheme I).

실험방법

시약 및 분석기기

4-Bromotoluene, 4-chlorotoluene 등은 Aldrich chemical company(Milwaukee, WI USA)에서, 4-hydroxy L-proline 등은 Junsei chemical company(toyokoyo, Japan)에서 구입하였다. Dichloromethane은 CaH₂를 넣고 증류하여 사용하였다. Bruker사의 300 MHz ¹H NMR spectrometer를 사용하여 proton nuclear resonance를 측정하였다. 이때 모든 화학 이동들은 TMS를 reference로 하였으며

ppm단위로 기록하였다. IR Spectrum은 Perkin-Elmer 1320 Spectrometer를 사용하였고 NaCl cell로서 thin-film으로 측정하였다. 반응의 진행은 Silica-gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 hexane : ethyl acetate(4/1) 등으로 전개시켰으며, spot은 UV light 또는 PMA(phosphomolybdic acid) ethanol용액으로 확인하였다.

7-Bromo-4-hydroxy-2-allyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1,1-dioxide의 합성(8a)

물 25 ml에 1N-NaOH 60 ml 및 ethanol 130 ml를 혼합하고 교반하면서 allyl bromide 34.2 ml(0.1 mole)를 가한 다음 Kwon 등의 방법에¹³⁾ 따라 합성된 7-bromo-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester-1,1-dioxide 16.7 g(0.05 mole)을 가하여 용해하면 황색 투명한 용액이 되었다. 24시간 더 교반하여 석출된 결정을 감압 여과하고 소량의 찬 methanol로 씻어 주어 백색 분말의 목적 화합물 8a을 얻었다. Yield 61.8%, m.p.=152-154°C Formula C₁₃H₁₂BrNO₅S(M.W. 374.2) TLC [benzene : methanol(9:1)] Rf=0.67 Recrystn. solvent dil-ethanol NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ 4.25(s, 3H, OCH₃), 4.35(d, 2H, CH₂), 5.30(m, 1H, CH), 5.50(d, 2H, NCH₂), 8.30-8.53(m, 3H, C₆H₃) IR(KBr) cm⁻¹ 2950(CH), 1650, 1600(CO), 1320, 1150(SO₂).

7-Chloro-4-hydroxy-2-allyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1,1-dioxide의 합성(8b)

Allyl bromide와 Kwon 등의 방법에¹³⁾ 따라 합성된 7-chloro-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1,1-dioxide(7b)를 이용하여 화합물 8a의 합성법과 동일하게 합성했다. Yield 41% m.p.=166-168°C Formula C₁₃H₁₂ClNO₅S(M.W. 329.7) TLC [benzene : methanol(9:1)] Rf=0.67 Recrystn. solvent dil-ethanol NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ 2.49(s, 1H, OH), 4.28(s, 3H, OCH₃), 4.54(d, 2H, =CH₂), 5.35(m, 1H, CH), 5.55(d, 2H, NCH₂), 8.31-8.52(m, 3H, C₆H₃) IR(KBr) cm⁻¹ 3040(CH), 1645, 1620(CO), 1360, 1100(SO₂), 1225(CH₃).

N-Tosyl L-proline(11a)

L-Proline 11.5 g(0.1 mole)을 물 100 ml와 so-

dium bicarbonate 18.5 g(0.22 mol)를 가하고 교반하면 CO₂를 방출하면서 녹는다. Tosyl chloride 19 g(0.1 mol)을 dioxane 25 ml에 가해 녹인 용액을 반응 혼합액에 가한후 실온에서 하룻밤 교반한다. 투명해진 염기성의 반응 혼합액을 ether 100 ml로 세척하여 미반응의 tosyl chloride를 제거했다. 1N 염산 용액으로 반응 수용액을 pH 3-4까지 산성화한다음 ether를 가하면 흰색 결정이 석출하는데, 이 결정은 출발물질이므로 여별 제거한후, ether로 3회 추출해서 모은 유기용액을 감압 증발 농축하여 투명한 백색 오일상의 물질을 얻었다. Methanol를 가해 결정화하여 백색의 결정 22.13 g을 얻었다. Yield 84.1%, m.p.=69~72°C Formula C₁₂H₁₅NO₄S(M.W. 269) TLC[methylene chloride : ethanol(9:1)] Rf=0.45(끌림) Recrystn. solvent methanol NMR(DMSO-d₆) δ 1.94(m, 2H, CH₂), 2.35(s, 3H, CH₃), 3.09(d, 2H, CH₂), 3.46(dd, 2H, CH₂), 4.00(t, 1H, CH), 4.81(s, 1H, OH), 7.28(d, 8.1Hz, 2H, CH×2), 7.54(d, 8.2Hz, 2H, CH×2).

4-Hydroxy N-tosyl L-proline(11b)

4-Hydroxy L-proline을 이용하여 N-tosyl L-proline(11a)의 합성방법과 동일하게 합성했다. Yield 87.8%, m.p.=153~155°C Formula C₁₂H₁₅NO₅S(M.W. 284) TLC [methylene chloride : ethanol(9:1)] Rf=0.45(끌림) Recrystn. solvent methanol NMR(DMSO-d₆) δ 1.96(m, 2H, CH₂), 2.38(s, 3H, CH₃), 3.11(d, 1H, CH), 3.48(dd, 1H, CH), 4.07(t, 1H, CH), 4.21(s, 1H, CH), 4.85(s, 1H, OH), 7.38(d, 8.1Hz, 2H, CH×2), 7.67(d, 8.2Hz, 2H, CH×2).

4-Hydroxy N-tosyl L-proline methyl ester(12a)

Methanol 40 ml에 농황산 1 ml을 가한후 교반하고 4-Hydroxy N-tosyl L-proline(11b) 10.23 g(0.036 mole)을 가하여 1시간동안 환류한다. TLC로 반응을 확인한후 증발(감압)하여 용매를 제거한다. 잔사를 ethyl acetate 50 ml에 녹인후 물(10 ml×3)로 세척한다. 유기층을 모아 sodium sulfate로 건조한후 여과하고, 감압농축하여 결정 4.85 g을 얻는다. Yield 80.9%, m.p.=98°C Formula C₁₃H₁₇NO₅S(M.W. 298) TLC [methylene chloride : methanol(9:1)] Rf=0.7 Re-

crystn. solvent methanol NMR(DMSO-d₆) δ 2.08(m, 2H, CH₂), 2.18(m, 1H, OH), 2.41(s, 3H, CH₃), 3.38(d, 1H, CH), 3.56(dd, 1H, CH), 3.72(s, 3H, CH₃) 4.38(t, 1H, CH), 4.43(s, 1H, CH), 7.32(d, 8.0Hz, 2H, CH×2), 7.74(d, 8.0Hz, 2H, CH×2).

N-Tosyl L-proline methyl ester(12b)

N-Tosyl L-proline을 이용하여 화합물 12a의 합성방법과 동일하게 합성했다. Yield 90.6%, m.p.=69~71°C Formula C₁₃H₁₇NO₄S(M.W. 283) TLC [methylene chloride : methanol(9:1)] Rf=0.77 Recrystn. solvent methanol NMR(DMSO-d₆) δ 2.10-1.71(m, 4H, CH₂×2), 2.43(s, 3H, CH₃), 3.37(m, 1H, CH), 3.55(m, 1H, CH), 3.72(s, 3H, CH₃) 4.29(dd, 1H, CH), 7.30(d, 8.0Hz, 2H, CH×2), 7.80(d, 8.0Hz, 2H, CH×2).

4-Methoxy N-tosyl L-proline methyl ester(13)

4-Hydroxy N-tosyl L-proline methyl ester(12a) 2.998 g(0.01 mol)을 acetone 40 mL에 넣어 투명하게 녹이고 silver(I) oxide 2.317 g(0.01 mol)을 넣어 교반하면 흑색 비균질 용액이 된다. 이 반응혼합액에 methyl iodide 2.5 mL(0.04 mol)을 가해 rubber로 밀폐한후 교반하면 점차 흑색으로 변화한다. 실온에서 72시간동안 교반하는동안 반응액은 반응의 정도에 따라 흑색에서 회갈색을 거쳐 회황색으로 변화한다. TLC로 new spot을 확인한후 출발물질이 거의 사라지면 감압농축하여 휘발성 물질을 제거한다. 잔사를 ethyl acetate에 녹여 여과하여 황녹색의 고형물질을 제거한후 물 15 mL로 두 번 세척하고 유기층을 감압농축하여 황갈색의 oil상 물질을 얻었다. 잔사를 chromatography(SiO₂)를 통해 분리하여 미황색의 oil을 얻었고 이를 실온 방치하여 흰색결정을 얻었다. Yield 75%, m.p.=72°C Formula C₁₄H₁₉NO₅S(M.W. 312) TLC [Hexene : ethyl acetate(1:1)] Rf=0.51 NMR(CDCl₃) δ 2.03(m, 1H, CH), 2.18(m, 1H, CH), 2.39(s, 3H, CH₃), 2.99(s, 3H, CH₃), 3.43(d, 1H, CH), 3.51(dd, 1H, CH), 3.72(s, 3H, OCH₃), 3.88(s, 1H, CH), 4.24(t, 1H, CH), 7.30(d, 8.06 Hz, 2H, CH×2), 7.70(d, 8.06Hz, 2H, CH×2).

4-Methoxy L-proline(14)

Barium oxide 0.31 g(0.002 mole)에 물 10 ml을 가한 용액에 0°C에서 4-methoxy N-tosyl L-proline methyl ester 0.314 g(0.001 mol)을 가해 24시간동안 실온에서 교반한다. 반응액에 2N-H₂SO₄ 10 mL을 가한 후 1시간동안 환류한다. 반응물을 냉각한다음 불용성 물질을 여과하여 제거한후 ethyl acetate(15 ml×2회)로 수용액층을 세척한다. 수층을 포화 sodium bicarbonate용액으로 pH 4로 맞춘 뒤 냉각시켜 침전물을 여과 건조한다음 methanol로 재결정하여 흰색의 결정을 얻는다. Yield 52.5%, m.p.=202°C Formula C₆H₁₁NO₃(M.W. 145) NMR(CDCl₃) δ 2.01(m, 1H, CH), 2.15(m, 1H, CH), 3.40(d, 1H, CH), 3.45(dd, 1H, CH), 3.70(s, 3H, OCH₃), 3.84(s, 1H, CH), 4.21(t, 1H, CH), 4.82(m, 1H, NH), 4.88(s, 1H, OH).

7-Bromo-4-hydroxy-2-allyl-(4-methoxy-2-carboxylic acid 1-pyrrolidiny)-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide의 합성(9a)

Xylene 600 ml에 7-bromo-4-hydroxy-2-allyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1,1-dioxide(8a) 15 g(0.04 mol) 및 4-methoxy L-proline(14) 8.79 g(0.056 mole)를 용해한 후 원통여지에 4 Å의 molecular sieve 10 g을 담은 soxhlet 장치 하에서 약 24시간 동안 환류하며 반응시켰다. TLC로 반응의 진행을 확인하고 반응이 완결되면 원통 여지 중에 가득히 모인 xylene액이 반응 용기로 빠지지 않도록 가만히 soxhlet 장치를 들어내고 반응액을 차게 식히면 미백색의 침전이 석출되었다. 감압 여과하고 소량의 찬 xylene으로 세척하여 목적 화합물을 얻었다. Yield 51.3%, m.p.=252~254°C Formula C₁₉H₂₁BrN₂O₅S(M.W. 499.2) TLC [benzene : methanol(9:1)] Rf=0.29 Recrystn. solvent 1,4-dioxane NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ 1.90(m, 1H, CH), 2.05(m, 1H, CH), 3.14(d, 1H, CH), 3.24(dd, 1H, CH), 3.68(s, 1H, CH), 4.06(t, 1H, CH), 4.24(s, 3H, OCH₃), 4.30(d, 2H, CH₂), 5.23(m, 1H, CH), 5.45(d, 2H, =CH₂), 7.80-8.33(m, 3H, C₆H₃) IR(KBr) cm⁻¹ 3510(OH), 2950(CH), 1740, 1650, 1600(CO), 1320, 1150(SO₂) 1015(CBr).

7-Chloro-4-hydroxy-2-allyl-(4-methoxy-2-carboxylic acid 1-pyrrolidiny)-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,

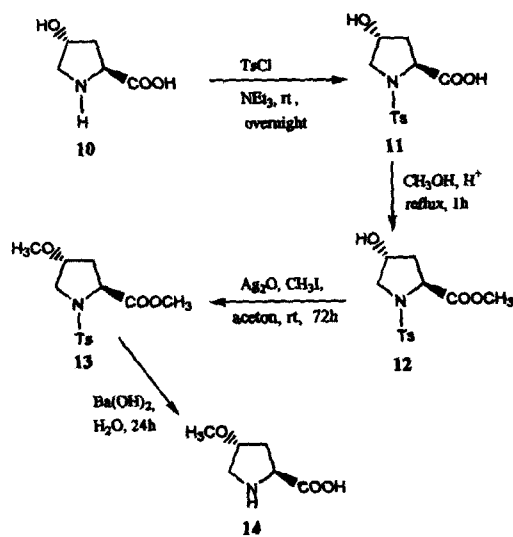
1-dioxide의 합성(9b)

7-chloro-4-hydroxy-2-allyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1,1-dioxide(8b)을 이용하여 화합물 9a의 합성방법과 동일하게 합성했다. Yield 42.7%, m.p.=245-247°C Formula C₁₉H₂₁ClN₂O₅S(M.W. 445.2) TLC [benzene : methanol(9:1)] Rf=0.25 Recrystn. solvent 1,4-dioxane NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ 1.90(m, 1H, CH), 2.04(m, 1H, CH), 3.12(d, 1H, CH), 3.20(dd, 1H, CH), 3.66(s, 1H, CH), 4.04(t, 1H, CH), 4.22(s, 3H, OCH₃), 4.31(d, 2H, CH₂), 5.22(m, 1H, CH), 5.44(d, 2H, =CH₂), 7.78-8.30(m, 3H, C₆H₃) IR(KBr) cm⁻¹ 3510(OH), 2940(CH), 1720, 1640, 1600(CO), 1320, 1150(SO₂), 1010(CCl).

실험결과 및 고찰

본 연구의 목표는 새로운 항염제의 개발을 위한 후보 물질을 합성하는 것이다. 이를 위해 시장 점유율이 높은 oxicam 계열의 화합물을 합성코자 했다. 후보물질로서는 pyrrolidine핵을 선택하여 pyrrolidine핵이 도입된 새로운 oxicam계 화합물을 합성했다.

최종 4-methoxypyrrolidine이 도입된 1,2-benzothiazine 유도체를 합성하기 위한 경로는 Scheme 1과 같다. p-Bromotoluene(또는 chloro)을 출발하여



Scheme II—Synthesis of 4-Methoxy L-Proline.

Kwon 등의 합성방법을¹³⁾ 응용하여 sulfonation, amination, oxidation을 거쳐 benzosulfimide를 얻고, 이들의 salt에 methyl chloroacetate를 반응시킨 다음, Gabriel-Colman전위 반응으로 1,2-benzothiazine환을 만들고, N-ally기를 도입하였다.

다른 한편으로 4-methoxy L-proline의 합성 경로는 Scheme II와 같다. 4-hydroxy proline을 출발하여 N-protection, esterification, O-methylation, deprotection을 거쳐 4-methoxy L-proline을 합성하였다.

4-Hydroxy L-proline이나 L-proline의 NH protection은 안정한 tosylates로 만들기 위해 일반적인 방법인¹⁴⁾ sodium bicarbonate용액중에서 tosyl chloride를 사용하였으며, 비교적 높은 수율로 N-tosyl 유도체(11a, b)를 얻었다.

Carboxylic acid group의 protection은 methyl ester를 선택하여 일반적인 esterification의 방법인¹⁴⁾ 산촉매하에서 methanol용액중에서 1시간동안 환류하여 methyl esters(12a, b)를 높은 수율로 얻었다.

Hydroxy group의 methylation을 위해서 일반적인 methyl화제인 산촉매와 methanol 용액중 가열하는 방법, 묽은 ethanol 용액중에서 methyl iodide 및 sodium hydroxide와 교반하는 방법, aceton 용액중에서 methyl iodide와 potassium carbonate와 반응시키는 방법, methanol 용액중에서 sodium과 반응시키는 방법, 수용액중에서 dimethyl sulfate 및 borax와 반응시키는 방법 등 여러 가지 방법으로 시도하였다. 이중 methyl iodide와 potassium carbonate를 사용한 반응을 제외하고는 O-methylation에 실패하였다. 그러나 acetone 용액중에서 methyl iodide와 potassium carbonate를 사용한 반응에서의 수율은 아주 낮았다. 본 실험에서는 O-methylation에 Synge의 방법을¹⁵⁾ 응용하여 acetone 용액중에서 silver oxide와 methyl iodide를 실온에서 72시간 동안 교반하여 높은 수율로 목적화합물(13)을 합성하였다.

Tosyl group의 deprotection을 위해 Roemmele의 방법을¹⁶⁾ 응용하여 HBr/HOAc와 phenol의 ethyl acetate용액중에서 반응시켜 acid-hydrolysis하였으나 N-tosyl group의 제거에 실패하였으며 이 반응조건에서는 ethyl group로 치환된 esters와 carboxylic acids만이 생성되었다. 본 실험에서는 tosyl group의 제거를 위해 Adams의 방법을¹⁷⁾ 응용하여 barium hydroxide를 사용하였으며, 이 base-hydrolysis에 성공하여 4-

methoxy L-proline(14)을 얻었다.

1,2-Benzothiazines(8)의 esters와 4-methoxy L-proline(14)의 amines을 xylene 용액중에서 환류시켜 aminolysis에 성공하여 최종 목적 화합물인 amides(9a, b)을 합성하였다.

결 론

Scheme 1과 2에서와 같은 합성 경로를 거쳐 1,2-benzothiazine 유도체와 pyrrolidine유도체를 coupling하여 새로운 헤테로 고리가 도입된 oxacam계열의 화합물을 최종 합성하였다.

생리활성은 화학 구조와 밀접한 관계가 있으므로 신의약품 개발 과정에서 특정구조의 화합물이 요구될 때가 많다. 본 연구에서 합성된 3-pyrrolidinyl 1,2-benzothiazine은 항염진통제의 후보물질로서의 개발 가능성이 넓다. 최종화합물은 신의약품 개발의 항염진통제 분야에 활용될 예정이며, 이 분야는 생리활성의 검색 방법이 비교적 용이하므로 추가 연구의 수행이 용이하다.

감사의 말씀

본 연구는 학술진흥재단의 1996년도 신진교수과제의 연구비 지원으로 수행되었기에 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) Lombardino, J. G., Wiseman, E. H., McIamre, W. : Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 3-Carboxamides of 2-Alkyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxides. *J. Med. Chem.* **14**, 1171 (1971).
- 2) Chiaini, J., Wiseman, E. H., Lombardino, J. G. : Excretion and Metabolism of a Nonsteroidal Antiinflammatory Agent. 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine-2-carboxanilide 1,1-dioxide. *J. Med. Chem.* **14**, 1175 (1971).
- 3) Lombardino, J. G., Wiseman, E. H., Chiaini, J. : Potent Antiinflammatory N-Heterocyclic-3-carboxamides of 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide. *J. Med. Chem.* **16**, 493 (1973).
- 4) Zinnes, H., Sircar, J. C., Lindo, N., Schwartz, M. L. Fabian, A. C., Shavel, J. *et al.* : Isoxicam and

- Related 4-Hydroxy-N-isoxazolyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxides. Potent Nonsteroidal Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.* **25**, 12 (1982).
- 5) Soler, J. E., *U. S. Patent* **4, 563**, 452 (1985).
 - 6) Marfat, A., Annual Drug Data Report, 202 (1987) : Antiinflammatory 2-Methyl-2H-1,2-benzo-(or-thieno)-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide Derivatives. *U. S. Patent* **4, 551**, 452 (1985).
 - 7) Turck, D., Busch, U., Heinzl, G., Narjes, H., Nehmiz, G. : Effect of food on the pharmacokinetics of meloxicam after oral administration. *Clin. Drug. Invest.* **9**, 270 (1995).
 - 8) Engelhardt, G. : Meloxicam, A preferential inhibitor of COX-2, *Brit. J. Rheumatol.* **34** (Suppl. D), Abst 90 (1995).
 - 9) Caruso, I., Montrone, F., Boari, L. *et al.* : Lornoxicam versus diclofenac in rheumatoid arthritis-A double-blind, multicenter study. *Adv. Ther.* **11**, 132 (1994).
 - 10) Pruzz, T. P., Sreoissnig, H., Radhofer-Welte, S., Wendtland, W., Mehdi, N., Takacs, F., Feiller, H. : Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam, *Prostagrad. Med. J.* **66** (Suppl. 4), S18 (1990).
 - 11) Hitzenberger, G., Radhofer-Welt, S., Takacs, F., Rosenow, D. : Pharmacokinetics of lornoxicam in man, *Prostagrad. Med. J.* **66** (Suppl. 4), S22 (1990).
 - 12) Ventura, A., Vizzard, M., Berlusconi, M. : Pilot study of lonoxicam analgesic activity. *Med. ital.-Arch. Sci. Med.* **150** (7-8), 287 (1991).
 - 13) Kwon, S. K., Park, M. S. : Some New 1,2-Benzothiazine Derivatives with Analgesic and Anti-inflammatory Activities, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **46**(II), 966-971 (1996).
 - 14) Green, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd, 379-381 (1993).
 - 15) Beilstein, Suppl III/IV, Vol 22, 2045-2067 [Synge, *Biochem. J.* **33**, 1931-1933 (1939)].
 - 16) Roemmele, R. C., Rapoport, H. : Removal of N-Arylsulfonyl Groups from Hydroxy α -amino acids, *J. Org. Chem.* **53**, 2367-2371 (1988).
 - 17) Beilstein, Suppl III/IV, Vol 22, 2045-2067 [Adams *et al.*, *J. Bio. Chem.* **208**, 573-577 (1954)].