

옥시캄 계열의 1,2-벤조티아진 유도체의 합성

박 명 숙[#]

덕성여자대학교 약학대학

(Received July 20, 2000)

Synthesis of 1,2-Benzothiazine Derivatives as Oxicam Family

Myung-Sook Park

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

Abstract — Noble 7,7'-substituted (or unsubstituted) 4-oxo-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester 1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ethers **2a-h** were synthesized through the dehydration of 7-substituted (or unsubstituted) 4-hydroxy-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1,1-dioxides **1a-h** using silver(I) oxide for the development of new nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Optimal reaction was proceeded through stirring of distilled acetone using 100 mol% of silver(I) oxide at room temperature for 24-68 hrs.

Keywords □ Noble 1,2-benzothiazine, oxicam family, NSAIDs.

Piroxicam이 1979년 소개된 이후¹⁾ 많은 oxicam 계열의 비스테로이드성 항염진통제(NSAIDs)들이 개발되었다. 80년대에는 sudoxicam,²⁾ isoxicam,³⁾ 90년대에는 droxicam,⁴⁾ ampiroxicam,⁵⁾ meloxicam,⁶⁾ lornoxicam⁷⁾이 의약시장에 나오게 되었다.

이 계열의 약물들은 항염 작용이 우수하고 생체 내에서의 생물학적 반감기가 길어 약효발현시간이 길다는 장점이 있다. 그러나 이들 대부분이 장기간 복용시 위 점막을 자극하는 부작용을 나타내며, 국소적으로 흡수가 어렵기 때문에 이들 제제의 개발에는 많은 제한이 따르고 있다. 따라서 이러한 부작용을 극복하며 탁월한 약효를 갖는 새로운 약물을 개발하고자 oxicam계의 또 다른 화합물에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

그러나 oxicam계열 약물들은 우수한 약효에 수반하여 hydroxy의 산성도가 강하기 때문에 위궤양 등의 부작용을 일으키는 수가 있다. 위장장애의 부작용을 줄이기 위해서 Lombardino^{8a)}는 piroxicam의 4번위치에

acyl화된 화합물들을 합성하였으며, Marfat^{8b)}은 4번 위치가 ether 형태로 된 prodrug를 합성하였다. 이들 화합물들은 부작용이 적은 것으로 나타났다. Suh^{8c)}는 piroxicam 및 isoxicam의 4번 위치가 acyl 또는 sulfonyl화된 화합물을 합성하였다. 이들 화합물들은 항염 효과는 근사하고 위궤양 발생효과는 적었다고 보고되었다.

따라서, 본 연구에서는 1,2-benzothiazines의 4-hydroxy기에서 비롯된 위장 장애를 줄이는데에 주안점을 두고, 새로운 4-oxo-1,2-benzothiazine 유도체를 합성하려고 한다. 본 화합물과 유사한 구조를 갖는 thiadiazine 유도체의 결정구조가 보고된바 있으며,⁹⁾ benzothiazine 고리 두개가 비대칭적으로 결합된 dimer 화합물의 X-Ray crystallography에 의한 결정 구조에 대해서는 본 저자가 이미 보고한바 있다.¹⁰⁾

본 연구자는 좀더 부작용이 적고 우수한 항염작용이 있는 항염제를 개발하기 위하여 oxicam 계열의 공통 구조이고 약효발현의 pharmacophore인 1,2-benzothiazine고리의 여러 가지 비대칭 dimer 8종을 합성하였다.

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-901-8510 (팩스) 02-901-8386

실험방법

시약 및 분석기기 - Silver(I) oxide는 Kojima chemical company(Japan)에서 구입하였다. Dichloromethane은 CaH₂를 넣고 증류하여 사용하였다. Bruker사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon nuclear resonance를 측정하였다. 이때 모든 화학 이동들은 TMS를 reference로 하였으며 ppm 단위로 기록하였다. IR Spectrum은 Perkin-Elmer 1310 Spectrometer와 Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer Spectrum GX을 사용하여 KBr pellet과 NaCl cell의 thin-film으로 측정하였다. 반응의 진행은 Silica-gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 hexane : ethyl acetate(2/1, 1/1)등으로 전개시켰으며, spot은 UV light 또는 PMA(phosphomolybdic acid) ethanol용액으로 확인하였다. HR-MS는 Finnigan MAT 95S를 사용하였으며, Elemental analyses는 Korea Institute of Science and Technology에서 수행되었다.

중합반응의 일반적인 방법

무수 sodium sulfate로 하루이상 건조시킨 acetone 30 ml에 4-hydroxy-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1,1-dioxide derivatives **1a-h**(0.004 mole)와 silver(I) oxide(0.004 mole)를 가하였다. 흑색의 반응 혼합액을 고무마개로 밀폐한 후 실온에서 24~68 시간 동안 교반 하였다. 반응액은 반응의 진행에 따라 점차로 회색 용액으로 변화되었다. TLC로 반응의 경과를 관찰하여 화학평형으로 더 이상의 생성물이 생성되지 않는 점을 종말점으로 하였다. 반응 혼합액을 celite pad로 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여액을 감압 농축하여 얻은 수지상 물질을 diethyl ether(30 ml)에 녹여 물로 3회 세척하였다. 유기층을 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압 농축시켜 황색의 수지상 잔사를 얻었다. Methanol을 가해 얻은 미황색 solid를 methylene chloride와 methanol 혼합용액으로 재결정하여 미황색의 투명한 crystals **2a-h**을 얻었다.

4-Oxo-2H,2'H-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether의 합성 (2a)

Yield 45%, mp 226~228°C; ¹H nmr(CDCl₃) δ 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 7.81 (m,

1H, CH), 7.93 (m, 4H, aromatic), 8.12 (d, J=7.8 Hz, 1H, CH), 8.15 (d, J=7.8 Hz, 1H, CH), 8.22 (d, J=7.8 Hz, 1H, CH); ¹³C nmr δ 179.3, 169.5, 162.7, 154.5, 151.9, 140.5, 139.8, 136.0, 135.4, 134.0, 133.6, 129.6, 129.4, 127.3, 126.8, 125.4, 123.8, 76.6, 56.4, 55.0. Anal. Calcd. for C₂₀H₁₆N₂O₁₀S₂: C, 47.24; H, 3.17; N, 5.51; O, 31.47; S, 12.61. Found: C, 47.23; H, 3.19; N, 5.54; O, 31.51; S, 12.52. IR (KBr) cm⁻¹ 3436 (NH), 3103, 3021 (aromatic), 1784 (C=O), 1770 (C=O), 1725 (C=O), 1623 (C=C), 1361 (SO₂), 1220 (CO).

4-Oxo-2,2'-dimethyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether의 합성 (2b)

Yield 91%, mp 181°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.99 (s, 3H, NCH₃), 3.05 (s, 3H, NCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 7.54 (t, 2H, aromatic), 7.67 (d, 1H, CH), 7.75 (d, 1H, CH), 7.77 (t, 1H, CH), 7.82 (t, 1H, CH), 7.93 (d, 1H, CH), 8.07 (d, 1H, CH); ¹³C NMR δ 180.3, 169.7, 162.9, 155.5, 152.3, 141.4, 139.8, 136.4, 135.7, 134.6, 133.8, 129.9, 129.7, 127.5, 127.2, 126.4, 124.2, 76.8, 56.5, 55.1, 53.7, 53.3. IR (KBr) cm⁻¹ 3091, 3025 (aromatic), 1777 (C=O), 1721 (C=O), 1703 (C=O), 1361 (SO₂), 1220 (CO).

4-Oxo-2,2'-diethyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether의 합성 (2c)

Yield 62%, mp 195°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80 (t, 3H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 3.54 (q, 2H, CH₂), 3.68 (q, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.39 (t, 1H, CH), 7.49 (t, 1H, CH), 7.67 (d, 1H, CH), 7.75 (d, 1H, CH), 7.77 (t, 1H, CH), 7.85 (t, 1H, CH), 7.95 (d, 1H, CH), 8.07 (d, 1H, CH); ¹³C NMR δ 181.0, 169.9, 163.1, 155.8, 152.6, 141.7, 139.9, 136.8, 135.9, 134.6, 134.2, 130.1, 129.8, 127.6, 127.1, 126.5, 124.3, 91.2, 90.7, 76.9, 56.7, 55.3, 15.7, 15.3. IR (NaCl) cm⁻¹ 3040 (aromatic), 2960 (CH), 1772 (C=O), 1730 (C=O), 1704 (C=O), 1620 (C=C),

1352 (SO₂), 1223 (CO).

4-Oxo-2,2'-diallyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether 의 합성 (2d)

Yield 85%, mp 158~160°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (m, 2H, CH₂), 5.23 (m, 1H, CH), 4.35 (m, 1H, CH), 4.92 (m, 2H, CH₂), 5.13 (m, 2H, CH₂), 5.27 (m, 1H, CH), 5.81 (m, 1H, CH), 7.40 (t, 1H, J=6.7 Hz, CH), 7.49 (t, 1H, J=6.7 Hz, CH), 7.52 (d, 1H, CH), 7.75 (d, 1H, CH), 7.76 (tt, 2H, CH×2), 7.95 (d, 1H, J=6.7 Hz, CH), 8.05 (d, 1H, J=6.7 Hz, CH); ¹³C NMR δ 182.6, 163.5, 162.1, 143.1, 140.0, 135.1, 135.0, 133.9, 133.1, 133.3, 131.7, 131.4, 130.7, 130.0, 129.3, 128.9, 127.3, 121.9, 121.4, 119.8, 118.4, 99.6, 53.3, 52.7, 51.8, 47.0. IR (NaCl) cm⁻¹ 3042 (aromatic), 2960 (CH), 1777 (C=O), 1724 (C=O), 1696 (C=O), 1600 (C=C), 1350 (SO₂), 1236 (CO). Anal. Calcd for (C₂₆H₂₄N₂O₁₀S₂): C, 53.05; H, 4.11; N, 4.76; S, 10.89. Found: C, 53.1; H, 4.09; N, 4.73; S, 11.20. MS (m/z) 588 [M]⁺

7,7-Dibromo-4-oxo-2,2'-dimethyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether 의 합성 (2e)

Yield 78%, mp 176°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.02 (s, 3H, NCH₃), 3.04 (s, 3H, NCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 7.65 (d, 1H, CH), 7.67 (d, 1H, CH), 7.82 (d, 1H, CH), 7.91 (d, 1H, CH), 8.00 (d, 1H, CH), 8.07 (d, 1H, CH); ¹³C NMR δ 180.6, 169.8, 162.9, 155.4, 153.3, 141.8, 139.7, 136.8, 135.8, 134.8, 133.9, 129.8, 129.6, 127.6, 127.4, 126.7, 124.7, 76.9, 56.7, 55.5, 53.8, 53.4. IR (KBr) cm⁻¹ 3027 (aromatic), 1788 (C=O), 1727 (C=O), 1697 (C=O), 1362 (SO₂), 1245 (CO). Anal. Calcd for (C₂₂H₁₈-BrN₂O₁₀S₂): C, 38.06; H, 2.61; N, 4.04; S, 9.24. Found: C, 38.1; H, 2.63; N, 4.00; S, 9.45. MS (m/z) 694 [M]⁺

7,7-Dibromo-4-oxo-2,2'-diethyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether 의 합성 (2f)

Yield 62%, mp 177~178°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83(t, 3H, CH₃), 1.30(t, 3H, CH₃), 3.55(q, 2H, CH₂), 3.69(q, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 7.67 (d, 1H, CH), 7.69 (d, 1H, CH), 7.83 (d, 1H, CH), 7.92 (d, 1H, CH), 8.01 (d, 1H, CH), 8.09 (d, 1H, CH); ¹³C NMR δ 181.2, 169.8, 163.2, 155.9, 152.8, 141.9, 140.5, 136.9, 136.2, 135.1, 134.5, 130.2, 129.8, 127.7, 127.2, 126.6, 124.5, 91.3, 90.8, 77.1, 56.6, 55.7, 15.8, 15.3. IR (NaCl) cm⁻¹ 3052 (aromatic), 2970 (CH), 1774 (C=O), 1722 (C=O), 1694 (C=O), 1350 (SO₂), 1231 (CO).

7,7-Dibromo-4-oxo-2,2'-diallyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether 의 합성 (2g)

Yield 60%, mp 152~154°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 4.29 (m, 2H, CH₂), 4.44 (m, 1H, CH), 4.57 (m, 1H, CH), 5.14 (m, 2H, CH₂), 5.25 (m, 2H, CH₂), 5.49 (m, 1H, CH), 5.99 (m, 1H, CH), 7.65 (t, 1H, J=6.7 Hz, CH), 7.74 (t, 1H, J=6.7 Hz, CH), 7.77 (d, 1H, CH), 7.99 (d, 1H, CH), 8.02 (tt, 2H, CH×2), 8.20 (d, 1H, J=6.7 Hz, CH), 8.30 (d, 1H, J=6.7 Hz, CH); ¹³C NMR δ 183.6, 164.5, 163.0, 144.1, 141.3, 135.5, 135.1, 134.2, 133.8, 133.4, 131.9, 131.5, 131.2, 131.2, 129.5, 128.9, 127.4, 122.2, 121.5, 119.8, 118.9, 99.7, 53.8, 52.9, 52.9, 47.2. FT-IR (KBr) cm⁻¹ 3088, 3022 (aromatic), 2952 (CH), 1774 (C=O), 1734 (C=O), 1697 (C=O), 1643 (C=C), 1363 (SO₂), 1273 (CO).

7,7'-Dichloro-4-oxo-2,2'-diallyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether 의 합성 (2h)

Yield 62%, mp 145~147°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (s, 3H, OCH₃), 4.32 (m, 2H, CH₂), 4.48 (m, 1H, CH), 4.61 (m, 1H,

CH), 5.18 (m, 2H, CH₂), 5.28 (m, 2H, CH₂), 5.53 (m, 1H, CH), 6.22 (m, 1H, CH), 7.85 (t, 1H, J=6.7 Hz, CH), 7.84 (t, 1H, J=6.7 Hz, CH), 7.87 (d, 1H, CH), 8.15 (d, 1H, CH), 8.22 (tt, 2H, CH×2), 8.30 (d, 1H, J=6.7 Hz, CH), 8.42 (d, 1H, J=6.7 Hz, CH); ¹³C NMR δ 182.8, 163.7, 162.3, 143.4, 140.2, 135.3, 135.0, 133.7, 133.2, 132.3, 131.7, 131.3, 130.8, 130.1, 129.2, 128.8, 127.4, 122.2, 121.7, 119.8, 118.8, 99.5, 53.4, 52.6, 51.7, 47.1. IR (NaCl) cm⁻¹ 3089 (aromatic), 2952 (CH), 1775 (C=O), 1729 (C=O), 1698 (C=O), 1355 (SO₂), 1241 (CO).

실험결과 및 고찰

본 연구에서는 dimerization의 출발물질들을 위해 화합물 4-hydroxy-1,2-benzothiazine 유도체 **1a-h**를 Kwon 등의¹¹⁾ 방법으로 합성하였다. 화합물의 합성은 출발 물질 **1a-h**로 acetone 용매중에서 silver oxide와 24~68시간 동안 실온에서 교반하면서 반응시켜 최종 화합물인 **2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h**를 쉽게 합성할 수 있었다(Scheme 1).

본 연구에서 새롭게 합성된 **2a-h**는 β-위치에 다른 분자가 도입된 ether 형태이다. 즉, 두 분자의 alcohol이 oxidative dehydrtrion에 의해서 한 분자의 물이 이탈되어 생긴 비대칭 dimer이다. 이 반응의 mechanism은 4-hydroxy-1,2-benzothiazine **1a-h**의 tautomer가 silver(I) oxide에 의해 산화반응이 일어나 중간체인 3-hydroxy의 산화물이 생겼다가 alkoxide 형태의 다른 한 분자의 공격으로 dimerization을 일으킨

다는 것이다. 즉 3-hydroxy 중간체에 다른 분자 (alcohol)의 hydrogen transfer가 일어나고, 동시에 alkoxide가 중간체의 3-위를 공격하게 되며, 이어서 물 한 분자가 이탈되고 dimer가 만들어진다. 이 반응은 실온에서 진행되는데, 반응의 종말점에 가까워 오면 흑색의 silver(I) oxide가 사라지고 기벽에 은경이 생기거나 은단 보다 두 배정도 큰 은구슬들이 생겨난다.

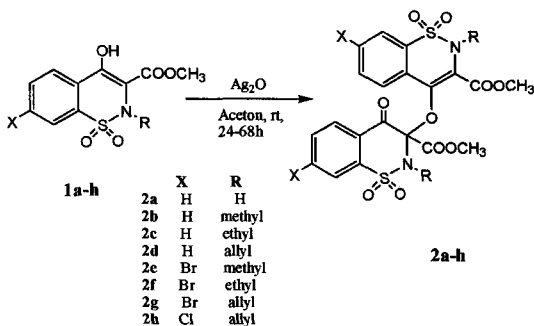
본 연구자가 전보에서 보고한 바와 같이 이 비대칭 dimer를 이루고 있는 여러 가지 결합 중에 가장 약한 것은 ether 결합을 하고 있는 3과 4를 연결하는 두 가지 결합이므로 외부 힘에 의해 결합이 깨어질 때 가장 먼저 분열된다고 할 수 있다. 이 화합물이 약품으로 개발되어 생체에 경구 투여된다면 일단 흡수되기 전까지 기존의 문제점인 4-hydroxy의 산성 proton을 내지 않아 위장 자극을 감소할 수 있을 것으로 생각된다.

이 dimerization의 수율은 약 45~91%이며, 반응 시간은 약 24~68시간으로 끝까지 출발물질이 남아 있는 화학평형 상태에서 반응을 종결시켰다. 7-위치에 halogen이 치환된 화합물들의 반응에서는 반응시간이 더 길었다. 반응시간이 더 길어진 것은 7-위치에 치환된 halogen의 영향으로 thiazine ring의 전자 밀도가 다소 낮아진 때문으로 생각한다. 그리고 benzothiazine ring의 benzene에 전자 음성도가 높은 halogen을 치환했을 경우에 전자 밀도의 영향은 받지만 반응의 성패에는 상관하지 않는 것을 알 수 있었다.

이 반응의 성패는 용매인 acetone의 건조에 달려있다. 충분히 건조되지 않은 용매의 사용은 반응을 진행시키지 않는다. 이는 이 반응이 dehydration으로 물분자의 존재가 화학 평형을 이루어 반응을 더 이상 진행시키지 않기 때문이다. 이 반응의 성공을 위해서는 건조한 용기, 정제된 출발물질, 소량의 용매 사용이 필요하다.

이 반응의 용매로 alcohol류를 사용하지 말아야 한다. 왜냐하면 반응 용매로 alcohol을 사용할 경우 1,2-benzothiazine의 dimer 뿐만 아니라 산화적 중간체가 용매인 alcohol과 dehydration을 일으켜 생긴 3-alkoxy 화합물도 함께 생성되기 때문이다.

Proton NMR spectra에서는 hydrogen의 환경이 비대칭임을 나타내주는 두 개의 ally기, 두 개의 aromatic 고리 및 두 개의 methyl ester를 확인할 수 있었다. Proton NMR spectra에서 OH-signal의 사라짐과 carbon NMR spectra의 182 ppm부근에서 새로운 carbonyl기 signal이 출현함으로써 4-hydroxy기



Scheme 1– Synthesis of dimer of 1,2-benzothiazine derivatives **2a-h**.

가 산화되었음을 증명해준다. Carbon NMR spectra에서도 특징적인 짝을 이루는 두 개씩의 signal들이 나타나 dimer임을 확인할 수 있었다.

결 론

본 연구에서는 oxicom 계열의 공통 구조이고 약효 발현의 pharmacophore인 1,2-benzothiazine고리의 여러가지 비대칭 dimer 유도체 8종을 합성하였다. 제조로는 1,2-benzothiazine 유도체에 silver(I) oxide를 사용하여 oxidative dimerization의 합성 방법을 이용하였다.

감사의 말씀

본 연구는 1999년도 덕성여자대학교의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) Lombardino, J. G., Wiseman, E. H., Mclamore, 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) 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).
- 3) Zinnes, H., Sircar, J. C., Lindo, N., Schwartz, M. L., Fabian, A. C., Shavel, J., Jr., Kasulani, C. F., Genzer, J. D., Lutomski, C. and Dipasquale, G. : 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).
- 4) Soler, J. E. : *United. States. Patent* **4**, 563, 452 (1985).
- 5) Marfat, A. : Annual Drug Data Report, 202 (1987): Antiinflammatory 2-Methyl-2H-1,2-benzo-(or-thieno)-thiazine-3-carboxamide 1,1-Dioxide Derivatives. *United. States. Patent* **4**, 551, 452 (1985).
- 6) 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).
- 7) Caruso, I., Montrone, F., Boari, L. : Lornoxicam versus Diclofenac in Rheumatoid Arthritis-A Double-blind, Multicenter study. *Adv. Ther.* **11**, 132 (1994).
- 8a) Lombardino, J. G. : Benzothiazine dioxides derivatives, *United. States. Patent* **4**, 309, 427 (1982).
- 8b) Chemical Abstracts 104, 19596 (1986) [Marfat, A. : Ether prodrugs of antiinflammatory oxicams, *Eur. Patent* **147**, 117 (1985)].
- 8c) Suh, J. J., Hong, Y. H., Kim, B. C. : Synthesis and Antiinflammatory Activity of 4-Substituted-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxides, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**(2) 61 (1987).
- 9) Shin, H. S., Kim, E., Song, H., Lee, C. H. : The Crystal and Molecular Structure of (dl)-2-Benzyl-4-ethylester-5-(p-methylphenyl)-3H,5H,6H-1,2,6-thiadiazine-1,1-dioxide, C₂₀H₂₂N₂O₄S, *J. Kor. Chem. Soc.*, **39**(5) 344 (1995).
- 10) Park, M. S. : Synthesis and Crystal structure of Asymmetric Dimer of 1,2-Benzothiazine derivatives Using Silver Oxide, *J. Kor. Chem. Soc.*, **42**(6) 657 (1998).
- 11) 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 (1996).