

소염진통제 개발(II)

— 집합 헤테로고리 화합물 —

박노상* · 김현숙 · 임희종 · 정영식 · 최중권 · 함원훈

*한국화학연구소, 성균관대학교 약학대학

(Received February 8, 1991)

Development of Antiinflammatory Agents(II)

— Fused Heterocycles —

No-Sang Park*, Hyun Sook Kim, Hee-Jong Lim,
Young-Shik Jung, Joong-Kwon Choi and Won-Hoon Ham

*Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O. Box 9, Daedeogdanji, Daejeon 305-606, KOREA
College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, KOREA

Abstract—Quinoline, pyrazolo-[5,4-*b*]-pyridine, isoxazolo-[5,4-*b*]-pyridine, pyrazolo-[4,3-*c*]-quinoline, isoxazolo-[5,4-*e*]-thiazine, and isothiazolo-[5,4-*e*]-thiazine derivatives were prepared as possible antiinflammatory agents. Some of the synthesized compounds showed antiinflammatory activities comparable to Aspirin and Naproxen.

Keywords □ Quinoline, pyrazolopyridine, isoxazolopyridine, pyrazoloquinoline, isoxazolothiazine, isothiazolothiazine, antiinflammatory agent.

본 연구에서는 전보에¹⁾ 뒤이어 새로운 구조의 신규 소염진통제를 개발하기 위하여 다음과 같이 3가지의 방향을 설정하여 화합물들을 합성하고 이들의 생리활성을 검색하여 새로운 “Lead”로의 개발을 시도하였다.

첫째, 최근에 들어서 특허 등의 문헌에 소염진통제로 자주 발표되고 있는 quinoline 유도체들을 합성하고 그외 유사한 구조로 isoxazolopyridine과 pyrazolopyridine 유도체를 합성하였다.

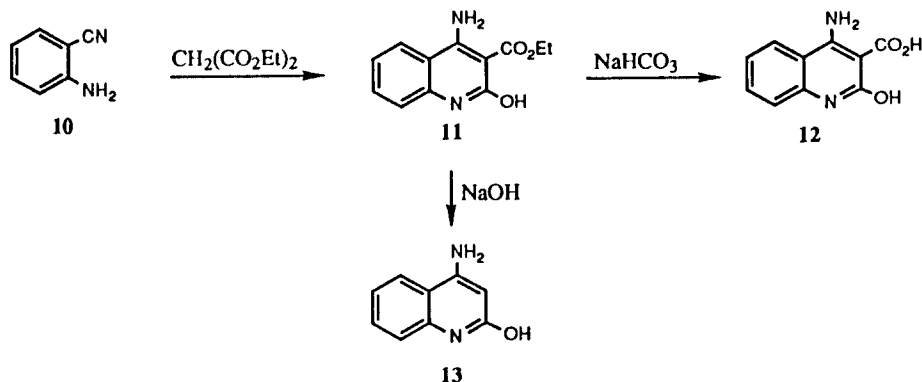
둘째, 새로운 구조로서 소염진통작용을 나타내는 것으로 알려진 pyrazoloquinoline 유도체를 합성하였다.

셋째, 최근에 개발된 oxicam 구조의 화합물 중에서 가장 우수한 약효를 갖고 있는 Tenoxicam의 구조를 변형시켜서 isoxazolothiazine과 isothiazolothiazine 유도체를 합성하였다.

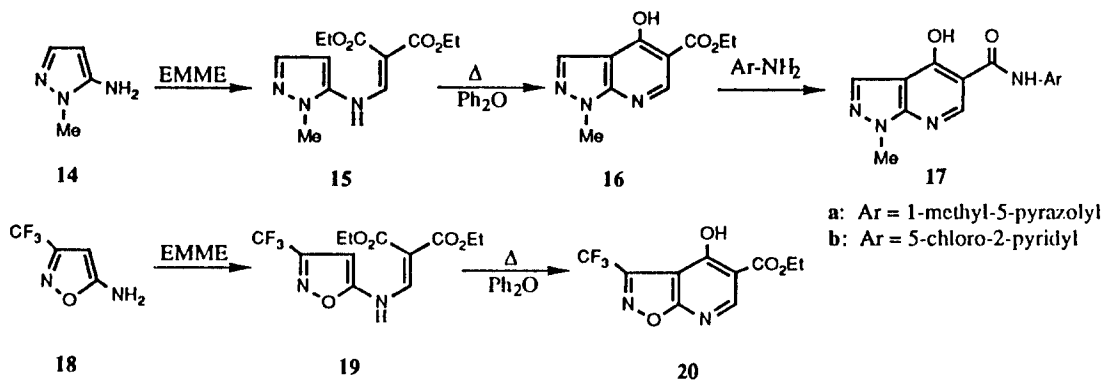
Quinoline 유도체의 합성—Quinoline 유도체로는 quinoline의 benzene 핵에 치환체가 도입된 화합물들과 pyridine 핵에 치환체가 도입된 화합물들을 합성하였다. 그리고 quinoline의 benzene 핵 대신에 pyrazole이나 isoxazole을 도입한 화합물들도 합성하였다.

우선 기존방법을 사용하여 아닐린 유도체들로부터 4-hydroxyquinoline-3-carboxylate들을 합성하였다(Scheme 1).²⁾ 4-Hydroxyquinoline-3-carboxylate 유도체들 2는 aniline 1에 diethyl ethoxymethylmalonate(EMME)를 기존의 알려진 방법에 따라 반응시켜 얻은 중간체인 aminomethylenemalonate를 diphenyl ether(Ph₂O) 중에서 cyclization시켜 합성하였다. 여기에서 사용된 아닐린 유도체로는 aniline, *o*-fluoroaniline, 2,4-difluoroaniline, 그리고 *p*-trifluoromethylaniline 등이었다. 중간체인 aminomethylenemalonate들은 대부분 90% 이상의 수율로 얻어졌고

본 논문에 관한 문의는 함종원에게 연락바람.



Scheme III



Scheme IV

사용하여 68%의 수율로 4-amino-2-hydroxy-3-quinolinecarboxylic acid **12**를 얻을 수 있었다(Scheme III).

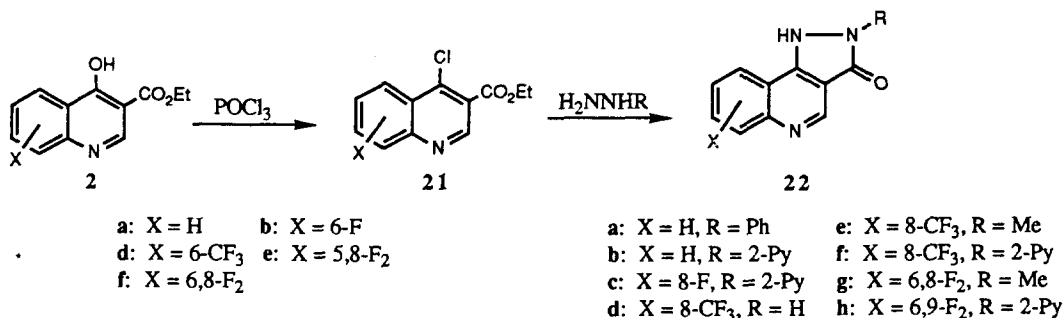
다음은 앞에서 얻은 quinoline carboxylate들을 amide로 바꾸었다. 이들 ester **2c**와 **6**을 decaline 용매 중에서 aromatic amine들과 축합시켜 해당되는 carboxamide 유도체 **3a-c**와 **9a-d**를 합성하였다(Scheme I, Scheme II).

다음으로는 heteroaromatic amine을 사용하여 benzopyridine이 아닌 pyrazolopyridine과 isoxazolopyridine을 합성하였다. 다른 heteroaromatic amine을 사용한 pyrazolopyridine의 합성은 5-amino-1-methylpyrazole **14**로부터 시작되었다. 이 아민 **14**는 ethyl 5-amino-1-methylpyrazole-4-carboxylate의 가수분해 및 decarboxylation에 의해 68%의 수율로 얻었다.⁴⁾

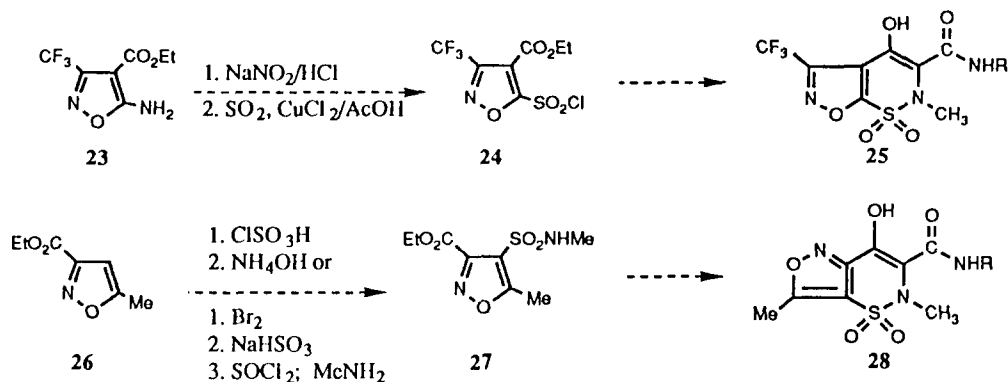
이렇게 얻은 아민과 EMME를 반응시켜 91%의 높은 수율로 aminomethylenemalonate **15**를 얻었으나 Ph_2O 중에서의 cyclization은 36%의 비교적 낮은 수율로 진행되어 pyrazolopyridine **16**을 얻었다.²⁾ 이렇게 합성한 carboxylate **16**을 5-amino-1-methylpyrazole과 2-amino-5-chloropyridine과 반응시켜 carboxamide **17**를 제조하였다(Scheme IV).

유사한 방법으로 5-amino-3-trifluoromethylisoxazole **18**을 얻어⁵⁾ 같은 방법으로 isoxazolopyridine **20**을 얻었다. Aminoisoxazole과 EMME의 반응은 ester-amine exchange 반응이 수반되어 화합물 **19**를 60%의 수율로 얻는데 그쳤으나 pyrazolopyridine의 경우와는 달리 cyclization 반응은 78%의 만족할 만한 수율로 진행되었다(Scheme IV).

Pyrazoloquinoline 유도체의 합성-2,5-Dihydro-3



Scheme V



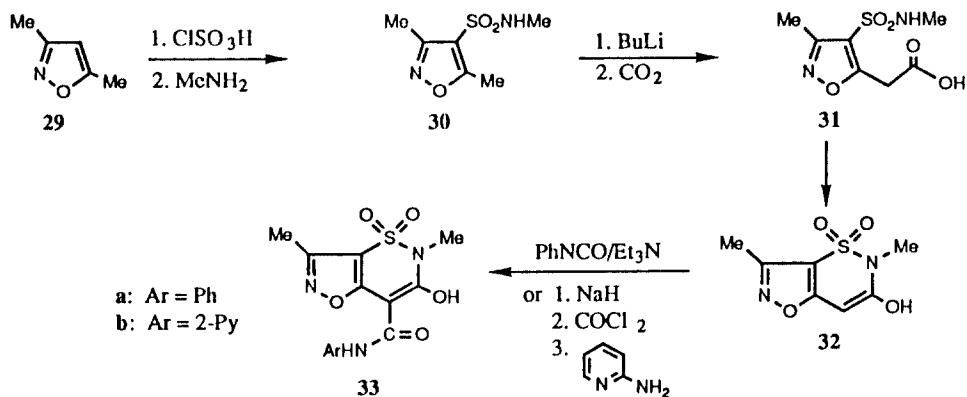
Scheme VI

H-pyrazolo-[4,3-*c*]-quinoline-3-one 유도체들의 합성은 앞에서 합성된 quinolinecarboxylate **2**의 OH를 POCl₃를 써서 염소로 바꾼 다음(화합물 **21**)⁶⁾ 여러 가지 hydrazine과 반응시켜 쉽게 **22**를 합성할 수 있었다(Scheme V).⁷⁾

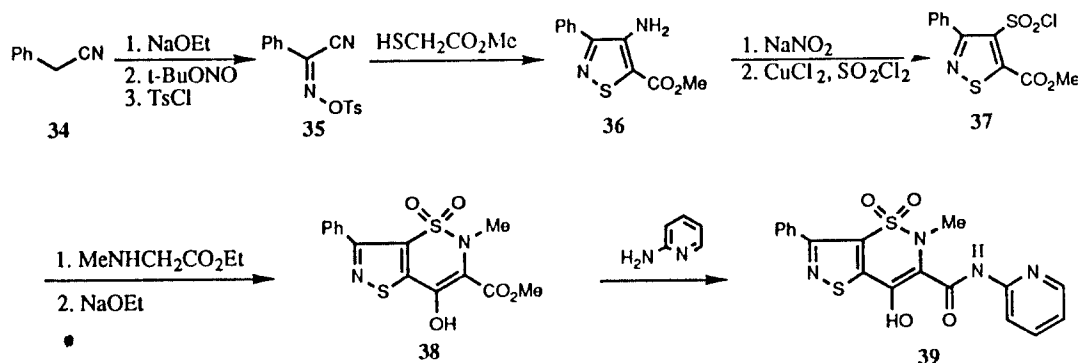
Isoxazothiazinecarboxamide의 합성—Isoxazothiazine 합성에는 우선 전 연구에서 합성한 3-trifluoromethyl-5-aminoisoxazole-4-carboxylate **23**을 이용하여 isoxazolo-[4,5-*e*]-1,2-thiazine **25**를 합성하고자 하였다. 화합물 **23**의 amino기를 diazonium salt로 만들고 여기에 SO₂ gas를 도입하여 5번 위치에 sulfonyl chloride가 도입된 화합물 **24**를 합성하려 하였으나 디아조화반응이 이루어지지 않았다.⁸⁾ 다음 5-methylisoxazole-3-carboxylate **26**으로부터 isoxazolo-[3,4-*e*]-1,2-thiazine **28**의 합성을 시도하였다. 그러나 chlorosulfonation이 이루어지지 않았으며⁹⁾ bromination에 이어 치환에 의한 sulfonation도 시도하였으나 치환반응이 일어나지 않았다(Scheme VI).¹⁰⁾

이렇게 isoxazole의 4번 위치의 치환반응이 잘 일어나지 않는 것이 3번 위치에 trifluoromethyl이나 carboxylate같은 치환체들에 의한 electron withdrawing effect에 의한 것으로 추정되어 5-methylisoxazole을 이용하여 시도하였으나 이 또한 chlorosulfonation이나 oxidation 등의 반응들이 진행되지 않았다.

그러나 3,5-dimethylisoxazole **29**를 chlorosulfonation시켜 sulfonyl chloride를 만들고 이를 methylamine으로 amidation시켜 sulfonamide **30**을 얻은 후⁹⁾ 5번 위치의 methyl group을 *n*-butyl lithium으로 anion을 만들고 여기에 CO₂ gas를 bubbling시켜서 5번 위치의 methyl group에 카르복실기를 도입하였다.¹¹⁾ 이 화합물 **31**을 xylene 중에서 *p*-toluenesulfonic acid 촉매로 cyclization시켜서 isoxazolo-[5,4-*e*]-1,2-thiazine **32**를 합성하였다. 화합물 **32**를 phenylisocyanate나 2-aminopyridine과 반응시켜 isoxazothiazine carboxamide **33**를 합성하는데 성공하였다(Scheme VII).¹²⁾



Scheme VII



Scheme VIII

Isothiazolothiazine 화합물의 합성—Isothiazolo-[5,4-*e*]-1,2-thiazine 유도체들의 합성은 phenyl acetonitrile **43**를 출발물질로 *t*-butyl nitrite와 sodium ethoxide를 이용하여 oxime을 만들고 이를 tosylation시켜 화합물 **35**를 얻은 다음¹³⁾ base 존재하에 methyl thioglycolate로 cyclization시켜 화합물 **36**을 합성하였다.¹⁴ 다음 화합물 **36**은 4번 위치의 amino기를 diazonium salt를 거쳐 sulfonyl chloride **37**로 만든 다음⁸⁾ ethyl sarcosinate와 반응시키고 다시 sodium ethoxide 존재하에 cyclization시켜 화합물 **38**을 합성하였다. 이 화합물 **38**을 2-aminopyridine과 xylene 중에서 환류시켜 isothiazolo-[5,4-*e*]-1,2-thiazine-3-carboxamide 유도체 **39**를 합성하였다(Scheme VIII).^{10,15)}

약효의 검색—본 연구에서 합성된 화합물들 중 21개에 대하여 1차 screening으로 소염효과를 보기 위해

Table I—Antiinflammatory Activities of Standard and Synthetic Compounds

Standard Compounds	ED ₃₀ (mg/Kg)	Synthetic Compounds	ED ₃₀ (mg/Kg)
Aspirin	25	Isoxazolopyridine 20	50.1
		22c	150
Naproxen	10.7	Pyrazoloquinoline 22e	18.1
		22f	23.9
Piroxicam	1.6	22h	100
		Isoxazolothiazine 33e	73
		Thiazolothiazine 39	9.3

anti-edema test를 다음과 같이 실시하였다. 즉 SD female rat (체중 160~180g)의 오른쪽 뒷발바닥에 1% carrageenin 0.1 ml를 피하주사하여 생성된 부종의 크기가 시험약물의 피하투여에 따라 변화하는 것을

측정하였다. 그 실험결과와 일부는 다음 Table 1에 보였다.

이상의 여러 가지 유도체의 합성 및 동물실험을 통하여 이들 유도체들 중에는 소염진통제로서의 훌륭한 활성을 갖는 화합물들이 있어, 앞으로의 신규 소염진통제 개발에 있어서 중요한 "LEAD" 화합물이 될 가능성을 확인하였다. 특히 isothiazolothiazine 유도체 **39**는 소염효과가 상당히 우수한 화합물로 oxycam 계열의 화합물들에는 미치지 못하나 Aspirin이나 Naproxen보다는 우수한 약효를 나타냈으며 pyrazoloquinoline 유도체 **22e**, **22f**의 소염효과는 비교약물인 Aspirin과 비슷하였다. 따라서 앞으로의 연구방향은 이들 유도체에 새로운 치환기를 도입하여 약효의 향상을 꾀하고 또한 작용기전의 구명과 부작용 또는 독성의 확인에 노력하여야 할 것으로 생각된다.

실 험

Spectral data는 다음 기기들을 사용하여 얻었다. IR은 Shimadzu IR-435, NMR은 Bruker 300, Varian T-60A, FT-80A를 각각 사용하였고 tetramethylsilane을 내부 표준물질로 사용하였다. Mass spectra는 Shimadzu의 GSMS GP-1000, JEOL/SVC를 이용하였고 녹는점은 Electrothermal digital melting point apparatus로 측정하였고 온도보정은 하지 않았다. TLC plate는 Merck사 제품을 사용하였다. 본 연구에서 사용한 시약들은 Aldrich사나 Fluka, Janssen, Alfa, Tokyo Kasei 그리고 동양화학 등의 전문시약 회사 제품을 대부분 정제하지 않고 사용하였다. 사용한 반응용매들은 대부분 1급 이상의 순도를 지닌 것들을 사용하였으며, 필요하다고 생각한 경우 잘 알려진 방법을 사용하여 정제하였다. NMR data의 설명에서 s는 singlet, d는 doublet, t는 triplet, q는 quartet, m은 multiplet, b는 broad singlet를 각각 의미하며 chemical shift는 δ 로 나타내었다. Mass data의 설명에서 M^+ 는 molecular ion을 의미한다.

Ethyl 4-Hydroxyquinoline-3-carboxylate 2a—Aniline 9.31g(0.1 mol)을 EMME 20.2 ml(0.1 mol)에 녹이고 90°C에서 4.5시간 반응시킨 다음 생성된 ethanol(EtOH)을 감압하에서 제거한다. 이 고체를 hexane에서 재결정하여 anilinomethylenemalonate 24.21g(92%)을 백색고체로 얻었다: mp. 46~48°C.

Anilinomethylenemalonate 5.27g을 Ph₂O 50 ml에 녹이고 240°C에서 1시간 반응시킨 후 상온으로 냉각하여 고체를 여과하고 benzene으로 세척 후 건조시켜 2.1g(48%)의 백색고체를 얻었다: mp. 284~286°C.

Ethyl 6-Fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate 2b—4-Fluoroaniline 2.22g(20 mmol)을 EMME 4.32g(20 mmol)에 녹이고 120~130°C에서 3시간 반응시킨 후 EtOH를 감압하에서 제거하고 생성된 고체를 hexane 15 ml로 2회 세척 후 건조시켜 5.32g(94.7%)을 백색고체로 얻었다: mp. 78.5~81°C.

위의 methylenemalonate 5.32g(18.9 mmol)을 Ph₂O 50 ml에 녹이고 2.5시간 환류시킨다. 상온으로 냉각하여 생성된 고체를 여과 후 benzene으로 세척하고 건조시켜 2.23g(52%)의 백색고체를 얻었다: mp. 308~311°C(dec).

Ethyl 4-Hydroxy-8-fluoroquinoline-3-carboxylate 2c—2-Fluoroaniline 11.22g(100 mmol)과 EMME 20.2g(100 mmol)의 혼합물을 120~130°C로 5시간 동안 가열한 뒤 상온으로 식혀 얻어진 결정을 petroleum ether(PE)로 씻은 후 건조시켜 백색결정상의 anilinomethylenemalonate 26.1g(93%)을 얻었다: mp. 84~86°C.

위의 aminomethylenemalonate 28.1g(100 mmol)의 Ph₂O 100 ml 용액을 5시간 동안 환류시킨 다음 냉각시켜 14.62g의 고체를 얻었다. 모액을 다시 5시간 동안 환류시켜 4.48g의 고체를 더 얻었다. 합하여 화합물 **2c** 19.1g(81%)을 얻었다: mp. 221~222°C; Mass m/e 235(M^+ , 54), 189(100), 161(7), 133(18).

Ethyl 6-Trifluoromethyl-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate 2d—4-Aminobenzotrifluoride 20g(0.124 mol)과 EMME 29.5g(0.136 mol)의 혼합물을 130°C에서 4시간 동안 가열한 다음 식히고 PE를 가하여 교반한다. 석출된 결정을 여과하고 PE로 세척한 다음 건조시켜 anilinomethylenemalonate 37.0g(90%)을 얻었다: mp. 99~101°C; Mass m/e 331(M^+ , 100), 285(81), 229(91), 212(69).

위의 anilinomethylenemalonate 30g(90.6 mmol)의 Ph₂O 300 ml 용액을 7시간 동안 환류시킨 후 냉각시켜 10.32g의 고체를 얻었다. 모액을 다시 5시간 동안 환류시켜 5.10g의 고체를 여취하였다. 합하여 화합물 **2d** 15.42g(60%)을 얻었다: mp. 354~355°C; Mass m/e 285(M^+ , 62), 239(100), 212(16), 183(15).

Ethyl 4-Chloro-5,8-difluoroquinoline-3-carboxylate 2e—2,5-Difluoroaniline 13.0g(116 mmol)을 EMME 26.38g(123 mmol)에 녹이고, 120~130°C에서 2시간 동안 반응시키고 EtOH를 감압하에서 제거하여 생성된 고체를 PE로 세척 후 건조시켜 32.42g(93.2%)의 백색 결정을 얻었다: mp. 87~88°C.

Anilinomethylmalonate 32.42g(108 mmol)을 Ph₂O 300 ml에 녹이고, 5시간 동안 환류시킨 다음 냉각하여 생성된 고체를 여과하고 benzene으로 세척 후 건조시켜 10.0g(36.2%)의 연갈색 고체를 얻었다: mp. 221~223°C.

Ethyl 6,8-Difluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate 2f—2,4-Difluoroaniline 10g을 EMME 16.8g에 녹이고 120~130°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응에서 생성된 EtOH을 감압하에서 제거하고 생성된 고체를 PE로 세척하고 건조시킨 후 이를 200 ml의 Ph₂O에 녹여서 240~250°C에서 1.5시간 반응시키고 상온으로 냉각시켜 생성된 고체를 여과하고 benzene으로 세척한 후 건조시켜 **2f** 7.8g(40%)을 얻었다: MS *m/e* 253(M⁺, 36), 207(100), 179(8), 151(16).

N-[5-(1-Methylpyrazolyl)]-4-hydroxy-8-fluoroquinoline-3-carboxamide 3a—화합물 **2c** 0.5g과 5-amino-1-methylpyrazole 0.22g으로부터 뒤의 **9b**와 같은 방법으로 0.55g(90%)의 미황색 결정을 얻었다: MS *m/e* 286(M⁺, 74), 190(100), 162(9), 134(16), 97(44).

N-(2-Pyridinyl)-4-hydroxy-8-fluoroquinoline-3-carboxamide 3b—화합물 **2c** 75 mg과 2-aminopyridine 35 mg으로부터 뒤의 **9b**와 같은 방법으로 80 mg(89%)의 미황색 결정을 얻었다: mp. 309~311°C; MS *m/e* 283(M⁺, 100), 190(71), 94(74).

N-[5-(3-Trifluoromethylisoxazolyl)]-4-hydroxy-8-fluoroquinoline-3-carboxamide 3c—화합물 **2c** 100 mg와 5-amino-3-trifluoromethylisoxazole 66 mg으로부터 뒤의 **9b**와 같은 방법으로 110 mg(76%)의 미황색 결정을 얻었다: MS *m/e* 341(M⁺, 34), 322(5), 190(100), 134(11), 107(9).

Ethyl 2,4-Dihydroxyquinoline-3-carboxylate 6—Ethyl 2-aminobenzoate **4** 3.7 ml(25 mmol)와 diethyl malonate 12 ml(75 mmol)의 혼합물을 철야 환류한 후 Kugelrohr를 써서 여분의 malonate를 제거하여

얻은 잔사를 silica gel column chromatography로 정제하여 백색 결정상의 diethyl (2-aminobenzoyl) malonate 4.10g(61%)을 얻었다: Mass *m/e* 279(M⁺, 44), 234(11), 207(21), 165(100), 146(29), 119(85).

위의 malonate 4.0g(14.3 mmol)과 sodium hydride 0.82g(34 mmol)의 THF 50 ml 현탁액을 5시간 환류한 다음 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔사에 동량의 물과 ethyl acetate(EtOAc)를 가한 후 유기층을 갈라내고 물층을 6 N 염산으로 pH 5~6으로 조정하여 석출된 결정을 여과하여 dihydroxyquinoline carboxylate **6**을 정량적으로 얻었다.

Sodium ethoxide 0.41g(6.0 mmol)과 diethyl malonate 0.80g(5.0 mmol)의 무수 EtOH 10 ml 용액에 상온에서 ethyl 2-aminobenzoate 0.83g(5.0 mmol)을 가하고 2일간 환류한 뒤 용매를 감압하에서 제거하여 얻은 잔사를 물에 녹이고 동량의 ether로 세척하였다. 물층을 6 N 염산을 써서 중화하여 백색 결정으로 **6** 0.20g(17%)을 얻었다: mp. 205~207°C; NMR(CDCl₃-DMSO-d₆, 80 MHz) δ1.51(t, 3H), 4.45(q, 2H), 7.58(m, 4H), 11.2(s, 1H); IR(KBr) 2833, 1666, 1625, 1490, 1417 cm⁻¹; Mass *m/e* 233(M⁺, 52), 187(100), 161(38), 119(60).

Ethyl α-(2-Aminobenzoyl)cianoacetate 7—Ethyl 2-aminobenzoate **4** 1.60g(10 mmol)과 ethyl cyanoacetate 1.15g(10 mmol)의 혼합물을 170~180°C에서 철야 가열한 후 Kugelrohr를 사용하여 미반응 물질을 제거하고 얻은 잔사를 methylene chloride(MC)-PE로 결정화하여 연갈색 해면상의 화합물 **7** 1.50g(65%)을 얻었다: mp. 108~110°C; NMR(CDCl₃, 80 MHz) δ1.42(t, J=7 Hz, 3H), 1.78(s, 1H), 3.62(s, 2H), 4.40(q, J=7 Hz, 2H), 7.14(t, J=7 Hz, 1H), 7.56(t, J=8 Hz, 1H), 8.07(d, J=7 Hz, 1H), 8.59(d, J=7 Hz, 1H), 12.05(s, 1H); IR(KBr) 3230, 1675, 1605, 1590 cm⁻¹; Mass *m/e* 232(M⁺, 57), 192(11), 187(12), 164(13), 146(100), 119(20).

2,4-Dihydroxy-3-cyanoquinoline 8—위의 ester **7** 100 mg(0.43 mmol)과 sodium hydride 15 mg(0.62 mmol)의 THF 10 ml 현탁액을 2.5시간 환류하고 감압하에서 용매를 제거한다. 잔사에 물과 EtOAc를 가한 뒤 물층을 분리하여 묽은 염산으로 pH 3으로 조정하여 생성된 결정을 여과하고, PE로 세척한 뒤 건조시켜 화합물 **8** 67 mg(83%)을 얻었다: NMR

(CDCl₃-DMSO-d₆, 80 MHz) δ7.56(m, 4H), 11.6(s, 1H).

N-(2-Pyridinyl)-2,4-dihydroxyquinoline-3-carboxamide 9a—화합물 **6** 50 mg과 2-aminopyridine 20 mg으로부터 뒤의 **9b**와 같은 방법으로 **9a** 59 mg(98%)을 연미색 결정으로 얻었다: mp. 295~297°C; MS *m/e* 281(M⁺, 100), 236(7), 188(14), 161(6), 94(87).

N-[2-(5-Chloropyridyl)]-2,4-dihydroxyquinoline-3-carboxamide 9b—화합물 **6** 50 mg과 2-amino-5-chloropyridine 30 mg을 5 ml의 decaline에 혼합하여 환류온도에서 2시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시켜 생성된 침전물을 여과하고 hexane으로 세척한 후 건조시켜 60 mg(89%)의 미황색 결정을 얻었다: mp. 341~343°C; MS *m/e* 315(M⁺, 84), 188(28), 128(100), 77(7).

N-[2-(3,5-Dichloropyridyl)]-2,4-dihydroxyquinoline-3-carboxamide 9c—화합물 **6** 50 mg과 2-amino-3,5-dichloropyridine 35 mg으로부터 위와 같은 방법으로 58 mg(77%)의 담갈색 결정을 얻었다: mp. 360°C up; MS *m/e* 351(M⁺+1, 17), 314(64), 188(19), 161(100), 119(65), 92(32).

N-[5-(1-Methylpyrazolyl)]-2,4-dihydroxyquinoline-3-carboxamide 9d—화합물 **6** 0.5g와 1-methyl-5-aminopyrazole 0.3g으로부터 위와 같은 방법으로 0.6g(98%)의 미황색 결정을 얻었다: MS *m/e* 284(M⁺, 93), 188(53), 97(100), 77(10).

Ethyl-4-amino-2-hydroxyquinoline-3-carboxylate 11—Anthranilonitrile **10** 5.90g(50 mmol)과 diethyl malonate 23 ml(150 mmol)을 170°C에서 24시간 가열한 다음 여분의 diethyl malonate는 Kugelrohr로 제거하였다. 잔사를 EtOAc-PE에서 결정화하여 여과하고 여액을 다시 농축한 다음 EtOAc-hexane에서 결정화하여 연미색 결정인 화합물 **11** 5.50g(47.4%)을 얻었다: NMR(CDCl₃, 80 MHz) δ1.32(t, J=7 Hz, 3H), 3.58(s, 2), 4.32(q, J=7 Hz, 2H), 7.14(m, 1H), 7.45(m, 2H), 8.33(d, J=8.5 Hz, 1H), 9.87(b, 1H; Mass *m/e* 232(M⁺, 20), 187(8), 145(9), 118(100).

4-Amino-2-hydroxyquinoline-3-carboxylic acid 12—앞에서 얻은 ester **11** 2.0g을 4% sodium bicarbonate 용액 50 ml에 혼합하여 1시간 동안 환류하였다. 반응혼합물을 진한 염산으로 pH 1로 조정후 생성

된 침전을 여과하여 PE로 세척한 다음 건조시켜 화합물 **12** 1.2g(68.2%)을 미황색 결정으로 얻었다: MS *m/e* 204(M⁺, 16), 160(20), 118(100), 91(12).

4-Amino-2-hydroxyquinoline 13—앞에서 얻은 ester **11** 50 mg(0.22 mmol)을 2 N NaOH 수용액 5 ml에 넣어 1시간 환류한 다음 병용 중에서 진한 염산으로 pH 2~3으로 조정하고 MC 50 ml로 추출한다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고 감압하에서 용매를 제거하여 화합물 **13**을 얻었다: Mass *m/e* 160(M⁺, 58), 137(74), 119(100), 92(55), 65(15).

Ethyl 7-Methyl-4-hydroxypyrazolo-[5,4-b]-pyridine-3-carboxylate 16—5-Amino-1-methylpyrazole **14** 5.5g과 EMME 3.3g의 혼합물을 140°C로 4시간 동안 가열한 후 감압하에서 여분의 EMME를 Kugelrohr로 제거하여 남은 고체를 column chromatography로 정제하여 1.2g(89%)의 백색 결정을 얻었다: MS *m/e* 267(M⁺, 93), 123(100), 95(9).

위에서 얻은 aminomethylenemalonate **15** 1.0g(3.74 mmol)의 Ph₂O 10 ml 용액을 4시간 환류한 다음 냉각하면 백색 침상의 결정이 석출된다. 이 결정을 여과하고 PE로 세척한 다음 건조시켜 pyrazolopyridine-carboxylate **16** 300 mg(36%)을 얻었다: mp. 68~71°C; MS *m/e* 221(M⁺, 44), 175(100), 147(10), 120(9).

N-[5-(1-Methylpyrazolo)]-4-hydroxy-7-methylpyridine-3-carboxamide 17a—화합물 **16** 50 mg과 5-amino-1-methylpyrazole **14** 33 mg으로부터 앞의 **9b**와 같은 방법으로 61.5 mg(33%)의 미황색 결정을 얻었다: MS *m/e* 272(M⁺, 24), 176(83), 97(100).

N-[2-(5-Chloropyridyl)]-7-methyl-4-hydroxypyrazolo-[5,4-b]-pyridine-3-carboxamide 7b—화합물 **16** 50 mg과 2-amino-5-chloropyridine 44 mg으로부터 같은 방법으로 45 mg(66%)의 미황색 결정을 얻었다: MS *m/e* 303(M⁺, 61), 176(64), 128(100), 101(11).

Ethyl 4-Hydroxy-3-trifluoromethylisoxazole-[5,4-b]-pyridine-5-carboxylate 20—5-Amino-3-trifluoromethyl isoxazole **18** 4.50g(29.8 mmol)과 EMME 18 ml(89.4 mmol)을 130°C에서 24시간 동안 가열한 다음 여분의 malonate를 115~120°C, 0.5 mmHg에서 증류해낸 잔사를 silica gel column chromatography로 정제하여 화합물 **19** 5.72g(60%)을 얻었다: mp. 72~

74°C ; NMR(CDCl₃-DMSO-d₆, 80 MHz) δ1.35(2t, J = 8 Hz, 6H), 4.28(2q, J = 8 Hz, 4H), 5.93(s, 1H), 8.23(b, 1H), 11.32(b, 1H) ; IR(KBr) 3580, 3120, 2980, 1690, 1675, 16555, 15855 cm⁻¹ ; MS *m/e* 322 (M⁺ + 1, 42), 277(63), 276(100), 220(33), 163(10), 152(21).

앞에서 얻은 화합물 **19** 5.0g(15.6 mmol)의 Ph₂O 25 ml 용액을 10분간 환류시키고 냉각한 후 hexane 50 ml를 가하면 결정이 석출된다. 이것을 여과하고 hexane으로 세척한 다음 건조하여 백색 판상의 화합물 **20** 3.35g(78%)을 얻었다 : mp. 150~151°C ; NMR(CDCl₃-DMSO-d₆, 80 MHz) δ1.38(t, J = 8 Hz, 3H), 4.32(q, J = 8 Hz, 2H), 8.77(s, 1H) ; IR(KBr) 3430, 16675, 1605, 1560 cm⁻¹ ; MS *m/e* 276(M⁺, 25), 231(32), 230(100), 133(20).

2,5-Dihydro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3(5H)-one 22a—화합물 **2a** 6.6g(30.2 mmol)을 POCl₃ 6.0 ml(64.4 mmol)에 녹여 10~15분간 환류시킨 후 얼음 100g에 붓고 암모니아수 16.5 ml를 가하여 염기성으로 한 다음 ether 100 ml로 2회 추출 후 건조(MgSO₄)하고, 용매를 날려 **21a** 5.86g(83%)을 연갈색 고체로 얻었다 : mp. 64~66°C ; NMR(CDCl₃) δ1.47(t, 3H), 4.30(q, 2H), 7.40~8.40(m, 4H), 9.10(s, 1H).

화합물 **21a** 2.36g을 30 ml의 xylene에 녹이고 여기에 1.0 ml의 phenylhydrazine을 가한 후 120°C에서 2시간 동안 가열하였다. 생성된 고체를 여과하고 이를 5% NaOH 50 ml에 녹이고 50 ml의 EtOAc로 세척한 후 묽은 염산을 가해 액성을 pH 7로 조정하였다. 생성된 황색침전을 증류수로 세척한 후 건조시켜서 2.34 g(90%)을 얻었다 : mp. 329~334°C ; NMR(DMSO-d₆) δ7.10~7.65(m, 5H), 8.05~8.25(m, 4H) ; MS *m/e* 261(M⁺H).

2,5-Dihydro-2-(2-pyridyl)-pyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3(3H)-one 22b—화합물 **21a** 1.0g과 0.5g의 2-hydrazinopyridine으로부터 **22a**와 같은 방법으로 0.96g(87%)의 황색 결정을 얻었다 : MS *m/e* 262(M⁺).

2,5-Dihydro-2-(2-pyridyl)-8-fluoropyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3(5H)-one 22c—화합물 **2b** 2.23g(9.48 mmol)을 POCl₃ 1.5 ml에 녹여 10분간 환류시킨 후 냉각한다. 얼음 50g에 붓고 암모니아수 4 ml를 가해 염기성이 되게 한 후 ether로 추출하고 건조(MgSO₄)

한 다음 용매를 날려 2.26g(94%)의 **21b**를 백색고체로 얻었다. 화합물 **21b** 2.0g과 0.95g의 2-hydrazinopyridine으로부터 **22a**와 같은 방법으로 1.66g(75%)의 황색 결정을 얻었다 : MS *m/e* 280(M⁺).

2,5-Dihydro-8-trifluoromethylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3(5H)-one 22d—화합물 **2d** 6.0g(20.9 mmol)을 POCl₃ 4.3 ml(46.1 mmol)에 녹여 15분간 환류시킨 다음 얼음 50g에 붓고 암모니아수 15 ml를 가해 액성이 염기가 되게 한다. 10분간 교반시키고 ether 300 ml를 가하여 미반응의 출발물질은 여과하여 제거한다(0.34g). 여액은 ether층을 분리하고, 물층은 MC 50 ml씩으로 2회 추출하여 ether층과 합하고, 건조(MgSO₄)시켜 연노랑색 고체 4.62g(72.4%)을 얻었다 : mp. 62~63°C ; NMR(CDCl₃) δ1.47(t, J = 7 Hz, 3H), 4.53(q, J = 7 Hz, 2H), 7.80~8.33(m, 2H), 8.30(s, 1H), 9.20(s, 1H).

화합물 **21d** 1.5g(4.9 mmol)의 xylene 20 ml 용액에 hydrazine 0.18g(5.4 mmol)을 가한 후 80°C에서 1시간 교반시킨 후 2시간 동안 환류시킨다. 상온으로 냉각시켜 생성된 고체를 여과한 후 benzene 20 ml씩으로 2회, MeOH 20 ml로 세척한 후 1N NaOH 150 ml에 녹이고, MC 50 ml로 2회 세척한다. 물층을 6N HCl로 pH 6~7로 하여 고체를 석출시키고 이를 여과하고 증류수 20 ml씩으로 2회, MeOH 20 ml로 세척 후 건조시켜 화합물 **22d** 1.1g(88%)을 노란색 고체로 얻었다 : mp. 350°C 이상 ; Mass *m/e* 253(M⁺, 100), 234(7.5), 224(9.8), 197(14.1), 196(29.1), 171(11.2), 169(12.0).

2,5-Dihydro-2-methyl-8-trifluoromethylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3(5H)-one 22e—화합물 **21d** 1.5g(4.9 mmol)의 xylene 20 ml 용액에 methylhydrazine 0.3 ml(5.6 mmol)를 가하고 2시간 동안 환류시킨다. 상온으로 냉각 후, 고체를 여과하고 benzene 20 ml, 증류수 20 ml로 세척 후 건조시켜 황색고체 1.2g(83%)을 얻었다 : mp. 319~321°C(dec.) ; Mass *m/e* 267(M⁺, 100), 266(17.7), 224(20.4), 196(32.8), 195(30.0), 169(11.2), 168(10.4).

2,5-Dihydro-2-(2-pyridyl)-8-trifluoromethylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3(5H)-one 22f—화합물 **21d** 1.5g과 2-hydrazinopyridine 0.6g으로부터 **22a**와 같은 방법으로 **22f** 1.3g(81%)을 황색결정으로 얻었다 : mp. 350°C ; MS *m/e* 330(M⁺).

2,5-Dihydro-2-methyl-6,8-difluoropyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3(5H)-one 22g - 화합물 **2f** 4.9g을 POCl₃ 3.0 ml에 가열하여 녹인 후 20분간 환류시키고 상온으로 냉각시킨 후 40g의 얼음에 붓고 암모니아수로 중화시킨 후 50 ml씩의 ether로 2회 추출하고 용매를 날려서 4.9g(96%)의 화합물 **21f**를 얻었다 : mp. 69~71 °C ; NMR(CDCl₃) δ1.47(t, J=10 Hz, 3H), 4.47(q, J=10 Hz, 2H), 7.10~7.90(m, 2H), 9.07(s, 1H). 앞의 **21f** 1.5g과 methylhydrazine 0.4g을 사용하여 **22a**와 같은 방법으로 0.86g(67%)의 **22g**를 황색 결정으로 얻었다 : mp. 319~325°C(dec.) ; MS *m/e* 235(M⁺) ; NMR(DMSO-d₆, 80 MHz) δ4.15(s, 3H), 7.35~8.10(m, 2H), 8.90(s, 1H).

6,9-Difluoro-2,5-dihydro-2-(2-pyridyl)-pyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3(5H)-one 22h - 화합물 **2e** 5.56g(21.8 mmol)을 POCl₃ 3.5 ml(37.0 mmol)에 녹여 10~15분간 환류시킨 후 40g에 붓고 암모니아수 12 ml를 가해 염기성으로 한다. Ether 100 ml식으로 2회 추출하고 건조시켜 5.72g(96%)의 **21e**를 연갈색 고체로 얻었다 : NMR(CDCl₃) δ1.47(t, J=7 Hz, 3H), 4.57(q, J=7 Hz), 7.17~7.83(m, 2H), 9.20(s, 1H).

화합물 **21e** 1.5g(5.48 mmol)의 xylene 15 ml 용액에 2-hydrazinopyridine 0.6g(5.5 mmol)을 가하고 4시간 동안 환류시킨다. 상온으로 냉각하여 생성된 고체를 여과하고, 증류수 100 ml, MeOH 30 ml로 2회 세척하고 건조시켜 노란 고체 1.47g(89.9%)을 얻었다 : mp. 343~345°C(dec.) ; Mass *m/e* 298(M⁺, 100), 269(10.8), 105(11.9), 79(66.8), 78(19.4).

3,5-Dimethyl-4-methylaminosulfonylisoxazole 30 - Chlorosulfonic acid 126 ml에 3,4-dimethylisoxazole **29** 60g을 빙욕으로 냉각하면서 30분에 걸쳐 서서히 적가한 뒤 120°C에서 1시간, 160°C에서 20시간 교반하였다. 이 혼합물을 500g의 얼음에 천천히 쏟고 500 ml의 ether로 2회 추출하였다. 유기층을 100 ml의 증류수로 2회 세척하고 건조(MgSO₄)시킨 다음 용매를 날려서 생성된 고체를 다시 300 ml의 ether에 녹이고 0°C에서 2시간 동안 MeNH₂ 기체를 통과시켰다. 이 반응혼합물을 6N 염산으로 중화시키고 유기층을 50 ml의 물로 세척한 후 건조(MgSO₄)시키고 용매를 날려 22.1g(19%)의 흰색 결정을 얻었다 : mp. 71.5~72.5°C ; NMR(CDCl₃) δ2.40(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.70(s, 3H), 5.00(s, 1H) ; IR(KBr) 3300, 1590 cm⁻¹ ;

MS *m/e* 190(M⁺).

3-Methyl-4-methylaminosulfonylisoxazole-5-acetic acid 31 - 앞에서 얻은 sulfonamide **30** 21.5g의 200 ml THF 용액에 2.6 M *n*-BuLi 95 ml를 -78°C에서(무산소상태) 서서히 적가하였다. 반응혼합물을 30분간 교반한 다음 2시간 동안 탄산가스를 통과시키고 6N 염산 50 ml과 물 50 ml의 혼합물에 서서히 부어준 뒤 100 ml씩의 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고 감압하에서 농축시켜 얻은 잔사를 소량의 ether로 2회 세척하여 18.9g(75%)의 백색 결정을 얻었다 : NMR(CDCl₃) δ2.36(s, 3H), 2.55(d, J=4 Hz, 3H), 4.10(s, 2H), 6.50(s, 1H), 7.75(s, 1H) ; IR(KBr) 3400, 1720 cm⁻¹ ; MS *m/e* 234(M⁺), 235(M⁺+1).

2,7-Dimethyl-3-hydroxyisoxazolo-[5,4-e]-1,2-thiazine-1,1-dioxide 32 - 앞에서 얻은 isoxazoleacetic acid **31** 5.5g과 *p*-TsOH 0.94g을 xylene 200 ml에 녹이고 Dean-Stark 장치를 써서 생성되는 물을 제거하면서 20시간 환류시켰다. 감압하에서 용매를 제거하고 생성된 고체를 EtOAc 250 ml에 녹이고 증류수 80 ml로 3회 세척한 후 건조(MgSO₄)시키고 용매를 날려 생성된 고체를 소량의 EtOH로 세척하여 3.7g(73%)의 흰색 결정을 얻었다 : mp. 157~158°C ; NMR(CDCl₃) δ2.50(s, 3H), 3.23(s, 3H), 4.06(s, 2H) ; IR(KBr) 3400, 1700 cm⁻¹.

3-Hydroxy-2,7-dimethyl-4-phenylaminocarbonylisoxazolo-[5,4-e]-1,2-thiazine-1,1-dioxide 33a - 앞의 화합물 **32** 1.3g의 무수 DMF 30 ml 용액에 0.9g의 Et₃N을 가하여 상온에서 5분간 교반시켰다. 이 반응혼합물에 0.72g의 phenyl isocyanate를 가하여 5시간 교반시킨 후 얼음에 붓고 6N 염산으로 중화하여 생성된 고체를 EtOH에 재결정하여 1.4g(69.5%)의 흰색 침상결정을 얻었다 : mp. 156.5~158°C ; NMR(DMSO-d₆) δ2.30(s, 3H), 3.10(s, 3H), 6.70~7.60(m, 5H), 8.50~9.70(b, 2H) ; IR(KBr) 3400, 1600 cm⁻¹ ; MS *m/e* 335(M⁺).

3-Hydroxy-2,7-dimethyl-4-(2-pyridyl)aminocarbonylisoxazolo-[5,4-e]-1,2-thiazine-1,1-dioxide 33b - 0.45g의 NaH를 무수 THF 50 ml에 분산시키고 여기에 앞에서 얻은 **33** 2.16g의 30 ml THF 용액을 -20°C에서 서서히 적가하였다. 1.5시간 동안 교반시킨 후 41%의 COCl₂ benzene 용액 2.7g의 30 ml THF 용

액을 $-40\sim 50^{\circ}\text{C}$ 에서 적가하고, 상온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응혼합물을 감압농축시켜 미반응의 COCl_2 를 제거하고, 이를 다시 100 ml의 THF에 녹이고 여기에 1.6 ml의 Et_3N 을 가한 다음 0.96g의 2-aminopyridine의 20 ml THF 용액을 천천히 적가시키고 4시간 동안 교반시켰다. 반응혼합물을 6 N HCl로 중화시키고 생성된 침전을 여과하여 증류수로 세척하고 건조시켜 1.25g(41%)을 얻었다 : mp. $251\sim 253^{\circ}\text{C}$; MS m/e 336(M^+) ; NMR($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 2.30(s, 3H), 7.30~8.67(m, 4H).

α -(*p*-Toluenesulfonyloximino)benzyl cyanide 35 -무수 EtOH 150 ml에 Na 5.0g을 녹이고 병목 중에서 benzyl cyanide 25 ml를 적가하였다. 이 혼합물을 30분간 교반한 후 *t*-BuONO를 적가하고 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 용매를 날려 생성된 고체를 소량의 ether로 세척하고 진공건조시켜 oxime을 얻었다. 이 oxime의 200 ml benzene 용액에 *p*-TsCl 41 g을 가한 다음 4시간 동안 환류온도에서 반응시켰다. 반응혼합물의 용매를 날려 생성된 고체를 소량의 EtOH로 세척하여 45.7g(70%)의 목적화합물을 얻었다 : NMR(CDCl_3) δ 2.43(s, 3H), 7.63(m, 9H) ; IR (KBr) 2230, 1590 cm^{-1} .

Methyl 3-Phenyl-4-aminoisothiazole-5-carboxylate 36 -앞의 화합물 35 21.4g과 8.9g의 methyl thioglycolate의 10 ml pyridine 용액에 28 μl 의 morpholine을 가한 다음 상온에서 1시간 교반시켰다. 이 혼합물에 50 ml의 ether를 가하고 30 ml의 증류수로 2회 세척한 후 용매를 날려 농축시키고 EtOH에서 재결정하여 침상결정의 thiazole 36 11.4g(68%)을 얻었다 : NMR (CDCl_3) δ 3.80(s, 3H), 5.33(s, 2H), 7.43(m, 5H).

Methyl 3-Phenyl-4-chlorosulfonylisothiazole-5-carboxylate 37 -앞의 화합물 36 1.0g, 진한 염산 0.9 ml, AcOH 3 ml와 HCO_2H 0.9 ml의 혼합용액에 NaNO_2 0.3g의 1 ml 수용액을 0°C 이하에서 서서히 적가하였다. 반응혼합물을 30분간 교반시킨 후 여기에 CuCl_2 0.18g과 SO_2 1.2g의 4 ml AcOH 용액을 가한 다음 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 반응혼합물에 30 ml의 증류수를 가하고 40 ml의 ether로 2회 추출하고 농축하여 얻은 잔사를 column chromatography로 정제하여 0.72g(53%)의 목적화합물을 얻었다 : NMR(CDCl_3) δ 3.97(s, 3H), 7.43(m, 5H) ; MS m/e 317(M^+H).

Methyl 4-Hydroxy-2-methyl-7-phenylisothiazolo-[5,4-*e*]-1,2-thiazine-1,1-dioxide-3-carboxylate 38 -앞의 화합물 37 0.7g과 ethyl sarcosinate hydrochloride 0.37g의 10 ml pyridine 용액을 실온에서 2시간 교반시켰다. 감압하에서 용매를 제거하고 여기에 2 N HCl 5 ml를 가한 후 30 ml의 MC로 2회 추출하고 유기층을 20 ml의 증류수로 세척한 후 건조(MgSO_4)시키고 농축시킨 다음 silica gel column chromatography로 정제하여 0.36 (37%)의 methyl 3-phenyl-4-ethoxycarbonylmethylene-(*N*-methyl)-aminosulfonyl-5-isothiazolecarboxylate를 얻었다 : MS m/e 399 (M^+) ; NMR(CDCl_3) δ 1.17(s, 3), 2.57(s, 3H), 3.63(s, 2H), 3.97(s, 3H), 4.04(q, 2H), 7.47(m, 5H) ; IR (KBr) 3400, 1730, 1350, 1230 cm^{-1} .

Sodium 60 mg의 무수 EtOH 15 ml 용액에 위의 화합물 0.31g을 가한 후 60°C 로 2시간 동안 가열하였다. 반응혼합물을 냉각시킨 후 2 N 염산으로 중화시키고 20 ml의 MC로 추출하였다. 유기층을 증류수로 세척하고 건조(MgSO_4)시킨 후 용매를 날려서 38 0.22g(77%)을 얻었다 : MS m/e 366(M^+) ; NMR (CDCl_3) δ 1.40(t, 3H), 3.04(s, 3H), 4.40(q, 2H), 7.67(m, 5H) ; IR(KBr) 3400, 1670, 1355, 1270 cm^{-1} .

2-Methyl-4-hydroxy-7-phenyl-3-(2-pyridyl)amino-carbonylisothiazolo-[5,4-*e*]-1,2-thiazine-1,1-dioxide 39 -앞의 화합물 38 0.21g과 2-aminopyridine 70 mg의 xylene 15 ml 용액을 5시간 동안 환류온도에서 교반시켰다. 반응혼합물을 상온으로 냉각시키고 소량의 활성탄을 가하여 가열 후 여과하고 용매를 날려서 39 0.11g(46%)을 얻었다 : MS m/e 414(M^+) ; NMR (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3.03(s, 3H), 7.20(m, 1H), 7.90(m, 10H) ; IR(KBr) 1640, 1600 cm^{-1} .

감사의 말씀

본 연구는 과기처의 특정연구과제로 수행되었으며 약효검색을 위하여 수고해주신 본 연구소 의약활성실의 이부연, 김재홍과 합성실험을 도와주신 이광숙께 감사드립니다.

문헌

- 1) For part 1, see Park, N.-S., Kim, H.-S., Min, C. and Choi, J.-K. : Development of antiinflammatory

- agents. *Yakhak Hoeji* **34**, 80(1990).
- 2) Lednicer, D. and Mitscher, L.A. : *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Vol. 2 ; John Wiley and Sons : New York, pp. 366-370(1980).
 - 3) Abdelhamid, A.O., Abdel-Galil, F.M. and Saleh, S.S. : Reactions with heterocyclic enamionitriles, Synthesis of pyrazolo[2,3-*b*]pyridine, pyrazolo[2,3-*d*]pyrimidine and pyrazolo derivatives. *Heterocycles* **27**, 1861(1988).
 - 4) Dorn, H. Hilgetag, G. and Zubek, A. : β -Eliminierung von Sulfinat aus mono- und bis-sulfonyliertem 3-amino- Δ^3 -pyrazolin und 5-amino-1-alkyl- Δ^4 -pyrazolin. *Chem. Ber.* **98**, 3368(1965).
 - 5) Tanaka, K., Suzuki, T., Maeno, S. and Mitsuhashi, K. : Synthesis and Reaction of 5-amino-3-trifluoromethylisoxazole and pyrazolo-4-carboxylic acid. *J. Heterocyclic Chem.* **23**, 1535(1986).
 - 6) Surrey, A.R. and Hammer, H.F. : Some 7-substituted 4-aminoquinoline Derivatives. *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 113(1946).
 - 7) Yokoyama, N., Ritter, B. and Neubert, A.D. : 2-Arylpyrazolo[4,3-*c*]quinoline-3-ones: Novel agonist, partial agonist and antagonist of benzodiazepines. *J. Med. Chem.* **25**, 337(1982).
 - 8) Bellmin, R., Festal, D. : Synthesis of some pyrazolo [4,3-*e*] [1,2]-and thiazolo[4,5-*e*] [1,2] thiazine 1, 1-dioxide derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **21**, 1017 (1984).
 - 9) Cremllyn, R.J., Swinbourne, F.J. and Yung, K.-M. : Some heterocyclic sulfonyl chlorides and derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **18**, 997(1981).
 - 10) Binder, D., Hromatka, O., Geissler, F., Schimied, K., Noe, C.R., Burri, K., Pfister, R., Strub, K. and Zeller, P. : Analogues and derivatives of tenoxicam. *J. Med. Chem.* **30**, 678(1987).
 - 11) Brunelle, D.J. : Isoxazoles as β -diketone synthone-selective anion formation on 3,5-dialkylisoxazoles. *Tetrahedron Lett.* **22**, 3699(1981).
 - 12) Marafat, A. and Chambers, R.J. : Synthesis of 3,4-dihydro-2-methyl-3-oxo-N-aryl-2H-[1]-benzothieno[3,2-*e*]-1,2-thiazine-4-carboxamide 1,1-dioxides. *J. Heterocyclic Chem.* **25**, 639(1988).
 - 13) Stevens, T.E. : Beckmann rearrangement of arylglyoxylonitrileoxime *p*-toluene sulfonates. *J. Org. Chem.* **50**, 2436(1963).
 - 14) Pain, D.L., Peart, B.J. and Wooldridge, H.K.R. : In *comprehensive heterocyclic chemistry* Vol. 6 ; A.R. Katritzky, C.W. Rees Eds. ; Pergamon Press : Elmsford, New York, pp. 167-168(1984).
 - 15) Lombardino, J.G. Wiseman, E.H. and McLamore, W.M. : Synthesis and antiinflammatory activity of some 3-carboxamides of 2-alkyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzthiazine 1,1-dioxides. *J. Med. Chem.* **14**, 1171 (1971).