(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07D 401/04
A61K 31/495

(45) 공고일자 2003년02월11일
(11) 등록번호 10-0363003
(24) 등록일자 2002년11월18일

(21) 출원번호 10-1995-0008201
(22) 출원일자 1995년04월08일

(65) 공개번호 특1995-0032171
(43) 공개일자 1995년12월20일

(30) 우선권주장 94-70909 1994년04월08일 일본(JP)

(73) 특허권자
시오노기 앤드 컴파니, 리미티드
일본국 오사카, 오사카-시, 추오-쿠, 도쇼-마치 3-초메 1-8

(72) 발명자
수수무타카다
일본국,효고-켄,카와니시-시,미도리-다이,4-6-78
노부오,쵸메이
일본국,오사카,사카이-시,우에노시바-무코가오카-쵸,1-14-16
마코토아다치
일본국,나라-켄,이코마-군,헤구리-쵸,미도리가오카,6-18-22
마사미에이죠
일본국,나라-켄,이코마-시,시가노다이-니시,2-10-7
카주오카와사키
일본국,나라-켄,나라-시,사호-다이,3-902-106

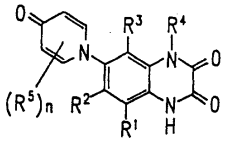
(74) 대리인
김용인
심창섭

심사관 : 조성신

(54) 옥소피리디닐퀴녹살린유도체

요약

본 발명은 하기 일반식 I 로 표시되는 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체또는그의 약제학적으로 허용되는 염이다:



(I)

단, 상기식 중,

R^1 은 수소, 할로겐, 니트로, 또는 트리할로메틸이고;

R^2 는 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, 카르바모일, 저급알킬로 치환된 카르바모일, 술파모일, 또는 저급 알킬로 치환된 술파모일이고;

R^3 은 수소, 니트로, 또는 할로겐이고;

R^4 는 수소, 저급알킬, 치환된 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 또는 치환된 저급 시클로알킬이고;

R^5 는 할로겐, 니트로, 시아노, 저급알킬, 카르바모일 및 저급 알킬로 치환된 카르바모일로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택된 치환체이고; 그리고

n은 0내지 4의 정수이다. 상기 유도체는 NMDA 수용체 및 AMPA 수용체 양자에 대해 길항제로 작용하며, 따라서 상기 수용체에 결합하는 흥분성 아미노산에 의해 야기되는 신경학적 장해에 대한 치료제로서 효과적이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본발명은 중추뉴론의 글루타메이트 수용체, 특히, NMDA수용체 및 AMPA수용체에 대한 길항효과를 나타내는 옥소피리디닐퀴놀살린 유도체에 관한 것이다.

L-글루탐산 및 L-아스파르트산과 같은 아미노산은 중추신경계(CNS)의 뉴론을 활성화시키는 신경전달물질로서 불가결하다. 그렇지만, 뉴론을 둘러싸는 이들 흥분성 아미노산의 과잉축적은 뉴론의 하이퍼스티뮬레이션(hyperstimulation)을 유발함으로써 파킨슨병, 노인성치매, 헌팅톤병, 및 전간과 같은 신경학적 장해; 및 허혈, 산소결핍증, 저혈당증, 또는 두부외상 및 척수외상 후에 발견되는 정신기능 감퇴 및 운동기능 감소증을 일으키는 것으로 생각되고 있다.(참조 : McGeer et al. Nature, 263, 517-519(1976); Simon et al. Science, 226, 850-852(1984), Wieloch, Science,230, 681-683(1985); Faden et al. Science, 244, 798-800(1989); Turski et al. Nature, 349, 414-418(1991)).

상기한 흥분성 아미노산들은 상기 뉴론상의 글루타메이트수용체를 통해 CNS에 작용하는 것으로 알려져 왔다. 따라서 그러한 수용체에 상기 흥분성 아미노산들이 결합하는 것을 경합적으로 억제하는 물질들은 항전간 약제, 허혈성 뇌장해 예방약, 및 항파킨슨증후군 약과 같은 상기한 질병 및 상태의 치료제로서 유효하다고 생각되어 왔다. 상기 글루타메이트 수용체가 수행하는 중요한 역할들은 일본공개 특허 제 6-25294, 6-239747, 및 6-228112호(야마노우치 파미슈티컬 코., 엘티디.):WO 93/8173(쉐링); EP 5725852A1(바스프)등에 보고되어 있다.

상기 글루타메이트 수용체는 두 그룹으로 분류할 수 있다; 즉, 이온채널타입과 대사타입으로 나눌수 있다. 상기 이온채널타입은 아고니스트에의 결합에 관한 그것의 선택성을 기준으로 하여 다시 세그룹으로 나눌수 있다. 이들은 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA)수용체, 2-아미노-3-(3-히드록시-5-메틸이속사졸-4-일)프로파노에이트(AMPA)수용체, 및 카이네이트수용체로 불린다.

NMDA수용체는 NMDA및 이보텐산과 같은 아고니스트에 의해 선택적으로 활성화 된다. NMDA수용체의 하이퍼-스티뮬레이션은 다량의 칼슘이온이 뉴론으로 흘러들어가는 것을 허용하는데, 이것은 뉴론의 사멸원인중 하나로 여겨져 왔다. 지금까지, NMDA수용체에 선택적으로 결합하는 길항물질로서는, D-2-아미노산-5-포스포발레 레이트(D-AP5), 및 3-[2-카르복시피페라진-4-일] 프로필-1-포스페이트(CPP)등이 알려져 있다.

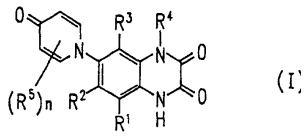
상기 AMPA수용체는 AMPA, 글루탐산, 및 퀴스쿠알산과 같은 아고니스트에 의해 선택적으로 활성화 된다. 상기 AMPA수용체에 대한 길항물질로서 퀴녹살린의 다양한 유도체들이 개발되었다. 이 유도체들의 예로는 6,7-디니트로퀴녹살린-2, 3-디온(DNQX)(페로산), 6-시아노-7-니트로퀴녹살린-2, 3-디온(CNQX), 2,3-디히드록시-6-니트로-7-술파모일벤조(f)퀴녹살린(NBQX)(페로산), 및 6-이미다졸일-7-니트로퀴녹살린-2,3-(1H,4H)-디온(YM900)(야마노우치 파마슈티컬 코., 엘티디.)등이 있다. 이 유도체 중 일부는 문헌에 보고되었다.(Honore et al., Science, 241, 701-703(1988); S heardown et al., Eur, J.pharmacol., 174, 197-204(1989), 1992년 5월 14일에 국제공개된 PCT공개 제 WO92-07847호; 및 일본공개특허 제 63-83074, 63-258466, 1-153680, 2-48578, 2-221263, 및 2-221264호).

상기 NMDA수용체는 글리신이 결합되는 알로스테릭 부위(allosteric site)와 상기한 아고니스트를 인식하는 부위를 가지고 있다. 글리신에 의한 알로스테릭 부위의 결합은 상기 NMDA수용체들의 기능을 현저하게 증가시킨다는 것이 알려져 있다. 최근, 글리신 결합부위에 결합할 수 있으며 상기 NMDA수용체에 알로스테릭하게(allosterically) 영향을 미칠수 있는 길항물질 또는 모듈레이터의 개발이 일반의 관심을 끌게 되었다. 상기 글리신 결합부위에 대한 길항물질의 예로는 5,7-디클로로키누렌산HA966(Eur. J.pharmacol., 151, 161-163(1988))이 있다.

상기한 DNQX와 CNQX는 상기 NMDA수용체의 글리신 결합부위 및 AMPA수용체에 길항효과를 나타내는 것이 확인되었다(Birch et al., Eur. J. pharmacol., 156, 177-180(1988); Drejer et al., Neurosci, Lett., 98, 333-338(1989); Sheardown et al., science, 247, 571-574(1990)). 또한 디옥소테트라히드로퀴놀린도 상기 글리신 결합부위 및 AMPA수용체 양자에 대해 길항 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 이들화합물은 상기 NMDA 수용체 및 AMPA수용체중 어느 한쪽에 대해 효과적인 길항효과를 나타내지만, 이들은 그들 양자에 대해 동시에 효과적인 활성을 보이지는 않는다(Larsen et al. ed. EXCITATORY AMINO ACID RECEPTORS, Chapter11, ELLIS HORWOOD발행 (1992)). 이들 화합물은 중추신경진정제로서 실제로 사용되지는 않았는데, 그 이유는 이들은 뇌에 전달되기가 어렵기 때문이다.

상기한 흥분성 아미노산에 의해 야기되는 변성 또는 사멸로부터 뉴론을 보호하는 상기한 질병 및 상태에 유효한 치료제로서 사용되는 화합물들은 상기 NMDA수용체 및 AMPA수용체 양자에 대한 길항물질로서 효과적으로 작용할 것이 요구된다(Mosinger등, Exp, Neurol., 113, 10-17(1991)). 따라서, 상기 NMDA수용체 및 상기 AMPA수용체 양자에 대해 현저한 길항활성을 나타내는 화합물이 요구된다.

본발명에 따르면 하기 일반식 I로 표시되는 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



(I)

(단, 상기식중, R^1은 수소, 할로겐, 니트로, 또는 트리할로메틸이고; R^2는 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, 카르바모일, 저급알킬로 치환된 카르바모일, 술파모일, 또는 저급알킬로 치환된 술파모일이고; R^3는 수소, 니트로, 또는 할로겐이고; R^4는 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 저급시클로알킬, 또는 치환된 저급 시클로알킬이고; R^5는 할로겐, 니트로, 시아노, 저급알킬, 카르바모일, 및 저급알킬로 치환된 카르바모일로 이루어지는 군으로 부터 독립적으로 선택된 치환체이고; 그리고 n은 0내지 4의 정수이다.)이 제공된다.

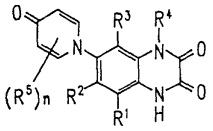
본발명의 한 실시태양에 따르면, 일반식 I에서, R^1과 R^3은 독립적으로 수소 또는 니트로이고; R^2는 할로겐, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, 카르바모일, 저급알킬로 치환된 카르바모일, 술파모일, 또는 저급알킬로 치환된 술파모일이고; R^4는 수소 또는 저급알킬이고; R^5는 할로겐, 니트로, 및 저급알킬로 이루어지는 군으로 부터 독립하여 선택된 치환체이고; 그리고 n은 0내지 4의 정수이다.

본발명의 또하나의 실시태양에 따르면, 일반식 I에서, R^1과 R^3는 각기 수소이고; R^2는 할로겐, 니트로, 시아노, 또는 트리할로메틸이고; R^4는 수소 또는 저급알킬이고; R^5는 할로겐과 니트로로 이루어지는 군으로 부터 독립하여 선택된 치환체이고; 그리고 n은 0내지 4의 정수이다.

본발명의 또하나의 실시태양에 따르면, 일반식 I에서 n은 0이다.

본발명의 또하나의 실시태양에 따르면, 일반식 I에서 R^1, R^3, 및 R^4는 각기 수소이고; 그리고 R^2는 니트로이다.

본발명의 약제학적 조성은 그것의 활성성분으로 하기 일반식 I로 표시되는 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



(I)

(단, 상기식중, R^1은 수소, 할로겐, 니트로, 또는 트리할로메틸이고; R^2는 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, 카르바모일, 저급알킬로 치환된 카르바모일, 술파모일, 또는 저급알킬로 치환된 술파모일이고; R^3는 수소, 니트로, 또는 할로겐이고; R^4는 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 저급시클로알킬, 또는 치환된 저급 시클로알킬이고; R^5는 할로겐, 니트로, 시아노, 저급알킬, 카르바모일, 및 저급알킬로 치환된 카르바모일로 이루어지는 군으로 부터 독립하여 선택된 치환체이고; 그리고 n은 0내지 4의 정수이다.)을 포함한다.

본발명의 한 실시태양에 따르면, 상기 약제학적 조성물은 흥분성 아미노산에 의해 야기되는 뉴론의 하이퍼-스티뮬레이션을 경합적으로 억제하는데 사용하기 위한 것이다.

본발명의 또하나의 실시태양에 따르면, 상기 악제학적 조성물은 글루타메이트 수용체에 대해 길항활성을 갖는다.

본발명의 또하나의 실시태양에 따르면, 상기 악제학적 조성물은 흥분성 아미노산에 기인한 뉴론의 하이퍼-스티뮬레이션에 의해 야기되는 신경학적 질환을 치료하기 위한 것이다.

본발명의 또하나의 실시태양에 따르면, 상기 신경학적 질환은 파킨슨병, 노인성치매, 헌팅톤 무도병, 및 전간으로 이루어지는 군으로 부터 선택된 적어도 하나의 질환이다.

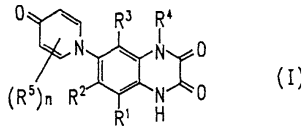
상기 화합물을 본발명의 따른 양상에 따르면, 치료에 유효한 양으로 상체내 투영하는 것으로 이루어지는, 흥분성 아미노산에 의한 뉴론의 히아퍼-스티뮬레이션을 경합적으로 억제하는 방법이 제공된다.

따라서, 본발명은 다음과 같은 이점이 있다.: (1) CNS에 존재하는 NMDA수용체와 AMPA수용체의 글리신 결합부위에 의해 뛰어난 길항활성을 갖는 퀴녹살린 유도체를 제공한다; (2) 흥분성 아미노산에 의해 야기되는 뉴론의 하이퍼-스티뮬레이션을 결합적으로 억제하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다; (3) 글루타메이트 수용체에 대한 길항활성을 가지는 약제학적 조성물을 제공한다; (4) 허혈 또는 산소결핍증에 의해 유도되는 과잉 흥분성 아미노산에 의한 뉴론의 하이퍼-스티뮬레이션에 의해 야기된 신경학적 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물은 제공한다; 그리고(5) 흥분성 아미노산에 의한 하이퍼-스티뮬레이션을 경합적으로 억제하기 위한 방법을 제공한다.

본발명의 상기한 이점과 다른 이점은 다음의 상세한 설명으로 부터 당업자에게 자명하다.

본발명자들은 하기하는 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체들이 일반적으로 CNS에 존재하는 AMPA수용체및 NMDA수용체들의 글리신 결합부위에 대해 길항효과를 나타내는 것을 알아내었다. 따라서 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체는 흥분성 아미노산에 기인한 하이퍼-스티뮬레이션에 의해 야기되는 상기한 질환 및 상태에 대해 유효하다.

본발명의 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체는 하기 일반식 I:



(I)

(단, 상기식중, R^1은 수소, 할로겐, 니트로, 또는 트리할로메틸이고; R^2는 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, 카르바모일, 저급알킬로 치환된 카르바모일, 술파모일, 또는 저급알킬로 치환된 술파모일이고; R^3는 수소, 니트로, 또는 할로겐이고; R^4는 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 저급시클로알킬, 또는 치환된 저급 시클로알킬이고; R^5는 할로겐, 니트로, 시아노, 저급알킬, 카르바모일, 및 저급알킬로 치환된 카르바모일로 이루어지는 군으로 부터 독립하여 선택된 치환체이고; 그리고 n은 0내지 4의 정수이다.)(즉, n은 0,1,2,3, 또는 4이다)로 표시된다.

본발명의 일반식 I에서, 치환될수도 있는 옥소피리디닐기가 퀴녹살린의 6-위치 또는 7-위치에 도입되는데, 이것은 특히 구조면에서 신규하고, 그리고 약리학적으로 중요하다.

할로겐의 예로는 염소, 불소, 브롬, 및 요오드가 있다. 트리할로메틸의 예로는 트리플루오로메틸이 있다. 본명세서에서, 상기 저급알킬은 탄소수 1내지 6의 직쇄상 또는 가지달린 사슬모양 알킬을 지칭한다. 상기 저급알킬의 예로는 메틸, 에틸, 부틸 및 이소프로필이 있다.

상기 저급시킬로알킬은 탄소수 3내지 6의 시킬로알킬기를 지칭한다. 상기 시클로알킬의 예로는 시클로프로필및 시클로부틸이 있다.

R^4에 의해 표시된 상기의 치환된 저급알킬 또는 시킬로알킬의 예로는 할로겐, 아미노기, 및 카르복실기가 있다.

바람직하게는, R^1과 R^3는 독립적으로 수소 또는 니트로이고, 더욱바람직하게는 R^1과 R^3는 각기 수소이다. 바람직하게는 R^2는 수소, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, 카르바모일, 저급알킬로 치환된 카르바모일, 술파모일, 또는 저급알킬로 치환된 술파모일이고; 더욱 바람직하게는, 할로겐, 니트로, 시아노, 또는 트리할로메틸이고; 그리고 가장 바람직하게는, 니트로이다. 바람직하게는, R^4는 수소 또는 저급알킬이고; 그리고 더욱 바람직하게는 수소이다. 바람직하게는 R^1, R^3, 및 R^4는 각기 수소이다.

바람직하게는, R^5는 할로겐, 니트로, 및 저급 알킬로 이루어지는 군으로 부터 독립적으로 선택된 치환체이고; 더욱 바람직하게는, 할로겐과 니트로로 이루어지는 군으로 부터 독립적으로 선택된 치환체들이다.

상기한 n은 0 내지 4의 정수일 수 있다. n이 0인 경우, 상기 옥소피리디닐기상에는 R^5는 전혀 존재하지 않는다. 양자택일적으로, 상기한 n은 1, 2, 3 또는 4의 정수일 수 있다. 따라서, 본 발명의 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체의 옥소피리디닐기상의 $(R^5)n$은 다양한 종류의 치환체들의 조합일 수 있고, 2-위치, 3-위치, 5-위치, 및 6-위치로 이루어지는 군으로 부터 선택된 어느 위치에라도 존재할 수 있다.

$(R^5)n$의 예로는 다음과 같은 조합이 있다: n이 4이고 그리고 R^5들 각각은 할로겐인 조합; n인 2이고, R^5들 각각은 할로겐이고 그리고 R^5는 3-위치와 5-위치에 존재하는 조합; n이 1이고 R^5는 할로겐이고 그리고 3-위치에 존재하는 조합; n이 1이고, R^5는 저급 알킬이고, 2-위치에 존재하는 조합; 및 n이 1이고, R^5는 니트로이고 3위치에 존재하는 조합 바람직하게는 n은 0이다.

본 발명의 바람직한 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체에서, R^1과 R^3는 독립적으로 할로겐 또는 니트로이고; R^2는 할로겐, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, 카르바모일, 저급 알킬로 치환된 카르바모일, 술파모일, 또는 저급 알킬로 치환된 술파모일이고; R^4는 수소 또는 저급 알킬이고; R^5는 할로겐, 니트로 및 저급 알킬로 이루어지는 군으로 부터 독립적으로 선택된 치환체이고; 그리고 n은 0내지 4의 정수이다.

본 발명의 더 바람직한 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체에서, R^1과 R^3는 각기 수소이고; R^2는 할로겐, 니트로, 시아노, 또는 트리할로메틸이고; R^4는 수소 또는 저급 알킬이고; R^5는 할로겐과 니트로로 이루어지는 군으로 부터 독립적으로 선택된 치환체이고; n은 0내지 4의 정수이다. 본 발명의 더욱 더 바람직한 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체에서, R^1, R^3 및 R^4는 각기 독립적으로 수소이고; R^2는 니트로이고; 그리고 n은 0이다.

표 1은 본 발명의 대표적인 예들을 보여준다.

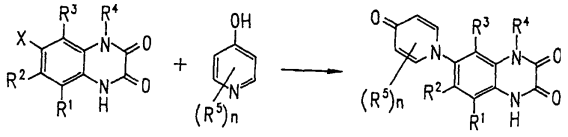
R^1	R^2	R^3	R^4	n	R^5
H	니트로	H	H	0	-
H	할로겐	H	H	0	-
H	시아노	H	H	0	-
H	카르바모일	H	H	0	-
H	술파모일	H	H	0	-
H	트리할로메틸	H	H	0	-
H	니트로	H	저급 알킬	0	-
H	할로겐	H	저급 알킬	0	-
H	시아노	H	저급 알킬	0	-
H	카르바모일	H	저급 알킬	0	-
H	술파모일	H	저급 알킬	0	-
H	트리할로메틸	H	저급 알킬	0	-
H	니트로	H	H	1	2-위치에 메틸
H	니트로	H	H	1	3-위치에 염소
H	니트로	H	H	1	3-위치에 니트로
H	니트로	H	H	4	R^5는 모두 불소임
H	니트로	H	H	2	3-위치와 5-위치에 염소
H	니트로	H	저급 알킬	1	3-위치에 니트로
H	저급 알킬로 치환된 술파모일	H	H	0	-
nitro	할로겐	H	H	0	-
H	할로겐	nitro	H	0	-
H	니트로	H	H	1	불소
H	플루오르	H	H	1	불소
H	니트로	nitro	H	0	-

본 발명은 또한 화합물 I의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 상기 염의 예로는 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 및 인산과 같은 무기산과 화합물 I의 염; 초산, 타르타르산, 푸마르산 및 술폰산과 같은 유기산과 화합물 I의 염; 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같은 무기염기와 화합물 I의 염; 또는 트리스(히드록시메틸) 아미노메탄 및 콜린과 같은 유기염기와 화합물 I의 염이 있다.

화합물 I은 입체 이성체로 존재할 수 있고 화합물 I에 포함될 상기 치환체의 정체에 따라 호변이성체(tautomer)로 존재할 수 있다. 그위에, 본 발명의 화합물 I 또는 그의 염은 1수화물 및 2수화물과 같은 수화물로 존재할 수 있다. 그러한 수화물도 또한 본 발명의 범위내에 있다.

본 발명의 화합물들은, 예를들어, 하기 식으로 나타낸 합성방법 1 또는 2에 의해 제조할 수 있다.

(1)합성방법 1

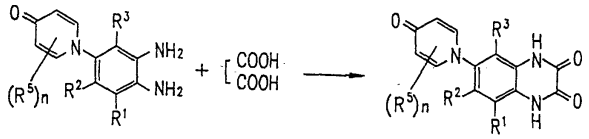


(II) (III) (I)

상기 식에서 X는 할로겐을 나타내고; 그리고 R^1, R^2, R^3, R^4 및 $(R^5)n$은 일반식 I에서와 동일하게 정의된다.

이 방법에 따르면, 할로퀴녹살린 화합물 II를 4-히드록시피리딘 화합물 III와 반응시킨다. 이 반응은 일반적으로 디메틸술폭사이드, 디메틸포름아마이드, 아세토니트릴, 아세톤, 및 테트라히드로푸란과 같은 유기용매중에서, 바람직하게는 약 80 내지 180℃의 온도에서 수행된다. 상기 반응을 촉진시킬 목적으로 여러 다양한 염기들을 가할 수 있다. 바람직한 염기의 예로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 및 탄산칼륨이 있다.

(2)합성방법 2

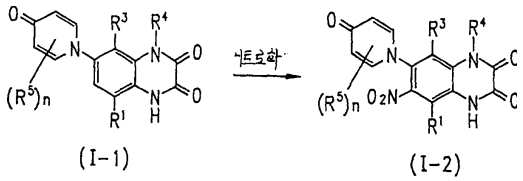


(IV) (I')

상기 식에서 R^1, R^2, R^3, 및 $(R^5)n$은 일반식 I에서와 동일하게 정의된다.

이 방법에 따르면, 옥소피리디닐-O-페닐-엔디아민 유도체 IV를 동일 몰 또는 과잉 몰의 옥살산과 실온이나 또는 그보다 더 높은 온도에서 반응시킨다. 이 반응에서 옥살산 대신에 옥살산의 반응성 유도체를 사용할 수도 있다. 상기 바람직한 유됴체의 예로는 염, 에스테르, 수화물, 무수물, 및 산염화물이 있다. 이 반응은 일반적으로 수성 또는 알콜 용매중에서 수행된다. 상기 반응을 촉진시킬 목적으로 여러 다양한 산들을 가할 수 있다. 바람직한 산의 예로는 염화수소산이 있다. 이 반응에 의해 얻어지는 화합물 I' 은 본 발명의 R^4가 수소인 일반식 I에 상응한다.

본 발명의 화합물들은 또한 상기한 방법에 의해 얻어지는 화합물에 새로운 치환체를 도입하거나 또는 상기 화합물들을 적합한 치환체로 치환함으로써도 제조할 수 있다. 예를들면, R^2가 니트로인 본 발명의 화합물 I-2는 R^2가 수소인 본 발명의 화합물 I-1을 하기식으로 표시한 것처럼, 니트로화함으로써 얻을 수 있다.

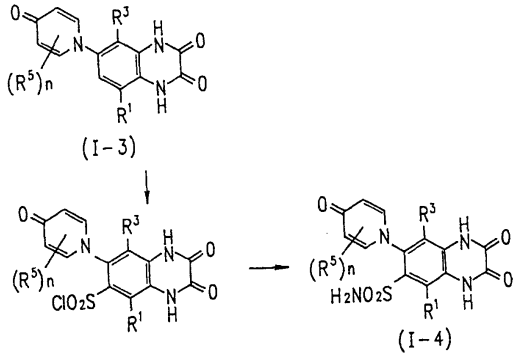


(I-1) (I-2)

상기 식에서 R^1, R^3, R^4 및 $(R^5)n$은 일반식 I에서와 동일하게 정의된다.

니트로화는 R^2가 수소인 본 발명의 화합물 I-1을 황산 또는 초산무수물-초산의 산성 조건하에서 질산 또는 그것의 염 중의 하나로 처리함으로써 실행할 수 있다. 양자택일적으로, 상기 니트로화는 화합물 I-1을 술폴란과 같은 유기용매중에서 니트로늄 테트라플루오로보레이트와 함께 가열함으로써 실행할 수도 있다.

양자택일적으로, 상기와 유사한 조건하에서 하기 식으로 나타낸 것처럼, 본 발명의 화합물은 화합물 I-3을 클로로술폰산 또는 그것의 염으로 처리하여 클로로술포닐기를 도입하고, 그리고 얻어지는 화합물을 암모니아 또는 암모늄염으로 더 처리하여 술파모일을 R^2로서 도입함으로써 얻을 수 있다.



(I-3) (I-4)

본 발명의 화합물이 이 수용체들에 결합하는 능력은 ^3H로 표지된 AMPA 또는 글리신을 사용하여 경합 측정법으로 의해 측정할 수 있다. 그위에, 래트를 사용한 실험은 본 발명의 화합물이 신경학적 장해에 대한 보호기능을 나타냄을 확인하였다.

본 발명의 화합물이 상기 NMDA 수용체의 글리신 결합부위에 결합하는 능력은, 예를 들어 아래에 기술하는 생체외 경합측정법을 사용하여 측정할 수 있다.

래트 대뇌피질을 버퍼용액으로 균질화하고, 그리고 반복하여 원심분리하고 버퍼에 재현탁하여 멤브레인 시료를 제조한다. 이 멤브레인 시료를 [^3H] 글리신 및 관심있는 화합물을 함유하는 용액과 혼합한 후 소정시간동안 인큐베이트한다. 그런 다음 희석 및 여과지를 사용한 여과에 의해 상기 반응을 종결한다. 액체 신틸레이션카운터로 상기 여과지상의 방사능을 측정한다. 1mM의 비-방사성 글리신으로 비-특이적 결합을 측정하여 IC_{50} 을 결정한다.

본 발명의 화합물이 상기 AMPA 수용체에 결합하는 능력은, 예를들어, 다음과 같은 경합측정법으로 측정할 수 있다.

래트 대뇌피질을 버퍼용액으로 균질화하고, 그리고 반복하여 원심분리하고 버퍼에 재현탁하여 멤브레인 시료를 제조한다. 이 멤브레인 시료를 [^{3}H] AMPA 및 관심있는 화합물을 함유하는 용액과 혼합한 후 소정시간동안 인큐베이트한다. 그런 다음, 희석 및 여과지를 사용한 여과에 의해 상기 반응을 종결한다. 액체 신틸레이션 카운터로 상기 여과지상의 방사능을 측정한다. 1mM의 비-방사성 글루타메이트로 비-특이적 결합을 측정하여 IC_{50} 을 결정한다.

본 발명의 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체를 함유하는 조성물은 흥분성 아미노산이 상기 NMDA 수용체, 특히 글리신 결합부위 및 상기 AMPA 수용체에 결합함으로써 야기되는, 신경학적 장해의 효과적인 치료제일 수 있다. 상기 조성물은 환자에게 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 주사용 액제 또는 현탁액 형태의, 바람직하게는 수용액 형태의 상기 조성물은 비경구 투여에 적합하고; 정제 또는 캡슐형태의 상기 조성물은 경구투여에 적합하다. 이 조성물들은 본 발명의 화합물을 다양한 농도로 포함할 수 있다. 생리식염수, 알콜, 피마자유, 젤라틴, 락토오스, 전분, 및 탈크와 같은 약제학적으로 허용되는 유기 또는 무기 부형제가 상기 조성물에 포함될 수 있다. 그 위에, 필요하다면, 윤활제, 안정화제, 및 유화제와 같은 다양한 보조물질들이 상기 조성물에 포함될 수 있다.

치료제로서의 본 발명의 조성물의 도우스는 환자의 나이, 체중, 상태, 치료결과, 투여방법, 처리시간등에 따라 다를 수 있다. 상기 조성물은 사람에게 경구 또는 비경구, 특히 정맥내 투여가 가능하다. 성인의 경우, 상기 조성물은 일반적으로 1일에 약 1 내지 1000mg, 바람직하게는 10 내지 500mg의 도우스로 경구 투여되거나, 또는 1일에 약 1 내지 500 mg의 도우스로 비경구투여되는데; 이는 일반식 I의 상기 옥소피리디닐 퀴녹살린 유도체로 환산한 것이고 1 내지 수개의 나눠진 도우스로 또는 연속적으로 투여된다.

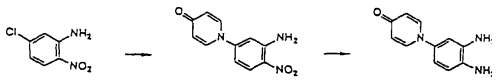
실시예

이하, 실시예에 의해 본 발명을 상세히 기술한다. 그렇지만, 본 발명이 하기 실시예로 한정되는 것은 아니다.

하기 실시예에서, NMR은 핵자기 공명 분광법(nuclear magnetic resonance spectro-scopy)를 나타내고 그리고 IR은 적외선 분광법(infrared spectroscopy)을 나타낸다.

참조 실시예 1 내지 6은 본 발명의 실시예에서 출발물질로 사용되는 화합물의 제조실시예를 보여준다.

참조 실시예 1



2-니트로-5(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-아닐린

먼저, 5-클로로-2-니트로아닐린 8.628g과 4-히드록시피리딘 7.161g과 수산화칼륨분말 4.892g을 건조 디메틸술폭사이드 60ml에 가하였다. 이렇게 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에서 130℃에서 3시간동안 교반하였다. 그런다음, 상기 반응 혼합물에 빙수 200ml를 가하고 4N 염산으로 중화하였다. 얻어지는 용액을 30분동안 교반하여 침전물을 얻었다. 상기 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 상기 침전물에 실리카겔 컬럼크로마토그래피를 실시하고, 메틸렌 클로라이드 중의 20% 메탄올로 용리된 프랙션(fraction)들을 수집하였다. 수집된 프랙션을 모으고 증발시켰다.

잔사를 메탄올중에서 재결정화하여 2-니트로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)아닐린의 누르스름한 오렌지색 결정 11.868g을 얻었다.

융점 : 298-303℃

원소분석($C_{11}H_9N_3O_3 \cdot 1/5H_2O$로서 분석)

계산값 : C,56.27; H,4.03; N.17.90 (%)

실측값 C,56.21; H,4.01; N,17.79 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.26 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.81 (1H, dd, J=9.4, 2.8 Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.61 (2H, br.s), 7.99 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.12 (1H, d, J=9.4 Hz).

4-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민

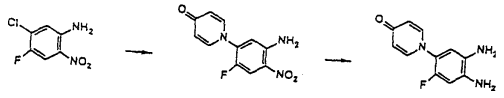
먼저, 2-니트로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-아닐린 5.515g을 철분말 7.975g과, 물 20ml, 에탄올 78ml를 함유하는 현탁액에 가하였고, 이어서 2N염산 2ml를 가하였다. 얻어지는 혼합물을 6시간동안 가열하여 환류시켰다. 그 다음에, 상기 혼합물에 철분말 1.092g과 2N 염산 2ml를 가하였다. 얻어지는 혼합물을 또 다시 1시간동안 환류시켰다. 상기 반응후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 사용하여 핫 여과하고, 상기 셀라이트상의 잔사를 따뜻한 에탄올로 철저하게 세척하였다. 상기 모액과 세액을 합하여 농축한 후 건조하였다. 이렇게 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 처리하고, 클로로포름중의 5% 메탄올로 용리된 프랙션들을 수집하였다. 수집된 프랙션들을 합하여 증발시켰다. 얻어지는 잔사를 이소프로판올-메탄올(1 : 1)로 재결정화하여 4-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민의 오렌지색 결정 4.137g을 얻었다.

융점 : 257-259.5℃

원소분석($C_{11}H_{11}N_3O$ 분석)

계산값 : C,65.66; H,5.51; N,20.88 (%)
실측값: C,65.51; H,5.58; N,20.63 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 4.76 (2H, br.s), 4.85 (2H, br.s), 6.15 (2H, d, J=7.6 Hz), 6.46 (1H, dd, J=8.2, 2.4 Hz), 6.57 (2H, m), 7.75 (2H, d, J=7.6 Hz).

참조 실시예 2



2-니트로-4-플루오로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-아닐린

먼저, 2-니트로-4-플루오로-5-클로로-아닐린 3.811g과, 4-히드록시피리딘 2.473g, 수산화칼륨분말 1.827g을 참조 실시예 1에서와 동일한 방식으로 질소 분위기하에서 130℃에서 3시간 동안 반응하도록 하여 2-니트로-4-플루오로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-아닐린 1.125g을 얻었다.

융점 : > 305℃(분해)

원소분석($C_{11}H_8N_3O_3F$ 분석)

계산값 : C,53.02; H,3.24; N,16.86; F,7.62 (%)
실측값 : C,52.63; H,3.46; N,16.64; F, 7.44 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.27 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.18 (1H, d, J_{FH} = 7.0 Hz), 7.57 (2H, br.s), 7.87 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.07 (1H, d, J_{FH}=11.2 Hz).

4-플루오로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민

먼저, 2-니트로-4-플루오로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-아닐린 1.065g을 디메틸포름알데히드 45ml중에 가열에 의해 용해하여 대기압하에서 10% 파라듐-탄소촉매 195mg상에서 환원시켰다. 상기 반응후에, 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 상기 촉매를 제거하고, 그렇게 얻은 모액을 농축하여 건조하였다. 그렇게 얻은 잔사에 실리카겔 30g을 사용하여 컬럼 크로마토그라피를 적용하고 메틸렌 클로라이드-메탄올(20 : 1)용액으로 용리된 프랙션들을 수집하였다. 수집한 프랙션들을 모아 증발시켰다. 상기 잔사를 에탄올로 재결정화하여 4-플루오로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민 802mg을 얻었다.

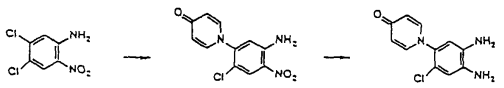
융점 : 227-229.5℃

원소분석($C_{11}H_{10}N_3OF$ 분석)

계산값 : C,60.27; H,4.60; N,19.17; F, 8.67 (%)

실측값 : C,60.38; H,4.76; N,19.01; F,8.62 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.24(2H, d, J=7.8 Hz), 6.50 (1H, d, J_{FH} =12.6 Hz), 6.58 (1H, d, J_{FH}=7.8 Hz), 7.70 (2H, d, J=7.8 Hz).

참조 실시예 3



4-클로로-3-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-6-니트로아닐린

먼저, 3,4-디클로로-6-니트로아닐린 14.3g과, 4-히드록시피리딘 9.01g, 86% 수산화칼륨 5.87g, 및 디메틸술폭사이드 70ml를 함유하는 혼합물을 오일 바스중에서 130℃에서 3.5시간동안 가열한 후, 냉각하였다. 상기 혼합물에 빙수를 가하고 침전된 결정을 여과하였다. 그런다음, 얻어지는 조결정 16.9g을 실리카겔 100g을 함유한 컬럼에 가하고 클로로포름중의 10% 메탄올로 용리하였다. 상기 용리액을 합하여 증발시켰다. 상기 잔사를 여과하여 4-클로로-3-(4-옥소-4H-피리핀-1-일)-6-니트로아닐린(융점 : 288-291℃(분해))의 조결정 9.78g을 얻었다. 그런다음, 상기 조결정 300mg을 메탄올로 재결정화하여 4-클로로-3-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-6-니트로아닐린의 결정 268mg을 얻었다.

융점 : 290-293℃(분해)

원소분석($C_{11}H_8N_3O_3Cl$ 분석)

계산값 : C,49.73; H,3.04; N,15.82; Cl,13.35 (%)

실측값 : C,49.52; H,3.20; N,15.66; Cl,13.08 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.22 (2H, dd, J=6Hz, J=2Hz), 7.19 (1H,s), 7.73(2H, br.s), 7.78(2H, dd, J=6Hz, J=2Hz), 8.23(1H, s).

4-클로로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민

먼저, 4-클로로-3-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-6-니트로아닐린 3.0g과, 철분말 3.78g 물 10ml, 에탄올 90ml, 2N 염산 1.15ml를 함유하는 혼합물을 오일 바스중에서 3시간동안 가열하여 환류시켰다. 그런다음, 에탄올 135ml를 상기 혼합물에 가하고, 그리고 불용성 물질들을 하이플로 슈퍼-셀(Hyflo Super-Cel, 상표명)로 여과하고 상기 용매를 제거하였다. 이렇게 얻은 조결정을 실리카겔 30g을 함유한 컬럼에 가하고 클로로포름중의 20% 메탄올로 용리하였다. 용리액을 합하여 증발시켰다. 상기 잔사를 메탄올/이소프로판올로 재결정화하여 4-클로로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민의 결정 2.04g을 얻었다.

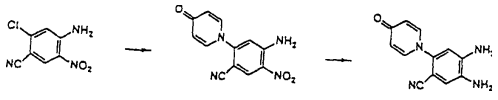
융점 : 260-261℃(분해)

원소분석($C_{11}H_{10}N_3OCl$ 분석)

계산값 : C,56.06; H,4.28; N,17.83; Cl,15.05 (%)

실측값 : C,56.05; H,4.30; N,17.75; Cl,15.17 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 4.97 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.12 (2H, d, J=8Hz), 6.58 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8Hz).

참조 실시예 4



4-시아노-3-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-6-니트로아닐린

먼저, 3-클로로-4-시아노-6-니트로아닐린 1.0g과, 4-히드록시피리딘 507mg, 86% 수산화칼륨 330mg, 디메틸술폭사이드 5ml를 함유하는 혼합물을 오일 바스중에서 110℃에서 3시간동안 가열하였다. 그 뒤 공정은 참조 실시예 3에서와 동일하게 수행하여 4-시아노-3-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-6-니트로아닐린의 결정 836mg을 얻었다.

융점 : 354-357℃(분해)

원소분석(C_{12} H8N_4 O_3 분석)

계산값 : C,56.25; H,3.15; N,21.87 (%)

실측값 : C,56.25; H,3.27; N,21.83 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.28 (2H, d, J=8Hz), 7.13 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.24 (2H, br.s), 8.68 (1H, s).

4-시아노-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민

먼저, 4-시아노-3-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-6-니트로아닐린 490mg과, 철분말 642mg, 물 4ml, 메탄올 16ml, 및 2N 염산 0.2ml를 함유하는 혼합물을 오일 바스중에서 1시간동안 가열하였다. 그 뒤 공정은 참조 실시예 3에서와 동일하게 수행하여 조결정을 얻었다. 그런다음, 상기 조결정 405mg을 메탄올/이소프로판올로 재결정화하여 4-시아노-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민의 결정 274mg을 얻었다.

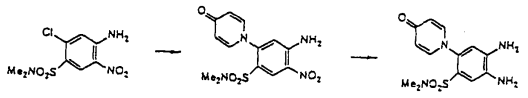
융점 : 321-323℃(분해)

원소분석(C_{12} H_{10} N_4O 분석)

계산값 : C,63.70; H,4.46; N,24.77 (%)

실측값 : C,63.57; H,4.59; N,24.41 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 5.21 (2H, s), 5.90 (2H, s), 6.17 (2H, d, J=8Hz), 6.59 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8Hz).

참조 실시예 5



4-디메틸술파모일-3-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-6-니트로아닐린

먼저, 3-클로로-4-디메틸술파모일-6-니트로아닐린 3.0g과, 4-히드록시피리딘 1.39g, 86% 수산화칼륨 0.91g 및 디메틸술폭사이드 20ml를 함유한 혼합물을 오일 바스중에서 130℃에서 1.5시간동안 가열하였다. 그뒤 공정은 참조 실시예 3에서와 동일하게 수행하여 4-디메틸술파모일-3-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-6-니트로아닐린 1.675g을 얻었다.

융점 : 344-347℃(분해)

원소분석(C_{13} H_{14} N_4 O_5S 분석)

계산값: C,46.15; H,4.17; N,16.56; S,9.48 (%)

실측값: C,46.11; H,4.22; N,16.36; S,9.37 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 2.56 (6H, s), 6.16 (2H, d, J=8Hz), 7.09 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=8Hz), 8.25 (2H, br.s), 8.51 (1H, s).

4-디메틸술파모일-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민

먼저 4-디메틸술파모일-3-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-6-니트로아닐린 1.50g과, 철분말 1.49g, 물 9ml, 에탄올 36ml, 및 2N 염산 0.45ml를 함유하는 혼합물을 오일 바스중에서 45분 동안 가열하여 환류시켰다. 그뒤 공정은 참조 실시예 3에서와 동일하게 수행하여 조결정을 얻었다. 상기 조결정을 메탄올/이소프로판올로 재결정화하여 4-디메틸술파모일-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민의 결정 1.30g을 얻었다.

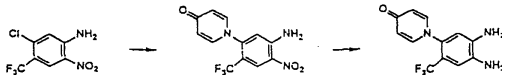
융점 : 334-336℃(분해)

원소분석($C_{13}H_{16}N_4O_3S$ 분석)

계산값 : C,50.63; H,5.23; N,18.17; S,10.40 (%)

실측값 : C,50.43; H,5.28; N,18.16; S,10.58 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 2.51 (6H, s), 5.21 (2H, s), 5.90 (2H, s), 6.17 (2H, d, J=8Hz), 6.59 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8Hz).

참조 실시예 6



4-아미노-5-니트로-2-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-벤조트리플루오라이드

먼저, 4-아미노-2-클로로-5-니트로벤조트리플루오라이드 2.40g과, 4-히드록시피리딘 2.0g, 86% 수산화칼륨 684mg, 디메틸술폭사이드 15ml를 함유하는 혼합물을 오일바스중에서 70℃에서 2시간동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 상기 혼합물에 빙수를 가하였다. 침전된 조 결정을 여과하고 메탄올/에틸 아세테이트로 재결정화하여 4-아미노-5-니트로-2-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-벤조트리플루오라이드의 결정 2.69g을 얻었다.

융점 : 274-275℃

원소분석($C_{12}H_8N_3O_3F_3$ 분석)

계산값 : C,48.17; H,2.70; N,14.04; F,19.05 (%)

실측값 : C,48.12; H,2.78; N,13.98; F,19.11 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.19 (2H, d, J=8Hz), 7.17 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=8Hz), 8.17 (2H, br.s), 8.38 (1H, s).

4-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-5-트리플루오로메틸-1,2-페닐렌디아민

먼저, 4-아미노-5-니트로-2-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-벤조트리플루오라이드 2.56g과 철분말 2.87g, 물 14.4ml, 에탄올 57.6ml, 및 2N 염산 0.86ml를 함유한 혼합물을 오일 바스중에서 45분동안 가열하여 환류시켰다. 그뒤 공정은 참조 실시예 3에서와 동일하게 수행하여 4-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-5-트리플루오로메틸-1,2-페닐렌디아민의 결정 1.73g을 얻었다.

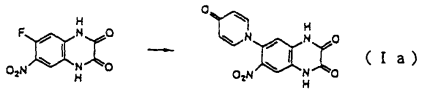
융점 : 264-266℃(분해)

원소분석($C_{12}H_{10}N_3OF_3$ 분석)

계산값: C,53.53; H,3.74; N,15.61; F,21.17 (%)

실측값: C,53.55; H,3.87; N,15.52; F,21.30 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 5.23 (2H, br.s), 5.53 (2H, br.s), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 6.09 (2H, d, J=8Hz), 6.54 (1H, s), 6.86 (1H, s).

실시예 1



(Ia)

6-니트로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 7-플루오로-6-니트로-1,4디히드로퀴녹살린-2,3-디온 9.007g과, 4-히드록시피리딘 7.611g, 수산화칼륨 분말 5.219g을 건조 디메틸술폭사이드 120ml에 가하였다. 상기 혼합물을 질소분위기하에서 130℃에서 2시간동안 교반하였다. 그런다음, 빙수 50ml와 4N 염산 30ml를 상기 반응 혼합물에 가하여 그것을 약산성(pH 3 내지 4)으로 만들었다. 얻어지는 황색 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 상기 침전물을 물 560ml와 진한 암모니아수 56ml를 함유한 혼합물중에서 가열하여 용해하였다. 얻어지는 혼합물에 활성탄 1g을 가하고, 교반하고, 그리고 여과하였다. 상기 여액을 진한 염산으로 중화하고 빙냉하였다. 그런다음, 상기의 침전된 결정을 여과하고 물과, 메탄올, 에탄올로 연속적으로 세척하였다. 얻어지는 결정을 건조하여 6-니트로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온(이하, Ia로 약칭한다) 7.56g을 얻었다.

융점 : > 300℃

원소분석($C_{13}H_8N_4O_5$ 분석)

계산값 : C,52.01; H,2.69; N,18.66 (%)

실측값 : C,51.83; H,2.89; N,18.69 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.22 (2H, d, J=7.4Hz), 7.21 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=7.4Hz), 8.00 (1H, s)
IR (Nujol): 3080, 2920, 2580, 1730, 1695, 1635, 1595 cm^{-1}.

화합물 Ia의 황산염

융점 : > 300℃

원소분석($C_{13}H_8N_4O_5 \cdot 1/2H_2SO_4 \cdot H_2O$ 분석)

계산값 : C,42.51; H,3.02; N,15.25; S,4.36 (%)

실측값 : C,42.27; H,3.10; N,15.65; S,4.36 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.81 (2H, d, J=7.6Hz), 7.33 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.30 (2H, d, J=7.4Hz).

화합물 Ia의 콜린염을 다음과 같이하여 얻었다.

먼저, 6-니트로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 2.70g(9.0mmol)을 아세톤 30ml에 가하고 교반하였다. 그런 다음, 수산화콜린의 50% 수용액 2.25ml(10.0mmol, 1.1당량)를 상기 혼합물에 가하고 교반하였다. 상기 혼합물을 1.5시간동안 그대로 두고, 이렇게 생성된 침전물을 여과하고 아세톤으로 세척하였다. 얻어지는 붉은 오렌지색 침전물을 에탄올 200ml중에서 가열하여 용해시켰다. 이 용액을 활성탄으로 처리하고 여과하였다. 여액을 그것의 원래 부피의 3/4으로 농축한 후 방치하여 냉각시켰다. 침전된 결정을 여과하여 콜린염의 결정 3.58g을 88.9%의 수율로 얻었다.

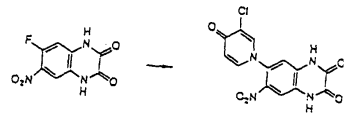
융점 : 230-233℃

원소분석($C_{13}H_7N_4O_5 \cdot C_5H_{14}NO \cdot 2.5H_2O$ 분석)

계산값 : C,48.21; H,5.84; N,15.62; H_2O,10.04 (%)

실측값 : C,48.40; H,5.80; N,15.86; H_2O,10.20 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 3.11 (9H, s), 3.41 (2H, t, J=4.6Hz), 3.85 (2H, m), 6.14 (2H, d, J=7.4Hz), 6.87 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=7.8Hz), 7.82 (1H, s).

실시예 2



6-니트로-7-(3-클로로-4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 7-플루오로-6-니트로-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 267mg과, 3-클로로-4-히드록시피리딘 171mg, 수산화칼륨분말 92mg을 건조 디메틸술폭사이드 3ml에 가하였다. 상기 혼합물을 질소 분위기하에서 130℃에서 80분 동안 반응하도록 방치하였다. 그런다음 빙수와 4N 염산을 상기 반응 혼합물에 가하여 그것의 pH를 약 2로 조정하였다. 얻어지는 황색 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 상기 침전물을 디메틸포름알데히드와 물의 혼합물로 재결정화하여 누르스름한 흰색을 띤 6-니트로-7-(3-클로로-4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 376mg을 얻었다.

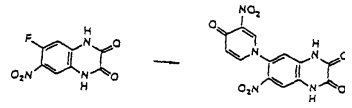
융점 : > 300℃

원소분석($C_{13}H_7N_4O_5Cl \cdot C_3H_7NO \cdot H_2O$ 분석)

계산값: C,45.13; H,3.79; N,16.45; Cl, 8.33 (%)

실측값: C,45.14; H,3.46; N,16.33; Cl, 8.57 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.38 (1H, d, J=7.8Hz), 7.27 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=7.8, 2.4Hz), 8.02 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=2.4Hz), 12.43 (2H, br. s).

실시예 3



6-니트로-7-(3-니트로-4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 7-플루오로-6-니트로-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 677mg과, 4-히드록시-3-니트로피리딘 840mg, 수산화칼륨분말 403mg을 건조 디메틸술폭사이드 6ml에 가하였다. 상기 혼합물을 질소 분위기하에서 130℃에서 2시간동안 반응하도록 두었다. 그뒤 공정은 실시예 2에서와 동일하게 수행하였다. 얻어지는 침전물을 디메틸포름알데히드와 물로 재결정화하여 6-니트로-7-(3-니트로-4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온의 붉은색 결정 672mg을 얻었다.

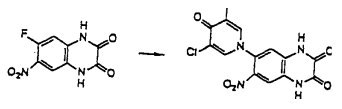
융점 : > 300℃

원소분석($C_{13}H_7N_5O_7$ 분석)

계산값: C,45.23; H,2.04; N,20.29 (%)

실측값: C,45.25; H,2.82; N,20.20 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.62 (1H, d, J=7.8Hz), 7.40 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 8.06 (1H, s), 9.11 (1H, d, J=2.0Hz).

실시예 4



6-니트로-7-(3,5-디클로로-4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저 7-플루오로-6-니트로-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 1.129g과 3,5-디클로로-4-히드록시피리딘 1.648g, 수산화칼륨분말 672mg을 건조 디메틸술폭사이드 10ml에 가하였다. 이 혼합물을 질소 분위기하에서 130℃에서 3시간동안 반응하도록 두었다. 그뒤공정은 실시예 2에서와 동일한 방식으로 수행하였다. 얻어지는 침전물을 디메틸포름알데히드중에서 가열하여 용해하고 이 용액을 활성탄으로 탈색하고 여과하였다. 여기에 동량의 물을 가하고 이 용액을 밤새 그대로 두어서 6-니트로-7-(3,5-디클로로-4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드록퀴녹살린-2,3-디온의 결정 1.473g을 얻었다.

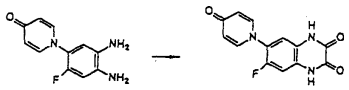
융점 : > 300℃

원소분석($C_{13}H_6N_4O_5Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ 분석)

계산값: C,41.29; H,1.87; N,14.82; Cl,18.75 (%)

실측값: C,41.47; H,1.84; N,15.08; Cl,19.01 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 7.39 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.55 (2H, s).

실시예 5



6-플루오로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 4-플루오로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민 4.266g과 옥살산 1.927g을 4N 염산 48ml에 가하였다. 이 혼합물을 2.5시간 가열하여 환류시켰다. 상기 반응후에, 침전된 결정을 여과하고, 물로 세척하고 건조하여 6-플루오로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 3.920g을 얻었다.

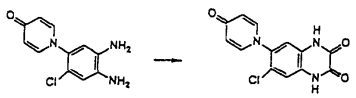
융점 : > 300℃

원소분석($C_{13}H_8N_3O_3F \cdot 0.2H_2O$ 분석)

계산값: C,56.40; H,3.06; N,15.18; F,6.86 (%)

실측값: C,56.21; H,3.19; N,15.24; F,6.93 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.23 (2H, d, J=7.8Hz), 7.13 (1H, d, J_{FH}=16Hz), 7.17 (1H, d, J_{FH}=12.6Hz), 7.80 (1H, d, J=6.4Hz), 12.09 (1H, br.s), 12.15 (1H, br.s).

실시예 6



6-클로로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 4-클로로-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민 1.93g과, 옥살산 2.21g, 2N 염산 40ml를 오일바스중에서 2시간동안 가열하여 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 침전된 결정을 여과하여 6-클로로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드록퀴녹살린-2,3-디온(융점 > 400℃)의 조 결정 2.1g을 얻었다. 그런다음, 상기 조결정 500mg을 물과 디메틸포름알데히드로 재결정화하여 6-클로로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드록퀴녹살린-2,3-디온 299mg을 얻었다.

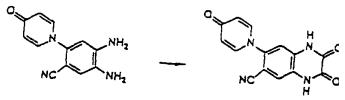
융점 : 420-445℃ (분해)

원소분석($C_{13}H_8N_3O_3Cl \cdot 1/4H_2O$ 분석)

계산값 : C,53.07; H,2.91; N,14.28; Cl,12.05 (%)

실측값 : C,53.09; H,2.83; N,14.24; Cl,12.36 (%)
H^1-NMR (D_2O-HNO_3)δ: 7.46 (2H, d, J=8Hz), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.57 (2H, d, J=8Hz).

실시예 7



6-시아노-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 4-시아노-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민 246mg과, 옥살산 294mg, 2N 염산 5ml을 함유하는 혼합물을 오일 바스에서 2시간 동안 가열하여 환류시켰다. 이 혼합물을 냉각시키고 침전된 결정을 여과하였다. 그런 다음, 상기 조결정 284g을 2N 염산으로 더 재결정화하여 6-시아노-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 201mg을 얻었다.

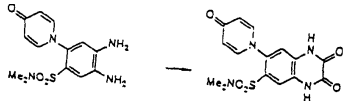
융점 : 410-415℃ (분해)

원소분석($C_{14}H_8N_4O_3 \cdot 3/4H_2O$ 분석)

계산값 : C,57.23; H,3.26; N,19.07 (%)

실측값 : C,57.54; H,3.33; N,19.10; (%)
H^1-NMR (D_2O-HNO_3)δ: 7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.68 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.72 (2H, d, J=8Hz).

실시예 8



6-디메틸술파모일-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 4-디메틸술파모일-5-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민 500mg과, 옥살산 438mg, 2N염산 10ml을 함유하는 혼합물을 오일 바스에서 3시간동안 가열하여 환류시켰다. 이 혼합물을 냉각시키고 암모니아수를 사용하여 염기성으로 만들었다. 침전된 결정을 여과하였다. 그런다음, 그렇게 얻은 상기 조 결정 534mg을 디메틸포름알데히드와 물로 더 재결정하여 6-디메틸술파모일-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로-2,3-디온 201mg을 얻었다.

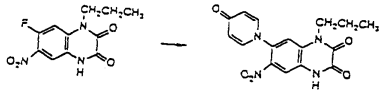
융점 : 400-405℃ (분해)

원소분석($C_{15}H_{14}N_4O_5S \cdot 1/4H_2O$ 분석)

계산값: C,49.11; H,3.98; N,15.27; S,8.74 (%)

실측값: C,49.22; H,4.10; N,15.37; S,8.72 (%)
H^1-NMR (D_2O-HNO_3)δ: 2.17 (6H, s), 6.91 (2H, d, J=7Hz), 7.13 (1H, s), 7.37 (1H, s), 8.10 (2H, d, J=7Hz).

실시예 9



6-니트로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1-(n-프로필)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 7-플루오로-6-니트로-1-(n-프로필)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 1.244g과, 4-히드록시피리딘 952mg, 수산화칼륨분말 711mg을 건조 디메틸술폭사이드 10ml에 가하였다.

이 혼합물을 질소분위기하에서 130℃에서 3.5시간 교반하였다. 그런다음, 물 50ml을 상기 반응 혼합물에 가하고 이 혼합물을 4N염산을 사용하여 산성(pH2 내지 3)으로 만들어서 황색 침전물을 얻었다.

이 침전물을 여과하고 디메틸포름알데히드로 재결정화하여 6-니트로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1-(n-프로필)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 1.08g을 얻었다.

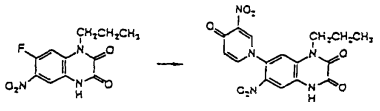
융 점 : > 300℃

원소분석($C_{16}H_{14}N_4O_5 \cdot 0.2H_2O$ 분석)

계산값: C,55.56; H,4.20; N,16.20 (%)

실측값: C,55.63; H,4.29; N,16.37 (%)
H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.65 (2H, m), 4.10 (2H, m), 6.21 (2H, d, J=7.6Hz), 7.77 (2H, d, J=7.6Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, s).

실시예 10



6-니트로-7-(3-니트로-4-옥소-4H-피리린-1-일)-1-(n-프로필)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 7-플루오로-6-니트로-1-(n-프로필)-1,4- 디히드로퀴녹살린-2,3-디온 803mg과, 3-니트로-4-히드록시피리린 700mg, 수산화칼륨 365mg을 실시예 9에서와 동일한 방식으로 건조 디메틸술폭사이드 중에서 130℃에서 4.5시간동안 반응하도록 두어서 6-니트로-7-(3-니트로-4-옥소-4H-피리린-1-일)-1-(n-프로필)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 1.059g을 얻었다.

융점 : > 300℃

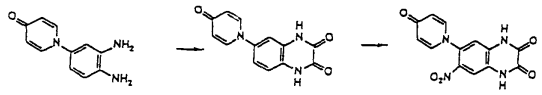
원소분석($C_{16}H_{13}N_5O_7 \cdot 0.3H_2O$ 분석)

계산값: C,48.94; H,3.49; N,17.83 (%)

실측값: C,49.02; H,3.68; N,17.92 (%)

H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 0.94 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65 (2H, m), 4.06 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=7.8Hz), 7.98 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=1.8Hz), 12.46(1H, br.s).

실시예 11



6-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 4-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,2-페닐렌디아민 4.849g과 옥살산 2.402g을 4N염산 60ml에 가하였다. 이 혼합물을 질소분위기하에서 2.5시간 가열하여 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각시킨 후에, 침전된 결정을 여과하고 디메틸포름아마이드로 결정화하여 6-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 4.786g을 얻었다.

융점 : > 300℃

원소분석($C_{13}H_9N_3O_3$ 분석)

계산값: C,61.18: H,3.55; N,16.46 (%)

실측값: C,60.94; H,3.62; N,16.37 (%).

6-니트로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 6-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 510mg을 진한 황산 5ml에 빙냉시키면서 가하고 용해시켰다.

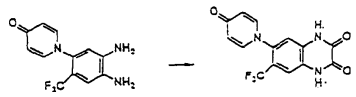
그런다음, 질산칼륨 253mg을 얻어지는 용액에 가하였다. 이 혼합물을 교반하면서 60℃에서 3시간동안 가열하였다. 그런다음, 빙수 20ml를 상기 혼합물에 가하고 이 용액의 pH를 4N 수산화나트륨 용액으로 5로 조정하였다. 침전된 노란색 결정을 여과하였다. 이렇게 얻은 결정을 물로 세척하고 건조하여 6-니트로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 426mg을 얻었다.

융 점 : > 300℃

H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.20 (2H, d, J=7.8Hz), 7.20 (1H, s), 7.76 (2H, d, J=7.8Hz), 7.99 (1H, s).

H^1 NMR과 HPLC로 화합물 6-니트로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 은 실시예1에서 얻은 화합물 Ia와 동일한 물질임을 확인하였다.

실시예 12



6-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 4-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-5-트리플루오로메틸-1,2-페닐렌디아민 300mg과 옥살산 301mg, 2N염산 6ml을 함유한 혼합물을 오일 바스에서 7시간 동안 가열하여 환류시켰다. 이 혼합물을 냉각시키고 침전된 결정을 여과하였다. 그런다음, 그렇게 얻은 조결정 333mg을 디메틸포름아마이드와 물의 혼합물로 재결정화하여 6-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로퀴녹살린-2, -3-디온 216mg을 얻었다.

융 점 : 410-420℃

원소분석($C_{14}H_8N_3O_3F_3 \cdot 1/4H_2O$ 분석)

계산값: C,51.31; H,2.61; N,12.82; F,17.39 (%)

실측값: C,51.36; H,2.87; N,13.04; F,17.11 (%)

H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.18 (2H, d, J=8Hz), 7.22 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.70 (2H, d, J=8Hz), 12.33 (2H, br)

실시예 13

6-니트로-7-(3-플루오로-4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

먼저, 7-플루오로-6-니트로-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 127mg과, 3-플루오로-4-히드록시피리딘 96mg, 수산화칼륨분말 55mg을 건조 디메틸술폭사이드 12ml에 가하였다. 이 혼합물을 질소분위기하에서 130℃에서 3시간동안 교반하였다. 그런다음, 이 혼합물에 빙수 50ml을 가하고 이 혼합물을 2N염산으로 중화하였다. 이 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 침전물을 1N수산화나트륨 3ml에 용해시켰다. 이 용액을 활성탄소로 처리하고 여과하였다. 여액을 진한 염산으로 중화하였다. 침전된 결정을 여과하고 건조하여 6-니트로-7-(3-플루오로-4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 147mg을 얻었다.

융 점 : > 300℃

원소분석($C_{13}H_7N_4O_5F \cdot 0.3H_2O$ 분석)

계산값: C,48.25; H,2.37; N,17.31; F,5.87 (%)

실측값: C,48.09; H,2.61; N,17.49; F,6.27 (%)

H^1-NMR (d_6-DMSO)δ: 6.46 (1H, dd, J=9.0, 7.4Hz), 7.28 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J=7.6, 2.0Hz), 8.08 (1H, s), 8.37 (1H, dd, J=7.8, 2.0Hz).

실험 실시예 1

NMDA 수용체의 글리신 결합 부위에의 6-니트로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온(Ia)의 경합결합측정.

먼저, Slc-위스타(Slc-Wistar)래트(체중 250내지 300g)의 대뇌피질을 20배부피의 5mM Tris 초산 버퍼(1mM EGTA, 0.1mM PMSF, 및 0.01% 바시트라신함유, pH 7.4)에 균질화 하였다. 상기 대뇌피질을 50,000×g로 30분간 원심분리하고 버퍼에 재현탁하였다. 이 과정을 4회 반복하였다. 최종 현탁액을 -80℃에 보존하였다. 상기 동결 현탁액을 실온에서 녹이고 0.08% Triton × -100 용액과 함께 2℃에서 10분간 인큐베이트하였다. 그런다음 얻어지는 현탁액을 두번 세척하고 50mM Tris-아세테이트버퍼(pH7.4)에 현탁하여 막 표본으로 하였다. 이 막표본을 100nM [^{3}H]글리신 및 실시예 1에서 얻은 일련의 농도의 화합물 Ia용액들과 혼합하였고, 이 혼합물들을 0℃에서 10분가 인큐베이트하였다. 이 혼합물들 각각을 희석하고 와트만 GF/C 여과지를 사용하여 여과하여 상기 반응을 종결시키고, 상기 여과지상의 잔존^{3}H의 방사능을 액체 신틸레이션 카운터로 측정하였다. 1mM의 비-방사능글리신으로 비특이적 결합의 측정을 행하여 IC_{50} 을 결정하였다. YM900(WO92/07847에 기술된 실시예 15의 화합물)을 대조표준으로 사용하여 위에서 기술한대로 화합물 Ia의 IC_{50} 을 결정하였다. 그 결과를 표2에 나타내었다.

2

화 합 물	IC_{50} (μM)a)
Ia	6.6
YM900	67

a) [^{3}H] 글리신을 사용하였다.

화합물 Ia는 YM900보다 약 10배나 강한 길항 효과를 나타내었다.

실험 실시예 2

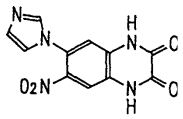
AMPA 수용체에의 6-니트로-7-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온(Ia)의 경합적 결합측정.

먼저, Slc-위스타(Slc-Wistar)래트(체중 250내지 300g)의 대뇌피질을 10배 부피의 30mM Tris 초산 버퍼(2.5mM, $CaCl_2$, pH7.1)에 균질화하였다. 상기 대뇌피질을 30,000×g로 15분간 원심분리하고 버퍼에 재현탁하였다. 이 과정을 3회 반복하였다. 최종 현탁액을 -80℃에 보존하였다. 상기 동결 현탁액을 실온에서 녹이고 30mM Tris-아세테이트 버퍼(2.5mM $CaCl_2$ 및 100mM KSCN함유, pH7.1)에 현탁하여 멤브레인 시료를 만들었다. 이 멤브레인 시료를 일련의 농도의 화합물 Ia의 용액들과 혼합하였다. 이 혼합물들을 0℃에서 30분간 인큐베이트하였다. 이 혼합물들 각각을 희석하고 화트만 GF/C 여과지를 사용하여 여과하여 상기 반응을 종결시키고, 상기 여과지상의 잔존 ^3H의 방사능을 액체 신틸레이션 카운터로 측정하였다. 비특이적 결합분석은 1mM의 비-방사능글리신으로 시험하고, IC_{50} 을 산출하였다. YM900을 대조표준으로 사용하여 위에서 기술한대로 화합물 Ia의 IC_{50} 을 결정하였다. 그 결과를 표3에 나타내었다.

3

화 합 물	$IC_{50}(\mu M)^{a)}$
Ia	0.10
YM900	0.28

a) [^{3}H]AMPA를 사용하였다.



YM900

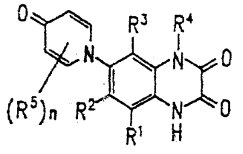
본 발명에 따르면, 신규한 화합물인 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체들은 중추뉴론의 NMDA 수용체 및 AMPA 수용체와 관련하여 뛰어난 길항 효과를 나타낸다. 본방명의 화합물들은 흥분성 아미노산들이 NMDA 수용체 또는 AMPA 수용체에 결합하는 것을 억제하기 때문에 이 흥분성 아미노산들에 의해 야기되는 신경학적 장해의 치료제로 효과적이다.

다양한 다른 변형들이 본발명의 범위 및 정신으로부터 벗어남이 없이 당업자에게 자명하고 이들에 의해 용이하게 창작가능하다. 따라서, 첨부된 특허청구범위는 여기에 개시된 발명의 상세한 설명으로 한정되어서는 안되고, 상기 특허청구범위는 넓게 해석되어야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 일반식 I로 나타내어지는 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



(I)

(상기 식에서,

R^1 은 수소, 할로겐, 니트로 또는 트리할로메틸이고;

R^2 는 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, 카바모일, C_1 - C_6 알킬로 치환된 카바모일, 술파모일 또는 C_1 - C_6 알킬로 치환된 술파모일이며;

R^3 은 수소, 니트로 또는 할로겐이고;

R^4 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 할로겐, 아미노 또는 카르복실로 치환된 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬 또는 할로겐, 아미노 또는 카르복실로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬이며;

R^5 는 할로겐, 니트로 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고;

n은 0 내지 4의 정수이다).

청구항 2.

제1항에 있어서,

R^1 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 니트로이고;

R^2 는 할로겐, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, 카바모일, C_1 - C_6 알킬로 치환된 카바모일, 술파모일 또는 C_1 - C_6 알킬로 치환된 술파모일이며;

R^4 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^5 는 할로겐, 니트로 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환기이며;

n은 0 내지 4의 정수인 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3.

제1항에 있어서,

R^1 및 R^3 각각은 수소이고;

R^2 는 할로겐, 니트로, 시아노 또는 트리할로메틸이며;

R^4 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^5 는 할로겐 및 니트로로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환기이며;

n은 0 내지 4의 정수인 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체 또는 의의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4.

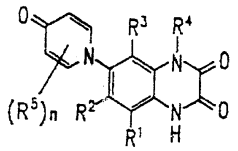
제1항에 있어서, n의 0인 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5.

제4항에 있어서, R^1, R^3 및 R^4 각각은 수소이고, R^2 는 니트로인 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6.

활성성분으로서 하기 일반식 I로 나타내어지는 옥소피리디닐퀴녹살린 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물:



(I)

(상기 식에서,

R^1 은 수소, 할로겐, 니트로 또는 트리할로메틸이고;

R^2 는 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, 카바모일, C_1 - C_6 알킬로 치환된 카바모일, 술파모일 또는 C_1 - C_6 알킬로 치환된 술파모일이며;

R^3 은 수소, 니트로 또는 할로겐이고;

R^4 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 할로겐, 아미노 또는 카르복실로 치환된 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬 또는 할로겐, 아미노 또는 카르복실로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬이며;

R_5 는 할로겐, 니트로 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고;

n은 0 내지 4의 정수이다).

청구항 7.

제6항에 있어서, 파킨슨병, 노인성치매, 헌팅톤 무도병 및 간질로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 흥분성 아미노산에 기인한 뉴론의 과자극(hyperstimulation)에 의해 야기되는 신경학적 질병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.