

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

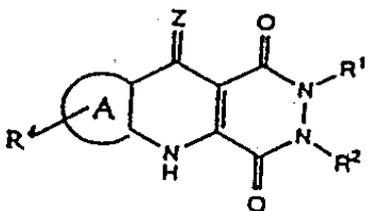
(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 31/50	(45) 공고일자 2000년09월01일
	(11) 등록번호 10-0261209
	(24) 등록일자 2000년04월17일
(21) 출원번호 10-1996-0702011	(65) 공개번호 특1996-0705820
(22) 출원일자 1996년04월19일	(43) 공개일자 1996년11월08일
번역문제출일자 1996년04월19일	
(86) 국제출원번호 PCT/GB 94/02295	(87) 국제공개번호 WO 95/11244
(86) 국제출원일자 1994년10월20일	(87) 국제공개일자 1995년04월27일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨 EA EURASIAN특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 아르메니아 키르기스 몰도바 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 라트비아 몽골 마다가스 카르 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 미 국 우즈베키스탄 베트남 그루지야 리투아니아 슬로베니아	
(30) 우선권주장 9321854.3 1993년10월22일 영국(GB) 9417171.7 1994년08월25일 영국(GB)	
(73) 특허권자 제네카 리미티드 돈 리사 로얄	
(72) 발명자 영국 런던 더블유 1와이 6엘엔 스탠호프 게이트 15 타머스 마이클 베어 미합중국 펜실베니아 19382 웨스트 체스터 윈디 노울 로우드 1057 리차드 브루스 스팍스 미합중국 펜실베니아 19061 린우드 델릴린 애비뉴 1446 제임스 로이 엠필드 미합중국 델라웨어 19701 베어 러쉬즈 드라이브 224 티머시 웨인 대븐포트 미합중국 델라웨어 19720 뉴 캐슬 맥터비 코트 19 제프리 앨런 맥키니 미합중국 펜실베니아 19380 웨스트 체스터 위스퍼링 파인 드라이브 215 나영환, 이상섭	
(74) 대리인 나영환, 이상섭	

심사관 : 윤경애

(54) 피리다지노퀴놀린 화합물

요약

본 발명은 하기 일반식(I)의 화합물, 약학적 조성물 및 특정 질병 또는 상태의 치료 및/또는 예방에 일반식(I)의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다 :



(I)

상기 식에서, A는 오르토 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 중에서 선택되며, X는 OH, SH, NHR 에서 선택되며, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup> 는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>L 에서 선택되고, 이때, L 은 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릭 기를 포함 다양한 치환체에서 선택될 수 있다. 상기 화합물은 흥분성 아미노산과 관련된 신경 질병을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다.

## 명세서

[발명의 명칭]

피리다지노퀴놀린 화합물

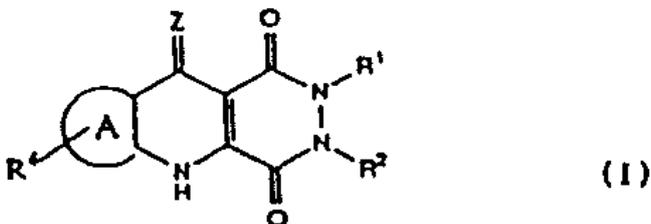
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 사람을 비롯한 포유동물의 신경계 질병을 치료하는데 유용한 피리다지딘 화합물에 관한 것이다. 특히, 상기 화합물은 졸중 및/또는 기타 신경변성질환, 예컨대, 저혈당증, 뇌성마비, 일과성 뇌성 허혈성 발작, 분만기 가사, 간질, 정신병, 헌팅톤 무도병, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 파킨스병, 올리브교소뇌위축, 바이러스 유발 신경변성, 예컨대, 후천성 면역 결핍증 및 이와 관련된 치매, 수난사고, 척수 및 뇌 종양에 의한 산소결핍증 및 만성 통증을 치료하고, 약물 및 알콜 금단증을 예방하고, 아편성 진통제에 대한 내성 및 의존성을 억제시키는데 유용하다. 특히, 본 발명은 졸중 및 이에 의해 초래될 수 있는 이와 관련된 기능성 손상에 의해 야기될 수 있는 신경계 변성을 감소시키는데 유용한 신규한 피리다지딘 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물을 사용한 치료는 상기 화합물을 허혈이 발생 한 후 투여하여 허혈증의 효과를 완화시키는 것과 같은 치유 또는 치료가 될 수 있다. 또한, 허혈이 일어날 수 있는 졸중을 일으키기 쉬운 환자에게 미리 화합물을 투여함으로써 상기 치료는 예방이 될 수 있다.

허혈증은 흥분성 아미노산 글루타메이트 및 아스파르테이트의 세포외 농도를 급격하게 증가시키는 것을 야기할 수 있으며, 이는 신경원 세포의 흥분을 연장시켜 뇌 신경 세포와 세포외 부위에서 세포내 부위로 칼슘의 대량 유입을 야기할 수 있다. 그리하여 칼슘 과다로 인해 다단계 증상을 유도하여 세포 이화 작용을 일으키는 캐스케이드 현상을 일으키고 결국에는 세포 괴사를 일으키게 된다. N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 작용은 허혈증에 따른 세포 괴사를 일으키는 다단계 증상에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.

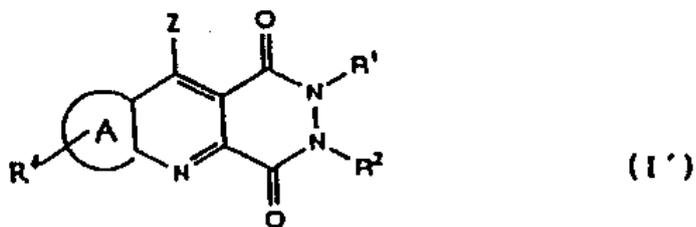
본 발명에 의해 제공된 화합물은 흥분성 아미노산 길항 물질로 작용하기 때문에 여러가지 신경변성 질병에 유용할 수 있다. 이는 간접적으로 글루타메이트 결합 부위의 알로스테릭 변형을 통해, 특히 NMDA 수용체 작용상에서 스트리키닌 불감성 글리신 수용체의 길항 물질로서 작용하게 된다. 또한, 이는 NMDA 수용체 작용상에서 그 자체가 글루타메이트 부위에 결합하여 직접 작용하게 된다.

본 발명에 의하면, 하기 일반식(1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 호변이성체, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체와 일반식(1 또는 1')의 화합물을 포함하는 신경성 질병을 치료하는데 적절한 약학적 조성물이 제공된다.



상기 식에서,

Z는 O, S 또는 NH에서 선택되거나 또는 B-고리 N 이 호변 이성체화되거나 또는 B-고리가 환원될 경우, Z는 H, OH, SH 또는 NH<sub>2</sub>에서 선택되어 하기 일반식(1')



를 형성할 수 있으며 ;

고리 A는 R<sup>4</sup>와 함께 고리 탄소 원자가 치환되지 않거나 또는 다중 치환된 페닐, 피리딜, 푸릴, 피롤릴 또는 티에닐에서 선택된 오르토 융합 방향족 또는 헤테로방향족 5-원 또는 6-원 고리에서 선택되고;

R<sup>4</sup>는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 퍼플루오로알킬, OH, OCF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, NR<sup>1</sup> R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup> R<sup>2</sup> 또는 SO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>; 헤테로시클릭 기, NR<sup>1</sup> COR<sup>2</sup>, COR<sup>2</sup>, NR<sup>1</sup> CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CONR<sup>1</sup> R<sup>2</sup>로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

R<sup>1</sup>은 H 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>L</sub>에서 선택되고, 이때, L은 M 또는 W 이고;

이때, M은 치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐 또는 이의 벤즈 유도체, 헤테로고리, 헤테로아릴로서, 상기 치환된 페닐 또는 이의 벤즈 유도체는  $-O-C_1-C_4$  알킬,  $-O-C_2-C_4$  알케닐,  $-O-C_2-C_4$  알키닐,  $-O-C_0-C_6$  알킬페닐,  $-OH$ ,  $-할로$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-C_1-C_4$  알킬  $CF_3$ ,  $-NH(CO)R'$ ,  $-C_1-C_4$  알킬,  $-NR' R''$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR' R''$ ,  $-SO_mR'$ ,  $-SO_2NR' R''$ ,  $-C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬옥시, 옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시 (오르토 위치에서 페닐 고리에 결합된 시클릭 고리를 형성할 수 있음), 아릴옥시  $C_1-C_4$  알킬옥시  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시-, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시-,  $-O-C_1-C_6$  알킬  $NR' R''$ ,  $-NR' C_1-C_6$  알킬  $NR' R''$ ,  $C_1-C_6$  알킬  $NR' R''$ ,  $-O-C_1-C_4$  퍼플루오로알킬,  $-C_1-C_4$  퍼플루오로알킬,  $-NR' C_1-C_6$  알킬옥시,  $-NR' C_1-C_6$  알킬히드록시,  $-C_1-C_4$  알킬옥시  $C_1-C_4$  알킬,  $-O-C_1-C_4$  알킬  $COOR'$ ,  $-(CH)_n NR' R'' COOR'$  (이때, n은 1 내지 4 임),  $-C_1-C_4$  알킬  $NR' R''$ ,  $-C_1-C_4$  알킬  $OR'$ ,  $-NR' (CH_2)_n COOR'$ ,  $-S(O)_m C_1-C_4$  알킬옥시  $C_1-C_4$  알킬,  $-S(O)_m C_1-C_4$  알킬옥시  $C_1-C_4$  알킬옥시  $C_1-C_4$  알킬,  $-NR' C_1-C_4$  알킬옥시  $C_1-C_4$  알킬,  $-NR' C_1-C_4$  알킬옥시  $C_1-C_4$  알킬옥시  $C_1-C_4$  알킬로부터 선택된 1,2,3 또는 4 개의 기로 치환되며; 상기 헤테로 고리는 O, N 또는 S에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 및/또는 6-원 및/또는 7-원 헤테로시클릭 고리 또는 이의 아릴 또는 헤테로아릴 벤즈 유도체에서 선택되며, 헤테로 고리상의 N은  $R'$  로 임의로 치환될 수 있으며, 헤테로 고리상의 탄소 또는 질소 원자는 R 또는  $R'$  로 임의로 치환될 수 있거나 또는 탄소 원자는 이중 치환되어  $C_5-C_7$  스피랄 기를 형성할 수 있거나 또는 탄소 원자 또는 황 원자는 0 로 치환되어 카르보닐 기 또는 설폰닐 기  $[S(O)_m]$  를 형성할 수 있으며, 단, 헤테로시클릭 질소는 일반식(1)의 트리시클릭 고리 시스템상의 질소에 결합되지 않을 수 있고; 상기 헤테로아릴은 피리딜, 티에닐, 푸라닐 또는, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸 또는 이소티아졸 [및  $S(O)_m$ (이때, m은 0 내지 2)에서 선택된 이의 산화된 변형물], 피리다진, 피리미딘, 피라진과 같이 N, O 또는 S에서 선택된 두개의 헤테로 원자를 포함하는 기, 트리아졸 또는 옥사디아졸 또는 트리아진과 같이 N, O 또는 S에서 선택된 세개의 헤테로 원자를 포함하는 기, 또는 테트라졸과 같은 네개의 헤테로 원자를 포함하는 기를 포함하는, 치환되지 않거나 또는 치환된 방향족 중 및 이의 벤즈 유도체에서 선택되고, 이때, 헤테로아릴 기상의 N은 R 로 임의로 치환되며, 치환된 방향족 치환체는 히드록시, 알콕시, 할로 또는 시아노에서 선택된 대표적인 방향족 치환체를 포함하며, 헤테로아릴 기는 헤테로아릴 기상의 탄소 원자 또는 헤테로 원자를 통해  $-(CH_2)_n$ 에 결합되며;

W는 OH,  $OR'$ ,  $CF_3OCOR'$ ,  $S(O)_mR'$ ,  $S(O)_mNR' R''$ , 할로,  $NR' R''$  (단,  $NR' R''$  은  $NH_2$ 와 동일하지 않으며),  $COR'$ ,  $NR' COR''$ ,  $ONCONR'$ ,  $NR' CO_2R''$ ,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $NRCONR' R''$ ,  $CO_2R'$  또는  $CONRR'$  에서 선택되며, 단, n은 0 보다 크고;

n은 0 내지 6에서 선택되며;

$R'^2$ 는 H 또는  $-(CH_2)_nL$ 에서 선택되고, 이때, L은 M 또는 W 이며;

이때, M은 치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐 또는 이의 벤즈 유도체, 헤테로고리, 헤테로아릴로서, 상기 치환된 페닐 또는 이의 벤즈 유도체는  $-O-C_1-C_4$  알킬,  $-OH$ ,  $-할로$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NH(CO)R'$ ,  $-C_1-C_4$  알킬,  $-NR' R''$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR' R''$ ,  $-SO_mR'$ ,  $-SO_2NR' R''$ ,  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시-, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬옥시-,  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시-, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시-,  $-O-C_1-C_6$  알킬  $NR' R''$ ,  $-NR' C_1-C_6$  알킬  $NR' R''$ ,  $-C_1-C_6$  알킬  $NR' R''$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR' C_1-C_6$  알킬옥시,  $-NR' C_1-C_6$  알킬히드록시에서 선택된 1,2 또는 3개의 기로 치환되며; 상기 헤테로 고리는 O, N 또는 S에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 및/또는 6-원 및/또는 7-원 헤테로시클릭 고리 또는 이의 아릴 또는 헤테로아릴 벤즈 유도체에서 선택되며, 헤테로 고리상의 N은  $R'$  로 임의로 치환되며, 헤테로 고리상의 탄소 또는 질소 원자는 R 또는  $R'$  로 임의로 치환될 수 있거나 또는 탄소 원자는 이중 치환되어  $C_5-C_7$  스피랄 기를 형성할 수 있거나 또는 탄소 원자 또는 황 원자는 0 로 치환되어 카르보닐기 또는 설폰닐 기  $[S(O)_m]$  를 형성할 수 있고; 상기 헤테로아릴은 피리딜, 티에닐, 푸라닐 또는, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸 또는 이소티아졸과 같이 N, O 또는 S에서 선택된 두개의 헤테로 원자를 포함하는 기, 트리아졸 또는 옥사디아졸과 같이 N, O 또는 S에서 선택된 세개의 헤테로 원자를 포함하는 기, 또는 테트라졸과 같은 네개의 헤테로 원자를 포함하는 기를 포함하는, 치환되지 않거나 또는 치환된 방향족 중 및 이의 벤즈 유도체에서 선택되고, 헤테로아릴 기상의 N은 R 로 임의로 치환되며, 치환된 방향족 치환체는 히드록시, 알콕시, 할로 또는 시아노에서 선택된 대표적인 방향족 치환체를 포함하며, 헤테로아릴 기는 헤테로아릴 기 상의 탄소 원자 또는 헤테로 원자를 통해  $-(CH_2)_n$ 에 결합되며;

W는 OH,  $OR'$ ,  $OCOR'$ ,  $S(O)_mR'$ , 할로,  $S(O)_mNR' R''$ ,  $NR' R''$  (단,  $NR' R''$  은  $NH_2$ 와 동일하지 않음),  $COR'$ ,  $NR' COR''$ ,  $ONCONR'$ ,  $NR' CO_2R''$ ,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $NRCONR' R''$ ,  $CO_2R'$  또는  $CONRR'$  에서 선택되며, 단, n은 0 보다 크고;

n은 0 내지 4에서 선택되며;

R은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬에서 선택되고;

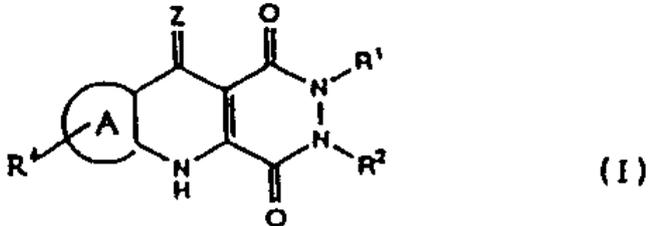
$R'$  및  $R''$  은 H,  $C_1-C_4$  알킬(이때, 알킬은  $C_2-C_4$  알케닐 및  $C_2-C_4$  알키닐을 포함),  $C_3-C_6$  시클로알킬, 페닐  $C_0-C_4$  알킬-, 헤테로고리  $C_0-C_4$  알킬- 또는 헤테로아릴  $C_0-C_4$  알킬-에서 독립적으로 선택되며, 이때, 페닐 또는 헤테로고리 또는 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같고, 상기 정의된 것 중 임의의 것은 하나이상의 탄소 원자상에서 할로, H,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_3-C_6$  시클로알킬, 페닐,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ , OH,  $O-C_1-C_4$  알킬,  $NR' R''$

$S(O)_mR'$  또는  $SO_2NR'R''$  로 임의로 치환되며, 이때,  $NR'R''$  은 N과 함께 N-알킬  $C_1-C_3$  옥시알킬  $C_2-C_3$  고리를 임의로 형성할 수 있고;

m은 0 내지 2에서 선택되며;

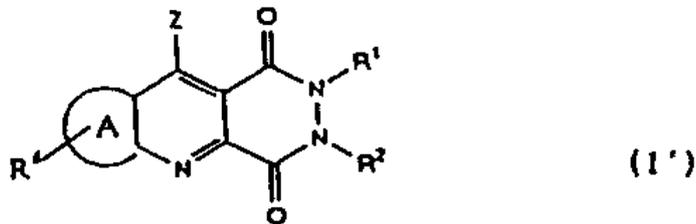
단,  $R^1$  및  $R^2$  가 동시에 모두 H는 아니다.

본 발명에 의하면, 하기 일반식(1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 호변이성체, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 일반식(1 또는 1')의 화합물에 첨가한, 신경성 질병을 치료 하기에 적절한 약학적 조성물이 제공된다 :



상기 식에서,

Z는 O, S 또는 NH에서 선택되거나 또는 B-고리 N 이 호변 이성체화되거나 또는 B-고리가 환원될 경우, Z 기는 H, OH, SH 또는  $NH_2$ 에서 선택되어 하기 일반식(1') :



를 형성할 수 있으며 ;

고리 A는  $R^4$ 와 함께 고리 탄소 원자가 치환되지 않거나 또는 다중 치환된 페닐, 피리딜, 푸릴, 피롤릴 또는 티에닐에서 선택된 오르토 융합 방향족 또는 헤테로방향족 5-원 또는 6-원 고리에서 선택되고;

$R^4$ 는 할로,  $C_1-C_4$  알킬,  $NO_2$ , CN,  $C_1-C_3$  퍼플루오로알킬, OH,  $OCF_3$ ,  $C_2-C_4$  알케닐,  $C_2-C_4$  알키닐,  $O-C_1-C_4$  알킬,  $NR'R''$ ,  $SO_2NR'R''$  또는  $SO_mR'$  로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

$R^1$ 은 H 또는  $-(CH_2)_nL$ 에서 선택되고, 이때, L은 M 또는 W 이며;

이때, M은 치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐 또는 이의 벤즈 유도체, 헤테로고리, 헤테로아릴로서,

상기 치환된 페닐 또는 이의 벤즈 유도체는  $-O-C_1-C_4$  알킬,  $-O-C_2-C_4$  알케닐,  $-O-C_2-C_4$  알키닐, OH, 할로,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-C_1-C_4$  알킬  $CF_3$ ,  $-NH(CO)R'$ ,  $-C_1-C_4$  알킬,  $-NR'R''$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-SO_mR'$ ,  $-SO_2NR'R''$ ,  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬옥시, 아릴옥시  $C_1-C_4$  알킬옥시  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시-, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시-,  $-O-C_1-C_6$  알킬  $NR'R''$ ,  $-NR' C_1-C_6$  알킬  $NR'R''$ ,  $-C_1-C_6$  알킬  $NR'R''$ ,  $-O-C_1-C_4$  퍼플루오로알킬,  $-C_1-C_4$  퍼플루오로알킬,  $-NR' C_1-C_6$  알킬옥시,  $NR' C_1-C_6$  알킬히드록시에서 선택된 1,2 또는 3 개의 기로 치환되며; 상기 헤테로 고리는 O, N 또는 S에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 및/또는 6-원 및/또는 7-원 헤테로시클릭 고리에서 선택되며, 헤테로 고리상의 N은  $R'$  로 임의로 치환될 수 있고, 헤테로 고리상의 탄소 또는 질소 원자는 R 또는  $R'$  로 치환될 수 있거나 또는 탄소 원자는 O 로 치환되어 카르보닐 기를 형성할 수 있으며; 상기 헤테로아릴은 피리딜, 티에닐, 푸라닐 또는, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸 또는 이소티아졸과 같이 N, O 또는 S에서 선택된 두개의 헤테로 원자를 포함하는 기, 트리아졸 또는 옥사디아졸과 같이 N, O 또는 S에서 선택된 세개의 헤테로 원자를 포함하는 기를 포함하는, 치환되지 않거나 또는 치환된 방향족 종 및 이의 벤즈 유도체에서 선택되고, 이때, 헤테로아릴 기상의 N은 R 로 임의로 치환되며, 치환된 방향족 치환체는 히드록시, 알콕시, 할로 또는 시아노에서 선택된 대표적인 방향족 치환체를 포함하며, 헤테로아릴 기는 헤테로아릴 기상의 탄소 원자 또는 헤테로 원자를 통해  $-(CH_2)_n$ 에 결합되는 헤테로아릴에서 선택되고;

W는 OH,  $OR'$ ,  $OCOR'$ ,  $S(O)_mR'$ ,  $NR'R''$  (단,  $NR'R''$  은  $NH_2$ 와 동일하지 않음),  $NR'COR''$ ,  $OCONR'$ ,  $NR'CO_2R''$ ,  $NRCO_2R''$ ,  $NR'CONR'R''$ ,  $CO_2R'$  또는  $CONRR'$  에서 선택되며, 단, n은 0 보다 크고;

n은 0 내지 4에서 선택되며;

$R^2$ 는 H 또는  $-(CH_2)_nL$ 에서 선택되고, 이때, L은 M 또는 W 이며;

이때, M은 치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐 또는 이의 벤즈 유도체, 헤테로고리, 헤테로아릴로서, 상기 치환된 페닐 또는 이의 벤즈 유도체는  $-O-C_1-C_4$  알킬,  $-OH$ ,  $-할로$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NH(CO)R'$ ,  $-C_1-C_4$  알킬,  $-NR'R''$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-SO_mR'$ ,  $-SO_2NR'R''$ ,  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시-, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬옥시-,  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시-, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬옥시-,  $-O-C_1-C_6$  알킬  $NR'R''$ ,  $-NR'R''$   $C_1-C_6$  알킬  $NR'R''$ ,  $-C_1-C_6$  알킬  $NR'R''$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR'R''$   $C_1-C_6$  알킬옥시,  $-NR'R''$   $C_1-C_6$  알킬히드록시에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 기로 치환되며; 상기 헤테로 고리는 O, N 또는 S에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 및/또는 6-원 및/또는 7-원 헤테로 시클릭 고리에서 선택되며, 이때, 헤테로 고리상의 N은  $R'$  로 임의로 치환될 수 있으며, 헤테로 고리상의 탄소 또는 질소 원자는 R 또는  $R'$  로 치환될 수 있고; 상기 헤테로 아릴은 피리딜, 티에닐, 푸라닐 또는 피라졸, 이미다졸, 디티올, 옥사티올, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸 또는 이소티아졸과 같이 N, O 또는 S에서 선택된 두개의 헤테로 원자를 포함하는 기, 트리아졸 또는 옥사디아졸과 같이 N, O 또는 S에서 선택된 세개의 헤테로 원자를 포함하는 기를 포함하는, 치환되지 않거나 또는 치환된 방향족 중 및 이의 벤즈 유도체에서 선택되고, 헤테로아릴 기상의 N은 R 로 임의로 치환되며, 치환된 방향족 치환체는 히드록시, 알콕시, 할로 또는 시아노에서 선택된 대표적인 방향족 치환체를 포함하며, 헤테로아릴 기는 헤테로아릴 기상의 탄소 원자를 통해  $-(CH_2)_n$ 에 결합되는 헤테로아릴에서 선택되고;

W는 OH,  $OR'$ ,  $OCOR'$ ,  $S(O)_mR'$ ,  $NR'R''$  (단,  $NR'R''$  은  $NH_2$ 와 동일하지 않음),  $NR'COR''$ ,  $OCONR'$ ,  $NR'CO_2R''$ ,  $NRCOR''$ ,  $CONR'R''$ ,  $CO_2R'$  또는  $CONRR'$  에서 선택되며, 단, n은 0 보다 크며;

n은 1 내지 4에서 선택되고;

R은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬에서 선택되며;

$R'$  및  $R''$  은 H,  $C_1-C_4$  알킬(이때, 알킬은 알케닐 및 알키닐을 포함), 페닐  $C_0-C_4$  알킬-, 헤테로고리  $C_0-C_4$  알킬- 또는 헤테로아릴  $C_0-C_4$  알킬-에서 독립적으로 선택되고, 이때, 페닐 또는 헤테로고리 또는 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같으며, 하나 이상의 탄소 원자상에서 할로, H,  $C_1-C_4$  알킬,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ , OH,  $O-C_1-C_4$  알킬,  $NR'R''$   $S(O)_mR'$  또는  $SO_2NR'R''$  로 임의로 치환되고;

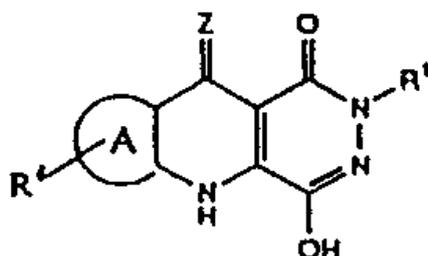
m은 0 내지 2에서 선택된다.

또한, 본 발명은 W 가 Cl, Br, F 또는 I와 같은 할로 중에 해당하는 전술한 글리신 수용체 길항 물질의 제조에서 주요 중간 물질로 유용한 화합물에 관한 것이다. 또한, 전술한 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택된  $R^1$  을 지닌 피리다지노퀴놀린의 제조에 대한 신규한 방법을 통해 얻은 화합물은 상기 화합물의 제조시에 주요 중간 물질이 된다. 이러한 주요 중간 물질은 상기 정의된 바와같은 아릴 또는 헤테로아릴을 제조하는데 사용되는 3-카르보알콕시-4-히드록시퀴놀린 2-카르복실산 N-2-아릴 (또는 헤테로아릴) 히드라지드이다. 기타 주요 중간 물질은 BOC-보호된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 알킬 히드라진과 반응한 후, 디시클로 헥실디이미드 또는 디이소프로필디이미드로 커플링시킨 후, 극성 용매, 예컨대, THF, 메탄올, 디에틸에테르, 디옥산,  $CH_2Cl_2$ ,  $CH_3CN$  또는 DMF 및 산(예,  $CH_3SO_3H$ )내에서 다른 주요 중간 물질인 2-피롤리디노카르바미드 3-카르복실산-N-1 아릴, 헤테로아릴, 치환된 알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴 알킬 히드라지드를 형성하며, 후에 BOC 또는 기타 거대 N-보호기의 탈보호 또는 제거후에 선택적으로 N-2 치환된 PQD를 생성하는데 사용되는 3-카르복실산-4-히드록시퀴놀린 2-피롤리딘아미드 중간 물질이다. 피롤리딘은 제한된 입체 장애를 갖는 아미드를 생성하고, 적절한 이탈기로서 작용하는 해당 아민으로 치환될 수 있다.

EPO 특허 공보 제0 516 297 A1호에는 특정 피리다진디온이 기재되어 있다. 또한, 화합물 (1) 티에노 [2', 3' : 5,6]피리도 [2,3-d]피리다진-5,8,9-(4H,6H,7H)-트리온 및 (2) 티에노 [3', 2' : 5,6]피리도 [2,3-d]피리다진-4,5,8-(6H,7H,9H)-트리온은 예를 들어 참고문헌[J. Heterocyclic Chem., 28 205, (1991)]에 기재되어 있다.

기타 피리다진디온 화합물은 참고문헌[Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie; 고다트 일동, Bull. Soc. Chim. Fr., 1588, (1972); 및 라이드 일동, Chem. Ber., 85, 204, (1952)]에 공지되어 있다. 한편, 본 발명의 화합물은 일반식(I 또는 I')에 제시된 바와같이 신규한 2-치환된 피리다진디온, 3-치환된 피리다진디온 또는 이의 호변 이성체에 관한 것이다.

화합물의 군에 대해 넓게 정의된 군에 포함되는 특정 군은 하기 일반식(II 또는 III)을 갖는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이며, 일반식(II)의 경우에는 하기와 같다.



(II)

상기 식에서,

Z는 O, S 또는 NH에서 선택되며;

고리 A는 R<sup>4</sup>와 함께 하나 이상의 고리 탄소 원자가 치환되지 않거나 또는 치환된 페닐, 피리딜, 피롤릴 또는 티에닐에서 선택된 오르토 융합 방향족 또는 헤테로방향족 5-원 또는 6-원 고리에서 선택되고;

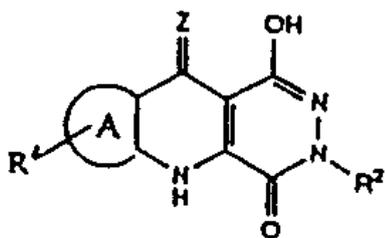
R<sup>4</sup>는 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 퍼플루오로알킬, OH, OCF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, NR' R'' , SO<sub>2</sub>NR' R'' 또는 SO<sub>m</sub>R' 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

R<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>L 이고,

이때, L은 -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 COOR' , OCOR' , S(O)<sub>m</sub>R' , NR' R'' (단, NR' R'' 은 NH<sub>2</sub> 가 아님), NR' COR' , OCONR' , NR' CO<sub>2</sub>R' , NRCONR' R'' , CO<sub>2</sub>R' 또는 CONRR' , 단, n은 0 보다 크며; -할로, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, -옥시 C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬페닐, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, SO<sub>m</sub>R' , NH C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 헤테로아릴 또는 N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub>과 같은 방향족 치환체로 일치환, 이중 치환 또는 삼중 치환되거나 또는 치환되지 않은 아릴 또는 이의 벤즈 유도체, 헤테로 고리가 O, N 또는 S에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 및/또는 6-원 및/또는 7-원 헤테로시클릭 고리에서 선택되며, 헤테로 고리상의 N은 R' 으로 임의로 치환되고, 헤테로 고리상의 탄소 또는 질소 원자는 R 또는 R' 로 치환될 수 있거나 또는 탄소 원자는 이중 치환되어 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 스피랄 기를 형성할 수 있거나 또는 탄소 원자 또는 황 원자는 0 로 치환되어 카르보닐 기 또는 설포닐 기 [S(O)<sub>m</sub>] 를 형성할 수 있으며, 헤테로시클릭 기는 2-피롤리디논, 피페라진, 옥사졸리돈, 2,5-옥사졸리딘디온, 2,4-이미다졸리딘디온, 2,4-티아졸리딘디온 또는 숙신이미드, (-할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 페닐, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, SO<sub>m</sub>R' , NH C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub> 을 포함한) 알킬 또는 방향족 치환체로 일치환, 이중 치환 또는 삼중 치환되거나 또는 치환되지 않은 아릴 또는 벤즈 또는 이의 헤테로아릴벤즈 유도체(3,4-피리딘디카르복스이미드, -1-프탈이미도, 이사토산 무수물, 오르토벤조익설피미드)에서 선택될 수 있는 헤테로 고리; 헤테로아릴이 피리딜, 티에닐, 푸라닐 또는, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸 또는 이소티아졸과 같은 N, O 또는 S에서 선택된 두개의 헤테로 원자를 포함하는 기, 트리아졸 또는 옥사디아졸과 같은 N, O 또는 S에서 선택된 세개의 헤테로 원자를 포함하는 기, 테트라졸과 같은 네개의 헤테로 원자를 포함하는 기를 포함하는, 치환되지 않거나 또는 치환된 방향족 중 또는 이의 벤즈 유도체에서 선택되며, 이때, 헤테로아릴 기상의 N은 R 로 임의로 치환될 수 있으며, 치환된 방향족 치환체는 히드록시, 알콕시, 할로 또는 시아노에서 선택된 대표적인 방향족 치환체를 포함하며, 헤테로아릴 기는 헤테로아릴 기상의 탄소 원자 또는 헤테로 원자를 통해 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>에 결합되는 헤테로아릴에서 선택되며;

n은 0 내지 3 이다.

또한, 본 발명은 전술한 일반식(II)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 일반식(II)의 화합물[이때, L은 할로(Br, Cl, F 또는 I)에서 선택되며, n은 0 이상임]의 합성에 유용한 주요 중간 물질에 관한 것이다. 이러한 중간 물질은 일반식(II)의 특정 글리신 수용체 길항 물질의 제조에 유용하다. 일반식(III)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 경우 하기와 같다 :



(III)

상기 식에서,

Z는 O, S 또는 NH에서 선택되며;

고리 A는 R<sup>4</sup>와 함께 고리 탄소 원자에서 비치환되거나 또는 다중 치환된 페닐, 피리딜, 피롤릴 또는 티에닐에서 선택된 오르토 융합 방향족 또는 헤테로 방향족 5-원 또는 6-원 고리에서 선택되고;

R<sup>4</sup>는 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 퍼플루오로알킬, OH, OCF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, NR' R'' , SO<sub>2</sub>NR' R'' 또는 SO<sub>m</sub>R' 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

R<sup>2</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>L 이고, 이때, L은 -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아릴, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 COOR' ; -할로, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -S(O)<sub>m</sub>R' , -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub> 를 포함한 방향족 치환체로 일치환, 이중 치환 또는 삼중 치환되거나 또는 치환되지 않은 아릴 또는 벤즈 유도체, 단, n은 0 보다 크다); 헤테로 고리가 O, N 또는 S에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 및/또는 6-원 및/또는 7-원 헤테로시클릭 고리에서 선택되며, 헤테로 고리상의 N은 R' 으로 임의로 치환될 수 있으며, 헤테로 고리상의 탄소 또는 질소 원자는 R 또는 R' 로 임의로 치환될 수 있는 헤테로 고리; 헤테로아릴이 피리딜, 티에닐, 푸라닐 또는, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸

또는 이소티아졸과 같은 N, O 또는 S에서 선택된 두개의 헤테로 원자를 포함하는 기, 트리아졸 또는 옥사디아졸과 같이 N, O 또는 S에서 선택된 세개의 헤테로 원자를 포함하는 기, 테트라졸과 같은 네개의 헤테로 원자를 포함하는 기를 포함하는 기를 포함하는 치환되지 않거나 또는 치환된 방향족 중 또는 이의 벤즈 유도체에서 선택되며, 이때, 헤테로아릴 기상의 N은 R로 임의로 치환될 수 있고, 치환된 방향족 치환체는 히드록시, 알콕시, 할로 또는 시아노에서 선택된 대표적인 방향족 치환체를 포함하며, 헤테로아릴기는 헤테로아릴 기상의 탄소 원자를 통해  $-(CH_2)_n$ 에 결합되는 헤테로아릴에서 선택되고; n은 0 내지 3 이다. 또한, 본 발명은 전술한 바와같은 일반식(III)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 일반식(III)의 화합물[이때, L은 할로(Br, Cl, F 또는 I)에서 선택된다]의 합성에 유용한 주요 중간 물질에 관한 것이다. 상기 중간 물질은 일반식(III)의 특정 글리신 수용체 길항 물질의 제조에 유용하다.

특히, 부치환기는 특정 일반식(II 또는 III)을 갖는 화합물 및 이의 콜린 염을 포함한 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 이때, Z는 0에서 선택되며;

고리 A는 페닐 고리가 할로, 니트로 또는 단순 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸 또는 프로필로 일치환, 이중 치환 또는 삼중 치환된 페닐 또는 치환된 페닐에서 선택되고;

일반식(II) 경우, R<sup>1</sup>은  $-(CH_2)_nL$  이며, 이때, L은 -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OCOR<sup>1</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (단, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>은 NH<sub>2</sub>가 아님), NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup>, OCONR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NRCONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> 또는 CONRR<sup>1</sup> (단, n은 0 보다 크다); -할로, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, -옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬페닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 헤테로아릴, SO<sub>m</sub>R<sup>1</sup>, NH C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub> 과 같은 방향족 치환체로 일치환, 이중 치환 또는 삼중 치환되거나 또는 치환되지 않은 아릴 또는 이의 벤즈 유도체; 숙신이미드: 옥사졸리논, 피페라진 또는, 통상의 방향족 치환체인 치환된 페닐을 비롯한 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬에서 선택된 치환체를 갖는 피페라진의 치환된 변형물, 2-피롤리딘 및 이의 치환된 변형물, (예, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 히드록시); 2,5-옥사졸리딘디온 또는 이의 치환된 변형물(예, 알킬, 디알킬, 페닐, 디페닐, 스피랄 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 2,4-티아졸리딘디온, 2,4-이미다졸리딘디온 또는 이의 치환된 변형물(예, 알킬, 디알킬, 페닐, 디페닐) 또는, 프탈이미도, 오르토벤조익 설피미드 이사토산 무수물 또는 3,4-피리딘디카르복스이미드에서 선택된 벤즈 또는 이의 헤테로아릴 벤즈 유도체; 치환기가 티오펜, 피롤, 푸란, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸 또는 피리딘에서 선택된 헤테로아릴에서 선택되며, n은 0 내지 3 이다. Z 및 고리 A가 전술한 바와같은 일반식(III)의 경우, R<sup>2</sup>은  $-(CH_2)_nL$  이며, 이때, L은 -OH(n>0), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬카르복시, (할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, S(O)<sub>m</sub>R<sup>1</sup> 또는 N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub> 을 포함함) 대표적인 방향족 치환체로 일치환, 이중 치환 또는 삼중 치환되거나 또는 치환되지 않은 아릴 또는 이의 벤즈 유도체에서 선택되며; 특히 일반식(III)의 경우, R<sup>2</sup>은  $-(CH_2)_nL$  이며, 이때, n은 0 이고, L은 4-S(O)<sub>m</sub>R<sup>1</sup> 페닐 (이때, m은 0 내지 2 임), 2-메틸페닐, 2-에틸, 4-클로로페닐, 3-니트로페닐, 3-클로로-4-메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 3,4-디메톡시페닐 또는 2,4-디클로로 페닐에서 선택된다.

바람직하게는 본 발명은 일반식(II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이며, 이때, 고리 A는 오르토 융합 페닐, 7-클로로페닐, 7,9-디클로로페닐, 7-클로로-9-메틸페닐, 7-메틸-9-클로로페닐, 7,9-디메틸페닐, 7-클로로-8-니트로페닐, 7,9-디클로로-8-니트로페닐, 7-클로로-9-에틸페닐에서 선택되며, 이때, 숫자 표시는 최종 피리다지노퀴놀린 고리 시스템상의 위치를 일컬으며;

Z는 0에서 선택되며; R<sup>1</sup>은  $-(CH_2)_nL$ 에서 선택되며, 이때, L은 -OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OCOR<sup>1</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (단, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>은 NH<sub>2</sub>가 아님), NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup>, OCONR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NRCONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> 또는 CONRR<sup>1</sup>, 단, n은 0 보다 크다; -할로, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, SO<sub>m</sub>R<sup>1</sup>, NH C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub> 과 같은 방향족 치환체로 일치환, 이중 치환 또는 삼중 치환되거나 또는 치환되지 않은 아릴 또는 이의 벤즈 유도체; 숙신이미드, 피페라진 또는, 통상의 방향족 치환체로 치환된 페닐을 비롯한 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬에서 선택된 치환체를 포함함 이의 치환된 변형물; 2,5-옥사졸리딘디온 또는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 스피랄알킬에서 선택된 이의 치환된 변형물; 피롤리딘 또는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 히드록시, 페닐에서 선택된 이의 치환된 변형물; 2,4-이미다졸리딘디온 또는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐에서 선택된 이의 치환된 변형물; 2,4-티아졸리딘디온 또는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 페닐에서 선택된 이의 치환된 변형물; -1-프탈이미드, 오르토벤조익설피미드, 이사토산 무수물 또는 3,4-디카르복스이미드에서 선택된 벤즈 또는 헤테로아릴 벤즈 헤테로 고리 유도체; 티오펜, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸 푸란 또는 피리딘에서 선택된 헤테로아릴에서 선택되며, n은 0 내지 2 이다. 이렇게, 일반식(II)의 화합물의 경우, n은 0 이며, L은 페닐, 4-메톡시페닐, 4-히드록시페닐, 4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-이소프로필페닐, 나프틸, 4-플루오로페닐, 4-브로모페닐, 2-메톡시페닐, 2-히드록시페닐, 3-메톡시페닐, 3-히드록시페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 3-클로로-4-메톡시페닐, 5-메톡시-3-피리딜, 4-S(O)<sub>m</sub>R<sup>1</sup> 페닐(이때, m은 0 내지 2 이며, R<sup>1</sup>은 메틸이다), 3-클로로페닐, 3-클로로-4-히드록시페닐, 2-메틸-4-클로로페닐, 3-메틸페닐, 2-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 3,5-트리플루오로메틸페닐, 3-니트로페닐, 2-플루오로페닐, 2,4-디메틸페닐, 3-클로로-4-메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-요오도페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2-메틸-4-메톡시페닐, 2-메톡시-4-브로모페닐, 2-메틸-4-히드록시페닐, 4-에틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디히드록시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,4-디클로로페닐, 4-니트로페닐, 2,5-디메톡시페닐, 2,5-디메틸페닐, 4-옥시벤질페닐, 2,5-디히드록시페닐, 4-비닐페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-메틸-4-플루오로페닐, 3,5-디메톡시페닐,

4-카르복시페닐, 4-포름아미도 페닐, 4-(N,N-디에틸포름아미도)페닐, 4-시아노페닐 또는 4-테트라졸페닐에서 선택된다. 또한, 본 발명은 n은 1 이며, L은 n 이 0 일 경우의 임의의 구성원에서 선택되며, 특히, 1-플루오로페닐, 4-시아노페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-메틸페닐, 펜타플루오로페닐 또는 3,5-디트리플루오로메틸페닐에서 선택된 일반식(11)의 화합물 또는 n은 3 이며, L은 n 이 0 또는 1 일 경우의 임의의 구성원에서 선택되지만, 특히, 페닐 또는 통상의 방향족 치환체로 치환된 페닐에서 선택된 기인 일반식(11)의 화합물에 관한 것이다. 특히 유용한 본 명세서에 개시된 치환된 알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 지방 친화성을 증가시켜 적핵 활성이 향상되는 페닐 치환체를 포함한 것이 있다. 예를 들면, 플루오르화, 알킬플루오르화 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 단일 할로겐화 벤질 화합물은 그 활성이 향상되었다. 말단 CF<sub>3</sub> 기로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기는 용해도 특성이 매우 우수하여 특히 유용하며, 또한, 이의 지방친화도도 매우 유용하다.

PQD 고리내의 N-2-에틸 부분에 결합되고, 피리딜 질소가 말단 에틸 탄소에 직접 결합된 피리딜브로모 염은 글리신 길항 물질 특성을 갖지 않는다. 피리딜 고리상의 탄소 원자를 통해 일반식(11) 화합물의 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>에 결합된 피리딜 고리는 글리신 수용체 길항 물질 활성이 크다.

또한, 본 발명은 바람직하게 n은 2 이며, 본 명세서에 개시된 헤테로시클릭 부분이 2-에틸 탄소에 결합되어 있고, 1-프탈이미도, 4-페닐피페라진, 숙신이미드, 3,3-디메틸-2,5-옥사졸리딘디온, 1-메틸피롤리딘, 3-메틸-3-페닐-2,5-옥사졸리딘디온, 3-N-메틸-2,5-이미다졸리딘디온, 4,4-디메틸-2,5-이미다졸리딘디온, 4,4-디페닐-2,5-이미다졸리딘디온, 2,4-티아졸리딘디온, 3,4-피리딘디카르복시미드, 오르토벤조익설피미드(사카린), 4-시클로헥실설피랄, 2,5-옥사졸리딘디온, 이사토산 무수물, 벤조[e][1,3]옥사진-2,4-디온, 4-페닐-2,5-옥사졸리딘디온 또는 3-히드록시-3-메틸-2-피롤리딘에서 선택된 일반식(11)의 화합물에 관한 것이다. n은 1 이고, L 이 헤테로고리인 바람직한 화합물은 테트라히드로푸란, 피페리딘, N-메틸피페리딘, 테트라히드로피란, 1,3-디옥산, 벤조-1,4-디옥산 또는 오르토벤조익설피미드에서 선택된 기를 포함한다. 또한, 본 발명은 바람직하게 R<sup>1</sup> 이 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>L 이며, 이때, n은 1 이고, L은 치환체가 대표적인 방향족 치환체(예, 히드록시, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 페닐 또는 헤테로아릴)에서 선택된 티오펜 또는 피리딜 또는 푸란 또는 이들의 치환된 변형물에서 선택된 헤테로아릴, 또는 이미다졸, 티아졸, 티아디아졸, 피리도피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 벤조티오펜, 푸란, 벤조푸란, 인돌 또는 트리아졸 또는 이의 치환된 변형체에서 선택된 기에 해당하는 일반식(11)의 화합물에 관한 것이다. n 이 2 이고, 헤테로아릴 기가 2-에틸 탄소에 결합되어 있는 바람직한 기는 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸 또는 피리딘에서 선택된 기이다.

또한, 본 발명은 n 이 2 이고, L은 W에 해당하고, 이때, W는 히드록시, 아세톡시, 벤조일아미도, 2-히드록시-2-메틸프로프아미도, 4-메톡시아닐린, 1-포름 아미도시클로헥산올, 2-히드록시벤즈아미도, 비페닐히드록시아세트아미도, -S-CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S-4-메톡시페닐, S-시클로펜틸, -S(O)<sub>2</sub>-에틸, -S-에틸, -S-부틸, -S(O)<sub>2</sub>-부틸 또는 -S-프로필로 구성된 군에서 선택된 일반식(11)의 화합물에 관한 것이다. 또한, 상기 기는 -OPh, 할로, -CH<sub>2</sub>-COOR' 또는 -CH<sub>2</sub>-CONR' R", -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-2-메톡시페닐, -S(O)<sub>2</sub> Ph, -S(O)<sub>2</sub> NR' R", -CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub> NR' R" 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>에서 선택될 수 있다.

본 발명은 상기 제시한 일반식(11)의 바람직한 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 명세서에 나타난 일반식은 하기 논의된 바와같은 다양한 호변 이성체 및 위치 이성체가 될 수 있다. 본 발명은 특별한 언급이 없는 한, 상기와 같은 다른 형태를 포함하며, 또한, 이의 염, 특히, 약학적으로 허용가능한 부가염을 포함한다.

본 명세서에서 개시된 많은 화합물들은 다양한 호변 이성체(즉, 일반식(1)의 화합물에 해당하는 화합물)로 존재하며, 이들로 나타낼 수 있다. 또한, 상기 화합물의 호변 이성체는 일반식(1')의 화합물에 제시한 바와같이 Z 가 히드록시, 티오히드록시 아미노 또는 알킬아미노인 경우 존재할 수 있다.

부가로, 일반식(1)의 특정 화합물은 비대칭 치환된 탄소 원자를 포함하며, 따라서, 광학 활성 및 라세미체로 존재할 수 있으며, 분리될 수 있다는 것을 당업자라면 알 수 있을 것이다. 또한, 일반식(1)의 특정 화합물, 예를 들어, 이중 결합을 포함하는 것은 상기 기에 대한 별도의 입체 이성체('E' 및 'Z')로 존재할 수 있으며, 분리될 수 있다는 것을 알 수 있다. 몇몇 화합물은 다형성을 나타낼 수 있다. 본 발명은 신경 변성 질병의 치료에 유용한 특성을 지니는 임의의 라세미체, 광학 활성체, 다형성 또는 입체 이성체형을 포함하며, 광학 활성 형태(예를 들면, 라세미형의 분해에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해) 및 각각의 'E' 및 'Z' 입체 이성체를 제조하는 방법(예를 들면, 이의 혼합물의 크로마토그래피 분리에 의한) 및 하기 기재된 표준 테스트에 의한 신경보호 특성의 측정법은 당분야에 공지되어 있다.

또한, 본 발명은 신경 질병의 치료를 요하는 포유 동물에게 전술한 바와같은 본 발명에 의한 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전술한 바와같은 조성물을 투여하는 것을 포함하는 상기 질병의 치료 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 치료를 요하는 환자에게 본 명세서에서 언급된 바와같은 약학적 유효량의 화합물 또는 이의 염 또는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 포유 동물의 NMDA 수용체를 길항시키는 방법을 포함한다. 바람직한 치료학적 치료 영역은 졸중의 예방 및/또는 치료이다. 본 명세서에 개시되고 특허청구의 범위에 청구된 약학적 유효량의 화합물을 허혈성 증세 직후에 투여하여 세포 손상 및/또는 세포 사멸을 방지할 수 있다. 또한, 본 발명은 L-글루타메이트와 같은 흥분성 아미노산에 의해 유도된 손상을 예방 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 중추 신경 단위에 서의 칼슘의 과도한 유입을 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 Z, 고리 4, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 가 본 명세서에 의해 정의된 바와같은 약학적 유효량의 일반식(1)의 화합물을 사용하여 치료를 요하는 환자의 일과성 구상 허혈증에 수반된 허혈성 신경 원세포 손상을 예방하고, 병소 허혈성 졸중에 수반되는 경색 용적을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 급성 졸중 환자의 치료에 유용한 것 외에도, 본 발명의 화합물 및 조성물

은 심장 인공소생술동안 신경 이환을 예방하는데 유용하거나 또는 위험이 큰 수술동안 뇌 에 방울로서 투여할 수 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “알킬” 및 “알콕시”는 직쇄 및 분지쇄 라디칼 모두를 나타내지만, “프로필” 또는 “프로콕시”와 같은 각각의 라디칼은 직쇄 (“n-”) 라디칼, 분지쇄 이성체, 예컨대, “이소프로필” 또는 “이소프로콕시” 만을 포함하는 것으로 이해해야 한다.

특별한 언급이 없는 한, 용어 “할로”는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

용어 “헤테로아릴”은 본 명세서에서 언급된 바와같은 벤즈 유도체의 헤테로방향족 기를 포함한다.

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬의 특정 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 t-부틸 등이 있다.

이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬의 특정 예는 비닐, 2-프로페닐 (즉, 알릴), 2-프로피닐 (즉, 프로파르길), 2-부테닐 및 3-부테닐 등이 있다.

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시의 특정 예는 메톡시, 에톡시, 프로콕시, 이소프로콕시, 부톡시, 이소부톡시 및 t-부톡시 등이 있다.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 특정 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실 및 이소헥실 등이 있다.

이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 특정 예는 비닐, 2-프로페닐(즉, 알릴), 2-프로피닐(즉, 프로파르길), 2-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 4-펜티닐, 5-헥세닐 및 5-헥시닐 등이 있다.

0 내지 4 개의 치환체로 치환된 페닐의 특정예는 페닐에 제한된 것이 아니라, 2-할로페닐, 3-할로페닐, 4-할로페닐, 2-아미노페닐, 3-아미노페닐, 4-아미노 페닐, 2-히드록시페닐, 3-히드록시페닐, 4-히드록시페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 2-니트로페닐, 3-니트로페닐, 4-니트로페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-에틸페닐, 3-에틸페닐, 4-에틸페닐, 2-프로필페닐, 3-프로필페닐, 4-프로필페닐, 2-이소프로필페닐, 3-이소프로필페닐, 4-이소프로필페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-에톡시 페닐, 3-에톡시페닐, 4-에톡시페닐, 2-프로콕시페닐, 3-프로콕시페닐, 4-프로콕시페닐, 3,5-디할로페닐, 3-할로-4-히드록시페닐, 3,5-디할로-4-히드록시페닐 및, 1, 2 또는 3 개의 탄소 원자상에서 메톡시에틸옥시, 메톡시에틸옥시에틸옥시, N,N-디메틸에틸옥시 및 N,N-디메틸에틸아미닐, 3,4-디메톡시, 3,4-디히드록시, 3,5-디메톡시, 3,5-디히드록시 또는 2,3,4-SMe 또는 2,3,4-SH로 치환된 페닐을 나타내며, 추가로 4-(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)페닐, 2-메틸-4-클로로페닐, 2,4-디할로페닐, 4-(테트라졸)페닐, 3,5-트리플루오로메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 3-할로-4-메틸 페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 2-메틸-4-메톡시페닐, 2-메톡시-4-할로페닐, 2-메틸-4-히드록시페닐, 2,3-디메틸페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 2,5-디메틸페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-에톡시페닐, 2,5-디히드록시페닐, 4-비닐페닐, 2,5-디할로페닐, 2-메틸-4-플루오로페닐 또는 2-(CONR' R'')페닐, 3-(CONR' R'')페닐 및 4-(CONR' R'')페닐에서 선택된 기를 포함한다.

0 내지 4 치환체로 치환된 페닐 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬의 특정예는 벤질, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸, 2-할로벤질, 3-할로벤질, 4-할로벤질, 5-할로벤질, 2-CF<sub>3</sub> 벤질, 3-CF<sub>3</sub> 벤질, 4-CF<sub>3</sub> 벤질, 2-아미노벤질, 3-아미노벤질, 4-아미노벤질, 2-시아노벤질, 3-시아노벤질, 4-시아노벤질, 2-니트로벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2-메틸벤질, 3-메틸벤질, 4-메틸벤질, 2-에틸벤질, 3-에틸벤질, 4-에틸벤질, 2-프로필벤질, 3-프로필벤질, 4-프로필벤질, 2-히드록시벤질, 3-히드록시벤질, 4-히드록시벤질, 2-메톡시벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 3-에톡시벤질, 4-에톡시벤질, 2-프로콕시벤질, 3-프로콕시벤질, 4-프로콕시벤질, 3,5-디할로벤질, 3-할로-4-히드록시벤질, 3,5-디-CF<sub>3</sub> -벤질, 3,5-디할로-4-히드록시벤질 또는 2,3,4,5,6-펜타할로벤질; 메톡시에틸옥시, 메톡시에틸옥시에틸옥시, N,N-디메틸에틸옥시 및 N,N-디메틸에틸아미닐, 3,4-디메톡시, 3,4-디히드록시, 3,5-디메톡시, 3,5-디히드록시 또는 2,3,4-SMe 또는 2,3,4-SH로 치환된 페닐 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 등이 있다.

질소를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리의 특정예는 피페리디노, 피롤리디닐 및 아제티디닐일 수 있다. 2 개의 헤테로 원자를 갖는 헤테로 고리 종의 특정예는 피페라지닐, 모르폴리닐, 옥사졸리닐 또는 티아지닐을 포함한다. 헤테로 고리 또는 이의 치환된 유도체의 특정예는 2-피롤리돈, 숙신이미드, 옥사졸리돈, 2,5-옥사졸리딘디온, 2,4-티아졸리딘디온, 2,4-이미다졸리딘디온 및 다양한 벤즈 유도체, 예컨대, 프탈이미드, 이사토산 무수물, 벤조[e][1,3]옥사진-2,4-디온, 3,4-피리딘디카르복스이미드 또는 오르토벤조익설피미드 등이 있다.

할로의 구체에는 클로로 및 브로모 등이 있다.

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 퍼플루오로알킬의 구체에는 트리플루오로메틸 및 펜타플루오로메틸이다.

질소를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리의 구체에는 피페리디노, 피페라지닐 및 피롤리디닐 등이 있다.

트리플루오로메틸 기로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬의 구체에는 트리플루오로메틸메틸 및 2-트리플루오로메틸에틸 등이 있다.

헤테로아릴의 구체에는 테트라졸, 푸란, 티오펜, 디아졸, 이미다졸, 트리아졸, 피리딘, 피리미딘, 피리다진 또는 피라진 등이 있다.

m의 구체에는 0 내지 2 이다.

n의 구체에는 0 내지 2 이다.

0 내지 3 개의 치환체로 치환된 페닐의 구체에는 페닐, 2-할로페닐, 4-할로페닐, 2-아미노페닐, 4-아미노페닐, 2-히드록시페닐, 3-히드록시페닐, 4-히드록시페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디할로페닐, 3,5-디할로페닐, 2,6-디할로-4-히드록시페닐, 2-할로-4-메틸페닐, 2-메톡시-4-메틸페닐, 2-메틸-4-메톡시페닐, 3-히드록시-4-메틸페닐, 2-히드록시-4-메틸페닐, 2-메틸-4-클로로페닐, 2,4-디메틸페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2-메틸-4-메톡시페닐, 3,4-디히드록시페닐 또는 2,4-디메틸페닐을 포함할 수 있으며, 실시예에 구체적으로 예시된 것 등이 있다.

0 내지 3 개의 치환체로 치환된 페닐 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬의 구체에는 벤질, 페닐에틸, 2-할로벤질, 4-할로벤질, 2-시아노벤질, 4-시아노벤질, 2-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2,4-디할로벤질, 3,5-디할로벤질, 2,6-디할로-4-히드록시벤질 등이 있다. 또한, 이의 상응하는 펜에틸 이성체를 포함할 수 있다.

R<sup>1</sup>의 바람직한 예는 히드록시에틸, 아세톡시에틸, 프탈이미도에틸, 브로모에틸 (글리신 수용체 길항 물질의 제조시에 중간 물질로서), 페닐, SO<sub>2</sub>Me 페닐, 메톡시페닐, 히드록시페닐, 벤질, (페닐피페라지노)에틸, 펜에틸, 클로로페닐, 메틸페닐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬페닐 등이 있다.

R<sup>1</sup>의 더욱 바람직한 예는 2-히드록시에틸, 2-아세톡시에틸, 2-프탈이미도에틸, 페닐, 4-메톡시페닐, 4-히드록시페닐, 벤질, 2-(4-페닐피페라지노)에틸, 2-펜에틸, 4-클로로페닐, 4-메틸페닐 또는 4-이소프로필페닐 등이 있다. 물론, Z, 고리 A, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>, 일반식(I, I', II, III 등)의 바람직한 예는 실시예 및/또는 반응 도식에서 구체적으로 예시된 것 또는 기를 포함한다.

Z의 가장 바람직한 예는 0 또는 아 이다

R<sup>4</sup>의 바람직한 예는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아미노, 메틸, 에틸, 프로필, 알릴, 프로파르길, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 트리플루오로메틸메틸, 니트로, 메톡시, 에톡시, 프로콕시 및 시아노 등이 있다.

R<sup>4</sup>의 더욱 바람직한 예는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 니트로, 메톡시, 아미노 및 시아노 등이 있다.

일반식(I 또는 II)의 바람직한 화합물의 예는

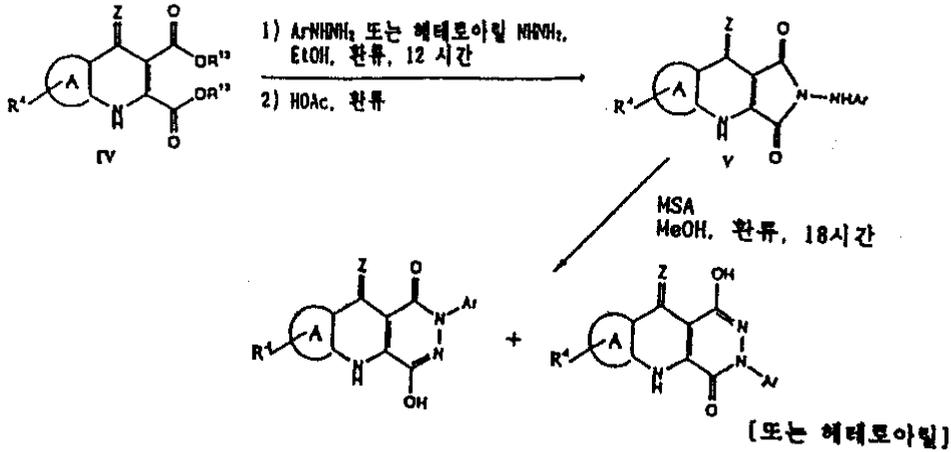
- (a) 7-클로로-1-히드록시-2-(2-히드록시에틸)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온;
- (b) 2-(2-아세톡시 에틸)-7-클로로-4-히드록시- 1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (c) 7-클로로-4-히드록시-2-(2-프탈이미도에틸)-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (d) 7-클로로-4-히드록시-2-페닐-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (e) 7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (f) 7-클로로-4-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (g) 4-히드록시-8-니트로-2-(페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노 [4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (h) 2-벤질-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (i) 7-클로로-4-히드록시-2-[2-(4-페닐피페라지노)에틸]-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (j) 7 - 클로로 - 4 - 히드록시 - 2 - (2-펜에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (k) 7-클로로-4-히드록시-2-(4-클로로페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (l) 7 - 클로로 - 4 - 히드록시-2-(4-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (m) 7-클로로-4-히드록시-2-(4-이소프로필페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (n) 7,9 - 디클로로 - 1 - 히드록시- 2-페닐-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (o) 7-클로로-4-히드록시-2-(1-나프틸아미노)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (p) 7-클로로-2-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (q) 2-(4-브로모페닐)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (r) 7-클로로-4-히드록시-2-(2-메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (s) 7-클로로-4-히드록시-2-(2-히드록시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (t) 7-클로로-4-히드록시-2-(3-히드록시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;

- (u) 7-클로로-4-히드록시-2-(3-메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (v) 7-클로로-4-히드록시-2-(4-트리플루오로메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (w) 7-클로로-2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (x) 7-클로로-2-(2-메톡시피리드-5-일)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온이며, 추가로
- (1) 7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 또는 이의 N-메틸글루카민 염;
- (2) 7-클로로-2-(4-클로로-2-메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다진[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (3) 7-클로로-2-(2,4-디메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다진[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (4) 7-클로로-2-(3,4-디히드록시페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다진[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (5) 7-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다진[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 또는
- (6) 7-클로로-4-히드록시-2-(2-메틸티오에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다진[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온으로부터 선택된 바람직한 화합물을 포함하며; 또한,
- (7) 7,9-디클로로-2-(2,4-디메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (8) 7-클로로-4-히드록시-2-(2-메틸-2-히드록시프로피온아미노에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온;
- (9) 7-클로로-4-히드록시-2-(푸란-2-일메틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 화합물을 포함한다. 투여 경로는 정맥내인 것이 바람직하다.

일반식(I 또는 I' 또는 II 또는 III)의 피리다진디온은 구조적으로 유사한 화합물의 제조에 대해 당 화학업계에 공지된 방법을 비롯한 방법에 의해 제조될 수 있다. 옥시염화인을 사용하여 디알킬 4-OH 퀴놀린-2,3-디카르복실레이트(출발 물질)의 히드록시 기를 염소화시켜 Z 가 H인 화합물을 제조할 수 있다. 그후, 상기 염소를 테트라키스트리페닐인 Pd(0) 및 포름산나트륨을 사용하여 환원시켜 디메틸 퀴놀린-2,3-디카르복실레이트를 제공한 후, 이를 나머지 화학 단계(예, 히드라진 등을 첨가)로 처리한다. 전술한 바와같은 일반식(I)의 피리다진디온의 제조 방법은 본 발명의 특징으로서 제공되며, 일반 라디칼의 의미는 특별한 언급이 없는 한 전술한 바와 같으며, 하기 절차에 의해 예시된다. 이러한 절차는 일반적으로 하기와 같이 실시된다 :

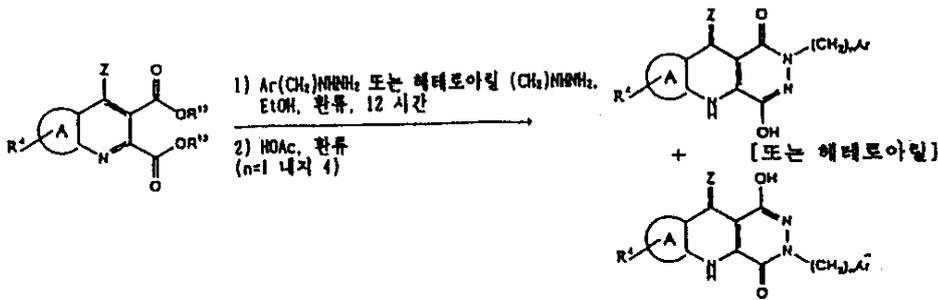
(a) 일반식(I)의 화합물을 얻기 위해, R<sup>13</sup> 이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고, 아릴이 페닐 또는 이의 벤즈 유도체(예, 나프틸)에서 선택되고, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -OH, -할로, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH(CO)R', -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -NR' R", -CO<sub>2</sub>R', -CONR' R", -SO<sub>m</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR' R", C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시-, 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시-, 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시-, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 NR' R", -NR' C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 NR' R", -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 NR' R", -OCF<sub>3</sub>, -NR' C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, NR' C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 히드록시에서 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 치환되지 않으며; 헤테로아릴은 피리딜, 티에닐, 푸라닐을 포함한, 치환되지 않거나 또는 치환된 방향족 중 및 이의 벤즈 유도체, 또는 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 이소티아졸과 같은 N, O 또는 S에서 선택된 2 개의 헤테로 원자를 포함한 기, 또는 트리아졸, 옥사디아졸과 같은 N, O 또는 S에서 선택된 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 기에서 선택되며, 이때, 헤테로아릴 기상의 N은 임의로 R로 치환되고, 치환된 방향족 치환체가 히드록시, 알콕시, 할로 또는 시아노에서 선택된 대표적인 방향족 치환체를 포함하며, 헤테로아릴 기가 헤테로아릴 기상의 탄소 원자를 통해 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>에 결합되는 하기 일반식(IV)의 상응하는 디에스테르 반응물을 처리하고, 에탄올 또는 기타 적절한 용매내에서 12 시간 동안 상기 반응물을 환류시킨 후, 아세트산(AcOH)내에서 환류시킴으로써 하기 일반식(V)의 화합물(피롤로[3,4-b]퀴놀린)을 형성한다. 일반식(V)의 화합물을 환류하는 메탄올 또는 기타 적절한 용매내에서 18 시간 동안 메탄설폰산 (MeSO<sub>3</sub>H)으로 처리하여 R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup> 가 아릴인 상기 정의된 바와같이 일반식(I)의 화합물을 형성한다(반응 도식 1).

## [반응 도식 1]



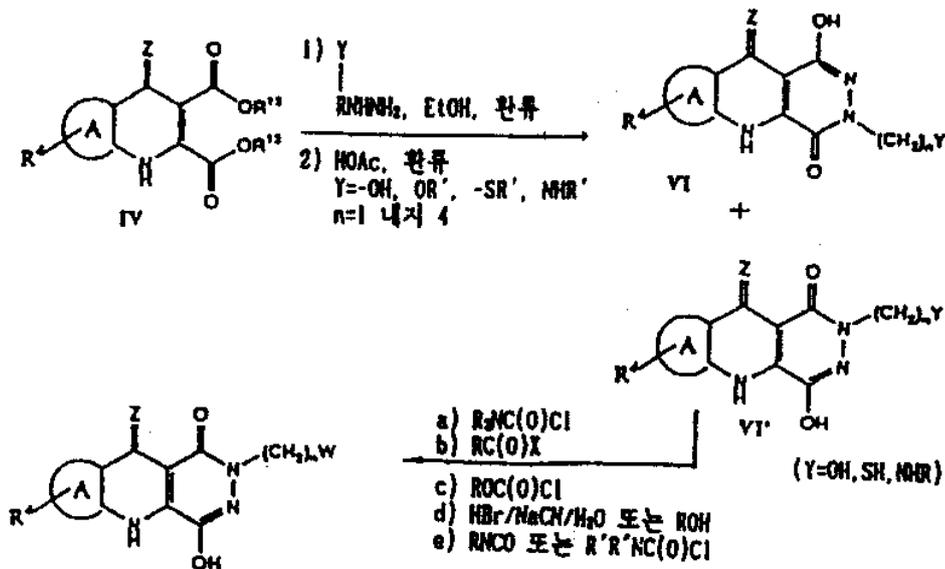
(b) 일반식(1)의 화합물을 얻기 위해,  $R^{13}$  이  $C_1-C_3$  알킬인 일반식(IV)의 상응하는 디에스테르를 (1) 환류 에탄올 및 (2) 환류 아세트산 중에서 아릴 및 헤테로아릴이 상기 (a)에서 정의된 바와같은  $C_1-C_6$  알킬아릴 또는  $C_1-C_6$  알킬 헤테로아릴 치환된 히드라진으로 처리하여 아릴 및 헤테로아릴이 상기 정의된 바와같은  $R^1$  또는  $R^2$  가  $C_1-C_6$  알킬아릴에서 선택된 일반식(1)의 화합물을 형성한다. 상기 방법에서 얻은 위치 이성체는 메글루민/콜린 용액의 분별 산성화에 의해 분리될 수 있다(반응 도식 2).

## [반응 도식 2]



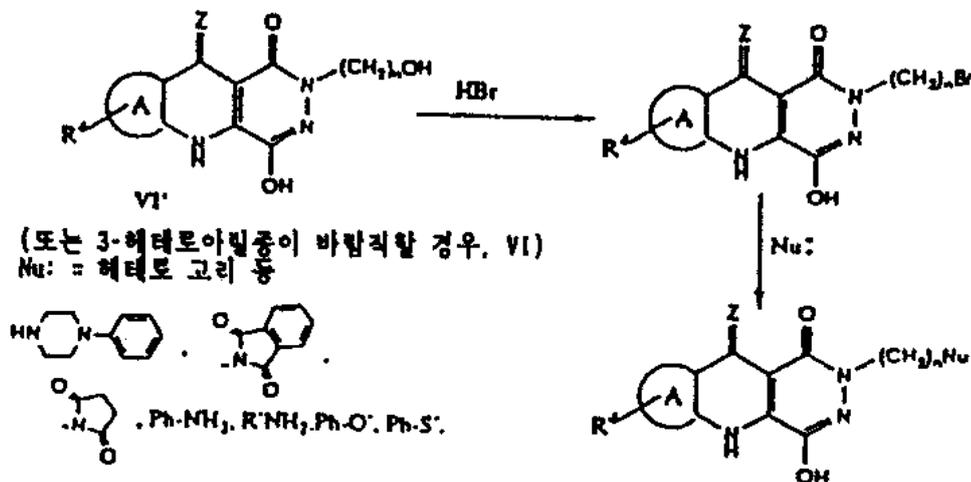
(c) 일반식(1)의 화합물을 얻기 위해,  $R^{13}$  이  $C_1-C_3$  알킬인 일반식(IV)의 화합물을 알킬 기가 OH, OR', SR', 또는 NR' R'' 에서 선택된 치환체로 부가로 치환되는  $C_1-C_6$  알킬 치환된 히드라진으로 처리하고,  $R^1$  또는  $R^2$  가 상기 정의된 바와같이 치환된 알킬 종인 하기 일반식(VI 또는 VI')의 화합물을 형성한다. 그후, 생성된 화합물(Y는 OH, SH 또는 NHR 임)을 부가로 유도화시켜 W 가 NR' COR'', OCONR', NR' CO<sub>2</sub>R'', NRCONR' R'', CO<sub>2</sub>R' 또는 CONRR' 이거나 또는 본 명세서에서 부가로 정의된 바와같은 화합물을 형성시킬 수 있다(반응 도식 3). 상기 이성체 혼합물을 수성 메글루민 또는 수성 메글루민/콜린 혼합물로 처리하여 용액을 형성하고, 이를 아세트산을 사용하여 pH 6 내지 7 로 부가로 산성화시킨다. 그후, 고형 침전물을 여과로 제거하여 3-위치 이성체를 분리, 여과액을 부가로 아세트산으로 처리하여 pH 를 약 5.5로 처리하여 2-위치 이성체 (VI')인 고체를 형성하였다.

## [반응 도식 3]

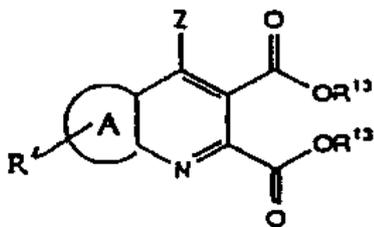


(d) 치환된 알킬기가 헤테로고리종을 포함하는 상기 (c)에 언급된 바와같은 일반식(1)의 화합물을 얻기 위해, (1) W가 -OH 인 일반식(VI 또는 VI')의 상응하는 화합물을 할로겐화수소산(HBr)으로 처리하여 상응하는 할로겐화종을 형성하고, (2) 상기 화합물을 친핵체종으로 처리하여 R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup>가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 헤테로고리인 일반식(1)의 화합물을 형성하고, 이때, 헤테로고리가 O, N, S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 및/또는 6-원 및/또는 7-원 헤테로고리의 고리를 포함하며, 이때, 헤테로고리상의 N은 R'로 임의로 치환되며, 헤테로고리상의 탄소 또는 질소 원자는 R 또는 R'으로 치환될 수 있는 일반식(1)의 화합물을 형성하거나 또는 R<sup>1</sup>이 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Nu이며, Nu는 ArNH-, R'NH-, ArO-, ArS- 또는 알킬브로마이드와 반응할 수 있는 기타 통상의 친핵체인 일반식(1)의 화합물을 형성한다(반응 도식 4). 또한, 본 명세서에 기재된 할로겐화된 중간 물질을 사용하여 브로모 화합물을 시안화나트륨과 반응시킨 후, 가수분해시키거나 또는 생성된 시아노 화합물을 에스테르화시켜 이의 카르복실산 및/또는 에스테르 유도체를 제조한다.

## [반응 도식 4]



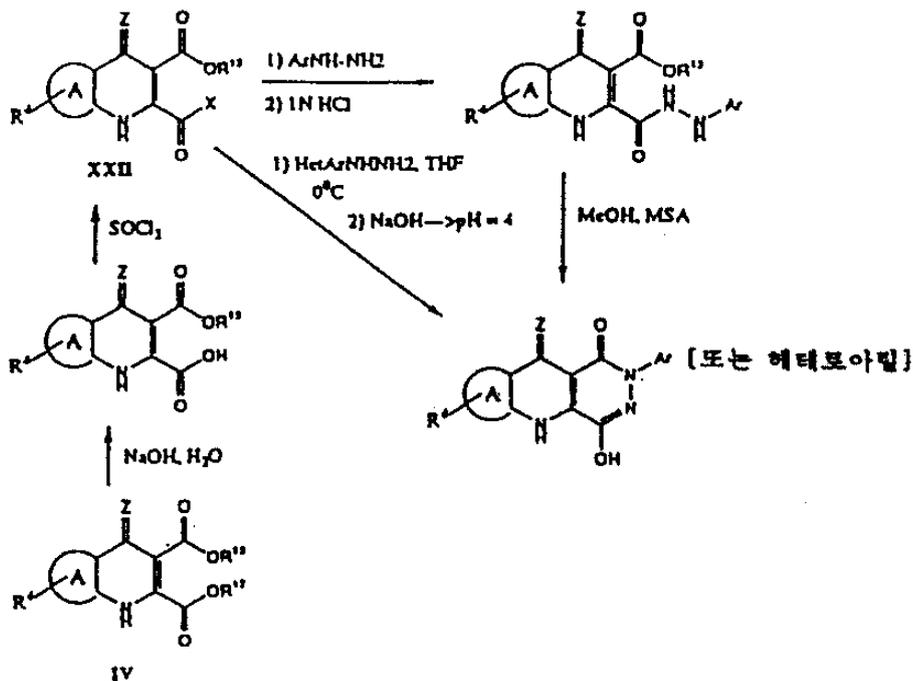
(e) 반응 도식 5에 기재된 통상의 절차에 따라서 특히 실시예 35 내지 81에서 구체적으로 예시된 본 명세서에 기재된 바와같은 신규한 방법을 통해 일반식(1)의 화합물을 얻고자한다. 3-카르보알콕시-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산[하기 일반식(IV')의 상응하는 디알킬에스테르에서 제조함]을 염화티오닐과 반응시켜 상응하는 3-카르보알콕시-2-산 염화물을 형성시키고, 이를 (실시에에 제시된 바와같은 적절한 조건하에서) 아릴이 상기 정의된 바와같은 아릴히드라진 또는 (실시에에 제시된 바와같은 적절한 조건하에서) 헤테로아릴이 상기 정의된 바와같은 헤테로아릴 히드라진과 반응시킨다.



(IV')

히드라지드의 형성에 사용된 용매는 THF, 톨루엔,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , 헥산에서 선택된 임의의 무수 유기 용매 또는 임의의 불활성 유기 용매이다. 본 발명은 (i) 상응하는 일반식(IV')의 디알킬 에스테르에서 3-카르보알콕시-2-산 할라이드 중간 물질을 형성시키고, (ii) 단계 (i)에서의 상기 할라이드를 상기 실시예에 기재된 조건하에서 아릴이 상기 정의된 바와같은 아릴히드라진 또는 상기 실시예에 기재된 조건하에서 헤테로아릴이 상기 정의된 바와같은 헤테로아릴 히드라진으로 반응시켜  $\text{R}^1$  이 아릴 또는 헤테로아릴인 일반식(II)의 화합물을 형성시킨다. 또한, 상기 방법에서 다양한 함량의 3-이성체를 제조한다. 상기 신규한 방법은 3-카르보 알콕시-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 N-2-아릴 (또는 헤테로아릴) 히드라지드에서 선택된 신규한 기본 중간 물질에 의한 것이다. 아실 히드라지드에서 PQD 트리시클릭 고리 구조로의 고리화 반응은 메탄설폰산 및 메탄올에서 최적으로 실시된다. 그러나, 저 분자량 ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) 알킬 설폰산 및 저 분자량 ( $\text{C}_2\text{-C}_6$  알킬) 알콜은 이에 제한되지는 않았지만, THF 또는 디옥산 또는, 반응물을 가용화시키는 상응하는 용매에서 선택된 임의의 공용매와 함께 사용될 수 있다. 또한, (예, 방향족 고리상의 전자가 풍부한 치환체를 갖는) 특정 상황하에서는  $\text{H}_2\text{O}$  내의 묽은 HCl과 같은 산을 사용하여 고리화 반응을 실시할 수 있다. 또한, 에테르, 디옥산,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMF 또는 상응하는 용매와 같은 기타 유기 용매를 사용하여 커플링 반응 및 고리화 반응을 실시할 수 있다. 상기 중간 물질은  $\text{R}^1$  이 아릴인 일반식(II)의 화합물의 제조에 사용하는 것이 바람직하다. 아릴 또는 헤테로아릴 치환체에 따라서 히드라지드는 2-치환된 PQD 로 직접 또는 5-원 피롤 중간 물질을 통해 2- 및 3-치환된 PQD 모두를 형성한다. 아릴 고리상의 전자 제공기는 2-치환된 PQD의 선택적인 형성을 촉진한다. 또한, 입체 효과는 선택도에 영향을 미칠 수 있다.

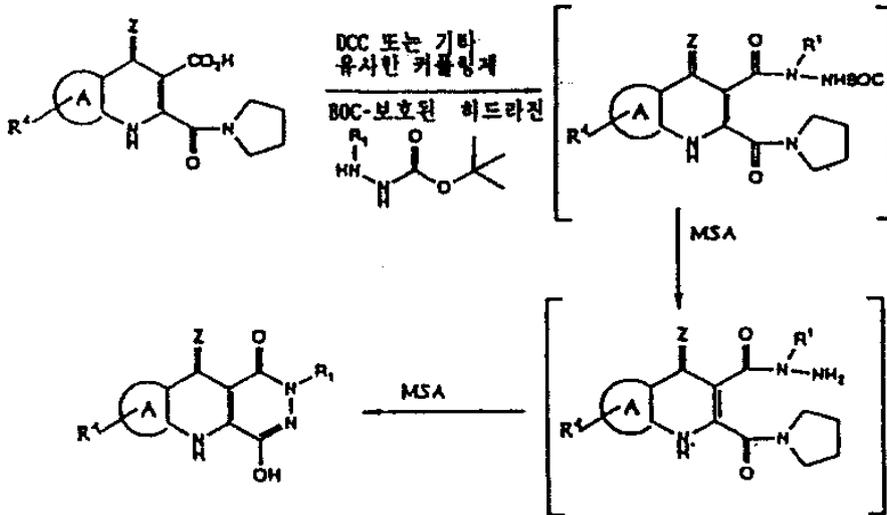
[반응 도식 5]



(f) 일반식(1)의 화합물을 얻기 위해, 본 명세서에 개시된 바와같은 신규한 방법을 통해 반응 도식 6에 기재되고 비제한적인 실시예 42a, 43a 및 실시예 82 내지 103 및 실시예 138 내지 142에 구체적으로 예시된 일반적인 절차에 의해 달성된다. 상응하는 3-카르보메톡시퀴놀린-2-카르복실산을 디이소프로필 카르보디이미드 및 피롤리딘과 같은 기타 적절한 디이미드 커플링제 또는 디시클로헥실카르보디이미드와 반응시켜 제조된 상응하는 3-메틸 에스테르의 가수분해에 의해 제조된 2-피롤리디노카르바미드퀴놀린-3-카르복실산을 N-t-부톡시카르보닐-N'-2( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>M (n=0 내지 4)히드라진[이는 (a) 말단 알킬 탄소가 DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  또는  $\text{CH}_3\text{CN}$ 과 같은 용매 또는 이의 상응물과 같은 용매 및  $\text{NEt}_3$ 와 같은 염기내의 할로(X) 또는 트리플레이트에서 선택된 적절한 이탈기를 갖는 t-부틸 카르바자이트 및 소정의  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬아릴 또는 치환된 알킬아릴 또는 알콕시 알킬 화합물, 또는 n=0(예, n-아릴의 직접 치환 반응)인 경우, t-부틸 카르바자이트와 반응하여 본 명세서에서 언급된 임의의 알킬아릴, 아릴옥시알킬, 알킬옥시알킬, 알킬옥시알킬옥시 또는 알킬헤테로아릴(이때, 알킬 기는 적절한 이탈기를 갖는다)을 포함하는 출발 물질인 이중 치환된 히드라진 t-부틸-O(CO)-N-N-R<sup>1</sup> 을 형성하는 기타 기, (b) 유기 용매(예, THF 또는 이의 상응물)내의 적절한 아릴 또는

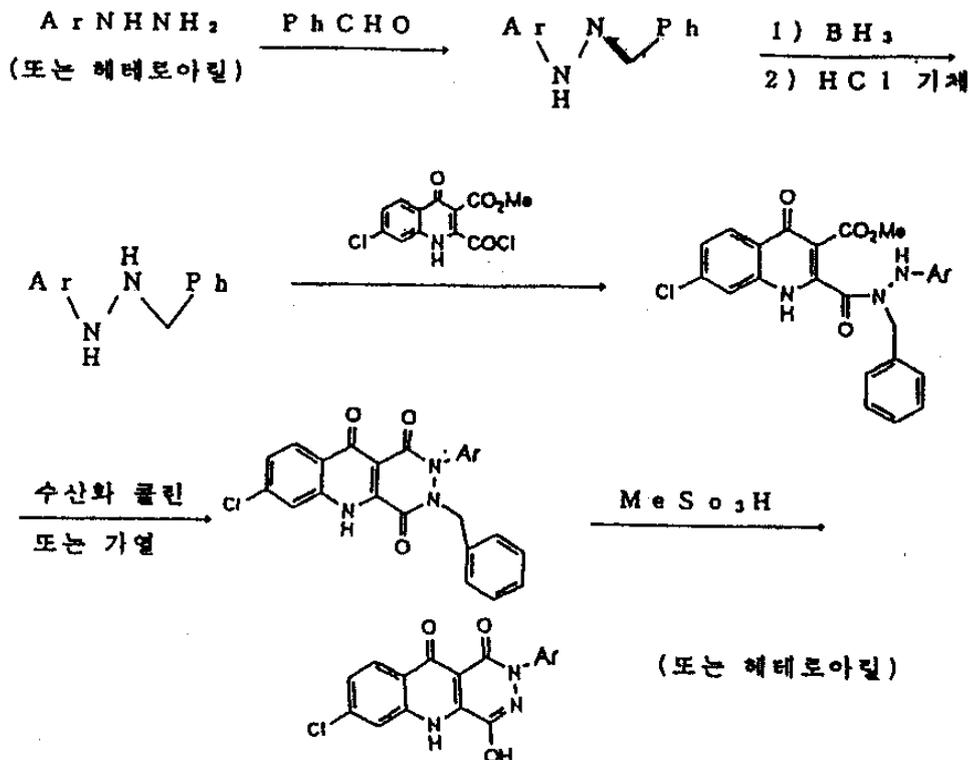
치환된 아릴 히드라진과 디-*t*-부틸-디카르보네이트 또는 (c) ( $n=1$  내지 4 의 경우) 상응하는 이민을 형성하여 환원제(예,  $BH_3$ , THF 또는  $LiAlH_4$ )로 환원되는 환류 핵산 또는 상응하는 유기 용매내의 적절한 아릴 또는 치환된 아릴 알데히드 또는 치환된 알킬알데히드와 *t*-부틸카르바자이트의 반응에 의해 제조됨)과 반응하여 기본 중간 물질인 히드라지드를 얻고, 이를  $CH_3SO_3H/THF$  또는 상응하는 용매내에서 고리화시켜 2-치환된 아릴 또는 알킬 아릴 PQD 또는 치환된 알킬 PQD 를 선택적으로 형성한다. 상기 방법은 일반식(1)의 화합물을 선택적으로 형성시키는데 사용할 수 있다. *t*-부틸카르바자이트는 시판되며,  $R^1$ -치환된 *t*-부틸 카르보네이트 히드라진은 용이하게 제조된다.

[반응 도식 6]



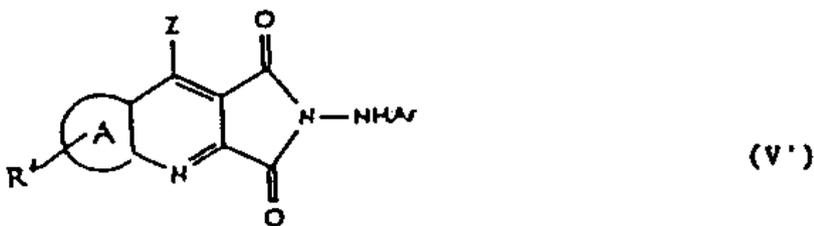
(g) 아릴 또는 헤테로아릴 히드라진을 벤즈알데히드와 반응시키고, 이를 히드라지드 이민으로 환원시켜 *N*-아릴-*N*-벤질 치환된 히드라진을 형성시킴으로써 반응 도식 7에 제시된 바와같이 *N*-2-아릴 및 헤테로아릴 치환된 이성체를 용이하고 선택적으로 제조할 수 있다. 상기 화합물을 3-카르복시에스테르-2-산 할라이드 퀴놀린과 반응시켜 기본 중간 물질, 즉, 3-카르보알콕시-4-히드록시 퀴놀린 2-카르복실산 *N*-2-아릴 (또는 헤테로아릴)-*N*-1-벤질히드라지드를 형성하고, 이를 적절한 용매의 존재 또는 부재하에 수산화 콜린 및 가열(80 내지 180°C) 및 메탄설폰산 또는 이의 상응하는 산으로 순차적으로 처리하여 *N*-2-아릴 PQD 를 선별적으로 형성시킨다.

[반응 도식 7]



일반적으로,  $R^1$  및  $R^2$  가 서로 다른 기이거나 또는 단일 치환된 히드라진을 사용하는 것과 같이 비대칭 히

드라진을 사용할 경우, 생성물(2-치환물 대 3-치환물)의 혼합물은 본 명세서에서 언급된 신규한 방법을 사용하지 않더라도 얻을 수 있다. 상기 혼합물은 당업자에게 공지되어 있고, 소정의 목적을 위해 사용되는 표준 기술(예, 크로마토그래피 또는 재결정화 방법)에 의해 분리가능하다. 헤테로 고리 친핵체 중을 일반식(I)의 2-할로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 피리다지노[4,5-b]퀴놀린 또는 3-할로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 피리다지노[4,5-b]퀴놀린(후자는 상기 기재된 (d)와 같은 상응하는 히드록시 종에서 제조됨)과 반응시켜 N 이 헤테로 고리 부분, 예컨대, 4-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 치환된 피페라진 또는 4-아릴 치환된 피페라진 또는 프탈리미도 또는 기타 시판되는 친핵체 헤테로 고리인 일반식(I)의 화합물을 형성시킬 수 있다. 하기 실시예에서 예시되는 바와같이, 본 발명의 범위내에 포함되는 화합물은 다양한 화학 합성 방법 또는 절차에 의해 제조된다. 기본 중간 물질은 반응 도식 및 본 명세서에서 예시된다. 실시예 1 내지 34는 대개 일반식(IV')에서 진행되며, 하기 일반식(V')을 갖는 중간 물질을 경유하여 비선택적인 방법으로 (N-2-히드록시알킬 화합물로 대체되거나 또는 이와 반응하는 실시예를 제외하고) 소정의 또는 바람직한 N-2-아릴 또는 치환된 아릴 유도체(예, R<sup>1</sup>=아릴 또는 치환된 아릴, n=0)를 생성한다.



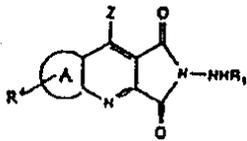
또한, 상기 방법을 경유하여 N-2-벤질 또는 펜에틸 화합물 및 이의 치환된 변형물을 제조한다. 상기 방법에서 생성된 이성체는 용이하게 분리시킬 수 있다. 실시예 초반의 기타 기본 중간 물질은 저급 알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 산과 부가로 반응하여 상응하는 에스테르를 형성시키는 N-2-히드록시알킬 PQD 를 포함한다. N-2 질소에 결합된 탄소 고리는 말단 위치에 히드록시 기를 갖는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>가 될 수 있다. 또한, N-2-아릴 유도체는 실시예 35에서 제조되며, 이는 기본 중간 물질이 아릴 히드라진과 반응하여 몇몇 경우에 있어서는 선택적으로 N-2 아릴 PQD 를 형성하는 퀴놀린 2-산 염화물이다. 물론, N-메틸글루카민 또는 기타 염(예, 콜린, 나트륨 등)은 상응하는 전구체에서 용이하게 제조된다. 산 염화물에서 생성된 중간 물질은 3-카르보알콕시-4-히드록시퀴놀린 2-카르복실산 N-2-아릴 (또는 치환된 아릴) 히드라지드이며, 이는 바람직한 조건하에서 N-2-아릴 치환된 PQD 를 형성한다. 출발 물질인 아릴 히드라진 1 당량을 사용하는 개선된 조건은 실시예에 기재되어 있다. 일반적으로, 메탄올 또는 THF 내의 메탄설포산을 사용하여 중간 물질인 히드라지드를 고리화시킬 수 있다. 물론, 임의의 메톡시페닐 중을 HBr 또는 기타 산(예, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H)로 가수분해시켜 상응하는 히드록시 종을 형성할 수 있다.

N-2-히드록시 알킬 PQD 화합물을 사용하여 상응하는 N-2-할로알킬 PQD 유도체를 형성하며, 이는 중간 물질로 사용하여 예를 들면, N-2 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 티오 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 글리신 수용체 길항 물질을 형성한다. DMF 내의 적절한 티올레이트 음이온을 N-2 할로알킬 PQD와 반응시킨다. 물론, 아민, 아밀린 또는 기타 헤테로 고리 또는 헤테로아릴 친핵체를 N-2 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 할로 PQD와 반응시켜 상응하는 친핵성 치환된 PQD 를 형성할 수 있다. DMF 또는 상응하는 유기 용매를 상기 방법에 사용한다.

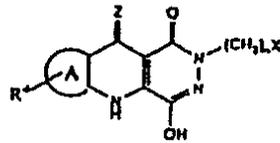
실시예 82에서 비제한적인 방법으로 예시된 바와같이, 임의의 N-2 중간 물질에서 제조된 N-2 아릴, 헤테로아릴, 치환된 알킬 또는 기타 중을 선별적으로 생성하는 기본 방법은 상응하는 2-카르복시-3-카르보알콕시퀴놀린에서 형성된 2-피롤리디노아미노 치환된 퀴놀린의 초기 생성을 포함한다. 상기 화합물 또는 유사한 화합물(예, 피롤리디노아미노에 상응하는 기를 지님)을 가수분해시켜 상응하는 2-피롤리디노아미노-3-카르복시퀴놀린을 형성하며, 그후, 소정의 디이미드(예, DCC 또는 이의 상응물)를 사용하여 소정의 R<sup>1</sup>-N-N-C(O)O-t-부틸 히드라진과 커플링시켜 기본 히드라지드 중간 물질, 예, 2-피롤리디노아미노-3-카르복실산-NR<sup>1</sup>-N(BOC) 히드라지드를 형성하며, 이는 고리화 반응 조건하에서 임의의 N-3 치환된 PQD 를 형성하지 않고 N-2 치환된 PQD 를 형성한다. 상기 방법에서 사용된 히드라진은 본 명세서에서 기재된 바와같이 시판되는 물질에서 용이하게 제조될 수 있으며, 이때, t-부틸카르바자이트 또는 디-t-부틸디카보네이트를 사용하여 R<sub>1</sub> 이 아릴 또는 알킬아릴 또는 치환된 알킬 또는 헤테로아릴 또는 알킬 헤테로아릴 중 어느 것이냐에 따라 히드라진의 N 상의 BOC 로 사용된다. 예를 들면, 본 명세서에 기재된 벤질 또는 치환된 벤질 화합물을 적절한 2-피롤리디노아미노-3-카르복실산 및 N-벤질 N<sup>1</sup>-t-부틸 카르복시히드라진으로부터 용이하게 제조되며, 이는 실질적으로 상응하는 아릴 알킬 할라이드 및 t-부틸카르바자이트에서 제조된다. t-부틸카르바자이트는 쉽게 반응하여 트리플레이트와 같은 할라이드 또는 알콜을 치환시켜 소정의 히드라진을 형성한다.

다른 중간 물질 및 글리신 수용체 길항 물질은 시아노 치환체 또는 치환체들로 치환된 N-2-아릴 PQD 이다. 상기 부분(CN)은 부가로 처리되어 카르복실산, 카르보닐 할라이드, 에스테르, 아마이드 또는 테트라졸을 형성할 수 있다. 상기 제시된 바와같이, 음이온 치환(친핵성 치환 반응)을 이용하여 글리신 수용체 길항 물질인 다양한 헤테로 고리 화합물 또는 벤즈 또는 이의 헤테로아릴 벤즈 유도체를 생성한다. N-2 할로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 PQD는 소정의 친핵체(헤테로 고리 또는 헤테로아릴, 이때, 헤테로아릴은 예를 들면, 실시예 및 본 명세서에 기재된 화합물을 포함한다)와 반응하여 상응하는 N-2 친핵체 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 PQD 를 형성한다.

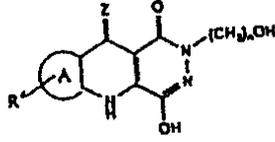
특정 N-2 헤테로 고리 PQD는 부가로 가수분해되어 본 발명의 범위내에 포함되는 아미노 알콜을 형성할 수 있다. 예를 들면, 옥시졸리딘디온은 실시예 112 및 표 5에 제시된 바와같은 상응하는 아마이드 알콜로 쉽게 가수분해된다. 기본 중간 물질의 예는 하기 일반식(XIV) 내지 일반식(XX)의 화합물을 포함한다 :



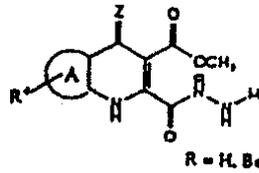
(XIV)



(XV)

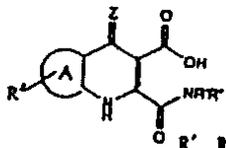


(XVI)

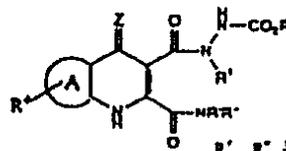


(XVII)

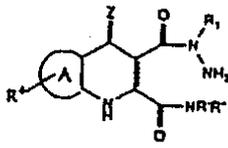
R = H, Br



(XVIII)

R', R''는 N과 함께  
시클릭 고리를 형성함

(XIX)

R', R''는 N과 함께  
시클릭 고리를 형성하며,  
R은 (-부틸 또는 거대  
알킬 치환체임)

(XX)

R', R''는 N과 함께  
시클릭 고리를 형성함

본 발명은 하기 (a) 내지 (i) 를 포함하는 일반식(II)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다 :

(a) 적절한 유기 용매중에서 일반식(V 또는 XIV)의 화합물을 저급 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 설포산에서 선택된 산으로 처리하거나, 또는

(b) 극성 용매 및 마일드 산중에서 일반식(IV')의 화합물을 알킬아릴 또는 알킬 헤테로아릴 히드라진으로 처리하거나, 또는

(c) Y 가 -OH, -SH 또는 NYR에서 선택되고, R은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 일반식(VI')의 화합물을 (i) R'NC(O)Cl, 또는 (ii) RC(O)X, 또는 (iii) ROC(O)Cl, 또는 (iv) HBr/NaCN/H<sub>2</sub>O 또는 ROH 또는 (v) RNC(O) 또는 R' R' NC(O)Cl 또는 본 명세서에 언급된 바와같은 기타 친전자체에서 선택된 제제로 처리하여 특히 일반식(XX I)의 화합물을 형성하거나, 또는

(d) X 가 할로겐인 일반식(XV)의 화합물을 헤테로고리 또는 벤즈 또는 이의 헤테로아릴벤즈 유도체에서 선택된 친핵체 반응물로 처리하거나, 또는

(e) 적절한 조건하의 유기 용매내에서 일반식(XXII)의 화합물을 치환된 히드라진으로 처리하여 일반식(XVII)의 화합물을 형성시키거나, 또는

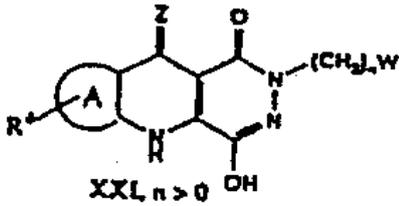
(f) 유기 용매내에서 적절한 산의 존재하에 일반식(XVIII)의 화합물을 일반식 R' -NHHC(O)O-t-부틸의 이중 치환된 히드라진을 갖는 디이미드에서 선택된 커플링제로 처리하거나, 또는

(g) 메톡시 기 또는 기들로 치환된 페닐 고리를 포함하는 제2항에 청구된 일반식(II)의 화합물을 산으로 부가로 처리하여 페닐성 치환체 또는 치환체들을 형성하거나 또는 비-염 형태인 일반식(II)의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염기로 부가로 처리하여 약학적으로 허용가능한 염을 형성하거나 또는 시아노 기 또는 기들로 치환된 페닐 고리를 포함하는 일반식(II)의 화합물을 (i) 염기로 처리하여 카르복실산 치환체 또는 치환체들을 형성하거나 또는 (ii) 산으로 처리하여 아미드 치환체를 형성하거나 또는 (iii) 아지드로 처리하여 테트라졸 치환체를 형성하며, 이때, 카르복실산 부분은 할로겐화제 및 일반식 HNR' R''의 치환된 아민으로 부가로 처리하여 치환된 아미드 치환체를 형성시킬 수 있거나 또는 카르복실산 부분을 산의 존재하에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콜로 부가로 처리하여 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 에스테르 치환체를 형성시킬 수 있거나 또는

(h) 옥소졸리딘 디온을 포함하는 일반식(II)의 화합물을 수용액내에서 염기로 부가로 처리하여 n 이 1 내지 4 이며 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 탄소쇄와는 별도로 W 로서 아미도 알콜 치환체를 형성하거나 또는

(i) 적절한 조건하에서 설피드 부분을 포함하는 일반식(II)의 화합물을 산화제로 부가로 처리하여 S(O)<sub>1</sub>

또는 S(O)<sub>2</sub> 부분을 형성한다 :



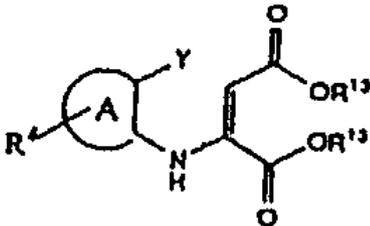
(XXI)

상기 기재된 바와같은 절차에 대한 필수 출발 물질이 시판되지 않을 경우, 이는 표준 유기 화학 기술, 공지된 구조적으로 유사한 화합물의 합성 방법과 유사한 기술 또는 상기 기재된 절차 또는 실시예에 기재된 절차와 유사한 기술에서 선택된 절차에 의해 제조될 수 있다.

일반식(1)의 화합물을 제조하기 위해 치환된 히드라진과 반응하는데 사용된 일반식(IV)의 특정 디에스테르는 t-부탄올과 같은 적절한 용매내에서 일반식(VII)의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드(예, 칼륨 t-부톡사이드)와 같은 적절한 염기로 처리하여 고리 폐쇄를 실시하여 소정의 디에스테르를 생성한다. 상기 일반식(VII)의 화합물의 경우, Y에 대한 예는 하기와 같아서 하기 기재된 바와같이 Z에 대한 상응하는 예를 생성한다 :

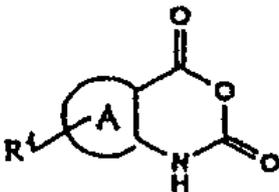
- Z 가 수소인 경우 CHO 가 바람직하며;
- Z 가 히드록시 (또는 이의 상응하는 호변 이성체 상응물인 옥소)인 경우 R<sup>15</sup> 가 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬인 COOR<sup>15</sup> 가 바람직하며(고급 알킬 에스테르를 사용할 수 있을 경우, 이들은 임의의 합성상의 잇점을 제공하지 못한다);
- Z 가 티오히드록시(SH)인 경우 CSOR<sup>15</sup> 또는 CSSR<sup>15</sup> 가 바람직하며;
- Z 가 아미노인 경우 CN 이 바람직하다.

하기 일반식(VII)의 화합물은 상응하는 일반식(IV')의 화합물을 제조하기 위해 분리할 필요는 없다. 오히려, 일반식(IV')의 디에스테르는 반응 혼합물에서 일반식(VII)의 화합물을 분리하지 않고 일액성 방법으로 제조될 수 있다 :



(VII)

또한, Z 가 히드록시 (또는 옥소) 인 일반식(IV')의 디에스테르는 디메틸폼아미드와 같은 적절한 용매내에서 2-옥소숙신산의 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 디알킬(예, 디에틸) 에스테르의 나트륨 또는 칼륨 염으로 직접 하기 일반식(X)의 이사토산 무수물을 처리하여 제조될 수 있다 :

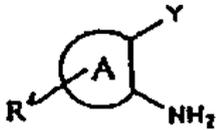


(X)

Z 가 티오히드록시인 일반식(IV')의 디에스테르는 톨루엔 또는 디메톡시에탄과 같은 적절한 용매내에서 50 내지 110°C 범위내의 온도에서 R<sup>3</sup> 가 히드록시인 일반식(IV)의 상응하는 디에스테르를 로위슨 제제, 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설피드로 처리하여 제조될 수 있다.

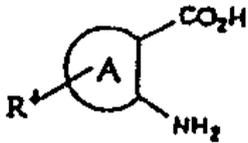
B-고리 N 이 이의 H 를 잃고, Z 가 예를 들면 NH<sub>2</sub> 인 일반식(V')의 치환된 이미드는 Z 가 클로로 또는 브로모와 같은 할로 기인 상응하는 일반식(IV')의 디에스테르를 암모니아로 처리하여 상응하는 프탈이미드를 형성하고, 이를 아릴히드라진과 부가로 반응시켜 일반식(V')의 화합물을 형성한 후, 이를 통상의 방법(반응 도식 1)으로 반응시켜 최종 피리다지노퀴놀린을 형성시켜 제조될 수 있다.

Y 가 CN, CHO, COOR<sup>15</sup>, CSOR<sup>15</sup> 또는 CSSR<sup>15</sup> 이고, R<sup>15</sup> 가 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 기인 일반식(VI)의 화합물은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콜과 같은 적절한 용매내에서 하기 일반식(VIII)의 상응하는 오르토 아민을 디메틸 아세틸렌카르복실레이트와 같은 디알킬 아세틸렌디카르복실레이트로 반응시켜 제조될 수 있다. 용매로서, t-부탄올이 바람직하다 :

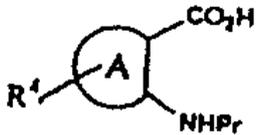


(VIII)

통상의 방법으로 하기 일반식(VIII')의 상응하는 산을 에스테르화시켜 일반식(VIII'')의 오르토 아민을 제조할 수 있다. 아미노기가 통상의 보호기 Pr (예컨대, t-부톡시카르보닐, t-BOC)로 보호된 하기 일반식(VIII'')의 상응하는 화합물을 탈보호시켜 일반식(VIII')의 산을 차례로 제조할 수 있다. 하기 일반식(IX)의 아민을 2 당량의 오르가노리튬 화합물(예, t-부틸리튬)과 순차적으로 반응시켜 이중 리튬화된 종을 형성하고, 이를 이산화탄소와 반응시켜 카르복실화시킴으로써 일반식(VIII'')의 화합물을 제조할 수 있다. 통상의 방법으로 상응하는 (비보호된) 아민을 보호하여 일반식(IX)의 화합물을 제조할 수 있다 :



(VIII')



(VIII'')

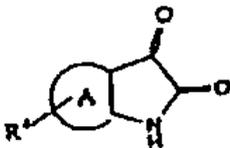


(IX)

또한, Y 가 COOR<sup>15</sup> 인 일반식(VIII)의 오르토 아민은 상기 방법에서 염기(예, 수소화나트륨)를 사용한 후, 일반식(VIII')의 산 대신에 일반식(VIII'')의 보호된 산상에서 알킬화제 R<sup>15</sup>X 를 사용하여 에스테르화 단계를 실시하는 방법으로 제조할 수 있다.

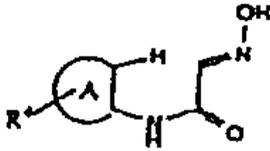
또한, Y 가 COOR<sup>15</sup> 인 일반식(VIII')의 오르토 아민은 일반식 R<sup>15</sup>OH의 알콜 용매내의 염기(예, 알칼리 금속 수산화물)로 상응하는 이사토산 무수물을 처리하여 제조할 수 있다.

일반식(X)의 이사토산 무수물은 하기 일반식(XI)의 이사틴을 아세트산 무수물의 존재하에 삼산화크롬으로 처리하거나, 또는 아세트산과 같은 적절한 용매내에서 모노퍼옥시프탈산의 마그네슘 염과 같은 퍼옥시카르복실산으로 처리하여 제조할 수 있다 :



(XI)

일반식(XI)의 이사틴은 진한 황산내의 하기 일반식(XII)의 히드록시이미노 아세트아미드를 60 내지 80°C의 온도에서 고리화시켜 제조할 수 있다 :



(XII)

일반식(XII)의 히드록시이미노 아세트아미드는 황산나트륨 및 히드록실아민 염산염의 존재하에 물과 같은 적절한 용매내에서 하기 일반식(XIII)의 아민을 클로랄 수화물로 처리하여 제조할 수 있다.



(XIII)

본 발명에 사용된 N-t-부톡시 카르보닐 히드라진은 실시예 82C에 기재된 절차에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, N-t-부톡시카르보닐-N'-펜타플루오로벤질 히드라진; N-t-부톡시 카르보닐-N'-2-시아노벤질히드라진; N-t-부톡시 카르보닐-N'-3-클로로벤질히드라진; N-t-부톡시 카르보닐-N'-3,5-디트리플루오로메틸 벤질히드라진; N-t-부톡시카르보닐-N'-3-페닐프로필히드라진; N-t-부톡시카르보닐-N'-4-메틸벤질히드라진; N-t-부톡시카르보닐-N'-4-트리플루오로메틸벤질히드라진; N-t-부톡시카르보닐-N'-4-시아노벤질히드라진; 및 N-t-부톡시 카르보닐-N'-2,4-디메틸페닐히드라진 등이 있다. 또한, 본 발명은 상기 신규한 히드라진 부분, 이의 제조 방법 및 중간 물질로서 이를 사용하여 기본 중간 물질인 2-피롤리디노카르바미드 퀴놀린 3-카르복실산으로 커플링시켜 N-2-치환된 PQD 를 선별적으로 형성시키는 본 명세서에 기재된 바와같은 신규하고 진보한 방법을 통해 일반식(II)의 화합물을 형성하는 것에 관한 것이다. 또한, N-2-아릴 PQD 또는 N-2-치환된 아릴 PQD 를 제조하는데 사용된 중간물질 히드라진은 비제한적인 실시예 42a에 의해 제조될 수 있다. N-2-치환된 PQD 를 선별적으로 형성시킬 수 있는 신규한 방법을 통해 N'-t-부톡시 카르보닐-N'-아릴 또는 치환된 아릴 화합물을 제조한다. 상기 방법은 특허 청구의 범위 및 본 명세서에서의 아릴 치환된 화합물에 대한 바람직한 방법이 될 수 있다.

상기 기재된 바와같은 합성 방법에 대한 수많은 출발 물질은 시판되거나 및/또는 과학 문헌에 널리 보고되어 있다.

적절한 약학적으로 허용가능한 염의 예는 알칼리 금속(특히, 리튬, 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속(특히, 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 및 암모늄 염과 같이 생리학적으로 허용가능한 양이온을 형성하는 염기로 형성된 염 뿐 아니라, 수산화콜린, 트리에틸아민, 모르폴린, 피페리딘, 에틸렌디아민, 리신, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸-D-글루카민(메글루민), 아르기닌 및 트리스(히드록시메틸)아미노메탄과 같은 적절한 유기 염기로 제조된 염이다. 콜린 및 메글루민나트륨 및 칼륨 염이 바람직하다. 콜린 나트륨 및 칼륨 염이 특히 바람직하다.

졸중 이후의 경과를 치료학적으로 조절하고자 사용할 경우, 일반식(I)의 피리다진 디온은 상기에서 정의된 바와같은 본 발명에 의한 화합물과 함께 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 선택된 특정 투여 경로에 적절한 약학적 조성물로서 대개 투여된다. 상기 조성물은 본 발명의 부가의 특징으로서 제공된다. 이는 통상의 절차, 부형제 및 결합제를 사용하여 얻을 수 있으며, 다양한 투여형태가 될 수 있다. 예를 들면, 이는 경구 투여용 정제, 캡슐, 용액 또는 현탁액의 형태; 직장 투여용 좌약 형태; 정맥내 또는 근육내 주사 또는 주입에 의한 투여용 무균 용액 또는 현탁액 형태; 취입에 의한 투여용 락토스와 같은 약학적으로 허용 가능한 불활성 고형 희석제와 함께 분말의 형태가 될 수 있다.

투여하고자 하는 본 발명에 의한 화합물의 투여량은 투여 경로, 후허혈성 질병의 심각 정도, 환자의 체격 및 연령을 참고하여 당분야에서 공지된 원리에 의해 필수적으로 달라질 수 있다. 본 발명의 화합물은 대개 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 약 100 mg 의 범위내의 유효 투여량이 수용되도록 온혈 동물(예, 사람)에 투여한다. 예를 들면, 상기 화합물을 정맥내로 투여할 경우, 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 약 10 mg의 범위내로 투여한다. 경구 투여할 경우, 체중 1 kg 당 약 0.5 내지 약 100 mg의 범위내로 투여한다.

본 발명에 의한 화합물은 이와 의학적으로 적합하지 않은 기타 치료 또는 예방 제제 및/또는 약제와 함께 동시 투여될 수 있다.

NMDA 수용체 착물의 글리신 수용체에서의 길항 물질로서의 본 발명에 의한 화합물의 작용은 [<sup>3</sup>H]-글리신 결합 분석(테스트 A)과 같은 하나이상의 표준 테스트에 의해 및 게르빌루스 쥐 모델에서의 경동맥 폐색에 의해 야기된 허혈과 같은 생체내 테스트(테스트 B)에 의해 제시될 수 있다. 상기 테스트외에, 본 발명의 화합물은 적색 테스트(테스트 C) 및 래트 중뇌 동맥 테스트(테스트 D)에서 분석한다. 상기 테스트로 본 발명의 화합물이 생체외 또는 생체내 NMDA 수용체 길항 물질인 것을 확인하였다. 본 발명의 특정 화합물은 NMDA 수용체 길항 물질로서 효능이 매우 크다. 상기 언급된 화합물중의 몇몇(예, 3-(2-아세톡시에틸), 3-(p-메톡시페닐) 또는 3-(p-히드록시페닐) 7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온)은 [<sup>3</sup>H]Gly 테스트에서 IC<sub>50</sub> 이 100 μM 이상이며, 이는 더욱 효능이 큰 대응물보다 덜 활성을 띤다. 특히, 본 명세서에서 정의된 바와같은 R<sup>1</sup> 이 알킬, 아릴 또는 헤테로 아릴이며, R<sup>2</sup> 가 H 인 본 발명의 화합물은 NMDA 수용체 (글리신) 길항 물질로서 효능이 매우 크다.

[테스트 A]

[<sup>3</sup>H]-글리신 결합 분석에서, 스프라그-돌리 래트 성체 수컷(약 250 g)에게서 신경원세포 시냅스 막을 얻었다. 방금 해부한 피질 및 해마를 0.32M 수크로스(110 mg/ml)내에서 균질화시킨다. 원심 분리(1000×g, 10분)로 시냅토솜을 분리, 상청액을 펠릿화시키고(20,000×g, 20분), 이중 증류수에 재현탁시켰다. 현탁

액을 20분 동안 8,000×g에서 원심 분리시켰다. 생성된 상층액 및 담황갈색 코트를 2회 세척(48,000×g, 10분, 이중 탈이온수에 재현탁시킴)한다. 최종 펠릿을 이중 탈이온수에서 급속 냉동(드라이아이스/에탄올 배쓰)시키고, -70°C에 저장하였다.

실험 당일에, 해동시킨 시냅스 막을 50 mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 시트레이트, pH 7.1 내의 Brinkmann Polytron(상표명, 미국 뉴욕주 웨스트버리에 소재하는 브링크만 인스트루먼트) 조직 호머게나 이저를 사용하여 균질화시켰다. 막을 20분 동안 37°C에서 완충액내의 0.04% 서팩트(Sufact)-AMPSX100(상표명, 미국 일리노이주 락포드에 소재하는 피어스)로 항온처리, 원심 분리(48,000×g, 10분)로 6 회 세척, 완충액에 재현탁시켰다. 최종 펠릿을 결합 분석용 완충액 1 ml 당 200 mg 습식 중량으로 균질화시켰다.

N-메틸-D-아스파르테이트 수용체에서의 [<sup>3</sup>H]-글리신 결합에 대해, 20nM [<sup>3</sup>H]-글리신(40~60 Ci/mmol, 미국 매사추세츠주 보스턴에 소재하는 뉴 잉글랜드 뉴클리어)을 pH 7.1, 30분 동안 4°C에서 50 mM의 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 시트레이트내에 현탁된 막으로 항온처리한다. 글리신 1 mM을 사용하여 비특이성 결합을 규정하였다. 0.025% 폴리에틸렌이민에 미리 담궈둔 유리 섬유 필터(미국 메릴랜드주 게이터스버그에 소재하는 브란델에서 시판하는 Whatman GF/B)상에서 진공 여과를 위해 Brandel(미국 메릴랜드주 게이터스버그에 소재하는 바이오메디칼 리서치 앤드 디벨롭먼트 래보러토리즈) 세포 수집기를 사용하여 유리 상태의 [<sup>3</sup>H]-글리신에서 결합된 [<sup>3</sup>H]-글리신을 분리하였다. 유리 섬유 필터 상에 보유된 샘플을 총 2.5 ml의 얼음 냉각된 완충 용액으로 3 회 세척한다. 액체 신틸레이션 계수로 방사성 활성을 측정하였다. 데이타의 대수(logit)-로그 변환의 최소 자승 회귀법으로 IC<sub>50</sub> 값을 얻는다. 본 발명의 화합물에 대한 전형적인 IC<sub>50</sub> 값은 보통 50 μM 미만이고, 실시예 1의 화합물은 IC<sub>50</sub> 값이 40 μM 이며, 실시예 2의 화합물은 IC<sub>50</sub> 값이 0.50 μM 이고, 실시예 10의 화합물은 IC<sub>50</sub> 값이 0.12 μM 이다. 본 명세서에서 개시된 기타 실시예는 글리신 길항 물질을 개시한다.

#### [테스트 B]

게르빌루스 쥐 허혈성 모델을 사용한 생체내 테스트를 할 경우, 몽골리안 게르빌루스 쥐 암컷 성체(50 내지 70 g)를 2 내지 3% 할로탄으로 마취시켰다. 목에서의 양측 공동(common) 경동맥 동맥을 노출시키고, 미세동맥류 클립으로 폐색시켰다. (특별한 언급이 없는 한) 10분 후에, 클립을 제거하고, 경동맥 동맥을 통한 혈류를 복구시킨 후, 피부를 봉합하였다. 경동맥 동맥의 폐색 전후에, 예를 들면, 경동맥 폐색의 45 분전 및 5분후에 테스트 화합물을 복강내로 투여하였다. 가장(sham) 수술한 동물은 동맥을 폐색시키지 않은 것을 제외하고 동일한 방법으로 처리하였다. 폐색후 첫번째 날(24 시간) 2 시간 동안 운동 활성과 함께 전반적인 행동 관찰을 기록한다. 4 일후, 피검체를 죽이고(잠수시킴), 뇌를 꺼내어 고정, 절편으로 잘라내고, 헤마톡실린/에오신 및 크레실 바이오렛으로 염색한다.

하기와 같은 평가 등급을 사용하여 해마내의 신경원 세포 손상에 대해 뇌 부위를 평가하였다.

0 = 손상되지 않음, 정상

1 = 약간 손상됨(25% 이하)-CA1/지각(subiculum)연(緣)에 제한됨

2 = 중간 정도로 손상됨(50% 이하)-손상이 분명함, CA1 부위의 절반 이하로 제한됨

3 = 현저히 손상됨(75% 이하)-CA1 부위의 절반 이상이 포함됨

4 = CA1 부위 이상으로 확대된 손상

각각의 뇌에서 절편(7 마이크론)을 평가하였다. 때때로, 비대칭 손상이 관찰되며, 할당된 등급 2개면의 평균치이다. 각 그룹에 대한 평균 뇌 손상 등급을 기록하고, 약물 처리된 군의 손상 등급을 윌콕슨-랭크(Wilcoxon-Rank) 합계 테스트를 사용하여 부형제로 처리한 군과 비교한다.

본 발명에 의한 화합물에 대한 상기 테스트에서의 전형적인 값은 상기 섭생에 의해 체중 1kg당 10 mg의 수준으로 각각의 화합물을 복강내 투여할 경우, 실시예 4의 화합물에 대한 35% 신경 보호(가장 수술한 대조군에 비해), 실시예 10의 화합물에 대한 80% 이상의 신경 보호와 같은 결과에 의해 예시된다.

#### [테스트 C]

##### [적핵 테스트]

본 테스트의 목적은 적핵 세포의 NMDA 유도된 흥분성 반응에 대한 정맥내 투여된 글리신 길항 물질의 효과를 측정하기 위한 것이다. 본 테스트에서 활성인 것으로 나타난 HA-966(라세믹체) 및 CGP 37849가 표준 물질이다(각각 ID<sub>50</sub>이 정맥내 7.9 mg/kg 및 1.7 mg/kg 이다).

적핵 테스트에 대한 절차는 하기과 같다. 클로랄 수화물(400 mg/kg, 복강 내)로 래트를 마취시키고, 정맥내 약물 투여를 위해 대퇴 정맥에 카테터를 삽입하였다. 5 개의 배럴 마이크로피펫을 적핵내에 추측성으로 배치하였다. 통상적으로, 5 개의 배럴중 3 내지 4 개는 2M 시트르산칼륨을 포함하는 기록 배럴, 4M NaCl을 포함하는 커런트(current) 밸런싱 배럴, 25 mM NMDA를 포함하는 약물 배럴 및 2.5 mM 퀴스퀼산(QA)는 선택도 연구에만 사용됨)을 포함하는 기타 약물 배럴로 채워져 있다. 각각의 적핵 세포의 감도에 따라 조절되는 방사 흐름으로 NMDA 를 전리 요법으로 가한다. NMDA를 온-오프식으로(통상 30~60 초 동안 온 및 60~120 초 동안 오프) 순환시키고, 각 주기동안의 세포의 소성율을 기록한다. 일단 세포 소성율(firing rate)의 기준선이 설정되면, 테스트 약물을 정맥내에 투여한다. 적핵 세포의 NMDA 유도된 흥분성 반응에 대한 약물의 효과는 수집된 기록 및 초기 데이터로부터 모두 정성적으로 및 정량적으로 평가할 수 있다. 본 발명의 화합물은 길항 작용 반응이 큰 것으로 나타났다.

#### [테스트 D]

##### [래트의 중뇌 동맥 테스트]

체중이 280 내지 320g 인 SHR 래트 수컷을 본 연구에 사용한다. 중뇌 동맥(MCA)의 영구 폐색에 사용된 방법은 브린트 일동(1988)의 문헌에 기재된 바와 같다. 간략하게, 좌측 경동맥 동맥을 우선 폐색시킨 후, 비강열 바로 위의 좌측 중뇌 동맥을 폐색시켜 병소 허혈을 만든다. 폐색시킨 후, 약물을 경정맥 카테터로 정맥내에 투여한다. MCA/공동 경동맥 동맥 폐색 24 시간후, 동물을 죽이고, 뇌를 신속하게 꺼낸다. 두께 1 mm의 관상 부위를 진동 절단기를 사용하여 절단하고, 2,3,5-트리페닐, 2H-테트라졸륨 클로라이드(TTC) 염료로 염색시킨다. 염색후, 괴사 조직은 손상되지 않은 뇌와 용이하게 식별되며, 경색된 피질 부분을 영상 분석기로 추적할 수 있다. 각 부위의 경색 부피를 상 분석기로 정량하고, 총 경색 부피를 프로그램으로 계산하여 총 간격 부피를 합한다. 참고 문헌[브린트 일동, J. Cerebral Blood Flow 8:474-485 (1988)]. 부형제 대조군의 허혈성 손상 부피 및 약물 처리된 동물의 부피 차이의 통계적 분석은 스튜던트-t-테스트로 분석한다. 모든 데이터는 동물 n 마리당 평균치±평균치에 대한 S.E.로 나타낸다. 본 발명의 화합물은 허혈성 손상을 감소시켰다.

본 발명은 하기 비제한적인 실시예에 의해 예시된다. 실시예에서, 특별한 언급이 없는한 하기와 같다.

(i) 온도는 섭씨(°C)로 나타내며, 18 내지 25°C 범위내의 온도와 같은 실온 또는 상온에서 조작을 실시하며;

(ii) 60°C 이하의 배스 온도에서 감압(600 내지 4000 Pa, 4.5 내지 30 mmHg) 하에 회전 증발기를 사용하여 용매 증발을 실시하고;

(iii) 플래쉬 크로마토그래피는 머크 카이젤겔(아트 9385)상에서 실시하고, 컬럼 크로마토그래피는 머크 카이젤겔(아트 7734)상에서 실시하고, 상기 물질들은 서독, 다름스타트에 소재하는 E. 머크에서 시판하며, 박층 크로마토그래피(TLC)는 미국 델라웨어주 뉴웁에 소재하는 아날테크에서 시판하는 아날테크 0.26 mm 실리카 겔 GHLF 플레이트(아트 21521)상에서 실시하며;

(iv) 일반적으로 반응 경로는 TLC 또는 HPLC에 의해 수행되며, 반응 시간은 예시용으로만 주어지고;

(v) 용점은 보정전의 것이며, (d)는 분해를 나타내며, 주어진 용점은 기재된 바와같이 제조된 물질에 대해 얻은 것이고, 몇몇 제법에서 여러가지 용점을 갖는 물질의 분리에서 다형성이 초래될 수 있으며;

(vi) 모든 최종 생성물은 TLC 또는 HPLC에 의해 거의 순수하고, 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼(특별한 언급이 없는한 d-DMSO 내의 300 MHz <sup>1</sup>H NMR) 및 미량 분석 데이터는 만족스러우며;

(vii) 수율은 예시용으로 제시된 것이고;

(xiii) 감압은 절대 압력(Pa)으로 나타내며, 기타 압력은 게이지 압력(bar)으로 나타내고;

(ix) 화학적 기호는 이의 통상적인 의미를 지니며, 하기와 같은 약어로 사용된다 : v(부피), w(중량), mp(용점), l(리터), ml(밀리리터), mM(밀리몰), g(그램), mg(밀리그램), min(분), h(시);

(x) 용매 비율은 부피 대 부피(v/v)로 나타낸다.

본 발명 영역내의 N-2 아릴 화합물에 있어서, 페닐 고리상의 오르토 치환체는 글리신 수용체 길항 물질의 용해도(수성)에 큰 영향을 미친다. 특히, 오르토 메틸 치환체는 용해도 및 생체내 활성이 증가하였다. 또한, 반응 도식 7(상동)에 제시된 경로는 본 발명의 영역내에서 N-2 헤테로아릴을 생성하는 효율적인 방법을 제공한다. 추가로, 본 출원인의 발명은 메탄설폰산으로 N-벤질기를 분열시키는 방법에 관한 것이다.

#### [실시예 1]

[7-클로로-1-히드록시-3-(2-히드록시에틸)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

에탄올(750 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카복실레이트 (50.0 g, 0.169 M)의 교반된 혼합물에 2-히드록시에틸히드라진(286 g, 3.38 m, 90%의 순수한 물질)을 첨가하였다. 생성된 암갈색 혼합물을 18 시간 동안 환류 교반한 후, 실온으로 교반하지 않고 냉각시켰다. 혼합물을 여과, 수집된 고체를 에탄올로 1 회 세척한 후, 3 시간 동안 빙초산(1.0 l)중에서 환류시켰다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 여과하여 황색 고체를 분리하였다. 상기 물질을 밤새 진공하에서 건조시켜 황색 고체인 이성체 2-(2-히드록시에틸) 및 3-(2-히드록시에틸) 화합물의 혼합물(41.83 g)을 제공하였다. 상기 혼합물을 20.23 g 및 21.6 g의 2 개의 분획으로 나누었다. 작은 분획(20.23 g)을 N-메틸글루카민 (54.0 g)을 포함하는 물(2700 ml)내에서 격렬하게 교반하면서 용해시켰다. 상기 용액의 pH가 7.0에 도달할 때까지 빙초산으로 상기 용액을 조심스럽게 산성화시키고, 산성화 반응동안 형성된 침전물을 여과로 분리하였다. 수집된 고체를 물로 1 회 세척, 건조, 저장하였다. 또한, 여과액 및 세척액을 합하고, 저장하였다. 상기 두 개의 분획중 큰 분획(21.6 g)을 마찬가지로 N-메틸 글루카민(57.6 g)을 포함하는 물(2880 ml)에 용해시키고, 유사하게 빙초산으로 pH를 7.0으로 산성화시켜 두번째 고체를 얻었다. 또한, 상기 산성화로부터의 여과액 및 세척액을 합하고, 저장하였다. 수집된 고체의 2 가지 수득물을 합하여 담황색 고체인 표제 3-(2-히드록시에틸) 화합물(19.27 g, 37.0%)을 제공하였다. 상기 물질의 일부분을 아세트산으로 재결정화시켜 담황색 결정인 표제 화합물의 분석 샘플을 제공하였다.

mp : 377-378°C

MS(Cl) : 308(M+H)

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소 분석

이론치 : C, 50.75; H, 3.28; N, 13.66

실측치 : C, 50.65; H, 8.39; N, 13.78

<sup>1</sup>H NMR : 13.19(s, 1H, 교환가능함), 12.32(s, 1H, 교환가능함), 8.22(d, J=9.0Hz, 1H), 8.15(d, J=1.8Hz, 1H), 7.56(dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 4.83(br s, 1H, 교환가능함), 4.10(t, J=5.7Hz, 2H), 3.75(t, J=5.7Hz, 2H).

출발 물질인 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트를 하기와 같이 제조하였다.

a. 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트

t-부탄올(22 mL)내의 메틸 2-아미노-4-클로로벤조에이트(2.50 g, 13.5 mM) 및 디메틸 아세틸렌디카르복실레이트(2.05 g, 14.4 mM)의 교반된 혼합물을 7 시간 동안 질소 대기하에서 환류시켰다. 부가의 디메틸 아세틸렌디카르복실레이트 (1.16 g, 8.13 mM)를 첨가, 부가의 2.5 시간 동안 환류시킨 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 칼륨 t-부톡사이드(1.56 g, 13.9 mM)를 일부분으로 첨가하였다. 침전물이 형성되었으며, 생성된 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 고체를 분리, 이를 t-부탄올 및 에테르로 세척하였다. 고체를 물에 용해시키고, 1N 황산으로 산성화시켜 침전물을 형성시켰다. 생성된 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출, 합한 추출물을 염수 및 물로 세척, 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과, 농축시켜 녹색 고체를 얻었다. 상기 물질을 메탄올에서 재결정시켜 회백색 고체인 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트(1.15 g, 28.94 mM)를 제공하였다.

mp : 232-233°C

MS(Cl) : 296(M+H)

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>5</sub>에 대한 원소 분석

이론치 : C, 52.81; H, 3.41; N, 4.74

실측치 : C, 52.75; H, 3.47; N, 4.69

[실시에 2]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2-히드록시에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시에 1로부터 저장된 모든 여과액 및 세척액을 합하고, 빙초산으로 pH 를 5.0 으로 부가로 산성화시켰다. 형성된 침전물을 수집, 물로 세척, 건조시켜 담황색 고체인 표제 화합물(12.27 g, 23.5%)을 제공하였다. 상기 물질의 일부분을 아세트산에서 재결정시켜 회백색 결정성 고체인 표제 화합물의 분석 샘플을 제공하였다.

mp : 335-336°C

MS(Cl) : 308(M+H)

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소 분석

이론치 : C, 50.75; H, 3.28; N, 13.66

실측치 : C, 50.54; H, 3.39; N, 13.65

<sup>1</sup>H NMR : 12.53(br s, 1H, 교환가능함), 11.87(br s, 1H, 교환가능함), 8.17(d, J=8.7Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.45(d, J=8.7Hz, 1H), 4.82(br s, 1H, 교환가능함), 3.99(t, J=6.1Hz, 2H), 3.70(t, J=6.1Hz, 2H).

[실시에 3]

[2-(2-아세톡시에틸)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

빙초산(5 mL)내의 30% 브롬화수소산 용액내의 7-클로로-4-히드록시-2-(2-히드록시에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.250 g, 0.81 mM)의 오렌지색 현탁액을 16 시간 동안 질소 하에서 약하게 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각, 물(20 mL)로 희석시켜 침전물을 형성시켰다. 수집된 고체를 물 및 메탄올로 세척한 후, 건조시켜 황갈색 고체인 표제 화합물(0.242 g, 86%)을 얻었다.

mp : 307-309°C

MS(Cl) : 350(M+H)

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 0.2CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H에 대한 원소 분석

이론치 : C, 51.10; H, 3.57; N, 11.60

실측치 : C, 50.81; H, 3.45; N, 11.86

<sup>1</sup>H NMR : 12.64(br s, 1H, 교환가능함), 11.91(br s, 1H, 교환가능함), 8.14(d, J=8.64Hz, 1H), 8.02(d, J=1.74Hz, 1H), 7.43(dd, J=1.74, 8.64Hz), 4.32(t, J=5.54Hz, 2H), 4.13(t, J=5.54Hz), 1.98(s, 3H).

[실시에 4]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2-프탈이미도에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

2-(2-브로모에틸)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(5.00 g, 13.50 mM) 및 칼륨 프탈이미드(10.50 g, 56.70 mM)를 교반, DMF(100 mL)내에서 22 시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 황색 현탁액을 교반하에 묽은 염산(1N, 1.0 L)에 부었다. 백색 침전물이 형성되었으며, 이를 수집하였다. 상기 고체를 수성 메탄올(50%, 1.0 L)에 재현탁시키고, 교반/음파 처리하여 미세한 백색 현탁액을 얻었다. 여과 및 메탄올(0.25 L)내의 재현탁으로 자유 유통성 백색 현탁액을 얻은 후, 이를 음파 처리하고 약간 가운시켰다. 상기 고체를 마지막으로 수집, 메탄올로 세척하여 백색 분말인 표제 화합물(4.65 g, 79%)을 얻었다.

mp : 349-352°C

MS(Cl) : 437(M+H)

 $C_{21}H_{13}ClN_4O_5 \cdot 0.35 H_2O \cdot 0.10 CH_3OH$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 56.78; H, 3.18; N, 12.55

실측치 : C, 56.40; H, 2.76; N, 12.59

 $^1H$  NMR : 12.54(br s, 1H, 교환가능함), 11.88(br s, 1H, 교환가능함),

8.11(d, J=8.67Hz, 1H), 8.00(br s, 1H), 7.83(s, 4H), 7.42(d, J=8.67Hz, 1H), 4.13(br m, 2H), 3.93(br m, 2H).

출발 물질인 2-(2-브로모에틸)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피라지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 2-(2-브로모에틸)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피라지노 [4,5-b]퀴놀린-1,10-디온

7-클로로-4-히드록시-2-(2-히드록시에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피라지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(8.00 g, 26.00 mM)을 수성 브롬화수소산(50%, 80 ml), 빙초산 (160 ml)내의 30% 브롬화수소산 및 메탄설폰산(8 ml)의 혼합물에서 교반하여 적색 용액을 얻었다. 상기 용액을 20 시간 동안 침전물이 형성될 때까지 환류시켰다. 황색 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반시켰다. 고체를 수집, 아세트니트릴/에테르로 세척, 공기 건조시켜 회백색 분말인 브로모에틸 표제 화합물(8.40 g, 88%)을 얻었다.

MS(Cl) : 370(M+H)

 $^1H$  NMR : 13.00(br s, 1H, 교환가능함), 8.23-8.18(m, 2H), 7.60(dd, J=2.04, 5.73Hz), 5.20(t, J=9.37Hz, 2H), 4.66(t, J=9.37Hz, 2H).

[실시예 5]

[7-클로로-1-히드록시-3-페닐-3,4,5,10-테트라히드로피라지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온, 콜린 염]

6-클로로-2-아닐리노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(1.70 g, 5.00 mM)을 메탄올(0.85 l)내에서 교반시키고, 메탄설폰산(85 ml)을 첨가하였다. 황색 현탁액을 16 시간 동안 환류 가열, 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고(여과액을 실시예 6에서 사용하기 위해 저장함), 수집된 고체를 메탄올로 세척, 건조시켜 황색 분말인 7-클로로-4-히드록시-3-페닐-1,2,5,10-테트라히드로피라지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.48 g, 28%)을 얻었다. 상기 분말을 메탄올내에서 교반, 수산화 콜린(메탄올내의 45중량%, 0.5 ml)을 첨가하여 호박색 용액을 얻었다. 상기 용액을 농축, 잔류물을 톨루엔으로 희석, 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 희석, 2 회 농축, 생성된 고체 잔류물을 에탄올/톨루엔(20%, 25 ml)으로 배산시켜 결정질 고체를 얻었다. 고체를 수집하여 황색 분말인 표제 화합물(0.49 g, 78%)을 얻었다.

mp : 253-257°C

MS(Cl) : 340(M+H)

 $C_{17}H_{10}ClN_3O_3 \cdot C_5H_{14}NO \cdot 0.30 H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 58.90; H, 5.31; N, 12.50

실측치 : C, 58.88; H, 5.18; N, 12.41

 $^1H$  NMR : 15.00(s, 1H, 교환가능함), 8.22(d, J=8.79Hz, 1H), 7.85(d, J=2.01Hz, 1H), 7.61(d, J=7.53Hz, 2H), 7.45(t, J=7.53Hz, 2H), 7.38-7.28(m, 2H), 5.31 (s, 1H, 교환가능함), 3.83(br m, 2H), 3.39(br m, 2H), 3.10(s, 9H)

출발 물질인 6-클로로-2-아닐리노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 6-클로로-2-아닐리노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온

에탄올(35 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-터카르복실레이트 (2.50 g, 8.45 mM)의 교반된 현탁액에 페닐 히드라진(5.82 ml, 59.20 mM)을 첨가하여 갈색 용액을 얻었다. 상기 용액을 침전물이 형성될 때까지 16 시간 동안 환류 가열하였다. 현탁액을 고온 여과, 수집된 고체를 에탄올로 세척하여 백색 분말인 표제 화합물의 페닐 히드라진 염(2.10 g)을 얻었다. 상기 물질을 교반, 빙초산(50 ml)내에서 2 시간 동안 환류시켰다. 생성된 황색 현탁액을 실온으로 냉각, 여과하여 황색 고체인 표제 화합물(1.70 g, 59%)을 얻었다.

mp : 397°C

MS(Cl) : 340(M+H)

 $C_{17}H_{10}ClN_3O_3$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 60.10; H, 2.97; N, 12.40

실측치 : C, 59.96; H, 2.79; N, 12.45

 $^1H$  NMR : 13.80(br s, 1H, 교환가능함), 8.54(s, 1H, 교환가능함), 8.23(d, J=8.70Hz, 1H),

7.89(d, J=1.89Hz, 1H), 7.58(dd, J=1.89, 8.70Hz, 1H), 7.18(t, J=8.01Hz, 2H), 6.82(m, 3H).

[실시예 6]

[7-클로로-4-히드록시-2-페닐-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시예 5에서 저장한 여과액을 물(0.80 l)로 희석, 생성된 황갈색 현탁액을 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 수집, 수성 메탄올(60%)로 세척하여 회백색 분말인 표제 화합물(1.20 g, 71%)을 얻었다.

mp : 347-349°C

MS(Cl) : 340(M+H)

$C_{17}H_{10}ClN_3O_3 \cdot 0.10H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 59.80; H, 3.01; N, 12.30

실측치 : C, 59.64; H, 2.76; N, 12.27

$^1H$  NMR : 12.8(br s, 1H, 교환가능함), 12.1(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.67Hz, 1H), 8.06(d, J=1.80Hz, 1H), 7.56-7.33(m, 6H).

[실시예 7]

[7-클로로-1-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

6-클로로-2-(4-메톡시아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(2.72 g, 7.40 mM)을 메탄올(200 ml)내에서 교반시키고, 메탄설폰산(50 ml)을 첨가하였다. 황갈색 현탁액을 16 시간 동안 황색으로 변할 때까지 환류 가열하였다. 황색 현탁액을 실온으로 냉각, 여과하였다(여과액을 실시예 8에 사용하기 위해 저장하였다). 수집된 고체를 메탄올로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(1.19 g, 44%)을 얻었다.

mp : 371-373°C

MS(Cl) : 370(M+H)

$C_{18}H_{17}ClN_3O_4$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 58.50; H, 3.27; N, 11.36

실측치 : C, 58.30; H, 3.41; N, 10.92

$^1H$  NMR : 13.33(br s, 1H, 교환가능함), 12.47(s, 1H, 교환가능함), 8.30(d, J=8.73Hz, 1H), 8.23(br s, 1H), 7.61(m, 3H), 7.08(d, J=8.90Hz, 2H), 3.83(s, 3H).

출발 물질인 6-클로로-2-(4-메톡시아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 6-클로로-2-(4-메톡시아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온

메탄올(17 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트(0.500 g, 1.69 mM)의 교반된 현탁액에 4-메톡시페닐 히드라진 염산염(2.07 g, 11.83 mM)을 첨가하였다. 트리에틸아민(1.88 ml, 13.52 mM)을 첨가, 혼합물을 40 시간 동안 환류 가열하였다. 생성된 현탁액을 고온 여과, 수집된 고체를 메탄올로 세척하여 담황갈색 고체인 표제 화합물의 4-메톡시페닐 히드라진 염(0.700 g)을 얻었다. 상기 물질을 빙초산(20 ml)내에서 2 시간 동안 환류 가열하여 갈색 현탁액을 얻었다. 현탁액을 실온으로 냉각하였다. 고체를 수집, 빙초산, 메탄올 및 에테르로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(0.331 g, 53%)을 얻었다.

mp : 365°C(분해)

MS(Cl) : 370(M+H)

$C_{18}H_{12}ClN_3O_4$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 58.50; H, 3.27; N, 11.36

실측치 : C, 58.29; H, 3.41; N, 11.14

$^1H$  NMR : 13.79(br s, 1H, 교환가능함), 8.22(br d, J=8.70Hz, 2H, 1H, 교환가능함), 7.88(d, J=1.79Hz, 1H), 7.57(dd, J=1.79, 8.70Hz, 1H), 6.78(s, 4H), 3.67(s, 3H).

[실시예 8]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시예 7에서 저장한 여과액을 물(250 ml)로 희석하여 황색 현탁액을 얻었다. 고체를 수집, 수성 메탄올(50%)로 세척하여 흐린 황색 분말인 표제 화합물(1.22 g, 45%)을 얻었다.

mp : 351-353°C

MS(Cl) : 370(M+H)

$C_{18}H_{12}ClN_3O_4$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 58.50; H, 3.27; N, 11.36

실측치 : C, 58.51; H, 3.44; N, 11.03

$^1\text{H NMR}$  : 12.74(s, 1H, 교환가능함), 12.01(s, 1H, 교환가능함), 8.15(d, J=8.70Hz, 1H), 8.05(br s, 1H), 7.44(m, 3H), 7.02(br d, J=6.96 Hz, 2H), 3.80(s, 3H).

[실시예 9]

[7-클로로-1-히드록시-3-(4-히드록시페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

7-클로로-1-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-4,10-디온(0.800 g, 2.16 mM)을 메탄설폰산(16 ml)내에서 교반하여 호박색 용액을 얻었다. 상기 용액을 6 시간 동안 160°C로 가열, 실온으로 냉각하였다. 에틸 에테르(250 ml)를 첨가하여 황갈색 침전물을 얻고, 이를 1 시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 수집, 메탄올/에테르로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(0.661 g, 77%) 얻었다.

mp : 393-395°C

MS(Cl) : 356(M+H)

$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 0.2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 51.86; H, 3.39; N, 10.55

실측치 : C, 51.76; H, 3.02; N, 10.37

$^1\text{H NMR}$  : 13.30(s, 1H, 교환가능함), 12.5(v br s, 1H, 교환가능함), 10.8(br s, 1H, 교환가능함), 8.29(d, J=8.76Hz, 1H), 8.23(br s, 1H), 7.61(br d, J=8.76Hz, 1H), 7.45(d, J=8.81Hz, 2H), 6.88(d, J=8.81Hz, 2H), 2.32(s, 0.5H).

[실시예 10]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,9-b]퀴놀린-1,10-디온]

7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.800 g, 2.16 mM)을 메탄설폰산(16 ml)내에서 교반하여 호박색 용액을 얻었다. 상기 용액을 6 시간 동안 150°C로 가열, 실온으로 냉각하였다. 에틸 에테르(250 ml) 및 메탄올(50 ml)를 첨가하여 황갈색 침전물을 얻었다. 상기 고체를 수집, 메탄올/에테르로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(0.530 g, 51%) 얻었다.

mp : 316-318°C

MS(Cl) : 356(M+H)

$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 45.49; H, 3.52; N, 8.84

실측치 : C, 45.45; H, 3.24; N, 8.64

$^1\text{H NMR}$  : 12.80(v br s, 1H, 교환가능함), 8.15(d, J=8.68Hz, 1H), 8.04(d, J=1.84Hz, 1H), 7.44(dd, J=1.84, 8.68Hz, 1H), 7.28(d, J=8.74 Hz, 2H), 6.81(d, J=8.74Hz, 2H), 2.35(s, 3H).

[실시예 11]

[4-히드록시-8-니트로-2-페닐-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

2-아닐리노-7-니트로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(0.830 g, 2.37 mM)을 메탄설폰산(42 ml)내에서 교반 용해하여 진한 오렌지색 용액을 얻었다. 메탄올(420 ml)을 첨가, 생성된 황색 용액을 2 시간 동안 환류 가열하여 황색 현탁액을 얻었다. 열원을 제거, 현탁액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 여과로 고체를 제거, 여과액을 20 시간 동안 정치시켰다. 상기 시간 동안 더 많은 고체가 여과액에서 형성되었으며, 현탁액을 재여과하였다. 그후, 여과액을 약 250 ml로 농축, 물(400 ml)로 희석하여 황색 침전물을 생성하였다. 상기 고체를 수집, 수성 메탄올(50%)로 세척한 후, 에테르로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(0.590 g, 71%)을 얻었다.

mp : 382-385°C

MS(Cl) : 351(M+H)

$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.1\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 55.40; H, 3.52; N, 14.80

실측치 : C, 55.42; H, 3.46; N, 14.60

$^1\text{H NMR}$  : 12.91(br s, 1H, 교환가능함), 12.44(br s, 1H, 교환가능함), 8.86(s, 1H), 8.53(d, J = 9.18Hz, 1H), 8.15(d, J=9.18Hz, 1H), 7.57-7.35(m, 5H).

출발 물질인 2-아닐리노-7-니트로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 2-아닐리노-7-니트로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온

에탄올(30 ml)내의 디메틸 6-니트로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트 (1.670 g, 5.00 mM)의 교반된 현탁액에 페닐 히드라진(3.44 ml, 35.00 mM)을 첨가하여 진한 적색 용액을 얻었다. 용액을 1 시간 동안 환류 가열, 약 15 ml로 농축하였다. 가열을 지속하여 진한 현탁액을 얻고, 이를 에탄올(5 ml)로 희석, 부가의 16 시간 동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각, 여과하여 황갈색 고체인 표제 화합물의 페닐 히드라진 염을 얻었다. 상기 물질을 빙초산 (25 ml)내에서 2 시간 동안 환류, 실온으로 냉각하였다. 여과로 황갈색 분말인 표제 화합물(1.01 g, 58%)을 얻었다.

mp : 368°C(분해)

MS(Cl) : 351(M+H)

C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>에 대한 원소 분석

이론치 : C, 58.30; H, 2.88; N, 16.00

실측치 : C, 58.21; H, 3.07; N, 16.15

<sup>1</sup>H NMR : 8.91(d, J=2.76Hz, 1H), 8.60(dd, J=2.76, 9.18Hz, 1H), 8.06(d, J=9.18Hz, 1H), 7.18(t, J=7.23Hz, 2H), 6.82(m, 3H).

[실시예 12]

[2-벤질-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

에탄올(100 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트 (5.00 g, 16.90 mM) 및 벤질 히드라진 이염산염(46.15 g, 236.50 mM)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민(75.8 ml, 541.0 mM)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 황색 용액을 얻고, 침전물이 형성될 때까지 40 시간 동안 환류시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각, 여과하여 불순물이 포함된 황색 고체인 표제 화합물의 벤질 히드라진 염을 얻었다. 에탄올성 염화수소 및 메탄올에서 여러번 결정화시켜 백색분말인 표제 화합물(0.370 g, 6%)을 얻었다.

mp : 347-350°C

MS(Cl) : 354(M+H)

C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>에 대한 원소 분석

이론치 : C, 61.10; H, 3.42; N, 11.90

실측치 : C, 60.68; H, 3.61; N, 11.80

<sup>1</sup>H NMR : 12.65(br s, 1H, 교환가능함), 11.93(br s, 1H, 교환가능함), 8.15(d, J=8.67Hz, 1H), 8.02(d, J=1.83Hz, 1H), 7.48(d, J=8.55Hz, 1H), 7.36-7.23(m, 5H), 5.11(s, 2H).

[실시예 13]

[7-클로로-4-히드록시-2-[2-(4-페닐피페라지노)에틸]-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

2-(2-브로모에틸)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피라지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.500 g, 1.35 mM)을 디메틸포름아미드(10 ml)내에서 교반, N-페닐피페라진(10 ml, 10.6 g, 65.5 mM)을 첨가하였다. 생성된 황색 현탁액을 ~110°C까지 가열하여 맑은 황색 용액을 형성하였다. 용액을 6 시간 동안 침전물이 형성될 때까지 가열하였다. 현탁액을 실온으로 냉각, 5 일 동안 교반하였다. 생성된 황색 현탁액을 수성 메탄올(500 ml, 50%)에 용해시켰다. 이 1N 염산(~20 ml)으로 용액의 pH를 6으로 조심스럽게 조절하여 황색 침전물을 얻었다. 현탁액을 1 시간 동안 교반, 여과하여 오염물로서 N-페닐피페라진을 포함하는 표제 화합물 (0.753 g)을 얻었다. 상기 물질을 고온의 에탄올(200 ml)에서 재결정시켜 황색 분말인 표제 화합물(0.428 g, 70%)을 얻었다.

mp : 361-364°C

MS(Cl) : 452(M+H)

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>에 대한 원소 분석

이론치 : C, 61.10; H, 4.91; N, 15.50

실측치 : C, 60.72; H, 5.06; N, 15.30

<sup>1</sup>H NMR : 7.95(d, J=8.67Hz, 1H), 7.64(br s, 1H), 7.26-7.18(m, 3H), 6.95(d, J=8.07Hz, 2H), 6.78(t, J=7.32Hz, 1H), 4.15(br s, 2H), 3.55-2.86(br m, 10H).

[실시예 14]

[7-클로로-1-히드록시-3-(2-펜에틸)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온, 콜린 염]

45°C 에탄올(100 ml)내의 수산화 나트륨(9.46 g, 236.6 mM)의 교반된 현탁액에 부가의 에탄올(50 ml)과 함께 2-펜에틸히드라진 황산염(27.6 g, 118.3 mM)을 첨가하였다. 생성된 진한 백색 현탁액을 2시간동안 교반하였다. 여과로 고체를 제거, 에탄올(50 ml)로 세척하였다. 맑은 여과액을 합하여 ~75 ml로 농축, 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트(2.60 g, 8.45 mM)를 첨가하여 갈색 용액을 얻었다. 용액을 16 시간 동안 황색 침전물이 형성될 때까지 환류시켰다. 현탁액을 고온 여과시키고, 에탄올(50 ml)로 세척하여 황색 분말인 7-클로로-1-히드록시-3-(2-펜에틸)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온의 2-펜에틸히드라진 염(2.90 g)을 얻었다. 상기 물질을 빙초산 (50 ml)내에서 2

시간 동안 환류한 후, 실온으로 냉각시키고, 생성된 현탁액을 여과하여 황색 고체인 7-클로로-1-히드록시-3-(2-펜에틸)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온 및 이에 상응하는 2-치환된 펜에틸 이성체의 혼합물(2.20 g, 68%)을 얻었다. 상기 혼합물을 메탄올(250 ml) 및 메틸-D-글루카민 용액(250 ml 물내의 15.0 g의 메틸-D-글루카민)내에서 교반시켰다. 그후, 수산화 콜린 용액(9.0 ml, 물 내의 50 중량%)을 첨가하여 진한 호박색 용액을 얻었다. 황색 침전물이 형성될 때까지 빙초산을 사용하여 상기 용액의 pH를 조심스럽게 9로 산성화시켰다. 상기 황색 현탁액을 1 시간 동안 교반한 후, 고체를 수집, 수성 메탄올(50%), 메탄올/에테르 및 에테르의 순서로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(자유 산, 1.13 g, 54%)을 얻었다. 상기 수집으로 얻은 여과액 및 세척액을 실시예 15에서 사용하도록 저장하였다.

상기에서 분리된 7-클로로-1-히드록시-3-(2-펜에틸)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온(1.00 g, 2.72 mM)을 메탄올(50 ml)내에서 교반, 수산화 콜린 용액(1.0 ml, 메탄올내의 45중량%)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 교반, 1 시간 동안 음파 처리하여 호박색 용액을 얻었다. 상기 용액을 메탄올/톨루엔(10%, 50 ml)에서 3 회 공비 증류시켜 오렌지색 고체를 얻었다. 에탄올(3 ml)을 포함하는 톨루엔(50 ml)에서 배산시켜 자유 유동성 현탁액을 얻고, 이를 16시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 수집, 톨루엔 및 에테르로 세척하여 황갈색 분말(1.19 g)을 얻었다. 상기 분말을 고 진공(50 mT)하에서 100 °C에서 72 시간 동안 건조시켜 황색 분말인 표제 화합물(1.00 g, 78%)을 얻었다.

mp : 227-229°C

MS(Cl) : 368(M+H)

$C_{19}H_{13}ClN_3O_3 \cdot C_5H_{14}NO \cdot 0.2H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 60.70; H, 5.82; N, 11.81

실측치 : C, 60.41; H, 5.74; N, 11.68

$^1H$  NMR : 14.86(s, 1H, 교환가능함), 8.17(d, J=8.82Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.33-7.19 (m, 6H), 5.37(br s, 1H, 교환가능함), 4.13(t, J=7.29Hz, 2H), 3.84(br s, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.10(s, 9H), 3.00(t, J=7.29Hz, 2H).

[실시예 15]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2-펜에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시예 14에서 저장한 여과액 및 세척액을 빙초산으로 산성화시켜 침전물을 얻었다. 고체를 수집, 메탄올, 물 및 에테르의 순서로 세척하여 담황색 분말인 표제 화합물(0.81 g, 39%)을 얻었다.

mp : 327-330°C

MS(Cl) : 368(M+H)

$C_{19}H_{14}ClN_3O_3 \cdot 0.1H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 61.70; H, 3.87; N, 11.36

실측치 : C, 61.60; H, 8.99; N, 10.98

$^1H$  NMR : 12.60(v br s, 1H, 교환가능함), 11.95(v br s, 1H, 교환가능함), 8.15(d, J=8.63Hz, 1H), 8.01(d, J=1.36Hz, 1H), 7.43(d, J=8.63Hz, 1H), 7.33-7.22(m, 5H), 4.11(t, J=7.46Hz, 2H), 2.99(t, J=7.46Hz, 2H).

[실시예 16]

[7-클로로-1-히드록시-3-(4-클로로페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

메탄올(60 ml) 및 메탄설폰산(15 ml)내의 6-클로로-2-(4-클로로아닐리노)-2,8,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(0.670 g, 1.79 mM)의 교반된 현탁액을 3 시간 동안 환류, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 여과(여과액을 실시예 17에 사용하기 위해 저장하였다), 수집된 황색 고체를 메탄올 및 에테르로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(0.156 g, 23%)을 얻었다.

mP : >400°C

MS(Cl) : 374(M+H)

$C_{17}H_9Cl_2N_3O_3$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 14.60; H, 2.42; N, 11.23

실측치 : C, 54.29; H, 2.19; N, 11.20

$^1H$  NMR 13.40(s, 1H, 교환가능함), 12.54(s, 1H, 교환가능함), 8.30(d, J=8.79Hz, 1H), 8.23(d, J=1.89Hz, 1H), 7.75(d, J=6.90Hz, 2H), 7.63(m, 3H).

출발 물질인 6-클로로-2-(4-클로로아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 6-클로로-2-(4-클로로아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b] 퀴놀린-1,3,9-트리온

에탄올(50 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트 (2.50 g, 8.45 mM) 및 4-클로로페닐 히드라진(10.60 g, 59.20 mM)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민(9.43 ml)을 첨가하여 갈색 용액을 얻었다. 상기 용액을 24 시간 동안 환류, 실온으로 냉각하였다. 물(25 ml)로 희석하여 갈색 침전물을

얻었다. 상기 현탁액을 16 시간 동안 교반, 여과하여 고체를 제거, 이를 버렸다. 여과액을 7 일동안 정치시켜 다른 침전물이 형성되었다. 상기 고체를 수집, 수성 메탄올(50%) 및 에테르로 세척하여 갈색 분말인 표제 화합물의 4-클로로페닐 히드라진 염(1.20 g)을 얻었다. 상기 물질을 빙초산(25 ml)내에서 3 일 동안 환류, 실온으로 냉각시켰다. 생성된 오렌지색 현탁액을 여과, 고체를 빙초산 및 에테르로 세척하여 담오렌지색 분말인 표제 화합물(0.810 g, 25%)을 얻었다.

mp : 399-401°C

MS(Cl) : 374(M+H)

$C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_3$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 54.60; H, 2.42; N, 11.23

실측치 : C, 54.29; H, 2.61; N, 11.12

$^1H$  NMR : 13.80(v br s, 1H, 교환가능함), 8.67(s, 1H, 교환가능함), 8.22(d, J=8.67Hz, 1H), 7.88(d, J=1.73Hz, 1H), 7.57(dd, J=1.73, 8.67Hz, 1H), 7.21(d, J=8.79Hz, 2H), 6.87(d, J=8.79Hz, 2H).

[실시예 17]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-클로로페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시예 16에서 저장한 여과액을 물(75 ml)로 희석하여 백색 현탁액을 얻고, 이를 16 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과, 수집한 고체를 물, 수성 메탄올, 메탄올/에테르 및 에테르의 순서로 세척하여 백색 분말인 표제 화합물(0.420 g, 63%)을 얻었다.

mp : 359-360°C

MS(Cl) : 374(M+H)

$C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_3 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.2CH_3SO_3H$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 51.30; H, 2.71; N, 10.40

실측치 : C, 51.44; H, 2.64; N, 10.60

$^1H$  NMR : 12.91(br s, 1H, 교환가능함), 12.07(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.64Hz, 1H), 8.06(d, J=1.62Hz, 1H), 7.63-7.46(m, 5H).

[실시예 18]

[7-클로로-1-히드록시-3-(4-메틸페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

메탄올(128 ml) 및 메탄설폰산(32 ml) 용액내의 6-클로로-2-(4-메틸아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(1.60 g, 4.53 mM)의 교반된 현탁액을 4 시간 동안 환류, 실온으로 냉각하였다. 생성된 황색 현탁액을 실온에서 5 일 동안 교반한 후, 여과하였다(여과액을 실시예 19에 사용하기 위해 저장하였다), 수집된 고체를 메탄올로 세척한 후, 에테르로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(0.594 g, 37%)을 얻었다.

mp : > 400°C

MS(Cl) : 354(M+H)

$C_{18}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0.4H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 59.89; H, 3.57; N, 11.64

실측치 : C, 59.47; H, 3.14; N, 11.57

$^1H$  NMR : 13.34(s, 1H, 교환가능함), 12.48(s, 1H, 교환가능함), 8.30(d, J=8.75Hz, 1H), 8.22(br s, 1H), 7.62(d, J=8.75Hz, 1H), 7.55(d, J=8.01Hz, 2H), 7.33(d, J=8.01Hz, 2H), 2.38(s, 3H).

출발 물질인 6-클로로-2-(4-메틸아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 6-클로로-2-(4-메틸아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b] 퀴놀린-1,3,9-트리온

에탄올(140 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트 (3.90 g, 13.3 mM) 및 4-메틸페닐 히드라진 염산염(14.8 g, 93.2 mM)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민(14.8 ml, 106.4 mM)을 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 16 시간 동안 침전물이 형성될 때까지 환류하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 냉각, 여과하여 희색 분말인 표제 화합물의 4-메틸페닐 히드라진 염(2.30 g)을 얻었다. 상기 물질을 빙초산(45 ml)내에서 2 시간 동안 환류, 실온으로 냉각하였다. 생성된 갈색 현탁액을 여과하여 황갈색 분말인 표제 화합물(1.60 g, 34%)을 얻었다.

mp : 380-382°C

MS(Cl) : 354(M+H)

$C_{18}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0.2H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 60.49; H, 3.50; N, 11.76

실측치 : C, 60.66; H, 3.26; N, 11.76

$^1\text{H NMR}$  : 13.81(v br s, 1H, 교환가능함), 8.39(s, 1H, 교환가능함), 8.22(d, J=8.58Hz, 1H), 7.89(d, J=1.97Hz, 1H), 7.58(dd, J=1.97, 8.58Hz, 1H), 6.98(d, J=8.28Hz, 2H), 6.73(d, J=8.28Hz, 2H), 2.19(s, 3H).

[실시예 19]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노 [4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시예 18에서 저장한 여과액을 물(160 ml)로 희석하여 황갈색 현탁액을 얻고, 이를 3 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과, 수집한 고체를 물, 메탄올/에테르 및 에테르의 순서로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(0.855 g, 53%)을 얻었다.

mp : 368-370°C

MS(Cl) : 354(M+H)

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 60.50; H, 3.50; N, 11.76

실측치 : C, 60.52; H, 3.23; N, 11.79

$^1\text{H NMR}$  : 12.75(br s, 1H, 교환가능함), 12.00(br s, 1H, 교환가능함), 8.15(d, J=8.61Hz, 1H), 8.04(d, J=1.50Hz, 1H), 7.43(m, 3H), 7.26(d, J=8.25Hz, 2H), 2.36(s, 3H).

[실시예 20]

[7-클로로-1-히드록시-3-(4-이소프로필페닐)-3,4,9,10-테트라히드로피리다지노 [4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

메탄올(90 ml) 및 메탄설폰산(23 ml) 용액내의 6-클로로-2-(4-이소프로필아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(1.13 g, 2.98 mM)의 교반된 현탁액을 7 시간 동안 환류, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고(여과액을 실시예 21에 사용하기 위해 저장하였다), 수집된 황색 고체를 메탄올 및 에테르로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(0.401 g, 36%)을 얻었다.

mp : 393-394°C

MS(Cl) : 382(M+H)

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 62.33; H, 4.29; N, 10.90

실측치 : C, 62.16; H, 3.98; N, 10.82

$^1\text{H NMR}$  : 13.33(s, 1H, 교환가능함), 12.48(s, 1H, 교환가능함), 8.28(d, J=8.76Hz, 1H), 8.22(d, J=1.77Hz, 1H), 7.63-7.58(m, 3H), 7.40(d, J=8.49Hz, 2H), 2.98(7중선, J=6.96Hz, 1H), 1.25(d, J=6.96Hz, 6H).

출발 물질인 6-클로로-2-(4-이소프로필아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 6-클로로-2-(4-이소프로필아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온

메탄올(72 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트 (2.01 g, 6.80 mM) 및 4-이소프로필페닐 히드라진 염산염(8.90 g, 47.6 mM)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민(7.6 ml, 54.5 mM)을 첨가하여 갈색 용액을 얻었다. 상기 용액을 16 시간 동안 환류, 실온으로 냉각한 후, 분홍색 현탁액이 형성될 때까지 격렬히 교반하면서 염산(12N, 100 ml) 및 얼음(100 ml)의 혼합물에 느리게 첨가하였다. 현탁액을 여과, 메탄올(100 ml), 염산(100 ml, 12N) 및 얼음(100 g)의 혼합물로 제조된 저온 용액으로 상기 수집된 고체를 세척하여 자주색 분말인 표제 화합물의 4-이소프로필페닐 히드라진 염(1.80 g)을 얻었다. 상기 물질을 빙초산(15 ml) 내에서 3시간 동안 환류하여 황갈색 현탁액을 얻었다. 현탁액을 실온으로 냉각, 여과하였다. 수집된 고체를 빙초산(10 ml) 및 에테르로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(1.125 g, 43%)을 얻었다.

mp : 367-369°C

MS(Cl) : 382(M+H)

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 62.60; H, 4.26; N, 10.95

실측치 : C, 62.60; H, 4.35; N, 10.73

$^1\text{H NMR}$  : 13.82(v br s, 1H, 교환가능함), 8.41(s, 1H, 교환가능함), 8.23(d, J=8.64Hz, 1H), 7.89(d, J=1.98Hz, 1H), 7.61(dd, J=1.98, 8.64Hz, 1H), 7.04(d, J=8.42Hz, 2H), 6.74(d, J=8.42Hz, 2H), 2.78(7중선, J=6.87Hz, 1H), 1.15(d, J=6.87Hz, 6H).

[실시예 21]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-이소프로필페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시에 20에서 저장한 여과액을 물(115 mL)로 희석하여 담황색 현탁액을 얻고, 이를 5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 현탁액을 여과, 수집한 고체를 물, 수성 메탄올(50%), 메탄올/에테르 및 에테르의 순서로 세척하여 황갈색 분말인 표제화합물(0.418 g, 37%)을 얻었다.

mp : 323-326°C

MS(Cl) : 382(M+H)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.1CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H에 대한 원소 분석

이론치 : C, 60.29; H, 4.38; N, 10.49

실측치 : C, 60.13; H, 4.10; N, 10.40

<sup>1</sup>H NMR : 12.73(br s, 1H, 교환가능함), 12.00(br s, 1H, 교환가능함), 8.15(d, J=8.70Hz, 1H), 8.05(d, J=1.74Hz, 1H), 7.45(m, 3H), 7.33(d, J=8.40Hz, 2H), 2.95 (7중선, J=6.90Hz, 1H), 1.24(d, J=6.90Hz, 6H).

[실시에 22]

[7,9-디클로로-1-히드록시-2-페닐-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

6,8-디클로로-2-아닐리노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(0.60 g, 1.60 mM)을 메탄올(200 mL)내에서 교반시키고, 메탄설폰산(20 mL)을 냉각하에 온도를 20°C 이하로 유지하면서 첨가하였다. 생성된 오렌지색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물이 밤새 형성되었으며, 오렌지색 현탁액을 1 시간 동안 환류 가열하였다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 교반하지 않고 밤새 정치하였다. 현탁액을 여과, 여과액을 물(200 mL)로 느리게 희석하여 황색 현탁액을 얻었다. 현탁액을 2 시간 동안 교반, 고체를 수집, 물, 수성 메탄올, 50% 메탄올/에테르 및 에테르로 세척하여 담황갈색 분말인 표제 화합물(0.368 g, 61%)을 얻었다.

mp : 361-363°C

MS(Cl) : 374(M+H)

C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.30H<sub>2</sub>O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 53.80; H, 2.55; N, 11.07

실측치 : C, 53.71; H, 2.64; N, 10.97

<sup>1</sup>H NMR : 12.84(s, 1H, 교환가능함), 11.96(s, 1H, 교환가능함), 8.04(d, J=2.02Hz, 1H), 7.55-7.45(m, 5H), 7.36(t, J=6.84Hz, 1H).

출발 물질인 6,8-디클로로-2-아닐리노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 6,8-디클로로-2-아닐리노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온

에탄올(42 mL)내의 디메틸 5,7-디클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트 (3.00 g, 9.09 mM)의 교반된 현탁액에 페닐 히드라진(6.26 mL, 63.6 mM)을 첨가하였다. 생성된 녹색 용액을 소량의 적색 침전물이 형성될 때까지 16 시간 동안 환류 가열하였다. 현탁액을 교반하면서 실온으로 냉각, 부가로 침전시켜진 황갈색 현탁액을 얻었다. 고체를 수집, 에탄올로 세척하였다(에탄올 세척액을 저장하였다). 수집된 고체를 에탄올(1.20 L)에서 재결정하여 황갈색 분말인 표제화합물의 페닐 히드라진 염(1.17 g)을 얻었다. 상기 물질을 교반, 빙초산(15 mL) 내에서 2.5 시간 동안 환류시킨 후, 교반하면서 실온으로 냉각하였다. 생성된 오렌지색 현탁액을 여과하여 약간 불순물이 포함된 오렌지색 분말인 표제 화합물(0.629 g, 19%)을 얻었다. 상기 세척액을 수시간 동안 정치시킨 후 형성된 침전물을 여과하여 상기 저장한 에탄올 세척물에서 표제 화합물의 분석 샘플을 얻었다. 빙초산 (2 mL)에서 상기 수집된 황갈색 분말(0.126 g)을 재결정하여 오렌지색 분말인 순수한 표제 화합물(0.083 g)을 얻었다.

mp : 364-367°C

MS(Cl) : 374(M+H)

C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.30H<sub>2</sub>O · 0.10CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 53.60; H, 2.61; N, 10.90

실측치 : C, 53.49; H, 2.77; N, 10.82

<sup>1</sup>H NMR : 8.53(s, 1H, 교환가능함), 7.85(d, J=1.94Hz, 1H), 7.65(d, J=1.94Hz, 1H), 7.18(t, J=7.84Hz, 2H), 6.82(d, J=7.84Hz, 3H).

[실시에 23]

[7-클로로-1-히드록시-3-(1-나프틸)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

6-클로로-2-(1-나프틸아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(1.30 g, 3.34 mM)을 메탄올(0.65 L)내에서 교반시키고, 메탄설폰산 (65 mL)을 첨가하였다. 갈색 현탁액을 16 시간 동안 고체가 용해될 때까지 환류 가열하여 갈색 용액을 얻었다. 상기 용액을 실온으로 냉각하였다. 열음(10

mℓ)을 첨가하여 황갈색 현탁액을 얻고, 이를 1.5 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 (여과액을 실시예 24에서 사용하기 위해 저장하였다), 수집된 고체를 메탄올 및 에테르로 세척하여 흐린 황색 분말인 표제 화합물(0.560 g, 43%)을 얻었다.

mp : 374-376°C

MS(Cl) : 390(M+H)

$C_{21}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0.20H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 64.10; H, 3.18; N, 10.68

실측치 : C, 63.91; H, 3.42; N, 10.61

$^1H$  NMR : 13.40(s, 1H, 교환가능함), 12.58(s, 1H, 교환가능함), 8.35(d, J=8.70Hz, 1H), 8.25(d, J=1.76Hz, 1H), 8.12-8.07(m, 2H), 7.74-7.53(m, 6H).

출발 물질인 6-클로로-2-(1-나프틸아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 6-클로로-2-(1-나프틸아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b] 퀴놀린-1,3,9-트리온

에탄올(72 mL)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카복실레이트 (2.00 g, 6.80 mM) 및 1-나프틸 히드라진 염산염(9.26 g, 47.6 mM)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민(7.60 mL)을 첨가하여 갈색 용액을 얻었다. 이를 4 일 동안 환류시킨 후, 용액을 실온으로 냉각, 에틸 아세테이트(0.35 ℓ)로 희석시켜 황갈색 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 여과하여 고체를 제거, 이를 버렸다. 그 후, 여과액을 에틸 아세테이트(500 mL)에 붓고, 이를 염산(3×500 mL, 1N)으로 세척하였다. 세척한 용액을 에테르(250 mL)로 희석하여 황갈색 현탁액을 얻었다. 고체를 수집하여 황갈색 분말인 표제 화합물의 1-나프틸 히드라진 염(2.09 g)을 얻었다. 상기 물질을 빙초산(50 mL)내에서 2 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각, 여과하였다. 수집한 고체를 빙초산 및 에테르로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(1.44 g, 54%)을 얻었다.

mp : 368°C (분해)

MS(Cl) : 390(M+H)

$C_{21}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0.30CH_3CO_2H$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 63.60; H, 3.26; N, 10.30

실측치 : C, 63.90; H, 3.43; N, 9.97

$^1H$  NMR : 9.06(s, 1H, 교환가능함), 8.27-8.22(m, 2H), 7.92-7.88(m, 2H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.41(d, J=8.17Hz, 1H), 7.27(t, J=7.86Hz, 1H), 6.80(d, J=7.86Hz, 1H).

[실시예 24]

[7-클로로-4-히드록시-2-(1-나프틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노 [4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시예 23에서 저장한 여과액을 물(0.75 ℓ)로 희석한 후, 회전 증발기로 부분적으로 농축시켜 갈색 현탁액을 얻었다. 현탁액으로부터의 고체를 수집, 물, 메탄올/에테르 및 에테르로 세척하여 갈색 분말(0.535 g)을 얻었다. 상기 물질을 메탄올(23 mL)내에서 환류 가열, 고온 여과하여 용해되지 않은 고체를 제거, 이를 버렸다. 여과액을 무수 상태로 농축, 이를 메틸 아세테이트(20 mL)로 배산시켰다. 생성된 현탁액을 여과, 수집된 고체를 에틸 아세테이트 및 에테르로 세척하여 회색 분말인 표제 화합물(0.240 g 18%)을 얻었다.

mp : 335-337°C

MS(Cl) : 390(M+H)

$C_{21}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0.60H_2O \cdot 0.40CH_3SO_3H \cdot 0.20C_4H_{10}O \cdot 0.15C_4H_8O_2$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 58.60; H, 3.88; N, 9.00

실측치 : C, 58.37; H, 3.53; N, 9.14

$^1H$  NMR : 12.80(br s, 1H, 교환가능함), 12.1(br s, 1H, 교환가능함), 8.15-8.03(br m, 4H), 7.67-7.50(br m, 6H)

[실시예 25]

[7-클로로-3-(4-플루오로페닐)-1-히드록시-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노 [4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

메탄올(0.73 ℓ) 및 메탄설폰산(73 mL) 용액내의 6-클로로-2-(4-플루오로아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(1.40 g, 3.90 mM)의 교반된 현탁액을 16 시간 동안 환류, 실온으로 냉각하였다. 생성된 옐로우색 현탁액을 여과(여과액을 실시예 26에서 사용하도록 저장하였다), 수집된 고체를 메탄올 및 에테르의 순서로 세척하여 담옐로우색 분말인 표제 화합물(0.374 g, 27%)을 얻었다.

mp : > 400°C

MS(Cl) : 358(M+H)

$C_{17}H_9ClFN_3O_3 \cdot H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 54.30; H, 2.95; N, 11.20

실측치 : C, 54.08; H, 2.62; N, 10.98

$^1H$  NMR : 13.38(s, 1H, 교환가능함), 12.51(s, 1H, 교환가능함), 8.30(d, J=8.75Hz, 1H), 8.22(d, J=1.78Hz, 1H), 7.76-7.71(m, 2H), 7.63(dd, J=1.78, 8.75Hz, 1H), 7.40-7.36(m, 2H).

출발 물질인 6-클로로-2-(4-플루오로아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 6-클로로-2-(4-플루오로아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온

에탄올(48 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트(2.59 g, 8.79 mM) 및 4-플루오로페닐 히드라진 염산염(10.0 g, 61.5 mM)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민(9.8 ml, 70.3 mM)을 첨가하였다. 생성된 갈색 용액을 48 시간 동안 환류, 실온으로 냉각한 후, 에틸 아세테이트(190 ml)로 희석하여 백색 결정질 침전물을 얻고, 이를 여과로 제거하였다. 여과액을 염산(3×500 ml, 1N)으로 세척하여 에틸 아세테이트 층에 침전이 생기게 하였다. 침전물을 수집, 이를 에틸 아세테이트/에테르 및 에테르의 순서로 세척하여 표제 화합물의 4-플루오로페닐 히드라진 염(2.14 g)을 얻었다. 상기 물질을 빙초산(20 ml)으로 2 시간 동안 환류하였다. 아세트산 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 침전물이 형성되었으며, 고체를 수집하여 황색 분말인 표제 화합물(1.48 g, 47%)을 얻었다.

mp : 390-392°C

MS(Cl) : 358(M+H)

$C_{17}H_9ClFN_3O_3 \cdot 0.40H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 55.95; H, 2.71; N, 11.51

실측치 : C, 56.01; H, 2.67; N, 11.54

$^1H$  NMR : 13.78(br s, 1H, 교환가능함), 8.52(s, 1H, 교환가능함), 8.22(d, J=8.71Hz, 1H), 7.89(d, J=2.01Hz, 1H), 7.58(dd, J=2.01, 8.71Hz, 1H), 7.05-6.98(m, 2H), 6.89-6.85(m, 2H).

[실시에 26]

[7-클로로-2-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노 [4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시에 25에서 저장한 여과액을 물(800 ml)로 희석하여 담녹색 현탁액을 얻고, 이를 3 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과, 수집된 고체를 물, 메탄올/에테르 및 에테르의 순서로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(0.910 g, 65%)을 얻었다.

mp : 363-356°C

MS(Cl) : 358(M+H)

$C_{17}H_9ClFN_3O_3 \cdot 2.00H_2O \cdot 0.06CH_3SO_3H$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 51.30; H, 3.34; N, 10.52

실측치 : C, 51.58; H, 3.00; N, 10.47

$^1H$  NMR : 11.95(br s, 1H, 교환가능함), 12.50(br s, 1H, 교환가능함), 8.15(br d, J=8.26Hz, 1H), 8.07(br s, 1H), 7.58(br s, 2H), 7.43(br d, J=8.26Hz, 1H), 7.29-7.24(br m, 2H).

[실시에 27]

[3-(4-브로모페닐)-7-클로로-1-히드록시-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노 [4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

메탄올(500 ml) 및 메탄설포산(50 ml) 용액내의 2-(4-브로모아닐리노)-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(1.00 g, 2.39 mM)의 교반된 현탁액을 16 시간 동안 환류, 실온으로 냉각하였다. 생성된 황색 현탁액을 여과하였다(여과액을 실시에 28에 사용하기 위해 저장하였다). 수집된 고체를 메탄올로 세척한 후, 에테르로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(0.222 g, 22%)을 얻었다.

mp : > 400°C

MS(Cl) : 420(M+H)

$C_{17}H_9BrClN_3O_3 \cdot 0.3H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 48.15; H, 2.28; N, 9.91

실측치 : C, 48.15; H, 2.36; N, 9.88

$^1H$  NMR : 13.36(s, 1H, 교환가능함), 12.51(s, 1H, 교환가능함), 8.25(d, J=8.73Hz, 1H), 8.19(d, J=1.55Hz, 1H), 7.75-7.67(m, 4H), 7.60(dd, J=1.55, 8.73Hz, 1H).

출발 물질인 2-(4-브로모아닐리노)-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 2-(4-브로모아닐리노-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

에탄올(35 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트(1.90 g, 6.40 mM) 및 4-클로로페닐 히드라진 염산염(10.0 g, 44.7 mM)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민(7.1 ml, 51.1 mM)을 첨가하였다. 생성된 갈색 용액을 22 시간 동안 황갈색 침전물이 형성될 때까지 환류시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 백색 분말인 표제 화합물의 4-브로모페닐 히드라진염(1.69 g)을 얻었다. 상기 물질을 빙초산(20 ml)에서 3 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 생성된 황갈색 현탁액을 여과, 고체를 빙초산으로 세척한 후, 에테르로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(1.15 g, 43%)을 얻었다.

mp : 393-394°C

MS(Cl) : 420(M+H)

C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>에 대한 원소 분석

이론치 : C, 48.77; H, 2.17; N, 10.04

실측치 : C, 48.52; H, 2.26; N, 10.00

<sup>1</sup>H NMR : 13.84(br s, 1H, 교환가능함), 8.71(s, 1H, 교환가능함), 8.23(d, J=8.63Hz, 1H), 7.89(d, J=1.98Hz, 1H), 7.58(dd, J=1.98, 8.63Hz, 1H), 7.32(d, J=8.70Hz, 2H), 6.84(d, J=8.70Hz, 2H).

[실시예 28]

[2-(4-브로모페닐)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시예 27에서 저장한 여과액을 물(550 ml)로 희석하여 황갈색 현탁액을 얻고, 이를 2 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과, 이를 물, 메탄올/에테르 및 에테르의 순서로 세척하여 황갈색 고체인 표제 화합물(0.716 g, 72%)을 얻었다.

mp : 359-361°C

MS(Cl) : 420(M+H)

C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1.3H<sub>2</sub>O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 46.20; H, 2.64; N, 9.51

실측치 : C, 46.26; H, 2.66; N, 9.37

<sup>1</sup>H NMR : 12.60(br s, 1H, 교환가능함), 11.95(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.61Hz, 1H), 8.06(d, J=1.67Hz, 1H), 7.64(d, J=8.78Hz, 2H), 7.55(d, J=8.78Hz, 2H), 7.43(d, J=8.61Hz, 1H).

[실시예 29]

[7-클로로-1-히드록시-3-(2-메톡시페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

메탄올(285 ml) 및 메탄설폰산(89 ml) 용액내의 6-클로로-2-(2-메톡시아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(1.78 g, 4.81 mM)의 교반된 현탁액을 8 시간 동안 황갈색 침전물이 형성될 때까지 환류하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 냉각, 16 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 (여과액을 실시예 30에서 사용하도록 저장하였다), 수집된 고체를 메탄올 및 에테르의 순서로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(0.889 g, 50%)을 얻었다.

mp : 356-359°C

MS(Cl) : 370(M+H)

C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 1.20CH<sub>3</sub>O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 56.50; H, 4.15; N, 10.30

실측치 : C, 56.50; H, 4.15; N, 10.55

<sup>1</sup>H NMR : 13.34(s, 1H, 교환가능함), 12.45(s, 1H, 교환가능함), 8.30(d, J=8.61Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.63(d, J=8.61Hz, 1H), 7.48(t, J=8.10Hz, 1H), 7.40(d, J=7.46Hz, 1H), 7.23(d, J=8.10Hz, 1H), 7.10(t, J=7.46Hz, 1H), 3.77(s, 3H).

출발 물질인 6-클로로-2-(2-메톡시아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 6-클로로-2-(2-메톡시아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온

에탄올(4 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트(0.218 g, 0.74 mM) 및 2-메톡시페닐 히드라진 염산염(0.900 g, 5.20 mM)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민(0.83 ml, 5.9 mM)을 첨가하였다. 생성된 갈색 용액을 22 시간 동안 환류하였다. 용액을 실온으로 냉각, 침전이 발생하여 황갈색 현탁액을 얻고, 이를 16 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과, 수집된 고체를 버렸다. 여과액을 에틸 아세테이트(50 ml)로 희석, 염산(3×50 ml, 1N) 및 염수(50 ml)로 세척하였다. 세척된 용액을 질소 기체 증기하에 농축시켜 황갈색 분말(0.527 g)을 얻었다. 상기 물질을 빙초산(5 ml)내에서 2 시간 동안 환류시켜 진한 황갈색 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과, 수집된 고체를 빙초산 및 에테르의 순서로 세척하여 황갈색 분말(0.378 g)을 얻었다. 상기 물질을

물(5 ml) 및 메탄올(1 ml) 용액내에서 교반시켜 황갈색 현탁액을 얻고, 이를 16 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과, 수집된 고체를 물, 메탄올 및 에테르의 순서로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(0.126 g, 46%)을 얻었다.

mp : 390°C(분해)

MS(Cl) : 370(M+H)

$C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 0.20H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 57.90; H, 3.35; N, 11.25

실측치 : C, 57.92; H, 3.48; N, 10.93

$^1H$  NMR : 13.80(br s, 1H, 교환가능함), 8.23(d, J=8.67Hz, 1H), 7.89(d, J=1.98Hz, 1H), 7.79(s, 1H, 교환가능함), 7.58(dd, J=1.98, 8.67Hz, 1H), 6.97(d, J=7.62Hz, 1H), 6.80-6.73(m, 3H), 3.86(s, 3H).

[실시예 30]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2-메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시예 30에서 저장한 여과액을 물(600 ml)로 희석하여 황갈색 현탁액을 얻고, 이를 0°C에서 1 시간 동안 교반, 여과하여 고체를 제거하였다. 여과액을 질소 기체 증기하에 부분적으로 농축시켜 백색 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 여과, 수집된 고체를 물로 세척하여 백색 분말인 표제 화합물(0.347 g, 19%)을 얻었다.

mp : 347-349°C

MS(Cl) : 370(M+H)

$C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 1.30H_2O \cdot 0.10CH_3SO_3H$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 54.00; H, 3.75; N, 10.43

실측치 : C, 54.07; H, 3.33; N, 10.41

$^1H$  NMR : 12.68(br s, 1H, 교환가능함), 12.00(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.61Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.48-7.40(m, 2H), 7.32(d, J=7.59Hz, 1H), 7.16(d, J=8.31Hz, 1H), 7.05(t, J=7.59Hz, 1H), 3.76(s, 3H).

[실시예 31]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2-히드록시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

메탄설폰산(5 ml)내의 7-클로로-4-히드록시-2-(2-메톡시페닐)-1,2,5,10-s)테트라 히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.288 g, 0.78 mM)의 용액을 140°C에서 7 시간 동안 가열, 실온으로 냉각하였다. 갈색 용액을 물(5 ml)로 희석, 이때, 80°C까지 발열 반응이 야기되며, 침전물이 형성되어 갈색 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 부가로 물(10 ml)로 희석, 여과하였다. 수집된 고체를 물(25 ml) 및 에테르로 세척하여 갈색 고체(0.23 g)를 얻었다. 상기 물질을 물(13 ml)에 현탁시키고, 수산화 콜린 용액(메탄올내의 45중량%, 0.5 ml)을 첨가하여 갈색 용액을 얻었다. 상기 용액을 50°C로 2 시간 동안 가온시키고, 실온으로 냉각시켰다. 염산(5 ml, 1N)을 첨가하여 회색 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 여과, 수집된 고체를 물 및 에테르의 순서로 세척하여 회색 분말인 표제 화합물(0.225 g, 81%)을 얻었다.

mp : > 400°C

MS(GI) : 356(M+H)

$C_{17}H_{10}ClN_3O_4 \cdot 0.8H_2O \cdot 0.10C_4H_{10}O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 55.35; H, 3.36; N, 11.13

실측치 : C, 55.53; H, 3.00; N, 10.89

$^1H$  NMR : 12.68(s, 1H, 교환가능함), 12.01(s, 1H, 교환가능함), 9.53(s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.18Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.46(d, J=8.18Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.95(d, J=7.80Hz, 1H), 6.87(t, J=7.17Hz, 1H).

[실시예 32]

[7-클로로-4-히드록시-3-(3-메톡시페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

메탄올(0.93 l) 및 메탄설폰산(93 ml) 용액내의 6-클로로-2-(3-메톡시아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온(1.85 g, 5.00 mM)의 교반된 현탁액을 16 시간 동안 환류하여 황갈색 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 실온으로 냉각, 24 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고(여과액을 실시예 33에서 사용하도록 저장하였다), 수집된 고체를 메탄올 및 에테르의 순서로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(0.385 g, 21%)을 얻었다.

mp : 393-395°C

MS(Cl) : 370(M+H)

$C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 0.50H_2O \cdot 0.05CH_3OH$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 57.00; H, 3.50; N, 11.05

실측치 : C, 56.73; H, 3.11; N, 10.98

$^1H$  NMR : 13.35(s, 1H, 교환가능함), 12.47(s, 1H, 교환가능함), 8.28(d, J=8.75Hz, 1H), 8.20(d, J=1.83Hz, s, 1H), 7.60(dd, J=1.83, 8.75Hz, 1H), 7.47-7.42(t, J=8.06Hz, 1H), 7.28-7.26(m, 2H), 7.01(dd, J=1.38, 8.06Hz, 1H), 3.81(s, 3H).

출발 물질인 6-클로로-2-(3-메톡시아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온을 하기와 같이 제조하였다.

a. 6-클로로-2-(3-메톡시아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로 [3,4-b] 퀴놀린-1,3,9-트리온

에탄올(84 ml)내의 디메틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트 (4.61 g, 15.6 mM) 및 3-메톡시페닐 히드라진 염산염(19.10 g, 109 mM)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민(17.4 ml, 125 mM)을 첨가하였다. 생성된 갈색 용액을 40 시간 동안 환류, 실온으로 냉각하였다. 에틸 아세테이트(430 ml)를 첨가하여 황갈색 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 여과하여 고체를 제거하여 이를 버렸다. 여과액을 염산(3×750 ml, 1N)으로 세척하여 에틸 아세테이트 층에서 침전물이 발생하였다. 에틸 아세테이트 현탁액을 여과하여 황갈색 고체(0.940 g)를 얻었다. 여과액을 저장하였다. 염산 세척액을 합하고, 이를 에틸 아세테이트로 재추출하고, 추출물을 상기 저장한 에틸 아세테이트 여과액과 합하였다. 상기 용액을 농축시켜 고체를 얻고, 이를 에테르/에틸 아세테이트로 배산시켜 황갈색 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 여과하여 제 2 황갈색 고체 생성물(1.60 g)을 얻었다. 여과액을 고체로 농축하고, 이를 에테르/에틸 아세테이트로 배산시켜 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 여과하여 제 3 황갈색 고체 생성물(0.70 g)을 얻었다. 상기 여과로 저장된 고체(3.24 g)를 합하고, 빙초산(32 ml)내에서 3 시간 동안 환류하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 냉각, 이를 16 시간 동안 교반하였다. 상기 현탁액을 여과, 수집된 고체를 빙초산 및 에테르의 순서로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(1.93 g, 33%)을 얻었다.

mp : 369°C(분해)

MS(Cl) : 370(M+H)

$C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 0.50H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 57.10; H, 3.46; N, 11.10

실측치 : C, 57.21; H, 3.53; N, 10.86

$^1H$  NMR : 13.75(br s, 1H, 교환가능함), 8.51(s, 1H, 교환가능함), 8.23(d, J=8.69Hz, 1H), 7.89(d, J=1.87Hz, 1H), 5.58(dd, J=1.87, 8.69Hz, 1H), 7.08(t, J=7.96Hz, 1H), 6.42-6.39(m, 3H), 3.69(s, 3H).

[실시예 33]

[7-클로로-4-히드록시-2-(3-메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노 [4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시예 32에서 저장한 여과액을 물/얼음(1.0 l)로 희석하여 갈색 현탁액을 얻고, 이를 16 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과, 수집된 고체를 물 및 에테르의 순서로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(1.04 g, 56%)을 얻었다.

mp : 312-315°C

MS(Cl) : 370(M+H)

$C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 0.20H_2O \cdot 0.10CH_3SO_3H$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 56.80; H, 3.37; N, 10.97

실측치 : C, 56.90; H, 3.55; N, 10.93

$^1H$  NMR : 8.17(d, J=8.64Hz, 1H), 8.06(d, J=1.71Hz, 1H), 7.43(dd, J= 1.71, 8.64Hz, 1H), 7.36(t, J=8.49Hz, 1H), 7.15-7.12(m, 2H), 6.93(d, J=8.49Hz, 1H), 3.79(s, 3H).

[실시예 34]

[7-클로로-4-히드록시-2-(3-히드록시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노 [4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

메탄설폰산(12 ml)내의 7-클로로-4-히드록시-2-(3-메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라 히드로피리다지노 [4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.600 g, 1.62 mM)의 용액을 130-140°C에서 3.5 시간 동안 가열, 실온으로 냉각하였다. 갈색 용액을 물(36 ml)로 희석, 이때, 발열 반응이 야기되며, 침전물이 형성되어 갈색 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 여과, 수집된 고체를 물(50 ml) 및 에테르로 세척하여 갈색 고체(0.447 g)를 얻었다. 상기 물질을 물(26 ml)에 현탁시키고, 수산화 콜린 용액(메탄올내의 45중량%, 1.5 ml)을 첨가하여 갈색 용액을 얻었다. 상기 용액을 50°C로 3 시간 동안 가온시키고, 실온으로 냉각시켰다. 염산(10 ml, 1N)을 첨가하여 갈색 현탁액을 얻고, 이를 여과하였다. 수집된 고체를 물 및 에테르의 순서로 세척하여 갈색 분말(0.302 g)을 얻었다. 상기 갈색 분말을 메탄올에 현탁시키고, 생성된 현탁액을 농축시켜 갈색 고체를 얻었다. 고체를 메탄올에 현탁시키고, 2 회 농축시켜 갈색 분말인 표제 화합물(0.260 g, 45%)을 얻었다.

mp : 333°C(분해)

MS(Cl) : 356(M+H)

$C_{17}H_{10}ClN_3O_4 \cdot 1.0H_2O \cdot 1.40HCl$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 48.1; H, 3.18; N, 9.89

실측치 : C, 48.5; H, 3.16; N, 9.45

$^1H$  NMR : 9.6(br s, 1H, 교환가능함), 8.15(br s, 1H), 8.06(br s, 1H), 7.46(br s, 1H), 7.23(br s, 1H), 6.95(br s, 1H), 6.76(br s, 1H).

[실시예 35]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-트리플루오로메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

메탄올(85 mL)내의 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(4-트리플루오로메톡시페닐)히드라지드(600 mg, 1.3 mM)의 교반된 현탁액에 상온에서 메탄설폰산(3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 68 시간 동안 약간의 침전물이 형성될 때까지 환류 가열하였다. 물(150 mL)을 여과액에 첨가하여 밝은 색의 현탁액을 생성, 이를 진공 여과로 분리, 오산화인산에서 건조시켜 복숭아색 고체인 표제 화합물(467 mg, 84%)을 얻었다.

mp : 320-322°C

MS(Cl) : 424(M+H)

$C_{18}H_9N_3O_4F_3Cl \cdot 0.8H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 49.34 H, 2.44; N, 9.59

실측치 : C, 49.01 H, 2.10; N, 9.55

$^1H$  NMR : 12.90(s, 1H, 교환가능함), 12.07(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.64Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.71(d, 2H, J=8.82Hz), 7.45-7.50(m, 3H).

출발 물질인 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(4-트리플루오로메톡시페닐)히드라지드를 하기와 같이 제조하였다.

a. 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산

물(20 mL)내의 디에틸 7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트(1.0 g, 3.38 mM)의 교반된 현탁액에 수산화나트륨(0.27 g, 6.75 mM) 수용액을 첨가하였다. 첨가하자마자, 현탁액이 용해되었다. 반응 혼합물을 60°C 로 1 시간 동안 가온시켰다. 이후, 반응물을 실온으로 냉각, 진한 염산으로 산성화시켰다. 그후, 생성물을 디에틸 에테르 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 환상 마그네슘상에서 건조시키고, 여과, 진공하에 농축시켜 미가공 고체인 표제 화합물(900 mg)을 얻었다. 공용매 시스템으로서 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 상기 물질을 재결정으로 정제시켜 백색 고체인 표제 화합물(571 mg, 60%)을 얻었다.

mp : 296°C(분해)

MS(Cl) : 238(M+H)

$C_{12}H_8NO_5Cl \cdot 0.45CH_3CO_2CH_2CH_3 \cdot 0.10H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 51.30; H, 3.68; N, 4.34

실측치 : C, 51.28; H, 3.62; N, 3.97

$^1H$  NMR : 8.22(d, J=8.7Hz, 1H), 7.92(d, J=1.8Hz, 1H), 7.28(dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 3.90(s, 3H).

b. 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(4-트리플루오로메톡시페닐)히드라지드

에틸 아세테이트(50 mL)내의 상기 현탁된 염(400 mg, 1.75 mM)을 2N 수산화 나트륨(50 mL)으로 처리한 염산염에서 4-(트리플루오로메톡시)페닐 히드라진의 자유 염기를 제조하였다. 유기 층을 분리, 황산 마그네슘상에서 건조, 진공하에 농축시켜 4-(트리플루오로메톡시)페닐 히드라진의 자유 염기(325 mg, 1.69 mM)를 제공하였다. 상기 물질을 무수 테트라히드로푸란(5 mL)에 넣고, 0°C로 질소 대기하에 냉각시켰다. 동시에 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산(121 mg, 0.43 mM)을 티오닐 클로라이드(4 mL)내에서 60°C로 가열시켜 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드를 생성하였다. 3 시간후에, 과량의 티오닐 클로라이드를 증류 제거하여 미가공 산 염화물을 분리하였다. 미가공 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드(130 mg, 0.43 mM)를 무수 테트라히드로푸란(3 mL)에 상온에서 넣고, 캐놀라를 통해 4-(트리플루오로메톡시)페닐 히드라진 용액에 첨가하였다. 30분후, 반응 혼합물을 1.0N 염산에 부어 침전물을 생성하였다. 고체를 분리하여 회백색 고체인 표제 화합물(185 mg, 95%)을 얻었다.

mp : 346-350°C

MS(Cl) : 456(M+H)

$^1H$  NMR : 12.67(s, 1H, 교환가능함), 10.79(s, 1H, 교환가능함), 8.37(br s, 1H, 교환가능함), 8.13(d, J=8.61Hz, 1H), 7.83(d, J=1.76Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.61, 1.76Hz, 1H), 7.21(d, J=8.50Hz, 2H), 6.94(d, J=8.50Hz, 2H), 3.70(s, 3H)

## [실시예 36]

[7-클로로-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1-히드록시-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

메탄올(1.13 l) 및 메탄설폰산(113 ml)내의 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시 퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(3-클로로-4-메톡시페닐)히드라지드(2.25 g, 5.16 mM)의 교반된 현탁액을 1 시간 동안 갈색 침전물이 형성될 때까지 환류하였다. 상기 현탁액을 실온으로 냉각, 16 시간 동안 교반, 여과하였다(여과액을 실시예 37에 사용하기 위해 저장하였다). 수집된 고체를 메탄올로 세척한 후, 에테르로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(0.153 g, 7%)을 얻었다.

mp : 395-396°C

MS(Cl) : 404(M+H)

$C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_4 \cdot 1.2H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 50.77; H, 3.17; N, 9.87

실측치 : C, 50.33; H, 2.87; N, 9.61

$^1H$  NMR : 13.36(s, 1H, 교환가능함), 12.50(s, 1H, 교환가능함), 8.28(d, J=8.78Hz, 1H), 8.22(d, J=1.74Hz, 1H), 7.77(d, J=2.42Hz, 1H), 7.67(dd, J=2.42, 8.91Hz, 1H), 7.62(dd, J=1.74, 8.78Hz, 1H), 7.30(d, J=8.91Hz, 1H), 3.94(s, 3H).

출발 물질인 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(3-클로로-4-메톡시페닐)히드라지드를 하기과 같이 제조하였다.

## a. 3-클로로-4-메톡시페닐히드라진

염산(48 ml, 12N)내의 3-클로로-p-아니시딘 염산염(10 g, 52 mM) 용액을 -10°C로 냉각시켰다. 물(19.5 ml)내의 질산 나트륨(3.56 g, 52 mM) 용액을 상기 반응물에 느리게 첨가하여 온도가 -5°C 이상이 되지 않도록 하였다. 그후, 반응혼합물을 1 시간 동안 0°C에서 교반하였다. 그후, 생성된 디아조늄 염 용액을 염산(25 ml, 12N)내의 염화 주석 이수화물(44 g, 193 mM)의 저온 용액(0°C 얼음 배쓰)에 온도가 5°C 이상이 되지 않는 속도로 첨가하였다. 보라색 발포물인 현탁액이 형성되었으며, 물(20 ml)을 첨가한 후, 혼합물을 3 시간 동안 0°C에서 교반하였다. 보라색 고체를 여과, 에틸 아세테이트로 세척한 후, 중탄산 나트륨 수용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트에 분배시키고, 전체 혼합물을 여과하여 불용성 주석 염을 분리하였다. 수집된 주석 염을 물 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 초기 여과에 의한 에틸 아세테이트 층 및 주석 염의 세척액에서의 에틸 아세테이트를 합하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켜 갈색 고체인 표제 화합물(4.49 g, 51%)을 얻었다.

MS(Cl) : 172(M-1)

$^1H$  NMR : 6.94-6.90(m, 2H), 6.71(dd, J=2.70, 9.00Hz, 1H), 3.73(s, 3H).

## b. 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(3-클로로-4-메톡시페닐)히드라지드

테트라히드로푸란(200 ml)내의 3-클로로-4-메톡시페닐히드라진(4.26 g, 24.7 mM) 용액에 0°C에서 테트라히드로푸란(100 ml)내의 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시 퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드(3.54 g, 11.8 mM, 실시예 35b에서 제조됨) 용액을 첨가하였다. 생성된 황색 현탁액을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 물(200 ml)로 희석하여 황색 용액을 얻었다. 상기 용액을 염산(600 ml, 1N)으로 부가로 희석하여 황갈색 현탁액을 얻고, 이를 1 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 여과액을 저장하였다, 수집된 고체를 물 및 에테르의 순서로 세척하여 7-클로로-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1-히드록시-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온에 대해 기재된 합성에서 상기 사용된 황갈색 분말인 표제 화합물(2.30 g, 45%)을 얻었다.

MS(Cl) : 436(M+H)

$^1H$  NMR : 12.69(s, 1H, 교환가능함), 10.72(s, 1H, 교환가능함), 8.14(d, J=8.50Hz, 1H), 8.00(br s, 1H, 교환가능함), 7.76(s, 1H), 7.48(d, J=8.50Hz, 1H), 7.05(d, J=8.80Hz, 1H), 6.98(d, J=2.28Hz, 1H), 6.85(dd, J=2.28, 8.80Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.70(s, 3H).

5 일동안 방치한 후, 상기 저장된 산성 여과액에서 부가의 침전이 발생하였다. 고체를 수집하여 표제 화합물(60%), 7-클로로-2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(35%) 및 7-클로로-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1-히드록시-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온(5%)의 혼합물로 구성된 물질(1.80 g)을 제공하였다.

## [실시예 37]

[7-클로로-2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시예 36에서 저장한 여과액을 약 500 ml 로 농축시키고, 물/얼음(1.1 l)으로 희석하여 담녹색 현탁액을 얻고, 이를 3 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 물(500 ml)에 재현탁시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 상기 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 물, 아세트니트릴/에테르 및 에테르의 순서로 세척하여 녹색 분말인 표제 화합물(1.42 g, 68%)을 얻었다.

mp : 348-351°C

MS(Cl) : 404(M+H)

$C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_4 \cdot 1.20H_2O \cdot 0.50CH_3SO_3H$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 46.89; H, 3.27; N, 8.87

실측치 : C, 46.54; H, 2.96; N, 8.91

$^1H$  NMR : 12.82(br s, 1H, 교환가능함), 12.05(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=9.01Hz, 1H), 8.06(d, J=1.56Hz, 1H), 7.64(d, J=2.37Hz, 1H), 7.52(dd, J=2.37, 8.89Hz, 1H), 7.45(dd, J=1.56, 9.01Hz, 1H), 7.23(d, J=8.89Hz, 1H), 3.91(s, 3H).

[실시에 38]

[7-클로로-2-(2-메톡시피리딘-5-일)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

무수 THF(40 ml)내의 5-히드라지노-2-메톡시피리딘(0.839 g, 6.03 mM)의 저온(얼음 배쓰)의 교반된 용액에 THF(40 ml)내의 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시 퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드(1.67 g, 5.59 mM) 용액을 적가하였다. 0°C에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 부가의 17 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물/에틸 아세테이트(30 ml/40 ml)로 희석시키고, 2N 수산화 나트륨을 첨가하여 상기 생성된 혼합물의 pH 를 4 로 조절하였다. 상기 생성된 혼합물을 여과하고, 수집된 오렌지색 고체를 따뜻한 메탄올(10 ml)에 배산시키고, 여과시켜 갈색 고체인 표제 화합물(0.17 g, 5.7%)을 분리하였다.

mp : 235-237°C (분해)

MS(Cl) : 371(M+H)

$C_{17}H_{11}ClN_4O_4 \cdot 1.45H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 51.45; H, 3.53; N, 14.12

실측치 : C, 51.26; H, 2.95; N, 14.18

$^1H$  NMR : 12.88(br s, 1H, 교환가능함), 12.09(br s, 1H, 교환가능함), 8.34(d, J=2.24Hz, 1H), 8.16(d, J=7.6Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.85(dd, J=8.7, 2.24Hz, 1H), 7.46(d, J=7.6, 1H), 6.93(d, J=8.7Hz, 1H), 3.88(s, 3H).

출발 물질인 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드 및 5-히드라지노-2-메톡시피리딘을 하기와 같이 제조하였다.

a. 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드 메틸렌 클로라이드(12 ml)내의 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 (1.56 g, 5.6 mM) 및 티오닐 클로라이드(5 ml, 68.5 mM)의 혼합물을 환류시킨 후, 생성된 흐린 용액을 농축시켜 고체를 얻었다. 상기 잔류물을 THF 로 희석시키고, 재농축시켜 고체를 얻고, 이를 다시 THF 로 처리하고, 농축시켜 크림색 고체인 미가공 표제 화합물(1.67 g, 100%)을 얻었다.

b. 5-히드라지노-2-메톡시피리딘

진한 염산(50 ml)내의 5-아미노-2-메톡시피리딘(5.01 g, 40.4 mM)의 저온(-10°C) 교반 용액에 물(10 ml) 내의 질산 나트륨(2.9 g, 42 mM) 용액을 적가하였다. -10°C에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진한 염산(15 ml)내의 염화 주석 이수화물(22.9 g, 101 mM)의 저온(-20°C) 교반 용액에 부분적으로 첨가하였다. 생성된 진한 혼합물을 물(10 ml) 및 진한 염산(15 ml)으로 희석시키고, -10°C에서 부가의 1 시간 동안 교반을 지속시켰다. 그후, 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 에테르(3 개의 40 ml 분획)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 분홍색 고체인 표제 화합물의 미가공 염산염 (7.03 g, 125%)을 얻었다. 상기 물질의 일부분(3.97 g, 약 22 mM)을 에틸 아세테이트/에테르(75 ml/25 ml)에 현탁시키고, 2N 수산화 나트륨을 상기 생성된 교반 현탁액에 pH 가 6.5 가 될 때까지 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 유기 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트/에테르(1:1)의 50 ml 분획으로 2 회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과시키고, 농축시켜 더이상 정제하지 않고 사용되는 미가공 고체인 표제 화합물(0.839 g, 27%)을 얻었다.

[실시에 39]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

메탄올(500 ml)내의 실시에 1a)에 기재된 진한 여과액에서 수집된 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(4-메톡시-2-메틸페닐) 히드라지드(3.0 g, 7.2 mM) 및 고체[0.6 g, 1.6 mM, 7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 및 6-클로로-2-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온으로 구성된 혼합물]의 교반된 현탁액에 메탄설폰산(50 ml)을 첨가하고, 생성된 호박색 현탁액을 7 시간 동안 환류시켰다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨 후, -600 ml의 얼음/물로 희석시켜 황갈색 현탁액을 얻었다. 2 시간 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하여 고체(2.8 g, 100%)를 얻었다. 상기 물질을 끓는 메탄올(500 ml)에서 재결정시켜 백색 분말인 표제 화합물(1.7 g, 61%)을 얻었다.

mp : 354-356°C

$C_{19}H_{14}ClN_3O_4 \cdot 1.5H_2O \cdot 0.2CH_3OH \cdot 0.2(C_2H_5)_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 55.60; H, 4.62; N, 9.73

실측치 : C, 55.25; H, 4.35; N, 9.60

$^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 12.74(br s, 1H, 교환가능함), 12.00(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.8Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.46(d, J=8.8Hz, 1H), 7.21(d, J=8.6Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 6.85(d, J=8.6Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 2.08(s, 3H).

출발 물질인 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)히드라지드를 하기와 같이 제조하였다.

a. 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(4-메톡시-2-메틸페닐) 히드라지드

4-메톡시-2-메틸페닐히드라진 염산염(4.7 g, 25 mM)을 디에틸에테르(300 mL) 및 2N 수산화나트륨(50 mL) 사이에 분배시켰다. 에테르 층을 분리시키고, 수성층을 부가의 에테르 분획(300 mL)으로 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 건조( $Na_2SO_4$ ) 시키고, 여과 및 농축시켜 황색 분말인 자유 히드라진을 얻었다. 상기 히드라진을 무수 테트라히드로푸란(180 mL)에 용해시켰다. 생성된 호박색 용액을 0°C로 냉각시키고, THF(90 mL)내의 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로 퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드(3.0 g, 10.0 mM) 용액을 15분 동안 적가시켰다. 첨가를 완료한 후, 생성된 황색 현탁액을 0°C에서 30분 동안 교반시킨 후, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. -200 g의 물/얼음을 첨가한 후, 500 mL의 저온 1N 염산을 첨가하여 반응 혼합물의 반응을 종결시켰다. 생성된 황색 현탁액을 1 시간 동안 교반시키고, 황색 고체를 여과로 수집하고, 물 및 에테르의 순서로 세척하고, 공기 건조시켜 백색 분말인 표제 화합물(3.3 g, 79%)을 얻었다. 여과액을 부분적으로 농축시켜 대부분의 THF를 제거하고, 생성된 현탁액을 여과하여 35%의 7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라 히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 및 65%의 6-클로로-2-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-1,3,9-트리온으로 구성된(HPLC 분석) 부가의 -0.6 g의 고체를 제공하였다.

실시에 39a에 사용된 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로 퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드를 하기와 같이 제조하였다.

b. 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드

질소하에 알코올을 포함하지 않은 클로로포름(850 mL)내의 7-클로로-3-메톡시 카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산(디에스테르에서 제조함)의 교반된 현탁액에 한 분획의 티오닐 클로라이드(60.3 g, 37 mL, 0.507 M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 용액이 형성될 때까지(1.5 시간) 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 회전 증발기(배스 온도 = 25°C)를 사용하여 농축시켜 황갈색 고체를 얻었다. 상기 물질을 실온에서 진공하에 이틀동안 건조시켜 황갈색 고체인 표제 산 염화물(34.7 g, 93.2%)을 제공하였다.

실시에 39a에 사용된 4-메톡시-2-메틸페닐히드라진 염산염을 하기와 같이 제조하였다.

c. 4-메톡시-2-메틸페닐히드라진 염산염

물(56 mL)내의 질산 나트륨(5.60 g, 81.2 mM) 용액을 -5°C로 유지된 12N HCl(60 mL) 및 물(64 mL)의 혼합물내의 2-메틸-4-메톡시아닐린(10.42 mL, 81.0 mM)의 기계 교반 현탁액에 20 분 동안 첨가하였다. 진한 용액을 15분에 걸쳐서 -15°C로 냉각시키고, 12N HCl(36 mL)내의  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (53.3 g, 236.2 mM) 용액을 30분에 걸쳐서 첨가하고, 온도를 -15°C 내지 -10°C로 유지하였다. 분홍색 현탁액을 -15°C에서 30분 동안 교반하고, 에탄올(25 mL)을 적가하였다. 현탁액을 -15°C에서 3 시간 동안 교반하고,  $N_2$  (g)하에 여과시켰다. 여과를 -10°C (자켓이 장착된 깔때기)에서 실시하고, 2 시간이 소요됐다. 케이크를 무수 상태로 흡입시키고, 50% 에탄올/에테르(200 mL) 및 에테르(500 mL)로 세척하였다. 고체를  $N_2$  흐름하에 20 시간 동안 건조시켜 회색 분말인 표제 화합물의 염산염(8.60 g, 56%)을 얻었다.

mp : 107°C (분해)

MS(Cl) : 152(M+H)

$C_8H_{12}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 46.49; H, 7.32; N, 13.55

실측치 : C, 46.46; H, 6.92; N, 13.00

300MHz  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 10.01(s, 3H, 교환가능함), 7.48(br s, 1H, 교환가능함), 6.94(d, J=8.8Hz, 1H), 6.77-6.74(m, 2H), 3.70(s, 3H), 2.19(s, 3H).

[실시에 39(2)]

[7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산]

N-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)히드라지드의 또다른 합성 방법을 하기와 같이 제시한다. 아르곤하에 무수 테트라히드로푸란(264 mL)에 4-메톡시-2-메틸페닐히드라진 염산염(11.38 g, 60.32 mM)을 현탁시키고, 2,6-루티딘(14.06 mL, 120.6 mM)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음 배스내에서 냉각시키고, THF(328 mL)내의 7-클로로-3-메톡시 카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드(18.14 g, 60.32 mM) 용액을 반응 온도가 2°C 내지 5°C로 유지되는 속도로 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을

25 분 동안 0°C 내지 2°C에서 25분 동안 교반한 후, 얼음 냉각된 1.0N HCl(1300 ml)에 교반 첨가하였다. 혼합물이 자유 유동성 현탁액이 될 때까지 수시간 동안 교반을 지속시켰다. 고체를 여과 제거하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 황갈색 고체인 표제 화합물(17.57 g, 70%)을 얻고, 통상의 조건을 사용하여 표제 화합물(39)로 고리화시켰다.

주 : 상기 절차에서는 2,6-루티딘(2,6-디메틸피리딘) 대신에 2,6-디-t-부틸 피리딘을 사용할 수 있다.

[실시에 40]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 N-메틸글루카민 염]

메탄올(20 ml)내에서 7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.45 g, 1.17 mM)을 교반하고, N-메틸-D-글루카민(0.23 g, 1.17 mM)을 첨가하여 담황색 용액을 얻었다. 상기 용액을 농축시키고, 잔류물을 물(20 ml)에 용해시켜 황색 용액을 얻었다. 상기 용액을 겔만 0.45 μm 에이크로디스크를 통해 여과시키고, 농축시켜 황색 잔류물을 얻었다. 잔류물을 2-프로판올(20 ml)로 배산시켜 황색 현탁액을 얻었다. 고체를 수집하고, 2-프로판올로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(0.20 g, 29%)을 얻었다.

mp : 177°C(분해)

$C_{19}H_{14}ClN_3O_4 \cdot C_7H_{18}NO_5 \cdot 1.5H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 51.53; H, 5.65; N, 9.24

실측치 : C, 51.17; H, 5.28; N, 8.88

300MHz  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 8.14(s, 1H), 8.10(d, J=8.6Hz, 1H), 7.33(d, J=8.6Hz, 1H), 7.06(d, J=8.0Hz, 1H), 6.76(br m, 2H), 3.84(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.48-3.38(m, 3H), 2.95-2.87(m, 2H), 2.51-2.46(m, 3H), 2.02(s, 3H).

[실시에 41]

[7-클로로-3-(4-클로로-2-메틸페닐)-4-히드록시 -3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(4-클로로-2-메틸페닐)히드라지드(2.00 g, 4.76 mM)를 메탄올(1.0 l)에 현탁시키고, 메탄설폰산(100 ml)을 지속적으로 교반하면서 급속 적가시켰다. 생성된 황색 현탁액을 4 일동안 환류시켜 오렌지색 용액을 얻었다. 메탄올(600 ml)을 증류 제거하고, 진한 용액을 실온으로 냉각시켜 황색 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 여과하였다(여과액을 실시에 42에 사용하기 위해 저장하였다). 수집된 고체를 메탄올 및 에테르로 세척하여 황색 분말인 표제 화합물(0.72 g, 39%)을 얻었다.

mp : 336-339°C

MS(Cl) : 388(M+H)

$C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_3 \cdot 1.15H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 52.87 H, 3.27; N, 10.28

실측치 : C, 52.51 H, 2.87; N, 10.12

300MHz  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 13.40(s, 1H, 교환가능함), 12.55(s, 1H, 교환가능함), 8.30(d, J=8.8Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.62(d, J=8.8Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.43(s, 2H), 2.16(s, 3H).

[실시에 42]

[7-클로로-2-(4-클로로-2-메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실시에 41에서 저장한 여과액을 물(1.0 l)로 희석하여 생성된 현탁액을 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 물 및 에테르의 순서로 세척하여 회백색 분말인 표제 화합물(0.54 g, 29%)을 얻었다.

mp : 355-357°C

MS(Cl) : 388(M+H)

$C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_3 \cdot 0.20H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 55.18; H, 2.93; N, 10.72

실측치 : C, 55.00; H, 2.62; N, 10.66

300MHz  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 12.84(br s, 1H, 교환가능함), 12.07(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.6Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.47-7.33(m, 4H), 2.12(s, 3H).

[실시에 42a]

또한, 반응 도식 6에 기재된 하기 절차 및 실시에 82에 기재된 것과 유사한 조건에 의해 표제 화합물을 제조하고, 이때, THF 내의 2-피롤리 디노카르바미드-7-클로로-4-히드록시퀴놀린 3-카르복실산의 교반된

현탁액에 DCC 를 첨가하였다. N-t-부톡시카르보닐-N'-4-클로로-2-메틸페닐히드라진의 THF 용액을 상기 현탁액에 즉시 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 커플링 반응을 완료시킨 후 (적절한 크로마토그래피 방법-에, TLC 또는 HPLC에 의해 감지한 후), 부산물인 우레아를 진공 여과로 제거하였다. 5% 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 를 사용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 부분 정제하여 소정의 히드라지드를 얻었다. THF 내에 현탁된 히드라지드에 메탄설폰산을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24 시간 동안 교반한 후, 얼음 물에 부었다. 생성된 침전물을 분리하고, 건조하고, 메탄올로 배산/음파 처리하고, 분리하여 표제 화합물을 얻었다.

출발 물질인 2-피롤리디노카르비미드-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-3-카르복실산 및 이와 관련된 출발 물질을 실시예 82a 및 82b에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

출발 물질인 N-t-부톡시카르보닐-N'-4-클로로-2-메틸페닐히드라진을 하기 방법으로 제조하였다.

포화 중탄산 나트륨 수용액(12 ml)내의 4-클로로-2-메틸페닐히드라진(992 mg, 6.33 mM)의 현탁액에 THF(24 ml)내의 디-t-부틸 디카르보네이트(1.52 g, 6.96 mM) 용액을 첨가하였다. 2.5 시간후에, 혼합물을 디에틸에테르 및 수성 층 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미가공 물질을 용출제로서 25% 디에틸에테르-헥산을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황갈색 고체인 표제 화합물(1.56 g, 96%)을 얻었다.

MS(Cl) : 256(M)

300MHz <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.81(br s, 1H), 7.17(br s, 1H), 7.00-7.08(m, 2H), 6.55-6.62(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.41(s, 9H).

[실시예 43]

[7-클로로-2-(2,4-디메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

메탄올(330 ml)에 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(2,4-디메틸페닐)히드라지드(3.80 g, 9.50 mM)을 현탁시키고, 지속적으로 교반하면서 메탄설폰산(83 ml)을 급속 첨가하였다. 생성된 오렌지색 현탁액을 20시간 동안 환류하여 호박색 용액을 얻었다. 상기 용액을 실온으로 냉각하고, 물(75 ml)을 첨가하여 황색 현탁액을 얻고, 이를 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고, 여과액을 물(300 ml)로 희석하여 황색 현탁액을 얻고, 이를 20시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 물, 메탄올/에테르, 에테르의 순서로 세척하여 미가공 표제 화합물(1.80 g)을 얻었다. 메탄올에서 재결정하여 황갈색 분말인 표제 화합물(0.58 g, 17%)을 얻었다.

mp : 349-351°C

MS(Cl) : 368(M+H)

C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.5CH<sub>3</sub>OH에 대한 원소 분석

이론치 : C, 56.25 H, 4.34; N, 10.06

실측치 : C, 56.01 H, 4.36; N, 9.90

300MHz <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.72(br s, 1H, 교환가능함), 12.02(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.7Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.46(d, J=8.7Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.07(s, 3H).

출발 물질인 히드라지드를 상응하는 디에스테르에서 제조된 상응하는 산 염화물에서 제조하였다.

[실시예 43a]

또한, 2,4-디메틸페닐히드라진을 디-t-부틸디카르보네이트와 반응시킨 것을 제외하고, 실시예 42a에 기재된 바와같이 제조된 적절한 N-t-부톡시카르보닐-N'-2,4-디메틸페닐히드라진을 사용한 것을 제외하고 실시예 42a에 기재된 일반적인 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

[실시예 44]

[7-클로로-2-(3,4-디히드록시페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

7-클로로-4-히드록시-2-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(1.00 g, 2.50 mM)을 48% HBr(40 ml)내에서 6 시간 동안 환류시켜 오렌지색 현탁액을 얻었다. 열원을 제거하고, 현탁액이 따뜻할때 여과하였다. 수집된 고체를 물 및 에테르의 순서로 세척하여 황색 분말인 미가공 생성물(0.94 g)을 얻었다. 상기 물질을 환류 메탄올(600 ml)에서 재결정시켜 황색분말인 표제 화합물(0.63 g, 68%)을 얻었다.

mp : 269-272°C

MS(Cl) : 372(M+H)

C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.75CH<sub>3</sub>OH에 대한 원소 분석

이론치 : C, 52.67 H, 3.49; N, 10.38

실측치 : C, 52.66 H, 3.64; N, 10.14

300MHz <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.67(br s, 1H, 교환가능함), 11.97(br s, 1H, 교환가능함), 9.19(br s, 1H, 교환가능함)

함), 9.10(br s, 1H, 교환가능함), 8.15 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.44(d, J=8.3Hz, 1H), 6.89-6.73(m, 3H).

출발 물질인 7-클로로-4-히드록시-2-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,6,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온을 실시예 45에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[실시예 45]

[7-클로로-4-히드록시-2-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드 (7.00 g, 23.3 mM)을 테트라히드로푸란(210 mL)에 용해시키고, 교반하면서 테트라히드로 푸란(420 mL)내의 3,4-디메톡시페닐히드라진(9.80 g, 58.3 mM)의 저온(0°C) 용액에 20분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 갈색 현탁액을 0°C에서 30분 동안 및 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 얼음/물 슬러리(450 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 1N HCl (1.2 L)을 첨가한 후, 갈색 현탁액을 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 분리하고, 물 및 에테르의 순서로 세척하여 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(2,4-디메톡시페닐)히드라지드(15 g, 습윤 중량)를 제공하였다. 합한 여과액 및 세척액을 부분적으로 농축시켜 침전물이 형성되자마자 THF 를 제거하였다. 상기 침전물을 수집하고, 물 및 에테르의 순서로 세척하여 미가공 표제 화합물(2.00 g)을 얻었다. 상기 미가공물을 메탄올(500 mL) 환류로 재결정하여 황갈색 분말인 표제 화합물(0.98 g, 10%)을 얻었다.

mp : 334-336°C

MS(Cl) : 400(M+H)

$C_{19}H_{14}ClN_3O_5 \cdot CH_3OH$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 55.63; H, 4.20; N, 9.73

실측치 : C, 55.27; H, 4.31; N, 9.56

$300\text{MHz } ^1\text{H NMR(DMSO-}d_6)$  : 12.75(s, 1H, 교환가능함), 12.01(s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.6Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.45(d, J=8.6Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.03 (s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.76(s, 3H).

[실시예 46]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2-메틸티오에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

디메틸포름아미드(20 mL)내의 나트륨 티오메톡시드(230 mg, 3.2 mM)의 현탁액에 무수 분말인 2-(2-브로모에틸)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.4g, 1.08 mM, 도켓 넘버 37811의 실시예 4a에서 제조함)의 한 분획을 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 3 시간 동안 가온하여 약하게 환류시켰다. 이때, 열원을 제거하고, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 1.2 N HCl(100 mL)에 붓고, 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 진공 여과하고, 물 및 에테르로 세척하고, 50°C에서 진공 건조시켜 회백색 분말인 표제 화합물 (330 mg, 91%)을 얻었다.

mp : 275-277°C

MS(Cl) : 338(M+1)

$C_{14}H_{12}ClN_3O_3S$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 49.78; H, 3.58; N, 12.44

실측치 : C, 49.73; H, 3.73; N, 12.30

NMR : 2.11(s, 3H), 2.79(t, 2H, J=7.13Hz), 4.09(t, 2H, J=7.08Hz), 7.42(dd, 1H, J=8.59, 1.6Hz), 8.57(d, 1H, J=1.77Hz, ), 8.13(d, 1H, J=8.64Hz, ), 11.8(br s, 1H), 12.64(br s, 1H).

[실시예 47]

[7,9-디클로로-2-(2,4-디메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

메탄올(151 mL)내의 5,7-디클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로 퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(2,4-디메틸페닐)히드라지드(3.60 g, 8.31 mM)의 교반된 현탁액에 메탄설폰산(7.2 mL)을 느리게 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류 가열하였다. 2 시간 동안 환류한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 여과하여 침전된 고체를 분리하였다. 백색 침전물이 형성되자마자 여과액을 물(150 mL)로 희석하였다. 상기 혼합물을 실온에서 방해 교반하고, 고체를 여과로 수집하고, 물 및 에테르로 세척하고, 공기 건조시켜 백색 분말인 표제 화합물(2.78 g, 84%)을 얻었다.

mp : 335-336°C

MS(Cl) : 402(M+H)

$C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_3 \cdot 0.2H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 56.25; H, 3.37; N, 10.09

실측치 : C, 56.23; H, 3.83; N, 10.35

$^1\text{H NMR}$  : 12.73(br s, 1H, 교환가능함), 11.92(br s, 1H, 교환가능함), 8.03 (s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.17-

7.08(m,3H), 2.32(s,1H), 2.06(s,1H).

출발 물질인 5,7-디클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(2,4-디메틸페닐)히드라지드를 하기와 같이 제조하였다.

a. 3-카르보메톡시-5,7-디클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산

물(72 mL)내의 디메틸 5,7-디클로로-4-히드록시퀴놀린-2,3-디카르복실레이트 (4.0 g, 12.2 mM)의 교반된 현탁액에 수산화나트륨 수용액(0.97 g, 22 mL 물내의 24.2 mM)을 첨가하였다. 고체를 즉시 용해시키고, 생성된 용액을 55°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 느리게 20°C로 냉각시키고, 온도를 20°C 이하로 유지시키면서 6N 염산(4 mL)을 첨가하여 산성화시켰다. 침전물이 형성되었으며, 2 시간 동안 현탁액을 교반시킨 후, 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 물, 에테르/메탄올 및 에테르의 순서로 세척하였다. 공기 건조시켜 황갈색 고체인 표제 화합물(2.82 g, 74%)을 얻었다. 에틸 아세테이트에서 상기 분리된 고체의 소량을 재결정시켜 황갈색 고체인 표제 화합물의 분석 샘플을 얻었다.

mp : 339-340°C

MS(Cl) : 315(M+H)

C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대한 원소 분석

이론치 : C, 45.6; H, 2.23; N, 4.43

실측치 : C, 45.78; H, 2.43; N, 4.52

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 7.82(d, J=2.0Hz, 1H), 7.44(d, J=2.0Hz, 1H), 3.86(s, 3H).

b. 3-카르보메톡시-5,7-디클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드

에탄올을 포함하지 않은 클로로포름(25 mL)내의 3-카르보메톡시-5,7-디클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산(1.0 g, 3.17 mM)의 교반된 현탁액에 티오닐 클로라이드 (1.50 g, 12.6 mM)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 용해가 시작되면 5 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 농축시켜 황갈색 고체인 표제 산 염화물 (0.88 g, 83%)을 얻었다. 상기 물질은 산 히드라지드의 형성에 사용하였다.

c. 5,7-디클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(2,4-디메틸페닐)히드라지드

3-카르보메톡시-5,7-디클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드 (3.65 g, 11.0 mM)를 테트라히드로푸란(274 mL)에 용해시키고, 교반하면서 테트라히드로푸란(172 mL)내의 2,4-디메틸페닐히드라진(3.13 g, 23.0 mM)의 저온(0°C) 용액에 적가하였다. 갈색/적색 현탁액이 느리게 형성되었으며, 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 저온 수(223 mL) 및 1N HCl(669 mL)의 순서로 첨가하여 반응을 종결시켰다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 여과하여 침전된 고체를 분리하였다. 수집된 고체를 물 및 에테르의 순서로 세척하고, 이를 공기 건조시켜 백색 분말인 표제 화합물(3.60 g, 76%)을 얻었다.

MS(Cl) : 434(M+H)

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.55(br s, 1H, 교환가능함), 10.67(br s, 1H, 교환가능함), 7.76(d, J=1.6Hz, 1H), 7.54(d, J=1.6Hz, 1H), 7.19(br s, 1H, 교환가능함), 6.91-6.76 (m, 3H), 3.69(s, 3H), 2.19(s, 6H).

[실시예 48]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 나트륨 염]

0.1N 수산화 나트륨(52.2 mL, 5.22 mM)내의 7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(2.00 g, 5.22 mM)의 교반된 현탁액에 물(100 mL) 및 메탄올(3 mL)을 첨가하였다. 잠시 음파 처리한 후, 고체를 용해시키고, 생성된 용액을 겔만 글래스에이크로디스크 프리트(0.45 μm)으로 여과하고 무수 상태로 농축시켰다. 잔류물을 이소프로판올(100 mL)로 배산 시키고, 여과하여 고체를 분리하였다. 고체를 이소프로판올로 여러번 세척한 후, 100°C에서 밤새 진공 건조시켜 황색 분말인 표제 화합물(1.64 g, 78%)을 얻었다.

mp : 356°C (분해)

C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 1.0Na · 0.02(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH · 1.8H<sub>2</sub>O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 52.10; H, 3.84; N, 9.56

실측치 : C, 52.10; H, 3.71; N, 9.40

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.15-8.17(m, 2H), 7.31(dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.11(d, J=8.4Hz, 1H), 6.83-6.76(m, 2H), 3.76(s, 3H), 2.07(s, 3H).

[실시예 49]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 콜린 염]

메탄올(4 mL)내의 7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(400 mg, 1.03 mM)의 교반된 현탁액에 수산화 콜린(메탄올내의 45중량%, 295.6 μL, 1.03 mM)을 첨가하였다. 잠시 음파 처리한 후, 모든 고체를 용해시키고, 생성된 용액을 부가량의 메탄올

(8 mL)과 함께 걸만 글래스에이크로디스크 필터(0.45  $\mu\text{m}$ )로 여과하였다. 여과액을 무수 상태로 농축시키고, 결정화가 일어나자마자 잔류 오일을 이소프로판올(15 mL) 및 에탄올(8 mL)과 함께 교반하였다. 고체를 수집하고, 진공하에 100°C에서 밤새 건조시켜 황색 고체인 표제 화합물(411 mg, 81%)을 얻었다.

mp : 229–230°C

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot \text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 56.88; H, 5.81; N, 11.06

실측치 : C, 56.91; H, 5.47; N, 10.98

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 8.09–8.12(m,2H), 7.31(dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 7.07(d, J=8.5Hz, 1H), 6.75–6.82(m,2H), 3.80–3.85(m,2H), 3.77(s,3H), 3.37–3.40 (m,2H), 3.09(s,9H), 2.04(2,3H).

[실시에 50]

[2-(4-벤질옥시페닐)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 콜린 염]

메탄올(50 mL)내의 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(4-벤질옥시페닐)히드라지드(1.19 g, 2.60 mM)의 교반된 현탁액에 메탄 설펡산(2.4 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 수집된 황색 고체를 에테르로 세척하고, 공기 건조시켜 900 mg의 물질을 얻고, 이를 부가로 정제시키기 위해 저장하였다. 여과액을 등 부피의 물로 희석하고, 30분 동안 교반한 후, 생성된 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 물 및 에테르로 세척하고, 공기 건조시켜 자유 산 형태인 표제 화합물 (151.8 mg)을 얻었다. 초기에 수집되고 저장된 상기 고체(900 mg)를 메탄올(3.8 L) 및 메탄설펡산(63 mL)의 고온 혼합물로 용해하여 재결정시킨 후, 실온으로 냉각하였다. 생성된 현탁액을 여과하여 침전물을 제거하고, 여과액을 등 부피의 물로 희석하고, 밤새 교반하였다. 형성된 침전물을 수집하고, 물 및 에테르로 세척하고, 공기 건조시켜 자유 산 형태인 표제 화합물(422.2 mg)을 얻었다(자유 산 표제 화합물의 총 합량 : 574 mg, 52%).

MS(Cl) : 446(M+H)

300MHz  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 12.71(br s, 1H, 교환가능함), 11.98(br s, 1H, 교환가능함), 8.14(d, J=8.6Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.47–7.32(m, 9H), 7.07(d, J=8.9Hz, 1H), 5.14(s, 2H).

메탄올(77 mL)내의 2-(4-벤질옥시페닐)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라 히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(515 mg, 1.16 mM)의 교반된 현탁액에 수산화 콜린(메탄올내의 45중량%, 0.36 mL, 1.28 mM)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하여 소량의 미세한 고체를 분리하고, 여과액을 농축시켜 오일상 잔류물을 얻었다. 상기 잔류물을 톨루엔(70 mL)으로 희석하고, 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔/에탄올(70 mL/20 mL)로 희석하고, 농축시켰다. 잔류물을 최종 분획의 톨루엔(70 mL)으로 희석하고, 농축시켜 황녹색 고체인 콜린 염 표제 화합물(640 mg, 99%)을 얻었다.

mp : 304–306°C

MS(FAB) : 446(M+1), 444(M-1)

$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 1.0\text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 61.95; H, 5.43; N, 9.89

실측치 : C, 62.31; H, 5.59; N, 10.02

300MHz  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 8.11–8.09(m,2H), 7.48–7.28(m,8H), 7.00(d, J=8.88Hz, 2H), 5.13(s,2H), 3.83(br s,2H), 3.39(br s,2H), 3.09(s,9H).

a. 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(4-벤질옥시페닐)히드라지드 4-클로로-2-메틸페닐히드라진 대신에 4-벤질옥시페닐히드라진을 사용한 것을 제외하고, 실시예 41에 사용된 절차에 따라 실시예 50에 사용된 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(4-벤질옥시페닐)히드라지드를 제조하였다.

[실시에 51]

[7-클로로-2-(2,4-디클로로페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

메탄올(1500 mL)내의 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(2,4-디클로로페닐)히드라지드(3.00 g, 6.81 mM)의 교반된 현탁액에 메탄설펡산(150 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 9 일 동안 환류하고, 생성된 용액을 상온으로 냉각하고, 회전 증발기를 사용하여 최초 부피의 절반 정도 농축하였다. 얻은 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 여과하여 고체를 얻었다. 침전물이 형성되자마자 여과액을 등 부피의 물로 희석하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반한 후, 여과하였다. 수집된 고체를 에테르로 세척한 후, 메탄올(600 mL)로 현탁시키고, 5 분 동안 음파 처리하였다. 생성된 혼합물을 여과하여 고체를 분리하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 에테르에 현탁시키고, 여과하였다. 수집된 고체를 물 및 에테르로 세척하고, 공기 건조시켜 황색 고체인 표제 화합물(198.5 mg, 7%)을 얻었다.

mp : 360–361°C

MS(Cl) : 408(M+H)

$C_{17}H_6Cl_3N_3O_3 \cdot 0.2H_2O \cdot 0.10CH_3SO_3H$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 49.02; H, 2.35; N, 9.76

실측치 : C, 48.69; H, 2.10; N, 9.96

300MHz  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 12.99(br s, 1H, 교환가능함), 12.12(br s, 1H, 교환가능함), 8.15(d, J=8.67Hz, 1H), 8.07(d, J=1.23Hz, 1H), 7.85(d, J=1.02Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.47(dd, J=1.61, 8.63Hz, 1H).

a. 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(2,4-디클로로페닐)히드라지드

4-클로로-2-메틸페닐히드라진 대신에 2,4-디클로로페닐히드라진을 사용한 것을 제외하고, 실시예 41a)에 사용된 절차에 따라 실시예 51에 사용된 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(2,4-디클로로페닐)히드라지드를 제조하였다.

[실시예 52]

[7-클로로-3-(2,4-디클로로페닐)-1-히드록시-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

메탄올(645 ml)내의 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(2,4-디클로로페닐)히드라지드(1.28 g, 2.92 mM)의 교반된 현탁액에 메탄설폰산(65 ml)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 10 일동안 환류하고, 침전물이 형성되자마자 생성된 용액을 상온으로 냉각하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 분리하고, 여과액을 물(300 ml)로 희석하여 다른 침전물을 형성시켰다. 상기 침전물을 수집하고, 건조시켜 황색 고체인 표제 화합물(266.5 mg, 22%)을 얻었다.

mp : 342-343°C

MS(Cl) : 408(M+H)

$C_{17}H_6Cl_3N_3O_3 \cdot 0.1CH_3SO_3H \cdot 0.2H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 48.73; H, 2.16; N, 9.95

실측치 : C, 48.69; H, 2.10; N, 9.96

300MHz  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 13.50(br s, 1H, 교환가능함), 8.29(d, J=8.76Hz, 1H), 8.19(d, J=1.26Hz, 1H), 7.92(d, J=1.71Hz, 1H), 7.70-7.61(m, 3H).

a. 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산-2-(2,4-디클로로페닐)히드라지드

실시예 51에 사용된 절차에 따라 실시예 52에 사용된 7-클로로-3-메톡시 카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-2-(2,4-디클로로페닐)히드라지드를 제조하였다.

[실시예 53]

[7-클로로-4-히드록시-2-[2-(4-메톡시아닐리노)에틸]-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

2-(2-브로모에틸)-7-클로로-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(1.00 g, 2.7 mM, 실시예 4a에서 제조함) 및 p-아니시딘 (1.33 g, 10.8 mM)을 교반하고, DMF(20 ml)내에서 1.5 시간 동안 환류 가열하여 갈색 용액을 얻었다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 에테르(80 ml)를 첨가하여 어두운 색의 현탁액을 얻었다. 현탁액을 2 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 수집된 고체를 에테르(150 ml)로 세척하여 황갈색 분말인 표제 화합물(1.17 g, 60%)을 얻었다.

mp : 239-241°C

MS(Cl) : 413

$C_{20}H_{17}ClN_4O_4 \cdot HBr \cdot 3.0C_3H_7NO \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 48.24; H, 5.58; N, 13.58

실측치 : C, 47.80; H, 5.20; N, 13.93

300MHz  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 8.14(d, J=8.7Hz, 1H), 8.09(d, J=1.9Hz, 1H), 7.35(d, J=8.7Hz, 1H), 6.75(d, J=8.9Hz, 2H), 6.58(d, J=8.9Hz, 2H), 3.96(t, J=6.8Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.27(t, J=6.8Hz, 2H).

[실시예 54]

[7-클로로-2-(3-클로로-4-히드록시페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

7-클로로-2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(실시예 37에서 제조함, 1.0 g, 2.47 mM)을 메탄설폰산(20 ml)내에서 교반하여 흑색 용액을 얻었다. 용액을 145°C로 6 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 물(60 ml)을 첨가하여 황갈색 현탁액을 얻고, 이를 3 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 수집된 고체를 물 및 에테르로 세척하여 황금색 분말인 표제 화합물(0.98 g, 76%)을 얻었다.

mp : 350-353°C

MS(Cl) : 390

$C_{17}H_9Cl_2N_3O_4 \cdot H_2O \cdot 1.2CH_3SO_3H$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 41.76; H, 3.04; N, 8.02

실측치 : C, 41.74; H, 2.76; N, 7.68

300MHz  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 8.15(d, J=8.6Hz, 1H), 8.05(d, J=1.9Hz, 1H), 7.53(d, J=2.2Hz, 1H), 7.45(d, J=8.6Hz, 1H), 7.33(dd, J=2.2, 8.7Hz, 1H), 7.03(d, J=8.7Hz, 1H).

[실시예 55]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-히드록시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 (1.00 g, 2.61 mM)을 메탄설폰산(10 ml)내에서 교반하여 갈색 용액을 얻었다. 용액을 150°C로 3 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 교반하면서 물(50 ml)에 상기 냉각된 용액을 적가하여 회색 현탁액을 얻고, 이를 20 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 수집된 고체를 물로 세척한 후, 물(50 ml)에 현탁시켰다. 상기 현탁액에 상기 고체가 용해된 수산화 콜린 용액(2 ml, 메탄올내의 45중량%)을 첨가하여 갈색 용액을 얻었다. 상기 용액을 1 시간 동안 환류 가열하고, 부가의 수산화 콜린 용액(2 ml)을 첨가하고, 용액을 3 시간 동안 환류 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl 로 pH 를 1로 산성화시켜 갈색 현탁액을 얻었다. 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 물로 세척하여 갈색 고체를 얻었다. 고온의 메탄올로 여러번 재결정시켜 회백색 분말인 표제 화합물(0.35 g, 36%)을 얻었다.

mp : 287°C(분해)

MS(Cl) : 370

$C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot H_2O \cdot 0.7CH_3OH$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 54.75; H, 4.13; N, 10.24

실측치 : C, 54.75; H, 3.87; N, 10.18

300MHz  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 12.60(br s, 1H, 교환가능함), 12.00(br s, 1H, 교환가능함), 9.55(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.6Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.45(d, J=8.6Hz, 1H), 7.07(d, J=8.4Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.66(d, J=8.4Hz, 1H), 2.00(s, 3H).

[실시예 56]

[7-클로로-2-(4-클로로-2-메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

본 실시예는 실시예 42에 이미 기재된 상기 화합물의 다른 합성 방법이다.

3-벤질-7-클로로-2-(4-클로로-2-메틸페닐)-1,2,3,4,5,10-헥사히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,4,10-트리온(0.61 g, 1.38 mM)을 메탄설폰산(12 ml)내에서 교반시켜 점성 호박색 용액을 얻었다. 상기 용액을 45°C로 6.5 시간 동안 가온시켜 완두콩빛 녹색 현탁액을 얻고, 이를 실온으로 냉각시켰다. 얼음(50 ml)을 교반하면서 첨가하여 담녹색 현탁액을 얻고, 이를 여과하였다. 수집된 고체를 물 및 에테르로 세척하여 회색 분말(0.49 g)을 얻었다. 상기 분말의 일부분(0.36 g)을 메탄올내에서 교반하고, 수산화 콜린 용액(2 ml, 1M)을 첨가하였다. 대부분의 고체를 용해시키고, 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여과한 용액을 1N HCl 을 사용하여 pH 를 1 로 산성화시켜 황갈색 현탁액을 얻었다. 메탄올(2 ml)을  $N_2(g)$  흐름하에 제거하고, 현탁액을 여과하였다. 수집된 고체를 물 및 에테르로 세척하여 실시예 42에서 이미 제조한 물질과 동일한 회백색 분말인 표제 화합물(0.30 g, 82%)을 얻었다.

출발 물질인 3-벤질-7-클로로-2-(4-클로로-2-메틸페닐)-1,2,3,4,5,10-헥사히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,4,10-트리온을 하기 절차에 의해 제조하였다.

a. 2-벤질리덴-1-(4-클로로-2-메틸페닐)히드라진

에탄올(15 ml)내의 4-클로로-2-메틸페닐히드라진 염산염(1.00 g, 5.18mM)의 교반된 현탁액에 벤즈알데히드(0.66 g, 6.22 mM) 및 나트륨 아세테이트(0.51 g, 6.2 mM)를 첨가하였다. 3 시간 동안 실온에서 상기 혼합물을 교반시킨 후, 부가량의 벤즈알데히드(0.11 g, 1.3 mM)를 첨가하고, 30분 동안 교반을 지속시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 생성된 혼합물을 에테르로 추출시켰다. 합한에테르 추출물을 건조시키고( $MgSO_4$ ), 여과 및 농축시켜 오염물로서 벤즈알데히드의 디에틸 아세탈을 포함하는 표제 화합물의 황색 오일(1.71 g)을 얻었다. 혼합물을 고 진공하에서 가온(70°C) 시켜 아세탈을 증류 제거하였다. 잔류물은 다음 단계에서 사용되는 오렌지색 고체인 순수한 표제 화합물(1.23 g, 97%)로 구성됐다.

300MHz  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ) : 7.79(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.49(d, J=6.3Hz, 1H), 7.42-7.26(m, 4H), 7.16(dd, J=2.5, 6.0Hz, 1H), 7.06(d, J=2.5Hz, 1H), 2.21(s, 3H).

b. 1-벤질-2-(4-클로로-2-메틸페닐)히드라진

무수 테트라히드로푸란(43 ml)내의 2-벤질리덴-1-(4-클로로-2-메틸페닐)히드라진(2.40 g, 9.81 mM)의 교반된 현탁액에 테트라히드로푸란내의 보란 용액(1M 용액의 4.6 ml, 4.6 mM)을 적가하였다. 첨가동반 및 첨가 후에 기체가 발생하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 20분 동안 실온에서 교반한 후, 실온

에서 염화 수소 기체로 조심스럽게 포화시켰다. HCl 기체를 반응 혼합물에 첨가할 때, 백색 침전물이 점진적으로 형성되었다. HCl을 첨가한 후, 반응 혼합물을 20분 동안 교반시키고, 물(150 mL) 및 10% 염산(5 mL)의 순서로 조심스럽게 적가하여 반응을 종결시켰다. 생성된 용액을 농축시켜 대부분의 테트라히드로푸란을 제거하였다. 잔류 혼합물에 고체 탄산 칼륨을 첨가하여 염기성으로 만든 후, 에테르로 추출하였다. 합한 추출물을 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 농축시켜 담황색 오일(2.38 g)을 얻었다. 용출제로서 헥산/에테르(3:1)를 사용하는 실리카 겔상에서 플래쉬 크로마토 그래피로 상기 물질을 처리하였다. 소정의 물질을 포함하는 분획을 합하고, 농축시켜 황색 오일인 표제 화합물(1.30 g, 58.7%)을 얻었다.

MS(Cl) : 247(M+H)

300MHz <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 7.22-7.41(m,6H), 7.14(d,J=2.4Hz,1H), 7.01(d,J=2.4Hz), 4.90(br s,1H,교환가능함), 3.95(s,2H), 3.77(br s,1H,교환가능함), 1.98(s,3H).

c. 7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-1-벤질-N-2-(4-클로로-2-메틸페닐)히드라지드

7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드 (0.58 g, 1.93 mM)를 테트라히드로푸란(50 mL)에 용해시키고, 0°C에서 테트라히드로 푸란(100 mL)내의 1-벤질-2-(4-클로로-2-메틸페닐)히드라진(1.00 g, 4.05 mM) 용액에 15분에 걸쳐서 적가하였다. 생성된 호박색 용액을 45분 동안 0°C에서 교반하고, 이를 냉각하에 0°C로 유지된 물(75 mL)로 희석시켰다. 생성된 용액을 0°C에서 1N HCl로 부가로 희석시켜 백색 현탁액을 얻었다. 현탁액을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 여과하였다. 수집된 고체를 1N HCl, 물 및 에테르로 세척하여 공기 건조시켜 백색 분말인 표제 화합물(0.83 g, 84%)을 얻었다.

mp : 172-175°C

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.6H<sub>2</sub>O · 0.4C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 60.18; H, 4.79; N, 7.63

실측치 : C, 60.21; H, 4.44; N, 7.70

300MHz <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.44(s,1H,교환가능함), 8.04(d,J=8.6Hz,1H), 7.52(d, J=1.4Hz,1H), 7.43-7.31(m,6H), 7.11-6.85(m,3H), 4.85(br s,2H), 3.69(s,3H), 1.76(s,3H).

d. 3-벤질-7-클로로-2-(4-클로로-2-메틸페닐)-1,2,3,4,5,10-헥사히드로피리 다지노[4,5-b]퀴놀린-1,4,10-트리온

7-클로로-3-메톡시카르보닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산 N-1-벤질-N-2-(4-클로로-2-메틸페닐)히드라지드(0.92 g, 1.80 mM)를 메탄올(37 mL)내에서 교반하고, 수산화 콜린 용액(1.03 mL, 메탄올내의 45중량%)을 첨가하여 약간 갈색을 띠는 용액을 얻었다. 상기 용액을 12시간 동안 환류 가열하고, 이를 실온으로 냉각하였다. N<sub>2</sub>(g) 흐름하에 메탄올을 제거하여 호박색 잔류물을 얻었다. 수산화 콜린 용액(1 mL, 메탄올내의 45중량%)을 첨가하고, 생성된 진한 용액을 1시간 동안 교반하였다. 메탄올(40 mL)을 첨가하고, 용액을 -15°C로 냉각하였다. 1N HCl(10 mL)을 -15°C에서 교반하에 적가하여 백색 현탁액을 얻었다. N<sub>2</sub>(g) 흐름하에 메탄올(15 mL)을 제거하고, 현탁액을 여과하였다. 수집된 고체를 물 및 에테르로 세척하여 회백색 분말인 표제 화합물 (0.76 g, 89%)을 얻었다.

mp : 279-281°C

MS(Cl) : 478

C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.3CH<sub>3</sub>OH에 대한 원소 분석

이론치 : C, 60.06; H, 4.02; N, 8.31

실측치 : C, 60.14; H, 3.90; N, 8.34

300MHz <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.68(s,1H,교환가능함), 8.19(d,J=1.9Hz,1H), 8.16(d, J=8.6Hz,1H), 7.50(dd,J=1.9, 8.6Hz,1H), 7.35-7.24(m,6H), 6.94-6.91(m,2H), 5.28 (d,J=16.3Hz,1H), 4.60(d,J=16.3Hz,1H), 1.69(s,3H).

[실시예 57]

[7,9-디클로로-2-(2,4-디메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 나트륨 염(이는 실시예 47에서 제조된 화합물의 나트륨 염이다)]

7,9-디클로로-2-(2,4-디메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 (실시예 47에 기재된 바와같이 제조됨, 375.6 mg, 0.925 mM)을 0.1N 수산화 나트륨(9.25 mL, 0.925 mM) 및 메탄올(4 mL)을 포함하는 물(20 mL)에 교반하에 용해하고, 음파 처리하였다. 생성된 용액을 겔만 글래스에이크로디스크 필터(0.45μm)으로 여과하고 무수 상태로 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 이소프로판올(10 mL)로 배산시키고, 생성된 혼합물을 여과하였다. 수집된 고체를 이소프로판올(5 mL)로 세척한 후, 고진공하에 100°C에서 밤새 건조시켜 황색 고체인 표제 화합물(310.4 mg, 79%)을 얻었다.

mp : 369-370°C

C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1.0Na · 1.70H<sub>2</sub>O · 0.02(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH에 대한 원소 분석

이론치 : C, 50.32; H, 3.12; N, 9.08

실측치 : C, 50.20; H, 3.44; N, 9.21

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 8.01(d, J=2.2Hz, 1H), 7.28(d, J=2.0Hz, 1H), 7.01-7.08(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.04(s, 3H).

[실시에 58 내지 81]

하기 실시예들은 출발 물질로서 상응하는 아실 히드라지드를 사용하여 하기 기재된 실시예(하기 합성 절차에 표시함)에 따라 제조하였다. 아실 히드라지드를 각각 7-클로로-치환된 이성체 및 5,7-디클로로-치환된 이성체에 대해 실시예 41 a) 및 실시예 47 c)에 기재된 방법에 의해 제조하였다. 아실 히드라지드 합성의 경우, 각각 실시예 41 a) 및 실시예 47 c)에서 사용된 4-클로로-2-메틸페닐히드라진 및 2,4-디메틸페닐히드라진 대신에 적절한 아릴 히드라지드를 사용하였다.

[표 1a]

실시예 번호	명 명	합성 절차	수득율	mp(°C)	MS(CI)	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ )	분 석 (속정적/이론적)
58	7-클로로-1-히드록시-3-(2-메틸페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온	실시에 41	36	315-317	354(M+1)	13.39(s, 1H, 교환가능함), 12.62(s, 1H, 교환가능함), 8.31(d, J=2.0Hz, 1H), 8.22(d, J=1.8Hz, 1H), 7.63(dd, J=1.8, 8.2Hz, 1H), 7.40(s, 2H), 2.36(s, 3H)	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$ C=60.93/61.10 H=3.29/3.42 N=11.65/11.90
59	7-클로로-4-히드록시-2-(2-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시에 42 (실시에 41의 절차를 통해 3-아릴 아실결합의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	33	338-340	354(M+1)	12.76(s, 1H, 교환가능함), 12.04(s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.6Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.45(d, J=8.6Hz, 1H), 7.39(s, 2H), 2.22(s, 3H)	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$ C=60.93/61.10 H=3.29/3.42 N=11.65/11.90
60	7-클로로-3-(3,4-디메톡시페닐)-1-히드록시-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온	실시에 41	16	367-369	400(M+1)	13.34(s, 1H, 교환가능함), 12.46(br s, 1H, 교환가능함), 8.28(d, J=8.8Hz, 1H), 8.21(d, J=1.8Hz, 1H), 7.61(dd, J=1.8, 8.8Hz, 1H), 7.27(d, J=2.3Hz, 1H), 7.23(dd, J=2.3, 8.6Hz, 1H), 7.08(d, J=8.6Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.78(s, 3H)	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ C=55.84/55.82 H=3.43/3.70 N=9.96/10.28
61	7-클로로-2-(3,4-디메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시에 42 (실시에 41의 절차를 통해 3-아릴 아실결합의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	75	344-347	358(M+1)	12.73(s, 1H, 교환가능함), 12.00(s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.7Hz, 1H), 8.05(d, J=1.8Hz, 1H), 7.45(dd, J=1.5, 8.7Hz, 1H), 7.30-7.20(m, 2H), 2.25(s, 6H)	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ C=61.53/61.46 H=3.98/3.91 N=11.20/11.31

[표 1b]

실시예 번호	명 명	합성 절차	수득률	mp(°C)	η(D)	NMR(DMS-d <sub>6</sub> )	분 석 (측정치/이론치)
62	7-플로로-2-(2,5-디메틸피리딘)-4-히드록시-1,2,6,10-테트라하드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이소퀴놀린의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	66	307-309	0.99 (90%)	12.63(br s, 1H, 교환가능함), 11.36(br s, 1H, 교환가능함), 8.15(d, J=8.7Hz, 1H), 8.09(d, 1H), 7.46(d, J=8.7Hz, 1H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 6.97(d, J=8.0Hz, 1H), 6.59(dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 3.72(s, 2H)	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 2.0H <sub>2</sub> O C=52.38/52.38 H=3.78/4.16 N=9.53/9.64
63	7-플로로-2-(2,5-디메틸피리딘)-4-히드록시-1,2,6,10-테트라하드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이소퀴놀린의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	63	237-239	0.99 (90%)	12.00(br s, 1H, 교환가능함), 12.00(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.7Hz, 1H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 7.46(dd, J=2.0, 8.7Hz, 1H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 6.97(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 6.59(d, J=3.0Hz, 1H), 3.72(s, 2H), 3.69(s, 2H)	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 1.4H <sub>2</sub> O · 0.5C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH C=51.38/51.38 H=3.78/4.09 N=9.67/9.26
64	7-플로로-2-(2,5-디메틸피리딘)-4-히드록시-1,2,6,10-테트라하드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이소퀴놀린의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	47	330-332	3.93 (90%)	12.77(s, 1H, 교환가능함), 12.63(s, 1H, 교환가능함), 8.15(d, J=8.6Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.46(d, J=8.6Hz, 1H), 7.21(d, J=7.7Hz, 1H), 7.13(d, J=7.7Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 2.39(s, 3H), 2.09(s, 3H)	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 0.6 C=51.89/52.06 H=3.95/4.04 N=11.35/11.43
65	7-플로로-2-(4-아미노피리딘)-4-히드록시-1,2,6,10-테트라하드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이소퀴놀린의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	42	317-321	3.94 (90%)	12.76(s, 1H, 교환가능함), 12.00(s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.6Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.46(d, J=8.6Hz, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 2H), 6.90(d, J=8.0Hz, 2H), 4.00(s, J=8.0Hz, 2H), 1.35(t, J=8.0Hz, 3H)	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 1.0H <sub>2</sub> O C=55.38/55.55 H=4.00/4.17 N=10.00/10.23
66	7-플로로-2-(3-플로로피리딘)-4-히드록시-1,2,6,10-테트라하드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이소퀴놀린의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	70	333	3.74 (90%)	12.91(br s, 1H, 교환가능함), 8.14(br s, 1H), 8.05(br s, 1H), 7.89-7.43(m, 6H)	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 1.0H <sub>2</sub> O · 0.4C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH C=54.40/54.53 H=2.88/2.88 N=9.79/9.76

[표 1c]

실시예 번호	명 명	합성 절차	수득율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (속결정/이분지)
67	7-클로로-4-히드록시-2-(3-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-이질 이성질체의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	77	343-346	354 (M+)	12.77(br s, 1H, 교환가능함), 8.16(d, J=8.61, 1H), 7.46(dd, J=1.95, 8.68, 1H), 7.35-7.32(m, 3H), 7.17(m, 1H), 2.36(s, 3H)	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · 1.25H <sub>2</sub> O · 0.1CRON · 0.72KSCN C=50.94/50.65, H=3.62/3.98, N=9.76/9.42
68	7-클로로-4-히드록시-2-(4-티오메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-이질 이성질체의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	89	340-342	366 (M+)	12.86(br s, 1H, 교환가능함) 12.09(br s, 1H, 교환가능함) 8.15(d, J=8.55, 1H) 8.05(s, 1H) 7.50-7.45(m, 3H) 7.31(d, J=8.34, 2H)	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S · 0.2H <sub>2</sub> O · 0.62KSCN C=50.84/50.79 H=3.24/3.32 N=9.70/9.61
69	7-클로로-1-히드록시-3-(4-티오메톡시페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온	실시예 41	5	385	386 (M+)	13.95(br s, 1H, 교환가능함) 12.49(br s, 1H, 교환가능함) 8.20(d, J=8.76, 1H) 8.21(s, 1H) 7.55-7.50(m, 3H) 7.39(d, J=8.46, 2H) 2.53(s, 3H)	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S · 0.4H <sub>2</sub> O · 0.55KSCN C=50.09/50.01 H=3.27/3.28 N=10.48/10.69
70	7-클로로-2-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-이질 이성질체의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	83	300-304	388 (M+)	12.89(br s, 1H, 교환가능함) 12.09(br s, 1H, 교환가능함) 8.16(d, J=8.88, 1H) 8.06(s, 1H) 7.66(s, 1H) 7.47-7.43(m, 3H) 2.37(s, 3H)	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · 0.5H <sub>2</sub> O · 0.42KSCN C=50.91/50.73 H=3.25/3.13 N=9.62/9.65
71	7-클로로-3-(3-클로로-4-메틸페닐)-1-히드록시-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온	실시예 41	6	398 (분해)	398 (M+)	12.46(br s, 1H, 교환가능함) 8.32(d, J=8.61, 1H) 8.25(d, J=1.77, 1H) 7.80(d, J=2.04, 1H) 7.55-7.50(m, 2H) 7.49(d, J=8.34, 1H) 2.41(s, 3H)	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · 0.4H <sub>2</sub> O · 0.54KSCN C=54.92/54.68 H=3.04/3.01 N=10.52/10.63
72	7-클로로-2-(2,3-디메틸페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-이질 이성질체의 여과에 의해 수득된 여과액을 사용함)	37 <sup>1</sup>	335-336	368 (M+)	8.15(d, J=8.67, 1H) 8.09(d, J=1.93, 1H) 7.44(dd, J=2.0, 8.68, 1H) 7.17-7.07(m, 3H) 2.27(s, 3H) 1.95(s, 3H)	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · 1.3H <sub>2</sub> O · 0.57KSCN C=57.99/58.33 H=3.67/4.27 N=10.5/10.74

[표 1d]

실시예 번호	명 명	합성 절차	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (후결정/이론치)
73	7-클로로-2-(4-에틸페닐)- 수히드록시-1,2,5,10-테트라 하이드로피리다지노(4,5-b) 퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이성체의 여과에 의해 얻은 여과액을 사용함)	65	319-320	369 (M+1)	12.76(br s, 1H, 교환가능함) 12.02(br s, 1H, 교환가능함) 8.16(d, J=8.67, 1H) 8.05(s, 1H) 7.46-7.42(m, 3H) 7.30(d, J=8.34, 2H) 2.69-2.62(m, 2H) 1.24-1.19(m, 3H)	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 1.2H <sub>2</sub> O C=58.79/58.60 H=3.94/4.24 N=10.81/10.79
74	7-클로로-2-(4-플루오로-2- 에틸페닐)-4-히드록시-1, 2,5,10-테트라하이드로피리 다지노(4,5-b)퀴놀린-1,1 0-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이성체의 여과에 의해 얻은 여과액을 사용함)	45 <sup>2</sup>	361-363	372 (M+1)	12.80(br s, 1H, 교환가능함) 12.05(br s, 1H, 교환가능함) 8.16(d, J=8.67, 1H) 8.06(s, 1H) 7.46(d, J=8.58, 1H) 7.38-7.34(m, 1H) 7.23(dd, J=2.42, 9.58, 1H) 7.17-7.11(m, 1H) 2.12(s, 3H)	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F C=57.78/58.16 H=2.82/2.98 N=11.32/11.30
75	7-클로로-2-(3,5-디메톡시 페닐)-4-히드록시-1,2,5,1 0-테트라하이드로피리다지 노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이성체의 여과에 의해 얻은 여과액을 사용함)	11 <sup>1</sup>	299-300	400 (M+1)	12.77(br s, 1H, 교환가능함) 8.16(d, J=8.67, 1H) 8.05(d, J=1.86, 1H) 7.46(dd, J=1.97, 8.66, 1H) 6.73(d, J=2.19, 2H) 6.51(m, 1H) 3.78(s, 6H)	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 1.3H <sub>2</sub> O C=53.79/53.92 H=3.86/3.95 N=9.97/9.93
76	7-클로로-4-히드록시-2-(2- 이소프로필페닐)-1,2,5,1 0-테트라하이드로피리다지 노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이성체의 여과에 의해 얻은 여과액을 사용함)	34 <sup>4</sup>	345-346	382 (M+1)	12.74(br s, 1H, 교환가능함) 12.03(br s, 1H, 교환가능함) 8.16(d, J=8.67, 1H) 8.07(d, J=1.59, 1H) 7.47-7.39(m, 3H) 7.33-7.23(m, 2H) 2.86-2.82(m, 1H) 1.53-1.09(m, 6H)	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 0.10H <sub>2</sub> O C=62.57/62.62 H=4.32/4.26 N=11.05/10.95
80	7-클로로-4-히드록시-2-(4- 오도메닐)-1,2,5,10-테 트라하이드로피리다지노(4,5- b)퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이성체의 여과에 의해 얻은 여과액을 사용함)	40	> 260	466 (M+1)	7.38(dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H), 7.45(d, J=8.6Hz, 2H), 7.70(d, J=8.5Hz, 2H), 8.14(d, J=8.8Hz, 2H)	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 1.0HCl C=40.58/40.67 H=2.01/2.01 N=8.09/8.37

[표 1e]

실시예 번호	명 명	합성 절차	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (후결정/이론치)
81	7-클로로-2-(4-브로모-2-메 톡시페닐)-4-히드록시-1,2,5, 10-테트라하이드로피리다지 노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	실시예 42 (실시예 41의 절차를 통해 3-아릴 이성체의 여과에 의해 얻은 여과액을 사용함)	74	> 260	450 (M+1)	3.77(s, 3H), 7.23(m, 2H), 7.38(d, J=1.6Hz, 1H), 7.44(dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.13(d, J=8.7Hz, 1H), 12.03(br, 1H), 12.77(br, 1H)	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClBrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 0.6CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H C=44.04/44.12 H=2.48/2.67 N=8.47/8.30

<sup>1</sup> 용출제로서 메틸렌 클로라이드내의 15% 메탄올을 사용하여 실리카 겔상 에서 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 상기 화합물을 정제하였다.

<sup>2</sup> a) 제시된 농도의 아실 히드라이드를 2 회 사용한 것을 제외하고, 실시예 41 에서와 같이 적절한 아실 히드라이드의 고리화 반응을 실시하였다.

b) 하기 절차에 의해 정제 HPLC 를 사용하여 상기 화합물을 정제하였다: 실시예 41 의 개략적인 절차에 의해 적절한 아실 히드라이드의 고리화 반응으로 얻은 약 1 g의 미가공 N-2-아릴 및 N-3-아릴 이성체 혼합물을 1M 수성 수산화 콜린(4 mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 메탄올(4 mL)로 희석하였다. 상기 용액을 가드 컬럼(41.4mm×5cm)으로 다이낙스 C# 60A 컬럼(41.4mm×25cm)에 상기 용액을 주입(10 mL 주입 루프)하였다. 유속은 50 mL/분이었으며, 초기 이동 상은 40% 메탄올/완충 용액이었다(완충 용액은 트리에틸아민으로 pH 가 3 으로 조절된 0.1% 트리플루오로아세트산 이었다). 25분에 걸쳐 40 내지 60%의 메탄올/완충 용액 및 그다음 10분에 60 내지 100% 에 이어 메탄올(100%) 플래쉬(15분) 구배를 사용하였다. 메탄올 플래쉬동안 유속은 70 mL/분으로 증가시켰다. 230nm에서 검출되었으며, 소정의 생성물은 1 개의 커다란 피크에서 5 내지 10분에서 용출됐다. 소정의 생성물을 포함하는 분획을 pH 1 의 1N HCl 로 희석하여 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 회전 증발기로 농축시켜 메탄올을 제거하고, 생성된 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 물로 세척하고, 공기 건조시켜 소정의 2-아릴 이성체를 제공하였다.

<sup>3</sup> 주 2 b)의 절차에 따라 정제 HPLC를 사용하여 상기 화합물을 정제하였다.

<sup>4</sup> a) 제시된 농도의 아실 히드라이드를 2 회 사용한 것을 제외하고, 실시예 41 에서와 같이 적절한 아실

히드라지드의 고리화 반응을 실시하였다.

b) 주 2 b)의 절차에 따라 정제 HPLC를 사용하여 상기 화합물을 정제하였다.

[실시에 82]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2-플루오로벤질)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

상온에서 테트라히드로푸란(60 mL)내의 2-피롤리디노카르바미드-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-3-카르복실산(1.068 g, 3.3 mM)의 교반된 현탁액에 디시클로헥실 카르보디이미드(0.795 g, 3.85 mM)를 첨가하였다. N-t-부톡시카르보닐-N'-2-플루오로벤질 히드라진(1.10 g, 4.59 mM, 실시예 82c에 기재된 바와같이 제조함)의 테트라히드로 푸란 용액(20 mL)을 즉시 상기 현탁액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 커플링 반응을 완료한 후, 진공 여과로 부산물인 우레아를 제거하였다. 메틸렌 클로라이드내의 5% 메탄올을 사용하는 플래쉬 컬럼 크로마토 그래피에 의한 부분 정제로 소정의 히드라지드(1.67 g, 3.0 mM, 92%)를 얻었다. 테트라히드로푸란(80 mL)에 현탁된 히드라지드에 메탄설폰산(9.0 mL, 139 mM)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 얼음 물(600 mL)에 부었다. 생성된 침전물을 분리하고, 건조시키고, 메탄올 (20 mL)로 배산/음파 처리하고, 분리하여 50°C에서 진공 건조시켜 회백색 고체인 표제 화합물 (0.733 g, 65.9%)을 얻었다.

mp : > 300°C

MS(Cl) : 372(M+H)

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>FCI에 대한 원소 분석

이론치 : C, 58.16; H, 2.98; N, 11.30

실측치 : C, 57.81; H, 3.20; N, 11.08

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.68(s, 1H, 교환가능함), 11.96(s, 1H, 교환가능함), 8.15(d, J=8.7Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.43(d, 1H, J=8.6Hz), 7.15-7.32(m, 4H), 5.17(s, 2H).

a. 출발 물질인 2-피롤리디노카르바미드-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-3-카르복실산을 하기와 같은 방법으로 제조하였다.

탈이온수(40 mL)내의 3-카르보메톡시-2-피롤리디노카르바미드-7-클로로-4-히드록시 퀴놀린(2.52 g, 7.5 mM)의 현탁액에 수산화 칼륨(882 mg, 15.75 mM)의 수용액(20 mL)을 적가하였다. 적가를 완료하자마자, 반응물을 60°C로 가온시켰다. 3 시간 후, 반응물을 여과하여 소량의 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 pH 1로 산성화시켜 백색 침전물을 얻었다. 진공 여과로 고체를 분리하고, 물로 세척하고, 30°C에서 진공하에 16 시간 동안 건조시켰다. 그리하여 백색 고체인 소정의 표제 화합물(1.5 g, 64%)을 얻었다.

mp : 225-228°C

MS(Cl) : 321(M+H)

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.28(d, J=8.8Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.64(d, 1H, J=8.7Hz), 3.52-3.57(m, 2H), 3.17-3.19(m, 2H), 1.83-1.98(m, 4H).

b. 출발 물질인 3-카르보메톡시-2-피롤리디노카르바미드-7-클로로-4-히드록시 퀴놀린을 하기와 같은 방법으로 제조하였다.

상온에서 N<sub>2</sub> 대기하에 테트라히드로푸란(20 mL)내의 3-카르보메톡시-7-클로로-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산(2.25 g, 8.0 mM)의 현탁액에 디시클로헥실 카르보디이미드(1.65 g, 8.0 mM) 및 피롤리딘(0.596 g, 8.4 mM)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 시간 동안 교반하고, 이후 부산물인 우레아를 여과로 제거하였다. 클로로포름내의 5% 메탄올을 사용하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 소정의 생성물을 정제하여 황갈색 고체인 표제 화합물(2.52 g, 94.3%)을 얻었다.

mp : 215°C

MS(Cl) : 335(M+H)

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.12(d, J=8.7Hz, 1H), 7.60(d, 1H, J=1.8Hz), 7.47(dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 3.69(s, 3H), 3.40-3.49(m, 2H), 3.27-3.33(m, 2H), 1.80-1.96(m, 4H).

c. 출발 물질인 N-t-부톡시카르보닐-N'-2-플루오로벤질히드라진을 하기와 같이 제조하였다.

50°C로 가온시킨 디메틸 포름아미드(30 mL)내의 t-부틸카르바자이트 (17.84 g, 135 mM) 및 2-플루오로벤질브로마이드(3.2 mL, 26.5 mM) 혼합물에 트리에틸아민 (7.4 mL, 53.1 mM)을 첨가하였다. 50°C에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 세척하고, 진공하에 농축시켰다. 용출제로서 1:1 디에틸에테르:헥산을 사용하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 미가공 생성물을 정제하였다. 그리하여 백색 고체인 표제 화합물(5.13 g, 80%)을 얻었다.

MS(Cl) : 241(M+H)

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.27(br s, 1H), 7.40-7.50(m, 1H), 7.25-7.36 (m, 1H), 7.09-7.20(m, 2H), 4.48(br s, 1H), 3.87-3.94(m, 2H), 1.37(s, 9H).

## [실시예 83]

[7-클로로-1-히드록시-3-(3-니트로페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-4,10-디온]

적절한 상응하는 전구체를 사용하는 실시예 14에 기재된 바와같이 에탄올 대신에 부탄올을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 또한, 메탄올내에서 메탄 설폰산으로 처리하기 전에 생성물을 분리하였다.

mp : > 250°C

MS(Cl) : 385(M+H)

C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Cl에 대한 원소 분석

이론치 : C, 53.07; H, 2.36; N, 11.02

실측치 : C, 53.55; H, 2.54; N, 10.94

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.63(d, J=8.9Hz, 1H), 7.80-7.91(m, 1H), 8.18-8.36(m, 4H), 8.64(s, 1H), 12.71(br s, 1H), 13.36(br s, 1H).

## [실시예 84]

[7-클로로-2-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

적절한 상응하는 전구체를 사용하는 실시예 15에 기재된 바와같이 표제 화합물을 제조하였다.

mp : > 250°C

MS(Cl) : 358(M+H)

C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>ClF에 대한 원소 분석

이론치 : C, 53.57; H, 3.07; N, 14.56

실측치 : C, 53.55; H, 2.94; N, 14.44

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.18-7.32(m, 1H), 7.46-7.60(m, 4H), 8.06(s, 1H), 8.17(d, J=8.7Hz, 1H), 12.09(br s, 1H), 12.92(br s, 1H).

## [실시예 85 내지 94]

적절한 상응하는 전구체를 사용하는 실시예 35에 기재된 바와같이 제조하였다. 전구체 아실 히드라지드로부터의 물리적 데이터 및 수율을 표 2에 제시한다.

[표 2a]

적절한 상용하는 전구체를 사용하여 실시예 35에 기재된 바와같이 하여  
제시된 화합물을 제조하였다(아실 히드라지드로부터의 수율을 제시함).

실시 예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/측정치)
85	7-클로로-2-(2-플루오로페닐)-4-히드록 사-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4, 5-b)퀴놀린-1,10-디온	13	> 250	358 (M+H)	7.26-7.64(m, 5H), 8.07(s, 1H), 8.16(d, J=8.6Hz, 1H), 12.09(br s, 1H), 12.93(br s, 1H)	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> FCl · 0.45 H <sub>2</sub> O C=55.81/55.84, H=2.73/2.38, N=11.49/11.23
86	7-클로로-2-(3,5-디트리플루오로페닐) -4-히드록사-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	12	> 250	476 (M+H)	7.48(dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 8.02-8.13(m, 2H), 8.18(d, J=8.6Hz, 1H), 8.40(s, 2H), 12.20(br s, 1H), 13.13(br s, 1H)	C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F <sub>3</sub> Cl C=47.26/47.35, H=1.84/1.83, N=8.70/8.70
87	7-클로로-2-(2,4-디플루오로페닐)-4-히 드록사-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노 (4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	32	> 250	376 (M+H)	7.20-7.30(m, 1H), 7.45-7.56(m, 2H), 7.58-7.70(m, 1H), 8.07(s, 1H), 8.16(d, J=8.7Hz, 1H)	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F <sub>2</sub> Cl · 0.50 H <sub>2</sub> O C=53.07/53.08 H=2.36/2.37, N=10.92/10.72
88	7-클로로-2-(2,5-디플루오로페닐)-4-히 드록사-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노 (4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	13	> 250	376 (M+H)	7.31-7.56(m, 4H), 8.06(s, 1H), 8.16(d, J=8.7Hz, 1H), 12.12(br s, 1H), 13.00(br s, 1H)	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F <sub>2</sub> Cl C=54.35/54.14, H=2.15/2.34, N=11.18/11.19
89	7-클로로-4-히드록사-2-(4-니트로페닐)- 1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b) 퀴놀린-1,10-디온	25	> 250	385 (M+H)	7.48(dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 7.95-8.00(m, 2H), 8.06(d, J=1.8Hz, 1H), 8.17(d, J=8.7Hz, 1H), 8.32-8.41(m, 2H), 12.16(br s, 1H), 13.15(br s, 1H)	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F <sub>2</sub> Cl · 0.085CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H C=51.06/51.18, H=2.59/2.58, N=13.94/13.90
90	7-클로로-1-히드록사-3-(4-트리플루오로 페닐)-3,4,5,10-테트라히드로피리다 지노(4,5-b)퀴놀린-4,10-디온	12	> 250	408 (M+H)	7.64(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.91-8.04(m, 4H), 8.24(d, J=1.9Hz, 1H), 8.32(d, J=8.8Hz, 1H), 12.61(br s, 1H), 13.45(br s, 1H)	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F <sub>3</sub> Cl · 0.30 H <sub>2</sub> O C=52.33/52.39, H=2.34/2.36, N=10.17/9.91
91	7-클로로-4-히드록사-2-(4-트리플루오로 페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다 지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	49	> 250	408 (M+H)	7.48(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.86(s, 4H), 8.07(d, J=2.0Hz, 1H), 8.17(d, J=2.0Hz, 1H), 12.09(br s, 1H), 13.04(br s, 1H)	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F <sub>3</sub> Cl · 0.35 H <sub>2</sub> O C=52.22/52.19, H=2.36/2.01, N=10.15/9.82

[표 2b]

실시 예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/측정치)
92	7-클로로-4-히드록사-2-(3-니트로페닐)-1, 2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b) 퀴놀린-1,10-디온	15	> 250	385 (M+H)	7.46(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.70-7.79(m, 1H), 8.05(d, J=1.6Hz, 1H), 8.07-8.25(m, 3H), 8.49(s, 1H), 12.15(br s, 1H), 13.07(br s, 1H)	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F <sub>2</sub> Cl · 0.40 H <sub>2</sub> O · 0.30CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H C=49.38/49.54, H=2.63/2.35, N=13.31/12.98
93	7-클로로-1-히드록사-3-(4-설포닐페닐) -3,4,5,10-테트라히드로피리다지노(4, 5-b)퀴놀린-4,10-디온	12	> 250	418 (M+H)	3.31(s, 3H), 7.64(dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 8.01-8.11(m, 4H), 8.24(d, J=1.7Hz, 1H), 8.31(d, J=8.8Hz, 1H), 12.61(br s, 1H), 13.47(br s, 1H)	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F <sub>2</sub> ClS · 0.25 H <sub>2</sub> O C=51.19/51.20, H=2.98/2.75, N=9.95/10.01
94	7-클로로-4-히드록사-2-(4-설포닐페닐) -1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4, 5-b)퀴놀린-1,10-디온	48	> 250	418 (M+H)	3.28(s, 3H), 7.47(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.90-7.93(m, 2H), 8.01-8.06(m, 3H), 8.17(d, J=8.7Hz, 1H), 13.07(br s, 1H)	

[실시예 95 내지 103]

적절한 상용하는 전구체를 사용하는 실시예 80에 기재된 바와같이 제조하였다. 전구체 2-피롤리디노퀴놀  
린으로부터의 물리적 데이터 및 수율을 표 3에 제시한다.

[표 3a]

적절한 상용하는 전구체를 사용하는 실시예 82에 기재된 바와 같이 제조하였다. (3-카르보메톡시-2-피롤리디노카르바미드-7-클로로-4-히드록시퀴놀린으로부터의 수율을 3에 제시한다)

실시예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/측정치)
95	7-클로로-4-히드록시-2-(헥사플루오로벤질)-1,2,5,10-테트라하드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	54	> 300	444 (M+H)	5.21(s, 2H), 7.43(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 8.01(d, J=1.6Hz, 1H), 8.13(d, J=8.6Hz, 1H)	C <sub>19</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> F <sub>6</sub> Cl C=48.72/48.40, H=1.59/1.82, N=9.47/9.23
96	7-클로로-2-(2-시아노벤질)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라하드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	61	> 250	379 (M+H)	5.27(s, 2H), 7.36-7.52(m, 3H), 7.62-7.70(m, 1H), 7.87(dd, J=7.7, 1.0Hz, 1H), 8.04(d, J=1.8Hz, 1H), 8.15(d, J=8.7Hz, 1H), 12.00(br s, 1H), 12.75(br s, 1H)	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl · 0.30 H <sub>2</sub> O C=59.40/59.44, H=3.04/3.10, N=14.58/14.36
97	7-클로로-2-(3-클로로벤질)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라하드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	77	> 250	388 (M+H)	5.11(s, 2H), 7.24-7.46(m, 5H), 8.03(s, 1H), 8.15(d, J=8.7Hz, 1H), 11.95(br s, 1H), 12.68(br s, 1H)	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl C=55.69/55.68, H=2.86/3.03, N=10.82/10.59
98	7-클로로-2-(3,5-디트리플루오로메틸벤질)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라하드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	52	> 250	490 (M+H)	5.29(s, 2H), 7.43(dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 8.00-8.08(m, 4H), 8.15(d, J=8.7Hz, 1H), 11.94(br s, 1H), 12.67(br s, 1H)	C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> F <sub>3</sub> Cl C=59.05/58.71, H=4.66/4.74, N=12.15/11.85
99	7-클로로-4-히드록시-2-(3-페닐프로필)-1,2,5,10-테트라하드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	57	> 250	382 (M+H)	1.92-2.06(m, 2H), 2.58-2.68(m, 2H), 3.88-3.98(m, 2H), 7.12-7.32(m, 5H), 7.41(d, J=8.2Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 8.13(d, J=8.5Hz, 1H), 11.87(br s, 1H), 12.53(br s, 1H)	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl C=62.91/62.75, H=4.22/4.38, N=11.00/10.92

[표 3b]

실시예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/측정치)
100	7-클로로-4-히드록시-2-(4-메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	72	> 250	368 (M+H)	2.27(s,3H), 5.05(s,2H), 7.08-7.22(m,4H), 7.43(d,J=8.7Hz,1H), 8.02(s,1H), 8.14(d,J=8.7Hz,1H), 11.92(br s,1H), 12.62(br s,1H)	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl C=62.05/61.86, H=3.84/4.00, N=11.42/11.34
101	7-클로로-4-히드록시-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	60	> 250	422 (M+H)	5.19(s,2H), 7.40-7.56(m,3H), 7.70(d,J=8.1Hz,2H), 8.03(s,1H), 8.14(d,J=8.6Hz,1H), 11.96(br s,1H), 12.71(br s,1H)	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub> Cl C=54.11/54.01 H=2.63/2.82 N=9.96/9.62
102	7-클로로-2-(4-시아노페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	43	> 250	379 (M+H)	5.18(s,2H), 7.40-7.50(m,3H), 7.80(d,J=8.2Hz,2H), 8.03(s,1H), 8.14(d,J=8.7Hz,1H), 11.96(br s,1H), 12.72(br s,1H)	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Cl · 0.23H <sub>2</sub> O C=59.60/59.57, H=3.02/3.10, N=14.63/14.85
103	7-클로로-2-(2-플루오로페닐)-4-히드록시-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	59	> 250	372 (M+H)	5.16(s,2H), 7.12-7.40(m,4H), 7.43(dd,J=8.6,1.3Hz,1H), 8.03(s,1H), 8.15(d,J=8.6Hz,1H), 11.94(br s,1H), 12.66(br s,1H)	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> FCI · 0.50 H <sub>2</sub> O C=56.78/56.84 H=3.18/3.13, N=11.03/10.98

## [실시예 104]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2,6-디히드록시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

7-클로로-4-히드록시-2-(2,6-디메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.5618 g, 1.4 mM)의 현탁액을 50 ml의 48% 브롬화수소산 내에서 환류시켰다. 약 45 분후에 현탁액이 옅은 지색 용액이 되었다. 2시간 동안의 환류후에 HPLC 분석으로 상기 반응이 완료되었다는 것을 알았다. 냉각시키자마자 용액은 침전물을 형성하였으며, 이를 여과로 제거하고, 수성 세척액이 더이상 산성을 띠지 않을 때까지 물로 세척하였다. 고체를 메탄올내의 4 ml 45%의 수산화 콜린에 용해시키고, 미세한 프리트 뷰너 깔때기로 여과하여 임의의 입자 물질을 제거하였다. 진한 HCl로 산성화하여 황갈색 침전물을 얻고, 이를 여과로 제거하였다. 습한 고체를 메탄올에 용해시키고, 용매를 증발시켜 황갈색 고체인 소정의 생성물(0.230 g, 44.3%)을 얻었다.

MS(Cl) : 372(M+1)

C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl : 0.7HBr에 대한 원소 분석

이론치 : C, 47.55; H, 2.75; N, 9.78

실측치 : C, 47.85; H, 3.85; N, 9.70

300MHz <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d) : 12.65(br s,1H,교환가능함), 8.2(d,1H,J=9.0Hz), 8.12(s,1H), 7.47(d,1H,J=9.0Hz), 6.80(d,1H,J=6.0Hz), 6.74(d,1H), 6.70(s,1H).

## [실시예 105]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-카복시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

HPLC로 반응을 감시하면서 50 ml 1N KOH 내의 7-클로로-4-히드록시-2-(4-시아노페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.400 g, 1.04 mM)의 현탁액을 5 시간 동안 환류시켰다. 초기 현탁액은 느리게 황색 용액이 되었다. 신규한 물질로의 총 전환율은 HPLC에 의해 환류 5시간 후에 달성된 것으로 판단됐다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 진한 HCl로 산성화시켰다. 산성화시키자마자, 침전물이 즉시 형성되었으며, 이를 흡입 여과로 제거하였다. 황색 필터 케이크를 물로 세척하고, 1:1 에탄올:메탄올 용액에 현탁시킨 후, 60°C 진공 하에서 용매를 제거하였다. 황색 분말이 얻을 때까지 이를 반복하여 소정의 화합물인 자유 유동성 고체(0.400 g, 100%)를 얻었다.

MS(Cl) : 384(M+1)

C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl · 2.7HCl에 대한 원소 분석

이론치 : C, 44.38; H, 2.87; N, 9.15

실측치 : C, 44.83; H, 2.65; N, 8.71

300MHz  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ ) : 13.04(br s, 1H, 교환가능함), 12.20(br s, 1H, 교환가능함), 8.1(d, 1H, J=9.0Hz), 8.08(s, 1H), 8.03(d, 2H, J=9.0Hz), 7.70(d, 2H, J=9.0Hz), 7.465(d, 1H).

[실시에 106]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

5:1 48%의 HBr:메탄설폰산의 50 ml 용액에 7-클로로-4-히드록시-2-(4-메톡시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(1.0328 g, 27.9 mM)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 110°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. HPLC 분석에 의해 신규한 물질로의 총 전환률을 알았다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 뷰흐너 깔때기로 여과하였다. 황색 고체를 100 ml의 증류수로 2 회 및 200 ml 1:1 THF: 에테르 용액으로 세척하였다. 황색 고체가 자유 유동성을 띠 때까지 헥산으로 세척하였다. 분석하기 전에 상기 고체를 72 시간 동안 공기 건조시켰다. 상기 반응에 대해서는 수율(%)을 기록하지 않았다.

MS(Cl) : 390(M+1)

$\text{C}_{17}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2 \cdot 2.3\text{HBr}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 35.43; H, 1.97; N, 7.29

실측치 : C, 35.40; H, 1.95; N, 6.85

300MHz  $^1\text{N}$  NMR(DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ ) : 8.08(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.30(d, 2H, J=8.73Hz), 6.8(d, 2H, J=8.73Hz).

[실시에 107]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-카르복사미드페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

50 ml 둥근 바닥 플라스크에 7-클로로-4-히드록시-2-(4-시아노페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.2040 g, 0.558 mM)을 넣었다. 이를  $\text{H}_2\text{SO}_4$  6 ml에 용해시키고, 50°C로 가온시켰다. 가온시킨 용액을 10.0 g의 분쇄 얼음에 부어 황색 고체를 얻었다. 고체를 흡입 여과로 수용액에서 제거하고, 60 ml의 증류수 및 30 ml의 0.1N  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하였다. 얻은 황색 페이스트를 1:1 에탄올:메탄올에 현탁시키고, 고체가 자유 유동성이 될 때까지 용매를 진공하에 제거하였다. 60 ml의 메탄올 및 200 ml의 THF로 세척하여 자유 유동성인 황색 고체를 얻었다. 공기 건조시킨 후, 소정 생성물(0.187 g, 87.7%)이 황색 고체로 얻었다.

FAB : 277.2, 257.1, 299.1, 883.1(M+1)

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{SO}_4$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 42.37; H, 2.68; N, 10.98

실측치 : C, 42.75; H, 3.10; N, 10.61

300MHz  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$  /TFA- $d$ ) : 8.23(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.05(d, 2H, J=8.49Hz), 7.70(d, 2H, J=8.49Hz), 7.465(d, J=8.49Hz).

[실시에 108]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-테트라졸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

10 ml NMP에 7-클로로-4-히드록시-2-(4-시아노페닐)-1,2,5,10-테트라히드로 피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.5 g, 1.37 mM) 및 트리에틸아민 (0.206 g, 1.57 mM) 및 나트륨 아지드(0.534 g, 8.22 mM)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 격렬하게 교반하고, 이를 6 시간 동안 170°C로 가열하였다. 이때, HPLC 분석으로 반응이 완료되었다는 것을 알았다. 상기 용액을 냉각시켜 침전물이 형성되기 시작하였다. 더 이상의 침전이 발생되지 않을 때까지 상기 냉각된 현탁액에 디에틸 에테르를 첨가하였다. 상기 고체를 흡입 여과로 제거하고, 고체가 황갈색의 자유 유동성 분말이 될 때까지 에테르로 세척하였다. 그후, 이를 100 ml 1N HCl에 현탁시켜 임의의 과량의 나트륨 아지드 및 트리 에틸아민 염산염을 제거하였다. 고체를 여과로 제거하고, 황갈색 고체가 자유 유동성 분말이 될 때까지 1:1 메탄올:에테르 용액으로 세척하였다. 이를 공기 건조시켜 소정의 생성물(0.552 g, 99.1%)을 얻었다.

FAB : 277.2, 257.1(M+1)

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl} \cdot 2.4\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 47.93; H, 3.30; N, 21.73

실측치 : C, 47.36; H, 3.32; N, 10.57

300MHz  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 12.10 (br s, 1H, 교환가능함), 8.19-8.12(m, 4H), 8.065(s, 1H), 7.85(d, 3H, J=9.00Hz).

[실시에 109]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-N,N-디에틸카르복시아미도페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

20 mL 무수 THF에 7-클로로-4-히드록시-2-(4-카르복시페닐)-1,2,5,10-테트라 히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.3436 g, 0.897 mM)을 질소 대기하에서 현탁시켰다. 상기 현탁액에  $\text{SOCl}_2$ (0.13 mL, 1.79 mM)를 첨가하였다. 이를 60 분 동안 환류 가열시키고, 이때 1 mL의 DMF를 첨가하였다. DMF를 첨가하자마자 현탁액은 즉시 담황색 용액이 되었으며, 5분후에 다시 영원히 황색 용액이 되었다. 감압하에 THF를 제거하고, 10 mL의 DMF를 실온에서 첨가하였다. 생성된 어두운 오렌지색 용액을  $-10^\circ\text{C}$ 로 냉각하였다. 이에 디에틸아민(0.27 mL, 2.69 mM)을 첨가하였다. 디에틸아민을 첨가하자마자 즉시 암적색 침전물이 형성됐다. 50 mL 1N HCl을 50 mL의 포화 NaCl과 함께 느리게 첨가하여 상기 현탁액을 저온으로 유지시켜 황색 침전물을 얻었다. 침전물을 여과로 제거하고, 이를 200 mL 물 및 1000 mL 에테르로 세척하였다. 4:1 에테르:메탄올로 세척하여 자유 유동성 고체를 얻었다. 공기 건조시킨 후, 황색 고체인 소정의 생성물(0.1485 g, 38.1%)을 얻었다.

MS(Cl) : 439(M+1)

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl} \cdot 1.7\text{HCl}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 52.75; H, 4.16; N, 11.18

실측치 : C, 52.63; H, 4.45; N, 10.85

300MHz  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ ) : 12.90(br s, 1H, 교환가능함), 12.08(br s, 1H, 교환가능함), 8.21(s, 1H, J=9.00Hz), 8.11(s, 1H), 87.67(d, 2H, J=9.00Hz), 7.48-7.46(m, 3H, J=6.15Hz), 3.47-3.25(br m, 4H), 1.15(br s, 6H).

[실시에 110]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4-카르복시메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

50 mL 무수 메탄올에 7-클로로-4-히드록시-2-(4-카르복시페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.30 g, 0.785 mM)을 첨가하였다. 상기 백색 현탁액에 2 방울의 진한  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 를 첨가하고, 현탁액을 26시간에 걸쳐 HPLC 로 반응을 감시하면서 환류시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키며, 현탁액을 100 mL 에테르로 희석시켜 부가의 침전물을 얻었다. 흡입 여과로 침전물을 제거하고, 50 mL의 7:1 에테르:메탄올로 세척하였다. 공기 건조시킨 후, 백색 고체인 소정의 생성물(0.327 g, 100%)을 얻었다.

MS(Cl) : 398(M+1)

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl} \cdot 1.5\text{HCl}$ 에 대한 원소 분석

이론치 : C, 50.43; H, 3.01; N, 9.21

실측치 : C, 50.91; H, 3.60; N, 9.36

300MHz  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ /TFA- $d$ ) : 8.15(d, 1H, J=9.00Hz), 8.05(d, 3H), 7.75(d, 2H, J=9.00Hz), 7.47(d, 1H, J=9.00Hz), 3.87(s, 3H).

[실시에 111]

[7-클로로-4-히드록시-2-(4,4-디메틸-2,5-디옥소옥사졸리딘-1-일메틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

60% 광유내의 수산화 나트륨(150 mg, 3.75 mM)을 무수 헥산으로 세척하고, 이를 디메틸포름아미드(20 mL)내에 현탁시켰다. 4,4-디메틸옥사졸리딘-2,5-디온(580 mg, 4.5 mM)을 15분에 걸쳐서 실온에서 부분적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15 내지 20분 동안 실온에서 교반하였다. 이때, 출발 물질인 7-클로로-4-히드록시-2-(2-브로모메틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온을 첨가하고, 반응 혼합물을  $150^\circ\text{C}$ 로 빠르게 가온시켰다. 상기 온도에서 3 시간 후에, 열원을 제거하고, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 1N HCl(100 mL)에 부었다. 상기 혼합물을 약 5 내지 10 분 동안 교반, 흡입 여과하였다. 필터 케이크를 물 및 에테르로 세척, 진공 여과시켜 백색 고체인 소정의 생성물(280 mg, 67%)을 얻었다.

[실시에 112]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2-메틸-2-히드록시프로피온아미노메틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(9740-178-1)]

출발 물질인 7-클로로-4-히드록시-2-(4,4-디메틸-2,5-디옥소옥살리딘-1-일메틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(400 mg, 0.95 mM)을 실온에서 물(30 mL)에 현탁시켰다. 이에 1N NaOH(2.0 mL)를 첨가하였다. 맑은 용액이 생성되었으며, 이를  $50^\circ\text{C}$ 로 2 시간 동안 가온시켰다. 이때 1.2N HCl(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 부가의 30 분 동안  $50^\circ\text{C}$ 에서 교반시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 백색 침전물을 여과로 회수하고, 건조시켜 백색 고체인 소정의 화합물(330 mg, 89%)을 얻었다.

[실시에 113]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2-메틸티오메틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

디메틸포름아미드(20 mL)내의  $\text{NaSCH}_3$ (230 mg, 3.2 mM) 현탁액에 무수 분말인 7-클로로-4-히드록시닐-(2-브로모메틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온의 한 분획을 첨가하였다. 상기 혼합

물을 약 3 시간 동안 약하게 환류 가온시켰다. 이때, 열원을 제거하고, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 1.2N HCl (100 mL)에 붓고, 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 진공 여과하고, 물 및 에테르로 세척한 후, 50°C에서 진공 건조시켜 회백색 분말인 화합물(330 mg, 91%)을 얻었다.

mp : 275-277°C

MS(Cl) : 338(M+1)

<sup>1</sup>H NMR : 2.11(s, 3H), 2.79(t, 2H, J=7.13Hz), 4.09(t, 2H, J=7.08Hz), 7.42(dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.59Hz, J<sub>2</sub>=1.6Hz), 8.57(d, 1H, J=1.77Hz), 8.13(d, 1H, J=8.64Hz), 11.8(br s, 1H), 12.64(br s, 1H).

[실시예 114]

[7-클로로-4-히드록시-2-(2-메틸설포닐에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실온에서 교반된 메탄올(5 mL)내의 7-클로로-4-히드록시-2-(2-메틸티오에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온(0.11g, 0.33 mM) 용액에 물(1 mL)내의 옥손, 모노퍼설페이트 화합물(250 mg, 1.0 mM)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 여과하였다. 미가공 생성물을 다시 따뜻한 물과 함께 교반하여 산화제를 완전히 제거하였다. 여과 및 진공 건조로 백색 고체인 분석적으로 순수한 생성물(95 mg, 75%)을 분리하여 얻었다.

[실시예 115]

[7-클로로-4-히드록시-2-(티오펜-2-일메틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온]

실온에서 교반된 테트라히드로푸란(75 mL)내의 2-(티오펜-2-일메틸)-t-부틸카르 바자이트(1.0 g, 4.4 mM) 및 3-피롤아미노-3-카르복시-7-클로로퀴놀린-4-온 (1.2 g, 8.6 mM)의 용액에 디이소프로필카르보디이미드(0.84 mL, 5.4 mM)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 제2 반응 플라스크로 흡입 여과시켰다. 여과액(실온에서 교반시킴)에 메탄설포산(12 mL, 185 mM)을 첨가하였다. 생성된 용액을 17 시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC 분석으로 반응이 완료된 것을 알았다. 반응 혼합물을 얼음 물(200 mL)에 부었다. 현탁액을 약 15분 동안 교반, 여과하였다. 필터 케이크를 물 및 에테르로 세척, 진공 건조시켜 분석적으로 순수한 소정의 화합물(1.1 g, 84%)을 얻었다.

실시예 111 내지 144에 대한 물리적 데이터를 하기 표 4 내지 8에 제시한다.

[표 4a]

적절한 상응하는 전구체를 사용하여 실시예 111에 기재된 바와같이 하여  
제시된 화합물을 제조하였다.

실시예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/측정치)
116	7-플로로-4-히드록시-2-(숙신아미드-1-일에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	77	359-363 (분해)	389(M+1)	2.57(s, 4H), 3.30(m, 2H), 4.02(m, 2H), 7.43(d, 1H, J=8.6Hz), 8.02(s, 1H), 8.13(d, 1H, J=8.7Hz), 11.91(br s, 1H), 12.61(br s, 1H)	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl·0.3 H <sub>2</sub> O C=51.80/51.91, H=3.48/3.56, N=14.21/14.08
111	7-플로로-4-히드록시-2-(4,4-디메틸-2,5-디옥소옥사졸리딘-1-일에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	67	350-351 (분해)	419(M+1)	1.42(s, 6H), 3.76(m, 2H), 4.13(m, 2H), 7.43(m, 2H, J=8.7Hz), 8.02(s, 1H), 8.13(d, 1H, J=8.8Hz), 11.9(brs, 1H), 12.7(br s, 1H)	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl·0.2 H <sub>2</sub> O C=51.18/51.23, H=3.67/3.80, N=13.26/13.04
117	7-플로로-4-히드록시-2-(5-케틸-5-케닐-2,4-디옥소이미다조-3-일에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	54	165-170	480(M+1)	1.61(s, 3H), 3.71(m, 2H), 4.13(m, 2H), 7.37(m, 5H), 7.44(dd, 1H, J <sub>1</sub> =8.7Hz, J <sub>2</sub> =1.95Hz), 8.02(d, 1H, J=2.0Hz), 8.15(d, 1H, J=8.7Hz), 8.84(s, 1H), 11.9(br s, 1H), 12.64(br s, 1H)	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl·1.2 H <sub>2</sub> O C=55.09/55.00, H=4.10/3.98 N=13.96/13.81
118	7-플로로-4-히드록시-2-(1-케틸-2,4-디옥소이미다조-3-일에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	97	> 250	404(M+1)	2.78(s, 3H), 3.69(t, 2H, J=5.6Hz), 3.89(s, 2H), 4.03(t, 2H, J=5.6Hz), 7.44(dd, 1H, J <sub>1</sub> =8.7Hz, J <sub>2</sub> =2.0Hz), 8.02(d, 1H, J=2.0Hz), 8.13(d, 1H, J=8.7Hz), 11.9(br s, 1H), 12.61(br s, 1H)	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl·0.9 H <sub>2</sub> O C=48.62/48.94, H=3.79/3.63, N=16.67/16.33
119	7-플로로-4-히드록시-2-(5,5-디메틸-2,4-디옥소이미다조-3-일에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	91	> 250	418(M+1)	1.41(s, 6H), 3.76(m, 2H), 4.11(m, 2H), 7.43(d, 1H, J=8.6Hz), 8.02(s, 1H), 8.13(d, 1H, J=8.6Hz), 11.94(br s, 1H), 12.71(br s, 1H)	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl·0.4 H <sub>2</sub> O C=50.87/50.97, H=3.98/4.05, N=16.48/16.14
120	7-플로로-4-히드록시-2-(이미다조-3-일에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	59	> 250	358(M+1)	4.3(m, 2H), 4.60(m, 2H), 7.41(d, 1H, J=7.1Hz), 7.52(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.93(s, 1H), 8.06(d, 1H, J=8.7Hz), 9.18(s, 1H), 3.35(br s)	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl·1.0 HCl·1.0H <sub>2</sub> O·0.5N aCl C=44.72/44.95, H=3.52/3.41, N=16.29/16.24

[표 4b]

실시예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/측정치)
121	7-클로로-4-히드록시-2-(5,5-디메틸-2,4-디옥소이미다조-3-일레일)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	64	272-276	542(M+1)	3.82(m, 2H), 4.16(m, 2H), 7.23(m, 10H), 7.44(d, 1H, J=8.7Hz), 8.03(s, 1H), 8.17(d, 1H, J=8.7Hz), 9.54(s, 1H), 11.89(s, 1H), 12.69(s, 1H)	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> · 1.0 H <sub>2</sub> O C=59.87/59.90, H=3.96/3.81, N=12.47/11.75
122	7-클로로-4-히드록시-2-(2,5-디옥소티아졸리딘-1-일레일)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	77	323-326 (분해)	407(M+1)	3.82(m, 2H), 4.06(m, 2H), 4.12(s, 2H), 7.44(dd, 1H, J <sub>1</sub> =8.6Hz, J <sub>2</sub> =1.9Hz), 8.02(d, 1H, J=1.9Hz), 8.14(d, 1H, J=8.7Hz), 11.9(br s, 1H), 12.7(br s, 1H)	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> Cl · 1.1H <sub>2</sub> O C=45.24/45.23, H=3.08/3.01, N=13.16/12.21
123	7-클로로-4-히드록시-2-(1,3-디옥스포리디노(2,3-c)피롤리딘-2-일레일)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	61	311-314	438(M+1)	3.94(t, 2H, J=5.4Hz), 4.14(t, 2H, J=5.4Hz), 7.42(dd, 1H, J <sub>1</sub> =8.7Hz, J <sub>2</sub> =1.7Hz), 7.87(dd, 1H, J <sub>1</sub> =4.8Hz, J <sub>2</sub> =1.1Hz), 7.99(d, 1H, J=1.9Hz), 8.11(d, 2H, J=8.7Hz), 9.10(m, 2H), 11.89(br s, 1H), 12.53(br s, 1H)	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> · 1.0H <sub>2</sub> O C=52.70/52.75, H=3.10/2.82, N=15.36/15.43
124	7-클로로-4-히드록시-2-(o-벤조익살피드-2-일레일)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	59	> 250	473(M+1)	4.04(t, 2H, J=5.4Hz), 4.27(t, 2H, J=5.4Hz), 7.18(dd, 1H, J <sub>1</sub> =8.7Hz, J <sub>2</sub> =1.56Hz), 8.03(m, 2H), 8.12(dd, 2H, J <sub>1</sub> =6.7Hz, J <sub>2</sub> =1.2Hz), 8.24(dd, 1H, J <sub>1</sub> =6.7Hz, J <sub>2</sub> =1.53Hz), 11.90(br s, 1H), 12.59(br s, 1H)	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> SiCl · 1.0 H <sub>2</sub> O C=48.94/49.27, H=3.08/3.48, N=11.41/11.09
125	7-클로로-4-히드록시-2-(5,5-헥사메틸헨-2,5-디옥소살피리딘-1-일레일)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	80	> 250	459(M+1)	1.45(m, 10H), 3.76(m, 2H), 4.12(m, 2H), 7.44(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.02(s, 1H), 8.15(d, 1H, J=8.6Hz), 11.95 (br s, 1H), 12.70(br s, 1H)	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> Cl · 1.0H <sub>2</sub> O C=52.89/52.81, H=4.44/4.20, N=11.75/11.51
126	7-클로로-4-히드록시-2-(벤조(e)(1,3)옥사자날-2,4-디온에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	92	> 250	453(M+1)	4.23(m, 4H), 7.41(m, 3H), 7.78(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.98(m, 1H), 8.10(d, 1H, J=8.7Hz), 11.90(br s, 1H), 12.6(br s, 1H)	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> · 0.2H <sub>2</sub> O C=55.24/55.26, H=3.16/2.96, N=12.22/12.28

[표 4c]

실시예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/측정치)
127	7-클로로-4-히드록시-2-(1,2,4-트리아졸-2-일)에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	70	> 250	359(M+1)	4.23(t, 2H, J=5.65Hz), 4.54(t, 2H, J=5.66Hz), 7.40(dd, 1H, J <sub>1</sub> =8.7Hz, J <sub>2</sub> =1.9Hz), 7.93(s, 1H), 7.98(d, 1H, J=1.9Hz), 8.09(d, 1H, J=8.7Hz), 8.48(s, 1H), 11.9(br s, 1H), 12.6(br s, 1H)	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 0.2NaCl C=49.31/49.58, H=3.12/3.35, N=22.40/22.38
128	7-클로로-4-히드록시-2-(1,2,3-트리아졸-2-일)에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	75	> 250	359(M+1)	4.32(m, 2H), 4.77(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.75(s, 1H), 8.01(m, 1H), 8.13(m, 2H), 11.9(br s, 1H), 12.6(br s, 1H)	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·0.7H <sub>2</sub> O C=48.80/48.82, H=3.57/3.33, N=20.69/20.42
129	7-클로로-4-히드록시-2-(1,2,3,4-테트라졸-1-일)에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온  7-클로로-4-히드록시-2-(1,2,3,4-테트라졸-2-일)에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	83  이성체의 1:1 혼합물	> 250	360(M+1)	4.32(t, 1.5H, J=5.57Hz), 4.39(t, 1.5H, J=5.55Hz), 4.87(t, 1.5H, J=6.31Hz), 5.08(t, 1.5H, J=5.60Hz), 7.45(m, 1H), 8.01(m, 1H), 8.94(s, 0.5H), 9.47(s, 0.5H), 11.92(br s, 1H), 12.59(br s, 0.5H), 12.63(br s, 0.5H)	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> ·0.5H <sub>2</sub> O C=46.74/46.70, H=2.86/3.16, N=27.26/26.09
130	7-클로로-4-히드록시-2-(5-메틸-2,5-디옥소옥사졸리딘-1-일)에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	74	> 250	467(M+1)	3.80(m, 1.5H), 3.92(m, 1.5H), 4.00(m, 1.5H), 4.38(m, 1.5H), 7.40(m, 6H), 8.00(s, 1H), 8.18(d, 1H, J=8.6Hz), 11.95(br s, 1H), 12.75(br s, 1H)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·0.2H <sub>2</sub> O C=55.12/54.91, H=3.50/3.48, N=11.65/11.64

[표 5]

적절한 상용하는 전구체를 사용하여 실시예 112에 기재된 바와같이 하여  
제시된 화합물을 제조하였다.

실시예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/측정치)
112	7-클로로-4-히드록시-2-(2-에틸-2-히드록시프로피온아미도에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	84	300-303	392(M+1)	1.18(s,3H), 1.38(s,3H), 3.4(m,2H), 3.95(m,2H), 7.26(m,0.5H), 7.42(d,1H,J=8.7Hz), 7.83(m,0.5H), 8.01(s,1H), 8.13(d,1H,J=8.6Hz), 11.9(br s,1H), 12.6(br s, 1H)	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl·0.2NaCl C=50.48/50.58, H=4.24/4.25, N=13.85/13.84
131	7-클로로-4-히드록시-2-(1-히드록시시클로헥실카르복스아미도에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	81	> 250	433(M+1)	1.50(m,10H), 3.43(m,2H), 3.98(m,2H), 7.43(d,1H,J=8.3Hz), 7.88(bt,1H,J=5.8Hz), 8.01(s,1H), 8.13(d,1H,J=8.7Hz), 11.9(br s,1H), 12.6(br s, 1H)	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> C=53.28/53.17, H=5.14/5.00, N=12.43/12.08
132	7-클로로-4-히드록시-2-(2-히드록시벤즈아미도에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	84	> 250	427(M+1)	3.71(m,2H), 4.11(m,2H), 6.88(m,2H), 7.39(m,2H), 7.86(d,1H,J=8.0Hz), 7.94(d,1H,J=1.5Hz), 8.04(d,1H,J=8.7Hz), 8.09(bt,1H,J=5.6Hz)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·0.8H <sub>2</sub> O C=54.44/54.37, H=3.79/3.73, N=12.70/12.63
133	7-클로로-4-히드록시-2-(2-히드록시-2,2-디메틸아세트아미도에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	66	> 250	517(M+1)	3.50(m,2H), 4.05(t,2H,J=6.0Hz), 7.22(m,6H), 7.36(m,4H), 7.43(m,1H), 8.05(d,1H,J=1.42Hz), 8.15(d,1H,J=8.6Hz), 8.26(bt,1H), 11.90(br s,1H), 12.68(brs,1H)	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> C=62.73/59.69, H=4.09/3.95, N=10.84/11.11
134	7-클로로-4-히드록시-2-(2-에틸-2-히드록시부티르아미도에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	76	> 250	407(M+1)	0.70(t,3H,J=7.35Hz), 1.17(s,3H), 1.38(m,1H), 1.56(m,1H), 3.46(m,2H), 3.98(m,2H), 7.42(d,1H,J=7.95Hz), 7.82(bt,1H,J=5.6Hz), 8.00(d,1H,J=8.6Hz), 11.87(br s,1H), 12.57(br s,1H)	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·0.2NaCl C=51.66/51.89, H=4.57/4.62, N=13.39/13.31

[표 6]

적절한 상용하는 전구체를 사용하여 실시예 113에 기재된 바와같이 하여  
제시된 화합물을 제조하였다.

실시예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/측정치)
113	7-클로로-4-히드록시-2-(2-에틸티오에틸)- 1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b) 퀴놀린-1,10-디온	85	282-284	338(M+1)	2.11(s,3H), 2.79(t,2H,J=7.1Hz), 4.08(t,2H,J=7.1Hz), 7.42(d,1H,J=7.8Hz), 8.01(s,1H), 8.13(d,1H,J=8.6Hz), 11.91(br s,1H), 12.64(br s,1H)	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>1</sub> C=49.78/49.73, H=3.58/3.73 N=12.44/12.30
135	7-클로로-4-히드록시-2-(2-에틸티오에틸)- 1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b) 퀴놀린-1,10-디온	53	264-266	352(M+1)	1.20(t,3H,J=7.35Hz), 2.56(q,2H,J=7.38Hz), 2.82(t,2H,J=7.26Hz), 4.06(t,2H,J=7.31Hz), 7.43(dd,1H,J <sub>1</sub> =8.64Hz, J <sub>2</sub> =1.95Hz), 8.02(d,1H,J=1.98Hz), 8.13(d,1H,J=8.61Hz), 11.9(br s,1H), 12.6(br s,1H)	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S C=51.07/51.21, H=4.04/4.01, N=11.99/11.94
136	7-클로로-4-히드록시-2-(2-n-부틸티오에틸)- 1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5-b) 퀴놀린-1,10-디온	75	248-250	380(M+1)	0.88(m,3H), 1.36(m,2H), 2.52(m,2H), 2.80(t,2H,J=7.2Hz), 4.06(t,2H,J=7.2Hz), 7.42(m,1H), 8.02(s,1H), 8.13(d,1H,J=8.6Hz), 11.92(br s,1H), 12.63(br s,1H)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S C=53.45/53.43, H=4.78/4.95, N=11.06/11.21
137	7-클로로-4-히드록시-2-(2-n-프로필티오에 틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노(4,5- b)퀴놀린-1,10-디온	78	265-268	366(M+1)	0.94(t,3H,J=7.3Hz), 1.55(sx,2H,J=7.3Hz), 2.53(m,2H), 2.80(t,2H,J=7.3Hz), 4.05(t,2H,J=7.3Hz), 7.42(dd,1H,J <sub>1</sub> =8.6Hz,J <sub>2</sub> =1.8Hz), 8.02(d,1H,J=1.9Hz), 8.13(d,1H,J=8.7Hz), 11.9(br s,1H)	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 0.2H <sub>2</sub> O C=52.21/52.53, H=4.53/4.41, N=11.80/11.49

[표 7]

적절한 상용하는 전구체를 사용하여 실시예 114에 기재된 바와같이 하여 제시된 화합물을 제조하였다.

실시예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/측정치)
114	7-클로로-4-히드록시-2-(2-에틸설포닐에틸)-1,2,5,10-테트라하드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	75	> 250	370(M+1)	2.51(s, 3H), 3.53(t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.31(m, 2H), 7.43(dd, 1H, J <sub>1</sub> = 8.6 Hz, J <sub>2</sub> = 1.2 Hz), 8.02(d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.14(d, 1H, J = 8.6 Hz), 12.5(br s, 2H)	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Sr 1.0H <sub>2</sub> O, C = 43.36/43.33, H = 3.64/3.64, N = 10.84/10.57
138	7-클로로-4-히드록시-2-(2-에틸설포닐에틸)-1,2,5,10-테트라하드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	89	270-274	384(M+1)	1.22(m, 3H), 3.18(m, 2H), 3.49(t, 2H, J = 7.13 Hz), 4.30(t, 2H, J = 7.16 Hz), 7.44(dd, 1H, J <sub>1</sub> = 8.7 Hz, J <sub>2</sub> = 1.9 Hz), 8.02(d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.13(d, 1H, J = 8.7 Hz), 11.9(br s, 1H), 1.27(br s, 1H)	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Sr 1.0H <sub>2</sub> O, C = 44.84/44.71, H = 4.01/4.02, N = 10.46/10.44
139	7-클로로-4-히드록시-2-(2-n-부틸설포닐에틸)-1,2,5,10-테트라하드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온	100	288-290	412(M+1)	0.89(l, 3H, J = 7.28 Hz), 1.39(m, 2H), 1.63(m, 2H), 3.17(m, 2H), 3.50(t, 2H, J = 6.96 Hz), 4.30(t, 2H, J = 6.99 Hz), 7.44(d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.02(s, 1H), 8.13(d, 1H, J = 8.6 Hz), 11.97(br s, 1H), 12.79(br s, 1H)	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Sr 1.0H <sub>2</sub> O, C = 47.50/47.14, H = 4.69/4.68, N = 9.77/9.71

[표 8]

적절한 상용하는 전구체를 사용하여 실시예 115에 기재된 바와같이 하여  
제시된 화합물을 제조하였다.

실시예 번호	명 명	수율	mp(°C)	MS(Cl)	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )	분 석 (이론치/ 측정치)
115	7-클로로-4-히드록시-2-(티오벤-2-일 에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지 노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	84	> 250	360(M+ 1)	5.23(s, 2H), 6.98(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.43(m, 2H), 8.02(d, 1H, J=1.95Hz), 8.14(d, 1H, J=8.7Hz), 11.92(br s, 1H), 12.7(br s, 1H)	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·0.5H <sub>2</sub> O C=52.11/52.10, H=3.0113.32, N=11.39/11.0
140	7-클로로-4-히드록시-2-(푸란-2-일 에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지 노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	51	> 250	344(M+ 1)	5.09(s, 2H), 6.36(d, 1H, J=3.1Hz), 6.42(m, 1H), 7.42(m, 1H) 7.59(d, 1H, J=1.0Hz), 8.02(d, 1H, J=1.9Hz), 8.14(d, 1H, J=8.7Hz), 11.9(br s, 1H), 12.7(br s, 1H)	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·0.2HO <sub>2</sub> C=55.46/55.33, H=3.12/3.02, N=11.39/11.10
141	7-클로로-4-히드록시-2-(티오벤-3-일 에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지 노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	65	> 250	360(M+ 1)	5.08(s, 1H), 7.08(d, 1H, J=4.86Hz), 7.37(s, 1H), 7.43(d, 1H, J=8.6Hz), 7.50(m, 1H), 8.02(s, 1H), 8.14(d, 1H, J=8.6Hz), 11.92(br s, 1H), 12.65(br s, 1H)	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·0.2H <sub>2</sub> O C=52.88/52.91, H=2.88/3.12, N=11.56/11.35
142	7-클로로-4-히드록시-2-(푸란-3-일 에틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지 노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	59	> 250	344(M+ 1)	4.92(s, 1H), 6.46(s, 1H), 7.43(d, 1H, J=8.46Hz), 7.63(m, 1H), 8.02(d, 1H, J=1.6Hz), 8.14(d, 1H, J=8.61Hz), 11.92(br s, 1H), 12.67(br s, 1H)	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> C=55.91/55.58, H=4.01/4.03, N=12.22/11.89
143	7-클로로-4-히드록시-2-(3-에틸티오 프로필)-1,2,5,10-테트라히드로피리다 지노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	64	263-265 (분해)	352(M+ 1)	1.93(p, 2H, J=5.37Hz), 3.33(m, 1H, {H <sub>2</sub> O피이크와 중첩됨}), 7.41(d, 1H, J=8.64Hz), 8.01(s, 1H), 8.12(d, 1H, J=8.73Hz), 11.88(br s, 1H), 12.58(br s, 1H)	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S C=51.21/50.98, H=4.01/4.13, N=11.94/11.89
144	7-클로로-4-히드록시-2-(2-시아노에 틸)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지 노(4,5-b)퀴놀린-1,10-디온	55	> 250	317(M+ 1)	2.96(t, 2H, J=6.4Hz), 4.14(t, 2H, 6.42Hz), 7.43(dd, 1H, J <sub>1</sub> =8.69Hz, J <sub>2</sub> =1.18Hz), 8.03(d, 1H, J=1.68Hz), 8.13(d, 1H, J=8.64Hz), 11.98(br s, 1H), 12.81(br s, 1H)	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·0.4H <sub>2</sub> O C=51.91/52.16, H=3.05/3.03, N=17.30/17.18

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 아미노 화합물을 벤조일 클로라이드와 반응시켜 알킬벤즈아미드 PQD 를 형성시켰다. 예를  
들면, R<sup>1</sup> 이 2-에틸벤즈아미드인 유도체를 제조하였으며, 이는 글리신 수용체 길항물질로서 활성을  
갖는다.

[실시예 145]

하기는 사람의 치료 또는 예방의 용도로 임의의 상기 실시예에 예시된 바와 같은 일반식(1)의 화합물 또  
는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 대표적인 약학적 투여 제형을 예시한다.

(a) 정제

	mg/정제
화합물 X	50.0
만니톨, USP	223.75
크로스카르멜로스 나트륨	6.0
옥수수 전분	15.0
히드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC),	2.25
스테아르산 마그네슘	3.0

(b) 캡슐

화합물 X	10.0
만니톨, USP	488.5

크로스카르멜로스 나트륨	15.0
스테아르산 마그네슘	1.5

상기 제형들은 약학분야에 공지된 통상의 절차에 의해 얻을 수 있다. 예를 들면, 정제는 통상의 방법으로 장용피시커 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트의 코팅물을 제공할 수 있다.

#### [실시예 146]

본 실시예는 실시예 2의 화합물로 제조된 비경구 용도에 적절한 제형의 예이다.

비경구 제형	mg/ml
화합물	10.0
메글루민	19.5
덱스트로즈(무수물)	39.5
주사용 무균수	총분량의 1 ml

약학 분야에서 공지된 통상의 방법으로 용액을 제조하였다. 아실화 화합물 이외에 상기 유형의 화합물 및 이의 염은 등물 또는 가용화가 어려울 경우에는 화합물에 대해 과량 몰의 메글루민을 포함하는 메글루민(N-메틸글루카민) 수용액에 활성 화합물을 가용화시켜 제조할 수 있다. 제형을 제조하는 데는 콜린 염이 바람직하다. 덱스트로즈와 같은 부형제를 첨가하여 제형의 삼투압을 조절할 수 있다. 주사용수를 첨가하여 용액의 부피를 최종 부피로 만든다. 또는 트로메타민 또는 1-아르기닌과 같은 기타 아민 베이스를 사용하여 활성 화합물을 가용화시킬 수 있다.

#### [실시예 147]

실시예 2의 화합물 대신에 화합물 X의 콜린 염을 사용한 것을 제외하고, 실시예 49에서와 같이 제형을 제조하였다.

#### [실시예 148]

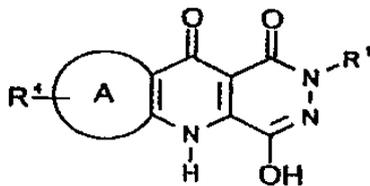
화합물 X의 콜린 염에 10 mg/ml 가 되게 한 5% 덱스트로즈 수용액을 포함하는 제형을 제조하였다.

상기 실시예들은 비제한적인 것으로 간주되어서, 일반식(I 또는 I' 또는 II 또는 III)의 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 사용하여 본 발명과 관련된 발작 또는 기타 질병을 치료 및/또는 예방할 수 있다. 실시예 5, 7, 9, 16, 18 및 20에 도시된 화합물은 생체외 글리신 수용체 분석에 대해 불활성이며, 특히 일반식(I 또는 III)의 화합물을 제외한다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

하기 일반식(IIa)의 화합물, 이의 호변 이성체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.



(IIa)

상기 식에서, A는 치환되지 않은 페닐 또는 피리딜 또는, R<sup>4</sup>로 단일 치환 또는 이중 치환된 페닐 또는 피리딜로부터 선택된 고리 구조이며, R<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이고, 이때, n은 0~6 범위내의 정수로부터 선택된 정수이며, L은 치환되지 않은 페닐 또는 치환된 페닐[이때, 치환된 페닐의 치환체는 각각 OH, 할로, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, 테트라졸, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, SO<sub>q</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬(이때, q는 0, 1 또는 2임), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 퍼할로 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 퍼할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시페닐, CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub> 및 C(O)O C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 기 1, 2, 3, 4 또는 5 종의 치환체임]로부터 선택되고, R<sup>4</sup>는 각각의 경우에 할로겐 및 NO<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되나, 단, n이 1, 2, 3 또는 4 인 경우, L은 각각의 경우 OH, 할로, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 페닐 또는 치환되지 않은 페닐이 아니다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>는 할로겐인 것인 일반식(IIa)의 화합물, 이의 호변 이성체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, A 및 R<sup>4</sup>는 함께 7-클로로페닐인 것인 일반식(IIa)의 화합물, 이의 호변 이성체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.



(4-테트라졸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온, 7-클로로-4-히드록시-2-(4-N,N-디에틸카르복사미도페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온, 7-클로로-4-히드록시-2-(4-카르복시메틸페닐)-1,2,5,10-테트라히드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,10-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 일반식(IIa)와 화합물, 이의 호변 이성체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 7

유효량의 제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 희석제를 포함하는 뇌 손상과 관련된 허혈성 손상 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물.