(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 401/06

(45) 공고일자 1999년10월15일
(11) 등록번호 10-0223133
(24) 등록일자 1999년07월08일

(21) 출원번호	10-1991-0013849	(65) 공개번호	특1992-0004379
(22) 출원일자	1991년08월12일	(43) 공개일자	1992년03월27일

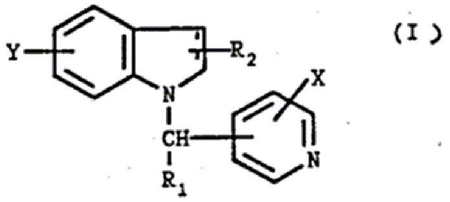
(30) 우선권주장 566,575 1990년08월13일 미국(US)
(73) 특허권자 훽스트-러셀 파마슈티칼즈 인코포레이티드
미국 뉴 저지 08876-1258 소머빌 루트 202-206 노쓰
(72) 발명자 리챠드챨스에플랜드
미합중국 뉴저지 08807 브리지워터 롤링 힐즈 로오드 544
래리데이비스
미합중국 뉴저지 08557 서전츠빌 버드레인 피.오.박스 129
고돈에드워드올슨
미합중국 뉴저지 08873 서머셋 프랭클린 그린즈 8케이
(74) 대리인 이병호

심사관 : 신동인

(54) 1-(피리디닐알킬)-1H-인돌, 인돌린 및 관련동족체 제조방법 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물

요약

본 발명은 일반식(I)의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염, 적용 가능한 경우 기하 및 광학 이성체 및 이의 라세믹 혼합물에 관한 것이다.



(I)

상기식에서,

R_1은 수소, 저급알킬, 아릴저급알킬, 저급알케닐 또는 저급알키닐이고,

R_2는 수소, 저급알킬, 저급알케닐, 포밀 또는 시아노이고,

X는 수소, 할로겐, 니트로, 아미노, 저급알킬, 저급알콕시 또는 하이드록시이고,

Y는 수소, 저급알킬, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 하이드록시, 할로겐, 니트로 또는 아미노이다.

본 발명의 화합물은 감소된 콜린작용에 의한 다양한 기억력 기능장애(예 : 알쯔하이머 질환)의 치료에 유용하다.

명세서

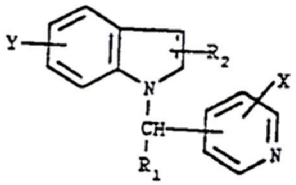
[발명의 명칭]

1-(피리디닐알킬)-1H-인돌, 인돌린 및 관련 동족체, 이들의 제조방법 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 일반식(I)의 화합물, 약제학적으오 허용되는 이의 산 부가염, 또는 이의 기하 및 광학 이성체

및 라세미 혼합물에 관한 것이다.



(I)

상기식에서,

R_1은 수소, 저급 알킬, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐이고,

R_2는 소소, 저급알킬, 저급알케닐, 포밀 또는 시아노이고,

X는 수소, 할로겐, 니트로, 아미노, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 하이드록시이고,

Y는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 아릴 저급 알콕시, 하이드록시, 할로겐, 니트로 또는 아미노이다.

본 발명의 화합물은 감소된 콜린 작용에 의한 다양한 기억력 기능애(예 : 알쯔하이머 질환)의 치료에 유용하다.

일반식(I)에서 점선은 임의의 이중결합을 나타낸다. 이중 결합이 존재하는 경우, 일반식(I)의 화합물은 인돌이다.

명세서 및 첨부된 특허청구의 범위 전반에 걸쳐서, 주어진 화학식 또는 화확명은 이러한 이성체 및 혼합물의 존재하는 경우 모든 기하 및 광학 이성체와 라세미 혼합물을 포함한다.

다른 언급이나 지적이 없는한, 다음의 정의는 명세서 및 첨부된 특허청구 범위 전반에 걸쳐서 적용된다.

용어 저급 알킬은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소로, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 네오펜틸 및 n-헥실등이다.

용어 아릴은 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸 그룹에 의해 임의로 일치환 또는 이치환된 페닐 그룹을 나타낸다.

용어 알콕시는 에테르 산소로부터의 자유 원자가 겹합이 있는 에테르 산소를 통해 결합된 알킬 그룹으로 이루어지는 1가 치환제, 예를 들면 예를 들면 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시 등으 나타낸다.

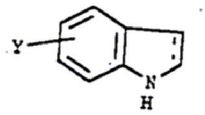
용오 알케닐은 일반식 CnH_2N, 이중결합이 하나 있는 비사이클릭 탄화수소, 예를 들면 에틸렌 및 부틸렌 등을 나타낸다.

용어 알키닐 은 일반식 CnH_2n_{-2}으로, 삼중결합이 하난 있는 비사이클릭 탄화수소, 예를 들면 아세틸렌 및 부틴등을 나타낸다.

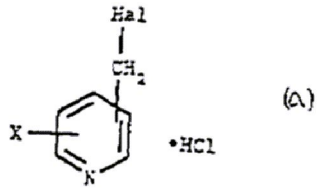
용어 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 구성되는 할로겐족을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 다음과 같은 방법으로 제조된다. 달리 지적하지 않는한, 치환제 R_1, R_2, X 및 Y는 상기에서 정의한 바와 같다.

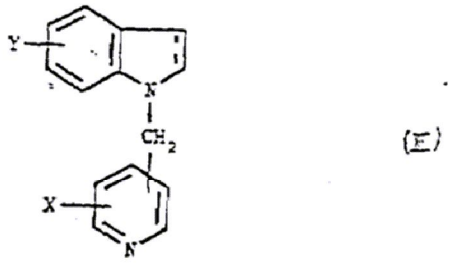
일반식(II)의 화합물을 일반식(a)의 할로알킬피리딘 염산염과 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 수득한다.



(II)



(A)

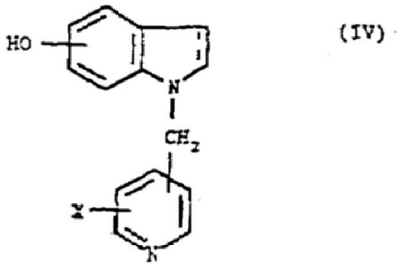


(E)

여기서, Hal은 할로겐이다.

이 반응은 통상적으로 수산화칼륨 등의 염기 및 디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 디메틸포름아미드등의 적합한 용매 존재하에 실온 내지 50℃에서 1내지 20시간 동안 수행한다.

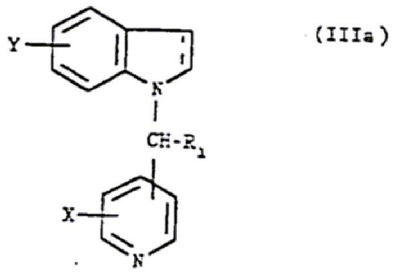
Y가 페닐메톡시인 화합물(III)을 통상의 방법, 예를 들면 수소 대기하에 귀금속 촉매를 사용하여 수소화하여 일반식(IV)의 화합물을 수득한다.



(IV)

귀금속 촉매는 탄소상 팔라듐 또는 탄소상 플라티늄 중에서 선택된다. 반응은 통상적으로 20 내지 70℃의 온도에서 1시간 내지 20ㅅ간 동안 수행한다.

화합물(III)을 n0부틸리튬 및 일반식 R_1-Hal(여기서, R_1은 상기에서 정의한 바와 같고, Hal은 염소 또는 브롬이다)의 할라이드와 적합한 용매 중에서 반응시켜 일반식(IIIa)의 화합물을 수득한다.



(IIIa)

통상적으로, 이 반응은 테트라하이드로푸란 또는 에테르 중에서 약 -80 내지 0℃의 온도에서 1시간 내지 8시간 동안 수행한다.

Y가 페닐메톡시인 화합물(IIIa)는 상기와 유사한 방법으로 수호화하여 R_1이 수소가 아닌 화합물(IV)를 수득한다.

본 발명의 일반식(I)의 화합물은 감소된 콜린 작용에 의한 다양한 기억력 기능 장애(예 : 알쯔하이머 질환)의 치료에 유용하다. 이의 유용성은 효소 아세틸콜린에스테라제를 억제함으로써 뇌에서 아세틸콜린 농도를 증가시키는 화합물의 능력으로 나타낸다.

콜린에스테라제 억제 검정

콜린에스테라제는 몸 전체, 뇌 및 혈청 모두에서 발견된다. 그러나, 유일한 뇌의 아세틸콜린에스테라제(AChE) 분포는 중추 콜린성 신경지배와 연관된다. 이러한 동일한 신경지배는 알쯔하이머 환자에게 약화되는 것으로 제안되어 있다. 하기에 기술한 방법에 따라 래트 선조체에서 아세틸콜린에스테라제 활성의 시험관내 억제를 측정한다.

래트 선조체에서 아세틸콜린에스테라제 활성의 시험관내 억제

때때로 순수한 또는 특이적 콜린에스탈제라고 불리는 이세틸콜린에스테라제(AChE)는 신경세포, 골격근, 평활근, 다양한 선 및 적혈구에서 발견된다. AChE는 기질 및 억제제 특이성과 지역적 분포에 의해 다른 콜린에스테라제와 구별될 수 있다. 뇌에서 이의 분포는 콜린성 신경지배와 연관되며 세분화로 신경말단에서 이의 농도가 가장 높다는 것을 알 수 있다.

AChE의 생리학적 역할이 아세틸린의 신속한 가수분해 및 불활성화라는 것은 일반적으로 수용되고 있다. AChE의 엑제제는 콜린성-신경지배된 효과 기관에서 뚜렷한 콜리노미네틱(cholinominetic) 효과를 보이며 녹내장, 중증근무력증 및 마비성 장폐색의 치료에 치료학적으로 사용되어 왔다. 그러나, 최근 연구에서 AChW 억제제는 또한 알쯔하이머 치매의 치료에 유익할 수 있다는 것이 제안되었다.

하기에 기술하는 방법은 본 발명에서 항콜린에스테라제 활성을 검정하기 위해 사용된다. 본 방법은 엘만 등의 방법(Ellman et al., Biochem. Pharmacol. 7, 88 (1961)]의 변형이다.

공정 :

A. 시약

1. 0.05M 인산염 완충액. pH 7.2

(a) 6.85g $NaH_2PO_4 \cdot H_20$/100ml 증류수

(b) 13.40g $NaH_2PO_4 \cdot 7H_20$/100ml 증류수

(c) pH가 7.2에 도달할 때까지 (a)를 (b)에 가한다.

(d) 1 : 10 까지 희석한다.

2. 완충액중 기질

(a) 198mg 아세틸티오콜린 클로라이드(10mM)

(b) 0.05M 인산염 환충액으로 100ml 까지 가한다.

pH 7.2(시약 1)

3. 완충액 중 DTNB

(a) 19.8mg 5.5-디티오비스니트로벤조산(DTNB)(0.5mM)

(b) 0.05M 인산염 완충액(pH 7.2)으로 100ml 까지 가한다

(시약 1)

시험 약제의 2mM 원액을 적합한 용매중에서 제조하고 0.5mM DTNB로 부피를 맞춘다(시약 3). 약물을 최종 농도(큐벳중)가 10^{-4}M이 되도록 연속적으로 희석(1 : 10)하고 활성에 대해 스크린한다. 활성이 있는 경우, 후속 농도의 억제 활성으로부터 IC_{50} 값을 측정한다.

B. 조직 제조

수컷 위스터 래트를 참수시키고 뇌를 재빨리 꺼내고, 선조체를 절개하여 중량을 재고 Potter-Elvehjem 균질화기를 사용하여 0.05M 인산염 완충액(pH 7.2)의 19용적(대략 7mg 단백질/ml)으로 균질화한다. 균질화물의 25μl 분취량을 담체 또는 다양한 농도의 시험 약물 1ml에 가하고 37℃에서 10분간 동안 예비항온처리 한다.

C. 검정

Beckman DU-50 분광 광도계로 효소 활성을 측정한다. 이 방법은 IC_{50} 측정 및 속도 상수 결정용으로 사용할 수 있다.

기구 설치

Kinetics Soft-Pac Module #598273(10)

프로그램 #6 Kindata :

광원-가시광선

파장-412nm

시퍼(sipper)-없음

큐벳-2ml 큐벳, 자동 6-샘플러 사용

블랭크-각각의 기질농도에 대해 1기

간격-시간-15초(역학용으로는 15 또는 30초)

총-시간-5분(역학용으로는 5 또는 10분)

플롯-있음

Span-오토스케일

경사-증가

결과-있음(경사 제공)

인자-1

시약을 다음과 같이 클랭크 및 샘플 큐벳에 가한다.

블랭크 : 0.8ml 인산염 완충액 /DTNB

0.8ml 완충액/기질

대조 : 0.8ml 인산염 완충액/DTNB/효소

0.8ml 인산염 완충액/기질

약물 : 0.8ml 인산염 완충액/DTNB/약물/효소

0.8ml 인산염 완충액/기질

기질의 비효소적 가수분해를 조절하기 위해 각각에 대해 블랭크 값을 측정하며 이 값은 키네틱스 소프트-팩 모듈상에서 이용 가능한 킨데이타 프로그램에 의해 자동적으로 공제된다. 이 프로그램은 또한 각각의 큐벳에 대해 흡광도 변화율을 계산한다.

IC_{50} 측정 :

기질 농도는 1:2 희석된 10mM이며 검정에서 최종 농도는 5mM이다. DTNB 농도는 0.5mM이며 최종 농도는 0.25mM이다.

$$\% \text{ 억제} = \frac{\text{대조 경사도} - \text{약물 경사도}}{\text{대조 경사도}} \times 100$$

본 발명의 대표적인 화합물 및 에제롤린(Eserolin)(참조물)에 대한 검정 결과는 표 1에 제시되어 있다.

[표 1]

뇌의 아세틸콜린에스테라제 활성의 억제

화합물	% 억제 @ 용량
1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌-5-올	24% @ 100μM
에제롤린(참조 화합물)	50% @ 6.4μM

이의 용도는 하기에 기술되는 어둠 회피 검정(Dark Avoidance Assay)에서 콜린성 부족 기억력을 회복시키는 화합물의 능력에 의해 추가로 입증된다.

어둠 회피 검정

이 검정에서는 24시간 동안 불쾌한 자극을 기억하는 마우스의 능력에 대해 시험한다. 마우스를 어두운 구획을 포함하는 챔버에 위치시킨다 ; 강렬한 백열등 빛이 어두운 구획으로 조명되며, 이 어두운 귀획에는 마루바닥에서의 금속판을 통해 전기 충격이 가해진다. 동물을 시험장치에서 꺼내고 전기 충격을 기억하는 능력에 대해 24시간후 다시 시험한다.

기억력을 손상시키는 것으로 공지된 항콜린제인 스코폴라민을 시험 챔버에 동물을 초기 노출시키기전에 투여하는 경우, 동물은 24시간 후에 시험챔버에 위치 시킨 후 즉시 어두운 구획으로 다시 들어간다. 스코폴라민 효과는 활성 시험 화합물에 의해 차단되어, 어두운 구획으로 다시 들어가기 전 까지의 시간 간격이 더욱 커진다.

활성 화합물에 대한 결과는 스코폴라민의 효고가 차단되는 동물 그룹의 비율로서 나타내며, 시험 챔버에 위치한 시간과 어두운 구획으로 재진입하는 시간 사이의 간격이 증가됨으로써 명백해 진다.

본 발명의 대표적 화합물 및 타크린과 필로카핀(참조 화합물)에 대한 검정 결과는 표 2에 제시되어 있다.

[표 2]

스코폴라민-유도된 화합물 역전	용량(mg/kg 체중 피하투여)	기억력 손상된 동물의 %
1-[1-(4-피리디닐)-부틸]-1H-인돌	0.3	20
1-(4-피리디닐메틸)-	0.3	33
1H-인돌	1.0	20
타크린(Tacrine)	0.63	13
필로카핀(Pilocarpine)	5.0	13

본 발명의 화합물 유효량을 다양한 방법, 예를 들면 캅셀제 또는 정제로서 경구로, 살균용액 또는 현탁액 형태로서 비경구로 및 몇몇 경우에, 멸균액 형태로서 정맥내 투여할 수 있다. 본 발며의 화합물은 그 자체로 효과적이나, 안정성, 결정화의 편리성 및 용해도 증가 등의 목적을 위해 약제학적으로 허용되는 부가염의 형태로 제형화하여 투여할 수 있다.

바람직한 약제학적으로 허용되는 부가염은 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산, 인산 및 과염소산등의 무기산 뿐만 아니라 타르타르산, 시트르산, 아세트산, 석신산, 말레산, 푸마르산 및 옥실산 등의 유기산의 염을 포함한다.

본 발명의 활성 화합물은, 예를 들면 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 이들은 젤라틴 캡슐로 봉입되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여 목적을 위해서는, 화합물을 부형제와 혼입하고 정제, 트로키제, 캅셀제, 엘릭서제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼제 및 츄잉검 등의 형태로 사용할 수 있다. 이들 제제는 활성 화합물을 0.5% 이상 함유해야 하나, 특정 형태에 따라 다양할 수 있으며, 통상적으로 단위의 4% 내지 약 75%이다. 조성물에 존재하는 활성 화합물의 양은 적합한 용량이 수득되도록 하는 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 경구 용량 단위 형태가 활성 화합물 1.0 내지 300mg을 함유 하도록 제조한다.

정제, 환제, 캅셀제 및 트로키제 등은 다음 성분들을 또한 함유할 수 있다. 미세결정성 셀룰로즈, 트라가칸트 고무 또는 젤라틴 등의 결합제 ; 전분 또는 락토즈등의 부형제;알긴산, Primogel™ 또는 옥수수 전분등의 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 Sterotex® 등의 윤활제; 콜로이드성 이산화규소 등의 활탁제; 및 슈크로즈 또는 사카린 등의 감미제 또는 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지향 등의 풍미제를 가할 수 있다. 용량 단위 형태가 캡슐인 경우 상술한 유형의 물질이외에도 지방 오일등의 액체 담체를 함유할 수 있다. 기타 용량 단위 형태는 용량 단위의 물리적 형태를 개질하는 다른 다양한 물질, 예를 들면 피복물을 함유할 수 있다. 따라서, 정제 또는 환제는 당.셀락 또는 기타 장내 제피제로 피복할 수 있다. 시럽은 활성 화합물 이외에도 감미제로서 슈크로즈 및 특성 방부제, 염료 및 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다. 이들 다양한 조성물의 제조에 사용되는 물질은 약제학적으로 순수해야 하며 사용되는 양에서 무독성이어야 한다.

비경구 치료 투여 목적으로 본 발며의 활성 화합물은 액제 또는 현탁제에 혼입할 수 있다. 이들 제제는 활성 화합물은 0.1% 이상 함유해야 하나, 중량의 0.5 내지 약 30% 에서 다양할 수 있다. 이러한 조성물에서 활성 화합물의 양은 적합한 용량이 수득되는 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 비경구 용량 단위가 활성 화합물 0.5 내지 100mg을 함유하도록 제조한다.

액체 또는 현탁제는 다음 성분을 또한 함유할 수 있다. 주사용 물. 생리학적 식염용액, 비휘발성 오일, 폴리에틸렌 글리콘, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매 등의 멸균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤 등의 항세균제 ; 아스코르브산 또는 중아황산나트륨등의 항산화제 ; 에틸렌디아민테트라아세트산등의 킬레이트화제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 등의 완충제 및 염화나트륨 또는 텍스트로즈 등의 강장 조절제, 비경구 제제는 앰플, 1회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 용량 바이알에 포함될 수 있다.

본 발명의 화합물의 예는 다음과 같다 ;

5-페닐메톡시-1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌;

1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌-5-올 ;

1-[1-(4-피리디닐)부틸]-1H-인돌 ;

1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌 ;

5-페닐메톡시-1-(4-피리디닐부틸)-1H-인돌;

1-[1-(4-피리디닐부틸]-1H-인돌-5-올 ;

[1-(4-피리디닐부틸]-5-메톡시-1H-인돌 ;

1-[1-(3-메톡시-4-피리디닐)부틸]-1H-인돌 ;

1-[1-(3-플루오로-4-피리디닐)부틸]-1H-인돌 ;

1-[1-(3-플루오로-4-피리디닐)부틸]-5-페닐메톡시-1H-인돌 ;

5-클로로-1-(4-피리디닐메틸]-1H-인돌 ;

2-메틸-1-[1-(4-피리디닐)부틸]-1H-인돌 ;

3-메틸-5-페닐메톡시-1-[1-(4-피리디닐부틸]-1H-인돌 ;

1-[1-(3-플루오로-4-피리디닐)부틸]-3-메틸-5-페닐메톡시-1H-인돌 ;

2,3-디하이드로-1-4-피리디닐메틸)]-1H-인돌 ;

2,3-디하이드로-1-[1-(4-피리디닐)부틸)]-1H-인돌 ;

2,3-디하이드로-5-페닐메톡시-1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌 ;

2,3-디하이드로-5-플루오로-1-[1-(-4-피리디닐)부틸]-1H-인돌 ;

2,3-디하이드로-1[1-(3-플루오로-4-피리디닐)부틸]-5-메톡시-1H-인돌 ; 및

2,3-디하이드로-3-메틸-1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌.

하기 실시예는 설명하기 위한 목적이며 본 명세서에서 기술된 본 발명을 제한하는 것은 아니다. 다른 언급이 없는 한 온도는 섭씨(℃)이다.

[실시예 1]

5-페닐메톡시-1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌

디메틸설폭사이드 130ml 중 5-페닐메톡시-1H-dlsehf(22.6g)의 용액에 분쇄된 수산화칼륨(18g)을 가하고 혼합물을 주위온도에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 빙욕으로 냉각한 후, 4-클로로메틸 피리딘 염산염(16.4.g)을 15분에 걸쳐서 소량씩 가한다. 주위온도에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 빙수 2ℓ에 붓고 10분간 교반한다. 생성된 침전물을 수거하고 물로 세척하며 에틸 아세테이트에 용해한다. 유기층을 물 및 포화된 염화나트륨으로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다.

여과후에, 용액을 증발시켜 고체(약 30g)를 수득하고 이를 에테르로 연마하고 수거하며 건조시켜 고체 27g을 수득한다. 융점 123-125℃. 이 물질의 샘플을 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 에틸 아세테이트/디클로로메탄(1:2)으로 용출시킨다. 목적 분획을 모아서 고체로서 5-페닐메톡시-1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌을 수득한다. 융점 124-125℃.

$C_{21}H_{18}N_2O$에 대한 원소분석

계산치 : 80.23%C 5.77%H 8.91%N

실측치 : 79.92%C 5.41%H 8.7%N

[실시예 2]

1-(4-피리디닐메틸)]-1H-인돌-5-올

500ml 들이 파르 수소화 용기중 에탄올 50ml 중의 10%Pd/C(1.5g)의 현탁액에 에탄올 200ml 중의 5-페닐메톡시01(4-피리디닐 메틸)-1H-인돌의 현탁액을 가한다. 혼합물을 50℃ 50psi 수소하에 1시간 동안 교반한 후 냉각하고 여과하며 여액을 증발시켜 고체 10g을 수득한다(178℃에서 분해). 이 물질의 샘플을 HPLC를 사용 하여 2% 메탄올/디클로로메탄으로 실리카 겔 컬럼상에서 용출시킨다. 목적 분획을 모으고 증발시켜 1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌-5-올 2.3g을 고체로서 수득한다. 융점 185-186℃.

$C_{14}H_{12}N_2O$에 대한 원소분석 ;

계산치 : 74.98%C 5.40%H 12.49%N

실측치 : 74.76%C 5.46%H 12.3%N

[실시예 3]

1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌

DMSO 200ml 중 KOH(34g)에 인돌(20g)을 소량씩 가하고 혼합물을 실온에서 90분간 교반한다. 4-클로로메틸피리딘 염산염(10g)을 소량씩 가하고 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물에 붓고 에테르로 4회 추출한다. 유기상을 모으고 2N HCl로 세척한다. 산성의 수성상을 NH_4OH로 염기성화하고 에테르로 3회 추출한다. 유기상을 모으고 NaCl로 세척하고 건조(무수 $MgSO_4$)시킨다. 여과후에, 용매를 증발시켜 오일(14.5g)을 수득하고, 이를 HPLC를 사용하여 실리카 겔컬럼에서 50% 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출한다. 목적 분획을 증발시켜 고체로서 1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌을 10.5g 수득한다. 융점 65-68℃

$C_{14}H_{12}N_2$에 대한 원소분석 ;

계산치 : 80.74%C 5.81%H 13.45%N

실측치 : 80.59%C 5.87%H 13.45%N

[실시예 4]

1-[1-(4-피리디닐)부틸]-1H-인돌

-78℃로 냉각된 THF 100ml 중의 1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌(4.0g)의 용액에 n-부틸리튬(7.6ml)을 적가하고, 혼합물을 45분 동안 교반한다. 1-브로모프로판(2.3g)을 적가하고 혼합물을 3.5시간 동안 교반하고 온도를 0℃로 가온한다. 혼합물을 물로 켄칭시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 건조(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$)시킨다. 여과후에 용매를 증발시켜 오일(3.8g)을 수득하고 이를 HPLC를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 50% 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출시킨다. 목적 분획을 증발시켜 고체로서 1-[1-(4-피리디닐)부틸]-1H-인돌 2.65g을 수득한다. 융점 91-94℃.

$C_{17}H_{18}N_2O$에 대한 원소분석 ;

계산치 : 81.56%C 7.25%H 11.19%N

실측치 : 81.66%C 7.32%H 11.22%N

[실시예 5]

5-페닐메톡시-1-[1-(4-피리디닐부틸)-1H-인돌-옥살레이트

-78℃의 테트라하이드로푸란 120ml 중의 5-페닐메톡시-1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌(11.4g)의 용액에 n-부틸리튬(헥산중 2.5M 용액, 14.4ml)을 가하고 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반한다. 1-브로모프로판(30ml)을 가하고 혼합물을 2시간에 걸쳐서 주위온도로 가온한다. 혼합물을 물 300ml에 붓고 5분간 교반한 후 에틸 아세테이트 2회 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 건조(포화 NaCl 용액, 무수 $MgSO_4$)시킨다. 여과후에, 용매를 증발시켜 오일(13,5g)을 수득하고 이를 HPLC를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 에틸 아세테이트/디클로로메탄(1:2)으로 용출 시킨다. 목적 분획을 모으고 증발시켜 오일 8.2g을 수득한다. 오일 1.0g 분취량을 메탄올 10ml에 용해시키고 메탄올 5ml 중 옥살산(0.3g) 용액을 가한다. 용액을 에테르 150ml로 희석하고 생성된 침전물을 수거하고 건조시켜 5-페닐메톡시-1-[1-(4-피리디닐부틸)]-1H-인돌 옥살레이트 1.2g을 수득한다. 융점 148-149℃

$C_{24}H_{24}N_2O \cdot C_2H_2O_4$에 대한 원소분석

계산치 : 69.94%C 5.87%H 6.28%N

실측치 : 70.09%C 5.83%H 622%N

[실시예 6]

1-[1-(4-피리디닐부틸)]-1H-인돌-5

에탄올 50ml 중의 10% Pd/C 1.0g의 현탄액에 에탄올 200ml 중의 5-페닐메톡시-1-[1-(4-피리디닐부틸)]-1H-인돌-(7.2g)의 용액을 가한다. 50℃ 50psi 수소하에 1시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 여과하고 증발시켜 고체를 수득하고 이를 헥산으로 연마하여 1-[1-(4-피리디닐부틸)]-1H-인돌-5-올 5.0g을 수득한다. 융점 73-75℃

$C_{17}H_{18}N_2O$에 대한 원소분석

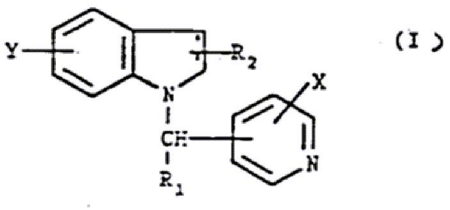
계산치 : 76.66%C 6.81%H 10.52%N

실측치 : 76.23%C 6.86%H 10.13%N

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(I)의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염, 또는 이의 기하 및 광학 이성체 및 라세미 혼합물.



(I)

상기식에서, R_1은 수소, 저급 알킬, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐이고, R_2는 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 포밀 또는 시아노이고, X는 수소, 할로겐, 니트로, 아미노, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 하이드록시이고, Y는 저급 알콕시, 아릴 저급 알콕시, 하이드록시, 할로겐, 니트로 또는 아미노이고, 각각의 경우에 용어 아릴은 비치환되거나 저급알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸 그룹으로 일치환 또는 이치환된 페닐 그룹을 의미한다.

청구항 2

제1항에 있어서, Y가 아릴 저급 알콕시인 화합물.

청구항 3

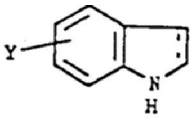
제1항에 있어서 Y가 하이드록시인 화합물.

청구항 4

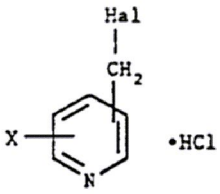
제1항에 있어서, 5-페닐메톡시-1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌. 1-(4-피리디닐메틸)-1H-인돌-5-올. 5-페닐메톡시-1-[1-(4-피리디닐부틸)]-1H-인돌 및 1-[1-(4-피리디닐부틸)]-1H-인돌-5-올로 이루어진 그룹에서 선택되는 화합물.

청구항 5

일반식(II)의 화합물을 염기 및 적합한 용매의 존재하에 일반식(a)의 할로알킬피리딘 염산염과 반응시킴을 포함하여, 제1항에 따른 화합물을 합성하는 방법.



(II)



(a)

상기식에서, Y는 저급 알콕시, 아릴 저급 알콕시, 하이드록시, 할로겐, 니트로 또는 아미노이고, X는 수소, 할로겐, 니트로, 아미노, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 하이드록시이고, Hal은 할로겐이고, 각각의 경우에 용어 아릴은 비치환되거나 저급알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸 그룹으로 일치환 또는 이치환된 페닐 그룹을 의미한다.

청구항 6

콜린 작용 부족에 의한 기억력 기능 장애를 완화시키기에 유효한 양의 제1항에 따른 화합물과 이에 대해 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 기억력 기능 장애 완화용 약제학적 조성물.