



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년10월04일  
(11) 등록번호 10-0760963  
(24) 등록일자 2007년09월17일

(51) Int. Cl.

C07D 491/10(2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7016312

(22) 출원일자 2002년11월29일

심사청구일자 2006년05월15일

번역문제출일자 2002년11월29일

(65) 공개번호 10-2003-0007800

공개일자 2003년01월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2001/017018

국제출원일자 2001년05월24일

(87) 국제공개번호 WO 2001/92265

국제공개일자 2001년12월06일

(30) 우선권주장

09/585,108 2000년05월31일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO 94/22850 A

US 4556605 A

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 고태욱

(54) 인돌리노스피로피란 화합물 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은, 광변색성 화합물로서 유용한 인돌리노스피로피란 화합물 및 이의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 인돌 환상에서 석신이미드로 치환되고, 이러한 치환에 의해 석신이미드가 개환될 수 있고 당해 화합물의 벌크 특성 및 광변색 특성이 조정될 수 있다. 당해 화합물은 본 발명의 고체상 유기 합성법을 사용하여 편리하게 제조할 수 있다.

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리제, 캐나다, 스위스, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에쿠아도르, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터키, 핀란드

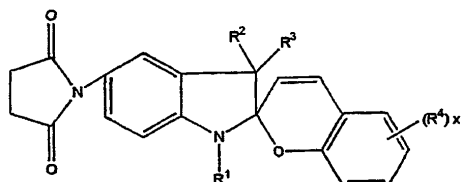
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 I을 포함하는 화합물:

화학식 I



상기식에서,

$R^1$ 은  $C_1$ - $C_{18}$  알킬, 알릴, 페닐, 펜( $C_1$ - $C_4$ )알킬, 또는 ( $C_1$ - $C_4$ )알콕시카보닐( $C_1$ - $C_4$ )알킬이고,

$R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_4$  알킬, 페닐, 벤질이거나, 결합하여 사이클릭 환인 사이클로헥실, 노르보르닐 또는 아다만틸 환을 형성하고,

$R^4$ 는 수소, 하이드록시, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 포밀,  $C_1$ - $C_4$  알킬, 할로젠,  $C_1$ - $C_4$  알콕시, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_4$  모노할로알킬,  $C_1$ - $C_4$  알콕시카보닐, 또는 두 개의 인접 탄소 원자를 피란 환의 벤젠 부분과 공유하여 축합된 방향족 환을 형성하는 방향족 그룹이고,

x는 1, 2 또는 3이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^1$ 은  $C_1$ - $C_4$  알킬, 페닐, 벤질, 알릴 또는 에톡시카보닐 에틸이고;  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 메틸, 에틸 또는 페닐이고;  $R^4$ 는  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $C_1$ - $C_2$  알콕시, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸 또는 니트로인 화합물.

### 청구항 3

제1항에 있어서, x가 1인 경우에  $R^4$ 는 벤조피란 잔기의 벤젠 환의 이용가능한 탄소 원자중의 하나에 위치하는 화합물.

### 청구항 4

제3항에 있어서,  $R^4$ 가 벤조피란 잔기의 벤젠 환의 6, 7 또는 8 위치에 존재하는 화합물.

### 청구항 5

제1항에 있어서, x가 2인 경우에 각각의  $R^4$ 는 동일하거나 상이하며, 벤조피란 잔기의 벤젠 환의 6 및 8 또는 5 및 7 위치에 존재하는 화합물.

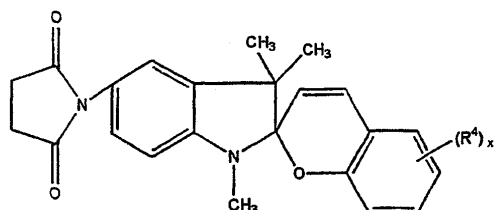
### 청구항 6

제5항에 있어서, 각각의  $R^4$ 가 벤조피란 잔기의 벤젠 환의 6 및 8 위치에 존재하는 화합물.

### 청구항 7

화학식 II를 포함하는 화합물:

화학식 II



상기식에서,

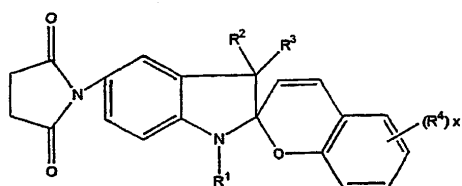
$R^4$ 는 수소, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 포밀, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 니트로, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이고,

$x$ 는 1 또는 2이다.

#### 청구항 8

화학식 I의 화합물을 포함하는 제품:

화학식 I



상기식에서,

$R^1$ 은  $C_1-C_{18}$  알킬, 알릴, 페닐, 펜( $G-C_4$ )알킬, 또는 ( $C_1-C_4$ )알콕시카보닐( $G-C_4$ )알킬이고,

$R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로  $C_1-C_4$  알킬, 페닐, 벤질이거나, 결합하여 사이클릭 환인 사이클로헥실, 노르보르닐 또는 아다만틸 환을 형성하고,

$R^4$ 는 수소, 하이드록시, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 포밀,  $C_1-C_4$  알킬, 할로젠,  $C_1-C_4$  알콕시, 니트로, 시아노,  $C_1-C_4$  모노할로알킬,  $C_1-C_4$  알콕시카보닐, 또는 두 개의 인접 탄소 원자를 피란 환의 벤젠 부분과 공유하여 축합된 방향족 환을 형성하는 방향족 그룹이고,

$x$ 는 1, 2 또는 3이다.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,  $R^1$ 은  $C_1-C_4$  알킬, 페닐, 벤질, 알릴 또는 에톡시카보닐 에틸이고;  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 메틸, 에틸 또는 페닐이고;  $R^4$ 는  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_2$  알콕시, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸 또는 니트로인 화합물을 포함하는 제품.

#### 청구항 10

제8항에 있어서,  $x$ 가 1인 경우에  $R^4$ 는 벤조피란 잔기의 벤젠 환의 이용가능한 탄소 원자중의 하나에 위치하는 화

합물을 포함하는 제품.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

## 명세서

### 기술분야

- <1> 본 발명은 스피로피란 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 광변색성(photochromic) 화합물로서 유용한 인돌리노스피로피란 화합물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

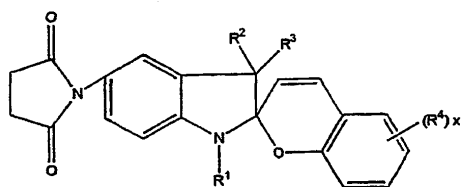
### 배경기술

- <2> 각종 부류의 광변색성 화합물이 합성되었으며, 햇빛에 의해 가역적 색상 변화 또는 암색화가 유도되는 응용제품에서 사용될 것이 제안되었다. 예를 들면, 스피로(인돌리노)나프토피란 및 스피로(인돌리노)퀴노피란이 영국 특허 제2,174,711호에 기술되어 있다. 또한, 스피로피란이 문헌[Brown, Glenn H. ed., Photochromism (New York, 1971) and Durr, Heinz and Henri Bouas-Laurent eds., Photochromism(Elsevier, 1990)]에 기술되어 있다.
- <3> 스피로피란 유도체는 광변색(photochromism) 현상을 보여주는 가장 잘 알려진 유기 화합물이지만, 보고된 스피로피란의 구조는 상당히 제한적이다. 따라서, 보다 용이한 변형이 가능한 스피로피란 화합물 및 다양한 스피로피란 화합물의 합성 방법 둘 모두가 요구되고 있다.

### 발명의 상세한 설명

- <4> 본 발명은 인돌리노스피로피란 화합물, 특히 광변색성 인돌리노스피로피란 화합물 및 이들 화합물의 합성 방법을 제공한다. 본 발명의 인돌리노스피로피란 화합물은 인돌 환상에서 석신이미드로 치환되며, 이러한 치환에 의해 석신이미드가 개환될 수 있고, 당해 화합물의 벌크(bulk) 특성 및 광변색 특성이 조정될 수 있다.
- <5> 일 태양에서, 본 발명은 필수적으로 화학식 I로 이루어진 화합물 및 화학식 I로 이루어진 화합물을 포함하는 화합물을 제공한다.

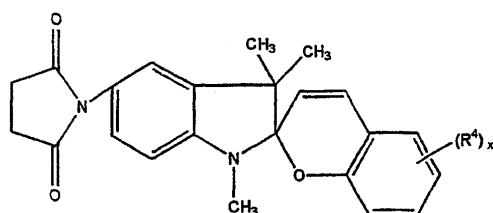
### 화학식 I



- <6>
- <7> 상기식에서,
- <8>  $R^1$ 은  $C_1$ - $C_{18}$  알킬, 알릴, 페닐, 일- 또는 이치환된 페닐, 펜( $C_1$ - $C_4$ )알킬, 또는 ( $C_1$ - $C_4$ )알콕시카보닐( $C_1$ - $C_4$ )알킬이고,
- <9>  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_4$  알킬, 페닐, 일- 또는 이치환된 페닐, 벤질이거나, 결합하여 사이클릭 환인 사이클로헥실, 노르보르닐 또는 아다만틸 환을 형성하고,
- <10>  $R^4$ 는 수소, 하이드록시, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 포밀,  $C_1$ - $C_4$  알킬, 할로젠,  $C_1$ - $C_4$ 알콕시, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_4$  모노할로알킬,  $C_1$ - $C_4$  알콕시카보닐, 또는 두 개의 인접 탄소 원자를 피란 환의 벤젠 부분과 공유하여 축합된 방향족 환을 형성하는 방향족 그룹(비제한적으로 나프틸, 페난트레닐 및 퀴놀리노를 포함)이고,
- <11> x는 1, 2 또는 3이고,

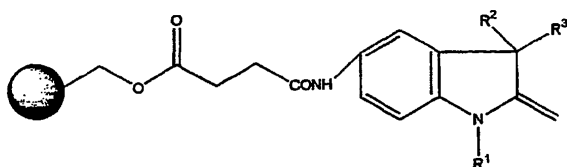
- <12> 단, x가 1인 경우에  $R^4$ 는 벤조피란 잔기의 벤젠 환의 이용가능한 탄소 원자중의 하나, 바람직하게는 6, 7 또는 8 위치에 존재할 수 있고, x가 2인 경우에 각각의  $R^4$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며 6 및 8 또는 5 및 7 위치, 바람직하게는 6 및 8 위치에 존재할 수 있다.
- <13>  $R^1$ 은 바람직하게는  $C_1-C_4$  알킬, 페닐, 벤질, 알릴, 또는 에톡시카보닐 에틸이고,  $R^2$  및  $R^3$ 은 바람직하게는 각각 독립적으로 메틸, 에틸 또는 페닐이고,  $R^4$ 는 바람직하게는  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_2$  알콕시, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸 또는 니트로이다.
- <14> 바람직한 태양에서, 본 발명은 필수적으로 화학식 II로 이루어진 화합물 및 화학식 II로 이루어진 화합물을 포함하는 화합물을 제공한다.

### 화학식 II



- <15>
- <16> 상기식에서,
- <17>  $R^4$ 는 수소, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 포밀, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 니트로, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이고,
- <18> x는 1 또는 2이다.
- <19> 화학식 I 또는 II의 화합물이 석신이미드 부분을 함유하기 때문에, 본 발명의 화합물의 특성, 예를 들면 가용성, 민감성 등이 각종 공지된 방법을 사용한 석신이미드의 개환에 의해 조작될 수 있다. 적합한 이러한 방법은 예를 들면 문헌[48 (12) Heterocycles, 2677-2691 (1998)]에 기재되어 있다.
- <20> 화학식 I 및 II 화합물은 임의의 통상의 방법에 의해 제조될 수 있으며, 바람직하게는 고체상 유기 합성법을 사용하여 제조할 수 있다. 고체상 합성법의 사용은, 당해 방법이 반응을 수행하는데 있어서 용이하고, 생성물을 정제하는데 있어서 용이하고, 합성 프로토콜 전반에 걸쳐서 극성 분자를 취급하는데 있어서 편리하다는 점에서 유리하다. 추가로, 이러한 방법에서는 시판중인 출발 물질을 사용할 수 있으며, 반응물을 과량으로 사용하여 반응을 유도하여 반응을 완료시키고 부반응을 극복할 수 있다. 당해 합성의 주요 특징은 화학식 III의 중합체-지지된 인돌린을 사용하는 것이다.

### 화학식 III



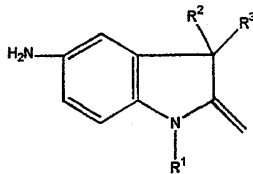
- <21>
- <22> 상기식에서,
- <23>  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 화학식 I에서와 동일하다.
- <24> 고체 지지체는 각종 하이드록시 수지중의 하나로 부터 선택될 수 있다. 적합한 하이드록시 수지로는 하이드록시메틸 폴리스티렌 수지, 왕(Wang) 수지(또한 4-하이드록시메틸 페녹시 수지 또는 "HMP"로서 공지됨), HMPA-PEGA 수지(또는 4-하이드록시메틸페녹시아세트산 및 비스아크릴아미도프롭-1-일 폴리메틸렌글리콜), HMPB-BHA

수지(또는 4-하이드록시-3-메톡시페녹시부티르산 벤즈하이드릴아민), HMPB-MBHA 수지(4-하이드록시메틸-3-메톡시페녹시부티르산-메틸벤즈하이드릴아민), 및 이의 배합물이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 당해 수지의 이론적 부가량(loading)은 낮거나(예를 들면, 약 0.1mmole/g 미만) 높지만(예를 들면, 약 0.4mmole/g 초과), 다량의 생성물을 생성하는 경우, 바람직하게는 높고, 보다 바람직하게는 약 0.4 내지 약 1.5mmole/g 이다. 약 100 내지 200메쉬 또는 약 200 내지 400메쉬 수지가 사용될 수 있다. 바람직한 수지는 약 100 내지 200메쉬의 고 부가량의 하이드록시메틸 폴리스티렌 또는 왕 수지이다.

<25> 사용된 고체 지지체는 선택된 반응물, 사용된 용매 및 목적하는 생성물에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 당해 수지는 반응물의 효율적인 부착 및 생성물의 효율적인 방출을 가능케하는 작용기의 유형 및 양을 갖는다. 또한, 당해 수지는 사용된 용매에서 팽윤성이어야 한다. 사용된 수지의 양은 사용된 반응물 및 목적하는 반응 규모에 따라 결정될 것이다. 일반적으로, 약 1mg 내지 약 100g의 수지가 사용될 수 있다.

<26> 화학식 III의 화합물은 화학식 IV의 아미노인돌린 화합물을 사용하여 두가지 반응식중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다.

### 화학식 IV

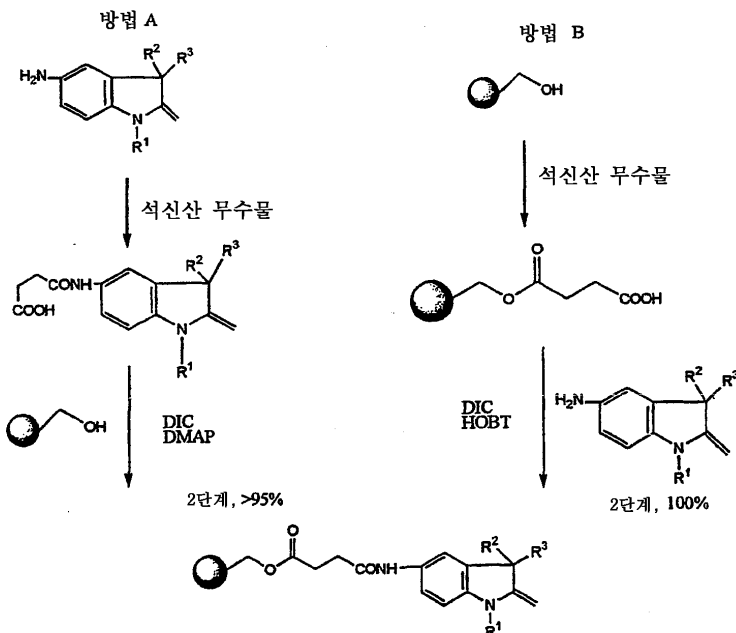


<27>

<28> 상기식에서,

<29>  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

<30> 아미노인돌리노 화합물을 사용하여 화학식 III의 화합물을 제조하는 반응식은 다음과 같다:



<31>

<32> 방법 A에서, 화학식 IV의 아미노인돌린 화합물을, 석신산을 형성하기에 적합한 조건하에서 석신산 무수물로 처리한다. 보다 구체적으로, 약 0 내지 약 60℃, 바람직하게는 약 실온에서, 아르곤 또는 질소 등을 포함한 불활성 대기하에서 약 3 내지 24시간 동안 반응을 수행한다. 사용된 반응물의 양은 목적하는 생성물의 양에 따라 결정될 것이며, 전형적으로 약 1mg 내지 약 100g, 바람직하게는 약 100mg 내지 약 10g일 것이다. 이어서, 하이드록시 수지와 함께 디이소프로필 카보디이미드("DIC") 및 디메틸아미노 피리딘("DMAP")을 상기 혼합물에 가하



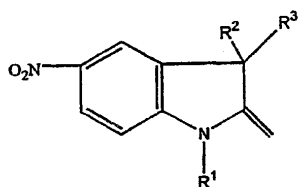
여 비이드 현탁액을 형성시킨다. 이러한 비이드의 현탁액을 커플링 반응을 수행하기에 적합한 조건하에서 진탕시킨다. 당해 반응에 적합한 조건은 불활성 대기하에서 약 14 내지 24시간 동안의 약 0 내지 약 60℃의 온도, 바람직하게는 약 실온이다. 커플링 반응의 진행은 FT-IR 또는 단일 비이드 FT-IR 등을 포함한 임의의 통상의 수단에 의해 모니터링할 수 있다. 전형적으로, 인돌린 부가된(loaded) 수지를 형성하는 반응은 실온에서 24시간 후에 완료된다.

<33> 방법 B에서, 하이드록시 수지를 과량의 석신산 무수물과 함께 커플링 반응을 수행하기에 적합한 조건하에서 진탕시킨다. 당해 반응에 적합한 조건은 약 10 내지 약 60시간, 바람직하게는 약 24시간 내지 약 48시간 동안, 약 60 내지 120℃, 바람직하게는 약 70 내지 약 100℃의 온도이다. 반응의 진행은 임의의 통상의 수단에 의해 모니터링할 수 있으며, 일반적으로 약 48시간의 환류 후 완료될 것이다. 반응의 완료 후, 과량의 석신산 무수물을 세척하여 제거하고, 석신산과 커플링된 당해 수지를 1-하이드록시 벤조트리아졸("HOBT") 및 DIC와 함께 화학식 IV의 아미노인돌린으로 처리한다. 이러한 처리에 적합한 조건은 불활성 대기하의 약 0 내지 60℃의 온도, 바람직하게는 실온이다.

<34> 두 가지 방법 모두에서, 부가량은 전형적으로 약 95%를 초과한다. 부가량을 시험하는 임의의 통상의 방법이 제한 없이 사용될 수 있다[참조 문헌: 63 (3) J. Org. Chem., 708-718 (1998)]. 헥사메틸디실록산("HMDSO")이 <sup>1</sup>HNMR 시험 목적의 내부 표준으로서 사용될 수 있다.

<35> 화학식 IV의 아미노인돌린 화합물은 화학식 V의 니트로인돌린 유도체를 환원시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 V



<36>

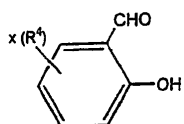
<37> 상기식에서,

<38> R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 화학식 I에서와 동일하다.

<39> 화학식 V에 적합한 니트로인돌린 유도체는 문헌[101 (8) Bull. Soc. Chim. Bdg, 719-739 (1992)]에 기술된 바와 같이 인돌린 유도체의 니트로화에 의해 제조될 수 있다. 당해 인돌린 유도체는 약 10시간에 걸쳐, 10℃ 이하, 바람직하게는 7℃ 이하의 차가운 황산중에서 질산에 의해 니트로화될 수 있다.

<40> 본 발명의 인돌리노스피로피란 화합물의 고체상 합성법에서, 화학식 III 형태의 인돌린이 일반적으로 약 100mg 내지 약 100g, 바람직하게는 약 100mg 내지 약 10g 부가된 수지를 분열시키고, 목적하는 인돌리노스피로피란 화합물을 형성시키기에 적합한 조건하에서 임의의 각종 살리실알데히드 유도체로 처리할 수 있다. 당해 합성을 수행하기에 적합한 조건은 불활성 대기하에, 약 14 내지 약 11일, 바람직하게는 약 14 시간 내지 약 3일의 기간 동안, 약 50 내지 120℃의 온도이다. 적합한 살리실알데히드 유도체는 화학식 VI의 화합물이다.

### 화학식 VI

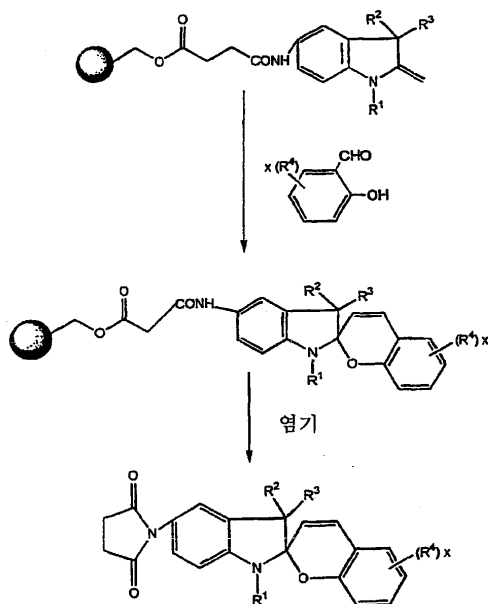


<41>

<42> 상기식에서,

<43> R<sup>4</sup> 및 x는 화학식 I에서와 동일하다.

<44> 고체상 합성법은 아래와 같이 진행한다:



<45>

<46>

당해 합성은 임의의 적합한 용매, 바람직하게는 디옥산, 디메틸포름아미드("DMF"), N-메틸피롤리돈("NMP"), 테트라하이드로푸란("THF"), 또는 이의 배합물중에서 수행한다. 고체상 지지체로부터 화학식 I의 화합물의 방출은, 예를 들면 피페리딘, DBU, 나트륨 메톡사이드, 칼륨 3급-부틸옥시드 등을 포함한 임의의 적합한 염기를 사용한 염기-촉매화된 공정과 같은 임의의 통상의 방법으로 수행할 수 있다. 일반적으로, 살리실알데히드 유도체 약 3 내지 약 4 당량을 사용하여, 인돌린 부가된 수지 약 1.1 내지 약 10 당량, 바람직하게는 약 2 내지 약 5 당량, 보다 바람직하게는 약 3 내지 약 4 당량과 반응시킨다.

<47>

본 발명의 화합물은, 매우 다양한 응용제품, 예를 들면 광변색이 유용한 안과용 렌즈, 방풍유리, 창유리 등에서 유용하다. 보다 구체적으로, 유효량의 본 발명의 화합물을 안과용 렌즈, 방풍유리, 창유리 등의 제품속에 혼입하거나 이러한 제품위에 피복한다. 당해 화합물이 혼입되거나 피복된 제품은 자외선에 노출되는 경우 어두운 색으로 되고, 주위 온도에서 UV 광에 노출되지 않는 경우 본래의 색 또는 무색 상태로 복귀한다. 당해 화합물의 유효량은 약  $10^{-5}$  내지 약  $10^{-2}$  mol/l, 바람직하게는 약  $10^{-5}$  내지 약  $10^{-3}$  mol/l이다. 이러한 제품에 본 발명의 화합물과 같은 광변색성 화합물을 혼입시키거나 피복하는 방법은 당업계에 익히 공지되어 있다.

<48>

본 발명은 후술되는 비-제한적인 실시예를 고려하여 명백해질 것이다.

## 실시예

<49>

### 실시예 1

<50>

### 5-니트로-1,3,3-트리메틸-인돌린

<51>

2,3,4-트리메틸-인돌린 (17.3, 0.1 mole)을 5℃ 이하의 차가운 황산 45 ml에 적가하면서, 교반하였다. 이어서, 황산 18ml중의 질산 7.0g(1mole)을 1시간에 걸쳐 적가하면서 교반하는 동안, 7℃ 이하를 유지하였다. 7℃에서 3시간 동안 계속하여 교반하였다. 당해 혼합물을 냉장고속에서 밤새 방치한 후, 오렌지색 계열의 갈색 용액을 분쇄한 얼음위에 붓고, 수산화나트륨 수용액을 사용하여 조심스럽게 pH 4 내지 6으로 중화시켰다. 생성된 오렌지색 계열의 적색 침전물을 흡입 여과하고, 물로 철저히 세척한 후, 에테르로 용해시켰다. 에테르성 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 제거하고, 잔사를 메틸렌 클로라이드로부터 재결정화시켜 황갈색 고체 13g을 수득하였다. 5-니트로-1,3,3-트리메틸-인돌린의 수율은 59.6% 이었다.

<52>

### 실시예 2

<53>

### 5-아미노-1,3,3-트리메틸-인돌린

<54>

5-니트로-1,3,3-트리메틸인돌린(8.16g, 40mmole)을 염산 200ml중의 염화주석(53g, 280mmole) 용액에 가하면서 교반하였다. 당해 혼합물을 16시간 동안 약하게 환류시켰다. 차가운 반응 혼합물을 분쇄된 얼음위에 붓고, 농

축된 수산화나트륨 용액을 사용하여 알칼리로 만들고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(4 x 200ml). 합한 에틸 아세이트 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 소량의 활성탄을 사용하여 탈색시켰다. 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트로 부터 재결정화하여 황색 고체인 5-아미노-1,3,3-트리메틸인돌린 5.96g(수율 80%)을 수득하였다.

<55> 실시예 3a

<56> 1,3,3-트리메틸-인돌린-5-일-석신산 아마이드 왕 에스테르

<57> 질소 대기하에, 무수 테트라하이드로푸란 5ml중의 5-아미노-1,3,3-트리메틸 인돌린(1.94g, 10.3mmole)을, 석신산 무수물 1.0g(10mmole)을 함유하는 용액중의 THF 5ml에 1시간에 걸쳐 적가하였다. 당해 혼합물을 7시간 동안 실온에서 교반하였다. 왕 수지(이론적 부가량 1.28mmole/g, 5g, 6.4mmole), 디이소프로필 카보다이미드(1.26g, 10mmole) 및 DMAP(61.1mg, 0.5mmole)을 가하였다. 현탁액을 실온에서 24시간 동안 진탕시킨 다음, 소결 유리를 통해 여과시키고, THF(4 x 15ml), DMF(4 x 15 ml), 및 디클로로메탄(4 x 10ml)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 비이드 7.82g이 수득되었다.

<58> 비이드 50.9mg을 THF 1ml중에 팽윤시키고, 칼럼 3-급 부톡사이드의 0.001M THF로 방출시켰다(3x 0.2ml, 3 x 15 분). 합한 THF 용액을 미분된 나트륨 디하이드로포스페이트 및 무수 황산나트륨과 함께 진탕시키고, 여과하고, THF로 세척하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 클로로포름을 잔사에 가한 다음, 진공하에 제거하여 미량의 THF를 제거하였다. 잔사를 진공하에 건조시키고, CDCl<sub>3</sub>중의 0.01M 헥사메틸디실록산 1ml을 가하였다. N-Me 또는 석시닐의 양성자 대 내부 표준의 양성자의 적분으로 부터, 1,3,3-트리메틸-인돌린-5-일-석신 아마이드 왕 에스테르의 부가량이 95.6%인 것으로 계산되었다.

<59> 실시예 3b

<60> 왕 수지(이론적 부가량 1.28mmole/g, 3.0g, 3.84 mmole), 석신산 2.0 g(20 mmole) 및 DMAP 47mg(0.38 mmole)을 THF중에서 48시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, 소결 유리를 통해 여과하고, THF(3 x 10ml), DMF(3 x 10ml), 디클로로메탄(2 x 10ml), 메탄올(3 x 10ml) 및 디클로로메탄(2 x 10ml)로 세척하였다. 진공하에 건조시킨 후, 백색 수지 3.524g을 수득하였다.

<61> THF 15ml중의 당해 수지의 비이드 현탁액 1.37g(1.5mmole), 5-아미노-1,3,3-트리메틸 인돌린(3.76g, 2.0mmole), HOBT(12% 물, 322mg, 2.1mmole) 및 DIC(265mg, 2.1mmole)을 질소하에 실온에서 밤새 진탕하고, 소결 유리를 통해 여과하고, THF(3 x 5ml), 물(2 x 5 ml), DMF(2 x 3 ml), THF(3 x 3ml) 및 디클로메탄(3 x 3ml)으로 세척하였다. 진공하에 건조시킨 후, 1,3,3-트리메틸-인돌린-5-일-석신산 아마이드 왕 에스테르의 자주색 비이드 1.725g이 수득되었다. 부가량은 실시예 3a에 기술된 바와 같은 방법을 사용하여 정량할 수 있었다.

<62> 실시예 4

<63> 5-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]

<64> 실시예 3a로 부터 분열된 비이드(0.243g, 이론적 부가량 0.2mmole에 상응)를 질소하에 1시간 동안 DMF 3ml중에 팽윤시킨 다음, 살리실알데히드 100mg(0.8mmole)과 함께 60°C에서 14시간 동안 진탕시킨 후, 냉각시키고, 소결 유리를 통해 여과하고, DMF(5 x 3ml)로 세척하고, DMF 3ml에 밤새 방치하였다. 여과를 재차 수행하고, DMF(3 x 3 ml), 디클로로메탄(3 x 3ml), THF(3 x 2 ml) 및 무수 THF(3 x 2 ml)로 세척하였다.

<65> THF 2ml중에 현탁된 비이드를 칼럼 3-급 부톡사이드의 THF 용액 0.25ml(0.1M)에 가하고, 15 내지 20분 동안 방치한 후, 여과하고 무수 THF 1ml로 세척하였다. 칼럼 3-급 부톡사이드의 THF 용액 0.1 내지 0.15ml(0.1M)을 사용하여 방출 공정을 반복하였다. 합한 THF 용액을 소량의 미분된 나트륨 디하이드로포스페이트와 함께 진탕시키고, 여과하고, 용매를 제거한 다음, 잔사를 진공하에 건조시켰다. 96.4% 순도의 5-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]이 점성 오일 80.5mg으로서 106.6% 수율로 수득되었다.

<66> 실시예 5

<67> 6-브로모-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]

<68> 5-브로모-살리실알데히드(121mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 94.3% 순도의 6-브로모-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의수율은 118%이었다.

- <69> 실시예 6
- <70> 6-클로로-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <71> 5-클로로살리실알데히드(95mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 97.6% 순도의 6-클로로-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 111.8%이었다.
- <72> 실시예 7
- <73> 6-F-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <74> 5-F-살리실알데히드(84mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 97.6% 순도의 6-F-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 119.4%이었다.
- <75> 실시예 8
- <76> 6-니트로-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <77> 5-니트로살리실알데히드(100mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 97.9% 순도의 6-니트로-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 119.8%이었다.
- <78> 실시예 9
- <79> 6,8-디클로로-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <80> 3,5-디클로로살리실알데히드(115mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 97.8% 순도의 6,8-디클로로-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 107.7%이었다.
- <81> 실시예 10
- <82> 6,8-디브로모-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <83> 3,5-디브로모살리실알데히드(167mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 97.6% 순도의 6,8-디브로모-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 106.6%이었다.
- <84> 실시예 11
- <85> 6,8-디요오도-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <86> 3,5-디요오도살리실알데히드(225mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 97.7% 순도의 6,8-디요오도-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 99.5%이었다.
- <87> 실시예 12
- <88> 6-브로모-8-메톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <89> 5-브로모-2-하이드록시-3-메톡시벤즈알데히드(139mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 98.6% 순도의 6-브로모-8-메톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 96.1%이었다.

- <90> 실시예 13
- <91> 8-포밀-6-메틸-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <92> 2-하이드록시-5-메틸-1,3-벤젠디카보알데히드(99mg, 0.6mmole)을 사용하고 비이드의 현탁액을 24시간 동안 60℃에서 진탕시키는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 96.1% 순도의 8-포밀-6-메틸-5'-석신이미도-1,3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 98.6%이었다.
- <93> 실시예 14
- <94> 8-하이드록시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <95> 2,3-디하이드록시벤즈알데히드(100mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 13의 공정을 반복하였다. 8-하이드록시-5'-석신이미도-1,3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 112.6%이었다.
- <96> 실시예 15
- <97> 6-메틸-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <98> 5-메틸-살리실알데히드(82mg, 0.6mmole)을 사용하고 비이드의 현탁액을 60℃에서 24시간 동안 진탕시킨 후 80℃에서 14시간 동안 진탕시키는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 96.3% 순도의 6-메틸-5'-석신이미도-1,3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 95.9%이었다.
- <99> 실시예 16
- <100> 8-메틸-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <101> 3-메틸-살리실알데히드(82mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 15의 공정을 반복하였다. 96.3% 순도의 6-메틸-5'-석신이미도-1,3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 103.7%이었다.
- <102> 실시예 17
- <103> 6-메톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <104> 2-하이드록시-5-메톡시벤즈알데히드(91mg, 0.6mmole)을 사용하고 비이드의 현탁액을 60℃에서 18시간 동안 진탕시킨 후 80℃에서 14시간 동안 진탕시키는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 96.1% 순도의 6-메톡시-5'-석신이미도-1,3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 97.2%이었다.
- <105> 실시예 18
- <106> 8-에톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <107> 2-하이드록시-3-에톡시살리실알데히드(99mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 17의 공정을 반복하였다. 96.4% 순도의 8-에톡시-5'-석신이미도-1,3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 98.8%이었다.
- <108> 실시예 19
- <109> 8-메톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <110> 0-바닐린(91mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 96.6% 순도의 8-메톡시-5'-석신이미도-1,3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 110%이었다.

- <111> 실시예 20
- <112> 6-트리플루오로메톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <113> 2-하이드록시-5-트리플루오로메톡시벤즈알데히드(95mg, 0.46mmole)을 사용하고 비이드의 현탁액을 실온에서 18시간 동안 진탕시킨 후 60℃에서 3시간 동안 진탕시키는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 6-트리플루오로메톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 88%이었다.
- <114> 실시예 21
- <115> 6-하이드록시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <116> 2,5-디하이드록시벤즈알데히드(100mg, 0.6mmole)을 사용하고 비이드의 현탁액을 60℃에서 24시간 동안 진탕시킨 후 80℃에서 15시간 동안 진탕시키는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 6-하이드록시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 103.2%이었다.
- <117> 실시예 22
- <118> 6-3급-부틸-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <119> 5-3급-부틸-살리실알데히드(107mg, 0.6mmole)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 21의 공정을 반복하였다. 96.6% 순도의 6-3급-부틸-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 89.4%이었다.
- <120> 실시예 23
- <121> 8-3급-부틸-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <122> 3-3급-부틸-살리실알데히드(107mg, 0.6mmole)을 사용하고 비이드의 현탁액을 60℃에서 18시간 동안 진탕시킨 후 80℃에서 14시간 동안 진탕시키는 점을 제외하고는 실시예 21의 공정을 반복하였다. 96% 순도의 8-3급-부틸-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 97.7%이었다.
- <123> 실시예 24
- <124> 6,8-디-3급-부틸-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <125> 3,5-디-3급-부틸-살리실알데히드(180mg, 0.6mmole)을 사용하고 비이드의 현탁액을 60℃에서 18시간 동안 진탕시킨 후 80℃에서 14시간 동안 진탕시키는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 95% 순도의 6,8-디-3급-부틸-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 101.2%이었다.
- <126> 실시예 25
- <127> 7-메톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]
- <128> 2-하이드록시-4-메톡시벤즈알데히드(91mg, 0.6mmole)을 사용하고 비이드의 현탁액을 60℃에서 58시간 동안 진탕시킨 후 80℃에서 14시간 동안 진탕시키는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 7-메톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 82.1%이었다.
- <129> 실시예 26

<130> 5,7-디메톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]

<131> 2-하이드록시-4,6-디메톡시벤즈알데히드(240mg, 2.0mmole)을 사용하고 비이드의 현탁액을 60℃에서 24시간 동안 진탕시킨 후 80℃에서 11일간 진탕시키는 점을 제외하고는 실시예 4의 공정을 반복하였다. 96.8% 순도의 5,7-디메톡시-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]의 수율은 82.9%이었다.

<132> 실시예 27

<133> 8-메톡시-6-니트로-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌린]

<134> 실시예 3b로 부터 분열되고 이론적 부가량 0.14mmole에 상응하는 비이드 162mg을 질소하에 1시간 동안 DMF 3ml 중에 팽윤시킨 다음, 8-메톡시-5-니트로살리실알데히드(83mg, 0.42mmole)와 함께 60℃에서 14시간 동안 진탕시켰다. 당해 현탁액을 냉각시키고, 소결 유리를 통해 여과하고, DMF(5 x 1ml)로 세척하고, DMF 3ml에서 밤새 방치하고, 재차 여과하고, DMF(3 x 1ml), THF(3 x 1 ml), 디클로로메탄(3 x 2ml) 및 THF(3 x 2 ml)로 세척하였다. THF 1ml중에 현탁된 비이드에 DBU의 0.1M THF 용액 1ml을 가하고, 10시간 동안 방치한 후, 여과하고 THF(2 x 1ml)로 세척하였다. 방출 공정을 2회 반복하였다. 합한 THF 용액을, THF로 용출되는 짧은 실리카 칼럼에 통과시켜 DBU를 제거하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 진공하에 건조시켜, 8-메톡시-6-니트로-5'-석신이미도-1',3',3'-트리메틸-스피로-[2H-1-벤조피란-2,2'-인돌]을 104.6%의 수율로 수득하였다.