



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 08 126 T2 2006.03.02**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 299 391 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 491/00** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 08 126.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/17018**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 944 175.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/092265**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.05.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **06.12.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.04.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **29.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.03.2006**

(30) Unionspriorität:

585108 31.05.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:

**Johnson & Johnson Vision Care, Inc.,
Jacksonville, Fla., US**

(72) Erfinder:

**CARREIRA, M., Erick, CH-8126 Zumikon, CH;
WEILI, Zhao, CH-8051 Zurich, CH**

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(54) Bezeichnung: **INDOLINOSPIROPYRANVERBINDUNGEN UND METHODEN ZU IHRER HERSTELLUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Spiropyran-Verbindungen. Insbesondere stellt die Erfindung Indolinospiropyran-Verbindungen und Verfahren zu ihrer Herstellung bereit, wobei die Verbindungen als photochrome Verbindungen nützlich sind.

Hintergrund der Erfindung

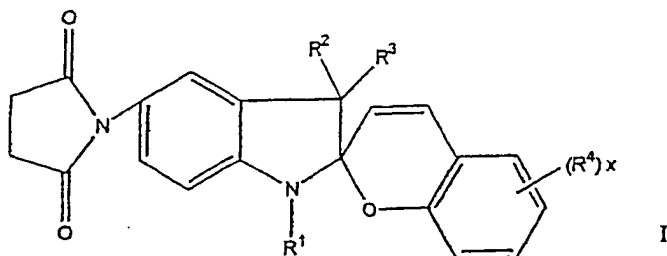
[0002] Verschieden Klassen von photochromen Verbindungen sind synthetisiert und zur Verwendung bei Anwendungen vorgeschlagen, bei denen reversible Farbveränderungen oder eine Verdunkelung durch Sonnenlicht induziert werden. Zum Beispiel werden Spiro(indolino)naphthopyrane und Spiro(indolino)chinopyrane in GB-Patent 2,174,711 beschrieben. Spiropyrane werden ebenso in Brown, Glenn H. ed., Photochromism (New York, 1971) und Durr, Heinz und Henri Bouas-Laurent eds., Photochromism (Elsevier, 1990) beschrieben.

[0003] Es kann sein, daß Spiropyran-Derivate die bestbekannten organischen Verbindungen sind, die das Phänomen der Photochromie zeigen, aber die Strukturen von Spiropyranen, über die berichtet worden ist, sind erheblich eingeschränkt. Daher existiert ein Bedarf sowohl für Spiropyran-Verbindungen, die weitere leichte Modifizierungen ermöglichen, ebenso wie für Verfahren zur Synthese von verschiedenen Spiropyran-Verbindungen.

Beschreibung der Erfindung und ihre bevorzugten Ausführungsformen

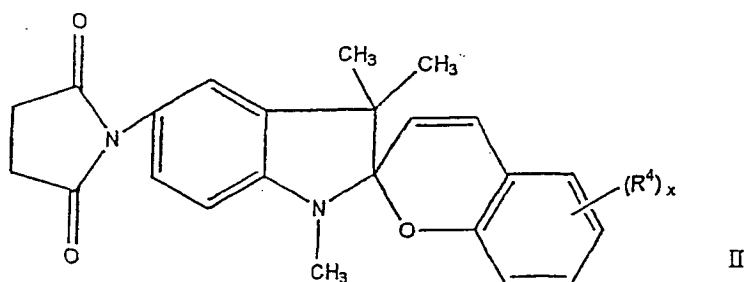
[0004] Die vorliegende Erfindung stellt Indolinospiropyran-Verbindungen und insbesondere photochrome Indolinospiropyran-Verbindungen ebenso wie Verfahren zur Synthese dieser Verbindungen bereit. Die Indolinospiropyran-Verbindungen der Erfindung sind an dem Indolring mit Succinimid substituiert, wobei die Substitution eine Ringöffnung des Succinimids und eine Modulation der Eigenschaften der Verbindungen in ihrer Hauptmasse („modulation of the bulk properties“) ebenso wie eine Modulation der photochromen Eigenschaften der Verbindungen ermöglicht.

[0005] In einer Ausführungsform stellt die Erfindung eine Verbindung bereit, umfassend, bestehend im wesentlichen aus und bestehend aus der Formel:



wobei R^1 C_1 - C_{18} -Alkyl, Allyl, Phenyl, Phen(C_1 - C_4)-alkyl, oder (C_1 - C_4)-alkoxycarbonyl-(C_1 -Ca)-alkyl ist, R^2 und R^3 jeweils unabhängig C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Phenyl, Benzyl, oder kombiniert sind, um einen zyklischen Ring zu bilden, der ein Cyclohexyl, Norbornyl oder Adamantylring ist, R^4 Wasserstoff, Hydroxy, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Formyl, C_1 - C_4 -alkyl, Halogen, C_1 - C_4 -alkoxy, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -monohalogenalkyl, C_1 - C_4 -alkoxycarbonyl, oder eine aromatische Verbindung ist, die die beiden angrenzenden Kohlenstoffatome mit dem Benzolteil des Pyranrings teilt, um einen kondensierten, aromatischen Ring zu bilden, einschließlich, ohne Beschränkung, Naphthyl, Phenanthrenyl und Chinolino, x 1, 2, oder 3 gleicht, vorausgesetzt, daß, wenn $x = 1$ ist, R^4 sich an einem beliebigen der zur Verfügung stehenden Kohlenstoffatome des Benzolrings der Benzopyran-Gruppe befinden kann, bevorzugt an der 6-, 7-, oder 8-Position, und, wenn $x = 2$, jedes der R^4 dasselbe oder unterschiedlich sein und sich an der 6- und 8- oder 5- und 7-Position befinden kann, bevorzugt an der 6- und 8-Position. R^1 ist bevorzugt ein C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Alkyl oder Ethoxycarbonyl-ethyl, R^2 und R^3 sind bevorzugt jeweils unabhängig Methyl, Ethyl, oder Phenyl und R^4 ist bevorzugt C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_2 -Alkoxy, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethyl oder Nitro.

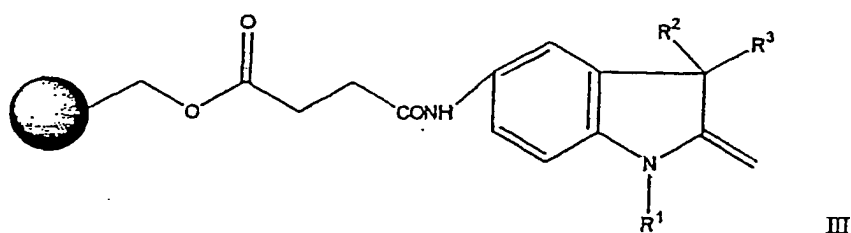
[0006] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung eine Verbindung bereit, umfassend, bestehend im wesentlichen aus und bestehend aus der Formel:



wobei R^4 Wasserstoff, Hydroxy, Trifluormethyl, Formyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom oder Jod, und x 1 oder 2 ist.

[0007] Da die Verbindungen der Formeln I und II einen Succinimidteil enthalten, können die Eigenschaften der Verbindungen der Erfindung, wie etwa Löslichkeit, Empfindlichkeit und ähnliches, durch eine Ringöffnung des Succinimids unter Verwendung eines beliebigen aus einer Vielzahl von bekannten Verfahren manipuliert werden. Derlei geeignete Verfahren sind z.B. in 48(12) Heterocycles, 2677–2691 (1998) beschrieben.

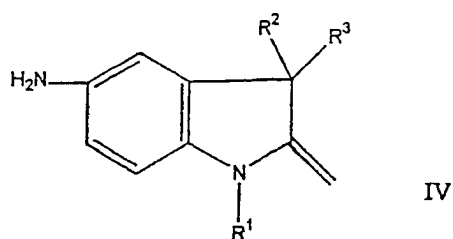
[0008] Die Verbindungen der Formeln I und II können mittels jedem herkömmlichen Verfahren hergestellt werden und werden bevorzugt unter Verwendung einer organischen Festphasensynthese hergestellt. Die Verwendung von Festphasensynthese ist dahingehend vorteilhaft, daß sie für eine leichte Durchführung der Reaktion, eine leichte Produktaufreinigung und eine bequeme Behandlung von polaren Molekülen während des gesamten Synthese-Protokolls erlaubt. Zusätzlich erlaubt dieser Ansatz die Verwendung von kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien und die Verwendung von überschüssigen Reaktanten, um die Reaktion zum Abschluß zu führen, und um die Nebenreaktionen zu überwinden. Der Schlüssel bei der Synthese ist die Verwendung eines Polymer-getragenen Indolins, der Formel:



wobei R^1 , R^2 , und R^3 dieselben sind wie bei Formel (I). Der feste Träger kann aus einer Vielzahl von Hydroxyharzen ausgewählt sein. Geeignete Hydroxyharze schließen ohne Beschränkung Hydroxymethylpolystyrolharz, Wang-Harz (ebenso bekannt als 4-Hydroxymethyl-phenoxyharz oder "HMP-Harz"), HMPA-PEGA-Harz (oder 4-Hydroxymethylphenoxyessigsäure und Bisacrylamidoprop-1-yl-polyethylenglycol), HMPB-BHA-Harz (oder 4-Hydroxy-3-methoxyphenoxybuttersäure-benzhydrylamin), HMPB-MBHA-Harz (4-Hydroxymethyl-3-methoxyphenoxybuttersäure-methylbenzhydrylamin) und Kombinationen davon ein. Die theoretische Beladung des Harzes kann entweder niedrig (z.B. weniger als 0,1 mmol/g) oder hoch sein (z.B. größer als 0,4 mmol/g), ist aber für die Herstellung von größeren Mengen an Produkt bevorzugt hoch, bevorzugter 0,4 bis 1,5 mmol/g. Entweder kann ein Harz mit 100–200 mesh oder 200–400 mesh verwendet werden. Bevorzugte Harze sind ein Hydroxymethylpolystyrol-Harz mit hoher Beladung und 100–200 mesh oder ein Wang-Harz.

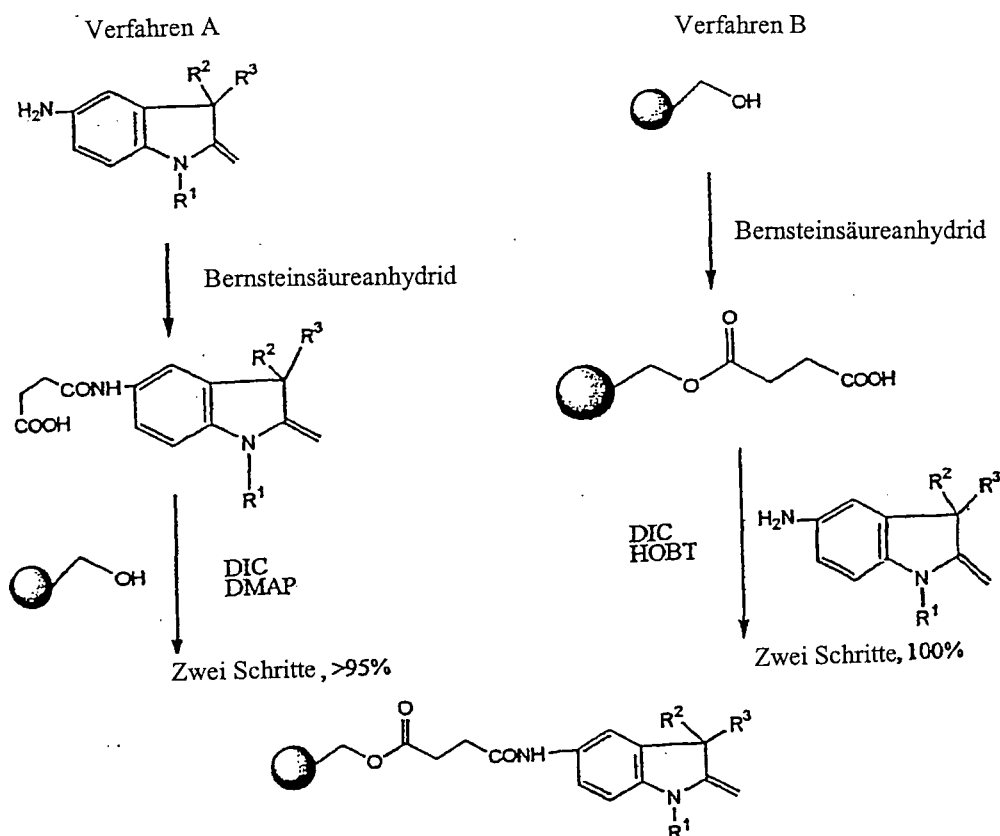
[0009] Der verwendete feste Träger wird von den ausgewählten Reaktanten, dem verwendeten Lösungsmittel und dem erwünschten Produkt abhängig sein. Das Harz hat bevorzugt Typen und Mengen an funktionellen Gruppen, die die effiziente Anhängung der Reaktanten ebenso wie die effiziente Freisetzung des Produkts erlauben. Zusätzlich muß das Harz in dem verwendeten Lösungsmittel quellbar sein. Die Menge an verwendetem Harz wird von der Menge an verwendeten Reaktanten und dem erwünschten Reaktionsmaßstab abhängen. Im allgemeinen können 1 mg bis 100g Harz verwendet werden.

[0010] Die Verbindungen der Formel III können mittels einem von zwei Reaktionsschemata unter Verwendung einer Aminoindolin-Verbindung der folgenden Formel hergestellt werden:



wobei R^1 , R^2 , und R^3 wie für Formel I definiert sind.

[0011] Die Reaktionsschemata für die Herstellung der Verbindung der Formel III unter Verwendung der Aminoindolin-Verbindungen sind wie folgt:



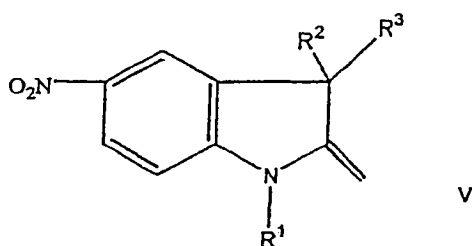
[0012] Bei Verfahren A wird eine Aminoindolin-Verbindung der Formel IV mit Bernsteinsäureanhydrid unter Bedingungen behandelt, die geeignet sind, um Succinamidsäure zu bilden. Genauer wird die Reaktion bei einer Temperatur von 0 bis 60 °C durchgeführt, bevorzugt ungefähr Zimmertemperatur, unter einer inerten Atmosphäre, einschließlich, ohne Beschränkung, von Argon oder Stickstoff für ungefähr 3 bis 24 Stunden. Die Menge an verwendeten Reaktanten wird von der Menge an erwünschtem Produkt abhängen und wird typischerweise 1 mg bis 100 g, bevorzugt 100 mg bis 10 g betragen. Ein Hydroxyharz zusammen mit Diisopropylcarbodiimid („DIC“) und Dimethylaminopridin („DMAP“) werden dann zu der Mischung zugegeben, um ein Suspensionsbett zu bilden („suspension bead“). Dieses Suspensionsbett wird unter Bedingungen geschüttelt, die geeignet sind, um eine Kopplungsreaktion durchzuführen. Geeignete Bedingungen für die Reaktion sind eine Temperatur von 0 bis 60 °C, bevorzugt Zimmertemperatur, 14 bis 24 Stunden unter einer inerten Atmosphäre. Der Fortschritt der Kopplungsreaktion kann mit jedem herkömmlichem Mittel überwacht werden, einschließlich, ohne Beschränkung, FT-IR oder Einzel-Kügelchen-FT-IR („single bead“). Typischerweise ist die Reaktion, die das Indolin-beladene Harz bildet, nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur abgeschlossen.

[0013] Bei Verfahren B wird das Hydroxyharz mit einem Überschuß an Bernsteinsäureanhydrid unter Bedingungen geschüttelt, die geeignet sind, eine Kopplungsreaktion durchzuführen. Geeignete Bedingungen für die Reaktion sind eine Temperatur von 60 bis 120 °C, bevorzugt 70 bis 100 °C für 10 bis 60 Stunden, bevorzugt 24 bis 48 Stunden. Der Fortschritt der Reaktion kann mit jedem herkömmlichen Mittel überwacht werden und wird im allgemeinen nach 48 Stunden Rückfluß abgeschlossen sein. Nach Abschluß der Reaktion wird ein Überschuß an Bernsteinsäureanhydrid gewegewaschen, und das Harz, das jetzt an die Bernsteinsäure gekop-

pelt ist, wird mit einem Aminoindolin der Formel IV zusammen mit 1-Hydroxy-benzotriazol („HOBT“) und DIC behandelt. Bedingungen, die für die Behandlung geeignet sind, sind eine Temperatur von 0 bis 60 °C, bevorzugt Zimmertemperatur, und eine inerte Atmosphäre.

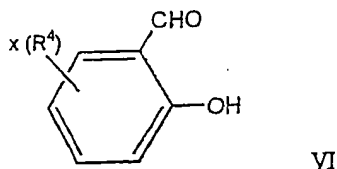
[0014] Bei beiden Verfahren ist die Beladung typischerweise über 95%. Jedes herkömmliche Verfahren zum Testen der Beladung kann verwendet werden, einschließlich, ohne Beschränkung, wie offenbart in 63(3) J. Org. Chem., 708–718 (1998). Hexamethyldisiloxan („HMDSO“) kann als ein interner Standard für die Zwecke des Testens mit ¹HNMR verwendet werden.

[0015] Die Aminoindolinverbindungen der Formel IV können durch Reduktion der Nitroindolinderivate der Formel hergestellt werden:



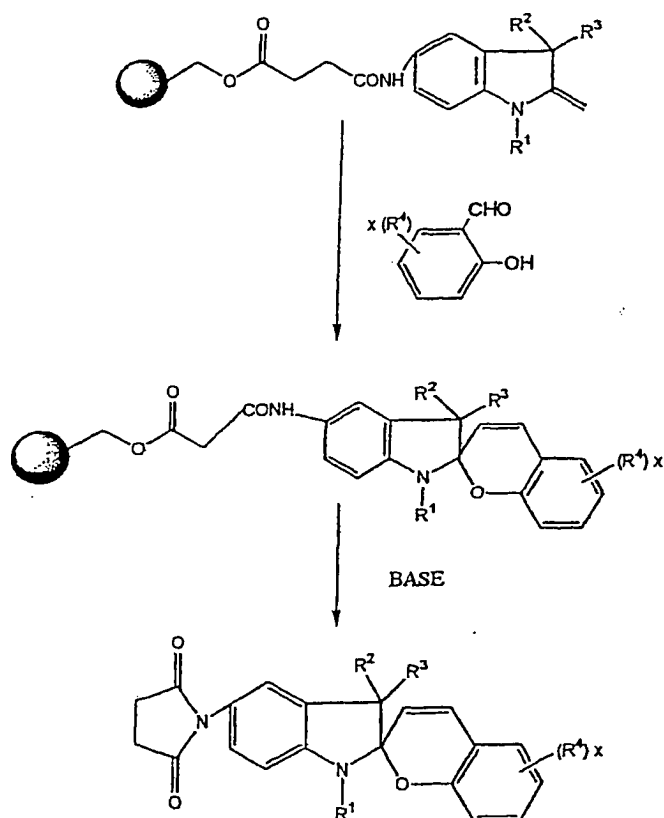
wobei R¹, R², und R³ wie für Formel I sind. Geeignete Nitroindolinderivate für die Formel V können durch Nitrierung von Indolinderivaten hergestellt werden, wie beschrieben in 101 (8) Bull. Soc. Chim. Bdg., 719–739 (1992). Die Indolinderivate können mittels Salpetersäure in kalter Schwefelsäure unterhalb von 10 °C, bevorzugt unterhalb von 7 °C für über 10 Stunden nitriert werden.

[0016] Bei der Festphasensynthese der Indolinospiropyran-Verbindungen der Erfindung kann ein Harz, beladen mit Indolin, ungefähr 100 mg bis 100 g, bevorzugt 100 mg bis 10 g, wie Formel III, zerteilt und mit einem aus einer Vielzahl von Salicylaldehydderivaten unter Bedingungen behandelt werden, die geeignet sind, die erwünschte Indolinospiropyran-Verbindung zu bilden. Geeignete Bedingungen zum Durchführen der Synthese sind eine Temperatur von 50 bis 120 °C unter einer inerten Atmosphäre für eine Zeit von 14 bis 11 Tagen, bevorzugt 14 Stunden bis 3 Tagen. Geeignete Salicylaldehydderivate haben die Formel:



wobei R⁴ und x wie für Formel I sind.

[0017] Die Festphasensynthese läuft wie folgt ab:



[0018] Die Synthese wird in jedem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt in Dioxan, Dimethylformamid („DMF“), N-methylpyrrolidon („NMP“), Tetrahydrofuran („THF“) oder Kombinationen davon durchgeführt. Die Freisetzung der Verbindung der Formel I aus dem festen Träger kann in jeder beliebigen herkömmlichen Weise durchgeführt werden, wie etwa mittels eines Basen-katalysierten Prozesses unter Verwendung einer geeigneten Base, einschließlich, ohne Beschränkung, Piperidin, DBU, Natriummethoxid, Kalium-tert-butyloxid. Im allgemeinen werden 3 bis 4 Äquivalente an Salicylaldehydderivat verwendet, um mit 1,1 bis 10 Äquivalenten, bevorzugt 2 bis 5, bevorzugter 3 bis 4 Äquivalenten an mit Indolin beladenem Harz zu reagieren.

[0019] Die Verbindungen der Erfindung sind in jeder beliebigen einer großen Vielzahl von Anwendungen nützlich, wie etwa ophthalmische Linsen, Windschutzscheiben, Fenster und ähnliches, bei denen Photochromie nützlich ist. Genauer wird eine wirksame Menge der Verbindungen der Erfindung in eine ophthalmische Linse, Windschutzscheibe, Fenster oder einem ähnlichen Artikel eingebaut oder aufgetragen. Der Artikel, in den die Verbindung eingebaut ist, oder auf den sie aufgetragen ist, wird sich bei Aussetzen gegenüber ultraviolettem Licht verdunkeln und zu seiner ursprünglichen Farbe oder farblosem Zustand zurückkehren, wenn er nicht mehr UV-Licht bei Umgebungstemperatur ausgesetzt ist. Eine wirksame Menge der Verbindung ist eine Menge von 10^{-5} bis 10^{-2} mol/l, bevorzugt 10^{-5} bis 10^{-3} mol/l. Verfahren zum Einbauen in oder Beschichten solcher Artikel mit photochromen Verbindungen, wie etwa denjenigen der Erfindung, sind auf dem Gebiet gut bekannt.

[0020] Die Erfindung wird bei Betrachtung der folgenden, nicht-beschränkenden Beispiele klarer werden.

Beispiele

Beispiel 1

5-Nitro-1,3,3-trimethyl-indolin.

[0021] 2,3,4-Trimethylindolin (17,3, 0,1 mol) wurde zu 45 ml kalter Schwefelsäure tropfenweise unterhalb von 5 °C zugegeben. 7,0 g Salpetersäure (1 mol) in 18 ml Schwefelsäure wurden dann tropfenweise unter Rühren über 1 h zugegeben, während die Temperatur unterhalb von 7 °C gehalten wurde. Das Rühren wurde für 3 h bei 7 °C fortgesetzt. Nach Stehenlassen der Mischung im Kühlschrank über Nacht wurde die orange-braune Lösung auf zerstoßtes Eis gegossen und sorgfältig mit wässrigem Natriumhydroxid auf einen pH von 4–5 neutralisiert. Der resultierende orange-rote Niederschlag wurde mittels Absaugen filtriert und sorgfältig mit Wasser gewaschen, bevor er in Äther aufgenommen wurde. Die Etherat-Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde aus Methylenchlorid umkristallisiert,

um 13 g eines gelb-braunen Feststoffes zu ergeben. Die Ausbeute an 5-Nitro-1,3,3-trimethylindolin betrug 59,6%.

Beispiel 2

5-Amino-1,3,3-trimethyl-indolin.

[0022] 5-Nitro-1,3,3-trimethyl-indolin (8,16 g, 40 mmol) wurde zu einer Lösung von Zinndichlorid (53 g, 280 mmol) in 200 ml Salzsäure unter Rühren zugegeben. Die Mischung wurde vorsichtig für 16 h unter Rückfluß gehalten. Die Reaktionsmischung wurde auf zerstoßeltes Eis gegossen, mit einer konzentrierten Lösung an Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit Ethylacetat (4 × 200 ml) extrahiert. Die kombinierten Ethylacetatlösungen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und mit einer geringen Menge Aktivkohle entfärbt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand aus Ethylacetat zu 5,96 g eines gelben Feststoffs umkristallisiert, einer 80% Ausbeute an 5-Amino-1,3,3-Trimethylindolin.

Beispiel 3a

1,3,3-Trimethyl-indolin-5-yl-succinamid-Wang-ester.

[0023] Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde 5-Amino-1,3,3-trimethyl-indolin (1,94 g, 10,3 mmol) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfenweise zu 5 ml THF in Lösung mit 1,0 g (10 mmol) Bernsteinsäureanhydrid über 1 h zugegeben. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur für 7 h gerührt. Ein Wang-Harz (theoretische Beladung 1,28 mmol/g, 5 g, 6,4 mmol), Diisopropylcarbodiimid (1,26 g, 10 mmol) und DMAP (61,1 mg, 0,5 mmol) wurden zugegeben. Die Suspension wurde bei Zimmertemperatur für 24 Stunden geschüttelt und dann durch einen Glassinter gefiltert, mit THF (4 × 15 ml), DMF (4 × 15 ml), Dichlormethan (4 × 10 ml) gewaschen und in vacuo getrocknet. Ein 7,82 g-Bett wurde erhalten.

[0024] 50,9 mg des Betts wurden in 1 ml THF aufgequollen und mit einer 0,01 M THF-Lösung von Kalium-tert-butoxid (3 × 0,2 ml, 3 × 15 min) freigesetzt. Die kombinierte THF-Lösung wurde mit feingepulvertem Natrium-dihydrogenphosphat und wasserfreiem Natriumsulfat geschüttelt und gefiltert und mit THF gewaschen. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Chloroform wurde zu dem Rückstand zugegeben und dann in vacuo entfernt, um Spuren-THF zu entfernen. Der Rückstand wurde in vacuo getrocknet, und 1 ml 0,01 M Hexamethyldisiloxan in CDCl_3 wurde zugegeben. Aus dem Integral des Protons von N-Me oder Succinyl gegenüber dem des internen Standards wurde berechnet, daß die Beladung des 1,3,3-Trimethyl-indolin-5-yl-succinamid-Wang-esters 95,6% betrug.

Beispiel 3b

[0025] Ein Wang-Harz (theoretische Beladung 1,28 mmol/g 3,0 g, 3,84 mmol), 2,0 g (20 mmol) Bernsteinsäure und 47 mg (0,38 mmol) DMAP wurden in THF für 48 h unter Rückfluß gehalten, abgekühlt, durch einen Glassinter gefiltert und mit THF (3 × 10 ml), DMF (3 × 10 ml), Dichlormethan (2 × 10 ml), Methanol (3 × 10 ml) und Dichlormethan (2 × 10 ml) gewaschen. Nach Trocknen in vacuo wurden 3,524 g eines weißen Harzes erhalten.

[0026] Ein 1,37 g (1,5 mmol) Suspensionsbett des Harzes, 5-Amino-1,3,3-trimethyl-indolin (3,76 g, 2,0 mmol), HOBT (12% Wasser, 322 mg, 2,1 mmol) und DIC (265 mg, 2,1 mmol) in 15 ml THF wurden über Nacht bei Zimmertemperatur unter Stickstoff geschüttelt, durch einen Glassinter gefiltert und mit THF (3 × 5 ml), Wasser (2 × 5 ml), DMF (2 × 3 ml), THF (3 × 3 ml) und Dichlormethan (3 × 3 ml) gewaschen. Nach einem Trocknen in vacuo wurde ein 1,725 g violettes Bett von 1,3,3-Trimethyl-indolin-5-yl-succinamid-Wang-ester erhalten. Es wurde unter Verwendung des Verfahrens, wie in Beispiel 3a beschrieben, bestimmt, daß die Beladung quantitativ war.

Beispiel 4

5-Succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin].

[0027] Das Bett, das in Beispiel 3a zerteilt worden war (0,243 g, entsprechend 0,2 mmol theoretischer Beladung), wurde in 3 ml DMF unter Stickstoff für 1 h aufgequollen, dann mit 100 mg (0,8 mmol) Salicylaldehyd bei 60 °C für 14 h geschüttelt, dann gekühlt, durch einen Glassinter gefiltert und mit DMF (5 × 3 ml) gewaschen und bei 3 ml DMF über Nacht belassen. Es wurde erneut gefiltert und mit DMF (3 × 3 ml), Dichlormethan (3 × 3 ml), THF (3 × 2 ml) und wasserfreiem THF (3 × 2 ml) gewaschen.

[0028] Das in 2 ml THF suspendierte Bett wurde zu 0,25 ml (0,1 M) THF-Lösung von Kalium-tert-butoxid zugegeben, für 15 bis 20 Minuten belassen, gefiltert und mit 1 ml wasserfreiem THF gewaschen. Die Freisetzungsprozedur wurde unter Verwendung von 0,1 bis 0,15 ml (0,1 M) THF-Lösung an Kalium-tert-butoxid wiederholt. Die kombinierte THF-Lösung wurde mit einer kleinen Menge an feingepulvertem Natrium-dihydrogenphosphat geschüttelt, gefiltert, das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde in vacuo getrocknet. 80,5 mg viskoses Öl wurden für eine 106,6%-Ausbeute von 5-Succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl] mit 96,4% Reinheit erhalten.

Beispiel 5

6-Brom-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl].

[0029] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 5-Brom-salicylaldehyd (121 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 6-Brom-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl] mit 94,3% Reinheit betrug 118%.

Beispiel 6

6-Chlor-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl].

[0030] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 5-Chlor-salicylaldehyd (95 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 6-Chlor-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl] mit 97,6% Reinheit betrug 111,8%.

Beispiel 7

6-F-5'-Succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl]

[0031] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 5-F-Salicylaldehyd (84 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 6-F-5'-Succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl] mit 97,6% Reinheit betrug 119,4%.

Beispiel 8

6-Nitro-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl]

[0032] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 5-Nitrosalicylaldehyd (100 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 6-Nitro-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl] mit 97,9% Reinheit betrug 119,8%.

Beispiel 9

6,8-Dichlor-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl]

[0033] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 3,5-Dichlorsalicylaldehyd (115 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 6,8-Dichlor-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl] mit 97,8% Reinheit betrug 107,7%.

Beispiel 10

6,8-Dibrom-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl]

[0034] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 3,5-Dibromsalicylaldehyd (167 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 6,8-Dibrom-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolyl] mit einer Reinheit von 97,6% betrug 106,6%.

Beispiel 11

6,8-Diod-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0035] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 3,5-Diodsalicylaldehyd (225 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 6,8-Diod-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit einer Reinheit von 97,7% Reinheit betrug 99,5%.

Beispiel 12

6-Brom-8-methoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0036] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 5-Brom-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (139 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 6-Brom-8-methoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 98,6% Reinheit betrug 96,1 %.

Beispiel 13

8-Formyl-6-methyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0037] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 2-Hydroxy-5-methyl-1,3-benzoldicarboaldehyd (99 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde und das Suspensionsbett für 24 h bei 60° C geschüttelt wurde. Die Ausbeute an 8-Formyl-6-methyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 96,1% Reinheit betrug 98,6%.

Beispiel 14

8-Hydroxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0038] Die Prozedur aus Beispiel 13 wurde wiederholt, außer daß 2,3-Dihydroxybenzaldehyd (100 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 8-Hydroxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] betrug 112,6%.

Beispiel 15

6-Methyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0039] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 5-Methyl-salicylaldehyd (82 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde und das Suspensionsbett bei 60° C für 24 h und dann für 14 h bei 80° C geschüttelt wurde. Die Ausbeute an 6-Methyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 96,3% Reinheit betrug 95,9%.

Beispiel 16

8-Methyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0040] Die Prozedur aus Beispiel 15 wurde wiederholt, außer daß 3-Methyl-salicylaldehyd (82 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 6-Methyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 96,3% Reinheit betrug 103,7%.

Beispiel 17

6-Methoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0041] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (91 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde und das Suspensionsbett bei 60° C für 18 h und dann für 14 h bei 80° C geschüttelt wurde. Die Ausbeute an 6-Methoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 96,1% Reinheit betrug 97,2%.

Beispiel 18

8-Ethoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0042] Die Prozedur aus Beispiel 17 wurde wiederholt, außer daß 2-Hydroxy-3-ethoxybenzaldehyd (99 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 8-Ethoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 96,4% Reinheit betrug 98,8%.

Beispiel 19

8-Methoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0043] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 0-Vanillin (91 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 8-Methoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 96,6% Reinheit betrug 110%.

Beispiel 20

6-Trifluormethoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0044] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 2-Hydroxy-5-trifluormethoxybenzaldehyd (95 mg, 0,46 mmol) verwendet wurde und das Suspensionsbett bei Zimmertemperatur für 18 h und dann für 3 h bei 60° C geschüttelt wurde. Die Ausbeute an 6-Trifluormethoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] betrug 88%.

Beispiel 21

6-Hydroxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0045] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 2,5-Dihydroxybenzaldehyd (100 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde und das Suspensionsbett bei 60° für 24 h und dann für 15 h bei 80 °C geschüttelt wurde. Die Ausbeute an 6-Hydroxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] betrug 103,2%.

Beispiel 22

6-tert-Butyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0046] Die Prozedur aus Beispiel 21 wurde wiederholt, außer daß 5-tert-Butyl-salicylaldehyd (107 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde. Die Ausbeute an 6-tert-Butyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 96,6% Reinheit betrug 89,4%.

Beispiel 23

8-tert-Butyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0047] Die Prozedur aus Beispiel 21 wurde wiederholt, außer daß 3-tert-Butyl-salicylaldehyd (107 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde und das Suspensionsbett bei 60° C für 18 h und dann für 14 h bei 80 °C geschüttelt wurde. Die Ausbeute an 8-tert-Butyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 96% Reinheit betrug 97,7%.

Beispiel 24

6,8-Di-tert-butyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0048] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 3,5-Di-tert-butyl-salicylaldehyd (180 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde und das Suspensionsbett bei 60° C für 18 h und dann für 14 h bei 80 °C geschüttelt wurde. Die Ausbeute an 6,8-Di-tert-butyl-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 95% Reinheit betrug 101,2 %.

Beispiel 25

7-Methoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0049] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (91 mg, 0,6 mmol) verwendet wurde und das Suspensionsbett bei 60° C für 58 h und dann für 14 h bei 80 °C geschüttelt wurde. Die Ausbeute an 7-Methoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] betrug 82,1%.

Beispiel 26

5,7-Dimethoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0050] Die Prozedur aus Beispiel 4 wurde wiederholt, außer daß 2-Hydroxy-4,6-dimethoxybenzaldehyd (240 mg, 2,0 mmol) verwendet wurde und das Suspensionsbett bei 60° C für 24 h und dann für 11 Tage bei 80 °C geschüttelt wurde. Die Ausbeute an 5,7-Dimethoxy-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 96,8% Reinheit betrug 82,9%.

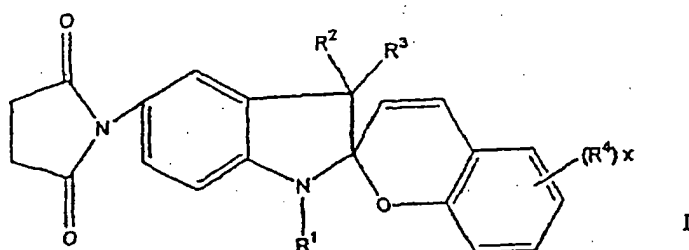
Beispiel 27

8-Methoxy-6-nitro-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin]

[0051] 162 mg des Betts, das in Beispiel 3b geteilt wurde und entsprechend 0,14 mmol theoretischer Beladung, wurde in 3 ml DMF unter Stickstoff für 1 h aufgequollen, mit 8-Methoxy-5-nitro salicylaldehyd (83 mg, 0,42 mmol) bei 60° C für 14 h geschüttelt. Die Suspension wurde gekühlt, durch Glassinter gefiltert, mit DMF (5 × 1 ml) gewaschen, bei 3 ml DMF über Nacht belassen, wieder gefiltert und mit DMF (3 × 1 ml), THF (3 × 1 ml), Dichlormethan (3 × 2 ml) und THF (3 × 2 ml) gewaschen. Zu dem Bett, das in 1 ml THF suspendiert war, wurde 1 ml 0,1 M-THF Lösung von DBU zugegeben, für 10 h belassen, gefiltert und mit THF (2 × 1 ml). Die Freisetzungsprozedur wurde zweimal wiederholt. Die kombinierte THF-Lösung wurde über eine kurze Silica-Säule passiert, mit THF eluiert, um DBU zu entfernen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in vacuo getrocknet, um 8-Methoxy-6-nitro-5'-succinimido-1',3',3'-trimethyl-spiro-[2H-1-benzopyran-2,2'-indolin] mit 104,6% Ausbeute zu ergeben.

Patentansprüche

1. Verbindung, umfassend die Formel I:



wobei R¹ C₁-C₁₈-Alkyl, Allyl, Phenyl, Phen(C₁-C₄)-alkyl oder (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-(C₁-C₄)-alkyl ist, R² und R³ jeweils unabhängig C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzol oder kombiniert sind, um einen zyklischen Ring zu bilden, der ein Cyclohexyl, Norbornyl oder Adamantyl-Ring ist, R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Formyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, C₁-C₃-Alkoxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Monohalogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder eine aromatische Verbindung ist, die die beiden angrenzenden Kohlenstoffatome mit dem Benzolteil des Pyranrings teilt, um einen kondensierten aromatischen Ring zu bilden, und x 1, 2 oder 3 gleicht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ ein C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Allyl oder Ethoxycarbonyl-ethyl ist, R² und R³ jeweils unabhängig Methyl, Ethyl oder Phenyl sind und R⁴ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Chlor, Brom, Iod, Trifluormethyl oder Nitro ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei, wenn x = 1, R⁴ sich auf irgendeinem der verfügbaren Kohlenstoffatome des Benzolrings der Benzopyrangruppe befindet.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei R⁴ sich auf der 6, 7 oder 8-Position des Benzolrings der Benzopy-

rangruppe befindet.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei, wenn $x = 2$, jedes R^4 dasselbe oder unterschiedlich ist, und sich an den 6- und 8- oder 5- und 7-Positionen des Benzolrings der Benzopyrangruppe befindet.

6. Verbindung nach Anspruch 5, wobei jedes R^4 sich an den 6- und 8-Positionen des Benzolrings der Benzopyrangruppe befindet.

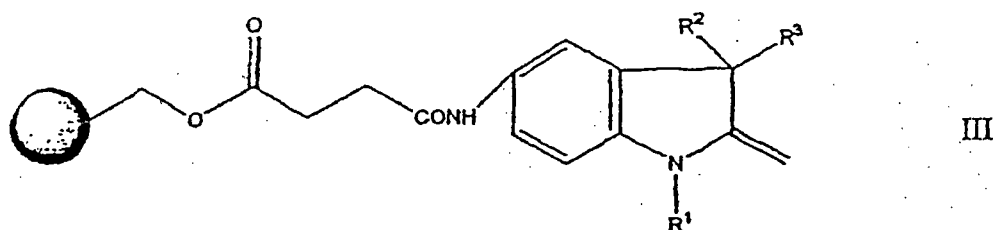
7. Verbindung der Formel I, wobei jedes von R^1 , R^2 und R^3 Methyl ist; R^4 Wasserstoff, Hydroxy, Trifluormethyl, Formyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom oder Iod ist; und x 1 oder 2 ist.

8. Artikel, umfassend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert.

9. Artikel nach Anspruch 8, der eine ophthalmische Linse ist.

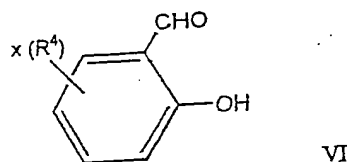
10. Verfahren zum Herstellen einer Indolinospiropyran-Verbindung, umfassend die Schritte:

(i) Bereitstellen eines Indolin-beladenen Harzes der Formel (III):



wobei R^1 C_1 - C_{18} -Alkyl, Allyl, Phenyl, Phen(C_1 - C_4)-alkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl-(C_1 - C_4)-alkyl ist, R^2 und R^3 jeweils unabhängig C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder kombiniert sind, um einen zyklischen Ring zu bilden, der ein Cyclohexyl, Norbornyl oder Adamantylring ist;

(ii) Behandeln des beladenen Harzes unter Bedingungen, die geeignet sind, um die Indolinospiropyran-Verbindung zu bilden, mit einem Salicylaldehydderivat der Formel (VI):



wobei R^4 Wasserstoff, Hydroxy, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Formyl, C_1 - C_4 -Alkyl, Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -monohalogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder eine aromatische Verbindung ist, die die zwei angrenzenden Kohlenstoffatome mit dem Benzolteil des Pyranringes teilt, um einen kondensierten aromatischen Ring zu bilden, und x 1, 2 oder 3 gleicht, um die Indolinospiropyranverbindung zu erzeugen; und
(iii) Freisetzen der Indolinospiropyran-Verbindung.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das Harz ein Hydroxyharz ist.

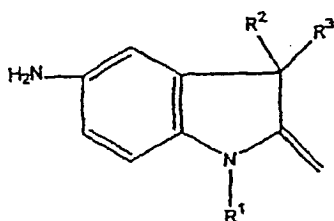
12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei das Hydroxyharz ein Hydroxymethylpolystyrolharz, ein Wang-Harz, HMPA-PEGA-Harz, HMPB-BHA-Harz, HMPB-MBHA-Harz oder eine Kombination davon ist.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei das Harz ein Mesh von 100-200 oder ein Mesh von 200-400 hat.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei ein Mesh von 100-200, ein Hydroxymethylpolystyrolharz mit hoher Beladung oder ein Wang-Harz verwendet wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 14, weiterhin den Schritt umfassend: Herstellen des Indolin-beladenen Harzes durch:

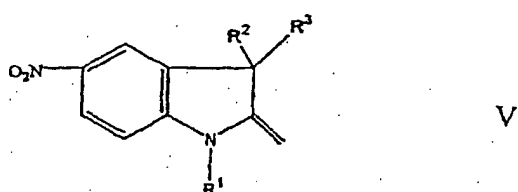
(i) Behandeln einer Aminoindolin-Verbindung der Formel (IV)



wobei R^1 C_1 - C_{18} -Alkyl, Allyl, Phenyl, Phen(C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl-(C_1 - C_4)-alkyl ist, R^2 und R^3 jeweils unabhängig C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder kombiniert sind, um einen zyklischen Ring zu bilden, der ein Cyclohexyl, Norbornyl oder Adamantylring ist;

(ii) darauffolgendes Zugabe eines Hydroxyharzes, Diisopropylcarbodiimids und Dimethylaminopyridins zu der Mischung, um ein Suspensionskügelchen zu bilden; und (iii) Schütteln des Suspensionskügelchens, um das Indolin-beladene Harz zu bilden.

16. Verfahren nach Anspruch 15, weiterhin umfassend die Schritte: Bilden der Aminoindolinverbindung durch: Reduzieren eines Nitroindolinderivats der Formel V:



wobei R^1 C_1 - C_{18} -Alkyl, Allyl, Phenyl, Phen(C_1 - C_4)-alkyl, oder (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl- C_1 - C_4 -alkyl ist, R^2 und R^3 jeweils unabhängig C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder kombiniert sind, um einen zyklischen Ring zu bilden, der ein Cyclohexyl, Norbornyl oder Adamantylring ist.

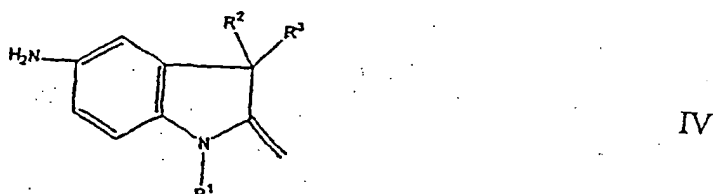
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 14, weiterhin umfassend das Herstellen des Indolin-beladenen Harzes durch:

(i) Schütteln eines Überschusses an Hydroxyharz mit einem Überschuß an Bernsteinsäureanhydrid, bei einer Temperatur von 60 bis 120°C für 24 bis 48 Stunden, um das Harz und die Bernsteinsäure zu koppeln;

(ii) darauffolgendes Wegwaschen des überschüssigen Bernsteinsäureanhydrids; und

(iii) Behandeln des gekoppelten Harzes und der Bernsteinsäure, mit 1-Hydroxy-benzotriazol und DIC bei 0 bis 60°C und unter einer inerten Atmosphäre, mit einem Aminoindolin der Formel IV:

(iii) Behandeln, mit 1-Hydroxy-benzotriazol und DIC bei 0 bis 60°C und unter einer inerten Atmosphäre, des gekoppelten Harzes und der Bernsteinsäure mit einem Aminoindolin der Formel IV:



wobei R^1 C_1 - C_{18} -Alkyl, Allyl, Phenyl, Phen(C_1 - C_4)-alkyl, oder (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl-(C_1 - C_4)-alkyl ist, R^2 und R^3 jeweils unabhängig C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder kombiniert sind, um einen zyklischen Ring zu bilden, der ein Cyclohexyl, Norbornyl oder Adamantylring ist.

18. Verfahren nach Anspruch 17, weiterhin umfassend die Schritte: Bilden der Aminoindolinverbindung durch: Reduzieren eines Nitroindolinderivats der Formel V, wie in Anspruch 16 oben definiert.

19. Indolin-beladenes Harz der Formel III, wie in Anspruch 10 oben definiert.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen