

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 077**

51 Int. Cl.:

**C09B 29/12** (2006.01)

**C09B 43/20** (2006.01)

**C09B 69/10** (2006.01)

**G02B 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2010 E 10734607 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2451875**

54 Título: **Absorbentes de luz visible para materiales de lentes oftálmicas**

30 Prioridad:

**06.07.2009 US 223275 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**09.12.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LAREDO, WALTER, R.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 433 077 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Absorbentes de luz visible para materiales de lentes oftálmicas

La presente invención se refiere a absorbentes de luz visible. En particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos azoicos monoméricos especialmente adecuados para su utilización en materiales para lentes oftálmicas implantables.

### Antecedentes de la invención

Tanto los absorbentes de luz visible como UV son conocidos como ingredientes para materiales poliméricos utilizados para preparar lentes oftálmicas, y dichos absorbentes se pueden utilizar combinados entre sí. Estos absorbentes preferentemente están unidos de forma covalente a la red polimérica del material de la lente en lugar de sólo estar atrapados físicamente en el material para impedir la migración, separación de fases o lixiviación del material de la lente. Esta estabilidad es particularmente importante para lentes oftálmicas implantables en las que la lixiviación del absorbente puede presentar tanto problemas toxicológicos como dar lugar a la pérdida de la actividad de bloqueo de la luz visible en el implante.

Muchos absorbentes contienen grupos polimerizables olefínicos convencionales, tales como metacrilato, acrilato, metacrilamida, acrilamida o grupos estireno. La copolimerización con otros principios en los materiales de la lente, por lo general con un iniciador radicalario, incorpora los absorbentes a la cadena polimérica resultante. La incorporación de grupos funcionales adicionales sobre un absorbente puede tener influencia sobre una o más de las propiedades de absorción de luz, solubilidad o reactividad del absorbente. Si el absorbente no tiene suficiente solubilidad en el resto de los principios del material de la lente oftálmica o del material de la lente polimérica, el absorbente puede fusionarse en dominios que podrían interaccionar con la luz y producir una reducción de la claridad óptica de la lente.

Los ejemplos de absorbentes de luz visible adecuados para su utilización en lentes intraoculares se pueden encontrar en las patentes de Estados Unidos N° 5.470.932 y WO 2007/050394. Lo que hace falta son más compuestos que absorban la luz visible que se puedan copolimerizar con otros principios en materiales para lentes implantables, sean relativamente baratos de sintetizar, y sean eficaces en la absorción de luz entre 380-495 nm aproximadamente.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos azoicos que satisfacen los objetivos anteriores. Estos compuestos azoicos son especialmente adecuados para su utilización como monómeros que absorben una fracción de la luz visible (380-495 nm aproximadamente). Estos absorbentes son adecuados para su utilización en lentes oftálmicas, incluyendo lentes de contacto. Son particularmente útiles en lentes implantables, tales como lentes intraoculares (LIO).

Los compuestos azoicos de la presente invención contienen grupos reactivos, que permiten una unión covalente de los absorbentes a los materiales de la lente ocular. Además, los absorbentes de la presente invención se pueden sintetizar en 3-4 etapas aproximadamente a partir de materiales de partida baratos fácilmente disponibles sin la necesidad de cromatografía en columna.

La presente invención también se refiere a materiales para dispositivos oftálmicos que contienen dichos compuestos azoicos.

### Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1-4 muestran las curvas del porcentaje de transmitancia para los Compuestos A-C a diversas concentraciones.

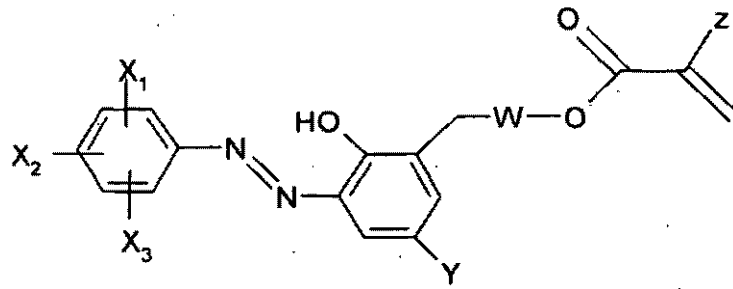
La Figura 5 muestra la curva del porcentaje de transmitancia para una combinación del Compuesto A y el absorbente UV ("UV-1").

La Figura 6 muestra los resultados de fotoestabilidad para la formulación del Ejemplo 11 D después de una exposición a la luz equivalente a 20 años.

### Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, todas las cantidades de los principios expresadas en términos de porcentaje se presentan en forma de % en peso/peso.

Los compuestos azoicos de la presente invención tienen la siguiente estructura:



Fórmula I

en la que

$X_1$ ,  $X_2$ , y  $X_3$  independientemente = H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , fenoxi, o benciloxi;

$Y$  = H, F, Cl, Br, I o alquilo  $C_1$ - $C_6$ ;

5  $W$  = nada u  $-O-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$ ; y

$Z$  = H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  o  $CH_2OH$ .

Los compuestos preferidos de la Fórmula I son aquellos en los que

$X_1$ ,  $X_2$ , y  $X_3$  independientemente = H, alquilo  $C_1$ - $C_4$ , o alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ;

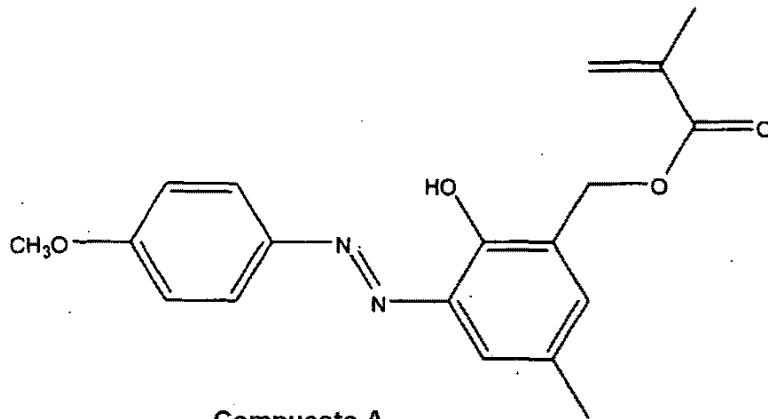
$Y$  = H, Cl, o alquilo  $C_1$ - $C_4$ ;

10  $W$  = nada; y

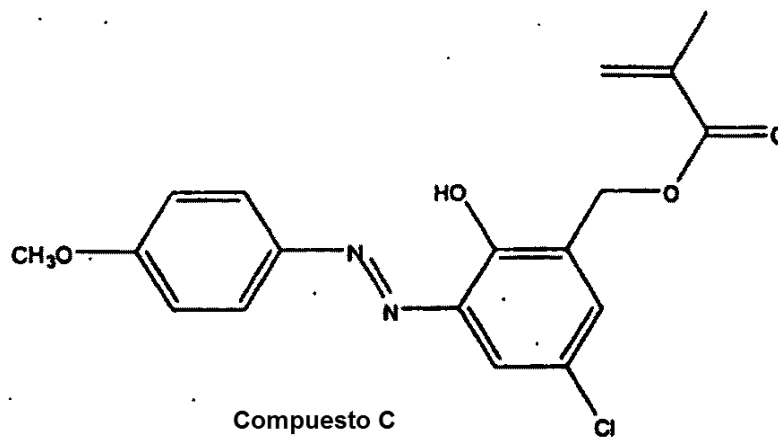
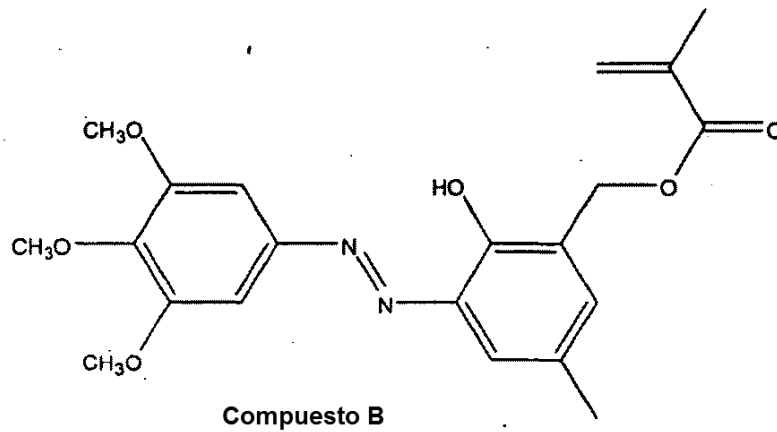
$Z$  es H o  $CH_3$ .

Los compuestos más preferidos de la Fórmula I son los siguientes tres compuestos: 2-hidroxi-3-((4-

15 metoxifenil)diazenil)-5-metilbencil metacrilato ("Compuesto A"); 2-hidroxi-5-metil-3-((3,4,5-trimetoxi-  
fenil)diazenil)bencil metacrilato ("Compuesto B"), y 5-cloro-2-hidroxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)bencil metacrilato ("Compuesto C").



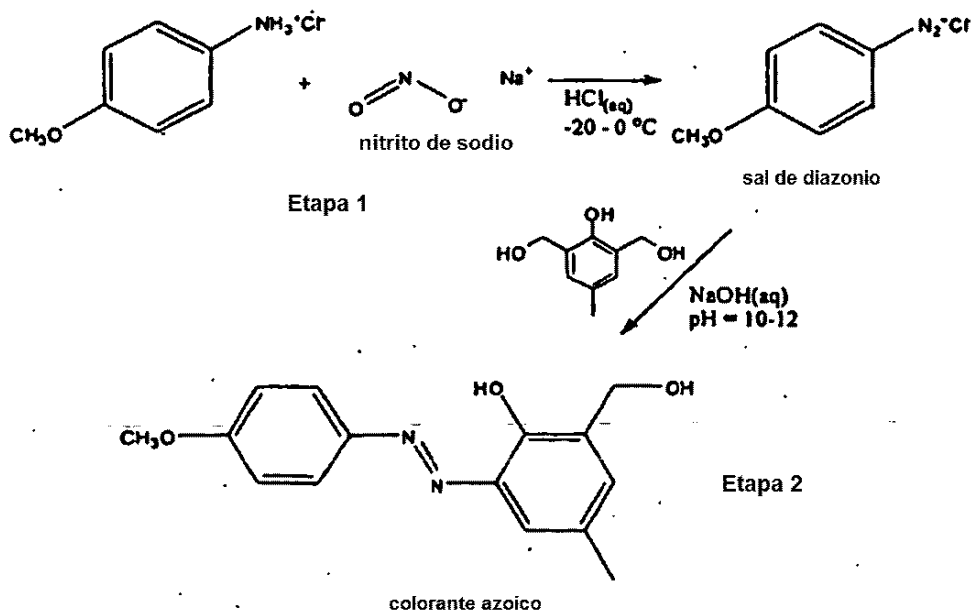
Compuesto A



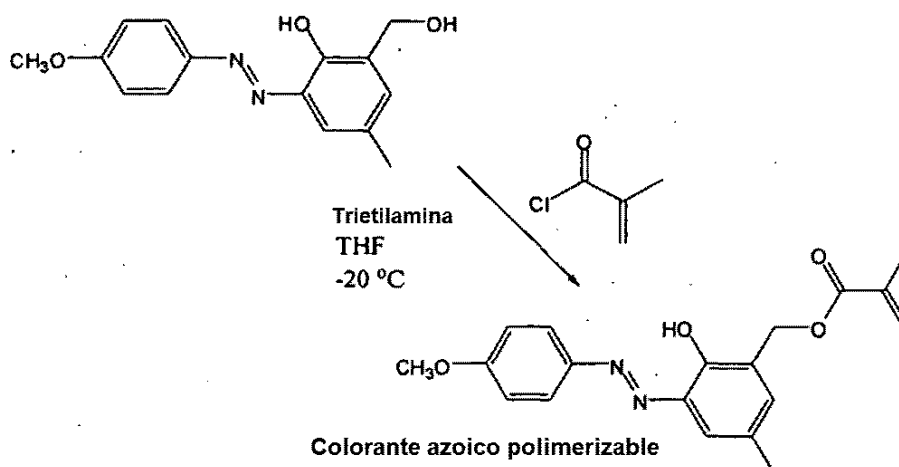
Los compuestos más preferidos de la Fórmula I son los Compuestos A y B.

Una síntesis representativa de los compuestos azoicos de la Fórmula I es la siguiente.

- 5 1. En las etapas 1-2, se prepara la sal de diazonio de un derivado de 2-nitroanilina y posteriormente se hace reaccionar con un compuesto fenólico deseado para formar un colorante azoico.

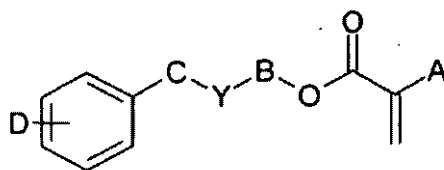


2. En la etapa 3, el grupo hidroxilo libre del colorante azoico se esterifica para formar un colorante azoico polimerizable que contiene un grupo (met)acrilato. El grupo (met)acrilato puede formar entonces enlaces covalentes cuando reacciona con monómeros vinílicos, comonómeros, agentes reticulantes, y otros componentes utilizados de forma general en la preparación de materiales maculares copoliméricos, en particular LIO acrílicas.



Los compuestos azoicos de la presente invención son adecuados para su utilización en materiales para dispositivos oftálmicos, en particular LIO. Los materiales de LIO por lo general contienen entre el 0,005 y el 0,2% (peso/peso) de un compuesto con la Fórmula I. Preferentemente, los materiales de LIO contienen entre el 0,01 y el 0,08% (peso/peso) de un compuesto de la presente invención. Lo más preferentemente, los materiales de LIO contienen entre el 0,01 y el 0,05% (peso/peso) de un compuesto de la presente invención. Dichos materiales para dispositivos se preparan copolimerizando los compuestos de la Fórmula I con otros principios, tales como materiales para la formación de dispositivos, los agentes reticulantes. Los materiales de LIO o los otros materiales para dispositivos oftálmicos que contienen los compuestos de Fórmula I opcionalmente contienen absorbentes UV y otros absorbentes de luz visible.

En la técnica se conocen muchos monómeros para la formación de dispositivos y estos incluyen entre otros monómeros que contienen tanto materiales acrílicos como silicona. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 7.101.949; 7.067.602; 7.037.954; 6.872.793 6.852.793; 6.846.897; 6.806.337; 6.528.602; y 5.693.095. En el caso de LIO, cualquier material para dispositivos de LIO es adecuado para su utilización en las composiciones de la presente invención. Preferentemente, los materiales para dispositivos oftálmicos comprenden un monómero acrílico o metacrílico para la formación de dispositivos. Más preferentemente, los monómeros para la formación de dispositivos comprenden un monómero de la Fórmula II:



II

en la que en la Fórmula II:

A es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;

B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o [O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>z</sub>;

C es (CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>;

m es 2-6;

z es 1-10;

Y no es nada, o es O, S, o NR', a condición de que si Y es O, S o NR', entonces B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

R' es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub> (n' = 1-10), iso-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

w es 0-6, a condición de que m + w ≤ 8; y

D es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o halógeno.

Los monómeros preferidos de Fórmula II son aquellos en los que A es H o CH<sub>3</sub>, B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, m es 2-5, Y no es nada o es O, w es 0-1, y D es H. Los más preferidos son 2-feniletíl metacrilato; 4-fenilbutil metacrilato; 5-fenilpentil metacrilato; 2-benciloxietil metacrilato; y 3-benciloxipropil metacrilato; y sus acrilatos correspondientes.

Los monómeros de Fórmula II son conocidos y se pueden preparar por procedimientos conocidos. Por ejemplo, el alcohol conjugado del monómero deseado se puede combinar en un recipiente de reacción con metil metacrilato, titanato de tetrabutilo (catalizador), y un inhibidor de la polimerización tal como 4-benciloxi fenol. A continuación el recipiente se puede calentar para facilitar la reacción y separar los subproductos de reacción por destilación para llevar la reacción hasta su finalización. Los esquemas de síntesis alternativos suponen la adición de ácido metacrílico al alcohol conjugado y la catálisis con una carbodiimida o la mezcla del alcohol conjugado con cloruro de metacrililo y una base tal como piridina o trietilamina.

Los materiales para el dispositivo por lo general comprenden un total de al menos el 75% aproximadamente, preferentemente al menos el 80% aproximadamente, de los monómeros para la formación del dispositivo.

Además de un absorbente de la presente invención y un monómero para la formación de dispositivos, los materiales para el dispositivo de la presente invención por lo general comprenden un agente de reticulación. El agente de reticulación utilizado en los materiales para el dispositivo de la presente invención puede ser cualquier compuesto etilénicamente insaturado en sus extremos que tenga más de un grupo insaturado. Los agentes de reticulación adecuados incluyen, por ejemplo: etilenglicol dimetacrilato; dietilenglicol dimetacrilato; alil metacrilato; 1,3-propanodiol dimetacrilato; 2,3-propanodiol dimetacrilato; 1,6-hexanodiol dimetacrilato; 1,4-butanodiol dimetacrilato; CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)C(=O)O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub> en la que p = 1-50; y CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)C(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub> en la que t = 3-20; y sus acrilatos correspondientes. Un monómero de reticulación preferido es CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)C(=O)O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub> en la que p es tal que el peso molecular medio en número es de 400 aproximadamente, 600 aproximadamente, o 1000 aproximadamente.

Por lo general, la cantidad total de componentes de reticulación es al menos el 0,1% en peso y, dependiendo de la identidad y concentración de los componentes restantes y de las propiedades físicas deseadas, puede oscilar hasta el 20% en peso aproximadamente. El intervalo de concentraciones preferido para el componente de reticulación es del 1-5% para compuestos hidrófobos pequeños, con pesos moleculares por lo general inferiores a 500 Daltons y del 5-17% (peso/peso) para compuestos hidrófilos más grandes con pesos moleculares por lo general entre 500-5000 Daltons.

Los iniciadores de la polimerización adecuados para materiales para dispositivos que contienen un compuesto de la presente invención incluyen iniciadores térmicos y fotoiniciadores. Los iniciadores térmicos preferidos incluyen iniciadores peroxi no radicalarios, tales como (peroxi-2-etil)hexanoato de *t*-butilo y peroxidicarbonato de di-(*terc*-butilciclohexilo) (disponible en el mercado como Perkadox® 16 de Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois). Los iniciadores por lo general están presentes en una cantidad del 5% (peso/peso) o inferior aproximadamente. Debido a que los iniciadores no radicalarios no se convierten químicamente en una parte de los polímeros formados, normalmente no se incluye la cantidad total de iniciador cuando se determinan las cantidades de los demás principios.

Los materiales para dispositivos que contienen un compuesto azoico de la presente invención opcionalmente además contienen un absorbente UV y/u otro absorbente de luz visible. Se conocen muchos absorbentes UV reactivos (copolimerizables) adecuados para su utilización en lentes y dispositivos oftálmicos implantables. Los

absorbentes UV preferidos incluyen aquellos desvelados en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos asignada en común y pendiente de aprobación N° de serie 61/111204, presentada el 4 de noviembre de 2008. Los absorbentes UV por lo general están presentes en los materiales para lentes intraoculares.

Además del compuesto azoico de la Fórmula I, de un monómero para la formación de dispositivos, un agente de reticulación, y opcionalmente un absorbente UV u otro absorbente de luz visible, los materiales de la presente invención también pueden contener otros principios, incluyendo pero no limitado a agentes para reducir la adherencia o los reflejos. Los ejemplos de agentes para reducir la adherencia son aquellos desvelados en las publicaciones de Estados Unidos N° 2009/0132039 A1 y 2009/0137745 A1. Los ejemplos de agentes para reducir los brillos son aquellos desvelados en las publicaciones de Estados Unidos N° 2009/0093604 A1 y 2009/0088544 A1.

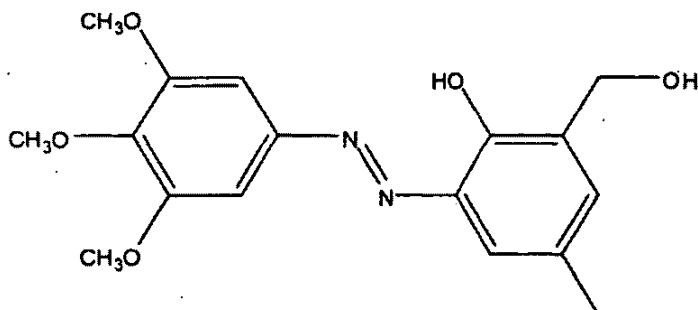
Las LIO construidas de los materiales de la presente invención pueden ser de cualquier diseño que se pueda enrollar o plegar en una sección transversal pequeña que pueda caber a través de una incisión relativamente más pequeña. Por ejemplo, las LIO pueden ser de lo que se conoce como un diseño de una pieza o de multipiezas, y comprenden componentes ópticos y hápticos. La óptica es aquella porción que sirve como lente. Los hápticos están unidos a la óptica y mantienen la óptica en su posición en el ojo. El óptico y el háptico(s) pueden ser del mismo material o de materiales diferentes. Una lente multipiezas se denomina de esta forma debido a que la óptica y el háptico(s) se fabrican por separado y posteriormente los hápticos se unen a la óptica. En una lente de una sola pieza, el óptico y los hápticos están conformados de una sola pieza de material. Dependiendo del material, los hápticos posteriormente se cortan, o se tornean del material para producir la LIO.

Además de las LIO, los materiales de la presente invención también son adecuados para su utilización en otros dispositivos oftálmicos, tales como lentes de contacto, queratoprótesis, e implantes o anillos corneales.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que están destinados a ser ilustrativos, pero no limitantes.

#### Ejemplo 1.

**Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-((3,4,5-trimetoxifenil)-diazetil)fenol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético se añadió 9,06 g (49,4 mmol) de 3,4,5-trimetoxianilina (Aldrich, Milwaukee, WI), 21 ml de HCl concentrado (acuoso) (J.T. Baker), 100 ml de etanol puro, y 100 ml de agua desionizada. Se añadió nitrito de sodio (3,63 g, 52,6 mmol, Sigma-Aldrich) en 30 ml de agua gota a gota durante 30 minutos mientras la mezcla de reacción se mantiene a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más. Se añadió ácido sulfámico (300 mg, Aldrich) y la mezcla se agitó durante 20 minutos más. Los sólidos se filtraron y el filtrado frío se puso a un lado. Se disolvió (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenil)dimetanol en 100 ml de agua desionizada. Se añadió aproximadamente una cuarta parte en volumen de una solución que consta de 10,0 g (250 mmol) de NaOH en agua a la solución de (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenil)dimetanol y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadieron simultáneamente la mezcla de diazonio y la solución restante de NaOH a la mezcla de (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenil)dimetanol en 30-60 minutos y a continuación se agitó durante 1 hora a 0 °C y 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 3 l de agua desionizada y se acidificó a pH 4 con HCl 1 N. El sólido se filtró y se lavó con varios litros de agua y se secó al vacío a 50 °C para dar un producto sólido oscuro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 13,21 (s, 1H, Ar-OH), 7,71 (s, 1H, Ar-H), 7,21 (s, 1H, Ar-H), 7,15 (s, 2H, Ar-OH), 4,78 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3,96 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 2,39 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

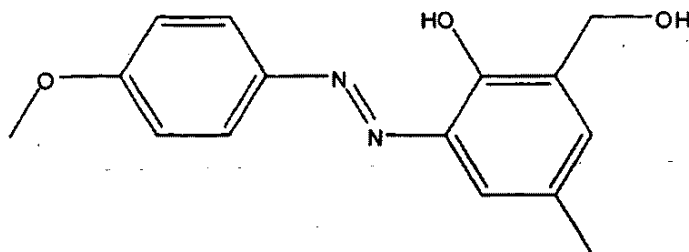


Este compuesto (y otros a continuación) se pueden funcionalizar con grupos colgantes (met)acrilato (de acuerdo con la Fórmula I) por diversas rutas de esterificación. Por ejemplo, el compuesto se disuelve en tetrahydrofurano anhidro o diclorometano que contiene MEHQ como inhibidor y piridina como aceptor de HCl. Se añaden gota a gota 1-1,5 equivalentes molares de cloruro metacrililo aproximadamente de -20 °C a 0 °C. Tras la adición del cloruro de metacrililo se retira el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Las sales de HCl se eliminan por filtración y la capa orgánica se lava con HCl 0,5-1 N, se seca con MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y a continuación se concentran a presión reducida para dar el producto en bruto, que se

recristaliza en metanol o etanol a dar el producto deseado. Otras rutas de esterificación convencionales conocidas por los expertos en la materia incluyen las rutas del anhídrido metacrílico y metil metacrilato.

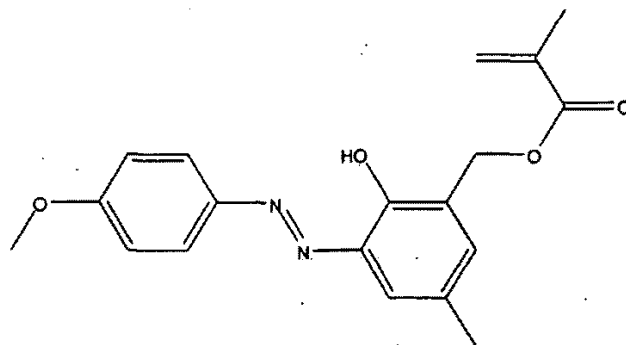
### Ejemplo 2

5 **Síntesis de 2-(hidroximetil)-6-((4-metoxifenil)-diazenil)-4-metilfenol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético se añadió 8,91 g (72,4 mmol) de *p*-anisidina (Aldrich), 30 ml de HCl acuoso concentrado (J.T. Baker), 150 ml de etanol puro y 150 ml de agua desionizada. Se añadió nitrito de sodio (5,36 g, 77,6 mmol) en 30 ml de agua gota a gota durante 30 minutos mientras se mantiene la mezcla de reacción a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más. Se añadieron 300 mg de ácido sulfámico y después se agitó durante 20 minutos más. Los sólidos se separaron por filtración y la solución de diazonio fría se puso a un lado. Se disolvió (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenilen)dimetanol en 100 ml de agua desionizada. Se añadió aproximadamente una cuarta parte en volumen de una solución que consta de 14,7 g (367 mmol) de NaOH en agua a la solución de (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenilen)dimetanol y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron simultáneamente la mezcla de diazonio y la solución restante de NaOH a la mezcla de (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenilen)dimetanol en 30-60 minutos y a continuación se agitó durante 1 hora a 0 °C y 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 3 l de agua desionizada y se acidificó a pH 4 con HCl 1 N. El sólido se filtró y se lavó con varios litros de agua y se secó al vacío a 50 °C para dar 15,9 g (81%) de un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 13,22 (s, 1H, Ar-OH), 7,85 (m, 2H, Ar-H), 7,66 (s, 1H, Ar-H), 7,17 (s, 1H, Ar-H), 7,03 (m, 2H, Ar-H), 4,77 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-Ar), 2,37 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).



### 20 Ejemplo 3

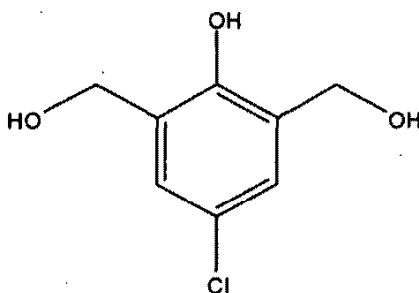
**Síntesis de 2-hidroxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)-5-metilbencil metacrilato ("Compuesto A").** En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y entrada de gas se disolvió 8,75 g (32,1 mmol) de 2-(hidroximetil)-6-((4-metoxifenil)-diazenil)-4-metilfenol en 300 ml de THF anhidro. Se añadieron ~50 mg de 4-metoxifenol (MEHQ) seguido por 16,5 g (209 mmol) de piridina anhidra. La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota 4,91 g (47,0 mmol) de cloruro de metacrililo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -20 °C y a continuación 20 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se añadieron al filtrado dietil éter (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión y el producto en bruto se recristalizó en metanol para dar un sólido naranja que se aclaró con etanol frío y a continuación durante 20 horas al vacío (13,3 Pa) a temperatura ambiente para dar 7,0 g (64%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 13,12 (s, 1H, Ar-OH), 7,84 (m, 2H, Ar-H), 7,68 (s, 1H, Ar-H), 7,23 (s, 1H, Ar-H), 7,02 (m, 2H, Ar-H), 6,16 (s, 1H, H-vinilo), 5,58 (s, 1H, H-vinilo), 5,31 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-Ar), 2,38 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1,98 (s, 3H, C=C-CH<sub>3</sub>).



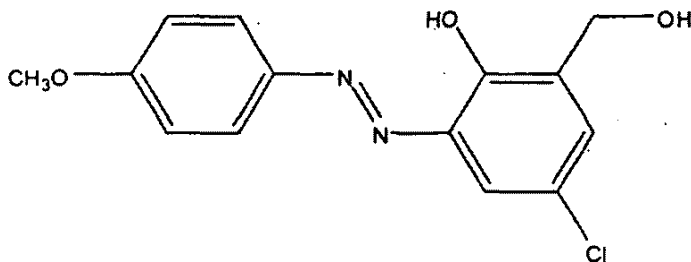


**Ejemplo 4**

**Síntesis de (5-cloro-2-hidroxi-1,3-fenilen)-dimetanol.** En una botella graduada de 1 litro equipada con agitador magnético se suspenden 100,4 g (781 mmol) de 4-clorofenol (99+%, Aldrich) en 500 ml de agua. Se añadió una solución compuesta de 38,9 g (973 mmol) de NaOH en 100 ml de agua gota a gota a la mezcla de reacción resultante en el aclaramiento de la suspensión. Se añadió 168 g (2,07 mol) de una solución de formaldehído (37% en agua, Aldrich) y la mezcla de reacción se cubrió con papel de aluminio y se dejó en agitación durante 10 días a temperatura ambiente y un período adicional de 3 días sin agitación. La mezcla se enfrió a 0 °C y se filtró. El sólido se suspendió en ~800 ml de agua, y se acidificó con 70 ml de ácido acético glacial. La mezcla se enfrió a 0 °C, se filtró, y el sólido se suspendió en 500 ml de agua, se enfrió a 0 °C, y se filtró. El sólido blanquecino se secó al vacío para dar 43,8 g (30%) RMN <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>) δ: 7,35 (s, 2H, Ar-H), 4,86 (s, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>).

**Ejemplo 5**

**Síntesis de 4-cloro-2-(hidroximetil)-6-((4-metoxifenil)-diazenil)fenol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético se añadió 7,60 g (61,7 mmol) de *p*-anisidina, 26 ml de HCl acuoso concentrado, 150 ml de etanol puro, y 150 ml de agua desionizada. Se añadió nitrito de sodio (4,58 g, 66,3 mmol) en 30 ml de agua gota a gota durante 30 minutos mientras se mantiene la mezcla de reacción a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más. Se añadieron 300 mg de ácido sulfámico y la mezcla se agitó durante 20 minutos más. Los sólidos se separaron por filtración y la solución de diazonio fría se puso a un lado. Se disolvió (5-cloro-2-hidroxi-1,3-fenilen)dimetanol del Ejemplo 3 en 100 ml de agua desionizada. Se añadió aproximadamente una cuarta parte en volumen de una solución que consta de 12,7 g (318 mmol) de NaOH en agua a la solución de diazonio y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron simultáneamente la mezcla de diazonio y la solución restante de NaOH a la mezcla de (5-cloro-2-hidroxi-1,3-fenilen)dimetanol en 30-60 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en 3 l de agua desionizada y se acidificó a pH 4 con HCl 1 N. El sólido se filtró y se lavó con varios litros de agua y secó al vacío a 50 °C para dar un sólido oscuro.

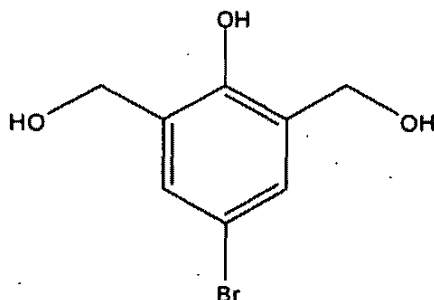


Este compuesto se puede esterificar de acuerdo con procedimientos conocidos (véase el Ejemplo 1 anterior).

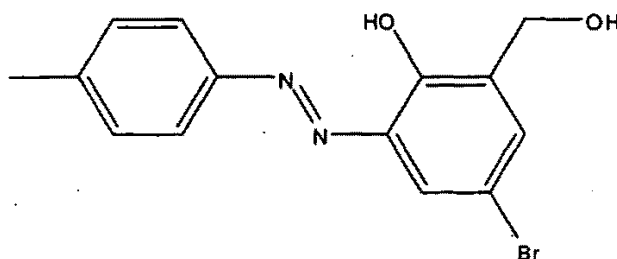
**Ejemplo 6**

**Síntesis de (5-bromo-2-hidroxi-1,3-fenilen)dimetanol.** En una botella graduada de 2 litros equipada con agitador magnético se suspenden 101 g (585 mmol) de 4-bromofenol en 500 ml de agua. Se añadió una solución que consta de 28,9 g (723 mmol) de NaOH en 100 ml de agua a la mezcla de reacción todo de una vez. A continuación se añadió 128 g (1,58 mol) de una solución de formaldehído (Aldrich, 37% en agua) y la mezcla de reacción se cubrió con papel de aluminio y se deja reposar durante 45 días a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético glacial (60 ml, 1,0 mol) para precipitar el sólido. El sólido se lavó con grandes cantidades de agua y después se secó a alto vacío (13,3 Pa) durante 20 horas a 50 °C y a temperatura ambiente durante 48 horas para dar 101,2 g (74%) de un sólido de color naranja claro. RMN <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>) δ: 8,21 (s, 1H, fenol OH), 7,56 (s, 2H, Ar-H), 5,70 (s, 2H, OH), 4,90

(s, 4H, CH<sub>2</sub>).



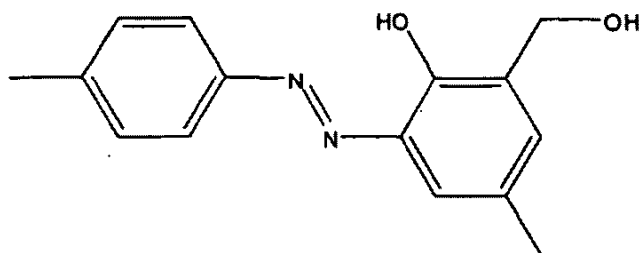
**Ejemplo 7 Síntesis de 4-bromo-2-(hidroximetil)-6-(*p*-tolildiazenil)fenol.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético se añadió 10,6 g (98,9 mmol) de *p*-toluidina (Aldrich), 42 ml de HCl acuoso concentrado (J.T. Baker), agua desionizada (100 ml), y etanol (100 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió nitrito de sodio (7,21 g, 104 mmol) en 50 ml de agua gota a gota durante 30 minutos mientras se mantiene la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más. Se añadieron 300 mg de ácido sulfámico para destruir el exceso de nitrito y la mezcla se agitó durante 20 minutos más. Se disolvió el (5-bromo-2-hidroxi-1,3-fenil)-dimetanol del Ejemplo 6 en 400 ml de etanol/agua desionizada 50/50. Se añadió aproximadamente una cuarta parte en volumen de una solución que consta de 21,3 g (533 mmol) de NaOH en 100 ml de agua a la solución de (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenil)dimetanol a 0 °C. Se añadieron simultáneamente la mezcla de diazonio y la solución restante de NaOH a la mezcla de (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenil)dimetanol en 60 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se vertió en 3,5 l de agua desionizada y se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. El sólido se filtró, se lavó con grandes cantidades de agua, y se secó al vacío (13,3 Pa) para dar 16,64 g (52%) de un sólido oscuro.



Como en el caso del Ejemplo 6, este compuesto se puede esterificar de acuerdo con procedimientos conocidos (véase el Ejemplo 1 anterior).

#### Ejemplo 8

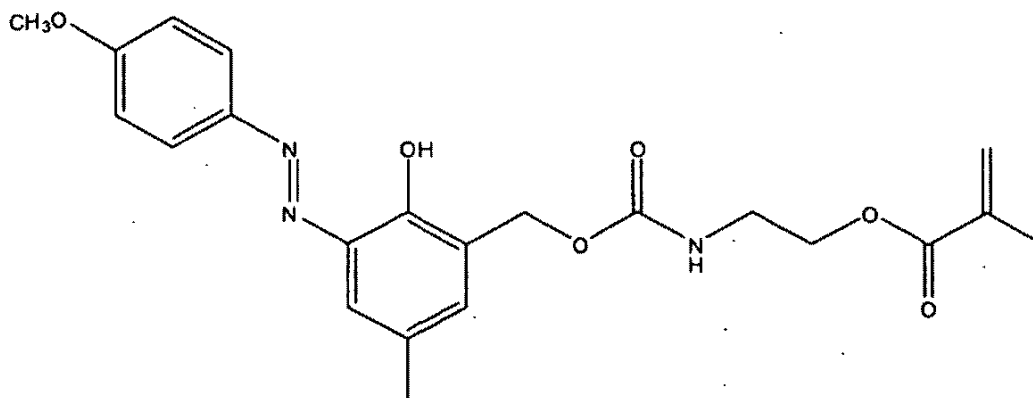
**Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-(*p*-tolildiazenil)fenol.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético se cargó 10,6 g (98,9 mmol) de *p*-toluidina (99%, Aldrich), 42 ml (500 mmol) de HCl acuoso concentrado (J.T. Baker), 100 ml de agua desionizada, y etanol (100 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió nitrito de sodio (7,21 g, 105 mmol) (Sigma-Aldrich) en 50 ml de agua gota a gota durante 20 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más. Se añadieron 300 mg de ácido sulfámico (Aldrich) para destruir el exceso de nitrito y la mezcla se agitó durante 20 minutos más. Se disolvió (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenil)dimetanol (95%, Aldrich) en 400 ml de agua desionizada/etanol a 50/50. Se añadió aproximadamente una cuarta parte en volumen de una solución de hidróxido de sodio acuoso (> 97%, Aldrich) (21,34 g/100 ml) a la solución de (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenil)dimetanol y se enfrió a 0 °C. Se añadieron simultáneamente la mezcla de diazonio y la solución restante de NaOH a la mezcla de (2-hidroxi-5-metil-1,3-fenil)dimetanol en 60 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se vertió en 3,5 l de agua desionizada y se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. El sólido se filtró, se lavó con grandes cantidades de agua, y se secó a alto vacío hasta peso constante para dar 17,8 g (70%) de un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 13,28 (s, 1H, Ar-OH), 7,76 (d, 2H, Ar-H), 7,68 (s, 1H, Ar-H), 7,31 (d, 2H, Ar-H), 7,19 (s, 1 H, Ar-H), 4,77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,44 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,38 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).



Como en el caso del Ejemplo 6, este compuesto se puede esterificar de acuerdo con procedimientos conocidos (véase el Ejemplo 1 anterior).

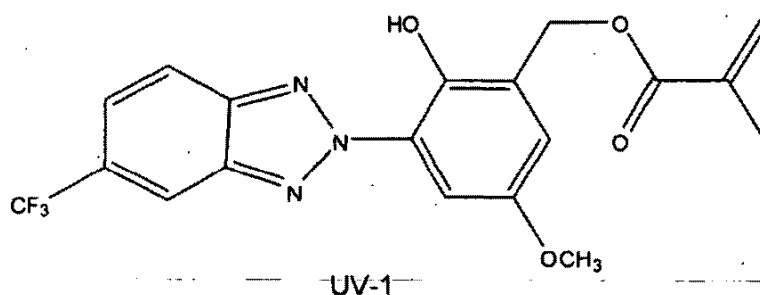
### Ejemplo 9

- 5 **Síntesis de 2-((2-hidroxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)-5-metilbenciloxi)-carbonilamino)etil metacrilato.** En un matraz de 500 ml de fondo redondo de 3 bocas equipado con un agitador magnético y entrada de nitrógeno se disolvió 5,01 g (18,4 mmol) de 2-(hidroximetil)-6-((4-metoxifenil)diazenil)-4-metilfenol del Ejemplo 2 en 300 ml de THF anhidro. Se añadió octoato estannoso (50 mg, Pfaltz & Bauer) seguido de 2-isocianatoetil metacrilato (3,14 g, 20,2 mmol). Se añadió MEHQ (100 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 60 °C y a continuación se vertió en 200 ml de dietil éter, y se lavó con HCl 0,5 N y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un rotavapor para dar el producto deseado que se recristalizó en etanol para dar 6,0 g (76%) de un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 13,22 (s, 1H, Ar-OH), 7,85 (m, 2H, Ar-H), 7,69 (s, 1H, Ar-H), 7,23 (s, 1H, Ar-H), 7,03 (m, 2H, Ar-H), 6,09 (s, 1H, H-vinilo), 5,57 (s, 1H, H-vinilo), 5,24 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 5,02 (s, 1H, CONH), 4,24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OCO), 3,90 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3,53 (m, 2H, OCNHCH<sub>2</sub>), 2,38 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>).
- 10
- 15



### Ejemplo 10

- Se generaron las curvas de transmitancia para los Compuestos A - C por espectroscopia UV/Vis. Cada compuesto se disolvió en cloroformo a la concentración indicada y se evaluó en un espectrómetro Perkin Elmer Lambda 35 UV/Vis. Los resultados se muestran en la Figuras 1-4. Además, se generó una curva de transmitancia para una combinación del Compuesto A y el absorbente UV 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)bencil metacrilato ("UV-1"; mostrado a continuación) utilizando el mismo procedimiento. Los resultados de esta combinación se muestran en la Figura 5.
- 20



**Ejemplo 11****Formulaciones de LIO acrílicas**

5 Los compuestos de Fórmula I se pueden formular en los materiales para LIO como se muestra en las Tablas 1-3 a continuación. Todos los componentes se mezclan en un vórtex en un vial de vidrio de 30 ml, se desgasifican con nitrógeno, y a continuación se filtran en jeringa utilizando un filtro de teflón de 0,2 micrómetros en moldes de polipropileno. Las muestras se curan térmicamente a 70 °C durante 1 hora y 110 °C durante 2 horas y a continuación se extraen en acetona a 50 °C durante 6 horas con sustitución de disolvente fresco cada 90 minutos.

**TABLA 1**

Componente	EJEMPLO			
	(% en p/p)			
	11 A	11 B	11 C	11 D
Compuesto A	0,0208	0,0200	0,0200	0,024
UV-1	1,48	1,49	1,50	1,52
PEA	73,1	73,9	0	73,6
PEMA	20,9	20,0	0	19,3
BzA	0	0	94,0	0
Etoxilato de alcohol secundario, éster del ácido metacrílico	3,00	3,03	3,00	3,00
BDDA	1,53	1,49	1,50	1,53
PSMA	0	0	0	1,00
Perkadox 16S	0	0,99	1,0	1,01
AIBN	0,50	0	0	0

PEA = 2-feniletíl acrilato

PEMA = 2-feniletíl metacrilato

BzA = bencil acrilato

BDDA = 1,4-butanodiol diacrilato

Etoxilato de alcohol secundario, éster del ácido metacrílico = éster del ácido metacrílico del tensioactivo Tergitol™ NP-70 (Dow/Union Carbide)

AIBN = 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)

Perkadox 16S = di-(4-*terc*-butilciclohexil) peroxidicarbonato (Akzo Nobel)PSMA = poliestireno, terminado en metacrilato (Aldrich, M<sub>n</sub> - 12.000). Solución (33% en peso en ciclohexano) filtrada y precipitada.**TABLA 2**

Componente	EJEMPLO		
	(% en p/p)		
	11 D	11 E	11 F
Compuesto A	0,0300	0,0202	0,025
UV-1	1,51	1,46	1,50
PEA	73,1	0	73,6
PEMA	20,9	0	19,3
BzA	0	94,1	0
poliPEGMA	3,00	3,00	3,01
BDDA	1,53	1,45	1,53
PSMA	0	0	1,00
Perkadox 16S	0	1,04	0,99
AIBN	0,50	0	0

PoliPEGMA = Macromonómero de monometil éter de poli(etilenglicol) metacrilato (PM = 550), M<sub>n</sub> (SEC): 4100 Daltons, M<sub>n</sub> (RMN): 3200 Daltons, PDI = 1,50.

TABLA 3

Componente	EJEMPLO			
	(% en p/p)			
	11 G	11 H	11 I	11 J
Compuesto A	0,02	0,02	0,02	0,02
UV-1	1,12	1,12	1,12	1,12
PEA	0	74,1	73,3	74,3
PEMA	0	19,9	20,0	20,0
BzA	94,3	0	0	0
poliPEGMA	0	0	0	3,00
poliPEGMA2	3,02	3,25	3,06	0
BDDA	1,53	1,54	1,50	1,52
PSMA	0	0	1,00	0
Perkadox 16S	0	0	1,25	0
AIBN	0,50	0,50	0	0,50

PoliPEGMA2 = macromonómero de monometil éter de poli(etilenglicol) metacrilato (PM = 475), Mn (SEC): 11.000 Daltons, PDI = 1,2.

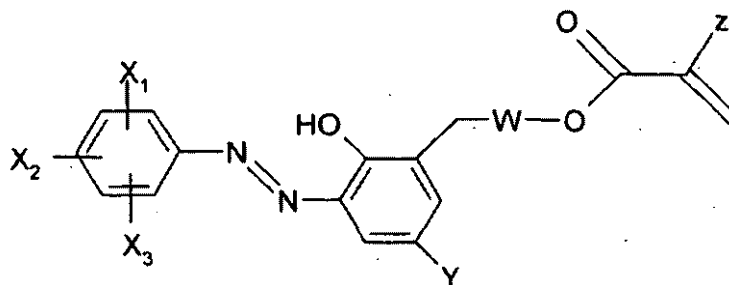
**Ejemplo 12****Fotoestabilidad**

- 5 Las muestras de la Formulación 11 D se sometieron a radiación UV entre 300 y 800 nm usando una cámara de ensayo Atlas Suntest CPS+ (Atlas Electric Devices Company, Chicago, Illinois) utilizando una lámpara de arco de xenón con una intensidad luminosa de aproximadamente 8-10 mW/cm<sup>2</sup> a la altura de la muestra de ensayo. La temperatura del medio de PBS era de 35 °C. Se recogieron los espectros UV/Vis de secciones de muestra de 0,9 mm de espesor utilizando un espectrómetro Perkin Elmer Lambda 35 UV/Vis. Los resultados de la exposición a la luz equivalente a 20 años (Ejemplo 11D, N = 3) se muestran en la Figura 6.
- 10 La presente invención se ha descrito en referencia a ciertas realizaciones preferidas, sin embargo, se debe entender que se puede realizar en otras formas específicas o sus variaciones sin apartarse de sus características especiales o esenciales. Por tanto, las realizaciones descritas anteriormente se consideran ilustrativas en todos los aspectos y no restrictivas, estando el alcance de la invención indicado por las reivindicaciones adjuntas en vez de por la descripción anterior.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto azoico de fórmula



en la que

- 5 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, y X<sub>3</sub> independientemente = H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenoxi, o benciloxi;  
 Y = H, F, Cl, Br, I o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 W = nada u -O-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; y  
 Z = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o CH<sub>2</sub>OH.

- 10 2. Un compuesto azoico de la Reivindicación 1 en el que  
 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, y X<sub>3</sub> independientemente = H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 Y = H, Cl, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 W = nada; y  
 Z es H o CH<sub>3</sub>.

- 15 3. Un compuesto azoico de la Reivindicación 2 en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:  
 2-hidroxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)-5-metilbencil metacrilato; 2-hidroxi-5-metil-3-((3,4,5-trimetoxi-fenil)diazenil)bencil metacrilato, y 5-cloro-2-hidroxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)bencil metacrilato.

4. Un compuesto azoico de la Reivindicación 3 en el que el compuesto es 2-hidroxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)-5-metilbencil metacrilato.

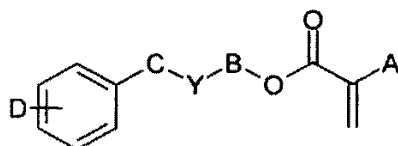
- 20 5. Un material para dispositivo oftálmico que comprende un compuesto azoico de la Reivindicación 1 y un monómero de formación de dispositivo seleccionado del grupo que consiste en monómeros acrílicos y monómeros que contienen silicona.

6. Un material para dispositivo oftálmico de la Reivindicación 5 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende del 0,005 al 0,2% (p/p) de un compuesto azoico de la Reivindicación 1.

- 25 7. Un material para dispositivo oftálmico de la Reivindicación 6 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende del 0,01 al 0,08% (p/p) de un compuesto azoico de la Reivindicación 1.

8. Un material para dispositivo oftálmico de la Reivindicación 7 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende del 0,01 al 0,05% (p/p) de un compuesto azoico de la Reivindicación 1.

9. Un material para dispositivo oftálmico de la Reivindicación 5 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un monómero para la formación de un dispositivo de Fórmula [II]:



[II]

- 30 en la que en la Fórmula [II]:

- 35 A es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;  
 B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o [O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>z</sub>;  
 C es (CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>;  
 m es 2-6;  
 z es 1-10;

Y no es nada, u O, S, o NR', con la condición de que si Y es O, S o NR', entonces B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;  
 R' es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub> (n' = 1-10), iso-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
 w es 0-6, con la condición de que m + w ≤ 8; y  
 D es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o halógeno.

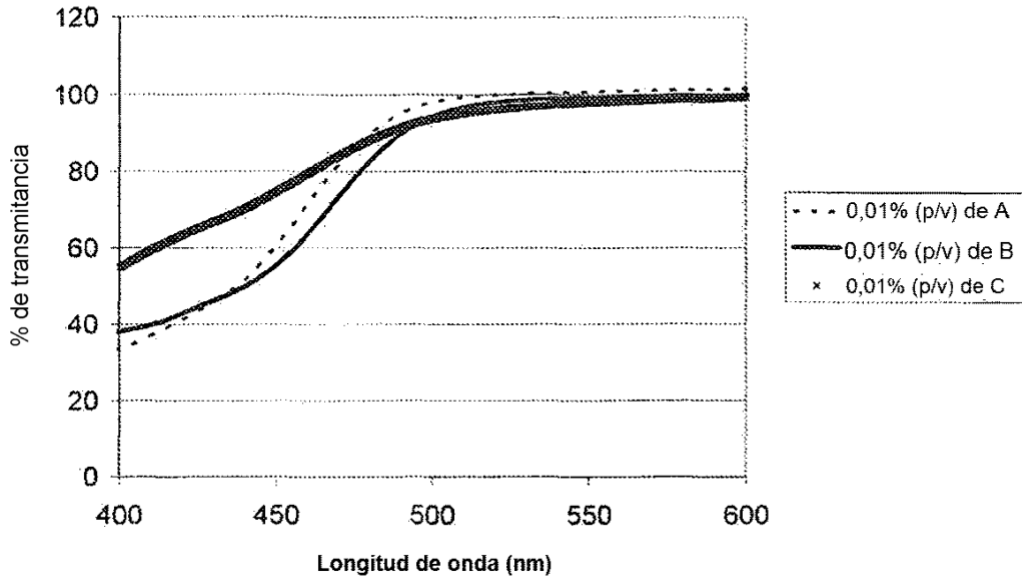
5 10. Un material para un dispositivo oftálmico de la Reivindicación 9 en el que en la fórmula [II]:

A es H o CH<sub>3</sub>;  
 B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;  
 m es 2-5;  
 Y no es nada o O;  
 w es 0-1, y  
 D es H.

- 10 11. Un material para dispositivo oftálmico de la Reivindicación 10 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un monómero seleccionado del grupo que consiste en: 2-feniletíl metacrilato; 4-fenilbutíl metacrilato; 5-fenilpentíl metacrilato; 2-benciloxietíl metacrilato; y 3-benciloxipropíl metacrilato; y sus acrilatos correspondientes.
- 15 12. Un material para dispositivo oftálmico de la Reivindicación 5 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un agente de reticulación.
13. Un material para dispositivo oftálmico de la Reivindicación 6 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un compuesto reactivo que absorbe radiación UV.
14. Una lente intraocular que comprende un compuesto azoico de la Reivindicación 1.
- 20 15. Una lente intraocular que comprende un compuesto azoico de la Reivindicación 2.
16. Una lente intraocular que comprende un compuesto azoico de la Reivindicación 3.
17. Un dispositivo oftálmico que comprende el material para dispositivo oftálmico de la Reivindicación 5.
18. El dispositivo oftálmico de la Reivindicación 17 en el que el dispositivo oftálmico está seleccionado del grupo que consiste en una lente intraocular; un lente de contacto; una queratoprótesis, y un implante o anillo corneal.

Fig. 1

Espectro UV/Vis para los Compuestos A-C en  $\text{CHCl}_3$  (1 mm de trayectoria)



Espectro UV/Vis para los Compuestos A-C en  $\text{CHCl}_3$  (1 mm de trayectoria)

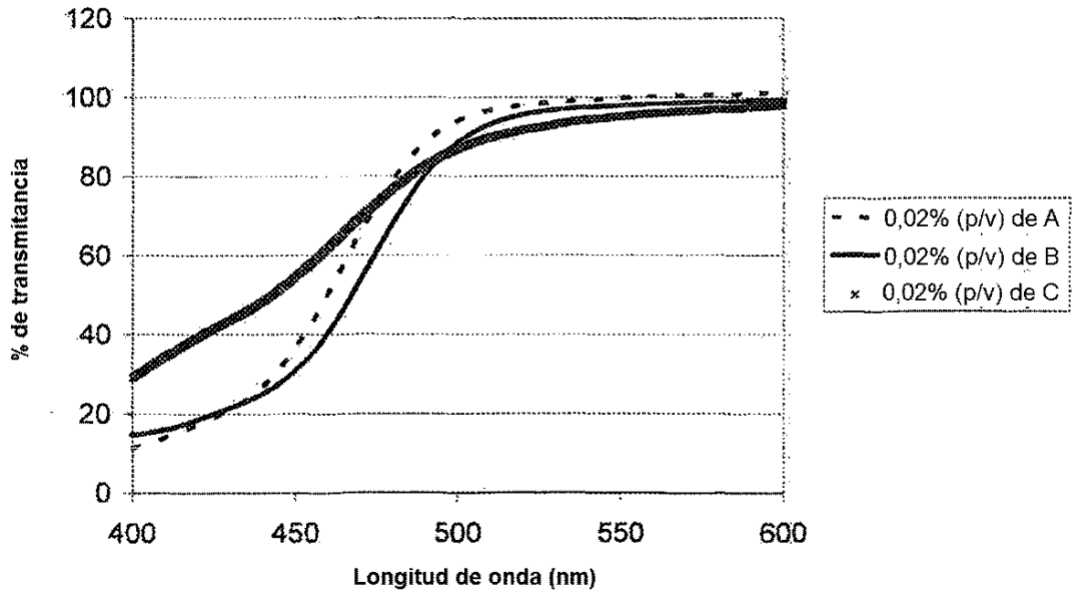




Fig. 3

Espectro UV/Vis para los Compuestos A-C en  $\text{CHCl}_3$  (1 mm de trayectoria)

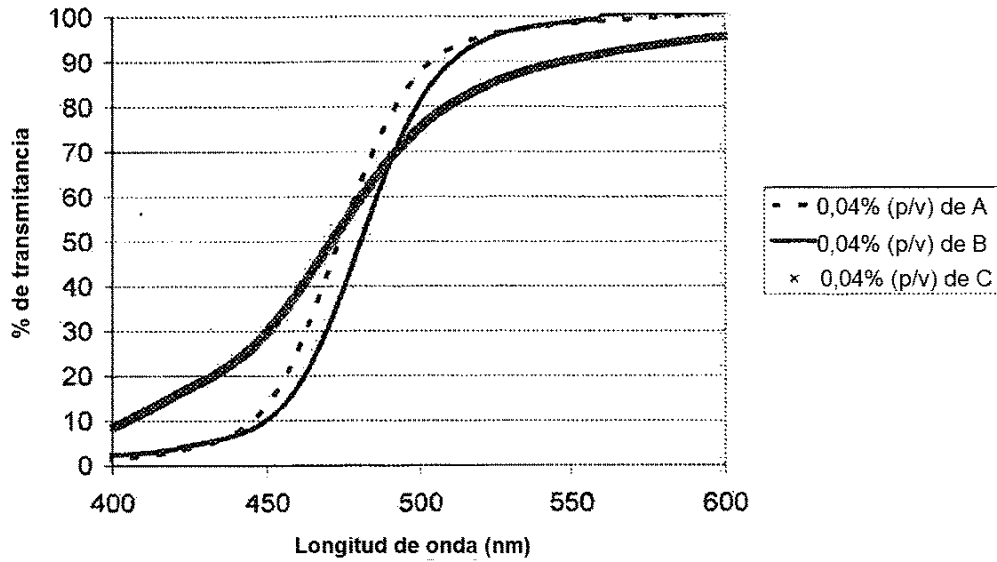


Fig. 4

Espectro UV/Vis para los Compuestos A-C en  $\text{CHCl}_3$  (1 mm de trayectoria)

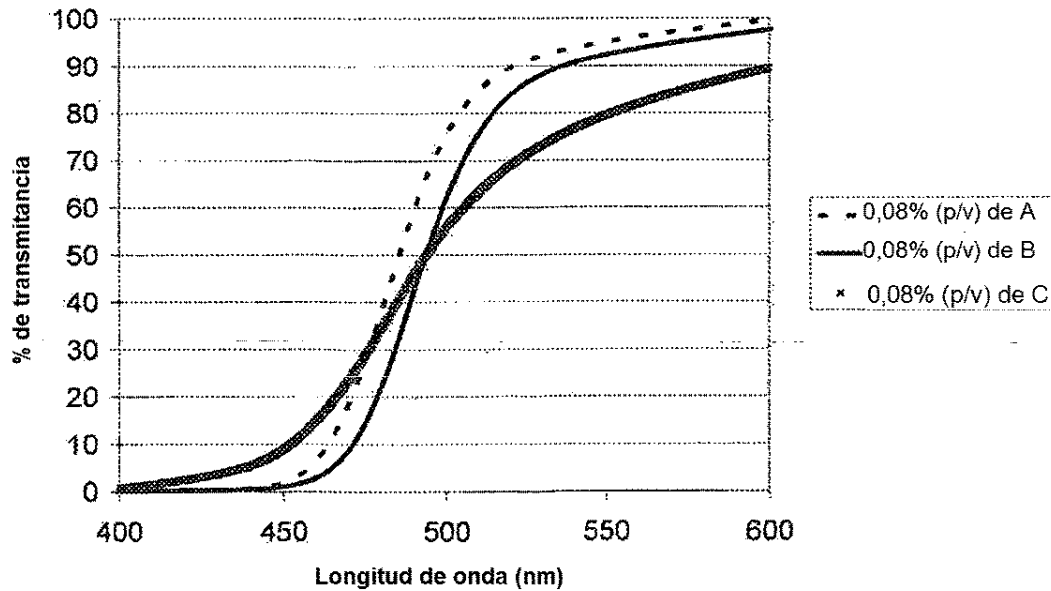


Fig. 5

Espectro UV/Vis para un absorbente UV en combinación con el Compuesto A

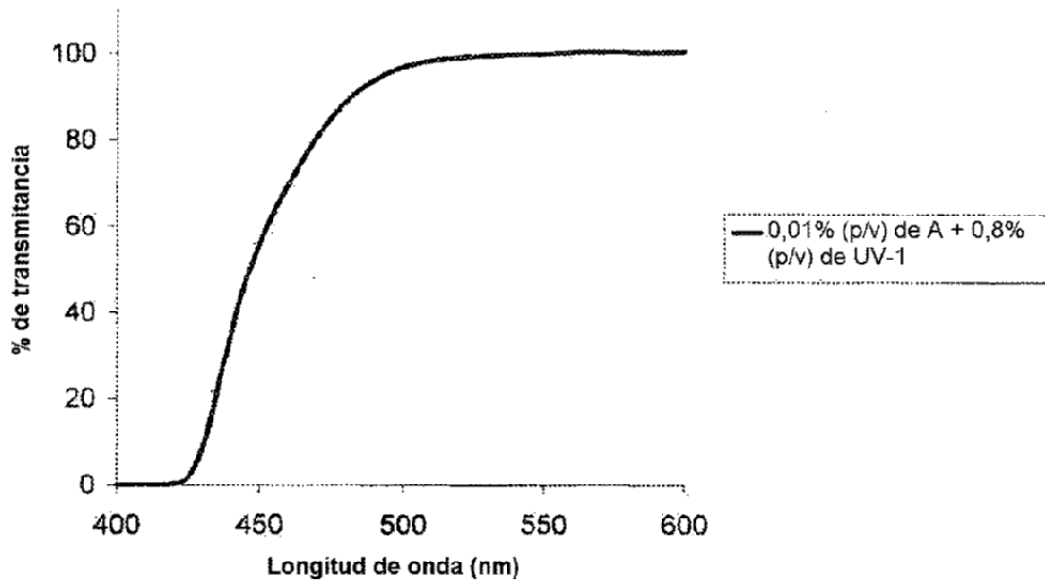


Fig. 6

Fotoestabilidad del Ejemplo 11 D que contiene el 1,51 de UV-1 y el 0,03% del Compuesto A

