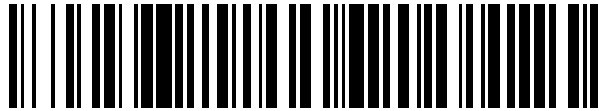


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 592**

51 Int. Cl.:

C07D 249/18 (2006.01)

G02C 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2009 E 09752045 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2346840**

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

30 Prioridad:

04.11.2008 US 111204 P

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

10.03.2014

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 2 446 592 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 UV/visible para materiales de lentes oftálmicas

Campo de la invención

5 La presente invención se dirige a absorbentes de luz ultravioleta/visible. En particular, la presente invención se refiere a nuevos monómeros de benzotriazol especialmente adecuados para su uso en materiales de lentes oftálmicas implantables.

Antecedentes de la invención

10 Son muchos los absorbentes de luz ultravioleta y visible conocidos como ingredientes para materiales poliméricos usados para fabricar lentes oftálmicas. Dichos absorbentes están preferentemente unidos de forma covalente a la red polimérica del material de la lente, en lugar de simplemente atrapados físicamente en el material para evitar que migren, se separen las fases o se lixivien del material de la lente. Dicha estabilidad es particularmente importante para las lentes oftálmicas implantables, en las que la lixiviación del absorbente puede tanto presentar problemas toxicológicos como conducir a la pérdida de actividad de bloqueo de la luz UV/visible en el implante.

15 Se conocen numerosos absorbentes de benzotriazol, benzofenona y triazina copolimerizables. La mayoría de estos compuestos son conocidos como absorbentes de UV, aunque algunos pueden ser conocidos por absorber también una parte de la luz visible. Muchos absorbentes contienen grupos polimerizables olefínicos convencionales, tales como grupos metacrilato, acrilato, metacrilamida, acrilamida o estireno. La copolimerización con otros ingredientes en los materiales de lente, por lo general, con un iniciador de radicales, incorpora los absorbentes a la cadena de polímero resultante. La incorporación de grupos funcionales adicionales en un absorbente puede influir en una o más de las propiedades de absorción de la luz del absorbente, la solubilidad o la reactividad. Si el absorbente no tiene suficiente solubilidad en el resto de los ingredientes del material de lente oftálmica o material de lente polimérica, se puede fusionar en dominios que podrían interactuar con la luz, provocando una disminución de la claridad óptica de la lente.

20 En las patentes de EE.UU. Nº 5.290.892; 5.331.073 y 5.693.095, se pueden encontrar ejemplos de materiales poliméricos para lentes oftálmicas que incorporan absorbentes de UV.

25 El documento US 4.528.311 desvela composiciones poliméricas absorbentes de la luz ultravioleta y, más particularmente, composiciones poliméricas que comprenden copolímeros de 2-hidroxi-5-acrililoxialquilfenil-2H-benzotriazoles con vinilmonómeros. Dicho documento desvela además dispositivos oculares, particularmente, lentes intraoculares y lentes de contacto, preparados a partir de dichas composiciones poliméricas absorbentes de la luz ultravioleta.

30 El documento CN 1727338A desvela compuestos de benzotriazol que tienen un resto de alqueniléster y los procedimientos de preparación de dichos compuestos.

35 El documento JP 08-208628 A se refiere a un compuesto de benzotriazol útil como absorbente de la luz UV para evitar el deterioro de resinas, cauchos sintéticos y látex producido por la luz UV. Dicho documento desvela además un procedimiento de fabricación para dicho compuesto.

Sumario de la invención

40 La presente invención proporciona monómeros de benzotriazol absorbentes de la luz que absorben tanto la luz ultravioleta como una parte de la luz visible ("absorbentes de UV/Vis"). Estos absorbentes son adecuados para su uso en lentes oftálmicas, incluyendo las lentes de contacto. Son particularmente útiles en lentes implantables tales como las lentes intraoculares (LIO).

45 Los compuestos absorbentes de la presente invención absorben longitudes de onda de la luz entre 400 y 450 nm, además de los rayos UVA de mayor energía de entre 400 y 320 nm, los rayos UVB de entre 320 y 280 nm, y los rayos UVC por debajo de 280 nm. Contienen grupos reactivos que permiten la unión covalente de los absorbentes a materiales de lentes oculares. Además, los absorbentes de la presente invención se pueden sintetizar en aproximadamente 5 etapas a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

Breve descripción de las figuras

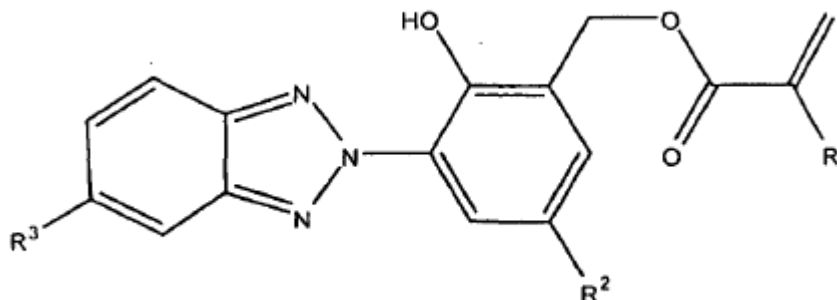
La Figura 1 muestra las curvas del porcentaje de transmitancia para los compuestos absorbentes de UV/Vis WL-1-WL-7.

50 Las Figuras 2A-2J muestran curvas del porcentaje de transmitancia de materiales de LIO que contienen los compuestos absorbentes de UV/Vis WL-1-WL-4 que fueron sometidos a pruebas de fotoestabilidad produciendo el equivalente a 10 o 20 años de exposición a la luz.

Descripción detallada de la invención

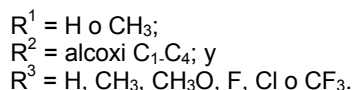
A menos que se indique lo contrario, todas las cantidades de los ingredientes expresadas en términos porcentuales se presentan como % p/p.

Los absorbentes de UV/Vis de la presente invención están representados por la fórmula:



5

en la que



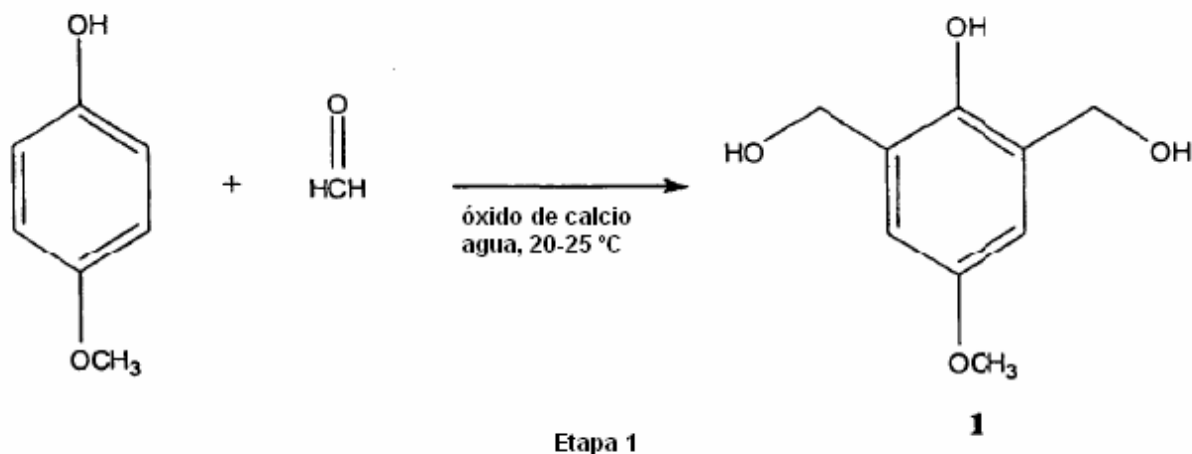
10 Los absorbentes más preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en:

metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo;
 metacrilato de 3-(5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo;
 metacrilato de 3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo;
 metacrilato de 3-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo;
 15 metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo; y
 metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo.

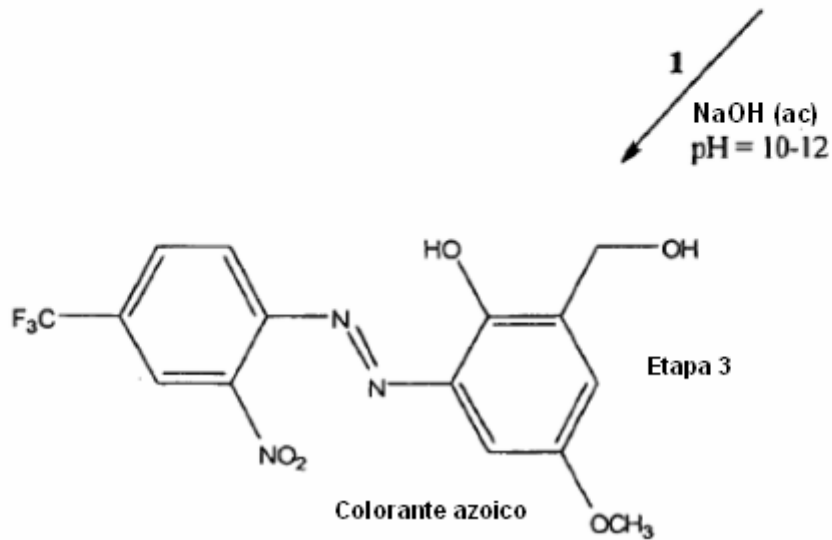
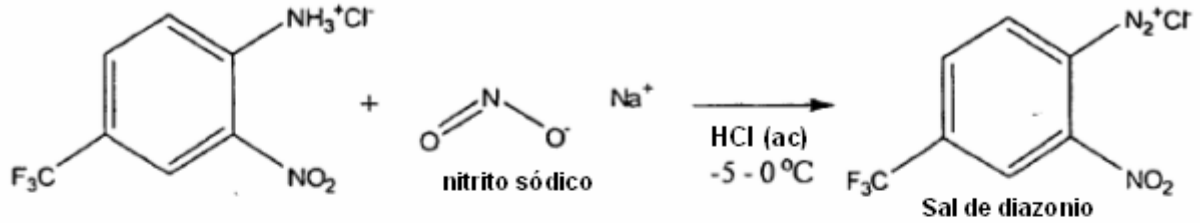
Los absorbentes de UV/Vis más preferidos de la presente invención son metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo y metacrilato de 3-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxi-bencilo.

20 A continuación, se describe la síntesis de los absorbentes de UV/Vis de la presente invención.

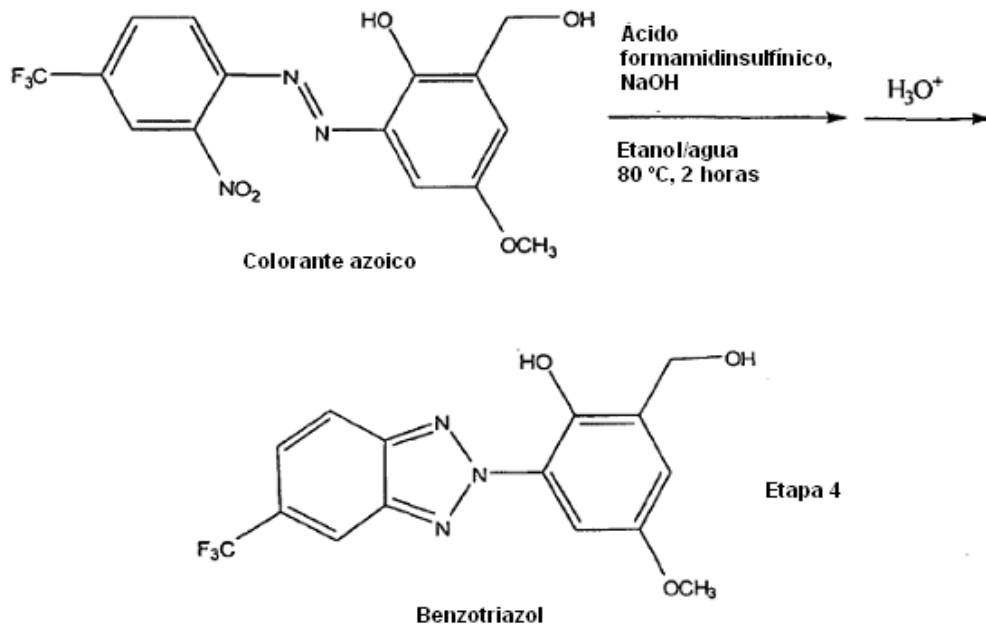
Etapa 1: se sintetiza el derivado de fenol **1** a través de la hidroximetilación de p-metoxifenol como se muestra a continuación.



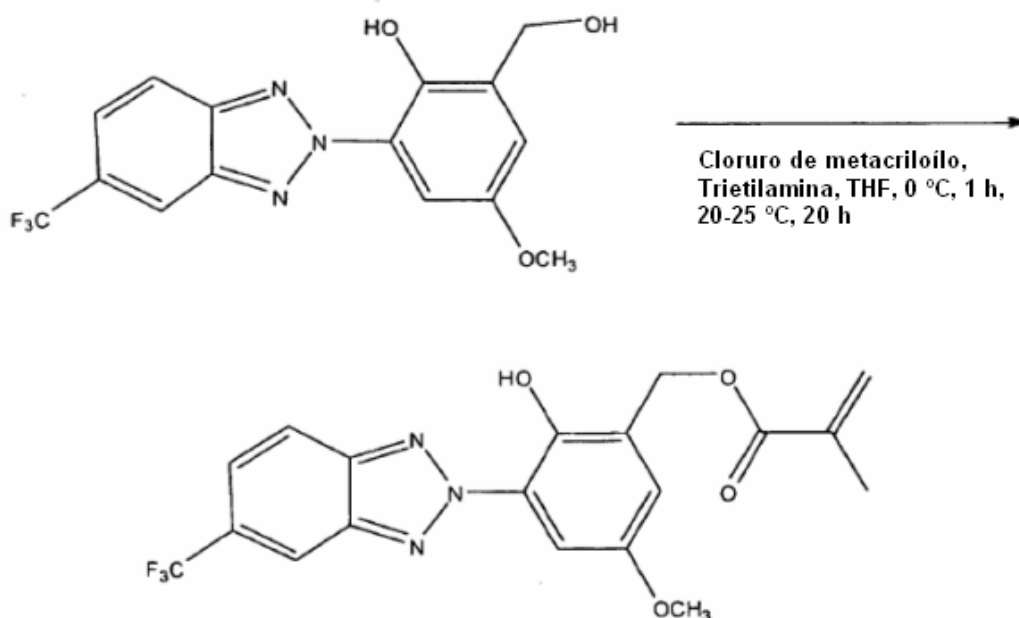
En las Etapas 2 y 3, se sintetiza la sal de diazonio de un derivado de 2-nitroanilina y se hace reaccionar posteriormente con 1 para formar un colorante azoico.



5 En la Etapa 4, se trata el colorante azoico con un agente reductor, tal como ácido formamidinsulfínico, formándose el correspondiente compuesto de benzotriazol. La pureza del compuesto de benzotriazol aislado se puede mejorar mediante técnicas conocidas en la materia, incluyendo la filtración del exceso de agente reductor y subproductos de agente reductor antes de la adición de ácidos próticos y cromatografía en columna.



- 5 En la etapa 5, se esterifica el benzotriazol de la Etapa 4, formándose un compuesto "reactivo" que contiene un grupo vinilo. Por "reactivo" se entiende que el grupo vinilo se puede polimerizar para formar enlaces covalentes cuando se hace reaccionar con monómeros de vinilo, comonómeros, macrómeros, agentes de reticulación y otros componentes usados normalmente en la fabricación de materiales oculares a base de polímeros, en particular, acrílicos. Los grupos reactivos son preferentemente grupos acrilato o metacrilato.

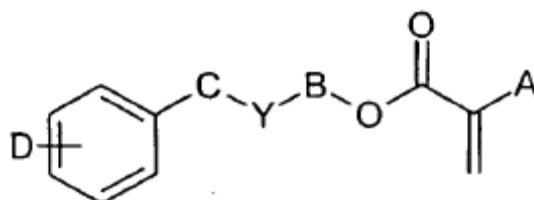


Compuesto WL-1

Etapa 5

- 10 Los absorbentes de UV/Vis de la presente invención son particularmente adecuados para su uso en LIO. Los materiales de LIO contendrán en general del 0,1 al 3% (p/p) de un absorbente de UV/Vis de la presente invención. Preferentemente, los materiales de LIO contendrán del 0,2 al 2,5 % (p/p) de un absorbente de la presente invención. Lo más preferentemente, los materiales de LIO contendrán del 0,3 al 2 % (p/p) de un absorbente de la presente invención. Dichos materiales de dispositivos se preparan mediante la copolimerización de los absorbentes de la presente invención con otros ingredientes tales como materiales formadores de dispositivos, agentes de reticulación, y, opcionalmente, cromóforos de bloqueo de la luz azul.

- 15 Son muchos los monómeros formadores de dispositivos conocidos en la técnica, e incluyen, entre otros, monómeros tanto acrílicos como los que contiene silicona. Véanse, por ejemplo, los documentos de EE.UU. N° 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 las LIO, cualquier material para dispositivos de LIO conocido es adecuado para su uso en las composiciones de la presente invención. Preferentemente, los materiales para dispositivos oftálmicos comprenden un monómero de formación de dispositivos acrílico o metacrílico. Más preferentemente, los monómeros formadores de dispositivos comprenden un monómero de fórmula IV:



IV

donde en la fórmula IV:

- A es H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH;
B es (CH₂)_m o [O(CH₂)₂]_z;

C es $(\text{CH}_2)_w$;

m es 2-6;

z es 1-10;

Y es nada, O, S o NR' , con la condición de que si Y es O, S o NR' , entonces B es $(\text{CH}_2)_m$;

5 R' es H, CH_3 , $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1-10$), iso- OC_3H_7 , C_6H_5 o $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

w es 0-6, con la condición de que $m + w \leq 8$; y

D es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ o halógeno.

10 Los monómeros preferidos de fórmula **IV** son aquellos en los que A es H o CH_3 , B es $(\text{CH}_2)_m$, m es 2-5, Y es nada u O, w es 0-1, y D es H. Los más preferidos son metacrilato de 2-feniletilo; metacrilato de 4-fenilbutilo; metacrilato de 5-fenilpentilo; metacrilato de 2-benciloxietilo y metacrilato de 3-benciloxipropilo y sus acrilatos correspondientes.

15 Los monómeros de fórmula **IV** son conocidos y se pueden preparar mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, se puede combinar el alcohol conjugado del monómero deseado en un recipiente de reacción con metacrilato de metilo, titanato de tetrabutilo (catalizador) y un inhibidor de la polimerización, tal como 4-benciloxifenol. A continuación, se puede calentar el recipiente para facilitar la reacción y separar por destilación los subproductos de reacción, llevando a la reacción hasta su finalización. Otros esquemas de síntesis alternativos implican la adición de ácido metacrílico al alcohol conjugado y la catálisis con una carbodiimida o la mezcla del alcohol conjugado con cloruro de metacrilato y una base tal como piridina o trietilamina.

En general, los materiales de los dispositivos comprenden un total del al menos aproximadamente 75 %, preferentemente al menos aproximadamente 80 %, de monómeros formadores de dispositivos.

20 Además de un absorbente de la presente invención y un monómero formador de dispositivos, los materiales para dispositivos de la presente invención, en general, comprenden un agente de reticulación. El agente de reticulación usado en los materiales para dispositivos de la presente invención puede ser cualquier compuesto etilénicamente insaturado terminalmente que tenga más de un grupo insaturado. Los agentes de reticulación adecuados incluyen, por ejemplo: dimetacrilato de etilenglicol; dimetacrilato de dietilenglicol; metacrilato de alilo; dimetacrilato de 1,3-
25 propanodiol; dimetacrilato de 2,3-propanodiol; dimetacrilato de 1,6-hexanodiol; dimetacrilato de 1,4-butanodiol; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ en el que $p = 1-50$; y $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ donde $t = 3-20$; y sus acrilatos correspondientes. Un monómero de reticulación preferido es $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ en el que p es tal que el peso molecular medio en número es aproximadamente 400, aproximadamente 600 o aproximadamente 1000.

30 En general, la cantidad total del componente de reticulación es al menos del 0,1 % en peso y, dependiendo de la identidad y de la concentración de los componentes restantes y las propiedades físicas deseadas, puede variar hasta aproximadamente el 20% en peso. El intervalo de concentración preferido para el componente de reticulación es del 1-5 % para los compuestos hidrófobos, pequeños, con pesos moleculares normalmente inferiores a 500 dalton, y del 5-17 % (p/p) para los compuestos hidrófilos, más grandes, con pesos moleculares normalmente de
35 entre 500 y 5.000 dalton.

Los iniciadores de la polimerización adecuados para materiales de dispositivos que contienen un absorbente de UV/Vis de la presente invención incluyen iniciadores térmicos y fotoiniciadores. Los iniciadores térmicos preferidos incluyen iniciadores de radicales libres peroxi, tales como *t*-butil(peroxi-2-etil)hexanoato y di-(*terc*-butilciclohexil)peroxidicarbonato (disponible en el mercado como Perkadox® 16 de Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois). Por lo general, los iniciadores están presentes en una cantidad del aproximadamente 5 % (p/p) o inferior. Debido a que los iniciadores de radicales libres no convierten químicamente una parte de los polímeros formados, lo habitual es no incluir la cantidad total de iniciador cuando se determinan las cantidades de otros ingredientes.

45 Los materiales de dispositivos que contienen un absorbente de UV/Vis de la presente invención opcionalmente también contienen un colorante reactivo. Los compuestos absorbentes de luz azul reactivos adecuados incluyen los descritos en la patente de EE.UU. N° 5.470.932. Los absorbentes de luz azul normalmente están presentes en una cantidad del aproximadamente 0,01-0,5% (peso).

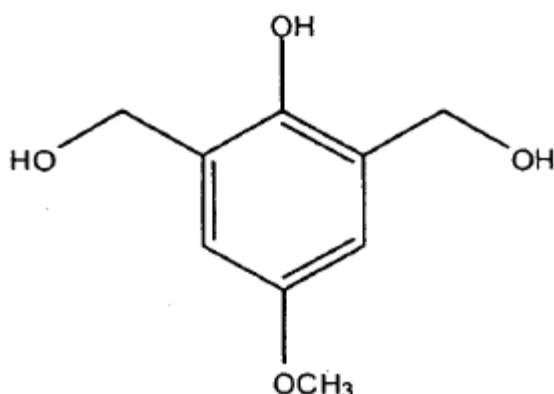
50 Las LIO construidas de los materiales de la presente invención pueden ser de cualquier diseño capaz enrollarse o plegarse en una sección transversal pequeña que pueda caber a través de una incisión relativamente pequeña. Por ejemplo, las LIO pueden tener un diseño conocido como diseño de una pieza o diseño de múltiples piezas, y comprender componentes ópticos y hápticos. El componente óptico es la parte que sirve como lente. Los componentes hápticos están unidos al óptico y lo mantienen en el lugar apropiado del ojo. Los componentes óptico y háptico/s pueden ser del mismo o de diferente material. Una lente de múltiples piezas se denomina así porque el componente óptico y el/los componente/s háptico/s se fabrican por separado y luego se unen los componentes hápticos al componente óptico. En la lente de una sola pieza, el componente óptico y los componentes hápticos se forman a partir de una sola pieza de material. Dependiendo del material, luego se cortan, o tornean, los componentes hápticos del material, produciendo la LIO.

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

La invención se ilustrará más detalladamente mediante los siguientes ejemplos, que están concebidos para ser ilustrativos, pero no limitantes.

Ejemplo 1

5 **Síntesis de (2-hidroxi-5-metoxi-1,3-fenilen)-dimetanol.** En un matraz de reacción de 2 litros dotado de un agitador magnético, se suspendieron 200 g de de *p*-metoxifenol en 1.300 ml de agua. Se añadió solución de formaldehído (335 ml, 37 % en agua) a la solución en agitación seguida de 55,8 g de óxido de calcio. Se cubrió la mezcla de reacción con papel de aluminio y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 días. Se filtró el sólido y después se suspendió en 1 l de agua desionizada. Se añadieron 130 ml de ácido acético glacial a la suspensión en agitación a temperatura ambiente. Se filtró el sólido blanquecino, se lavó con hexano y después se secó a alto vacío durante 72 horas, proporcionando 118,9 g (37,8 %). RMN de ¹H (DMF-*d*₇) delta: 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,73 (s, 4H, CH₂O), 5,39 (s ancho, 2H, CH₂OH), 6,85 (s, 2H, Ar-H). RMN de ¹³C (DMF-*d*₇) delta: 55,12 (1C, OCH₃), 59,84 (2C, CH₂OH), 111,18 (2C, Ar-CH), 129,51 (2C, Ar-CCH₂), 146,30 (1C, Ar-COH), 152,95 (1C, Ar-COCH₃).



Ejemplo 2

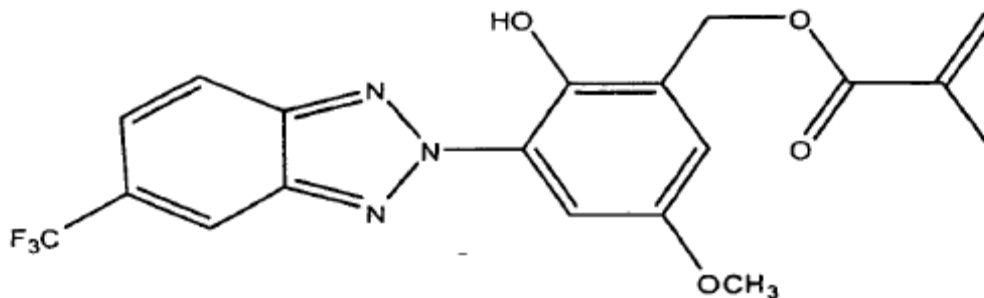
15 **Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-((2-nitro-4-(trifluorometil)-fenil)diazenil)-fenol.** A un matraz de 500 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético, se añadieron 19,9 g de 2-nitro-4-(trifluorometil)-anilina (96,5 mmol) (Aldrich, Milwaukee, WI), 41 ml de HCl concentrado (acuoso), 100 ml de agua desionizada, 100 ml de etanol y 80 ml de THF. Se agitó la suspensión durante 30 minutos y se añadieron 7,07 g de nitrito de sodio (102 mmol) en 30 ml de agua gota a gota durante 60 minutos mientras se mantenía la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora más. Se añadieron 300 mg de ácido sulfámico para destruir el exceso de nitrito. Se filtró la mezcla para retirar los sólidos no disueltos. Se añadió la mezcla de diazonio filtrada junto con una solución de hidróxido de sodio (15,1 g en 100 ml de agua) gota a gota a una solución que contenía 19,7 g de (2-hidroxi-5-metoxi-1,3-fenilen)dimetanol (107 mmol), 4,3 de hidróxido de sodio, 200 ml de agua desionizada y 50 ml de THF a 0 °C. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió la mezcla en 3 litros de agua. Se acidificó la mezcla a pH 3-4. Se filtró el producto en bruto de color oscuro y se lavó con varios litros de agua para generar un sólido oscuro que se secó a alto vacío a 55 °C durante 72 horas, dando 15,2 g (rendimiento del 42 %) de producto.

20 **Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-(5-(trifluorometil)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)fenol.** A un matraz de 250 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético, se añadieron 7,70 g (20,7 mmol) del 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-((2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)diazenil)-fenol del Ejemplo 2, parte 1, 25 ml de agua desionizada, 1,85 g de hidróxido de sodio y 80 ml de 1-propanol. Se calentó la mezcla hasta 80 °C y se añadieron 6,55 g (60,6 mmol) de ácido sulfínico de formamidina (Aldrich) lentamente y simultáneamente a una solución de 3,0 g de NaOH en 50 ml de agua desionizada. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -20 °C durante 2 horas y se filtró. Se disolvió el sólido en 2,5 l de agua desionizada que contenía 4 gramos de NaOH. Se ajustó el pH a 2,0 usando HCl 1 N. Se filtró el sólido resultante, se lavó con grandes cantidades de agua desionizada, se filtró y se secó, dando 2,2 g (31 %) de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃) delta: 11,03 (s, 1H, Ar-OH), 8,30 (s, 1H, posición 4 de benzotriazol Ar-H), 8,07 (d, 1H, posición 6 de benzotriazol Ar-H), 7,88 (s, 1H, fenol Ar-H), 7,69 (d, 1H, benzotriazol Ar-H), 7,08 (s, 1H, fenol Ar-H), 4,84 (s, 2H, Ar-CH₂), 3,90 (s, 3H, Ar-OCH₃).

Ejemplo 3 (Compuesto WL-1)

40 **Síntesis de metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-(trifluorometil)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)encilo.** En un matraz de 250 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno, se disolvieron 1,15 g (3,39 mmol) de 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-(5-(trifluorometil)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)fenol del Ejemplo 2 en 50 ml de THF anhidro que contenía inhibidor de BHT (Aldrich). Se añadió trietilamina (1,4 ml, 11 mmol) y se enfrió la

mezcla hasta -10 °C. Se añadió cloruro de metacrilato (0,436 g, 4,17 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla durante 1 hora a -10 °C, seguido de 20 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido y se aclaró con 100 ml de éter dietílico. Se vertió el filtrado en 100 ml de éter dietílico y se lavó con HCl 0,5 N y agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró mediante evaporación rotatoria, dando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo oscuro que se recristalizó en metanol, dando 0,35 g de producto (25 %). RMN de ¹H (CDCl₃) delta: 10,97 (s, 1H, Ar-OH), 8,30 (s, 1H, benzotriazol Ar-H), 8,07 (d, 1H, benzotriazol Ar-H), 7,91 (s, 1H, fenol Ar-H), 7,69 (d, 1H, benzotriazol Ar-H), 7,10 (s, 1H, fenol Ar-H), 6,21 (s, 1H, C=C-H *trans*), 5,62 (s, 1H, C=C-H *cis*), 5,40 (s, 2H, Ar-CH₂), 3,90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 2,01 (s, 3H, C=C-CH₃). Análisis elemental: % calculado de C (56,02), % de H (3,96), % de N (10,32), % de F (13,99); % encontrado de C (56,11), % de H (3,96), % de N (10,24), % de F (14,37).



Compuesto WL-1

WL-1

Ejemplo 4

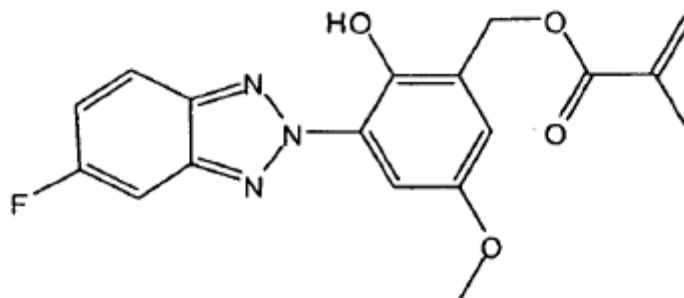
Síntesis de 2-((4-fluoro-2-nitrofenil)diazenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxifenol. A un matraz de 500 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético, se añadieron 25,1 g (161 mmol) de 4-fluoro-2-nitroanilina (Aldrich), HCl (ac) (J. T. Baker), 100 ml de agua desionizada y 100 ml de etanol absoluto. Se enfrió la suspensión hasta 0 °C. Se añadieron 11,8 g (171 mmol) de nitrito de sodio (Sigma-Aldrich) en 50 ml de agua gota a gota durante 60 minutos mientras se mantenía la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora más. Se añadieron 420 mg de ácido sulfámico (Aldrich) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos más y después se filtró. En un matraz de fondo redondo de 1 litro, se combinaron 32,5 g (176 mmol) de (2-hidroxi-5-metoxi-1,3-fenil)dimetanol, 200 ml de agua desionizada y 200 ml de etanol. Se disolvieron 32,3 g (807 mmol) de NaOH (Aldrich) en 100 ml de agua, y se añadió aproximadamente un cuarto de esto a la solución que contenía el derivado de fenol a 0 °C. Se añadieron la solución de sal de diazonio y la solución de hidróxido de sodio restante gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C durante un período de 1 hora, y después se dejó en agitación durante 1 hora más a 0 °C y 3 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en 3 litros de agua y se ajustó el pH a 4 usando HCl 1 N. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con varios litros de agua y se secó al vacío (0,013 kPa) a 55 °C durante 72 horas usando P₂O₅ como agente de secado, proporcionando 29,9 g (68 %) de un sólido oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 2-(5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-(hidroxi-metil)-4-metoxifenol. A un matraz de 500 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético, embudo de adición de líquido, embudo de adición de polvo y entrada de nitrógeno, se añadieron 2-((4-fluoro-2-nitrofenil)diazenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxifenol del Ejemplo 4, parte I, y 200 ml de etanol. Se disolvieron microgránulos de NaOH (21,7 g, 542 mmol) (97 %, reactivo A.C.S., Aldrich) en 100 ml de agua desionizada, y se añadió aproximadamente un cuarto de la solución gota a gota a la mezcla de reacción. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta 80 °C, y se añadieron simultáneamente 29,3 g (271 mmol) de ácido formamidinsulfínico (Aldrich) y la solución restante de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 horas y, a continuación, se vertieron los contenidos en 3 l de agua desionizada y se acidificó a pH 4 usando HCl 1 N. Se recogió el sólido por filtración, se suspendió en 300 ml de metanol y se agitó durante 30 minutos mientras se enfriaba hasta menos de -20 °C. Se recogió el sólido por filtración y después se suspendió en 300 ml de etanol, se enfrió de nuevo hasta menos de -20 °C, se filtró y luego se secó, proporcionando 7,8 g (30 %) de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa de esterificación.

Ejemplo 5 (Compuesto WL-2)

Síntesis de metacrilato de 3-(5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo. La esterificación se llevó a cabo usando el producto del Ejemplo 4. En un matraz de 250 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno, se disolvieron 5,06 g (17,5 mmol) de 2-(5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-(hidroximetil)-4-metoxifenol en 60 ml de THF anhidro. Se añadió trietilamina (8,7 ml, 62 mmol) y se enfrió la mezcla hasta -10-0 °C. Se añadió cloruro de metacrilato (2,26 g, 21,6 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla durante 1 hora

5 a -10 °C, seguida de 20 horas a temperatura ambiente. Se filtraron las sales y se aclararon con 100 ml de THF (\geq 99,9 %, inhibidor que contiene anhidro, Aldrich). Se añadió éter dietílico (100 ml) al filtrado, que se lavó con HCl 1 N y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria, dando el producto deseado, que se recristalizó en etanol, dando 2,5 g (40 %) de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) delta: 11,03 (s, 1H, OH fenol), 7,94 (m, 1H, anillo de benzotriazol Ar-H), 7,87 (s, 1H, anillo de fenol Ar-H), 7,53 (m, 1H, anillo de benzotriazol Ar-H), 7,29 (m, 1 H, anillo de benzotriazol Ar-H), 7,05 (s, 1H, anillo de fenol Ar-H), 6,21 (s, 1H, C=C-H *trans*), 5,61 (s, 1H, C=C-H *cis*), 5,39 (s, 2H, Ar- CH_2), 3,89 (s, 3H, Ar- OCH_3), 2,01 (s, 3H, C=C- CH_3).



WL-2

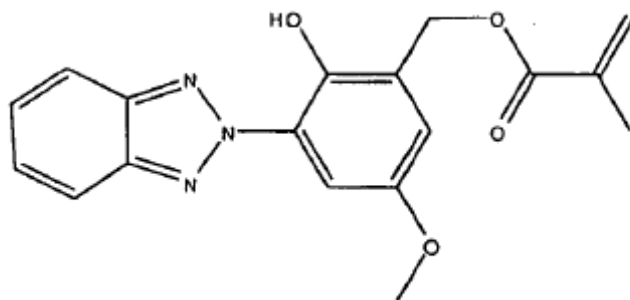
Ejemplo 6

10 **Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-((2-nitrofenil)-diazenil)-fenol.** A un matraz de fondo redondo de 500 ml dotado de un agitador magnético, se añadieron 19,9 g (144 mmol) de 2-nitroanilina (Aldrich), HCl (ac), 100 ml de agua desionizada y 100 ml de EtOH. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadieron 10,6 g (153 mmol) de nitrito de sodio en 50 ml de agua gota a gota durante 60 minutos mientras se mantenía la mezcla de reacción a una temperatura de entre -10 y 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora más. Se añadieron 300 mg de ácido sulfámico para destruir el exceso de nitrito, y se agitó la mezcla durante 20 minutos más. Se filtraron los sólidos y se apartó el filtrado que contenía la sal de diazonio y se mantuvo en frío a -10 °C. Se disolvió NaOH (29,3 g, 731 mmol) en 100 ml de agua y se añadió aproximadamente un cuarto a una solución de (2-hidroxi-5-metoxi-1,3-fenil)dimetanol en 100 ml de agua desionizada y 200 ml de etanol. Se añadieron la mezcla de sal de diazonio y la solución de hidróxido de sodio restante a la mezcla de reacción que contenía el derivado de fenol durante un período de 1 hora a 0 °C. Se dejó en agitación la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió el contenido en 3 litros de agua y se ajustó el pH a 6 usando HCl 1 N. Se lavó el sólido resultante con varios litros de agua y luego se secó a 55 °C durante 40 horas usando P_2O_5 como agente de secado, proporcionando 24,4 g (55,8 %) de un sólido oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 **Síntesis de 2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-(hidroximetil)-4-metoxifenol.** A un matraz de 500 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético, embudo de adición regular, embudo de adición de polvo y entrada de nitrógeno, se añadieron 23,6 g (77,7 mmol) de 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-((2-nitrofenil)diazenil)fenol y 200 ml de etanol. Se disolvió NaOH (18,8 g, 470 mmol) en 100 ml de agua desionizada y se añadió aproximadamente un cuarto gota a gota a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla hasta 80 °C, y se añadieron simultáneamente 25,1 g (232 mmol) de ácido sulfínico de formamidina y la solución de hidróxido de sodio restante gota a gota a la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 horas, se vertió en 3,5 l de agua y después se acidificó a pH 4 usando HCl 1 N. Se recogió el sólido resultante por filtración y se trató como en el Ejemplo 5, dando un sólido de color amarillo claro (4,3 g, 20,5 %).

Ejemplo 7 (Compuesto WL-3)

35 **Síntesis de metacrilato de 3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo.** En un matraz de 250 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno, se disolvieron 4,03 g (14,9 mmol) de 2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-(hidroximetil)-4-metoxifenol del Ejemplo 6 en 50 ml de THF anhidro. Se añadió trietilamina (7,4 ml, 53 mmol) y se enfrió la mezcla hasta -10 °C. Se añadió cloruro de metacrilato (1,99 g, 19,0 mmol) gota a gota, y se agitó la mezcla durante 1 hora a 0 °C, seguida de 6 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en 200 ml de éter dietílico, y se lavó con HCl 0,5 N y agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria, dando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo oscuro que se recristalizó en metanol, dando 1,73 g de un sólido de color amarillo claro (34 %). RMN de ^1H (CDCl_3) delta: 11,26 (s, 1H, Ar-OH), 7,92 (d, 2H, benzotriazol Ar-H), 7,91 (s, 1H, meta a fenol Ar-H), 7,49 (d, 2H, benzotriazol Ar-H, posición 5,6), 7,05 (s, 1H, meta a fenol Ar-H), 6,21 (s, 1H, C=C-H *trans*), 5,61 (s, 1H, C=C-H *cis*), 5,40 (s, 2H, Ar- CH_2), 3,90 (s, 3H, Ar- OCH_3), 2,01 (s, 3H, C=C- CH_3).



WL-3

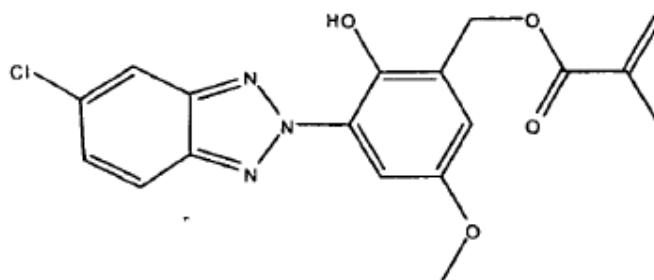
Ejemplo 8

Síntesis de 2-((5-cloro-2-nitrofenil)diazenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxifenol. A un matraz de 500 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético, se añadieron 30,0 g (174 mmol) de 5-cloro-2-nitroanilina (Aldrich), HCl conc. (ac) (J. T. Baker), 100 ml de agua desionizada y 100 ml de etanol absoluto. Se enfrió la suspensión hasta 0 °C y se añadieron 12,7 g (184 mmol) de nitrito de sodio en 50 ml de agua gota a gota durante 30 minutos mientras se mantenía la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora más. Se añadió ácido sulfámico (430 mg) para destruir el exceso de nitrito y se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos más. Se filtraron los sólidos y se apartó el filtrado que contenía la sal de diazonio y se mantuvo en frío a -10 °C. Se disolvió NaOH (34,9 g, 873 mmol) en 100 ml de agua y se añadió aproximadamente un cuarto a una solución de (2-hidroxi-5-metoxi-1,3-fenil)dimetanol en 100 ml de agua desionizada y 200 ml de etanol. Se añadieron la mezcla de sal de diazonio y la solución de hidróxido de sodio restante a la mezcla de reacción que contenía el derivado de fenol durante un período de 1 hora a 0 °C. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió el contenido en 3 litros de agua y se ajustó el pH a 5 usando HCl 1 N. Se lavó el sólido resultante con varios litros de agua y después se secó al vacío (0,013 kPa) a 55 °C durante 40 horas usando P₂O₅ como agente de secado, proporcionando 28,0 g (48 %) de un sólido oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 2-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-(hidroxi-metil)-4-metoxifenol. A un matraz de 500 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético, embudo de adición, embudo de adición de polvo y entrada de nitrógeno, se añadieron 27,4 g (81,0 mmol) de 2-((5-cloro-2-nitrofenil)diazenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxifenol y 200 ml de etanol. Se disolvió NaOH (19,7 g, 493 mmol) en 100 ml de agua desionizada y se añadió aproximadamente un cuarto gota a gota a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla hasta 80 °C y se añadieron simultáneamente gota a gota 26,5 g (245 mmol) de ácido sulfínico de formamidina y la solución de hidróxido de sodio restante a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas y después se vertió en 3 l de agua desionizada. Se acidificó la mezcla a pH 3 usando HCl 1 N y se recogió el sólido por filtración, se enjuagó con grandes cantidades de agua, y luego se trató como en el Ejemplo 5, dando 7,4 g (30 %) de sólido que se usó en la siguiente etapa de esterificación.

Ejemplo 9 (Compuesto WL-4)

Síntesis de metacrilato de 3-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo. En un matraz de 250 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno, se disolvieron 3,98 g (13,0 mmol) de 2-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-(hidroximetil)-4-metoxifenol en 60 ml de THF anhidro. Se añadió trietilamina (6,4 ml) y se enfrió la mezcla hasta -10-0 °C seguida de 20 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido y se aclaró con 100 ml de éter dietílico. Se lavó la capa orgánica con HCl 1 N y agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria, produciendo un aceite amarillo que se recrystalizó en etanol, dando 1,73 g (34 %) de un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (CDCl₃) delta: 11,00 (s, 1 H, Ar-OH), 7,92 (s, 1 H, benzotriazol Ar-H), 7,88 (s, 1H, fenol Ar-H), 7,87 (d, 1H, benzotriazol Ar-H), 7,45 (d, 1H, benzotriazol Ar-H), 7,06 (s, 1H, fenol Ar-H), 6,21 (s, 1H, C=C-H *trans*), 5,62 (s, 1H, C=C-H *cis*), 5,38 (s, 2H, Ar-CH₂), 3,89 (s, 3H, Ar-OCH₃), 2,01 (s, 3H, C=C-CH₃).



WL-4

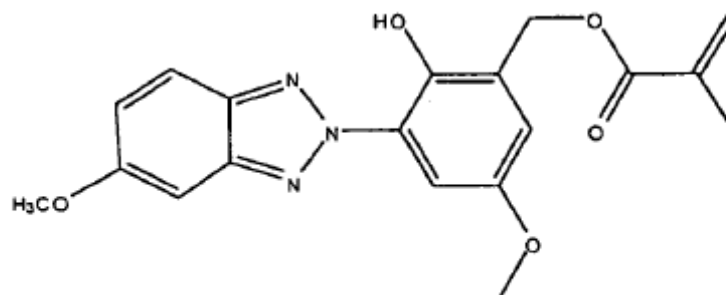
Ejemplo 10

Síntesis de 2-(2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenol. A un matraz de 500 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético, se añadieron 24,8 g (148 mmol) de 4-metoxi-2-nitroanilina (Aldrich), HCl conc. (ac) (J. T. Baker), 150 ml de agua y 150 ml de etanol absoluto. Se enfrió la mezcla hasta -20 °C y se añadió una solución compuesta de 10,8 (156 mmol) de nitrito de sodio en 40 ml de agua gota a gota durante 30 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora más y luego se añadió ácido sulfámico (315 mg) para destruir el exceso de nitrito. Se filtraron los sólidos no disueltos, y se apartó el filtrado que contenía la sal de diazonio y se mantuvo en frío a -10 °C. Se disolvió NaOH (29,5 g, 739 mmol) en 100 ml de agua y se añadió aproximadamente un cuarto a una solución compuesta de (2-hidroxi-5-metoxi-1,3-fenil)dimetanol en 100 ml de agua desionizada y 200 ml etanol. Se añadieron la mezcla de sal de diazonio y la solución de hidróxido de sodio restante a la mezcla de reacción que contenía el derivado de fenol durante un período de 1 hora a 0 °C. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió el contenido en 3 litros de agua y se ajustó el pH a 4,5 usando HCl 1 N. Se filtró el sólido resultante, se lavó con varios litros de agua y luego se secó al vacío (0,013 kPa) a 65 °C durante 20 horas usando P₂O₅ como agente de secado, proporcionando 33,5 g (68 %) de un sólido oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenol. A un matraz de 500 ml de fondo redondo de 3 bocas dotado de un agitador magnético, embudo de adición, un embudo de adición de polvo y entrada de nitrógeno, se añadió 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-((4-metoxi-2-nitrofenil)diazenil)fenol del Ejemplo 10 y 200 ml de etanol absoluto (Pharmco Products, Brookfield, CT). Se disolvieron microgránulos de NaOH, 97 % (Aldrich, 16,8 g, 420 mmol) en 80 ml de agua desionizada y se añadió aproximadamente un cuarto de la solución gota a gota a la mezcla azoica. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C y se añadieron simultáneamente 22,6 g (209 mmol) de ácido formamidinsulfínico (Aldrich) y la solución de NaOH restante a la mezcla azoica durante 0,5 horas. Se calentó la mezcla hasta 80 °C durante 3 horas, se vertió en 3,5 l de agua y se acidificó a pH 4-5 con HCl conc. (J. T. Baker). Se hizo recristalizar el producto bruto en etanol, y después se recogió y se secó al vacío (0,013 kPa) a 50 °C durante 72 horas, dando 7 g (27 %) de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 11 (Compuesto WL-5)

Síntesis de metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)bencilo. La esterificación se llevó a cabo usando el producto del Ejemplo 10. En un matraz de 100 ml de fondo redondo de 3 bocas dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno, se disolvieron 3,24 g (10,8 mmol) de 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenol en 60 ml de THF anhidro. Se añadió trietilamina (1,2 ml) y se enfrió la mezcla hasta -10-0 °C. Se añadió cloruro de metacrilato (1,40 g, 13,4 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla durante 2 horas a 0 °C, seguidas de 20 horas a temperatura ambiente. Se separaron las sales por filtración y se vertió el filtrado en 100 ml de éter dietílico, y se lavó con HCl 0,5 N y agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria, dando el producto deseado en forma de un aceite amarillo oscuro que se recristalizó en etanol, dando un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (CDCl₃) delta: 11,20 (s, 1H, fenol OH), 7,80 (m, 1H, benzotriazol Ar-H), 7,77 (s, 1H, fenol Ar-H), 7,17 (m, 1H, benzotriazol Ar-H), 7,14 (s, 1H, fenol Ar-H), 7,10 (m, 1H, benzotriazol Ar-H), 6,21 (s, 1H, C=C-H *trans*), 5,61 (s, 1H, C=C-H *cis*), 5,38 (s, 2H, Ar-CH₂), 3,92 (s, 3H, Ar-OCH₃, fenol), 3,88 (s, 3H, Ar-OCH₃, benzotriazol), 2,01 (s, 3H, C=C-CH₃).



WL-5

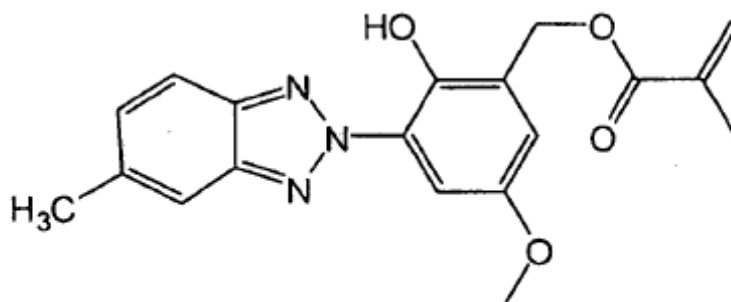
Ejemplo 12

Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-((4-metil-2-nitrofenil)-diazenil)fenol. A un matraz de 500 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético, se añadieron 24,3 g (160 mmol) de 4-metil-2-nitroanilina, 98 % (Aldrich), 67 ml de HCl conc. (ac), 100 ml de agua y 100 ml de etanol absoluto. Se enfrió la mezcla hasta -10-0°C, y se añadieron 11,6 g (169 mmol) de nitrito de sodio en 40 ml de agua gota a gota durante 30 minutos a -10-0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante una 1 hora más, y se añadieron 315 mg de ácido sulfámico para destruir el exceso de nitrito. Tras 20 minutos más de agitación, se filtró la mezcla de reacción y se apartó el filtrado frío. En un matraz de 1 l, se suspendió (2-hidroxi-5-metoxi-1,3-fenilen)dimetanol en 200 ml de agua desionizada y 100 ml de etanol. Se preparó una solución de 32,2 g (805 mmol) de hidróxido de sodio y se añadió aproximadamente un cuarto al derivado de fenol. Se enfrió el derivado de fenol hasta 0 °C, y se añadieron simultáneamente la mezcla de sal de diazonio y una solución de hidróxido de sodio restante al derivado de fenol durante 1 hora a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla en 3 litros de agua y se ajustó el pH a 4,5 usando HCl 1 N. Se secó el producto bruto a 65 °C durante 20 horas a alto vacío (0,013 kPa) usando P₂O₅ como agente de secado, proporcionando 30,8 g (61 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-(5-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenol. A un matraz de 500 ml de fondo redondo de 3 bocas dotado de un agitador magnético, embudo de adición regular, embudo de adición de polvo y entrada de nitrógeno, se añadieron 30,0 g (94,6 mmol) del compuesto zoico de la parte 1 y 200 ml de etanol. Se disolvió NaOH (22,9 g, 573 mmol) en 100 ml de agua desionizada y se añadió aproximadamente un cuarto de la solución gota a gota a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C. Se añadieron simultáneamente ácido formamidinsulfínico (30,7 g, 284 mmol) y la solución de hidróxido de sodio restante a la mezcla azoica durante 30 minutos. Se calentó la mezcla hasta 80 °C durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 3 l de agua y después se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 N. Se filtró el sólido y después se disolvió en 3 l de agua que contenían 5 gramos de NaOH, y se acidificó a pH 2 con HCl 1 N. Se filtró el sólido de nuevo y luego se secó a 55 °C a alto vacío (0,013 kPa) durante 40 horas, proporcionando 20 g (74 %) que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 13 (Compuesto WL-6)

Síntesis de metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo. En un matraz de 100 ml de fondo redondo de 3 bocas dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno, se disolvieron 19,5 g (68,3 mmol) de 2-(hidroximetil)-4-metoxi-6-(5-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenol en 200 ml de THF anhidro. Se añadió trietilamina (34 ml, 240 mmol) y se enfrió la mezcla durante 2 horas a 0 °C, seguidas de 20 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido y se lavó con éter dietílico, y se vertió el filtrado en 100 ml de éter dietílico y se lavó con HCl 0,5 N y agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria. Se hizo recristalizar el producto bruto en etanol, dando 7,2 g (30 %) de un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (CDCl₃) delta: 11,28 (s, 1H, Ar-OH), 7,89 (s, 1H, posición 4 de benzotriazol Ar-H), 7,79 (d, 1H, posición 6 de benzotriazol Ar-H), 7,66 (s, 1H, posición 6 de fenol Ar-H), 7,26 (d, 1H, posición 7 de benzotriazol Ar-H), 7,03 (s, 1H, posición 4 de fenol Ar-H), 6,21 (s, 1H, C=C-H *trans*), 5,61 (s, 1H, C=C-H *cis*), 5,39 (s, 2H, Ar-CH₂), 3,89 (s, 3H, Ar-OCH₃), 2,54 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,01 (s, 3H, C=C-CH₃).



WL-6

Ejemplo 14 (Ejemplo de referencia)

5 **Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-((2-nitro-4-(trifluorometil)-fenil)-diazenil)fenol.** En un matraz de 500 ml de fondo redondo dotado de un agitador magnético se combinaron 26,0 g (126 mmol) de 2-nitro-4-(trifluorometil)-anilina, 53 ml de HCl conc., 100 ml de agua desionizada y 150 ml de etanol. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió nitrito de sodio en 30 ml de agua gota a gota durante 60 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora más y se añadieron 300 mg de ácido sulfámico para destruir el exceso de nitrito. Se filtraron los sólidos y se apartó el filtrado frío. En un matraz de 1 litro se suspendió (2-hidroxi-5-metoxi-1,3-fenilen)dimetanol en 200 ml de agua desionizada y 100 ml de etanol. Se añadió aproximadamente una cuarta parte de una solución de hidróxido de sodio

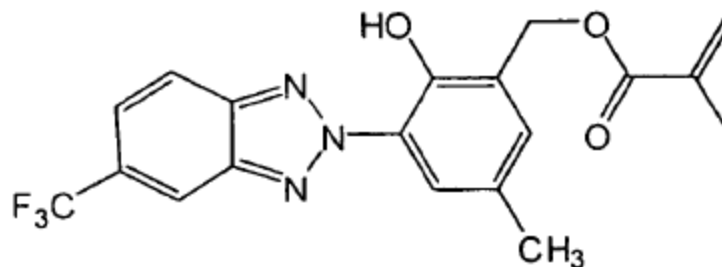
10 (25,4 g, 635 mmol) en 100 ml de agua a la mezcla fenólica a 0 °C. Se añadieron simultáneamente la mezcla de sal de diazonio y la solución de hidróxido de sodio restante a la mezcla fenólica durante 1 hora. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió la mezcla en 3 litros de agua y se ajustó el pH a 3-4 usando HCl 1 N. Se filtró el sólido y se lavó con grandes cantidades de agua y luego se secó al vacío (0,013 kPa) a 55 °C durante 40 horas, dando 27,4 g (76 %) de un sólido de color rojo.

15 **Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenol.** A un matraz de 1 l de fondo redondo dotado de un agitador magnético, embudo de adición, embudo de adición de polvo y entrada de nitrógeno, se añadieron 26,0 g (73,2 mmol) de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-((2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-diazenil)fenol y 300 ml de etanol. Se disolvió el hidróxido de sodio (17,6 g, 441 mmol) en 100 ml de agua desionizada y se añadió aproximadamente un cuarto gota a gota a la mezcla azoica. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C, y se añadieron 23,9 g (221 mmol) de ácido formamidinsulfínico y la solución de hidróxido de sodio restante a la mezcla azoica durante 30 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 3 horas, se vertió en 3 l de agua desionizada y se acidificó a pH 4 usando HCl 1 N. Se recogió el sólido por filtración al vacío, se lavó con grandes cantidades de agua y después se secó durante 20 horas al vacío (0,013 kPa) a 42 °C, dando 18,6 g (79 %) de un sólido blanquecino.

Ejemplo 15 (Compuesto WL-7) (Ejemplo de referencia)

25 **Síntesis de metacrilato de 2-hidroxi-5-metil-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo.** En un matraz de 100 ml de fondo redondo de 3 bocas dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno, se disolvieron 3,58 g (11,1 mmol) de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenol en 60 ml de THF anhidro. Se añadió trietilamina (5,6 ml, 40 mmol) y se enfrió la mezcla hasta -10 °C. Se añadió cloruro de metacrilato (1,373 g, 13,1 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla durante 1 hora a -10 °C, seguida de 20 horas a temperatura ambiente. Se separó el sólido por filtración y se lavó con éter dietílico, y se vertió el filtrado resultante en 100 ml de éter dietílico, y se lavó con HCl 0,5 N y agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se recristalizó con éter dietílico, dando 1,90 g (44 %) de un sólido de color de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) delta:

30 11,17 (s, 1H, Ar-OH), 8,29 (s, 1H, posición 4 de benzotriazol Ar-H), 8,21 (s, 1H, fenol posición 6 de Ar-H), 8,06 (d, 1H, posición 6 de benzotriazol Ar-H), 7,69 (d, 1H, posición 7 de benzotriazol Ar-H), 7,29 (s, 1H, posición 4 de fenol Ar-H), 6,20 (s, 1H, C=C-H *trans*), 5,61 (s, 1H, C=C-H *cis*), 5,39 (s, 2H, Ar-CH₂), 2,42 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,00 (s, 3H, C=C-CH₃).

**WL-7****Ejemplo 16**

5 Se generaron curvas de transmitancia para los Compuestos WL-1 a WL-7 mediante espectroscopia UV/Vis. Se disolvió cada compuesto en cloroformo y se evaluó en un espectrómetro UV/Vis PerkinElmer Lambda 35. Los resultados se muestran en la Figura 1, y los resultados al 1 % de T y 10 % de T se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Compuesto	Concentración (mM)	Concentración (% p/v)	Longitud de onda al 1 % de T (nm)	Longitud de onda al 10 % de T (nm)
WL-1	4,12	0,168	428	433
WL-2	4,14	0,148	416	421
WL-3	4,10	0,139	413	418
WL-4	4,15	0,155	423	428
WL-5	4,06	0,150	411	416
WL-6	4,24	0,150	411	416
WL-7	4,22	0,165	399	403

Ejemplo 17**Formulaciones acrílicas para LIO**

10 Los compuestos WL-1-WL-4 se formularon en materiales para LIO como se muestra en las Tablas 2-6. Todos los componentes se mezclaron con movimientos vorticiales en un vial de vidrio de 30 ml, se desgasificaron con nitrógeno y, a continuación, se filtraron con jeringa usando un filtro de teflón de 0,2 micrómetros en moldes de polipropileno rectangulares de ~1 mm de profundidad. Se curaron térmicamente las muestras a 70 °C durante 1 hora y a 110 °C durante 2 horas y después se extrajeron en acetona a 50 °C durante 6 horas, reemplazando el disolvente recién preparado cada 90 minutos.

15

Tabla 2

Componente	Ejemplo	
	(% p/p)	
	17A	17B
Compuesto WL-1 (Ejemplo 3)	1,81	1,81
N-2-(3-(2-metilfenilazo)-4-hidroxi-fenil)-etilmetilacrilamida	0,021	0,021
PEA	48,8	---
PEMA	42,9	---
BzA	---	79,7
BzMA	---	12,0
Alcohol secundario etoxilado, éster de ácido metacrílico	5,01	5,00
BDDA	1,50	1,51

(Continuación)

Componente	Ejemplo	
	(% p/p)	
	17A	17B
AIBN	0,56	0,59
PEA = Acrilato de 2-feniletilo		
PEMA = Metacrilato de 2-feniletilo		
BzA = Acrilato de bencilo		
BzMA = Metacrilato de bencilo		
BDDA = Diacrilato de 1,4-butanodiol		
Alcohol secundario etoxilado, éster de ácido metacrílico = éster de ácido metacrílico del tensioactivo 15-S-30 Tergitol® (Dow/Union Carbide)		
AIBN = 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)		

Tabla 3

Componente	Ejemplo	
	(% p/p)	
	17C	17B
Compuesto WL-2 (Ejemplo 5)	1,81	1,81
N-2-(3-(2-metilfenilazo)-4-hidroxi-fenil)-etilmetilacrilamida	0,021	0,021
PEA	48,8	---
PEMA	42,9	---
BzA	---	79,7
BzMA	---	12,0
Alcohol secundario etoxilado, éster de ácido metacrílico	5,01	5,00
BDDA	1,50	1,51
AIBN	0,55	0,53

5

Tabla 4

Componente	Ejemplo	
	(% p/p)	
	17E	17F
Compuesto WL-3 (Ejemplo 7)	1,81	1,82
N-2-(3-(2-metilfenilazo)-4-hidroxi-fenil)-etilmetilacrilamida	0,021	0,021
PEA	48,8	---
PEMA	42,9	---
BzA	---	79,7
BzMA	---	12,0
Alcohol secundario etoxilado, éster de ácido metacrílico	5,01	5,00
BDDA	1,50	1,51
AIBN	0,50	0,52

Tabla 5

Componente	Ejemplo	
	(% p/p)	
	17G	17H
Compuesto WL-4 (Ejemplo 9)	1,80	1,80
N-2-(3-(2-metilfenilazo)-4-hidroxi-fenil)-etilmetilacrilamida	0,021	0,021

(Continuación)

Componente	Ejemplo	
	(% p/p)	
	17G	17H
PEA	48,8	---
PEMA	42,9	---
BzA	---	79,7
BzMA	---	12,0
Alcohol secundario etoxilado, éster de ácido metacrílico	5,00	5,00
BDDA	1,50	1,50
AIBN	0,50	0,51

TABLA 6

Componente	(% p/p)	
	17I	17J
Compuesto WL-1 (Ejemplo 3)	1,67	
Compuesto WL-4 (Ejemplo 9)		1,53
BzA	83,7	83,9
BzMA	10,0	10,0
PoliPEGMA	3,02	3,03
BDDA	1,58	1,53
AIBN	0,50	0,51

PoliPEGMA = macromonomero de metacrilato de poli(etilenglicol)-monometiléter (PM_p = 550), PM_n (SEC): 4.100 dalton, PM_n (RMN): 3.200 dalton, IPD = 1,50.

5 Ejemplo 18

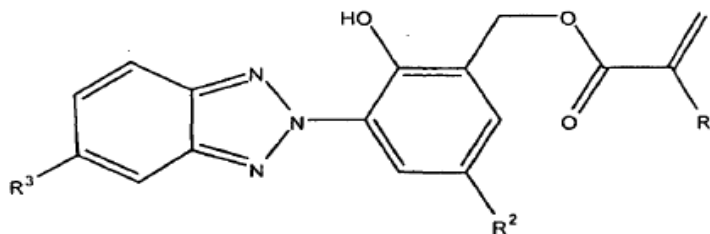
Fotoestabilidad

Se sometieron muestras de las formulaciones 17A, 17B, 17C, 17D, 17E, 17F, 17G, 17H, 17I y 17J a radiación UV de 300 a 800 nm usando una cámara de pruebas Atlas Suntest CPS+ (Atlas Electric Devices Company, Chicago, Illinois) utilizando una lámpara de arco de xenón con una intensidad de luz de aproximadamente 8 a 10 mW/cm² a la altura de la muestra de ensayo. La temperatura del medio de PBS era de 35 °C. Se recogieron los espectros de UV/Vis de secciones de muestra de 0,9 mm de espesor usando un espectrómetro de UVA/Vis Lambda 35 de PerkinElmer. Los resultados de la exposición a la luz equivalente a 20 años (Ejemplos 17A-17H) o a 10 años (Ejemplos 17I y 17J) se muestran en las figuras 2A-2J.

La presente invención se ha descrito con referencia a ciertas realizaciones preferidas. Sin embargo, se debe entender que es posible realizarla en otras formas o variaciones específicas de la misma sin apartarse de sus características especiales o esenciales. Por lo 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 lugar de por la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de benzotriazol de fórmula:



5 en la que

$R^1 = H$ o CH_3 ;
 $R^2 =$ alcoxi C_1-C_4 ; y
 $R^3 = H, CH_3, CH_3O, F, Cl$ o CF_3 .

10 2. Un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

15 metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-(trifluorometil)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)benzilo;
 metacrilato de 3-(5-fluoro-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo;
 metacrilato de 3-(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo;
 metacrilato de 3-(5-cloro-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo;
 metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metoxi-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)benzilo; y
 metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metil-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)benzilo.

3. Un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 2, en el que el compuesto es metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-(trifluorometil)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)benzilo.

20 4. Un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 2, en el que el compuesto es metacrilato de 3-(5-cloro-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo.

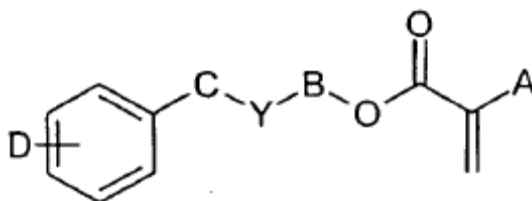
5. Un material para dispositivo oftálmico que comprende un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 1 y un monómero formador de dispositivos seleccionado del grupo que consiste en monómeros acrílicos y monómeros que contienen silicona.

25 6. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 5, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende del 0,1 al 3 % (p/p) de un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 1.

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

8. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 7, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende del 0,3 al 2 % (p/p) de un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 1.

30 9. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 5, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un monómero formador de dispositivos de fórmula [IV]:



IV

en la que en la fórmula IV:

- 5 A es H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH;
 B es (CH₂)_m o [O(CH₂)₂]_z;
 C es (CH₂)_w;
 m es 2-6;
 z es 1-10;
 Y es nada, O, S o NR', con la condición de que si Y es O, S o NR', entonces B es (CH₂)_m;
 R' es H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n' = 1-10), iso-OC₃H₇, C₆H₅ o CH₂C₆H₅;
 w es 0-6, con la condición de que m + w ≤ 8; y
 10 D es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C₈H₅, CH₂C₆H₅ o halógeno.

10. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 9, en el que en la fórmula [IV]:

- 15 A es H o CH₃;
 B es (CH₂)_m;
 m es 2-5;
 Y es nada o O;
 w es 0-1; y
 D es H.

20 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: metacrilato de 2-feniletilo; metacrilato de 4-fenilbutilo; metacrilato de 5-fenilpentilo; metacrilato de 2-benciloxietilo; y metacrilato de 3-benciloxipropilo; y sus correspondientes acrilatos.

12. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 5, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un agente de reticulación.

25 13. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 5, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un compuesto reactivo absorbente de la luz azul.

14. Una lente intraocular que comprende un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 1.

15. Una lente intraocular que comprende un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 2.

16. Un dispositivo oftálmico que comprende el material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 5.

30 17. El dispositivo oftálmico de la reivindicación 16, en el que el dispositivo oftálmico está seleccionado del grupo que consiste en una lente intraocular; una lente de contacto; una queratoprótesis; y una incrustación o anillo corneal.

Fig. 1

Espectros de UV/Vis de absorbentes de UV en CHCl_3 , Longitud del recorrido de 10 mm

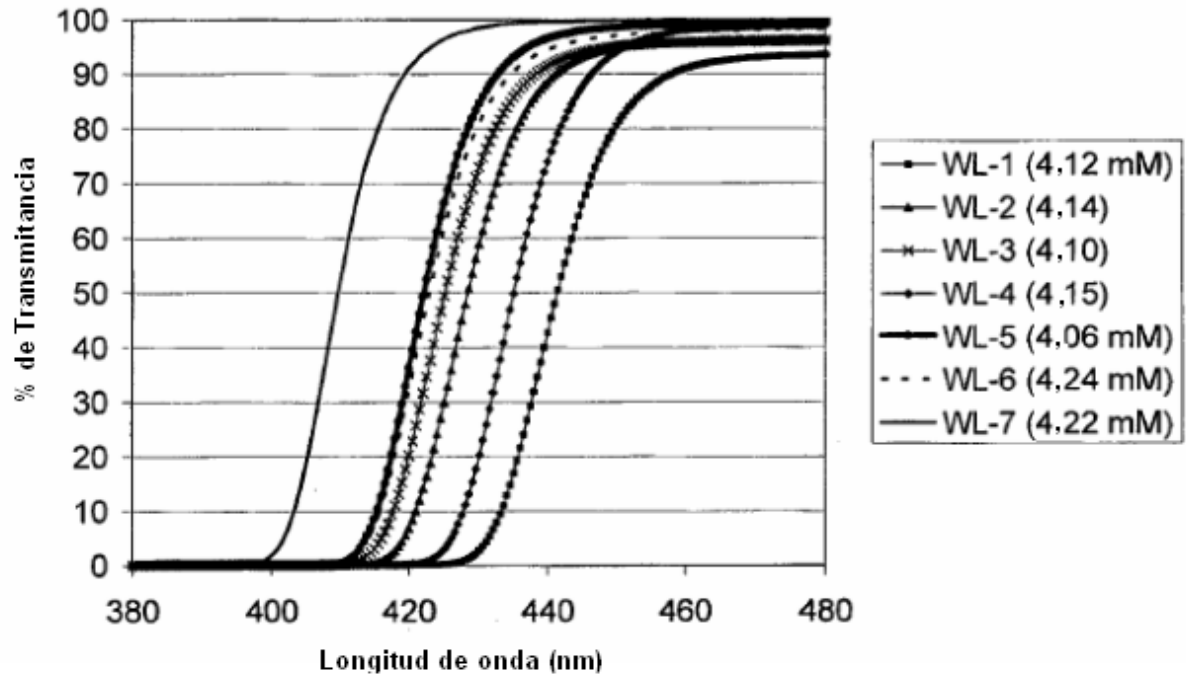


Fig. 2A

Espectros de UV/Vis de muestra de ensayo de 1 mm de espesor del Ejemplo 17A (N = 1), Sumergida en PBS e irradiada en cubeta de cuarzo

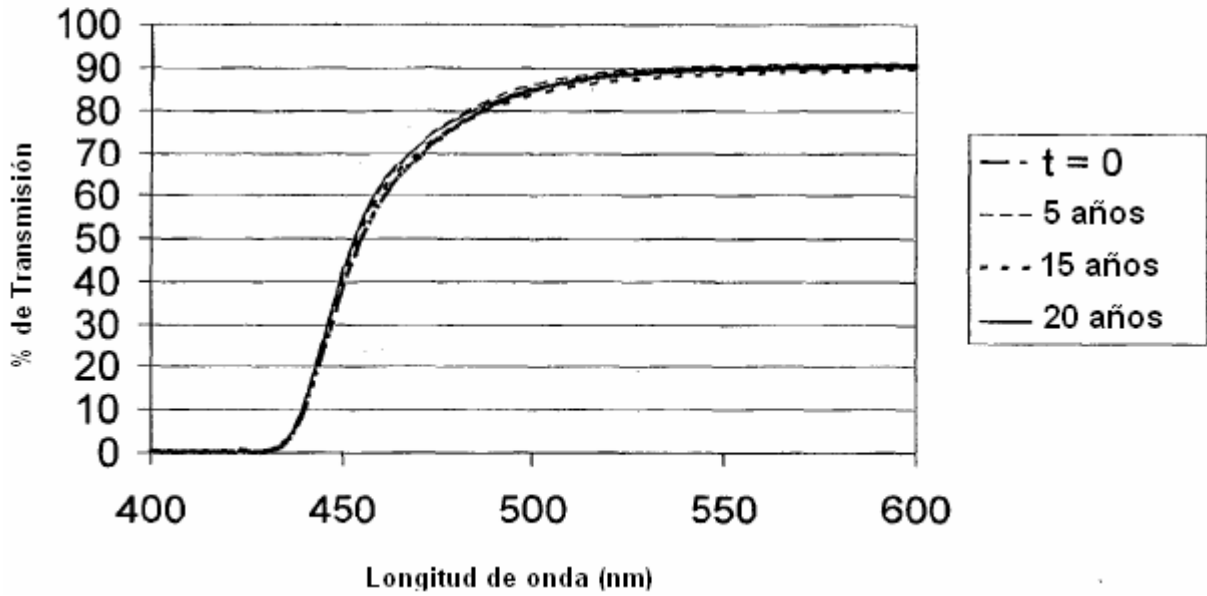


Fig. 2B

Espectros de UV/Vis de muestra de ensayo de 1 mm de espesor del Ejemplo 17B (N = 1), Sumergida en PBS e irradiada en cubeta de cuarzo

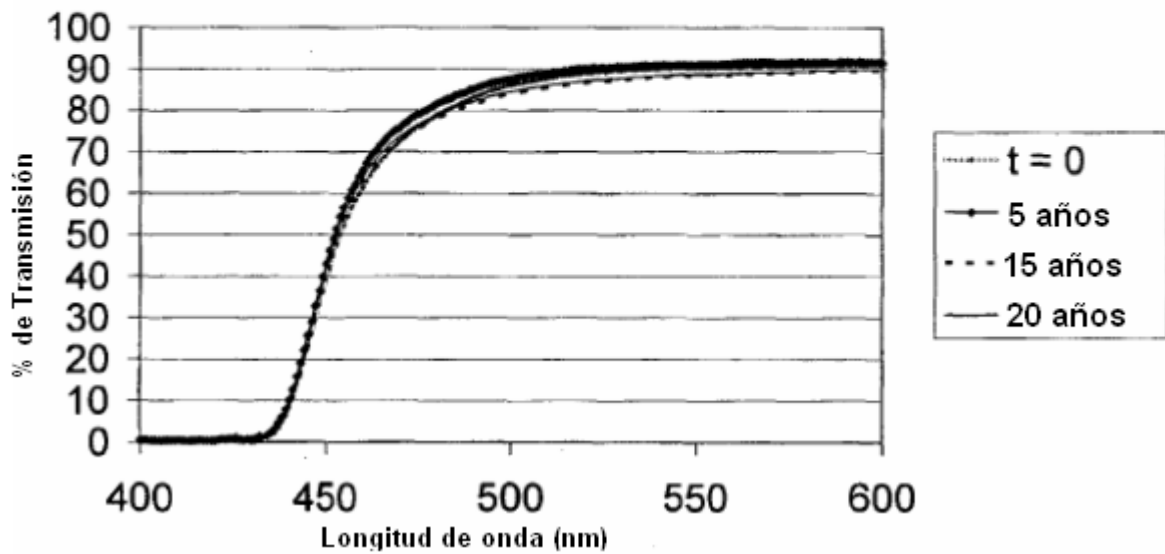


Fig. 2C

Espectros de UV/Vis de muestra de ensayo de 1 mm de espesor del Ejemplo 17C (N = 1), Sumergida en PBS e irradiada en cubeta de cuarzo

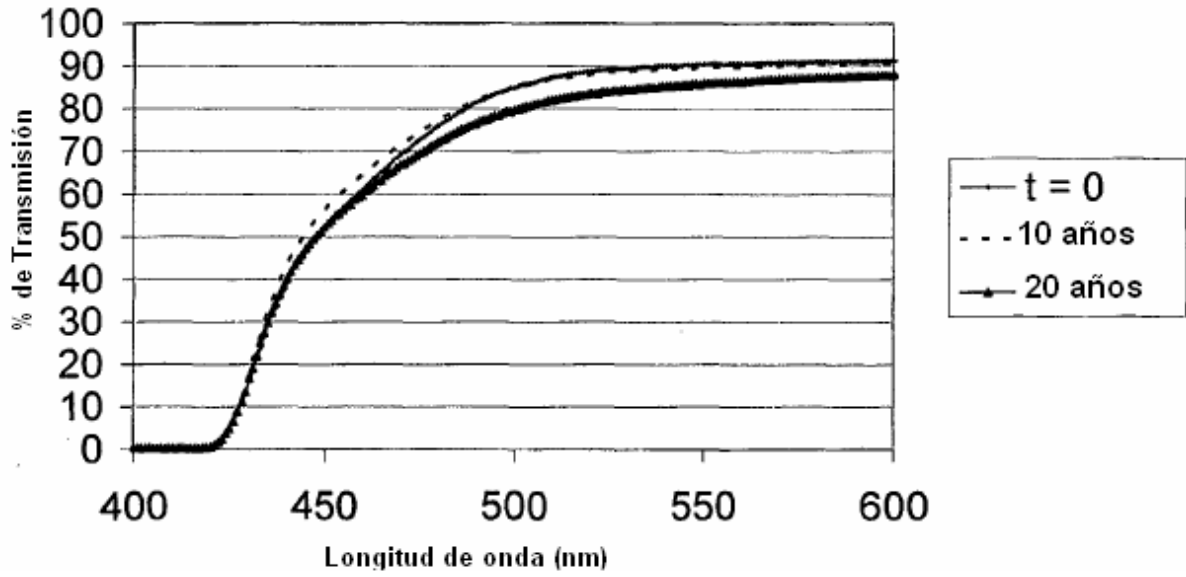


Fig. 2D

Espectros de UV/Vis de muestra de ensayo de 1 mm de espesor del Ejemplo 17D (N = 1), Sumergida en PBS e irradiada en cubeta de cuarzo

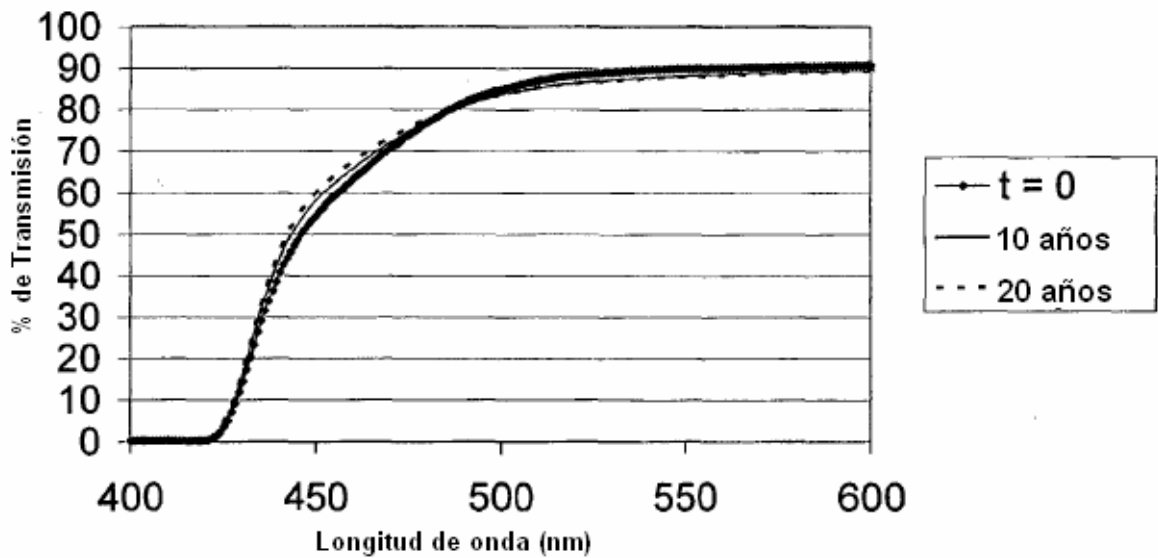


Fig. 2E

Espectros de UV/Vis de muestra de ensayo de 1 mm de espesor del Ejemplo 17E (N = 1), Sumergida en PBS e irradiada en cubeta de cuarzo

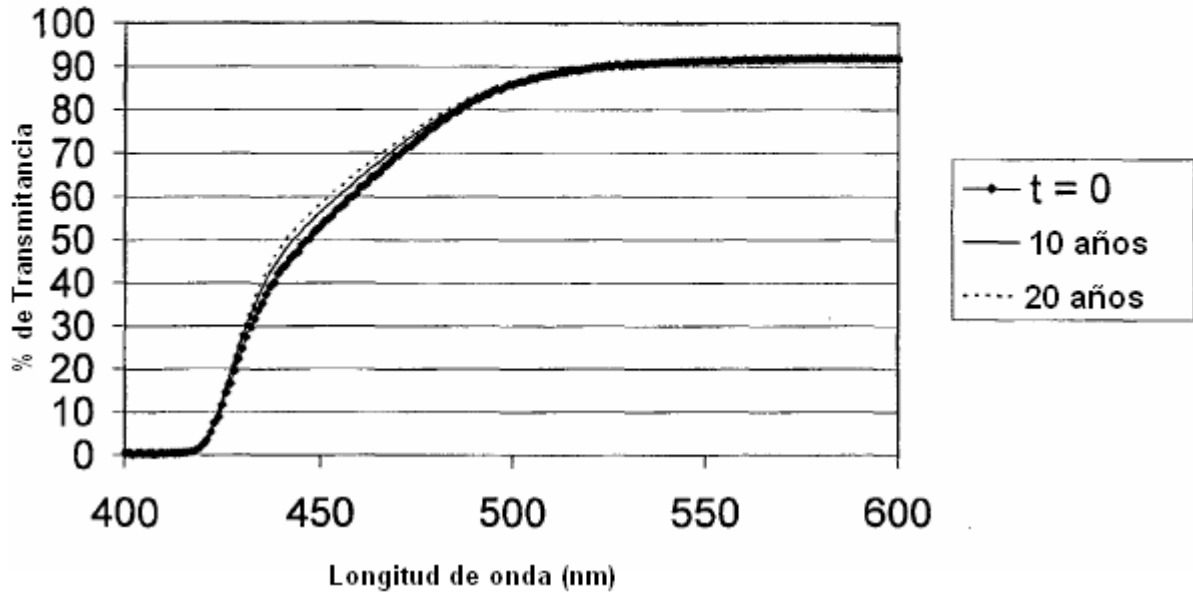


Fig. 2F

Espectros de UV/Vis de muestra de ensayo de 1 mm de espesor del Ejemplo 17F (N = 1), Sumergida en PBS e irradiada en cubeta de cuarzo

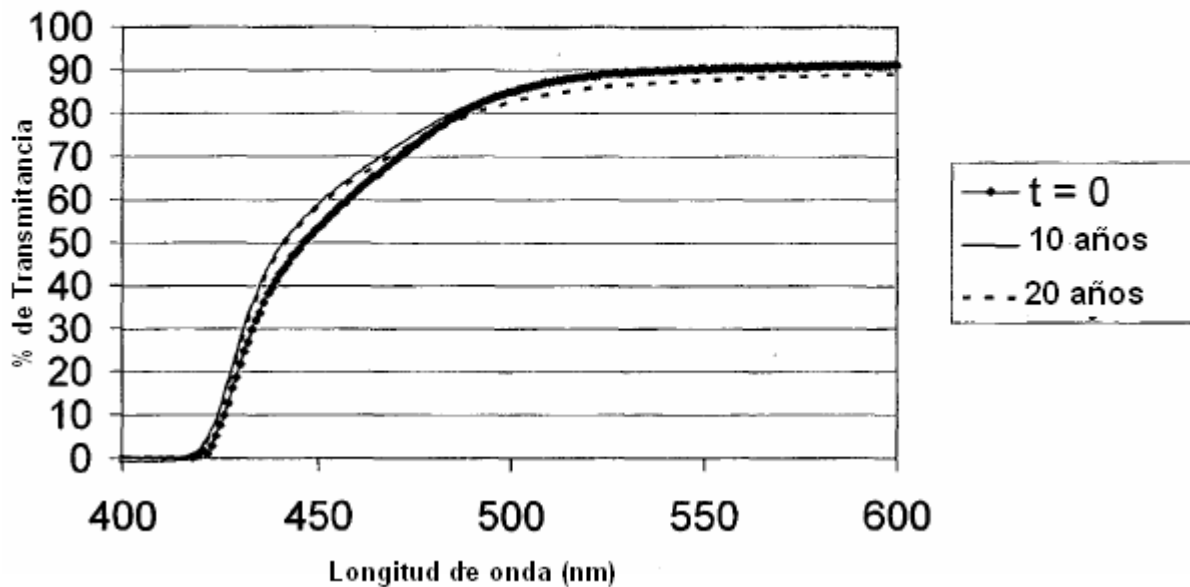


Fig. 2G

Espectros de UV/Vis de muestra de ensayo de 1 mm de espesor del Ejemplo 17G (N = 1), Sumergida en PBS e irradiada en cubeta de cuarzo

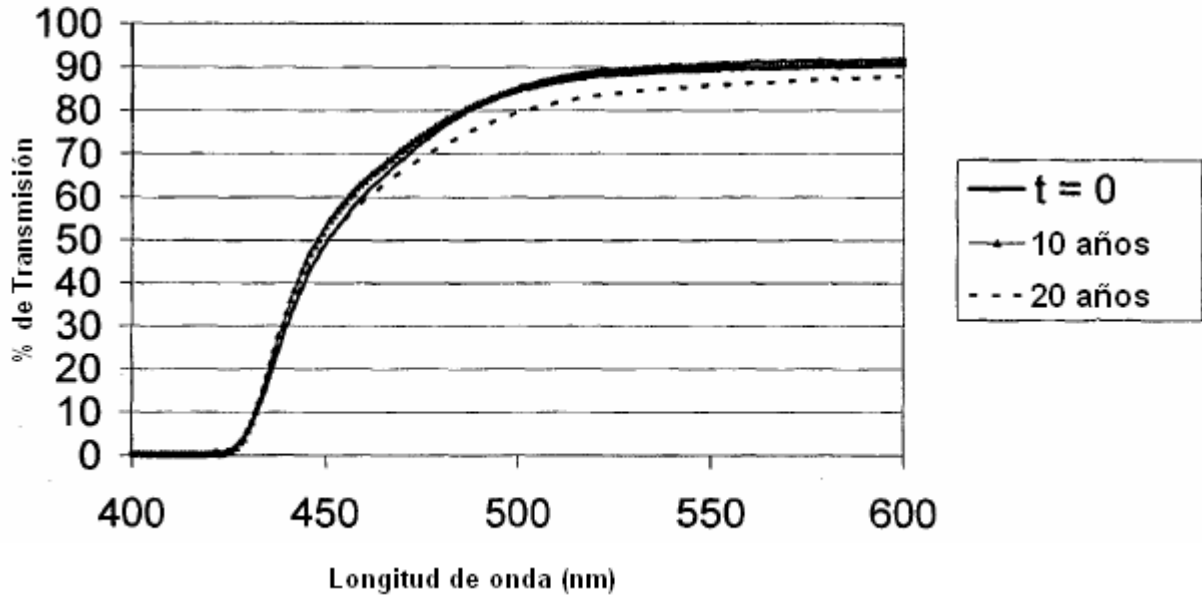


Fig. 2H

Espectros de UV/Vis de muestra de ensayo de 1 mm de espesor del Ejemplo 17H (N = 1), Sumergida en PBS e irradiada en cubeta de cuarzo

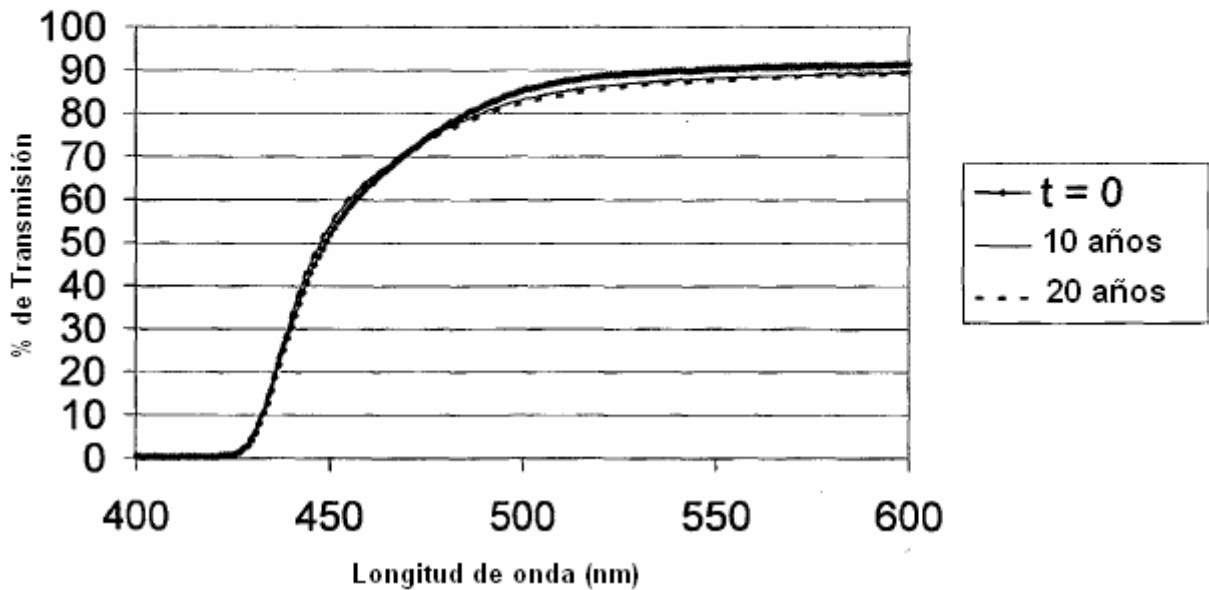


Fig. 2I

Espectros de UV/Vis de muestra de ensayo de 1 mm de espesor del Ejemplo 17I (N = 1), Sumergida en PBS e irradiada en cubeta de cuarzo

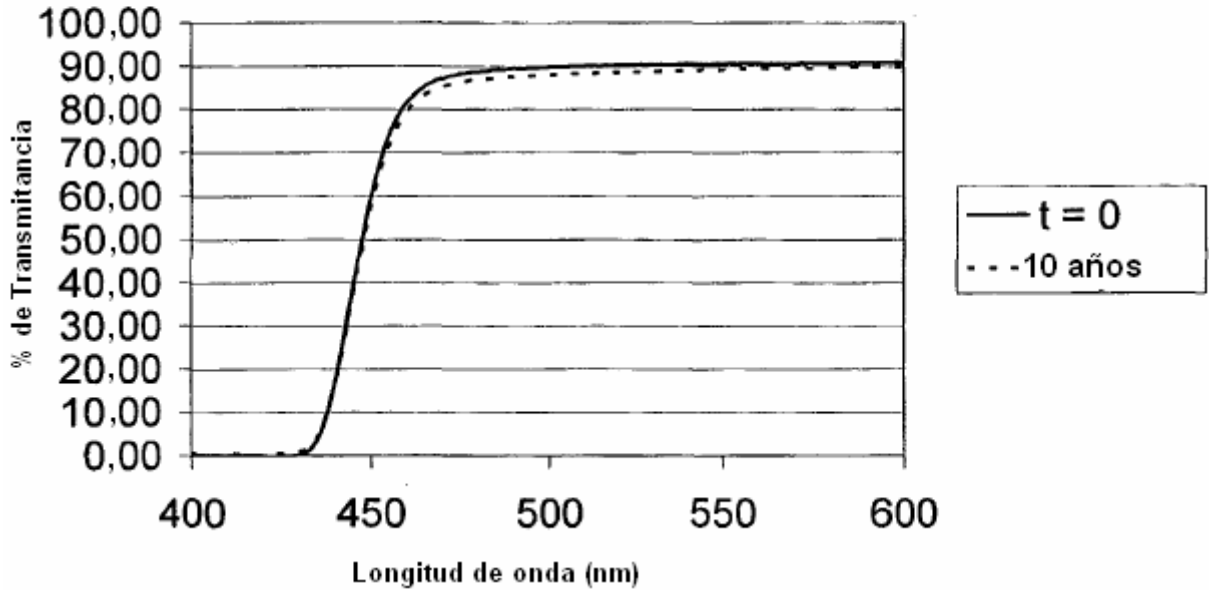


Fig. 2J

Espectros de UV/Vis de muestra de ensayo de 1 mm de espesor del Ejemplo 17I (N = 1), Sumergida en PBS e irradiada en cubeta de cuarzo

