

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 368**

51 Int. Cl.:

C09B 29/12 (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: **18.01.2011 E 11702098 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2526153**

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

30 Prioridad:

18.01.2010 US 295900 P

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

18.06.2014

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 2 469 368 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

Absorbedores de luz visible para materiales para lentes oftálmicas

5 La presente invención se refiere a absorbedores de luz visible. En particular, la presente invención se refiere a nuevos monómeros de compuestos azoicos especialmente adecuados para su uso en materiales para lentes oftálmicas implantables.

Antecedentes de la invención

10 Los absorbedores de luz UV y de luz visible son conocidos como ingredientes para materiales poliméricos usados para fabricar lentes oftálmicas, y dichos absorbedores pueden ser usados en combinación, unos con otros. Preferentemente, estos absorbedores están unidos covalentemente a la red polimérica del material de la lente en lugar de estar simplemente atrapados físicamente en el material para prevenir su migración, separación de fases o lixiviación desde el material de la lente. Dicha estabilidad es particularmente importante para las lentes oftálmicas implantables en las que la lixiviación del absorbedor puede presentar problemas toxicológicos y puede conducir a la pérdida de actividad de bloqueo de luz visible en el implante.

15 Muchos absorbedores contienen grupos polimerizables olefínicos convencionales, tales como grupos metacrilato, acrilato, metacrilamida, acrilamida o estireno. La copolimerización con otros ingredientes en los materiales para lentes, típicamente con un iniciador de radicales, incorpora los absorbedores en la cadena polimérica resultante. La incorporación de grupos funcionales adicionales en un absorbedor puede influir sobre una o más de las propiedades de absorción de luz, solubilidad o reactividad del absorbedor. Si el absorbedor no tiene suficiente solubilidad en el resto de los ingredientes del material para lente oftálmica o material para lente polimérica, el absorbedor puede fusionarse en dominios que podrían interactuar con la luz y podrían resultar en una menor claridad óptica de la lente.

20 Los ejemplos de absorbedores de luz visible adecuados para su uso en lentes intraoculares pueden encontrarse en la patente US N° 5.470.932. Lo que se necesita son compuestos absorbedores de luz visible adicionales que sean copolimerizables con otros ingredientes en los materiales para lentes implantables, que sean relativamente económicos de sintetizar y que sean eficientes en la absorción de la luz entre aproximadamente 380-495 nm.

25 Sumario de la invención

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

30 Los compuestos azoicos de la presente invención contienen grupos reactivos, que permiten la unión covalente de los absorbedores a los materiales para lentes oculares. Además, los absorbedores de la presente invención pueden ser sintetizados en aproximadamente 2-3 etapas a partir de materiales de partida económicos, fácilmente disponibles, sin la necesidad de cromatografía en columna.

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

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los espectros de UV/Vis del Compuesto A a 0,01-0,5% (p/v) en CHCl_3 .

La Fig. 2 muestra los espectros de UV/Vis del Compuesto A a una concentración de 480 μM .

La Fig. 3 muestra los espectros de UV/Vis del Compuesto B a 150 – 2.400 μM en CHCl_3 .

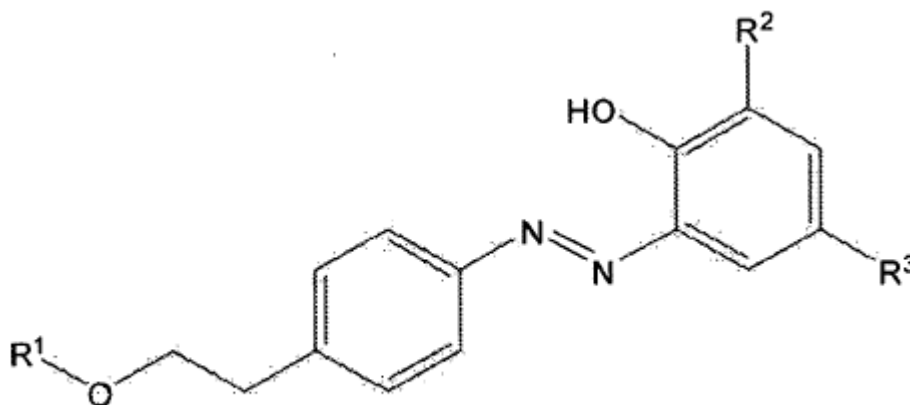
40 La Fig. 4 muestra los espectros de UV/Vis del Compuesto B a una concentración de 300 μM .

La Fig. 5 muestra los espectros de UV/Vis de dos formulaciones del Compuesto B.

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.

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



Fórmula I

en la que

$R^1 = C(O)CH=CH_2, C(O)C(CH_3)=CH_2, C(O)NHCH_2CH_2OC(O)C(CH_3)=CH_2$ o $C(O)NHC(CH_3)_2C_6H_4C(CH_3)=CH_2$;

$R^2 = H$, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 ;

$R^3 = H$, alquilo C_1-C_4 , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $COOR^4$; $XOC(O)CH=CH_2$, $XOC(O)C(CH_3)=CH_2$, $XOC(O)NHCH_2CH_2OC(O)C(CH_3)=CH_2$ o $XOC(O)NHC(CH_3)_2C_6H_4C(CH_3)=CH_2$;

$R^4 = H$ o alquilo C_1-C_4 ; y

X = alquilo C_1-C_4 o alqueniilo C_2-C_4 .

Los compuestos preferentes de Fórmula I son aquellos en los que

$R^1 = C(O)CH=CH_2, C(O)C(CH_3)=CH_2$ o $C(O)NHCH_2CH_2OC(O)C(CH_3)=CH_2$;

$R^2 = H$ o alquilo C_1-C_4 ;

$R^3 = H$, alquilo C_1-C_4 , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $COOR^4$; $XOC(O)CH=CH_2$, $XOC(O)C(CH_3)=CH_2$ o $XOC(O)NHCH_2CH_2OC(O)C(CH_3)=CH_2$;

$R^4 =$ alquilo C_1-C_4 ; y

X = alquilo C_1-C_4 .

Los compuestos más preferentes de Fórmula I son aquellos en los que

$R^1 = C(O)C(CH_3)=CH_2$ o $C(O)NHCH_2CH_2OC(O)C(CH_3)=CH_2$;

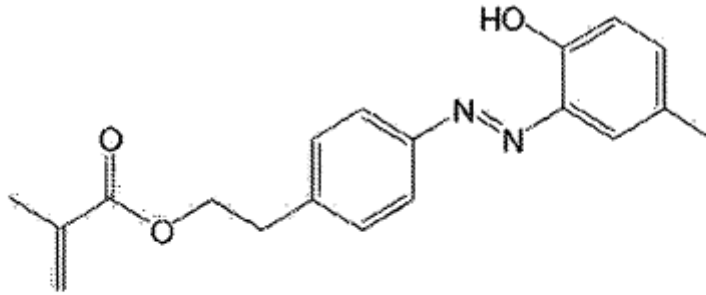
$R^2 = H$;

$R^3 = H$, alquilo C_1-C_4 , F, Cl, Br, $XOC(O)C(CH_3)=CH_2$ o $XOC(O)NHCH_2CH_2OC(O)C(CH_3)=CH_2$; y

X = alquilo C_1-C_4 .

Los compuestos especialmente preferentes de Fórmula I son metacrilato de (E)-4-((2-hidroxi-5-metilfenil)diazenil)fenetilo ("Compuesto A") y metacrilato de (E)-4-hidroxi-3-((4-(2-(metacrililoilo)etil)fenil)diazenil)fenetilo ("Compuesto B").

5

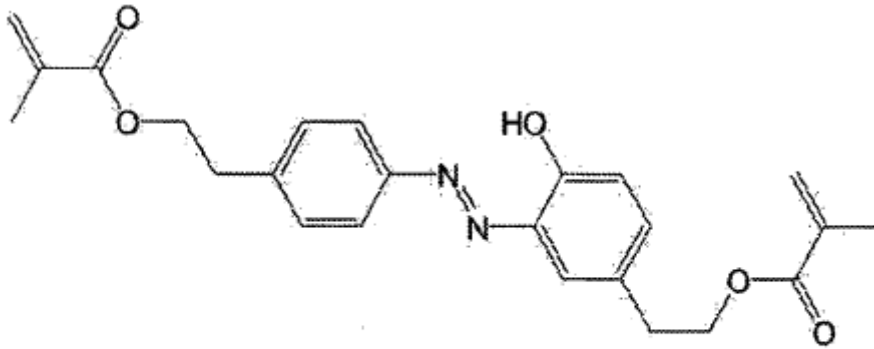


Compuesto A

Fórmula química: $C_{19}H_{20}N_2O_3$

Peso molecular: 324,37

10



Compuesto B

Fórmula química: $C_{24}H_{26}N_2O_5$

Peso molecular: 422,47

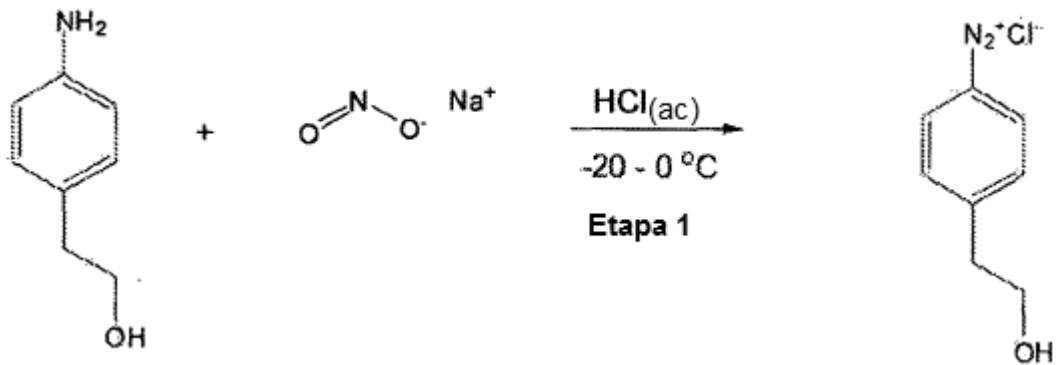
20

Una síntesis representativa de los compuestos azoicos de Fórmula I es la siguiente. Los compuestos de Fórmula I se sintetizan en 2-3 etapas.

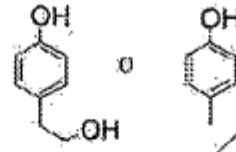
25

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

30



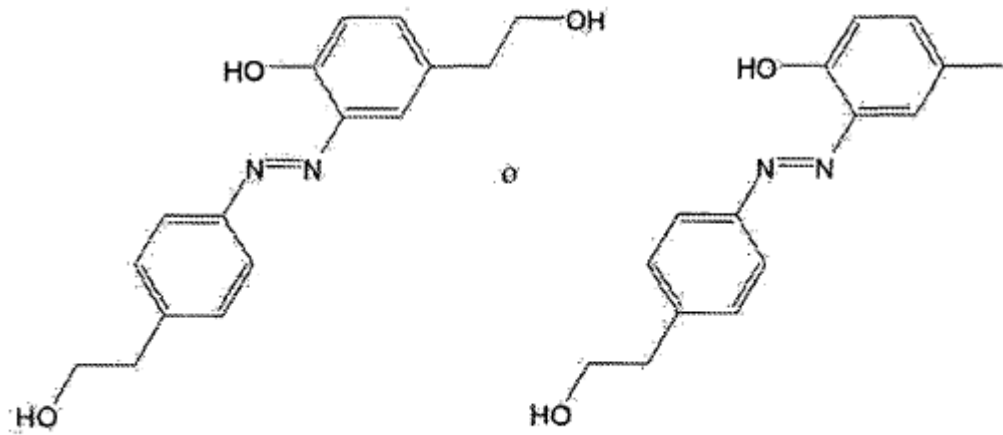
5



NaOH(ac)
pH = 10-12

Etapa 2

10



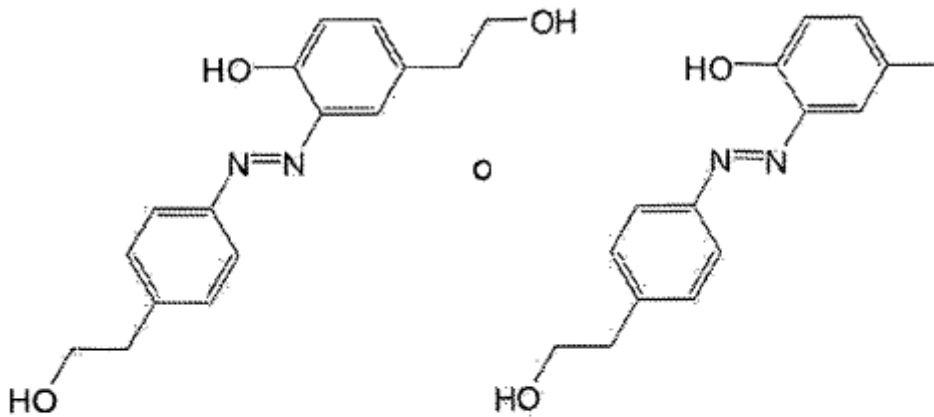
15

Colorante azoicos

20

2. En la etapa 3, los grupos de alcoholes primarios libres de los colorantes azoicos son esterificados para formar un colorante azoico polimerizable que contiene al menos un grupo (met) acrilato. A continuaci3n, el grupo (met) acrilato puede formar enlaces covalentes cuando se hace reaccionar con mon3meros, co-mon3meros, macr3meros de vinilo, agentes de reticulaci3n y otros componentes usados t3picamente en la fabricaci3n de lentes intraoculares.

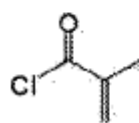
25



30

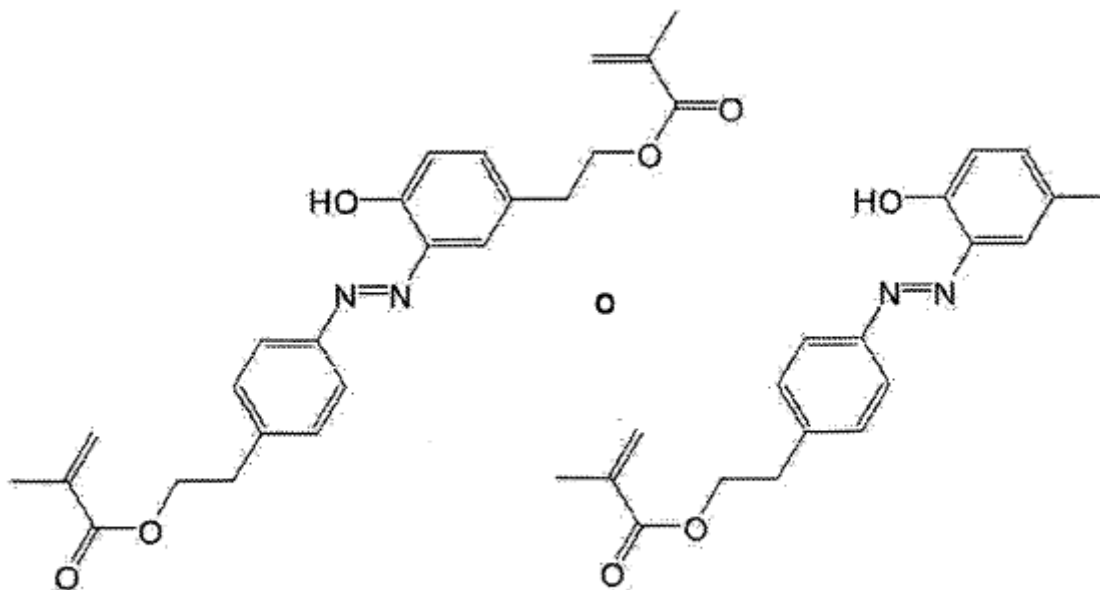
Colorantes azoicos

Piridina/
THF o CH₂Cl₂
-20 °C



5

10



Colorantes azoicos polimerizables

15

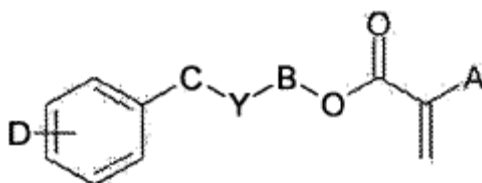
20

Los compuestos azoicos de la presente invención son adecuados para su uso en materiales para dispositivos oftálmicos, particularmente LIO. Generalmente, los materiales para LIO contendrán del 0,005 al 0,2% (p/p) de un compuesto de Fórmula I. Preferentemente, los materiales para LIO contendrán del 0,01 al 0,1% (p/p) de un compuesto de la presente invención. Más preferentemente, los materiales para LIO contendrán del 0,01 al 0,05% (p/p) de un compuesto de la presente invención. Dichos materiales para dispositivos se preparan co-polimerizando los compuestos de Fórmula I con otros ingredientes, tales como materiales formadores de dispositivos oftálmicos, agentes de reticulación. Los materiales para LIO u otros dispositivos oftálmicos que contienen los compuestos de Fórmula I contienen opcionalmente absorbedores de UV y otros absorbedores de luz visible.

25

Se conocen muchos monómeros formadores de dispositivos en la técnica e incluyen tanto monómeros acrílicos como monómeros que contienen silicona, entre otros. Véanse, por ejemplo, las patentes US Nº 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 dispositivo LIO conocido es adecuado para su uso en las composiciones de la presente invención. Preferentemente, los materiales para dispositivos oftálmicos comprenden un monómero formador de dispositivo acrílico o metacrílico. Más preferentemente, los monómeros formadores de dispositivos comprenden un monómero de Fórmula II:

30



II

35

en la que en la Fórmula II:

A es H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH;

B es (CH₂)_m o [O(CH₂)₂]_z;

C es (CH₂)_w;

40

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

5 D es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C₆H₅, CH₂C₆H₅ o halógeno.

Los monómeros preferentes de Fórmula II son aquellos en los que A es H o CH₃, B es (CH₂)_m, m es 2-5, Y es nada u O, w es 0-1 y D es H. Los más preferentes 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.

10 Los monómeros de Fórmula II son conocidos y pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, el alcohol conjugado del monómero deseado puede ser combinado en un recipiente de reacción con metacrilato de metilo, titanato de tetrabutilo (catalizador) y un inhibidor de polimerización, tal como 4-benciloxi fenol. A continuación, el recipiente puede ser calentado para facilitar la reacción y separar mediante destilación los subproductos de la reacción para llevar la reacción hasta su finalización. Esquemas de síntesis alternativos implican la adición de ácido metacrílico al alcohol conjugado y la catalización con una carbodiimida o la mezcla del alcohol conjugado con cloruro de metacrilato y una base, tal como piridina o trietilamina.

15 Generalmente, los materiales para dispositivos comprenden un total de al menos aproximadamente el 75%, preferentemente al menos aproximadamente el 80%, de monómeros formadores de dispositivos.

Además de un absorbedor de la presente invención y un monómero formador de dispositivos, los materiales para dispositivos de la presente invención comprenden generalmente un agente de reticulación. El agente de reticulación usado en los materiales para dispositivos de la presente invención puede ser cualquier compuesto terminal y etilénicamente insaturado que tiene 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-propanodiol, dimetacrilato de 2,3-propanodiol, dimetacrilato de 1,6-hexanodiol, dimetacrilato de 1,4-butanodiol; CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(O)C(CH₃)=CH₂ en la que p = 1-50; y CH₂=C(CH₃)C(=O)O(CH₂)_tO-C(=O)C(CH₃)=CH₂ en la que t = 3-20; y su acrilatos correspondientes. Un monómero de reticulación preferente es CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)C(CH₃)=CH₂ en la que p es tal que el peso molecular promedio en número es de aproximadamente 400, aproximadamente 600 o aproximadamente 1.000.

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

35 Los iniciadores de polimerización adecuados para los materiales para dispositivos que contienen un compuesto de la presente invención incluyen iniciadores térmicos y fotoiniciadores. Los iniciadores térmicos preferentes incluyen iniciadores peroxi de radicales libres, tales como hexanoato de t-butil(peroxi-2-etilo) y peroxidicarbonato de di-(tert-butiliciclohexilo) (disponible comercialmente como Perkadox[®] 16 de Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois). Los fotoiniciadores preferentes incluyen óxido de fenilbis(2,4,6-trimetilbenzoi)-fosfina y óxido de difenil(2,4,6-trimetilbenzoi)-fosfina. Típicamente, los iniciadores están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5% (p/p) o menor. Debido a que los iniciadores de radicales libres no se convierten químicamente en una parte de los polímeros formados, es costumbre que la cantidad total de iniciador no se incluya al determinar las cantidades de otros ingredientes.

40 Los materiales para dispositivos que contienen un compuesto azoico de la presente invención opcionalmente contienen también un absorbedor de UV y/u otro absorbedor de luz visible. Se conocen muchos absorbedores de UV (copolimerizables) reactivos adecuados para su uso en lentes y dispositivos oftálmicos implantables. Los absorbedores de UV preferentes incluyen los descritos en la solicitud de patente US publicada N° 2010/0113641, de titularidad compartida.

45 Típicamente, los absorbedores de UV están presentes en materiales para lentes intraoculares.

Además del compuesto azoico de la Fórmula I, un monómero formador de dispositivo, un agente de reticulación y, opcionalmente, un absorbedor de UV u otro absorbedor de luz visible, los materiales de la presente invención pueden contener también otros ingredientes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes para reducir la pegajosidad o los reflejos. Los ejemplos de agentes para reducir la pegajosidad son los descritos en las publicaciones US N° 2009/0132039 A1 y 2009/0137745 A1. Los ejemplos de agentes para reducir los reflejos son aquellos descritos en las publicaciones US N° 2009/0093604 A1 y 2009/0088544 A1.

Las LIO construidas en los materiales de la presente invención pueden tener cualquier diseño capaz de ser enrollado o plegado en una sección transversal pequeña que pueda caber a través de una incisión relativamente más pequeña. Por ejemplo, las LIO pueden tener lo que se conoce como un diseño de una pieza o de múltiples piezas, y pueden comprender componentes ópticos y hápticos. La óptica es aquella parte que sirve como la lente. Los hápticos se fijan a la óptica y mantienen la óptica en su lugar apropiado en el ojo. El óptico y el háptico o hápticos pueden ser del mismo material o materiales diferentes. Una lente de múltiples piezas se denomina de esta manera porque el sistema óptico y el háptico o los hápticos se fabrican por separado y, a continuación, los hápticos se unen a la óptica. En una lente de una única pieza, la óptica y los hápticos se forman a partir de una única pieza de material. Dependiendo del material, a continuación, los hápticos se cortan, o se tornean, del material para producir la IOL.

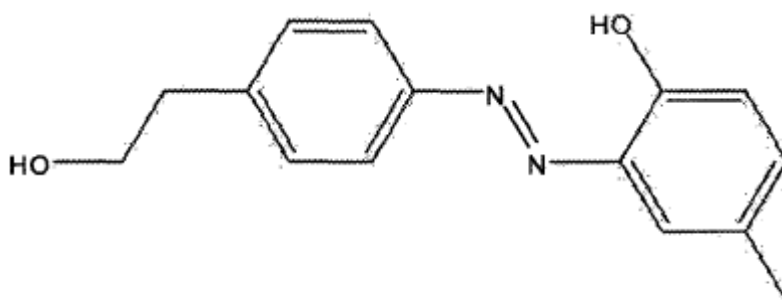
Además de las LIO, los materiales de la presente invención son adecuados también para su uso en otros dispositivos oftálmicos, tales como lentes de contacto, queratoprótesis e incrustaciones o anillos corneales.

La invención se ilustrará adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, que pretenden ser ilustrativos, pero no limitativos.

Ejemplo 1

Síntesis de 2-((4-(2-hidroxietil)fenil)-diazenil)-4-metilfenol. En un matraz de 500 ml de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se añadieron 10,26 g (74,82 mmol) de alcohol 4-aminofenético (98%, Aldrich), 31 ml de HCl (ac) conc. (J. T. Baker), agua desionizada (100 ml) y etanol absoluto (100 ml).

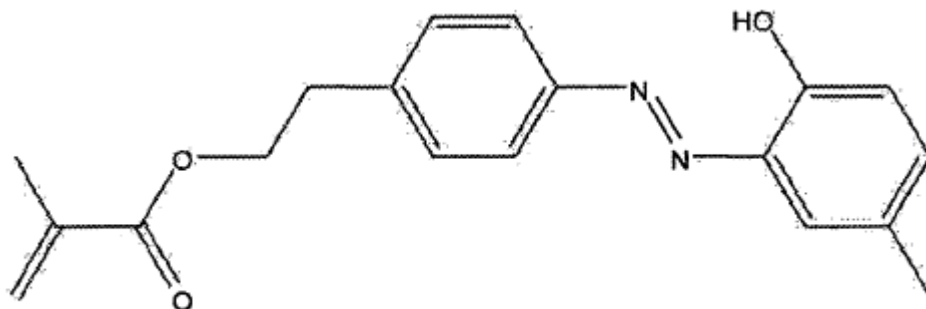
La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron, gota a gota, 5,456 g (79,07 mmol) de nitrito de sodio en 30 ml de agua durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos adicionales. Se añadieron 300 mg de ácido sulfámico (Aldrich) para destruir el exceso de nitrito y la mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales. Se disolvió p-cresol (24,4 g, 226 mmol) (Alfa Aesar) en 200 ml de agua desionizada y 200 ml de etanol. Se preparó una solución de 21,45 g (536,3 mmol) de NaOH en 100 ml de agua y aproximadamente se añadió la mitad a la solución de p-cresol. La mezcla que contenía p-cresol se enfrió a 0°C. La mezcla de diazonio y la solución de NaOH restante se añadieron simultáneamente a la mezcla de p-cresol durante 60 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente 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 y se aclaró con grandes cantidades de agua. El sólido se secó bajo alto vacío hasta peso constante para dar 14,1 g (73%) de un producto de color amarillo oscuro. ¹H RMN (DMF-D₇) delta: 11,88 (s, 1H, Ar-OH), 8,13 (d, 2H, Ar-H), 7,87 (s, 1H, Ar-H), 7,69 (d, 2H, Ar-H), 7,47 (d, 1H, Ar-H), 7,16 (d, 1H, Ar-H), 4,93 (s, 1H, alquil-OH), 3,98 (m, 2H, Ar-CH₂CH₂), 3,09 (m, 2H, Ar-CH₂CH₂), 2,54 (s, 3H, Ar-CH₃).



EJEMPLO 2

Síntesis de metacrilato de 4-((2-hidroxil-5-metilfenil)diazenil)-fenil. En un matraz de 3 bocas, de fondo redondo, de 250 ml, equipado con un agitador magnético y una entrada de gas se disolvieron 8,21 g (32,0 mmol) de 2-((4-(2-hidroxietil)fenil)diazenil)-4-metilfenol en 200 ml de THF anhidro. Se añadieron ~ 50 mg de 4-metoxifenol (50 mg, Aldrich) seguido de 20,1 g (254 mmol) de piridina anhidra. La mezcla de reacción se enfrió a -20°C y se añadieron, gota a gota, 4,75 g (45,4 mmol) de cloruro de metacrilato. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -20°C y 20 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se añadieron 200 ml de éter dietílico al filtrado. También se añadió acetato de etilo (100 ml) para ayudar en la separación. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se recristalizó en etanol para dar un sólido naranja que se aclaró con etanol frío y se secó durante la noche bajo alto vacío a temperatura ambiente para dar 3,1 g (30%). ¹H RMN (CDCl₃) delta: 12,67 (s, 1H, Ar-OH), 7,82 (d, 2H, Ar-H), 7,73 (s, 1H, Ar-H), 7,38 (d, 2H, Ar-H), 7,15 (d, 1H, Ar-H), 6,93 (d, 1H, Ar-H), 6,08 (s, 1H, vinil-H), 5,56 (s, 1H, vinil-H), 4,41 (m, 2H, CH₂OCO), 3,07 (m, 2H, Ar-CH₂), 2,38 (s, 3H, Ar-CH₃), 1,93 (s, 3H, C=C-CH₃).

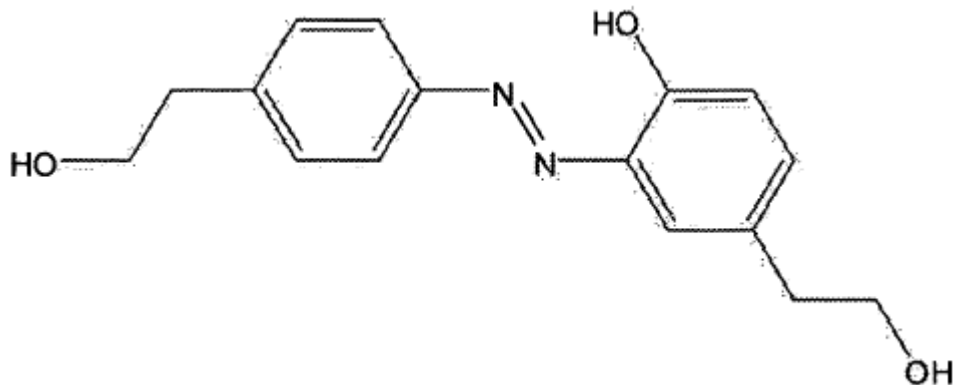
5



EJEMPLO 3

10 **Síntesis de 4-(2-hidroxietyl)-2-((4-(2-hidroxietyl)fenil)diazenil)fenol.** En un matraz de 500 ml, de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se añadieron 9,98 g (72,8 mmol) de alcohol 4-aminofenético (98%, Aldrich), 31 ml de Cl (ac) conc. (J. T. Baker), agua desionizada (150 ml) y etanol absoluto (150 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron, gota a gota, 5,31 g (77,0 mmoles) de nitrito de sodio en 30 ml de agua durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos adicionales. Se añadieron 300 mg de ácido sulfámico (Aldrich) para destruir el exceso de nitrito y la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. En un matraz de 2 l, de fondo redondo, equipado con agitador magnético y embudo de adición, se añadió 4-(2-hidroxietyl)fenol (30,6 g, 222 mmoles) (TCI América), 200 ml de agua desionizada y 200 ml de etanol. Se preparó una solución de 21,7 g (543 mmoles) de NaOH en 100 ml de agua y aproximadamente un cuarto se añadió a la solución de 4-(2-hidroxietyl)fenol y la mezcla se enfrió a 0°C. La mezcla de diazonio y la solución de NaOH restante se añadieron simultáneamente a la mezcla de 4-(2-hidroxietyl)fenol durante 60 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C seguido de 4 horas a temperatura ambiente 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 y se aclaró con grandes cantidades de agua. El sólido se secó a alto vacío hasta peso constante para dar 8 g (38%) de un sólido. ¹H RMN (DMF-D₇) delta: 11,78 (s, 1H, Ar-OH), 7,97 (d, 2H, Ar-H), 7,79 (s, 1H, Ar-H), 7,52 (d, 2H, Ar-H), 7,38 (d, 1H, Ar-H), 7,02 (d, 1H, Ar-H), 4,75 (s, 1H, alquil-OH), 4,71 (s, 1H, alquil-OH), 3,82 (bm, 4H, 2 Ar-CH₂CH₂OH), 2,93 (bm, 4H, 2 Ar-CH₂CH₂OH).

25



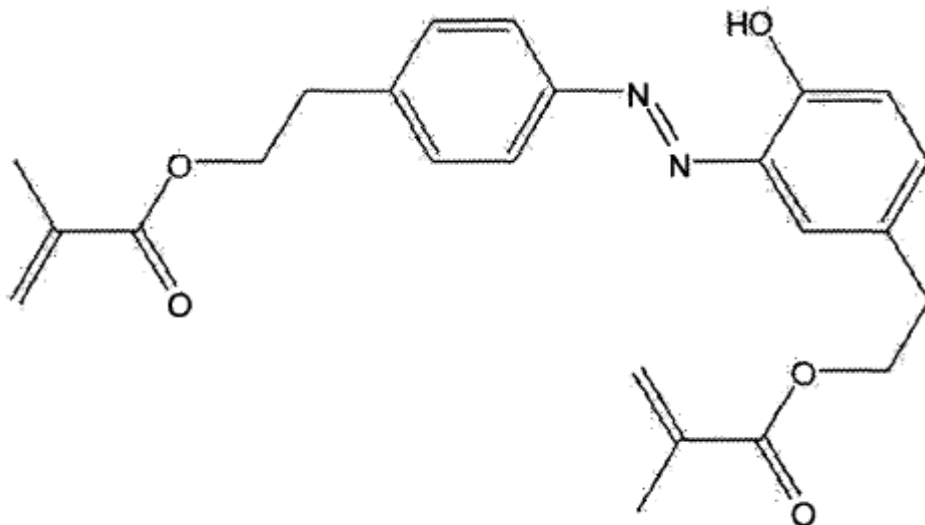
30

EJEMPLO 4

35 **Síntesis de metacrilato de 4-hidroxi-3-((4-(2-(metacrililoixi)etyl)fenil)diazenil) fenetilo.** En un matraz de 3 bocas, de fondo redondo, de 250 ml, equipado con un agitador magnético y una entrada de gas se disolvieron 4,97 g (17,4 mmol) de 4-(2-hidroxietyl)-2-((4-(2-hidroxietyl)fenil)diazenil)fenol en 200 ml de THF anhidro. Se añadió 4-metoxifenol (50 mg, Aldrich) seguido de 94 g (1,2 moles) de piridina anhidra. La mezcla de reacción se enfrió a -20°C y se añadieron, gota a gota, 4,10 g (39,2 mmol) de cloruro de metacrililoilo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -20°C y 20 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se añadieron 200 ml de éter dietílico al filtrado. También se añadió acetato de etilo (100 ml) para ayudar en la separación. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se recristalizó en etanol para dar un sólido naranja que se aclaró con etanol frío y se secó durante la noche bajo alto vacío a temperatura ambiente para dar 2,0 g (40%). ¹H RMN (CD₂Cl₂) delta: 12,67 (s, 1H, Ar-OH), 7,86-7,88 (m, 3H, Ar-H), 7,47 (m, 2H, Ar-H), 7,30 (m, 1H, Ar-H), 7,00 (m, 1H, Ar-H), 6,11 (s, 2H, vinil-H), 5,59 (s, 2H, vinil-H), 4,40-4,45 (m, 4H, 2 O=COCH₂), 3,05-3,13 (m, 4H, 2 AR-CH₂CH₂OC=O), 1,96 (bs, 6H, 2 O=CC(CH₃)=CH₂).

45

5



10

EJEMPLO 5

15

Las curvas de transmitancia para el Compuesto A al 0,01-0,5% y el Compuesto B al 0,005-0,1% se generaron mediante espectroscopia UV/Vis. Brevemente, el compuesto ensayado (A o B) se disolvió en cloroformo a la concentración indicada y se evaluó en un espectrómetro PerkinElmer Lambda 35 UV/Vis. Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 4. Estos resultados muestran que los compuestos A y B son colorantes eficaces para la absorción de la luz UV entre 300-400 nm y la luz violeta entre aproximadamente 400 - 450 nm.

Ejemplo 6

20

Se midieron las capacidades de absorción molar del compuesto A y el compuesto B para determinar la eficacia de la absorción de luz a valores de lambda max. Las curvas de absorción UV/Vis y los valores de absorbancia molar se muestran en la Figura 2 y la Figura 4 y en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Valores de absorbancia molar del Compuesto A y el Compuesto B		
Compuesto	Longitud de onda	ϵ ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$)
A	Lambda Max 1 = 332 nm	23.200
A	Lambda Max 2 = 396 nm	10.300
B	Lambda Max 1 = 331 nm	20.600
B	Lambda Max 2 = 391 nm	10.300

25

Ejemplo 7

Formulaciones para LIO acrílicas

30

Los compuestos de Fórmula I pueden ser formulados en los materiales para LIO tal como se muestra en las Tablas 2-5, a continuación. Todos los componentes son mezclados vorticialmente en un vial de vidrio de 30 ml, se desgasificaron con nitrógeno y, a continuación, la jeringa se filtró usando un filtro de teflón de 0,2 micrómetros en moldes de polipropileno. Las muestras se curaron térmicamente a 70°C durante 1 hora y 110°C durante 2 horas o se fotocuraron a temperatura ambiente durante 30 minutos usando una lámpara Philips TL 20W/03 T a temperatura ambiente y, a continuación, se extrajo en acetona a 50°C durante 6 horas con reemplazo de disolvente fresco cada 90 minutos.

Tabla 2

Componente	EJEMPLO			
	(% p/p)			
	7A	7B	7C	7D
Compuesto A	0,0208	0,020	0,020	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 de 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

UV-1 = metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]-triazol-2-il)-bencilo

PEA = acrilato de 2-feniletilo

PEMA = metacrilato de 2-feniletilo

BZA = acrilato de bencilo

BDDA = diacrilato de 1,4-butanodiol

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

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

Perkadox 16S = peroxidicarbonato de di-(4-tert-butilciclohexilo) (AkzoNobel)

PSMA = poliestireno, metacrilato terminado (Aldrich, $M_n \sim 12.000$). solución (33% en peso en ciclohexano), filtrado y precipitado.

Tabla 3

Componente	EJEMPLO		
	(% p/p)		
	7D	7E	7F
Compuesto A	0,030	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 poli(etilenglicol)-monometil éter metacrilato (PM = 550), Mn (SEC): 4.100 Daltons, Mn (RMN): 3.200 Daltons, PDI = 1,50.

Tabla 4

Componente	EJEMPLO			
	(% p/p)			
	7G	7H	7I	7J
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

PolyPEGMA2 = macromonómero de poli (etilenglicol) monometil éter metacrilato (PM = 475), Mn (SEC): 11.000 Daltons, PDI = 1,2.

Tabla 5

Componente	EJEMPLO		
	(% p/p)		
	7K	7L	7M
Compuesto B	0	0,030	0,029
UV-2	1,83	1,81	1,81
PEA	79,7	79,7	79,7
HEMA	15,2	15,2	15,2
BDDA	3,26	3,25	3,26
Irgacure 819	0	0,30	0
AIBN	0,50	0	0,51

UV-2 = Metacrilato de 3-(2H-benzo[d][1,2,3] triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo

HEMA = Metacrilato de 2-hidroxietil

Irgacure 819 = óxido de fenilbis(2,4,6-trimetilbenzoi)-fosfina

Ejemplo 8

Fotoestabilidad

5 Las muestras de la Formulación 7J (que contiene el Compuesto A) se sometieron a radiación UV de 300 a 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 de luz de aproximadamente 8-10 mW/cm² a la altura de la muestra de ensayo. La temperatura del medio PBS era de 35°C. Los espectros UV/Vis a partir de secciones de muestra de 0,9 mm de espesor se recogieron usando un espectrómetro Perkin Elmer Lambda 35 UV/Vis. No se observó ninguna foto descomposición, tal como indica la superposición de los espectros antes y después de la irradiación.

10 Las muestras de la Formulación 7L (que contiene el Compuesto B) se polimerizaron usando radiación de luz azul de 400 a 450 nm usando una lámpara Philips TL 20W/03 T con una intensidad de luz de aproximadamente 1-2 mW/cm² a la altura de la muestra de ensayo. Las muestras se polimerizaron durante 30 minutos, 90 minutos y 18,5 horas a temperatura ambiente sin fuentes de calor externas adicionales. Los espectros UV/Vis de la Formulación 7L se compararon con los de la Formulación 7M que se curó térmicamente usando AIBN. Se observó un fotoblanqueo mínimo o nulo de la Formulación 7L. Los resultados se muestran en la Figura. 5.

15 La presente invención se ha descrito con referencia a ciertas realizaciones preferentes; sin embargo, debería entenderse que puede ser realizada en otras formas o variaciones específicas de la misma, sin apartarse de sus características especiales o esenciales. Por lo tanto, las realizaciones descritas anteriormente deben considerarse ilustrativas en todos los aspectos y no restrictivas, estando indicado el alcance de la invención en las reivindicaciones adjuntas en lugar de en la descripción anterior.

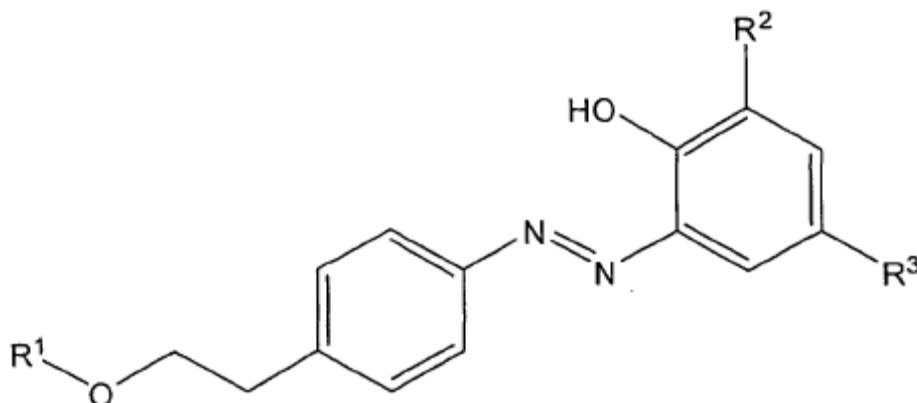
20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto azoico de la fórmula

5

10



en la que

$R^1 = \text{C(O)CH=CH}_2, \text{C(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2, \text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2 \text{ o } \text{C(O)NHC(CH}_3\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C(CH}_3\text{)=CH}_2;$

15

$R^2 = \text{H, alquilo C}_1\text{-C}_4 \text{ o alcoxil C}_1\text{-C}_4;$

$R^3 = \text{H, alquilo C}_1\text{-C}_4, \text{F, Cl, Br, CN, NO}_2, \text{COOR}^4; \text{XOC(O)CH=CH}_2, \text{XOC(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2, \text{XOC(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2 \text{ o } \text{XOC(O)NHC(CH}_3\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C(CH}_3\text{)=CH}_2;$

$R^4 = \text{H o alquilo C}_1\text{-C}_4; \text{ y}$

$\text{X} = \text{alquilo C}_1\text{-C}_4 \text{ o alqueno C}_2\text{-C}_4.$

20

2. Compuesto azoico según la reivindicación 1, en el que

$R^1 = \text{C(O)CH=CH}_2, \text{C(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2, \text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2;$

$R^2 = \text{H o alquilo C}_1\text{-C}_4;$

$R^3 = \text{H, alquilo C}_1\text{-C}_4, \text{F, Cl, Br, CN, NO}_2, \text{COOR}^4; \text{XOC(O)CH=CH}_2, \text{XOC(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2 \text{ o } \text{XOC(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2;$

25

$R^4 = \text{alquilo C}_1\text{-C}_4; \text{ y}$

$\text{X} = \text{alquilo C}_1\text{-C}_4.$

3. Compuesto azoico según la reivindicación 2, en el que

$R^1 = \text{C(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2 \text{ o } \text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2;$

$R^2 = \text{H};$

30

$R^3 = \text{H, alquilo C}_1\text{-C}_4, \text{F, Cl, Br, XOC(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2 \text{ o } \text{XOC(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2; \text{ y}$

$\text{X} = \text{alquilo C}_1\text{-C}_4.$

4. Compuesto azoico según la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en metacrilato de (E)-4-((2-hidroxi-5-metilfenil)diazenil)fenetilo y metacrilato de (E)-4-hidroxi-3-((4-(2-(metacrililoiloxi)etil)fenil)diazenil)fenetilo.

35

5. Un material para dispositivo oftálmico que comprende un compuesto azoico según la reivindicación 1 y un monómero formador de dispositivo seleccionado de entre el grupo que consiste en monómeros acrílicos y monómeros que contienen silicona.

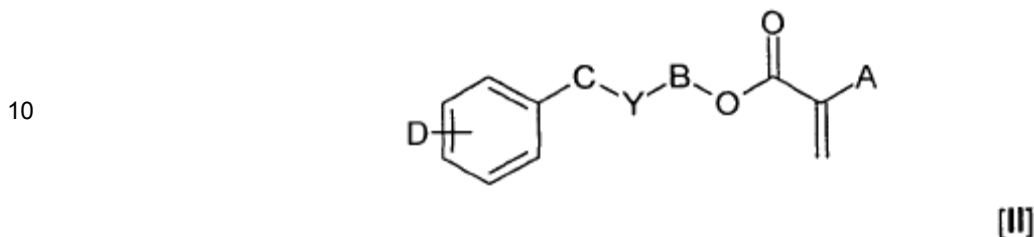
6. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 5, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende

del 0,005 al 0,2% (p/p) de un compuesto azoico según la reivindicación 1.

7. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 6, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende del 0,01 al 0,1% (p/p) de un compuesto azoico según la reivindicación 1.

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

9. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 5, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un monómero formador de dispositivo de fórmula [II]:



en la que en la fórmula [II]:

15 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;

20 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

D es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C₆H₅, CH₂C₆H₅ o halógeno.

10. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 9, en el que en la fórmula [II]:

25 A es H o CH₃;

B es (CH₂)_m;

m es 2-5;

Y es nada u O;

w es 0-1; y

30 D es H.

11. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 9, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un monómero seleccionado de entre el 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 acrilatos correspondientes.

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

13. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 5, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un compuesto reactivo absorbedor de UV.

14. Una lente intraocular que comprende un compuesto azoico según la reivindicación 1.
 15. Una lente intraocular que comprende un compuesto azoico según la reivindicación 2.
 16. Una lente intraocular que comprende un compuesto azoico según la reivindicación 3.
 17. Una lente intraocular que comprende un compuesto azoico según la reivindicación 4.
- 5
18. Un dispositivo oftálmico que comprende el material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 5.
 19. Dispositivo oftálmico según la reivindicación 18, en el que el dispositivo oftálmico se selecciona de entre el grupo que consiste en una lente intraocular, una lente de contacto, una queratoprótesis y una incrustación o anillo corneal.

Fig. 1

Espectros UV/Vis del Compuesto A en CHCl₃ (Trayectoria de 1 mm)

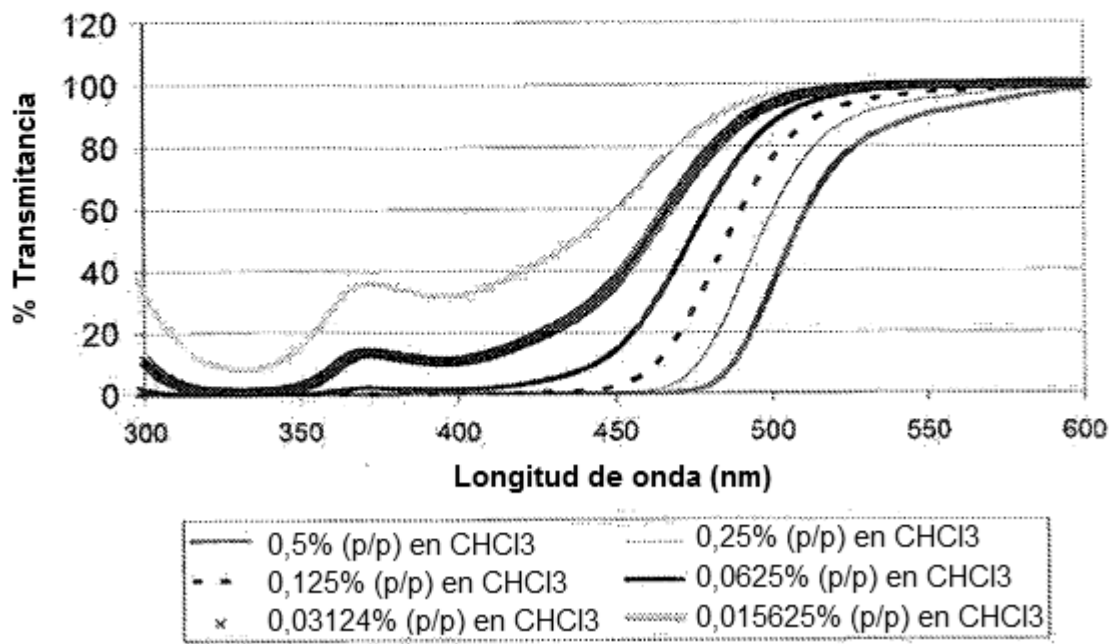


Fig. 2

Espectros UV/Vis del Compuesto A en CHCl₃ (Trayectoria de 1 mm)

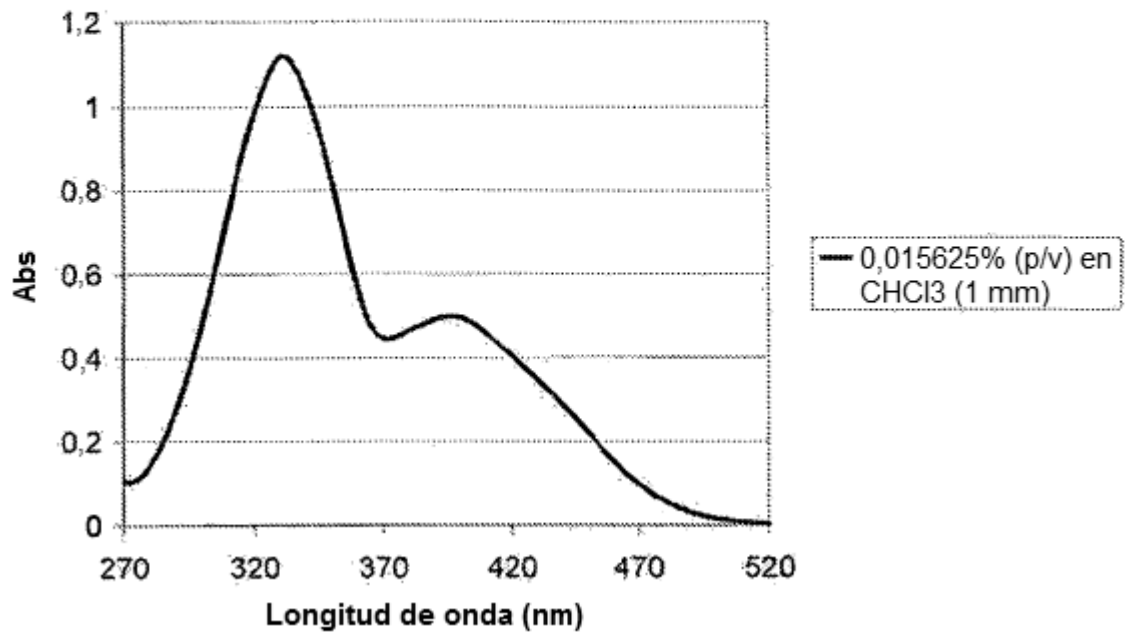


Fig. 3

Espectros UV/Vis del Compuesto B en CHCl₃, Longitud de trayectoria 1 mm

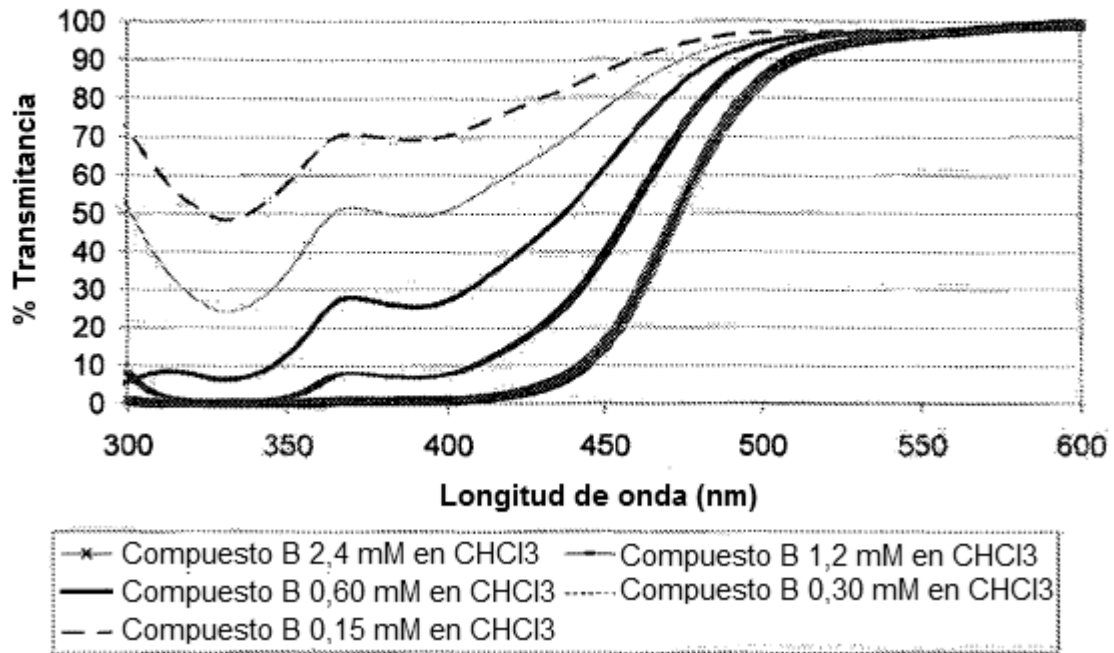


Fig. 4

Espectro UV/Vis del Compuesto B en CHCl_3 , Longitud de trayectoria 1 mm

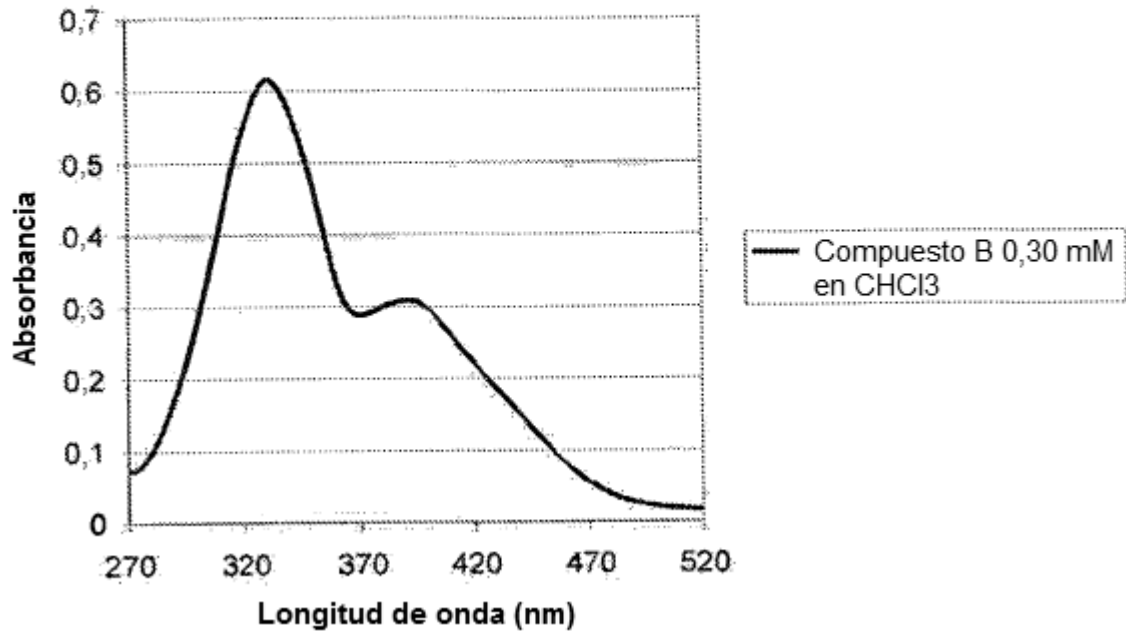


Fig. 5

**Espectros UV/Vis de las Formulaciones 7L y 7M,
Películas de 0,9 mm de espesor**

