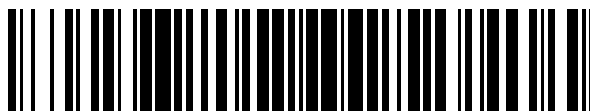


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 994**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/20** (2006.01)

**A61F 2/16** (2006.01)

**B29D 11/02** (2006.01)

**G02B 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2010 E 10737399 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2451791**

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

30 Prioridad:

**06.07.2009 US 223251 P**

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

**22.10.2015**

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 2 548 994 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 UV/visible para materiales para lentes oftálmicas

### Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a absorbedores de luz ultravioleta/visible. En particular, esta invención se refiere a nuevos monómeros de benzotriazol especialmente adecuados para su uso en materiales para lente oftálmica implantable.

### Antecedentes de la invención

10 Se conocen muchos absorbedores de luz ultravioleta y visible como ingredientes para materiales poliméricos usados para fabricar lentes oftálmicas. Tales absorbedores se unen preferente de forma covalente a la red polimérica del material para lente en lugar de simplemente quedar atrapados físicamente en el material para evitar que migren, se separen las fases o se lixivien fuera del material para lente. Tal estabilidad es particularmente importante para lentes oftálmicas implantable donde el lixiviado del absorbedor puede presentar cuestiones tanto toxicológicas como conducir a la pérdida de la actividad de bloqueo UV/visible en el implante.

15 Se conocen numerosos absorbedores copolimerizables de benzotriazol, benzofenona y triazina. La mayoría de estos compuestos se conocen como absorbedores de UV, aunque se sabe que algunos absorben también alguna porción de la luz visible. Muchos absorbedores contienen grupos polimerizables olefinicos convencionales, tales como grupos metacrilato, acrilato, metacrilamida, acrilamida o estireno. La copolimerización con otros ingredientes en los materiales para lente, típicamente con un iniciador de radicales, incorpora los absorbedores en la cadena de polímero resultantes. La incorporación de grupos funcionales adicionales en un absorbedor puede influir en una o más de las propiedades de absorción de luz del absorbedor, solubilidad o reactividad. Si el absorbedor no tiene una solubilidad suficiente en el resto de ingredientes del material para lente oftálmica o material para lente polimérica, el absorbedor puede coalescer en dominios que podrían interactuar con la luz y dar como resultado una disminución de la transparencia óptica de la lente.

Los ejemplos de los materiales poliméricos para lente oftálmica que incorporan absorbedores de UV pueden encontrarse en las patentes de Estados Unidos Nº 5.290.892; 5.331.073 y 5.693.095.

25 Los documentos WO 2008/048880, WO 2007/050394, US 2006/0197067 y EP 0 131 468 describen todos monómeros de benzotriazol que absorben luz ultravioleta para su uso en dispositivos oftálmicos.

### Sumario de la invención

30 La presente invención proporciona monómeros absorbedores de luz de benzotriazol que absorben tanto luz ultravioleta como una porción de luz visible ("absorbedores de UV/Vis"). Estos absorbedores son adecuados para su uso en lentes oftálmicas, incluyendo lentes de contacto. Son particularmente útiles en lentes implantables, tal como lentes intraoculares (IOL).

35 Los compuestos absorbedores de la presente invención absorben longitudes de onda de luz entre 400-450 nm además de rayos UVA de mayor energía entre 400-320 nm, rayos UVB entre 320-280 nm, y rayos UVC por debajo de 280 nm. Contienen grupos reactivos que permiten la fijación covalente de los absorbedores a materiales para lente ocular. Adicionalmente, los absorbedores de la presente invención pueden sintetizarse aproximadamente en 4-6 etapas a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

La presente invención se refiere también a materiales para dispositivo oftálmico que contienen tales absorbedores de UV/Vis.

### Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 muestra curvas de transmitancia porcentual para el Compuesto 2 absorbedor de UV/Vis a diversas concentraciones.

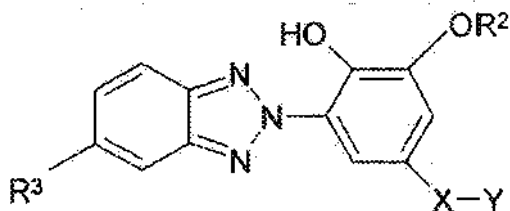
La Figura 2 muestra las curvas de transmitancia porcentual para el Compuesto 2 en una muestra polimérica antes y después de extracción en acetona.

La Figura 3 muestra la curva de absorbancia para el Compuesto 2.

### Descripción detallada de la invención

A menos que se indique de otra manera, todas las cantidades de ingredientes expresadas en términos porcentuales se expresan como % p/p.

Los absorbedores de UV/Vis de la presente invención tienen la estructura



Fórmula I

en la que

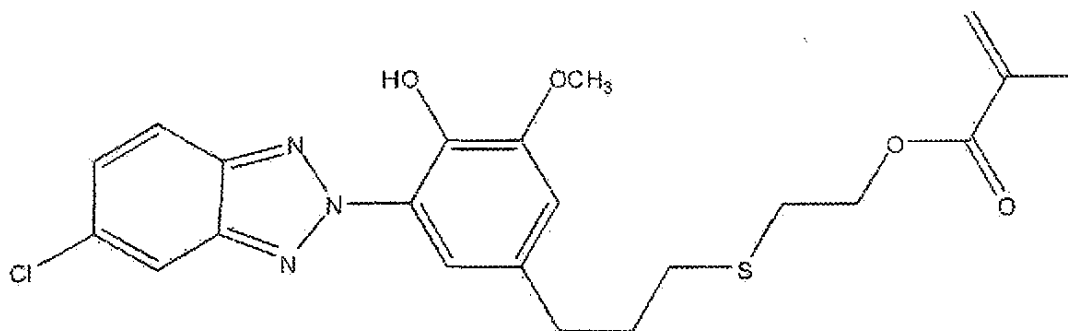
- 5 X = alqueniilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;  
 Y = nada si X = alqueniilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, de lo contrario  
 Y = -O-C(=O)-C(R<sup>1</sup>)=CH<sub>2</sub>, -O-C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(=O)-C(R<sup>1</sup>)=CH<sub>2</sub>, o -O-C(=O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;  
 R<sup>2</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 10 R<sup>3</sup> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, F, Cl, Br, I, o CF<sub>3</sub>.

Preferentemente, los absorbedores de UV/Vis de la presente invención son aquellos en los que

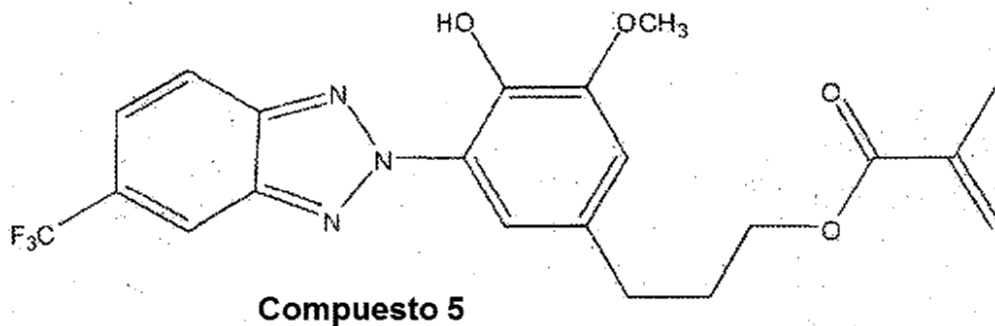
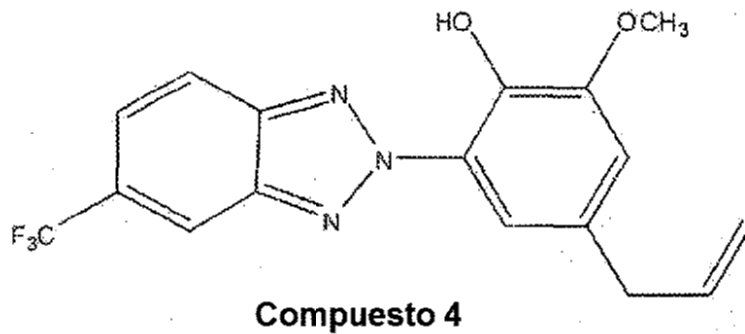
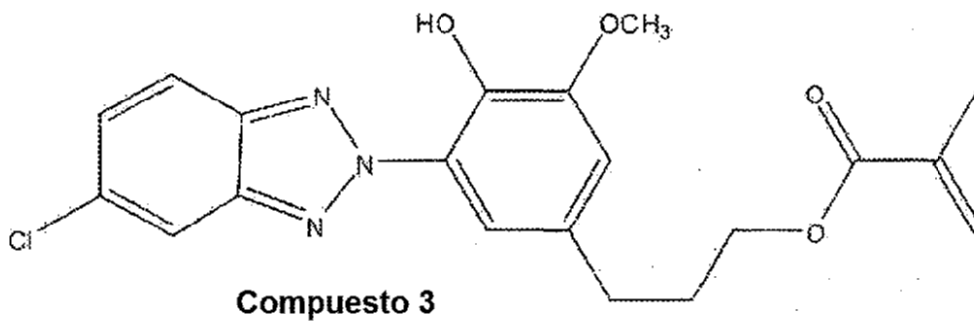
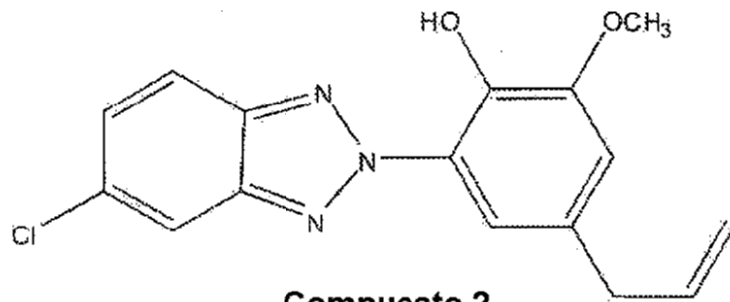
- X = alqueniilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;  
 Y = nada si X = alqueniilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, de lo contrario Y = -O-C(=O)-C(R<sup>1</sup>)=CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>1</sup> = H o CH<sub>3</sub>;  
 15 R<sup>2</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y  
 R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, F, Cl, o CF<sub>3</sub>.

Tres absorbedores preferidos de la presente invención son:

- 20 2-(3-(3-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)propil)etil metacrilato ("Compuesto 1");  
 4-alil-2-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-metoxifenol ("Compuesto 2");  
 3-(3-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-4-hidroxi-5-metoxifenil)propil metacrilato ("Compuesto 3");  
 4-alil-2-metoxi-6-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenol ("Compuesto 4"); y  
 3-(4-hidroxi-3-metoxi-5-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenil)propil metacrilato ("Compuesto 5").

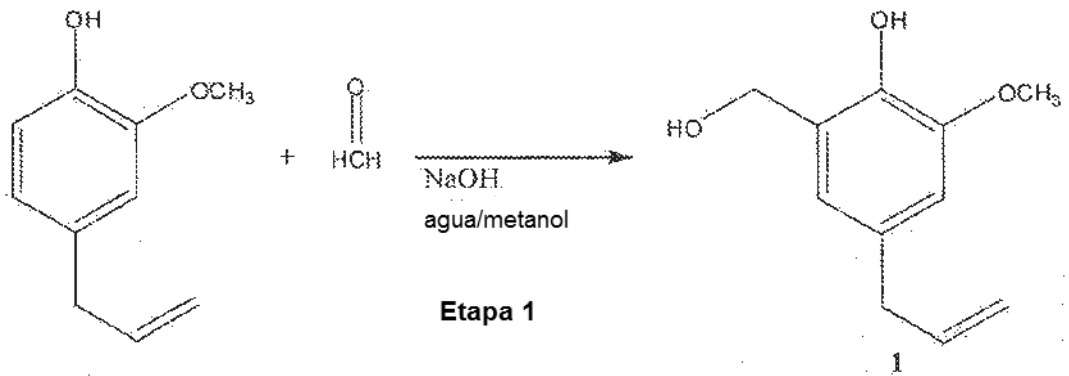


Compuesto 1

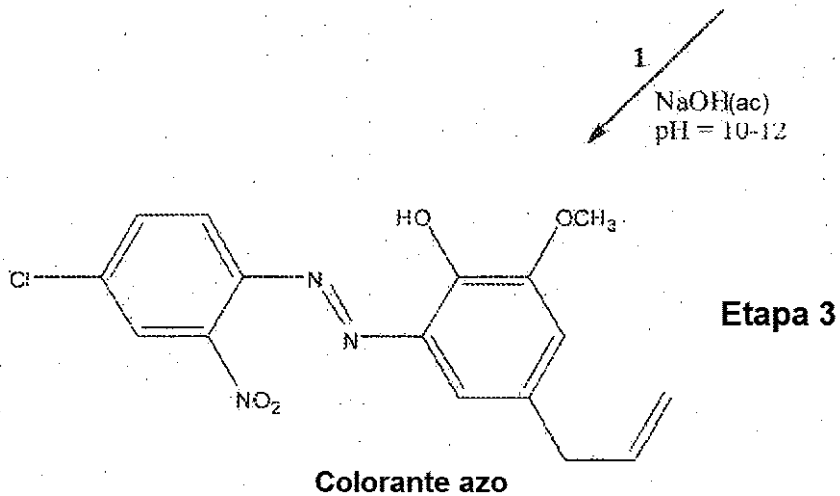
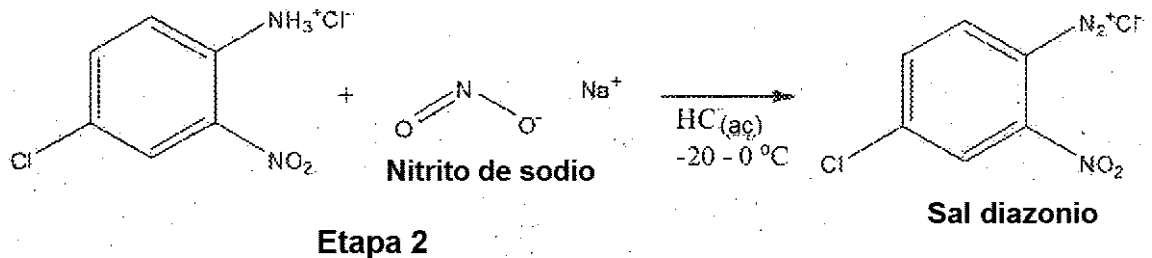


Se describe a continuación la síntesis de los absorbentes de UV/Vis de la presente invención.

- 5 1. Los absorbentes de UV se sintetizan en 4-6 etapas. En la Etapa 1, el derivado de fenol 1 se sintetiza a través de la hidroximetilización de eugenol, un material de partida barato derivado de aceites esenciales tales como aceite de clavo, nuez moscada, canela y hoja de laurel.



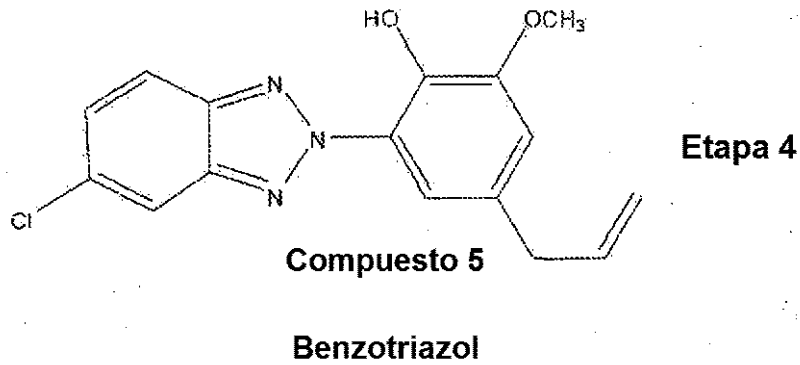
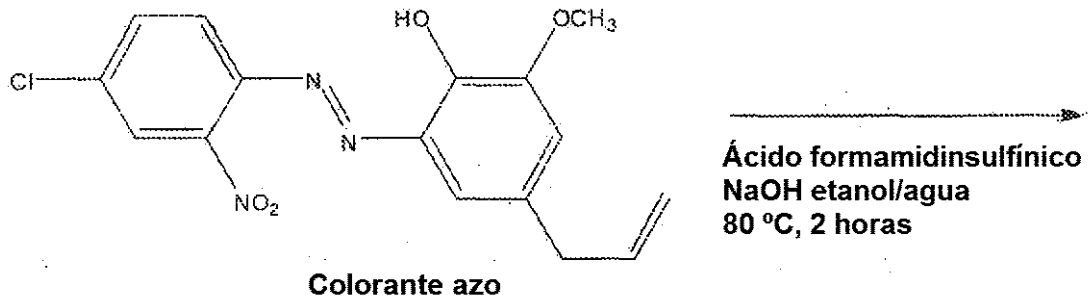
2. En las Etapas 2 y 3, se prepara la sal diazonio del derivado 2-nitroanilina y posteriormente se hace reaccionar con **1** para formar un colorante azo.



5

3. En la Etapa 4, el colorante azo se trata con un agente reductor, tal como, ácido formamidinsulfínico, para formar el compuesto de benzotriazol correspondiente. En esta fase, el benzotriazol puede incorporarse en formulaciones de IOL debido a la presencia del doble enlace del propenilo, que se puede polimerizar en condiciones de radicales libres. Como alternativa, el doble enlace puede convertirse en otros grupos funcionales más preferibles como se muestra en las Etapas 5 y 6.

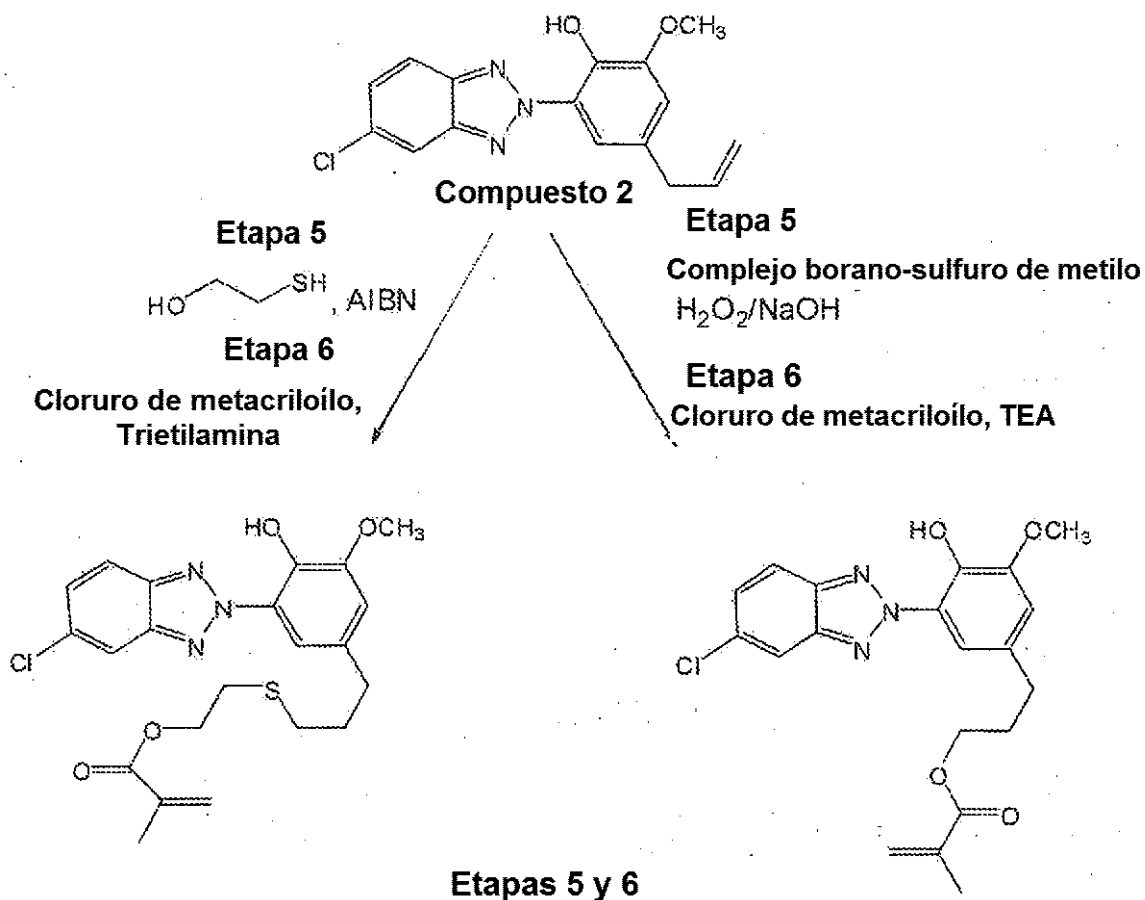
10



4. El benzotriazol de la Etapa 4 puede hacerse reaccionar adicionalmente como se muestra en las Etapas 5 y 6 para formar un intermedio que contiene grupos hidroxilo que después puede esterificarse para que contenga grupos (met)acrilato. La incorporación de grupos hidroxilo puede realizarse usando un amplio intervalo de metodologías sintéticas, incluyendo adición de Michael, usando mercaptanos o hidroboración/oxidación usando compuestos que contienen boro tales como complejos de borano-sulfuro de metilo. Los grupos hidroxilos resultantes pueden convertirse después en grupos (met)acrilato polimerizables. Los grupos (met)acrilato pueden formar después enlaces covalentes cuando se hacen reaccionar con monómeros de vinilo, co-monómeros, macrómeros, agentes de reticulación y otros componentes usados típicamente en la preparación de materiales oculares basados en polímero, particularmente acrílicos.

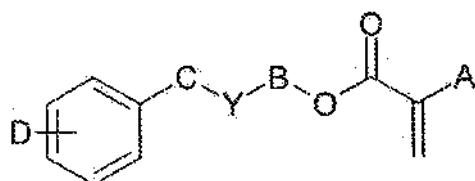
5

10



Los absorbedores de UV/Vis de la presente invención son particularmente adecuados para su uso en IOL. Los materiales para IOL generalmente contendrán del 0,1 al 5 % (p/p) de un absorbedor de UV/Vis de la presente invención. Preferentemente, los materiales para IOL contendrán del 0,5 al 4 % (p/p) de un absorbedor de la presente invención. Más preferentemente, los materiales para IOL contendrán del 1 al 3 % (p/p) de un absorbedor de la presente invención. Tales materiales para dispositivo se preparan copolimerizando los absorbedores de la presente invención con otros ingredientes tales como materiales formadores de dispositivo, agentes de reticulación y, opcionalmente, cromóforos para bloquear la luz azul.

En la técnica se conocen muchos monómeros de formación de dispositivos e incluyen monómeros que contienen tanto acrílico como silicona, entre otros. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 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 IOL, cualquier material para dispositivo IOL conocido es adecuado para su uso en las composiciones de la presente invención. Preferentemente, los materiales para dispositivo oftálmico comprenden un monómero de formación de dispositivo acrílico o metacrílico. Más preferentemente, los monómeros de formación de dispositivo comprenden un monómero de fórmula IV:



**IV**

donde en la fórmula IV:

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

m es 2-6;  
 z es 1-10;  
 Y es nada, O, S, o NR', con la condición de que si Y es O, S, o NR', entonces B es  $(\text{CH}_2)_m$ ;  
 $\text{R}^1$  es H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  ( $n=1-10$ ), iso- $\text{OC}_3\text{H}_7$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , o  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ;  
 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  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  o halógeno.

Los monómeros preferidos de fórmula **IV** son aquellos en los que A es H o  $\text{CH}_3$ , B es  $(\text{CH}_2)_m$ , m es 2-5, Y es nada u O, w es 0-1, y D es H. Más preferiblemente 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 **IV** se conocen y pueden prepararse por procedimientos conocidos. Por ejemplo, el alcohol conjugado del monómero deseado puede combinarse en un recipiente de reacción, con metacrilato de metilo, titanato de tetrabutilo (catalizador) y un inhibidor de la polimerización tal como 4-benciloxi fenol. El recipiente puede después calentarse para facilitar la reacción y retirar por destilación los productos para dirigir la reacción hasta que se complete. Los esquemas de síntesis alternativos implican añadir ácido metacrílico al alcohol conjugado  
 15 y catalizar con una carbodiimida o mezclar el alcohol conjugado con cloruro de metacrilato y una base tal como piridina o trietilamina.

Los materiales para dispositivo generalmente comprenden un total de al menos aproximadamente 75 %, preferentemente al menos aproximadamente 80 % de monómeros de formación de dispositivo.

- 20 Además de un absorbedor de la presente invención y un monómero de formación de dispositivo, los materiales para dispositivo de la presente invención generalmente comprenden un agente de reticulación. El agente de reticulación usado en los materiales para dispositivo de esta invención puede ser cualquier compuesto terminal etilénicamente insaturado que tenga más de un grupo insaturado. Los agentes de reticulación adecuados incluyen, por ejemplo:  
 25  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$  donde  $p = 1-50$ ; y  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{O}-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$  donde  $t = 3-20$ ; y sus acrilatos correspondientes. Un monómero de reticulación preferido es  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$  donde p es tal que el peso molecular promedio en número es de aproximadamente 400, aproximadamente 600, o aproximadamente 1.000.

- 30 En general, la cantidad total de componente de reticulación es al menos el 0,1 % en peso y, dependiendo de la identidad y 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 1-5 % para compuestos hidrófobos pequeños, con pesos moleculares típicamente menores de 500 Dalton, y 5-17 % (p/p) para compuestos hidrófilos más grandes, con pesos moleculares típicamente entre 500-5.000 Dalton.

- 35 Los iniciadores de polimerización adecuados para materiales para dispositivo que contienen un absorbedor 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-butilcicloexil) peroxidicarbonato (disponible en el mercado como Perkadox<sup>®</sup> 16 de Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois). Los iniciadores típicamente están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5 % (p/p) o menor. Debido a que los iniciadores por radicales libres no se convierten químicamente en una parte de los polímeros formados, la  
 40 cantidad total de iniciador habitualmente no se incluye cuando se determinan las cantidades de otros ingredientes.

Los materiales para dispositivo que contienen un absorbedor de UV/Vis de la presente invención opcionalmente también contienen un colorante reactivo. Los compuestos absorbedores de luz azul reactivos incluyen aquellos descritos en la patente de Estados Unidos N° 5.470.932. Los absorbedores de luz azul típicamente están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,01-0,5 % (en peso).

- 45 Además del absorbedor de UV/Vis de Fórmula I, un monómero de formación 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, aunque sin limitación, agentes para reducir la pegajosidad o los reflejos. Los ejemplos de agentes para reducir la pegajosidad son aquellos desvelados en la publicación de Estados Unidos con N° 2009/0132039 A1 y 2009/0137745 A1. Los ejemplos de agentes para reducir  
 50 los reflejos son aquellos desvelados en las publicaciones de Estados Unidos N° 2009/0093604 A1 y 2009/0088544 A1.

- Las IOL construidas de los materiales de la presente invención pueden ser de cualquier diseño capaz de laminarse o plegarse en una pequeña sección transversal que pueda ajustarse a través de una incisión relativamente más pequeña. Por ejemplo, las IOL pueden tener un diseño que se conoce como de una sola pieza o multipieza, y  
 55 comprender componentes ópticos y hápticos. El óptico es aquella porción que sirve como la lente. Los hápticos se fijan al óptico para mantener el óptico en su lugar apropiado en el ojo. El óptico y los hápticos pueden ser del mismo material o de uno diferente. Una lente multipieza se denomina así porque el óptico y el o los hápticos se preparan por separado y después los hápticos se fijan al óptico. En una lente de una sola pieza, los ópticos y los hápticos se

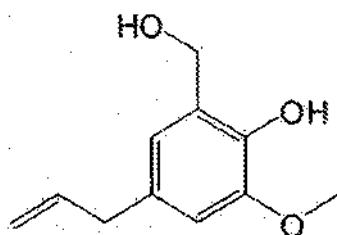


forman de una pieza de material. Dependiendo del material, los hápticos después se cortan, o se tratan en un torno, a partir del material, para producir la IOL.

Además de las IOL, 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.

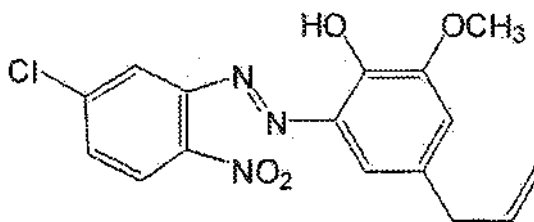
### 5 Ejemplo 1

**Síntesis de 4-alil-2-(hidroximetil)-6-metoxifenol.** En un matraz de fondo redondo de 2 litros equipado con entrada de nitrógeno y agitador magnético se disolvió eugenol, 99 % (Alfa Aesar) en una solución comprendida por 286 g NaOH en 1,2 l de agua a 0 °C. Una solución de formaldehído (828 g, 10,2 mol), solución en agua al 37 % en peso, reactivo A.C.S. (Sigma-Aldrich), se añadió gota a gota a la solución en agitación. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas y después a 55 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción de vertió en 1 l de acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N y agua desionizada. El producto en bruto que contenía 30 mol % de eugenol no reaccionado se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



### Ejemplo 2

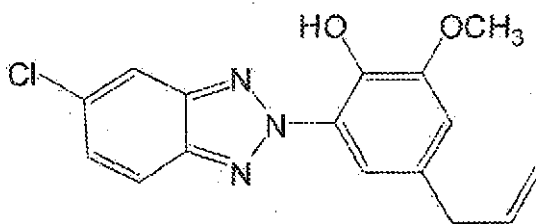
**Síntesis de 4-alil-2-((5-cloro-2-nitrofenil)diazenil)-6-metoxifenol.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un agitador magnético se añadió 5-cloro-2-nitroanilina (Acros Organics, 29,9 g, 173 mmol), HCl acuoso concentrado (36,5-38,0 %, 75 ml), 150 ml de agua desionizada, y 150 ml de etanol absoluto. La suspensión se enfrió a -10 °C y una solución de nitrito sódico (Sigma-Aldrich, 12,7 g, 184 mmol) en 50 ml de agua se añadió gota a gota durante 30 minutos a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadieron 324 mg de ácido sulfámico (Aldrich). Después de 10 minutos de agitación los sólidos se filtraron y la solución fría se reservó. Se preparó una solución de NaOH disolviendo NaOH (Aldrich, 37,7 g, 944 mmol) en 120 ml de agua desionizada. Aproximadamente un cuarto de la solución de hidróxido sódico se añadió gota a gota a una solución de 4-alil-2-(hidroximetil)-6-metoxifenol del Ejemplo 1 en 100 ml de agua y 300 ml de etanol absoluto. La mezcla de diazonio y la solución de NaOH restante se añadieron de forma simultánea gota a gota durante 1 h a la solución de 4-alil-2-(hidroximetil)-6-metoxifenol a -10 °C. La mezcla oscura resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Los contenidos se vertieron en 3 litros de agua desionizada y el pH se ajustó a 5 usando HCl 1 N. El sólido se filtró y se secó a 50 °C durante 64 horas usando P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> como agente de secado para dar 28 g (46 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



### 30 Ejemplo 3

**Síntesis de 4-alil-2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-metoxifenol.** En un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador magnético, embudo de adición, embudo de adición de polvo y entrada de nitrógeno se añadió 4-alil-2-((5-cloro-2-nitrofenil)diazenil)-6-metoxifenol (27,9, 80,2 mmol) del Ejemplo 2 y 300 ml de etanol absoluto. Se disolvió NaOH (19,3 g, 483 mmol) en 140 ml de agua desionizada y aproximadamente un cuarto del volumen se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se añadió lentamente ácido formamidinsulfínico (Aldrich, 26,0 g, 241 mmol) y simultáneamente con el resto de la solución de hidróxido sódico durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 3 l de agua desionizada y se acidificó a pH 4 con HCl 1 N. El sólido amarillo se secó durante 20 horas a 42 °C y después se purificó disolviéndolo en tolueno caliente y después filtrando las impurezas oscuras. El filtrado se concentró y purificó por recristalización en etanol y éter dietílico para dar el producto puro (5 g, 20 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) delta: 11,03 (s, 1H, fenol OH), 7,94 (s, 1H, Ar-H anillo de benzotriazol, posición 4), 7,89 (m, 1H, Ar-H anillo de benzotriazol, position 7), 7,80 (s, 1H, Ar-H fenol,

position 5), 7,44 (m, 1H, Ar-H anillo de benzotriazol, posición 6), 6,81 (s, 1H, Ar-H fenol, posición 3), 600 (m, 1H, HC=CH<sub>2</sub>), 5,16 (m, 2H, HC=CH<sub>2</sub>), 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,43 (d, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>).



**Compuesto 2**

- 5 Se generó una representación sencilla de absorbancia del Compuesto 2 (0,002 % p/v en CHCl<sub>3</sub>) por espectroscopia UV/Vis usando una cubeta de cuarzo de 10 mm. Los resultados se muestran en la Fig. 3.

#### Ejemplo 4

Se generaron curvas de transmitancia para el Compuesto 2 a diversas concentraciones por espectroscopia UV/Vis. El Compuesto 1 se disolvió en cloroformo y se evaluó en un espectrómetro PerkinElmer Lambda 35 UV/Vis. Los resultados se muestran en la Figura 1.

#### 10 Ejemplo 5

Muestras de ensayo de polímero que contienen el Compuesto 2

- 15 El Compuesto 1 del Ejemplo 3 se formuló como se muestra en la Tabla 1. Todos los componentes se mezclaron con formación de vórtice en un vial de vidrio de 40 ml, se desgasificaron con nitrógeno y después se filtraron en jeringa usando un filtro de Teflón de 0,2 micrómetros en moldes de polipropileno rectangulares de ~1 mm de profundidad. Las muestras se curaron térmicamente a 90 °C durante 1 hora y a 110 °C durante 2,5 horas y después se extrajeron en acetona a reflujo durante 6 horas cambiando a disolvente nuevo cada 90 minutos.

Tabla 1

	Ejemplo (% p/p)
Componente 5	5
Compuesto 2	2,5
BzA	82,7
BzMA	9,9
poliPEG	3,2
BDDA	1,7
AIBN	1,0

BzA = acrilato de bencilo

BzMA = metacrilato de bencilo

poliPEG = polímero de peso molecular 4.000 de metacrilato de polietilenglicol (550) (macromonómero de poliPEG)

BDDA = diacrilato de 1,4-butanodiol

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

- 20 Las muestras de ensayo de polímeros se ensayaron para % de extraíbles, índice de refracción y contenido de agua en equilibrio (35 °C), como se muestra en la Tabla 2. Las muestras de ensayo se examinaron también para los reflejos después de equilibrar las muestras de ensayo a 45 °C durante 20 horas seguido de enfriamiento a 22 °C. Se midieron las propiedades de tracción y los valores se presentan en la Tabla 3.

Tabla 2

Ejemplo	% extraíbles	EWC (35 °C) R.I. (%)	(35 °C)	Reflejos por muestra de ensayo
5	4,8 ± 0,2	1,1	1,5605	<sup>1</sup> de 0 a muy pocos

<sup>1</sup>La muestra se equilibró en agua desionizada durante 20 horas a 45 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se inspeccionó mediante microscopio óptico 1-2 horas después

Tabla 3

Ejemplo	Tensión a rotura (MPa)	Deformación a rotura (%)	Módulo de Young (MPa)	Módulo secante 25 % (MPa)	Módulo secante 100 % (MPa)
5	6,1 ± 0,7	140 ± 13	105 ± 12	15,2 ± 1,5	4,6 ± 0,3

5 Los espectros UV/Vis a partir de una sección de muestra de  $\square$ 1 mm se recogieron usando un espectrómetro de UV/Vis PerkinElmer Lambda 35. Como se muestra en la Fig. 2, el espectro de UV/Vis de las muestras de ensayo extraídas y no extraídas para el material polimérico del Ejemplo 5 confirma que no todo el absorbedor de UV se incorpora covalentemente en la red del polímero. El % de extraíbles relativamente alto en la Tabla 2 corrobora estos resultados. Esto se atribuye a la cinética de reacción relativamente lenta del doble enlace de propenilo del Compuesto 1 en las condiciones de reacción dadas. La incorporación relativamente lenta de absorbedores de UV/Vis puede eludirse fácilmente, convirtiendo el doble enlace de propenilo en un grupo (met)acrilato como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, Compuestos 2 y 3).

### Ejemplo 6

#### Formulaciones de IOL acrílicas

15 Los Compuestos 2 se formulan en materiales para IOL como se muestra en la Tabla 4. Todos los componentes se mezclaron con formación de vórtice en un vial de vidrio de 30 ml, se desgasificaron con nitrógeno y después se filtraron con jeringa usando un filtro de Teflón de 0,2 micrómetros en moldes de polipropileno rectangulares de  $\square$ 1 mm de profundidad. Las muestras se curaron térmicamente 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 cambiando a disolvente nuevo cada 90 minutos.

Tabla 4

Componente	EJEMPLO			
	6A	6B	6C	6D
Compuesto 2	2,49	2,50	2,48	2,48
PEA	0	0	73,1	73,0
PEMA	0	0	19,9	20,0
BzA	82,7	92,9	0	0
BzMA	9,92	0	0	0
Etoxilado de alcohol secundario, éster de ácido metacrílico	0	110	0	3,01
PoliPEGMA	3,200	0	3,00	0
BDDA	1,70	1,50	1,53	1,52
AIBN	1,01	0,53	0,60	0,50

PEA = acrilato de 2-feniletilo

PEMA = metacrilato de 2-feniletilo

BzA = acrilato de bencilo

BzMA = metacrilato de bencilo

BDDA = diacrilato de 1,4-butanodiol

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

PoliPEGMA = Macromonomero de metacrilato de monometil éter de poli(etilenglicol) (PM = 550), Mn (SEC): 4.100 Dalton, Mn (RMN): 3.200 Dalton, PDI = 1,5

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

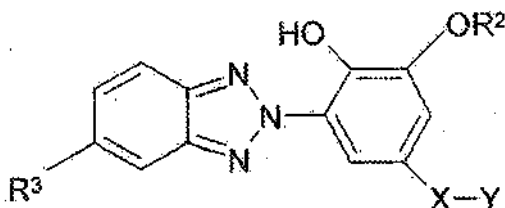
Tabla 5

Componente	EJEMPLO			
	6A	6B	6C	6D
Compuesto 4	1,49	2,00	2,48	3,00
PEA	0	0	73,1	73,0
PEMA	0	0	19,9	19,5
BzA	83,7	93,4	0	0
BzMA	9,92	0	0	0
Etoxilado de alcohol secundario, éster de ácido metacrílico	0	3,10	0	3,01
PoliPEGMA	3,200	0	3,00	0
BDDA	1,70	1,50	1,53	1,52
AIBN	1,01	0,53	0,60	0,50

Esta invención se ha descrito con referencia a ciertas realizaciones preferidas; sin embargo debe entenderse que puede encarnarse en otras formas específicas o variaciones de las mismas sin alejarse de sus características especiales o esenciales.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de benzotriazol de fórmula



en la que

- 5 X = alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;  
 Y = nada si X = alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, de lo contrario  
 Y = -O-C(=O)-C(R<sup>1</sup>)=CH<sub>2</sub>, -O-C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(=O)-C(R<sup>1</sup>)=CH<sub>2</sub>, o -O-C(=O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C, H<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;  
 R<sup>2</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 10 R<sup>3</sup> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, F, Cl, Br, I, o CF<sub>3</sub>.

2. Un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 1 en el que

- X = alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
 Y = nada si X = alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, de lo contrario Y = -O-C(=O)-C(R<sup>1</sup>)=CH<sub>2</sub>;  
 15 R<sup>1</sup> = H o CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y  
 R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, F, Cl, o CF<sub>3</sub>.

3. Un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 2 en el que el compuesto es seleccionado del grupo que consiste en:

- 20 2-(3-(3-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-4-hidroxi-5-metoxifenil)propil)etil metacrilato;  
 4-alil-2-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-metoxifenol;  
 3-(3-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-4-hidroxi-5-metoxifenil)-propil metacrilato;  
 4-alil-2-metoxi-6-(5-trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenol; y  
 3-(4-hidroxi-3-metoxi-5-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenil)propil metacrilato.

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

5. Un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 3 en el que el compuesto es 3-(4-hidroxi-3-metoxi-5-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenil)propil metacrilato.

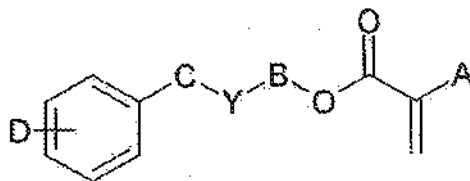
6. Un material para dispositivo oftálmico que comprende un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 1 y un monómero de formación de dispositivo seleccionado del grupo que consiste en monómeros acrílicos y monómeros que contienen silicona.

7. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 6 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende del 0,1 al 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 0,5 al 4 % (p/p) de un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 1.

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

10. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 6 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un monómero de formación de dispositivo de fórmula [IV]:



[IV]

donde en la fórmula [IV]:

- 5 A es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;  
 B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o [O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>z</sub>;  
 C es (CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>;  
 m es 2-6;  
 z es 1-10;  
 Y es nada, O, S, o NR', con la condición de que si Y es O, S, o NR', entonces B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;  
 R' es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> (n=1-10), iso-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
 10 w es 0-6, con la condición de que m + w ≤ 8; y  
 D es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o halógeno.

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

- 15 A es H o CH<sub>3</sub>;  
 B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;  
 m es 2-5;  
 Y es nada u O;  
 w es 0-1; y  
 D es H.

20 12. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 11 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 acrilatos correspondientes.

13. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 6 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un agente de reticulación.

25 14. Un material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 6 en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un compuesto reactivo absorbedor de luz azul.

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

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

17. Una lente intraocular que comprende un compuesto de benzotriazol de la reivindicación 3.

30 18. Un dispositivo oftálmico que comprende el material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 6.

19. El dispositivo oftálmico de la reivindicación 18 en el que el dispositivo oftálmico es seleccionado del 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 2 en  $\text{CHCl}_3$ , longitud de la trayectoria 10 mm.

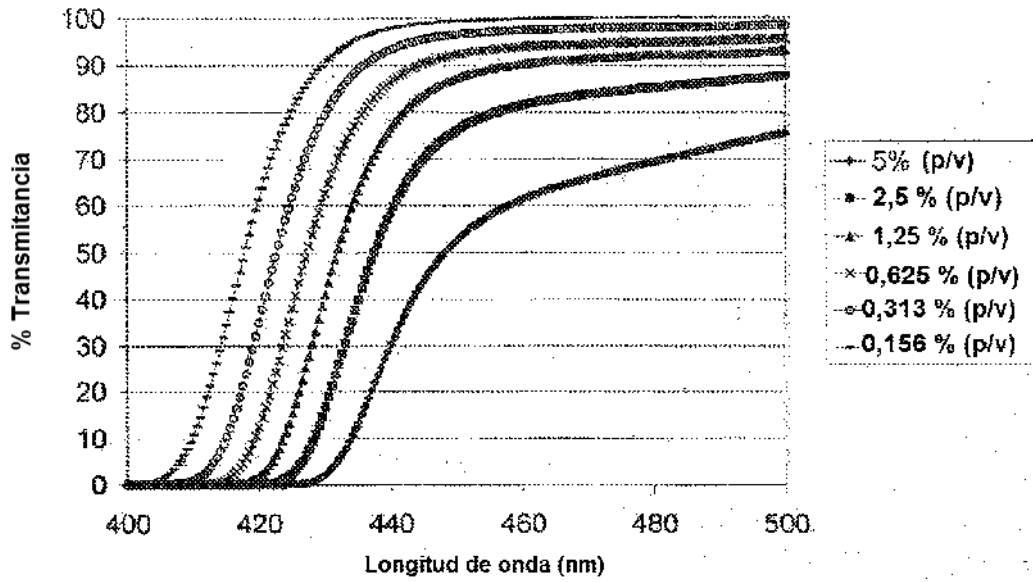


Fig. 2

Espectro UV/Vis del Compuesto 2 a partir del Ejemplo 6A en una muestra de ensayo de 1 mm de espesor (no extraída y extraída en acetona)

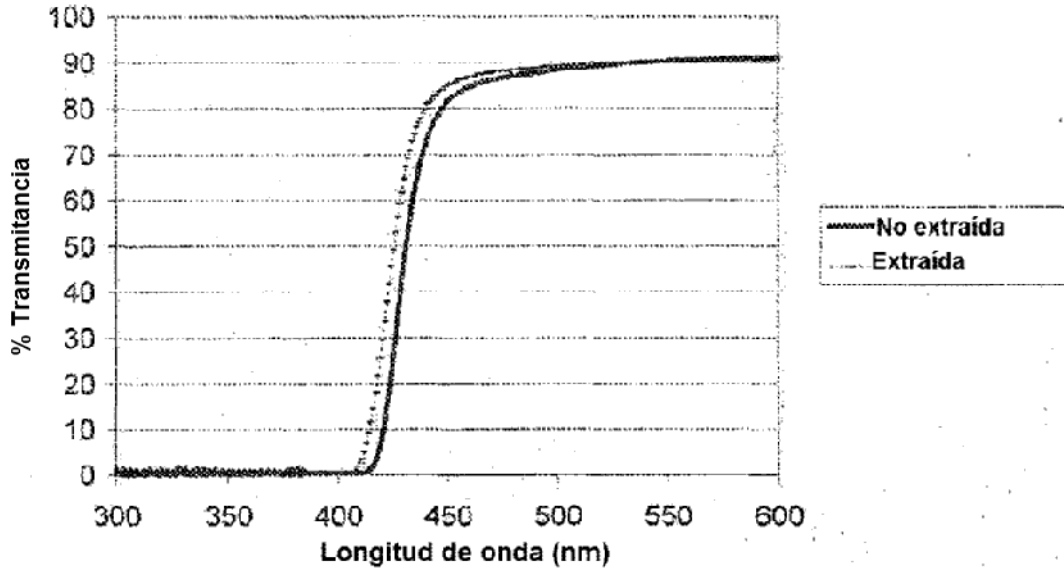


Fig. 3

Espectro de absorbancia del Compuesto 2 (Trayectoria 10 mm en  $\text{CHCl}_3$ )

