

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 075**

51 Int. Cl.:

C07D 241/36 (2006.01)
C07D 487/00 (2006.01)
C07D 491/00 (2006.01)
C07D 495/00 (2006.01)
C07D 497/00 (2006.01)
C08G 59/00 (2006.01)
C09B 62/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2005 PCT/US2005/039010**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2006 WO06050128**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2005 E 05824707 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 1805150**

54 Título: **Arquitecturas de cromóforos heterocíclicos**

30 Prioridad:

29.10.2004 US 623204 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2017

73 Titular/es:

**LIGHTWAVE LOGIC, INC. (100.0%)
2601 ANNAND DRIVE, SUITE 16
WILMINGTON, DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**GOETZ, FREDERICK J. y
GOETZ, FREDERICK J., JR.**

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 599 075 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).

ARQUITECTURAS DE CROMÓFOROS HETEROCÍCLICOS**DESCRIPCIÓN****5 Antecedentes de la invención**

Los materiales electroópticos (EO) poliméricos han demostrado un enorme potencial como aplicación principal en una amplia gama de sistemas y dispositivos, incluyendo radar de elementos múltiples en fase, telecomunicaciones por satélite y fibra, televisión por cable (CATV), giroscopios ópticos para su aplicación en guiado de antenas y misiles, sistemas de contramedidas electrónicas (ECM), interconexiones de plano posterior para informática de alto rendimiento, conversión analógico-digital ultrarrápida, detección de minas terrestres, fotónica por radiofrecuencia, modulación de luz espacial y procesamiento de señales completamente óptico (luz-conmutación-luz).

Los materiales ópticos no lineales pueden variar sus polarizabilidades de primer, segundo, tercer y mayor orden en presencia de un campo eléctrico aplicado externamente o luz incidente (absorción de dos fotones). En aplicaciones de telecomunicaciones, son actualmente de gran interés la polarizabilidad de segundo orden (hiperpolarizabilidad o β) y la polarizabilidad de tercer orden (hiperpolarizabilidad de segundo orden o γ). La hiperpolarizabilidad se refiere a al cambio del índice de refracción del material ONL en respuesta a la aplicación de un campo eléctrico. La hiperpolarizabilidad de segundo orden se refiere al cambio del índice de refracción en respuesta a la absorbancia fotónica y por tanto es relevante en el procesamiento de señales completamente óptico. Puede encontrarse una discusión más completa de materiales ópticos no lineales en D. S. Chemla y J. Zyss, *Nonlinear optical properties of organic molecules and crystals*, Academic Press, 1987 y K.-S. Lee, *Polymers for Photonics Applications I*, Springer 2002.

Se han sintetizado muchas moléculas ONL (cromóforos) que presentan altas propiedades electroópticas moleculares. A menudo se usan el producto del momento dipolar molecular (μ) y la hiperpolarizabilidad (β) como medida del rendimiento electroóptico molecular debido a la implicación del dipolo en el procesamiento de materiales. Un cromóforo evaluado originalmente por sus extraordinarias propiedades ONL por Bell Labs en los años 60, rojo disperso (DR), presenta un coeficiente electroóptico de $\mu\beta \sim 580 \times 10^{-48}$ uee. Los diseños moleculares actuales, incluyendo FTC, CLD y GLD, presentan valores de $\mu\beta$ superiores a 10.000×10^{-48} uee. Véase Dalton *et al.*, "New Class of High Hyperpolarizability Organic Chromophores and Process for Synthesizing the Same", documento WO 00/09613.

Sin embargo, se han encontrado grandes dificultades traduciendo hiperpolarizabilidades moleculares microscópicas (β) a hiperpolarizabilidades de materiales macroscópicos ($X^{(2)}$). Los subcomponentes moleculares (cromóforos) deben integrarse en materiales ONL que presentan: (i) un alto grado de no linealidad macroscópica; y, (ii) estabilidad temporal, térmica, química y fotoquímica suficiente. La solución simultánea a este doble problema se considera el impedimento final en la amplia comercialización de los polímeros EO en numerosos sistemas y dispositivos comerciales y gubernamentales.

La producción de altas hiperpolarizabilidades de materiales ($X^{(2)}$) está limitada por el escaso carácter social de los cromóforos ONL. Los materiales comercialmente viables tienen que incorporar cromóforos con el momento molecular requerido orientado estadísticamente a lo largo de un único eje de material. Con el fin de conseguir una organización de este tipo, el carácter (dipolar) de transferencia de carga de cromóforos ONL se aprovecha comúnmente a través de la aplicación de un campo eléctrico externo durante el procesamiento de material, que crea una condición de menor energía localizada que favorece un orden no centrosimétrico. Desgraciadamente, a densidades de cromóforo incluso moderadas, las moléculas forman agregados (centrosimétricos) unidos de manera dipolar multimoleculares que no pueden deshacerse por medio de energías de campo realísticas. Como resultado, el rendimiento del material ONL tiende a disminuir drásticamente tras aproximadamente el 20-30% de la carga de peso. Una posible solución a esta situación es la producción de cromóforos de mayor rendimiento que puedan producir el carácter hiperpolar deseado a concentraciones molares significativamente menores.

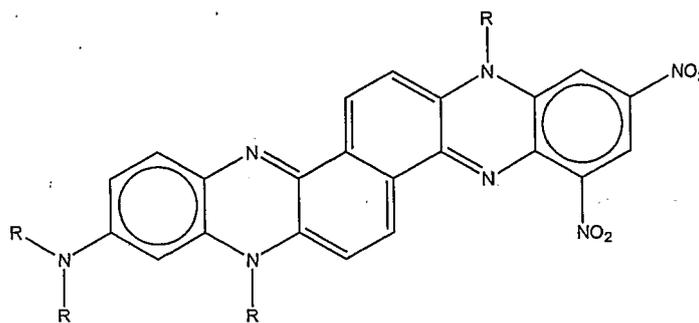
Los intentos para fabricar cromóforos ONL de mayor rendimiento han fracasado en gran medida debido a la naturaleza de la arquitectura molecular empleada en toda la comunidad científica. Actualmente, todos los cromóforos de alto rendimiento (por ejemplo, CLD, FTC, GLD, etc.) incorporan cadenas "desnudas" prolongadas de enlaces covalentes con conjugación π sencillos-dobles alternantes. Investigadores tales como el Dr. Set Marder han proporcionado estudios profundos y detallados relativos a la función mecánica cuántica de tales sistemas "de enlaces alternantes" que han sido inestimables para el entendimiento actual de los orígenes del fenómeno de la ONL y a su vez han guiado los esfuerzos de la ingeniería química de hoy en día. Aunque el aumento de la longitud de estas cadenas generalmente mejora el carácter ONL, una vez que estas cadenas superan ~ 2 nm, se ha registrado poca o ninguna mejora en el rendimiento del material. Presumiblemente esto se debe en gran medida a: (i) la flexión y rotación de las cadenas atómicas conjugadas, lo que altera la conducción π del sistema y por tanto reduce el carácter ONL resultante; y, (ii) la incapacidad de tales sistemas moleculares grandes de orientarse dentro de la matriz del material durante los procesos de polarización debido a la inhibición estérica ambiental. Por tanto, las arquitecturas de cromóforos futuras tienen que presentar dos características importantes: (i) un alto grado de rigidez,

y (ii) sistemas conjugativos más pequeños que concentran la actividad ONL dentro de dimensiones moleculares más compactas.

La estabilidad térmica, química y fotoquímica a largo plazo es la cuestión individual más importante en la construcción de materiales ONL eficaces. La inestabilidad del material es en gran parte el resultado de tres factores: (i) la propensión aumentada al ataque nucleofílico de cromóforos ONL debido a la transferencia de carga (TC) molecular y/o intramolecular o (cuasi)polarización, debido o bien a procesos de polarización de campo alto o bien a la absorción fotónica a energías resonantes moleculares e intramoleculares; (ii) el movimiento molecular debido a una isomerización cis-trans fotoinducida que ayuda en la reorientación de moléculas para dar configuraciones centrosimétricas perjudiciales para el rendimiento a lo largo del tiempo; y (iii) la extrema dificultad para incorporar cromóforos ONL en una matriz de polímero reticulada holística debido a la reactividad inherente de arquitecturas de cromóforos de enlaces alternantes desnudos. Por tanto, las arquitecturas de cromóforos futuras: (i) tienen que presentar una TC mejorada y/o estabilidad en estado cuasipolar; (ii) no tiene que incorporar estructuras que experimenten isomerización cis-trans fotoinducida; y (iii) tienen que ser altamente resistentes a los procesos de polimerización a lo largo de la posible exclusión completa de enlaces alternantes desnudos.

La presente invención trata de cumplir estas necesidades a través de la innovación del diseño de cromóforos antiaromáticos completamente heterocíclicos. Los sistemas heterocíclicos descritos en el presente documento no incorporan cadenas de enlaces alternantes desnudos que son propensos a la flexión o rotación. El conductor antiaromático central "arrastra" la molécula a un estado de cuasi-TC; dado que la aromaticidad y los estados de no TC son ambas condiciones favorablemente de baja energía, la transferencia de carga y la aromaticidad dentro de los sistemas moleculares descritos en el presente documento se contraponen entre sí en un escenario competitivo. Esta situación competitiva se conoce como ingeniería CAPP o equilibrio de carga-aromaticidad. Como resultado, la incorporación de sistema antiaromáticos mejora drásticamente las propiedades conductoras del puente con conjugación π central proporcionando longitudes moleculares menores con una propiedad de ONL significativamente mayor. Dado que todos los sistemas descritos en el presente documento son aromáticos en su estado de TC y cuasiaromáticos en sus estados cuasipolarizados intermedios, se espera que esta estructura mejore drásticamente la estabilidad en el estado polar. Además, en el presente documento se describen sistemas de aceptores electrónicos novedosos de los que se espera que mejoren significativamente la deslocalización en estado excitado y casi-TC, haciendo que los sistemas globales sean menos propensos al ataque nucleofílico. La naturaleza heterocíclica de todos los sistemas descritos en el presente documento impide la existencia de isomerización cis-trans fotoinducida, de la que se sospecha que es una causa de la degeneración tanto material como molecular. Finalmente, la invención proporciona sistemas cromofóricos que carecen de enlaces alternantes desnudos que reaccionan a las condiciones de polimerización.

La presente invención se refiere a cromóforos ONL para la producción de polarizabilidades de primer, segundo, tercer y/o mayor orden de la forma del siguiente cromóforo:



en el que el resto $N(R)_2$ mostrado en la fórmula es un resto $N(CH_3)_2$ y R es alquilo C_1-C_{10} , independientemente en cada caso.

En esta invención, el término "cromóforo óptico no lineal" (CONL) se define como moléculas o partes de una molécula que crean un efecto óptico no lineal cuando se irradian con luz. Los cromóforos son cualquier unidad molecular cuya interacción con la luz da lugar a un efecto óptico no lineal. El efecto deseado puede producirse a longitudes de onda resonantes o no resonantes. La actividad de un cromóforo específico en un material óptico no lineal se establece como su hiperpolarizabilidad, que está directamente relacionada con el momento dipolar molecular del cromóforo.

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, cíclicos o ramificados. Se entiende que para los restos cíclicos se requieren al menos tres átomos de carbono en dicho grupo alquilo.

El término "grupo cíclico saturado" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario,

incluye restos cíclicos no aromáticos, completamente saturados, en los que alquilo es tal como se definió anteriormente.

La expresión "sal(es) aceptables", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de la invención son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinano, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida pueden formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y particularmente las sales de sodio y de potasio.

El término "solvato", tal como se usa en el presente documento, incluye un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

El término "hidrato", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Determinados compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y por tanto aparecer en diferentes formas enantioméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos de la invención y mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención también pueden aparecer como tautómeros. Esta invención se refiere al uso todos los tautómeros y mezclas de los mismos de este tipo.

La invención en cuestión también incluye compuestos marcados isotópicamente, y las sales comercialmente aceptables de los mismos, que son idénticos a los citados en las fórmulas I y II excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , respectivamente. Los compuestos de la presente invención y las sales comercialmente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de sustratos y/o fármacos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas que resultan de una mayor estabilidad. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I de esta invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones más adelante, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente de fácil disponibilidad por un reactivo no marcado isotópicamente.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención son estructuras útiles para la producción de efectos ONL.

La hiperpolarizabilidad de primer orden (β) es una de las propiedades ONL más comunes y útiles. Las hiperpolarizabilidades de mayor orden son útiles en otras aplicaciones tales como aplicaciones completamente ópticas (luz-conmutación-luz). Para determinar si un material, tal como un compuesto o polímero, incluye un cromóforo óptico no lineal con carácter hiperpolar de primer orden, puede realizarse la siguiente prueba. En primer lugar, se coloca el material en forma de una película delgada en un campo eléctrico para alinear los dipolos. Esto puede realizarse intercalando una película del material entre electrodos, tal como sustratos de óxido de indio y estaño (ITO), películas de oro o películas de plata, por ejemplo.

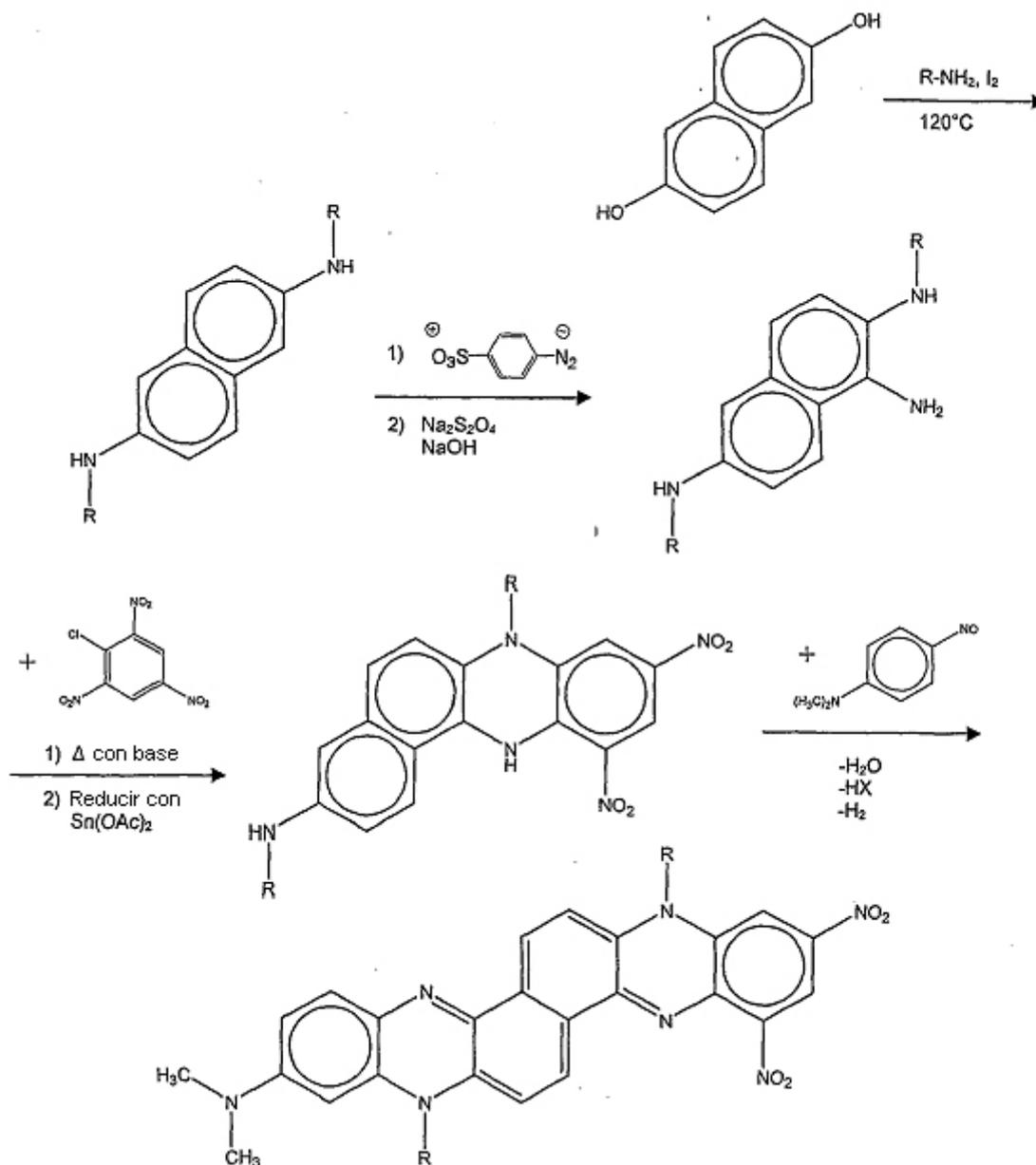
Para generar un campo eléctrico de polarización, se aplica entonces un potencial eléctrico a los electrodos al mismo tiempo que se calienta el material hasta casi su temperatura de transición vítrea (T_g). Tras un periodo de tiempo adecuado, la temperatura se reduce gradualmente al mismo tiempo que se mantiene el campo eléctrico de polarización. Alternativamente, el material puede polarizarse mediante el método de polarización por corona, en el que una aguja cargada eléctricamente a una distancia adecuada desde la película de material proporciona el campo

eléctrico de polarización. En cualquier caso, los dipolos en el material tienden a alinearse con el campo.

La propiedad óptica no lineal del material polarizado se somete entonces a prueba tal como sigue. Se hace pasar luz polarizada, a menudo de un láser, a través del material polarizado, luego a través de un filtro de polarización, y hasta un detector de la intensidad de luz. Si se varía la intensidad de luz recibida en los cambios del detector como potencial eléctrico aplicado a los electrodos, el material incorpora un cromóforo óptico no lineal y tiene un índice de refracción electroópticamente variable. Una discusión más detallada de técnicas para mediar las constantes electroópticas de una película polarizada que incorpora cromóforos ópticos no lineales puede encontrarse en Chia-Chi Teng, Measuring Electro-Optic Constants of a Poled Film, en Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers, cap. 7, 447-49 (Hari Singh Nalwa & Seizo Miyata eds., 1997), incorporado como referencia en su totalidad.

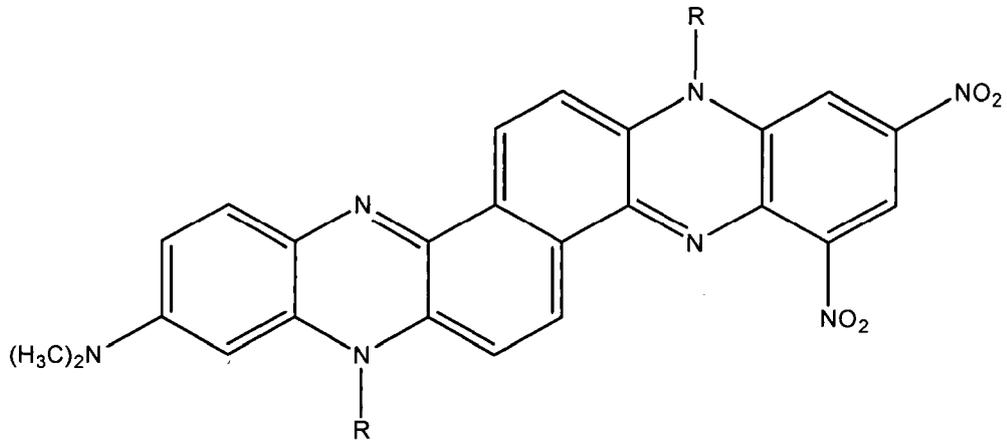
La relación entre el cambio en el potencial eléctrico aplicado frente al cambio en el índice de refracción del material puede representarse como su coeficiente EO r_{33} . Este efecto se denomina comúnmente efecto electroóptico o EO. Los dispositivos que incluyen materiales que cambian su índice de refracción en respuesta a cambios en un potencial eléctrico aplicado se denominan dispositivos electroópticos (EO).

Un compuesto de ejemplo de la invención puede prepararse según el siguiente esquema de reacción. R, en el esquema de reacción y la discusión a continuación, es tal como se definió anteriormente.



REIVINDICACIONES

1. Cromóforo ONL de fórmula general:



en la que R es alquilo C₁-C₁₀.