



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012000419-0 B1



(22) Data do Depósito: 02/07/2010

(45) Data de Concessão: 22/10/2019

(54) Título: COMPOSTOS AZO, MATERIAL DE DISPOSITIVO OFTÁLMICO, LENTE INTRAOCULAR, E DISPOSITIVO OFTÁLMICO

(51) Int.Cl.: C09B 29/12; C09B 43/20; C09B 69/10; G02B 1/04.

(30) Prioridade Unionista: 06/07/2009 US 61/223,275.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): WALTER R. LAREDO.

(86) Pedido PCT: PCT US2010040976 de 02/07/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/005713 de 13/01/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/01/2012

(57) Resumo: COMPOSTOS AZO, MATERIAL DE DISPOSITIVO OFTÁLMICO, LENTE INTRAOCULAR, E DISPOSITIVO OFTÁLMICO A presente invenção se refere aos compostos azo que bloqueiam luz visível. Estes absorventes de luz são particularmente adequados para uso em materiais de lentes intraoculares.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSTOS AZO, MATERIAL DE DISPOSITIVO OFTÁLMICO,
LENTE INTRAOCULAR, E DISPOSITIVO OFTÁLMICO".**

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção se refere aos absorventes de luz visíveis. Em particular, esta invenção se refere aos novos monômeros compostos azo especialmente adequados para uso em materiais de lente oftálmicos implantáveis.

Antecedente da Invenção

[0002] Os absorventes de luz visível e UV são conhecidos como ingredientes para materiais poliméricos usados para fazer lentes oftálmicas, e tais absorventes podem ser usados em combinação um com outro. Estes absorventes são preferivelmente covalentemente ligados à rede polimérica do material de lente em vez de simplesmente fisicamente capturados no material para preveni-los de migração, separação de fase ou lixiviação do material de lente. Tal estabilidade é particularmente importante para lentes oftálmicas implantáveis onde a lixiviação do absorvente pode apresentar tanto resultados toxicológicos quanto levar à perda de atividade de bloqueio de luz visível no implante.

[0003] Muitos absorventes contêm grupos polimerizáveis olefínicos convencionais, tais como grupos metacrilato, acrilato, metacrilamida, acrilamida ou estireno. A copolimerização com outros ingredientes nos materiais de lente, tipicamente com um iniciador de radical, incorpora os absorventes na cadeia de polímero resultante. A incorporação de grupos funcionais adicionais em um absorvente pode influenciar uma ou mais das propriedades de absorção de luz do absorvente, solubilidade ou reatividade. Se o absorvente não tiver solubilidade suficiente no resto dos ingredientes de material de lente oftálmico materiais de lente poliméricos, o absorvente pode se fundir em domínios que podem interagir com luz e resultar em claridade óptica diminuída da lente.

[0004] Os exemplos de absorventes de luz visíveis adequados para uso em lentes intraoculares podem ser encontrados na Patente dos Estados Unidos nº 5.470.932. O que se necessita é de compostos de absorção de luz visível adicionais que são copolimerizáveis com outros ingredientes em materiais de lente implantáveis, relativamente baratos de sintetizar, e são eficientes na absorção de luz entre aproximadamente 380 a 495 nm.

Sumário da Invenção

[0005] A presente invenção fornece novos compostos azo que satisfazem os objetivos acima. Estes compostos azo são especialmente adequados para uso como monômeros que absorvem uma porção de luz visível (aproximadamente 380 a 495 nm). Estes absorventes são adequados para uso em lentes oftálmicas, incluindo lentes de contato. Eles são particularmente úteis em lentes implantáveis, tais como lentes intraoculares (IOLs).

[0006] Os compostos azo da presente invenção contêm grupos reativos, que permitem a ligação dos absorventes a materiais de lente oculares. Além disso, os absorventes da presente invenção podem ser sintetizados em aproximadamente 3 a 4 etapas a partir de materiais de partida baratos, facilmente disponíveis sem a necessidade de cromatografia de coluna.

[0007] A presente invenção também se refere a materiais de dispositivo oftálmico contendo tais compostos.

Breve Descrição das Figuras

[0008] As Figuras 1 a 4 mostram o percentual de curvas de transmitância para os compostos A a C em várias concentrações.

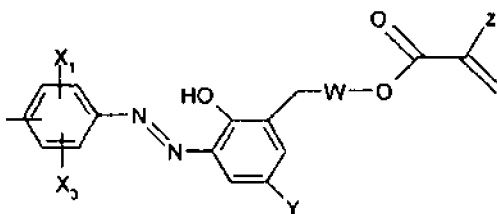
[0009] A Figura 5 mostra o percentual de curva de transmitância para uma combinação de Composto A e o absorvente de UV ("UV-1").

[00010] A Figura 6 mostra os resultados de fotoestabilidade para a formulação de exemplo 11D após exposição à luz equivalente a 20 anos

Descrição Detalhada da Invenção

[00011] A menos que indicadas de outro modo, todas as quantidades de ingrediente expressas em termos de porcentagem são apresentadas como % em peso/peso.

[00012] Os compostos azo da presente invenção têm a seguinte estrutura:



Fórmula I

em que

X₁, X₂, e X₃ independentemente = H, C₁ - C₆ alquila, C₁ - C₆ alcóxi, fenóxi, ou benzilóxi;

Y = H, F, Cl, Br, I, ou C₁ - C₆ alquila;

W = nada ou -O-C(=O)-NH-CH₂-CH₂-; e

Z = H, CH₃, C₂H₅, ou CH₂OH.

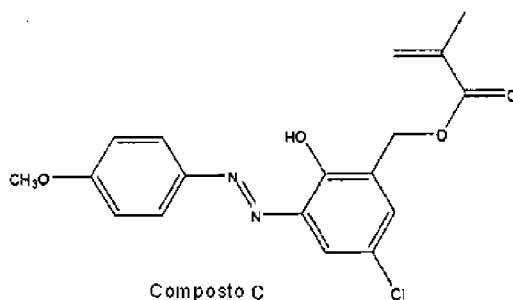
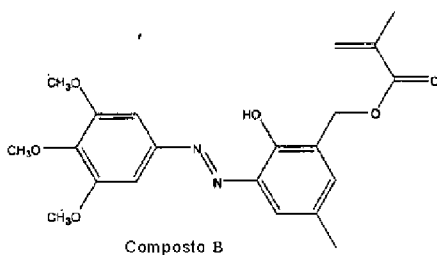
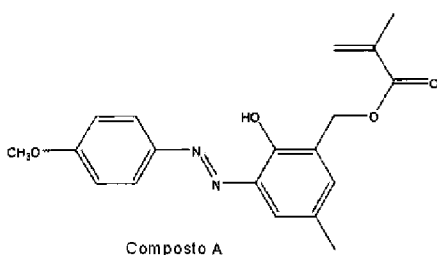
Os compostos preferidos de Fórmula 1 são aqueles em que X₁, X₂, e X₃ independentemente = H, C₁ - C₄ alquila, ou C₁ - C₄ alcóxi,

Y = H, Cl ou C₁ - C₄ alquila;

W = nada; e

Z é H ou CH₃.

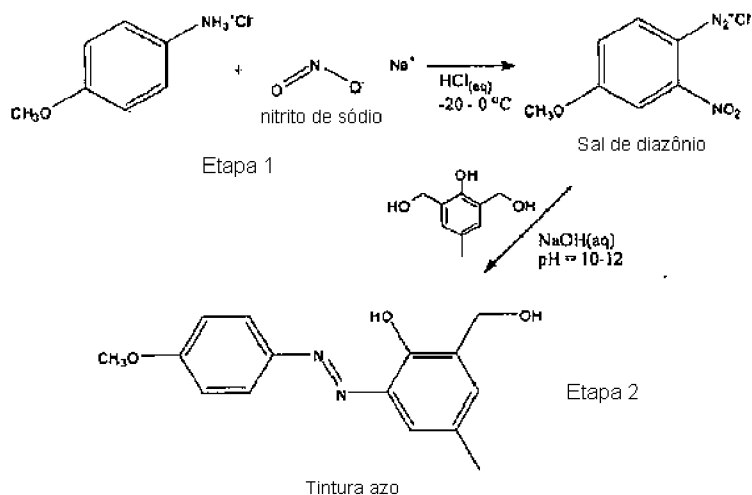
[00013] Os compostos mais preferidos de Fórmula I são os três seguintes compostos: metacrilato de 2-hidróxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)-5-metilbenzila ("Composto A"); metacrilato de 2-hidróxi-5-metil-3-((3,4,5-trimetóxi-fenil)diazenil)benzila ("Composto B"); e metacrilato de 5-cloro-2-hidróxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)benzila ("Composto C").



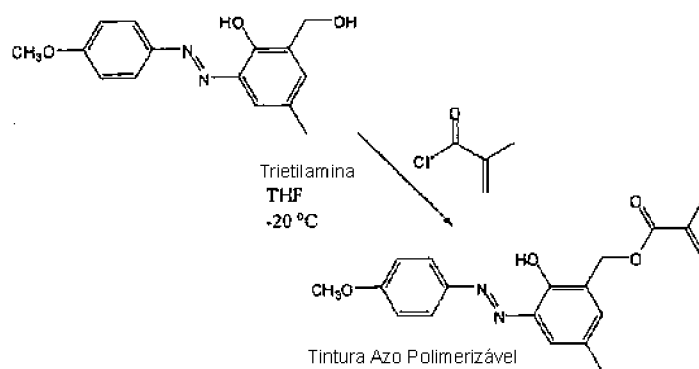
[00014] Os compostos mais preferidos de Fórmula I são os compostos A e B.

[00015] Uma síntese representativa dos compostos azo de Fórmula I é como segue:

1. Nas etapas 1 e 2, o sal de diazônio de um derivado de 2-nitroanilina é preparado e subsequentemente reagido com um composto de fenol desejado para formar uma tintura de azo.



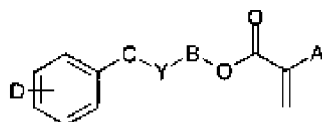
2. Na etapa 3, o grupo hidroxila livre da tintura de azo é esterificado para formar uma tintura de azo polimerizável contendo um grupo (met)acrilato. O grupo (met)acrilato pode em seguida formar ligações covalentes quando reagido com monômeros de vinila, comonômeros, macrômeros, agentes de ligação cruzada, e outros componentes tipicamente usados na fabricação de materiais oculares copoliméricos, particularmente IOLs acrílicos.



[00016] Os compostos azo da presente invenção são adequados para uso em materiais de dispositivo oftálmicos, particularmente, IOLs. Os materiais de IOL geralmente conterão de 0,005 a 0,2% (peso/peso) de um composto de Fórmula I. Preferivelmente, os materiais de IOL conterão de 0,01 a 0,08 % (peso/peso) de um composto da presente invenção. Mais preferivelmente, os materiais de IOL conterão de 0,01 a 0,05 % (peso/peso) de um composto da presente invenção. Tais materiais do dispositivo são preparados copolimerizando-se os compostos de Fórmula I com outros ingredientes, tais como materiais de formação do dispositivo, agentes de ligação cruzada. O IOL ou outros materiais de dispositivo oftálmico contendo os compostos de Fórmula I opcionalmente contêm absorventes de UV e outros absorventes de luz visível.

[00017] Muitos monômeros de formação do dispositivo são conhecidos na técnica e incluem tanto monômeros acrílicos quanto contendo silicones entre outros. Veja, por exemplo, patentes dos estados Unidos nos 7.101.949; 7.067.602; 7,037.954; 6.872.793

6.852.793; 6.846.897; 6.806.337; 6,528.602; e 5.693.095. No caso de IOLs, qualquer material de dispositivo IOL é adequado para uso nas composições da presente invenção. Preferivelmente, os materiais de dispositivo oftálmico compreendem um monômero de formação de dispositivo acrílico ou metacrílico. Mais preferivelmente, os monômeros de formação do dispositivo compreendem um monômero de Fórmula II:



II

em que na Fórmula II:

A é H, CH₃, CH₂CH₃, ou CH₂OH;

B é (CH₂)_m ou [O(CH₂)₂]_z;

C é (CH₂)_w;

m é 2 - 6;

z é 1 - 10;

Y é nada, O, S, ou NR', desde que se Y for O, S, ou NR', em seguida B seja (CH₂)_m;

R' é H, CH₃, C_nH_{2n'+1} (n'=1 -10), iso-OC₃H₇, C₆H₅, ou CH₂C₆H₅;

w é 0 - 6, desde que m + w ≤ 8; e

D é H, C₁ - C₄ alquila, C₁ - C₄ alcóxi, C₆H₅, CH₂C₆H₅ ou halogênio.

[00018] Os monômeros preferidos de Fórmula II são aqueles em que A é H ou CH₃, B é (CH₂)_m, m é 2 - 5, Y é nada ou O, w é 0 - 1, e D é H. Os mais preferidos são metacrilato de 2-feniletila; metacrilato de 4-fenilbutila; metacrilato de 5-fenilpentila; metacrilato de 3-benziloxietila; e metacrilato de 3-benziloxipropila; e seu acrilato correspondente.

[00019] Os monômeros de Fórmula II são conhecidos e podem ser feitos por métodos conhecidos. Por exemplo, o álcool conjugado do monômero desejado pode ser combinado em um vaso de reação com

metacrilato de metila, titanato de tetrabutila (catalisador), e um inibidor de polimerização tal como 4-benzilóxi fenol. O vaso pode em seguida ser aquecido para facilitar a reação e destilar os subprodutos de reação para conduzir a reação até a conclusão. Os esquemas de síntese alternativa envolvem adição de ácido metacrílico ao álcool conjugado e catalizado com uma carbodiimida ou mistura do álcool conjugado com cloreto de metacrilato e uma base tal como piridina ou trietilamina.

[00020] Os materiais de dispositivo geralmente compreendem um total de pelo menos cerca de 75%, preferivelmente pelo menos cerca de 80%, de monômeros de formação do dispositivo.

[00021] Além de um absorvente da presente invenção e um monômero de formação do dispositivo, os materiais de dispositivo da presente invenção geralmente compreendem um agente de ligação cruzada. O agente de ligação cruzada usado nos materiais de dispositivo desta invenção pode ser qualquer composto terminalmente etilenicamente insaturado tendo mais do que um grupo insaturado. Os agentes de ligação cruzada adequados incluem, por exemplo: dimetacrilato de etileno glicol; dimetacrilato de dietileno glicol; metacrilato de alila; dimetacrilato de 1,3-propineodiol; dimetacrilato de 2,3-propanediol; dimetacrilato de 1,6-hexanodiol; dimetacrilato de 1,4-butanodiol; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ onde $p = 0 - 50$; e $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{O}-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ onde $t = 3 - 20$; e seu acrilato correspondente. Um monômero de ligação cruzada preferido é $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ onde p é de forma que o peso molecular de número médio seja cerca de 400, cerca de 600, ou cerca de 1000.

[00022] Geralmente, a quantidade total do componente de ligação cruzada é pelo menos 0,1% em peso e, dependendo da identidade e concentração dos componentes residuais e das propriedades físicas desejadas, pode variar até cerca de 20% em peso. A faixa de

concentração preferida para o componente de ligação cruzada é de 1 a 5% para compostos hidrofóbicos pequenos com pesos moleculares tipicamente inferiores a 500 Daltons, e 5 a 17% (peso/peso) para compostos hidrofílicos grandes com pesos moleculares tipicamente entre 500 a 5000 Daltons.

[00023] Os iniciadores de polimerização adequados para materiais de dispositivo contendo um composto da presente invenção incluem iniciadores térmicos e fotoiniciadores. Os iniciadores térmicos preferidos incluem iniciadores de radical livre de peróxido, tal como (peroxi-2-etil)hexanoato de t-butila e di-(terc-butilcicloexil)peroxidicarbonato (comercialmente disponível como Perkadox[®] 16 por Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois). Os iniciadores estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 5% (peso/peso) ou menos. Porque os iniciadores de radical livre não se tornam quimicamente uma parte dos polímeros formados, a quantidade total de iniciadores não é costumeiramente incluída quando se determina as quantidades de outros ingredientes.

[00024] Os materiais de dispositivo contendo um composto azo da presente invenção opcionalmente também contêm um absorvente de UV e/ou outros absorventes de luz visível. Muitos absorventes de UV adequados reativos (copolimerizáveis) para uso em lentes e dispositivos oftálmicos implantáveis são conhecidos. Os absorventes de UV preferidos incluem aqueles descritos no Pedido de Patente Provisória de copendência dos Estados Unidos nº de série 61/11 1204, designado em comum, depositado 4 de novembro de 2008. Os absorventes de UV estão tipicamente presentes em materiais de lentes intraoculares.

[00025] Além do composto azo de Fórmula I, um monômero de formação de dispositivo, um agente de ligação cruzada, e opcionalmente um absorvente de UV ou outro absorvente de luz visível, os materiais da presente invenção podem também conter outros

ingredientes, incluindo, porém não limitados a, agentes para reduzir a aderência ou brilho. Os exemplos de agentes para reduzir a aderência são aqueles descritos nos pedidos de patente dos Estados Unidos n^{os} 2009/0132039 A1 e 2009/0137745 A1. Os exemplos de agentes para reduzir brilho são aqueles descritos nos pedidos de patente dos Estados Unidos n^{os} 2009/0093604 A1 e 2009/0088544 A1.

[00026] Os IOLs construídos dos materiais da presente invenção podem ser de qualquer planejamento capaz de ser enrolado ou dobrado em uma seção cruzada pequena que pode ajustar-se por meio de uma incisão relativamente menor. Por exemplo, os IOLs podem ser do que é conhecido como um planejamento de parte ou múltiplas partes, e compreendem componentes ópticos ou hápticos. O componente óptico é aquela porção que serve como a lente. Os componentes hápticos são ligados ao óptico e mantêm o óptico em seu próprio lugar no olho. O(s) componente(s) háptico(s) e óptico(s) podem ser do mesmo material ou diferente. Uma lente de múltiplas partes é desse modo chamado porque o(s) componente(s) óptico(s) e háptico(s) são feitos separadamente e em seguida os componentes hápticos são ligados ao óptico. Em uma lente de parte única, os componentes hápticos e óptico são formados de uma parte de material. Dependendo do material, os componentes hápticos são em seguida cortados, ou torneados, fora do material para produzir o IOL.

[00027] Além dos IOLs, os materiais da presente invenção são também adequados para uso em outros dispositivos oftálmicos, tais como lentes de contato, ceratoprótese, e blocos ou anéis corneanos.

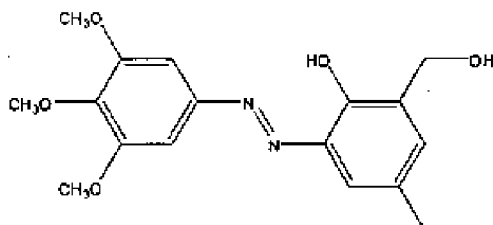
[00028] A invenção será também ilustrada pelos exemplos seguintes, que são destinados a serem ilustrativos, porém não limitantes.

EXEMPLO 1

Síntese de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-((3,4,5-trimetoxifenil)-diazetil)fenol

[00029] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL equipado com

um agitador magnético foram adicionados 9,06 g (49,4 mmol) 3,4,5-trimetoxianilina (Aldrich, Milwaukee, WI), 21 mL de HCl(aq) concentrado (JT. Baker), 100 mL de etanol absoluto, e 100 mL de água desionizada. Nitrito de sódio (3,63 g, 52,6 mmol, Sigma-Aldhch) em 30 mL de água foi adicionado gota a gota durante 30 minutos ao mesmo tempo em que mantendo a mistura reacional a -10°C . A mistura reacional foi agitada durante mais 1 hora. Ácido sulfúrico (300 mg, Aldrich) foi adicionado e a mistura foi agitada durante mais 20 minutos. Os sólidos foram filtrados e o filtrado frio foi excluído. (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol foi dissolvido em 100 mL de água desionizada. Aproximadamente um quarto em volume em uma solução composta de 10,0 g (250 mmol) de NaOH em água foi adicionado à solução de (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol e a mistura foi resfriada para 0°C . A mistura de diazônio e a solução de NaOH residual foram adicionadas simultaneamente à mistura de (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol durante 30 a 60 minutos e em seguida agitadas durante 1 hora a 0°C e 4 horas em temperatura ambiente. A mistura foi despejada em 3L de água desionizada e acidificada para pH 4 com HCl a 1N. O sólido foi filtrado e lavado com vários litros de água e seco a vácuo a 50°C para fornecer um produto sólido escuro. ^1H RMN (CDCl_3) delta: 13,21 (s, 1 H, Ar-OH), 7,71 (s, 1H, Ar-H), 7,21 (s, 1 H, Ar-H), 7,15 (s, 2H, Ar-OH), 4,78 (s, 2H, Ar- CH_2), 3,96 (s, 6H, Ar- OCH_3), 3,94 (s, 3H, Ar- OCH_3), 2,39 (s, 3H, Ar- CH_3).



[00030] Este composto (e outros abaixo) pode ser funcionalizado com grupos de (met)acrilato pendente (de acordo com a Fórmula I) por várias rotinas de esterificação. Por exemplo, o composto é dissolvido

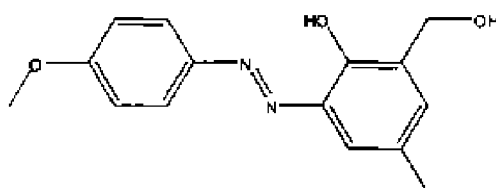
em tetraidrofurano ou diclorometano anidro contendo MEHQ como inibidor e pirimidina como aceptor de HCl. Aproximadamente 1 a 1,5 equivalentes molares de cloreto de metacrilóila é adicionado gota a gota a -20 - 0°C. Na adição do cloreto de metacrilóila o banho de resfriamento é removido e a mistura reacional é deixada agitar em temperatura ambiente durante 20 horas. Os sais de HCl são removidos por filtragem e a camada orgânica é lavada com 0,5 - HCl a 1N, seca com MgSO₄ ou Na₂SO₄, e em seguida concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto cru, que é recristalizado em metanol ou etanol para fornecer o produto desejado. Outras rotinas de esterificação padrão conhecidas por aqueles versados na técnica incluem rotinas de anidreto metacrílico e metacrilato de metila.

EXEMPLO 2

Síntese de 2-(hidroximetil)-6-((4-metoxifenil)-diazetil)-4-metilfenol.

[00031] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL equipado com um agitador magnético foi adicionado 8,91 g (72.4 mmol) de p-anisidina (Aldrich), 30 mL de HCl(aq) concentrado (J. T. Baker), 150 mL de etanol absoluto e 150 mL de água desionizada. Nitrito de sódio (5.36 g, 77,6 mmol) em 30 mL de água foi adicionado gota a gota durante 30 minutos ao mesmo tempo em que mantendo a mistura reacional a -10°C. A mistura reacional foi agitada durante mais 1 hora. 300 mg de ácido sulfúrico foram adicionados e em seguida agitados durante mais 20 minutos. Os sólidos foram filtrados fora e a solução de diazônio fria foi excluída. (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol foi dissolvido em 100 mL de água desionizada. Aproximadamente um quarto em volume em uma solução composta de 14,7 g (367 mmol) de NaOH em água foi adicionado à solução de (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol e a mistura reacional foi resfriada para 0°C. A mistura de diazônio e a solução de NaOH residual foram adicionadas simultaneamente à mistura de (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol durante 30 a 60

minutos e em seguida agitadas durante mais 1 hora a 0°C e 4 horas em temperatura ambiente. A mistura foi despejada em 3L de água desionizada e acidificada para pH 4 com HCl a 1N. O sólido foi filtrado e lavado com vários litros de água e seco a vácuo a 50°C para fornecer 15,9 g (81%) de um sólido laranja. ¹H RMN (CDCl₃) delta: 13,22 (s, 1 H, Ar-OH), 7,85 (m, 2H, Ar-H), 7,66 (s, 1 H, Ar-H), 7,17 (s, 1 H, Ar-H), 7,03 (m, 2H, Ar-H), 4,77 (s, 2H, Ar-CH₂), 3,89 (s, 3H, CH₃O-Ar), 2,37 (s, 3H, Ar-CH₃).

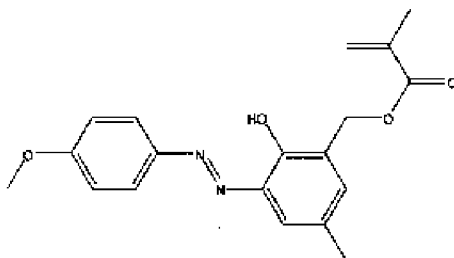


EXEMPLO 3

A síntese de metacrilato de 2-hidróxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)-5-metilbenzila ("Composto A")

[00032] Em um frasco de fundo redondo de 500 mL equipado com um agitador magnético e entrada de gás foram dissolvidos 8,75 g (32,1 mmol) de 2-(hidroximetil)-6-((4-metoxifenil)-diazenil)-4-metilfenol em 300 mL de THF anidro. ~50 mg 4-metoxifenol (MEHQ) foram adicionados seguidos por 16,5 g (209 mmol) piridina anidrosa. A mistura reacional foi resfriada para -20°C e 4,91 g (47,0 mmol) de cloreto de metacrilóila foram adicionados gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante 1 hora a -20°C e em seguida 20 horas em temperatura ambiente. O sólido foi filtrado e dietil éter (200 mL) e acetato de etila (200 mL) foram adicionados ao filtrado. A camada orgânica foi lavada com HCl a 0,5 N, e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto cru foi recristalizado em metanol para fornecer um sólido laranja que foi enxaguado com etanol frio e em seguida durante 20 horas a vácuo (0,1 mm Hg) em temperatura ambiente para fornecer 7,0 g (64%). ¹H RMN (CDCl₃) delta: 13,12 (s, 1 H, Ar-OH), 7,84 (m, 2H, Ar-H), 7,68 (s, 1 H,

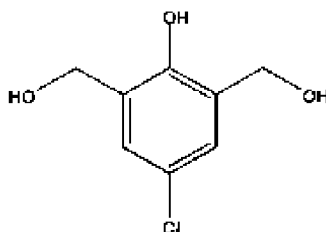
Ar-H), 7,23 (s, 1 H, Ar-H), 7,02 (m, 2H, Ar-H), 6,16 (s, 1 H, vinil-H), 5,58 (s, 1 H, vinil-H), 5,31 (s, 2H, Ar-CH₂), 3,89 (s, 3H, CH₃O-Ar), 2,38 (s, 3H, Ar-CH₃), 1,98 (s, 3H, C=C-CH₃).



EXEMPLO 4

Síntese de (5-cloro-2-hidróxi-1,3-fenileno)-dimetanol

[00033] Em uma garrafa graduada de 1 litro equipada com agitador magnético foram suspensos 100,4 (781 mmol) g de 4-clorofenol (99+%, Aldrich) em 500 mL de água. Uma solução composta de 38,9 g (973 mmol) de NaOH em 100 mL de água foi adicionada gota a gota à mistura reacional resultando em clareamento da suspensão. 168 g (2,07 mol) de solução de formaldeído (37% em água, Aldrich) foram adicionados e a mistura reacional foi revestida em folha de alumínio e deixada agitar durante 10 dias em temperatura ambiente e mais 3 dias sem agitação. A mistura foi resfriada para 0°C e filtrada. O sólido foi suspenso em ~800 mL de água, e acidificada com 70 mL de ácido acético glacial. A mistura foi resfriada para 0°C, filtrada, e o sólido foi suspenso em 500 mL de água, resfriado para 0°C, e filtrado. O sólido não totalmente branco foi seco a vácuo para fornecer 43,8 g (30%). ¹H RMN (DMF-d₇) delta: 7,35 (s, 2H, Ar-H), 4,86 (s, 4H, Ar-CH₂).

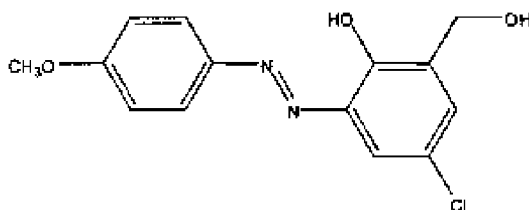


EXEMPLO 5

Síntese de 4-cloro-2-((hidroximetil)-6-((4-metoxifenil)-diazenil)fenol

[00034] Em um frasco de fundo redondo de 250 mL equipado com

um agitador magnético foram adicionados 7,60 g (61,7 mmol) de p-anisidina, 26 mL de HCl(aq) concentrado, 150 mL de etanol absoluto, e 150 mL de água desionizada. Nitrito de sódio (4,58 g, 66,3 mmol) em 30 mL de água foi adicionado gota a gota durante 30 minutos ao mesmo tempo em que mantendo a mistura reacional a -10°C . A mistura reacional foi agitada durante mais 1 hora, 300 mg de ácido sulfúrico foram adicionados e a mistura foi agitada durante mais 20 minutos. Os sólidos foram filtrados fora e a solução de diazônio fria foi excluída. (5-cloro-2-hidróxi-1,3-fenileno)dimetanol de exemplo 3 foi dissolvido em 100 mL de água desionizada. Aproximadamente um quarto em volume em uma solução composta de 12,7 g (318 mmol) de NaOH em água foi adicionado à solução de (5-cloro-2-hidróxi-1,3-fenileno)dimetanol e a mistura reacional foi resfriada para 0°C . A mistura de diazônio e solução de NaOH residual foram adicionadas simultaneamente à mistura de (5-cloro-2-hidróxi-1,3-fenileno)dimetanol durante 30 a 60 minutos. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi despejada em 3L de água desionizada e acidificada para pH 4 com HCl a 1N. O sólido foi filtrado e lavado com vários litros de água e seco a vácuo a 50°C para fornecer um sólido escuro.



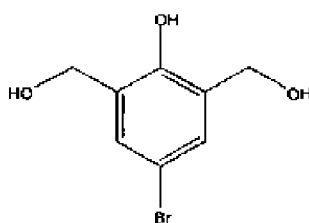
[00035] Este composto pode ser esterificado de acordo com métodos conhecidos (ver exemplo 1 acima).

EXEMPLO 6

Síntese de (5-bromo-2-hidróxi-1,3-fenileno)dimetanol

[00036] Em uma garrafa graduada de 2 litros equipada com agitador magnético foram suspensos 101 g (585 mmol) de 4-bromofenol em 500 mL de água. Uma solução composta de 28,9 g (723 mmol) de NaOH em 100 mL de água foi adicionada toda de uma vez à mistura reacional. 128

g (1,58 mol) de solução de formaldeído (Aldrich, 37% em água) foram em seguida adicionados e a mistura reacional foi revestida em folha de alumínio e deixada agitar durante 45 dias em temperatura ambiente. Ácido acético glacial (60 mL, 1,0 mol) foi adicionado para precipitar o sólido. O sólido foi lavado com quantidades amplas de água e em seguida seco sob alto vácuo (0,1 mm Hg) durante 20 horas a 50°C e temperatura ambiente durante 48 horas para fornecer 101,2 g (74%) de um sólido laranja claro. ^1H RMN (DMF-d7) delta: 8,21 (s, 1 H, fenol OH), 7,56 (s, 2H, Ar-H), 5,70 (s, 2H, OH), 4,90 (s, 4H, CH₂).

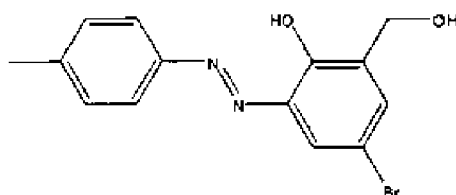


EXEMPLO 7

Síntese de 4-bromo-2-(hidroximetil)-6-(p-tolildiazenil)fenol

[00037] Em um frasco de fundo redondo de 500 mL equipado com um agitador magnético foram adicionados 10,6 g (98.9 mmol) de p-toluidina (Aldrich), 42 mL de HCl(aq) concentrado (J. T. Baker), água desionizada (100 mL), e etanol (100 mL) e a mistura reacional foi resfriada para 0°C. Nitrito de sódio (7,21 g, 104 mmol) em 50 mL de água foi adicionado gota a gota durante 30 minutos ao mesmo tempo em que mantendo a mistura reacional 0°C. A mistura reacional foi agitada durante mais 1 hora. 300 mg de ácido sulfúrico foram adicionados para destruir o nitreto em excesso e a mistura foi agitada durante mais 20 minutos. (5-bromo-2-hidróxi-1,3-fenileno)-dimetanol de exemplo 6 foi dissolvido em 400 mL etanol/água desionizada em 50/50. Aproximadamente um quarto em volume em uma solução composta de 21,3 g (533 mmol) de NaOH em 100 mL de água foi adicionado à solução de (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol a 0°C. A mistura de diazônio e a solução de NaOH residual foram adicionadas

simultaneamente à mistura de (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol durante 60 minutos. A mistura reacional foi agitada durante 20 horas em temperatura ambiente e em seguida despejada em 3,5 L de água desionizada e acidificada para pH 4-5 com HCl a 1N. O sólido foi filtrado, enxaguado com quantidades amplas de água, e seca a vácuo (0,1 mm Hg) para fornecer 16,64 g (52%) de um sólido escuro.



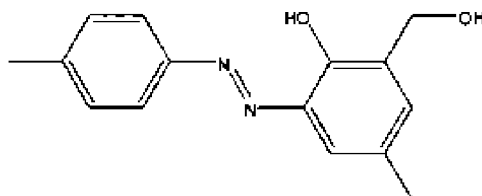
[00038] Como no caso do exemplo 6, este composto pode ser esterificado de acordo com métodos conhecidos (ver exemplo 1 acima).

EXEMPLO 8

Síntese de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-(p-tolildiazenil)fenol

[00039] Em um frasco de fundo redondo de 500 mL equipado com um agitador magnético foram carregados 10,6 g (98,9 mmol) de p-toluidina (99%, Aldrich), 42 mL (500 mmol) de HCl(aq) concentrado (J. T. Baker), 10 mL de água desionizada, e etanol (100 mL) e a mistura reacional foi resfriada para 0°C. Nitrito de sódio (7.21- g, 105 mmol) (Sigma-Aldrich) em 50 mL de água foi adicionado gota a gota durante 20 minutos a 0°C. A mistura reacional foi agitada durante mais 1 hora. 300 mg de ácido sulfúrico (Aldrich) foram adicionados para destruir o nitreto em excesso e a mistura foi agitada durante mais 20 minutos. (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol (95%, Aldrich) foi dissolvido em 400 mL de água desionizada/etanol em 50/50. Aproximadamente um quarto em volume de uma solução de hidróxido de sódio aquosa (>97%, Aldrich) (21,34 g/100 mL) foi adicionado à solução de (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol e resfriado para 0°C. A mistura de diazônio e a solução de NaOH residual foram adicionadas simultaneamente à mistura de (2-hidróxi-5-metil-1,3-fenileno)dimetanol durante 60 minutos. A mistura reacional foi agitada durante 20 horas em temperatura

ambiente e em seguida despejada em 3,5 L de água desionizada e acidificada para pH 4-5 com HCl a 1N. O sólido foi filtrado e seco sob alto vácuo até peso constante para fornecer 17,8 g (70%) de um sólido laranja. ¹H RMN (CDCl₃) delta: 13,28 (s, 1H, Ar-OH), 7,76 (d, 2H, Ar-H), 7,68 (s, 1 H, Ar-H), 7,31 (d, 2H, Ar-H), 7,19 (s, 1 H, Ar-H), 4,77 (s, 2H, CH₂), 2,44 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,38 (s, 3H, Ar-CH₃).

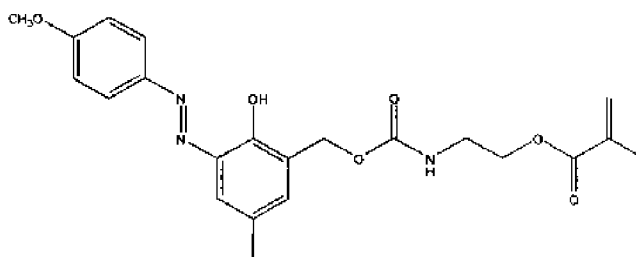


[00040] Como no caso de exemplo 6, este composto pode ser esterificado de acordo com métodos conhecidos (ver exemplo 1 acima).

EXEMPLO 9

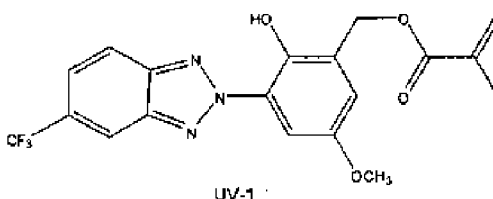
Síntese de metacrilato de 2-((2-hidróxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)-5-metilbenzilóxi)-carbonilamino)etila

[00041] Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 500 mL equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foram dissolvidos 5,01 g (18,4 mmol) de 2-(hidroximetil)-6-((4-metoxifenil)diazenil)-4-metilfenol de exemplo 2 em 300 mL de THF anidro. Octoato estano (50 mg, Pfaltz & Bauer) foi adicionado seguido por metacrilato de 2-isocianatoetila (3,14 g, 20,2 mmol). MEHQ (100 mg) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 20 horas a 60°C e em seguida despejada em 200 mL de éter de dietila, e lavado com HCl a 0,5 N e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada, e tratada com Rotovap para fornecer o produto desejado que foi recristalizado em etanol para fornecer 6,0 g (76%) de um sólido laranja. ¹H RMN (CDCl₃) delta: 13,22 (s, 1 H, Ar-OH), 7,85 (m, 2H, Ar-H), 7,69 (s, 1 H, Ar-H), 7,23 (s, 1 H, Ar-H), 7,03 (m, 2H, Ar-H), 6,09 (s, 1 H, vinil-H), 5,57 (s, 1 H, vinil-H), 5,24 (s, 2H, Ar-CH₂), 5,02 (s, 1 H, CONH), 4,24 (m, 2H, CH₂OCO), 3,90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3,53 (m, 2H, OCNHCH₂), 2,38 (s, 3H, Ar-CH₃), 1,92 (s, 3H, CH₃-C=C).



EXEMPLO 10

[00042] As curvas de transmitância para os compostos A - C foram geradas por espectroscopia de UV/Vis. Cada composto foi dissolvido em cloroformiato na concentração indicada e avaliado em um espectrômetro de UV/Vis PerkinElmer Lambda 35. Os resultados são mostrados nas Figuras 1 a 4. Além disso, uma curva de transmitância para uma combinação de Composto A e o absorvente de UV metacrilato de 2-hidróxi-5-metóxi-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)benzila ("UV-1"; mostrado abaixo) foi gerada usando o mesmo procedimento. Os resultados para esta combinação são mostrados na Figura 5.



EXEMPLO 11

Formulações de IOL Acrílico

[00043] Os compostos de Fórmula I podem ser formulados em materiais de IOL como mostrado nas tabelas 1 a 3 abaixo. Todos os componentes são misturados em turbilhamento em um frasco de vidro de 30 mL, desgaseificados com nitrogênio, e em seguida filtrados com seringa usando um filtro de Teflon de 0,2 micron em moldes de polipropileno. As amostras são termicamente curadas a 70°C durante 1 hora e 110°C durante 2 horas e em seguida extraídas em acetona a 50°C durante 6 horas com substituição de solvente fresco a cada 90 minutos.

TABELA 1

Componente	EXEMPLO			
	(% em peso/peso)			
	11A	11B	11C	11D
Composto A	0,0208	0,0200	0,0200	0,024
UV-1	1,48	1,49	1,50	1,52
PEA	73,1	73,9	0	73,6
PEMA	20,9	20,0	0	19,3
BzA	0	0	94,0	0
Álcool secundário	3,00	3,03	3,00	3,00
Etoxilado, ácido metacrílico éster				
BDDA	1,53	1,49	1,50	1,53
PSMA	0	0	0	1,00
Perkadox 16S	0	0,99	1,0	1,01
AIBN	0,50	0	0	0

PEA = 2-feniletila acrilato

PEMA = metacrilato de 2-feniletila

BzA = acrilato de benzila

BDDA = diacrilato de 1,4-butanodiol

Etoxilado de álcool secundário, éster de ácido metacrílico =
éster de ácido metacrílico de tensoativo Tergitol™ NP-70 (Dow/Union
Carbide)

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

Perkadox 16S = di-(4-terc-butilcicloexil) peroxidicarbonato
(AkzoNobel)

PSMA = poliestireno, metacrilato terminado (Aldrich, M_n -
12,000).

Solução (33% em peso em cicloexano) filtrada e precipitada.

TABELA 2

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

PoliPEGMA = Macromonômero de metacrilato de éter de poli(etileno glicol)monometila (MW = 550), Mn (SEC): 4100 Daltons, Mn (RMN): 3200 Daltons, PDI = 1,50.

TABELA 3

Componente	EXEMPLO			
	(% em peso/peso)			
	11G	11H	11I	11J
Composto 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
PoliPEGMA 2	3,02	3,25	3,06	0
BDDA	1,53	1,54	1,50	1,52
PSMA	0	0	1,00	0
Perkadox 16S	0	0	1,25	0
AIBN	0,50	0,50	0	0,50

PoliPEGMA2 = Macromonômero de metacrilato de éter de

poli(etileno glicol)monometila (MW = 475), Mn (SEC): 11.000 Daltons, PDI = 1,2.

EXEMPLO 12

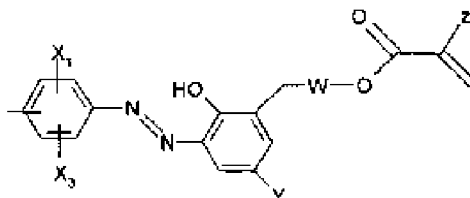
Fotoestabilidade

[00044] As amostras de Formulação 11D foram submetidas a radiação UV de 300 a 800 nm usando uma câmara de teste Atlas Suntest CPS+ (Atlas Electric Devices Company, Chicago, Illinois) utilizando uma lâmpada de arco de xenônio com intensidade de luz de aproximadamente 8 a 10 mW/cm² no ponto cuminante da amostra de teste. A temperatura do meio de PBS foi 35°C. Os espectros de UV/Vis a partir das seções de amostra de espessura de 0,9 mm foram coletadas usando um espectrômetro de UV/Vis PerkinElmer Lambda 35. Os resultados de exposição à luz equivalente a 20 anos (Exemplo 11 D, N=3) são mostrados na Figura 6.

[00045] Esta invenção foi descrita por referência a certas modalidades preferidas; entretanto, deve ser entendido que ela pode ser incorporada em outras formas ou variações específicas da mesma sem afastamento de suas características especiais e essenciais. As modalidades descritas aqui são, portanto, consideradas serem ilustrativas em todos os aspectos e não restritivas, o escopo da invenção sendo indicado pelas reivindicações anexadas em vez de pela descrição antecedente.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto azo, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula:



na qual

X_1 , X_2 , e X_3 independentemente = H, $C_1 - C_6$ alquila, $C_1 - C_6$ alcóxi, fenóxi, ou benzilóxi;

Y = H, F, Cl, Br, I, ou $C_1 - C_6$ alquila;

W = nada ou $-O-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$; e

Z = H, CH_3 , C_2H_5 , ou CH_2OH .

2. Composto azo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

X_1 , X_2 , e X_3 independentemente = H, $C_1 - C_4$ alquila, ou $C_1 - C_4$ alcóxi,

Y = H, Cl ou $C_1 - C_4$ alquila;

W = nada; e

Z é H ou CH_3 .

3. Composto azo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em: metacrilato de 2-hidróxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)-5-metilbenzila; metacrilato de 2-hidróxi-5-metil-3-((3,4,5-trimetóxi-fenil)diazenil)benzila; e metacrilato de 5-cloro-2-hidróxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)benzila.

4. Composto azo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é metacrilato de 2-hidróxi-3-((4-metoxifenil)diazenil)-5-metilbenzila.

5. Material de dispositivo oftálmico, caracterizado pelo fato de que compreende um composto azo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e um monômero de formação de dispositivo

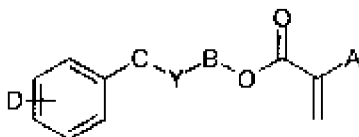
selecionado do grupo consistindo em monômeros acrílicos e monômeros contendo silicone.

6. Material de dispositivo oftálmico, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende de 0,005 a 0,2% (peso/peso) de um composto azo c a reivindicação 1.

7. Material de dispositivo oftálmico, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende de 0,01 a 0,08% (peso/peso) de um composto azo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

8. Material de dispositivo oftálmico, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que compreende de 0,01 a 0,05% (peso/peso) de um composto azo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

9. Material de dispositivo oftálmico, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende um monômero de formação de dispositivo de Fórmula [II]:



[II]

na qual

A é H, CH₃, CH₂CH₃, ou CH₂OH;

B é (CH₂)_m ou [O(CH₂)₂]_z;

C é (CH₂)_w;

m é 2 - 6;

z é 1 - 10;

Y é nada, O, S, ou NR', desde que se Y for O, S, ou NR',

então

B é (CH₂)_m;

R' é H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n'=1-10), iso-OC₃H₇, C₆H₅, ou CH₂C₆H₅;

w é 0 - 6, desde que $m + w \leq 8$; e

D é H, C₁ - C₄ alquila, C₁ - C₄ alcóxi, C₆H₅, CH₂C₆H₅ ou halogênio.

10. Material de dispositivo oftálmico, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que, na Fórmula [II]:

A é H ou CH₃;

B é (CH₂)_m;

m é 2 - 5;

Y é nada ou O;

w é 0 - 1; e

D é H.

11. Material de dispositivo oftálmico, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que compreende um monômero selecionado do grupo consistindo em: metacrilato de 2-feniletila; metacrilato de 4-fenilbutila; metacrilato de 5-fenilpentila; metacrilato de 2-benziloxietila; e metacrilato de 3-benziloxipropila; e seus acrilatos correspondente.

12. Material de dispositivo oftálmico, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende um agente de ligação cruzada.

13. Material de dispositivo oftálmico, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende um composto de absorção de UV reativo.

14. Lente intraocular, caracterizada pelo fato de que compreende um composto azo, como definido na reivindicação 1.

15. Lente intraocular, caracterizada pelo fato de que compreende um composto azo, como definido na reivindicação 2.

16. Lente intraocular, caracterizada pelo fato de que compreende um composto azo, como definido na reivindicação 3.

17. Dispositivo oftálmico, caracterizado pelo fato de que

compreende o material de dispositivo oftálmico, como definido na reivindicação 5.

18. Dispositivo oftálmico, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em uma lente intraocular; uma lente de contato; uma ceratoprótese; e um bloco ou anel corneano.

Fig. 1

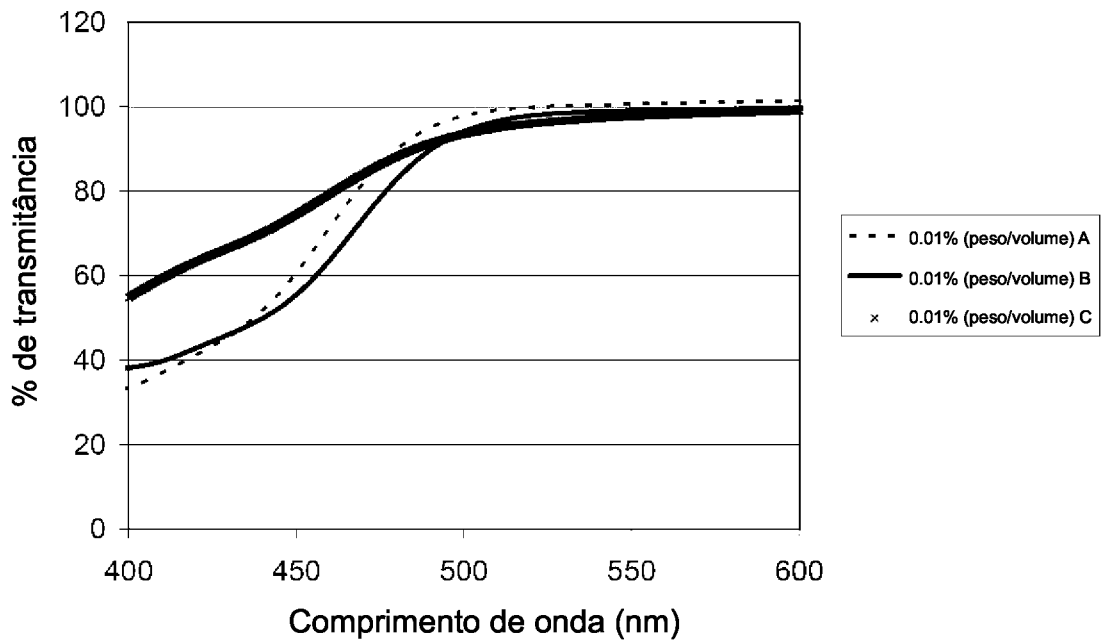
Espectros de UV/Vis de Compostos A – C em CHCl₃ (1 mm de trilha)

Fig. 2

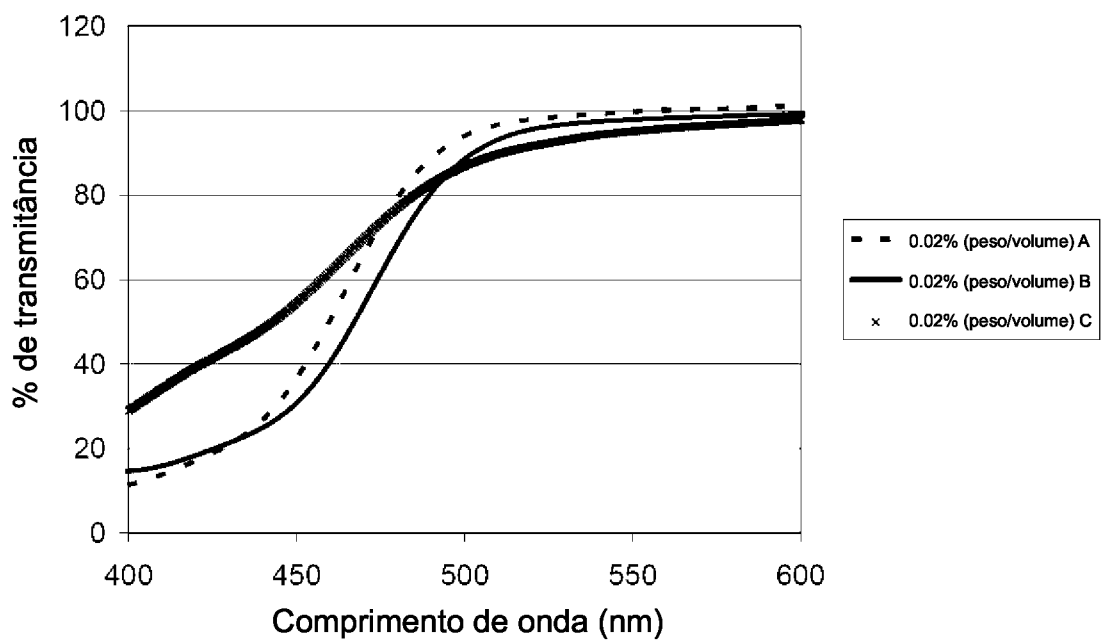
Espectros de UV/Vis de Compostos A – C em CHCl₃ (1 mm de trilha)

Fig. 3

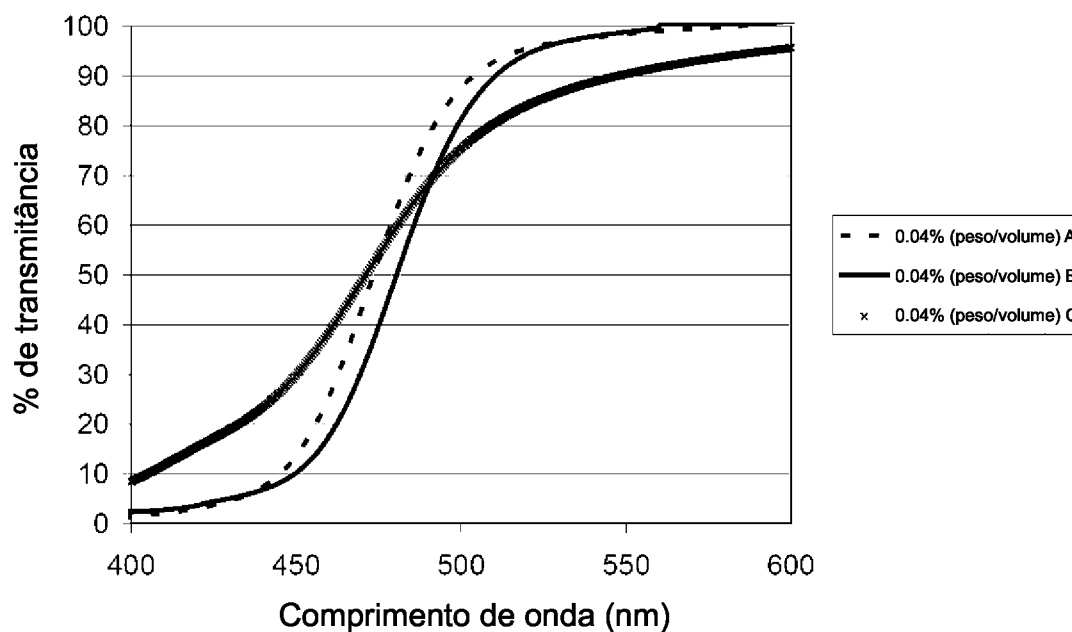
Espectros de UV/Vis de Compostos A – C em CHCl₃ (1 mm de trilha)

Fig. 4

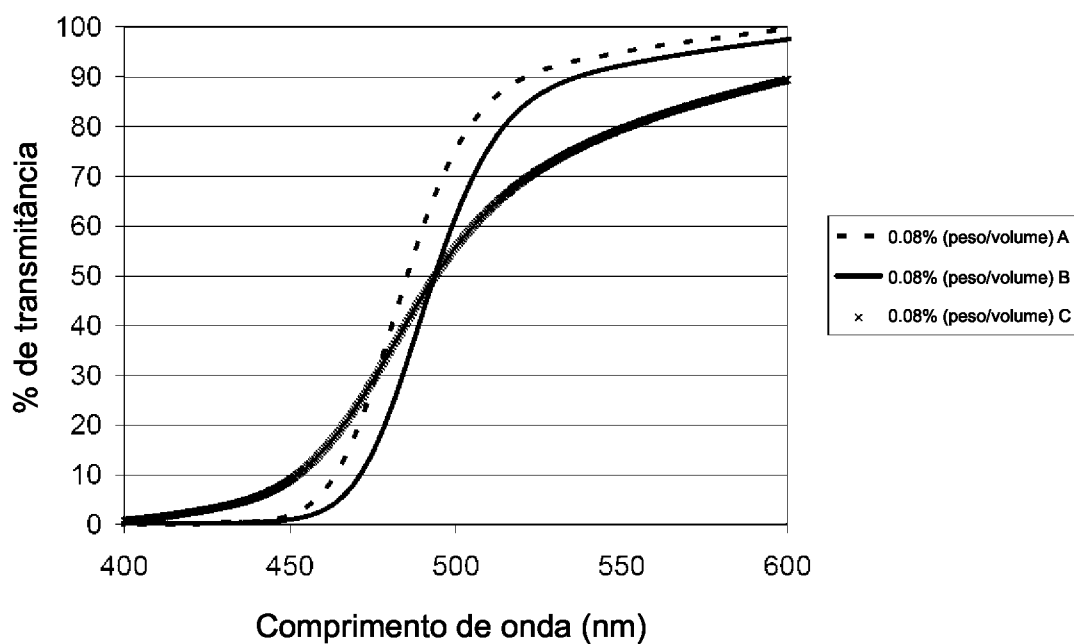
Espectros de UV/Vis de Compostos A – C em CHCl₃ (1 mm de trilha)

Fig. 5

Espectros de UV/Vis de Absorvente com Composto A

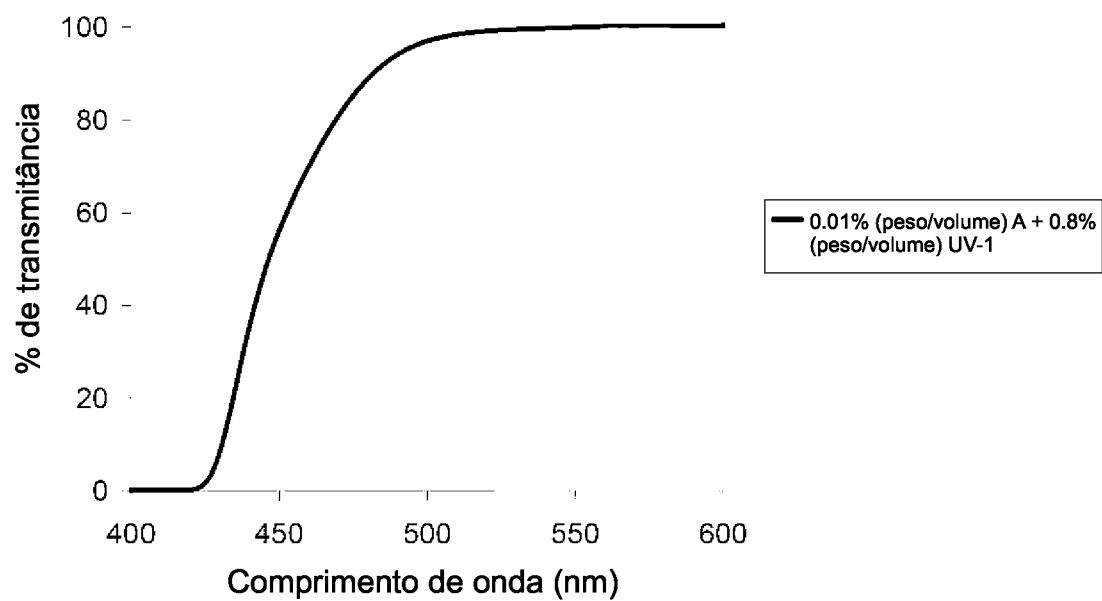


Fig. 6

Fotoestabilidade de Exemplo 11D contendo 1,51% de UV-1 e 0,03% de Composto A % de T

