

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 883**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

A61K 6/02 (2006.01)

C09J 133/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2013** **E 13003143 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018** **EP 2816049**

54 Título: **Ácidos β -cetofosfónicos y materiales dentales a base de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2018

73 Titular/es:

IVOCLAR VIVADENT AG (100.0%)
Bendererstrasse 2
9494 Schaan, LI

72 Inventor/es:

MOSZNER, NORBERT;
CATEL, YOHANN y
BOCK, THORSTEN

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 683 883 T3

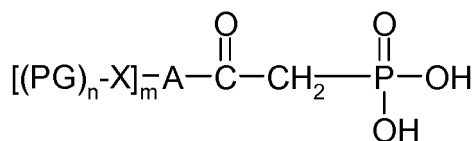
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Ácidos β -cetofosfónicos y materiales dentales a base de los mismos.

- 5 La invención se refiere a materiales dentales que contienen ácidos β -cetofosfónicos polimerizables por vía radicalaria. Estos materiales dentales son particularmente adecuados como adhesivos, cementos o materiales de recubrimiento.
- 10 Los monómeros polimerizables por vía radicalaria con grupos ácidos se utilizan generalmente para la fabricación de materiales dentales. Confieren a los materiales dentales, por una parte, propiedades autograbantes, de forma que puede renunciarse a un tratamiento ácido de la superficie dental antes de la aplicación de los materiales para grabar la superficie dental y para eliminar la denominada capa de barrillo dentinario. Además, mejoran la adherencia al diente mediante interacciones iónicas o covalentes con la sustancia dental.
- 15 El comportamiento de grabado de los monómeros se determina en gran medida mediante su acidez. Esta disminuye siguiendo la siguiente sucesión: ácidos sulfónicos, fosfatos ácidos y ácidos fósforicos, ácidos carboxílicos. Actualmente se utilizan principalmente fosfatos ácidos para fabricar adhesivos dentales autograbantes. Aunque los ácidos sulfónicos presentan una acidez más elevada, prácticamente solo el ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico tiene una mayor importancia, dado que las restantes propiedades de los
- 20 ácidos sulfónicos, tales como, por ejemplo, su capacidad de polimerización y su capacidad de unión a la sustancia natural de diente, no son óptimas.
- 25 El documento EP 1 057 468 A1 divulga adhesivos dentales, que como componentes ácidos contienen monómeros que contienen grupos fosfato tales como dihidrogenofosfato de metacrililoidecilo (MDP), hidrogenofosfato de metacrililoietilfenilo (MEPP) o dihidrogenofosfato de metacrililoietilo (MEP). Estos monómeros se siguen utilizando en gran medida para la fabricación de materiales dentales autograbantes.
- 30 La desventaja de estos compuestos es que no son estables en soluciones acuosas. Tanto sus enlaces de éster de ácido fósforico como también sus enlaces de éster de metacrilato se disocian hidrolíticamente en presencia de agua. La hidrólisis se acelera por los protones liberados de los monómeros ácidos. El agua se utiliza en materiales dentales autograbantes habitualmente como disolvente, dado que es necesaria para los procesos iónicos que tienen lugar al grabar la sustancia dental.
- 35 Para mejorar la resistencia a la hidrólisis de materiales dentales autograbantes se han propuesto monómeros ácidos que presentan enlaces hidrolíticamente estables entre el grupo polimerizable y el grupo ácido.
- 40 El documento DE 100 18 968 C1 divulga ácidos acrilfosfónicos polimerizables con una elevada estabilidad a la hidrólisis. En ácidos fosfónicos el enlace de éster de ácido fósforico se reemplaza por un enlace directo menos propenso a la hidrólisis entre carbono y fósforo. Los ácidos acrilfosfónicos se caracterizan además por que los grupos polimerizables están unidos preferentemente mediante funciones éter en lugar de funciones éster.
- 45 El documento DE 102 34 326 B3 se refiere a ácidos acrilésterfosfónicos tales como, por ejemplo, acrilato de 2,4,6-trimetilfenil-2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxabutilo], que presenta una estabilidad a la hidrólisis particularmente elevada. La estabilidad a la hidrólisis mejorada se debe a interacciones estéricas.
- 50 El documento DE 199 18 974 A1 divulga (met)acrilatos de hidroxialquilfosfonatos tales como el ácido 2-metacriloxietanofosfónico (MAPA), que se indica que se caracterizan por una unión fuerte y duradera al fondo del diente. La estabilidad a la hidrólisis de estos monómeros no es, sin embargo, satisfactoria.
- 55 El documento EP 1 169 996 A1 se refiere a materiales dentales que se indica que presentan unas buenas propiedades de adhesión y una estabilidad a la hidrólisis elevada. Los materiales contienen ácidos fosfónicos polimerizables tales como, por ejemplo, ácido 1-(2,5-dimetil-1,5-hexadienil)-fosfónico (DMHD) y ácido 4-metacrilamido-4-metil-pentil-fosfónico (MAMPA). Por lo menos el DMHD es para la polimerización por vía radicalaria poco adecuado.
- 60 Una desventaja de los ácidos fosfónicos con respecto a los fosfatos ácidos es su acidez más reducida y, por lo tanto, un comportamiento de grabado correspondientemente más reducido del esmalte dental y la dentina.
- 65 La invención se basa en el objetivo de proporcionar materiales dentales con monómeros polimerizables ácidos que presentan una estabilidad a la hidrólisis elevada en combinación con una elevada acidez. Además, los monómeros deben disponer del perfil de propiedades necesario para aplicaciones dentales. En particular deben ser muy solubles en disolventes polares y en mezclas de disolventes polares y agua, presentar una velocidad de polimerización elevada en la polimerización por vía radicalaria y mostrar una buena adherencia a la sustancia dura del diente y, en particular, al esmalte dental.
- El objetivo se logra según la invención mediante materiales dentales que contienen por lo menos un ácido

β -cetofosfónico según la fórmula general I y por lo menos un iniciador para la polimerización por vía radicalaria:



Fórmula I

en la que

A = es un resto C₁-C₁₈ alifático, que puede estar interrumpido por -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-O-,
n = es 1, 2, 3 o 4,
m = es 1 o 2.

X = está ausente o es un resto C₁-C₁₀, que puede estar interrumpido por -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH- o -CO-NR¹-, en la que R¹ es H o alquilo C₁-C₆, preferentemente H, CH₃ o C₂H₅, y

PG = es un grupo polimerizable por vía radicalaria, que se selecciona de vinilo-, alilo-, $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-Y-}$, $\text{R}^3\text{O-CO-C(=CH}_2\text{)-CH}_2\text{-Y-}$, en las que Y es O o NR^4 o está ausente, R^2 es H o CH_3 y R^3 y R^4 independientemente entre sí son, en cada caso, H o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$.

El grupo A es un grupo alifático que está sustituido m veces con el resto [(PG)_n-X] o n veces con PG, si X está ausente, y una vez con el grupo ácido β-cetofosfónico. La fórmula abarca solo los compuestos que son compatibles con la teoría de valencias químicas. Así, si A contiene, por ejemplo, solo un átomo de carbono, este átomo de carbono puede portar como máximo cuatro sustituyentes.

La indicación de que un resto está interrumpido por heteroátomos o grupos funcionales debe entenderse como que los heteroátomos o grupos funcionales están incorporados en la cadena de carbono y están delimitados a ambos lados por átomos de C. La sucesión de heteroátomos y/o grupos funcionales no entra dentro de esta definición.

Preferentemente A no está interrumpido o está interrumpido por 1 a 4, em particular 1 a 2 heteroátomos o grupos funcionais, de forma particularmente preferida por 1 o 2 átomos de O.

X es un grupo alifático que está sustituido n veces con PG y que está unido a A mediante un enlace adicional. X es preferentemente un grupo alqueno C₁-C₁₀, en particular un grupo alqueno lineal. X puede estar interrumpido por -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH- o -CO-NR¹-, no estando X preferentemente interrumpido por heteroátomos o grupos funcionales.

Significados preferidos de PG son grupos (met)acrililoxi ($\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-Y-}$ con $\text{Y} = \text{O}$), en particular grupos (met)acrililoamino ($\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-Y-}$ con $\text{Y} = \text{NR}^4$) y $\text{R}^3\text{O-CO-C(=CH}_2\text{)-CH}_2\text{-Y-}$ (con $\text{Y} =$ preferentemente O); R^2 es en cada caso H o CH_3 , R^3 es CH_3 o C_2H_5 y R^4 es H , CH_3 o C_2H_5 .

Las definiciones de las variables preferidas indicadas anteriormente pueden elegirse independientemente entre sí. Según la invención, no obstante, los compuestos en los que todas las variables tienen las definiciones preferidas y, en particular, las definiciones particularmente preferidas, son naturalmente particularmente preferidos.

Por lo tanto, se prefieren los compuestos en los que las variables se definen de la forma siguiente:

A = un resto alifático C₁-C₁₅, que puede estar interrumpido por -O-, preferentemente un resto C₁-C₁₀ o un resto C₂-C₁₀ lineal, que puede estar interrumpido por 1 o 2 átomos de O,

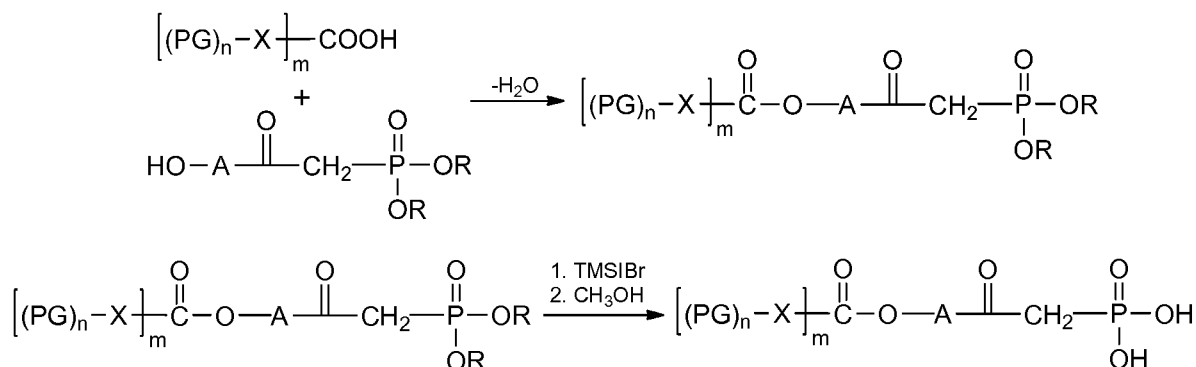
n = 1 o 2, preferentemente 1.

```
m = 1 0 2;
```

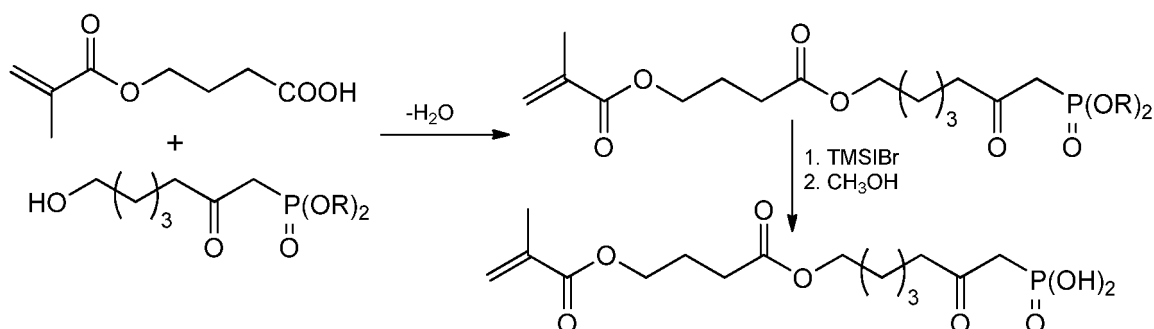
X = un resto alquileo C₁-C₄ o está ausente, preferentemente un resto C₁ o C₂ o está ausente y

PG = vinilo-, alilo-, $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-Y-}$ o $\text{R}^3\text{O-CO-C(=CH}_2\text{)-CH}_2\text{-Y-}$, en las que Y es O o NR^4 o está ausente, R^2 es H o CH_3 y R^3 y R^4 independientemente entre sí son, en cada caso, H o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$; de forma particularmente preferida $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-Y-}$, con $\text{Y} = \text{O}$ o NR^4 , o $\text{R}^3\text{O-CO-C(=CH}_2\text{)-CH}_2\text{-Y-}$ con $\text{Y} = \text{O}$; $\text{R}^2 = \text{H}$ o CH_3 , $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ o C_2H_5 y $\text{R}^4 = \text{H}$, CH_3 o C_2H_5 .

Los ácidos β-cetofosfónicos polimerizables de la fórmula general I pueden prepararse de forma sencilla. Por ejemplo, pueden hacerse reaccionar β-cetofosfonatos funcionalizados con OH con restos polimerizables funcionalizados con COOH-álquilo para dar los β-cetofosfonatos polimerizables correspondientes y, a continuación, mediante sililación con, por ejemplo, bromuro de trimetilsililo (TMSiBr) y metanolisis para dar ácidos β-cetofosfónicos polimerizables de la fórmula general I:

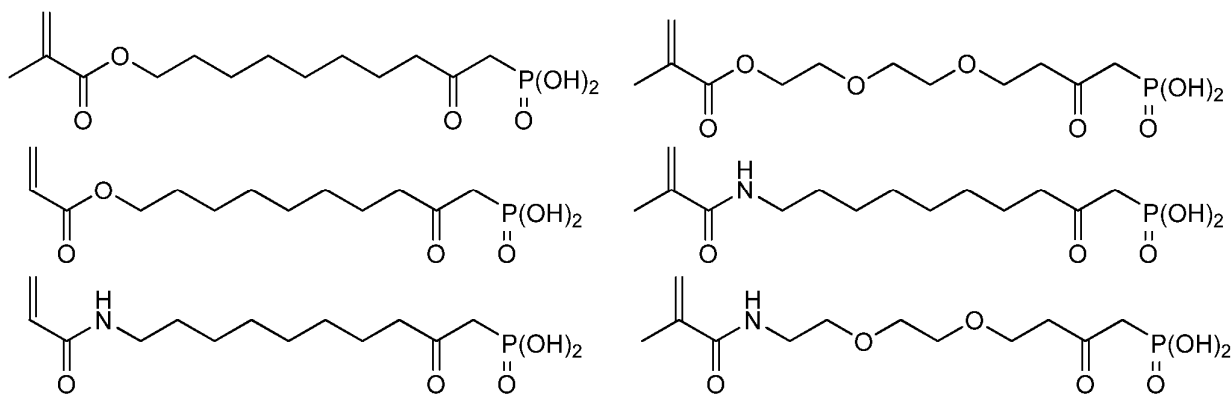


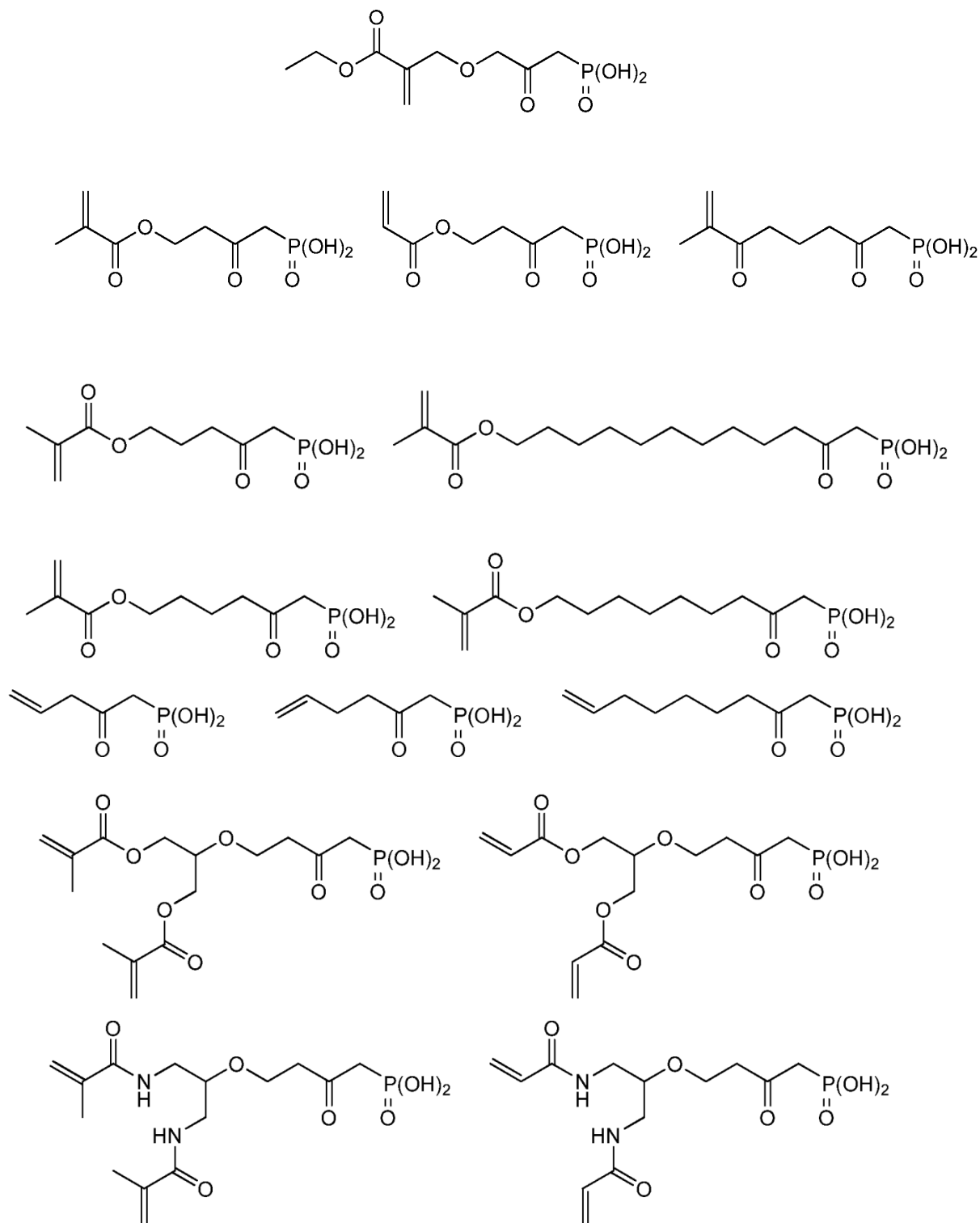
En concreto, puede hacerse reaccionar, por ejemplo, éster 3-carboxipropílico del ácido metacrílico con éster dietílico del ácido 5-hidroxi-2-oxopentilfosfónico con liberación subsiguiente de los grupos ácido fosfónico:



A este respecto pueden prepararse cetofosfonatos según la reacción de Arbuzov haciendo reaccionar α-halogeno-cetonas con trialquilfosfitos (véase, por ejemplo, A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, Chem. Rev. 81 (1981) 415-430), mediante acilación de alquilfosfonatos con derivados de ácido carboxílico en presencia de una cantidad estequiométrica de reactivo organometálico (véase, por ejemplo, K. M. Maloney, J. Y. L. Chung, J. Org. Chem. 74 (2009) 7554-7576), mediante oxidación de β-hidroxi alquilfosfonatos (véase, por ejemplo, Koprowski et al., Tetrahedron 65 (2009) 4017-4024) y mediante oxifosforilación directa o catalítica de alquenos con O₂ y H-fosfonatos (W. Wie, J.-X. Ji, Angew. Chem. 123 (2011) 9263-9265).

Ejemplos preferidos de ácidos β-cetofosfónicos polimerizables según la invención de la fórmula general I son:





Los ácidos β-cetofosfónicos polimerizables de la fórmula general I son adecuados, en particular, para la fabricación de materiales dentales, en particular de materiales dentales con propiedades autograbantes. Son muy solubles en alcoholes, tales como, por ejemplo, etanol e isopropanol, y en acetona o en mezclas acuosas de los mismos. En comparación con los ácidos alquifosfónicos polimerizables conocidos con longitudes de espaciador comparables, las soluciones acuoso-alcohólicas muestran, por ejemplo, sorprendentemente, un valor del pH claramente reducido, es decir, son claramente ácidas, lo que representa una ventaja con respecto a las propiedades autograbantes. Además, muestran, en comparación con ácidos alquifosfónicos convencionales, una adherencia al esmalte elevada. Otra ventaja es su estabilidad a la hidrólisis mejorada con respecto a fosfatos

ácidos. Los ácidos β -cetofosfónicos según la invención combinan por lo tanto la elevada estabilidad a la hidrólisis de los ácidos fosfónicos con la elevada acidez de los ésteres de ácido fosfórico.

- 5 Los ácidos β -cetofosfónicos de la fórmula I se utilizan preferentemente en una cantidad del 0,1 al 50% en peso, de forma particularmente preferida del 1 al 40% en peso y de forma muy particularmente preferida en una cantidad del 2 al 30% en peso con respecto a la masa total del material dental.

10 Los materiales dentales según la invención a base de ácidos β -cetofosfónicos polimerizables de la fórmula general I pueden contener preferentemente monómeros (comonómeros) polimerizables por vía radicalaria adicionales, de forma particularmente preferida derivados de ácido (met)acrilico mono- o polifuncionales. Por monómeros monofuncionales se entiende monómeros con un grupo polimerizable por vía radicalaria, por monómeros polifuncionales monómeros con dos o más, preferentemente dos a cuatro grupos polimerizables por vía radicalaria. Ejemplos de los mismos son (met)acrilato de metilo, etilo, hidroxietilo, butilo, bencilo, tetrahidrofurfurilo o isobornilo, di(met)acrilato de bisfenol-A, bis-GMA (un producto de adición de ácido metacrílico y bisfenol-A-diglicidiléter), UDMA (un producto de adición de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y 2,2,4-trimetilhexametilendiisocianato), di(met)acrilato de di-, tri- o tetra-etilenglicol, tri(met)acrilato de trimetilolpropano, tetra(met)acrilato de pentaeritritol, así como di(met)acrilato de glicerina, di(met)acrilato de 1,4-butanodiol, di(met)acrilato de 1,10-decanodiol o di(met)acrilato de 1,12-dodecanodiol.

20 Comonómeros más preferidos son acrilamidas N-mono- o -disusstituidas, tales como, por ejemplo, N-etilacrilamida, N,N-dimetacrilamida, N-(2-hidroxietil)acrilamida o N-metil-N-(2-hidroxietil)acrilamida, o metacrilamidas N-monosustituidas, tales como, por ejemplo, N-etilmetacrilamida o N-(2-hidroxietil)-metacrilamida, así como N-vinilpirrolidona o aliléter. Estos monómeros se caracterizan por una estabilidad a la hidrólisis elevada, así como por una viscosidad relativamente reducida y son adecuados, por lo tanto, como monómeros diluyentes, por ejemplo.

30 Comonómeros también preferidos son pirrolidonas reticulantes, tales como, por ejemplo, 1,6-bis(3-vinil-2-pirrolidonil)-hexano, o bisacrilamidas disponibles comercialmente tales como metilen- o etilenbisacrilamida, o bis(met)-acrilamidas, tales como, por ejemplo, N,N'-diethyl-1,3-bis(acrilamido)-propano, 1,3-bis(metacrilamido)-propano, 1,4-bis(acrilamido)-butano o 1,4-bis(acrilol)-piperazina, que pueden sintetizarse mediante reacción a partir de las diaminas correspondientes con cloruro de ácido (met)acrilico. Estos monómeros se caracterizan también por una estabilidad a la hidrólisis elevada. Contienen dos o más grupos polimerizables por vía radicalaria y son adecuados, por lo tanto, por ejemplo, como monómeros reticulantes.

35 Preferentemente como comonómeros se utiliza una mezcla de monómeros monofuncionales y reticulantes, siendo particularmente ventajosas mezclas de monómeros que contienen metacrilato de 2-hidroxietilo en combinación con BisGMA, UDMA, dimetacrilato de trietilenglicol y/o dimetacrilato de decanodiol.

40 Finalmente, pueden utilizarse también mezclas de uno o varios de los monómeros indicados anteriormente con monómeros de adhesión que contienen grupos ácidos polimerizables por vía radicalaria adicionales. Monómeros que contienen grupos ácidos adecuados son ácidos carboxílicos polimerizables, tales como ácido maleico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido 2-(hidroximetil)acrilico, ácido 4-(met)acriloloxietiltrimelítico, ácido 10-metacriloloxidecilmalónico, N-(2-hidroxi-3-metacriloloxipropil)-N-fenilglicina o ácido 4-vinilbenzoico. Ejemplos de monómeros de ácido fosfónico adecuados son ácido vinilfosfónico, ácido 4-vinilfenilfosfónico, ácido 4-vinilbencilfosfónico, ácido 2-metacriloloxietilfosfónico, ácido 2-metacrilamidoetilfosfónico, ácido 4-metacrilamido-4-metil-pentilfosfónico, ácido 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]-acrilico o éster etílico o 2,4,6-trimetilfenílico del ácido 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]-acrilico. Ejemplos de ésteres de ácido fosfórico polimerizables ácidos adecuados son mono- o dihidrogenofosfato de 2-metacriloloxipropilo, mono- o dihidrogenofosfato de 2-metacriloloxietilo, hidrogenofosfato de 2-metacriloloxietilfenilo, pentametacriloloxifosfato de dipentaeritritol, dihidrogenofosfato de 10-metacriloloxidecilo, éster mono-(1-acrilol-piperidin-4-ílico) del ácido fosfórico, dihidrogenofosfato de 6-(metacrilamido)hexilo y dihidrogenofosfato de 1,3-bis-(N-acrilol-N-propil-amino)-propan-2-ilo. Ejemplos de ácidos sulfónicos polimerizables adecuados son ácido vinilsulfónico, ácido 4-vinilfenilsulfónico o ácido 3-(metacrilamido)-propilsulfónico. La cantidad total de monómeros que contienen grupos ácido adicionales se elige preferentemente de forma que no supere la cantidad de ácido(s) cetofosfónico(s) de la fórmula I y de forma particularmente preferida sea inferior a la misma.

60 Para iniciar la polimerización por vía radicalaria los materiales dentales según la invención contienen un iniciador para la polimerización por vía radicalaria. Para la fotopolimerización se utilizan preferentemente benzofenonas, benzoína, así como sus derivados, o α -dicetonas o sus derivados, tales como 9,10-fenantroquinona, 1-fenil-propano-1,2-diona, diacetilo o 4,4'-diclorobencilo. De forma preferida se utilizan canforquinona y 2,2-dimetoxi-2-fenil-acetofenona y de forma particularmente preferida α -dicetonas en combinación con aminas como reductores, tales como, por ejemplo, ésteres del ácido 4-(dimetilamino)-benzoico, metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dimetil-sim.-xilidina o trietanolamina. Son particularmente adecuados también fotoiniciadores de tipo I de Norrish, sobre todo óxidos de acil- o bisacilfosfina, compuestos de monoaciltrialquil- o diacildialquilgermanio, tales como, por ejemplo, benzoiltrimetilgermanio, dibenzoildietilgermanio o bis(4-metoxibenzoil)dietilgermanio. A este respecto, pueden utilizarse también mezclas de los diversos

fotoiniciadores, tales como, por ejemplo, dibenzoilgermanio en combinación con canforquinona y éster etílico del ácido 4-dimetilaminobenzoico.

- 5 Como iniciadores para una polimerización que se lleva a cabo a temperatura ambiente se utilizan combinaciones de iniciadores rédox, tales como, por ejemplo, combinaciones de peróxido de benzoílo con N,N-dimetil-sim.-xilidina, N,N-dimetil-p-toluidina, N,N-dietil-3,5-di-terc-butilanilina o N,N-dietanol-p-toluidina. Además, son también particularmente adecuados sistemas rédox constituidos por peróxidos o hidroperóxidos y reductores, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, barbituratos, tioureas o ácidos sulfínicos.
- 10 Los materiales dentales según la invención contienen preferentemente un fotoiniciador o una combinación de un fotoiniciador y un iniciador rédox, preferentemente un peróxido. Una combinación de iniciadores particularmente ventajosa para el endurecimiento dual es una mezcla de canforquinona y peróxido de benzoílo, combinándose también estos iniciadores de forma preferida con una amina.
- 15 Además, las composiciones utilizadas según la invención contienen, para mejorar las propiedades mecánicas o para ajustar la viscosidad, preferentemente partículas de materiales de carga orgánicos o inorgánicos. Los materiales de carga para ajustar las propiedades mecánicas tienen preferentemente un diámetro de partícula promedio de 10 nm a 10 µm, de forma preferida de 10 nm a 1,0 µm, los materiales de carga para ajustar la viscosidad preferentemente de 10 a 1000 nm, de forma preferida de 10 a 200 nm. Estos tipos de materiales de
- 20 carga se utilizan preferentemente de forma conjunta. Si no se indica lo contrario, el diámetro de partícula promedio es el valor medio promedio en masa.
- 25 Materiales de carga particulados inorgánicos preferidos son materiales esféricos amorfos a base de óxidos, tales como ZrO_2 y TiO_2 u óxidos mixtos constituidos por SiO_2 , ZrO_2 y/o TiO_2 , materiales de carga nanoparticulados o microfinos, tales como ácidos silícico pirógeno o ácido silícico de precipitación, así como minimateriales de carga, tales como cuarzo, vitrocerámica o vidrio en polvo con un diámetro de partícula promedio de 0,01 a 1 µm, así como materiales de carga opacos a los rayos X, tales como trifluoruro de iterbio o sulfato de bario u óxido de tántalo (V) nanoparticulado. Materiales de carga orgánicos preferidos son materiales de carga a base de poli(met)acrilatos, tales como, por ejemplo, PMMA, o derivados de celulosa, tales como, por ejemplo,
- 30 carboximetilcelulosa, que se trituran después del endurecimiento al tamaño de partícula indicado anteriormente. Los materiales de carga orgánicos pueden estar cargados, a su vez, con los materiales de carga inorgánicos mencionados.
- 35 Los materiales dentales que contienen disolvente representan otra forma de realización preferida de la invención. A este respecto, se consideran en particular agua y disolventes orgánicos polares tales como acetona, isopropanol y, en particular, etanol, así como mezclas de estos disolventes. Se prefieren particularmente mezclas de agua y disolventes orgánicos polares, en particular mezclas de agua y etanol, agua y acetona o agua, etanol y acetona.
- 40 Dado el caso, las composiciones que se utilizan según la invención pueden contener otros aditivos, tales como, por ejemplo, estabilizantes, aromas, colorantes, principios activos microbicidas, aditivos que desprenden iones fluoruro, blanqueadores ópticos, plastificantes y/o absorbentes UV.
- 45 A este respecto, se prefieren materiales dentales según la invención que contienen los componentes siguientes:
- a) del 0,1 al 50% en peso, de forma preferida del 1 al 40% en peso y de forma particularmente preferida del 2 al 30% en peso de ácidos β-cetofosfónico polimerizables de la fórmula general I,
- 50 b) del 0,01 al 10% en peso, de forma particularmente preferida del 0,1 al 3,0% en peso de iniciador,
- c) del 0 al 80% en peso, de forma preferida del 0 al 60% en peso y de forma particularmente preferida del 5 al 50% en peso de monómeros adicionales,
- 55 d) del 0 al 80% en peso de material de carga,
- e) del 0 al 70% en peso, de forma preferida del 0 al 60% en peso y de forma particularmente preferida del 0 al 50% en peso de disolvente y dado el caso
- 60 f) del 0,01 al 10% en peso, de forma preferida del 0,01 al 3% en peso de otros aditivos.
- Como monómeros adicionales (c) los materiales dentales según la invención contienen preferentemente del 5 al 40% en peso de monómeros monofuncionales o multifuncionales no ácidos y/o del 0 al 60% en peso, de forma preferida del 0 al 30% en peso, de monómeros ácidos.
- 65 La cantidad del o de los materiales de carga (d) depende de la finalidad de aplicación deseada. Los materiales dentales que se van a utilizar como adhesivos contienen preferentemente del 0 al 20% en peso y los materiales

dentales que se van a utilizar como cemento o material de relleno (composite) preferentemente del 20 al 80% en peso de material de carga. Los materiales dentales que se van a utilizar como cemento o material de relleno no contienen preferentemente ningún disolvente.

5 Los materiales dentales que se van a utilizar como adhesivo presentan preferentemente la composición siguiente:

a) del 0,1 al 50% en peso, de forma preferida del 1 al 40% en peso y de forma particularmente preferida del 2 al 30% en peso de ácidos β -cetofosfónico polimerizables de la fórmula general I,

b) del 0,01 al 10% en peso, de forma particularmente preferida del 0,1 al 3,0% en peso de iniciador,

c) del 0 al 60% en peso, de forma preferida del 0 al 40% en peso y de forma particularmente preferida del 5 al 40% en peso de monómeros mono- o multifuncionales no ácidos y/o del 0 al 60% en peso y de forma preferida del 0 al 30% en peso de comonómeros ácidos,

d) del 0 al 20% en peso (adhesivo) de materiales de carga,

e) del 0 al 70% en peso, de forma preferida del 0 al 60% en peso y de forma particularmente preferida del 0 al 50% en peso de disolvente, preferentemente agua o una mezcla de agua, etanol y/o acetona, y dado el caso

f) del 0,01 al 3% de otros aditivos.

25 Todos los datos de porcentaje se refieren en cada caso a la masa total de la composición.

Se prefieren particularmente los materiales dentales que están constituidos por los componentes mencionados. Además, se prefieren los materiales en los que los componentes individuales en cada caso están seleccionados de las sustancias preferidas y particularmente preferidas mencionadas anteriormente.

Los materiales dentales son particularmente adecuados como adhesivos, cementos, materiales de relleno o materiales de recubrimiento. Los materiales dentales son adecuados principalmente para la aplicación intraoral por parte del dentista para la restauración de dientes dañados (materiales clínicos). No obstante, también pueden utilizarse de forma extraoral, por ejemplo para la fabricación o la reparación de restauraciones dentales (materiales técnicos).

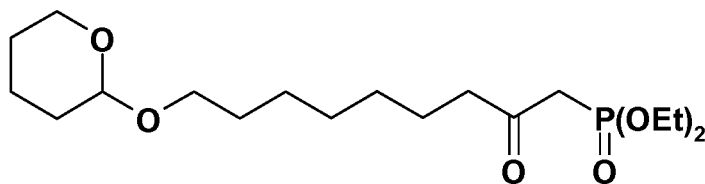
La invención se explicará a continuación en detalle por medio de ejemplos.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1:

Síntesis de ácido 9-metacrililoiloxi-2-oxononilfosfónico (MOPA)

a) Síntesis del éster dietílico del ácido 2-oxo-9-THP-oxinonilfosfónico 1



Una solución de (2-oxopropil)fosfonato de dietilo comercial (10,0 g, 51,5 mmol, 1,1 equivalentes), que se preparó análogamente a la literatura (Kosobokov, M. D.; Titanyuk, I. D.; Beletskaya, I. P. Mendelev Communications 2011, 21, 142-143), en THF seco (15 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de NaH (2,27 g, 56,7 mmol, 1,2 equivalentes), una dispersión al 60% en aceite mineral, que se lavó previamente con hexano (2 x 20 ml)) en THF seco (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó 1 h, después se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (22,5 ml de una solución 2,5 M en hexano, 56,2 mmol, 1,2 equivalentes) y la solución se agitó 30 min a 0 °C. A continuación se añadió una solución de 2-(6-bromohexilo)tetrahidro-2H-pirano (12,4 g, 46,8 mmol), que se preparó análogamente a la literatura (Fu, Y.; Weng, Y.; Wen-Xu, H.; Qinghai, Z. Synlett 2011, 6, 809-812) en THF seco (15 ml), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó 15 h. A continuación el producto de reacción se añadió cuidadosamente a una solución acuosa de NH₄Cl (150 ml) enfriada con hielo y la fase acuosa se extrajo con

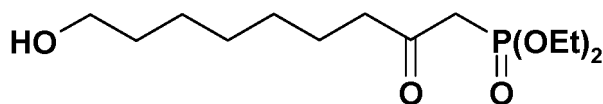
dietiléter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ exento de agua y se concentraron al vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano: 75/25) y proporcionó 9,6 g (25,4 mmol) del fosfonato 1 como un líquido débilmente amarillento. Rendimiento: 54%.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,23-1,40 (m, 6H, CH₂); 1,35 (t, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 6H, POCH₂CH₃); 1,46-1,63 (m, 8H, CH₂); 1,65-1,76 (m, 1H, CH₂); 1,77-1,89 (m, 1H, CH₂); 2,61 (t, ³J_{HH} = 7,3 Hz, 2H, CH₂CH₂C=O); 3,07 (d, ²J_{HP} = 22,8 Hz, 2H, CH₂P); 3,37 (dt, ²J_{HH} = 9,6 Hz, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH₂O); 3,46-3,54 (m, 1H, CH₂O); 3,72 (dt, ²J_{HH} = 9,6 Hz, ³J_{HH} = 6,9 Hz, 1H, CH₂O); 3,83-3,90 (m, 1H, CH₂O); 4,09-4,20 (m, 4H, POCH₂CH₃); 4,54-4,59 (m, 1H, OCHO).

RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃): 20,0.

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 16,3 (d, ³J_{CP} = 6,3 Hz, POCH₂CH₃); 19,7 (CH₂); 23,3 (CH₂); 25,5 (CH₂); 26,0 (CH₂); 28,9 (CH₂); 29,2 (CH₂); 29,7 (CH₂); 30,8 (CH₂); 42,4 (d, ¹J_{CP} = 127,3 Hz, CH₂P); 44,0 (CH₂CH₂C=O); 62,3 (CH₂O); 62,4 (d, ²J_{CP} = 6,4 Hz, POCH₂CH₃); 67,5 (CH₂O); 98,8 (OCHO); 202,1 (d, ²J_{CP} = 6,0 Hz, C=O).

b) Éster dietílico del ácido 9-hidroxi-2-oxononilfosfónico 2



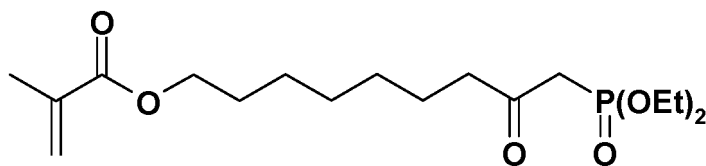
El fosfonato 1 (47,2 mmol) y toluenosulfonato de piridinio (1,19 g, 4,72 mmol) se añadieron a etanol (500 ml), la mezcla se agitó a 55 °C durante 3 h y a continuación se concentró al vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano: 95/5) y proporcionó 11,04 g (37,6 mmol) del fosfonato 2 como un líquido débilmente amarillento. Rendimiento: 80%.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,26-1,40 (m, 6H, CH₂); 1,34 (t, ³J_{HH} = 6,9 Hz, 6H, POCH₂CH₃); 1,51-1,64 (m, 4H, CH₂); 2,62 (t, ³J_{HH} = 7,4 Hz, 2H, CH₂CH₂C=O); 3,07 (d, ²J_{HP} = 22,8 Hz, 2H, CH₂P); 3,63 (t, ³J_{HH} = 6,6 Hz, 2H, CH₂OH); 4,09-4,20 (m, 4H, POCH₂CH₃).

RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃): 20,0.

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 16,2 (d, ³J_{CP} = 6,2 Hz, POCH₂CH₃); 23,2 (CH₂); 25,5 (CH₂); 28,8 (CH₂); 29,0 (CH₂); 32,7 (CH₂); 42,3 (d, ¹J_{CP} = 127,3 Hz, CH₂P); 43,9 (CH₂CH₂C=O); 62,5 (d, ²J_{CP} = 6,5 Hz, POCH₂CH₃); 62,7 (CH₂OH); 202,1 (d, ²J_{CP} = 6,2 Hz, C=O).

c) Éster dietílico del ácido 9-metacrililoixi-2-oxononilfosfónico 3



Se añadió anhídrido de ácido metacrílico (6,14 ml, 41,2 mmol, 1,1 equivalentes) con agitación gota a gota a una solución del hidroxifosfonato 2 (37,5 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,2 mmol, 1,1 equivalentes) y 4-dimetilaminopiridina (229 mg, 1,9 mmol, 5% en moles) en cloruro de metileno exento de agua (100 ml). Después de 15 h de agitación, la mezcla de reacción se lavó con agua destilada (100 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ exento de agua y se concentró al vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano: 80/20) y proporcionó 11,53 g (31,9 mmol) del fosfonato 3 como un líquido débilmente amarillento. Rendimiento: 85%.

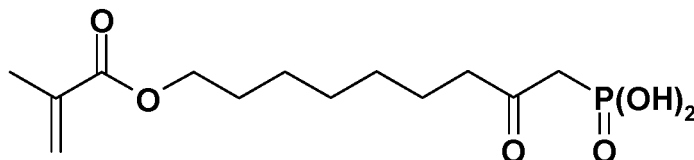
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,23-1,42 (m, 6H, CH₂); 1,32 (t, ³J_{HH} = 7,1 Hz, 6H, POCH₂CH₃); 1,52-1,70 (m, 4H, CH₂); 1,93 (s grande, 3H, CH₃); 2,61 (t, ³J_{HH} = 7,3 Hz, 2H, CH₂CH₂C=O); 3,05 (d, ²J_{HP} = 22,9 Hz, 2H, CH₂P); 4,08-4,19 (m, 6H, POCH₂CH₃ y CH₂OC=O); 5,51-5,55 (m, 1H, CH₂=C); 6,08 (s grande, 1H, CH₂=C).

RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃): 20,0.

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 16,3 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 6,3 Hz, POCH_2CH_3); 18,3 (CH_3); 23,3 (CH_2); 25,8 (CH_2); 28,5 (CH_2); 28,8 (CH_2); 29,0 (CH_2); 42,4 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 127,3 Hz, CH_2P); 44,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 62,5 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,4 Hz, POCH_2CH_3); 64,7 ($\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$); 125,1 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 136,5 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 167,5 ($\text{OC}=\text{O}$); 202,0 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,2 Hz, $\text{PCH}_2\text{C}=\text{O}$).

5

d) Ácido 9-metacrililoiloxi-2-oxononilfosfónico (MOPA)



10 Se añadió bromuro de trimetilsililo (12,5 ml, 94,7 mmol, 3,0 eq.) a una solución del fosfonato 3 (11,43 g, 31,6 mmol) en cloruro de metileno exento de agua (100 ml) y se agitó 5 h a 30 °C. A continuación el producto de reacción se concentró al vacío, se añadió metanol (100 ml) y se agitó 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de BHT (250 ppm), la solución se concentró al vacío fino hasta peso constante y proporcionó 9,6 g (31,4 mmol) del ácido cetofosfónico MOPA como un líquido débilmente amarillo. Rendimiento: 99%.

15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,23-1,42 (m, 6H, CH_2); 1,52-1,71 (m, 4H, CH_2); 1,94 (s grande, 3H, CH_3); 2,63 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,19 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 22,7 Hz, 2H, CH_2P); 4,13 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$); 5,54-5,58 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 6,09 (s grande, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 10,25 (s grande, 2H, POH).

20 RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): 22,2.

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 18,3 (CH_3); 23,2 (CH_2); 25,7 (CH_2); 28,5 (CH_2); 28,7 (CH_2); 28,9 (CH_2); 42,3 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 131,3 Hz, CH_2P); 44,2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 64,9 ($\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$); 125,5 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 136,4 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 167,8 ($\text{OC}=\text{O}$); 204,6 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,4 Hz, $\text{PCH}_2\text{C}=\text{O}$).

25

Ejemplo 2:

Análisis de la fotopolimerización del ácido 9-metacrililoiloxi-2-oxononilfosfónico MOPA por medio de DSC

30 A una mezcla del reticulador N,N'-dietil-1,3-bis(acrilamido)-propano (DEPBA) y MOPA a una relación molar de 8:2 se añadió el 0,1% en peso del fotoiniciador bis(4-metoxibenzoil)dietilgermanio. La mezcla se polimerizó en un calorímetro de barrido diferencial (Diamond, empresa: Perkin Elmer) con accesorio de fotopolimerización mediante irradiación con una lámpara LED (Bluephase, empresa: Ivoclar Vivadent) durante 2 minutos a 37 °C. Se obtuvo una velocidad de polimerización máxima, en comparación con el reticulante puro, igual de elevada (0,078 s^{-1}) y una conversión de enlaces dobles coincidente (63%) de la mezcla.

35

Ejemplo 3:

Determinación del valor del pH de una solución de MOPA

40

Se determinó el valor del pH de soluciones al 20% de MOPA, dihidrogenofosfato de 10-(metacrililoiloxi)decilo (MDP) y ácido 10-(metacrililoiloxi)decilfosfónico (MDPA) en una mezcla con una relación en peso de 1:1 de agua y etanol. Para el MOPA se obtuvo un valor del pH de 1,9, mientras que para el dihidrogenofosfato MDP se determinó un valor del pH de 1,6 y para el monómero de ácido fosfónico MDPA un valor del pH de 2,3. Con ello se muestra, sorprendentemente, que el ácido cetofosfónico analizado es claramente un ácido más fuerte que un ácido alquilfosfónico con un número de C similar del grupo espaciador.

45

Ejemplo 4:

Adhesivos y ensayos de adhesión sobre la base del ácido 9-metacrililoiloxi-2-oxononilfosfónico MOPA

50

Para analizar la adherencia a la dentina y al esmalte en dientes de cordero se fabricaron adhesivos con la composición indicada en la tabla 1. Los dientes de cordero se embebieron en cilindros de plástico de forma que se encontrara la dentina o el esmalte y el plástico en el mismo nivel. Con un microcepillo se aplicó una capa de adhesivo de la composición anterior, en aproximadamente 20 s el adhesivo se movió a la sustancia dura del diente, con un soplador de aire para eliminar el disolvente se sopó brevemente y se iluminó durante 10 s con una lámpara LED (Bluephase, Ivoclar Vivadent). Sobre la capa de adhesivo se polimerizó un cilindro de composite de Tetric® EvoCeram (Ivoclar Vivadent).

55

A continuación se almacenaron los cuerpos de ensayo 24 h a 37 °C en agua y se determinó la resistencia de la adhesión al cizallamiento correspondientemente a la directriz ISO "ISO 2003-ISO TR 11405: Dental Materials Guidance on Testing of Adhesion to Tooth Structure": adhesivo A: dentina: 34,4 MPa y esmalte 30,3 MPa; adhesivo B: 22,6 MPa y esmalte 16,8 MPa.

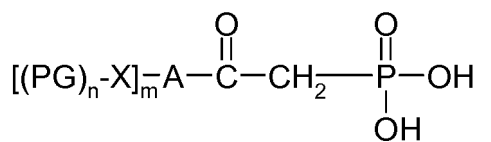
Los resultados confirman que el adhesivo de esmalte/dentina a base de ácidos β -cetofosfónicos polimerizables proporciona unos valores de adhesión a esmalte y a dentina elevados con composites dentales.

Tabla 1

Composición de los adhesivos (datos en % en masa)		
Componente	Adhesivo A	Adhesivo B (comparación)
MOPA	15,0	-
MDPA	-	15,0
Bis-GMA ¹⁾	19,0	19,0
DEPBA	43,2	43,2
Aerosil R709 ²⁾	1,4	1,4
Fotoiniciador ³⁾	2,6	2,6
Agua desionizada	14,6	14,6
Isopropanol	4,2	4,2
¹⁾ Producto de adición de ácido metacrílico y bisfenol-A-diglicidiléter		
²⁾ Ácido silícico pirógeno metacrilosilanizado con un tamaño de partícula primaria promedio de 40 nm (Degussa)		
³⁾ Mezcla de canforquinona (0,9%), éster etílico del ácido 4-dimetilbenzoico (0,4%) y del óxido de acilfosfina Lucerin TPO (BASF; 1,3%)		

REIVINDICACIONES

1. Material dental, caracterizado por que contiene por lo menos un ácido β-cetofosfónico según la fórmula general I



Fórmula I

en la que

A = es un resto C₁-C₁₈ alifático, que puede estar interrumpido por -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-O-,
 n = es 1, 2, 3 o 4,
 m = es 1 o 2,

X = está ausente o es un resto C₁-C₁₀, que puede estar interrumpido por -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH-
 o -CO-NR¹-, en la que R¹ es H o alquilo C₁-C₆, y

PG = es vinilo-, alilo-, CH₂=CR²-CO-Y- o R³O-CO-C(=CH₂)-CH₂-Y-, en las que Y es O o NR⁴ o está ausente,
 R² es H o CH₃ y R³ y R⁴ independientemente entre sí son, en cada caso, H o alquilo C₁-C₇, y

por lo menos un iniciador para la polimerización por vía radicalaria.

2. Material dental según la reivindicación 1, en el que

A = es un resto C₁-C₁₅ alifático, que puede estar interrumpido por -O-,
 n = es 1 o 2,
 m = es 1 o 2,

X = es un resto alquileo C₁-C₄ o está ausente, y

PG = es vinilo-, alilo-, CH₂=CR²-CO-Y- o R³O-CO-C(=CH₂)-CH₂-Y-, en las que Y es O o NR⁴ o está ausente,
 R² es H o CH₃ y R³ y R⁴ independientemente entre sí son, en cada caso, H o alquilo C₁-C₇.

3. Material dental según la reivindicación 1, en el que

A = es un resto C₁-C₁₀ lineal, que puede estar interrumpido por 1 o 2 átomos de O,
 n = es 1,
 m = es 1 o 2,

X = es un resto C₁ o C₂ o está ausente, y

PG = es vinilo-, alilo-, CH₂=CR²-CO-Y- o R³O-CO-C(=CH₂)-CH₂-Y-, en las que Y es O
 o NR⁴ o está ausente, R² es H o CH₃ y R³ y R⁴ independientemente entre sí son, en cada caso, H o alquilo C₁-C₇.

4. Material dental según la reivindicación 3, en el que

A = es un resto C₂-C₁₀ alifático lineal, que puede estar interrumpido por 1 o 2 -O-,
 n = es 1,
 m = es 1 o 2,

X = es un resto C₁-C₂ o está ausente,

PG = es CH₂=CR²-CO-Y-, en la que Y es O o NR⁴, o R³O-CO-C(=CH₂)-CH₂-Y-, en la que Y es O, y en las
 que R² es H o CH₃, R³ es CH₃ o C₂H₅ y R⁴ es H, CH₃ o C₂H₅.

5. Material dental según una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene adicionalmente por lo menos un monómero polimerizable por vía radicalaria adicional.

6. Material dental según la reivindicación 5, que como monómero adicional contiene uno o varios derivados de ácido (met)acrílico y/o derivados de (met)acrilamida mono- y/o polifuncionales.

7. Material dental según una de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene adicionalmente por lo menos un disolvente.

8. Material dental según la reivindicación 7, que como disolvente contiene agua o una mezcla de agua y un disolvente orgánico polar.

5 9. Material dental según una de las reivindicaciones 1 a 8, que contiene

- a) del 0,1 al 50% en peso de ácido β -cetofosfónico de la fórmula general I,
- b) del 0,01 al 10% en peso de iniciador,
- c) del 0 al 80% en peso de monómero adicional,
- d) del 0 al 80% en peso de material de carga,
- e) del 0 al 70% en peso de disolvente.

10

10. Material dental según la reivindicación 9 para su utilización como adhesivo, que contiene del 0 al 20% en peso de material de carga.

15

11. Material dental según la reivindicación 10, que contiene

- a) del 0,1 al 50% en peso, de forma preferida del 1 al 40% en peso y de forma particularmente preferida del 2 al 30% en peso de ácidos β -cetofosfónico polimerizables de la fórmula general I,
- b) del 0,01 al 10% en peso, de forma preferida del 0,1 al 3,0% en peso de iniciador,
- c) del 0 al 60% en peso, de forma preferida del 0 al 40% en peso y de forma particularmente preferida del 5 al 40% en peso de monómeros mono- o multifuncionales no ácidos y/o del 0 al 60% en peso y de forma preferida del 0 al 30% en peso de monómeros ácidos,
- d) del 0 al 20% en peso de material de carga,
- e) del 0 al 70% en peso, de forma preferida del 0 al 60% en peso y de forma particularmente preferida del 0 al 50% en peso de disolvente.

20

25

30

12. Material dental según la reivindicación 9 para su utilización como cemento o material de relleno, que contiene del 20 al 80% en peso de material de carga.

35

13. Material dental según una de las reivindicaciones 1 a 12 para su utilización intraoral como adhesivo, material de relleno o cemento.

14. Utilización de un material dental según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación o la reparación extraoral de restauraciones dentales.