

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 880**

51 Int. Cl.:

**A61K 6/083** (2006.01)

**C07F 9/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2016** **E 16163455 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 3225228**

54 Título: **Monómeros híbridos ácidos y materiales dentales basados en los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.10.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MOSZNER, NORBERT;**  
**CATEL, YOHANN y**  
**DELLSPERGER, CEDERIC**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

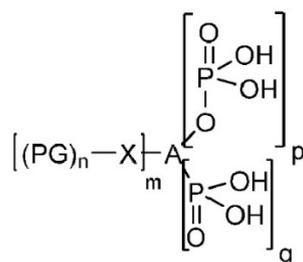
**ES 2 686 880 T3**

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

Monómeros híbridos ácidos y materiales dentales basados en los mismos.

- 5 La invención se refiere a monómeros portadores de uno o más grupos de ácido fosfónico y uno o más grupos dihidrogenofosfato que pueden experimentar polimerización de radicales libres. Asimismo, la invención se refiere a la utilización de dichos monómeros ácidos en materiales dentales, tales como adhesivos, cementos, materiales compuestos ("composites") y materiales de recubrimiento.
- 10 Los monómeros ácidos, por ejemplo los ácidos carboxílicos, sulfónicos y fosfónicos y los dihidrogenofosfatos, se utilizan en diversos tipos de materiales dentales, tales como adhesivos, cementos de resina autoadhesiva o compómeros. Se utilizan adhesivos autograbantes (SEA) para conseguir una unión fuerte entre los materiales compuestos restauradores y los tejidos duros dentales (dentina y esmalte). Los SEA son soluciones acuosas que contienen monómeros ácidos, dimetacrilatos reticulantes, tales como bis-GMA (un producto de adición de ácido metacrílico y diglicidil éter de bisfenol-A) o UDMA (un producto de adición de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y diisocianato de 2,2,4-trimetilhexametileno), comonómeros monofuncionales (por ejemplo HEMA), iniciadores y aditivos. El monómero ácido es el componente clave de los SEA ya que es responsable del grabado de los tejidos duros dentales.
- 15
- 20 Los cementos de resina autoadhesiva (SARC) se adhieren tanto a la dentina como al esmalte sin utilizar un adhesivo adicional. Debido a su simplicidad de aplicación, dichos materiales han ganado popularidad entre los dentistas. Los SARC comprenden monómeros reticulantes voluminosos (por ejemplo BisGMA o UDMA), diluyentes tales como el dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA), un monómero ácido, diferentes tipos de relleno, iniciadores y aditivos. En los SARC, los monómeros ácidos son capaces de desmineralizar parcialmente los tejidos duros dentales, así como para formar una fuerte adhesión química con hidroxiapatito. Además, pueden reaccionar con el relleno para liberar iones fluoruro.
- 25
- Los monómeros portadores de un grupo ácido (por ejemplo un grupo ácido fosfónico) muestran una elevada reactividad en la polimerización de radicales libres. Este fenómeno se ha atribuido a la capacidad del grupo ácido de formar enlaces de hidrógeno fuertes. Los monómeros ácidos utilizados comúnmente en los materiales dentales son, por ejemplo, el dihidrogenofosfato de 10-(metacriloiloxi)decilo (MDP), dihidrogenofosfato de 2-(metacriloiloxi)etilo (MEP), ácido 4-[4-(metacriloiloxi)etoxicarbonil]ftálico (4-MET) o 2-[4-(dihidroxi fosforil)-2-oxa-butil]acrilato (EAEPA).
- 30
- 35 El documento EP 1 057 468 A1 da a conocer adhesivos dentales que contienen dihidrogenofosfatos polimerizables tales como MDP. La utilización de ácidos fosfónicos polimerizables en materiales dentales se describe en, por ejemplo, los documentos EP 1 374 829 A1, EP 1 169 996 A1 y WO 02/02057 A1.
- El rendimiento de los SEA y SARC puede mejorarse mediante la incorporación de monómeros ácidos que muestran fuertes propiedades quelantes. La utilización de los ácidos  $\beta$ -cetofosfónico (documento n° EP 2 816 049 A1) y difosfónico (documento WO 2004/060327 A1 y EP 2 755 624 A1) en los SEA se ha demostrado que resulta en una unión fuerte entre un material compuesto dental y los tejidos duros dentales.
- 40
- Los ácidos fosfónicos portadores de un grupo urea (documento EP 2 823 801 A1) también eran capaces de mejorar significativamente la adhesión de los materiales dentales.
- 45
- El documento JP 2012-006880 A se refiere a adhesivos dentales que contienen monómeros ácidos híbridos que portan tanto un grupo ácido fosfónico como un grupo ácido carboxílico. El documento US 2010/0076157 A1 da a conocer la preparación de dihidrogenofosfatos polimerizables que comprenden un grupo ácido carboxílico y la utilización de los mismos en materiales dentales.
- 50
- Es un objetivo de la presente invención proporcionar materiales dentales que forman uniones fuertes a tejidos duros dentales (dentina y esmalte), que muestran un rendimiento adhesivo mejorado y una reactividad mejorada en comparación con monómeros que comprenden grupos de ácido fosfónico o grupos de dihidrogenofosfato.
- 55
- Dicho objetivo se consigue con materiales dentales que comprenden por lo menos un monómero ácido según la fórmula general I:



Fórmula I

en la que:

- 5 A = un grupo hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> alifático lineal o ramificado, que puede encontrarse interrumpido por uno o más de entre -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH-, -HN-CO-NH- o -CO-NR<sup>1</sup>-,  
R<sup>1</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
X = se encuentra ausente o es un grupo hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alifático lineal o ramificado, que puede encontrarse interrumpido con uno o más de entre -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH-, -HN-CO-NH- o -CO-NR<sup>2</sup>-,  
10 R<sup>2</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
PG = un grupo radicalmente polimerizable seleccionado de entre vinilo, alilo, CH<sub>2</sub>=CR<sup>3</sup>-CO-Y- o R<sup>4</sup>O-CO-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-Y-,  
Y = O o NR<sup>5</sup> o se encuentra ausente,  
R<sup>3</sup> = H, CH<sub>3</sub> o  
15 R<sup>4</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>,  
R<sup>5</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>,  
n = 1, 2, 3 o 4,  
m = 1 o 2,  
p = 1, 2 o 3 y  
20 q = 1, 2 o 3.

La fórmula se extiende únicamente a aquellos compuestos que son compatibles con la teoría de la valencia química. Por ejemplo, en el caso de que A sea un radical C<sub>1</sub>, la suma de m, p y q puede ser como máximo de 4. La indicación de que un radical se encuentra interrumpido por uno o más grupos uretano, átomos de O, átomos de S, etc., debe entenderse que se refiere a que dichos grupos se encuentran insertados en cada caso en la cadena de carbonos del radical. De esta manera, estos grupos se encuentran bordeados en ambos lados por átomos de C y no pueden ser terminales. Los radicales C<sub>1</sub> no pueden encontrarse interrumpidos. Una secuencia de heteroátomos y/o grupos funcionales no cabe dentro de dicha definición.

30 La fórmula I debe entenderse que se refiere a que m, p o q del grupo entre paréntesis se encuentran unidos al radical A. Preferentemente, el grupo o grupos polimerizables PG y los grupos ácidos se encuentran unidos a extremos opuestos del radical A. Más preferentemente, el grupo o grupos polimerizables PG por una parte y los grupos ácidos por otra parte se encuentran separados unos de otros por como mínimo dos, preferentemente como mínimos tres y más preferentemente como mínimo 6 átomos intermedios. Entre los átomos intermedios se incluye el átomo o átomos a los que se encuentran unidos los grupos ácidos -O-PO(OH)<sub>2</sub> y -PO(OH)<sub>2</sub>.

Los compuestos de fórmula I en los que las variables se definen de la manera siguiente resultan preferentes:

- 40 A = un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alifático lineal o ramificado, que puede encontrarse interrumpido por uno o más de entre -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH-, -HN-CO-NH- o -CO-NR<sup>1</sup>-,  
R<sup>1</sup> = H,  
X = -CH<sub>2</sub>- o se encuentra ausente,  
PG = CH<sub>2</sub>=CR<sup>3</sup>-CO-Y-,  
45 Y = O o NR<sup>5</sup>,  
R<sup>3</sup> = H o CH<sub>3</sub>,  
R<sup>5</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
n = 1 o 2,  
m = 1,  
p = 1,  
50 q = 1.

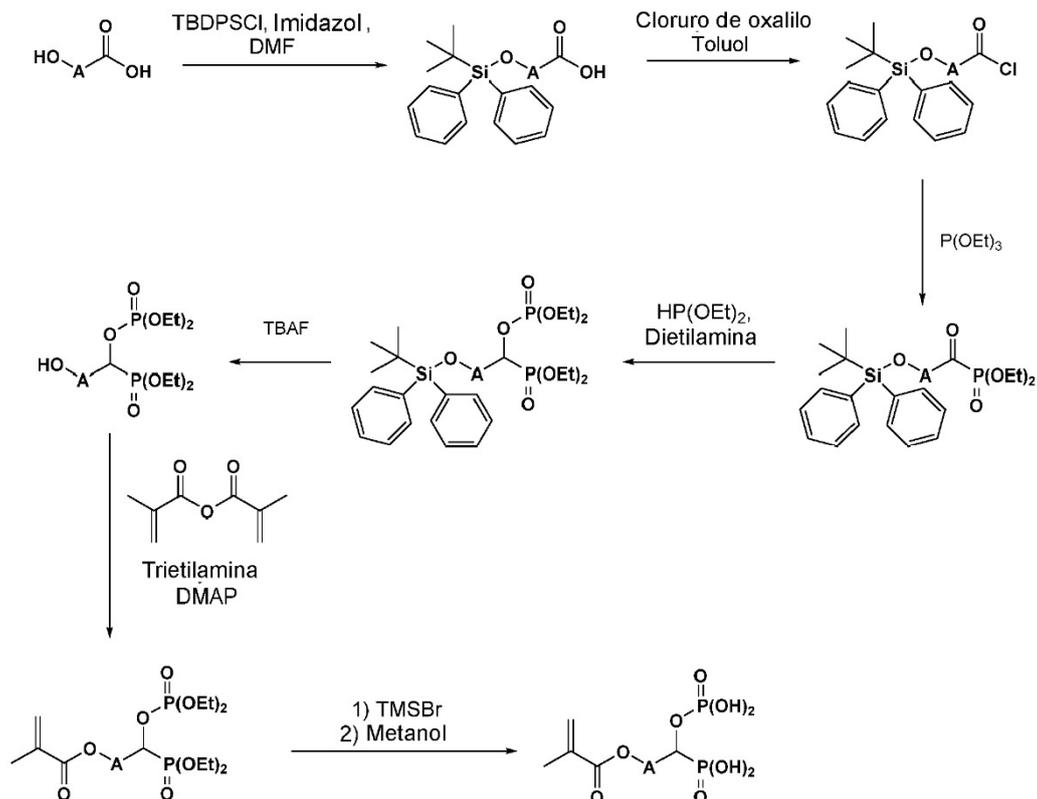
Los compuestos de fórmula I en los que las variables se definen de la manera siguiente resultan particularmente preferidos:

- 55 A = grupo alifático C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificado, que puede encontrarse interrumpido por un -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH-, -HN-CO-NH- o -CO-NR<sup>1</sup>-,

- $R^1 = H,$   
 $X = \text{ausente},$   
 $PG = CH_2=CR^3-CO-Y-,$   
 $Y = O \text{ o } NR^5,$   
 $R^3 = H \text{ o } CH_3,$   
 $R^5 = H \text{ o un grupo alquilo } C_1-C_3,$   
 $n = 1 \text{ o } 2,$   
 $m = 1,$   
 $p = 1,$   
 $q = 1.$

En los compuestos según la fórmula I, en la que p es 1 y q es 1, el grupo dihidrogenofosfato  $-O-PO(OH)_2$  y el grupo de ácido fosfónico  $-PO(OH)_2$  preferentemente se unen al mismo átomo de carbono.

- Los monómeros ácidos de fórmula general I en la que A es un grupo alifático  $C_1-C_{18}$ , X se encuentra ausente,  $PG = CH_2=CCH_3-CO-O-$ ,  $n=1$ ,  $m=1$ ,  $p=1$ ,  $q=1$  y en los que tanto el grupo de dihidrogenofosfato como el grupo de ácido fosfónico se encuentran situados en el mismo átomo de carbono pueden prepararse en 7 etapas partiendo del ácido hidroxialcanoico correspondiente (Esquema 1). El grupo alcohol en primer lugar se encuentra protegido con el grupo terc-butildifenilsililo. La reacción entre el ácido carboxílico obtenido y cloruro de oxalilo conduce al cloruro de acilo deseado. Una reacción posterior con trietilfosfito proporciona el  $\alpha$ -cetofosfonato correspondiente. La reacción del  $\alpha$ -cetofosfonato con dietilfosfito en presencia de una cantidad catalítica de dietilamina conduce a la formación de un compuesto gem-fosfonato-fosfato. La desprotección del grupo terc-butildifenilsililo utilizando fluoruro de tetrabutilamonio, seguido de la acilación del grupo alcohol con anhídrido metacrílico, proporciona un metacrilato de gem-fosfonato-fosfato. Finalmente, la desprotección de tanto los grupos fosfonato como fosfato se lleva a cabo utilizando bromotrimetilsilano seguido de una metanolisis.

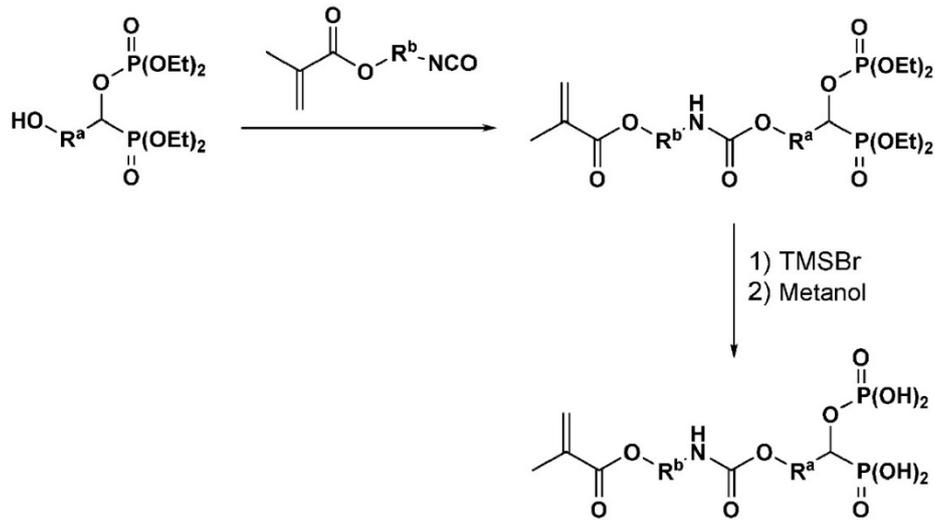


Esquema 1

- $TBDPSCI = \text{cloruro de terc-butildifenilsililo};$   $MAP = 4\text{-dimetilaminopiridina};$   $TBAF = \text{fluoruro de tetrabutilamonio};$   
 $TMSBr = \text{bromotrimetilsilano}$

- Los monómeros ácidos de fórmula general I en la que A es un grupo alifático  $C_1-C_{18}$  interrumpido por un grupo carbamato, X se encuentra ausente,  $PG = CH_2=CCH_3-CO-O-$ ,  $n=1$ ,  $m=1$ ,  $p=1$ ,  $q=1$  y en la que tanto el grupo dihidrogenofosfato como el grupo ácido fosfónico se encuentran situados en el mismo átomo de carbono, pueden prepararse en 2 etapas partiendo de un gem-fosfonato-fosfato portador de un grupo hidroxilo (Esquema 2). La

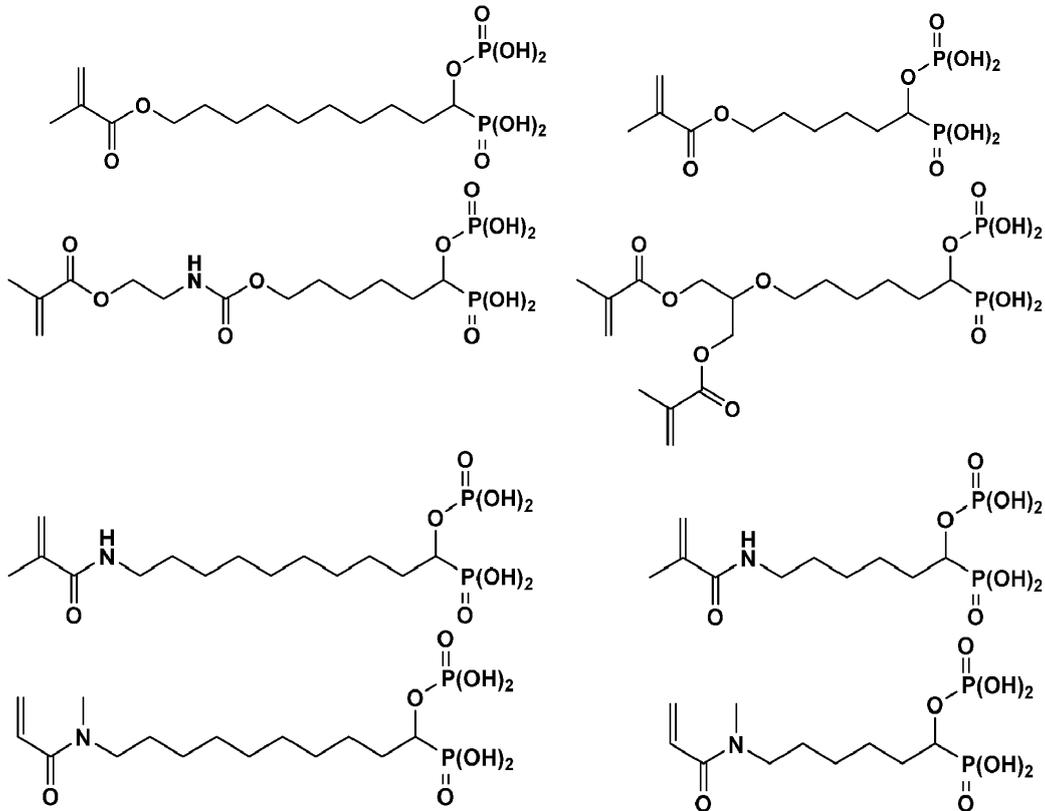
reacción de dicho alcohol ( $R^a$  es un grupo alqueno  $C_1-C_{17}$ ) con un isocianato portador de un grupo metacrilato ( $R^b$  es una cadena de grupo alqueno  $C_1-C_{17}$ ) seguido de la desprotección de los grupos tanto dietilfosfonato como dietilfosfato, conduce al monómero híbrido ácido deseado



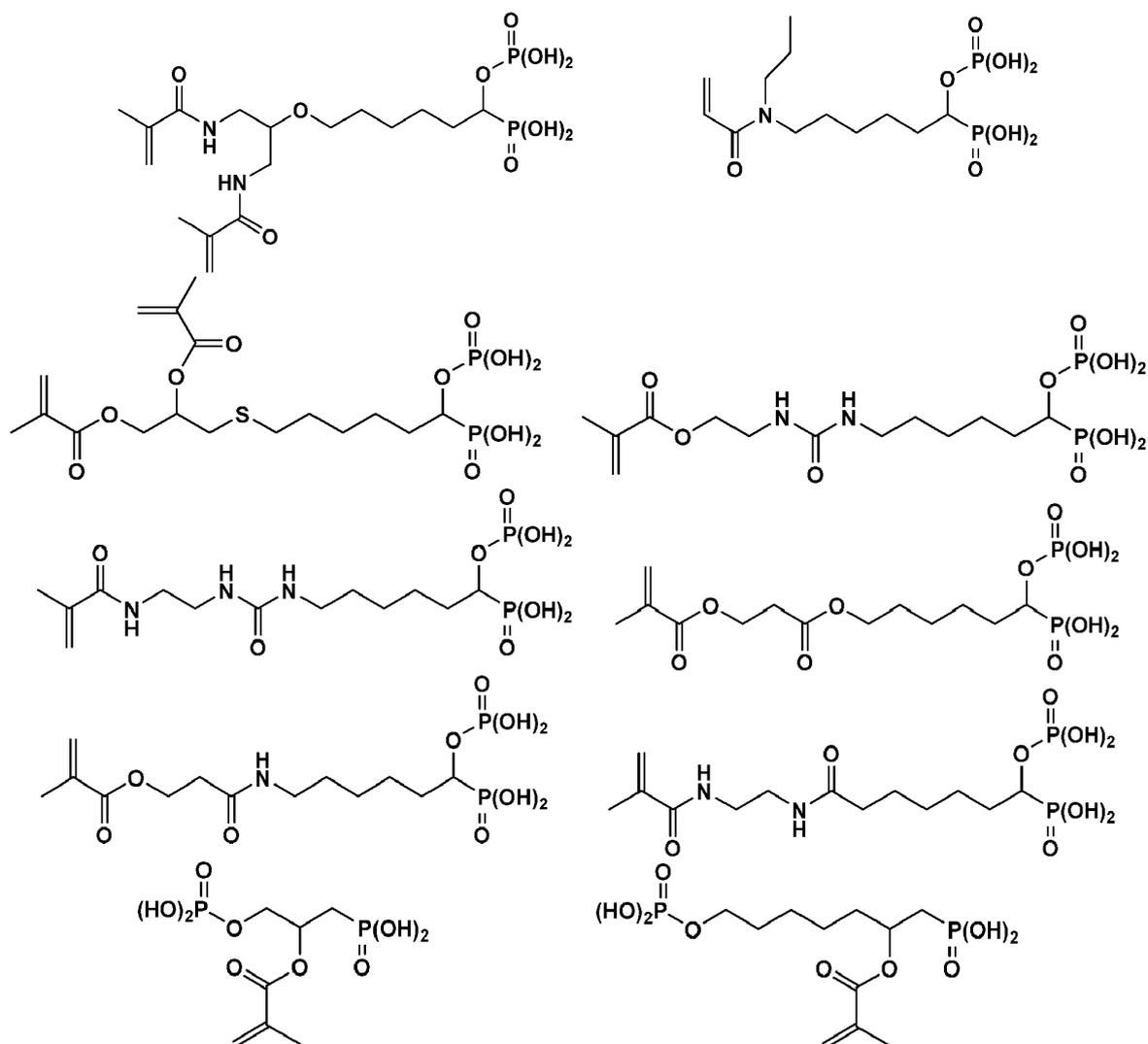
5

Esquema 2

Son ejemplos preferidos de los monómeros ácidos polimerizables de fórmula general I según la invención:



10



5

Los monómeros híbridos de dihidrogenofosfato-ácido fosfónico polimerizables de fórmula general I resultan particularmente adecuados para la preparación de materiales dentales, preferentemente materiales dentales autograbantes.

10

Los monómeros híbridos de dihidrogenofosfato-ácido fosfónico polimerizables según la presente invención son fácilmente solubles en alcoholes, tales como, por ejemplo, etanol e isopropanol, y en acetona o en mezclas acuosas de los mismos. Se ha encontrado que los monómeros según la fórmula I proporcionan una mejor adhesión tanto a la dentina como al esmalte en comparación con los ácidos fosfónicos correspondientes (misma longitud de espaciador). Además, son más reactivos en la polimerización de radicales libres que los ácidos fosfónicos o dihidrogenofosfatos polimerizables correspondientes.

15

Los materiales dentales según la presente invención preferentemente contienen 0,1% a 50% en peso de por lo menos un monómero según la fórmula I, basado en el peso total del material dental, más preferentemente 1% y 20% en peso.

20

Además del monómero o monómeros ácidos según la fórmula I, los materiales dentales según la presente invención preferentemente comprenden por lo menos un monómero adicional (comonómero), que puede experimentar polimerización de radicales libres. Los comonómeros preferentes son (met)acrilatos mono- y multifuncionales. Los materiales que contienen por lo menos un (meta)acrilato multifuncional o una mezcla de (met)acrilatos mono- y multifuncionales como monómero radicalmente polimerizable resultan particularmente preferentes. Los (met)acrilatos monofuncionales son monómeros que portan únicamente un grupo polimerizable mientras que los (met)acrilatos polifuncionales son portadores de 2 o más (preferentemente 2 a 4) grupos polimerizables. Según una forma de realización bastante particularmente preferente, las composiciones según la invención contienen por lo menos un dimetacrilato o una mezcla de mono- y dimetacrilatos. Los materiales que contienen (met)acrilatos mono- y multifuncionales como monómero radicalmente polimerizable resultan

25

30

adecuados en particular como materiales dentales, en los que los metacrilatos resultan preferentes para materiales que se curan intraoralmente.

Los (met)acrilatos preferidos son (met)acrilato de metilo, etilo, hidroxietilo, butilo, bencilo, tetrahidrofurfurilo o isobornilo, di(met)acrilato de bisfenol-A etoxilado o propoxilado, BisGMA, un producto de adición de ácido metacrílico y diglicidil éter de bisfenol-A, UDMA (un producto de adición de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y diisocianato de 2,2,4-trimetilhexametileno), di(met)acrilato de di-, tri- o tetra-etilenglicol, tri(met)acrilato de trimetilolpropano, tetra(met)acrilato de pentaeritritol y di(met)acrilato de glicerol, di(met)acrilato de 1,4-butanodiol, di(met)acrilato de 1,10-decanodiol y di(met)acrilato de 1,12-dodecanodiol.

Otro grupo de comonómeros preferidos son las acrilamidas N-monosustituidas o N-disustituidas, tales como, por ejemplo, N-etilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, 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)acrilamida y N-vinilpirrolidona o éter alílico. Estos monómeros se caracterizan por una elevada estabilidad frente a la hidrólisis y una viscosidad relativamente baja y, por lo tanto, resultan adecuados a modo de, por ejemplo, monómeros diluyentes.

Los comonómeros, que de manera similar resultan preferentes son las pirrolidonas reticulantes, tales como, por ejemplo, 1,6-bis(3-vinil-2-pirrolidonil)hexano o las bisacrilamidas disponibles comercialmente, tales como metilén- o etilén-bisacrilamida, o las bis(met)acrilamidas, tales como, por ejemplo, N,N'-dietil-1,3-bis(acrilamido)-propano, 1,3-bis(metacrilamido)propano, 1,4-bis(acrilamido)-butano o 1,4-bis(acrilolil)piperazina, que pueden sintetizarse mediante la reacción de las diaminas correspondientes con cloruro de (met)acrilolilo. Estos monómeros se caracterizan además por una elevada estabilidad frente a la hidrólisis. Contienen dos o más grupos que pueden experimentar polimerización de radicales libres y que, por lo tanto, resultan adecuados como monómeros reticulantes.

También pueden utilizarse mezclas de uno o más de los monómeros anteriormente indicados con monómeros adhesivos adicionales, que contienen un grupo ácido y pueden experimentar polimerización de radicales libres (comonómeros ácidos).

Los comonómeros adecuados que contienen un grupo ácido son los ácidos carboxílicos polimerizables, tales como el ácido maleico, el ácido acrílico, el ácido metacrílico, el ácido 2-(hidroximetil)acrílico, el anhídrido 4-(met)acrilolioxietiltrimelítico, el ácido 10-metacrilolioxidecilmalónico, la N-(2-hidroxil-3-metacriloloxi-propil)-N-fenilglicina o el ácido 4-vinilbenzoico. Son ejemplos de monómeros de ácido fosfónico adecuados, el ácido vinilfosfónico, el ácido 4-vinil-fenilfosfónico, el ácido 4-vinilbencilfosfónico, el ácido 2-metacrilolioxietilfosfónico, el ácido 2-metacrilamido-etil-fosfónico, el ácido 4-metacrilamido-4-metilpentil-fosfónico, el ácido 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxabutil]acrílico o el etil-éster o 2,4,6-trimetilfenil-éster del ácido 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxabutil]acrílico. Son ejemplos de mono- o di-hidrogenofosfatos polimerizables adecuados, el mono- o di-hidrogenofosfato de 2-metacrilolioxipropilo, el mono- o di-hidrogenofosfato de 2-metacrilolioxietilo, el hidrogenofosfato de 2-metacrilolioxietilfenilo, el pentametacrilolioxifosfato de dipentaeritritol, el dihidrogenofosfato de 10-metacrilolioxidecilo, el mono-(1-acrilolilpiperidín-4-il)-éster de ácido fosfórico, el dihidrogenofosfato de 6-(metacrilamido)hexilo y el dihidrogenofosfato de 1,3-bis(N-acrilolil-N-propilamino)propán-2-ilo. Son ejemplos de ácidos sulfónicos polimerizables adecuados, el ácido vinilsulfónico, el ácido 4-vinilfenilsulfónico o el ácido 3-(metacrilamido)propilsulfónico. La cantidad total de monómeros adicionales que contienen grupos ácidos preferentemente se selecciona de manera que no exceda la cantidad de monómeros según la fórmula I. Preferentemente, la cantidad de comonómeros ácidos es inferior a la cantidad de monómeros ácidos según la fórmula I y más preferentemente los materiales dentales según la presente invención no contienen comonómeros ácidos.

Los materiales dentales según la presente invención pueden contener además polímeros ácidos polimerizables. La expresión "polímero ácido polimerizable" se refiere a cualquier tipo de polímero que comprenda por lo menos un grupo ácido y por lo menos un grupo radicalmente polimerizable. Los grupos ácidos preferentes son los grupos carboxílico, fosfónico y ácido sulfónico y los grupos de dihidrogenofosfato. Los grupos radicalmente polimerizables preferentes son los grupos (met)acrilato, (N-alquil)acrilamida y (met)acrilamida. Dichos polímeros pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante la reacción de un ácido policarboxílico con metacrilato de 2-isocianatoetilo o metacrilato de glicidilo.

También pueden incorporarse agentes RAFT (transferencia por adición-fragmentación reversible) en los materiales dentales según la presente invención. Se informa de ejemplos de agentes RAFT adecuados en la revisión siguiente: Moad G., Rizzardo E., Thang S.H., Polymer 49:1079-1131, 2008. Los agentes de transferencia de cadena preferentes son los ditioésteres, los tritiocarbonatos, los sulfuros de alilo, las alilsulfonas y los ésteres de sulfona de vinilo.

Los materiales dentales según la presente invención preferentemente contienen además un iniciador para la polimerización de radicales.

Para la fotopolimerización pueden utilizarse iniciadores que comprenden un componente, dos componentes o múltiples componentes. Los fotoiniciadores Norrish de tipo I resultan particularmente adecuados. A modo de fotoiniciadores preferentemente pueden utilizarse la benzoina y derivados de la misma, así como los óxidos de acil- o bisacil-fosfina, tales como el óxido de 2,4,6-trimetilbenzoildifenil-fosfina (Lucirin® TPO, BASF) o el óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)fenilfosfina (Irgacure® 818, BASF). Los compuestos de monoaciltrialquil-, diacildialquil- o tetraacil-germanio, tales como, por ejemplo, benzoiltrimetilgermanio, dibenzoildietilgermanio, bis(4-metoxibenzoil)dietilgermanio o tetrabenzoilgermanio, también resultan preferidos.

Otros fotoiniciadores preferidos son la benzofenona y los derivados de la misma, así como las  $\alpha$ -dicetonas o derivados de las mismas, tales como canforquinona, 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona, 1-fenilpropano-1,2-diona, diacetilo o 4,4'-diclorobencilo, así como las coumarinas y tioxantonas y sus derivados. Estos fotoiniciadores se utilizan preferentemente en combinación con un coiniciador. Los coiniciadores preferidos son las aminas alifáticas y aromáticas. Las aminas aromáticas preferidas son los ésteres de ácido 4-(dimetilamino)-benzoico, el N,N-dimetilamino-p-benzaldehído, el 4-(dimetilamino)benzonitrilo, la N,N,3,5-tetrametilaniлина o la N,N-dimetil-p-toluidina. Las aminas alifáticas preferentes son las aminas terciarias, tales como la trietanolamina y el metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo. También resultan adecuadas las aminas heterocíclicas tales como la 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina. También pueden utilizarse aminoácidos tales como la N-fenilglicina. Otros coiniciadores adecuados son los silanos, por ejemplo el tris(trimetilsilil)silano, los complejos de borano y los germanos.

Entre los sistemas fotoiniciadores multicomponente, la más preferente es la combinación de cetona/amina/sal onio. A título de ejemplo, pueden utilizarse sales yodonio, tales como, por ejemplo, hexafluorofosfato de difenilyodonio en combinación con canforquinona y una amina. También pueden utilizarse mezclas de los diversos fotoiniciadores, tales como, por ejemplo, dibenzoildietilgermanio en combinación con canforquinona y etil-éster de ácido 4-dimetilaminobenzoico.

Los iniciadores que se utilizan preferentemente para una polimerización realizada a temperatura ambiente son las combinaciones de iniciador redox, tales como, por ejemplo, las combinaciones de peróxido de benzoilo con N,N,3,5-tetrametilaniлина, N,N-dimetil-p-toluidina, N,N-dietil-3,5-di-terc-butilaniлина o N,N-dietanol-p-toluidina. Resultan particularmente preferentes los sistemas redox que comprenden peróxidos o hidroperóxidos y agentes reductores, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, barbituratos, tioureas o ácidos sulfínicos. De manera similar a los sistemas utilizados para ARGET ATRP, también puede utilizarse una combinación de compuesto halógeno (iniciador)/metal de transición/ligando/agente reductor para generar radicales (Jakubowski W., Matyjaszewski K., Angew. Chem. 118:4594-4598, 2006; Kamigaito M., Abdo T., Sawamoto M., Chem. Rev. 101:3689-3745, 2001).

Los materiales dentales según la invención preferentemente comprenden un fotoiniciador o una combinación de un fotoiniciador y un iniciador redox, preferentemente un peróxido. Una combinación de iniciador particularmente preferente para el curado dual es una mezcla de canforquinona y peróxido de benzoilo, en la que estos iniciadores también se combinan preferentemente con una amina.

Adicionalmente, los materiales dentales según la presente invención preferentemente comprenden además por lo menos un relleno, preferentemente partículas de relleno orgánico o inorgánico, para mejorar de las propiedades mecánicas o para ajustar la viscosidad. Los rellenos para adaptar las propiedades mecánicas preferentemente presentan un diámetro de partícula medio comprendido entre 10 nm y 10  $\mu$ m, preferentemente de entre 10 nm y 1,0  $\mu$ m y rellenos para ajustar la viscosidad de preferentemente entre 10 y 1.000 nm, preferentemente de entre 10 y 200 nm. Estos tipos de relleno preferentemente se utilizan juntos. A menos que se indique lo contrario, el diámetro medio de partícula es el valor medio ponderado en peso.

Los rellenos en partículas inorgánicas preferentes son materiales esféricos amorfos basados en óxidos, tales como ZrO<sub>2</sub> y TiO<sub>2</sub> u óxidos mixtos de SiO<sub>2</sub>, ZrO<sub>2</sub> y/o TiO<sub>2</sub>, rellenos en nanopartículas o microfinos, tales como sílice pirogénico o sílice precipitado, y minirrellenos, tales como cuarzo, cerámica vítrea o polvo de vidrio con un diámetro medio de partícula comprendido entre 0,01 y 1  $\mu$ m, y rellenos radiopacos, tales como el fluoruro de iterbio o el óxido de tántalo (V) en nanopartículas o el sulfato de bario. Los rellenos orgánicos preferentes son los rellenos basados en poli(met)acrilato, tales como, por ejemplo, PMMA o derivados de celulosa, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, que se trituran hasta el tamaño de partícula anteriormente indicado después del curado. Los rellenos orgánicos pueden presentar a su vez un contenido de los rellenos inorgánicos indicados.

Con el fin de mejorar la unión entre las partículas de relleno y la matriz de polimerización entrecruzada, los rellenos a base de SiO<sub>2</sub> pueden modificarse en superficie con silanos funcionalizados con (met)acrilato. Un ejemplo de dichos silanos es el 3-(met)acrililoiloxipropiltrimetoxisilano. Para modificar en superficie los rellenos no silicatos, por ejemplo de ZrO<sub>2</sub> o TiO<sub>2</sub>, también pueden utilizarse fosfatos ácidos funcionalizados, tales como, por ejemplo, dihidrogenofosfato de 10-(met)acrililoiloxidecilo.

Los materiales dentales que contienen disolvente representan una forma de realización preferida adicional de la invención. Los disolventes preferidos son el agua y los disolventes orgánicos polares, tales como acetona, isopropanol y, en particular, etanol y mezclas de dichos disolventes. Las mezclas de agua y disolventes orgánicos polares, en particular las mezclas de agua y etanol, agua y acetona o agua, etanol y acetona, resultan particularmente preferentes.

Además, los materiales dentales según la presente invención pueden comprender opcionalmente aditivos adicionales, tales como estabilizadores, sustancias saborizantes, colorantes, compuestos activos microbicidas, aditivos que liberan iones de flúor, abrillantadores ópticos, plastificadores y/o absorbentes de UV.

Los materiales dentales según la invención que comprenden los componentes siguientes resultan particularmente preferentes:

- a) 0,1% a 50% en peso, preferentemente 1% a 35% en peso, y más preferentemente 1% a 20% en peso, de uno o más monómeros ácidos de fórmula general I,
- b) 0,01% a 10% en peso, preferentemente 0,1% a 3,0% en peso de uno o más iniciadores,
- c) 5% a 80% en peso, preferentemente 5% a 60% en peso de uno o más monómeros adicionales,
- d) 0% a 80% en peso de uno o más rellenos,
- e) 0% a 70% en peso, preferentemente 0% a 50% en peso, y más preferentemente 0% a 25% en peso, de uno o más disolventes, y opcionalmente
- f) 0,01% a 10% en peso, preferentemente 0,01% a 3% en peso de uno o más aditivos adicionales.

La cantidad de relleno o rellenos (d) depende del uso pretendido. Los materiales dentales para la utilización como adhesivos preferentemente comprenden 0% a 20% en peso y los materiales dentales para la utilización como cemento o material de relleno (material compuesto) preferentemente comprenden 30% a 80% en peso de relleno. Los materiales dentales para la utilización como cemento o material de relleno preferentemente no comprenden ningún disolvente.

Los materiales dentales para la utilización como adhesivos preferentemente presentan la composición siguiente:

- a) 0,1% a 50% en peso, preferentemente 1% a 35% en peso, y más preferentemente 1% a 20% en peso, de uno o más monómeros ácidos de fórmula general I,
- b) 0,01% a 10% en peso, preferentemente 0,1% a 3,0% en peso de uno o más iniciadores,
- c) 10% a 70% en peso, preferentemente de 10% a 40% en peso de uno o más monómeros adicionales,
- d) 0% a 20% en peso de uno o más rellenos,
- e) 5% a 50% en peso, preferentemente 5% a 40% en peso y más preferentemente 5% a 30% en peso de uno o más disolventes, preferentemente agua o una mezcla de agua, etanol y/o acetona, y opcionalmente
- f) 0,01% a 3% en peso de uno o más aditivos adicionales.

Los materiales dentales para la utilización como cementos preferentemente presentan la composición siguiente:

- a) 0,1% a 50% en peso, preferentemente 1% a 35% en peso y más preferentemente 1% a 20% en peso de uno o más monómeros ácidos de fórmula general I,
- b) 0,01% a 10% en peso, preferentemente 0,1% a 3,0% en peso de uno o más iniciadores,
- c) 10% a 70% en peso, preferentemente 10% a 40% en peso de uno o más monómeros adicionales,
- d) 30% a 75% en peso de uno o más rellenos,
- e) 0% a 5% en peso, preferentemente menos de 1% en peso, de uno o más disolventes,
- f) 0,01% a 3% en peso de aditivos adicionales.

Todos los porcentajes se refieren en cada caso al peso total de material dental.

Resultan adicionalmente preferentes aquellos materiales en los que los componentes individuales se seleccionan en cada caso de entre las sustancias preferentes y particularmente preferentes anteriormente indicadas.

Los materiales según la invención resultan adecuados en particular como materiales dentales, en particular como adhesivos dentales, cementos, materiales compuestos de relleno, materiales de restauración con carillas y de recubrimiento.

Los materiales dentales resultan adecuados principalmente para la aplicación intraoral por el dentista para restaurar los dientes dañados (materiales clínicos), es decir, para la aplicación terapéutica, por ejemplo como cementos dentales, materiales compuestos de relleno y materiales de restauración con carillas o de mezcla. Sin embargo, también pueden utilizarse extraoralmente, por ejemplo en la preparación o reparación de restauraciones dentales, tales como prótesis, dientes artificiales, incrustaciones 'inlay', incrustaciones 'onlay', coronas y puentes (materiales técnicos).

La figura 1 muestra la tasa de polimerización (Rp) frente al tiempo de irradiación para la copolimerización de mezclas del monómero del Ejemplo 1 (según la invención), MDP o MDPA con HEMA. La figura 1 muestra que el monómero del Ejemplo 1 es significativamente más reactivo que los monómeros ácidos conocidos MDP y MDPA.

5 Los ejemplos a continuación explican la invención con mayor detalle.

## Ejemplos

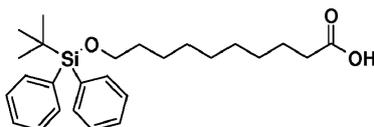
### Ejemplo 1:

10

#### Síntesis de ácido 10-metacrililoiloxi-1-dihidroxifosforilo-decilo 7

##### a) Síntesis de ácido 10-(terc-butil-difenilsililo)decanoico 1

15



20

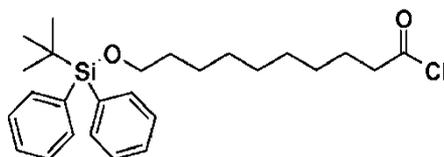
Se añadió terc-butilclorodifenilsilano (16,06 g, 58,4 mmoles), bajo una atmósfera de argón, a una solución de ácido 10-hidroxidecanoico (10,0 g, 53,1 mmoles) e imidazol (8,14 g, 119,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml). La solución se agitó durante 15 h a 50°C. La solución se vertió en 200 ml de solución hipersalina y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3\*200 ml). Se agruparon las capas orgánicas y se lavaron con agua desionizada (2\*300 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash (eluyente=acetato de etilo/hexano: 2/8). Se aislaron 17,3 g del ácido carboxílico deseado 1 en forma de aceite incoloro. Rendimiento=76%.

25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,05 (s, 9H, CH<sub>3</sub> tBu); 1,20-1,40 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 1,50-1,69 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,35 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,6Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COOH); 3,65 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi); 7,35-7,45 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>); 7,65-7,70 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>).

30

##### b) Síntesis de cloruro de 10-(terc-butil-difenilsililo)decanoilo 2



35

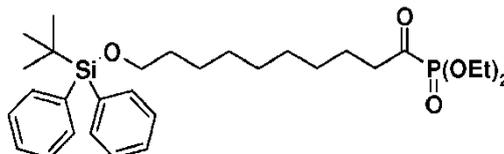
Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,48 ml, 5,62 mmoles) a una solución de ácido carboxílico 1 (2,0 g, 4,69 mmoles) en tolueno anhidro (15 ml). La solución se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución se concentró bajo presión reducida. Se obtuvieron 2,09 g de aceite incoloro. Rendimiento=100%.

40

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,06 (s, 9H, CH<sub>3</sub> tBu); 1,22-1,40 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 1,56 (qt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,71 (qt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> =7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,89 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COCl); 3,66 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi); 7,35-7,46 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>); 7,65-7,71 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=19,2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25,1 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (CH<sub>2</sub>); 26,9 (CH<sub>3</sub>); 28,4 (CH<sub>2</sub>); 29,0 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 29,3 (CH<sub>2</sub>); 32,5 (CH<sub>2</sub>); 41,1 (CH<sub>2</sub>COCl); 64,0 (CH<sub>2</sub>OSi); 127,6 (C<sub>Ar</sub>); 129,5 (C<sub>Ar</sub>); 134,2 (C<sub>Ar</sub>); 135,6 (C<sub>Ar</sub>); 173,9 (COCl).

##### c) Síntesis de 10-(terc-butil-difenilsililo)-1-oxo-decilo fosfonato de dietilo 3

45



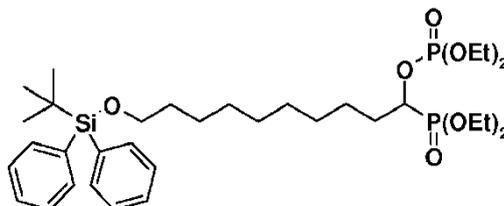
50

Se añadieron gota a gota trietilfosfito (0,81 ml, 4,72 mmoles), bajo una atmósfera de argón, a 0°C, a una solución de cloruro de acilo 2 (2,09 g, 4,69 mmoles) en diclorometano anhidro (20 ml). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se concentró bajo presión reducida. Se obtuvieron 2,40 g de aceite incoloro. Rendimiento=94%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,04 (s, 9H, CH<sub>3</sub> tBu); 1,19-1,38 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 1,37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,1Hz, 6H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,49-1,66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,83 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COP); 3,64 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> =6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi);

4,17-4,27 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,34-7,45 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>); 7,64-7,69 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=-2,7; RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,6 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 19,2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=3,8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COP); 25,8 (CH<sub>2</sub>); 26,9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28,9 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 29,3 (CH<sub>2</sub>); 29,4 (CH<sub>2</sub>); 32,5 (CH<sub>2</sub>); 43,4 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=53,8 Hz, CH<sub>2</sub>COP); 63,7 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,3Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,0 (CH<sub>2</sub>OSi); 127,6 (C<sub>Ar</sub>); 129,5 (C<sub>Ar</sub>); 134,2 (C<sub>Ar</sub>); 135,6 (C<sub>Ar</sub>); 211,4 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=164,8Hz, COP).

d) Síntesis de 10-(terc-butil-difenilsiloxi)-1-dietoxifosforiloxi-decilmfosfonato de dietilo 4



10

Una solución de cetofosfonato 3 (15,4 g, 28,2 mmoles) en éter dietílico (50 ml) se añadió lentamente a 0°C a una solución de fosfito de dietilo (3,63 ml, 28,2 mmoles) y dietilamina (2,92 ml, 28,2 mmoles) en éter dietílico (80 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C y durante 24 h a temperatura ambiente. La solución se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash (eluyente=acetato de etilo). Se aislaron 16,1 g del compuesto deseado 4 en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento=83%.

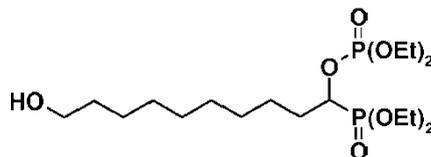
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,04 (s, 9H, CH<sub>3</sub> tBu); 1,19-1,66 (m, 26H, CH<sub>2</sub> y POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,76-1,98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,64 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi); 4,07-4,26 (m, 8H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,57-4,69 (m, 1H, CHP); 7,33-7,46 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>); 7,63-7,70 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>), RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=-1,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=21,6Hz, CHOP); 20,3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=21,6Hz, CHP), RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=4,4Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=4,2 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,8Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,7 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 19,2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 25,4 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=10,7Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 25,8 (CH<sub>2</sub>); 26,9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 29,3 (2C, CH<sub>2</sub>); 29,4 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 31,0 (CH<sub>2</sub>); 32,6 (CH<sub>2</sub>); 62,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=6,6 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=5,8 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,0 (CH<sub>2</sub>OSi); 73,2 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=169,7Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,4 Hz, CHP); 127,6 (C<sub>Ar</sub>); 129,5 (C<sub>Ar</sub>); 134,2 (C<sub>Ar</sub>); 135,6 (C<sub>Ar</sub>).

20

25

e) Síntesis de 10-hidroxi-1-dietoxifosforiloxi-decilmfosfonato de dietilo 5



30

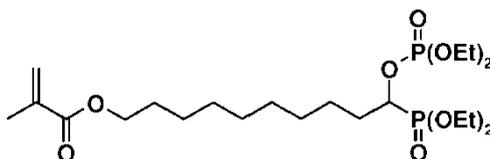
Se añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetrabutil-amonio (2,15 g, 6,82 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a una solución de compuesto 4 (3,89 g, 5,68 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro amónico (1 ml). La solución se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua desionizada (20 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3\*20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash (eluyente=acetato de etilo/metanol: 9/1).

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,20-1,62 (m, 26H, CH<sub>2</sub> y POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,73-1,98 (m, 3H, CH<sub>2</sub> y OH); 3,59 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4,05-4,22 (m, 8H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,54-4,66 (m, 1H, CHP), RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=-1,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=21,8 Hz, CHOP); 20,2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=21,8 Hz, CHP), RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=4,5Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=4,4 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,8Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,7 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,3 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=10,6Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 25,7 (CH<sub>2</sub>); 29,1 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 29,3 (CH<sub>2</sub>); 29,4 (CH<sub>2</sub>); 30,9 (CH<sub>2</sub>); 32,7 (CH<sub>2</sub>); 62,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=6,2 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 62,9 (CH<sub>2</sub>OH); 64,0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=6,1Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 73,2 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=169,8Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,3 Hz, CHP).

40

f) Síntesis de 10-metacrililoixi-1-dietoxifosforiloxi-decilmfosfonato de dietilo 6

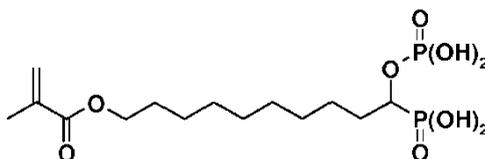


50

Se añadió anhídrido metacrílico (1,15 ml, 7,73 mmoles), bajo una atmósfera de argón, a una solución de alcohol 5 (2,30 g, 5,15 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (31 mg, 0,26 mmoles) y trietilamina (1,08 ml, 7,73 mmoles) en diclorometano seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La solución se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2\*50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash (eluyente=acetato de etilo). Se aislaron 2,29 g del monómero deseado 6 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento=86%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,23-1,72 (m, 26H, CH<sub>2</sub> y POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,77-1,98 (m, 5H, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>); 4,08-4,25 (m, 10H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>OCO); 4,58-4,68 (m, 1H, CHP); 5,53-5,57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C); 6,10 (ls, 1H, CH<sub>2</sub>=C); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= -1,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub> = 21,7 Hz, CHOP); 20,3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>= 21,7 Hz, CHP); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=4,4 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=4,2Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,7Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,8Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 18,3 (CH<sub>3</sub>); 25,3 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>= 10,5 Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 26,0 (CH<sub>2</sub>); 28,6(CH<sub>2</sub>); 29,2 (2C, CH<sub>2</sub>); 29,3 (CH<sub>2</sub>); 29,4(CH<sub>2</sub>); 31,0 (CH<sub>2</sub>); 62,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>= 6,6Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=5,9Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,8 (CH<sub>2</sub>OCO); 73,2 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> =169,6Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,2 Hz, CHP); 125,2 (CH<sub>2</sub>=C); 136,5 (CH<sub>2</sub>=C); 167,6 (C=O).

g) Síntesis de ácido 10-metacrililoiloxi-1-dihidroxifosforiloxi-deciliofosfónico 7



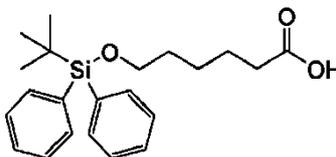
Se añadió bromotrimetilsilano (3,0 ml, 22,7 mmoles), bajo una atmósfera de argón, a una solución de monómero 6 (1,95 g, 3,79 mmoles) en diclorometano anhidro (20 ml). Tras agitar durante 5 h a 30°C, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió metanol (200 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. Se evaporó el disolvente y el producto se secó hasta un peso constante bajo vacío. Se aislaron 1,52 g del monómero ácido deseado en forma de un aceite amarillo altamente viscoso. Rendimiento=100%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ=1,26-1,73 (m, 14H, CH<sub>2</sub>); 1,75-1,96 (m, 5H, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>); 4,13 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,6Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OCO); 4,35-4,46 (m, 1H, CHP); 5,59-5,62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C); 6,07 (ls, 1H, CH<sub>2</sub>=C), RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, MeOD): δ=0,3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=18,7 Hz, CHOP); 19,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>= 18,7 Hz, CHP), RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, MeOD): δ =17,1 (CH<sub>3</sub>); 25,1 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=10,4Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 25,7 (CH<sub>2</sub>); 28,3 (CH<sub>2</sub>); 28,9 (CH<sub>2</sub>); 29,0 (CH<sub>2</sub>); 29,1 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 30,7 (CH<sub>2</sub>); 64,6 (CH<sub>2</sub>OCO); 73,2 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=165,9Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,2 Hz, CHP); 124,7 (CH<sub>2</sub>=C); 136,5 (CH<sub>2</sub>=C); 167,5 (C=O).

## Ejemplo 2:

Síntesis de ácido 6-metacrililoiloxi-1-dihidroxifosforiloxi-hexil-fosfónico 14

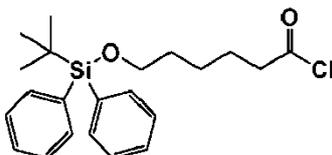
a) Síntesis de ácido 6-(terc-butil-difenilsililoxi)hexanoico 8



Se sintetizó ácido 6-(terc-butil-difenilsililoxi)hexanoico 8 a partir de ácido 6-hidroxicaproico (25,0 g, 0,189 moles) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de ácido 10-(terc-butil-difenilsililoxi)decanoico 1. Se aislaron 46,1 g del ácido carboxílico deseado 8 en forma de aceite incoloro. Rendimiento=66%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,04 (s, 9H, CH<sub>3</sub> tBu); 1,36-1,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,52-1,67 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,33 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,6Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COOH); 3,65 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi); 7,34-7,45 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>); 7,63-7,69 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>).

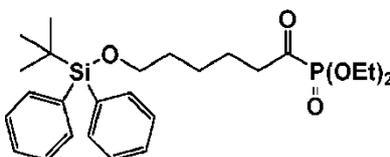
b) Síntesis de cloruro de 6-(terc-butil-difenilsililoxi)-hexanoilo 9



5 Se sintetizó cloruro de 6-(terc-butil-difenilsililoxi)-hexanoilo 9 a partir de ácido carboxílico 8 (10,0 g, 27,0 mmoles) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de cloruro de 10-(terc-butil-difenilsililoxi)-decanoilo 2. se aislaron 10,5 g del cloruro de acilo deseado 9 en forma de aceite incoloro. Rendimiento=100%.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,05 (s, 9H, CH<sub>3</sub> tBu); 1,37-1,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,51-1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,69 (qt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,6Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,86 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COCl); 3,66 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi); 7,35-7,46 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>); 7,62-7,69 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>).

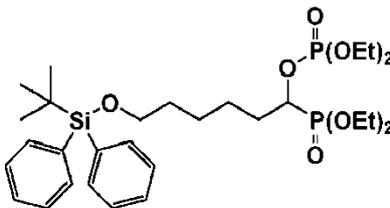
c) Síntesis de 6-(terc-butil-difenilsililoxi)-1-oxo-hexilfosfonato de dietilo 10



15 Se sintetizó 6-(terc-butil-difenilsililoxi)-1-oxo-hexilfosfonato 10 a partir de cloruro de acilo 9 (10,5 g, 26,9 mmoles) según el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 10-(terc-butil-difenilsililoxi)-1-oxo-decilfosfonato de dietilo 3. Se aislaron 13,1 g del α-cetofosfonato deseado 10 en forma de aceite ligeramente amarillo. Rendimiento=100%.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,04 (s, 9H, CH<sub>3</sub> tBu); 1,32-1,44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,1Hz, 6H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,50-1,67 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,83 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COP); 3,65 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> =6,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi); 4,17-4,27 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,33-7,46 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>); 7,62-7,69 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=-2,7; RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ=16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,6Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 19,2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22,2 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=3,9Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COP); 25,2 (CH<sub>2</sub>); 26,9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 32,2 (CH<sub>2</sub>); 43,4 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=54,0 Hz, CH<sub>2</sub>COP); 63,6 (CH<sub>2</sub>OSi); 63,7 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,3 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 127,6 (C<sub>Ar</sub>); 129,6 (C<sub>Ar</sub>); 134,0 (C<sub>Ar</sub>); 135,6 (C<sub>Ar</sub>); 211,2 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> =165,2 Hz, COP).

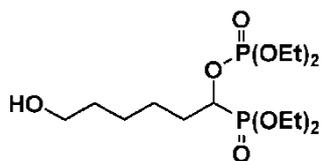
d) Síntesis de 6-(terc-butil-difenilsililoxi)-1-dietoxifosforiloxi-hexilfosfonato de dietilo 11



30 Se sintetizó 6-(terc-butil-difenilsililoxi)-1-dietoxifosforiloxi-hexilfosfonato 11 a partir de α-cetofosfonato 10 (13,1 g, 26,6 mmoles) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 10-(terc-butil-difenilsililoxi)-1-dietoxifosforiloxi-decilfosfonato de dietilo 4. Se aislaron 12,0 g del compuesto deseado 11 en forma de aceite ligeramente amarillo. Rendimiento=72%.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,04 (s, 9H, CH<sub>3</sub> tBu); 1,26-1,66 (m, 18H, CH<sub>2</sub> y POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,76-1,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,65 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> =6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi); 4,05-4,25 (m, 8H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,56-4,68 (m, 1H, CHP); 7,34-7,45 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>); 7,63-7,69 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=-1,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=21,6Hz, CHOP); 20,2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=21,6 Hz, CHP); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=3,4Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=3,2 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,6Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,6 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 19,2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 25,3 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=10,5 Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 25,6 (CH<sub>2</sub>); 26,9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 31,0 (CH<sub>2</sub>); 32,4 (CH<sub>2</sub>); 62,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>= 6,6Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 63,8 (CH<sub>2</sub>OSi); 64,0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>= 5,9Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 73,2 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=169,5Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,2 Hz, CHP); 127,6 (C<sub>Ar</sub>); 129,5 (C<sub>Ar</sub>); 134,1 (C<sub>Ar</sub>); 135,6 (C<sub>Ar</sub>).

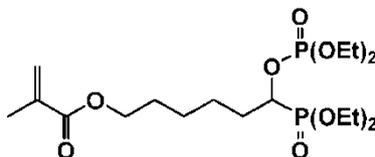
45 e) Síntesis de 6-hidroxi-1-dietoxifosforiloxi-hexilfosfonato de dietilo 12



Se sintetizó 6-hidroxi-1-dietoxifosforiloxi-hexilfosfonato de dietilo 12 a partir del compuesto 11 (12,0 g, 19,1 mmoles) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 10-hidroxi-1-dietoxifosforiloxi-decilfosfonato de dietilo 5. Se aislaron 6,4 g del alcohol deseado 12 en forma de aceite ligeramente amarillo. Rendimiento=86%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,26-1,66 (m, 18H, CH<sub>2</sub> y POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,83-1,95 (m, 2H); 2,28 (ls, 1H, OH); 3,55-3,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4,06-4,22 (m, 8H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,57-4,68 (m, 1H, CHP); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=-1,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=22,1 Hz, CHOP); 20,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=22,1 Hz, CHP); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=3,3 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=3,2 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,6 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,5 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 24,5 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=10,9 Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 24,8 (CH<sub>2</sub>); 30,8 (CH<sub>2</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 62,0 (CH<sub>2</sub>OH); 62,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=6,2 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 62,9 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,1 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,1 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=5,7 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,1 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=5,7 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 72,7 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=170,2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,2 Hz, CHP).

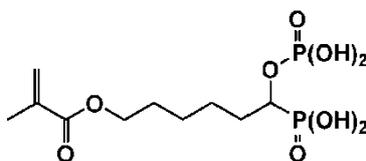
f) Síntesis de 6-metacrililoixi-1-dietoxifosforiloxi-hexilfosfonato de dietilo 13



Se sintetizó 6-metacrililoixi-1-dietoxifosforiloxi-hexilfosfonato de dietilo 13 a partir del alcohol 12 (3,12 g, 8,0 mmoles) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 10-metacrililoixi-1-dietoxifosforiloxi-decilfosfonato de dietilo 6. Se aislaron 2,84 g del monómero deseado 13 en forma de aceite ligeramente amarillo. Rendimiento=78%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,28-1,76 (m, 18H, CH<sub>2</sub> y POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,81-2,03 (m, 5H, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>); 4,07-4,28 (m, 10H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>OCO); 4,57-4,72 (m, 1H, CHP); 5,53-5,59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C); 6,10 (ls, 1H, CH<sub>2</sub>=C); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=-1,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=21,8 Hz, CHOP); 19,9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=21,8 Hz, CHP); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=4,9 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=4,8 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,8 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=5,6 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 18,3 (CH<sub>3</sub>); 25,0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=10,5 Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 25,7 (CH<sub>2</sub>); 28,4 (CH<sub>2</sub>); 30,9 (CH<sub>2</sub>); 62,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=6,7 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=5,9 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,5 (CH<sub>2</sub>OCO); 73,0 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=169,9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,3 Hz, CHP); 125,3 (CH<sub>2</sub>=C); 136,4 (CH<sub>2</sub>=C); 167,5 (C=O).

g) Síntesis de ácido 6-metacrililoixi-1-dihidroxifosforiloxi-hexilfosfónico 14



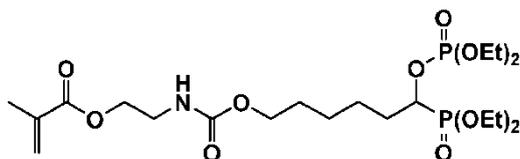
Se sintetizó ácido 6-metacrililoixi-1-dihidroxifosforiloxi-hexilfosfónico 14 a partir del monómero 13 (2,75 g, 6,0 mmoles) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de ácido 10-metacrililoixi-1-dihidroxifosforiloxi-decilfosfónico 7. Se aislaron 1,96 g del monómero deseado 14 en forma de un aceite amarillo altamente viscoso. Rendimiento=95%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 2MeOD): δ=1,28-1,78 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1,79-1,98 (m, 5H, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>); 4,15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OCO); 4,36-4,48 (m, 1H, CHP); 5,59-5,63 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C); 6,08 (ls, 1H, CH<sub>2</sub>=C); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, MeOD): δ=0,3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=18,8 Hz, CHOP); 19,3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub>=18,8 Hz, CHP); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, MeOD): δ=17,0 (CH<sub>3</sub>); 24,7 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=10,3 Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 25,4 (CH<sub>2</sub>); 28,1 (CH<sub>2</sub>); 30,6 (CH<sub>2</sub>); 64,4 (CH<sub>2</sub>OCO); 73,0 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=166,1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=7,2 Hz, CHP); 124,6 (CH<sub>2</sub>=C); 136,5 (CH<sub>2</sub>=C); 167,5 (C=O).

### Ejemplo 3:

Síntesis de ácido 6-[(2-metacrililoixietilamino)carboniloxi]-1-(dihidroxifosforiloxi)-hexilfosfónico 16

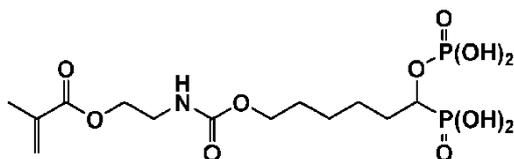
a) Síntesis de 6-[(2-metacrililoixietilamino)-carboniloxi]-1-(dietoxifosforiloxi)-hexilfosfonato de dietilo 15



Se añadió una solución de dilaurato de dibutilestaño (25,5 mg, 0,041 mmoles) en DCM anhidro (2,0 ml) bajo una atmósfera de argón, a una solución de 6-hidroxi-1-dietoxifosforiloxi-hexilfosfonato de dietilo 12 (3,15 g, 8,1 mmoles) en DCM anhidro (10,0 ml). A continuación se añadió a la mezcla gota a gota metacrilato de 2-isocianatoetilo (1,14 ml, 8,1 mmoles). La solución se agitó durante 3 h a TA y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash (eluyente:acetato de etilo/metanol, 9/1). Se aislaron 4,3 g del compuesto deseado. Rendimiento=93%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,28-1,74 (m, 18H, CH<sub>2</sub> y POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,80-1,98 (m, 5H, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>); 3,40-3,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH); 4,00-4,26 (m, 12H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCONH y CH<sub>2</sub>OCO); 4,56-4,67 (m, 1H, CHP); 5,24 (s, 1H, NH); 5,57-5,61 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C); 6,13 (1s, 1H, CH<sub>2</sub>=C); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -1,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>PP</sub> = 22,2 Hz, CHOP); 20,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 22,2 Hz, CHP); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 4,6 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 4,4 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 5,8 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 5,8 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 18,3 (CH<sub>3</sub>); 25,0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 10,5 Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 25,7 (CH<sub>2</sub>); 28,5 (CH<sub>2</sub>); 30,8 (CH<sub>2</sub>); 40,0 (CH<sub>2</sub>NH); 62,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6,1 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 62,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 7,2 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 63,8 (CH<sub>2</sub>OCO); 64,1 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6,1 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 65,0 (CH<sub>2</sub>OCO); 73,0 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 169,9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 7,3 Hz, CHP); 126,0 (CH<sub>2</sub>=C); 136,0 (CH<sub>2</sub>=C); 156,7 (C=O); 167,2 (C=O).

b) Síntesis de ácido 6-[(2-metacrililoiloxietilamino)-carbonil-oxi]-1-(dihidroxi-fosforiloxi)-hexilfosfónico 16

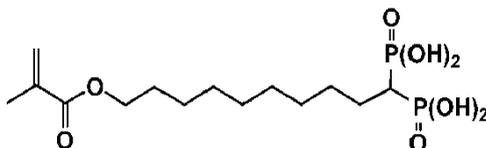


Se sintetizó ácido 6-[(2-metacrililoiloxietilamino)-carboniloxi]-1-(dihidroxi-fosforiloxi)-hexilfosfónico 16 a partir del monómero 15 (1,0 g, 1,83 mmoles) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de ácido 10-metacrililoiloxi-1-dihidroxi-fosforiloxi-decilsulfónico 7. Se aislaron 750 mg del monómero deseado 16 en forma de un aceite amarillo altamente viscoso. Rendimiento=94%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 2MeOD): δ = 1,26-1,74 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1,77-1,97 (m, 5H, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>); 3,38 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH); 4,03 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OCO); 4,17 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OCONH); 4,34-4,47 (m, 1H, CHP); 5,61-5,65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C); 6,11 (1s, 1H, CH<sub>2</sub>=C); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, MeOD): δ = 0,3 (CHOP); 19,3 (CHP); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, MeOD): δ = 17,0 (CH<sub>3</sub>); 24,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 10,4 Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 25,3 (CH<sub>2</sub>); 28,6 (CH<sub>2</sub>); 30,6 (CH<sub>2</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>NH); 63,2 (CH<sub>2</sub>OCO); 64,5 (CH<sub>2</sub>OCO); 73,0 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 166,1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 7,2 Hz, CHP); 125,1 (CH<sub>2</sub>=C); 136,2 (CH<sub>2</sub>=C); 157,9 (C=O); 167,3 (C=O).

#### Ejemplo 4:

Síntesis de ácido 10-(metacrililoiloxi)-decilbisfosfónico 17



Se sintetizó dicho ácido bisfosfónico 17 en 6 etapas siguiendo un procedimiento similar al descrito en la literatura para la síntesis del ácido 6-(metacrililoiloxi)-hexilbisfosfónico (Catel Y. et al., Eur. Polym. J. 48:318-330, 2012).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 2MeOD): δ=1,26-1,45 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 1,54-1,73 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1,82-2,00 (m, 5H, CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>); 2,16 (tt, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 23,6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 1H, CHP<sub>2</sub>); 4,13 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OCO); 5,58-5,62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C); 6,07 (1s, 1H, CH<sub>2</sub>=C); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, MeOD): δ=22,7; RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, MeOD): δ=17,0 (CH<sub>3</sub>); 25,3 (t, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 4,8 Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 25,7 (CH<sub>2</sub>); 28,3 (CH<sub>2</sub>); 28,9 (CH<sub>2</sub>); 29,0 (CH<sub>2</sub>); 29,1 (t, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6,7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHP); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 64,4 (CH<sub>2</sub>OCO); 73,0 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 166,1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 7,2 Hz, CHP); 124,6 (CH<sub>2</sub>=C); 136,5 (CH<sub>2</sub>=C); 167,5 (C=O).

**Ejemplo 5:**

Investigación de la fotopolimerización del ácido 10-metacrililoil-oxi-1-dihidroxifosforiloil-decilsulfónico 7 mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC)

5 Se añadió 0,5% molar del fotoiniciador bis(4-metoxibenzoil)-dietilgermanio a una mezcla de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y monómero 7 en proporción molar 8:2. La mezcla se polimerizó en un calorímetro de escaneo diferencial (Diamond, Perkin Elmer). La mezcla se irradió con una lámpara LED (Bluephase, Ivocar Vivadent) durante 2 min a 37°C. También se copolimerizó ácido 10-(metacrililoiloxi)decilsulfónico (MDPA) y dihidrogenofosfato de 10-(metacrililoiloxi)decilo (MDP) con HEMA bajo las mismas condiciones. La figura 1 muestra la tasa de polimerización ( $R_p$ ) de las diferentes mezclas como función del tiempo. Los resultados muestran claramente que el nuevo monómero 7 es significativamente más reactivo que el dihidrogenofosfato MDP correspondiente y el ácido sulfónico MDPA correspondiente.

**Ejemplo 6:**

Propiedades adhesivas de monómeros híbridos ácidos seleccionados

20 Con el fin de investigar la adhesión a la dentina y al esmalte de dientes bovinos, se prepararon adhesivos autograbantes (SEA) con las composiciones que se muestran en la Tabla 1. Se prepararon formulaciones basadas en los monómeros ácidos híbridos 7, 14 y 16 así como sobre ácido bisulfónico 17, MDP y MDPA. Se incluyeron incisivos mandibulares bovinos recién extraídos en resina de poliéster insaturado (Castolite). Se prepararon superficies dentinales y de esmalte planas con papel de carburo de silicio húmedo de grano 120 y de grano 400 sobre la cara labial de los dientes incluidos. En primer lugar el adhesivo se frotó sobre la superficie preparada (dentina o esmalte) con un microcepillo durante 20 s. La capa adhesiva se secó fuertemente al aire y se curó bajo luz durante 10 s utilizando una luz de curado LED (Bluephase G20, Ivoclar Vivadent AG). Se fijó en la superficie un molde cilíndrico de teflón de 3 mm de grosor con un orificio circular central de 2 mm de diámetro. Se insertó un material compuesto (Tetric EvoCeram, Ivoclar Vivadent AG) en el molde y se curó bajo luz durante 20 s. Las muestras se almacenaron finalmente en agua a 37°C durante 24 h antes de someterlas a ensayo. Se determinó la resistencia de la adhesión al cizallamiento de acuerdo con la directriz ISO "ISO 2003-ISO TR 11405: Dental Materials Guidance on Testing of Adhesion to Tooth Structure". Se proporcionan los resultados en la Tabla 2. Los SEA basados en los nuevos monómeros híbridos ácidos 7, 14 y 16 condujeron a una resistencia de la adhesión al cizallamiento (SBS) de la dentina significativamente más elevada que los adhesivos que contenían el ácido sulfónico MDPA o el dihidrogenofosfato MDP. Los SEA basados en los monómeros 7, 14 y 16 proporcionaron además una SBS de esmalte significativamente más elevada que los SEA que contenían MDPA o ácido bisulfónico 17.

Tabla 1  
Composición de los adhesivos A a F (datos en % en peso)

Componente	A	B	C	D*)	E*)	F*)
7	15,00	-	-	-	-	-
14	-	15,00	-	-	-	-
16	-	-	15,00	-	-	-
Componente	A	B	C	D*)	E*)	F*)
17	-	-	-	15,00	-	-
MDPA <sup>4)</sup>	-	-	-	-	15,00	-
MDP <sup>5)</sup>	-	-	-	-	-	15,00
Bis-GMA <sup>1)</sup>	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40
DEBAP <sup>2)</sup>	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
Fotoiniciador <sup>3)</sup>	2,57	2,57	2,57	2,57	2,57	2,57
Agua desionizada	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Isopropanol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
BHT	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03

- <sup>1)</sup> ejemplo comparativo  
<sup>1)</sup> Producto de adición de ácido metacrílico y diglicidil éter de bisfenol-A  
<sup>2)</sup> N,N'-dietil-1,3-bis-(acrilamido)propano  
<sup>3)</sup> Mezcla de canforquinona (al 0,9%), etil-éster de ácido 4-dimetilbenzoico (al 0,42%) y el óxido de acilfosfina Lucerin TPO (BASF; al 1,25%)  
<sup>4)</sup> ácido 10-(metacrililoiloxi)decilsulfónico  
<sup>5)</sup> dihidrogenofosfato de 10-(metacrililoiloxi)decilo

Tabla 2  
Resistencia de la adhesión al cizallamiento (SBS) en la dentina y el esmalte de los adhesivos A a F

45

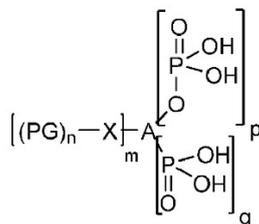
## ES 2 686 880 T3

Adhesivo	SBS en dentina (MPa)	SBS en esmalte (MPa)
A	36,5 ± 4,1	25,8 ± 2,8
B	37,3 ± 5,1	29,1 ± 4,5
C	38,5 ± 3,8	29,8 ± 3,0
D*)	34,9 ± 4,9	17,6 ± 2,8
E*)	22,0 ± 3,3	16,4 ± 2,8
F*)	27,7 ± 4,8	22,6 ± 4,0

\*) ejemplo comparativo

## REIVINDICACIONES

1. Monómero ácido según la fórmula I:



Fórmula I

en la que

A = un grupo hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> alifático lineal o ramificado, que puede encontrarse interrumpido por uno o más -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH-, -HN-CO-NH- o -CO-NR<sup>1</sup>-,

R<sup>1</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

X = está ausente o es un grupo hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alifático lineal o ramificado, que puede encontrarse interrumpido por uno o más -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH-, -HN-CO-NH- o -CO-NR<sup>2</sup>-,

R<sup>2</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

PG = un grupo radicalmente polimerizable seleccionado de entre vinilo, alilo, CH<sub>2</sub>=CR<sup>3</sup>-CO-Y- o R<sup>4</sup>O-CO-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-Y-,

Y = O o NR<sup>5</sup> o está ausente,

R<sup>3</sup> = H o CH<sub>3</sub>

R<sup>4</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>,

R<sup>5</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>,

n = 1, 2, 3 o 4,

m = 1 o 2,

p = 1, 2 o 3 y

q = 1, 2 o 3.

2. Monómero ácido según la reivindicación 1, en el que las variables de la fórmula I presentan los significados siguientes:

A = un grupo alifático C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificado, que puede encontrarse interrumpido por uno o más -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH-, -HN-CO-NH- o -CO-NR<sup>1</sup>-,

R<sup>1</sup> = H,

X = -CH<sub>2</sub>- o ausente,

PG = CH<sub>2</sub>=CR<sup>3</sup>-CO-Y-,

Y = O o NR<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> = H o CH<sub>3</sub>,

R<sup>5</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

n = 1 o 2,

m = 1,

p = 1 y

q = 1.

3. Monómero ácido según la reivindicación 2, en el que las variables de la fórmula I presentan los significados siguientes:

A = un grupo alifático C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificado, que puede encontrarse interrumpido por un -O-, -S-, -CO-O-, -O-CO-NH-, -HN-CO-NH- o -CO-NR<sup>1</sup>-,

R<sup>1</sup> = H,

X = ausente,

PG = CH<sub>2</sub>=CR<sup>3</sup>-CO-Y-,

Y = O o NR<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> = H o CH<sub>3</sub>,

R<sup>5</sup> = H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

n = 1 o 2,

m = 1,

p = 1,

q = 1.

4. Monómero ácido según la reivindicación 2 o 3, en el que el grupo dihidrogenofosfato  $-O-PO(OH)_2$  y el grupo ácido fosfónico  $-PO(OH)_2$  están unidos al mismo átomo de carbono.
5. Material dental que comprende por lo menos un monómero ácido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Material dental según la reivindicación 5, que comprende 0,1 a 50% en peso, preferentemente 1 a 20% en peso del monómero ácido según la fórmula I, sobre la base del peso total del material dental.
7. Material dental según la reivindicación 5 o 6 que comprende por lo menos un monómero radicalmente polimerizable adicional y preferentemente asimismo por lo menos un iniciador para la polimerización de radicales.
8. Material dental según la reivindicación 7, que comprende por lo menos un (met)acrilato multifuncional o una mezcla de (met)acrilatos mono- y multifuncionales.
9. Material dental según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, que comprende por lo menos un relleno.
10. Material dental según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, que comprende:
- 0,1 a 50% en peso, preferentemente 1 a 35% en peso y más preferentemente 1 a 20% en peso de monómero(s) ácido(s) de fórmula general I,
  - 0,01 a 10% en peso, preferentemente 0,1 a 3,0% en peso de iniciador(es),
  - 5 a 80% en peso, preferentemente 5 a 60% en peso de monómero(s) adicional(es),
  - 0 a 80% en peso de relleno(s),
  - 0 a 70% en peso, preferentemente 0 a 50% en peso y más preferentemente 0 a 25% en peso de disolvente(s), y opcionalmente
  - 0,01 a 10% en peso, preferentemente 0,01 a 3% en peso de aditivo(s) adicional(es),
- en cada caso respecto a la masa total del material dental.
11. Material dental según la reivindicación 10 para la utilización como un adhesivo, que comprende:
- 0,1 a 50% en peso, preferentemente 1 a 35% en peso y más preferentemente 1 a 20% en peso de monómero(s) ácido(s) de fórmula general I,
  - 0,01 a 10% en peso, preferentemente 0,1 a 3,0% en peso de iniciador(es),
  - 10 a 70% en peso, preferentemente 10 a 40% en peso de monómero(s) adicional(es),
  - 0 a 20% en peso de relleno(s),
  - 5 a 50% en peso, preferentemente 5 a 40% en peso y más preferentemente 5 a 30% en peso de disolvente(s), preferentemente agua o una mezcla de agua, etanol y/o acetona, y opcionalmente
  - 0,01 a 3% en peso de aditivo(s) adicional(es),
- en cada caso respecto a la masa total del material dental.
12. Material dental según la reivindicación 10 para la utilización como un cemento, que comprende:
- 0,1 a 50% en peso, preferentemente 1 a 35% en peso y más preferentemente 1 a 20% en peso de monómero(s) ácido(s) de fórmula general I,
  - 0,01 a 10% en peso, preferentemente 0,1 a 3,0% en peso de iniciador(es),
  - 10 a 70% en peso, preferentemente 10 a 40% en peso de monómero(s) adicional(es),
  - 30 a 75% en peso de relleno(s),
  - 0 a 5% en peso, preferentemente menos de 1% en peso de disolvente(s),
  - 0,01 a 3% en peso de aditivos adicionales,
- en cada caso respecto a la masa total del material dental.
13. Material dental según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12 para la utilización intraoral para restaurar dientes dañados.
14. Material dental según la reivindicación 13 para la utilización como cemento, material compuesto de relleno, material de restauración con carillas o de mezcla dentales.
15. Utilización de un material dental según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12 como material para la preparación o reparación extraoral de restauraciones dentales.

Fig. 1

