

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 891**

51 Int. Cl.:

**A61K 6/00** (2006.01)

**A61K 6/083** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012 PCT/EP2012/074715**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13083734**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 12805657 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2755624**

54 Título: **Materiales dentales a base de ácidos bisfosfónicos polimerizables fuertemente ácidos**

30 Prioridad:

**06.12.2011 EP 11192246**

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

**29.04.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MOSZNER, NORBERT;  
CATEL, YOHANN;  
ANGERMANN, JÖRG;  
BOCK, THORSTEN y  
RHEINBERGER, VOLKER**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

ES 2 710 891 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).

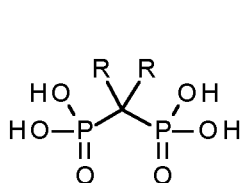
## DESCRIPCIÓN

Materiales dentales a base de ácidos bisfosfónicos polimerizables fuertemente ácidos.

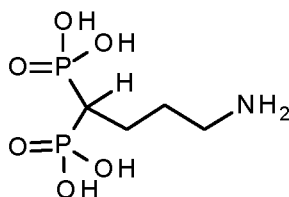
5 La presente invención se refiere a ácidos bisfosfónicos polimerizables y a su utilización como componente monomérico en materiales dentales adhesivos y en particular para la fabricación de adhesivos, cementos y materiales compuestos dentales.

10 Los ácidos fosfónicos polimerizables tienen importancia técnica y en la química de polímeros sobre todo como comonómeros y permiten la fabricación de polímeros orgánicos con una estabilidad térmica mejorada, unas propiedades de adherencia mejoradas, una inflamabilidad reducida y una solubilidad mejorada en disolventes polares. En este contexto se han sintetizado y polimerizado numerosos ácidos fosfónicos monoméricos con grupos vinilo, dienilo, alilo o estirilo polimerizables (véase Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Volumen E 20 (2ª parte), G. Thieme Verlag, Stuttgart-Nueva York 1987, 1300 y siguientes). Los ácidos fosfónicos polimerizables se conocen también como componente de adhesivos dentales (véase N. Moszner, U. Salz, J. Zimmermann, Dental Materials 21 (2005) 895-910) y son el objeto de numerosas patentes, tales como, por ejemplo, los documentos DE 100 18 968 C1, DE 102 34 326 B3, DE 199 18 974 A1, EP 1 057 468 A1 y EP 1 169 996 A1.

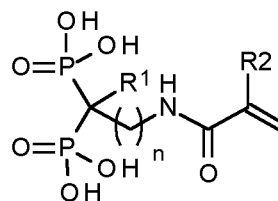
20 Los ácidos bisfosfónicos (BPA), en los que dos grupos fosfonato están unidos a través de un grupo metileno, se utilizan desde hace muchos años como medicamento de diagnóstico o terapéutico en enfermedades óseas o del metabolismo del calcio. Por ejemplo, se utiliza el ácido alendrónico para el tratamiento de la osteoporosis. A este respecto, se sabe desde hace tiempo (véase M.D. Francis *et al.*, Science 165 (1969) 1264-1266), que los bisfosfonatos inhiben la formación de fosfato de calcio, por lo que el bisfosfonato se utiliza en pastas dentífricas para la reducción de la formación de sarro subgingival.



BPA



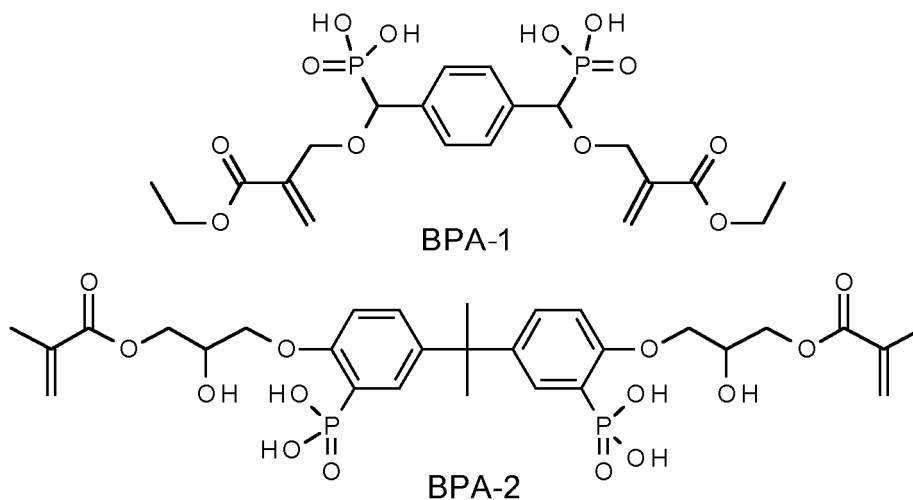
AA



NABPA

30 Los ácidos N-acril-aminoalquilbisfosfónicos (NABPA) polimerizables se describen en el documento DD 273 846 A1 como componente de agentes de adhesión. Los análogos (met)acrilamidas del ácido metileno-bisfosfónico se describen en el documento WO 2004/060327 A1 como componente para imprimadores autograbantes. Dichos ácidos metileno-bisfosfónicos son en su mayor parte sólidos que se disuelven excelentemente en agua, pero son poco solubles en disolventes orgánicos. Se han sintetizado acrilamidas del ácido metileno-bisfosfónico con una solubilidad mejorada para adhesivos dentales por Y. Catel, M. Degrange, L. L. Pluart, P.-J. Madec, T.-N. Phan, F. Chen, W. D. Cook (J. Polym. Sci.: Parte A: Polym. Chem. 47 (2009) 5258-5271). El documento WO 03/013444 A1 describe imprimadores autograbantes a base de ácidos bisfosfónicos con dos grupos (met)acrilamida polimerizables, estando unidos los grupos de ácido fosfónico en cada caso directamente o a través de un espaciador a los átomos de nitrógeno de los grupos (met)acrilamida y estos átomos de nitrógeno, por su parte, están unidos entre sí a través de otro espaciador. Estos compuestos se caracterizan por una capacidad de polimerización por vía radicalaria reducida. Finalmente, se conocen algunos ácidos bisfosfónicos aromáticos, que portan dos grupos metacrililo polimerizables, por ejemplo BPA-1 (N. Moszner, Macromol. Chem. Phys. 200 (1999) 1062-1067) y BPA-2 (L. Mou, G. Singh, J. W. Nicholson, Chem. Commun. 2000, 345-346; N. Sibold, P.-J. Madec, S. Masson, T.-N. Phan, Polymer 43 (2002) 7257-7267; G. Sahin, A. Z. Albayrak, Z. S. Bilgici, D. Avci, J. Polym. Sci.:Parte A: Polym. Chem. 47 (2009) 1953-1965).

45



Dichos derivados de ácido bisfosfónico aromáticos se caracterizan, no obstante, en general, por una solubilidad reducida en agua, acetona, alcohol y mezclas de los mismos.

5

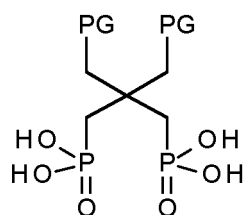
El documento JP2006298771A describe compuestos de fósforo con una buena adherencia en los que están unidos grupos polimerizables a través de espaciadores a una unidad de ácido bisfosfónico.

10

Por lo tanto, la invención se basa en el objetivo de proporcionar materiales dentales adhesivos que puedan polimerizarse bien, sean fuertemente ácidos y solubles en disolventes polares y sus mezclas con agua, proporcionen una buena adherencia al sustrato para la sustancia dura del diente y/o cerámicas dentales y sean adecuados, por lo tanto, sobre todo, para la fabricación de adhesivos, materiales compuestos y cementos adhesivos.

15

El objetivo se logra según la invención mediante materiales dentales a base de un ácido bisfosfónico polimerizable de la fórmula III:



20

Fórmula III,

en la que

25

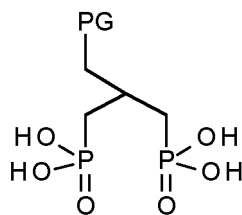
PG representa independientemente un grupo polimerizable seleccionado de entre  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$  y  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$  y en particular  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$ ,

$\text{R}^2$  representa independientemente H o  $\text{CH}_3$  y preferentemente  $\text{CH}_3$  y

30

$\text{R}^3$  representa independientemente H o preferentemente un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , en particular un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , preferentemente un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , de forma más preferida un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  y de la forma más preferida  $\text{CH}_3$  o  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,

o de la fórmula V:



Fórmula V,

5 en la que

PG representa independientemente un grupo polimerizable seleccionado de entre  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$ ,  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$  y  $\text{R}^4\text{O-CO-C(=CH}_2\text{)-CH}_2\text{-O-}$ , en particular seleccionado de entre  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$ ,  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$  y preferentemente  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$ ,

10

$\text{R}^2$  representa H o  $\text{CH}_3$  y preferentemente  $\text{CH}_3$ ,

$\text{R}^3$  representa H o preferentemente un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , en particular un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , preferentemente un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , de forma más preferida un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  y de la forma más preferida  $\text{CH}_3$  o  $\text{C}_2\text{H}_5$  y

15

$\text{R}^4$  representa H, un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , fenilo o mesitilo.

A este respecto se prefiere aún más que en la fórmula III los grupos PG,  $\text{R}^2$  o  $\text{R}^3$  sean en cada caso iguales.

20

Según la invención, se consideran solo aquellos compuestos que son compatibles con la teoría de las valencias químicas.

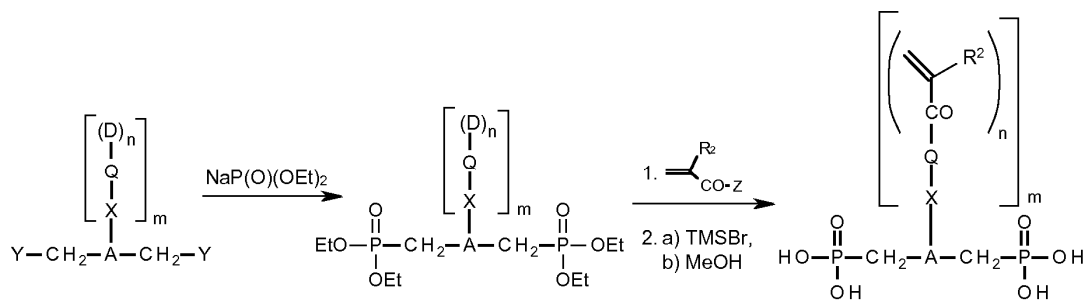
Se ha descubierto, sorprendentemente, que los materiales dentales según la invención, que contienen por lo menos un ácido bisfosfónico polimerizable de la fórmula III o V, muestran una tendencia a la polimerización por vía radicalaria muy elevada y simultáneamente son fuertemente ácidos y muy solubles en disolventes polares y sus mezclas con agua y después de la polimerización muestran una adherencia excelente a la sustancia dura del diente y a cerámicas dentales.

25

Los ácidos bisfosfónicos polimerizables pueden producirse fácilmente. Así, la introducción de los grupos fosfonato puede realizarse, por ejemplo, mediante una reacción de Michaelis-Arbuzov partiendo de compuestos funcionalizados por lo menos dos veces de forma diferente, que contienen dos grupos fosfonables Y tales como, por ejemplo, halógeno (véase Autorenkollektiv, Organikum, 21ª edición, Wiley-VCH, Weinheim etc., 2001, 246 y siguientes), debiendo protegerse los otros grupos funcionales D presentes, tales como, por ejemplo, OH o NHR, dado el caso con grupos de protección correspondientes. En el bisfosfonato obtenido mediante reacción con un derivado de ácido acrílico  $\text{CH}_2=\text{C(R}^2\text{)-CO-Z}$  se introducen después los restos polimerizables y a continuación los grupos de ácido fosfónico se desprotegen mediante reacción con bromuro de trimetilsililo (TMSBr) y la metanólisis posterior (véase S. Freeman, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (1991) 263.):

30

35

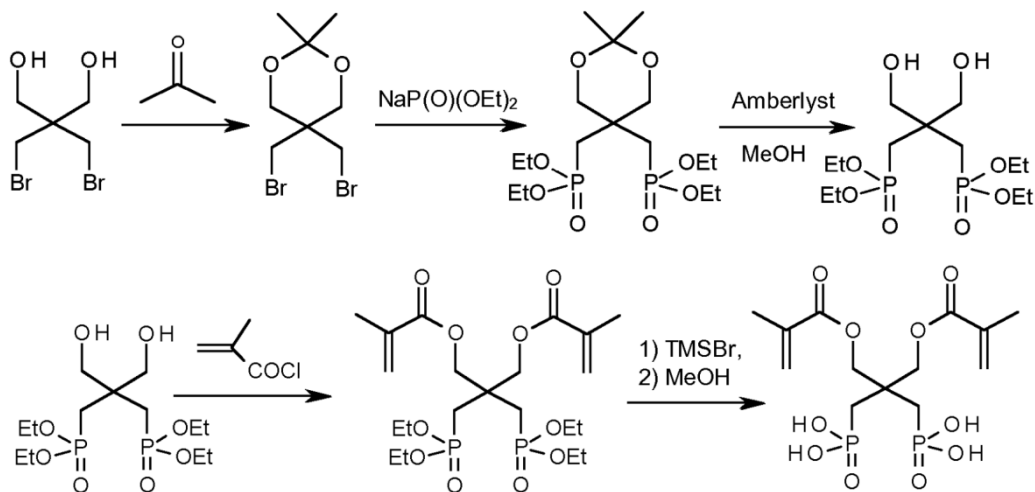


40

**Ejemplo concreto:** Partiendo de 2,2-(bis (bromo-metil)-1,3-propanodiol (A = CH, X está ausente, Q = CH<sub>2</sub>, D = OH, Y = Br, m = 2, n = 1) comercial se protegen ambos grupos OH mediante cetalización, por ejemplo con acetona. Después se realiza la introducción de ambos grupos de ácido fosfónico mediante reacción con dietilfosfito de sodio. Del bisfosfonato formado se disocian los grupos de protección mediante metanólisis en presencia de una resina de intercambio iónico fuertemente ácida como catalizador, los grupos metacrilato

45

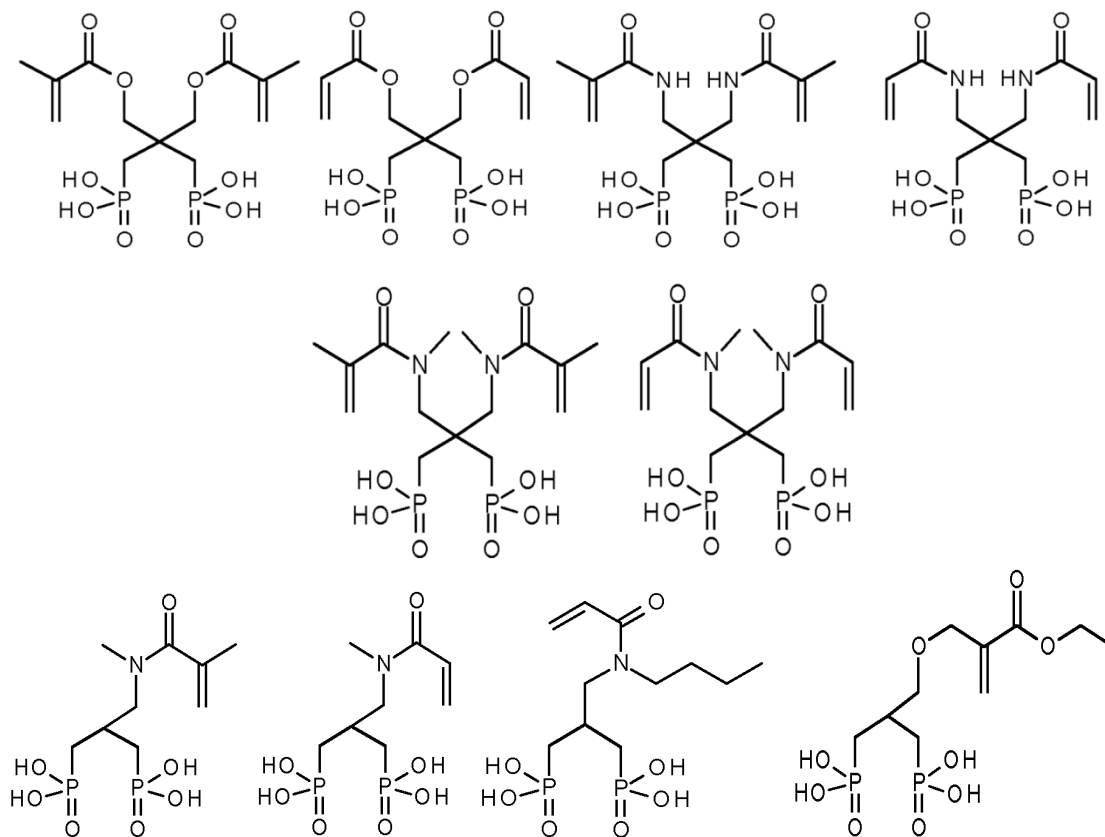
polimerizables (PG = CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)-CO-O-) se introducen mediante acilación con cloruro de ácido metacrílico (R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, Z = Cl) y a continuación se desprotegen los grupos de ácido fosfónico:

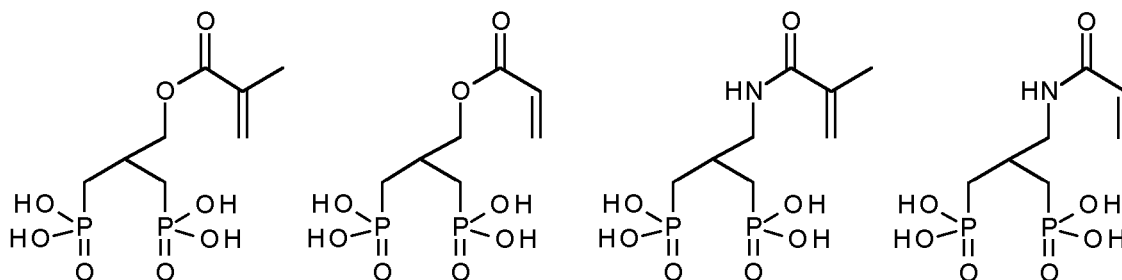


5 Algunos materiales de partida adecuados para la síntesis de ácidos bisfosfónicos polimerizables son, además del pentaeritritol, también otros alcoholes polihidroxílicos comerciales tales como glicerina, trimetiloetano, 1,2,4-butanotriol o trimetilolpropano.

10 Otra posibilidad de síntesis fundamental para ácidos bisfosfónicos polimerizables consiste en sintetizar por separado un elemento constituyente de bisfosfonato y un elemento constituyente polimerizable y después unir ambos elementos constituyentes.

15 Algunos ejemplos de ácidos bisfosfónicos polimerizables según la invención de la fórmula III o V son:





5 Los materiales dentales según la invención contienen, además del ácido bisfosfónico polimerizable de la fórmula III o V, preferentemente uno o varios monómeros adicionales polimerizables por vía radicalaria (comonómeros), en particular derivados de ácido (met)acrílico mono- o polifuncionales. Por derivados de ácido (met)acrílico monofuncionales se entiende compuestos con un grupo de ácido (met)acrílico, por derivados de ácido (met)acrílico polifuncionales compuestos con dos o más, preferentemente 2 a 4 grupos de ácido (met)acrílico. Los monómeros polifuncionales tienen un efecto reticulante.

10 Según la invención algunos derivados de ácido (met)acrílico mono- o polifuncionales preferidos son (met)acrilato de metilo, de etilo, de hidroxietilo, de butilo, de bencilo, de tetrahidrofurfurilo o de isobornilo, di(met)acrilato de bisfenol-A, bis-GMA (un producto de adición de ácidos 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, di(met)acrilato de glicerina, di(met)acrilato de 1,4-butanodiol, di(met)acrilato de 1,10-decanodiol y di(met)acrilato de 1,12-dodecanodiol.

15 Algunos derivados de ácido (met)acrílico mono- o polifuncionales particularmente preferidos son acrilamidas N-mono- o -disustituidas tales como N-etilacrilamida, N,N-dimetacrilamida, N-(2-hidroxi-etil)acrilamida o N-metil-N-(2-hidroxietil)acrilamida, metacrilamidas N-monosustituidas tales como N-etilmetacrilamida o N-(2-hidroxietil)metacrilamida, así como N-vinilpirrolidona y aliléteres. Estos monómeros se caracterizan por una estabilidad a la hidrólisis elevada y son adecuados debido a su relativamente reducida viscosidad en particular como monómeros diluyentes.

20 Algunos derivados de ácido (met)acrílico polifuncionales preferidos con una estabilidad a la hidrólisis elevada son pirrolidonas reticulantes, tales como 1,6-bis(3-vinil-2-pirrolidonil)-hexano, bisacrilamidas tales como metilen- o etilenbisacrilamida y bis(met)acrilamidas, tales como, por ejemplo, N,N'-dietil-1-bis(acrilamido)-propano, 1-bis(metacrilamido)-propano, 1-bis(acrilamido)-butano o 1-bis(acriloil)-piperazina, que pueden sintetizarse mediante reacción de las diaminas correspondientes con cloruro de ácido (met)acrílico.

25 Preferentemente se utilizan mezclas de los monómeros mencionados anteriormente.

30 Los materiales dentales según la invención pueden contener, además del ácido bisfosfónico de la fórmula III o V y dado el caso los comonómeros mencionados anteriormente, preferentemente también monómeros polimerizables por vía radicalaria que contienen grupos de ácido adicionales (monómeros adhesivos). Los grupos de ácidos preferidos son grupos de ácido carboxílico, grupos de ácido fosfónico, grupos de ácido fosfórico y grupos de ácido sulfónico.

35 Algunos monómeros con ácidos carboxílicos polimerizables preferidos son ácido maleico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido 2-(hidroximetil)acrílico, ácido 4-(met)acriloiloxietiltrimelítico, ácido 10-metacriloiloxidecilmalónico, N-(2-hidroxi-3-metacriloiloxipropil)-N-fenilglicina y ácido 4-vinilbenzoico.

40 Algunos monómeros con grupos de ácido fosfónico polimerizables preferidos son ácido vinilfosfónico, ácido 4-vinilfenilfosfónico, ácido 4-vinilbencilfosfónico, ácido 2-metacriloiloxietilfosfónico, ácido 2-metacrilamidoetilfosfónico, ácido 4-metacrilamido-4-metil-pentilfosfónico, ácido 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]-acrílico, éster etílico y 2,4,6-trimetilfenílico del ácido 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]-acrílico.

45 Algunos monómeros con grupos de ácido fosfórico polimerizables preferidos son mono- o dihidrogenofosfato de 2-metacriloiloxipropilo, mono- o dihidrogenofosfato de 2-metacriloiloxietilo, hidrogenofosfato de 2-metacriloiloxietilfenilo, pentametacriloiloxifosfato de dipentaeritritol, dihidrogenofosfato de 10-metacriloiloxidecilo, monoéster (1-acriloil-piperidin-4-ilo) del ácido fosfórico, dihidrogenofosfato de 6-(metacrilamido)hexilo y dihidrogenofosfato de 1,3-bis-(N-acriloil-N-propil-amino)-propan-2-ilo.

Algunos monómeros con grupos de ácido sulfónico polimerizables preferidos son ácido vinilsulfónico, ácido 4-vinilfenilsulfónico y ácido 3-(metacrilamido)propilsulfónico.

5 Además, los materiales dentales según la invención contienen preferentemente también un iniciador para la polimerización por vía radicalaria.

10 Para la iniciación de la fotopolimerización por vía radicalaria se utilizan preferentemente benzofenonas, benzoina, así como sus derivados, o  $\alpha$ -dicetonas o sus derivados, tales como 9,10-fenantrenoquinona, 1-fenil-propano-1,2-diona, diacetilo o 4,4'-diclorobencilo. De forma particularmente preferida se utilizan canforquinona y 2,2-dimetoxi-2-fenil-acetofenona y de forma muy particularmente preferida  $\alpha$ -dicetonas en combinación con aminas tales como ésteres del ácido 4-(dimetilamino)-benzoico, metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dimetil-sim.-xilidina o trietanolamina como agentes reductores. Son también particularmente adecuados fotoiniciadores de tipo I de Norrish, en particular óxidos de acil- o bisacilfosfina, compuestos de monoaciltrialquil- o diacildialquilgermanio, tales como benzoiltrimetilgermanio, dibenzoildietilgermanio o bis(4-metoxibenzoil)dietilgermanio. A este respecto, pueden utilizarse también mezclas de los diversos fotoiniciadores, tales como, por ejemplo, dibenzoildietilgermanio en combinación con canforquinona y éster etílico del ácido 4-dimetilaminobenzoico.

20 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. Además, son también particularmente adecuados sistemas rédox constituidos por peróxidos y agentes reductores tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, barbituratos o ácidos sulfínicos.

25 Además, las composiciones utilizadas según la invención contienen, para mejorar las propiedades mecánicas o para ajustar la viscosidad, preferentemente también partículas de materiales de carga orgánicos o inorgánicos. Algunos materiales de carga particulados inorgánicos preferidos son materiales de carga esféricos amorfos a base de óxidos, tales como  $ZrO_2$  y  $TiO_2$  u óxidos mixtos constituidos por  $SiO_2$ ,  $ZrO_2$  y/o  $TiO_2$  con un tamaño de partícula promedio medio de 0,005 a 2  $\mu m$ , preferentemente de 0,1 a 1  $\mu m$ , materiales de carga nanoparticulados o microfinos, tales como ácidos silícico pirógeno o ácido silícico de precipitación con un tamaño de partícula promedio medio de 5 a 200 nm, preferentemente de 10 a 100 nm, minimateriales de carga, tales como cuarzo, vitrocerámica o vidrio en polvo con un tamaño de partícula promedio de 0,01 a 10  $\mu m$ , preferentemente de 0,1 a 1  $\mu m$ , así como materiales de carga opacos a los rayos X tales como trifluoruro de iterbio u óxido de tántalo (V) nanoparticulado o sulfato de bario con un tamaño de partícula promedio medio de 10 a 1000 nm, preferentemente de 100 a 300 nm.

40 Además, las composiciones que se utilizan según la invención pueden contener otros aditivos, sobre todo disolventes tales como agua o etanol, o mezclas de disolventes correspondientes, así como, por ejemplo, estabilizantes, aromas, colorantes, principios activos microbicidas, aditivos que desprenden iones fluoruro, abrillantadores ópticos, plastificantes o absorbentes UV.

Se prefieren particularmente materiales dentales a base de un ácido bisfosfónico de la fórmula III o V que contienen los componentes siguientes:

- 45 a) del 0,1 al 50% en peso, en particular del 1 al 40% en peso, preferentemente del 2 al 30% en peso y de forma particularmente preferida del 5 al 20% en peso de ácido bisfosfónico polimerizable de la fórmula III o V,
- 50 b) del 0,01 al 10% en peso, preferentemente del 0,1 al 3% en peso y de forma particularmente preferida del 0,2 al 2% en peso de iniciador,
- c) del 0 al 80% en peso, de forma preferida del 1 al 60% en peso y de forma particularmente preferida del 5 al 50% en peso de comonómero,
- 55 d) del 0 al 30% en peso, preferentemente del 0,5 al 15% en peso y de forma particularmente preferida del 1 al 5% en peso de monómero adhesivo,
- e) del 0 al 80% en peso de material de carga y
- 60 f) 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.

65 El contenido de material de carga preferido depende a este respecto de la aplicación deseada. Los adhesivos contienen preferentemente del 0 al 20% en peso y los cementos y los materiales compuestos preferentemente del 20 al 80% en peso.

Esto se aplica también al contenido de disolvente. Los adhesivos contienen preferentemente de forma preferida del 0 al 60% en peso y de forma particularmente preferida del 1 al 50% en peso de disolvente. Se prefieren los materiales dentales que contienen agua como disolvente. Se prefieren particularmente materiales dentales que contienen del 0 al 20% en peso y en particular del 1 al 10% en peso de agua.

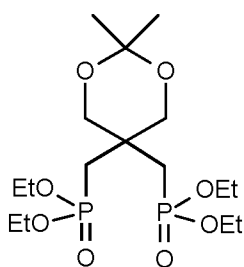
La invención se explicará a continuación en detalle por medio de ejemplos de realización.

### Ejemplos de realización

#### Ejemplo 1

##### Síntesis de metacrilato de 3-(metacrililoixi)-2,2-(di[(dihydroxifosforil)-metil])propilo (DMPBPA)

1ª etapa: 5,5-Di[(dietoxifosforil)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano



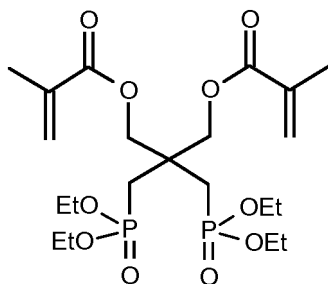
Se añadió dietilfosfito de sodio (63,6 g, 400 mmol, 6,0 eq.) a una solución de 5,5-di(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (20,0 g, 66 mmol) en una mezcla anhidra de THF/DMF (9:1, 600 ml). La mezcla de reacción se agitó 15 h a 68 °C, a continuación se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20,0 ml) y los componentes volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se diluyó con agua desionizada (200 ml) y la solución formada se extrajo con cloruro de metileno (3 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio anhidro y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1). Se obtuvieron 19,6 g (71% de rendimiento) del producto como un aceite incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,32 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 12H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,41 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 2,29 (d,  $^2J_{\text{HP}} = 19,2$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ); 3,85 (s, 4H,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ); 4,05-4,15 (m, 8H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ), RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29,0.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16,4 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6,5$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 23,8 ( $\text{CH}_3$ ); 28,3 (dd,  $^1J_{\text{P}} = 138,3$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 4,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}$ ); 33,7 (t,  $^2J_{\text{CP}} = 3,0$  Hz,  $\text{CCH}_2\text{P}$ ); 61,6 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6,7$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 68,0 (t,  $^3J_{\text{CP}} = 10,7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CCH}_2\text{P}$ ); 98,3 ( $\text{CCH}_3$ ).

HRMS (m/z): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{O}_8\text{P}_2$ : 417,18; hallado: 417,18  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

2ª etapa: Metacrilato de 3-(metacrililoixi)-2,2-(di[(dietoxifosforil)metil])propilo



A una solución del bisfosfonato de la 1ª etapa (19,55 g, 47 mmol) en metanol anhidro (600 ml) se añadieron 1,95 g de la resina de intercambio iónico Amberlyst H-15 y la mezcla se agitó 11 h a 25 °C. Después de la filtración de la solución se eliminó el disolvente al vacío. Se obtuvieron 17,5 g de un producto bruto oleoso, que se añadió a una mezcla de cloruro de metileno seco (120 ml), trietilamina (16,9 ml, 12 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)-piridina



(489 mg, 4,0 mmol). A continuación se añadió gota a gota anhídrido de ácido metacrílico (18,1 ml, 12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó 15 h. Para el procesamiento se añadió agua desionizada (60 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 60 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de la separación del disolvente a presión reducida se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía instantánea en columna (eluyente: acetato de etilo/metanol 97:3). Se obtuvieron 10,3 g (43% de rendimiento) del producto como un sólido amarillo (Pf. = 43-45 °C).

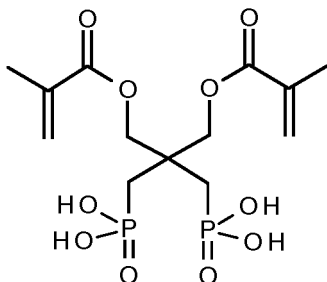
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,28 (t,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 12H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,93 (s, 6H,  $\text{CH}_2=\text{CCH}_3$ ); 2,34 (d,  $^2\text{J}_{\text{HP}} = 19,9$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ); 4,03-4,14 (m, 8H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,22 (s, 4H,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ); 5,55- 5,58 (m, 2H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ); 6,08-6,11 (m, 2H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ),

RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,0.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16,3 (d,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,2$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 18,3 ( $\text{CH}_2=\text{CCH}_3$ ); 27,8 (dd,  $^1\text{J}_{\text{CP}} = 139,5$  Hz,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 4,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}$ ); 38,3 (t,  $^2\text{J}_{\text{CP}} = 2,7$  Hz,  $\text{CCH}_2\text{P}$ ); 61,7 (d,  $^2\text{J}_{\text{CP}} = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 66,5 (t,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 12,8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CCH}_2\text{P}$ ); 126,0 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ); 136,0 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ); 166,6 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

HRMS (m/z): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_{10}\text{P}_2$ : 513,20; hallado: 513,20 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

3ª etapa: Metacrilato de 3-(metacriloiloxi)-2,2-(di[(dihidroxifosforil)metil])-propilo (DMPBPA)



A una solución del bisfosfonato de la 2ª etapa (9,6 g, 18,75 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) se añadió gota a gota bromuro de trimetilsililo (14,9 ml, 112,5 mmol, 6 eq.) y la mezcla de reacción se agitó 5 h a 30 °C. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida, se añadió metanol (80 ml) y se agitó 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno (BHT, 200 ppm) y radicales de galvinoxilo (20 ppm) se eliminaron los componentes volátiles a un vacío suave y el producto se secó a un vacío fino (0,07 mbar) hasta lograr un peso constante. Se obtuvieron 7,1 g (95% de rendimiento) del producto como un sólido blanco (Pf. > 142 °C) con una solubilidad muy buena en agua, etanol, acetona y THF.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  = 1,95 (s, 6H,  $\text{CH}_2=\text{CCH}_3$ ); 2,26 (d,  $^2\text{J}_{\text{HP}} = 19,6$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ); 4,36 (s, 4H,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ); 5,62-5,65 (m, 2H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ); 6,12 (s, 2H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ).

RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  = 24,8.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  = 18,5 ( $\text{CH}_2=\text{CCH}_3$ ); 31,4 (dd,  $^1\text{J}_{\text{CP}} = 137,1$  Hz,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 5,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}$ ); 39,4 (t,  $^2\text{J}_{\text{CP}} = 3,0$  Hz,  $\text{CCH}_2\text{P}$ ); 68,1 (t,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 10,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CCH}_2\text{P}$ ); 126,5 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ); 137,5 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ); 168,2 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

HRMS (m/z): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_{10}\text{P}_2$ : 399,06; hallado: 399,06 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ .

## Ejemplo 2

### Polimerización en solución por vía radicalaria del dimetacrilato del ácido bisfosfónico DMPBPA

En un recipiente de Schlenk se produjeron mezclas homogéneas de, respectivamente, 2,5 mmol del dimetacrilato del ácido bisfosfónico del ejemplo 1 (DMPBPA) o dimetacrilato de glicerina (GDMA; comparación) y el 1% en moles (con respecto al monómero) de diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-metilpropionamida) en 2,5 ml de una mezcla de agua/etanol (1:2 v/v) y se desgasificaron haciendo pasar argón a través de las mismas. Después se calentaron las preparaciones de polimerización en un termostato a 65 °C. El tiempo después del cual se formó un gel sólido tridimensional, se determinó como tiempo de gelificación.

Reticulante	Tiempo de gelificación
DMPBPA	1,5
GDMA (comparación)	1,8

Los resultados muestran que el dimetacrilato de ácido bisfosfónico DMPBPA muestra una reactividad de reticulación comparable a la del GDMA.

### 5 Ejemplo 3

#### Fotopolimerización por vía radicalaria del dimetilacrilato de ácido bisfosfónico DMPBPA

Los experimentos de fotopolimerización se llevaron a cabo por medio de un calorímetro de barrido diferencial de Perkin Elmer DSC-7, utilizándose bis-(4-metoxibenzoil)dietil-germanio al 0,4% en peso como fotoiniciador. En cada caso se añadieron 0,8 mg de la mezcla de monómeros analizada a base de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y GDMA o DMPBPA en una sartencilla de aluminio abierta. Antes de la fotopolimerización se limpió la cámara de DSC 5 min con nitrógeno. Las muestras se irradiaron 2 min a 37 °C con una lámpara LED Bluephase (Ivoclar Vivadent AG), siendo la intensidad de luz incidente de 40 mW cm<sup>-2</sup> y cada uno de los experimentos se repitió tres veces. La velocidad de polimerización  $R_p$  se calculó según la fórmula siguiente:  $R_p = Q/(m \cdot \Delta H_{op})$ , en la que Q representa el flujo de calor por segundo, m la masa de la muestra de monómero y  $\Delta H_{op}$  la entalpía de polimerización de dimetacrilatos (109,7 kJ mol<sup>-1</sup>). A partir de la curva DSC se determinó el tiempo  $t_{max}$  hasta lograr la velocidad de polimerización máxima  $R_{p,max}$ .

Mezcla monomérica (mol/mol)	$t_{max}$ (s)	$R_{p,max}$ (s <sup>-1</sup> )
HEMA/GDMA (7:3, comparación)	9,0 ± 0,2	0,051 ± 0,004
HEMA/DMPBPA/GDMA (5:2:3)	2,0 ± 0,1	0,096 ± 0,005

Los resultados demuestran la reactividad de fotopolimerización muy elevada de la mezcla que contiene DMPBPA en comparación con la mezcla de HEMA/GDMA pura.

### Ejemplo 4

#### Fabricación de un adhesivo fotoendurecible a base de DMPBPA del ejemplo 1

Para analizar la adherencia a la dentina y al esmalte en dientes de vacuno se fabricó un adhesivo con la composición indicada en la tabla 1.

Tabla 1: Composición del adhesivo (datos en % en masa)

Componente	Adhesivo
DMPBPA	10,9
Dimetacrilato de glicerina	9,9
UDMA <sup>1)</sup>	9,9
Bis-GMA <sup>2)</sup>	32,7
Metacrilato de 2-hidroxietilo	14,9
Fotoiniciador <sup>3)</sup>	1,7
Etanol (abs.)	20,0

<sup>1)</sup> UDMA (producto de adición de metacrilato de 2-hidroxietilo y 2,2,4-trimetilhexametildiisocianato), <sup>2)</sup> Bis-GMA (producto de adición de ácido metacrílico y bisfenol-A-diglicidiléter), <sup>3)</sup> Mezcla de canforquinona (0,3%), éster etílico del ácido 4-dimetil-benzoico (0,4%) y el óxido de acilfosfina Lucerina TPO (1,0%)

Se embebieron dientes de vacuno en cilindros de plástico de forma que se encontrara la dentina y el plástico en un nivel. Después de 15 s de grabado con ácido fosfórico al 37% se limpió básicamente con agua. Después se aplicó con un microcepillo una capa de adhesivo de la composición anterior, se soplo brevemente con un soplado con aire para eliminar el disolvente y se iluminó durante 40 s con una lámpara halógena (Astralis 7, Ivoclar Vivadent). Sobre la capa de adhesivo se polimerizó un cilindro de material compuesto de Tetric® Ceram (Ivoclar Vivadent) en dos capas, cada una de 1-2 mm). 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 de forma correspondiente a la directriz ISO "ISO 2003-ISO TR 11405: Dental Materials Guidance on Testing of Adhesion to Tooth Structure" en 31,7 MPa.

#### **Etapa previa A**

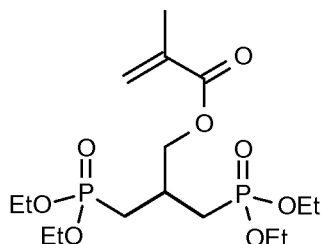
A una solución de un bisfosfonato (3,75 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se añadió gota a gota bromuro de trimetilsililo (2,97 ml, 22,5 mmol, 6,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó 5 h a 30 °C. A continuación se

añadió a la mezcla metanol (25 ml) y se agitó 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno (BHT, 200 ppm) y radicales de galvinoxilo (20 ppm) se eliminaron los componentes volátiles a un vacío suave y el producto se secó a un vacío fino (0,07 mbar) hasta lograr un peso constante.

## 5 Ejemplo 5

### Síntesis de ácido 2-metacrililoiloximetil-1,3-propilen-bisfosfónico

1ª etapa: Éster tetraetílico del ácido 2-metacrililoiloximetil-1,3-propilen-bisfosfónico



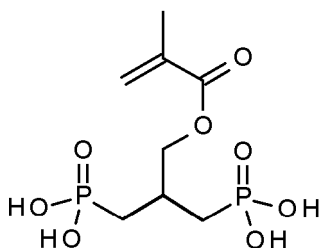
A una solución de éster tetraetílico del ácido 2-hidroximetil-1,3-propilen-bisfosfónico (2,24 g, 6,5 mmol), trietilamina (1,35 ml, 9,7 mmol, 1,5 eq.) y 4-(N, N-dimetilamino)-piridina (63 mg, 0,5 mmol, 0,08 eq.) en diclorometano anhidro (15 ml) se añadió con agitación anhídrido de ácido metacrílico (1,45 ml, 9,7 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a continuación 6 h a reflujo. Después se añadió agua desionizada (15 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/metanol 91:9). Se obtuvieron 2,0 g (75% de rendimiento) del producto como un aceite incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,31, 1,32 (2t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz, 12H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,90-2,16 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ); 1,94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,53-2,69 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{P}$ ); 4,04-4,17 (m, 8H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,27 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ); 5,56-5,59 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 6,10 (1s, 1H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ).

RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29,3.

RMN de  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16,4 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6,3$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 18,4 (s,  $\text{CH}_3$ ); 27,9 (dd,  $^1J_{\text{CP}} = 141,1$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 10,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}$ ); 28,9 (t,  $^2J_{\text{CP}} = 3,9$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{P}$ ); 61,7 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7,7$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 66,9 (t,  $^3J_{\text{CP}} = 9,2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ); 125,8 (s,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 136,1 (s,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 166,9 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).

2ª etapa: Ácido 2-metacrililoiloximetil-1,3-propilen-bisfosfónico



El bisfosfonato de la 1ª etapa (1,53 g, 3,7 mmol) se hizo reaccionar de forma análoga a la etapa previa A. Se obtuvieron 1,12 g (100% de rendimiento) del producto como una pasta blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 1,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,99 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 6,8$  Hz;  $^2J_{\text{HP}} = 18,1$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ); 2,43-2,58 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{P}$ ); 4,23 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ); 5,65-5,68 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 6,11 (1s, 1H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ).

RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 29,9.

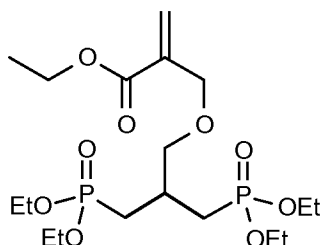
RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 17,5 (s,  $\text{CH}_3$ ); 28,8 (t,  $^2J_{\text{CP}} = 3,8$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{P}$ ); 29,3 (dd,  $^1J_{\text{CP}} = 135,6$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 10,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}$ ); 67,4 (t,  $^3J_{\text{CP}} = 8,8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ); 127,1 (s,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 135,9 (s,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 169,8 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).

HRMS (m/z): calculado para  $C_8H_{17}O_8P_2$ : 303,0399; hallado: 303,0403  $[M + H]^+$ .

### Ejemplo 6

#### 5 Síntesis de ácido 2-(2-etoxicarbonil-propen-3-iloimetil)-1,3-propilen-bisfosfónico

1ª etapa: Éster tetraetilico del ácido 2-(2-etoxicarbonil-propen-3-iloimetil)-1,3-propilen-bisfosfónico



10

A una solución de éster tetraetilico del ácido 2-hidroximetil-1,3-propilen-bisfosfónico (6,0 g, 17,3 mmol) y trietilamina (3,62 ml, 26 mmol, 1,5 eq.) en THF anhidro (30 ml) se añadió 2-(clorometil)-acrilato de etilo (3,86 g, 26,0 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó 45 h a 70 °C. Después de concentrar al vacío se añadió agua desionizada (50 ml) y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de la separación del disolvente a presión reducida se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/metanol 98:2). Se obtuvieron 3,77 g (48% de rendimiento) del producto como un aceite amarillento.

15

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,28 (t,  $^3J_{HH}$  = 7,9 Hz, 3H,  $COOCH_2CH_3$ ); 1,30 (t,  $^3J_{HH}$  = 7,8 Hz, 12H,  $POCH_2CH_3$ ); 1,92-2,10 (m, 4H,  $CH_2P$ ); 2,37-2,53 (m, 1H,  $CHCH_2O$ ); 3,60 (d,  $^3J_{HH}$  = 5,1 Hz, 2H,  $CHCH_2O$ ); 4,00-4,15 (m, 8H,  $POCH_2CH_3$ ); 4,17 (s, 2H,  $OCH_2C$ ); 4,20 (c,  $^3J_{HH}$  = 7,1 Hz, 2H,  $COOCH_2CH_3$ ); 5,81 (s, 1H,  $CH_2=C$ ); 6,26 (s, 1H,  $CH_2=C$ ).

20

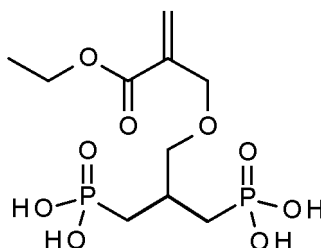
RMN de  $^{31}P$  (162 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 30,3.

25

RMN de  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14,2 (s,  $COOCH_2CH_3$ ); 16,4 (d,  $^3J_{CP}$  = 5,7 Hz,  $POCH_2CH_3$ ); 27,8 (dd,  $^1J_{CP}$  = 140,2 Hz,  $^3J_{CP}$  = 10,7 Hz,  $CH_2P$ ); 29,7 (t,  $^2J_{CP}$  = 3,7 Hz,  $CHCH_2O$ ); 60,7 (s,  $COOCH_2CH_3$ ); 61,5 (2d,  $^2J_{CP}$  = 6,6 Hz,  $POCH_2CH_3$ ); 69,1 (s,  $CH_2=CCH_2O$ ); 73,1 (t,  $^3J_{CP}$  = 8,6 Hz,  $CHCH_2O$ ); 125,4 (s,  $CH_2=C$ ); 137,4 (s,  $CH_2=C$ ); 165,8 (s, C=O).

30

2ª etapa: Ácido 2-(2-etoxicarbonil-propen-3-iloimetil)-1,3-propilen-bisfosfónico



35 El bisfosfonato de la 1ª etapa (1,69 g, 3,7 mmol) se hizo reaccionar de forma análoga a la etapa previa A. Se obtuvieron 1,28 g (100% de rendimiento) del producto como un aceite muy viscoso.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  = 1,27 (t,  $^3J_{HH}$  = 7,1 Hz, 3H,  $COOCH_2CH_3$ ); 1,87-2,04 (m, 4H,  $CH_2P$ ); 2,30-2,45 (m, 1H,  $CHCH_2O$ ); 3,59 (d,  $^3J_{HH}$  = 5,7 Hz, 2H,  $CHCH_2O$ ); 4,23 (c,  $^3J_{HH}$  = 7,1 Hz, 2H,  $COOCH_2CH_3$ ); 4,25 (s, 2H,  $OCH_2C$ ); 5,94 (s, 1H,  $CH_2=C$ ); 6,35 (s, 1H,  $CH_2=C$ ).

40

RMN de  $^{31}P$  (162 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  = 28,4.

RMN de  $^{13}C$  (101 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  = 13,3 (s,  $COOCH_2CH_3$ ); 28,8 (dd,  $^1J_{CP}$  = 134,5 Hz,  $^3J_{CP}$  = 9,6 Hz,  $CH_2P$ ); 29,1 (t,  $^2J_{CP}$  = 2,9 Hz,  $CHCH_2O$ ); 62,0 (s,  $COOCH_2CH_3$ ); 69,3 (s,  $CH_2=CCH_2O$ ); 72,6 (t,  $^3J_{CP}$  = 9,2 Hz,  $CHCH_2O$ ); 129,6 (s,  $CH_2=C$ ); 136,2 (s,  $CH_2=C$ ); 168,1 (s, C=O).

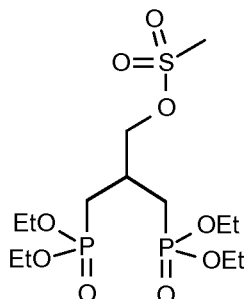
45

HRMS (m/z): calculado para C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>: 347,0661; hallado: 347,0664 [M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 7

#### 5 Síntesis del ácido 2-(N-butil-acrilamidometil)-1,3-propilen-bisfosfónico

1ª etapa: Éster tetraetílico del ácido 2-(metanosulfoniloximetil)-1,3-propilen-bisfosfónico



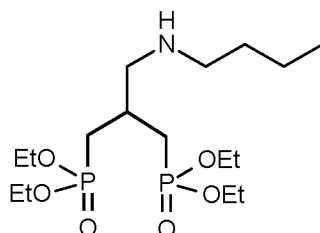
10 A una solución del éster tetraetílico del ácido 2-hidroximetil-1,3-propilen-bisfosfónico (9,0 g, 26,0 mmol) y trietilamina (4,0 ml, 28,6 mmol, 1,1 eq.) en diclorometano anhidro (90 ml) se añadió gota a gota a 0 °C cloruro de metanosulfonilo (2,2 ml, 28,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío se añadió agua desionizada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de la separación del disolvente a presión reducida se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1). Se obtuvieron 9,37 g (85% de rendimiento) del producto como un aceite incoloro.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,33 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,1 Hz, 12H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,89-2,14 (m, 4H, CH<sub>2</sub>P); 2,51-2,69 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>P); 3,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S); 4,04-4,16 (m, 8H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,42 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OS).

RMN de <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28,4.

25 RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6,3 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 27,5 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 141,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 11,3 Hz, CH<sub>2</sub>P); 29,3 (t, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 3,9 Hz, CHCH<sub>2</sub>P); 37,1 (s, CH<sub>3</sub>S); 61,8, 61,9 (2d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6,5 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 72,1 (t, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 8,1 Hz, CH<sub>2</sub>OS).

30 2ª etapa: Éster tetraetílico del ácido 2-(N-butil-aminometil)-1,3-propilen-bisfosfónico



35 Al mesilato de la 1ª etapa (8,85 g, 20,9 mmol) se añadió una solución de butilamina (20,6 ml, 209 mmol, 10 eq.) en EtOH (110 ml) y la mezcla de reacción se agitó 50 h a 60 °C. Después de concentrar la solución de reacción al vacío se añadió agua desionizada (50 ml), se ajustó con NaOH acuoso al 10% a un valor del pH > 11 y se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio anhidro y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 7,0 g (84% de rendimiento) del producto como un aceite amarillo y se utilizaron sin purificación adicional en la siguiente etapa.

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,90 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,27-1,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 Hz, 12H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,37-1,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,94-2,10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>P); 2,22-2,39 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>P); 2,57 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 2,74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>N); 4,01-4,17 (m, 8H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

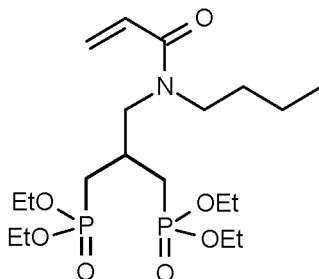
RMN de <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 30,9.

45 RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14,0 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 5,4 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 20,5 (s, CH<sub>2</sub>); 28,6

(dd,  $^1J_{CP} = 139,0$  Hz,  $^3J_{CP} = 9,6$  Hz,  $CH_2P$ ); 29,5 (t,  $^2J_{CP} = 3,9$  Hz,  $CHCH_2P$ ); 32,4 (s,  $CH_2$ ); 49,7 (s,  $CH_2CH_2N$ ); 53,9 (t,  $^3J_{CP} = 8,8$  Hz,  $CHCH_2N$ ); 61,4, 61,5 (2d,  $^2J_{CP} = 6,5$  Hz,  $POCH_2CH_3$ ).

3ª etapa: Éster tetraetilico del ácido 2-(N-butil-acrilamidometil)-1,3-propilen-bisfosfónico

5



El aminofosfonato de la 2ª etapa (6,93 g, 17,3 mmol) y trietilamina (2,65 ml, 19,0 mmol, 1,1 eq.) se diluyeron con diclorometano seco (40 ml) y se enfriaron a 0 °C. A la mezcla obtenida se añadió gota a gota una solución de cloruro de ácido acrílico (1,41 ml, 17,3 mmol, 1 eq.) en diclorometano seco (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó 30 min a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. A continuación se lavó la mezcla de reacción con NaOH acuoso al 10% (2 x 25 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1). Se obtuvieron 7,0 g (89% de rendimiento) del producto como un aceite amarillo.

10

15

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 2 rotámetros  $\delta = 0,91, 0,93$  (2t,  $^3J_{HH} = 7,2$  Hz, 3H,  $CH_2CH_2CH_3$ ); 1,26-1,36 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,30, 1,31 (2t,  $^3J_{HH} = 7,0$  Hz, 12H,  $POCH_2CH_3$ ); 1,50-1,63 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,74-1,91 (m, 2H,  $CH_2P$ ); 1,99-2,15 (m, 2H,  $CH_2P$ ); 2,38-2,56 (m, 1H,  $CHCH_2P$ ); 3,33, 3,39 (2t,  $^3J_{HH} = 7,8$  Hz, 2H,  $CH_2CH_2N$ ); 3,56, 3,64 (2d,  $^3J_{HH} = 7,5$  Hz, 2H,  $CHCH_2N$ ); 4,01-4,16 (m, 8H,  $POCH_2CH_3$ ); 5,66-5,72 (m, 1H,  $CH_2=CH$ ); 6,33, 6,36 (2dd,  $^2J_{HH} = 2,0$  Hz,  $^3J_{HH} = 16,7$  Hz, 1H,  $CH_2=CH$ ); 6,56, 6,67 (2dd,  $^3J_{HH} = 10,4$  Hz,  $^3J_{HH} = 16,7$  Hz, 1H,  $CH_2=CH$ ).

20

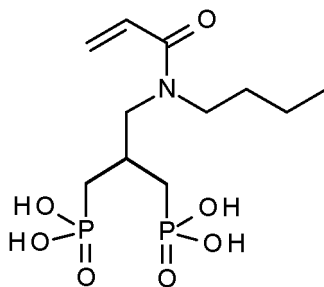
RMN de  $^{31}P$  (162 MHz,  $CDCl_3$ ): 2 rotámetros  $\delta = 29,2, 30,2$ .

25

RMN de  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ ): 2 rotámetros  $\delta = 13,8$  (2s,  $CH_2CH_2CH_3$ ); 16,4 (d,  $^3J_{CP} = 6,6$  Hz,  $POCH_2CH_3$ ); 20,0, 20,3 (2s,  $CH_2$ ); 27,7 (dd,  $^1J_{CP} = 140,3$  Hz,  $^3J_{CP} = 9,1$  Hz,  $CH_2P$ ); 28,3 (t,  $^2J_{CP} = 3,9$  Hz,  $CHCH_2P$ ); 28,4 (dd,  $^1J_{CP} = 139,9$  Hz,  $^3J_{CP} = 9,1$  Hz,  $CH_2P$ ); 29,5 (t,  $^2J_{CP} = 3,9$  Hz,  $CHCH_2P$ ); 31,5 (s,  $CH_2$ ); 47,1, 47,7 (2s,  $CH_2CH_2N$ ); 49,9, 51,9 (2t,  $^3J_{CP} = 9,2$  Hz,  $CHCH_2N$ ); 61,6, 61,7, 61,8 (4d,  $^2J_{CP} = 6,6$  Hz,  $POCH_2CH_3$ ); 127,6, 127,8 (2s,  $CH=CH_2$ ); 128,3, 128,4 (2s,  $CH=CH_2$ ); 166,5, 167,0 (2s,  $C=O$ ).

30

4ª etapa: Ácido 2-(N-butil-acrilamidometil)-1,3-propilen-bisfosfónico



35

El bisfosfonato de la 3ª etapa (1,69 g, 3,71 mmol) se hizo reaccionar de forma análoga a la etapa previa A. Se obtuvieron 1,26 g (99% de rendimiento) del producto como un sólido débilmente amarillo.

40

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $D_2O$ ) 2 rotámetros  $\delta = 0,81$  (t,  $^3J_{HH} = 7,4$  Hz, 3H,  $CH_2CH_2CH_3$ ); 1,16-1,28 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,42-1,57 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,68-1,85 (m, 2H,  $CH_2P$ ); 1,86-2,04 (m, 2H,  $CH_2P$ ); 2,34-2,54 (m, 1H,  $CHCH_2P$ ); 3,33, 3,38 (2t,  $^3J_{HH} = 7,7$  Hz, 2H,  $CH_2CH_2N$ ); 3,52, 3,56 (2d,  $^3J_{HH} = 7,5$  Hz, 2H,  $CHCH_2N$ ); 5,73 (dm,  $^3J_{HH} = 10,6$  Hz, 1H,  $CH_2=CH$ ); 6,11 (dm,  $^3J_{HH} = 16,9$  Hz, 1H,  $CH_2=CH$ ); 6,67, 6,68 (2dd,  $^3J_{HH} = 10,4$  Hz,  $^3J_{HH} = 16,7$  Hz, 1H,  $CH_2=CH$ ).

RMN de  $^{31}P$  (162 MHz,  $D_2O$ ): 2 rotámetros  $\delta = 27,6, 28,2$ .

45

RMN de  $^{13}C$  (101 MHz,  $D_2O$ ): 2 rotámetros  $\delta = 12,9, 13,0$  (2s,  $CH_2CH_2CH_3$ ); 19,1, 19,4 (2s,  $CH_2$ ); 27,5, 28,5 (2t,

$^2J_{CP} = 3,7$  Hz,  $\underline{C}HCH_2P$ ); 28,7, 29,2 (2dd,  $^1J_{CP} = 135,7$  Hz,  $^3J_{CP} = 9,1$  Hz,  $CH_2P$ ); 30,4 (s,  $CH_2$ ); 46,7, 47,9 (2s,  $CH_2\underline{C}H_2N$ ); 50,2, 52,0 (2t,  $^3J_{CP} = 9,8$  Hz,  $CH\underline{C}H_2N$ ); 127,4, 127,5 (2s,  $\underline{C}H=CH_2$ ); 128,9, 129,0 (2s,  $CH=\underline{C}H_2$ ); 169,0, 169,3 (2s,  $C=O$ ).

5 HRMS (m/z): calculado para  $C_{11}H_{24}NO_7P_2$ : 344,1028; hallado: 344,1043  $[M + H]^+$ .

### Ejemplo 8

#### Fabricación de adhesivos fotoendurecibles a base de ácidos bisfosfónicos de los ejemplos 5 a 7

10 Para analizar la adherencia a dentina en dentina de dientes de vacuno se produjeron adhesivos con la composición indicada en la tabla 2 utilizando los ácidos bisfosfónicos de los ejemplos 5 a 7:

15 Tabla 2: Composición de los adhesivos

Componente	Cantidad (% en peso)
Ácido bisfosfónico según la tabla 3	24,00
DEBAAP <sup>1)</sup>	37,70
Fotoiniciador <sup>2)</sup>	0,60
BHT <sup>3)</sup>	0,03
EtOH	27,67
Agua	10,00
<sup>1)</sup> N,N'-Dietil-1,3-bis(acrilamido)propano, <sup>2)</sup> Mezcla de canforquinona (0,6%), <sup>3)</sup> 3,5-Di-terc-butil-4-hidroxitolueno.	

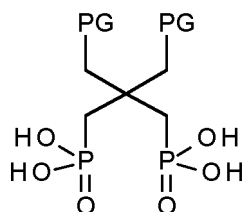
20 Se embebieron dientes de vacuno recién extraídos en cilindros de plástico de forma que se encontraran la dentina o el esmalte y el plástico en un nivel. La superficie de la dentina o, respectivamente, del esmalte se pulieron con papel de carburo de silicio húmedo (de grano 120 y de grano 1000). Después se aplicó con un microcepillo una capa de adhesivo de la composición anterior y se distribuyó 15 s y la capa se secó con aire a presión. A continuación se aplicó con un pincel AdheSE-Bonding (Ivoclar Vivadent AG) y se iluminó durante 10 s con una lámpara LED (Bluephase G20, Ivoclar Vivadent AG). Sobre la capa de adhesivo se polimerizó un cilindro de material compuesto de Tetric® Ceram (Ivoclar Vivadent) en dos capas, cada una de 1-2 mm). 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 de forma correspondiente a la directriz ISO "ISO 2003-ISO TR 11405: Dental Materials Guidance on Testing of Adhesion to Tooth Structure". Los resultados se indican en la tabla 3 y muestran un buen valor de adherencia.

30 Tabla 3: Resistencias de la adhesión al cizallamiento de los adhesivos analizados

Ácido bisfosfónico	Dentina SBS (MPa)	Esmalte SBS (MPa)
Ejemplo 5	25,1	26,0
Ejemplo 6	17,5	27,0
Ejemplo 7	14,7	15,3

REIVINDICACIONES

1. Material dental, que contiene un ácido bisfosfónico polimerizable de la fórmula III



5

Fórmula III,

en la que

10

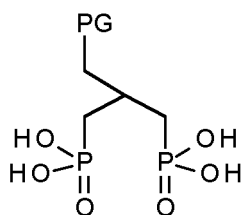
PG representa independientemente un grupo polimerizable seleccionado de entre  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$  y  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$ ,

15

$\text{R}^2$  representa independientemente H o  $\text{CH}_3$  y

$\text{R}^3$  representa independientemente H o un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ,

o de la fórmula V



20

Fórmula V,

en la que

25

PG representa un grupo polimerizable seleccionado de entre  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$ ,  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$  y  $\text{R}^4\text{O-CO-C(=CH}_2\text{)-CH}_2\text{-O-}$ ,

30

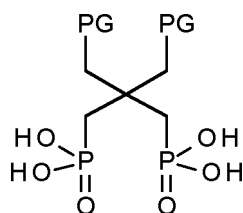
$\text{R}^2$  representa H o  $\text{CH}_3$  y preferentemente representa  $\text{CH}_3$ ,

$\text{R}^3$  representa H o un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  y

$\text{R}^4$  representa H, un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , fenilo o mesitilo.

35

2. Material dental según la reivindicación 1, en el que el ácido bisfosfónico polimerizable presenta la fórmula III:



Fórmula III,



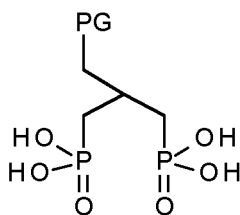
en la que

PG representa independientemente un grupo polimerizable seleccionado de entre  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$  y  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$  y en particular, representa  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$ ,

$\text{R}^2$  representa independientemente H o  $\text{CH}_3$  y preferentemente  $\text{CH}_3$ ,

$\text{R}^3$  representa independientemente H o preferentemente un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , en particular representa un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , preferentemente un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , de forma más preferida un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  y de la forma más preferida  $\text{CH}_3$  o  $\text{C}_2\text{H}_5$ .

3. Material dental según la reivindicación 1, en el que el ácido bisfosfónico polimerizable presenta la fórmula V:



Fórmula V,

en la que

PG representa un grupo polimerizable seleccionado de entre  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$ ,  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$  y  $\text{R}^4\text{O-CO-C(=CH}_2\text{)-CH}_2\text{-O-}$ , en particular seleccionado de entre  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$  y  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$  y preferentemente representa  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$ ,

$\text{R}^2$  representa H o  $\text{CH}_3$  y preferentemente  $\text{CH}_3$ ,

$\text{R}^3$  representa H o preferentemente un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , en particular un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , preferentemente un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , de forma más preferida un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  y de la forma más preferida  $\text{CH}_3$  o  $\text{C}_2\text{H}_5$ .

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

PG representa un grupo polimerizable seleccionado de entre  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-O-}$  y  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$  y en particular  $\text{CH}_2=\text{CR}^2\text{-CO-NR}^3\text{-}$ ,

$\text{R}^2$  representa H o  $\text{CH}_3$  y preferentemente  $\text{CH}_3$ ,

$\text{R}^3$  representa H o preferentemente un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , en particular un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , preferentemente un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , de forma más preferida un resto alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  y de la forma más preferida  $\text{CH}_3$  o  $\text{C}_2\text{H}_5$ .

5. Material dental según una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene uno o varios monómeros adicionales polimerizables por vía radicalaria.

6. Material dental según la reivindicación 5, que contiene

(met)acrilato de metilo, de etilo, de hidroxietilo, de butilo, de bencilo, de tetrahidrofurfurilo o de isobornilo, di(met)acrilato de bisfenol-A, bis-GMA, UDMA, di(met)acrilato de di-, tri- o tetra-etilenglicol, tri(met)acrilato de trimetilolpropano, tetra(met)acrilato de pentaeritritol, di(met)acrilato de glicerina, di(met)acrilato de 1,4-butanodiol, di(met)acrilato de 1,10-decanodiol, di(met)acrilato de 1,12-dodecanodiol y/o una o varias acrilamidas N-mono- o disustituidas, N-etilacrilamida, N,N-dimetacrilamida, N-(2-hidroxi-etil)acrilamida, N-metil-N-(2-hidroxietil)acrilamida, una o varias metacrilamidas N-monosustituidas, N-etilmetacrilamida, N-(2-hidroxietil)metacrilamida, N-vinilpirrolidona, uno o varios aliléteres reticulantes, y/o

una o varias pirrolidonas reticulantes, 1,6-bis(3-vinil- 2-pirrolidonil)-hexano, una o varias bisacrilamidas reticulantes, metilen- o etilenbisacrilamida, una o varias bis(met)acrilamidas reticulantes, N,N'-dietil-1,3-bis(acrilamido)-propano, 1,3-bis(metacrilamido)-propano, 1,4-bis(acrilamido)-butano, 1,4-bis(acriloil)-piperazina, o una mezcla de los mismos.

7. Material dental según una de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene uno o varios monómeros que contienen grupos ácido adicionales polimerizables por vía radicalaria.
8. Material dental según la reivindicación 7, que contiene
- 5 ácido maleico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido 2-(hidroximetil)-acrílico, anhídrido de ácido 4-(met)acrilolioxietiltrimelítico, ácido 10-metacriloloxidecilmalónico, N-(2-hidroxi-3-met-acrilolioxipropil)-N-fenilglicina, ácido 4-vinilbenzoico, y/o
- 10 ácido vinilfosfónico, ácido 4-vinilfenilfosfónico, ácido 4-vinilbencilfosfónico, ácido 2-metacrilolioxietilfosfónico, ácido 2-metacrilamidoetilfosfónico, ácido 4-metacrilamido-4-metil-pentil-fosfónico, ácido 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]-acrílico, éster etílico o 2,4,6-trimetilfenílico del ácido 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]-acrílico, y/o
- 15 mono- o dihidrogenofosfato de 2-metacrilolioxipropilo, hidrogenofosfato de 2-metacrilolioxietilfenilo, pentametacrilolioxifosfato de dipentaeritritol, dihidrogenofosfato de 10-metacriloloxidecilo, monoéster (1-acrilol-piperidin-4-ilo) del ácido fosfórico, dihidrogenofosfato de 6-(metacrilamido)hexilo, dihidrogenofosfato de 1,3-bis-(N-acrilol-N-propil-amino)-propan-2-ilo
- 20 y/o
- ácido vinilsulfónico, ácido 4-vinilfenilsulfónico, ácido 3-(metacrilamida)-propilsulfónico,
- 25 o una mezcla de los mismos.
9. Material dental según una de las reivindicaciones 1 a 8, que contiene un iniciador para la polimerización por vía radicalaria.
10. Material dental según una de las reivindicaciones 1 a 9, que contiene material de carga orgánico y/o
- 30 inorgánico.
11. Material dental según una de las reivindicaciones 1 a 10, que contiene
- 35 a) del 0,1 al 50% en peso, en particular del 1 al 40% en peso, preferentemente del 2 al 30% en peso y de forma particularmente preferida del 5 al 20% en peso de ácido bisfosfónico polimerizable de la fórmula III o V,
- 40 b) del 0,01 al 10% en peso, preferentemente del 0,1 al 3,0% en peso y de forma particularmente preferida del 0,2 al 2% en peso de iniciador,
- 45 c) del 0 al 80% en peso, preferentemente del 1 al 60% en peso y de forma particularmente preferida del 5 al 50% en peso de comonómero,
- d) del 0 al 30% en peso, preferentemente del 0,5 al 15% en peso y de forma particularmente preferida del 1 al 5% en peso de monómero adhesivo,
- 50 e) del 0 al 80% en peso de material de carga y
- f) del 0 al 70% en peso, preferentemente del 0 al 60% en peso y de forma particularmente preferida del 0 al 50% en peso de disolvente.
12. Material dental según la reivindicación 11 para su utilización como adhesivo que contiene del 0 al 20% en peso de material de carga.
- 55 13. Material dental según la reivindicación 11 para su utilización como material compuesto que contiene del 20 al 80% en peso de material de carga.
14. Utilización de un ácido bisfosfónico polimerizable de la fórmula III o V tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un material dental.
- 60 15. Utilización según la reivindicación 14 para la fabricación de un adhesivo, un cemento o un material compuesto y en particular un adhesivo o un cemento autograbante.