



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106659642 A

(43)申请公布日 2017.05.10

(21)申请号 201580035785.9

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司  
72003

(22)申请日 2015.07.02

代理人 吴小璜

(30)优先权数据

14175414.3 2014.07.02 EP

(51)Int.Cl.

A61K 6/087(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.30

A61K 6/02(2006.01)

C08G 59/50(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/065062 2015.07.02

C07D 303/23(2006.01)

C07D 301/16(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/001344 EN 2016.01.07

(71)申请人 登特斯普伊德特雷有限公司

地址 德国康斯坦茨

(72)发明人 约阿基姆·E·克莱

权利要求书3页 说明书12页

(54)发明名称

牙科组合物

(57)摘要

本发明涉及牙科组合物,其包含(a)至少两个具有2至5个环氧化物基团并且分子量为200至700Da的二-或多环氧化物,或者可通过使二环氧化物与二羧酸以至少为2的[二环氧化物]/[二羧酸]摩尔比进行反应而获得的大分子单体反应产物;(b)一种或多种伯单胺和/或二仲二胺;(c)任选的一种或多种脂族多胺;(d)颗粒状填料,其中组分(a)中的环氧化物基团与组分(b)和(c)中的NH键的摩尔比[环氧化物<sub>(a)</sub>]/[NH<sub>(b),(c)</sub>]为0.9至1.1;其中具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物是下式(I)的化合物:A(BZ<sub>m</sub>)<sub>n</sub>(I);其中A表示n价有机部分,其任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子;且B表示m+1价的有机部分;Z是可具有取代基的环氧基;m彼此独立地表示至少为1的整数;和n为1至5的整数;其中对m进行选择,使得存在2至5个环氧化物基团;其中所述组合物不含任何2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷或2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷。A(BZ<sub>m</sub>)<sub>n</sub> I)。

1. 牙科组合物,其包含

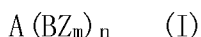
(a) 至少两个具有2至5个环氧化物基团并且分子量为200至700Da的二-或多环氧化物,或者可通过使二环氧化物与二羧酸以至少为2的[二环氧化物]/[二羧酸]摩尔比进行反应而获得的大分子单体反应产物;

(b) 一种或多种伯单胺和/或二仲二胺;

(c) 任选的一种或多种脂族多胺;

(d) 颗粒状填料,

其中组分(a)中的环氧化物基团与组分(b)和(c)中的N-H键的摩尔比[环氧化物<sub>(a)</sub>]/[N-H<sub>(b),(c)</sub>]为0.9至1.1;其中具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物是下式(I)的化合物:



其中

A表示n价有机部分,其任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子;和

B表示m+1价的有机部分;

Z是可具有取代基的环氧化物基团;

m彼此独立地表示至少为1的整数;和

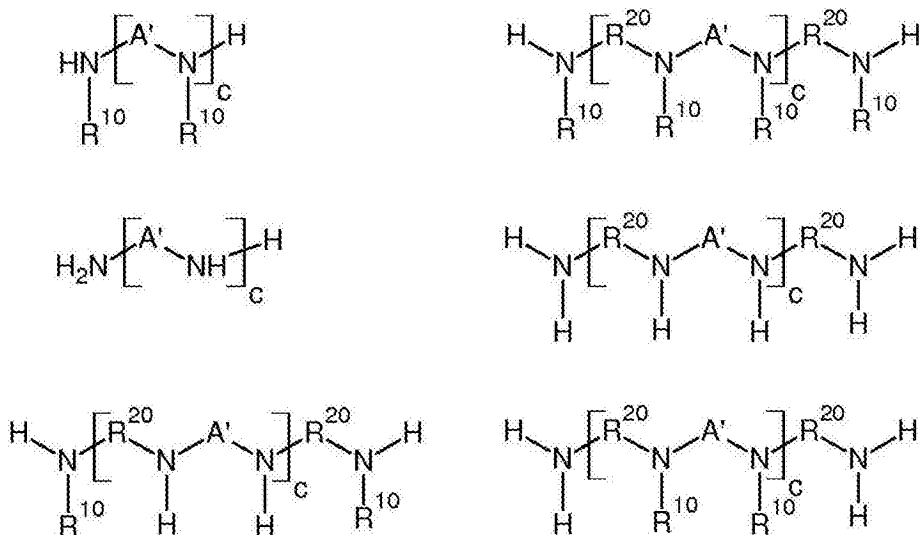
n为1至5的整数;

其中对m进行选择,使得存在2至5个环氧化物基团;

其中所述组合物不含任何2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷或2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷。

2. 根据权利要求1所述的牙科组合物,其中基于所述组合物中(b)和(c)的总量,组分(c)以5至95重量%的量存在。

3. 根据权利要求1或2所述的牙科组合物,其中组分(c)为脂族多胺,所述脂族多胺选自具有以下结构的化合物:



其中

R<sup>10</sup>表示氢或取代或未取代的C<sub>1</sub>至C<sub>18</sub>烷基,取代或未取代的C<sub>3</sub>至C<sub>18</sub>环烷基,或取代或未取代的C<sub>7</sub>至C<sub>18</sub>芳烷基;

R<sup>20</sup>表示双官能的取代或未取代的C<sub>1</sub>至C<sub>18</sub>亚烷基,或取代或未取代的环亚烷基;

A'表示衍生自能够与胺进行加成反应的化合物如二-或多环氧化物的部分；

c是整数。

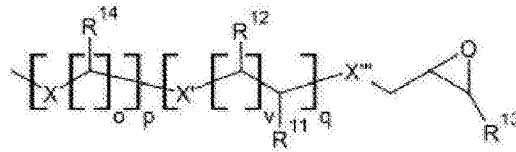
4. 根据前述权利要求中任一项所述的牙科组合物,其中基团A中的选自氧原子和硫原子的所述杂原子存在于酯键、醚键、硫醚键或硫酯键中。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的牙科组合物,其中A含有芳香环。

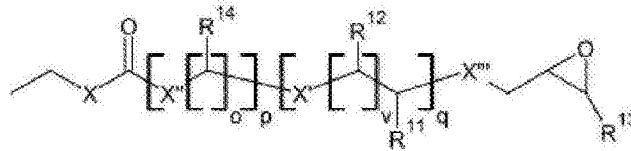
6. 根据前述权利要求中任一项所述的牙科组合物,其中所述至少两个具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物可通过使具有2至5个羟基的化合物与表氯醇反应来获得。

7. 根据权利要求6所述的牙科用组合物,其中所述具有3至5个羟基的化合物包含酚羟基。

8. 根据权利要求1所述的牙科用组合物,其中BZ是式(II)或(III)的基团:



(II)



(III)

其中

X为-NH-、氧原子或硫原子；

X'为-NH-、氧原子或硫原子；

X''为-NH-、氧原子或硫原子；

X'''为-CH<sub>2</sub>-、-NH-、氧原子或硫原子；

R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>

其可以相同或不同,独立地表示氢原子或直链或支链C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>13</sup>表示氢原子或直链或支链C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>14</sup>

表示氢原子、可被取代的羟基或直链或支链C<sub>1-6</sub>烷基；

o表示2至10的整数；

p为0、1或2的整数；

q可以相同或不同,独立地表示0至10的整数；

v表示1至10的整数。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的牙科组合物,其是根管填充组合物或牙髓覆盖组合物。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的牙科组合物,其具有至多12小时的凝胶时间。

11. 一种用于制备根据权利要求1至10中任一项所述的组合物的方法,其包括使一种或多种具有2至5个羟基的化合物与表氯醇反应,以制备如权利要求1中定义的具有2至5个环

氧化物基团的二-或多环氧化物。

12. 根据权利要求11所述的方法,其还包括使二环氧化物与二羧酸以至少为2的[二环氧化物]/[二羧酸]的摩尔比反应,以获得大分子单体反应产物的步骤。

13. 具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物,其可通过根据权利要求11或12中任一项所述的方法获得。

## 牙科组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及牙科组合物,其不含任何双酚-A或双酚-F,或优选甚至不含其雌激素模拟衍生物。此外,本发明涉及用于制备根据本发明的组合物的方法。最后,本发明涉及可通过根据本发明的方法获得的具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物。

[0002] 根据本发明的牙科组合物特别可用作根管密封组合物或牙髓覆盖组合物。根据本发明,特定的二-或多环氧化物组分用于环氧化物/胺聚合体系中。由于固化组合物有利的机械性质和未固化组合物的低粘度,以及组合物在固化时小的尺寸变化,包含在根据本发明的牙科组合物中的特定的二-或多环氧化物可用于避免在根管密封组合物或牙髓覆盖组合物中使用基于双酚-A或双酚-F的组分,如双酚-A二缩水甘油醚或双酚-F二缩水甘油醚。有利地,根据本发明的牙科组合物中包含的特定二-或多环氧化物还可以提供短的凝胶时间。

### [0003] 发明背景

[0004] 期望用于牙髓治疗目的牙科组合物在物理性质和生物相容性方面接近天然牙齿结构。此外,还期望具有良好的操作性质。因此,现有技术致力于用于牙髓治疗目的牙科组合物的开发,其在物理性质、生物相容性和操作性质方面具有改善的性质。

[0005] 在牙科根管密封组合物的情况下,主要目的是实现根管填充的高度紧密性。根管填充的质量直接取决于固化时的收缩和所使用的材料的溶解度,因为这些性质对于所治疗的根管的不可渗透性是决定性的。

[0006] 此外,需要组合物的低粘度,以允许组合物渗透到根管的牙质中并促进包括任何空腔的根管的完全填充,而流动性不足的高粘度组合物不能进入该空腔。此外,为了保持紧密密封,牙科根管密封组合物应当对包括牙质的硬的牙科结构具有良好粘附性。

[0007] 选自根管密封组合物和牙髓覆盖组合物的牙科组合物需要满足其他要求,因为固化产物需要具有高的射线不透性。通过x射线诊断方法观察到的根管中的材料的对比度允许做出关于填充质量的结论。因此,具有高射线不透性的颗粒状填料掺入组合物中。合适的填料材料具有高的密度,并且在储存期间容易从牙科组合物中沉降出来,这导致组合物的稳定性问题,当组合物的粘度低时,这种情况会恶化。因此,在组合物的粘度和组合物的储存稳定性之间存在进退两难的困境。此外,在溶解或分散在牙科组合物中的固体组分沉淀的情况下,也可以限制储存稳定性。

[0008] 此外,牙科组合物选自根管密封组合物和牙髓覆盖组合物,所述组合物需要在没有光的情况下是可固化的。为了能够在不存在光的情况下固化根管密封组合物或牙髓覆盖组合物,通过热固化机理来固化组合物,该热固化机理可包括使环氧化物前体化合物例如双酚-A二缩水甘油醚或双酚-F二缩水甘油醚与胺前体进行逐步生长聚合反应。双酚-A二缩水甘油醚或双酚-F二缩水甘油醚为牙科组合物的目的提供了优异的性能组合,包括在与二胺或多胺的逐步生长聚合反应中的有利的凝胶时间。此外,固化组合物的有利的机械性能,同时未固化组合物的粘度可以调节至相当低,以及组合物在固化时的低的收缩是基于双酚-A或双酚-F二缩水甘油醚的材料在牙科领域中被广泛使用的原因。

[0009] 从现有技术中已知牙科根管密封剂由糊-糊体系AHPlus®组成。第一糊剂包含二环氧化物、钨酸钙、氧化锆、气相二氧化硅和颜料。第二糊剂包含1-金刚烷胺, N,N'-二苄基-5-氧杂-壬二胺-1,9, TCD-二胺、钨酸钙、氧化锆、气相二氧化硅、硅油。该组合物在逐步生长加聚反应中固化成热塑性材料。AHPlus®的加聚反应需要几个小时, 由此凝胶时间为约16小时。

[0010] 已知双酚-A和双酚-F是内分泌干扰物, 其可以模拟雌激素并且可能导致负面的健康效应。特别地, 双酚A模拟激素雌二醇的结构和功能并具有结合和激活与天然激素相同的雌激素受体的能力。基于双酚-A的功能相关性, 认为双酚-A可能有助于乳腺癌的发展。因此, 监管机构可确定用于人类的双酚-A安全性水平, 使得基于含有双酚A的双酚-A材料在牙科组合物中的应用在将来能够继续。

[0011] 目前, 任何基于环氧化物-胺化学的市售根管封闭剂均包含双酚-A二缩水甘油醚 (DGEBA): AHPlus® (DENTSPLY)、AH 26 (DENTSPLY)、Asphaliner® (Alfred Becht GmbH)、Acroseal® (Septodont)、Adseal® (META BIOMED)、PermaEvolution® (META BIOMED)、EZ-Fill® (Essentail Dental Systems)。

[0012] WO 2013/120610公开了一种可固化的填料混合物, 其包含作为组分(a)的环氧树脂、作为组分(b)的胺和作为组分(c)的季铵盐。该混合物含有作为组分(a)的单一环氧树脂, 其可以是间苯二酚二缩水甘油醚。

[0013] 发明概述

[0014] 因此, 本发明的问题是提供包括根管密封组合物和牙髓覆盖组合物的牙科组合物, 该牙科组合物具有包括固化组合物的物理性质、分散稳定性和未固化组合物的操作性质以及生物相容性的性质, 其至少对应于基于双酚A或双酚-F的材料水平, 同时该组合物不含任何2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷、2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷。优选地, 牙科组合物甚至不含有2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷或2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷的雌激素模拟衍生物。此外, 组合物应具有减少的凝胶时间并提供对牙科用根管的牙质的粘附, 以进一步改善根管的紧密密封。

[0015] 本发明的另一个问题是提供一种用于制备包括根管密封组合物和牙髓覆盖组合物的牙科组合物的方法, 其在经济和技术上是可实现的, 并且可以以工业相关规模进行牙科组合物的制备。

[0016] 最后, 本发明的问题是提供可在本发明的方法中获得的可聚合化合物, 以及可聚合化合物用于制备牙科组合物的用途。

[0017] 根据第一方面, 本发明提供了一种牙科组合物, 其包含:

[0018] (a) 至少两个具有2至5个环氧化物基团并且分子量为200至700Da的二-或多环氧化物, 或者可通过使二环氧化物与二羧酸以至少为2的[二环氧化物]/[二羧酸]摩尔比进行反应而获得的大分子单体反应产物;

[0019] (b) 一种或多种伯单胺和/或二仲二胺;

[0020] (c) 一种或多种脂族多胺;

[0021] (d) 颗粒状填料,

[0022] 其中组分(a)中的环氧化物基团与组分(b)和(c)中的N-H键的摩尔比[环氧化物(a)]/[N-H(b), (c)]为0.9至1.1; 其中具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物是下式

(I) 的化合物:

[0023]  $A(BZ_m)_n$  (I)

[0024] 其中

[0025] A表示n价有机部分,其任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子;和

[0026] B表示m+1价的有机部分;

[0027] Z是环氧化物基团;

[0028] m彼此独立地表示至少为1的整数;和

[0029] n为1至5的整数;

[0030] 其中对m进行选择,使得存在2至5个环氧化物基团;

[0031] 其中所述组合物不含任何2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷、2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷,并且优选不含有其衍生物。

[0032] 根据第二方面,本发明提供了用于制备根据第一方面的组合物的方法,其包括使一种或多种具有2至5个羟基的化合物与表氯醇反应,以制备如第一方面所述的具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物。

[0033] 根据第三方面,本发明提供了具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物,其可通过根据第二方面中任一方面的方法获得。

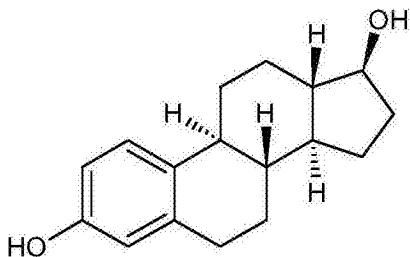
[0034] 根据本发明的牙科组合物可以作为根管密封组合物和牙髓覆盖组合物提供,该牙科组合物具有包括固化组合物的物理性质、分散稳定性和未固化组合物的操作性质以及生物相容性的性质,其至少对应于基于双酚-A或双酚-F的材料水平,同时该组合物不含任何2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷、2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷或优选甚至不含有其雌激素模拟衍生物。

[0035] 优选实施方案的详细描述

[0036] 术语“射线不透性”是指不允许X射线或类似辐射通过和/或由此允许X射线可见度的物质。

[0037] 术语“2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷、2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷的衍生物”涉及具有结合并激活与天然激素相同的雌激素受体的能力的化合物。衍生物的实例是双酚AF (CAS:1478-61-1)、双酚B (CAS:77-40-7)、双酚C (CAS:79-97-0)、 $\alpha,\alpha$ -双(4-羟基苯基)三氯乙烷 (CAS:2971-36-0)、双酚E (CAS:2081-08-5)、双酚F (CAS:620-92-8)、双酚M (CAS 13595-25-)、双酚S (CAS:80-09-1)、双酚Z (CAS 843-55-0)、4,4-(六氢-4,7-亚甲基茛满-5-亚基)二苯酚 (CAS:1943-97-1)、4,4-羟基二苯甲酮 (CAS:611-99-4)、2,2-双(4-羟基苯基)丙酸 (CAS 92549-67-2)、2,2-双(4-羟基苯基)丙醇 (CAS:142648-65-5)、4,4'-MBTBT (CAS:118-82-1) 和4,4'-硫代双酚 (CAS:2664-63-3)。通常,衍生物是二醇或多元醇,其中两个酚羟基能够模拟与下式的雌二醇相同的雌激素受体的相互作用:

[0038]



[0039] 雌二醇的特征在于羟基之间的距离为约10.1 Å。双酚A的特征在于羟基之间的距离为9.0 Å。优选地,衍生物避免了两个羟基的排列,这促进了衍生物结合并激活与天然激素相同的雌激素受体的能力。

[0040] 本发明提供一种牙科组合物。优选地,牙科组合物是牙科根管密封组合物或牙科牙髓覆盖组合物。本发明的组合物不含任何2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷或2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷,或优选甚至不含其雌激素模拟衍生物。因此,本发明的组合物的起始原料不通过使用任何的2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷或2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷或优选甚至不是通过使用其雌激素模拟衍生物来制备,这些物质会使本发明的组合物含有未反应的2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷、2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷或其衍生物,或者使本发明的组合物由于键(所述键用于固定固化组合物中的2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷、2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷或其衍生物)的水解裂解而浸出2,2-双-(4-羟基苯基)-丙烷、2,2-双-(4-羟基苯基)-甲烷或其衍生物)。

[0041] 本发明的牙科组合物包含(a)至少两个具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物。该二-或多环氧化物的分子量为200-700Da。优选地,该分子量为250至600Da。

[0042] 或者,组分(a)可以是高分子单体反应产物,其可通过使式(I)的二环氧化物与二羧酸以至少为2的[二环氧化物]/[二羧酸]摩尔比进行反应来获得。高分子单体反应产物是环氧化物封端的分子,其可以参与与组分(b)和/或(c)的环氧化物/胺固化反应。二羧酸可以选自对苯二甲酸、间苯二甲酸、2,6-萘二羧酸、二苯基-4,4-二羧酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、十一烷二酸和/或十二烷二酸。该反应可以根据Otera;Matsuzaki,Synthesis 1986,1019或Deardorff;Myles Org.Synth.67,114进行,其通过用二羧酸或相应的羧酸根离子在合适的催化剂存在下处理二环氧化物来提供β-羟烷基羧酸酯。

[0043] 具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物是下式(I)的化合物:

[0044]  $A(BZ_m)_n$  (I)

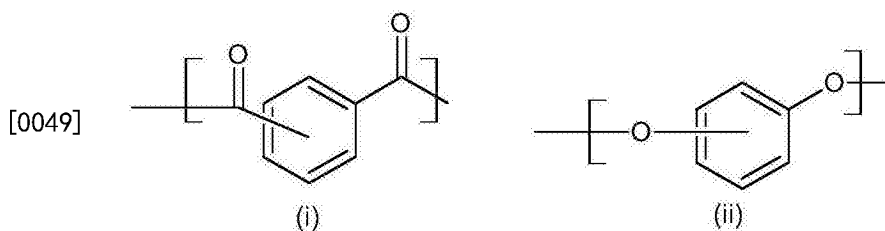
[0045] 在式(I)中,A表示n价有机部分,其任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子。关于残基A的术语“有机部分”是指这样的部分,其通常可以基于具有1至50个碳原子,优选2至30个碳原子的烃基,包括脂族、脂环族或芳族部分或其组合。优选地,有机部分由芳族部分组成或含有芳族部分。有机部分连接(link)或连接(connect)其他部分。因此,有机部分具有对应于其他部分的数目的价态。在式(I)  $A(BZ_m)_n$  的化合物中,基团A表示n价有机部分,其任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子。杂原子可以形成烃基的碳链的一部分,和/或杂原子可以形成官能团,例如羧基、羟基、硫醇基或酮基。根据优选的实施方案,其中基团A中的选自氧原子和硫原子的杂原子存在于酯键、醚键、硫酯键或硫醚键中。根据优选的实施方案,A含有芳香环。优选地,A为1,3-亚苯基衍生物。

[0046] 脂族部分的实例包括烷基。根据本发明,C<sub>1-20</sub>烷基可包括具有1至20个碳原子,优选1至10个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基和正己基。基团A(任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子的n价脂族部分)的实例是亚烷基、聚氧化烯基如聚氧乙烯基或聚氧丙烯基。当n为2时,脂族部分优选为C<sub>2-12</sub>亚烷基,更优选C<sub>2-8</sub>亚烷基。



[0047] 脂环族部分可以包括例如C<sub>3-6</sub>碳环脂族环、C<sub>3-6</sub>杂环脂族环、C<sub>3-6</sub>饱和脂族环或C<sub>3-6</sub>不饱和脂族环。脂环族基团的实例包括环烷基或环烷基烷基。环烷基可以是C<sub>3-6</sub>环烷基。环烷基的实例可包括具有3至6个碳原子的那些,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基烷基可以包括具有4至8个碳原子的那些。环烷基烷基的实例可包括具有1至6个碳原子的直链或支链烷基和具有3至6个碳原子的环烷基的组合。环烷基烷基的实例可以例如包括甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基、丙基环丙基、丙基环丁基和丙基环戊基。作为任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子的n价脂族环部分,基团A的实例是聚氧化烯基如聚氧化乙烯基或聚氧化丙烯基。

[0048] 芳族部分可包括苯基或萘基。A的优选部分包括以下结构 (i) 和 (ii) :



[0050] 从缩短本发明的牙科用组合物的凝胶化时间的角度出发,优选A为 (ii)。

[0051] 已经发现,在具有相同的二胺或多胺组分的情况下,例如式 (ii) 的芳族缩水甘油醚提供与相应的例如根据式 (i) 的芳族缩水甘油酯相比减少的凝胶时间。

[0052] 含有一个或多个芳香环的基团A的具体实例可衍生自双酚AP (CAS:1571-75-1)、双酚BP (CAS:1844-01-5)、双酚FL (CAS:3236-71-3)、双酚G (CAS:127-54-8)、双酚P (CAS:2167-51-3)、双酚PH (CAS:24038-68-4)、双酚TMC (CAS:129188-99-4)、 $\alpha,\alpha$ -二-对苯酚 (CAS:6052-84-2) 或间苯二酚。

[0053] 在式 (I) 中,B表示m+1价有机部分。关于残基B的术语“有机部分”是指这样的部分,其通常可以基于具有1至30个碳原子,优选1至20个碳原子的烃基,包括脂族、脂环族或芳族部分或其组合。有机部分与基团A连接。当基团B与芳族基团A连接时,则连接官能团可以是酚醚基团、苄基醚基团或酯基团。考虑到凝胶时间的增加,优选连接官能团是酚醚基或苄基醚基。根据更优选的实施方案,连接官能团是酚醚基团。

[0054] 有机部分连接或连接其他部分。因此,有机部分具有对应于其他部分的数目的价态。在式 (I) A (BZ<sub>m</sub>)<sub>n</sub> 的化合物中,基团B表示任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子的m+1价有机部分。杂原子可以形成烃基的碳链的一部分,和/或杂原子可以形成官能团,例如羧基、羟基、硫醇基、酮基、酯基或硫酯基。

[0055] 脂族部分的实例包括烷基。根据本发明,C<sub>1-20</sub>烷基可包括具有1至20个碳原子,优选1至10个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基和正己基。基团A (任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子的n价脂族部分) 的实例是聚氧化烯基如聚氧乙烯基或聚氧丙烯基。

[0056] 脂环族部分可以包括例如C<sub>3-6</sub>碳环脂族环、C<sub>3-6</sub>杂环脂族环、C<sub>3-6</sub>饱和脂族环或C<sub>3-6</sub>不饱和脂族环。脂环族基团的实例包括环烷基或环烷基烷基。环烷基可以是C<sub>3-6</sub>环烷基。环烷基的实例可包括具有3至6个碳原子的那些,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基烷基可以包括具有4至8个碳原子的那些。环烷基烷基的实例可包括具有1至6个碳原子的

直链或支链烷基和具有3至6个碳原子的环烷基的组合。环烷基烷基的实例可以例如包括甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基、丙基环丙基、丙基环丁基和丙基环戊基。作为任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子的n价脂族环部分，基团A的实例是聚氧化烯基如聚氧化乙烯基或聚氧化丙烯基。

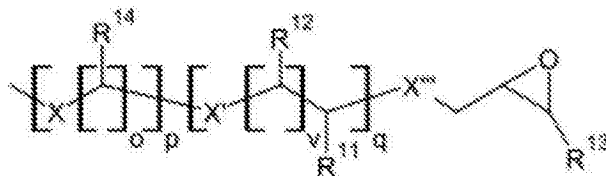
[0057] 芳族部分可包括苯基或萘基。

[0058] Z是可以具有取代基的环氧化物基团。取代基可以选自直链或支链C<sub>1-6</sub>烷基。优选地，Z是未取代的环氧化物基团。

[0059] 在基团BZ<sub>m</sub>中，单个部分B带有至少一个环氧化物基团Z。在部分B带有多于一个环氧化物基团Z的情况下，环氧化物基团Z的结构，即存在或不存在取代基以及环氧化物基团的取代基的性质彼此独立。环氧化物基团Z可以形成部分B的主链的一部分。或者，环氧化物基团Z可以作为主链的端基或部分B的侧链存在。优选地，基团B包含不多于4个环氧化物基团，更优选基团B包含1或2个环氧化物基团。因此，m优选为1至5的整数，更优选1至4，还更优选为1或2。

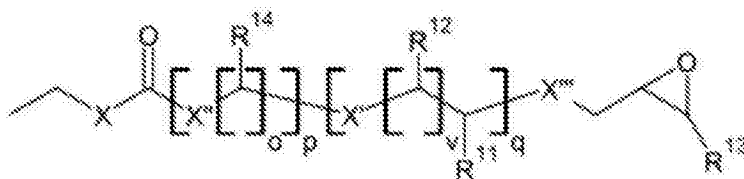
[0060] 在式(I)中，n是1至5的整数。因此，在式(I)的化合物中，存在至少一个BZ<sub>m</sub>基团。此外，在式(I)的化合物中，存在至多5个BZ<sub>m</sub>基团。如果存在多于一个BZ<sub>m</sub>基团，则BZ<sub>m</sub>基团可以相同或不同。

[0061] 选择BZ<sub>m</sub>基团，使得存在2至5个环氧化物基团。优选地，式(I)的化合物具有两个或三个环氧化物基团。根据优选的实施方案，BZ是式(II)或(III)的基团：



(II)

[0062]



(III)

[0063] 其中

[0064] X为-NH-、氧原子或硫原子；

[0065] X'为-NH-、氧原子或硫原子；

[0066] X''为-NH-、氧原子或硫原子；

[0067] X'''为-CH<sub>2</sub>-、-NH-、氧原子或硫原子；

[0068] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>可以相同或不同，且独立地表示氢原子或直链或支链C<sub>1-6</sub>烷基；

[0069] R<sup>13</sup>表示氢原子或直链或支链C<sub>1-6</sub>烷基；

[0070]  $R^{14}$ 表示氢原子、可被取代的羟基或直链或支链 $C_{1-6}$ 烷基；

[0071]  $o$ 表示2至10的整数；

[0072]  $p$ 为0、1或2的整数；

[0073]  $q$ 可以相同或不同，且独立地表示0至10的整数；

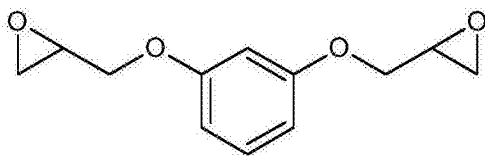
[0074]  $v$ 表示1至10的整数。

[0075] 在式(II)或(III)的基团中， $p$ 和/或 $q$ 可以为0。因此，如果 $p$ 为0，则式(II)或(III)的基团不含任选取代的氧化烯或聚氧化烯间隔基部分。此外，如果 $q$ 为0，则式(II)或(III)的基团不含任选取代的亚烷基间隔基部分。

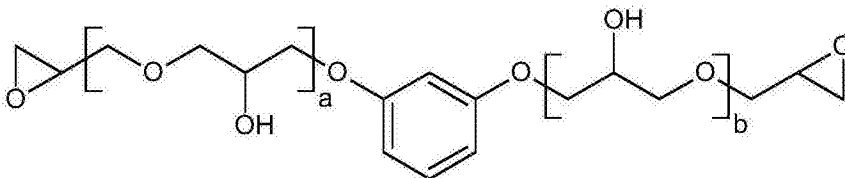
[0076] 式(I)化合物优选可通过使具有2至5个羟基的化合物与表氯醇(1-氯-2,3-环氧丙烷)反应获得。优选地，具有2至5个羟基的化合物包含酚羟基。

[0077] 式(I)化合物可以通过使具有2至5个羟基的化合物与表氯醇反应来制备。多元醇与表氯醇的环氧化反应从以下文献中是已知的：H.Lee and K.Neville, Handbook of Epoxy Resin, Chap.2, McGraw-Hill, New York (1967), 和P.A.Oyanguren and R.J.J.Williams, Polymer, 33, 2376 (1992)；并且被认为以两步骤发生：在第一步骤中形成中间体氯代醇。在第二步骤中，发生脱卤化氢，由此形成缩水甘油醚。

[0078] 可以给出以下具体的式(I)化合物：

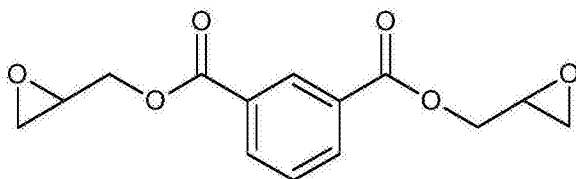


(Ia)



(Ib)

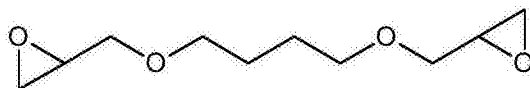
[0079]



(Ic)



(Id)



(Ie)

[0080] 其中a和b是至少为1的整数，n'是0或至少为1的整数。

[0081] 根据具体实施方案，使用式(I)的芳族和非芳族化合物的组合。具体而言，式(I)的芳族化合物可以是化合物(Ia)、(Ib)和/或(Ic)。式(I)的非芳族化合物可以是化合物(Id)，特别是化合物(Ie)。

[0082] 根据本发明的牙科组合物优选包含两种或更多种具有2至5个环氧化物基团的二-或多环氧化物，以防止二-或多环氧化物从牙科组合物中沉淀。该两种或更多种二-或多环氧化物可以在组合物中以约等摩尔量使用。或者，两种或更多种二-或多环氧化物可以这样的量使用，其使得属于每种化合物的环氧化物基团的量以约等摩尔量存在，其不同于在每分子的环氧化物基团数量不同的情况时的等摩尔量的二-或多环氧化物。通常，优选两种或更多种二-或多环氧化物中的每一种基于该二-或多环氧化物的总重量以至少5重量%，更优选至少10重量%的量存在。

[0083] 根据本发明的牙科组合物还包含(b)一种或多种伯单胺和/或二仲二胺。组分(b)在环氧化物/胺反应中与组分(a)的环氧化物反应。伯单胺可以是下式(IV)的化合物：

[0084] R-NH<sub>2</sub>

[0085] (IV)

[0086] 其中R是可以被芳族基团取代的单价脂族部分。然而,芳族胺不是优选的。关于残基R的术语“脂族部分”是指这样的部分,其通常可以基于具有1至30个碳原子,优选1至20个碳原子的脂族烃基;可含有直链、支链或非芳族环或其组合;并且优选为饱和部分。基团R可任选含有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子。杂原子可以形成碳链的一部分,和/或杂原子可以形成官能团,例如羟基、硫醇基、酮基、酯基或硫酯基。

[0087] 脂族部分的实例包括烷基。C<sub>1-20</sub>烷基可包括具有1至20个碳原子,优选1至10个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基和正己基。基团R(任选具有1至10个选自氧原子和硫原子的杂原子的n价脂族部分)的实例是聚氧化烯基如聚氧乙烯基或聚氧丙烯基。

[0088] 脂环族部分可以包括例如C<sub>3-20</sub>碳环脂族环、C<sub>3-20</sub>杂环脂族环、C<sub>3-20</sub>饱和脂族环或C<sub>3-20</sub>不饱和脂族环。脂环族基团的实例包括环烷基或环烷基烷基。环烷基可以是C<sub>3-6</sub>环烷基。环烷基的实例可包括具有3至6个碳原子的那些,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基烷基可以包括具有4至8个碳原子的那些。环烷基烷基的实例可包括具有1至6个碳原子的直链或支链烷基和具有3至6个碳原子的环烷基的组合。环烷基烷基的实例可以例如包括甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基、丙基环丙基、丙基环丁基和丙基环戊基。R也可以是多环基团,例如金刚烷基。

[0089] 一价脂族部分可以被芳基例如苯基或萘基取代。

[0090] 伯单胺的实例可以选自苄胺、2-苯基乙胺、环己胺、癸胺和十二烷基胺。

[0091] 二仲二胺可以是下式(V)的化合物:

[0092] R'NHR"RHR"'

[0093] (V)

[0094] 在式(V)中,R'和R"表示可被芳族基团取代的一价脂族部分。R'和R"可以相同或不同。关于残基R'和R"的术语“脂族部分”是指这样的部分,其通常可以基于具有1至30个碳原子,优选1至20个碳原子的脂族烃基,可含有直链、支链、或非芳香环或其组合,并且其优选是饱和部分。基团R'和R"可任选含有1-10个选自氧原子和硫原子的杂原子。杂原子可以形成碳链的一部分,和/或杂原子可以形成官能团,例如羟基、硫醇基、酮基、酯基或硫酯基。

[0095] 脂族部分的实例包括烷基。C<sub>1-20</sub>烷基可包括具有1至20个碳原子,优选1至10个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基和正己基。

[0096] 脂环族部分可以包括例如C<sub>3-20</sub>碳环脂族环、C<sub>3-20</sub>杂环脂族环、C<sub>3-20</sub>饱和脂族环或C<sub>3-20</sub>不饱和脂族环。脂环族基团的实例包括环烷基或环烷基烷基。环烷基可以是C<sub>3-6</sub>环烷基。环烷基的实例可包括具有3至6个碳原子的那些,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基烷基可以包括具有4至8个碳原子的那些。环烷基烷基的实例可包括具有1至6个碳原子的直链或支链烷基和具有3至6个碳原子的环烷基的组合。环烷基烷基的实例可以例如包括甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基、丙基环丙基、丙基环丁基和丙基环戊基。R'和R"也可以是多环基团,例如

金刚烷基。

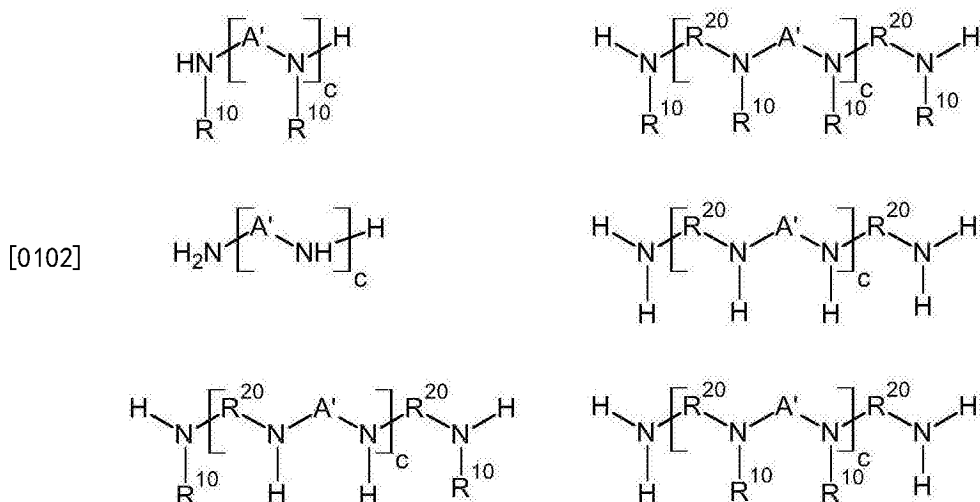
[0097] 在式(V)中,R<sup>10</sup>是二价脂族部分。关于残基R<sup>10</sup>的术语“脂族部分”是指这样的部分,其通常可以基于具有1至30个碳原子,优选2至20个碳原子的脂族烃基,可含有直链、支链、或非芳香环或其组合,并且其优选是饱和部分。基团R<sup>10</sup>可任选含有1-10个选自氧原子和硫原子的杂原子。杂原子可以形成碳链的一部分,和/或杂原子可以形成官能团,例如羟基、硫醇基、酮基、酯基或硫酯基。

[0098] 脂族部分R<sup>10</sup>的实例包括亚烷基。C<sub>1-20</sub>亚烷基可包括具有1至20个碳原子,优选1至10个碳原子的直链或支链亚烷基,例如亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基、亚仲丁基、亚叔丁基、亚正戊基、亚异戊基和亚正己基。作为任选具有1-10个选自氧原子和硫原子的杂原子的n价脂族部分,基团R<sup>10</sup>的实例是聚氧烯基,如聚氧乙烯基或聚氧丙烯基。

[0099] 脂环族部分可以包括例如C<sub>3-20</sub>碳环脂族环、C<sub>3-20</sub>杂环脂族环、C<sub>3-20</sub>饱和脂族环或C<sub>3-20</sub>不饱和脂族环。脂环族基团的实例包括环亚烷基或环烷基亚烷基。环亚烷基可以是C<sub>3-6</sub>环亚烷基。环亚烷基的实例可包括具有3至6个碳原子的那些,例如环亚丙基、环亚丁基、环亚戊基和环亚己基。环烷基亚烷基可以包括具有4至8个碳原子的那些。环烷基亚烷基的实例可包括具有1至6个碳原子的直链或支链亚烷基和具有3至6个碳原子的环烷基的组合。

[0100] 式(V)的二仲二胺的实例可选自N,N'-二苄基-5-氧杂壬烷二胺-1,9、N,N'-二苄基乙二胺、N,N'-二苄基三亚甲基二胺、N,N'-二苄基六亚甲基二胺、N,N'-二甲基六亚甲基二胺、N,N'-二乙基-2,2,4-三甲基六亚甲基二胺、N,N'-二(环己基)-2,4,4-三甲基六亚甲基二胺和N,N'-二(环己基)六亚甲基二胺。

[0101] 根据本发明的牙科组合物可任选还包含(c)一种或多种脂族多胺。脂族多胺可含有官能团,例如醚基、酯基或羟基。优选地,脂族多胺选自以下结构的化合物:



[0103] 其中

[0104] R<sup>10</sup>表示氢或取代或未取代的C<sub>1</sub>至C<sub>18</sub>烷基,取代或未取代的C<sub>3</sub>至C<sub>18</sub>环烷基,或取代或未取代的C<sub>7</sub>至C<sub>18</sub>芳烷基;

[0105] R<sup>20</sup>表示双官能的取代或未取代的C<sub>1</sub>至C<sub>18</sub>亚烷基,或取代或未取代的环亚烷基;

[0106] A'表示衍生自能够与胺进行加成反应的化合物如二-或多环氧化物的部分;

[0107] c是整数。

[0108]  $R^{10}$ 和 $R^{20}$ 基团的取代基可以选自 $C_1$ 至 $C_{18}$ 烷基,例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。烷基可以是直链或支链烷基。

[0109] 脂族多胺的具体实例选自Jeffamin T403、Jeffamin T3000和Jeffamin T5000。

[0110] 组分(c)可用于改善牙科组合物的固化性质,包括凝胶时间。因此,如果存在,基于本发明的牙科组合物中(b)和(c)的总量,组分(c)优选以5至95重量%的量掺入。根据优选的实施方案,本发明的牙科组合物的凝胶时间为最多15小时,更优选最多4小时,还更优选最多1小时。

[0111] 根据本发明的牙科组合物包含(d)颗粒状填料。优选地,本发明的牙科组合物包含40至85重量%的填料,以提供具有至少3mm/mm Al的最低射线不透性的固化组合物。填料可以包含 $La_2O_3$ 、 $ZrO_2$ 、 $BiPO_4$ 、 $CaWO_4$ 、 $BaWO_4$ 、 $SrF_2$ 、 $Bi_2O_3$ 。本发明的固化组合物的射线不透性为至少3mm Al,优选至少5至7mm Al,最优选至少7mm Al。

[0112] 在本发明的牙科组合物中,组分(a)中的环氧化物基团与组分(b)和(c)中的N-H键的摩尔比[环氧化物(a)]/[N-H(b),(c)]为0.9至1.1。优选地,该摩尔比为约1。

[0113] 优选地,本发明的牙科根管密封组合物不含稀释剂,特别是反应性稀释剂。此外,牙科组合物不需要含有聚合引发剂。在优选的实施方案中,牙科根管密封组合物基本上由组分(a)、(b)和(d)或(a)至(d)组成。基本上由组分(a)、(b)和(d)或(a)至(d)组成的牙科根管密封组合物可含有在牙科领域中使用的常用添加剂,如着色剂、抗生素和离子释放剂,其总量不大于组合物的25重量%,优选不大于10重量%。

[0114] 本发明的牙科根管密封组合物优选是在使用前混合的双组分组合物。双组分组合物优选是粉末/液体体系、粉末/糊剂体系、糊剂/糊剂体系或液体/糊剂体系。糊剂/糊剂体系或液体/糊剂体系可以通过涂布器施加,其中两个组分通过静态混合器混合。

[0115] 本发明的牙科用组合物优选在23°C下的粘度小于100Pa\*s。优选地,预聚物的粘度为1至80Pa\*s,更优选1至20Pa\*s。如果粘度太高,则将难以通过针的管来施用组合物。如果粘度太低,则将难以操作该组合物。

[0116] 本发明的牙科根管密封组合物可在不存在聚合引发剂的情况下固化。固化机理是基于组分(a)和组分(b)/(c)之间的加成反应。

[0117] 本发明的组合物可通过使用常规技术施用于根管。具体而言,本发明的组合物可通过注射器的针施用至根管中。

[0118] 此外,本发明的组合物还可以用于制备预制造根管锥体。如果由本发明的组合物制成的锥体与本发明的相应的牙科根管密封组合物组合使用,则可以保证锥体与密封组合物的相容性,由此可获得紧密的密封。用根据本发明的组合物获得的固化产物具有优异的机械性能,特别是在柔韧性方面,其对于作为根管密封组合物的应用来说是必需的。

## 实施例

[0119] 参考实施例1-AG 19-24-1

[0120] 通过使20.000g (89.993mmol)间苯二酚二缩水甘油醚、9.644g (89.993mmol)苯胺和70.000g  $CaWO_4$ 均匀混合而获得牙科根管密封材料。该牙科材料具有1.5小时(在37°C)的凝胶化时间和9.4mm Al的射线不透性。

[0121] 参考实施例2-AG 19-24-2

[0122] 通过使5.239g (23.574mmol) 间苯二酚二缩水甘油醚、8.027g (23.574mmol) N,N'-二苄基-5-氧杂壬烷二胺-1,9和35.780g  $ZrO_2$ 均匀混合而获得牙科根管密封材料。该牙科材料具有8小时(在37°C)的凝胶化时间和10.1mm Al的射线不透性。

[0123] 参考实施例3-AG 19-24-3

[0124] 通过使12.230g (55.031mmol) 间苯二酚二缩水甘油醚、13.227g (55.031mmol) N,N'-二苄基乙二胺和35.780g  $CaWO_4$ 均匀混合而获得牙科根管密封材料。该牙科材料具有6小时(在37°C)的凝胶化时间和6.1mm/mm Al的射线不透性。

[0125] 参考实施例4-AG19-24-4

[0126] 通过使9.300g (33.422mmol) 邻苯二甲酸二缩水甘油酯、11.381g (33.422mmol) N,N'-二苄基-5-氧杂壬烷二胺-1,9和62.300g  $CaWO_4$ 均匀混合而获得牙科根管密封材料。该牙科材料具有20小时(在37°C)的凝胶化时间和10.4mm Al的射线不透性。

[0127] 实施例5-AG

[0128] 通过使2.000g (8.999mmol) 间苯二酚二缩水甘油醚、0.182g (0.900mmol) 丁二醇二缩水甘油醚、3.371g (9.899mmol) N,N'-二苄基-5-氧杂壬烷二胺-1,9和32.000g  $CaWO_4$ 均匀混合而获得牙科根管密封材料。该牙科材料具有13小时(在37°C)的凝固时间和 $16.0 \pm 0.4$ mm/mm Al的射线不透性。

[0129] 实施例6-AG

[0130] 通过使2.000g (8.999mmol) 间苯二酚二缩水甘油醚、1.820g (8.999mmol) 丁二醇二缩水甘油醚、6.129g (17.999mmol) N,N'-二苄基-5-氧杂壬烷二胺-1,9和65.000g  $CaWO_4$ 均匀混合而获得牙科根管密封材料。该牙科材料具有19小时(在37°C)的凝固时间和 $15.9 \pm 0.1$ mm/mm Al的射线不透性。

[0131] 基于环氧化物-胺化学的所有市售的根管密封剂均包含双酚-A二缩水甘油醚(DGEBA):AH Plus (DENTSPLY)、AH 26 (DENTSPLY)、Asphaliner (Alfred Becht GmbH)、Acroseal (Septodont)、Adseal (META BIOMED)、Perma Evolution (META BIOMED)、EZ-Fill (Essentail Dental Systems)。

[0132] 根据ISO 6876:2012,测量所有样品的射线不透性。