MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93.875

NOME: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE ÁCIDO (MET)-ACRILICO CONTENDO GRUPOS FORMILPIPERAZINA"

INVENTORES: Michael Muller e Wolfgang Podszun

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

Republica Federal Alemã, 27 de Abril de 1989, No. P 39 13 940.9

93.875

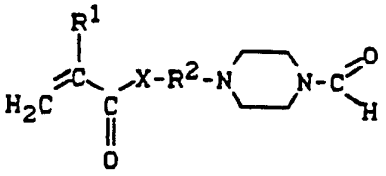
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE ACIDO (MET)-ACRÍLICO CONTENDO GRUPOS FORMILPIPERAZINA"

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a (met)acrilamidas (I) e a ésteres do ácido (met)acrílico contendo grupos formilpiperazina, de fórmula geral (I):



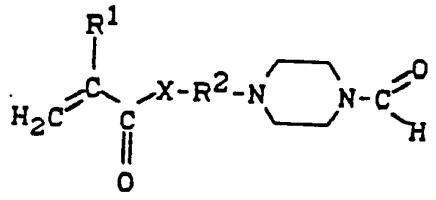
(I),

em que R^1 é hidrogénio ou metilo; R^2 é um radical bivalente alifático ou cicloalifático; e X é -O- ou -NH-; e de preparações que contêm estes compostos, e que se destinam a ser usados como componentes adesivos no tratamento de materiais contendo colagénio; bem como à utilização destas composições no referido tratamento.

O referido processo consiste, por exemplo em se fazer reagir N-(hidroxialquil)piperazinas com ésteres de ácido fórmico e cloreto de (met)acriloilo.

O invento diz respeito a novos derivados de ácido (met)acrílico contendo grupos formilpiperazina de fórmula (I) e a preparações contendo estes compostos, para utilização como componente adesivo no tratamento de materiais contendo colagénio, e a processos de preparação e de utilização das preparações.

Os novos ésteres de ácido (met)acrílico e (met)acrilamidas contendo grupos formilpiperazina correspondem à fórmula (I)



em que

R^1 representa hidrogénio ou metilo,

R^2 representa um radical bivalente alifático ou cicloalifático e

X tem o significado de -O- ou -NH-.

O invento diz adicionalmente respeito a preparações que contêm compostos (I) e, caso seja apropriado, agentes iniciadores e solventes para utilização como componente adesiva no tratamento de materiais contendo colagénio, a processos para a sua preparação e utilização das preparações.

São materiais contendo colagénio os corpos albuminóides e principais constituintes das substâncias de suporte intercelular nos seres humanos e nos animais, tais como o tecido cartilaginoso e ósseo, a pele e a dentina. No âmbito do presente

invento, os componentes adesivos são usados preferencialmente no tratamento da dentina, em relação com os tratamentos de dentes.

No campo da odontologia, em particular, utilizam-se substâncias poliméricas de consolidação como substâncias de enchimento em tratamentos de dentes. De um modo geral, preferem-se, como substâncias poliméricas de consolidação, as substâncias de enchimento à base de acrilatos. Todavia, tais substâncias de enchimento poliméricas apresentam a desvantagem de aderirem mal à dentina. Numa tentativa para resolver este problema, realizaram-se por vezes no passado perfurações do osso dentário; para tal, era necessário remover quantidades consideráveis de dentina fresca para além da região afectada.

De acordo com um outro método, a dentina e a superfície de esmalte são tratadas com ácidos, tal como, por exemplo, ácido fosfórico, procedendo-se depois ao trabalho de enchimento. Para além de exercer uma acção irritante na região oral, o ácido penetra também facilmente no dente através dos túbulos dentários, afectando o nervo (polpa).

Em J. Dent. Res. 57, 500-505 (1978), são descritos metacrilatos contendo grupos aldeído dos hidroxibenzaldeídos isoméricos que podem ser usados como fundações para os trabalhos de enchimento no campo da odontologia. Todavia, mesmo após uma tal fundação, a ligação entre a dentina e o material de enchimento deixa muito a desejar.

Em Scand. J. Dent. Res. 92, 480-483 (1984) e em J. Dent. Res. 63, 1087-1089 (1984), são descritas fundações com base em soluções aquosas de formaldeído ou glutaraldeído e ß-hidroxietilmatacrilato (HEMA).

Para além disso, descrevem-se composições formadas a partir de um aldeído e de um monómero olefinicamente insaturado contendo hidrogénio activo que ligam bem à dentina na Patente dos E.U.A. 4.593.054.

As novas preparações com base em ésteres de ácido (met)acrílico ou (met)acrilamidas contendo grupos formilpiperazina proporcionam uma forte ligação adesiva dos materiais a serem ligados ao colagénio, por exemplo uma ligação adesiva de uma substância de enchimento dental numa cavidade de um dente.

Os ésteres alquílicos de ácido (met)acrílico contendo grupos formamida são conhecidos da Patente dos E.U.A. 4.039.513. Na DE-A-2.507.189 é também descrita a utilização destes ésteres de ácido acrílico como substâncias de revestimento ou adesivas para papel e têxteis.

A utilização das N-formil-N'-[(met)acriloiloxialquil]-piperazinas e N-formil-N'-[(met)acriloilaminoalquil]piperazinas (I) de acordo com o invento como componentes adesivos para materiaais contendo colagénio constituiu uma surpresa uma vez que aquelas não contêm grupos reactivos que consigam, sob condições não extremas, estabelecer ligações químicas adequadas para dar origem a materiais contendo colagénio.

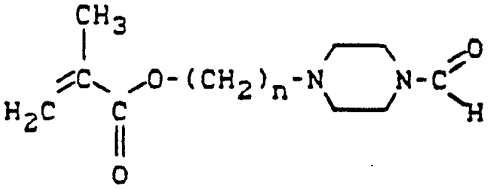
Os ésteres de ácido (met)acrílico e as (met)acrilamidas no contexto do presente invento são os ésteres e amidas de ácido acrílico e de ácido metacrílico.

Um radical alifático divalente (R^2) significa, de um modo geral, um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada divalente com 1 a 6, de preferência 1 ou 2 átomos de carbono.

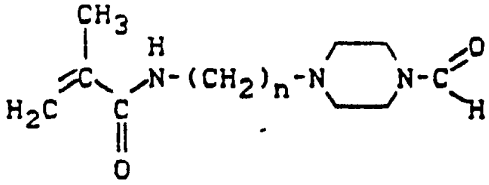
Constituem exemplos de radicais alifáticos divalentes que podem ser referidos, os seguintes: hexanodiilo, pentanodiilo, neopentanodiilo, butanodiilo, dimetiletanodiilo, propanodiilo, etanodiilo.

Um radical cicloalifático divalente (R^2) significa, de um modo geral, um radical hidrocarboneto cíclico com 4 a 6 átomos de carbono. Constituem exemplos de radicais cicloalifáticos divalentes que podem ser referidos, os seguintes: ciclobutanodiilo, ciclopentanodiilo e ciclohexanodiilo.

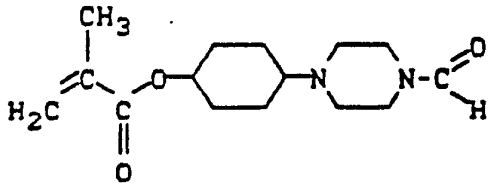
Podem ser referidos, como exemplos, os seguintes ésteres de ácido (met)acrílico e (met)acrilamidas contendo grupos formilpiperazina:

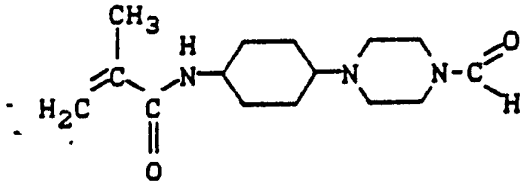


com n = 3 a 6

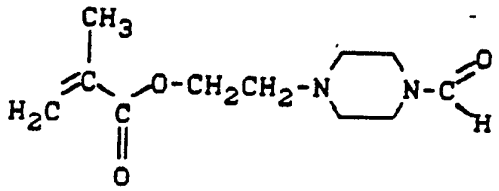


com n = 3 a 6

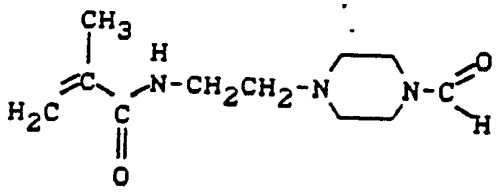




Preferem-se particularmente N-formil-N'-(metacriloilo xietil)piperazina e N-formil-N'-(metacriloilaminoetil)piperazina de fórmulas

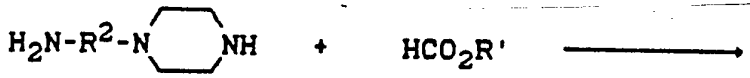


e



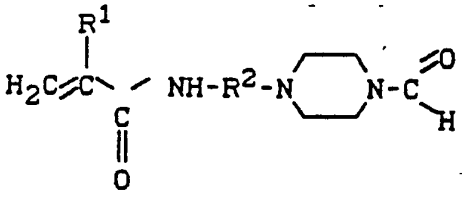
As N-formil-N'-[(met)acriloiloxialquil]piperazinas de acordo com o invento podem, por exemplo, ser preparadas por reacção de N-(hidroxialquil)piperazinas com ésteres de ácido fórmico e cloreto de (met)acriloilo.

As N-formil-N'-[(met)acriloilaminoalquil]piperazinas podem surpreendentemente ser preparadas por reacção sucessiva correspondente de N-(aminoalquil)piperazinas (II) com ésteres alquílicos de ácido fórmico (III) e cloreto de (met)acriloílo (IV):



(II) (III)

(V) (IV)



(Ib)

O invento diz adicionalmente respeito às novas N-formil-N'-aminoalquilpiperazinas (V) obtidas como produtos intermédios. Estes compostos não podiam ser obtidos anteriormente, uma vez que as aminoalquilpiperazinas (II) não conseguiam reagir de modo selectivo no átomo de N secundário com ésteres fenílicos de ácido fórmico (Patente do Reino Unido 1388917, Patente da R.F.A. 2.209.853) ou também com ácidos carboxílicos livres (Patente dos E.U.A. 3.385.858).

Descobriu-se agora que esta formilação de aminoalquilpiperazinas (II) com ésteres alquílicos de ácido fórmico (III) pode ser levada a cabo com elevada selectividade para dar origem às N-formil-N'-aminoalquilpiperazinas (V) de acordo com o invento.

São utilizados vantajosamente para este fim, ésteres de ácido fórmico de alcoóis de cadeia curta tais como formatos de butilo ou formatos de propilo. Preferem-se particularmente os formatos de metilo ou etilo.

Os produtos intermédios (V) de acordo com o invento são não apenas importantes para a preparação de N-formil-N'-[(metil)-acriloilaminoalquil]piperazinas (Ib), como podem também ser usados como produtos intermédios em sínteses de compostos activos.

São agentes iniciadores no contexto do presente invento agentes de formação de radicais livres que induzem uma polimerização de radical livre. Preferem-se agentes fotoiniciadores, que induzem uma polimerização de radical livre sob a acção da luz, por exemplo de luz U.V., luz visível ou radiação laser.

Os denominados agentes iniciadores de fotopolimerização são conhecidos per se (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de Química Orgânica), Volume E 20, página 50 e segs., Georg Thieme Verlag Stuttgart 1987). São, preferencialmente, compostos mono- ou dicarbonilo, tal como benzoína e seus derivados, em particular éter metílico de benzoína, benzilo e derivados de benzilo, por exemplo 4,4-oxidibenzilo e outros compostos dicarbonilo tal como diacetilo, 2,3-pentanodiona e derivados α-diceto de norbornano e de norbornanos substituídos, carbonilos metálicos tal como pentacarbonilo de manganésio ou quinonas tal como 9,10-fenantrenoquinona e naftoquinona. Prefere-se particularmente a canforquinona.

As preparações de acordo com o invento contêm, de um modo geral, 0,01 a 2 partes por peso, de preferência 0,2 a 0,5 partes por peso do agente iniciador, relativamente a 1 parte por

peso dos ésteres de ácido (met)acrílico ou (met)acrilamidas contendo grupos N-formilpiperazina.

Se uma das partes a ser junta, que está em contacto com o componente adesivo de acordo com o invento, já contém um agente iniciador do tipo descrito, o agente iniciador no componente adesivo pode até ser completamente dispensado.

Os solventes no contexto do presente invento deverão dissolver o componente e, por causa da aplicação, deverão ser não-tóxicos. Podem ser mencionados como sendo preferidos, a água e solventes orgânicos voláteis tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetona, metil etil cetona, tetrahidrofurano, acetato de metilo ou acetato de etilo.

Utilizam-se, de um modo geral, 10 a 1000 partes por peso, de preferência 50 a 300 partes por peso do solvente, relativamente aos derivados de N-formilpiperazina.

Pode haver vantagem em adicionar às preparações de acordo com o invento agentes co-activadores que acelerem a reacção de polimerização. São agentes aceleradores conhecidos, por exemplo, aminas tal como p-toluidina, dimetil-p-toluidina, trialquilaminas tal como trihexilamina, poliaminas tal como N,N,N',N'-tetraalquilalquilenodiamina, ácido barbitúrico e ácido dialquilbarbitúrico.

Os agentes co-activadores são usados, de um modo geral, numa quantidade entre 0,02 e 4% por peso, de preferência 0,2 e 1% por peso, relativamente à quantidade de compostos polimerizáveis.

As composições de acordo com o invento podem conter, como componente adicional, compostos carbonilo.

Os compostos carbonilo no contexto do presente invento são aldeídos e cetonas contendo 1 a 20, de preferência 1 a 10, e de modo particularmente preferido 2 a 6 átomos de carbono. A função carbonilo pode ser ligada a uma fracção molecular alifática, aromática e heterocíclica.

São aldeídos que podem ser referidos os mono- ou dialdeídos alifáticos. Preferem-se o formaldeído, acetaldeído, propionaldeído, 2-metilpropionaldeído, butiraldeído, benzaldeído, vanilina, furfural, anisaldeído, salicilaldeído, glioxal, glutaraldeído e ftalaldeído. O glutaraldeído é particularmente preferido.

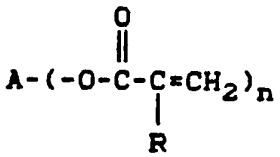
São cetonas que podem ser particularmente referidas as mono- e dicetonas alifáticas. Preferem-se a butanona, acetona, ciclooctanona, cicloheptanona, ciclohexanona, ciclopentanona, acetofenona, benzofenona, 1-fenil-2-propanona, 1,3-difenil-2-propanona, acetilacetona, 1,2-ciclohexanodiona, 1,2-ciclopentanodiona e canforquinona. A ciclopentanona é particularmente preferida.

Utilizam-se, de um modo geral, 1 a 1000 partes por peso, de preferência 5 a 50 partes por peso, dos compostos carbonilo, relativamente aos derivados de N-formilpiperazina.

Como componente adicional, as composições de acordo com o invento podem conter ésteres de ácido (met)acrílico que podem formar ligações cruzadas. Os ésteres de ácido (met)acrílico que podem formar ligações cruzadas contêm, de um modo geral, 2 ou mais grupos activos polimerizáveis na molécula. Podem ser mencionados como sendo preferidos os ésteres de ácido (met)acrílico com alcoóis di-hídricos a penta-hídricos contendo 2 a 30

átomos de carbono. São particularmente preferidos os alcoxi-(met)acrilatos e os (met)acrilatos contendo grupos uretano.

Podem ser referidos como exemplos os ésteres de ácido (met)acrílico de fórmula



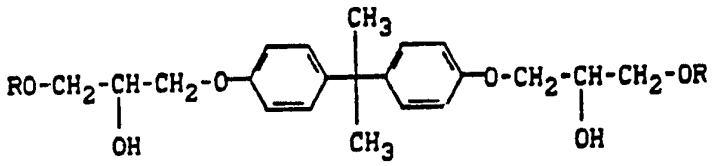
em que

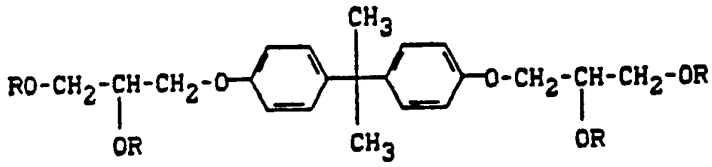
A representa um radical de cadeia linear ou ramificada, cíclico, alifático, aromático ou misto alifático-aromático com 2 a 25 átomos de carbono, que pode estar interrompido com pontes -O-, NH- ou O-CO-NH- e que pode estar substituído com hidroxilo, oxi, carboxilo, amino ou halogéneo,

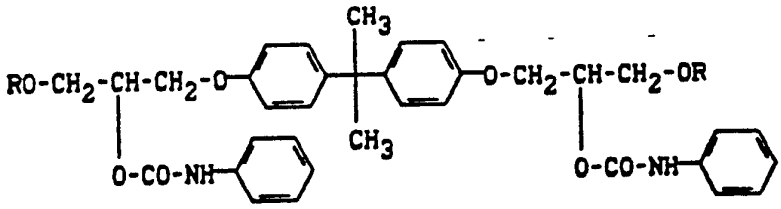
R representa H ou metilo e

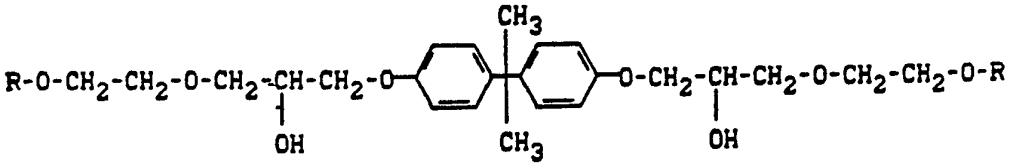
n representa um número inteiro de 2 a 8, de preferência de 2 a 4.

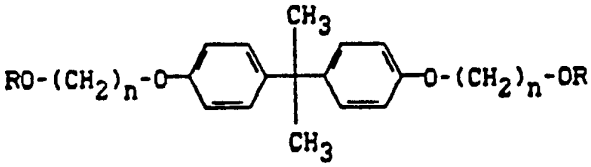
Podem ser mencionados como sendo preferidos, os compostos com as fórmulas seguintes:

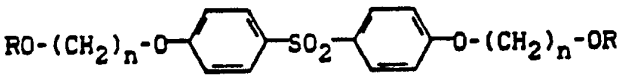

CH3
RO-CH2-CH-CH2-O
O-CH2-CH-CH2-OR
OH
CH3
OH

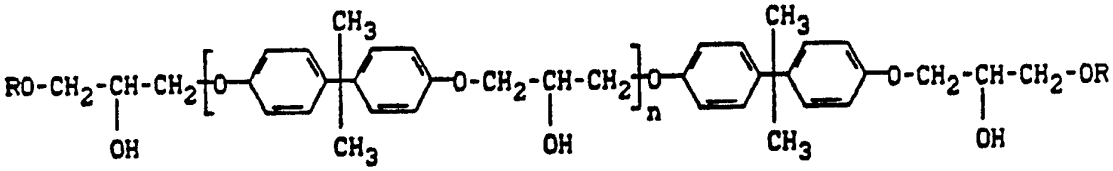

CH3
RO-CH2-CH-CH2-O
O-CH2-CH-CH2-OR
OR
CH3
OR

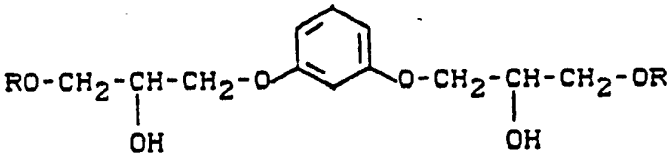

CH3
RO-CH2-CH-CH2-O
O-CH2-CH-CH2-OR
CH3
O-CO-NH
O-CO-NH

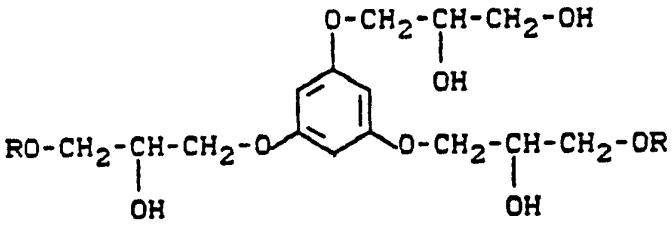


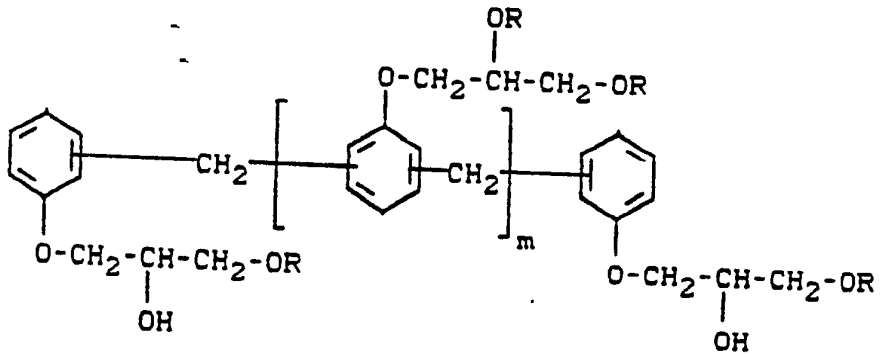


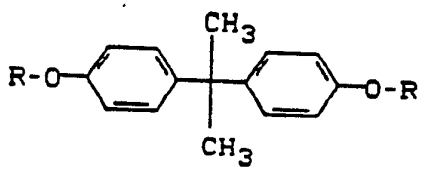


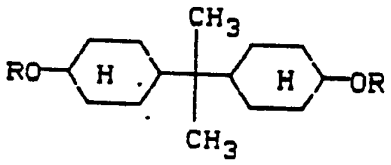


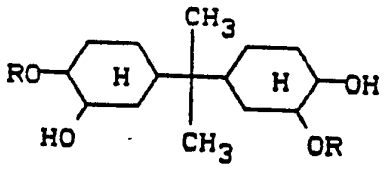


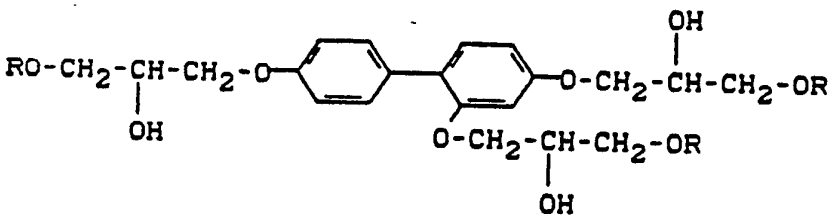


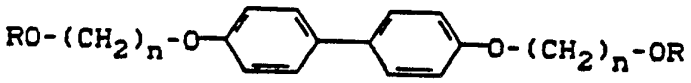


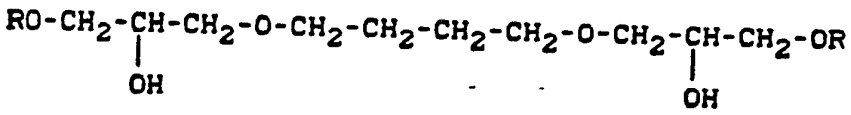


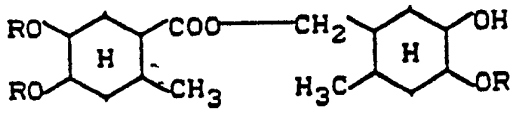


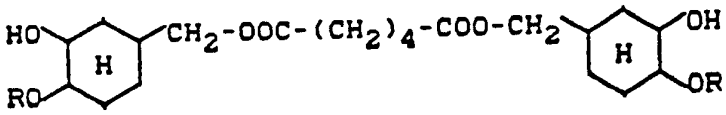


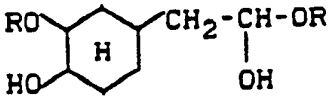


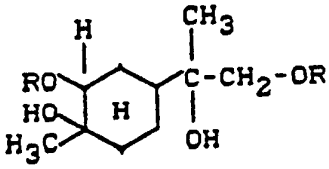


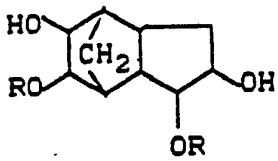


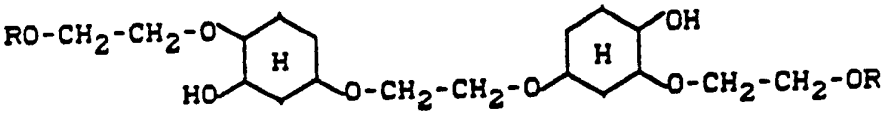

RO
COO
CH2
OH
H
H
RO
CH3
H3C
OR


HO
CH2-OOC-(CH2)4-COO-CH2
OH
H
H
RO
OR


RO
CH2-CH-OR
H
HO
OH

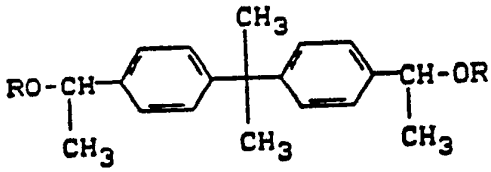

H
CH3
RO
C-CH2-OR
HO
H
H3C
OH

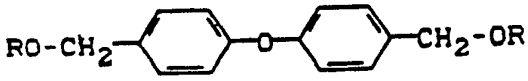

HO
CH2
RO
OH
OR

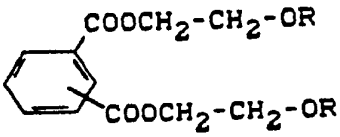

RO-CH2-CH2-O
H
OH
H
HO
O-CH2-CH2-O
O-CH2-CH2-OR

RO-CH2
CH2-OR

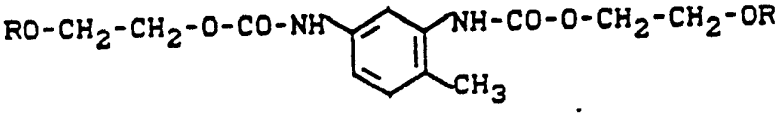
RO-CH2
H
CH2-OR

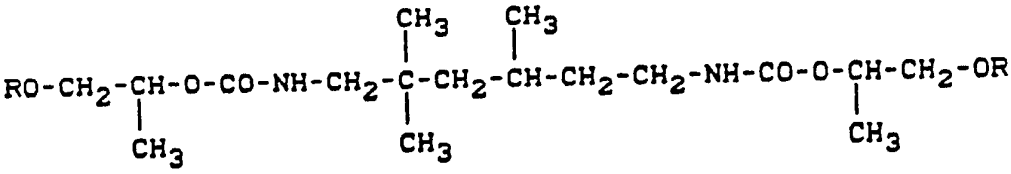

CH3
RO-CH
CH-OR
CH3
CH3
CH3

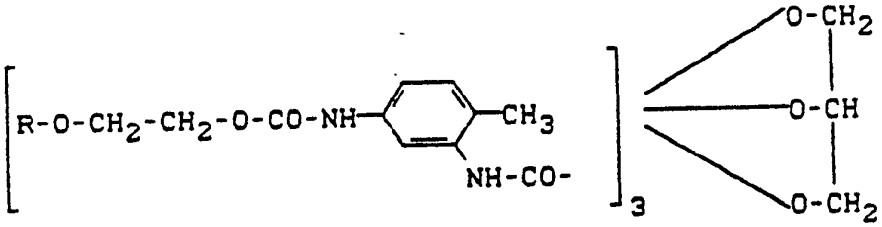




in the ortho-, meta- or para-form

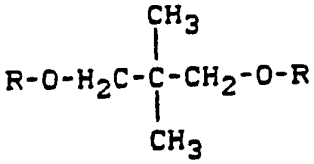






$R\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-}O\text{-}R$

$R\text{-}O\text{-}(CH_2CH_2O)_m\text{-}R$



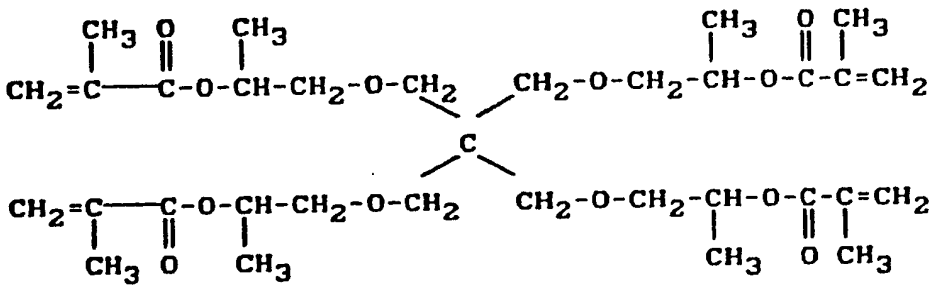
em que

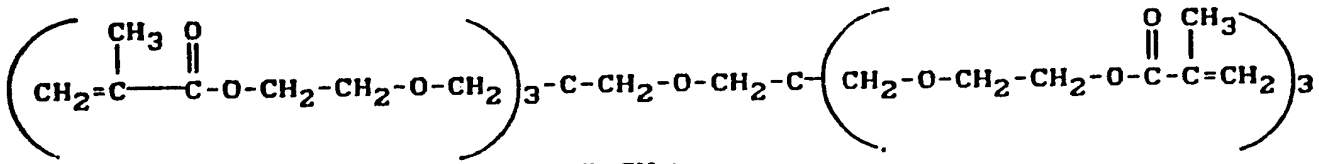
R representa $CH_2=C(CH_3)-C(=O)-$ ou $CH_2=CH-C(=O)-$

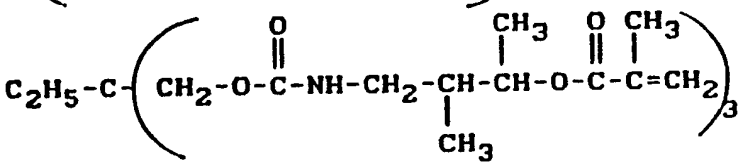
n representa um número de 1 a 4 e

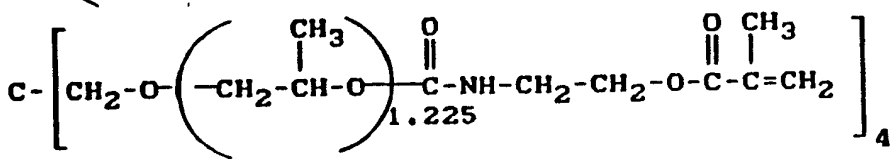
m representa um número de 0 a 5.

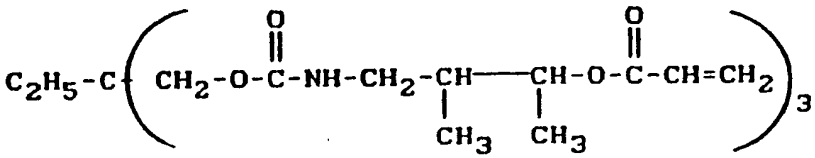
Para além destes, podem ser referidos derivados de triciclodecano (Patente dos E.U.A. 4.323.696) e produtos de reacção de polióis, diisocianatos e metacrilatos de hidroxialquilo (Patentes Europeias 254185 e 254950 e Patente dos E.U.A. 4.879.402). Os monómeros que se seguem podem ser referidos como exemplos:

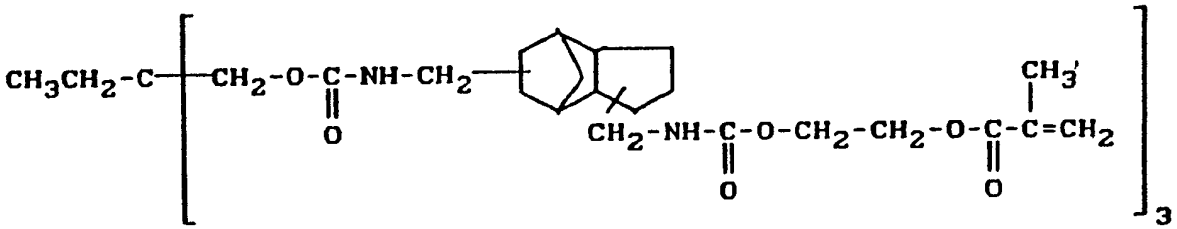


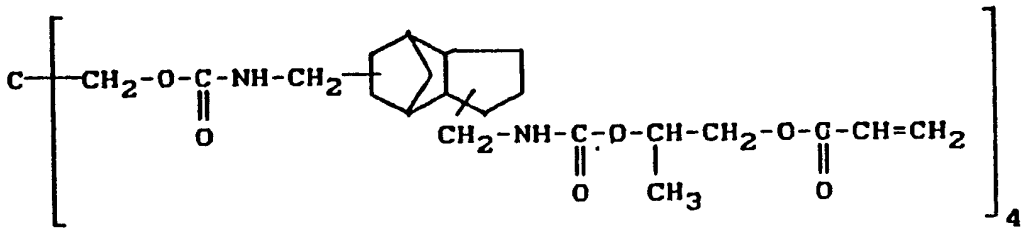


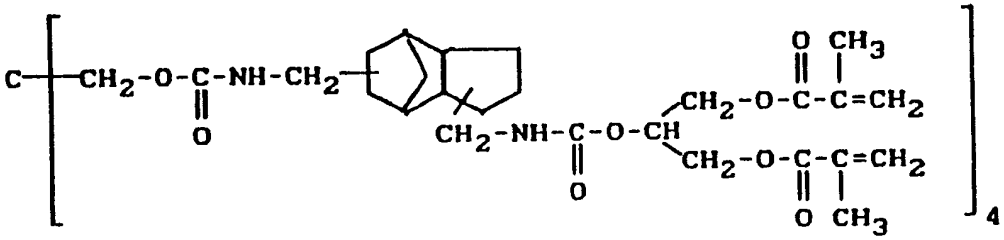


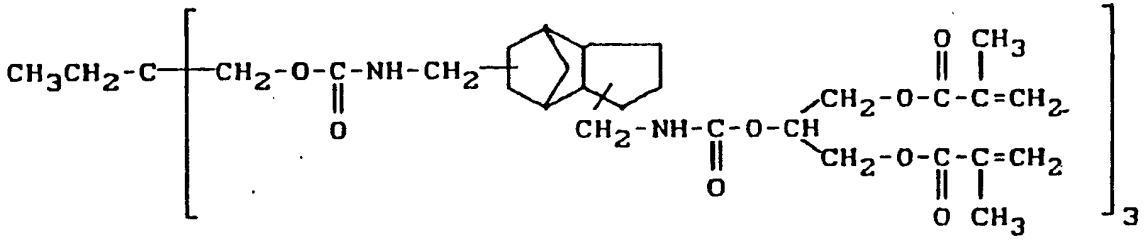


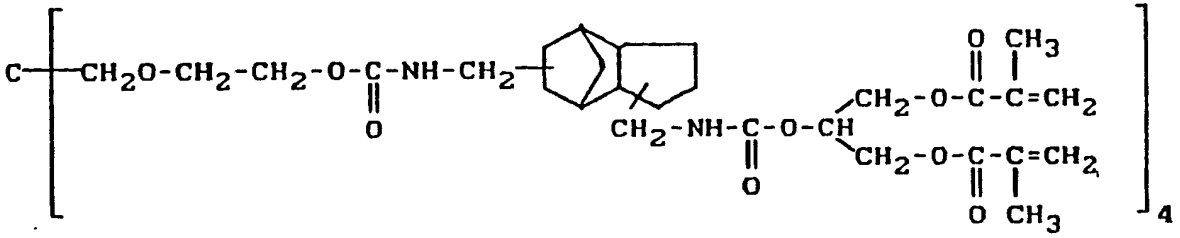


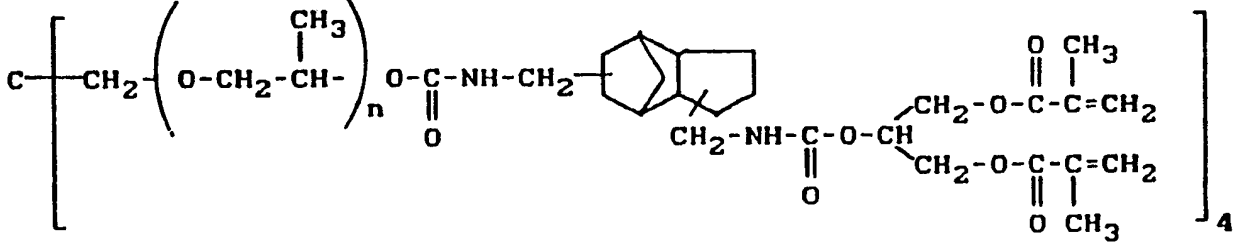




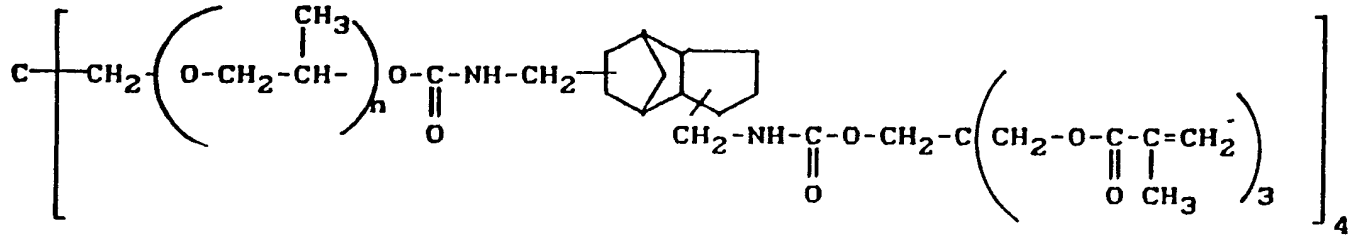




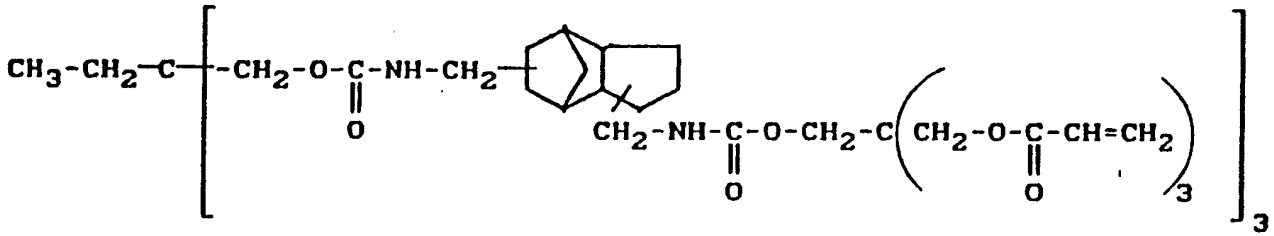


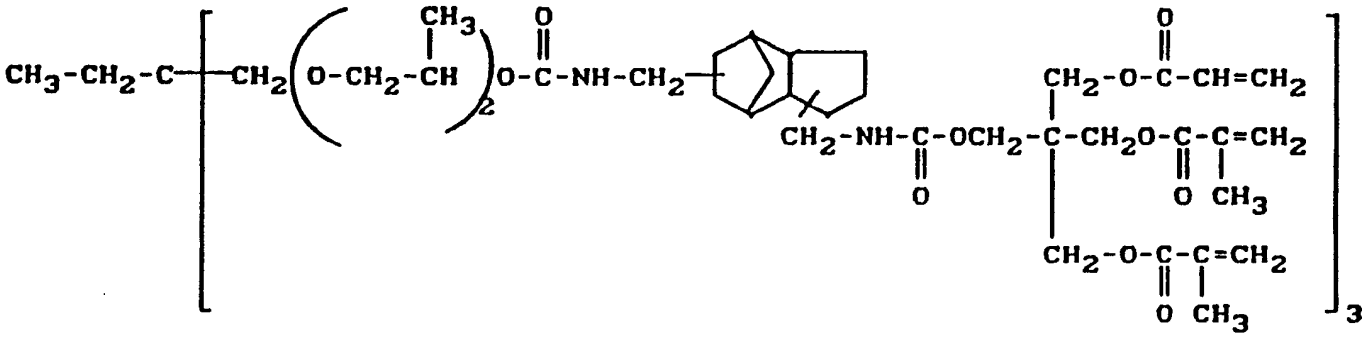


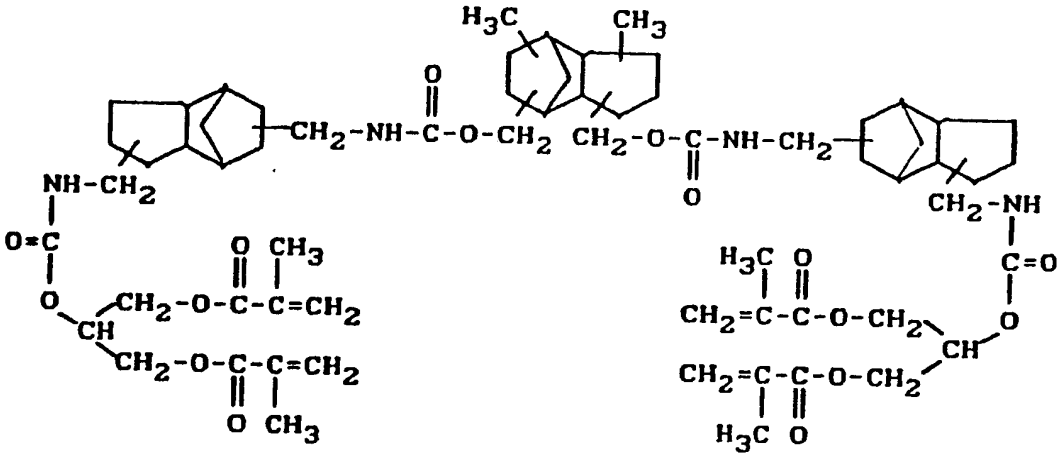
n = 1,225 (média estatistica para 4 cadeias)

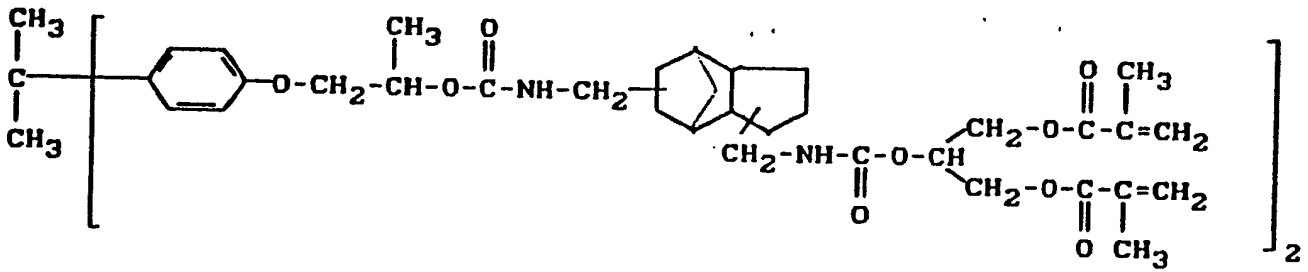


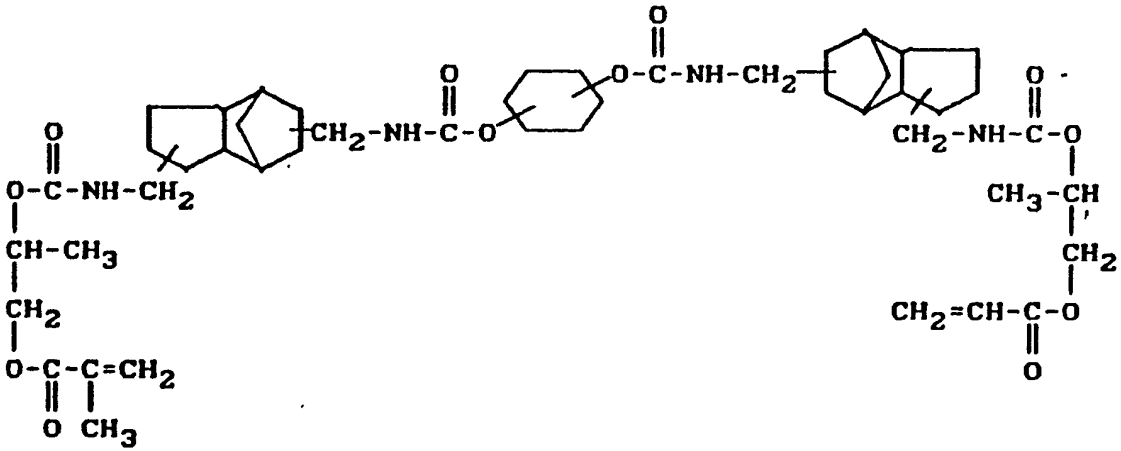
n = 1.225 (média)

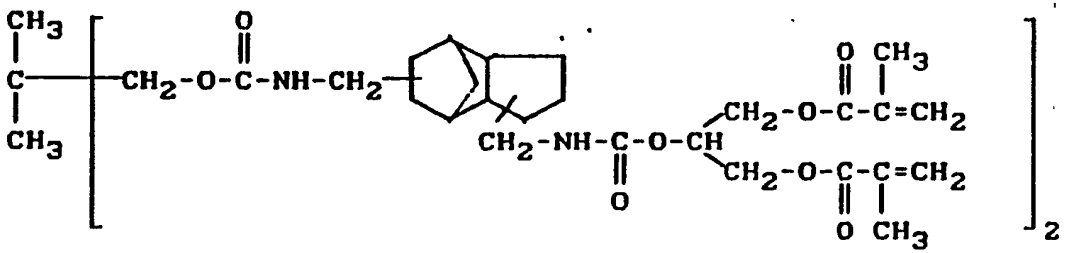


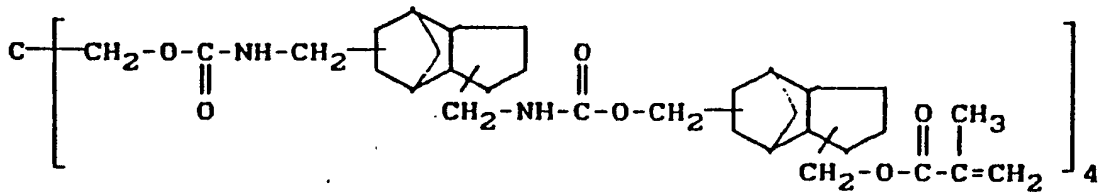


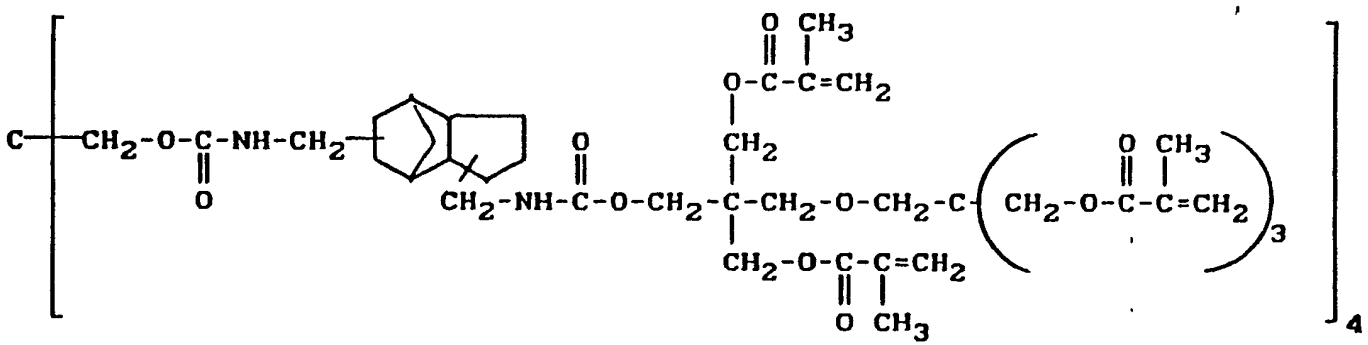


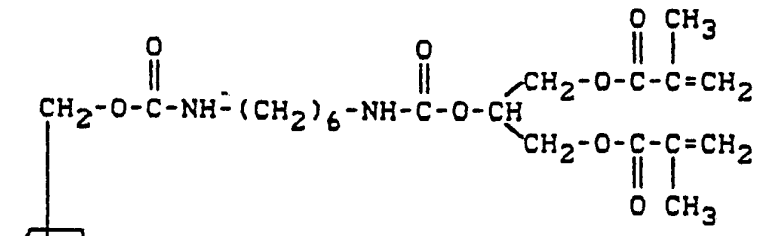


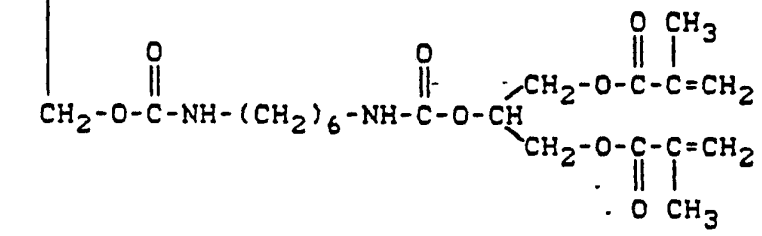


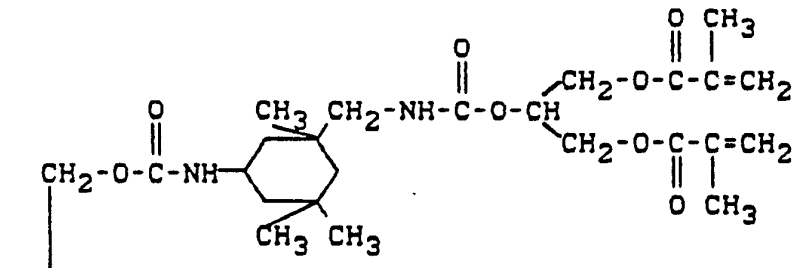


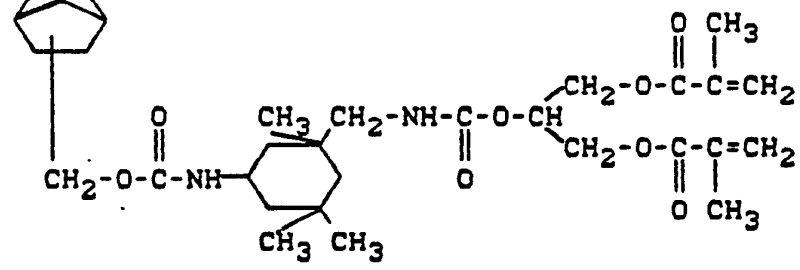


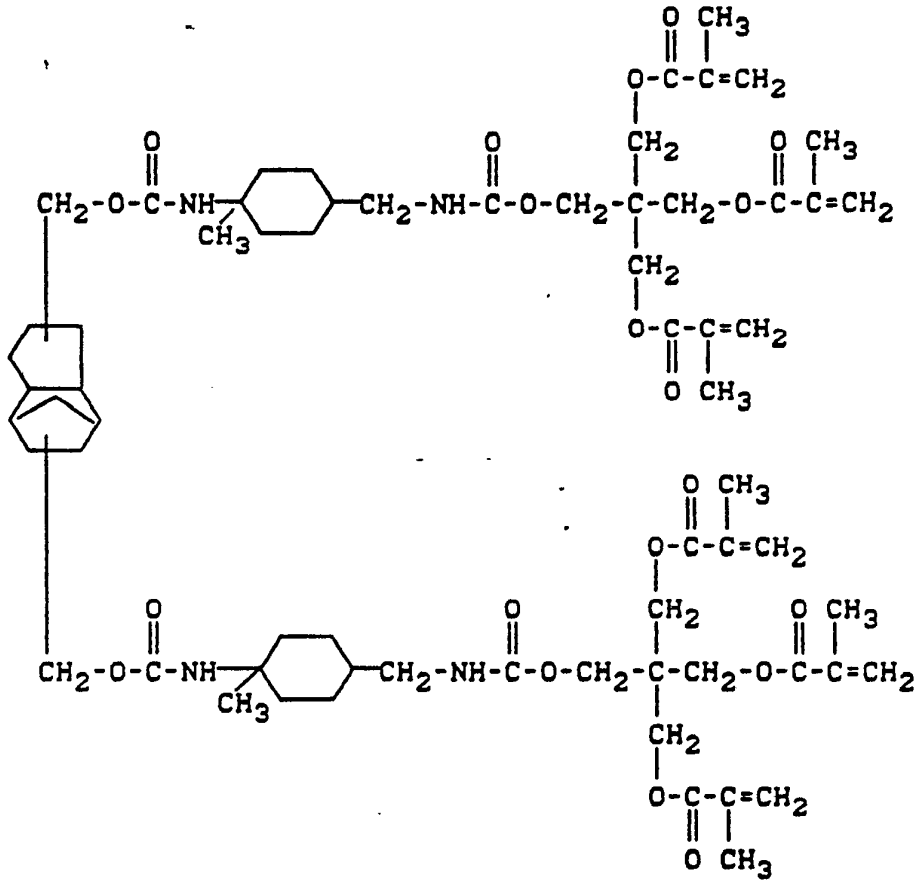


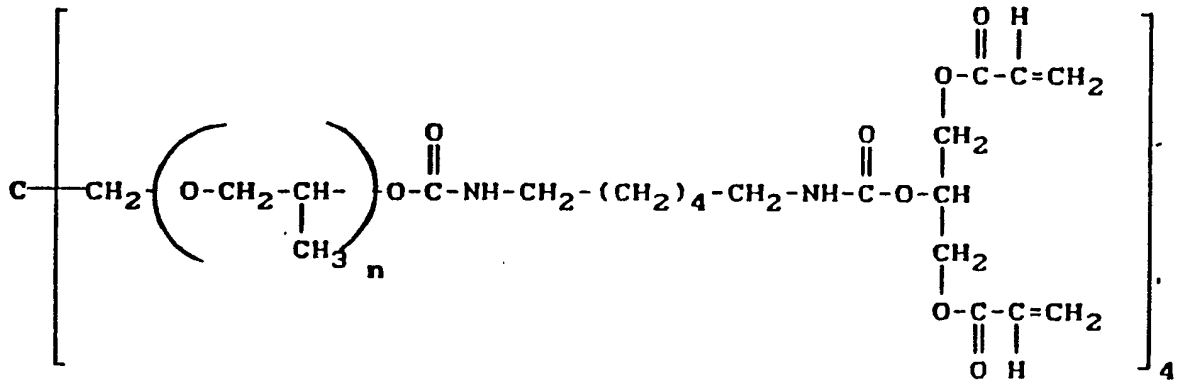




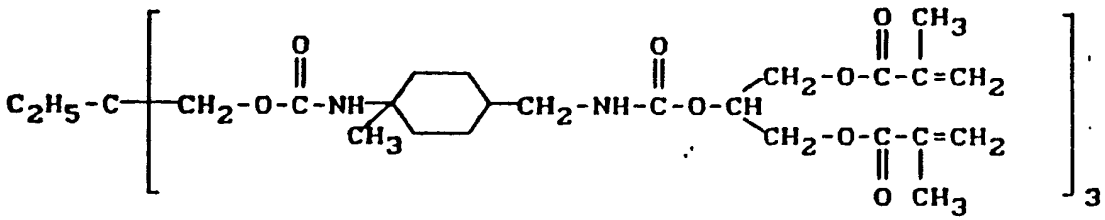


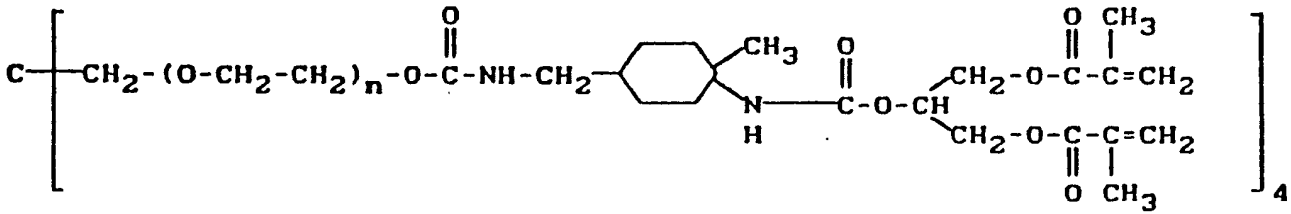




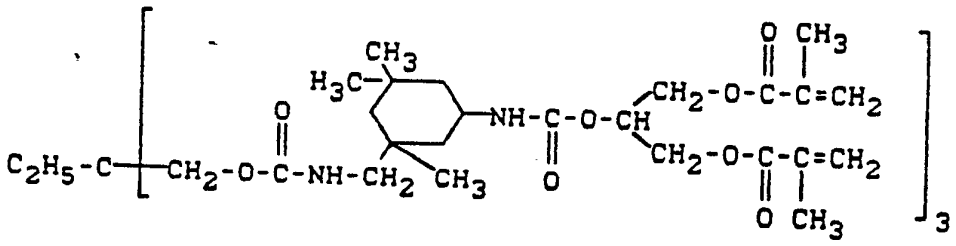


n = 1.225 (média estatistica para 4 cadeias)

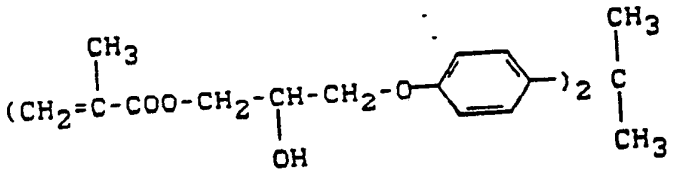




n = 1.225 (média estatistica para 4 cadeias)



O denominado bis-GMA de fórmula



é particularmente preferido como monómero.

É evidentemente possível utilizar misturas dos vários ésteres de ácido (met)acrílico que podem formar ligações cruzadas. Podem ser referidas como exemplos, misturas de 20 a 70 partes por peso de bis-GMA e 30 a 80 partes por peso de dimetacrilato de trietileno glicol.

As preparações de acordo com o invento contêm, de um modo geral, 5 a 80 partes por peso, de preferência 10 a 60 partes por peso, de compostos carboxilo, relativamente aos derivados de N-formilpiperazina.

As composições de acordo com o invento podem conter agentes de enchimento como componente adicional. Preferem-se como agentes de enchimento pós finos com partículas de diâmetro entre 0,1 e 100µm (caso seja adequado, também numa distribuição polidispersa). Os agentes de enchimento podem ser agentes de enchimento usuais no campo da odontologia (R. S. Baratz, J. Biomat. Applications, Vol 1, 1987, pág. 316 e segs.) tais como vidros inorgânicos, sílica, óxido de alumínio ou pó de quartzo.

Como resultado da adição de uma determinada proporção de agentes de enchimento às preparações de acordo com o invento, obtêm-se materiais adesivos particularmente adequados para prender pontes, coroas e outros materiais utilizados nesse domínio.

A proporção de agente de enchimento é, de um modo geral, de 20 a 80 partes por peso, de preferência 40 a 70 partes por peso, relativamente à preparação total.

Os componentes adesivos de acordo com o invento podem conter ainda até 10 partes por peso de aditivos usuais, tais como agentes estabilizantes, inibidores, de protecção da luz, corantes, pigmentos ou substâncias fluorescentes.

As preparações de acordo com o invento podem ser preparadas misturando, com agitação vigorosa, os ésteres de ácido (met)acrílico ou (met)acrilamidas contendo grupos formilpiperazina e o agente iniciador e, caso seja apropriado, os outros componentes.

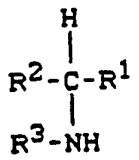
As preparações podem também estar isentas de solventes.

As preparações de acordo com o invento podem ser usadas como componente adesivo para o tratamento de materiais contendo colagénio.

Numa realização particular, o material contendo colagénio é tratado com um líquido com um valor de pH entre 0,1 e 3,5, antes do tratamento com a preparação de acordo com o invento.

Este líquido contém, de um modo geral, ácidos com um valor de pK_a inferior a 5 e, caso seja apropriado, um composto amino anfotérico com um valor de pK_a entre 9,0 e 10,6 e um valor de pK_b entre 11,5 e 12,5. O líquido de tratamento pode conter, por exemplo, os ácidos seguintes: ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido pirúvico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido etilenodiaminatetraacético, ácido acético, ácido tartárico, ácido málico e ácido maleico.

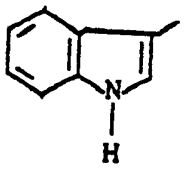
Constituem compostos amino anfotéricos que podem ser referidos, de preferência compostos de fórmula

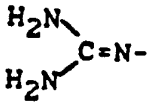


em que

R^1 representa um grupo carboxilo,

R^2 representa hidrogénio ou um radical alquilo inferior facultativamente substituído com hidroxilo, tio, metiltio, carboxilo, amino, fenilo, hidroxifenilo ou os grupos



,


,

R^3 representa hidrogénio ou fenilo,

onde os radicais R^1 e R^3 podem formar um radical propileno, ou

em que

R^1 representa hidrogénio,

R^2 representa o grupo

$$-A-NH_3X,$$

em que

A representa um radical alquileno com 1 a 6 átomos de carbono e

X representa halogéneo,

e

R^3 representa hidrogénio.

Podem ser referidos como exemplos os seguintes compostos amino anfotéricos: glicina, serina, treonina, cisteína,

tirosina, asparagina, glutamina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, metionina, fenilalanina, triptofano, lisina, arginina, histidina, N-fenilglicina, hidrocloreto de etilenodiamina, hidrobrometo de etilenodiamina, hidrocloreto de propilenodiamina, hidrobrometo de propilenodiamina, hidrocloreto de butilenodiamina, hidrobrometo de butilenodiamina, hidrocloreto de leucina e hidrocloreto de histidina.

O líquido de tratamento pode conter ainda substâncias do grupo que compreende os glicóis de polietileno e os hidróxidos metálicos. Em particular, os ácidos polibásicos atrás referidos podem também ser usados parcialmente como sais metálicos, na medida em que permaneçam as funções de ácido livre.

São particularmente preferidos os líquidos de tratamento contendo pelo menos um dos ácidos do grupo que inclui ácido pirúvico, ácido etilenodiaminatetraacético e ácido cítrico e, caso seja apropriado, um composto amino anfotérico do grupo que inclui glicina, N-fenilglicina e prolina.

A aplicação das preparações de acordo com o invento pode ser feita, por exemplo, como se segue:

Num tratamento dentário, por exemplo, após uma limpeza mecânica do material dentário contendo colagénio, o fluido de tratamento é primeiro aplicado com um algodão e deixado actuar durante um pequeno intervalo de tempo (por exemplo 60 segundos), sendo depois o material dentário lavado com água e seco com um jacto de ar. A preparação de acordo com o invento é depois aplicada numa camada fina, por exemplo por meio de uma pequena escova, e seca com um jacto de ar. Após o tratamento de acordo com o invento, aplica-se o material de enchimento, por exemplo materiais de enchimento plásticos usuais em odontologia (K.

Eichner, "Zahnaerztliche Werkstoffe und ihre Verarbeitung" (Materiais dentários e seu tratamento), Vol. 2, pág. 135 e segs., Huethig Verlag, 5ª edição, 1985).

As preparações de acordo com o invento podem ser usadas, analogamente, para fixar coroas, pontes e auxiliares semelhantes.

Exemplo 1:

Síntese dos novos ésteres de ácido (met)acrílico contendo grupos formilpiperazina, exemplificada pela síntese de N-formil-N'-(metacriloiloxietil)piperazina

---

Passo preliminar:

80 g (1,33 mol) de formato de metilo foram adicionados gota a gota a uma solução agitada de 520,8 g (4,00 mol) de N-2-hidroxietilpiperazina em 500 ml de metanol e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante quatro horas. Depois de terem sido retirados os constituintes muito voláteis, o resíduo obtido foi rectificado a 0,1 mm Hg, obtendo-se 169,6 g (81% do valor teórico) de N-formil-N'-2-hidroxietilpiperazina entre 135 e 140°C, sob a forma de um líquido incolor.

I.V. (película): nu = 3400, 2930, 1680, 1660, 1440, 1400, 1275, 1218, 1142, 1047, 1008, 760 cm^{-1}

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 2,53

(m, 6H, $H_2CN\begin{matrix}CH_2\\CH_2\end{matrix}$),

3,26 (s, 1H, OH), 3,41, 3,56, (2t, J = 5 Hz, cada 2H, $CON-CH_2$), 3,67 (t, J = 6 Hz, 2H, OCH_2), 8,03 (bs, 1H, CHO)ppm.

Passo subsequente:

105,5 g (1,01 mol) de cloreto de metacriloílo foram adicionados gota a gota a uma temperatura entre -30 e -35°C a uma solução agitada de 160 g (1,01 mol) de N-formil-N'-2-hidroxietil-piperazina, 111 g (1,10 mol) de trietilamina e 100 mg de 2,6-di--t-butil-4-metilfenol em 300 ml de diclorometano e a mistura foi agitada durante duas horas à mesma temperatura. O precipitado que se depositou foi separado por meio de filtração e o filtrado foi lavado com solução de cloreto de sódio, seco e concentrado para dar origem a 166,8 g (73% do valor teórico) de um óleo límpido de N-formil-N'-(metacriloiloxietil)piperazina. Foi possível eluir esta com metanol num elevado grau de pureza a partir de uma coluna de gel de sílica, após separação de pequenas quantidades de produtos secundários com éter/n-hexano (6:4).

I.V. (película): nu = 2940, 2800, 1725, 1675, 1442, 1400, 1318, 1294, 1194, 1160, 1010, 940 cm^{-1}

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 1,96 (bs, 3H, CH_3), 2,53

(m, 4H, CH_2-N^{CH_2}$_{CH_2}$), 2,72, (t, J = 6 Hz, 2H, O-$CH_2$$\underline{CH_2}$-N), 3,39, 3,57, (2m, cada 2H, H_2C-N-CO), 4,29 (t, J = 6 Hz, 2H, OCH_2), 5,59, 6,10 (2bs, cada 1H, vinil.-H), 8,02 (bs, 1H, CHO) ppm.

Exemplo 2:

Síntese das novas (met)acrilamidas contendo grupos formilpiperazina, exemplificada pela síntese de N-formil-N'-(metacriloilaminoetil)piperazina

---

Passo preliminar:

De forma correspondente à do Exemplo 1, 774,3 g (6,00 mol) de N-2-aminoetilpiperazina em 300 ml de metanol foram feitos reagir com 120,0 g (2,00 mol) de formato de metilo, obtendo-se 151,6 g (48% do valor teórico) de N-2-aminoetil-N'-formilpiperazina a 0,1 mm Hg entre 115 e 120°C, sob a forma de um líquido amarelado.

I.V. (película): nu = 3300, 2930, 2800, 1668, 1441, 1396, 1272, 1203, 1130, 1013 cm^{-1}

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 1,64 (bs, 2H, NH_2), 2,47

(m, 6H, $H_2C-N\begin{matrix}CH_2\\CH_2\end{matrix}$), 2,81, (t, J = 6 Hz, CH_2NH_2), 3,40, 3,48, (2t, J = 5 Hz, cada 2H, $CON-CH_2$), 8,02 (s, 1H, CHO) ppm.

Passo subsequente:

117,9 g (0,75 mol) de N-2-aminoetil-N'-formilpiperazina, 85,8 g (0,85 mol) de trietilamina e 100 mg de 2,6-di-t-butil--4-metilfenol foram feitos reagir em 230 ml de diclorometano com 78,4 g (0,75 mol) de cloreto de metacriloílo tal como se descreve no Exemplo 1 e a mistura foi processada. Obtiveram-se deste modo 73,9 g (44% do valor teórico) de N-formil-N'-(metacriloilaminoetil)piperazina sob a forma de um óleo incolor.

I.V. (película): nu = 3350, 2950, 2820, 1675, 1665, 1618, 1532, 1442, 1221, 1152, 1010, 925 cm^{-1}

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 1,98 (bs, 3H, CH_3), 2,50

(m, 8H, $CH_2CH_2-N\begin{matrix}CH_2\\CH_2\end{matrix}$), 3,42, 3,56, (2t, cada 2H, $H_2C-N-CO$), 5,35, 5,70 (2 bs, cada 1H, vinil.-H), 6,52 (bs, 1H, NH), 8,03 (s, 1H, CHO) ppm.

Exemplos 3 a 6: Produção das preparações (II)

Os componentes adesivos de acordo com o invento são produzidos mediante mistura intensiva dos constituintes indicados nos exemplos que se seguem.

Exemplo 3: 47 g água
53 g N-formil-N'-(metacriloiloxietil)piperazina
159 mg canforquinona

Exemplo 4: 36 g água
48 g N-formil-N'-(metacriloiloxietil)piperazina
16 g solução aquosa de glutaraldeído a 25%
144 mg canforquinona

Exemplo 5: 48 g água
52 g N-formil-N'-(metacriloilaminoetil)piperazina
144 mg canforquinona

Exemplo 6: 37 g água
48 g N-formil-N'-(metacriloilaminoetil)piperazina
15 g solução aquosa de glutaraldeído a 25%
144 mg canforquinona

Exemplo 7: (Utilização)

A adequação dos componentes adesivos (II) que correspondem aos Exemplos 3 a 6 é testada mediante a determinação da força de ligação do material de enchimento plástico activado pela luz, baseado em ésteres de ácido metacrílico multi-funcionais e aluminossilicato de bário Lumifor(R) à dentina, que foi pré-tratada sucessivamente com o líquido de tratamento (consistindo em 81,2 g de água, 1,7 g de hidróxido de sódio e 17 g de di-hidrato de etilenodiaminatetraacetato dissódico: actuação durante 60 segundos, lavagem com água, secagem ao ar), o componente adesivo (actuação durante 60 segundos, secagem ao ar) e um agente vedante baseado em ésteres de ácido metacrílico polifuncionais (Bayer Resin L(R)) (aplicação e distribuição de forma fina num jacto de ar).

Usam-se para o teste dentes humanos extraídos e mantidos no estado húmido. Os dentes são fixados numa resina epoxi; raspagem subsequente origina uma camada homogénea de dentina. A raspagem subsequente é levada a cabo com papel de carbono 1000.

A fim de preparar um espécimen de ensaio para medir a força de ligação, fixa-se um molde de Teflon cilíndrico, fendido, à superfície de dentina tratada como atrás se descreveu (Scand. J. Dent. Res. 88, 348-351 (1980)). Um material de enchimento plástico comercial é vertido como material de enchimento. Uma broca circular nº Ø16 fixa a um orifício num orifício de brocagem é fixada ao molde de Teflon e pressionada de cima sobre a camada de material que ainda se encontra num processo de endurecimento.

Esta montagem é deixada em repouso à temperatura ambiente (25°C) durante 10 minutos, após o que se retiram o suporte da broca e o molde de Teflon e se coloca a amostra

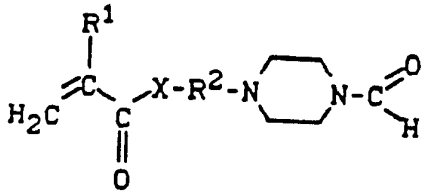
debaixo de água à temperatura de 23°C. Passados 15 minutos, a amostra contendo a broca é colocada num aparelho de ensaio tênsil Instron (Scand. J. Dent. Res. 88, 348-351 (1980)); realiza-se uma medição da força tênsil à velocidade de 1 mm/min. A força tênsil é calculada dividindo a carga aplicada sobre a fractura do enchimento pela secção da superfície de fractura do especimen do ensaio. Fizeram-se, em cada caso, 5 medições nos especimens testados.

Os resultados são apresentados, de forma resumida, no quadro que se segue:

Preparação de acordo com o Exemplo Nº	Força de ligação tênsil [N/mm^2]
3	7±2
4	12±3
5	9±2
6	9±3

REIVINDICAÇÕES

1ª - Processo para a preparação de derivados de ácido (met)acrílico contendo grupos formilpiperazina, de fórmula (I):



(I),

em que

R^1 representa hidrogênio ou metilo,

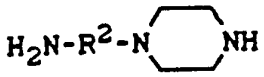
R^2 representa um radical bivalente alifático ou cicloalifático e

X tem o significado de -O- ou -NH-

caracterizado por:

a) se fazer reagir N-(hidroxialquil)piperazinas com ésteres de ácido fórmico e cloreto de (met)acriloilo; ou

b) se fazer reagir N-(aminoalquil)piperazinas de fórmula (II):



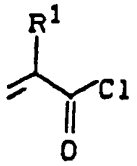
(II)

com ésteres alquílicos de ácido fórmico de fórmula (III):

HCO_2R' (III)

e cloreto de (met)acriloilo de fórmula (IV):

(IV)



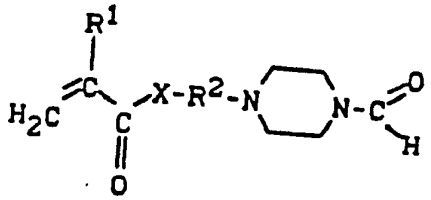
2ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

R^2 significar etileno.

3ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

R^2 significar ciclo-hexileno.

4ª - Processo para a produção de preparações destinadas a serem usadas como componentes adesivos no tratamento de materiais contendo colagénio, caracterizado por se misturarem derivados de ácido (met)acrílico contendo grupos formilpiperazina de fórmula (I):



(I),

em que

R^1 representa hidrogénio ou metilo,

R^2 representa um radical bivalente alifático ou cicloalifatico e

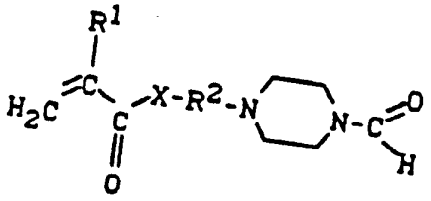
X tem o significado de -O- ou -NH-

e, caso seja necessário, iniciadores, com um solvente.

5ª - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se adicionar um co-activador.

6ª - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se adicionar como componente adicional ésteres de ácido (met)acrlíco podendo formar ligações cruzadas.

7ª - Método para a utilização de preparações compreendendo derivados de ácido (met)acrílico contendo grupos formilpiperazina de fórmula (I):



(I),

em que

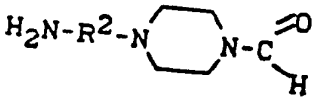
R^1 representa hidrogénio ou metilo,

R^2 representa um radical bivalente alifático ou cicloalifatico e

X tem o significado de -O- ou -NH-

e, caso seja apropriado, iniciadores, caracterizado por as referidas preparações serem utilizadas como componentes adesivos para o tratamento de materiais contendo colagénio, nomeadamente na fixação aos dentes de materiais para reparações dentárias, ou como adesivo em cimento ósseo.

8ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se obter como intermediário no processo b) N-formil--N'-piperazinas de fórmula (V):



(V),

em que

R^2 representa um radical bivalente alifático ou cicloalifático.

Lisboa, 26 de Abril de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA