

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	448979	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			18-6-1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.289  
HOE 75/F 164K

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 27 989.4		24-6-75		R.F.A.
	P 25 27 990.7		24-6-75		"
	P 25 28 037.9		24-6-75		"

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D		

54 TITULO DE LA INVENCION  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIRROLIDONAS ANALOGAS A PROSTAGLANDINAS"

71 SOLICITANTE (S)  
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
**ANULADO**

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana  
**PROHIBIDA LA CONSULTA Y LA EXPEDICION DE COPIAS Y REPRODUCCIONES**

72 INVENTOR (ES)  
Dieter-Bernd Reuschling; Klaus Kühnlein; Bernhard Schölkens; Rudolf Kunstmann; Ulrich Lerche; Wilhelm Bartmann; Hermann Teufel y Gerhard Beck.

73 TITULAR (ES)

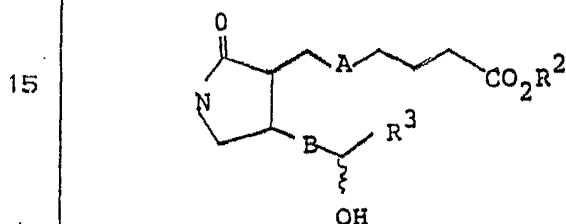
74 REPRESENTANTE  
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

P-63.289

1 Las prostaglandinas naturales poseen un esque-  
 leto carbonado en general de 20 átomos de carbono. Se di-  
 ferencian entre sí por el número de los grupos hidroxilo y  
 de los dobles enlaces. Dado que al mismo tiempo desarrollan  
 5 un gran número de efectos fisiológicos y poseen sólo un  
 corto tiempo de semivida en el organismo, están estableci-  
 dos límites a su utilización como agentes terapéuticos.

La búsqueda de prostaglandinas con mayor tiem-  
 po de semivida y mayor efecto específico va ganando por lo  
 10 tanto crecientemente en importancia.

El presente invento concierne a nuevas pirro-  
 lidonas análogas a prostaglandinas de la fórmula



en donde

20 A significa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ó  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

B significa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ó  $-\text{CH}=\text{CH}-$  con la condición  
 de que A sólo significa el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , cuando B re-  
 presenta el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

25  $\text{R}^1$  significa un radical alcoholo de cadena recta o ramifi-  
 cada con 1 a 6 átomos de carbono o un radical cicloal-  
 cohilo con 3 a 7 miembros en el anillo, pudiendo el ra-  
 dical cicloalcoholo estar sustituido con grupos alcoholo  
 o alcoxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) de cadena recta o ramificada;

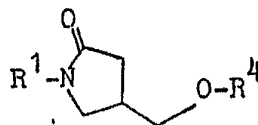
30  $\text{R}^2$  significa hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático  
 de bajo peso molecular o un radical hidrocarbonado ci-

1 cicloalifático o aralifático con 3 a 8 átomos de carbono;  
 2 R<sup>3</sup> significa un radical alcoholo de cadena recta o ramifi-  
 cada con 1 a 10 átomos de carbono, que a su vez puede  
 estar sustituido con un radical O- ó S-alcoholo con 1  
 5 a 5 átomos de carbono, con un radical fenoxi, que puede  
 estar sustituido con uno o varios grupos alcoholo con  
 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituidos con  
 halógeno, con átomos de halógeno o con radicales fenoxi  
 eventualmente sustituidos con halógeno, con un radical  
 10 O-furilo o un radical O-bencilo, que a su vez pueden  
 llevar grupos alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono en  
 calidad de sustituyentes, o con un radical trifluorome-  
 tilo, un radical cicloalcoholo con 3 a 7 miembros en el  
 anillo, o un radical fenilo o furilo, que a su vez pue-  
 15 den estar sustituidos con uno o varios grupos alcoholo  
 con 1 a 3 átomos de carbono y en donde las cadenas la-  
 terales se encuentran en posición trans una con respecto  
 a la otra en las posiciones 3 y 4 del anillo pirroli-  
 dona;

20 así como las sales de metal y de aminas fisiológicamente  
 compatibles de los ácidos libres.

Además, es objeto del invento un procedimiento  
 para la preparación de pirrolidonas de la fórmula I, ca-  
 racterizado porque

25 a<sub>1</sub>) se hace reaccionar una pirrolidona de la fórmula



II

1 en donde  $R^1$  tiene los significados mencionados con ocasión  
de la fórmula I y  $R^4$  representa un grupo fácilmente separa-  
ble en medio ácido, en presencia de una base de la fórmula

5

MeB

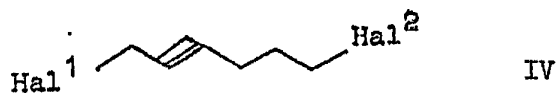
III

en la que Me representa un átomo de metal alcalino y B  
representa hidrógeno, un radical alcoxi ( $C_1 - C_4$ ) de ca-  
dena recta o ramificada o el grupo  $-N \begin{matrix} / R^5 \\ \backslash R^6 \end{matrix}$ , en donde  $R^5$

10

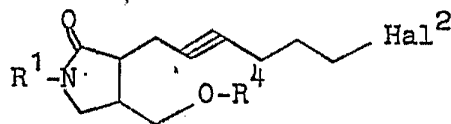
y  $R^6$  son iguales o diferentes y significan alcoholo ( $C_1 - C_6$  o cicloalcoholo ( $C_3 - C_6$ ), con un halogenuro de alqui-  
nilo de la fórmula

15



20 en la que  $Hal^1$  significa bromo y  $Hal^2$  significa cloro, o  
 $Hal^1$  significa yodo y  $Hal^2$  significa bromo, o  $Hal^1$  signi-  
fica yodo y  $Hal^2$  significa cloro, para formar un compuesto  
de la fórmula

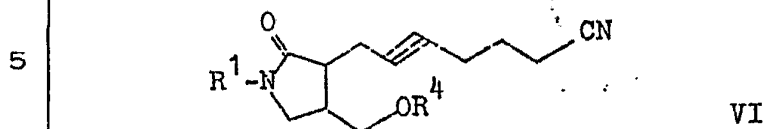
25



30

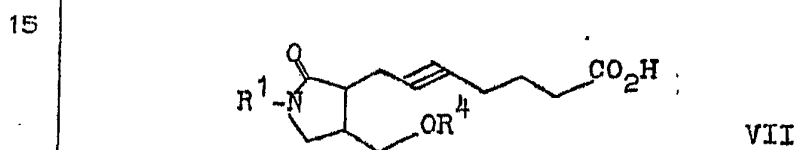
a<sub>2</sub>) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula V, obte-

1 nido, con un cianuro de metal alcalino, formándose el cianoalquino de la fórmula



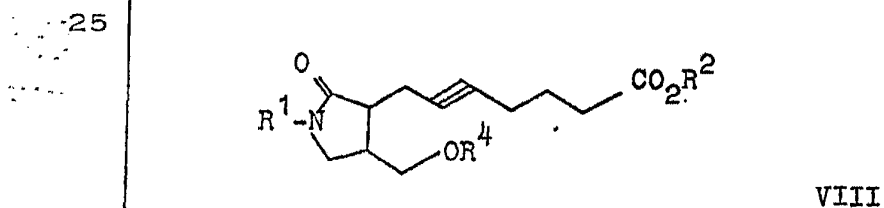
10 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula II;

a<sub>3</sub>) se hidroliza el nitrilo de la fórmula VI, obtenido, en medio básico para formar un ácido alquinoico de la fórmula



20 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula II;

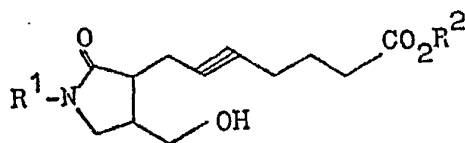
a<sub>4</sub>) se transforma el compuesto de la fórmula VII, obtenido, en los ésteres de la fórmula



30

1 en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados mencionados con  
 ocasión de la fórmula I y  $R^4$  tiene los significados mencio-  
 nados con ocasión de la fórmula II;

5 a<sub>5</sub>) se separa el grupo protector  $R^4$  en un compuesto de la  
 fórmula VIII en condiciones ácidas, formándose un alcohol  
 de la fórmula

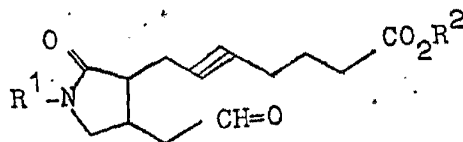


en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados indicados con  
 ocasión de la fórmula I; o

15 a<sub>5</sub>' ) se llevan a cabo la esterificación del compuesto de  
 la fórmula VII así como la separación del grupo protector  
 $R^4$  en una sola etapa; o

20 a<sub>5</sub>'' ) se transforma el grupo nitrilo existente en el com-  
 puesto de la fórmula VI, en medio ácido, directamente en  
 un grupo éster con simultánea separación del grupo protec-  
 tor  $R^4$ ;

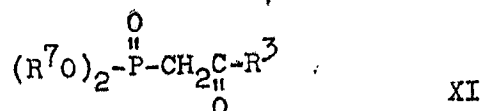
a<sub>6</sub>) se oxida el alcohol obtenido de la fórmula IX, obtenién-  
 dose un aldehído de la fórmula



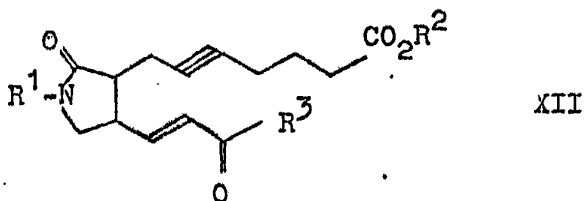
30 en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados indicados con oca-

sión de la fórmula I;

a<sub>7</sub>) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula X, obtenido, con un fosfonato de la fórmula



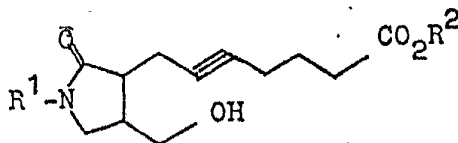
en donde R<sup>3</sup> tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y R<sup>7</sup> significa un radical alcoholo (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) no ramificado, para formar un compuesto de la fórmula



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I;

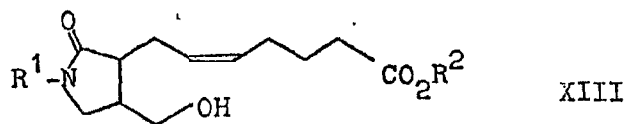
a<sub>8</sub>) en el compuesto de la fórmula XII, obtenido, se reduce el grupo cetocarbonilo, formándose un compuesto de la fórmula I, en donde A significa el grupo -C=C- y B significa el grupo -CH=CH-; ó

b<sub>1</sub>) se reduce una pirrolidona de la fórmula IX

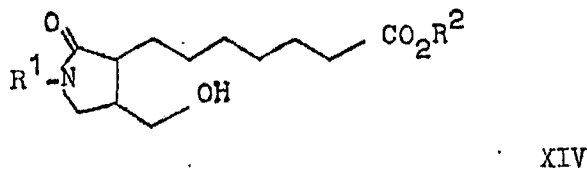


IX

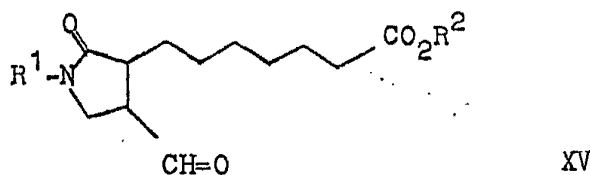
o una pirrolidona de la fórmula XIII



10 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen en cada caso los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula XIV



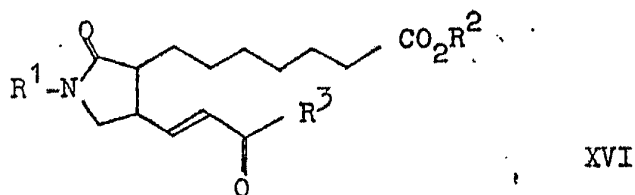
b<sub>2</sub>) se oxida el alcohol de la fórmula XIV, obtenido, obteniéndose un aldehído de la fórmula XV



25 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I;

30 b<sub>3</sub>) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula XV, obtenido, con un fosfonato de la fórmula XI, teniendo R<sup>3</sup> y

1  $R^7$  los significados indicados con ocasión de esta fórmula,  
para formar un compuesto de la fórmula XVI



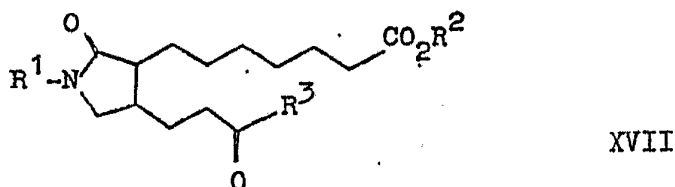
10 en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados mencionados  
con ocasión de la fórmula I;

b<sub>4</sub>) en el compuesto de la fórmula XVI, obtenido, se reduce  
el grupo cetocarbonilo, formándose un compuesto de la fór-  
mula I, en donde A significa el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y B signi-  
fica el grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$  y eventualmente

15

c<sub>1</sub>) se hidrogena un compuesto de la fórmula I, en donde  
A y/o B significan un enlace C-C insaturado, para formar un  
compuesto de la fórmula I, en donde A y B representan en  
cada caso un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; 6

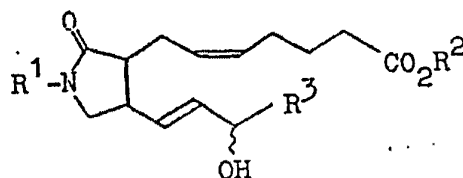
20 c<sub>2</sub>) se hidrogena un compuesto de la fórmula XII ó XVI se-  
lectivamente para formar un compuesto de la fórmula XVII



30 y a continuación se reduce el grupo cetocarbonilo para  
formar el grupo hidroxilo, formándose un compuesto de la

1 fórmula I, en donde A y B representan en cada caso un grupo  
 po  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; o eventualmente

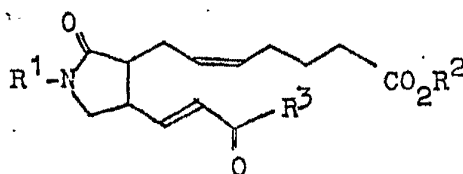
c<sub>3</sub>) se hidrogena un compuesto de la fórmula XVIII



XVIII

10 en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tienen los significados indicados  
 mencionados con ocasión de la fórmula I, para formar un  
 compuesto de la fórmula I, en donde A y B significan en  
 cada caso un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; o

15 c<sub>4</sub>) se hidrogena un compuesto de la fórmula XIX



XIX

25 en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tienen los significados mencionados  
 con ocasión de la fórmula I, selectivamente, para formar  
 un compuesto de la fórmula XVII y a continuación se redu-  
 ce el grupo cetocarbonilo para formar el grupo hidroxilo,  
 formándose un compuesto de la fórmula I, en donde A y B  
 representan en cada caso un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;  
 y eventualmente se transforma el compuesto de la fórmula  
 30 I, obtenido, de modo usual, en el ácido libre o en sus

1 sales de metal o de amina fisiológicamente compatibles.

Se prefieren los siguientes sustituyentes:

De los significados mencionados para  $R^1$ , radicales alcoholo de cadena recta con 1 a 4 átomos de carbono, el radical isopropilo así como el radical butilo terciario, radicales cicloalcoholo con 5 a 6 miembros en el anillo, que pueden estar sustituidos con grupos alcoholo o alcoxi ( $C_1 - C_3$ ) de cadena recta, especialmente el radical ciclohexilo y el radical ciclohexilmetilo; de los significados mencionados para  $R^2$ , radicales alcoholo ( $C_1 - C_4$ ) saturados, preferiblemente el radical metilo, además radicales cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono y radicales alcoholo con 7 a 8 átomos de carbono, especialmente el radical bencilo; de los significados mencionados para  $R^3$ , radicales alcoholo con 3 a 8 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono así como el radical fenilo o un radical fenilo sustituido con uno a tres grupos metilo. Además, se prefieren para  $R^3$  radicales de la fórmula  $-C(R')_2-CH_2-O-R''$ , en que  $R'$  representa un radical alcoholo ( $C_1 - C_3$ ), con la condición de que los dos  $R'$  pueden ser diferentes, y en que  $R''$  es un radical alcoholo ( $C_1 - C_5$ ), un radical fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, cloro y/o bromo, con el radical trifluorometilo, con un radical fenoxi sustituido en posición "para" con F, Cl, Br ó  $CF_3$ , o con uno hasta tres radicales alcoholo ( $C_1 - C_3$ ), o un radical bencilo, que puede estar sustituido con uno hasta tres radicales alcoholo ( $C_1 - C_3$ ).

Lás pirrolidonas de la fórmula II con una función hidroximetilo en posición 4 así como las pirrolidonas de la fórmula XIII, utilizadas en el procedimiento

1 según el invento como compuestos de partida, pueden ser preparadas de acuerdo con la solicitud de patente española Nº 442.233.

5 Como grupos protectores para las hidroximetilpirrolidonas entran en consideración en primer término los que pueden ser separados de nuevo en condiciones de reacción suaves, por ejemplo por hidrólisis ácida o por hidrogenación.

10 Especialmente los radicales alilo, bencilo, butilo terciario y clorometilo, así como grupos enoléter, cumplen esta condición [E. J. Corey, J. W. Suggs, J. Org. Chem. 38, 3224 (1973); E.J. Corey, P.A. Grieco, Tetrah. Letters 107 (1972)\_7. Se prefieren acetales.

15 El procedimiento de acuerdo con el invento comienza sometiendo a desprotonación las 4-hidroximetilpirrolidonas protegidas de la fórmula II con una base MeB apropiada en posición  $\alpha$  con respecto al grupo carbonilo y a continuación haciendo reaccionar con un dihalogenuro de alquínilo (IV) tal como 1-yodo-6-bromo-hexino-(2), 1-yodo-20 -6-cloro-hexino-(2) o preferiblemente 1-bromo-6-cloro-hexino-(2).

25 Las bases de la fórmula III son conocidas de la bibliografía. Me significa en (III) un metal alcalino, y se prefieren litio, sodio o potasio.

Si B significa el radical  $-N \begin{matrix} / & R^5 \\ & \backslash \\ & R^6 \end{matrix}$ , entran

30 en consideración para  $R^5$  y  $R^6$  radicales alcoholo ( $C_1 - C_6$ ) de cadena recta o ramificada, tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, pentilo, hexilo, preferiblemente

1 isopropilo o en el caso de un grupo cicloalcohilo ( $C_3 - C_6$ ),  
por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y espe-  
cialmente ciclohexilo.

Se prefieren especialmente, como compuesto  
5 de la fórmula III, hidruro de sodio, butilato terciario de  
potasio, diisopropilamida de litio y ciclohexilisopropila-  
mida de litio.

La reacción de la base (III) con los compues-  
tos de la fórmula II es llevada a cabo con exclusión del  
10 aire y de la humedad, a causa de la sensibilidad al aire y  
a la humedad de las bases y de los carbaniones formados.  
Como disolventes entran en consideración especialmente lí-  
quidos polares apróticos, que también a temperaturas bajas  
poseen todavía un poder disolvente suficiente y que son  
15 inertes en las condiciones de la reacción. Eventualmente,  
para disminuir el punto de solidificación se utilizan mez-  
clas de dos o más disolventes. Se prefieren, por ejemplo,  
éteres tales como dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter,  
tetrahidrofurano, glicoldimetiléter, además dimetilformami-  
20 da, dimetilsulfóxido o también tolueno. Las cantidades de  
los disolventes han de ser dosificadas de modo tal que en  
cada caso se presenten soluciones homogéneas.

Las temperaturas de reacción se encuentran  
entre  $-100^{\circ}$  y  $+10^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente entre  $-80^{\circ}$  y  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  
25 especialmente entre  $-70^{\circ}$  y  $-40^{\circ}\text{C}$ . La reacción se lleva a  
cabo en general añadiendo, con agitación, a una solución  
enfriada a baja temperatura de la base (III) en uno de los  
disolventes mencionados, una solución de la pirrolidona  
de la fórmula II, de manera tal que se mantenga el margen  
30 de temperaturas deseado para la reacción. La reunión de los

1 componentes puede tener lugar también en el orden de sucesión inverso. La desprotonación de la pirrolidona esté terminada en general después de aproximadamente 30 minutos.

5 A continuación se añade la solución enfriada a baja temperatura, obtenida de este modo, a una solución enfriada a baja temperatura del halogenuro de alquililo de la fórmula IV. [bibliografía: A. J. Rachlin, N. Wasyliv y M. W. Goldberg, J. Org. Chem. 26, 2688 (1961)] nuevamente de modo tal que debido a la reacción exotérmica no se  
10 sobrepase esencialmente el margen mencionado de temperaturas de la mezcla de reacción. Como disolvente sirve en cada caso uno de los ya mencionados arriba.

Después de terminada la adición se agita todavía durante media hora hasta 12 horas a baja temperatura,  
15 se calienta lentamente a la temperatura ambiente y se somete a tratamiento.

El tratamiento puede efectuarse por ejemplo mezclando la mezcla de reacción con una cantidad determinada de agua, separando la fase orgánica, secando y concentrando. El residuo puede ser purificado por cromatografía  
20 en columna. No obstante, con frecuencia los productos resultan ya en forma tan pura que se hace innecesaria una purificación.

Para la preparación de los nitrilos de la  
25 fórmula VI se disuelve un cianuro de metal alcalino en una mezcla de disolventes tal como etanol/agua, dimetilformamida/agua o preferiblemente en dimetilsulfóxido puro y se añade gota a gota el compuesto halogenado de la fórmula V, disuelto en el mismo disolvente, a 60-120°C, especialmente  
30 entre 80° y 90°C a la solución de cianuro de metal alcalino. Después de terminada la adición se agita posteriormente

1 durante 2 a 8 horas más a 80-90°C. El aislamiento de los  
nitrilos de la fórmula VI se efectúa por ejemplo añadiendo  
a la mezcla de reacción una cantidad determinada de agua  
y extrayendo con un disolvente orgánico, que no se mezcla  
5 con agua. En tal caso los productos resultan en estado tan  
puro que pueden ser empleados sin purificación adicional  
para las siguientes etapas de la reacción.

La hidrólisis alcalina de los nitrilos de la  
fórmula VI para formar los ácidos carboxílicos de la fórmu-  
10 la VII se lleva a cabo análogamente a las prescripciones  
de la bibliografía (véase por ejemplo grupo colectivo de  
autores: "Organikum", VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften,  
Berlín 1957, página 411). Se calienta por ejemplo una solu-  
ción del nitrilo con una cantidad doble de la equimolar de  
15 una solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio en una  
cantidad de etanol suficiente para la disolución homogénea  
durante 10-20 horas a 80°C. A continuación se acidifica con  
un ácido mineral y el ácido carboxílico libre se extrae con  
un disolvente orgánico, que no se mezcla con agua.

20 Los ésteres de las fórmulas VIII ó IX pueden  
ser preparados de acuerdo con procedimientos análogos a los  
descritos en la bibliografía. Así, por ejemplo, los ácidos  
pueden ser esterificados con el correspondiente alcohol en  
presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, áci-  
25 do clorhídrico, ácido para-toluenosulfónico, ácido trifluo-  
roacético, etc., eventualmente en presencia de un agente  
de arrastre para el agua formada. En este caso el alcohol  
es utilizado en exceso.

En estas condiciones se separa simultánea-  
30 mente el grupo protector R<sup>4</sup>, y se obtienen directamente los

1 compuestos de la fórmula IX.

Por el contrario, en el caso de una esterificación con alcoholes en presencia de carbodiimidas no es atacado el grupo protector  $R^4$ . También la reacción con  
5 diazoalcanos, preferiblemente con diazometano, en un disolvente inerte, conduce al mismo resultado.

Si no hubieron sido purificados los ácidos carboxílicos empleados para la esterificación, se aconseja una purificación por cromatografía en la etapa del éster  
10 (IX).

La separación del grupo protector  $R^4$  y la esterificación se pueden llevar a cabo en una sola etapa, tal como se expuso más arriba. En otro caso los ésteres de la fórmula VIII, con el fin de separar el grupo protector,  
15 son calentados durante 30 minutos a 50-80°C en presencia de catalizadores ácidos en un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, preferiblemente  $R^2OH$ . A continuación se neutraliza y se aísla el compuesto de la fórmula IX por extracción con un disolvente apropiado, tal como por ejemplo  
20 cloruro de metileno, cloroformo o dietiléter.

Se obtienen los ésteres de la fórmula IX directamente a partir del nitrilo de la fórmula VI, si éste se disuelve en un exceso de un alcohol, se satura la solución a 5 hasta -20°C, preferiblemente a 0 hasta -5°C con  
25 cloruro de hidrógeno gaseoso seco y después de aproximadamente 2 a 4 horas se eliminan en vacío cuidadosamente el disolvente y el cloruro de hidrógeno en exceso, se recoge nuevamente en alcohol, se ajusta a pH = 1-4, preferiblemente pH = 1 - 2, con solución acuosa al 33% de hidróxido de  
30 metal alcalino y a continuación se calienta a 60-80°C du-

1 rante 0,5 - 3 horas. El aislamiento de los ésteres de la  
fórmula IX se efectúa por ejemplo por eliminación del disol-  
vente y subsiguiente extracción del residuo con un  
disolvente orgánico. A continuación se aconseja una puri-  
5 ficación por cromatografía del éster (IX).

La oxidación de los compuestos de la fórmula  
la IX para formar los compuestos de la fórmula X se efectúa  
con agentes oxidantes, que son habituales para la oxida-  
ción de alcoholes alifáticos para formar aldehidos. Al-  
10 gunos de estos métodos usuales están descritos en Houben-  
Weyl, volumen 7/1, página 159. Otros agentes oxidantes  
apropiados son los complejos formados a partir de tioéteres  
tales como sulfuro de dimetilo o tioanisol con cloro o  
con N-clorosuccinimida [E. J. Corey, C. U. Kim, J. Amer.  
15 Chem. Soc. 94, 7586 (1972); E. J. Corey, C.U, Kim., J.  
Org. Chem. 38, 1233 (1973)]7. Además puede realizarse la  
oxidación con dimetilsulfóxido en las más diferentes con-  
diciones [W. W. Epstein, F. W. Sweet, Chem. Rev. 67, 247  
(1967)]7.

20 Un procedimiento especialmente preferido lo  
constituye la oxidación con el complejo de trióxido de cromo  
y piridina (J. C. Collins, Tetrah. Letters 1968, 3363).  
Primeramente se prepara el complejo en un disolvente inerte,  
preferiblemente cloruro de metileno, y luego se agrega  
25 a esto a -10 hasta + 10°C una solución del alcohol (IX).  
La oxidación transcurre con rapidez y está terminada habitualmente  
después de 5 a 30 minutos.

El aldehido de la fórmula X puede ser empleado para la siguiente  
etapa del procedimiento, sin purificación adicional. Eventualmente  
30 el aldehido es purificado

1 por cromatografía en columna.

La reacción de los fosfonatos de la fórmula XI con compuestos de la fórmula X se puede llevar a cabo en las condiciones habituales para la reacción de Horner, por ejemplo en éteres a la temperatura ambiente. Como éteres entran en consideración preferiblemente dietiléter, tetrahidrofurano y dimetoxietano. El fosfonato, para completar mejor la reacción, es empleado en exceso. La reacción está terminada habitualmente después de 1 a 5 horas a la temperatura ambiente. El producto de reacción de la fórmula XII es aislado de la mezcla de reacción por procedimientos usuales y es purificado por cromatografía en columnas.

Los fosfonatos de la fórmula XI son conocidos [D. H. Wadsworth y otros, J. Org. Chem. 30, 680 (1965)] o pueden ser preparados análogamente a procedimientos conocidos.

Compuestos de la fórmula I son obtenidos por el tratamiento de los compuestos de la fórmula XII con un agente reductor. La reducción se puede realizar con todos los agentes reductores que hacen posible una reducción selectiva de un grupo ceto para formar un grupo hidroxilo. Agentes reductores preferidos son hidruros metálicos complejos, especialmente borohidruros tales como borohidruro de sodio, borohidruro de zinc o perhidro-9b-borafensalcoholhidruro de litio [H. C. Brown, W.C. Dickason, J. Am. Chem. Soc. 92, 709 (1970)]. Habitualmente, la reducción se lleva a cabo entre 0° y 50°C en un disolvente inerte frente a los hidruros tal como dietiléter, dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano o dietilenglicoldimetiléter. Los diastereoisómeros formados en esta reacción pueden ser desdoblados

1 con ayuda de los métodos usuales tales como cromatografía  
en capa gruesa o cromatografía en columna.

La hidrogenación de los compuestos de la  
fórmula II, IX ó XII de acuerdo con la etapa de procedimien-  
5 to  $b_1$  para formar los compuestos de la fórmula XIV puede  
realizarse según las prescripciones de la bibliografía  
(Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme  
Verlag, Stuttgart 1970, volumen 5/1a), tanto con procedi-  
mientos catalíticos como también con procedimientos no ca-  
10 talíticos; se prefieren procedimientos catalíticos.

Las etapas de procedimiento  $b_2$  hasta  $b_4$  se  
llevan a cabo de modo enteramente análogo a las etapas de  
procedimiento  $a_6$  hasta  $a_8$ .

La hidrogenación de los compuestos de la fór-  
15 mula I, en donde A y B representan en cada caso grupos in-  
saturados, así como la de los compuestos de las fórmulas  
XII ó XIX según las etapas de procedimiento  $c_1$  hasta  $c_4$  se  
puede efectuar según modos de procedimiento usuales, que  
permiten una hidrogenación selectiva de enlaces dobles C-C  
20 y enlaces triples C-C aislados. Se prefieren procedimientos  
de hidrogenación catalíticos, especialmente los realizados  
con catalizadores de metales nobles tales como paladio o  
platino. Habitualmente la hidrogenación se lleva a cabo en-  
tre 20°C y 30°C.

25 La reducción del grupo cetocarbonilo en los  
compuestos de las fórmulas XVII ó XIX se lleva a cabo tal  
como se describe con ocasión de las etapas de procedimiento  
 $c_2$  ó  $c_4$ .

30 La transformación de compuestos de la fórmu-  
la I en los ácidos libres se efectúa por uno de los métodos

1 de saponificación realizables.

La preparación de sales farmacológicamente compatibles a partir de los ácidos se efectúa del modo usual. Se disuelve el ácido en un disolvente, tal como agua, metanol, tetrahidrofurano, se neutraliza con la base orgánica o inorgánica correspondiente y luego, caso de que no precipite la sal, se agrega un disolvente de polaridad apropiada tal como metanol, etanol, dioxano, o se concentra por evaporación hasta sequedad.

10 De las bases inorgánicas se prefieren los hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos. De las bases orgánicas entran en consideración aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como por ejemplo metilamina, dimetilamina, trimetilamina, feniletilamina, etilendiamina, alilamina, piperidina, morfolina y pirrolidona. También entran en consideración aminas, que contienen además grupos hidrófilos tales como etanolamina y efedrina. Como base cuaternaria entran en consideración, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio y de benciltrimetilamonio.

15 20 Los ésteres de la fórmula I, los ácidos que constituyen el fundamento de los mismos, y sus sales, manifiestan efectos del tipo de las prostaglandinas. Los nuevos compuestos manifiestan propiedades luteolíticas, inhibidoras de la secreción de jugos estomacales, broncoespasmolíticas y/o antihipertensivas.

25 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados también como productos intermedios para la preparación de otras sustancias con efecto de prostaglandinas.

30 Acidos así como sales o ésteres pueden pre-

1 sentarse a utilización en forma de sus soluciones o suspen-  
siones acuosas o también en forma de soluciones en disol-  
ventes orgánicos farmacológicamente inocuos, tales como por  
ejemplo alcoholes monovalentes o polivalentes, dimetilsul-  
5 fóxido o dimetilformamida, incluso en presencia de excipien-  
tes polímeros farmacológicamente inocuos, tales como por  
ejemplo polivinilpirrolidona.

Como preparados entran en consideración las  
soluciones para infusión o inyección galénicas usuales y  
10 tabletas, pero preferiblemente preparados susceptibles de  
ser administrados localmente, tales como cremas, emulsio-  
nes, supositorios o aerosoles.

Los compuestos pueden pasar a utilizarse  
por sí solos o conjuntamente con otras sustancias activas  
15 farmacológicas, tales como por ejemplo agentes diuréticos  
o antidiabéticos.

Para las indicaciones mencionadas entran  
en consideración las siguientes dosis unitarias y diarias:

20 Efecto broncodilatatorio (Aerosol)

Dosis unitaria	0,1 - 1.000 µg
Preferente:	1 - 200 µg
Dosis diaria:	0,1 - 10 mg

Efecto hipotensor

25 Dosis unitaria	1 - 1.000 µg
Preferida	1 - 100 µg (parenteral - i.v.)
Dosis diaria	1 - 10 mg

1	Dosis unitaria:	0,5 - 10.000 $\mu$ g
	Preferida	1 - 5.000 $\mu$ g (oral)
	Dosis diaria	1 - - 10 mg

5 Las dosis mencionadas para el efecto hipotensor corresponden a las dosis para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales.

Los valores arriba mencionados fueron obtenidos mediante experimentación de los compuestos de acuerdo con el invento en cobayas (efecto broncodilatatorio) o en perros (efecto hipotensor).

15 Los compuestos de las fórmulas V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIV, XV, XVI y XVIII son nuevos y valiosos productos intermedios para la preparación de compuestos de la fórmula I.

Aparte de los mencionados en los ejemplos, pueden prepararse de acuerdo con el invento, especialmente, los siguientes compuestos:

20 1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-(E)-1-hexen-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona

1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona

1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-1-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona

25 1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona

1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-4-metil-4- $\Delta^4$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi-(E)-1-buten-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona

30 1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hi-

- 1 hidroxi-4,4-dimetil-4- $\gamma$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi- $\gamma$ -(E)-1-buten-  
il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-5-etiltio-(E)-1-penten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 5 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-4-(4-fluorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-4-(4-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
10 xi-4-(3-trifluoro-metilfenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirroli-  
dona  
1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-4-(metil-propionil-amino)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolido-  
na
- 15 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-4,4-dimetil-5-metoxi-(E)-1-penten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
20 xi-4,4-dimetil-5-aliloxi-(E)-1-penten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-4,4-dimetil-5-isobutoxi-(E)-1-penten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 25 1-butil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-(E)-1-decen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-(E)-1-nonen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
30 xi-(E)-1-hexen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

- 1 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 5 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-metil-4- $\gamma$ -4-(4-clorofenoxi)-fenoxi $\gamma$ -(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 10 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-4- $\gamma$ -4-(4-clorofenoxi)-fenoxi $\gamma$ -(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 15 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-(E)-1-penten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-aliloxi-(E)-1-penten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-isobutoxi-(E)-1-penten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 20 na  
 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-5-etiltio-(E)-1-penten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(metil-propionil-amino)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 25 na  
 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(4-fluorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 30

- 1 1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-butenil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 5 1-ciclohexil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-(E)-1-hexen-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 1-ciclohexil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octén-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 10 1- $\Delta^4$ -metil-ciclohexil-(1) $\Delta^7$ -3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 1- $\Delta^4$ -metil-ciclohexil-(1) $\Delta^7$ -3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 15 1-ciclopentil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-4-metil-4- $\Delta^4$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi-(E)-1-buten-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 1-cicloheptil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-4- $\Delta^4$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi-(E)-1-buten-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 20 1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-(E)-1-hexen-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 25 1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 30 1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(RS)-hidroxi-4-

- 1 -metil-4- $\left[4-(4\text{-clorofenoxi})\text{-fenoxi}\right]-(E)\text{-1-buten-il-(1)}$  pirrolidona
- 1-metil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left\{\left[3-(RS)\text{-hidroxi-4,4-dimetil-4-}\right]4-\left[4-(4\text{-clorofenoxi})\text{-fenoxi}\right]-(E)\text{-1-buten-il-(1)}\right\}$ -pirrolidona
- 5 1-metil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-5-etiltio-(E)-1-penten-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 1-metil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-4-(4-fluorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 10 1-metil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 1-metil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 1-metil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-4-(metil-propionil-amino)-(E)-1-buten-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 15 1-metil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 1-metil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-(E)-1-penten-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 20 1-metil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-4,4-dimetil-5-aliloxi-(E)-1-penten-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 1-metil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-4,4-dimetil-5-isobutoxi-(E)-1-penten-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 1-butil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-(E)-1-octen-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 25 1-butil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-(E)-1-decen-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 1-butil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-(E)-1-nonen-il-(1)}\right]$ -pirrolidona
- 30 1-butil-3- $\left[6\text{-carbometoxi-hexil-(1)}\right]4-\left[3-(RS)\text{-hidroxi-(E)-}$

- 1 -1-hexen-il-(1)7-pirrolidona  
 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il-(1)7-pirrolidona  
 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1)7-pirrolidona
- 5 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il-(1)7-pirrolidona  
 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il-(1)7-pirrolidona
- 10 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4-metil-4- $\sphericalangle$ 4-(4-clorofenoxi)-fenoxi7-(E)-1-buten-il-(1)7-pirrolidona  
 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-4- $\sphericalangle$ 4-(4-clorofenoxi)-fenoxi7-(E)-1-buten-il-(1)7-pirrolidona
- 15 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-(E)-1-penten-il-(1)7-pirrolidona  
 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-aliloxi-(E)-1-penten-il-(1)7-pirrolidona
- 20 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-isobutoxi-(E)-1-penten-il-(1)7-pirrolidona  
 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-5-etiltio-1-penten-il-(1)7-pirrolidona  
 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4-(metil-propionil-amino)-(E)-1-buten-il-(1)7-pirrolidona
- 25 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4-(4-fluorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)7-pirrolidona  
 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)7-pirrolidona
- 30 1-butyl-3- $\sphericalangle$ 6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\sphericalangle$ 3-(RS)-hidroxi-4-

- 1 (3-trifluorometil-fenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)7-pirrolidona  
1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-  
(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)7-pirrolidona  
1-ciclohexil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-
- 5 xi-(E)-1-hexen-il-(1)7-pirrolidona  
1-ciclohexil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
xi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il-(1)7-pirrolidona  
1- $\gamma$ -4-metil-ciclohexil-(1)7-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7  
-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il-(1)7-pi-
- 10 rrolidona  
1- $\gamma$ -4-metil-ciclohexil-(1)7-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4-  
 $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il-(1)7-pirro-  
lidona  
1-ciclopentil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-
- 15 xi-4-metil-4- $\gamma$ -4-(4-clorofenoxi)-fenoxi7-(E)-1-buten-il-  
(1)7-pirrolidona  
1-ciclopentil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hi-  
droxi-4,4-dimetil-4- $\gamma$ -4-(4-clorofenoxi)-fenoxi7-(E)-1-buten-  
il-(1)7-pirrolidona
- 20 1-ciclopentil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hi-  
droxi-5-etiltio-(E)-1-penten-il-(1)7-pirrolidona  
1-cicloheptil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hi-  
droxi-4-(4-fluorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)7-pirrolidona  
1-cicloheptil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hi-
- 25 droxi-4-(4-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)7-pirrolidona  
1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-  
hexil-(1)7-pirrolidona  
1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-  
4,4-dimetil-octil-(1)7-pirrolidona
- 30 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-3-

- 1 ciclohexil-propil-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-propil-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-
- 5 metil-4- $\gamma$ -4-(4-clorofenoxi)-fenoxi7-butyl-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-4- $\gamma$ -4-(4-clorofenoxi)-fenoxi7-butyl-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-5-
- 10 etiltio-pentil-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(4-fluorofenoxi)-butyl-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-butyl-(1)7-pirrolidona
- 15 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-butyl-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-butyl-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-
- 20 (metil-propionil-amino)-butyl-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-pentil-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-pentil-(1)7-pirrolidona
- 25 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-aliloxi-pentil-(1)7-pirrolidona  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-isobutoxi-pentil-(1)7-pirrolidona  
 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-no-
- 30 nil-(1)7-pirrolidona

- 1 1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-4,4-dimetil-octil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 5 1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-pentil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-3-ciclohexil-propil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-3-cicloheptil-propil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 10 1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-4-metil-4- $\Delta^4$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi-butil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-4,4-dimetil-4- $\Delta^4$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi-butil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 15 1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-pentil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-4,4-dimetil-5-aliloxi-pentil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 20 1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-4,4-dimetil-5-isobutoxi-pentil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-5-etiltio-pentil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 25 1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-4-(metil-propionilamino)-butil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-4-(4-fluorofenoxi)-butil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona  
1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -(R<sub>S</sub>)-hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-butil-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona
- 30

- 1 1-butyl-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-butil-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 1-ciclohexil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-hexil-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 5 1-ciclohexil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-octil-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 1-ciclopentil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexilpropil-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 1-ciclopentil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-propil-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 10 1-ciclopentil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-metil-4- $\gamma$ -4-(4-clorofenoxi)-fenoxi $\gamma$ -butil-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 1- $\gamma$ -4-metil-ciclohexil(1) $\gamma$ -3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-4- $\gamma$ -4-(4-clorofenoxi)-fenoxi $\gamma$ -butil-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 15 1- $\gamma$ -4-metil-ciclohexil(1) $\gamma$ -3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-5-etiltio-pentil-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 1-cicloheptil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(4-fluorofenoxi)-butil-(1) $\gamma$ -pirrolidona
- 20 1-cicloheptil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(4-clorofenoxi)-butil-(1) $\gamma$ -pirrolidona.

Ejemplo 1:

25 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4-hidroximetil-pirrolidona

- a) Con agitación, a 150 milimoles de  $\text{LiN}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_2$  en 150 ml de dietiléter en 20 minutos, se agregan a  $-70^\circ\text{C}$  29,4 g (138 milimoles) de 1-metil-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona, disueltos en 90 ml de die-
- 30

1 tiléter. Después de continuar agitando durante 45 minutos,  
la solución es vertida en un embudo de goteo susceptible  
de ser refrigerado (a  $-35$  hasta  $-40^{\circ}\text{C}$ ) y es añadido gota  
a gota con agitación en 60 minutos a una solución manteni-  
5 da a  $-70^{\circ}\text{C}$  de 29,1 g (149 milimoles) de 1-bromo-6-cloro-  
hexino-(2) en 135 ml de éter. Después de continuar agitan-  
do durante 90 minutos se calienta lentamente a la temperatu-  
ra ambiente, se añaden gota a gota 75 ml de agua, se sepa-  
ra la fase orgánica y la fase acuosa se extrae tres veces  
10 cada vez con 50 ml de dietiléter. Las fases en éter reuni-  
das son lavadas tres veces cada vez con 40 ml de ácido sul-  
fúrico 1 N frío, una vez con 50 ml de solución saturada de  
bicarbonato de sodio y una vez con 50 ml de agua. Después  
del secado y de la concentración en vacío, se obtienen, a  
15 partir de la fase orgánica, 46,6 g de 1-metil-3-[6-cloro-  
-2-hexin-il-(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirroli-  
dona bruta  $\zeta R_f$  : 0,42 (acetato de etilo)], que es emplea-  
da sin purificación adicional para la subsiguiente etapa  
de reacción.

20 b) 7,5 g (153 milimoles) de cianuro de sodio son dispues-  
tos previamente en 90 ml de dimetilsulfóxido y son calen-  
tados a  $80^{\circ}\text{C}$ . Con agitación se añaden gota a gota 46,6 g  
(142,5 milimoles) de 1-metil-3-[6-cloro-2-hexin-il-(1)]-4-  
(2-tetrahidropiranyl-oximetil)pirrolidona bruta disueltos  
25 en 40 ml de dimetilsulfóxido. A continuación se sigue agi-  
tando durante 3-6 horas a  $80^{\circ}\text{C}$ . El transcurso de la reac-  
ción es vigilado por cromatografía en capa delgada (aceta-  
to de etilo). Después de terminada la reacción se enfría a  
30  $10^{\circ}\text{C}$ , se agregan 200 ml de agua y se extrae tres veces ca-  
da vez con 200 ml de dietiléter. Las fases en éter reunidas

1 son lavadas tres veces con solución saturada de cloruro de sodio y secadas. Después de la concentración en vacío se obtienen 43,7 g de 1-metil-3- $\gamma$ -6-ciano-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona bruta  $\gamma$ -R<sub>F</sub> :

5 0,39 (acetato de etilo) $\gamma$ , que es empleada para la siguiente reacción sin purificación adicional.

c) Se disuelven 11g (0,275 moles) de hidróxido de sodio en 33 ml de agua, se agregan 43,7 g (137,5 milimoles) de 1-metil-3- $\gamma$ -6-ciano-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona, disueltos en 135 ml de alcohol etílico, y se pone en ebullición a reflujo durante 18 horas.

A continuación el alcohol es separado por destilación en vacío, el residuo al tiempo que se enfría con hielo es mezclado con 150 ml de ácido sulfúrico 2 N enfriado con hielo,

15 y se extrae diez veces cada vez con 100 ml de dietiléter. Después del secado y de la concentración de las fases en éter reunidas se obtienen 47,4 g de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona bruta, que es recogida directamente en 250 ml

20 de cloruro de metileno y es mezclada a 0°C con 380 ml de una solución etérea 0,5 molar de diazometano. Se deja reposar a 0°C durante 30 minutos y a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración en vacío se obtienen 43,7 g de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -

25 -4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona bruta  $\gamma$ -R<sub>F</sub> : 0,45 (acetato de etilo) $\gamma$ .

d) Este producto es disuelto en 200 ml de metanol, es mezclado con tres gotas de ácido clorhídrico concentrado y puesto en ebullición a reflujo durante 75 minutos. Después de la concentración en vacío se purifica el aceite re-

30

1 manente mediante cromatografía en columna [gel de sílice/  
acetato de etilo (para la separación de los subproductos)]  
y luego acetato de etilo : etanol = 10:1,5]. Se obtienen  
25 g de 1-metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidro-  
5 ximetil-pirrolidona [ $R_F$  : 0,14 (acetato de etilo)]  
 $n_D^{20} = 1.5005$   
IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) :  $\nu = 3450$  (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>  
RMN: disolvente: CDCl<sub>3</sub> N-CH<sub>3</sub>: 2,82 ppm; O-CH<sub>3</sub>: 3,64 ppm

10 Ejemplo 2:

1-isopropil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidroxime-  
til-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (1), partiendo de 1-iso-  
propil-4-(tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona

15

$n_D^{20} = 1.4945$

RMN: disolvente: CDCl<sub>3</sub>; O-CH<sub>3</sub>: 3,63 ppm; N- $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ : 1,14 ppm;  
N-CH: 4,23 ppm

20 Ejemplo 3:

1-n-butil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidroximetil-  
pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (1), partiendo de 1-n-  
butil-4-(tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona.

25

$n_D^{20} = 1.4855$

RMN: disolvente: CDCl<sub>3</sub>; O-CH<sub>3</sub>: 3,61 ppm; N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ : 0,9 ppm

30 Ejemplo 4:

1-metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidroximetil-  
pirrolidona.

1 Se disuelven 29,1 g (91,5 milimoles) de 1-metil-  
-3- $\overline{\text{[6-ciano-2-hexin-il-(1)]}}$ -4-(2-tetrahidropiranyl-oxime-  
til)-pirrolidona en 175 ml de dietiléter y 90 ml de meta-  
5 nol absoluto, la solución se satura a 0 hasta -5°C con clo-  
ruro de hidrógeno gaseoso y se continúa agitando a esta tem-  
peratura durante aproximadamente 2-3 horas. El control por  
cromatografía en capa delgada (gel de sílice,  $\text{CCl}_3$ :  $\text{CH}_3\text{OH}$  =  
90 : 10) muestra que el radical tetrahidropirano es separa-  
do en unos pocos minutos y el nitrilo es transformado en  
10 el espacio de 2 a 3 horas totalmente en el clorhidrato de  
imido-éter. A continuación se eliminan en vacío a 0-20°C  
el cloruro de hidrógeno en exceso y el disolvente. El re-  
siduo se recoge en 150 ml de metanol y la solución se ajusta  
15 a pH = 1,5 - 2, al tiempo que se enfría con hielo, con  
lejía de sosa acuosa al 33%. Para la total hidrólisis del  
clorhidrato de imido-éter la solución es puesta en ebulli-  
ción a reflujo durante 50-60 minutos. Para el tratamiento,  
el metanol es separado por destilación en vacío, el resi-  
dio es mezclado con 50 ml de agua y el éster formado es  
20 extraído con cloruro de metileno. La purificación se efec-  
túa como en el Ejemplo (1) por cromatografía en columna.

Se obtienen 19,1 g de 1-metil-3- $\overline{\text{[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]}}$ -4-hidroxi-  
25 metil-pirrolidona. La sustan-  
cia es idéntica a la obtenida de acuerdo con el Ejemplo  
(1).

Ejemplo 5:

1-metil-3- $\overline{\text{[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]}}$ -4- $\overline{\text{[3-oxo-(E)-1-}}$   
octen-1-il-(1)]}-pirrolidona

30 a) En una solución agitada de 13,2 g (166 mili-

1 moles) de piridina en 200 ml de cloruro de metileno se in-  
corporan en porciones a la temperatura ambiente 8,3 g (83  
milimoles) de trióxido de cromo. Se agita posteriormente  
durante 20 minutos a la temperatura ambiente, se enfría a  
5 0°C y se añade a esto gota a gota una solución de 2,67 g  
(10 milimoles) de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -  
-4-hidroximetil-pirrolidona en 25 ml de cloruro de metile-  
no absoluto en el espacio de 10 minutos. Después de otros  
30 minutos se añaden 75 ml de ácido sulfúrico 2N, la fase  
10 orgánica se separa, se seca y se concentra por evaporación  
en vacío a una temperatura del baño de como máximo 30°C.  
Se obtienen 2,6 g de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-  
(1) $\gamma$ -4-formil-pirrolidona bruta  $\gamma$ -R<sub>F</sub> : 0,26 (acetato de  
etilo) $\gamma$ , que es empleada para la reacción posterior sin  
15 purificación adicional.

b) A una suspensión de 0,29 g (12,5 milimoles)  
de hidruro de sodio en 70 ml de dimetoxietano absoluto se  
añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución  
de 2,44 g (11 milimoles) de dimetil-(2-oxoheptil)-fosfonato  
en 30 ml de dimetoxietano absoluto. Después de agitar pos-  
20 teriormente durante 1,5 horas a 20°C se añaden gota a gota  
2,6 g de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4-for-  
mil-pirrolidona bruta. Se agita posteriormente durante 1,5  
horas a 25°C, se acidifica con ácido sulfúrico 2 N (pH =  
25 3-5), la solución se concentra en vacío y el producto de  
reacción se extrae con dietiléter. La purificación de 1-me-  
til-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(oxo-(E)-1-  
octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona se efectúa por cromatografía en  
columna (gel de sílice; acetato de etilo) R<sub>F</sub> : 0,56 (ace-  
tato de etilo);  
30

1 IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 1740 (C=O), 1690 (C=O), 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 6:

5 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-(E)-1-nonen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (5) empleando dimetil-(2-oxooctil)-fosfonato. R<sub>F</sub>: 0,57 (acetato de etilo);

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 1750 (C=O), 1700 (C=O), 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>

10 Ejemplo 7:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-(E)-1-decen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (5) empleando dimetil-(2-oxononil)-fosfonato. R<sub>F</sub>: 0,57 (acetato de etilo):

15 IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 1740 (C=O), 1700 (C=O), 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 8:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

20 se obtiene análogamente al Ejemplo (5) por empleo de dimetil- $\gamma$ -2-oxo-3-(3-clorofenoxi)-propil $\gamma$ -fosfonato. R<sub>F</sub>: 0,55 (acetato de etilo: metanol = 98:2).

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 1730 (C=O), 1690 (C=O), 1630 (C=C) cm<sup>-1</sup>

25 Ejemplo 9:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxil-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

A una solución de 1,0 g (2,77 milimoles) de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-(E)-1-octen-il(1) $\gamma$ -pirrolidona en 25 ml de dimetoxietano absoluto se

añaden gota a gota a 0°C 15 ml de una solución 0,84 molar de  $Zn(BH_4)_2$  (12,5 milimoles) y se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se agregan a esto 5 ml de ácido sulfúrico 2 N (pH 5), se continúa agitando durante breve tiempo y a continuación se somete a tamponamiento a pH 7 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución filtrada es concentrada en vacío y el residuo es extraído tres veces cada vez con 100 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica es secada y concentrada en vacío. El aceite remanente es purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo).  $R_F$ : 0,55 ( $CHCl_3$  :  $CH_3OH$  = 90 : 10)  
 IR( $CH_2Cl_2$ ) :  $\nu$  = 3450 (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O)  $cm^{-1}$

Ejemplo 10:

15 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-1-nonen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (9) partiendo del producto del Ejemplo (6).  $R_F$  : 0,28 (acetato de etilo).

IR( $CH_2Cl_2$ ):  $\nu$  = 3450 (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O)  $cm^{-1}$

Ejemplo 11:

20 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (9) partiendo del producto del Ejemplo (7).  $R_F$  : 0,29 (acetato de etilo).

IR( $CH_2Cl_2$ ):  $\nu$  = 3450 (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O)  $cm^{-1}$

Ejemplo 12:

25 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

30

1 se obtiene análogamente al Ejemplo (9) partiendo del producto del Ejemplo (8).  $R_F$  : 0,33 (acetato de etilo).

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 3420 (OH), 1730 (C=O), 1680 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

5 Ejemplo 13:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

0,64 g (1,83 milimoles) de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona del Ejemplo (9) son disueltos en una mezcla de 2,5 ml de NaOH 1 N, 5 ml de metanol y 5 ml de dimetoxietano y son agitados a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (pH = 1), se extrae cinco veces, cada vez con 50 ml de cloruro de metileno, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtiene el compuesto deseado en forma de aceite viscoso incoloro.  $R_F$ : 0,34 ( $\text{HCCl}_3$ : OH = 90 : 10)

15 IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 3100 - 3500 (OH), 1730 (C=O), 1680 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

20

Ejemplo 14:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-1-nonen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

25 se obtiene análogamente al Ejemplo (13) partiendo del producto del Ejemplo (10).  $R_F$ : 0,35 ( $\text{CHCl}_3$ :  $\text{CH}_3\text{OH}$  = 90 : 10)

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 3000 - 3500 (OH), 1720 (C=O), 1680 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

30

1 Ejemplo 15:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(R3)-hidroxi-(E)-1-decen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (13) partiendo del pro-

5 ducto del Ejemplo (11).  $R_F$ : 0,58 ( $\text{CHCl}_3$ :  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  = 80:20)

IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 3100 - 3450 (OH), 1735 (C=O), 1690 (C=O)  
cm<sup>-1</sup>

## Ejemplo 16:

10 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (13) partiendo del producto del Ejemplo (12)

$R_F$ : 0,35 ( $\text{CHCl}_3$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$  : 90 : 10)

15 IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3000 - 3500 (OH), 1730 (C=O), 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>

## Ejemplo 17:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4-hidroximetil-pirrolidona

20 En un recipiente de hidrogenación se disuelven 5,4 g (20 milimoles) de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4-hidroximetil-pirrolidona en 50 ml de metanol y se añaden a esto 200 mg de paladio/carbón (9,7% de Pd). Con buena agitación se introduce hidrógeno a 24-26°C. Después de alrededor de 1,5-2 horas se han consumido 890 ml de hidrógeno, y  
25 la reacción pasa a detenerse. Para el tratamiento, el catalizador es filtrado con succión, separado por lavado con metanol y el producto filtrado es concentrado en vacío. Como  
30 residuo se obtienen 5,1 g de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4-hidroximetil-pirrolidona pura.  $R_F$  : 0,15 (aceta-

to de etilo).

$$n_D^{20} = 1.4898$$

$$\text{IR}(\text{CH}_2\text{Cl}_2): \nu = 3450 (\text{OH}), 1735 (\text{C}=\text{O}), 1690 (\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$$

5 Ejemplo 18:

1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4-hidroximetil-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (17), si como compuesto de partida se utiliza 1-butil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-  
10 (1) $\Delta^7$ -4-hidroximetil-pirrolidona.  $R_F = 0,45$  (acetato de etilo).

$$\text{IR}(\text{CH}_2\text{Cl}_2): \nu = 3450 (\text{OH}), 1730 (\text{C}=\text{O}), 1690 (\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$$

Ejemplo 19:

15 1-isopropil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexin-(1) $\Delta^7$ -4-hidroximetil-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (17), si como compuesto de partida se utiliza 1-isopropil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\Delta^7$ -4-hidroximetil-pirrolidona.  $R_F = 0,35$  (acetato de  
20 etilo).

$$\text{IR}(\text{CH}_2\text{Cl}_2): \nu = 3450 (\text{OH}), 1730 (\text{C}=\text{O}), 1690 (\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$$

Ejemplo 20:

1-metil-3- $\Delta^6$ -carbometoxi-hexil-(1) $\Delta^7$ -4- $\Delta^3$ -oxo-(E)-1-octen-il-(1) $\Delta^7$ -pirrolidona

a) En una solución agitada de 13,2 g (166 milimoles) de piridina en 200 ml de cloruro de metileno se incorporan en porciones a la temperatura ambiente 8,3 g (83 milimoles) de trióxido de cromo. Se continúa agitando  
30 durante 20 minutos a la temperatura ambiente, se enfría a

0°C y se añade gota a gota una solución de 2,71 g (10 milimoles) de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4-hidroximetil-pirrolidona en 25 ml de cloruro de metileno absoluto en el espacio de 10 minutos. Después de otros 30 minutos se añaden 75 ml de ácido sulfúrico 2 N, la fase orgánica es separada, secada y concentrada por evaporación en vacío a una temperatura del baño de como máximo 30°C. Se obtienen 2,7 g de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4-formil-pirrolidona bruta  $R_F = 0,26$  (acetato de etilo) $\gamma$ , que es empleada para la siguiente reacción sin purificación adicional.

b) A una suspensión de 0,29 g (12,5 milimoles) de hidruro de sodio en 70 ml de dimetoxietano absoluto se añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 2,44 g (11 milimoles) de dimetil-(2-oxoheptil)-fosfonato en 30 ml de dimetoxietano absoluto. Después de continuar agitando durante 1,5 horas a 20°C se añaden gota a gota 2,7 g de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4-formil-pirrolidona bruta. Se continúa agitando durante 1,5 horas a 25°C, se acidifica con ácido sulfúrico 2 N (pH = 3-5), se concentra la solución en vacío, y el producto de reacción se extrae con dietiléter. La purificación de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona se efectúa por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo)  $R_F = 0,56$  (acetato de etilo).  
 IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 1740$  (C=O), 1690 (C=O), 1640 (C=O) cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 21:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-(E)-1-nonen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (20) con utilización de

1 dimetil-(2-oxooctil)-fosfonato

$R_F = 0,56$  (acetato de etilo).

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 1750$  (C=O), 1700 (C=O), 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>

5 Ejemplo 22:

1-metil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-oxo-(E)-1-decen-  
-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona.

se obtiene análogamente al Ejemplo (20) con utilización de dimetil-(2-oxononil)-fosfonato.  $R_F = 0,57$  (acetato de etilo).

10 IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 1740$  (C=O), 1700, (C=O), 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 23:

1-metil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-oxo-4-(3-cloro-  
fenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

15 se obtiene análogamente al Ejemplo (20) con utilización de dimetil- $\omega$ -2-oxo-3-(3-clorofenoxi)-propil $\gamma$ -fosfonato.

$R_F = 0,55$  (acetato de etilo: metanol = 98:2).

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 1730$  (C=O), 1690 (C=O), 1630 (C=C) cm<sup>-1</sup>

20 Ejemplo 24:

1-metil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-  
-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

A una solución de 1,0 g (2,74 milimoles) de 1-  
metil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-oxo-(E)-1-octen-il-

25 (1) $\gamma$ -pirrolidona en 25 ml de dimetoxietano absoluto se añaden gota a gota a 0°C 15 ml de una solución 0,84 molar de Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (12,5 milimoles) y se sigue agitando durante 2,5 horas a la temperatura ambiente. Se agregan a esto 5 ml de ácido sulfúrico 2 N (pH 5), se agita durante breve tiempo

30 y a continuación se somete a tamponamiento a pH 7 con solu-

1 solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución filtrada es concentrada en vacío y el residuo es extraído tres veces cada vez con 100 ml de cloruro de metileno.

La fase orgánica es secada y concentrada en vacío.

5 El aceite remanente es purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo):  $R_{F1} = 0,42$

$R_{F2} = 0,32$  (acetato de etilo).

IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu = 3450$  (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

10 Ejemplo 25:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-  
-1-nonen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (24), si se parte del producto del Ejemplo (5).  $R_{F1} = 0,44$ ;  $R_{F2} = 0,36$  (acetato de etilo).

IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu = 3450$  (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

15 Ejemplo 26

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-  
-1-decen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (24), si se parte del producto del Ejemplo (22).  $R_{F1} = 0,44$ ;  $R_{F2} = 0,35$  (acetato de etilo).

IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu = 3450$  (OH), 1735 (C=O), 1690 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

25 Ejemplo 27:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-  
(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (24), si se parte del producto del Ejemplo (23).  $R_{F1} = 0,39$  (acetato de etilo).

30

1 IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 3450 (OH), 1730 (C=O), 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 28:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-  
5 -1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

0,64 g (1,74 milimoles) de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona son disueltos en una mezcla de 2,5 ml de NaOH 1 N, 5 ml de metanol y 5 ml de dimetoxietano y son agitados durante 5 horas  
10 a la temperatura ambiente. Se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (pH = 1), se extrae cinco veces, cada vez con 50 ml de cloruro de metileno, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtiene el compuesto deseado en forma de aceite viscoso incoloro.

15 R<sub>F</sub> = 0,31 (CCl<sub>4</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 90 : 10)

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 3100 - 3500 (OH), 1735 (C=O), 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 29:

20 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-1-nonen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (28), si se parte del producto del Ejemplo (25).

R<sub>F</sub> = 0,39 (CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 90 : 10)

25 IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 3000 - 3500 (OH), 1720 (C=O), 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 30

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona  
30

1 se obtiene análogamente al Ejemplo (28), si se parte del producto del Ejemplo (26).

$$R_F = 0,60 \text{ (CHCl}_3 \text{ : C}_2\text{H}_5\text{OH} = 80 : 20)$$

5 IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 3100 - 3450 (OH), 1730 (C=O), 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 31:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona

10 se obtiene análogamente al Ejemplo (28), si se parte del producto del Ejemplo (27).

$$R_F = 0,36 \text{ (CHCl}_3 \text{ : CH}_3\text{OH} = 90 : 10)$$

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 3000-3500 (OH), 1725 (C=O), 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>

15 Ejemplo 32:

1-butil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-octil-(1) $\gamma$ -pirrolidona.

20 Se disuelven 0,65 g (1,6 milimoles) de 1-butil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona en 20 ml de metanol y se agregan a esto 80 mg de paladio/carbón (9,7% de Pd). Con buena agitación se introduce hidrógeno a 23-26°C. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, el catalizador es filtrado con succión, es lavado con metanol y el producto filtrado es concentrado en vacío. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo). Se obtiene 1-butil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-octil-(1) $\gamma$ -pirrolidona en forma de aceite incoloro viscoso.  $R_F = 0,73$  (acetato de etilo).

30 IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 3450 (OH), 1740 (C=O), 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>

1 Ejemplo 33:

1-butil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-(RS)-hidroxi-decil-  
-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (32), si como sustancia  
5 de partida se utiliza 1-butil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-  
-il-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona.

$R_F = 0,75$  (acetato de etilo).

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 3450$  (OH), 1740 (C=O), 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>

10 Ejemplo 34:

1-butil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-(RS)-hidroxi-4-  
(3-clorofenoxi)-butil-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (32), si como sustancia  
de partida se utiliza 1-butil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-  
15 -il-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-  
-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona.  $R_F = 0,30$  (dietiléter).

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 3450$  (OH), 1730 (C=O), 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 35:

20 1-metil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-(RS)-hidroxi-  
-octil-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (32) con utilización de  
1-metil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-(RS)-hidro-  
xi-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona como sustancia de parti-  
25 da.  $R_F = 0,30$  (acetato de etilo).

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 3450$  (OH), 1740 (C=O), 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 36:

30 1-metil-3- $\omega$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\omega$ -3-(RS)-hidroxi-no-  
nil-(1) $\gamma$ -pirrolidona

1 se obtiene análogamente al Ejemplo (32) con utilización de  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
 xi-(E)-1-nonen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona.  $R_F = 0,35$  (acetato de  
 etilo)

5 IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 3450$  (OH), 1740 (C=O), 1680 (C=O), cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 37:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-de-  
 cil-(1) $\gamma$ -pirrolidona

10 se obtiene análogamente al Ejemplo (32) con utilización de  
 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidro-  
 xi-(E)-1-decen-1-il(1) $\gamma$ pirrolidona como sustancia de parti-  
 da.  $R_F = 0,35$  (acetato de etilo).

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 3450$  (OH), 1740 (C=O), 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>

15

Ejemplo 38a:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-octil-(1) $\gamma$ -  
 pirrolidona

20 se obtiene análogamente al Ejemplo (32), si como compuesto  
 de partida se utiliza 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-  
 (1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona.  $R_F = 0,57$   
 (acetato de etilo).

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 1735$  (C=O), 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>

25 Ejemplo 38b:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-oc-  
 til-(1) $\gamma$ -pirrolidona.

A una solución de 1,0 g (2,72 milimoles) de 1-metil-3- $\gamma$ -6-  
 carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-octil-(1) $\gamma$ -pirrolidona en  
 30 25 ml de dimetoxietano absoluto se añaden gota a gota a 0°C

1 15 ml de una solución 0,84 molar de  $Zn(BH_4)_2$  (12,5 milimo-  
 les) y se continúa agitando durante 2,5 horas a la tempera-  
 tura ambiente. Se agregan a esto 5 ml de ácido sulfúrico  
 2N (pH 5), se agita posteriormente durante breve tiempo y  
 5 a continuación se somete a tamponamiento a pH 7 con solu-  
 ción saturada de bicarbonato de sodio. La solución filtra-  
 da es concentrada en vacío y el residuo es extraído tres ve-  
 ces cada vez con 100 ml de cloruro de metileno. La fase or-  
 gánica es secada y concentrada en vacío. El aceite remanen-  
 10 te es purificado mediante cromatografía en columna (gel de  
 sílice, acetato de etilo).  $R_F = 0,30$  (acetato de etilo).  
 IR( $CH_2Cl_2$ ):  $\nu = 3450$  (OH), 1740 (C=O), 1680 (C=C)  $cm^{-1}$

Ejemplo 39a:

15 1-butyl-3- $\omega$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\omega$ -3-oxo-octil-(1)7-  
pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (32), si como compuesto  
 de partida se utiliza 1-butyl-3- $\omega$ -6-carbometoxi-2-hexin-il-  
 (1)7-4- $\omega$ -3-oxo-(E)-1-octen-il-(1)7-pirrolidona.  $R_F = 0,83$   
 20 (acetato de etilo).

IR( $CH_2Cl_2$ ):  $\nu = 1740$  (C=O), 1690 (C=O)  $cm^{-1}$

Ejemplo 39b:

25 1-butyl-3- $\omega$ -6-carbometoxi-hexil-(1)7-4- $\omega$ -3-(RS)-hidroxi-  
octil-(1)7-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (38b) a partir del pro-  
 ducto obtenido de acuerdo con el Ejemplo (39a).  $R_F = 0,72$   
 (acetato de etilo).

IR( $CH_2Cl_2$ ):  $\nu = 3450$  (OH), 1740 (C=O), 1680 (C=C)  $cm^{-1}$

1 Ejemplo 40:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-octil-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (32) también en el caso  
5 de utilizarse 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-oxo-(E)-1-octen-il-(1) $\gamma$ -pirrolidona como compuesto de parti-  
da.  $R_F = 0,57$  (acetato de etilo).

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 1735$  (C=O), 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>

10 Ejemplo 41:

1-metil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-octil-(1) $\gamma$ -pirrolidona

0,64 g (1,735 milimoles) de 1-metil-3- $\gamma$ -6-carbometoxi-hexil-  
15 (1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-octil-(1) $\gamma$ -pirrolidona son disuel-  
tos en una mezcla de 2,5 ml de NaOH 1 N, 5 ml de metanol y  
5 ml de dimetoxietano y son agitados a la temperatura am-  
biente durante 5 horas. Se acidifica con ácido clorhídrico  
concentrado (pH = 1), se extrae cinco veces, cada vez con  
20 50 ml de cloruro de metileno, la fase orgánica se seca so-  
bre sulfato de sodio y se concentra. Se obtiene el compues-  
to deseado en forma de aceite viscoso e incoloro.

$R_F = 0,32$  (HCCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 90 : 10)

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 3100 - 3500$  (OH), 1720 (C=O), 1690 (C=O)  
cm<sup>-1</sup>

25

Ejemplo 42:

1-butil-3- $\gamma$ -6-carbohidroxi-hexil-(1) $\gamma$ -4- $\gamma$ -3-(RS)-hidroxi-octil-(1) $\gamma$ -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (41).

30

$R_F = 0,50$  (HCCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 90 : 10)

1 IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 3100 - 3500 (OH), 1725 (C=O), 1690 (C=O)  
cm<sup>-1</sup>

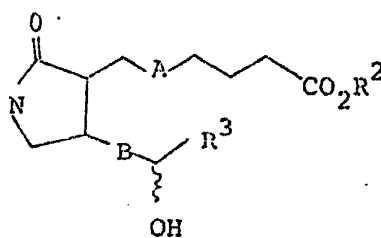
5

## REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se  
10 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas  
pirrolidonas análogas a prostaglandinas de la fórmula I

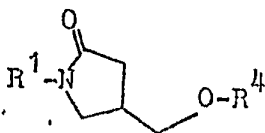
15



20

en donde A significa un grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -C=C-; B significa  
ca un grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> ó -CH=CH- con la condición de que A  
sólo significa el grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, cuando B significa el  
25 grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> significa un radical alcohilo de cadena  
recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono o un radical  
cicloalcohilo con 3 a 7 miembros en el anillo, pudiendo el  
radical cicloalcohilo estar sustituido con grupos alcohilo  
o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena recta o ramificada; R<sup>2</sup> significa  
30 hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático de bajo peso

1 molecular o un radical hidrocarbonado cicloalifático o ara-  
 lifático con 3 a 8 átomos de carbono;  $R^3$  significa un radi-  
 cal alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 10 átomos  
 de carbono, que a su vez puede estar sustituido con un ra-  
 5 dical O- ó S-alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono; con un  
 radical fenoxi, que puede estar sustituido con uno o varios  
 grupos alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono eventualmente  
 sustituidos con halógeno, con átomos de halógeno o con ra-  
 dicales fenoxi eventualmente sustituidos con halógeno, con  
 10 un radical O-furilo o un radical O-bencilo, que a su vez  
 pueden llevar grupos alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono  
 en calidad de sustituyentes, o con un radical trifluorome-  
 tilo, un radical cicloalcoholo con 3 a 7 miembros en el  
 anillo, o un radical fenilo o furilo, que a su vez pueden  
 15 estar sustituidos con uno o varios grupos alcoholo con 1 a  
 3 átomos de carbono y en donde las cadenas laterales se en-  
 cuentran en posición trans una con respecto a la otra en  
 las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidona, así como de  
 las sales de metal y de aminas fisiológicamente compatibles  
 20 de los ácidos libres, caracterizado porque a<sub>1</sub>) se hace reac-  
 cionar una pirrolidona de la fórmula

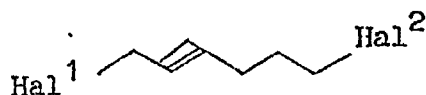


30 en donde  $R^1$  tiene los significados mencionados con ocasión  
 de la fórmula I y  $R^4$  representa un grupo fácilmente separa-  
 ble en medio ácido, en presencia de una base de la fórmula

MeB

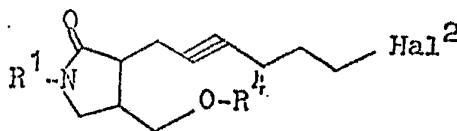
III

en la que Me representa un átomo de metal alcalino y B re-  
 presenta hidrógeno, un radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena  
 5 recta o ramificada o el grupo  $-N \begin{matrix} R^5 \\ \diagdown \\ R^6 \end{matrix}$ , en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>  
 son iguales o diferentes y significan alcohol (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) o  
 cicloalcohol (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), con un halogenuro de alquino de  
 la fórmula



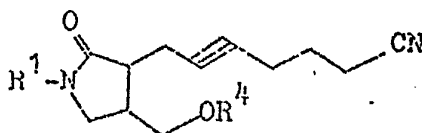
IV

en la que Hal<sup>1</sup> significa bromo y Hal<sup>2</sup> significa cloro, o  
 15 Hal<sup>1</sup> significa yodo y Hal<sup>2</sup> significa bromo, o Hal<sup>1</sup> signifi-  
 ca yodo y Hal<sup>2</sup> significa cloro, para formar un compuesto  
 de la fórmula



V

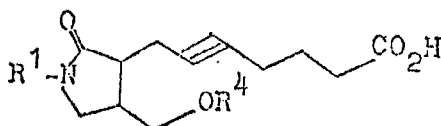
a<sub>2</sub>) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula V, obte-  
 25 nido, con un cianuro de metal alcalino, formándose el cian-  
 oalquino de la fórmula



VI

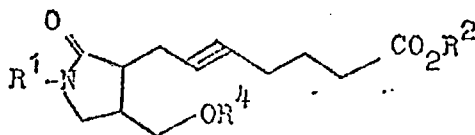
30

1 en donde  $R^1$  y  $R^4$  tienen los significados mencionados con  
 ocasión de la fórmula II; a<sub>3</sub>) se hidroliza el nitrilo de  
 la fórmula VI, obtenido en medio básico para formar un áci-  
 do alquinoico de la fórmula



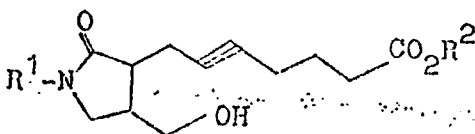
VII

10 en donde  $R^1$  y  $R^4$  tienen los significados mencionados con  
 ocasión de la fórmula II; a<sub>4</sub>) se transforma el compuesto  
 de la fórmula VII, obtenido, en los ésteres de la fórmula



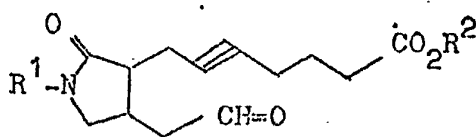
VIII

20 en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados mencionados con  
 ocasión de la fórmula I y  $R^4$  tiene los significados men-  
 cionados con ocasión de la fórmula II; a<sub>5</sub>) se separa el  
 25 grupo protector  $R^4$  en un compuesto de la fórmula VIII en  
 condiciones ácidas, formándose un alcohol de la fórmula



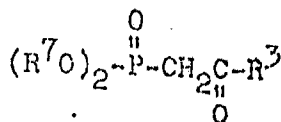
IX

1 en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados indicados con oca-  
 sión de la fórmula I; o a<sub>5</sub>) se llevan a cabo la esterifica-  
 ción del compuesto de la fórmula VII así como la separación  
 del grupo protector  $R^4$  en una sola etapa; o a<sub>5</sub>") se trans-  
 5 forma el grupo nitrilo existente en el compuesto de la fór-  
 mula VI, en medio ácido, directamente en un grupo éster con  
 simultánea separación del grupo protector  $R^4$ ; a<sub>6</sub>) se oxida  
 el alcohol obtenido de la fórmula IX, obteniéndose un al-  
 dehído de la fórmula



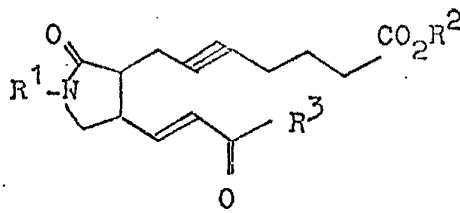
X

15 en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados indicados con  
 ocasión de la fórmula I; a<sub>7</sub>) se hace reaccionar el aldehí-  
 do de la fórmula X, obtenido, con un fosfonato de la fór-  
 mula



XI

25 en donde  $R^3$  tiene los significados indicados con ocasión  
 de la fórmula I y  $R^7$  significa un radical alcohilo ( $C_1-C_4$ )  
 no ramificado, para formar un compuesto de la fórmula



XII

5 en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I; a<sub>g</sub>) en el compuesto de la fórmula XII, obtenido, se reduce el grupo cetocarbonilo, formándose un compuesto de la fórmula I, en donde A significa el grupo  
 10  $-C=C-$  y B significa el grupo  $-CH-CH-$ .

2a.- Procedimiento para la preparación de nuevas pirrolidonas análogas a prostaglandinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de cincuenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 09. JUL. 77

P.A.

**Fernando de Elizaburu**  
 Por Poder.

20

25

30