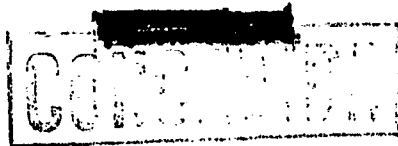




ESPAÑA



PATENTE DE INVENCION

ES

11

21

22

NUMERO	458.264
FECHA DE PRESENTACION	28-4-1977

A 1

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
P 26 19 638.3	4-5-76	R.F.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ANALOGOS A PROSTAGLANDINAS"

71 SOLICITANTE (ES)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 76/F 096)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Dr. Gerhard Beck, Dr. Rudolf Kunstmann, Dr. Ulrich Lerch y Dr. Bernward Schölkens

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P-65.671)

Concedido el Registro de acuerdo UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA con los datos que figuran en la presente descripción según el contenido de la Memoria adjunta.

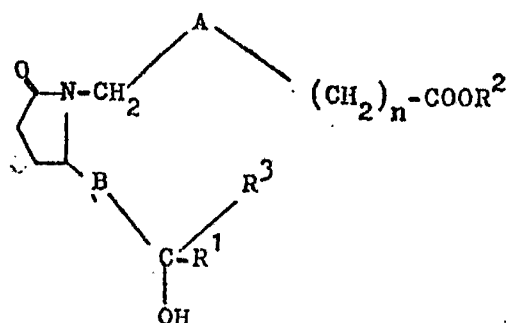
1 Las prostaglandinas son un grupo de sustancias
naturales, que eran aisladas de diferentes tejidos anima-
les. En los mamíferos son responsables de un gran número
de efectos fisiológicos. Las prostaglandinas naturales
5 poseen un esqueleto carbonado por lo general de 20 átomos
de carbono, y se diferencian entre sí principalmente por
el contenido mayor o menor de grupos hidroxilo o de dobles
enlaces en el anillo de ciclopentano (respecto a la es-
trutura y el efecto de las prostaglandinas véase, entre
10 otras citas, M.F. Cuthbert "The Prostaglandins, Pharmaco-
logical and Therapeutic Advances", William Heinemann Medi-
cal Books, Ltd. Londres (1973)).

La síntesis de compuestos análogos a ácidos
prostanóicos, que no se presentan en la naturaleza, en los
15 que estén diferenciados el gran número de efectos farma-
cológicos de los ácidos prostanóicos naturales, adquiere
una importancia creciente. En las solicitudes de paten-
tes españolas Nº 449.095 y 453.998 se describen por prime-
ra vez prostaglandinas, en las que el carbono de la posi-
20 ción 8 de las prostaglandinas naturales está reemplazado
por nitrógeno. Independientemente de ello, en Tetrahe-
dron Letters 2931 (1975) está descrita la síntesis de un
único representante de este tipo.

La presente invención se refiere a nuevos com-
25 puestos análogos a prostaglandinas, de la fórmula I.

1

5



10

en la que

R^1 significa un radical hidrocarbonado alifático con 1-10 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, o un radical hidrocarbonado cicloalifático con 3-7 átomos de carbono, que en cada caso pueden estar

15

sustituídos con
a) un radical alcoxi, alcoholtilio, alqueniloxi o alqueniltio con 1-5 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada,

20

b) un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosustituído o disustituído con un grupo alcoholilo con 1-3 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógenos, con átomos de halógeno, con un radical fenoxi eventualmente sustituido con halógenos, o con un radical alcoxi con 1-4

25

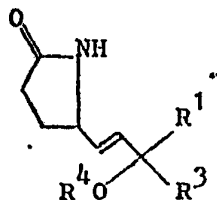
átomos de carbono,

- 1 c) un radical furiloxi, tieniloxi o benciloxi, que a su vez pueden estar monosustituídos o disustituídos en el núcleo con un grupo alcoholilo con 1-3 átomos de carbono, eventualmente sustituido con halógenos, con átomos de halógeno
- 5 d) un grupo trifluorometilo o un grupo pentafluoroetilo, e) un radical cicloalcoholilo con 3-7 átomos de carbono, f) un radical fenilo, tienilo o furilo, que a su vez pueden estar monosustituídos o disustituídos con un grupo alcoholilo con 1-3 átomos de carbono, eventualmente sustituido con halógenos, con átomos de halógeno o con un grupo alcoxí con 1-4 átomos de carbono,
- 10 R² significa un radical hidrocarbonado alifático o cicloalifático con 2-6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, un radical hidrocarbonado aralifático con 7 u 8 átomos de carbono o, en el caso de que no signifiquen simultáneamente R¹ hidrógeno, R³ n-pentilo, A el grupo -CH₂-CH₂-, B el grupo -CH = CH - y n el número tres, significa un grupo metilo o un átomo de
- 15 hidrógeno,
- 20 R³ significa hidrógeno o un radical alcoholilo de cadena recta o ramificada, con 1 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado aralifático con 7 u 8 átomos de
- 25 carbono,

1 A y B significan un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$,
pudiendo A y B ser iguales o diferentes, pero no pudiendo
significar simultáneamente un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$,
n significa el número dos, tres o cuatro,
5 así como las sales fisiológicamente compatibles de meta-
les o de aminas de estos compuestos.

Objeto de la invención es además un procedimien-
to para la preparación de compuestos de la fórmula I, que
está caracterizado porque

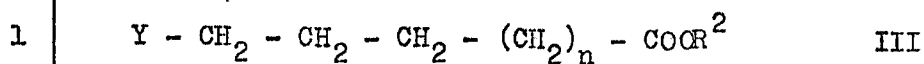
10 a₁) un compuesto de la fórmula II



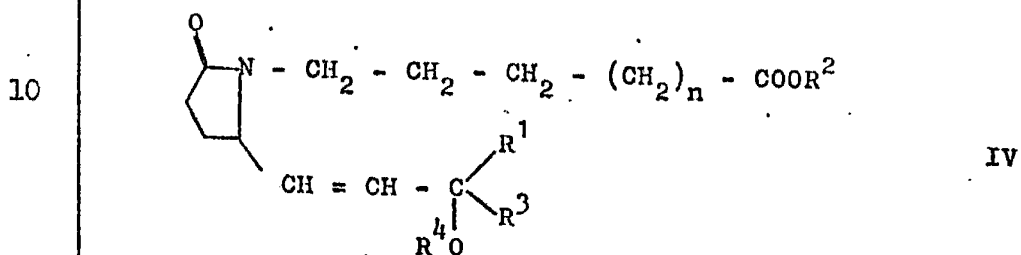
II

15

20 en la que R^1 y R^3 tienen los significados indicados para
la fórmula I, y R^4 representa un grupo protector separa-
ble en condiciones ácidas, se desprotoniza junto al nitró-
geno con una base, y el anión así formado se hace reaccio-
nar con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula
25 III



en la que R^2 y n tienen los significados indicados para
 la fórmula I, e Y representa un radical reemplazable en
 5 una sustitución nucleófila, para formar un compuesto de
 la fórmula IV



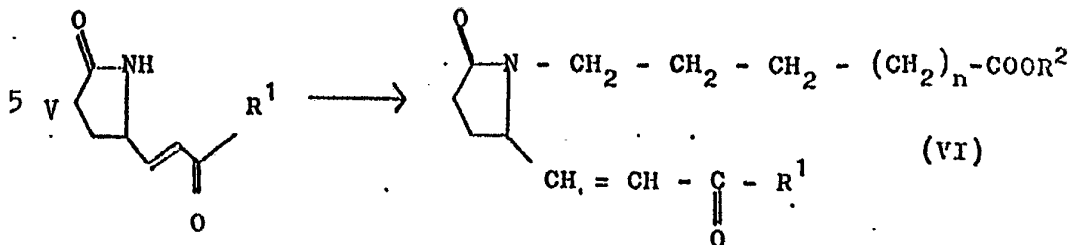
15

a_2) se separa el grupo protector de alcohol R^4 en un com-
 puesto de la fórmula IV, formándose un compuesto de la fór-
 mula I, en la que A significa un grupo $-CH_2-CH_2-$ y B un
 grupo $-CH=CH-$, y el compuesto obtenido se transforma even-
 20 tualmente en una sal fisiológicamente compatible de un me-
 tal o de una amina, o

$a_{2.1}$) un compuesto de la fórmula V se hace reaccionar co-
 mo se ha descrito en a_1) para formar un compuesto de la
 fórmula VI

25

1



10

en la que R^1 , R^2 y n tienen los significados indicados para la fórmula I,

15

a_{2.2}) en un compuesto de la fórmula VI se reduce la función cetónica o se hace reaccionar con un compuesto organometálico, preparado a partir de R^3-X , en la que X significa un átomo de halógeno, R^3 tiene el significado mencionado para la fórmula I, pero no puede ser hidrógeno, obteniéndose un compuesto de la fórmula I, en la que A significa un grupo $-CH_2-CH_2-$ y B significa un grupo $-CH=CH-$, y eventualmente

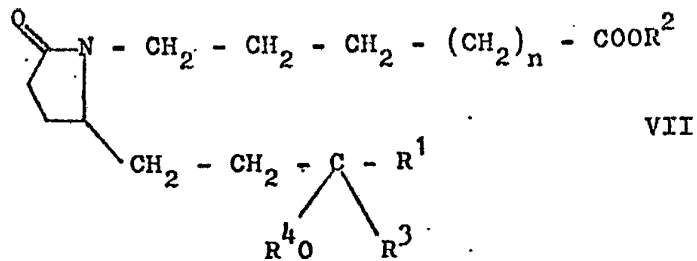
20

a₃) se hidrogena el compuesto de la fórmula I, en la que A significa un grupo $-CH_2-CH_2-$ y B un grupo $-CH=CH-$, resultando un compuesto de la fórmula I, en la que A y B significan en cada caso un grupo $-CH_2-CH_2-$, y este compuesto se transforma eventualmente en una sal fisiológicamen-

25

1 te compatible de un metal o de una amina, o
 a_{3.1}) se hidrogena un compuesto de la fórmula IV, formán-
 dose un compuesto de la fórmula VII,

5



10

15 en la que R¹, R², R³ y n tienen los significados indica-
 dos para la fórmula I, y R⁴ representa un grupo protector
 separable en condiciones ácidas, y

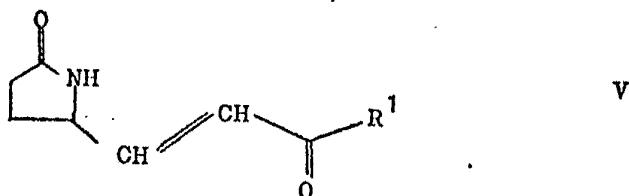
a_{3.2}) en un compuesto de la fórmula VII se separa el gru-
 po protector de alcohol formándose un compuesto de la fór-
 mula I, en la que A y B significan en cada caso un grupo
 20 -CH₂-CH₂-, y eventualmente el compuesto obtenido se trans-
 forma en una sal fisiológicamente compatible de un metal
 o de una amina, o

b_{1.1}) en un compuesto de la fórmula V

25

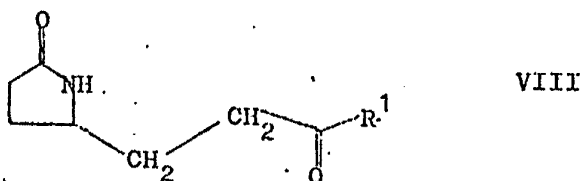
1

5



10 se hidrogena el doble enlace, formándose un compuesto de la fórmula VIII, en la que R¹ tiene el significado indicado para la fórmula I,

15



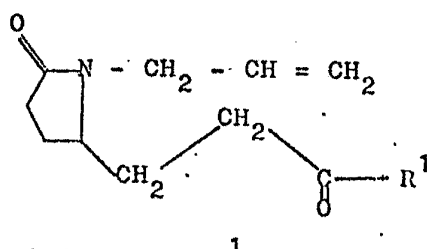
20

b_{1.2}) el compuesto de la fórmula VIII se desprotoniza junto al nitrógeno con una base, y el anión formado se hace reaccionar con un halogenuro de alilo para formar un compuesto de la fórmula IX

25

1

5

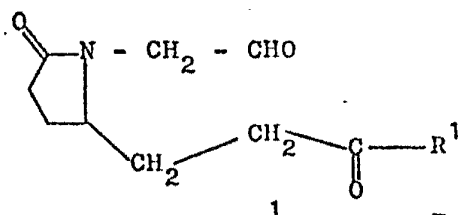


IX

10 en la que R^1 tiene el significado indicado para la fórmula I,

b_{1.3}) el compuesto de la fórmula IX obtenido se somete a una ozonólisis, formándose un aldehído de la fórmula X

15



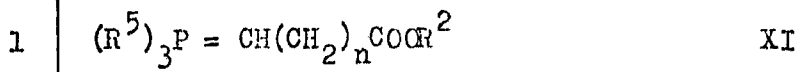
X

20

en la que R^1 tiene el significado indicado para la fórmula I,

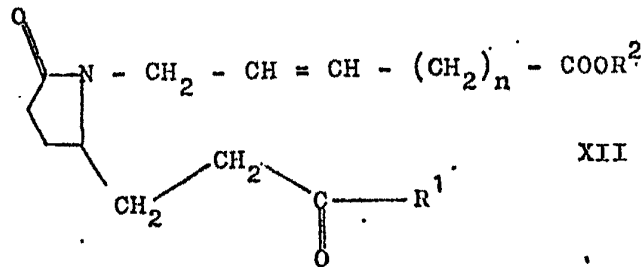
b_{1.4}) el aldehído de la fórmula X obtenido se hace reaccionar con una ilida de la fórmula XI

25



5 en la que n y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I, o R^2 puede también representar un átomo de un metal alcalino, los R^5 significan radicales alcohilo con 1-4 átomos de carbono, iguales o diferentes, de cadena recta, o radicales fenilo, para formar un compuesto de la fórmula XII

10



15

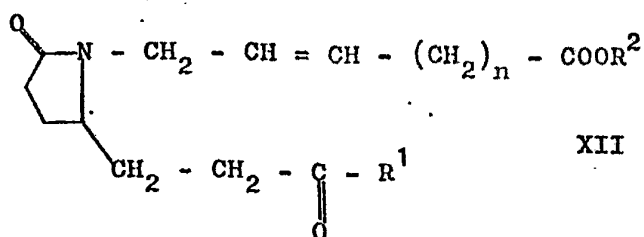
en la que R^1 , R^2 y n tienen los significados indicados para la fórmula I,

20 b_{1.5}) el grupo cetónico del compuesto de la fórmula XII

25

1

5



10

se hace reaccionar con un compuesto organometálico, preparado a partir de $\text{R}^3 - \text{X}^v$, donde X^v representa un átomo de halógeno y R^3 tiene el significado mencionado para la fórmula I, pero no puede ser hidrógeno, o se reduce el grupo cetónico en XII, formándose un compuesto de la fórmula I, en la que A representa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ y B un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, y el compuesto obtenido se transforma eventualmente en una sal fisiológicamente compatible de un metal o de una amina, o

15

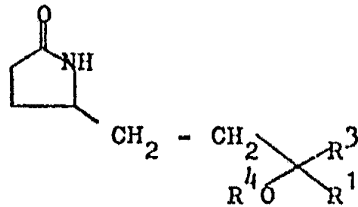
20

b_{2.1}) en un compuesto de la fórmula II se hidrogena el doble enlace, formándose un compuesto de la fórmula XIII

25

1

5

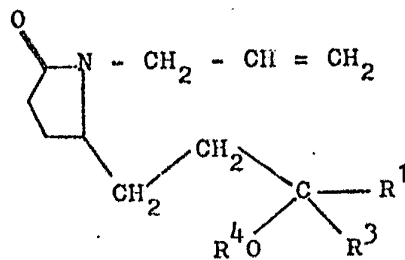


XIII

10 en la que R^1 y R^3 tienen los significados indicados para la fórmula I, y R^4 representa un grupo fácilmente separable en condiciones ácidas,

b_{2.2}) el compuesto de la fórmula XIII obtenido se desprotoniza junto al nitrógeno con una base, y el anión formado se hace reaccionar con un halogenuro de alilo para formar un compuesto de la fórmula XIV

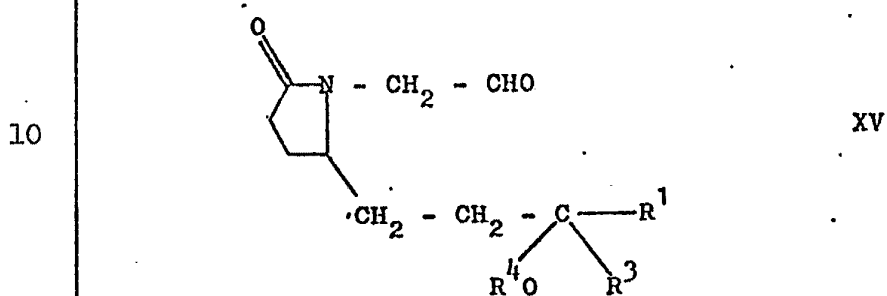
20



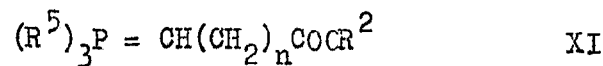
XIV

25

- 1 en la que R^1 y R^3 tienen los significados indicados para
 la fórmula I, y R^4 representa un grupo protector fácilmente
 separable en condiciones ácidas,
 b_{2.3}) el compuesto de la fórmula XIV obtenido se somete a
 5 una ozonólisis, formándose un aldehído de la fórmula XV

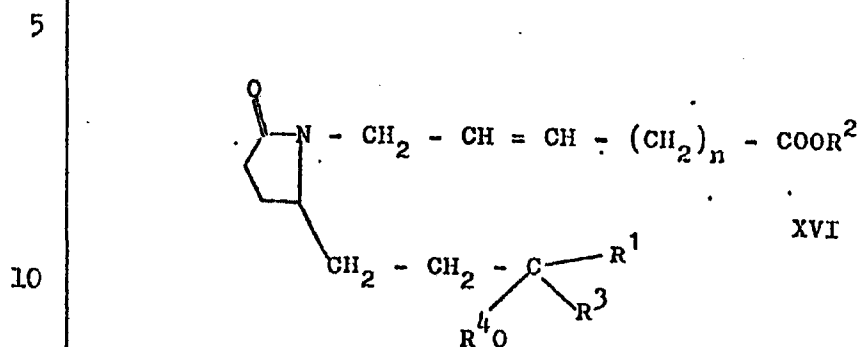


- 15 en la que R^1 y R^3 tienen los significados indicados para
 la fórmula I, y R^4 representa un radical fácilmente sepa-
 rable en condiciones ácidas,
 b_{2.4}) el aldehído de la fórmula XV obtenido se hace reac-
 20 cionar con una ilida de la fórmula XI



- 25 en la que n y R^2 tienen los significados indicados para
 la fórmula I, o R^2 representa también un átomo de un metal

1 alcalino, y los R^5 significan radicales alcohilo con 1-4
 5 átomos de carbono, iguales o diferentes, de cadena recta,
 o radicales fenilo, para formar un compuesto de la fórmula
 la XVI



15 en la que R^1 , R^2 , R^3 y n tienen los significados indicados
 para la fórmula I, y R^4 representa un grupo protector fá-
 cilmente separable en condiciones ácidas,

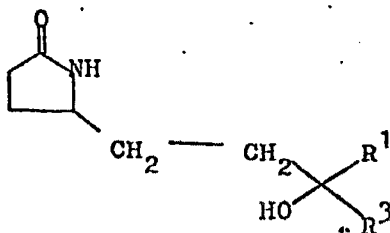
20 b_{2.5}) a partir de un compuesto de la fórmula XVI se separa
 el grupo protector R^4 , formándose un compuesto de la fór-
 mula I, en la que A representa un grupo $-CH=CH-$ y B un gru-
 po $-CH_2-CH_2-$, y eventualmente

b₃) un compuesto de la fórmula I, en la que A significa un
 grupo $-CH=CH-$ y B un grupo $-CH_2-CH_2-$, se hidrogena para
 formar un compuesto de la fórmula I, en la que A y B repre-
 sentan en cada caso un grupo $-CH_2-CH_2-$, o

25 b_{4.1}) la función cetónica en un compuesto de la fórmula

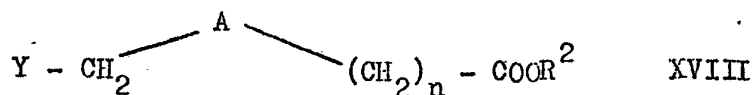
- 1 VIII se reduce o se hace reaccionar con un compuesto orga-
 5 nometálico, preparado a partir de $R^3 - X$, donde X represen-
 ta un átomo de halógeno y R^3 tiene el significado mencio-
 nado para la fórmula I, pero no puede representar hidróge-
 no, formándose un compuesto de la fórmula XVII

10



XVII

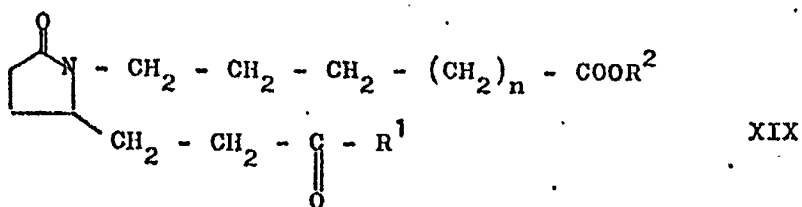
- 15 en la que R^1 y R^3 poseen los significados indicados para
 la fórmula I, y
 b_{4.2}) el compuesto de la fórmula XVII se desprotoniza jun-
 to al nitrógeno con una base, y el anión formado se hace
 reaccionar con un derivado de ácido carboxílico de la fór-
 20 mula XVIII



25

1 en la que R^2 , A y n tienen los significados indicados para la fórmula I, e Y representa un radical reemplazable en una sustitución nucleófila, formándose un compuesto de la fórmula I, en la que A significa un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o
 5 un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ y B significa un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o c_1) un compuesto de la fórmula VIII se desprotoniza junto al nitrógeno con una base y el anión formado se hace reaccionar con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula III, formándose un compuesto de la fórmula XIX

10



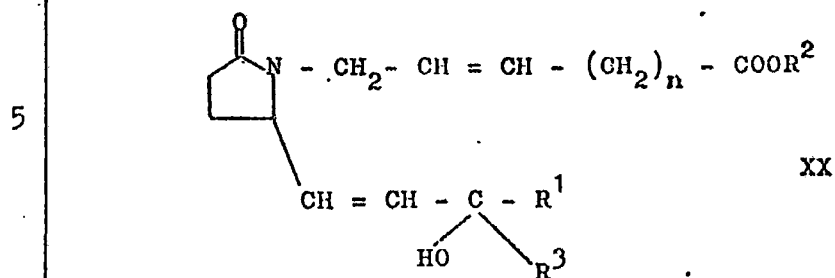
15

en la que R^1 , R^2 y n tienen los significados indicados para la fórmula I, y
 c_2) la función cetónica del compuesto de la fórmula XIX se reduce o se hace reaccionar con un compuesto organometálico, preparado a partir de $\text{R}^3 - \text{X}$, donde X significa un átomo de halógeno y R^3 tiene el significado mencionado para la fórmula I, pero no puede representar hidrógeno, formándose un compuesto de la fórmula I, en la que A y B representan en cada caso un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o

20

25

1 d) se hidrogena un compuesto de la fórmula XX



10 formándose un compuesto de la fórmula I, en la que A y B representan en cada caso un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Entre los significados mencionados para los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 , así como para n, A y B son preferidos los siguientes:

- 15 Para R^1 : un radical hidrocarbonado alifático con 1-7 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, o un radical hidrocarbonado cicloalifático con 5-7 átomos de carbono, que en cada caso pueden estar sustituidos con
- 20 a) un radical alcoxi, alcoholtilio, alquenciloxi o alquenciltilio de cadena recta o ramificada con 1-4 átomos de carbono,
- b) un radical fenoxi, que a su vez puede estar monosustituido o disustituido con un grupo alcoholilo
- 25 con 1-3 átomos de carbono, el grupo trifluorome-

- 1 tilo, átomos de halógeno, un radical fenoxi eventual-
 tualmente sustituido con halógenos, o un radical
 alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono,
- 5 c) un radical tieniloxi o benciloxi, que a su vez
 pueden estar monosustituídos o disustituídos con
 un grupo alcoholilo con 1-3 átomos de carbono. el
 grupo trifluorometilo, átomos de halógeno o un
 grupo alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono,
- 10 d) un grupo trifluorometilo,
- e) un radical cicloalcoholilo con 5-7 átomos de car-
 bono,
- f) un radical fenilo o un radical tienilo, que a
 su vez pueden estar monosustituídos o disustituí-
 dos con un grupo alcoholilo con 1-3 átomos de car-
15 bono, el grupo trifluorometilo, átomos de halóge-
 no o un grupo alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono,
- para R^2 : un radical alcoholilo con 1-6 átomos de carbono de
 cadena recta o ramificada, un radical alquenilo
 con 2-4 átomos de carbono de cadena recta o rami-
20 ficada, un radical cicloalcoholilo con 5 ó 6 áto-
 mos de carbono, o un radical aralcoholilo con 7 u
 8 átomos de carbono,
- para R^3 : hidrógeno, un radical alcoholilo con uno a cinco
 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada,
25 un radical alquenilo o alquinilo con dos a cinco

1 átomos de carbono.

En especial son preferidos los significados siguientes:

5 para R^1 : un radical alcoholo de cadena recta o ramifica-
da con 1 - 7 átomos de carbono, un radical alque-
nilo de cadena recta o ramificada con 3-5 átomos
de carbono, o un radical cicloalcoholo con 5 - 7
átomos de carbono, que pueden estar sustituidos
con:

10 a) un radical alcoxi, alcoholitio, alqueniloxi o
alqueniltio de cadena recta o ramificada, con 1-3
átomos de carbono,

15 b) un radical fenoxi, que a su vez puede estar mo-
nosustituido o disustituido con un grupo metilo,
trifluorometilo o metoxi, cloro, flúor o un radi-
cal fenoxi eventualmente sustituido con cloro o
flúor,

20 c) un radical tieniloxi o benciloxi, que en cada
caso pueden estar monosustituidos o disustituidos
en el núcleo con un grupo metilo, trifluorometilo
o metoxi, cloro o flúor,

d) un grupo trifluorometilo,

e) un radical cicloalcoholo con 5-7 átomos de car-
bono,

25 f) un radical fenilo o tienilo, que a su vez pue-
den estar monosustituidos o disustituidos con un

- 1 grupo metilo, trifluorometilo o metoxi, cloro o flúor.
- Para R²: un radical alcoholo de cadena recta con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoholo ramificado con 3-5 átomos de carbono, un radical alqueno de cadena recta con 2 átomos de carbono, el radical ciclopentilo o ciclohexilo, así como el radical bencilo.
- 5
- Para R³: hidrógeno, el radical metilo, etilo o propilo, o un radical alqueno o alquino con dos o tres átomos de carbono,
- 10

n significa preferentemente el número 3.

Son especialmente preferidos los compuestos en los que B significa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

- 15 Entre los sustituyentes para R¹ son muy especialmente preferidos, por ejemplo, los mencionados a continuación:

2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 3-etilpentilo, 1-dimetil-4-pentenilo, 5-metil-4-hexenilo, 20 1-metil-5-ciclohexilpentilo, 4-cicloheptilidenbutilo, 4-trifluorometilbutilo, 5-trifluorometilheptilo, 1,1-dimetil-6-trifluorometilhexilo, 1-metil-5-trifluorometilpentilo, 1,1-difluor-4,4-dimetilpentilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-trifluorometilciclohexilo, 3-trifluorometilciclohe- 25 xilo, 2-trifluorometilcicloheptilo, 3-trifluorometilciclo-

1 pentilo, 3,3-dimetil-2-oxapentilo, 3-metil-2-oxahexilo,
4,4-dimetil-2-oxapentilo, 1,1,4-trimetil-2-oxapentilo,
3,4-dimetil-2-oxapentilo, 5-metil-2-oxa-4-hexenilo, 2,2-
5 -dimetil-3-oxaheptilo, 1,1-dimetil-3-oxahexilo, 1,1-di-
metil-3-oxaoctilo, 1,1,5,5-tetrametil-3-oxahexilo, 1-me-
til-3-oxahexilo, 1-metil-3-oxaoctilo, 1,1,6-trimetil-3-
-oxa-5-heptenilo, 1,1,6-trimetil-3-oxaheptilo, 7-metil-
-4-oxaoctilo, 1,1-dimetil-4-oxa-6-heptenilo, 4-metoxici-
10 clohexilo, 3-butoxiciclohexilo, 2-etoxiciclohexilo, 3-eto-
xiciclopentilo, 4-metoxicicloheptilo, 2-tiapentilo, 2-tia-
hexilo, 2-tiaheptilo, 4,4-dimetil-2-tiapentilo, 5-metil-
-2-tia-4-hexenilo, 3-tiapentilo, 3-tiahexilo, 5,5-dime-
til-3-tiahexilo, 1,1-dimetil-3-tiapentilo, 1,1-dimetil-4-
-tiapentilo, 4-clorofenoximetilo, 2-clorofenoximetilo,
15 2,3-diclorofenoximetilo, 2,4-diclorofenoximetilo, 2,5-di-
clorofenoximetilo, 2,6-diclorofenoximetilo, 3,4-diclorofe-
noximetilo, 3,5-diclorofenoximetilo, 2-cloro-6-metilfeno-
ximetilo, 2-cloro-4-metilfenoximetilo, 3-cloro-2-metilfe-
noximetilo, 4-cloro-2-metilfenoximetilo, 5-cloro-2-metil-
20 fenoximetilo, 4-trifluorometilfenoximetilo, 2-trifluoro-
metilfenoximetilo, 2-metil-5-trifluorometilfenoximetilo,
3-metil-5-trifluorometilfenoximetilo, 3-fluorofenoxime-
tilo, 2-fluorofenoximetilo, 2-fluor-4-trifluorometilfenoxi-
metilo, 3,4-difluorofenoximetilo, 4-fluor-2-metilfenoxime-
25 tilo, 4-fenoxifenoximetilo, 3-para-clorofenoxifenoximetilo,

1 4-metoxifenoximetilo, 3-metoxifenoximetilo, 4-cloro-3-metoxifenoximetilo, 3-cloro-4-metoxifenoximetilo, 4-metoxi-3-metilfenoximetilo, 4-metoxi-2-metilfenoximetilo, 3-metoxi-5-metilfenoximetilo, 3-clorofenoxietilo, 4-clorofenoxietilo, 3-trifluorometilfenoxietilo, 4-metoxifenoxietilo, 3-metilfenoxietilo, 4-fluorofenoxietilo, 3-cloro-5-metilfenoxietilo, 1-(3-trifluorometilfenoxi)-propilo-2, 1-(3-cloro-2-cloro-3-metilfenoxi)-propilo-2, 1-(4-fluorofenoxi)-propilo-2, 1-(4-cloro-3-metilfenoxi)-propilo-2, 1-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-propilo-2, 1-(3-trifluorometilfenoxi)-2-metilpropilo-2, 1-(3-clorofenoxi)-2-metilpropilo-2, 1-(4-fluorofenoxi)-2-metilpropilo-2, 1-(3,4-diclorofenoxi)-2-metilpropilo-2, 1-(3-cloro-4-metilfenoxi)-2-metilpropilo, 1-(3-cloro-4-fenoxifenoxi)-2-metilpropilo, 1,1-dimetil-4-fenoxibutilo, 15 1,1-dimetil-4-(3-trifluorometilfenoxi)-butilo, benciloximetilo, 3-clorobencil-oximetilo, 3-trifluorometil-benciloximetilo, 4-metoxibencil-oximetilo, 3-fenoxibenciloximetilo, 2-metil-benciloximetilo, 4-cloro-3-metoxibenciloximetilo, 3-metoxi-5-metilbenciloximetilo, 1-(3-clorobenciloxi)-2-metilpropilo-2, 1-(4-trifluorometilbenciloxi)-propilo-2, 4-fluorobenciloxipropilo, 4-(3-clorofenoxi)-ciclohexilo, 4-(3-trifluorometilfenoxi)-ciclohexilo, 2-fenoxiciclohexilo, 4-(2-clorobenciloxi)-ciclohexilo, bencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-metilbencilo, 3-clorofeniletilo, 25 4-fluorofeniletilo, 2-metil-1-fenilpropilo-2, 1,1-dimetil-

1 -4-fenilo, 2-metil-3-tieniloximetilo, 2-cloro-3-tieniloxi-
metilo, 2-cloro-4-tieniloximetilo, 3-cloro-4-tieniloxime-
tilo, 2,5-dimetil-3-tieniloximetilo, 2-cloro-3-metil-4-
-tieniloximetilo, 2-tieniloximetilo, 4-metil-2-tieniloxi-
5 metilo, 5-cloro-2-tieniloximetilo, 5-cloro-3-metil-2-tie-
niloximetilo, 3,5-dimetil-2-tieniloximetilo, 1-(3-tienil)-
-2-metilpropilo-2, 3-(3-tienil)-1-metilpropilo, (2-metoxi-
tienil-4)-propilo, 3-tenilo, 2-cloro-4-tenilo, 2-metil-5-
-tenilo, tienilbutilo, 1,1-dimetil-3-tienil-propilo, (4-
10 -metoxi-2-tienil)-etilo.

Los compuestos de las fórmulas II ($R^3 = H$) y V,
utilizados como materiales de partida para el procedimien-
to mencionado en a), se sintetizan en las condiciones men-
cionadas en la solicitud de patente española Nº 449.095.
15 Los compuestos de la fórmula II ($R^3 \neq H$) pueden ser pre-
parados según los datos citados en la solicitud de paten-
te alemana P 25 56 326.2 (HOE 75/F 315).

La alcoholación de los compuestos de las fórmu-
las II y V con un derivado de ácido carboxílico de la fór-
mula XIII se lleva a cabo según métodos habituales. En
20 tal caso se procede desprotonizando el nitrógeno con una
base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio o
potasio, amida de sodio o potasio, hidruro sódico, butila-
to terciario de potasio, diisopropilamida de litio o ci-
clohexil-isopropilamida de litio, y añadiendo a continua-
25

1 ción el agente de alcoholación en forma de sustancia o disuelto en el disolvente correspondiente.

5 Como sustituyentes Y en XII entran en consideración en tal caso principalmente los radicales ácidos de los ácidos metansulfónico, para-bromobenzenosulfónico y para-toluenosulfónico, pero sobre todo cloro, bromo y yodo, correspondiendo la mayor importancia al bromo y al yodo.

10 La reacción de la base con los compuestos de las fórmulas II y V, a causa de la sensibilidad al aire y a la humedad de las bases y de los carbaniones formados, se lleva a cabo con exclusión del aire y de la humedad. Como disolventes entran especialmente en consideración líquidos polares apróticos, que incluso a temperaturas bajas poseen un poder disolvente suficiente y que son inertes en las 15 condiciones de reacción. Eventualmente, para la disminución del punto de solidificación se utilizan mezclas de dos o varios disolventes. Son preferidos, por ejemplo, éteres, tales como dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, y además 20 dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o también tolueno. Las temperaturas de reacción están entre -30°C y $+100^{\circ}\text{C}$, de preferencia entre -10°C y $+80^{\circ}\text{C}$.

25 El tratamiento se puede realizar, por ejemplo, mezclando la mezcla de reacción con una cantidad determi-

1 nada de agua, separando la fase orgánica, extrayendo la
fase acuosa varias veces con un disolvente orgánico, y
secando y concentrando las fases orgánicas reunidas. En
5. destilación en alto vacío, pero en la mayoría de los casos
se puede purificar por cromatografía en columna. Con fre-
cuencia los productos resultan ya tan puros que sobra cual-
quier purificación.

10 Compuestos de la fórmula I (A: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, B:
 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{R}^3 = \text{H}$) se pueden preparar por el tratamiento
de los compuestos de la fórmula VI con un agente reductor.
La reducción puede efectuarse con todos los agentes reduc-
tores que hagan posible una reducción selectiva de un gru-
po cetónico para formar un grupo hidroxilo. Agentes re-
15 ductores preferidos son hidruros metálicos complejos, en
especial los borohidruros, tales como borohidruro de so-
dio, borohidruro de zinc o perhidro-9b-bora-fenilalcohol-
hidruro de litio (J. Amer. Chem. Soc. 92, 709 (1970)) o
también hidruros complejos de aluminio, como por ejemplo
20 -bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio-hidruro de sodio. Habitual-
mente la reducción se lleva a cabo entre -10° y $+50^\circ\text{C}$ en
un disolvente inerte frente a los hidruros, tal como éte-
res, como por ejemplo dietiléter, dimetoxietano, dioxano,
tetrahidrofurano o dietilenglicoldimetiléter, o hidrocar-
25 buros, tales como por ejemplo benceno, o en una mezcla de

1 alcohol/agua, tal como por ejemplo de metanol/agua. Los
compuestos α y β -hidroxílicos isómeros formados en esta
reducción pueden ser separados en ambos isómeros con ayuda
de los métodos cromatográficos habituales.

5 Los compuestos organometálicos utilizados para
la transformación de los compuestos de la fórmula VI en
compuestos de la fórmula I (A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, B = $-\text{CH}=\text{CH}-$,
R³ = H) se derivan de metales de los grupos principales
I y II. En especial entran en consideración en tal caso
10 compuestos organolíticos u organomagnésicos (compuestos
de Grignard), que son preparados por uno de los modos ha-
bituales, por ejemplo a partir de un compuesto R³ - X,
donde R³ posee el significado indicado para la fórmula I
y X representa un átomo de halógeno, tal como por ejemplo
15 cloro, bromo o yodo, y el metal correspondiente, tal como
por ejemplo Li o Mg.

Para la reacción de las pirrolidonas de la fór-
mula VI entran en consideración los disolventes que son
inertes en las condiciones de reacción tales como por ejem-
20 plo hidrocarburos, o preferentemente éteres, tales como
dietiléter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano. En tal
caso se puede trabajar a temperaturas entre -60°C y $+30^\circ\text{C}$,
de preferencia de -30°C a 0°C . Carece de importancia que
el sustrato se añada al compuesto organometálico o que el
25 compuesto organometálico se añada al sustrato.

1 Sin embargo, de preferencia se añade el compues-
to organometálico al sustrato, para evitar posibles reac-
ciones secundarias eventuales. Para el tratamiento se mez-
cla con agua, con un ácido mineral diluido o también con
5 una solución de sales de amonio, tales como por ejemplo
cloruro amónico en agua, y se aísla el producto de reac-
ción del modo habitual.

Para la separación del grupo protector de alcohol,
transformándose los compuestos de la fórmula IV en compues-
tos de la fórmula I (A: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ B: $-\text{CH}=\text{CH}-$), se utili-
zan los reactivos y las condiciones experimentales habi-
10 tuales.

En los compuestos de la fórmula IV, la función
alcohólica está protegida preferentemente por un grupo ace-
15 tálico. La separación de este grupo protector, que condu-
ce a compuestos I, se realiza del modo más sencillo por
hidrólisis ácida con un ácido diluido acuoso/alcohólico,
de preferencia en ácido oxálico diluido acuoso/alcohólico
a $10^\circ - 50^\circ\text{C}$, o por calentamiento con ácido acético al
20 $50 - 70$ por ciento a $50 - 60^\circ\text{C}$.

La hidrogenación de los compuestos de la fórmu-
la I (A: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, B: $-\text{CH}=\text{CH}-$) para formar compuestos
de la fórmula I (A, B : $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) se logra en las condi-
ciones habituales para una hidrogenación de un doble enla-
25 ce carbono-carbono. Como catalizadores entran en conside-

1 ración en tal caso catalizadores metálicos, tales como por
ejemplo níquel, principalmente catalizadores de metales
nobles, tales como por ejemplo paladio, en forma pura o
también aplicados sobre soportes tales como por ejemplo
5 carbonato de bario o carbón activo. Como disolventes sir-
ven, junto a otros, principalmente alcoholes, tales como
por ejemplo metanol. El intervalo de temperatura y de pre-
sión puede oscilar dentro de amplios límites, correspon-
diendo una especial importancia al intervalo de temperatu-
10 ras desde la temperatura ambiente hasta 60°C, y al inter-
valo de presión hasta 10 atmósferas.

Como se ha descrito anteriormente, se puede lie-
var a cabo también la hidrogenación de los compuestos de
la fórmula IV para formar compuestos de la fórmula VII.
15 La separación del grupo protector de alcohol en compues-
tos de la fórmula VII según la receta indicada para la
transformación de IV en I (A : $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, B : $-\text{CH}=\text{CH}-$)
proporciona asimismo los compuestos de la fórmula I (A, B :
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

20 Los compuestos de las fórmulas VI y I, en las
que R^3 significa hidrógeno, pueden ser también sintetiza-
dos de modo análogo a la receta indicada en Tetrahedron
Letters 2931 (1975).

25 Las hidrogenaciones necesarias para las varian-
tes b), c) y d) de procedimiento, es decir, la transfor-

1 mación de V en VIII, I (A: $-\text{CH}=\text{CH}-$, B: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) en I
(A, B: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), de II en XIII, de VIII en XIX, de XX
en I, las alcoholaciones, es decir la transformación de
VIII en IX, de XVII en I, de XIII en XIV, de VIII en XIX,
5 la introducción del radical R^3 , es decir, la transforma-
ción de XII en I (A: $-\text{CH}=\text{CH}-$, B: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), de XIX en
I (A, B: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), así como la separación del grupo pro-
tector de alcohol R^4 (XVI en I), se llevan a cabo en las
condiciones que han sido ya explicadas para el modo de pro-
cedimiento a), entrando en consideración para la introduc-
10 ción del radical alilo en VIII ó XIII para la transforma-
ción en IX ó XIV respectivamente, entre las condiciones
mencionadas, preferentemente el empleo de hidróxido potá-
sico como base en dimetilsulfóxido a temperaturas entre
15 $+ 10^\circ\text{C}$ y $+ 40^\circ\text{C}$.

La transformación de las olefinas de la fórmula
IX en los aldehidos de la fórmula X por ozonólisis se rea-
liza de modo análogo a las prescripciones de la bibliogra-
fía [Chem. Rev. 58, 990 (1958), Tetrah. Lett. 36, 4273
20 (1966)] del modo siguiente:

Las olefinas se disuelven, eventualmente con ex-
clusión de la humedad, en una determinada cantidad de me-
tanol, al que eventualmente se le ha agregado además un
hidrocarburo halogenado, tal como por ejemplo cloruro de
25 metileno. En esta solución se introduce a temperaturas

1 entre -100°C y -50°C , preferentemente a -70°C , la canti-
dad equivalente de ozono. Un pequeño exceso de ozono no
tiene ninguna influencia sobre el rendimiento. A conti-
5 nuación, el ozono presente en exceso se expulsa por un gas
inerte, se añade sulfuro de dimetilo para la reducción de
los productos de ozonólisis, y se continúa agitando duran-
te aproximadamente una hora en cada caso a temperaturas
 -10°C , 0°C y 20°C .

10 Para el aislamiento de los aldehidos, las solu-
ciones se concentran en vacío a las temperaturas más ba-
jas posibles, el residuo se trata eventualmente con solu-
ción saturada de bicarbonato sódico, y a continuación el
producto se extrae con un disolvente adecuado, preferen-
15 temente benceno, o el producto bruto se cromatografía di-
rectamente.

Los aldehidos se utilizan directamente o después
de purificación previa, por ejemplo por cromatografía en
columna, para la reacción de Wittig subsiguiente.

20 Los compuestos de la fórmula XII se obtienen por
reacción de una ilida de fosfonio de la fórmula XI, en la
que el radical R^5 significa preferentemente fenilo y R^2
es preferentemente hidrógeno que había sido reemplazado
por un átomo de metal en la preparación de la ilida, con
los aldehidos de la fórmula X en un disolvente adecuado.
25 Las ilidas de fosfonio y las sales de fosfonio que se ba-

1 san en ellas se preparan según prescripciones análogas a las descritas en la bibliografía [J. Amer. Chem. Soc. 91, 5675 (1969)]7.

5 Para la preparación de las ilidas pueden ser utilizadas bases inorgánicas, tales como por ejemplo hidruro de sodio, amida de sodio o amida de litio, o bases orgánicas, tales como por ejemplo compuestos organometálicos de metales alcalinos, tales como butilato terciario de potasio, butil-litio, diisopropilamida de litio, o la 10 sal sódica de dimetil disulfóxido.

Como disolventes son adecuados por ejemplo éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dietilenglicoldimetiléter, di(alcohol inferior)-sulfóxidos, tal como 15 dimetilsulfóxido, o amidas de ácidos carboxílicos, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, o también hexametiltriánida de ácido fosfórico.

Un disolvente preferido es dimetilsulfóxido. Como base se utiliza en especial la sal sódica del dime- 20 tilsulfóxido. En estas condiciones se forman preferentemente dobles enlaces cis.

La preparación de la ilida y la transformación subsiguiente con el aldehído transcurre en una reacción sin aislamiento de los productos intermedios.

En particular se procede por ejemplo como sigue: 25 La solución de la sal de fosfonio se añade a la temperatu-

1 ra ambiente, con exclusión de la humedad y bajo un gas
inerte, a un equivalente de una base, que también esté
disuelta en un disolvente aprótico, la mayoría de las ve-
ces dimetilsulfóxido. Después de continuar la agitación
5 durante aproximadamente 1 hora, se añade a ello una solu-
ción de 0,30 a 0,95 equivalentes del aldehído. La reac-
ción está terminada después de 2-24 horas. Se acidifica
con un ácido mineral a temperaturas de -5°C hasta $+5^{\circ}\text{C}$
(si $\text{R}^2 = \text{H}$), se extrae el ácido de la mezcla de reacción
10 con un disolvente adecuado, tal como por ejemplo éter,
cloruro de metileno o benceno, se seca la fase orgánica
y se concentra.

Las etapas de reacción que se acaban de descri-
bir para la transformación de IX en XII pueden ser trans-
15 feridas también de modo análogo para la transformación de
XIV en XVI.

Junto a los modos de procedimiento aquí descri-
tos más detalladamente, la invención comprende también
los procedimientos que de modo análogo se derivan de las
20 etapas de reacción aquí expuestas. En especial se cuen-
tan entre ellas las etapas de procedimiento que se llevan
a cabo con compuestos que se diferencian sólo por un con-
tenido mayor o menor de uno o varios grupos protectores
(por ejemplo transformación de XIII ($\text{R}^4 = \text{H}$) en XVI ($\text{R}^4 =$
25 H)).

1 La reducción del grupo cetónico, que se lleva a
cabo por la reacción de Horner, o la reacción de este gru-
po cetónico con un reactivo organometálico, proporciona
una mezcla de isómeros α y β respecto al grupo hidro-
5 xilo secundario resultante. El desdoblamiento en ambos
epímeros puede realizarse en estos productos de reacción,
o también según una de las etapas de reacción que siguen.
Esto significa que todas las reacciones subsiguientes, por
ejemplo hidrogenación, transformación en el ácido libre o
10 esterificación, o transformación en sales de metales o de
aminas, pueden ser llevadas a cabo tanto con los isómeros
 α y β puros, como también con una mezcla de isómeros
 α y β .

15 Si los productos individuales de reacción no re-
sultan ya en forma pura, de modo que puedan ser utiliza-
dos para las siguientes etapas de reacción, se recomien-
da una purificación por medio de, por ejemplo, cromatogra-
fía en columna, en capa delgada, o también de líquido a
alta presión.

20 Los compuestos de la fórmula I poseen dos cen-
tros asimétricos, a saber, el átomo de carbono, que lleva
el grupo hidroxilo secundario, y el átomo de carbono veci-
no al nitrógeno en el anillo de cinco miembros, que co-
rresponde a la posición 5 en el anillo de pirrolidona.

25 Puesto que ninguno de los modos de reacción in-

1 dicados proporciona productos estéricamente uniformes, la
invención se refiere a todos los compuestos de la fórmula
I, independientemente de la disposición estérica junto a
los diferentes átomos de carbono. Esto es válido, además
5 de para los dos átomos de carbono isómeros ópticos ya men-
cionados anteriormente, también para los compuestos geomé-
tricamente isómeros respecto al doble enlace. No obstan-
te, en general, se puede partir de que en la reacción de
Horner, debido al modo de realización de la reacción, se
10 obtiene principalmente una unión trans, y el producto cis
resultante sólo en pequeña extensión puede ser separado
por etapas de purificación cromatográficas. Análogamen-
te, en la reacción de Wittig para la introducción de la ca-
dena lateral carboxílica, se forma principalmente la co-
15 rrespondiente olefina cis. También en este caso la ole-
fina trans que aparece como producto secundario, puede ser
separada por adecuadas operaciones de purificación.

La geometría del doble enlace previamente esta-
blecida en los derivados de ácidos carboxílicos XVIII
20 (A: $-\text{CH} = \text{CH}-$) se transfiere, a través de la etapa de al-
coholación, a los productos finales posteriores. Esto sig-
nifica que en el caso del empleo del correspondiente deri-
vado trans de XVIII (A: $-\text{CH} = \text{CH}-$) el producto lleva un
doble enlace trans en la cadena lateral carboxílica. Evi-
25 dentemente, lo mismo es válido para el empleo del deriva-

1 do cis de XVIII (A: $-\text{CH} = \text{CH}-$).

Por razón de las posibilidades para la introducción de ambos dobles enlaces se puede partir de que la geometría del doble enlace es uniforme. La mezcla de los dos diastereoisómeros existentes por razón de los dos átomos de carbono isómeros ópticos, se puede separar en los dos diastereoisómeros cis racémicos, en el caso de derivados cristalizables, por cristalización fraccionada, o también con ayuda de métodos cromatográficos, tales como por ejemplo cromatografía en columna, de gases, en capa delgada, o también de líquidos a media presión o a alta presión. El desdoblamiento de los racematos en los compuestos ópticamente activos se logra según procedimientos generalmente habituales, tales como por ejemplo tratamiento de los compuestos de la fórmula I ($R^2 = \text{H}$) con bases ópticamente activas, tales como por ejemplo brucina.

Además de los compuestos mencionados en los ejemplos, se pueden preparar en especial también los compuestos siguientes.

20 1-(5-metoxicarbonil-pent-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2

1-(5-metoxicarbonil-pent-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-
-etoxi-pent-1-il)-pirrolidona-2

25 1-(5-metoxicarbonil-pent-1-il)-5-(3-hidroxi-6-pentafluoro-
etil-hex-1-il)-pirrolidona-2

- 1 1-(5-metoxicarbonil-pent-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-tieniloxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
1-(5-metoxicarbonil-pent-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-fenil-pent-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 5 1-(5-metoxicarbonil-pent-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-oct-1-il)-pirrolidona-2
1-(5-metoxicarbonil-pent-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
1-(7-n-propoxicarbonil-hept-1-il)-5-(3-hidroxi-3-propen-2-il-oct-1-il)-pirrolidona-2
- 10 1-(7-iso-amiloxicarbonil-hept-1-il)-5-(3-hidroxi-3-isopropil-oct-1-il)-pirrolidona-2
1-(7-carboxi-hept-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-metoxi-fenoxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 15 1-(5-n-butoxicarbonil-pent-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
1-(6-carboxi-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(5-metil-3-tieniloxi)but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
1-(6-feniletoxicarbonil-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4,5-dimetil-3-tieniloxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 20 1- $\sqrt{6}$ -n-butoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-oct-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -n-hexiloxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-bencil-oct-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 25 1- $\sqrt{5}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-penten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-oct-1-

- 1 -117-pirrolidona-2
 1-7-feniletoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-117-5-3-hidroxi-
 -oct-1-117-pirrolidona-2
 1-6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-117-5-3-hidroxi-3-eti-
 5 nil-oct-1-117-pirrolidona-2
 1-7-metoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-117-5-3-hidroxi-undec-
 -1-117-pirrolidona-2
 1-6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-117-5-3-hidroxi-(E,E)-
 -4,6-octadien-1-117-pirrolidona-2
 10 1-6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-117-5-3-hidroxi-5-ci-
 clopentil-pent-1-117-pirrolidona-2
 1-6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-117-5-3-hidroxi-5-fenil-but-
 -1-117-pirrolidona-2
 1-6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-117-5-3-hidroxi-6-pentafluoro-
 15 etil-hex-1-117-pirrolidona-2
 1-6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-117-5-3-hidroxi-5-eto-
 xi-pent-1-117-pirrolidona-2
 1-6-n-hexiloxicarbonil-(E)-2-hexen-1-117-5-3-hidroxi-6-
 metilmercapto-hex-1-117-pirrolidona-2
 20 1-6-carboxi-(E)-2-hexen-1-117-5-3-hidroxi-5-isobutiloxi-
 -4,4-dimetil-pent-1-117-pirrolidona-2
 1-5-carboxi-(Z)-2-penten-1-117-5-3-hidroxi-5-alilmercap-
 to-4,4-dimetil-pent-1-117-pirrolidona-2
 1-5-carboxi-(Z)-2-penten-1-117-5-3-hidroxi-4-(4-metil-
 25 fenoxi)-but-1-117-pirrolidona-2

- 1 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
 1- $\sqrt{5}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-penten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 5 1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-fenoxifenoxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
 1- $\sqrt{6}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-clorofenoxi-fenoxi)-4-metil-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
 1- $\sqrt{5}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-penten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 10 1- $\sqrt{5}$ -iso-propoxicarbonil-(Z)-2-penten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(2-cloro-4-metil-fenoxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
 1- $\sqrt{7}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-benciloxi-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 15 1- $\sqrt{7}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(5-metil-3-tieniloxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
 1- $\sqrt{7}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-hepten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4,5-dimetil-3-tieniloxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
 1- $\sqrt{5}$ -etoxicarbonil-(E)-2-penten-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-fluorobenciloxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 20 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-trifluorometilbenciloxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
 1- $\sqrt{6}$ -n-hexiloxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-but-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 25 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(2-cloro-4-

- 1 -metil-benciloxi)-but-1-il]-pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-7-trifluoro-
metil-hept-1-il]-pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etil-
- 5 -5-ciclopentil-pent-1-il]-pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-ci-
cloheptil-but-1-il]-pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -etoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-clo-
rofenil)-but-1-il]-pirrolidona-2
- 10 1- $\sqrt{6}$ -n-butoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-
-(3,4-diclorofenil)-pent-1-il]-pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-(4-toluil)-
-pent-1-il]-pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-(E)-2-hexen-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(5-
- 15 -metil-3-tienil)-but-1-il]-pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -carboxi-(E)-2-hexen-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4,4-dimetil-5-
-(4-metoxifenil)-pent-1-il]-pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -n-butoxicarbonil-hex-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-(E)-1-octen-
-1-il]-pirrolidona-2
- 20 1- $\sqrt{6}$ -n-hexiloxicarbonil-hex-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-(E)-1-octen-
-1-il]-pirrolidona-2
1- $\sqrt{5}$ -etoxicarbonil-pent-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-(E)-1-octen-1-
-il]-pirrolidona-2
1- $\sqrt{7}$ -etoxicarbonil-hept-1-il]-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-(E)-1-octen-1-
- 25 -il]-pirrolidona-2

- 1 1- $\sqrt{6}$ -fenetoxicarbonil-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-(E)-1-octen-
-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -isomiloxicarbonil-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-(E)-1-oc-
ten-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
- 5 1- $\sqrt{6}$ -isopropiloxicarbonil-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-(E)-1-oc-
ten-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-isopropil-(E)-
-1-octen-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -carboxi-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-etinil-(E)-1-octen-
-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
- 10 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-bencil-(E)-1-octen-
-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-etoxi-(E)-1-
-penten-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
- 15 1- $\sqrt{6}$ -n-hexiloxicarbonil-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-6-metilmer-
capto-(E)-1-hexen-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -carboxi-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-isobutiloxi-4,4-di-
metil-(E)-1-penten-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -carboxi-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-alilmercapto-4,4-di-
metil-(E)-1-penten-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
- 20 1- $\sqrt{6}$ -carboxi-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-metil-fenoxi)-
-(E)-1-buten-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
1- $\sqrt{6}$ -metoxicarbonil-hex-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-clorofe-
noxi)-(E)-1-buten-1- $\underline{17}$ -pirrolidona-2
- 25 1- $\sqrt{5}$ -metoxicarbonil-pent-1- $\underline{17}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-metoxi-

- 1 -fenoxi-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
1-6-metoxicarbonil-hex-1-il-7-5-3-hidroxi-4-(4-fenoxi-feno-
noxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
1-6-etoxicarbonil-hex-1-il-7-5-3-hidroxi-4-(4-clorofeno-
5 xi-fenoxi)-4-metil-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
1-6-etoxicarbonil-hex-1-il-7-5-3-hidroxi-4-(3-clorofeno-
xi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
1-6-iso-propoxicarbonil-hex-1-il-7-5-3-hidroxi-4-(2-clo-
ro-4-metil-fenoxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
10 1-6-metoxicarbonil-hex-1-il-7-5-3-hidroxi-4-benciloxi-
-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
1-6-etoxicarbonil-hex-1-il-7-5-3-hidroxi-4-(5-metil-3-tie-
niloxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
1-6-etoxicarbonil-hex-1-il-7-5-3-hidroxi-4-(4,5-dimetil-
15 -3-tieniloxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
1-5-etoxicarbonil-pent-1-il-7-5-3-hidroxi-4-(4-fluoroben-
ciloxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
1-6-carboxi-hex-1-il-7-5-3-hidroxi-3-metil-4-(3-trifluo-
rometilbenciloxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
20 1-6-n-hexiloxi-hex-1-il-7-5-3-hidroxi-4-(4-metoxi-benci-
loxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
1-6-carboxi-hex-1-il-7-5-3-hidroxi-4-(2-cloro-4-metil-
-benciloxi)-(E)-1-buten-1-il-7-pirrolidona-2
1-7-carboxi-hept-1-il-7-5-3-hidroxi-7-trifluorometil-(E)-
25 -1-hepten-1-il-7-pirrolidona-2

- 1 1- $\sqrt{7}$ -metoxicarbonil-hept-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-ciclopentil-
-(E)-1-penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{7}$ -metoxicarbonil-hept-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-cicloheptil-
-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 5 1- $\sqrt{7}$ -etoxicarbonil-hept-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-clorofe-
nil)-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{5}$ -n-butoxicarbonil-pent-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-(3,4-di-
clorofenil)-(E)-1-penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{5}$ -carboxi-pent-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-5-(4-toluil)-(E)-1-
10 -penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{5}$ -metoxicarbonil-pent-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(5-metil-3-
-tienil)-(E)-1-buten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- 1- $\sqrt{5}$ -carboxi-pent-1-il $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4,4-dimetil-5-(4-me-
toxi-fenil)-(E)-1-penten-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

15 Los compuestos según la invención se destacan
por una parte por propiedades espasmogénicas, por otra
parte por propiedades broncodilatadoras, y además por pro-
piedades vasoactivas, inhibitoras de la secreción de ju-
gos gástricos y abortivas. Por consiguiente, pueden ser
20 utilizados como medicamentos.

Los compuestos de la fórmula I según la inven-
ción pueden encontrar utilización como ácidos libres, en
forma de sus sales inorgánicas u orgánicas fisiológica-
mente inócuas, o como ésteres de alcoholes alifáticos, ci-
cloalifáticos o aralifáticos.

25

1 Como sales inorgánicas entran en consideración,
por ejemplo, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos
o sales de amonio, mientras que para la formación de sa-
5 les con bases orgánicas entran en consideración las que
se derivan de aminas primarias, secundarias o terciarias,
pudiendo estar también presentes en la amina además otros
10 grupos hidrófilos. Entran en consideración, por ejemplo,
sales con metilamina, trietilamina, bencilamina, fenil-
etilamina, alilamina, o también con piperidina, pirrolidi-
na, morfolina, o etanolamina, trietanolamina, tris-(hidro-
ximetil)-metilamina, y como ésteres preferentemente los
ésteres de alcoholes alifáticos inferiores, tales como los
ésteres metílico, etílico, propílico, butílico o hexílico,
así como el éster bencilico.

15 Los ácidos y las sales o ésteres pueden encon-
trar utilización en forma de sus soluciones o suspensiones
acuosas, o también disueltos o suspendidos en disolventes
orgánicos farmacológicamente inócuos, tales como alcoholes
20 monovalentes o polivalentes, por ejemplo etanol, etilengli-
col o glicerina, aceites tales como por ejemplo aceite
de girasol o aceite de hígado de bacalao, éteres, tales
como por ejemplo dietilenglicoldimetiléter, o también po-
liéteres, tales como por ejemplo polietilenglicol, o tam-
25 bién en presencia de otros excipientes polímeros farmaco-
lógicamente inócuos, tales como por ejemplo poli(vinilpi-

1 rrolidona).

Como preparados entran en consideración las so-
luciones para infusión o inyección galénicas habituales,
y tabletas, así como preparados administrables localmen-
5 te, tales como cremas, emulsiones, supositorios, y también
especialmente aerosoles.

Otra aplicación de los nuevos compuestos está
en la combinación con otras sustancias activas. Junto a
otras sustancias adecuadas, tales como compuestos y hor-
10 monas que influyen en la fertilidad, tales como LH-RH,
FSH, estradiol o LH, pertenecen a ellas:

Agentes diuréticos, tales como por ejemplo, Furosemida,
agentes antidiabéticos, como por ejemplo Glicodiazina,
Tolbutamida, Glibenclamida, Fenformina, Buformina, Metfor-
15 mina, o agentes circulatorios en el sentido más amplio,
por ejemplo dilatadores de los vasos coronarios, tales co-
mo Cromonar o Prenilamina, sustancias hipotensoras sangui-
neas, tales como reserpina, α -Metil-dopa o Clonidina, o
compuestos antiarrítmicos, reductores de los lípidos o
20 agentes geriátricos, y otros preparados activos frente al
metabolismo, psicofármacos, tales como por ejemplo cloro-
diazepóxido, Diazepam o Meprobanato, así como vitaminas,
u otras prostaglandinas o compuestos análogos a prosta-
glandinas, así como también antagonistas de prostaglandi-
25 nas.

1 Los compuestos de las fórmulas IV, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII y XIX son nuevos productos intermedios valiosos para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

5

Ejemplo 1:

1. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2

10

Un milimol de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 se disuelven en 10 ml de etanol y se hidrogenan a presión normal y temperatura ambiente con paladio/carbón al 5 %. Después de terminada la absorción de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración, el disolvente se elimina por concentración y el aceite que queda se cromatografía.

15

Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/metanol 5:4:0,3

RMN (resonancia magnética nuclear)

20

$\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) COOCH_3 3 protones

IR (espectro infrarrojo)

1680 cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$

1735 cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$

25

1 A partir de los compuestos dos veces insaturados correspon-
dientes se sintetizan, como se ha indicado en la receta
precedente, los compuestos siguientes. La purificación
5 cromatográfica de los compuestos se llevó a cabo, cuando
no se indica otra cosa, sobre gel de sílice con el eluyen-
te: tolueno/acetato de etilo/metanol 5 : 4 : 0,3.

2. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-dec-1-il)-pi-
rrolidona-2

10

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 3,65$ ppm (s) (s = singulete) COOCH_3 3 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

1735 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

15

3. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-
-5-etoxi-pent-1-il)-pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

20 $\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Protones

$\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) COOCH_3 3 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1685 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

1735 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

25

1 4. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-clorofe-
noxi)-fenoxi-4,4-dimetil-but-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

5 $\delta = 1,05$ ppm (s) (s = singulete) $C(CH_3)_2$ 6 Protones
 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) $COCH_3$ 6 Protones
 $\delta = 6,9-7,9$ ppm (m) (m = múltiplete) Protones aro-
 máticos 8 Protones

10 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\vee C = O$
 1730 cm^{-1} $\vee C = O$

5. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-tienilo-
xi)-but-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

15 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) 3 Protones
 $\delta = 5-7$ ppm (m) (m = múltiplete) Protones de tiofeno
 3 Protones

20 IR (espectro infrarrojo) 1685 cm^{-1} $\vee C = O$
 1730 cm^{-1} $\vee C = O$

6. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-6-pentafluo-
roetil-hex-1-il)-pirrolidona-2

25 RMN (resonancia magnética nuclear)

1 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) COOCH_3 3 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1675 cm^{-1} $\vee \text{C} = \text{O}$
 1730 cm^{-1} $\vee \text{C} = \text{O}$

5

7. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-5-ciclopentil-4,4-dimetil-pent-1-il)-pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

10 $\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Protones

$\delta = 3,65$ ppm (s) (s = singulete) COOCH_3 3 Protones

8. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-5-fenil-pent-1-il)-pirrolidona-2

15

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) COOCH_3 3 Protones

$\delta = 7,3$ ppm (s) (s = singulete) C_6H_5 5 Protones

20

IR (espectro infrarrojo) 1682 cm^{-1} $\vee \text{C} = \text{O}$
 1730 cm^{-1} $\vee \text{C} = \text{O}$

9. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-5-(4-metil-2-clorofenil-4,4-dimetil-pent-1-il)-pirrolidona-2

25

1 Cromatografía tolueno/acetato de etilo 5 : 4

RMN (resonancia magnética nuclear)

 $\delta = 1,0$ ppm (s) (s = singulete) $C(CH_3)_2$ 6 Protones $\delta = 2,25$ ppm (s) (s = singulete) CH_3 3 Protones5 $\delta = 7,1-7,5$ ppm (m) (m = multiplete) Protones aromáticos 3 ProtonesIR (espectro infrarrojo) 1670 cm^{-1} $\vee C = O$ 1735 cm^{-1} $\vee C = O$ 10 10. 1-(6-etoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-7-metil-oct-1-il)-pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

15 $\delta = 1,0$ ppm (d) (d = doblete) $CH(CH_3)_2$ 6 Protones $\delta = 1,25$ ppm (t) (t = triplete) $COOCH_2CH_3$ 3 ProtonesIR (espectro infrarrojo) 1685 cm^{-1} $\vee C = O$ 1725 cm^{-1} $\vee C = O$ 20 11. 1-(6-etoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-oct-1-il)-pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

25 $\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) $C(CH_3)_2$ 6 Protones

1 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$
 1735 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

5 12. 1-(6-etoxicarbonil-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-but-1-il-pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 1,1$ ppm (t) (t = triplete) $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 3 Protones

$\delta = 7,1-7,4$ ppm (m) (m = multiplete) Protones

10 aromáticos 4 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1678 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$
 1730 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

15 13. 1-(6-etoxicarbonil-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(4-clorobenciloxi)-but-1-il-pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 1,1$ ppm (t) (t = triplete) $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 3 Protones

20 $\delta = 7,0-7,5$ ppm (m) (m = multiplete) Protones ar

máticos 4 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$
 1735 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

25

1 14. 1-(6-etoxicarbonil-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(2-tienil)-
-but-1-il)-pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

5 $\delta = 7,1-7,3$ ppm (m) (m = multiplete) Protones de tiofeno
3 Protones

$\delta = 1,1$ ppm (t) (t = triplete) $\text{COCCH}_2\text{CH}_3$ 3 Protones

10 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$
 1740 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

15 15. 1-(7-etoxicarbonil-hept-1-il)-5-(3-hidroxi-5-etoxi-4,4-
-dimetil-pent-1-il)-pirrolidona-2

15 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Protones

$\delta = 1,2$ ppm (t) (t = triplete) $\text{COCCH}_2\text{CH}_3$ 3 Protones

20 IR (espectro infrarrojo) 1675 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$
 1730 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

25 16. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-oct-
-1-il)-pirrolidona-2

25 RMN (resonancia magnética nuclear)

1 $\delta = 1,3$ ppm (s) (s = singulete) $C(CH_3)$ 3 Protones
 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) $COCH_3$ 3 Protones

5 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\vee C = O$
 1735 cm^{-1} $\vee C = O$

17. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3,4,4-tri-
metil-5-etoxi-pent-1-il)-pirrolidona-2

10 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) $C(CH_3)_2$ 6 Protones
 $\delta = 1,4$ ppm (s) (s = singulete) $-CH_3$ 3 Protones
 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) $COCH_3$ 3 Protones

15 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\vee C = O$
 1728 cm^{-1} $\vee C = O$

18. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3-bencil-dec-
-1-il)-pirrolidona-2

20

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 7,1-7,3$ ppm (m) (m = multiplete) C_6H_5 5 Protones
 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) $COOCH_3$ 3 Protones

25

1 IR (espectro infrarrojo) 1675 cm^{-1} $\checkmark \text{C} = \text{O}$
 1730 cm^{-1} $\checkmark \text{C} = \text{O}$

Ejemplo 2:

5

a) (VIII)

5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2

10 Como se ha descrito en el ejemplo 1, N.º 1, se hidrogena
 la 5-(3-oxo-E-(1)-octen-1-il)-pirrolidona-2 para formar la
 5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2.

Para la reacción posterior se utiliza el producto bruto

15 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\checkmark \text{C} = \text{O}$
 1705 cm^{-1} $\checkmark \text{C} = \text{O}$ absorciones
 no completamente separadas

b) (XIX)

20 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-oxo-oct-1-il)-pirroli-
done-2

25 1 milimol de 5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2 se disuelve
 en 10 ml de dimetilformamida, se mezcla con 1 milimol de
 hidruro de sodio y se agita durante 1 $\frac{1}{2}$ horas a 50°C. Des-
 pués de la edición de cantidades catalíticas de yoduro só-

- 1 dico, se mezcla con 1,2 milimoles de éster metílico de ácido
do 6-bromohexilcarboxílico, disueltos en 5 ml de dimetil-
formamida, y se mantiene a continuación durante 5 horas
5 más a esta temperatura. Para el tratamiento se añade agua,
se extrae varias veces por agitación con éter, se purifi-
can las fases orgánicas, se secan y se concentran.
Cromatografía, tetracloruro de carbono/acetona 7 : 3
RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) COOCH_3 3 Protones
- 10 IR (espectro infrarrojo) 1675 cm^{-1} $\nu_{\text{C}=\text{O}}$
 1705 cm^{-1} $\nu_{\text{C}=\text{O}}$
 1740 cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$
- 15 c) (I)
1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3-etinil-oct-1-
-il)-pirrolidona-2
- 20 Una solución de 10 milimoles de 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-
-il)-5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2 en 70 ml de éter se
enfria a -10°C , bajo nitrógeno. Se añaden con agitación
12 ml de una solución 1 molar de acetiluro de litio en te-
trahidrofurano, y se continúa agitando durante 30 minutos.
A continuación, a 0°C se añaden $\sim 1,5$ ml de una solución
25 saturada de cloruro amónico. Después de aproximadamente

1 10 minutos, se mezcla con cloruro magnésico anhidro, se filtra con succión, se concentra y se cromatografía.
(SiO₂ : tolueno/acetato de etilo/metanol 5 : 4 : 0,1)

5 RMN (resonancia magnética nuclear)
 δ = 3,6 ppm (s) (s = singulete) COOCH₃ 3 Protones
 δ = 2,7 ppm (s) (s = singulete) C \equiv CH 1 Protón

10 IR (espectro infrarrojo) 1735 cm⁻¹ ν C = O
 1685 cm⁻¹ ν C = O

Ejemplo 3:

a) (VIII)

1. 5-(3-oxo-dec-1-il)-pirrolidona-2

15

Por hidrogenación de 5-(3-oxo-(E)-1-decen-1-il)pirrolidona según el ejemplo 2 a .

20 IR (espectro infrarrojo) 1705 cm⁻¹ ν C = O
 1675 cm⁻¹ ν C = O

2. 5-(3-oxo-4,4-dimetil-oct-1-il)-pirrolidona-2

25 Por hidrogenación de 5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2 según el ejemplo 2 a .

1 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 1,05$ ppm (s) (s = singulete) $C(CH_3)_2$ 6 Protones

5 IR (espectro infrarrojo) 1700 cm^{-1} $\nu_C = 0$
 1670 cm^{-1} $\nu_C = 0$

3. 5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-pent-1-il)-pirrolidona-2

10 Por hidrogenación de 5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2 de modo análogo al del ejemplo 2 a .

RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) $C(CH_3)_2$ 6 Protones

15 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu_C = 0$
 1710 cm^{-1} $\nu_C = 0$

4. 5-[3-oxo-4-(3-trifluorometilfenoxi)-but-1-il]-pirrolidona-2

20

Por hidrogenación de 5-[3-oxo-4-(3-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-1-il]-pirrolidona-2 de modo análogo al del ejemplo 2a.

25 RMN (resonancia magnética nuclear)

1 δ 4,5 ppm (s) (s = singulete) CH₂ 2 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1680 cm⁻¹ \vee C = O
 1700 cm⁻¹ \vee C = O

5

Los compuestos sintetizados en 1 a 4 se utilizan como productos brutos para las reacciones posteriores.

b) (IX)

10 1. 1-*alil*-5-(3-oxo-dec-1-il)-pirrolidona-2

2,5 milimoles de 5-(3-oxo-dec-1-il)-pirrolidona-2 se disuelven en 15 ml de dimetilsulfóxido (seco) y se mezclan con 3 milimoles de hidróxido potásico. Con enfriamiento con hielo, se añaden gota a gota 3 milimoles de bromuro de alilo disueltos en 3 ml de dimetilsulfóxido. Se continúa agitando durante 2 horas, calentándose la solución de reacción a la temperatura ambiente. Se mezcla con agua y el producto se extrae con éter, se reúnen las fases orgánicas, se secan, se concentran y se cromatografía.

20

La separación cromatográfica se realiza, lo mismo que en los 4 ejemplos siguientes, sobre gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 5 : 4 como eluyente.

25

1 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 5,0 - 6,2$ ppm (m) (m = multiplete) CH = CH₂ 3 Protones

5 IR (espectro infrarrojo) 1700 cm⁻¹ ν C = O
 1685 cm⁻¹ ν C = O

2. 1-(alil-5-(3-oxo-4,4-dimetil-oct-1-il)-pirrolidona-2

10 Por alcoholación de 5-(3-oxo-4,4-dimetil-oct-1-il)-pirro-
 lidona-2 con bromuro de alilo de modo análogo al del ejem-
 plo 3 b 1

15 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 5,0 - 6,2$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH₂ 3 Protones
 $\delta = 1,05$ ppm (s) (s = singulete) C(CH₃)₂ 6 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1705 cm⁻¹ ν C = O
 1675 cm⁻¹ ν C = O

20 3. 1-alil-5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-pent-1-il)-pirroli-
dona-2

25 Por alcoholación de 5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-pent-1-il)-
 -pirrolidona-2 con bromuro de alilo de modo análogo al del
 ejemplo 3b 1.

1 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) $C(CH_3)_2$ 6 Protones
 $\delta = 5,0 - 6,2$ ppm (m) (m = multiplete) $CH=CH_2$ 3 Protones

5 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu C = O$
 1705 cm^{-1} $\nu C = O$

4. 1-alil-5- β -oxo-4-(3-trifluorometilfenoxi)-but-1-il-pi-
 rrolidona-2

10

Por alcoholación de 5- β -oxo-4-(3-trifluorometilfenoxi)-
 -but-1-il-pirrolidona-2 con bromuro de alilo de modo aná-
 logo al del ejemplo 3b 1

15 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 4,5$ ppm (s) (s = singulete) CH_2 2 Protones
 $\delta = 5,0 - 6,2$ ppm (m) (m = multiplete) $CH=CH_2$ 3 Protones
 $\delta = 7,1 - 7,4$ ppm (m) (m = multiplete) Protones
 aromáticos 4 Protones

20

IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu C = O$
 1700 cm^{-1} $\nu C = O$

5. 1-alil-5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2

25

- 1 Por alcoholación de 5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2 con bromuro de alilo de modo análogo al del ejemplo 3 b 1.

RMN (resonancia magnética nuclear)

- 5 $\delta = 5,0-6,2$ ppm (m) (m= multiplete) CH=CH₂ 3 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1700 cm⁻¹ C = O
1675 cm⁻¹ C = O

- 10 e) (X)

1. 1-formilmetil-5-(3-oxo-dec-1-il)-pirrolidona-2

- 0,02 moles de 1-alcohol-5-(3-oxo-dec-1-il)pirrolidona-2 se disuelven en 100 ml de cloruro de metileno y se mezclan con 10 ml de metanol. Se enfría a -78°C, y a esta temperatura se introduce ozono hasta que la solución azul ya no se decolore. La mezcla de reacción se calienta a -20°C. A esta temperatura se añaden gota a gota 0,2 moles de sulfuro de dimetilo. Se retira el baño de refrigeración y se deja el matraz de reacción durante dos horas a la temperatura ambiente. Se concentra y se cromatografía.

(gel de sílice : cloroformo, acetona 8 : 2)

RMN (resonancia magnética nuclear)

- 25 $\delta = 9,6$ ppm CHO 1 protón

1 Como se ha descrito anteriormente, se preparan los siguientes compuestos 1-formil-metílicos por ozonólisis de los compuestos 1-alílicos.

5 2. 1-formilmetil-5-(3-oxo-4,4-dimetil-oct-1-il)-pirrolidona-2

Cromatografía : cloroformo/acetona 8 : 2

10 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 9,6$ ppm CHO 1 Protón

3. 1-formilmetil-5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-pent-1-il)-pirrolidona-2

15

Cromatografía : tetracloruro de carbono/acetona 7 : 3

RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 9,5$ ppm CHO 1 Protón

20 $\delta = 0,9$ ppm C(CH₃)₂ 6 Protones

4. 1-formilmetil-5-(3-oxo-4-(3-trifluorometilfenoxi)-but-1-il)-pirrolidona-2

25 Cromatografía : cloroformo/acetona 8 : 2

1 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 4,4$ ppm (s) (s = singulete) CH_2 2 Protones

$\delta = 7,1-7,4$ ppm (m) (m = multiplete) Protones

aromáticos 4 Protones

5 $\delta = 9,3$ ppm CHO 1 Protón

5. 1-formilmetil-5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2

Cromatografía : cloroformo/acetato de etilo 4:1

10 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 9,6$ ppm CHO 1 Protón

a) (XII)

15 1. 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-dec-1-il)-pirro-
lidona-2

20 0,01 moles de hidruro de sodio se agitan a 60°C en 5 ml de dimetilsulfóxido hasta que esté terminado el desprendimiento de hidrógeno. Después se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 5 milimoles de bromuro de 4-carboxi-butil-trifenilfosfonio disueltos en 5 ml de dimetilsulfóxido. Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. A continuación se hacen fluir 2 milimoles de 1-formilmetil-5-

25 -(3-oxo-dec-1-il)-pirrolidona-2 disueltos en 3 ml de dimetilsulfóxido, y a continuación se calienta a 50°C. A esta

1 temperatura se agita durante tres horas. Después del enfriamiento se añaden 40 ml de agua y se ajusta a pH = 2 con solución de hidrógeno sulfato sódico al 5 por ciento. Se extrae con éter, se seca y se concentra.

5 Cromatografía : cloroformo/metanol 95 : 5

RMN (resonancia magnética nuclear)

\int = 5,2 - 5,7 ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 protones

10 Como se ha descrito anteriormente se preparan los cuatro compuestos 1-(6-carboxi-(γ)-2-hexen-1-ílicos) siguientes a partir de los correspondientes compuestos 1-formilmetílicos mediante la reacción de Wittig con 4-carboxi-butílideno-trifenilfosforano.

15 2. 1-(6-carboxi-(γ)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-4,4-dietil-oct-1-il)-pirrolidona-2

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/ácido acético glacial 5 : 4 : 0,03

20

RMN (resonancia magnética nuclear)

\int = 5,3 - 5,5 ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones

\int = 1,05 ppm (s) (s = singlete) C(CH₃)₂ 6 Protones

25

- 1 3. 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-
-etoxi-pent-1-il)-pirrolidona-2

5 Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial
98 : 2

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,3 - 5,5$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones
 $\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) C(CH₃)₂ 6 Protones

10

4. 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -oxo-4-(3-trifluoro-
metilfenoxi)-but-1-il)-pirrolidona-2

Cromatografía : cloroformo/metanol 95 : 5

15 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,1-5,2$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones
 $\delta = 7,1-7,4$ ppm (m) (m = multiplete) Protones
aromáticos 4 Protones
 $\delta = 4,4$ ppm (s) (s = singulete) CH₂ 2 Protones

20

5. 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-oct-1-il)-pirro-
lidona-2

25 Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial
98 : 2

1 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 5,2-5,5$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH . 2 Protones

5 6. 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-formilmetil-5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2 y 3-carboxipropilidentrifenilfosforano según el ejemplo 3d 1.

10 Cromatografía: acetato de etilo/ácido acético glacial
 98 : 2

RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 5,1-5,3$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones

15 7. 1-(7-carboxi-(Z)-2-hepten-1-il)-5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2

A partir de 1-formilmetil-5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2 y 5-carboxipentilidentrifenilfosforano según el ejemplo 3d 1.

20 Cromatografía: acetato de etilo/toluceno/ácido acético glacial
 4 : 5 : 0,01

RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones

25

1 e) (I)

1. 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-dec-1-il)-
-pirrolidona-2

5 4 milimoles de cloruro de zinc anhidro se suspenden en 10 ml de dimetoxietano y se añaden cuidadosamente 16 milimoles de borohidruro de sodio. A continuación se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se filtra y a la solución así obtenida se añaden gota a gota 0,8 milimoles de
10 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-oxo-dec-1-il)-pirrolidona-2 disueltos en 2 ml de dimetoxietano, en un intervalo de 10 minutos, y se continúa agitando durante $2\frac{1}{2}$ horas a la temperatura ambiente. Se acidifica con ácido acético glacial, se concentra y se cromatografía (gel de sílice :
15 acetato de etilo/ácido acético glacial 98 : 2).

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,3-5,5$ ppm (m) (m= multiplete) CH=CH 2 Protones

20 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 1700 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 $\sim 3200\text{ cm}^{-1}$ Absorción ancha $\nu_{\text{O-H}}$

25 Los compuestos siguientes mencionados en 2 a 7 se preparan por reducción igual a como se ha descrito en 1), a partir de las correspondientes cetonas. La purificación cromato-

1 gráfica se realiza en tal caso únicamente sobre gel de sílice con acetato de etilo/ácido acético glacial 98 : 2.

5 2. 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-oct-1-il)-pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones
 $\delta = 0,95$ ppm (s) (s = singulete) C(CH₃)₂ 6 Protones

10

3. 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-pent-1-il)-pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

15 $\delta = 5,1-5,3$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones
 $\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) C(CH₃)₂ 6 Protones
 $\delta = 1,1$ ppm (t) (t = triplete) OCH₂CH₃ 3 Protones

20

4. 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-but-1-il)-pirrolidona-2

RMN (resonancia magnética nuclear)

25 $\delta = 5,1-5,25$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones
 $\delta = 4,4$ ppm (d) (d = doblete) CH₂ 2 Protones
 $\delta = 7,2-7,4$ ppm (m) (m = multiplete) Protones ar-

1 máticos 4 Protones

5. 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-
-pirrolidona-2

5

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) (m= multiplete) CH=CH 2 Protones

10

IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} } absorciones no comple-
 1700 cm^{-1} } tanente separadas
 $\nu_{\text{C}} = 0$

6. 1-(5-carboxi-(Z)-2-penten-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-
-pirrolidona-2

15

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) (m= multiplete) CH=CH 2 Protones

20

IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$
 1700 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

7. 1-(7-carboxi-(Z)-2-hepten-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-
-pirrolidona-2

25

RMN (resonancia magnética nuclear)

1 $\delta = 5,25-5,4$ ppm (m) (m= multiplete) CH=CH 2 Protones

IR (espectro infrarrojo) Absorción ancha a $1680 - 1700$ cm^{-1}
 $\nu_{\text{C}} = 0$

5

8. 1-(6-carboxi-(Z)-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-oct-1-il)-pirrolidona-2

A partir del compuesto del ejemplo 3 b 5 por reacción con
 10 yoduro de metilmagnesio, de modo análogo al del ejemplo
 2 c.

Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/ácido acético gla-
 cial 50 : 50 : 2

RMN (resonancia magnética nuclear)

15 $\delta = 2,3$ ppm (s) (s = singulete) CH_3 3 Protones
 $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones

9. 1-(6-carboxi-(Z)-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -hidroxi-3-(propen-2-il-1)-oct-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

20

A partir del compuesto del ejemplo 3 b 5 por reacción con
 bromuro de alilmagnesio, de modo análogo al del ejemplo
 2 c.

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial

25

98 : 2

- 1 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 5,0-6,2$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH y CH=CH₂ 5 Protones
- 5 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm⁻¹ y 1700 cm⁻¹ dos máximos de absorción no claramente separados (ν C = O)
- 10 10. 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2
- 15 1 milimol de 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2 se disuelve en 10 ml de lejía acuosa de sosa 0,1 normal, y a continuación se elimina por concentración el disolvente. Las trazas de agua restantes se eliminan en alto vacío. Se añaden 8 ml de acetonitrilo y 10 ml de yoduro de metilo y se hierve a reflujo durante cinco horas. La solución de reacción se reparte entre agua y éter, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía.
- 20 Eluyente: tolueno/acetato de etilo/metanol 5 : 4 : 0,3.
 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) COOCH₃ 3 Protones
 $\delta = 5,2-5,35$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones
- 25 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm⁻¹ ν C = O

1

1735 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

11. 1-(6-n-hexoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-
-oct-1-il)-pirrolidona-2

5

De modo análogo a la receta precedente, a partir de 1-(6--carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2 y bromuro de n-hexilo.

Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/metanol 5 : 4 : 0,1

10 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,2-5,35$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH 2 Protones

$\delta = 5,2-4,4$ ppm (t) (t = triplete) Señales ensanchadas COOCH_2 2 Protones

15 f) (I)

1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirro-
lidona-2

20 Por hidrogenación de 1-(6-metoxicarbonil-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2 de modo análogo al del ejemplo 1.

Datos físicos correspondientes a los del ejemplo 1, N° 1.

g) (XVII)

25 5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2

1 Por reducción de 5-(3-oxo-oct-1-il)-pirrolidona-2 con boro-
hidruro de zinc de modo análogo al del ejemplo 3 e 1

Cromatografía : cloroformo/metanol 95 : 5

5 IR (espectro infrarrojo) 1780 cm^{-1} $\nu_{\text{C}=\text{O}}$

MS (espectroscopia de masas) $M^{\oplus} = 213$

h) (I)

10 1. 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-
-pirrolidona-2

A partir de 5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2 por alco-
hilación con ácido 6-bromo-(Z)-4-hexen-1-carboxílico de mo-
do análogo al del ejemplo 3 b 1.

15 Condiciones cromatográficas y datos físico-químicos corres-
pondientes a los del ejemplo 3 e 5.

2. 1-(6-carboxi-(E)-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pi-
rrolidona-2

20

A partir de 5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2 por alco-
hilación con ácido 6-bromo-(E)-4-hexen-1-carboxílico de mo-
do análogo al del ejemplo 3 b 1.

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial

25

98 : 2

1 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,1-5,35$ ppm CH=CH 2 Protones

5 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} y 1700 cm^{-1} dos máximos de infracción no completamente separados a $\nu_{\text{C}} = 0$

3. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2

10 A partir de 5-(3-hidroxi-oct-1-il)-pirrolidona-2 por alcohilación con ácido 6-bromohexancarboxílico de modo análogo al del ejemplo 2 b.

Cromatografía: acetato de etilo/ácido acético glacial

98 : 2

15 Valor R_f : 0,25

i) (XIII)

5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-oct-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

20

Por hidrogenación de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 según la receta dada en el ejemplo 1 n.º 1.

Cromatografía : cloroformo/acetato de etilo/metanol 5:4:0,5

25

- 1 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 4,65$ ppm Singulete ancho O-CH-O 1 Protón
 $\delta = 2,1$ ppm (s) (s = singulete) CH₃ 3 Protones

- 5 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm⁻¹ ν C = O

k) (XIV)

1-alil-5- β -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-oct-1-il- β -pi-
rrolidona-2

- 10 A partir de 5- β -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-oct-1-
 -il- β -pirrolidona-2 por alcoholación con bromuro de alilo de
 modo análogo al del ejemplo 3 b 1.

Cromatografía : tetracloruro de carbono/acetona 7 : 3

- 15 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 5,2-6,0$ ppm (m) (m = multiplete) CH=CH₂ 3 Protones
 $\delta = 4,65$ ppm Singulete ancho O-CH-O 1 Protón
 $\delta = 2,05$ ppm (s) (s = singulete) CH₃ 3 Protones

- 20 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm⁻¹ ν C = O

l) (XV)

1-formilmetil-5- β -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-oct-
-1-il- β -pirrolidona-2

25

- 1 A partir de 1-alil-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-
-oct-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 por ozonólisis de modo análogo al
del ejemplo 3 c l.
Cromatografía : tolueno/acetato de etilo 5 : 4
- 5 RMN (resonancia magnética nuclear)
- | | | | |
|---------------------|---------------------|-----------------|------------|
| δ = 9,6 ppm | (s) (s = singulete) | CHO | 1 Protón |
| δ = 4,6 ppm | Singulete ancho | O-CH-O | 1 Protón |
| δ = 2,05 ppm | (s) (s = singulete) | CH ₃ | 3 Protones |
- 10 m) (XVI)
- 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -tetrahidropiran-2-il-
-oxi)-3-metil-oct-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2
- De modo análogo al del ejemplo 3 d l a partir de 1-formil-
15 metil- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-oct-1-il $\sqrt{7}$ -pirro-
lidona-2 y 4-carboxi-butilidentrifenilfosforano.
Cromatografía: tolueno/acetato de etilo/ácido acético gla-
cial 5 : 4 : 0,02
- 20 RMN (resonancia magnética nuclear)
- | | | | |
|------------------------|----------------------|--------|------------|
| δ = 5,2-5,5 ppm | (m) (m = multiplete) | CH=CH | 2 Protones |
| δ = 4,65 ppm | Singulete ancho | O-CH-O | 1 Protón |
- n) (I)
- 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-oct-1-
-il)-pirrolidona-2
- 25

- 1 0,05 moles de 1-(6-carboxi-(Z)-2-hexen-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -tetrahi-
dropiran-2-il-oxi)-3-metil-oct-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 se agi-
tan en una mezcla de 20 ml de etanol y 10 ml de ácido oxá-
lico acuoso al 6 por ciento durante 4 horas a la temperatu-
5 ra ambiente, y a continuación durante 4 horas a 40 - 45°C.
A continuación la mezcla de reacción se reparte entre éter
y agua, y la fase acuosa se extrae varias veces con éter,
la fase orgánica se seca, se concentra, y el residuo se cro-
matografía.
- 10 Condiciones cromatográficas y propiedades físico-químicas,
véase ejemplo 3 e 8.

Ejemplo 4:

- 15 a) (IV)

Los compuestos indicados en 1 a 9 se preparan a partir de
los materiales de partida indicados en cada caso, según la
receta dada en el ejemplo 2 b. En el caso de las alcohili-
laciones con un ácido, tienen que ser empleadas para su
20 neutralización las cantidades adicionales correspondientes
de hidruro de sodio.

1. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)-
-(E)-1-decen-1-il)-pirrolidona-2

25

1 A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-(E)-1-decen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y ácido 6-bromohexancarboxílico.

Cromatografía : acetato de etilo/tolueno/metanol 4 : 5 : 0,2

RMN (resonancia magnética nuclear)

5 δ = 4,4 ppm Singulete ancho O-CH-O 1 Protón
 δ = 5,1-5,4 ppm (m) (m= multiplete) CH=CH 2 Protones

2. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

10

A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y ácido 6-bromohexancarboxílico.

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial

15 98 : 2

RMN (resonancia magnética nuclear)

δ = 1,0 ppm (s) (s = singulete) C(CH₃)₂ 6 Protones
 δ = 5,2-5,4 ppm (m) (m= multiplete) CH=CH 2 Protones
 δ = 4,5 ppm Singulete ancho O-CH-O 1 Protón

20

3. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-5-fenil-(E)-1-penten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

25 A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-5-fenil-(E)-1-penten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y ácido 6-bromohexancarboxílico.

1 co.

Cromatografía : tetracloruro de carbono/acetona 7 : 3

RMN (resonancia magnética nuclear)

	$\delta = 4,4$ ppm	Señal ancha	O-CH-O	1 Protón
5	$\delta = 5,2-5,35$ ppm	(m) (m= multiplete)	CH=CH	2 Protones
	$\delta = 7,3$ ppm	(s) (s= singulete)	C ₆ H ₅	5 Protones

4. 1-(5-carboxi-pent-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-
-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

10

A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y ácido 5-bromopentancarboxílico.

Cromatografía: acetato de etilo/ácido acético glacial 98 : 2

15 RMN (resonancia magnética nuclear)

	$\delta = 4,35$ ppm	Señal ancha	O-CH-O	1 Protón
	$\delta = 5,3-5,45$ ppm	(m) (m = multiplete)	CH=CH	2 Protones

20

5. 1-(7-carboxi-hept-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-
-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y ácido 7-bromo-heptancarboxílico.

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial

25

98 : 2

- 1 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 4,40$ ppm Singulete ancho O-CH-O 1 Protón
 $\delta = 5,25-5,40$ ppm (m) (m= multiplete) CH=CH 2 Protones

- 5 6. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

10 A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y éster metílico de ácido 6-bromohexancarboxílico.

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/metanol 5:4:0,3

- RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 0,9$ ppm (s) (s= singulete) C(CH₃)₃ 6 Protones
 15 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s= singulete) COOCH₃ 3 Protones
 $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) (m=multiplete) CH=CH 2 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1680 cm⁻¹ ν C = O
 1730 cm⁻¹ ν C = O

- 20 7. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3,4,4-trimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2

25 A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3,4,4-trimetil-

1 -5-etoxi-(E)-1-penten-1-il-7-pirrolidona-2 y éster metílico de ácido 6-bromohexancarboxílico.

Cromatografía : tolueno/acétato de etilo/metanol 5:4:0,3

RMN (resonancia magnética nuclear)

5 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) COOCH_3 3 Protones
 $\delta = 0,95$ ppm (s) (s = singulete) $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 6 Protones
 $\delta = 4,45$ ppm Señal ancha -O-CH-O- 1 Protón

10 IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu \text{C} = \text{O}$
 1735 cm^{-1} $\nu \text{C} = \text{O}$

8. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-(E)-1-octen-1-il-7-pirrolidona-2

15 A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-(E)-1-octen-1-il-7-pirrolidona-2 y ácido 6-bromohexancarboxílico.

Cromatografía: acetato de etilo/ácido acético glacial
 98 : 2

20 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 1,95$ ppm (s) (s = singulete) CH_3 3 Protones
 $\delta = 5,2-5,45$ ppm (m) (m = multiplete) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Protones

25 9. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-(prop-2-enil)-(E)-1-octen-1-il-7-pirrolidona-2

1 A partir de 5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-(prop-2-enil)-
-(E)-1-octen-1-il- $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 y ácido 6-bromohexancarbo-
xilico.

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial

5 98 : 2

RMN (resonancia magnética nuclear)

δ = 5,2-6,0 ppm (m) (m=multiplete) CH=CH, CH=CH₂ 5 Protones

δ = 4,45 ppm (singulete, ancho) O-CH-O 1 Protón

10 b) (I)

Los compuestos indicados en 1 a 9 se preparan, si no se in-
dica otra cosa, por separación de los grupos protectores
tetrahidropiraniolo, a partir de los compuestos descritos en
el ejemplo 4 a, 1 hasta 9, de modo análogo a la receta da-
da en el ejemplo 3 n.

15

1. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-decen-1-il)-
-pirrolidona-2

20 Cromatografía : acetato de etilo/tolueno/ácido acético gla-
cial 4 : 5 : 0,02

R_F = 0,3

RMN (resonancia magnética nuclear)

25 δ = 5,1-5,4 ppm (m) (m=multiplete) CH=CH 2 Protones

- 1 2. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial
98 : 2

RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 1,0$ ppm (s) (s=singulete) $C(CH_3)_2$ 6 Protones
 $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) (m=multiplete) $CH=CH$ 2 Protones

- 10 3. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-5-fenil-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial
98 : 2

15 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,2-5,35$ ppm (m) (m=multiplete) $CH=CH$ 2 Protones
 $\delta = 7,3$ ppm (s) (s = singulete) C_6H_5 5 Protones

- 20 4. 1-(5-carboxi-pent-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial
98 : 2

$R_f = 0,35$

25

1 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,3-5,45$ ppm (m) (m=multiplete) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Protones

5. 1-(7-carboxi-hept-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-octen-1-il)-
-pirrolidona-2

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial
 98 : 2

10 RMN (resonancia magnética nuclear)

$\delta = 5,25-5,40$ ppm (m) (m=multiplete) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} - 1705 cm^{-1} absorción
 no separada de dos $\text{V}_C = 0$

15

6. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-
-5-ctoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

20 A diferencia de la receta dada en el ejemplo 3 n, en lugar
 de ácido oxálico acuoso/etanólico, se utiliza como disol-
 vente una solución al 1 por ciento de ácido oxálico en me-
 tanol.

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/metanol 5:4:0,3

RMN (resonancia magnética nuclear)

25 $\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 6 Protones

1 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) COOCH_3 3 Protones
 $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) (m = multiplete) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$
 5 1735 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

7. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3,4,4-trimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

10 Separación del grupo protector etéreo como se ha indicado anteriormente.

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/metanol 5:4:0,3

RMN (resonancia magnética nuclear)

15 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) COOCH_3 3 Protones
 $\delta = 0,95$ ppm (s) (s = singulete) $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 6 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1685 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$
 1735 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

20 8. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2

Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial

98 : 2

25 $R_f = 0,35$

- 1 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 1,95$ ppm (s) (s = singulete) CH_3 3 Protones
 $\delta = 5,25-5,40$ ppm (m) (m = multiplete) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Protones
- 5 9. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3-(propil-2-enil)-
 -(E)-1-octen-1-il)-pirrolidona-2
- Cromatografía : acetato de etilo/ácido acético glacial
 98 : 2
- 10 RMN (resonancia magnética nuclear)
 $\delta = 5,2-6,0$ ppm (m) (m=multiplete) $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$ 5 Protones
- IR (espectro infrarrojo) $1680-1705 \text{ cm}^{-1}$ absorción ancha
 de dos $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ no separados.
- 15 c) (I)
 1. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-oct-
 -1-il)-pirrolidona-2
- 20 De modo análogo al del ejemplo 1 No. 1, por hidrogenación
 de 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-
 -1-il)-pirrolidona-2, y esterificación subsiguiente con dia-
 zometano.
- Datos físicos y condiciones cromatográficas, véase ejemplo
 25 1-Nº 16.

2. 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-dec-1-il)-pirrolidona-2

5 De modo análogo al del ejemplo 1 No. 1 por hidrogenación de 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-(E)-1-decen-1-il)-pirrolidona-2.

Cromatografía : acetato de etilo/tolueno/ácido acético glacial 5 : 5 : 0,02

$$R_f = 0,33$$

10

d) (VI)

1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

15 A partir de 5-(3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2 y éster metílico de ácido 6-bromohexancarboxílico, de modo análogo al del ejemplo 2 b.

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/metanol 5:4:0,3

RMN (resonancia magnética nuclear)

20 $\delta = 0,9$ ppm (s) (s = singulete) $C(CH_3)_3$ 6 Protones
 $\delta = 3,7$ ppm (s) (s = singulete) $COOCH_3$ 3 Protones
 $\delta = 5,5-6,2$ ppm (m) (m=multiplete) $CH=CH$ 2 Protones

IR (espectro infrarrojo) 1680 cm^{-1} $\nu C=O$

25

02087

MPB.-

1 e) (I)

1. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

5 Por reducción del compuesto descrito en d) con borohidruro de zinc, de modo análogo al del ejemplo 3 e 1.

Datos físico-químicos, véase ejemplo 4 b 6.

10 2. 1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3,4,4-trimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-1-il)-pirrolidona-2

Por reacción del compuesto mencionado en 4 d) con yoduro de metilmagnesio, de modo análogo al del ejemplo 2 c.

Datos físico-químicos, véase ejemplo 4 b 7.

15

f) (VII)

1-(6-carboxi-hex-1-il)-5-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-oct-1-il)-pirrolidona-2

20 A partir de 1-(6-carboxi-hex-1-il)-5- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-metil-(E)-1-octen-1-il $\sqrt{7}$ -pirrolidona-2 por hidrogenación de modo análogo al del ejemplo 1 N.º 1.

Cromatografía : tolueno/acetato de etilo/metanol 5:4:0,1

RMN (resonancia magnética nuclear)

25 δ = 4,4 ppm (singulete, ensanchado) O-CH-O

1 g) (I)

1-(6-metoxicarbonil-hex-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-oct-1-il)-pirrolidona-2

5 A partir del compuesto descrito en 4 f) por separación del grupo protector tetrahidropiraniolo y esterificación simultánea del grupo carboxilo, de modo análogo al del ejemplo 4 b 6, pero con ácido p-tolueno sulfónico como catalizador, en lugar de ácido oxálico.

10 Datos físico-químicos véase ejemplo 1 N.º 16.

15

20

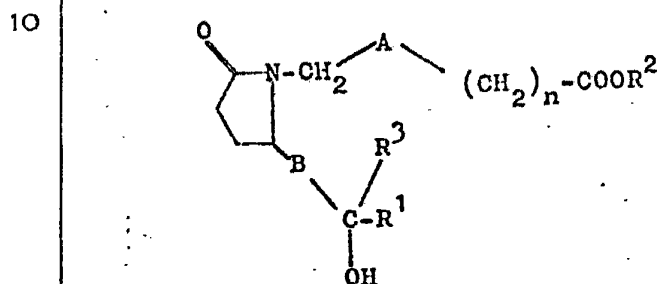
25

30

REIVINDICACIONES

1
 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
 5 Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
 gen en las reivindicaciones siguientes:

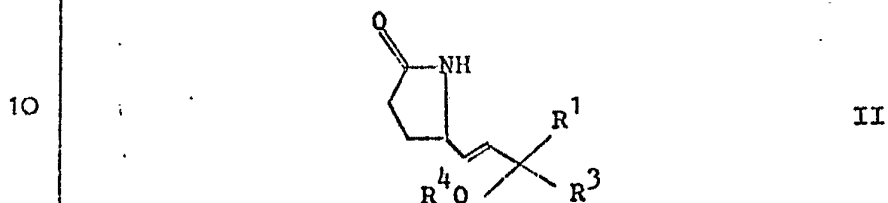
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos
 compuestos análogos a prostaglandinas de la fórmula I



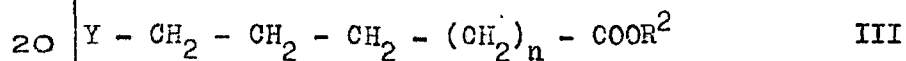
en la que R^1 significa un radical hidrocarbonado alifático,
 de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, con
 20 1-10 átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado cicloali-
 fático con 3-7 átomos de carbono, que a su vez pueden estar
 sustituidos con a) un radical alcoxi, alcohiltio, alquenilo-
 xi o alqueniltio, de cadena recta o ramificada, con 1-5 áto-
 mos de carbono, b) un radical fenoxi, que a su vez puede es-
 25 tar monosustituido o disustituido con un grupo alcoholilo con

1 1-3 átomos de carbono, eventualmente sustituido con halóge-
nos, con átomos de halógeno, con un radical fenoxi eventual-
mente sustituido por halógenos, o con un radical alcoxi con
1-4 átomos de carbono, c) un radical furiloxi, tieniloxi o
5 benciloxi, que a su vez pueden estar monosustituídos o disus-
tituídos en el núcleo con un grupo alcoholo con 1-3 átomos
de carbono, eventualmente sustituido con halógenos, con áto-
mos de halógeno o con un grupo alcoxi con 1-4 átomos de car-
bono, d) un grupo trifluorometilo o un grupo pentafluoroeti-
10 lo, e) un radical cicloalcoholo con 3-7 átomos de carbono,
f) un radical fenilo, tienilo, o furilo, que a su vez pueden
estar monosustituídos o disustituídos con un grupo alcoholo
con 1-3 átomos de carbono, eventualmente sustituido con ha-
lógenos, con átomos de halógeno o con un grupo alcoxi con
15 1-4 átomos de carbono, R² significa un radical hidrocarbona-
do alifático o cicloalifático, de cadena recta o ramificada,
saturado o insaturado, con 2-6 átomos de carbono, un radical
hidrocarbonado aralifático con 7 u 8 átomos de carbono, o en
el caso de que no signifiquen simultáneamente R¹ hidrógeno,
20 R³ n-pentilo, A el grupo -CH₂-CH₂-, B el grupo -CH = CH- y
n el número tres, significa un grupo metilo o un átomo de
hidrógeno, R³ significa hidrógeno o un radical alcoholo con
1-5 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, un ra-
dical alquenilo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono, o
25 un radical hidrocarbonado aralifático con 7 u 8 átomos de

1 carbono, A y B significan un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o un grupo
 -CH = CH-, pudiendo ser A y B iguales o diferentes, pero no
 pudiendo significar simultáneamente un grupo -CH = CH-, y n
 significa el número dos, tres o cuatro, así como de las sa-
 5 les metálicas o de amina de estos compuestos, fisiológica-
 mente compatibles, caracterizado porque a₁) un compuesto de
 la fórmula II



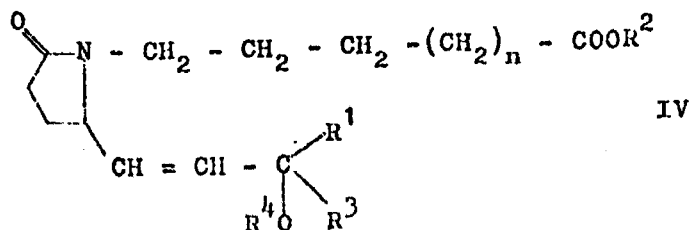
en la que R^1 y R^3 tienen los significados indicados para la
 15 fórmula I, y R^4 representa un grupo protector separable en
 condiciones ácidas, se desprotoniza junto al nitrógeno con
 una base, y el anión así formado se hace reaccionar con un
 derivado de ácido carboxílico de la fórmula III



en la que R^2 y n tienen los significados indicados para la
 fórmula I, e Y representa un radical reemplazable en una sus-
 titución nucleófila, para formar un compuesto de la fórmula

25 IV

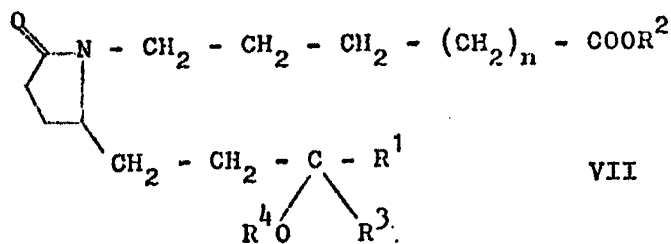
1



5

a₂) se separa el grupo protector de alcohol R⁴ en un compues
 10 to de la fórmula IV, formándose un compuesto de la fórmula
 I, en la que A significa un grupo -CH₂-CH₂- y B un grupo
 -CH = CH-, y el compuesto obtenido se transforma eventualmen
 te en una sal fisiológicamente compatible de un metal o de
 una amina, y eventualmente a₃) se hidrogena el compuesto de
 15 la fórmula I, en la que A significa un grupo -CH₂-CH₂- y B
 un grupo -CH = CH-, resultando un compuesto de la fórmula I,
 en la que A y B significan en ambos casos un grupo -CH₂-CH₂-
 y este compuesto eventualmente se transforma en una sal fi-
 siológicamente compatible de un metal o de una amina, o
 20 a_{3.1}) se hidrogena un compuesto de la fórmula IV, formándo-
 se un compuesto de la fórmula VII

25



30

1 en la que R^1 , R^2 , R^3 y n poseen los significados indicados
para la fórmula I, y R^4 representa un grupo protector sepa-
rable en condiciones ácidas, y a_{3.2}) en un compuesto de la
fórmula VII se separa el grupo protector de alcohol, formán-
5 dose un compuesto de la fórmula I, en la que A y B signifi-
can ambos un grupo $-CH_2-CH_2-$, y eventualmente el compuesto
obtenido se transforma en una sal fisiológicamente compati-
ble de un metal o de una amina.

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
10 COMPUESTOS ANALOGOS A PROSTAGLANDINAS.

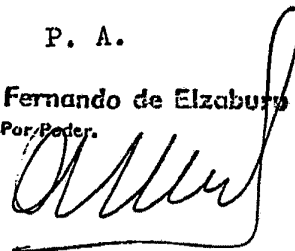
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de noventa y cuatro hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

15 Madrid, 0 1. ABR. 1978

P. A.

Fernando de Elzaburo
Por Poder.



20

25

LBG/

30