

8 FEB. 1978 ⁽¹⁰⁾ ES ⁽¹¹⁾

NUMERO	458460 ⁽¹⁰⁾ A I
FECHA DE PRESENTACION	4 MAY. 1977



CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.291

HOE 75/F333
Div.

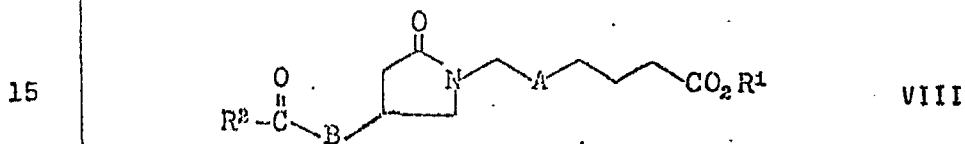
⁽³⁰⁾ PRIORIDADES:		
⁽³¹⁾ NUMERO	⁽³²⁾ FECHA	⁽³³⁾ PAIS
P 25 57 336.8	19-12-75	Rep.Fed.A1.
⁽⁴⁷⁾ FECHA DE PUBLICIDAD	⁽⁵¹⁾ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⁽⁶²⁾ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	Nº 454.346
⁽⁶⁴⁾ TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLIDONAS"		
⁽⁷¹⁾ SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
⁽⁷²⁾ INVENTOR (ES)		
Dr. Dieter-Bernd Reuschling, Dr. Adolf Linkies, Dr. Klaus Kühlein, Dr. Hermann Teufel y Dr. Bernward Schölkens.		
⁽⁷³⁾ TITULAR (ES)		
⁽⁷⁴⁾ REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

P.-65.291

1 Las prostaglandinas naturales poseen un esqueleto car
 bonado en general de 20 átomos de carbono. Se diferencian
 por el número de los grupos hidroxilo y de los dobles enla
 ces. Dado que desarrollan al mismo tiempo un gran número -
 5 de efectos fisiológicos y poseen sólo un corto tiempo de -
 valor mitad de actividad en el organismo, se establecen lí
 mites para su utilización como agentes terapéuticos.

La búsqueda de prostaglandinas con mayor tiempo de va
 lor mitad y mayor efecto específico va ganando por lo tan-
 10 to crecientemente en importancia.

El presente invento concierne a derivados de pirroli-
 donas con efecto a modo de prostaglandinas de la fórmula



en donde

20 R^1 significa un radical hidrocarbonado alifático de bajo -
 peso molecular o un radical hidrocarbonado cicloalifático
 o aralifático de 3 a 8 átomos de carbono;

R^2 significa un radical alcoholo de 1 a 10 átomos de carbo
 no, de cadena recta o ramificada, que a su vez puede estar
 sustituido con un radical O-alcoholo de 1 a 5 átomos de --
 25 carbono, con un radical fenoxi, que puede estar sustituido

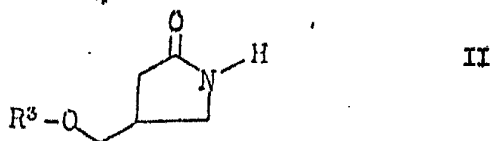
1 de una a tres veces, preferiblemente una a dos veces, con
grupos alcohol de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente -
sustituídos con halógeno, y/o con átomos de halógeno, un -
radical cicloalcohol de 3 a 7 miembros del anillo o un ra
5 dical fenilo, que a su vez puede estar sustituido por uno
hasta tres, preferiblemente uno o dos grupos alcohol de 1
a 3 átomos de carbono;

A significa un grupo $-C=C-$ ó $-CH=CH-$ (cis) ó $-CH_2-CH_2-$ y

B significa un grupo $-CH=CH-$ (trans)

10 Es objeto del invento además un procedimiento para la
preparación de derivados de pirrolidonas de la fórmula VIII,
caracterizado porque a) se hace reaccionar una pirrolidona
de la fórmula

15



20

en donde R^3 representa un grupo fácilmente separable en me
dio ácido, en presencia de una base fuerte, con un compues
to halogenado de la fórmula

25

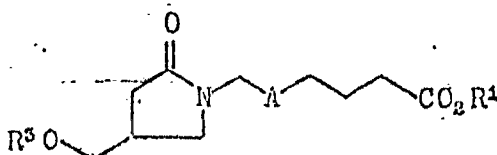
1



III

5 en donde R^1 y A tienen los significados antes mencionados, Hal es cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la fórmula

10



IV

y eventualmente

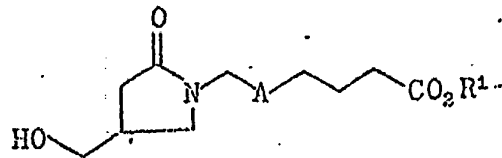
15 a₁) cuando en el compuesto de la fórmula IV A es igual a $-\text{C}\equiv\text{C}-$, se hidrogena parcialmente este grupo, resultando un compuesto de la fórmula IV en que A es igual a $-\text{CH}=\text{C}-$ (cis) o

20 a₂) cuando en el compuesto de la fórmula IV A es igual a $-\text{C}\equiv\text{C}-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, se perhidrogena este grupo, resultando un compuesto de la fórmula IV en que A es igual a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; -

b) se separa el grupo protector R^3 en un compuesto de la fórmula IV en condiciones ácidas, resultando un alcohol de la fórmula V, en donde R^1 y A tienen uno de los significados antes indicados

25

1



V

5

y eventualmente

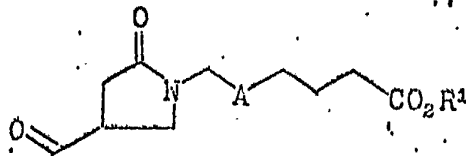
b₁) cuando en el compuesto de la fórmula V A es igual a -
 -C≡C- se hidrogena parcialmente este grupo, resultando un
 10 compuesto de la fórmula V en que A es igual a -HC=CH- (cis),

o

b₂) cuando en el compuesto de la fórmula V A es igual a -
 -C≡C- o -CH=CH, se perhidrogena este grupo, resultando un
 compuesto de la fórmula V en que A es igual a -CH₂-CH₂; -

15

c) se oxida el alcohol de la fórmula V obtenido, obteniéndose un aldehído de la fórmula



VI

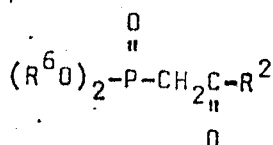
20

en donde R¹ y A tienen los significados antes indicados;

d) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula VI obtenido con un fosfonato de la fórmula

25

1



VII

5

en donde R^2 tiene los significados antes indicados y R^6 - significa un radical alcoholo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) no ramificado.

10

Los compuestos de la fórmula VIII son compuestos de partida para la preparación de las pirrolidonas de fórmula I, que forma el objeto de la solicitud de patente española N^o 454.346.

Se prefieren los siguientes sustituyentes:

15

De los significados mencionados para R^1 , radicales alcoholo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) saturados, preferiblemente el radical metilo, - además radicales cicloalcoholo de 5 a 7 átomos de carbono y radicales aralcoholo de 7 a 8 átomos de carbono, especialmente el radical bencilo,

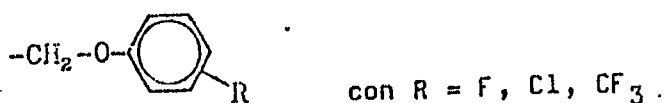
20

de los significados mencionados para R^2 radicales alcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 5 a 7 átomos de carbono así como el radical fenilo, un radical fenilo sustituido con uno a tres grupos metilo. Se prefieren además para R^2 radicales de la fórmula $-\text{C}(\text{R}')_2\text{-CH}_2\text{-O-R}''$, en que R' representa un radical alcoholo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) con la condición de que los dos R' pueden ser diferentes, y en que -

25

R'' significa un radical alcoholo ($\text{C}_1\text{-C}_5$) o un radical fenil

1 lo, que puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor,
 cloro y/o bromo, con el radical trifluorometilo o con uno
 hasta tres radicales alcoholo (C_1-C_3). Se prefieren espe-
 cialmente, además de los radicales contenidos en los ejem-
 5 plos, para R^2 butilo, heptilo, 1,1-dimetil-pentilo, ciclo
 heptilo así como radicales de la fórmula



Las pirrolidonas de la fórmula II utilizadas como com-
 puestos de partida en el procedimiento de acuerdo con el -
 15 invento pueden ser preparadas a partir de las correspondien-
 tes 4-alcoxicarbonil-pirrolidonas (A. Cilkha, E. S. Rachman,
 J. Rivlín, J. Org. Chem. 26 (1961), 376; K. P. Klein, H. K.
 Reinschuessel, J. Polym. Soc. A-1, 9 (1971), 2717; P. L. -
 20 Paytash, E. Sparrow, I. G. Gathe, J. Am. Chem. Soc. 72 --
 (1950), 1415) por reducción, por ejemplo, con hidruros me-
 tálicos complejos para formar los correspondientes compues-
 tos hidroximetílicos e introducción del grupo protector --
 R^3 , según métodos usuales.

25 Como grupos protectores R^3 para las hidroximetilpirro-
 lidonas entran en consideración en primer término los que

1 pueden ser separados en condiciones suaves de reacción, -
por ejemplo por hidrólisis ácida o por hidrogenación.

5 Especialmente cumplen esta condición los radicales -
alilo, bencilo, butilo terciario y clorometilo así como -
grupos enoléter [E. J. Corey, J. W. Suggs, J. Org. Chem.
38, 3.224 (1972). E. J. Corey, P. A. Grieco, Tetrah. - -
Letters 107(1972)]. Se prefieren acetales.

10 La alcoholación de los compuestos II se lleva a cabo
según métodos usuales. En tal caso se procede desprotoni-
zando en el nitrógeno el presente compuesto con una base
apropiada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio o pota-
sio, amida de sodio o potasio, butilato terciario de pota-
sio, diisopropilamida de litio, pero preferiblemente hidru-
ro de sodio, y añadiendo a continuación el agente de alco-
hilación como tal sustancia o disuelto en el disolvente --
15 oportuno.

Los agentes de alcoholación III utilizados son cono-
cidos y pueden ser preparados según prescripciones de bi-
bliografía (DOS 2.313.868, DOS 1.121.361, DOS 2.121.387 y
D. E. Ames, R. E. Bowman y R. G. Mason, J. Chem. Soc. 1950,
20 174). Para Hal en la fórmula III pueden presentarse los -
significados cloro, bromo o yodo; en general, no obstante,
se emplean los compuestos bromados.

La reacción de la base con los compuestos de la fórmu-
la II se efectúa excluyendo el aire y la humedad. Como di-
solventes entran en consideración líquidos polares apróti-
25

1 cos, tales como por ejemplo dietiléter, diisopropiléter, -
tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, dimetoxietano, dimetil
5 formamida, especialmente dimetilsulfóxido. Las temperaturas
de reacción se encuentran entre -20° y +80°C, preferible--
mente entre -10° y +70°C, especialmente entre la temperatu
ra ambiente y +50°C. La reacción se lleva a cabo en general
disponiendo previamente la base o la pirrolidona en uno de
los disolventes mencionados y añadiendo la pirrolidona o -
la base, con o sin disolvente, de manera tal que se conser
ve el margen de temperaturas deseado.

10 A continuación se añade nuevamente a la solución así
obtenida el agente de alcoholación III de manera tal que no
se sobrepase esencialmente por causa de la reacción exotér
mica el margen de temperaturas de la mezcla de reacción.

15 Después de terminada la adición se agita posteriormen
te durante media hasta 12 horas y luego se somete a trata
miento.

20 El tratamiento puede efectuarse, por ejemplo, mezclan
do la mezcla de reacción con una determinada cantidad de -
agua, separando la fase orgánica, extrayendo la fase acuo-
sa varias veces con un disolvente orgánico, y secando y --
concentrando las fases orgánicas reunidas. El residuo es -
purificado en la mayor parte de los casos mediante cromato
grafía en columna. Con frecuencia, no obstante, los produc
25 tos resultan ya en estado tan puro que se hace innecesaria

1 una purificación.

Para la separación del grupo protector, los compues-
tos de la fórmula IV son calentados durante 30 minutos a
aproximadamente 50-80°C en presencia de catalizadores áci-
5 dos en un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol,
preferiblemente R^1OH . A continuación se neutraliza y se
aisla el compuesto de la fórmula V por extracción con un
disolvente apropiado, tal como por ejemplo cloruro de meti-
leno, cloroformo o dietiléter. A continuación se aconseja
10 una purificación por cromatografía.

Una pirrolidona de la fórmula V con
 $A = -CH=CH-$ (cis) puede ser preparada también de modo sen-
cillo a partir de la pirrolidona de la fórmula V con
 $A = -CH\equiv C-$ por hidrogenación parcial. Esta reacción esteré-
15 selectiva puede ser llevada a cabo según procedimientos -
en sí conocidos (H.C. Brown: Hydroboration, W. A. Benjamin
Inc., Nueva York, 1962; Houben-Weyl, Methoden der organis-
chen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, volumen
XIII/4, páginas 135-41, 206; ibid. volumen V/1 b, 1972, -
20 páginas 585 y siguientes).

Se prefiere la hidrogenación catalítica a la tempera-
tura ambiente con catalizadores de paladio debilitados, -
especialmente con paladio sobre carbonato de calcio (10%
de Pd) en presencia de quinoleína. Como disolvente se uti-
25 lizan metanol, etanol, ácido acético glacial y acetato de

1 etilo, pero preferiblemente benceno.

Para el aislamiento, el catalizador es separado por filtración y el producto filtrado es tratado de modo usual, por ejemplo separando por destilación el disolvente.

5 También un compuesto de la fórmula V en que

A = $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}_2-$ puede ser obtenido sin problemas por hidrogenación de los compuestos V con A = $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y A = $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis). La reacción puede efectuarse según prescripciones de bibliografía (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, volumen V/1 a) - tanto con procedimientos catalíticos como también con procedimientos no catalíticos; se prefieren procedimientos catalíticos. Estas hidrogenaciones, naturalmente, pueden -- efectuarse también ya con el compuesto IV. La oxidación de los compuestos de la fórmula V para formar los compuestos de la fórmula VI se efectúa con agentes oxidantes, que son habituales para la oxidación de alcoholes alifáticos para formar aldehidos. Algunos métodos están descritos en Houben-Weyl, volumen VII/1, página 159. Otros agentes oxidantes - apropiados son los complejos formados a partir de tioéteres tales como sulfuro de dimetilo o tioanisol con cloro o con N-clorosuccinimida [E. J. Corey, C. U. Kim, J. Org. Chem. 38, 1.233 (1973); E. J. Corey C. U. Kim, J. Am. Chem. Soc. 94, 7586 (1972)]. Además se puede aplicar la oxidación con dimetilsulfóxido en las más diferentes condiciones [W. W.

1 Epstein, F. W. Sweat, Chem. Rev. 67, 247 (1967)].

Un procedimiento especialmente preferido lo constituye la oxidación con el complejo de trióxido de cromo y piridina (J. C. Collins, Tetrahedron Letters 1968, 3363). -
5 Se prepara en primer término el complejo en un disolvente inerte, preferiblemente cloruro de metileno, y luego se agrega a -10 hasta +10°C una solución del alcohol V. La oxidación transcurre rápidamente y está terminada de modo habitual después de 5 a 30 minutos.

10 El aldehído de la fórmula VI puede ser empleado sin purificación adicional para la siguiente etapa del procedimiento. Eventualmente el aldehído es purificado por cromatografía en columna.

15 La reacción de los fosfonatos de la fórmula VII con compuestos de la fórmula VI se puede llevar a cabo en las condiciones habituales para la reacción según Horner, por ejemplo en éteres a la temperatura ambiente. Como éteres entran en consideración preferiblemente dietiléter, tetrahidrofurano y dimetoxietano. El fosfonato, para el mejor
20 completamiento de la reacción, es empleado en exceso. La reacción está terminada habitualmente después de 1 a 5 horas a la temperatura ambiente. El producto de reacción de la fórmula VIII es luego aislado desde la mezcla de reacción por procedimientos usuales y es purificado por cromatografía en columna.
25

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

5 Las pirrolidonas que forman el objeto de la Solicitud española Nº 454.346 antes citada y a las que, a continuación, se hará referencia bajo el término "compuesto de la fórmula I", son obtenidos a partir de compuestos de la fórmula VIII mediante el tratamiento con un agente reductor, que hace posible una reducción selectiva de un grupo ceto para formar un grupo hidroxilo. Agentes reductores --
10 preferidos son hidruros metálicos complejos, especialmente borohidruros tales como borohidruro de sodio, borohidruro de zinc o perhidro-9b-borafenalcoholhidruro de litio --
15 [H. C. Brown, W. C. Dickason, J. Am. Chem. Soc. 92, 709 (1970)]. Habitualmente la reducción se lleva a cabo entre 0 y 50°C en un disolvente inerte frente a los hidruros, -- tal como dietiléter, dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano o dietilenglicoldimetiléter. En algunos casos es ventajoso llevar a cabo la reducción según Meerwein-Ponndorf-
20 Verley [J. Bowler y K. B. Mallion, Synthetic Commun. 4(4), 211 (1974) y A. L. Wilds, "Reduction with Aluminium Alkoxides", Organic Reactions, volumen 2, 178 (1944)], formándose al mismo tiempo el éster isopropílico. Los diastereoisómeros formados en la reducción pueden ser desdoblados con
25 ayuda de los métodos usuales, tales como cromatografía en

I capa gruesa o cromatografía en columna.

Compuestos de la fórmula I con $A = -CH_2-CH_2-$ y $B = -CH_2-CH_2-$ se obtienen por hidrogenación de compuestos de la fórmula I con $A = -C\equiv C$, $A = -CH=CH-$ (cis), $A = -CH_2-$
5 $-CH_2-$ y $B = -CH=CH-$ (trans). La reacción se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos análogos a los conocidos en la bibliografía, tal como se indicaron precedentemente.

La transformación de los ésteres de la fórmula I en los ácidos libres se realiza por uno de los métodos de sa
10 ponificación habituales.

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

De las bases inorgánicas se prefieren los hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalino-térreos. De las bases orgánicas pueden entrar en consideración aminas pri
20 marias, secundarias y terciarias tales como por ejemplo me
tilamina, dimetilamina, trimetilamina, feniletilamina, etilendiamina, alilamina, piperidina, mosfolina y pirrolidona.
25 También entran en consideración aminas que además contienen

1 grupos hidrófilos tales como etanolamina y efedrina. Como bases cuaternarias entran en consideración, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio e hidróxido de benciltrimetilamonio.

5 Los ésteres de la fórmula I, los ácidos en los que éstos se basan y las sales fácilmente preparables a partir de ellos manifiestan efectos análogos a los de las prostaglandinas. Los nuevos compuestos manifiestan propiedades luteolíticas, inhibidoras de la secreción de los jugos estomacales, broncoesasmolíticas y/o antihipertensivas. Además de ello los nuevos compuestos según el invento son útiles y valiosos como productos intermedios para la preparación de otras sustancias con efecto de prostaglandinas.

10

15 Para las indicaciones más diferentes posibles entran en consideración las siguientes dosis unitarias o diarias:

Efecto broncodilatatorio (como aerosol)

Dosis unitaria: 0,1 - 1.000 μ g (por pulsación de atomización)

20 Preferible 1 - 200 μ g

Dosis diaria 0,1 - 10 mg

Efecto hipotensor

Dosis unitaria: 1 - 1.000 μ g

Preferible 1 - 100 μ g parenteral (i.v.)

25 Dosis diaria 1 - 10 mg

1 oral

Dosis unitaria: 0,5 - 1.000 µg

Preferible 1 - 500 µg oral

Dosis diaria 1 mg - 10 mg

5 Las dosis en el caso de la administración contra perturbaciones gastrointestinales corresponden a las que se mencionan para una utilización como agentes hipotensores.

Los compuestos de las fórmulas IV, V, VI y VIII son nuevos y valiosos productos intermedios para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

10

Ejemplo 1

1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona

15

104 milimoles de hidruro de sodio son dispuestos previamente en 60 ml de dimetilsulfóxido absoluto. A la temperatura ambiente se añaden gota a gota 103 milimoles de 4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona, disueltos en 30 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Se agita a la temperatura ambiente hasta que esté terminado el desprendimiento de hidrógeno. A continuación se añaden gota a gota 104 milimoles de éster metílico de ácido 7-bromo-5-heptanoico, disueltos en 30 ml de dimetilsulfóxido absoluto, enfriando al mismo tiempo a la temperatura ambiente. Después de agitar posteriormente durante 3 a 5 horas se vierte sobre hielo y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Las -

20

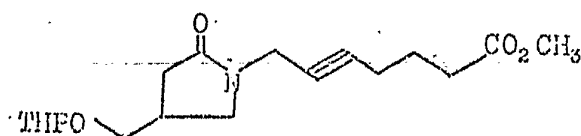
25

1 fases orgánicas son lavadas varias veces con agua, secadas
sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación. La
purificación del producto se efectúa por cromatografía en
5 columna (gel de sílice, acetato de etilo). El rendimiento
es de 68,5%.

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

IR (CH_2Cl_2): $\nu = 2230$ ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1}

10



15

Ejemplo 2:

1-[6-carboetoxi-2-hexin-il-(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-
metil)-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (1), empleando éster etí
lico de ácido 7-bromo-5-heptinoico. Rendimiento: 66%.

20

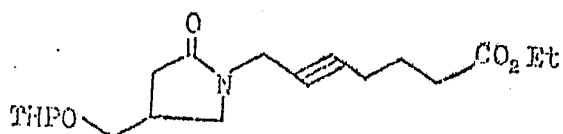
$R_F = 0,49$ (en acetato de etilo)

IR (CH_2Cl_2): $\nu = 2230$ ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1685 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1}

25

1

5

Ejemplo 3:

10

1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-(2-tetrahidropiranil-oximetil)-pirrolidona

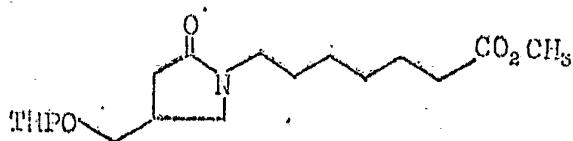
se obtiene análogamente al Ejemplo (1) por empleo de éster metílico de ácido 7-bromo-heptanoico. Duración de la reacción: 12 horas, rendimiento: 60%.

$R_f = 0,43$ (en acetato de etilo).

15

IR (CH_2Cl_2): $\nu = 1730$ (C=O), 1685 (C=O) cm^{-1}

20

Ejemplo 4:

25

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

70 milimoles de 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-

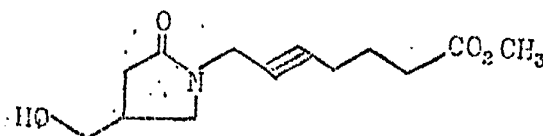
1 --(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona en 150 ml de
 5 metanol son mezclados con 3 gotas de ácido clorhídrico con-
 centrado y puestos en ebullición a reflujo durante 45 mi-
 5 y se purifica el residuo por cromatografía en columna (gel
 de sílice/acetato de etilo para la eliminación de los sub-
 productos, luego acetato de etilo/metanol [95:5]). Rendi-
 miento: 77%

$R_F = 0,21$ (en acetato de etilo).

10 IR (CH_2Cl_2): $\nu = 3350-3450$ (OH), 2230 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$)
 1685 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1}

RMN (CDCl_3): $\delta = \text{O}-\text{CH}_3$ 3,65; $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv$ 4,04 ppm

15



20

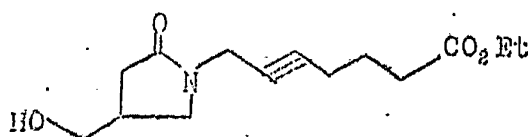
Ejemplo 5:

1-[6-carboetoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona
 se obtiene análogamente al Ejemplo (4) partiendo del pro-
 ducto del Ejemplo (2). Rendimiento: 58,5%

$R_F = 0,24$ (en acetato de etilo/etanol [95:5]).

25

IR (CH_2Cl_2): ν 3300-3450 (OH), 2230 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1725 ($\text{C}=\text{O}$),

1685 (C=O) cm^{-1} Ejemplo 6 :

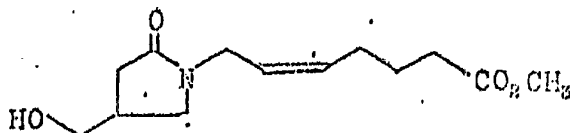
10 1-[6-carbomethoxy-(Z)-2-hexenyl(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona.

15 Se disuelven 10 milimoles de 1-[6-carbomethoxy-2-hexenyl(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona (del Ejemplo 4) en 25 ml de benceno y se añaden a esto 100 mg de Pd/CaCO₃ (10% de Pd) y 1 ml de quinoleína. Con buena agitación se introduce hidrógeno a 24 hasta 26°C. Después de alrededor de 50-60 minutos se han consumido 230 ml de H₂, y la reacción pasa a detenerse. Para el tratamiento, el catalizador es filtrado con succión, lavado posteriormente con benceno y los productos filtrados son extraídos por agitación con ácido sulfúrico diluido para eliminar la quinoleína. Después del secado y la concentración por evaporación de la fase orgánica se obtiene el compuesto arriba mencionado en un rendimiento de 80-85%.

25 R_F = 0,20 (en acetato de etilo).

1 IR (CH₂Cl₂): $\checkmark = 3350-3500$ (OH), 1730 (C=O), 1695 (C=O)
cm⁻¹

5



10

Ejemplo 7:

1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona.

15

12 milimoles de 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona son disueltos en 30 ml de metanol. Después de la adición de 200 mg de Pd/C (9,7% de Pd) se introduce hidrógeno a 25°C. Después de alrededor de 60 minutos se han consumido 535 ml de hidrógeno, y la reacción pasa a detenerse. Para el tratamiento, el catalizador es filtrado con succión y lavado con metanol. Después de la concentración por evaporación se obtiene el compuesto arriba mencionado con un rendimiento de 90-95%.

20

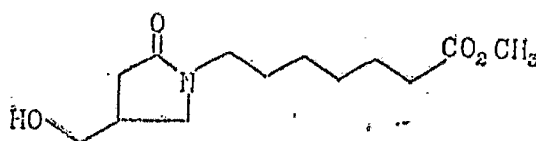
R_F = 0,15 (en acetato de etilo)¹,

IR (CH₂Cl₂): $\checkmark = 3350-3450$ (OH), 1730 (C=O), 1690 (C=O)
cm⁻¹

25

1

5

Ejemplo 8:

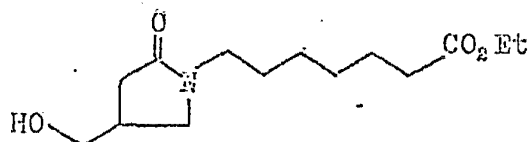
10 1-[6-carboetoxi-hexanil-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (7) partiendo del producto del Ejemplo (5). Rendimiento: 90-95%.

$R_F = 0,12$ (en acetato de etilo).

IR (CH_2Cl_2): $\bar{\nu} = 3350-3450$ (OH), 1730 (C=O), 1690 (C=O)

15



20

Ejemplo 9:

15 1-[6-carboetoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il-(1)]-pirrolidona

25

a) En una solución agitada de 13,2 g (166 milimoles)

1 de piridina en 200 ml de cloruro de metileno absoluto se -
incorporan en porciones a la temperatura ambiente 8,3 g -
(83 milimoles) de trióxido de cromo. Se agita posteriormen
te durante 20 minutos a la temperatura ambiente, se enfría
5 a 0°C y se añade gota a gota una solución de 10 milimoles
de 1-[6-carboetoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidi-
dona en 25 ml de cloruro de metileno absoluto en el espacio
de 10 minutos. Después de otros 30 minutos se añaden 75 ml
de ácido sulfúrico 2 n, la fase orgánica se separa, se se-
ca y se concentra por evaporación en vacío a una temperatu
10 ra del baño de como máximo 30°C. La 1-[6-carboetoxi-2-hexin-
-il-(1)]-4-formil-pirrolidona así obtenida [$R_f = 0,25$ (en
acetato de etilo)] es empleada para la siguiente reacción
sin purificación adicional.

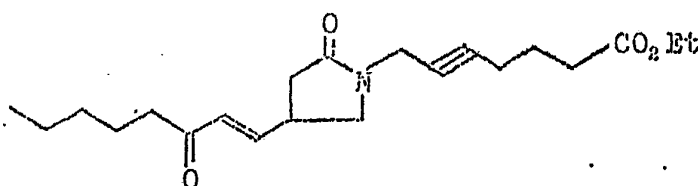
15 b) A una suspensión de 0,29 g (12,5 milimoles) de hi-
druro de sodio en 70 ml de dimetoxietano absoluto se añade
gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 2,44
g (11 milimoles) de dimetil-(2-oxoheptil)-fosfonato en 30
ml de dimetoxietano absoluto. Después de agitar posterior-
mente durante 1,5 horas a 20°C se añade el aldehído bruto
20 del Ejemplo (9a), disuelto en 15 ml de dimetoxietano abso-
luto. Se agita posteriormente durante 1,5 horas a 25°C, se
acidifica con ácido sulfúrico 2 n (pH = 3-5), la solución
se concentra en vacío y el residuo se extrae varias veces
25 con dietiléter. Las fases en éter son secadas y concentra-

1 das por evaporación. La 1-[6-carboetoxi-2-hexin-il-(1)]-
 -4-[3-oxo-(E)-1-octen-il-(1)]-pirrolidona obtenida es pu-
 rificada por cromatografía en columna (gel de sílice/ace-
 tato de etilo).

5 $R_F = 0,68$ (en acetato de etilo).

IR (CH_2Cl_2): $\bar{\nu} = 2230$ ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1735 ($\text{C}=\text{O}$), 1695 ($\text{C}=\text{O}$),
 1640 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1}

10



15

b) Variante de la etapa de reacción b)

20

10 milimoles de dimetil-(2-oxoheptil)-fosfonato son
 dispuestos previamente en 25 ml de dimetoxietano absoluto
 y mezclados a -70°C con 10 milimoles de butil-litio en --
 hexano. Después de agitar posteriormente durante 15 minu-
 20 tos, el aldehido bruto del Ejemplo (9a), disuelto en 15 -
 ml de dimetoxietano absoluto, es añadido gota a gota a --
 -70°C . A continuación se agita ulteriormente durante 10 -
 minutos a -70°C y durante 60 minutos a la temperatura am-
 biente. Luego se ajusta a $\text{pH} = 3-5$ a 0°C con H_2SO_4 2 n. El
 25 disolvente orgánico es ampliamente separado por destila--

1 ción a la temperatura ambiente en vacío. Se mezcla el resi
 duo con dietiléter y 30 ml de agua. La fase orgánica es se
 parada y la fase acuosa es extraída varias veces con dietil
 5 éter. Después del secado y la concentración por evaporación
 de todas las fases en éter se obtiene la 1-[6-carboetoxi-
 -2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona --
 bruta, que es purificada por cromatografía en columna tal
 como arriba se describe.

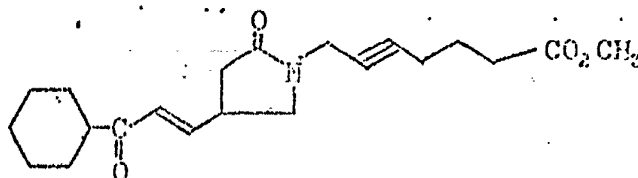
Ejemplo 10:

10 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-oxo-3-ciclohexil-
 -(E)-1-propen-il-(1)]-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b) empleando 1-[6-
 -carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona --
 (Ejemplo 4) y dimetil-(2-oxo-2-ciclohexil-etil)-fosfonato.

15 $R_F = 0,73$ (en acetato de etilo)

IR (CH_2Cl_2): $\nu = 1735$ (C=O), 1695 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1}



Ejemplo 11:

25 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-oxo-4,4-dimetil-5-

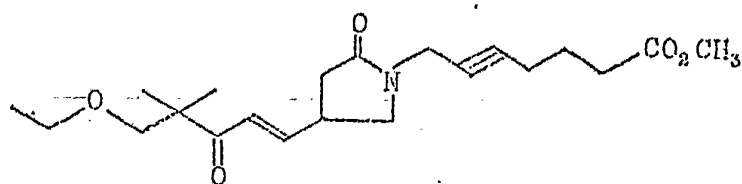
1 -etoxi-(E)-1-penten-il-(1)]-pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b') por empleo de
 1- [6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona
 5 y de dimetil-(2-oxo-3,3-dimetil-4-etoxi-butil)-fosfonato.

$R_F = 0,69$ (en acetato de etilo)

IR (CH_2Cl_2): $\bar{\nu} = 1735$ (C=O), 1695 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1}

10



15

Ejemplo 12:

1- [6-carboetoxi-hexanil-(1)]-4- [3-oxo-(E)-1-octen-il-(1)]-
 -pirrolidona

se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b') empleando --
 1- [6-carboetoxi-hexanil-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona -
 20 (Ejemplo 8) y dimetil-(2-oxo-heptil)-fosfonato.

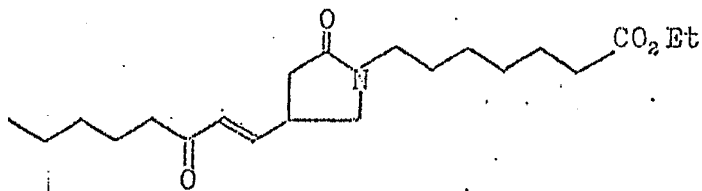
$R_F = 0,54$ (en acetato de etilo)

IR (CH_2Cl_2): $\bar{\nu} = 1730$ (C=O), 1690 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1}

25

1

5

Ejemplo 13:

10 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-nonen-il-(1)]-pirrolidona

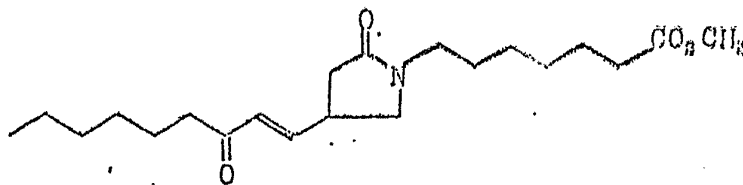
se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b') empleando - -
1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona
y dimetil-(2-oxo-octil)-fosfonato.

$R_F = 0,64$ (en acetato de etilo)

15 IR (CH_2Cl_2): $\bar{\nu} = 1730$ (C=O), 1690 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1}

20

25



1 Ejemplo 14:

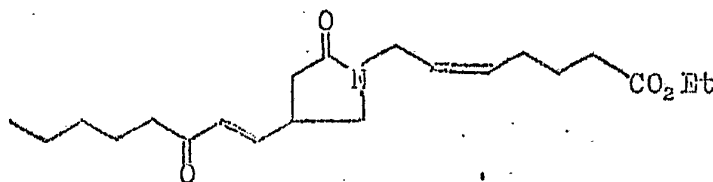
1-[6-carboetoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-
-il-(1)]-pirrolidona

5 se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b) empleando 1-[6-
 -carboetoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona,
 obtenida a partir del producto del Ejemplo (5) por reduc-
 ción análogamente al Ejemplo (6), y dimetil-(2-oxo-heptil)-
 -fosfonato.

$R_F = 0,67$ (en acetato de etilo)

10 IR (CH_2Cl_2): $\nu = 1735$ (C=O), 1690 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1}

15



Ejemplo 15:

20 1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-oxo-3-ciclohexil-
-(E)-1-propen-il-(1)]-pirrolidona

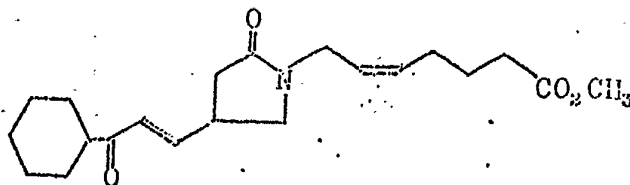
se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b') empleando 1-[6-
 -carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona
 (Ejemplo 6) y dimetil-(2-oxo-2-ciclohexil-etil)-fosfonato.

$R_F = 0,70$ (en acetato de etilo)

25 IR (CH_2Cl_2): $\nu = 1730$ (C=O), 1690 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1}

1

5

Ejemplo 16:

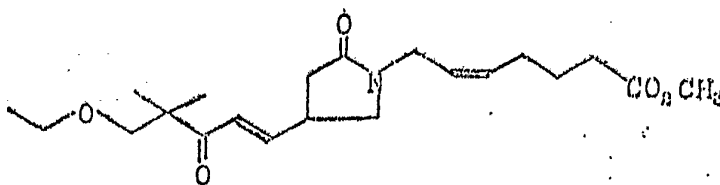
10 1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-oxo-4,4-dimetil-
-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1)]-pirrolidona.

se obtiene análogamente al Ejemplo (9a, b') empleando 1-[6-
 -carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona
 y dimetil-(2-oxo-3,3-dimetil-4-etoxi-butyl)-fosfonato.

$R_F = 0,69$ (en acetato de etilo)

15 IR (CH_2Cl_2): $\bar{\nu} = 1730$ (C=O), 1695 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1}

20

Ejemplo 17:

25 1-[6-carboetoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-
-octen-il-(1)]-pirrolidona

1 Ejemplo 18:

1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-ciclo-
hexil-(E)-1-propen-il-(1)]-pirrolidona

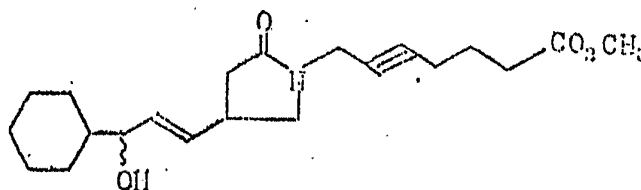
5 se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1-[6-
 -carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-oxo-3-ciclohexil-(E)-1-
 -propen-il-(1)]-pirrolidona (Ejemplo 10).

$R_{F_1} = 0,58$ (en acetato de etilo).

$R_{F_2} = 0,67$

10 IR (CH_2Cl_2): $\nu = 3350-3500$ (OH), 1730 (C=O), 1690 (C=O)
 cm^{-1}

15

20 Ejemplo 19:

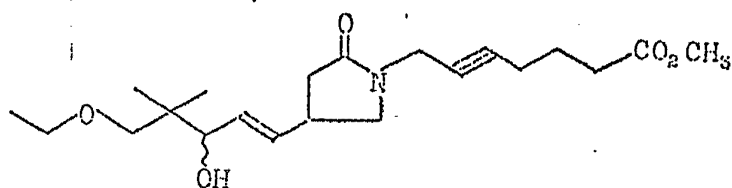
1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4,4-di-
metil-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1)]-pirrolidona

25 se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1-[6-
 -carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-
 -(E)-1-penten-il-(1)]-pirrolidona (Ejemplo 11).

1 $R_{F_1} = 0,54, R_{F_2} = 0,60$ (en acetato de etilo)

IR (CH_2Cl_2): $\checkmark = 3450$ (OH), 1730 (C=O), 1690 (C=O) cm^{-1}

5



10

Ejemplo 20:

1-[6-carboetoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-
-1-octen-il-(1)]-pirrolidona

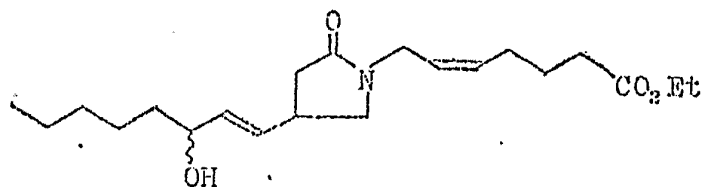
15

se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1-[6--
-carboetoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il-
-(1)]-pirrolidona (Ejemplo 14).

$R_{F_1} = 0,46, R_{F_2} = 0,54$ (en acetato de etilo)

IR (CH_2Cl_2): $\checkmark = 3350-3500$ (OH), 1745 (C=O), 1690 (C=O)
 cm^{-1}

20



25

1 Ejemplo 21:

1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il-(1)]-pirrolidona

5 se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-oxo-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il-(1)]-pirrolidona (Ejemplo 15).

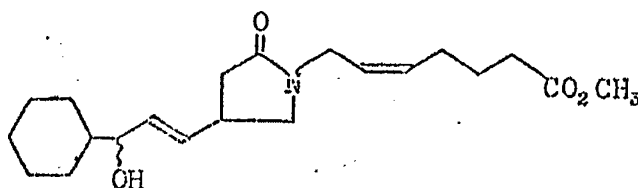
$R_{F1} = 0,47, R_{F2} = 0,54$ (en acetato de etilo)

10 IR (CH_2Cl_2): $\nu = 3350-3500$ (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O)
cm⁻¹

RMN (CDCl_3): $\delta = \text{OCH}_3$ 3,64, Olefina 5,20-5,70 ppm

MS : PM 363

15

20 Ejemplo 22:

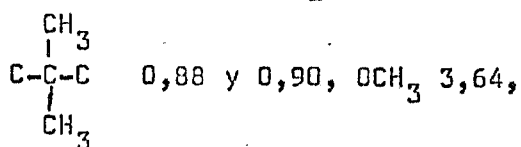
1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1)]-pirrolidona

25 se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-oxo-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il-(1)]-pirrolidona (Ejemplo 16).

1 $R_{F_1} = 0,49, R_{F_2} = 0,54$ (en acetato de etilo)

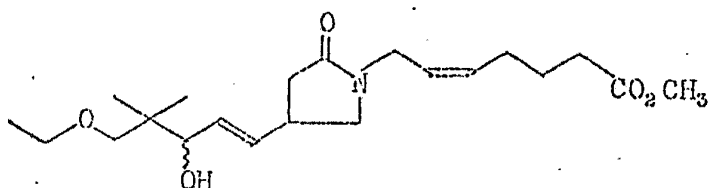
IR (CH_2Cl_2): $\bar{\nu} = 3350-3500$ (OH), 1735 (C=O), 1690 (C=O)
cm⁻¹

5 RMN (CDCl_3): $\delta = \text{CH}_3\text{-C-O}$ 1,20, C- $\text{CH}_2\text{-O}$ 3,46,



Olefina 5,22-5,7 ppm

10



15

Ejemplo 23:

1-[6-carboetoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-
-il-(1)]-pirrolidona

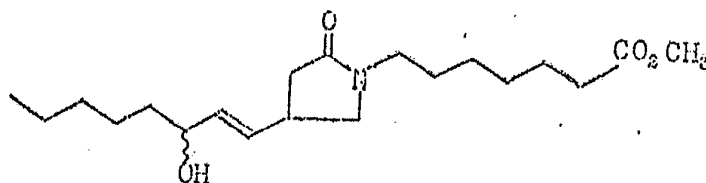
20 se obtiene análogamente al Ejemplo (17) a partir de 1-[6-
-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il-(1)]-pi-
rrolidona (Ejemplo 12).

$R_{F_1} = 0,31, R_{F_2} = 0,38$ (en acetato de etilo)

25 IR (CH_2Cl_2): $\bar{\nu} = 3300-3500$ (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O) cm⁻¹

1

5

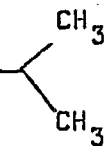
Ejemplo 24 :

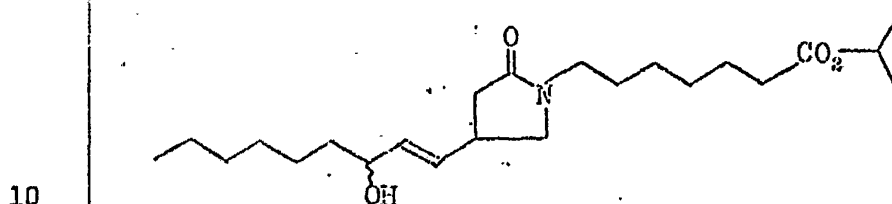
10 1-[6-carboisopropiloxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-
-1-nonen-il-(1)]-pirrolidona

15 — 5 milimoles de 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-
 -oxo-(E)-1-nonen-il-(1)]-pirrolidona (Ejemplo 13) son pue-
 tos en ebullición a reflujo durante 2-3 horas con 25 mili-
 moles de triisopropilato de aluminio recientemente destila-
 do en 25 ml de tolueno absoluto. Después del enfriamiento,
 se ajusta a pH 2-3 con enfriamiento con ácido sulfúrico -
 1 n, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae
 varias veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas
 reunidas son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas
 20 por evaporación en vacío. Para la purificación, el produc-
 to de reacción es cromatografiado sobre gel de sílice (en
 acetato de etilo).

$R_{F1} = 0,45, R_{F2} = 0,52$ (en acetato de etilo)

25 IR (CH_2Cl_2): $\nu = 3300-3500$ (OH), 1735 (C=O), 1695 (C=O) cm^{-1}

1
 RMN (CDCl₃): δ = O-CH 4,98, O- 1,21, CH₃-C 0,89,
 5
 Olefina 5,55-5,65 ppm



Ejemplo 25:

15 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-
-propanil-(1)]-pirrolidona

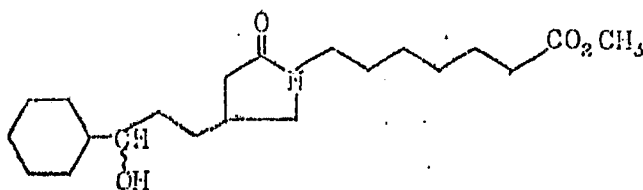
20 0,36 milimoles de 1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-
 -(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il-(1)]-
 -pirrolidona (Ejemplo 21) son hechos reaccionar con hidró-
 geno en 15 ml de metanol en presencia de 50 mg de paladio/
 25 carbón (9,7% de Pd) a una temperatura de 23 a 25°C. Después
 de 10 minutos se han absorbido 16,2 ml de hidrógeno y la
 reacción pasa a detenerse. Para el tratamiento, el cataliza-
 dor es filtrado con succión, lavado posteriormente con meta-
 nol, y los productos filtrados son concentrados por evapora-
 ción en vacío. El producto de reacción es purificado median-

1 te cromatografía en capa gruesa (gel de sílice/acetato de etilo).

$R_F = 0,35$ (en acetato de etilo)

5 IR (CH_2Cl_2): $\checkmark = 3350-3450$ (OH), 1735 (C=O), 1690 (C=O)
cm⁻¹

10



Ejemplo 26:

15 1-[6-carboetoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-octanil-(1)]-pirrolidona

Se obtiene análogamente al Ejemplo (25) (disolvente: etanol) a partir de 1-[6-carboetoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il-(1)]-pirrolidona (Ejemplo 17).

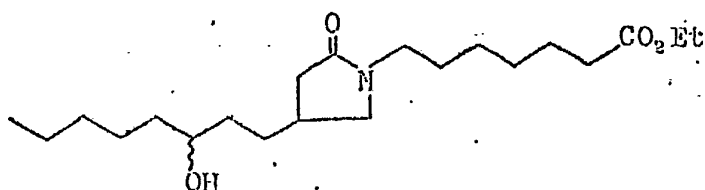
20 $R_F = 0,34$ (en acetato de etilo)

IR (CH_2Cl_2): $\checkmark = 3350-3500$ (OH), 1740 (C=O), 1690 (C=O)
cm⁻¹

25

1

5

Ejemplo 27:

10 1-[6-carbohidroxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-
-octen-il-(1)]-pirrolidona

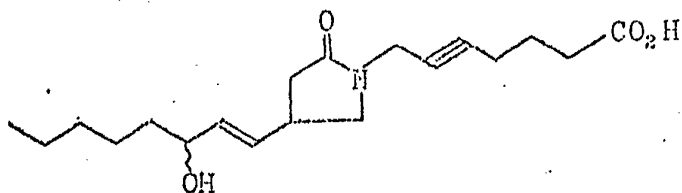
1,5 milimoles de 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-
 -4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il-(1)]-pirrolidona, obteni
 da a partir del producto del Ejemplo (4) por reacción aná-
 15 logamente al Ejemplo (9) y reducción análogamente al Ejem-
 plo (17), son disueltos en una mezcla de 2,5 ml de NaOH 1
 n, 5 ml de metanol y 5 ml de dimetoxietano y son agitados
 durante 5 horas a la temperatura ambiente. Se acidifica --
 con ácido clorhídrico concentrado (pH = 1), se extrae va-
 20 rias veces con cloruro de metileno, las fases orgánicas se
 secan sobre sulfato de sodio y se concentra por evapora-
 ción. Se obtiene el compuesto deseado en forma de aceite -
 viscoso e incoloro.

$R_F = 0,31$ ($\text{HCCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 90 : 10$)

25 IR (CH_2Cl_2): $\sqrt{\quad}$ 3300-3500 (OH), 1725 (C=O), 1690 (C=O) cm^{-1}

1

5

Ejemplo 28

10 1-[6-carbohidroxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-nonen-il-(1)]-pirrolidona

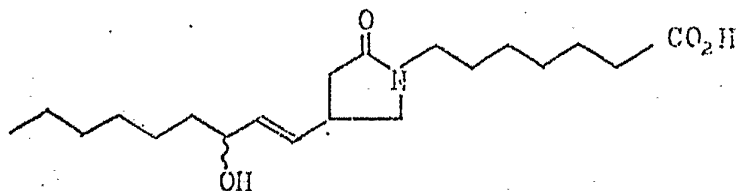
se obtiene análogamente al Ejemplo (27) a partir de 1-[6-carboisopropil-oxihexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-nonen-il-(1)]-pirrolidona (Ejemplo 24).

15

$R_F = 0,29$ ($\text{HCCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 90 : 10$)

IR (CH_2Cl_2): $\nu = 3300-3500$ (OH), 1730 (C=O), 1690 (C=O)
cm⁻¹

20

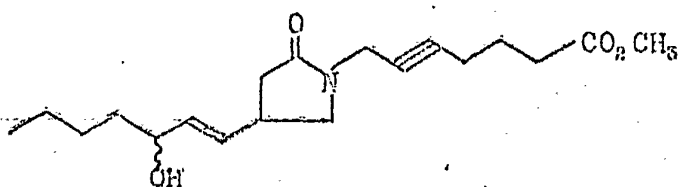


25

1 Según el mismo procedimiento se pueden preparar ven-
tajosamente también los siguientes compuestos de la fórmu
la I o los correspondientes ácidos y sus sales amínicas y
metálicas fisiológicamente compatibles:

5 29) 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-
-(E)-1-hepten-il-(1)]-pirrolidona

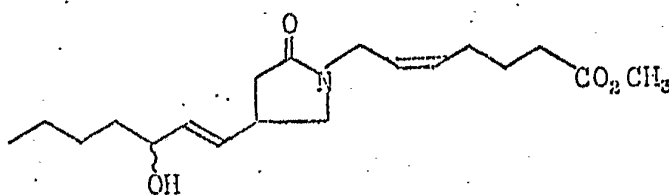
10



15

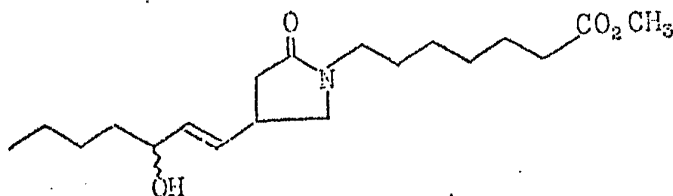
30) 1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-
-(E)-1-hepten-il-(1)]-pirrolidona

20

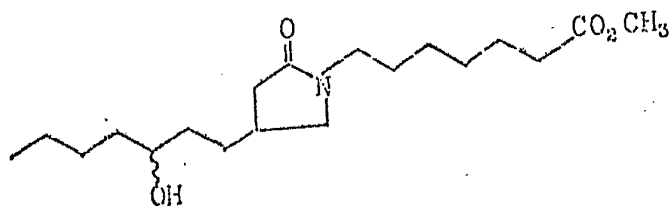


25

- 1 31) 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-
5 -hepten-il-(1)]-pirrolidona

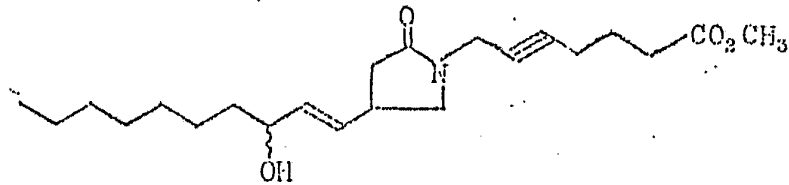


- 10 32) 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-hepta-
15 nil-(1)]-pirrolidona



- 20 33) 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-
25 -(E)-1-decen-il-(1)]-pirrolidona

1

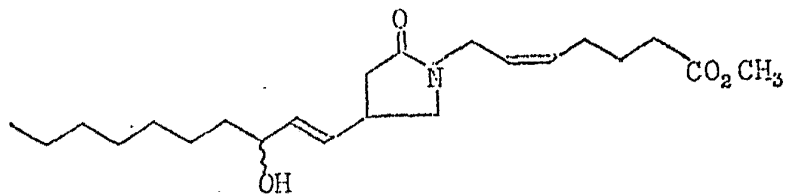


5

10

34) 1-[6-carbomethoxy-(Z)-2-hexenyl-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-
-(E)-1-decenil-(1)]-pirrolidona

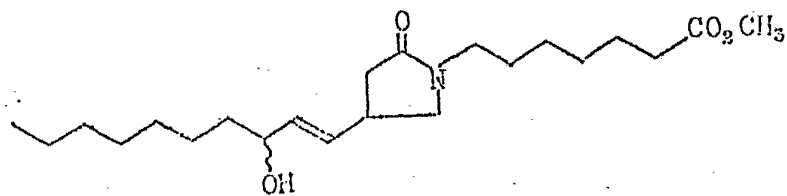
15



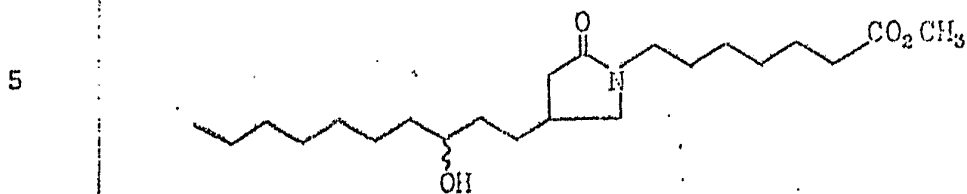
20

35) 1-[6-carbomethoxy-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-
-decenil-(1)]-pirrolidona

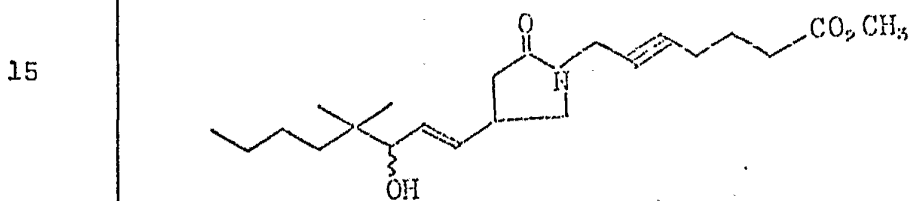
25



1 36) 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-decanil-
 -(1)]-pirrolidona



10 37) 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-
 -4,4-dimetil-(E)-1-octen-il-(1)]-pirrolidona

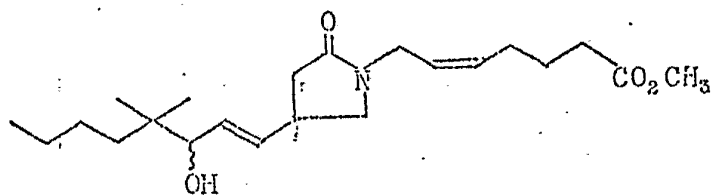


20 38) 1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-
 -4,4-dimetil-(E)-1-octen-il-(1)]-pirrolidona

25

1

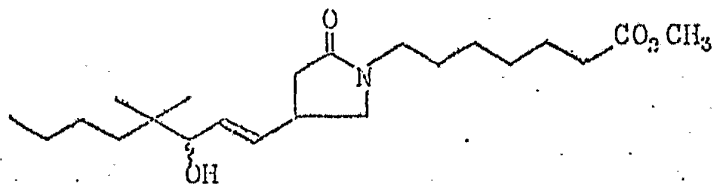
5



10

39) 1-[6-carbomethoxyhexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il-(1)]-pirrolidona

15



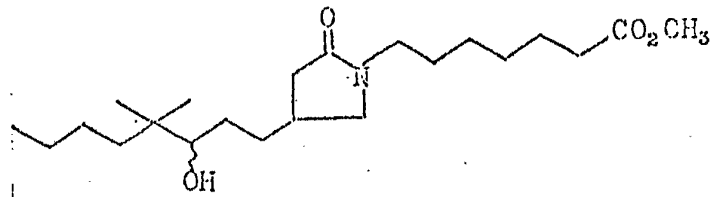
20

40) 1-[6-carbomethoxyhexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-octanil-(1)]-pirrolidona

25

1

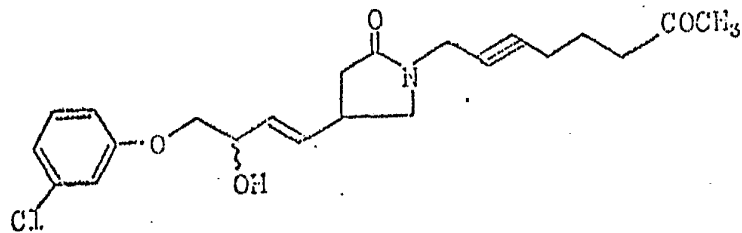
5



10

41) 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi-(E)-1-buten-il-(1)]-pirrolidona

15



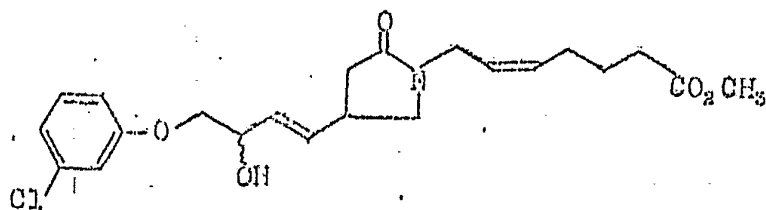
20

42) 1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)]-pirrolidona

25

1

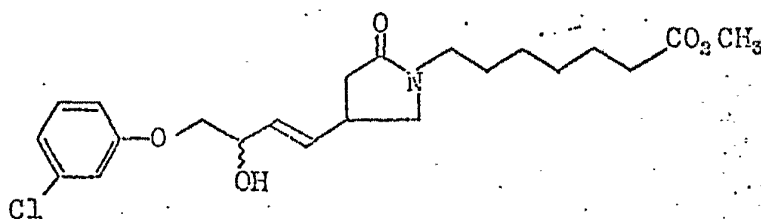
5



10

43) 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-1-il-(1)]-pirrolidona

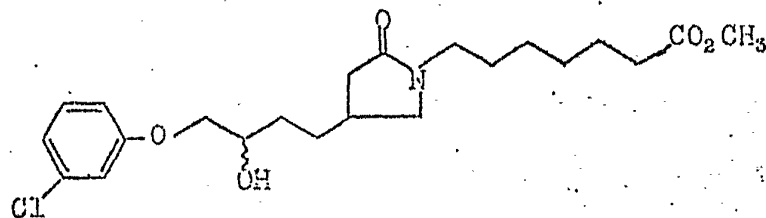
15



20

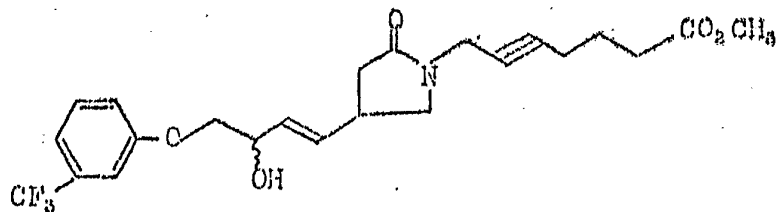
44) 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3-clorofenoksi)-butanil-(1)]-pirrolidona

25



- 1 45) 1-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-
 - (3-trifluorometilfenoksi)-(E)-1-buten-il-(1)]-pirroli
 dona

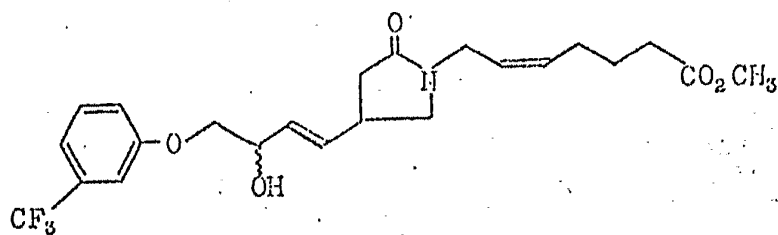
5



10

- 46) 1-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-
 -4-(3-trifluorometilfenoksi)-(E)-1-buten-il-(1)]-pirro-
 lidona

15



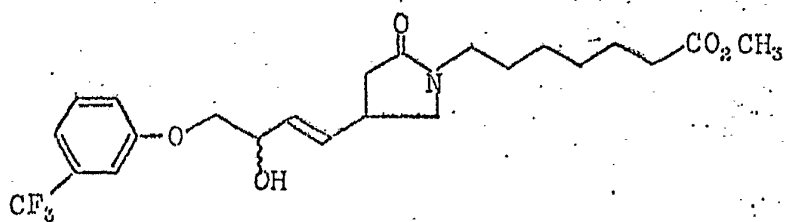
20

- 47) 1-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-
 - (3-trifluorometilfenoksi)-(E)-1-buten-il-(1)]-pirroli-
 dona

25

1

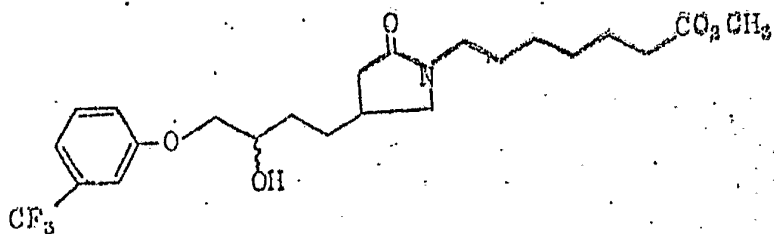
5



10

48) 1-[6-carbomethoxyhexyl-(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi)-butyl-(1)]-pirrolidona

15



20

25

1

- REIVINDICACIONES -

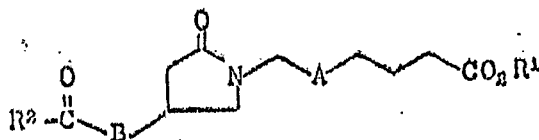
5

10

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

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirrolidonas de la fórmula

15



VIII

20

en donde R¹ significa un radical hidrocarbonado alifático de bajo peso molecular o un radical hidrocarbonado -- cicloalifático o aralifático de 3 a 8 átomos de carbono; -- R² significa un radical alcoholo de 1 a 10 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que a su vez puede estar

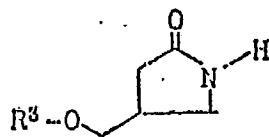
25

sustituído con un radical O-alcoholo de 1 a 5 átomos de --

[Handwritten signature]

1 carbono, con un radical fenoxi que puede estar sustituido
 de una a tres veces, preferiblemente una o dos veces, con
 grupos alcohol de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente -
 sustituidos con halógeno, y/o con átomos de halógeno, un -
 5 radical cicloalcohol de 3 a 7 miembros en el anillo o un
 radical fenilo, que, a su vez, puede estar sustituido con
 uno hasta tres, preferiblemente uno o dos grupos alcohol
 de 1 a 3 átomos de carbono; A significa un grupo -C=C- o
 -CH=CH- (cis)- o -CH₂-CH₂- y B significa un grupo -CH=CH-
 10 (trans)--, caracterizado porque

a) se hace reaccionar una pirrolidona de la fórmula



II

15

en donde R³ representa un grupo fácilmente separable en -
 medio ácido, en presencia de una base fuerte con un com--
 puesto halogenado de la fórmula



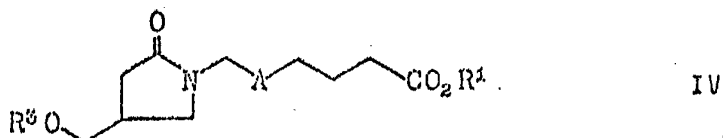
III

25

Handwritten signature or initials.

1 en donde R^1 y A tienen los significados antes mencionados,
 Hal es cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la
 fórmula

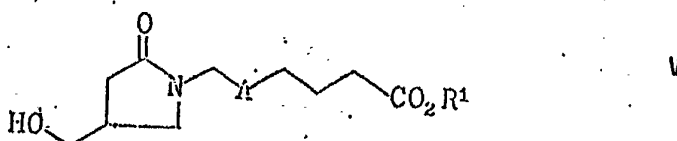
5



10 y eventualmente

- a₁) cuando en el compuesto de la fórmula IV A es igual a $-C\equiv C-$, se hidrogena parcialmente este grupo, resultando un compuesto de la fórmula IV en que A es igual a $-CH=CH-$,
- a₂) cuando en el compuesto de la fórmula IV A es igual a $-C\equiv C-$ ó $-CH=CH-$, se perhidrogena este grupo, resultando un compuesto de la fórmula IV en que A es igual a $-CH_2-CH_2-$;
- 15 b) se separa en condiciones ácidas el grupo protector R^3 - en un compuesto de la fórmula IV, resultando un alcohol de la fórmula V, en donde R^1 y A tienen uno de los significados antes indicados;
- 20

25



[Handwritten signature]

1 y eventualmente

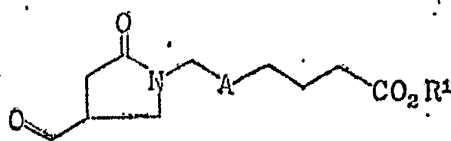
b₁) cuando en el compuesto de la fórmula V A es igual a -
-C≡C- se hidrogena parcialmente este grupo, resultando un
compuesto de la fórmula V en que A es igual a -HC=CH- (cis),

5

o
b₂) cuando en el compuesto de la fórmula V A es igual a -
-C≡C- o -CH=CH- se perhidrogena este grupo, resultando un
compuesto de la fórmula V en que A es igual a -CH₂-CH₂-;

10

c) se oxida el alcohol obtenido de la fórmula V, obteniéndose un aldehído de la fórmula



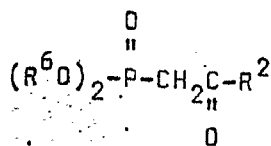
VI

15

en donde R¹ y A tienen los significados antes indicados;

d) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula VI, obteniéndose, con un fosfonato de la fórmula

20



VII

25

Handwritten signature

1 en donde R^2 tiene los significados antes indicados y R^6 -
significa un radical alcohilo (C_1-C_4) no ramificado.

2^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS -
DE PIRROLIDONAS.

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

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

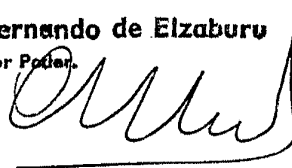
Madrid, 04. MAY 1977

10

P. A.

Fernando de Elzaburu

Por Poder.



15

20

25

ARS/.

