

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

2 MAR. 1978

ES

11	458555	10	A 1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		
	06. MAY 1977		



CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.292
HOE 75/F 334
Div.

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 57 335.7		19-12-75		Rep. Fed. A1.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D/A61K		Nº 454.231

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLI-DONAS"

71	SOLICITANTE (S)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Adolf Linkies, Dr. Dieter-Bernd Reuschling, Dr. Klaus Kühlein, Dr. Gerhard Beck y Dr. Josef Musil

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

Las prostaglandinas naturales poseen un esqueleto carbonado en general de 20 átomos de carbono. Se diferencian por el número de los grupos hidroxilo y dobles enlaces. Dado que desarrollan al mismo tiempo un gran número de efectos fisiológicos y sólo poseen un corto tiempo de valor mitad de actividad en el organismo, se establecen límites a su utilización como agentes terapéuticos.

La búsqueda de prostaglandinas con mayor tiempo de valor mitad y mayor efecto específico va ganando por lo tanto crecientemente en importancia.

El presente invento concierne a derivados de pirrolidonas de las fórmulas

A

5

10

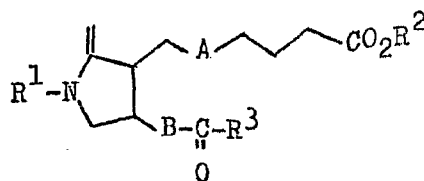
15

20

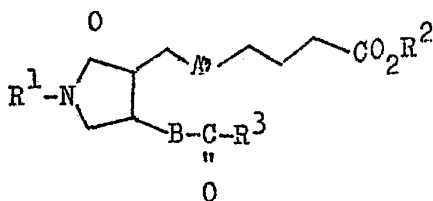
25

ó

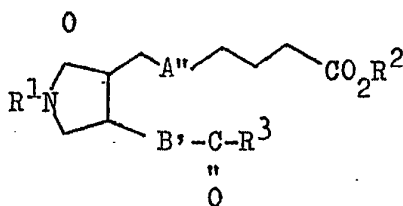
ó



XIII



XIV'



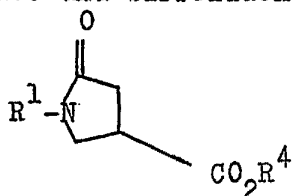
5

en donde R^1 significa hidrógeno, un radical fenilo, que a su vez puede estar sustituido una a tres veces con grupos alcoholo ($C_1 - C_4$) de cadena recta o ramificada, con átomos de halógeno, con radicales alcoholo S- ó O-alcoholo ($C_1 - C_4$), con un grupo fenoxi, que a su vez puede estar sustituido una hasta tres veces con grupos alcoholo ($C_1 - C_4$) eventualmente sustituidos con halógeno, o con átomos de halógeno; R^3 significa un radical alcoholo de cadena recta de 1 a 10 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido a) con un radical O- ó S-alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono; b) con un radical fenoxi, que puede estar sustituido con uno o varios grupos alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, o con átomos de halógeno; c) con un radical O-bencilo, que a su vez puede llevar grupos alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono como sustituyentes; o un radical cicloalcoholo de 3 a 7 miembros en el anillo o un radical fenilo, que a su vez puede estar sustituido con uno o varios grupos alcoholo de 1 a 3

25

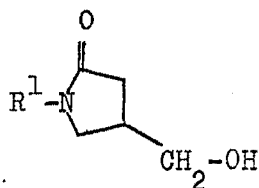
átomos de carbono; o un radical alcoholo ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, que puede estar sustituido como se indica bajo a) hasta c), y en donde las cadenas laterales en las posiciones 3 y 4 del anillo pirrolidona se encuentran en relación trans entre sí; A significa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis), $-\text{C}\equiv\text{C}$; R^2 representa un radical hidrocarbónico alifático de 1 a 5 átomos de carbono o un radical cicloalcoholo o fenalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono; B significa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans), A' representa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis) y A'' y B' representan en cada caso un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$.

Es objeto del invento además un procedimiento para la preparación de los derivados pirrolidonas de las fórmulas XIII, XIV' y XIV'', caracterizado porque a) se reduce una pirrolidona de la fórmula



en donde R^1 tiene los significados antes mencionados, y R^4 significa alcoholo (C_1-C_4), para formar una pirrolidona de la fórmula

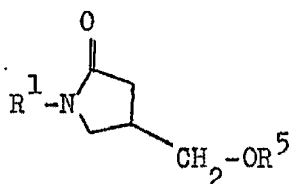
25



III

5

b) se transforma la pirrolidona de la fórmula III en una pirrolidona de la fórmula



IV

10

en donde R^1 tiene los significados antes mencionados y R^5 representa un grupo protector fácilmente separable en medio ácido;

15

c) la pirrolidona de la fórmula general IV se hace reaccionar en presencia de una base de la fórmula



V

20

en la que Me representa un átomo de metal alcalino y B representa hidrógeno, un radical alcoholo (C_1-C_4), un radical alcoxi (C_1-C_4) de cadena recta o ramificada, o un grupo

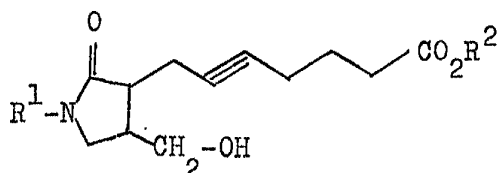
25

po $\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R}^7 \\ \diagdown \text{R}^6 \end{matrix}$ en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y sig

ácido;

e) el nitrilo de la fórmula VIII, obtenido, se transforma en medio ácido, en un éster, con simultánea separación del grupo protector R^5 , formándose un alcohol de la fórmula

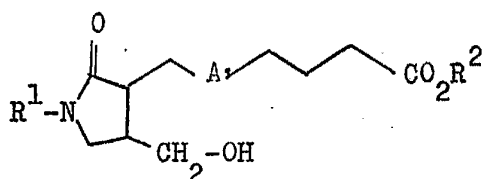
5



IX

10 en donde R^1 significa un radical antes mencionado y R^2 significa un radical alcoholilo de bajo peso molecular, un radical cicloalcoholilo de 3 a 8 átomos de carbono o un radical fenalcoholilo de 7 u 8 átomos de carbono, y eventualmente e') en el alcohol de la fórmula IX se hidrogena el enlace triple parcialmente para formar el doble enlace cis o totalmente, formándose un alcohol de la fórmula

15



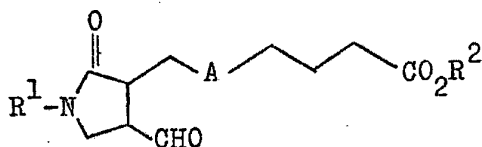
X

20

en donde R^1 tiene un significado antes mencionado y A' significa $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis) o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

25 f): se oxida el alcohol de la fórmula IX ó X, obtenido, re-

sultando un aldehido de la fórmula

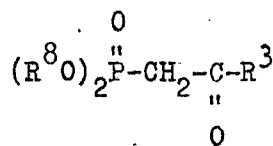


XI

5

en donde R^1 tiene un significado antes mencionado, R^2 tiene un significado mencionado con ocasión de la fórmula IX y A tiene un significado antes mencionado;

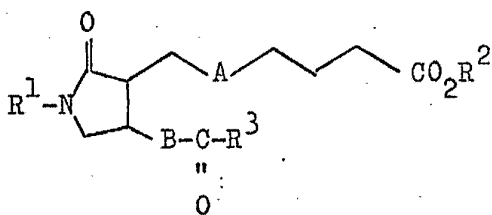
10 g) el aldehido de la fórmula XI, obtenido, se hace reaccionar con un fosfonato de la fórmula



XII

15

en donde R^3 tiene un significado antes mencionado y R^8 significa un radical alcohilo (C_1-C_4) no ramificado, para formar un compuesto de la fórmula

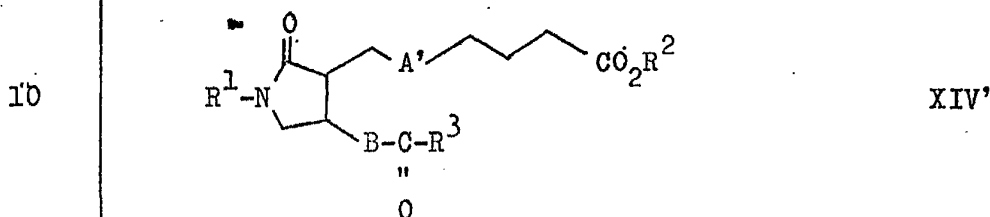


XIII

25

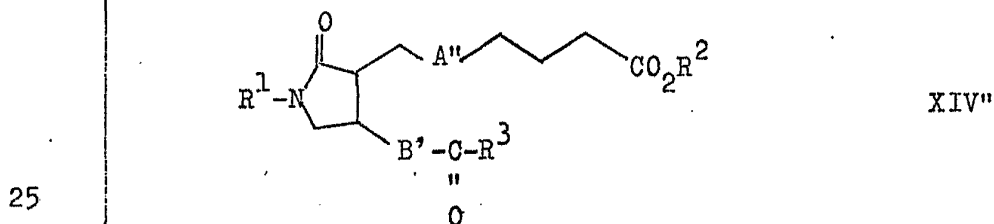
en donde R^1 tiene un significado antes mencionado, R^2 tiene un significado mencionado con ocasión de la fórmula IX y A tiene un significado antes mencionado y B significa $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans), y eventualmente

5 g') cuando A es un enlace triple, se hidrogena éste parcialmente para formar un doble enlace, resultando un compuesto de la fórmula.



15 en donde R^1 tiene un significado antes mencionado, R^2 tiene un significado mencionado con ocasión de la fórmula IX y R^3 tiene un significado antes mencionado y A' es igual a $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis) y B es igual a $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans), o g'') en el compuesto XIII, obtenido, se hidrogenan totalmente los enlaces C-C insaturados, resultando un compuesto de la fórmula

20



en donde R^1 tiene un significado antes mencionado, R^2 tiene un significado mencionado con ocasión de la fórmula IX y R^3 tiene un significado antes mencionado, y A'' y B' representan $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

5 Los compuestos de las fórmulas XIII, XIV', y XIV'' son compuestos de partida para la preparación de pirrolidonas de la fórmula I que es el objeto de la solicitud de patente española N° 454.231.

Se prefieren los siguientes sustituyentes:

10 De los significados mencionados para R: hidrógeno, el radical hidroximetilo, el radical fenilo, el radical toluilo, el radical etilfenilo, el radical clorofenilo, el radical diclorofenilo, el radical metoxifenilo, el radical etoxifenilo o el radical fenoxifenilo, pudiendo el grupo fenoxi estar sustituido de nuevo con uno o dos átomos de halógeno, pero especialmente el radical 4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenilo.

15 De los significados mencionados para R^2 : radicales alcohilo (C_1-C_4) saturados, preferiblemente el radical metilo, además radicales cicloalcohilo de 5 a 7 átomos de carbono y radicales aralcohilo de 7 a 8 átomos de carbono, especialmente el radical bencilo; de los significados mencionados para R^3 , radicales alcohilo no ramificados de 3 a 8 átomos de carbono, radicales cicloalcohilo de 5 a 7 átomos de carbono así como el radical fenilo o un radical sus

20

25

tituido con uno hasta tres grupos metilo. Se prefieren además para R^3 radicales de la fórmula $-C(R')_2-CH_2-O-R''$, en que R' representa un radical alcoholo (C_1-C_3) con la condición de que los dos R' deben ser diferentes, y en que R'' representa un radical alcoholo (C_1-C_5), un radical fenilo, que puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor, cloro o/y bromo, con el radical trifluorometilo o con uno hasta tres radicales alcoholo (C_1-C_3), o un radical bencilo, que puede estar sustituido con uno hasta tres grupos alcoholo (C_1-C_3).

De los significados mencionados para R^4 en la fórmula II se prefieren radicales alcoholo (C_1-C_4), preferiblemente el radical metilo o etilo.

Las pirrolidonas de la fórmula II utilizadas como compuestos de partida en el procedimiento según el invento pueden ser preparadas de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía [A. Zilkha, E.S. Rachman, J. Rivlin, J. Org. Chem. 26, 376 (1961); K.P. Klein, H.K. Reimschuessel, J. Polym. Sci. A-1, 9, 2717 (1971); P.L. Paytash, E. Sparrow, I.C. Gathe, J. Am. Chem. Soc. 72, 1415 (1950)].

El procedimiento de acuerdo con el invento comienza con la transformación de las 4-alcoxycarbonilpirrolidonas de la fórmula II en las 4-hidroximetilpirrolidonas de la fórmula III, que preferiblemente se lleva a cabo con hidruros metálicos complejos. La reducción se lleva a ca-

bo, especialmente con NaBH_4 , en éteres tales como etilenglicoldimetiléter o tetrahidrofurano a temperaturas entre 20 y 90°C, preferiblemente en el punto de ebullición del disolvente, excluyendo la humedad en una atmósfera de gas inerte. El transcurso de la reacción es vigilado por cromatografía en capa delgada (en acetato de etilo/gel de sílice).

Para el aislamiento de los compuestos hidroximetílicos, el hidruro metálico en exceso es destruido por adición de ácido sulfúrico 2 n, el disolvente es separado por destilación en vacío y el residuo remanente es extraído con un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno o cloroformo. El resto que queda después de eliminar el disolvente es purificado por recristalización. El tratamiento puede realizarse también separando por filtración los compuestos de boro que precipitan en la reacción con respecto de los compuestos hidroximetílicos, y descomponiendo a continuación con alcoholes, preferiblemente metanol, y con ácidos anhidros tales como ácido sulfúrico. Después de separar por destilación el éster de ácido bórico y de neutralizar se filtra la solución alcohólica de la hidroximetil-pirrolidona, se concentra por evaporación y se purifica el residuo por recristalización.

La introducción del grupo protector R^5 se efectúa de manera en sí conocida.

Como grupos protectores para las hidroximetilpirrolidonas entran en consideración en primer término las que son separables de nuevo en condiciones de reacción suaves, 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 $\left[\begin{array}{l} \text{E.J. Corey, J.W. Suggs, J. Org. Chem. } \underline{38}, 3224 \\ \text{(1.973); E.J. Corey, P.A. Grieco, Tetrah. Letters } 107 \text{ (1972);} \\ \text{J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry,} \\ 10 \text{ Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973, 95 - 143} \underline{7}. \end{array} \right.$

Se prefiere la formación de acetales, que pueden ser preparados por reacción del alcohol de la fórmula III con enoléteres tales como por ejemplo dihidropirano en un disolvente aprótico en presencia de una cantidad catalítica de un ácido fuerte. Como tales catalizadores entran en consideración ácidos minerales tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico u oxiclorigero de fósforo, o 15 ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético.

20 Como disolventes para ello se han acreditado hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo cloroformo, clorigero de metileno o nitrilos tales como acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a 0 hasta 40°C. Los tiempos de reacción pueden ser desde 1 hora hasta aproximadamente 24 horas. Para el aislamiento de los compues- 25

tos de la fórmula IV se agita la mezcla de reacción con una cantidad suficiente de un agente colector de ácidos, preferiblemente con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca la fase orgánica, con sulfato de sodio, y el producto, después de eliminación del disolvente, se purifica por destilación en alto vacío, mediante cromatografía en columna o por recristalización.

Las 4-hidroximetilpirrolidonas protegidas de la fórmula IV son desprotonizadas con una base MeB apropiada en posición α con respecto al grupo carbonilo, en el caso de la pirrolidona no sustituida en el nitrógeno tanto en posición α con respecto al grupo carbonilo como también en el nitrógeno; y a continuación son hechas reaccionar con un alquínildihalogenuro VI, tal como 1-yodo-6-bromo-hexino-(2), 1-yodo-6-cloro-hexino-(2) o preferiblemente 1-bromo-6-cloro-hexino-(2).

Las bases de la fórmula V son conocidas de la bibliografía. Me significa un metal alcalino, y se prefieren litio, sodio o potasio.

Quando B significa el radical $-N \begin{matrix} \nearrow R^7 \\ \searrow R^6 \end{matrix}$, para R^6 y R^7 entran en consideración radicales alcohilo (C_1-C_6) de cadena recta o ramificada, tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, pentilo, hexilo, preferiblemente isopropilo o, en el caso de un grupo cicloalcohilo (C_3-C_6), por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y especial

mente ciclohexilo.

Como compuestos de la fórmula V se prefieren especialmente litio-butilo, hidruro de sodio, butilato terciario de potasio, diisopropilamida de litio y ciclohexil isopropilamida de litio.

La reacción de la base V con los compuestos de la fórmula IV se lleva a cabo con exclusión del aire y de la humedad a causa de la sensibilidad al aire y a la humedad de las bases y de los carbaniones formados. Como disolventes entran en consideración especialmente líquidos polares apróticos, que incluso a muy bajas temperaturas poseen todavía un poder disolvente suficiente y son inertes en las condiciones de reacción. Eventualmente, para disminuir el punto de solidificación se utilizan mezclas de dos o más disolventes. Se prefieren, por ejemplo, éteres, tales como dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter, además dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrametiletildiamina o también tolueno. Las cantidades de los disolventes han de ser dosificadas de manera tal que siempre se presenten soluciones homogéneas.

Las temperaturas de reacción se encuentran entre -100 y $+10^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre -80 y 0°C , especialmente entre -70 y -10°C . La reacción se lleva a cabo en general añadiendo con agitación, a una solución enfriada a muy baja temperatura de la base V en uno de los disolven

tes mencionados, una solución de la pirrolidona de la fórmula IV, de manera tal que se mantenga el margen de temperatura deseado para la reacción. La reunión de los componentes puede tener lugar también en el orden de sucesión inverso.

5

A continuación se añade la solución enfriada a muy baja temperatura, así obtenida, a una solución enfriada a muy baja temperatura de cantidades aproximadamente equimolares del halogenuro de alquínilo de la fórmula VI [bibliografía: A.J. Rachlin, N. Wasyliv y M.W. Goldberg J. Org. Chem. 26, 2688 (1961)] de nuevo de manera tal que no se sobrepase esencialmente debido a la reacción exotérmica el mencionado margen de temperaturas de la mezcla de reacción. Como disolvente sirve en cada caso uno de los ya mencionados. La reunión de los componentes puede tener lugar también en el orden de sucesión inverso.

10

15

Después de terminada la adición se continúa agitando durante media hasta 12 horas a muy baja temperatura y se somete a tratamiento. El tratamiento puede efectuarse por ejemplo mezclando la mezcla de reacción con una determinada cantidad de agua, separando la fase orgánica, secando y concentrando. El residuo puede ser purificado por cromatografía en columna. No obstante, con frecuencia los productos resultan ya en estado tan puro que se hace innecesaria una purificación. Para la preparación de los nitrí

20

25

los de la fórmula VIII se disuelve un cianuro de metal al
calino en una mezcla de disolventes tal como etanol/agua,
dimetilformamida/agua o preferiblemente en dimetilsulfóxi
do puro y se añade gota a gota el compuesto halogenado de
5 la fórmula VII, disuelto en el mismo disolvente, a 60-
-120°C, especialmente entre 80 y 90°C, a la solución de
cianuro de metal alcalino. Después de terminada la adi-
ción se agita durante 2 a 8 horas más a 80-90°C. El ais-
lamiento de los nitrilos de la fórmula VIII se efectúa por
10 ejemplo añadiendo agua a la mezcla de reacción y extrayen-
do la fase acuosa con un disolvente orgánico, que no se
mezcla con agua. En tal caso los productos resultan con
frecuencia en estado tan puro que pueden ser empleados pa
ra las siguientes etapas de reacción sin purificación adi
15 cional. Eventualmente son purificados por cromatografía
en columna.

Los ésteres de la fórmula IX se obtienen direc-
tamente a partir del nitrilo de la fórmula VIII, si éste
se disuelve en un exceso de un alcohol, se satura la solu-
20 ción a +5 hasta -20°C, preferiblemente a 0° hasta -5°C con
cloruro de hidrógeno gaseoso seco y después de aproximada-
mente 2 a 4 horas se eliminan cuidadosamente en vacío el
disolvente y el cloruro de hidrógeno en exceso, se recoge
nuevamente en alcohol, se ajusta a pH = 1-4, preferiblemen-
25 te pH = 1-2, con solución acuosa al 33% de hidróxido de me

tal alcalino, y a continuación se calienta durante 0,5-3 horas a 60-80°C. El aislamiento de los ésteres de la fórmula IX se efectúa por ejemplo por eliminación del disolvente y subsiguiente extracción del residuo con un disolvente orgánico. A continuación se aconseja una purificación del éster IX por cromatografía.

La hidrogenación parcial estereoselectiva de los compuestos de la fórmula IX para formar los compuestos de la fórmula X con un doble enlace cis se puede llevar a cabo según procedimientos en sí conocidos (H. C. Brown: Hydroboration, W.A. Benjamin Inc., Nueva York 1962; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, volumen XIII/4, página 135-41, 206: ibid. volumen V/1 b, 1972, páginas 585 y siguientes).

Se prefiere la hidrogenación catalítica a la temperatura ambiente con catalizadores de paladio debilitados, especialmente con paladio sobre carbonato de calcio (10% de Pd) en presencia de quinoleína. Como disolventes se utilizan metanol, etanol, ácido acético glacial y acetato de 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.

La total hidrogenación del enlace triple de los compuestos de la fórmula IX para formar los compuestos sa-

5 turados de la fórmula X se puede llevar a cabo según procedimientos en sí conocidos (F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1965, páginas 42 y siguientes, Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, volumen V/1 a, 1972, páginas 7 y siguientes). Se prefiere la hidrogenación catalítica a la temperatura ambiente con catalizadores de platino, especialmente con negro de platino. Como disolventes se utilizan por ejemplo acetato de etilo, ácido acético glacial, pero preferiblemente metanol y etanol.

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

15 La hidrogenación parcial del enlace triple y la hidrogenación total se pueden llevar a cabo también en las posteriores etapas XIII y I de igual manera.

20 La oxidación de los compuestos de las fórmulas IX y X para formar los compuestos de la fórmula XI se efectúa con agentes oxidantes, que son habituales para la oxidación de alcoholes alifáticos para formar aldehidos. Algunos de estos métodos usuales están descritos en Houben-Weyl, volumen VII/1, página 159. Otros agentes oxidantes apropiados son los complejos formados a partir de tioéteres

25 tales como sulfuro de dimetilo o tioanisol con cloro o N-

-clorosuccinimida [E.J. Corey, C.U. Kim, J. Am. Chem. Soc. 94, 7586 (1972); E. J. Corey, C.U. Kim, J. Org. Chem. 38, 1233 (1973)]. Además se pueden aplicar la oxidación con dimetilsulfóxido en las más diferentes condiciones [W. W. Epstein, F. W. Sweat, Chem. Rev. 67, 247 (1967)] o la oxidación con ácido crómico en dimetilsulfóxido [Y. S. Rao, R. Filler, J. Org. Chem. 39, 3304 (1974)].

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

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

La reacción de los fosfonatos de la fórmula XII con compuestos de la fórmula XI 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 completamiento de la reacción, es empleado en un exceso hasta del doble de la cantidad equivalente. La reacción está terminada habitualmente después de 1 a 5 horas a la temperatura ambiente. Luego el producto de reacción de la fórmula XIII es aislado desde la mezcla de reacción según procedimientos usuales y es purificado por cromatografía en columna.

Los fosfonatos de la fórmula XII son conocidos [D. H. Wadsworth y otros, J. Org. Chem. 30, 680 (1965)] o pueden ser preparados análogamente a procedimientos conocidos. Para la hidrogenación de XIII sirve lo dicho con anterioridad con respecto a la hidrogenación de IX.

Las pirrolidonas que forman el objeto de la solicitud española Nº 454.231 antes citada y que a continuación se citarán bajo el término "compuestos de la fórmula I", son obtenidos por el tratamiento de los compuestos de la fórmula XIII ó XIV con un agente reductor. La reducción se puede llevar a cabo con todos los agentes reductores que hagan posible una reducción selectiva de un grupo ceto para formar un grupo hidroxilo. Procedimientos de reducción preferidos son los que se sirven de borohidruro de sodio, de borohidruro de zinc o de perhidro-9b-borafenalcohilhidruro de litio [H. C. Brown, W. C. Dickason, J. Am. Chem. Soc. 92, 709 (1970)]. Habitualmente la reducción se lleva a cabo entre 0 y 50°C en un disolvente inerte con

respecto a los hidruros, tal como dietiléter, dimetoxietano, dioxano, tetrahydrofurano o dietilenglicoldimetiléter.

Además, el método según Meerwein-Ponndorf-Verley pertenece a los procedimientos preferidos, pero pudiendo la función éster experimentar una transesterificación con el alcohol utilizado como agente reductor [T. Bersin, "Neuere Methoden", volumen 1, páginas 137-154 (1949); A. L. Wilds, Org. Reactions 2, 178 (1944)].

Los diastereoisómeros formados en esta reducción pueden ser desdoblados con ayuda de los métodos usuales tales como cromatografía en capa gruesa o cromatografía en columna. Su transformación en los ácidos libres se efectúa por uno de los métodos de saponificación habituales.

La preparación de sales farmacológicamente compatibles a partir de los ácidos se efectúa del modo usual. Se disuelve el ácido en un disolvente, tal como agua, metanol, tetrahydrofurano, se neutraliza con la correspondiente base orgánica o inorgánica y luego, caso de que no precipite la sal, se añade a esto 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 metales alcalino-terreos. De las bases orgánicas entran en consideración aminas prima-

rias, secundarias y terciarias tales como, por ejemplo, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, feniletilamina, etilendiamina, alilamina, piperidina, morfolina y pirrolidina. También entran en consideración aminas, que además contienen grupos hidrófilos, tales como etanolamina y efedrina. Como bases cuaternarias entran en consideración, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio e hidróxido de benciltrimetilamonio.

La preparación de los compuestos N-hidroximetílicos de la fórmula I a partir de las pirrolidonas no sustituidas ($R = H$, $R^2 \neq H$) se efectúa según procedimientos conocidos [A. Ginhorn, *Fröhl. Fortschr. Teerfarben Fabrikat.* 7, 616 (1902-1904)]. Para ello se disuelven los compuestos no sustituidos en el nitrógeno, de la fórmula I', o sus sales, en un disolvente apropiado, tal como metanol o etanol o sus mezclas con agua, o agua propiamente dicha, pero preferiblemente metanol, y se agrega formaldehído o un manantial de formaldehído apropiado tal como paraformaldehído, pero preferiblemente formalina, y se añade a esto un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino en calidad de catalizador. El tratamiento y eventualmente la transformación en el ácido libre se efectúan según métodos en sí conocidos.

Los ésteres de la fórmula I, los ácidos que constituyen el fundamento de los mismos y las sales fácil-

mente preparables a partir de ellos manifiestan efectos similares a los de las prostaglandinas. Los nuevos compuestos manifiestan propiedades luteolíticas, inhibidoras de la secreción de jugos estomacales, broncoespasmodicas y/o antihipertensivas. Además de ello los nuevos compuestos de acuerdo con el invento son útiles y valiosos también como productos intermedios para la preparación de otras sustancias con efectos de prostaglandinas.

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

Efecto broncodilatatorio (como aerosol):

Dosis unitaria: 0,1 - 1.000 μ g
 Preferida 1 - 200 μ g (por pulsación de atomización)
 Dosis diaria 0,1 - 10 mg

Efecto hipotensor

Dosis unitaria 1 - 1000 μ g
 Preferida 1 - 100 μ g parenteral (i.v.)
 Dosis diaria 1 - 10 mg

Oral

Dosis unitaria : 0,5 - 1.000 μ g
 Preferida 1 - 500 μ g oral
 Dosis diaria 1 mg- 10 mg

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 VII, VIII, IX, X,

XI, XIII y XIV son nuevos y valiosos productos intermedios para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 1

5 4-hidroximetilpirrolidona (2)

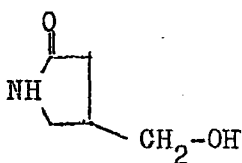
A 100 g (0,7 moles) de 4-carbometoxipirrolidona-(2) en 700 ml de dimetoxietano en un matraz de 2 litros, se añaden con agitación 40 g (1 mol) de boranato de sodio en forma de polvo. En el transcurso de la siguiente hora se mantiene la temperatura a 30 hasta 35°C, eventualmente por enfriamiento. En el transcurso de la segunda hora se calienta gradualmente hasta ebullición. Luego se desconecta el agitador y se pone en ebullición a reflujo durante 6 horas. Después del enfriamiento se separa el dimetoxietano por decantación desde el producto de reacción, y este último se recoge en 2,5 litros de metanol. De este modo se desprende vigorosamente hidrógeno, y hay que aconsejar un buen enfriamiento. Después de haber transcurrido la reacción se acidifica con H₂SO₄ concentrado y se hace pasar por destilación líquido hasta que una muestra del producto destilado sólo se queme con color débilmente verde (prueba de boro).

20
25 Luego la solución es neutralizada con carbonato de potasio sólido, y es filtrada. El jarabe remanente después de la concentración es extraído a fondo por ebullición

tres veces cada vez con 1 litro de acetona. La acetona es concentrada hasta 200 ml y enfriada a 0°C.

Cristalizan 76,5 g de 4-hidroximetilpirrolidona, que son filtrados con succión y secados.

5 Punto de fusión: 95-96°C (acetona; isopropanol).



Ejemplo 2:

4-hidroximetil-1-fenilpirrolidona-(2)

15 A 42,8 g (0,2 moles) de 4-carbometoxi-1-fenilpirrolidona-(2) en 200 ml de dimetoxietano se añaden con agitación en porciones 12 g (0,3 moles) de boranato de sodio, y se pone en ebullición durante 12 horas. Después del enfriamiento se decanta el disolvente, se recoge el

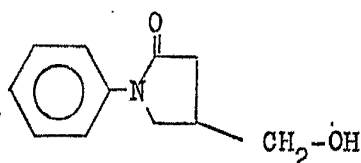
20 residuo en cloruro de metileno y se mezcla con H₂SO₄ 2n hasta reacción ácida. Tras separar el cloruro de metileno, éste es desacidificado con solución de bicarbonato de sodio y es secado con sulfato de sodio. El residuo que queda después de eliminar el disolvente en vacío es disuelto en un poco de etanol y enfriado a 0 hasta +5°C.

25

Se separan por cristalización 31,4 g de 4-hidro-
ximetil-1-fenilpirrolidona, que son filtrados con succión
y lavados con un poco de etanol enfriado con hielo y seca-
dos.

5 Punto de fusión: 80-83°C (en etanol); punto de
ebullición: 180-182°C a 0,2 Torr.

10



Ejemplo 3.

15

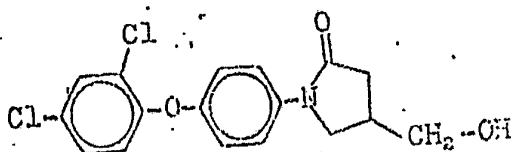
4-hidroximetil-1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-pirro-
lidona-(2)

20

A 38 g (100 milimoles) de 4-carbometoxi-1-[4-
-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-pirrolidona-(2) en 200 ml
de dimetoxietano se añaden con agitación 2,2 g (55 mili-
moles) de boranato de sodio en forma de polvo y se pone
en ebullición durante 6 horas. Después del enfriamiento
se acidifica con HCl 2 n y se extrae tres veces con cloru-
ro de metileno. Después de la desacidificación del cloru-
ro de metileno con solución acuosa de bicarbonato de so-
dio y del secado sobre sulfato de sodio se elimina el di-
solvente y se disuelve el residuo en un poco de acetato de

25

etilo. Al enfriar se separan por cristalización 13 g de 4-hidroximetil-1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-pirrolidona-(2), que son separados por filtración, lavados con un poco de acetato de etilo y a continuación secados. Punto de fusión: 104-108°C (en acetato de etilo/hexano).



Ejemplo 4.

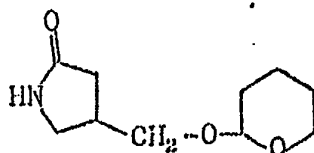
4-(2-tetrahidropirranil-oximetil)-pirrolidona-(2)

76,5 g (665 milimoles) de 4-hidroximetilpirrolidona-(2), 70 g (833 milimoles) de dihidropirano en 400 ml de cloruro de metileno y 4 g de ácido para-toluenosulfónico se ponen en ebullición durante 4 horas con vigorosa agitación. En este caso el alcohol pasa gradualmente a disolución. Después del enfriamiento se vierte la carga de reacción con buena agitación en solución en exceso, enfriada con hielo, de bicarbonato de sodio. Tras separar la fase en cloruro de metileno, secar sobre sulfato de sodio y eliminar el disolvente en vacío, se destila. La 4-(2-tetrahidropirranil-oximetil)-pirrolidona-(2) pasa por destilación a 0,2 Torr y 150-160°C y solidifica gradualmente.

Punto de fusión: 23-26°C;

n_D^{20} : 1,4970

Rf: 0,16 (en acetato de etilo).



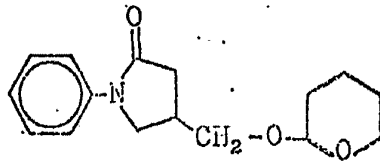
10 Ejemplo 5

1-fenil-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona-(2)

15 A la suspensión de 60 g (0,31 moles) de 1-fenil-4-hidroximetilpirrolidona-(2) en 100 ml de cloruro de metileno y 170 g (2,0 moles) de dihidropirano se añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado y 1 gota de agua. Después de 16 horas a la temperatura ambiente se vierte la carga de reacción en solución en exceso de bicarbonato de sodio. La solución en cloruro de metileno es separada, la vada con agua y secada sobre sulfato de sodio. Tras separar por destilación el cloruro de metileno y el dihidropirano en exceso se recoge el jaraba en hexano y en un poco de acetato de etilo. Los cristales separados son filtrados con succión, lavados con hexano y secados. Punto de fusión: 60-64°C.

20

25



5

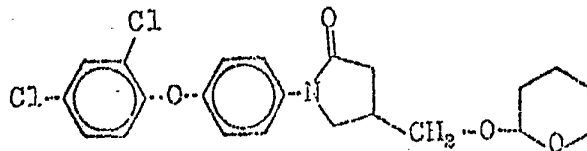
Ejemplo 6

1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-4-(2-tetrahidropiranil-oximetil)-pirrolidona-(2)

se obtiene análogamente al Ejemplo (5) empleando 4-hidroximetil-1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-pirrolidona-(2).

10

Punto de fusión: 105-106°C (en acetato de etilo).



15

Ejemplo 7

1-fenil-3-[6-carbometoxi-2-hexil-il(1)]-4-hidroxiometil-pirrolidona-(2)

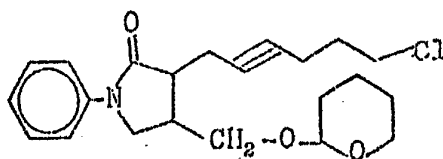
20

a): Con agitación se agregan a -70°C, a 105 milimoles de diisopropilamida de litio en 50 ml de tetrahidrofurano en el espacio de 20 minutos, 27,5 g (100 milimoles) de 1-fenil-4-(2-tetrahidropiranil-oximetil)-pirrolidona-(2), disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano. Tras agitar posteriormente durante 45 minutos la solución es vertida en un em-

25

budo de goteo susceptible de ser enfriado (a -35° hasta -45°C) y con agitación se añade gota a gota durante 60 minutos a una solución mantenida a -70°C de 20,5 g (105 milimoles) de 1-bromo-6-cloro-hexino-(2) en 50 ml de éter. Después de agitar posteriormente durante 90 minutos se calienta lentamente a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 50 ml de agua, se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae tres veces cada vez con 50 ml de dietiléter. Las fases en éter reunidas son lavadas tres veces cada vez con 30 ml de ácido sulfúrico 1 n frío, una vez con 30 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 30 ml de agua. Después del secado y de la concentración por evaporación de la solución en éter se obtienen 37 g de 1-fenil-3-[6-cloro-2-hexin-il-(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona bruta, que es empleada para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

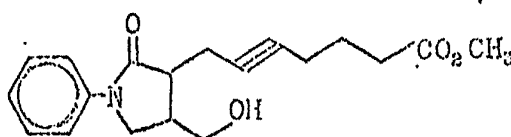
Rf: 0,42 (en tolueno/acetato de etilo = 8:2).



b) 3,3 g (65 milimoles) de cianuro de sodio son dispuestos previamente en 45 ml de dimetilsulfóxido y calentados

de hidrógeno gaseoso y se agita posteriormente durante 2-3 horas a esta temperatura. A continuación se eliminan en vacío a 0 hasta 20°C el cloruro de hidrógeno en exceso y el disolvente. El residuo se recoge en 100 ml de metanol y la solución se ajusta a pH 1,5-2 enfriando con hielo con lejía de sosa acuosa al 33%. Después de ello se pone en ebullición a reflujo durante 50-60 minutos. Para el tratamiento, el metanol es separado por destilación en vacío, el residuo es mezclado con 30 ml de agua y el éster resultante es extraído con cloruro de metileno. La purificación se efectúa mediante cromatografía en columna (gel de sílice/acetato de etilo). Se obtienen 15 g de 1-fenil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona-(2).

Rf: 0,72 (en acetato de etilo).



Ejemplo 8:

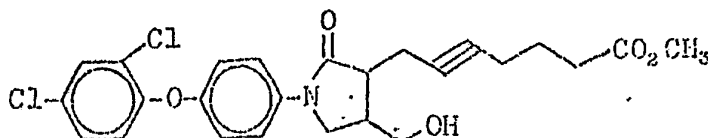
1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-pirrolidona-(2)

se obtiene análogamente al Ejemplo (7) partiendo de 1-[4-

-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-4-(2-tetrahidropiranyl-oxi
metil)-pirrolidona-(2) (Ejemplo 6).

Punto de fusión: 79-80°C (en acetato de etilo).

5



Ejemplo 9

10

3-[6-carbomethoxy-2-hexinyl]-4-hidroximetil-pirrolidona-(2)

15

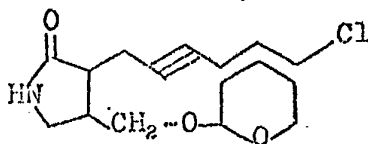
a) Con agitación se agregan a -15°C, a 67 g (0,34 moles) de 4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona-(2) en 500 ml de tetrahidrofurano absoluto y 3 ml de hexametil-trisamida de ácido fosfórico, 0,68 moles de litio-butilo en hexano (2 n). Después de agitar posteriormente durante 5 horas a -15°C se deja la carga de reacción durante la noche a esta temperatura y se enfría la siguiente mañana a -70°C. Luego se añaden gota a gota a esta temperatura en 15 minutos 70,4 g (0,36 moles) de 1-bromo-6-clorohexino-(2) en 50 ml de tetrahidrofurano. Después de ello se deja calentar a 0°C y se continúa agitando durante 40 minutos más a esta temperatura. Luego se enfría a -10°C y se añaden gota a gota con buena agitación a esta temperatura

25

165 ml de ácido sulfúrico 2 n. Después de ello se separa

el tetrahidrofurano por destilación en el evaporador rotatorio y se extrae la fase acuosa tres veces cada vez con 200 ml de éter. Después de lavar con agua las fases en éter y de secar sobre sulfato de sodio se elimina el éter en vacío y se obtienen 110 g de 3-[6-cloro-2-hexin-il(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona(2), que puede ser empleada sin purificación para la siguiente reacción.

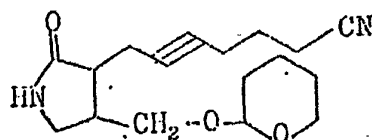
Rf: 0,57 (en acetato de etilo).



b) Se añaden 24,5 g (0,5 moles) de cianuro de sodio en 270 ml de dimetilsulfóxido y se calienta a 80°C. Con agitación se añaden gota a gota 110 g de 3-[6-cloro-2-hexin-(1)il]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona(2) bruta en 100 ml de dimetilsulfóxido. A continuación se sigue agitando a 80°C durante 3-6 horas. El transcurso de la reacción es vigilado por cromatografía en capa delgada (en acetato de etilo). Después de terminada la reacción se enfría a 10°C, se agregan a esto 600 ml de agua y se extrae cinco veces cada vez con 200 ml de dietiléter. Las

fases en éter reunidas son lavadas tres veces con solución saturada de cloruro de sodio y secadas. Después de la concentración en vacío se obtienen 75 g de 3-[6-ciano-2-hexin-il-(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona-(2) bruta, que puede ser empleada sin purificación para la siguiente reacción:

Rf: 0,53 (en acetato de etilo).

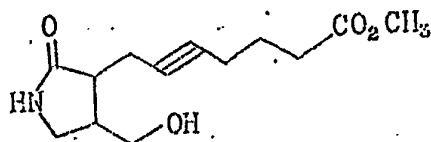


c) Se disuelven 75 g de 3-[6-ciano-2-hexin-il-(1)]-4-(2-tetrahidropiranyl-oximetil)-pirrolidona-(2) bruta en 500 ml de dimetiléter y 250 ml de metanol absoluto, la solución se satura a 0° hasta -5°C con cloruro de hidrógeno gaseoso y se agita posteriormente durante 2-3 horas a esta temperatura. El control por cromatografía en capa delgada (gel de sílice, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 9:2$) muestra que el radical tetrahidropiranyl es separado en pocos minutos y el nitrilo es transformado en 2 a 3 horas totalmente en el clorhidrato de imidoéter.

A continuación se eliminan en vacío a 0 hasta +20°C el cloruro de hidrógeno en exceso y el disolvente. El residuo se recoge en 400 ml de metanol y la solución se

ajusta a pH = 1,5-2, enfriando con hielo, con lejía de sosa acuosa al 33%. Para la hidrólisis total del clorhidrato de imidoéter la solución es puesta en ebullición a reflujo durante 1-2 horas. El control por cromatografía en capa delgada se efectúa con gel de sílice/acetona. Para el tratamiento, el metanol es separado por destilación en vacío, el residuo es mezclado con 50 ml de agua y el éster resultante es extraído ocho veces cada vez con 100 ml de cloruro de metileno. La purificación se efectúa por cromatografía en columna (gel de sílice/acetona). Se obtienen 28 g de 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona-(2).
Rf: 0,26 (en acetato de etilo).

15

Ejemplo 10

20

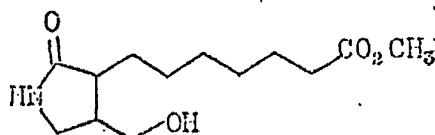
3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona-(2)

25

Se disuelven 5 g (19,8 milimoles) de la 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona-(2) obtenida según el Ejemplo (9) en 100 ml de metanol y se agregan a esto 200 ml de dióxido de platino. Luego se

agita con introducción de hidrógeno hasta la terminación de la absorción de hidrógeno. A continuación se separa por filtración del catalizador y la solución se concentra por evaporación en vacío. Para la eliminación de escasas impurezas el producto bruto es purificado por cromatografía en columna (gel de sílice/acetona). Se obtienen 4,5 g de 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona-(2).

Rf: 0,14 (en acetato de etilo).

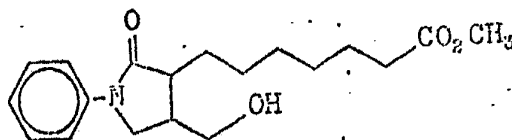


Ejemplo 11

1-fenil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona-(2)

se obtiene análogamente al Ejemplo (10) empleando 1-fenil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona-(2). La cromatografía en columna se efectúa con gel de sílice/acetato de etilo (2:1).

Rf: 0,74 (acetato de etilo/hexano = 1:1).

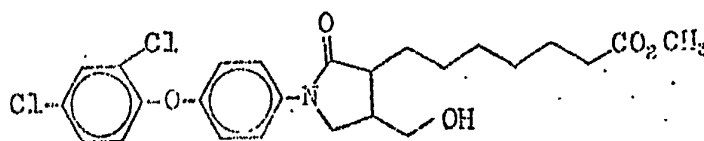


Ejemplo 12

1- $\overline{4}$ -(2',4'-diclorofenoxi)-fenil $\overline{3}$ - $\overline{6}$ -carbometoxi-hexan-il(1) $\overline{4}$ -hidroximetil-pirrolidona-(2)

se obtiene análogamente al Ejemplo (10) empleando 1- $\overline{4}$ -(2',4'-diclorofenoxi)-fenil $\overline{3}$ - $\overline{6}$ -carbometoxi-2-hexin-il(1) $\overline{4}$ -hidroximetil-pirrolidona-(2) (Ejemplo 8).

Punto de fusión: 82-83°C (en éter).

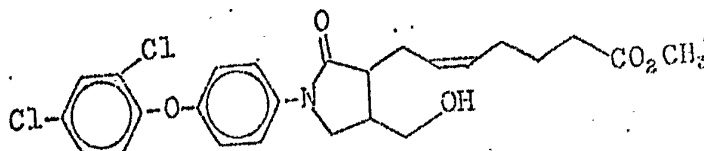
Ejemplo 13

1-fenil-3- $\overline{6}$ -carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1) $\overline{4}$ -hidroximetil-pirrolidona-(2)

Se disuelven 3,0 g de 1-fenil-3- $\overline{6}$ -carbometoxi-2-hexen-il(1) $\overline{4}$ -hidroximetil-pirrolidona-(2) en 50 ml de benceno y se añaden 0,8 ml de quinoleína así como 0,2 g de paladio sobre carbonato de calcio (tipo E 40 N, Degussa). Se agita, introduciendo hidrógeno, hasta que se haya consumido la cantidad teórica de hidrógeno. Luego se separa por filtración del catalizador, la quinoleína se extrae por agitación con H₂SO₄ 2n, la solución bencénica se seca y se concentra por evaporación. El residuo es purificado por

cromatografía en columna (gel de sílice/acetato de etilo).
Rf: 0,31 (en acetato de etilo/hexano).

5



Ejemplo 14

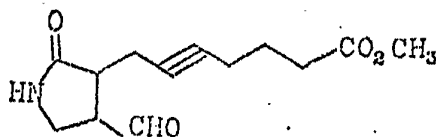
10 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-
-il-(1)]-pirrolidona-(2)

a) En una solución de 13,2 g (166 milimoles)
de piridina en 200 ml de cloruro de metileno se incorporan
en porciones, con agitación a la temperatura ambiente,
15 8,3 g (83 milimoles) de trióxido de cromo. Se agita pos-
teriormente durante 20 minutos a la temperatura ambiente,
se enfría a 0°C y se añade gota a gota a esto en el espa-
cio de 10 minutos una solución de 2,53 g (10 milimoles)
de 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-hidroximetil-pirro-
20 lidona-(2) en 25 ml de cloruro de metileno absoluto. Des-
pués de 30 minutos más se añaden 75 ml de ácido sulfúrico
2 n, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra
por evaporación en vacío a una temperatura del baño de co-
mo máximo 30°C. Se obtienen 2,0 g de 3-[6-carbometoxi-2-
25 -hexin-il(1)]-4-formil-pirrolidona-(2) bruta, que puede

ser empleada sin purificación adicional para la siguiente reacción.

Rf: 0,22 (en acetato de etilo).

5

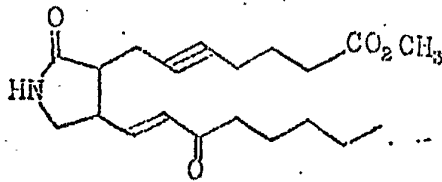


10

b) A una solución de 3,06 g (10 milimoles) de dibutil-(2-oxoheptil)-fosfonato en 30 ml de dimetoxietano absoluto se añaden gota a gota a -70°C 10 milimoles de litio-butilo en hexano (2 n). Después de agitar posteriormente durante 15 minutos se añaden gota a gota 2,0 g de 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-formil-pirrolidona-(2) bruta en 20 ml de dimetoxietano. Luego se agita posteriormente durante 2 horas a $+20^{\circ}\text{C}$, se acidifica con ácido sulfúrico 2 n (pH = 3 - 5), la solución se concentra en vacío y el producto de reacción se extrae mediante agitación cinco veces con cloruro de metileno. El cloruro de metileno es secado y concentrado para formar el jarabe. La purificación de 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona se efectúa por cromatografía en columna (gel de sílice/acetato de etilo). Punto de fusión: 70°C (en éter).

20

25



5

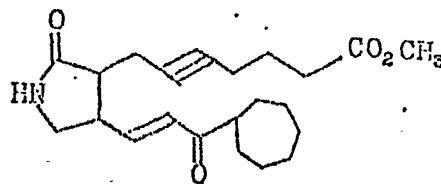
Ejemplo 15

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

se obtiene análogamente al Ejemplo (14) empleando dibutil-
-[2-oxo-2-cicloheptil)-etil]-fosfonato.

10

Punto de fusión: 79-80°C (en éter).



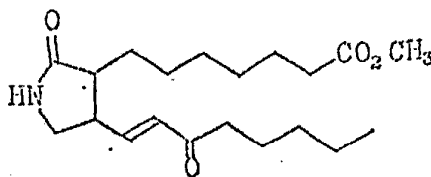
15

Ejemplo 16

3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il
(1)]-pirrolidona-(2)

20

se obtiene análogamente al Ejemplo (14) empleando 3-[6-
-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona
(Ejemplo 10). Punto de fusión: 44-44,5°C.



25

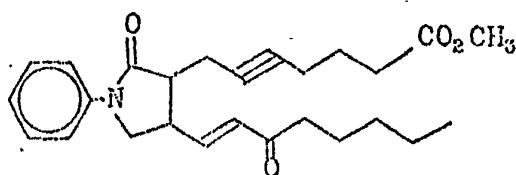
Ejemplo 17

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

5 se obtiene análogamente al Ejemplo (14) empleando 1-fenil-
-3-[6-carbometoxi-2-hexin-(1)]-4-hidroximetil-pirrolido-
na-(2) (Ejemplo 7) y dimetil-(2-oxoheptil)-fosfonato.

Rf: 0,76 (en tolueno/acetato de etilo= 2:1)

10

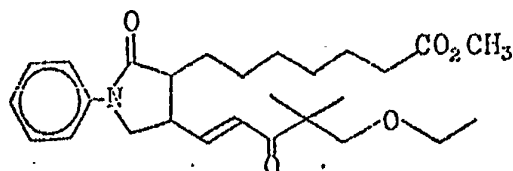
Ejemplo 18

15 1-fenil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[5-etoxi-4,4-
-dimetil-3-oxo-(E)-1-penten-il(1)]-pirrolidona-(2)

se obtiene análogamente al Ejemplo (14) por empleo de
1-fenil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-hidroximetil-pi-
rrolidona-(2) (Ejemplo 11) y dimetil-[2-oxo-3-dimetil-
20 -4-etoxi)-butil]-fosfonato.

Rf: 0,62 (en acetato de etilo/hexano = 1:10)

25



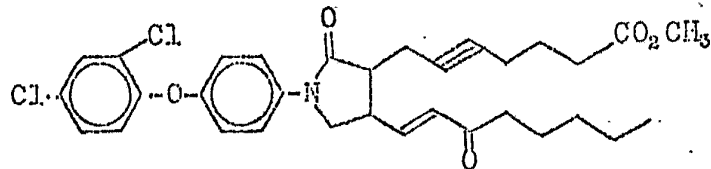
Ejemplo 19

1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona-(2)

5 se obtiene análogamente al Ejemplo (14) empleando 1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona-(2).

Rf: 0,60 (en tolueno/acetato de etilo = 3:1)

10



15

Ejemplo 20

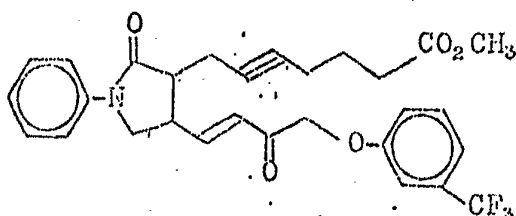
1-fenil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-4-(3'-trifluorometilfenoxi)-(E)-1-buten-il-(1)]-pirrolidona-(2)

20

se obtiene análogamente al Ejemplo (14) empleando 1-fenil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-hidroximetil-pirrolidona y dimetil-[2-oxo-3-(3'-trifluorometil)-propil]-fosfonato.

Rf: 0,87 (en éter)

25



5

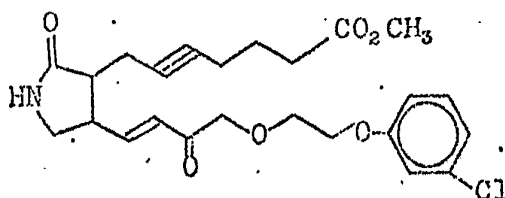
Ejemplo 21

3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-4-[2-(3'-cloro)-fenoxi]-etoxi-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona-(2)

se obtiene análogamente al Ejemplo (14) empleando 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-hidroximetilpirrolidona y dimetil-[2-oxo-3-[2-(3'-cloro)-fenoxi]-etoxi-propil]-fosfonato.

10

Rf: 0,50 (en acetato de etilo).



15

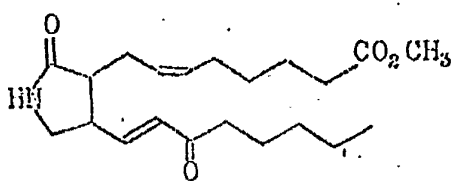
Ejemplo 22

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

310 mg de 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona en 20 ml de benceno y 0,1 ml de quinoleína son hidrogenados con 20 mg de paladio sobre carbonato de calcio (10% de Pd), hasta que se

25

haya recogido la cantidad teórica de hidrógeno. Luego se agita el benceno con H_2SO_4 2n para la eliminación de la quinoleína. El residuo remanente después de la eliminación del benceno es recristalizado en éter/éter de petróleo. Punto de fusión: 41-42°C.

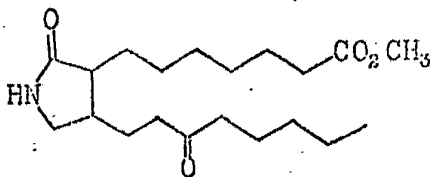


Ejemplo 23

3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-oxo-3-octan-il(1)]-pirrolidona

A 714 mg de 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona en 20 ml de benceno se añaden 10 mg de PtO_2 y se hidrogena, hasta que ya no se efectúa ninguna absorción de hidrógeno. Luego se filtra, se concentra y el residuo se recristaliza en éter/éter de petróleo.

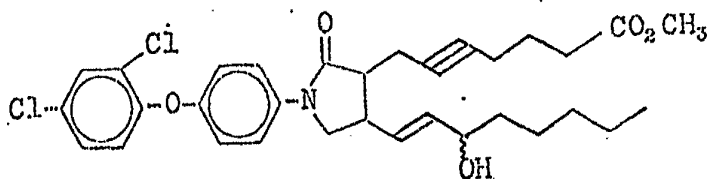
Punto de fusión: 49-50°C.



Ejemplo 24

1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona.

- 5 A una solución de 2,5 g de 1-[4-(2',4'-dicloro
fenoxi)-fenil]-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-
-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona (Ejemplo 19) en 25 ml
de dimetoxietano absoluto se añaden gota a gota a 0°C 15 ml
de una solución 0,84 molar de $Zn(BH_4)_2$, y se agita poste-
riormente durante 2,5 horas a la temperatura ambiente. Se
10 agregan H_2SO_4 2n hasta pH 5, se agita posteriormente duran-
te breve tiempo y a continuación se tampona con solución
saturada de bicarbonato de sodio a pH 7. La solución fil-
trada es concentrada por evaporación en vacío y el resi-
15 duo es extraído tres veces cada vez con 100 ml de cloruro
de metileno. La fase orgánica es secada y concentrada por
evaporación en vacío. El aceite remanente es purificado
mediante cromatografía en columna (gel de sílice/acetato
de etilo/tolueno = 1:2).
20 Rf: 0,24 y 0,28 (en tolueno/acetato de etilo = 3:1) mezcla
de diastereoisómeros).



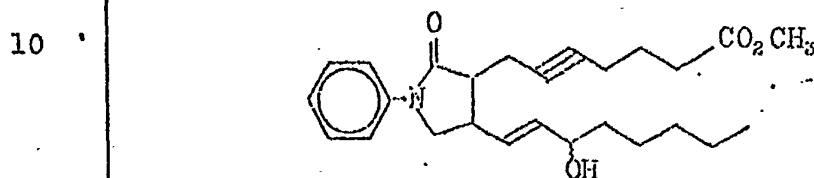
25

Ejemplo 25

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

5 Se obtiene análogamente al Ejemplo 24 por empleo de 1-fenil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona (Ejemplo 17).

Rf de la mezcla de diastereoisómeros: 0,19 y 0,22 (en tolueno/acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 26

15 3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona

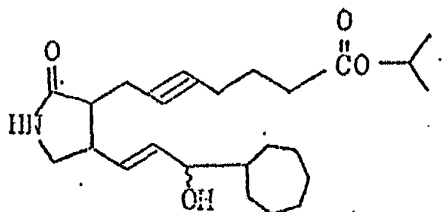
20 A una solución de 2 g de triisopropilato de aluminio en 10 ml de isopropanol absoluto y 6 ml de tolueno se añaden 600 mg de 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2) (Ejemplo 15) y se calienta a ebullición. Luego se separan por destilación 8 ml en el transcurso de 2 horas y la solución se enfría a la temperatura ambiente. A continuación se agrega hielo y se acidifica con H₂SO₄ 2 n. Luego se extraen los productos de reacción con CH₂Cl₂. Después

25

del secado y de la concentración para formar la fase en cloruro de metileno, el jarabe obtenido es purificado sobre una columna (gel de sílice/acetato de etilo).

Punto de fusión: 47-50°C. (en mezcla de diastereoisómeros).

5



10

Ejemplo 27

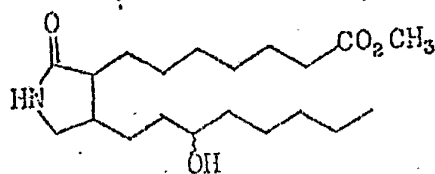
3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-octan-il(1)]-pirrolidona

15

1.000 mg de 3-[6-carbometoxi-2-hexan-il(1)]-4-[3-oxo-3-octen-il(1)]-pirrolidona (Ejemplo 23) en 10 ml de dimetoxietano se añaden a 150 mg de Na(BH₄) en 15 ml de dimetoxietano y se agita durante 4 horas. Luego se añade gota a gota H₂SO₄ 2 n, enfriando con hielo hasta reacción débilmente ácida. A continuación se agregan 2 g más de KF en 3 ml de H₂O, luego se añade bicarbonato de sodio hasta reacción alcalina. La solución que queda después de la filtración es concentrada por evaporación y el residuo es purificado sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo.

25

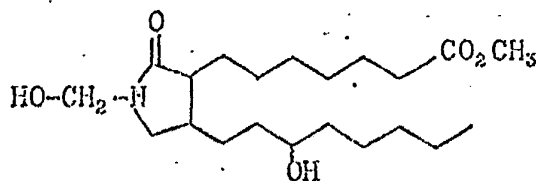
Rf: 0,33 (en acetato de etilo).

Ejemplo 28

1-hidroximetil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-octan-il-(1)]-pirrolidona

5 A 150 mg de 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octan-il(1)]-pirrolidona del Ejemplo (27) en 1 ml de metanol se añaden 1 ml de formalina al 33% y 20 mg de NaOH. Después de 5 horas se neutraliza con ácido acético glacial, se concentra para formar un jarabe y se purifica sobre una columna (gel de sílice/acetato de etilo).

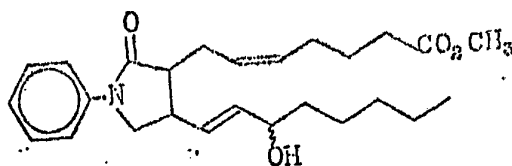
10 Rf: 0,71 (en acetato de etilo).



15

De acuerdo con el mismo procedimiento se pueden preparar también especialmente los siguientes compuestos de la fórmula I o los correspondientes ácidos y sus sales amínicas y metálicas fisiológicamente compatibles.

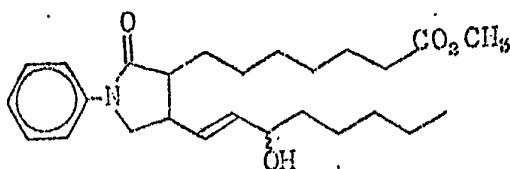
20 29) 1-fenil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona



25

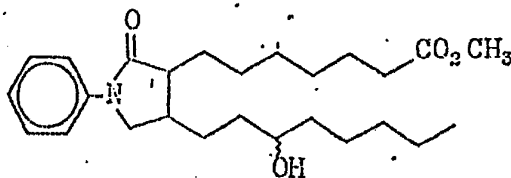
30) 1-fenil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

5



31) 1-fenil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-octan-il(1)]-pirrolidona

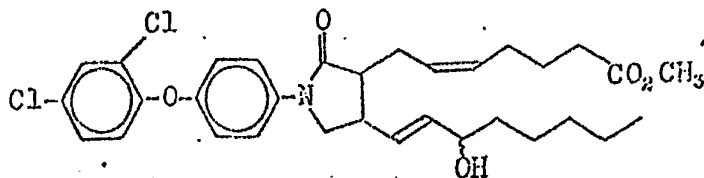
10



15

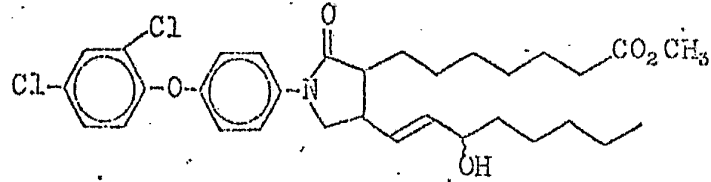
32) 1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-acten-il(1)]-pirrolidona

20



33) 1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

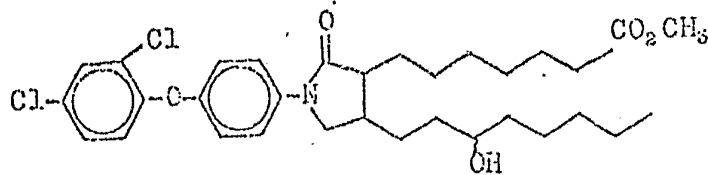
25



5

- 34) 1-[4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil]-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-octan-il(1)]-pirrolidona

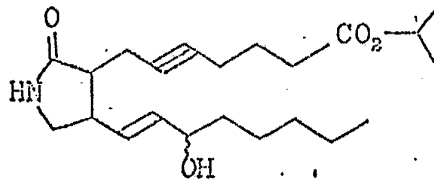
10



15

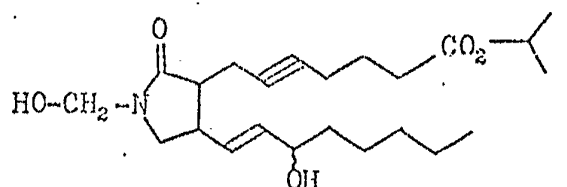
- 35) 3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

20



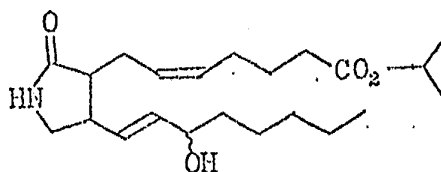
25

- 36) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona



5

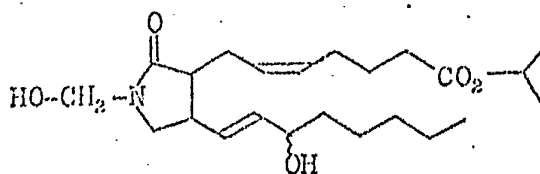
- 37) 3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona



10

- 38) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

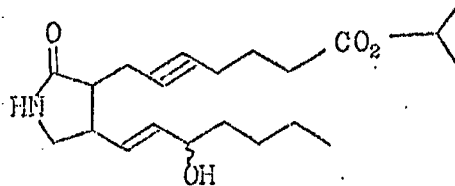
15



20

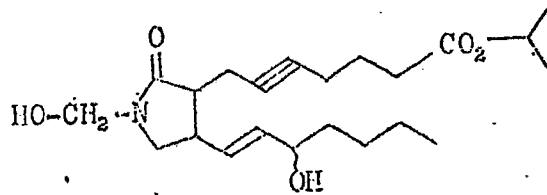
- 39) 3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-butil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

25



- 40) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-butil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

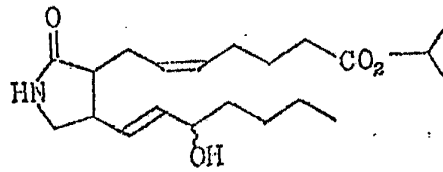
5



10

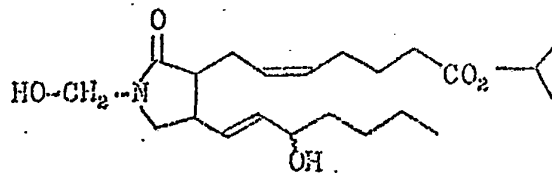
- 41) 3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-butil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

15



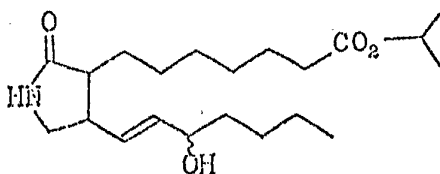
- 42) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-butil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

20

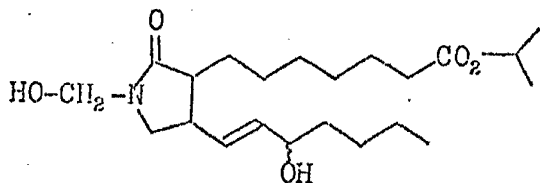


25

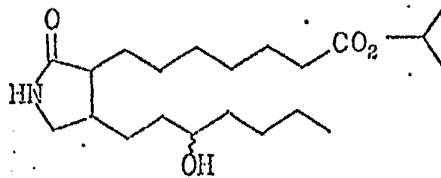
- 43) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-butil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona (2)



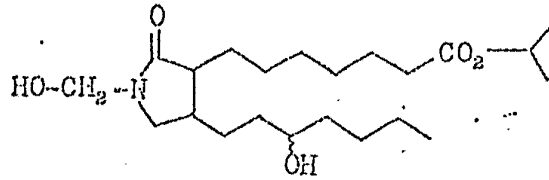
- 44) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-butil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)
- 10



- 45) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-heptan-il(1)]-pirrolidona-(2)
- 20

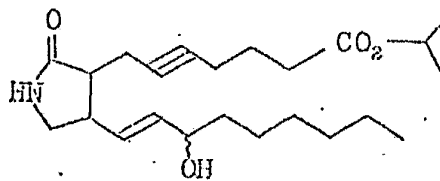


- 46) 1-hidroximetil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-heptan-il(1)]-pirrolidona-(2)
- 25



5

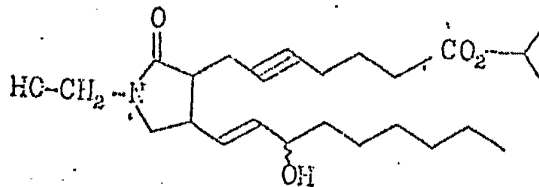
- 47) 3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-hexil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)



10

- 48) 1-hidroxi-metil-3-[carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-hexil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

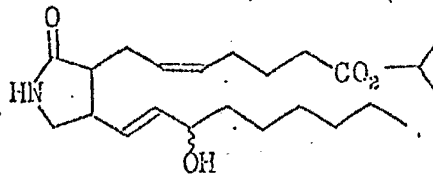
15



20

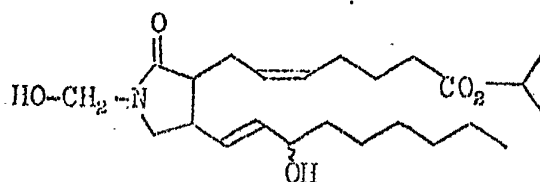
- 49) 3-[carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-hexil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

25



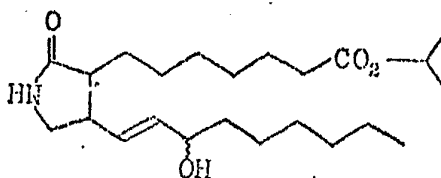
- 50) 1-hidroximetil-3-[carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-hexil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

5



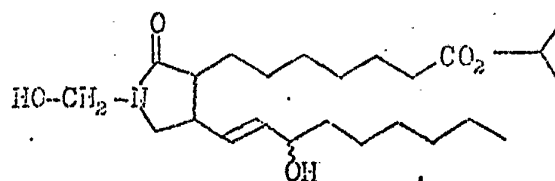
- 51) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-hexil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

15



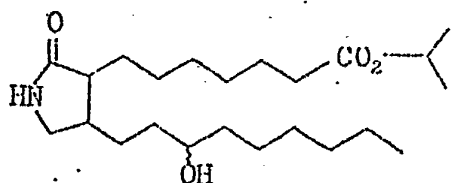
- 52) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-hexil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

20

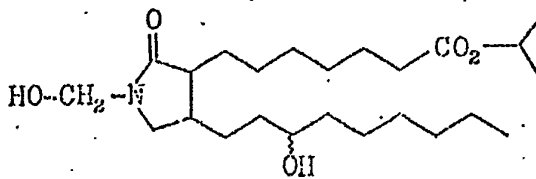


25

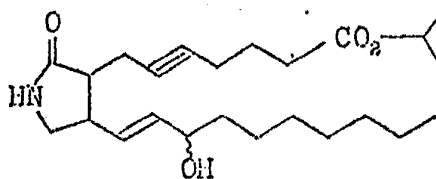
- 53) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-nonan-il(1)]-pirrolidona-(2)



- 54) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-nonan-il(1)]-pirrolidona-(2)
- 10

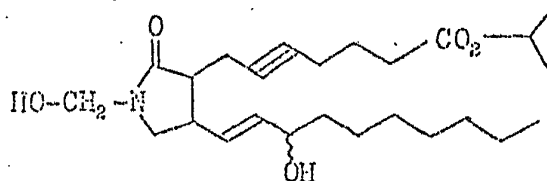


- 55) 3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona-(2)
- 20



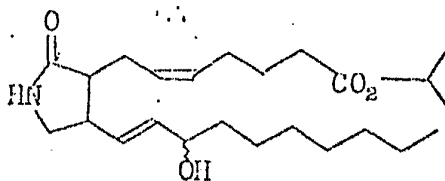
- 56) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona-

-(2)



57) 3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona-(2)

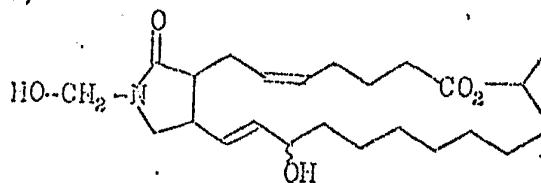
10



15

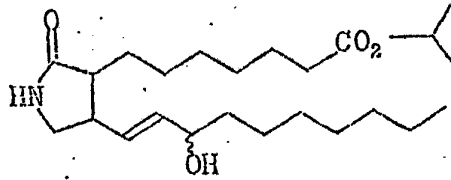
58) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona-(2)

20



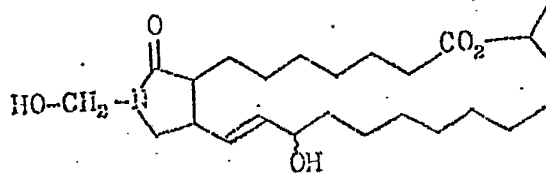
59) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona-(2)

25



- 5 60) 1-hidroximetil-3- $\left[\begin{array}{c} \text{6-carboxiisopropil-hexan-il(1)} \\ \text{7-} \\ \text{-4-} \left[\begin{array}{c} \text{3-(RS)-hidroxi-(E)-1-decen-il(1)} \\ \text{7-pirrolidona-} \\ \text{-(2)} \end{array} \right] \end{array} \right]$

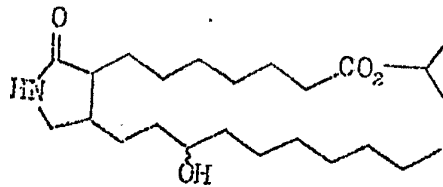
10



15

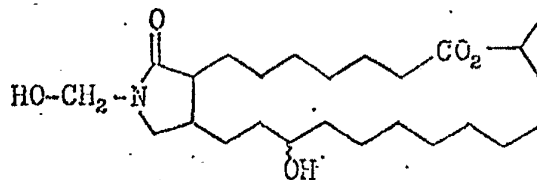
- 61) 3- $\left[\begin{array}{c} \text{6-carboxiisopropil-hexan-il(1)} \\ \text{7-} \\ \text{-4-} \left[\begin{array}{c} \text{3-(RS)-hidroxi-decan-il(1)} \\ \text{7-pirrolidona-(2)} \end{array} \right] \end{array} \right]$

20



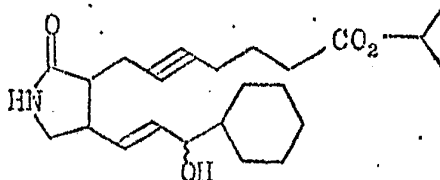
25

- 62) 1-hidroximetil-3- $\left[\begin{array}{c} \text{6-carboxiisopropil-hexan-il(1)} \\ \text{7-} \\ \text{-4-} \left[\begin{array}{c} \text{3-(RS)-hidroxi-decan-il(1)} \\ \text{7-pirrolidona-(2)} \end{array} \right] \end{array} \right]$



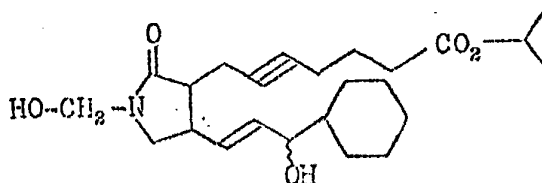
- 63) 3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

5



- 64) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

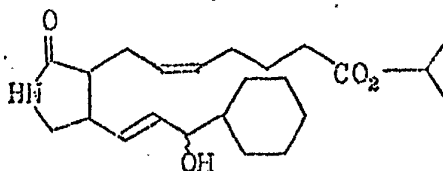
10



15

- 65) 3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)

20

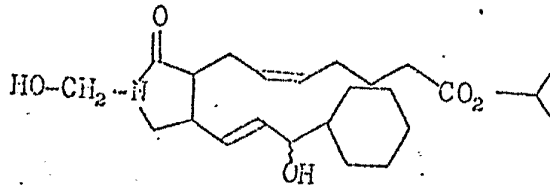


25

- 66) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il

(1) \int -4- \int 3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il
 (1) \int -pirrolidona-(2)

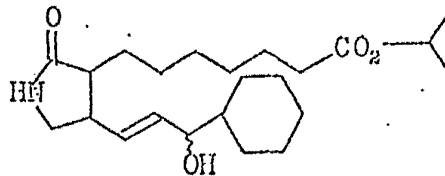
5



10

67) 3- \int 6-carboxiisopropil-hexan-il(1) \int -4- \int 3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il(1) \int -pirrolidona-(2)

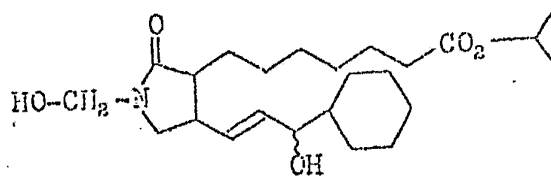
15



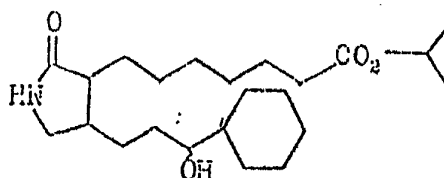
20

68) 1-hidroximetil-3- \int carboxiisopropil-hexan-il(1) \int -4- \int 3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-(E)-1-propen-il(1) \int -pi
 rrolidona-(2)

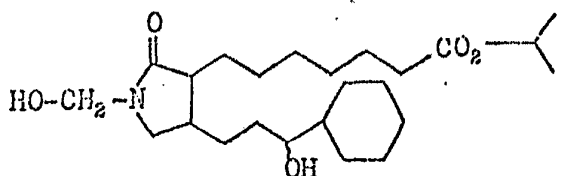
25



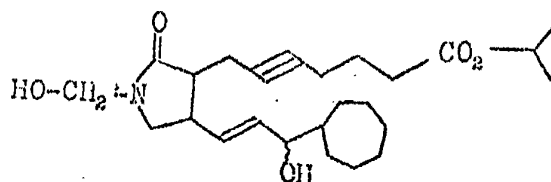
- 69) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-propan-il(1)]-pirrolidona-(2)



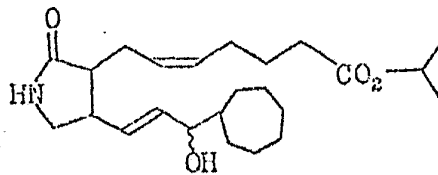
- 70) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-ciclohexil-propan-il(1)]-pirrolidona-(2)
- 10



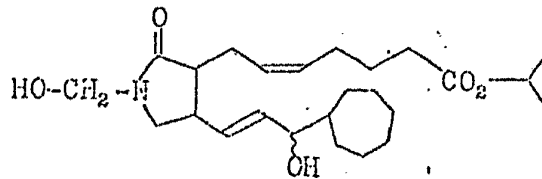
- 71) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)
- 20



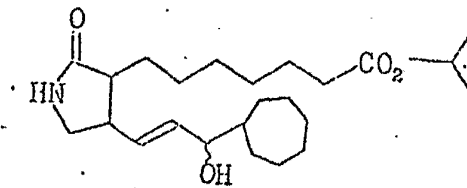
72) 3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)



10 73) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona



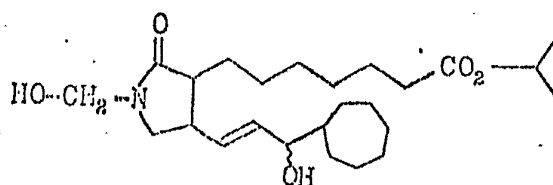
20 74) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona-(2)



25 75) 1-hidroxi-metil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-

-4-[3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-
-pirrolidona-(2)

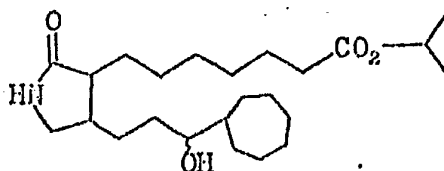
5



10

76) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidro
xi-3-cicloheptil-propan-il(1)]-pirrolidona-(2)

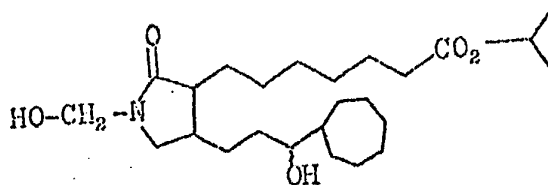
15



20

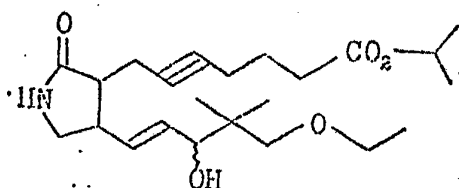
77) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-
-4-[3-(RS)-hidroxi-3-cicloheptil-propan-il]-pirroli
dona-(2)

25



- 78) 3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-pirroli-
dona-(2)

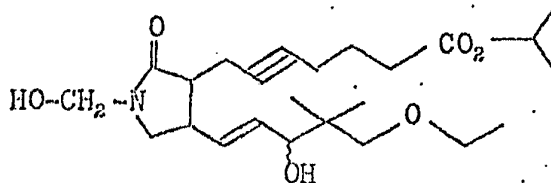
5



10

- 79) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-
-il(1)]-pirroli-
dona-(2)

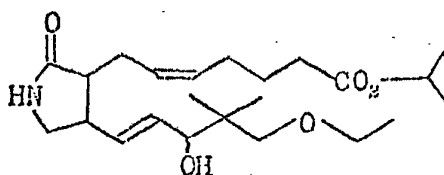
15



20

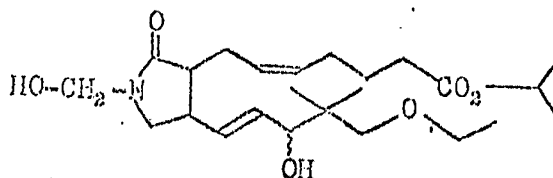
- 80) 3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-
-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-pirro-
li-
dona-(2)

25



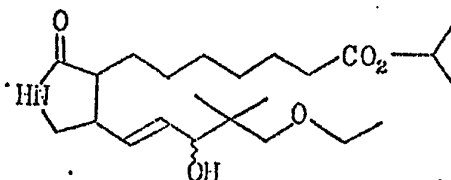
- 81) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il
(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoksi-(E)-1-
-penten-il(1)]-pirrolidona-(2)

5



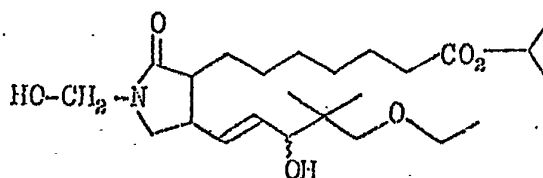
- 82) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoksi-(E)-1-penten-il(1)]-pirrolidona-(2)

15



- 83) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-
-[3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoksi-(E)-1-penten-il
(1)]-pirrolidona-(2)

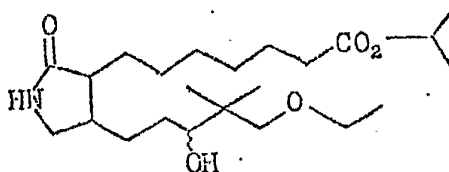
20



25

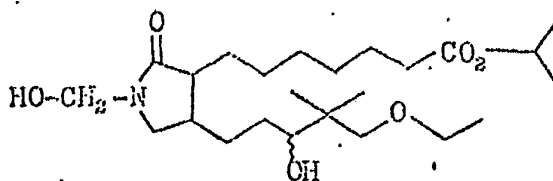
- 84) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-pentan-il(1)]-pirrolidona-(2)

5



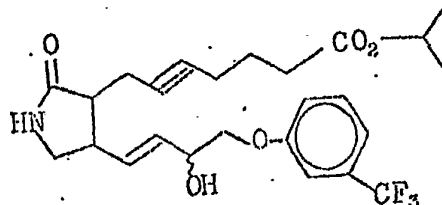
- 85) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4,4-dimetil-5-etoxi-pentan-il(1)]-pirrolidona-(2)

15



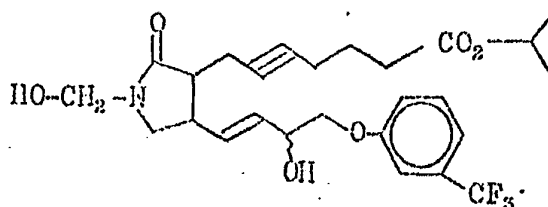
- 86) 3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3'-trifluorometil-fenoxi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona-(2)

25



- 87) 1-hidroximetil-3- $\overline{\overline{6}}$ -carboxiisopropil-2-hexin-il(1) $\overline{\overline{7}}$ -
-4- $\overline{\overline{3}}$ -(RS)-hidroxi-4-(3'-trifluorometil-fenoksi)-(E)-
-1-buten-il(1) $\overline{\overline{7}}$ -pirrolidona-(2)

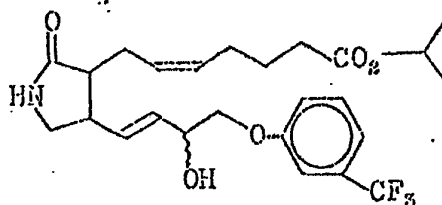
5



10

- 88) 3- $\overline{\overline{6}}$ -carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1) $\overline{\overline{7}}$ -4- $\overline{\overline{3}}$ -(RS)-
-hidroxi-4-(3'-trifluorometil-fenoksi)-(E)-1-buten-il
(1) $\overline{\overline{7}}$ -pirrolidona-(2)

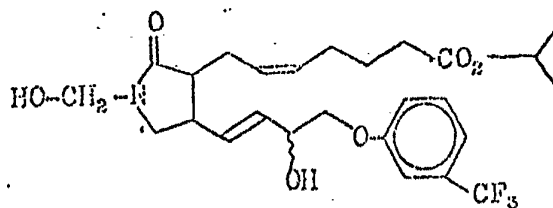
15



20

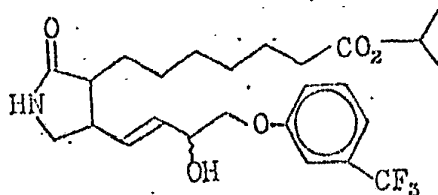
- 89) 1-hidroximetil-3- $\overline{\overline{6}}$ -carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il
(1) $\overline{\overline{7}}$ -4- $\overline{\overline{3}}$ -(RS)-hidroxi-4-(3'-trifluorometil-fenoksi)-
-(E)-1-buten-il(1) $\overline{\overline{7}}$ -pirrolidona-(2)

25



90) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3'-trifluorometil-fenoxi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona-(2)

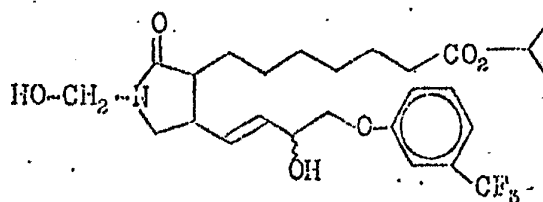
5



10

91) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3'-trifluorometil-fenoxi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona-(2)

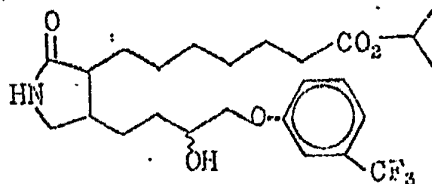
15



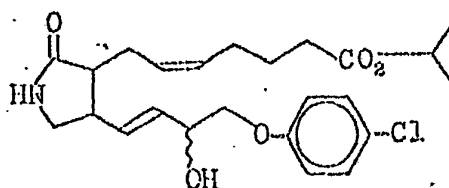
20

92) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3'-trifluorometil-fenoxi)-butan-il(1)]-pirrolidona-(2)

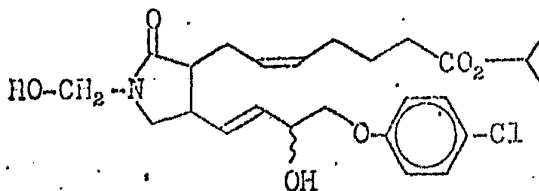
25



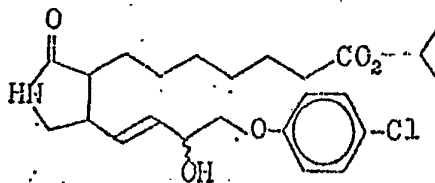
- 96) 3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(4'-cloro-fenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona



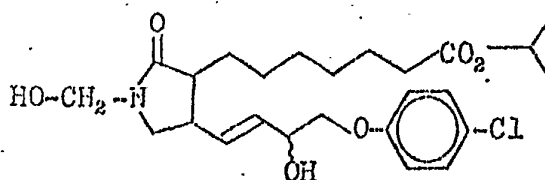
- 10
- 97) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(4'-cloro-fenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona



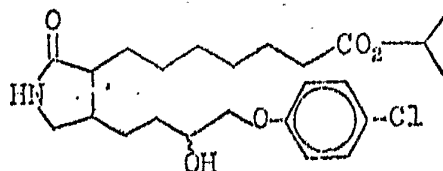
- 20
- 98) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(4'-cloro-fenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona-(2)



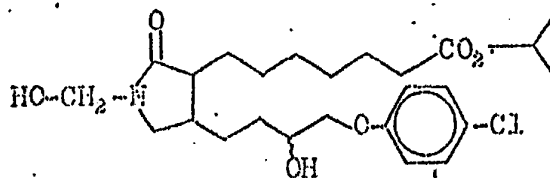
- 99) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(4'-cloro-fenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona-(2)



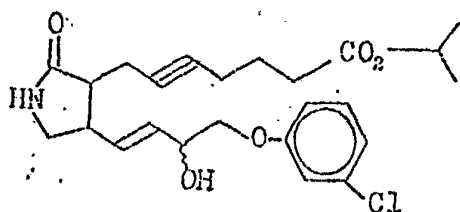
- 100) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(4'-cloro-fenoksi)-butan-il(1)]-pirrolidona-(2)



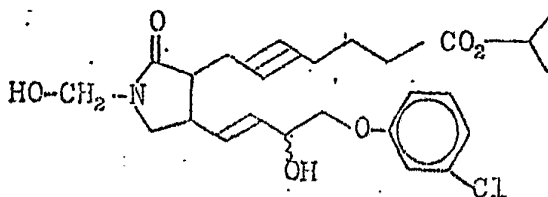
- 101) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(4'-cloro-fenoksi)-butan-il(1)]-pirrolidona



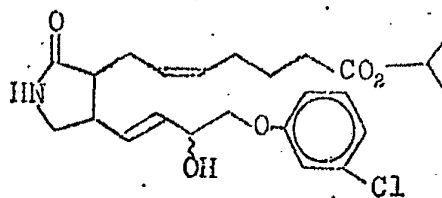
- 102) 3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3'-cloro-fenoxi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona-(2)



- 103) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-2-hexin-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3'-cloro-fenoxi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona-(2)

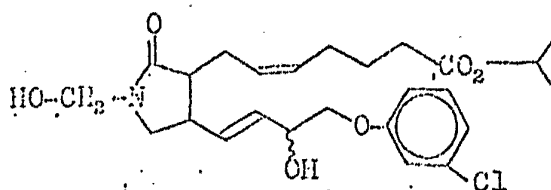


- 104) 3-[6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3'-cloro-fenoxi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona-(2)



- 105) 1-hidroximetil-3- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ 6-carboxiisopropil-(Z)-2-hexen-il
(1) $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ 4- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ 3-(RS)-hidroxi-4-(3'-cloro-fenoksi)-(E)-1-
-buten-il(1) $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ pirrolidona-(2)

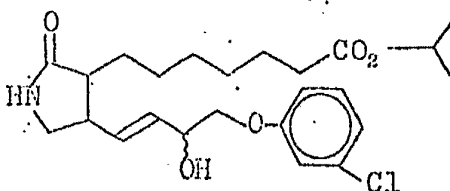
5



10

- 106) 3- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ 6-carboxiisopropil-hexan-il(1) $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ 4- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ 3-(RS)-hidroxi-4-(3'-cloro-fenoksi)-(E)-1-buten-il(1) $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ pirrolidona-(2)

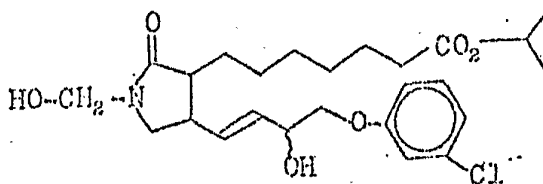
15



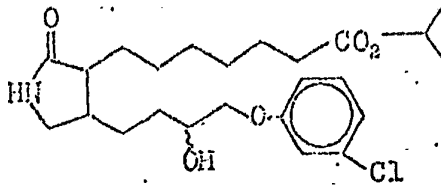
20

- 107) 1-hidroximetil-3- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ 6-carboxiisopropil-hexan-il(1) $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -
4- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ 3-(RS)-hidroxi-4-(3'-cloro-fenoksi)-(E)-1-buten-
-il(1) $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ pirrolidona-(2)

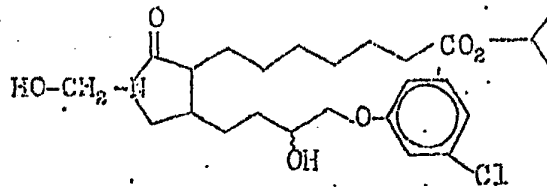
25



108) 3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3'-cloro-fenoxi)-butan-il(1)]-pirrolidona-(2)



109) 1-hidroximetil-3-[6-carboxiisopropil-hexan-il(1)]-4-[3-(RS)-hidroxi-4-(3'-cloro-fenoxi)-butan-il(1)]-pirrolidona-(2)



20

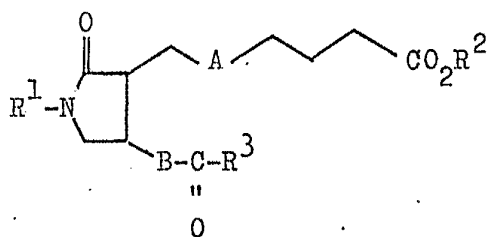
REIVINDICACIONES

25 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 re
cogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de deri-
vados de pirrolidonas de las fórmulas

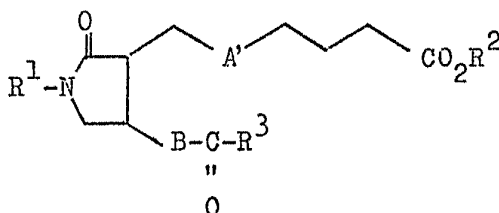
5



XIII

10

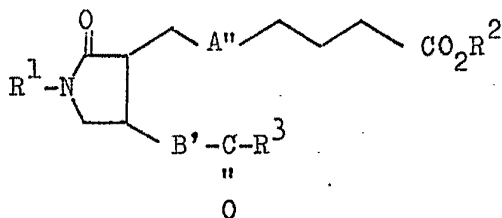
ó



XIV'

15

ó



XIV''

25

en donde R¹ significa hidrógeno, un radical fenilo, que a

su vez puede estar sustituido una a tres veces con grupos alcóhilo (C_1-C_4) de cadena recta o ramificada, con átomos de halógeno, con radicales alcóhilo S- ó O-alcóhilo (C_1-C_4), con un grupo fenoxi, que a su vez puede estar sustituido

5 una hasta tres veces con grupos alcóhilo (C_1-C_4) eventualmente sustituidos con halógeno, o con átomos de halógeno; R^3 significa un radical alcóhilo de cadena recta de 1 a 10 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido a)

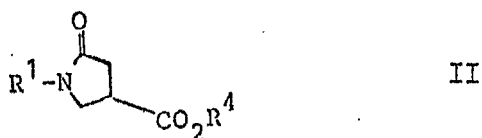
10 b) con un radical O- ó S-alcóhilo de 1 a 5 átomos de carbono; uno o varios grupos alcóhilo de 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, o con átomos de halógeno; c) con un radical O-bencilo, que a su vez puede

15 llevar grupos alcóhilo de 1 a 3 átomos de carbono como sustituyentes; o un radical cicloalcóhilo de 3 a 7 miembros en el anillo o un radical fenilo, que a su vez puede estar sustituido con uno o varios grupos alcóhilo de 1 a 3 átomos de carbono; o un radical alcóhilo ramificado de 1 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido como se indica bajo a) hasta c), y en donde las cadenas laterales en las posiciones 3 y 4 del anillo pirrolidona se encuentran en relación trans entre sí; A significa $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ (cis), $-C=C$; R^2 representa un radical hidrocarbonado alifático de 1 a 5 átomos de carbono o un radical cicloalcóhilo

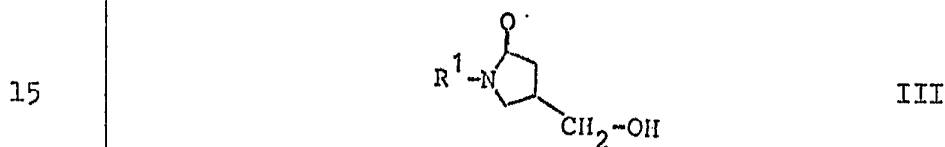
20 o fenalcóhilo de 3 a 8 átomos de carbono; B significa un

25

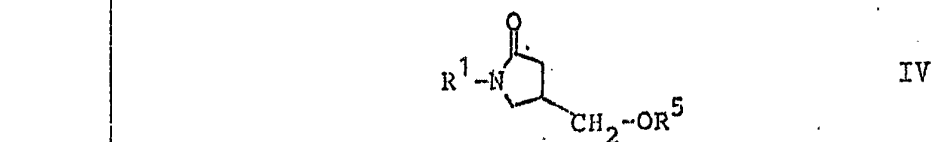
grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans), A' representa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis) y A'' y B' representan en cada caso un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, a) se reduce una pirrolidona de la fórmula



10 en donde R¹ tiene los significados antes mencionados y R⁴ significa alcoholo (C₁-C₄), para formar una pirrolidona de la fórmula



20 b) se transforma la pirrolidona de la fórmula III, en donde R¹ tiene un significado antes mencionado, en una pirrolidona de la fórmula



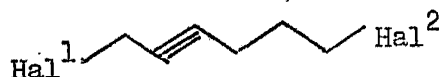
5 en donde R^5 representa un grupo protector fácilmente separable en medio ácido; c) la pirrolidona de la fórmula IV, en donde R^1 tiene un significado antes mencionado y R^5 representa un grupo protector fácilmente separable en medio ácido, se hace reaccionar en presencia de una base de la fórmula

MeB

V

10 en la que Me representa un átomo de metal alcalino y B representa hidrógeno, un radical alcohilo (C_1-C_4), un radical alcoxi (C_1-C_4) de cadena recta o ramificada o un grupo

15 $-N \begin{matrix} R^7 \\ R^6 \end{matrix}$ en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y significan alcohilo (C_1-C_4) o cicloalcohilo (C_5-C_6), con un hexin-dihalogenuro de la fórmula

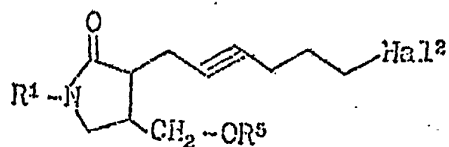


VI

20

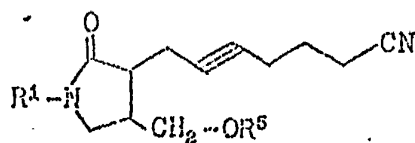
en la que o bien Hal^1 significa bromo y Hal^2 significa cloro o bien Hal^1 significa yodo y Hal^2 significa cloro o bromo, para formar un compuesto de la fórmula

25



VII

5 d) el compuesto de la fórmula VII, obtenido, se hace reaccionar con un cianuro de metal alcalino, formándose un cianoalquino de la fórmula

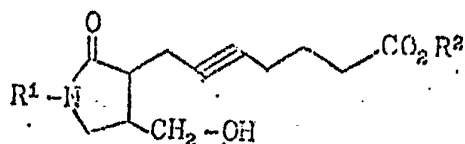


VIII

10

en donde R^1 tiene un significado antes mencionado y R^5 representa un grupo protector fácilmente separable en medio ácido; e) el nitrilo de la fórmula VIII obtenido se transforma en medio ácido en un éster, con simultánea separación del grupo protector R^5 , formándose un alcohol de la fórmula

15



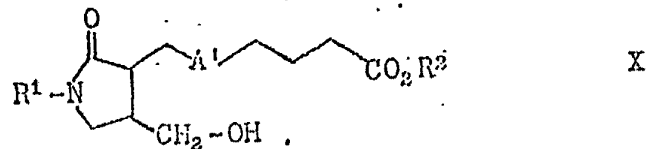
IX

20

25

en donde R^1 significa un radical antes mencionado y R^2 significa un radical alcoholo de bajo peso molecular, un radical cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono o un radical fenalcoholo de 7 u 8 átomos de carbono; y eventualmente e') en el alcohol de la fórmula IX se hidrogena el enlace triple parcialmente para formar el doble enlace cis o totalmente, resultando un alcohol de la fórmula

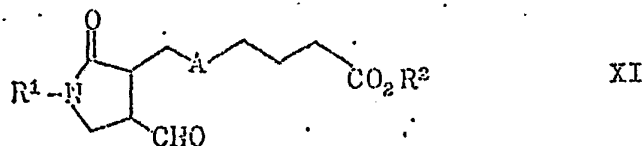
10



15

en donde R^1 tiene un significado antes mencionado y A' significa $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis) o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; f) se oxida el alcohol de la fórmula IX ó X obtenido, resultando un aldehido de la fórmula

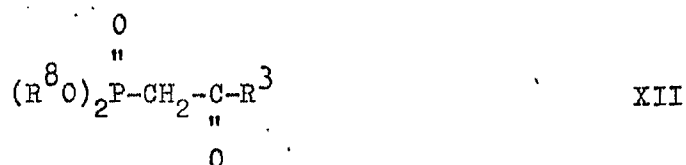
20



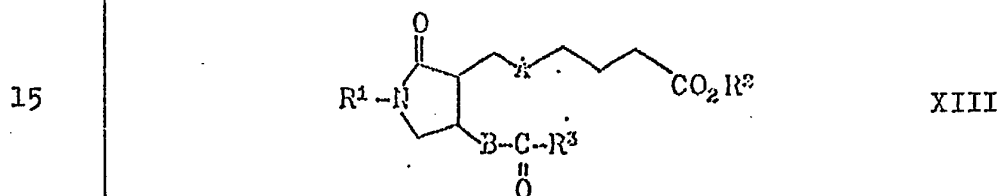
25

en donde R^1 tiene un significado antes mencionado, R^2 tiene un significado mencionado con ocasión de la fórmula IX

y A tiene un significado antes mencionado; g) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula XI, obtenido, con un fosfonato de la fórmula

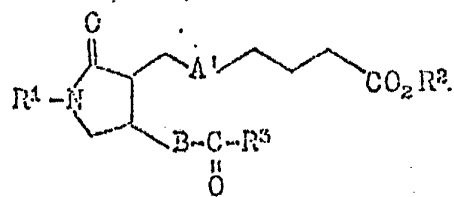


en donde R^3 tiene un significado antes indicado y R^8 significa un radical alcohilo (C_1-C_4) no ramificado, para formar un compuesto de la fórmula



en donde R^1 tiene un significado antes mencionado, R^2 tiene un significado mencionado con ocasión de la fórmula IX y A tiene un significado antes mencionado y B significa $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans), y eventualmente g') cuando A es un enlace triple, éste se hidrogena parcialmente para formar un doble enlace, resultando un compuesto de la fórmula

25

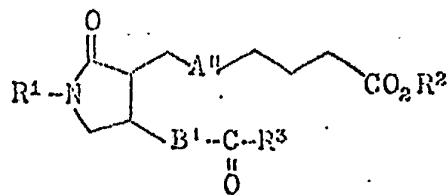


XIV'

5

en donde R¹ tiene un significado antes mencionado, R² tiene un significado mencionado con ocasión de la fórmula IX y R³ tiene un significado antes mencionado y A' es igual a -CH=CH- (cis) y B es igual a -CH=CH- (trans), o g") en el compuesto XIII obtenido se hidrogenan totalmente los enlaces C-C insaturados, resultando un compuesto de la fórmula

10



XIV''

15

en donde R¹ tiene un significado antes mencionado, R² tiene un significado mencionado con ocasión de la fórmula IX y R³ tiene un significado antes mencionado y A'' y B' representan -CH₂-CH₂-.

20

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirrolidonas.

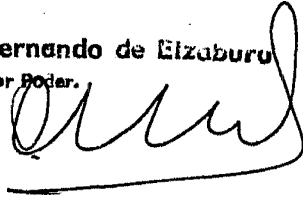
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

25

Esta Memoria consta de ochenta y cinco hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 06. MAY 1977

P. A. **Fernando de Elizaburu**
Por Poder.



5

10

15

20

25

MPB.-