



ESPAÑA

| | | | |
|----|-----------------------|--------|--------|
| ES | 11 21 | 458603 | 10 A 1 |
| 22 | FECHA DE PRESENTACION | | |
| | 9.5.77 | | |

P.- 64.872

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| P 26 21 406.2 | 14.5.76 | Rep. Fed. Al. |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D/A61K | |
| 64 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 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 y Dr. Bernward Schölkens | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ | | |

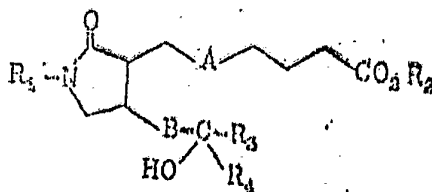
P.-64.872

1 Las prostaglandinas naturales poseen un esquele-
to carbonado de, por lo general, 20 átomos de carbono.
Puesto que simultáneamente despliegan un gran número
de efectos fisiológicos y poseen sólo un corto tiempo
5 de valor mitad de actividad en el organismo, se han -
establecido límites para su utilización como agentes
terapéuticos.

La búsqueda de sustancias análogas a las prosta-
glandinas, con mayor tiempo de valor mitad de activi-
10 dad y con un efecto específico, adquiere por consiguien-
te una importancia creciente.

La presente invención se refiere a nuevas pirro-
lidonas de la fórmula

15



20

en la que:

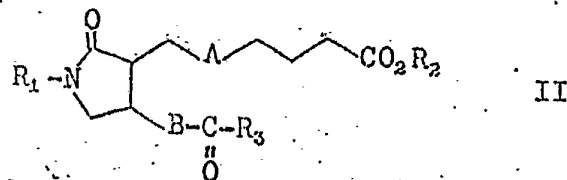
R_1 significa hidrógeno, un radical alcoholo de cadena
recta o ramificada con 1-6 átomos de carbono, o un ra-
dical cicloalcoholo con 3-7 miembros en el anillo, pu-
diendo estar el radical cicloalcoholo sustituido con
25 grupos alcoholo (C_1-C_4) de carbono, de cadena recta o

- 1 o ramificada, así como el radical fenilo,
R₂ significa hidrógeno, un radical alcoholo (C₁-C₁₂), de
cadena recta o ramificada, o un radical cicloalcoholo --
(C₃-C₆), o un radical aralcoholo (C₇-C₉),
- 5 R₃ significa un radical hidrocarbonado alifático, satura-
do alifático, saturado o insaturado, de cadena recta o --
ramificada, con 1-10 átomos de carbono, que a su vez pue-
de estar sustituido con un radical cicloalcoholo con 3-7
10 átomos de carbono, con un radical alcoxi o alqueni-
loxi de cadena recta o ramificada con 1-5 átomos de carbono, o con
un radical fenoxi, que a su vez puede estar sustituido -
con un grupo metilo, eventualmente sustituido con halóge-
nos, un radical alcoxi con 1-4 átomos de carbono, susti-
tuido con átomos de halógeno y/o con un radical cicloal-
15 cohilo con 3-7 átomos de carbono,
- R₄ significa un radical alcoholo de cadena recta o ramifi-
cada, con 1-3 átomos de carbono, un radical alqueni-
lo o alquini-
lo con 2-3 átomos de carbono,
- A significa un grupo -C≡C-, -CH = CH- (cis) ó -CH₂-CH₂-,
20 B significa un grupo -CH = CH (trans) ó -CH₂-CH₂-,
y en que las cadenas laterales están en las posiciones 3
y 4 del anillo de pirrolidona y en posición trans entre -
ellas,
así como las sales metálicas y amínicas fisiológicamente
25 compatibles de los ácidos libres de la fórmula I.

1 Objeto de la invención es además un procedimiento para -
 la preparación de pirrolidonas de la fórmula I, que está
 caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula

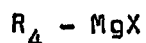
5



10

en la que R_1 , R_2 , R_3 , A y B tienen los significados indi-
 cados para la fórmula I, se hace reaccionar con un com-
 puesto organomagnésico de la fórmula

15



III

en la que X significa Cl, Br ó I, y R_4 tiene el signifi-
 cado indicado para la fórmula I, y eventualmente el áci-
 do libre se transforma en una sal metálica o amínica fi-
 siológicamente compatible.

20

Son preferidos los sustituyentes siguientes:

De los significados mencionados para R_1 , hidrógeno, radi-
 cal alcohol de cadena recta con 1-4 átomos de carbono,
 el radical isopropilo así como el radical butilo tercia-
 rio, radicales cicloalcohol no sustituidos con 5-6 miem

25

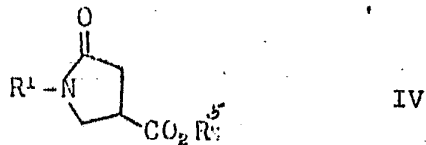
- 1 bros en el anillo, así como el radical fenilo,
de los significados mencionados para R_2 , hidrógeno, radi-
cales alcoholo (C_1-C_{12}) de cadena recta, además radicales
cicloalcoholo con 5-7 átomos de carbono, y radicales aral
5 cohilo con 7-8 átomos de carbono, en especial el radical
bencilo,
de los significados mencionados para R_3 , radicales alcohilo
de cadena recta o ramificada con 3-8 átomos de carbono,
que a su vez pueden estar sustituidos con un radical cicloalcoholo
10 con 5-7 átomos de carbono, además radicales -
de la fórmula $-CH_2-O-R'$, en que R' representa un radical
fenilo, que puede estar sustituido por 1 ó 2 átomos de --
flúor, cloro, y/o bromo, y/o con el radical trifluorometi
lo.
- 15 Además son preferidos para R_3 radicales de la fórmula - -
 $-C(R'')_2-CH_2-O-R'''$, en la que R'' representa un radical
alcoholo (C_1-C_3), con la condición de que ambos R'' pueden
ser diferentes, y en la que R''' significa un radical al-
coholo (C_1-C_5).
- 20 De los significados indicados para R_4 , son preferidos ra-
dicales alcoholo (C_1-C_3) no ramificados, en especial los
radicales metilo y etilo, así como el radical vinilo.
Las pirrolidonas de la fórmula II utilizadas como compues
tos de partida en el procedimiento según la invención - -
25 ($R_2 \neq H$) pueden ser sintetizadas según la DT-OS 24 52 536

1 (solicitud de patente alemana P 24 52 536.8), la DT-OS -
 25 27 989 (solicitud de patente alemana P 25 27 990.7),
 la DT-OS 25 28 037 (solicitud de patente alemana - - -
 P 25 28 037.9) y la memoria de la patente (solicitud
 5 de patente alemana P 25 57 335.7).

Según estas solicitudes

a) una pirrolidona de la fórmula

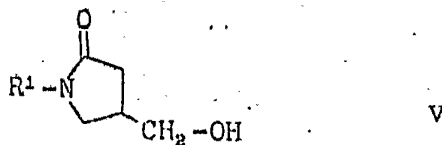
10



15

en la que R_5 significa un radical alcohilo (C_1-C_4), se re-
 duce para formar una pirrolidona de la fórmula

20

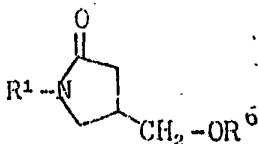


b) la pirrolidona de la fórmula V se transforma en una pi-
 rrolidona de la fórmula

25

1

5



VI

en la que R⁶ representa un grupo protector fácilmente separable en un medio ácido,

10 c) la pirrolidona de la fórmula VI se hace reaccionar, en presencia de una base de la fórmula

Me β

VII

15 en la que Me representa un átomo de un metal alcalino, y β significa hidrógeno, un radical alcoholo (C₁-C₄), un radical alcoxi (C₁-C₄) de cadena recta o ramificada, o un -

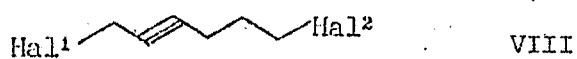
grupo $\begin{matrix} & R^7 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R^8 \end{matrix}$ en el que R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes,

20

y significan un radical alcoholo (C₁-C₄) o un radical cicloalcoholo (C₅-C₆), con un hexin dihalogenuro de la fórmula

25

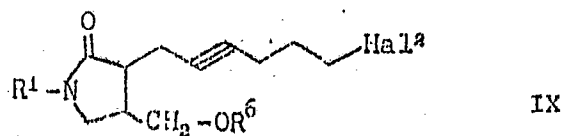
1



5

en la que, o bien Hal¹ significa bromo y Hal² significa -
 cloro, o bien Hal¹ significa yodo y Hal² significa bromo
 o cloro,

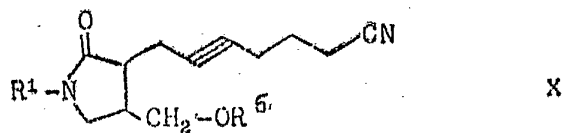
10 para formar un compuesto de la fórmula,



15

d) el compuesto de la fórmula IX obtenido se hace reaccio
 nar con un cianuro de metal alcalino, formándose un cianal
 quino de la fórmula

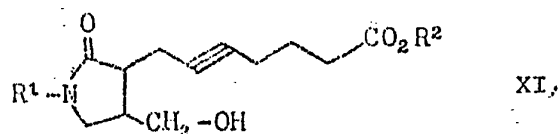
20



25

1 e) el nitrilo de la fórmula X obtenido se transforma en un
 2 éster en un medio ácido, con separación simultánea del gru
 3 po protector R⁶, formándose un alcohol de la fórmula

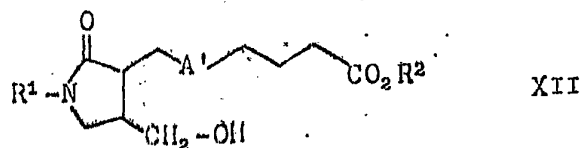
5



10 y eventualmente

11 e') en el alcohol de la fórmula X se hidrogena el triple
 12 enlace, parcialmente para formar un doble enlace cis, o -
 13 completamente, formándose un alcohol de la fórmula

15

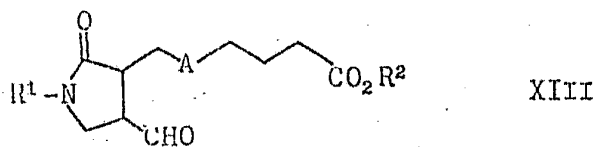


20 en la que A' significa -CH=CH- (cis) ó -CH₂-CH₂-,

21 f) el alcohol de la fórmula XI ó XII obtenido se oxida, -
 22 resultando un aldehído de la fórmula

25

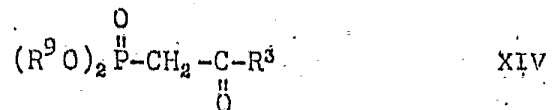
1



5

g) el aldehído de la fórmula XIII obtenido se hace reaccionar con un fosfonato de la fórmula

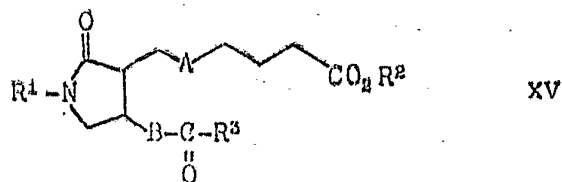
10



15

en la que R^3 tiene un significado indicado para la fórmula I, y R^5 significa un radical alcoholo (C_1-C_4) no ramificado, para formar un compuesto de la fórmula

20



25

en la que B significa $-CH=CH-$ (trans), y eventualmente, - si A significa un grupo $-C\equiv C-$, éste se hidrogena parcial-

1 mente para formar un doble enlace, o los enlaces C-C in-
saturados en el compuesto de la fórmula XV se hidrogenan
completamente, y si se desea, los compuestos obtenidos se
transforman de modo habitual en el ácido libre.

5 Las pirrolidonas de la fórmula IV pueden ser obteni-
das según procedimientos conocidos en la bibliografía [A.
Zilkha, E.S. Rachman, J. Rivliñ, 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,
10 J. Am. Chem. Soc. 72, 1415 (1950)].

El procedimiento comienza con la transformación de -
las 4-alcoxicarbonilpirrolidonas de la fórmula IV en las
4-hidroximetilpirrolidonas de la fórmula V, lo que prefe-
rentemente se lleva a cabo con hidruros complejos metáli-
cos. La reducción se lleva a cabo, en especial con NaBH_4 ,
15 en éteres tales como etilenglicoldimetiléter o tetrahidro
furano, a temperaturas entre 20° y 90°C, de preferencia -
al punto de ebullición del disolvente, con exclusión de -
la humedad en una atmósfera de gas inerte. El curso de la
20 reacción se vigila por cromatografía en capa delgada (ace-
tato de etilo/gel de sílice).

Para el aislamiento de los compuestos hidroximetíli-
cos, el hidruro metálico en exceso se destruye por adi-
ción de ácido sulfúrico 2n, el disolvente se separa por -
25 destilación en vacío, y el residuo que queda se extrae con

1 un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno o -
cloroformo. El resto que queda después de la eliminación
del disolvente se purifica por recristalización. El trata-
miento puede realizarse también separando por filtración
5 los compuestos de boro de los compuestos hidroximetílicos
que precipitan en la reacción, y descomponiendo a conti-
nuación con alcoholes, de preferencia con metanol, y con
ácidos anhidros, tales como ácido sulfúrico. Después de -
separación por destilación del éster de ácido bórico y de
10 neutralización, la solución alcohólica de la hidroximetil-
pirrolidona se filtra, se concentra por evaporación y el
residuo se purifica por recristalización.

La introducción del grupo protector R⁵ se realiza de
modo en sí conocido.

15 Como grupos protectores para las hidroximetilpirroli-
donas entran en consideración en primer lugar los que son
separables de nuevo en condiciones de reacción suaves, por
ejemplo por hidrólisis ácida o por hidrogenación. En espe-
cial los radicales alilo, bencilo, butilo terciario y clo-
20 rometilo, así como grupos enoléter, cumplen esta condi-
ción. [E.J. Corey, J.W. Suggs, J. Org. Chem. 38, 3224
(1973); E.J. Corey, P.A. Grieco, Tetrah. Letters 107
(1972); J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Che-
mistry, Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973, 95-143].

25 Se prefiere la formación de acetales, que pueden ser

1 preparados por reacción del alcohol de la fórmula V con
enoléteres, tales como por ejemplo dihidropirano, en un
disolvente aprótico, en presencia de una cantidad catalí-
tica de un ácido fuerte. Como tales catalizadores pueden
5 ser utilizados ácidos minerales, tales como por ejemplo -
ácido clorhídrico, ácido sulfúrico u oxicloriguro de fósfo-
ro, o ácidos orgánicos, tales como ácido para-toluenosul-
fónico o ácido trifluoroacético.

Como disolvente para ello se han acreditado hidrocar-
10 buros halogenados, tales como por ejemplo cloroformo, clo-
ruro de metileno, o nitrilos, tales como acetonitrilo. La
reacción se lleva a cabo de preferencia a 0° hasta 40°C.
Los tiempos de reacción pueden ser de 1 hora hasta aproxi-
madamente 24 horas. Para el aislamiento de los compuestos
15 de la fórmula IV, la mezcla de reacción se agita con una-
cantidad suficiente de un colector de ácidos, de preferen-
cia con solución saturada de bicarbonato de sodio, la fa-
se orgánica se seca con sulfato de sodio, y el producto,
después de eliminación del disolvente por destilación en
20 alto vacío, se purifica por cromatografía en columna o -
por recristalización.

Las 4-hidroximetilpirrolidonas protegidas de la fórmu-
la VI son desprotonizadas con una base adecuada MeB, en -
posición α respecto al grupo carbonilo en el caso de la
25 pirrolidona no sustituida en el nitrógeno, así como en po

1 sición α respecto al grupo carbonilo o también en el ni-
trógeno, y a continuación son hechas reaccionar con un -
dihalogenuro de alquínilo, tal como 1-yodo-6-bromo-hexino-
5 --(2), 1-yodo-6-cloro-hexino-(2), o preferentemente 1-bromo-
-6-cloro-hexino-(2).

Las bases de la fórmula VII son conocidas por la bi-
bliografía. Me significa un metal alcalino, y se prefieren
litio, sodio o potasio.

10 Si B significa el radical $-N \begin{matrix} \swarrow R^7 \\ \searrow R^8 \end{matrix}$, entran en consi-
deración para R^7 y R^8 radicales alcoholo (C_1-C_6) de cadena
recta o ramificada, tales como por ejemplo metilo, etilo,
propilo, pentilo, hexilo, de preferencia isopropilo, o en
15 el caso de un grupo cicloalcoholo (C_3-C_6), por ejemplo ci-
clopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, en especial ciclo-
hexilo.

Especialmente preferidos como compuesto de la fórmu-
la VII son butil-litio, hidruro de sodio, butilato tercia-
rio de potasio, litio-diisopropilamida, y litio-ciclohe-
20 xilisopropilamida.

La reacción de la base VII con los compuestos de la
fórmula VI, a causa de la sensibilidad al aire y a la hu-
medad de las bases y de los carbaniones formados, se lle-
25 va a cabo con exclusión del aire y de la humedad. Como di-

1 solventes entran en consideración en especial líquidos po-
lares apróticos, que incluso a temperaturas bajas poseen
todavía un poder disolvente suficiente, y que son inertes
en las condiciones de reacción. Eventualmente, para la re-
5 ducción del punto de solidificación, se utilizan mezclas
de dos o varios disolventes. Son preferidos, por ejemplo,
éteres, tales como dimetiléter, dietiléter, diisopropilé-
ter, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter, y además dimetil
formamida, dimetilsulfóxido, tetrametiletildiamina, o -
10 también tolueno. Las cantidades de los disolventes se han
de dosificar de modo que haya siempre soluciones homogé-
neas.

Las temperaturas de reacción están entre -100° y $+10^{\circ}\text{C}$,
de preferencia entre -80° y 0°C , en especial entre -70° y
15 -10°C . La reacción se lleva a cabo por lo general añadien-
do a una solución intensamente enfriada de la base VII en
uno de los disolventes mencionados, con agitación, una so-
lución de la pirrolidona de la fórmula VI, de modo tal que
se mantenga el margen de temperaturas deseado para la reac-
20 ción. La reunión de los componentes puede tener lugar tam-
bién en el orden de sucesión inverso.

A continuación, la solución, intensamente enfriada,
así obtenida, se añade a una solución intensamente enfria-
da de cantidades aproximadamente equimoleculares del halo-
25 genuro de alquínilo de la fórmula VI [A.J. Rachlin, N. --

1 Wasyliw y M.W. Golberg, J. Org. Chem. 26, 2688 (1961) } ,
de nuevo de modo tal que no se sobrepase notablemente el
margen de temperaturas mencionado de la mezcla de reac--
ción, debido a la reacción exotérmica. Como disolvente sir
5 ve en cada caso uno de los ya mencionados. La reunión de
los componentes puede tener lugar también en el orden in-
verso.

Después de terminada la adición se continúa agitando
aún durante media a 12 horas a temperatura baja, y se so-
10 mete a tratamiento. El tratamiento puede realizarse, por
ejemplo, mezclando la mezcla de reacción con una determi-
nada cantidad de agua, separando la fase orgánica, secan-
do y concentrando por evaporación. El residuo puede ser -
purificado por cromatografía en columna. No obstante, a -
15 menudo los productos resultan ya tan puros que es innecesaria una purificación.

Para la preparación de los nitrilos de la fórmula X
se disuelve un cianuro de metal alcalino en una mezcla de
disolventes, tal como etanol/agua, dimetilformamida/agua,
20 o preferentemente en dimetilsulfóxido puro, y se añade go-
ta a gota el compuesto halogenado de la fórmula VII, di-
suelto en el mismo disolvente, a 60°C - 120°C, en especial
entre 80°C y 90°C, a la solución de cianuro de metal alcalino.
Después de terminada la adición se continúa agitan-
25 do aún durante 2-8 horas a 80°C - 90°C. El aislamiento de

1 los nitrilos de la fórmula VIII se realiza, por ejemplo,
añadiendo agua a la mezcla de reacción y extrayendo la -
fase acuosa con un disolvente orgánico, que no se mezcla
5 con agua. En tal caso los productos resultan frecuente-
mente tan puros que pueden ser utilizados sin purifica-
ción adicional para las siguientes etapas de reacción. -
Eventualmente se purifican por cromatografía en columna.

Los ésteres de la fórmula XI se obtienen directamen-
te a partir del nitrilo de la fórmula X si éste se disuel-
10 ve en un exceso de un alcohol, la solución se satura a -
+5° hasta -20°C, de preferencia a 0° hasta -5°C, con clo-
ruro de hidrógeno gaseoso seco, y después de aproximada-
mente 2 a 4 horas se elimina cuidadosamente en vacío el
disolvente y el cloruro de hidrógeno en exceso, de nuevo
15 se recoge en alcohol, se ajusta con solución acuosa de -
un hidróxido de un metal alcalino al 33 por ciento a pH =
= 1-4, preferentemente a pH = 1-2, y a continuación se -
calienta durante 0,5 - 3 horas a 60° - 80°C. El aislamien-
to de los ésteres de la fórmula XI se realiza, por ejem-
20 plo, por eliminación del disolvente y extracción subsi-
guiente del residuo con un disolvente orgánico. A conti-
nuación se recomienda una purificación del éster XI por
cromatografía.

La hidrogenación parcial estereoselectiva de los com-
25 puestos de la fórmula XI para formar los compuestos de -

1 la fórmula XII con un doble enlace cis, se puede realizar
según procedimientos conocidos de por sí (H.C. Brown: -
Hydroboration, W.A. Benjamin Inc., Nueva York 1962; - -
Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme
5 Verlag, Stuttgart 1970, volumen XIII/4, páginas 135 - 41,
206: ibid. volumen V/1 b, 1972 páginas 585 y siguientes).

Se prefiere la hidrogenación catalítica a temperatu-
ra ambiente con catalizadores de paladio amortiguados, en
especial con paladio sobre carbonato de calcio (10 % de
10 Pd) en presencia de quinoleína. Como disolvente se utili-
zan metanol, etanol, ácido acético glacial y acetato de -
etilo, pero de preferencia benceno.

Para el aislamiento, el catalizador se separa por fil-
tración, y el producto filtrado se trata de modo habitual,
15 por ejemplo mediante separación del disolvente por desti-
lación.

La hidrogenación completa del enlace triple de los -
compuestos de la fórmula XI para formar los compuestos sa-
turados de la fórmula XII puede ser realizada según proce-
20 dimientos conocidos de por sí (F. Zymalkowski, Katalytische
Hydrierungen, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1965, pági-
nas 42 y siguientes, Houben-Weyl: Methoden der organischen
Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, tomo V/1 a
1972, páginas 7 y siguientes). Se prefiere la hidrogena-
25 ción catalítica a temperatura ambiente con catalizadores

1 de platino, en especial con negro de platino. Como disolvente se utilizan, por ejemplo, acetato de etilo, ácido acético glacial, pero de preferencia metanol y etanol.

5 Para el aislamiento del producto de reacción, el catalizador se separa por filtración, y el producto filtrado se trata de modo habitual, por ejemplo por separación del disolvente por destilación.

10 La hidrogenación parcial del enlace triple y la hidrogenación total pueden ser realizadas también de igual modo en las etapas posteriores XIII y I.

15 La oxidación de los compuestos de las fórmulas XI y XII para formar los compuestos de la fórmula XIII se realiza con agentes oxidantes que son habituales para la oxidación de alcoholes alifáticos para formar aldehidos. Algunos de estos métodos habituales están descritos en - -
20 Houben-Weyl, volumen VII/1, página 159. Otros agentes oxidantes adecuados son los complejos formados a partir de tioésteres, tales como sulfuro de dimetilo o tioanisol, con cloro o con N-clorosuccinimida [E.J. Corey, C.U. -
25 Kim, J. Am. Chem. Soc. 94, 7586 (1972); E.J. Corey, C.U. - Kim, J. Org. Chem. 38, 1233 (1973)]. Además es utilizable la oxidación con dimetilsulfóxido en las condiciones más diversas [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,

1 3304 (1974)] .

Un procedimiento especialmente preferido lo representa la oxidación con el complejo de trióxido de cromo-piridina (J.C. Collins, Tetrah. Letters 1968, 3363). Primeramente se prepara el complejo en un disolvente inerte, de preferencia en cloruro de metileno, y después se añade a -10°C hasta +10°C una solución del alcohol. La oxidación transcurre rápidamente y de ordinario está terminada después de 5 a 30 minutos.

10 El aldehído de la fórmula XIII puede ser utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa del procedimiento. Eventualmente el aldehído se purifica por cromatografía en columna.

15 La reacción de los fosfonatos de la fórmula XIV con compuestos de la fórmula XIII puede ser llevada a cabo en las condiciones habituales para la reacción de Horner, por ejemplo en éteres a temperatura ambiente. Como éteres entran en consideración de preferencia dietiléter, tetrahydrofurano y dimetoxietano. Para conseguir una reacción más
20 completa, el fosfonato se utiliza en un exceso de hasta una cantidad doble de la equivalente. La reacción está terminada habitualmente después de 1-5 horas a temperatura ambiente. El producto de reacción de la fórmula XIII se
25 aísla después desde la mezcla de reacción por procedimientos habituales, y se purifica por cromatografía en colum-

1 na.

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

5 Para la hidrogenación de XV vale lo dicho anteriormente para la hidrogenación de XI.

La reacción de las cetonas de la fórmula II con compuestos de Grignard de la fórmula III se realiza por métodos conocidos de por sí (Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973, volumen XIII/2 a, páginas 47 y siguientes).

La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, de preferencia en un éter, tal como tetrahidrofurano, di-
15 metoxietano, dietiléter, o en una mezcla de estos éteres a temperaturas bajas, de -50° a -80°C. Para el tratamiento, el compuesto de Grignard utilizado en exceso se descompone por adición de solución saturada de cloruro de amonio, y los compuestos de la fórmula I resultantes se
20 extraen con un disolvente orgánico, que no se mezcla con agua, por ejemplo éteres, tales como dietiléter o tetrahidrofurano, hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, o hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno.

25 Si es necesario, la purificación se realiza por cro

1 matografía en columna. La preparación de sales farmacológicamente adecuadas, a partir de los ácidos, se realiza del modo habitual. Los ácidos se disuelven en un disolvente, tal como agua, metanol, tetrahidrofurano, se neutralizan con las correspondientes bases inorgánicas u orgánicas, y después, en el caso de que la sal no precipite, se añade un disolvente de polaridad adecuada, tal como metanol, etanol, dioxano, o se concentra por evaporación a sequedad.

10 Como bases inorgánicas son preferidos los hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos. Como bases orgánicas entran en consideración aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como por ejemplo, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, feniletilamina, etilendiamina, alilamina, piperidina, morfolina y pirrolidona. También entran en consideración aminas, que contienen además grupos hidrófilos, tales como etanolamina y efedrina. Como bases cuaternarias entran en consideración, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio e hidróxido de benziltrimetilamonio.

20 Los ésteres de la fórmula I, los ácidos en los que éstos se basan y sus sales, muestran efectos similares a los de las prostaglandinas, en especial tienen propiedades luteolíticas, inhibidoras de la secreción gástrica, broncoesasmolíticas y/o antihipertensoras.

1 Los ácidos, así como las sales o los ésteres pueden
pasar a utilizarse en forma de sus soluciones o suspen-
siones acuosas, o también como soluciones en disolventes
orgánicos farmacológicamente inócuos, tal como por ejem-
5 plo en alcoholes mono o polivalentes, dimetilsulfóxido o
dimetilformamida, incluso en presencia de excipientes po-
límicos farmacológicamente inócuos, tales como por ejem-
plo poli(vinil/pirrolidona).

 Como preparados entran en consideración las solucio-
10 nes galénicas habituales para infusión o inyección, y ta-
bletas, pero preferentemente preparados administrables -
por vía local, tales como cremas, emulsiones, suposito-
rios o aerosoles.

15 Los compuestos pueden pasar a utilizarse por sí só-
los o conjuntamente con otras sustancias farmacológica-
mente activas, tales como por ejemplo diuréticos o anti-
diabéticos.

 Las siguientes dosis unitarias y dosis diarias fue-
20 ron determinadas por experimentos con cobayas (broncodi-
latación) y con perros (efecto hipotensor):

broncodilatación (como aerosol):

dosis unitaria 0,1 - 1000 µg

preferida 1 - 200 µg (por cada pulsación individual)

25 dosis diaria 0,1 - 10 mg

1 Efecto hipotensor:

| | por vía | por vía oral |
|------------------------|-------------------|--------------------|
| dosis unitaria: | | |
| parental (intravenosa) | 1 - 1.000 μ g | 0,5-10.000 μ g |
| preferida: | 1 - 100 μ g | 1-5.000 μ g |
| 5 dosis diaria: | 1 - 10 mg | 1-10 mg |

Ejemplo 1:

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

10 1g (2,75 milimoles) de 1-metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona se disuelve en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y se añaden gota a gota, a una temperatura de -70° a -75° C, 15 ml - (16,5 milimoles) de una solución 1,1 molar de yoduro de metil-magnesio en dietiléter, durante 15 minutos. Después

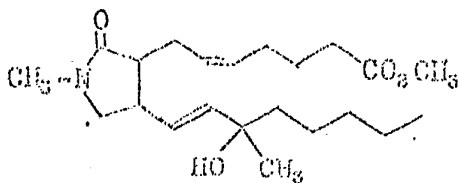
15 de 2 horas de agitación a -70° C, se añaden cuidadosamente 5 ml de metanol, se calienta a 0° C, la solución se -- ajusta a pH = 5 - 7 con ácido sulfúrico 2n y el disolvente orgánico se separa por destilación en vacío. El residuo (fase acuosa) se extrae varias veces con cloruro de

20 metileno. Después del secado y de la separación por destilación de las fases orgánicas, se obtiene el producto de reacción, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice; acetato de etilo).

$R_f = 0,44$ (acetato de etilo)

25 IR(CH_2Cl_2): $\nu = 3400 - 3500$ (OH), 1750 (C=O), 1700 (C=O)

1
 RMN(CDC₃Cl₃): δ = CH₃- $\overset{\text{cm}^{-1}}{\underset{|}{\text{C}}}$ - 0,89, CH₃- $\overset{\text{cm}^{-1}}{\underset{|}{\text{C}}}$ -O 1,25, N-CH₃ 2,81,
 O-CH₃ 3,63, Olefínicos 5,30 - 5,70 ppm



Ejemplo 2:

1-metil-3-[6-carbometoxi-hexanil(1)]-4-[3-hidroxi-3-me-
til-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

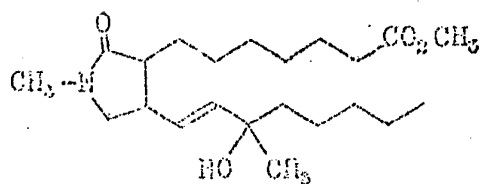
se obtiene de modo análogo al del ejemplo (1) a partir
 de 1-metil-3-[6-carbometoxi-hexanil(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-

oeten-il(1)]-pirrolidona y yoduro de metil-magnesio.

μ_f = 0,32 (acetato de etilo)
 IR(CH₂Cl₂): ν = 3400 - 3500 (OH), 1725 (C=O), 1685
 (C=O) cm⁻¹

20 RMN(CDC₃Cl₃): δ = - $\overset{\text{cm}^{-1}}{\underset{|}{\text{C}}}$ -CH₃ 0,89, CH₃- $\overset{\text{cm}^{-1}}{\underset{|}{\text{C}}}$ -O 1,25, N-CH₃, 2,80,
 O-CH₃ 3,62, olefínicos 5,56 - 5,62 ppm

1



5

Ejemplo 3:

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

10

se obtiene de modo análogo al del ejemplo (1) a partir de 1-butyl-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-oxo-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona y yoduro de metil-magnesio.

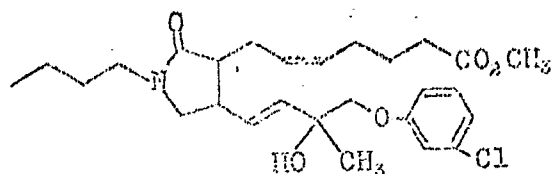
15

$R_F = 0,29$ (diethyléter)

IR(CH_2Cl_2): $\nu = 3300 - 3500$ (OH), 1730 (C=O), 1680 (C=O) cm^{-1}

RMN(CDCl_3): $\delta = -\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_3$ 0,92, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{O}$ 1,38, $\text{O}-\text{CH}_3$ 3,61, $\text{O}-\text{CH}_2-$ 3,82, olefínicos 5,30 - 5,80, aromáticos 6,70 - 7,10 ppm

20



25

1 Ejemplo 4:

1-metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-3-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-etil-(E)-1-octenil(1)]-pirrolidona

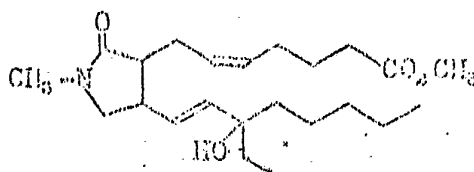
se obtiene de modo análogo al del ejemplo (1) a partir de

5 1-metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-
-1-octen-il(1)]-pirrolidona y bromuro de etil-magnesio.

$R_F = 0,45$ (acetato de etilo)

IR(CH_2Cl_2): $\checkmark = 3300 - 3500$ (OH), 1730 (C=O), 1685
(C=O) cm^{-1}

10 RMN(CDCl_3): $\delta = \text{N-CH}_3$ 2,81, O- CH_3 3,62, olefínicos 5,30 -
5,60 ppm



Ejemplo 5:

20 1-metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-vinil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

se obtiene de modo análogo al del ejemplo (1) a partir de

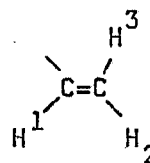
1-metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-
-1-octen-il(1)]-pirrolidona y cloruro de vinil-magnesio;

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

25 IR(CH_2Cl_2): $\checkmark = 3200 - 3500$ (OH), 1725 (C=O), 1680

1 (C=O) cm^{-1}
 RMN(CDCl_3): δ = $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ 0,89, N- CH_3 2,81, O- CH_3 3,62,

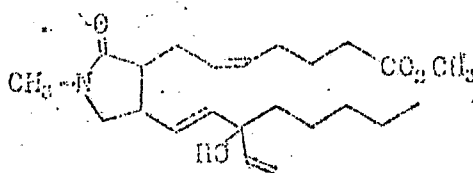
5 Olefínicos 5,30 - 5,70, vinílicos:



H^1 5,91, H^2 5,07, H^3 5,21

($\text{J}_{1,3} = 18 \text{ Hz}$, $\text{J}_{1,2} = 10 \text{ Hz}$) ppm

10



15 Ejemplo 6:

1-metil-3-[6-carbomatoxi-hexanil(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

se obtiene de modo análogo al del ejemplo (1) a partir de
 1-metil-3-[6-carbomatoxi-hexanil(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-
 20 -il(1)]-pirrolidona y cloruro de vinil-magnesio.

$R_F = 0,47$ (acetato de etilo)

IR(CH_2Cl_2): ν = 3300 - 3500 (OH), 1725 (C=O), 1680

(C=O) cm^{-1}

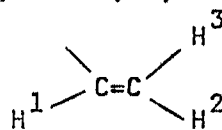
RMN(CDCl_3): δ = $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ 0,89, N- CH_3 2,81, O- CH_3 3,62,

25

1

Olefínicos 5,55 - 5,70,

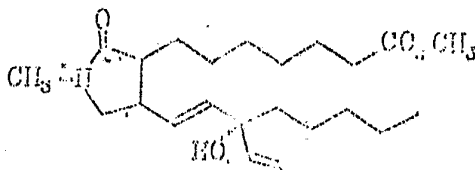
vinílicos:



5

H¹ 5,91, H² 5,07, H³ 5,21(J_{1,3} = 17 Hz, J_{1,2} = 10 Hz) ppm

10

Ejemplo 7:

15 1-metil-3-[6-carbohexiloxi-(Z)-2-hexenil(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octenil-(1)]-pirrolidona

se obtiene de modo análogo al del ejemplo (1) a partir de 1-metil-3-[6-carbohexiloxi-(Z)-2-hexenil(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octenil(1)]-pirrolidona y yoduro de metil-magnesio.

R_F = 0,45 (acetato de etilo)

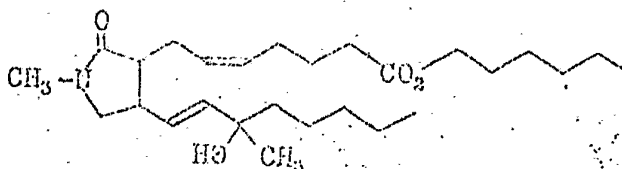
20 IR(CH₂Cl₂): $\bar{\nu}$ = 3300 - 3500 (OH), 1725 (C=O), 1680 (C=O) cm⁻¹

RMN(CDCl₃): δ = CH₃-C-O 1,25, N-CH₃ 2,82, O-CH₂- 4,04 olefínicos 5,30 - 5,70 ppm

25

1

5

Ejemplo 8

10 1-metil-3-[6-carbodeciloxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

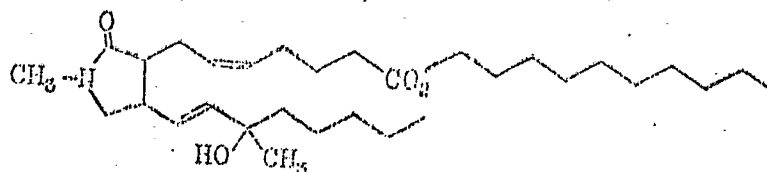
se obtiene de modo análogo al del ejemplo (1) a partir de 1-metil-3-[6-carbodeciloxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona y yoduro de metil-magnesio:

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

15 IR(CH_2Cl_2): $\nu = 3300 - 3500$ (OH), 1725 (C=O), 1680 (C=O) cm^{-1}

RMN(CDCl_3): $\delta = \text{CH}_3\text{-C=O}$ 1,26, $\text{O}=\text{CCH}_2$ 4,04, N- CH_3 2,82
olefínicos 5,30 - 5,70 ppm

20



25

1 Ejemplo 9

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

A una solución de 1,05 g (3 milimoles) de 3-[6-carbometoxi-
 5 -(Z)-2-hexen-il (1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolido
 na en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto se añade gota a
 gota, a -70°C, una solución de 15 milimoles de yoduro de
 metil-magnesio en 15 ml de éter. Después de 6 horas de --
 agitación a -70°C, la solución se mantiene durante 2 ho--
 10 ras a -55°C, y luego se añaden, gota a gota a -70°C, 10 ml
 de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después
 de ello se deja que la solución llegue a la temperatura am
 biente, y a continuación se separa el tetrahidrofurano por
 destilación en vacío. La fase acuosa se extrae después dos
 15 veces con cloruro de metileno. Después de la concentración
 por evaporación, el producto de reacción se purifica por
 cromatografía en columna (gel de sílice ; acetato de etilo
 : acetona = 1 : 1).

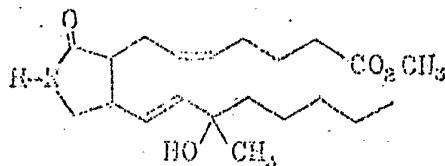
$R_f = 0,65$ (acetato de etilo: acetona = 1 : 1)

20 IR(CH₂Cl₂): $\nu = 3400 - 3500$ (OH), 1740 (C=O), 1675
 (C=O) cm⁻¹

RMN(CDCl₃): $\delta =$ N-H 6,70, olefínicos (trans) 5,55 - 5,63,
 olefínicos (cis) 5,34 - 5,51, O-CH₃
 3,62, CH₃- $\overset{\overset{1}{|}}{\underset{\underset{0}{|}}{C}}$ - 1,25 ppm

25

1



5

Ejemplo 10:

3-[6-carbomethoxy-hexanil(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

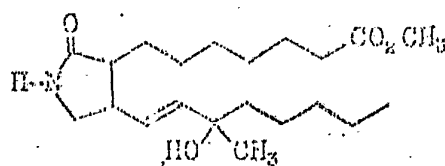
10 se obtiene de modo análogo al del ejemplo (9) a partir de
3-[6-carbomethoxy-hexanil-(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-
-pirrolidona y yoduro de metil-magnesio.

$R_f = 0,53$ (acetato de etilo : acetona 1 : 1).

15 IR(CH_2Cl_2): $\nu = 3450 - 3550$ (OH), 1740 (C=O), 1675 (C=O)
 cm^{-1}

15 RMN(CDCl_3): $\delta = \text{NH } 6,82$, olefínicos (trans) $5,58 - 5,64$,
 OCH_3 $3,61$, CH_3 -C- $1,25$ ppm
0

20



25

1 Ejemplo 11:

3-[6-carbometoxi-hexanil (1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-octa-
nil-(1)]-pirrolidona

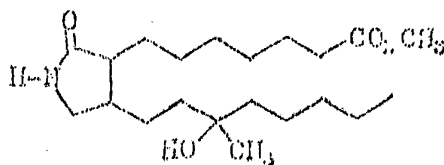
se obtiene de modo análogo al del ejemplo (9) a partir de

5 3-[6-carbometoxi-hexanil-(1)]-4-[3-oxo-octanil(1)]-pirro-
lidona y yoduro de metil-magnesio.

$R_F = 0,50$ (acetato de etilo : acetona = 1 : 1)

IR(CH_2Cl_2): $\nu = 3400 - 3500$ (OH), 1740 (C=O), 1675
 (C=O) cm^{-1}

10 RMN(CDCl_3): $\delta = \text{NH } 6,90$, OCH_3 3,60, CH_3 - $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ - 1,14 ppm



15

Ejemplo 12:

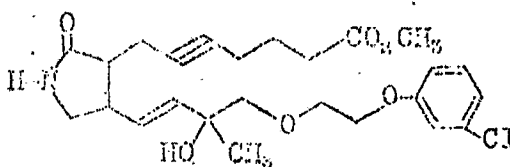
3-[6-carbometoxi-2-hexin-il-(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
-4-[2-(3-clorofenoxi)-etoxi(1)]-(E)-1-buten-il(1)]-pi-
rrolidona

se obtiene de modo análogo al del ejemplo (9) a partir de

3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-oxo-4-[2-(3-cloro-
fenoxi)-etoxi(1)]-(E)-1-butenil(1)]-pirrolidona y yodu-
ro de metil-magnesio.

25 $R_{F1} = 0,7$, $R_{F2} = 0,6$ (acetato de etilo : acetona = 1 : 1)

1 IR(CH₂Cl₂): \checkmark = 3400 - 3500 (OH), 1740 (C=O), 1675
 (C=O) cm⁻¹
 RMN(CDCl₃): \checkmark = protones aromáticos 6,7 - 7,28, olefí-
 nicos 5,74 - 5,64, OCH₃ 3,60, CH₃-C-
 5 1,25 ppm 0



10

Ejemplo 13:

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

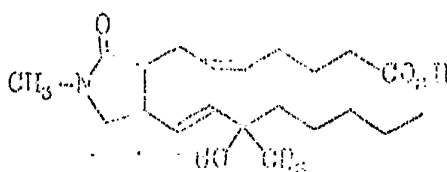
15 se obtiene de modo análogo al del ejemplo (9) a partir de 1-metil-3-[6-carbohidroxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona y yoduro de metil-magnesio. (Observación: antes de la extracción del producto de reacción con cloruro de metileno, la fase acuosa se
 20 ajusta a pH = 2-3 con H₂SO₄ 2n).

R_F = 0,33 (acetato de etilo : CH₃OH = 9 : 1)

IR(CH₂Cl₂): \checkmark = 3200 - 3550 (OH), 1730 (C=O), 1690
 (C=O) cm⁻¹

25 RMN(CDCl₃): \checkmark = CH₃-C- 0,90, CH₃-C- 1,25, N-CH₃ 2,81
 0

1 olefínicos 5,25 - 5,70 ppm



Ejemplo 14

10 1-metil-3-[6-carbohidroxi-hexanil(1)]-4-[3-hidroxi-3-me-
til-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

se obtiene de modo análogo al del ejemplo (9) a partir de
1-metil-3-[6-carbohidroxi-hexanil(1)]-4-[3-oxo-(E)-1-octen-
-il(1)]-pirrolidona y yoduro de metil-magnesio. (Observa-
ción: antes de la extracción del producto de reacción con
15 cloruro de metileno, la fase acuosa se ajusta a pH = 2 - 3
con H₂SO₄ 2n).

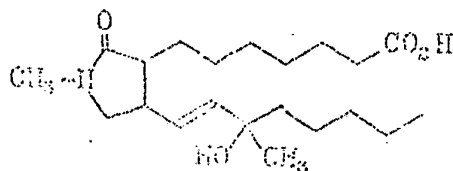
R_f = 0,31 (acetato de etilo: CH₃OH = 9 : 1)

IR(CH₂Cl₂): ν = 3000 - 3500 (OH), 1730 (C=O), 1685
(C=O) cm⁻¹

20 RMN(CDCl₃): δ = - $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}$ -CH₃ 0,89, CH- $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}$ - 1,25, N-CH₃ 2,81

olefínicos 5,50 - 5,62 ppm

1



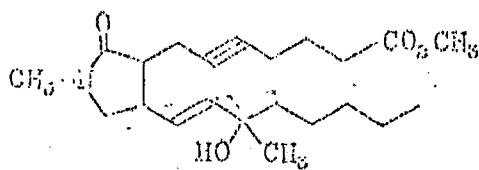
5

Por el mismo procedimiento se pueden preparar además, en especial, los siguientes compuestos de la fórmula I. - Naturalmente, de este modo son obtenibles no sólo los ésteres, sino también los ácidos y sus sales de aminas o de

10

15) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

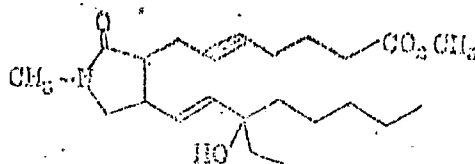
15



20

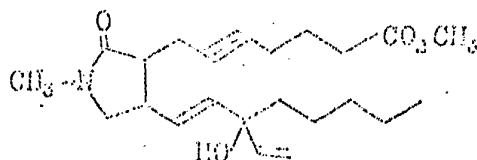
16) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

25



- 1 17) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

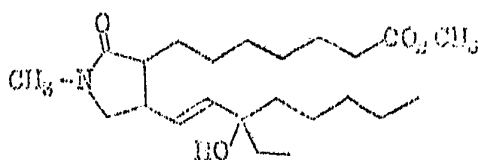
5



10

- 18) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

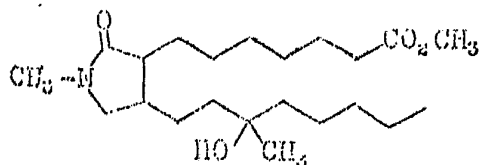
15



20

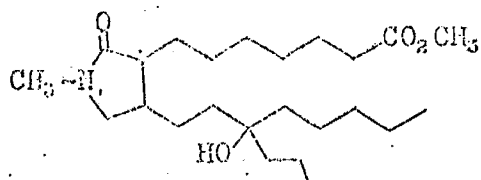
- 19) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-octan-il(1)]-pirrolidona

25



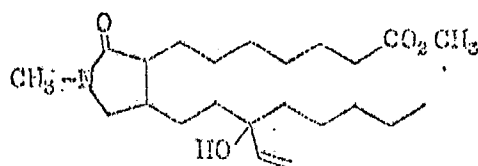
- 1 20) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-
 -3-propil-octan-il(1)]-pirrolidona

5



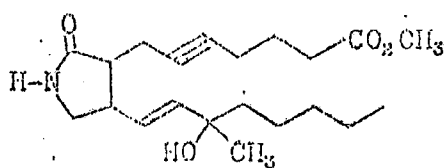
- 10 21) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-
 -3-vinil-octan-il(1)]-pirrolidona

15



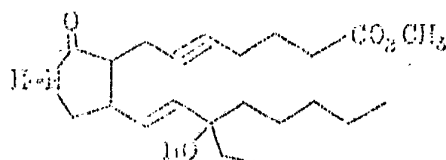
- 20 22) 3-[6-carbometoxi-2-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
 -(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

25



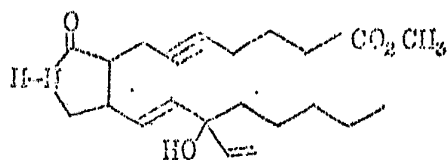
- 1 23) 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-
- (E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

5



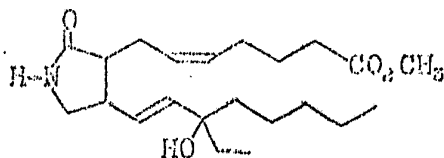
- 10 24) 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
- (E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

15



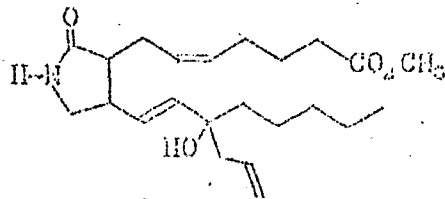
- 20 25) 3-[6-carbometoxi-(2)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-etil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

25



- 1 26) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-alil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

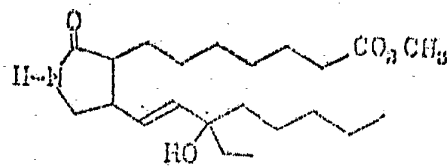
5



10

- 27) 3-[6-carbometoxi-hexanil(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-(E)-
-1-octen-il(1)]-pirrolidona

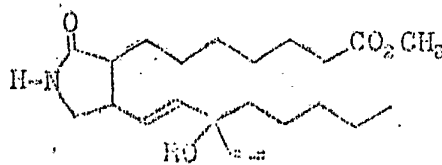
15



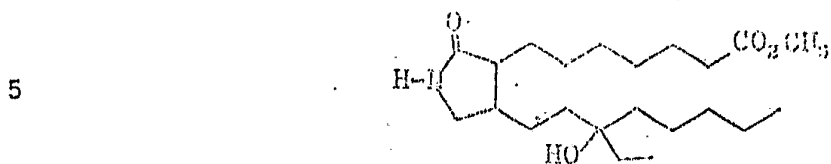
20

- 28) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

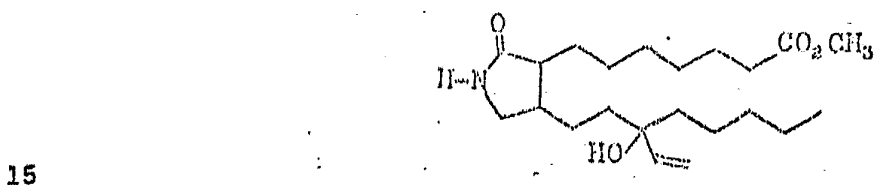
25



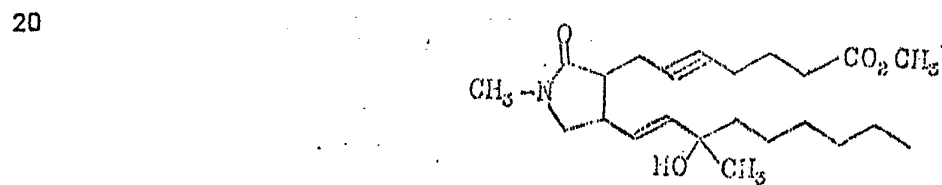
- 1 29) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-
-octanil(1)]-pirrolidona



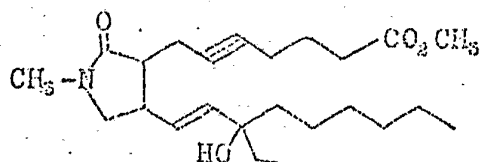
- 10 30) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
-octanil(1)]-pirrolidona



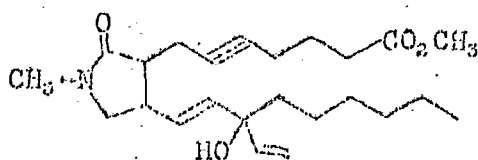
- 20 31) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-metil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona



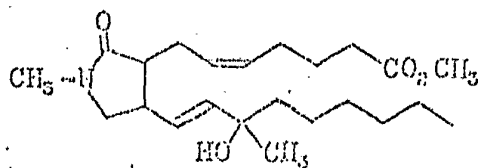
- 1 32) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-etil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona



- 10 33) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-vinil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona

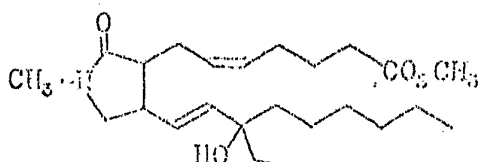


- 20 34) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(2)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-metil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona



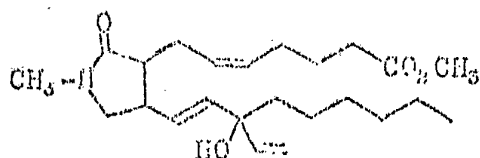
- 1 35) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-etil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona

5



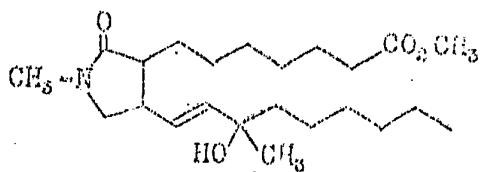
- 10 36) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-vinil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona

15



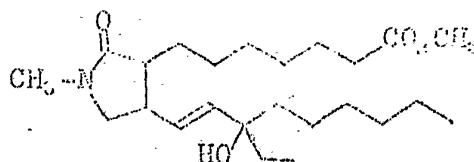
- 20 37) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-metil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona

25



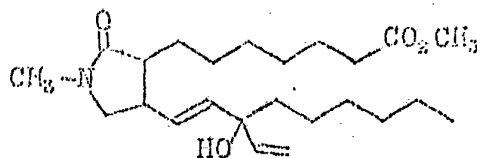
- 1 38) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-etil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona

5



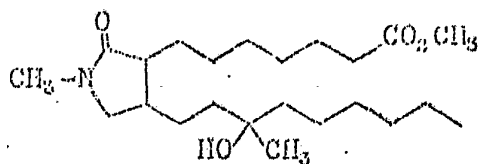
- 10 39) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-vinil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona

15



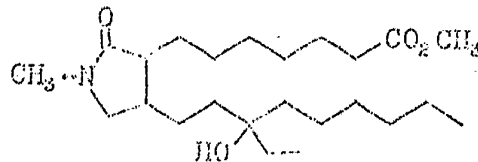
- 20 40) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-metil-nonan-il(1)]-pirrolidona

25



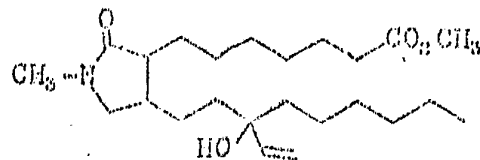
- 1 41) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-etil-nonan-il(1)]-pirrolidona

5



- 10 42) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-vinil-nonan-il(1)]-pirrolidona

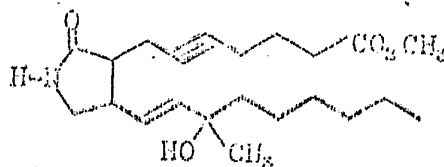
15



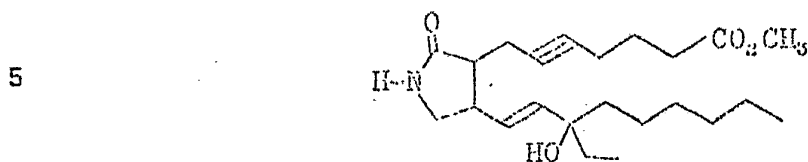
20

- 43) 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
-(E)-1-nonan-il(1)]-pirrolidona

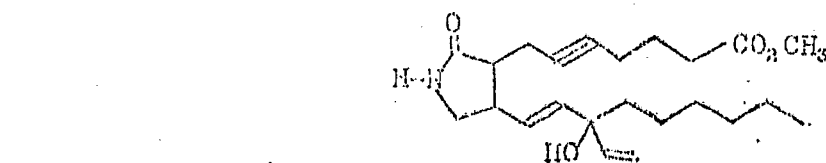
25



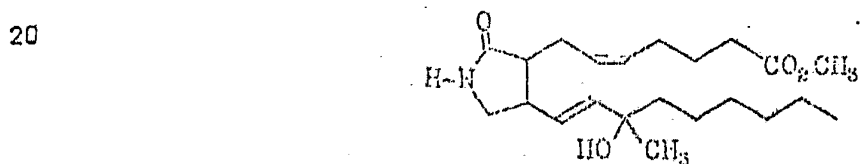
- 1 44) 3-[6-carbomètoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-ètil-
 -(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona



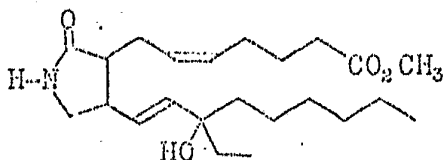
- 10 45) 3-[6-carbomètoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
 -(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona



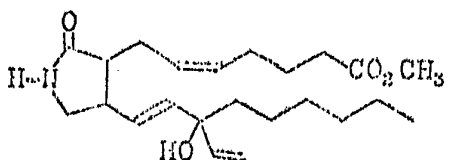
- 20 46) 3-[6-carbomètoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-me-
 til-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona



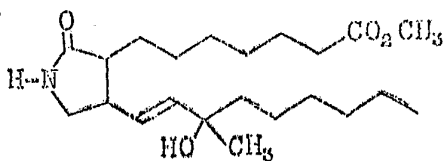
- 1 47) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
 5 -etil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona



- 10 48) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
 -vinil-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona

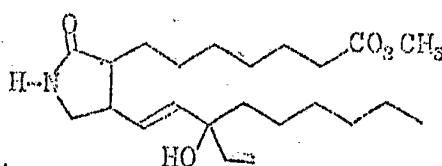


- 20 49) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-(E)-
 -1-nonen-il(1)]-pirrolidona



- 1 50) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-
-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona

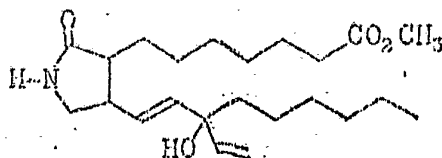
5



10

- 51) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
-(E)-1-nonen-il(1)]-pirrolidona

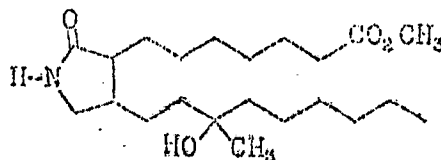
15



20

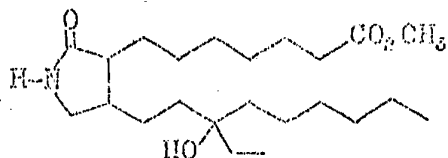
- 52) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
-nonan-il(1)]-pirrolidona

25



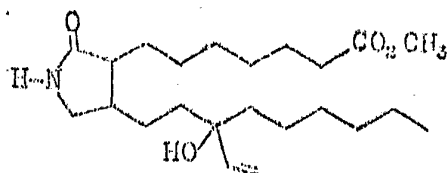
- 1 53) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-
-nonan-il(1)]-pirrolidona

5



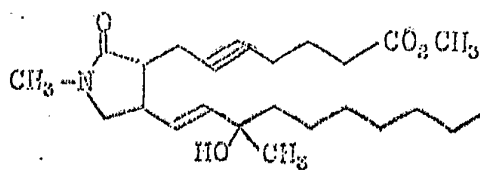
- 10 54) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
-nonan-il(1)]-pirrolidona

15



- 20 55) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-metil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

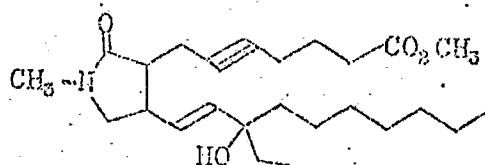
25



25

- 1 56) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-etil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

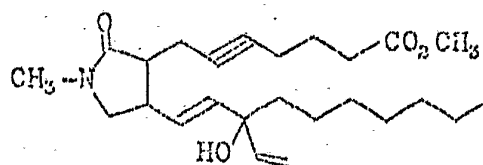
5



10

- 57) 1-Metil-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-vinil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

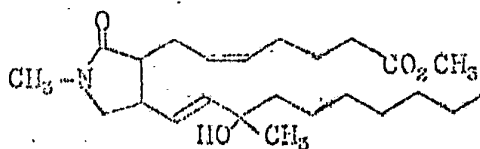
15



20

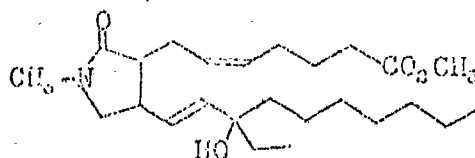
- 58) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-metil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

25



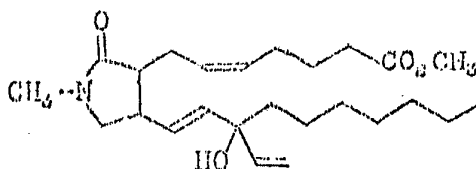
- 1 59) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-etil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

5



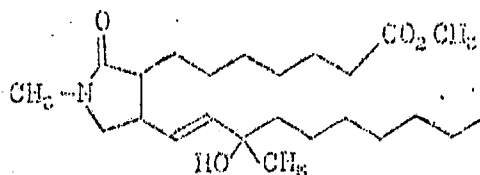
- 10 60) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-vinil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

15



- 20 61) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-metil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

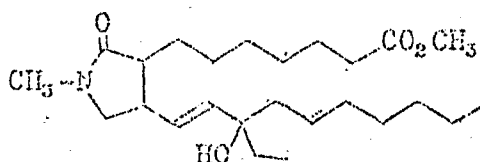
20



25

- 1 62) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-etil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

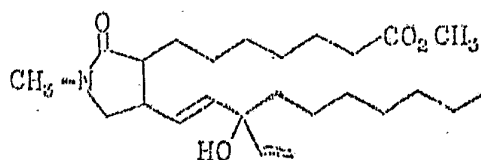
5



10

- 63) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-vinil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

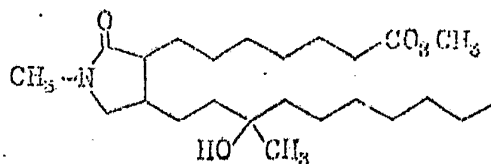
15



20

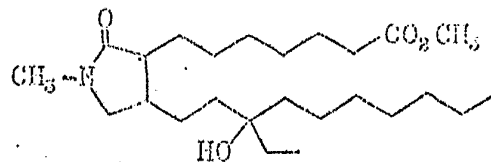
- 64) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-metil-decan-il(1)]-pirrolidona

25



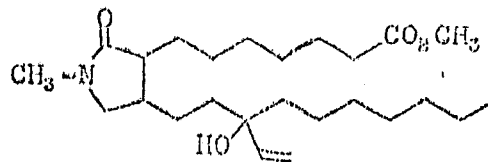
- 1 65) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-etil-decan-il(1)]-pirrolidona

5



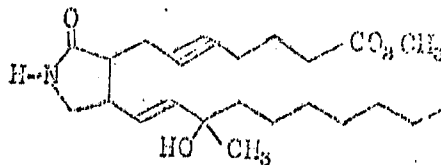
- 10 66) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-vinil-decan-il(1)]-pirrolidona

15



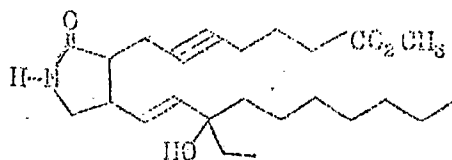
- 20 67) 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
-(E)-1-decan-il(1)]-pirrolidona

25



- 1 68) 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-
 -(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

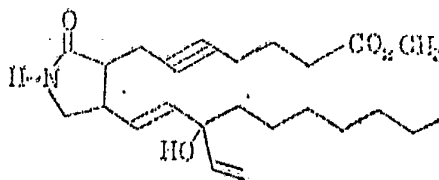
5



10

- 69) 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
 -(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

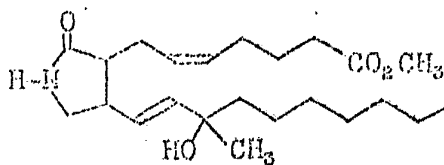
15



20

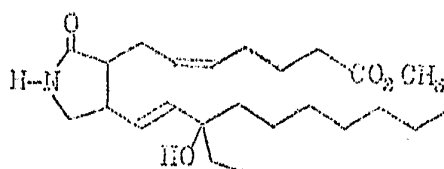
- 70) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
 -metil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

25



- 1 71) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-etil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

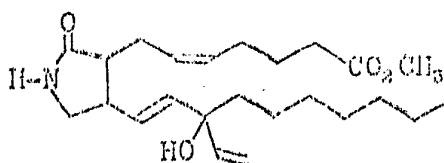
5



10

- 72) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-vinil-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

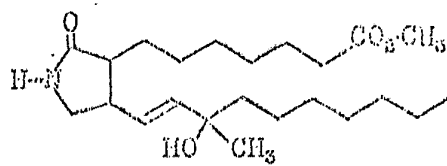
15



20

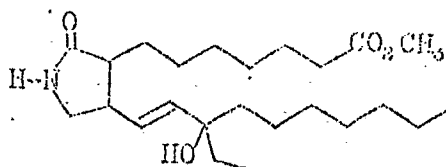
- 73) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
-(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

25



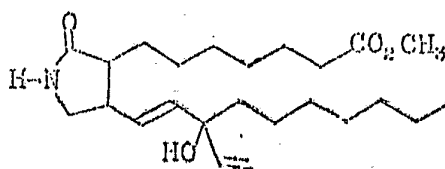
- 1 74) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-
 --(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

5



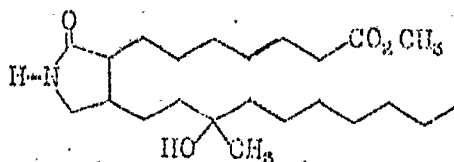
- 10 75) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
 --(E)-1-decen-il(1)]-pirrolidona

15



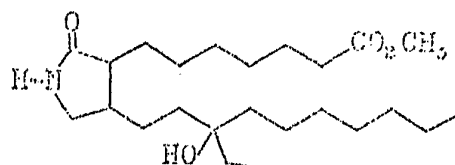
- 20 76) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
 --decan-il(1)]-pirrolidona

25



- 1 77) 3-[6-carbomatoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-
-decan-il(1)]-pirrolidona

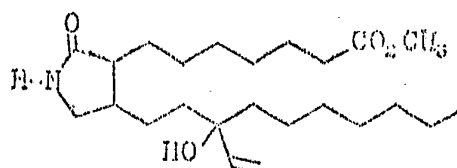
5



10

- 78) 3-[6-carbomatoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
-decan-il(1)]-pirrolidona

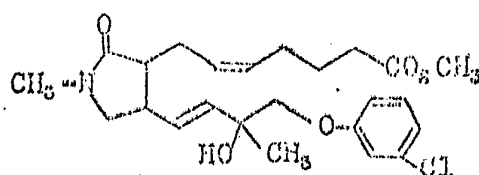
15



20

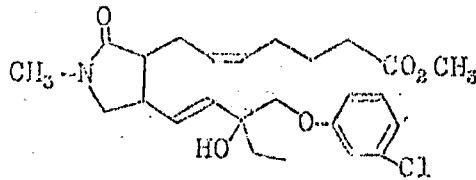
- 79) 1-Metil-3-[6-carbomatoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-metil-4-(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-
-pirrolidona

25



- 1 80) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-etil-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il(1)]-pi-
rrolidona

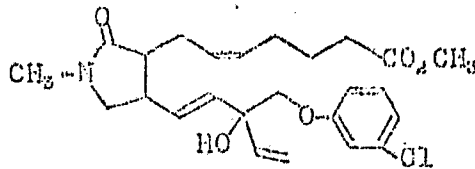
5



10

- 81) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-vinil-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il(1)]-pi-
rrolidona

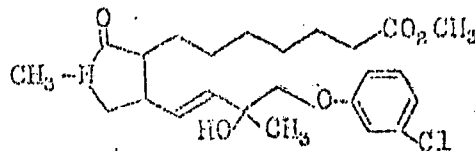
15



20

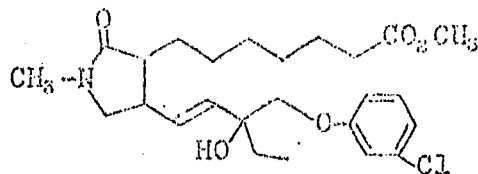
- 82) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-metil-4-(3-clorofenoxi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolido-
na

25



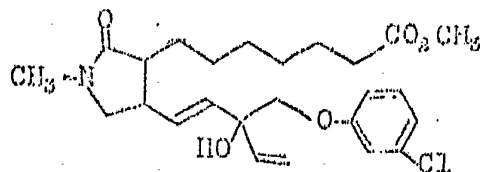
- 1 83) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-etil-4-(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona

5



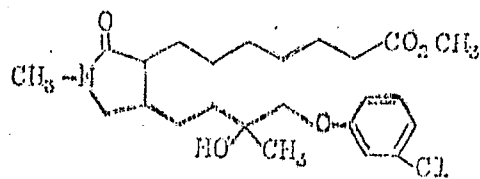
- 10 84) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-vinil-4-(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona

15



- 20 85) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-metil-4-(3-clorofenoksi)-butan-il(1)]-pirrolidona

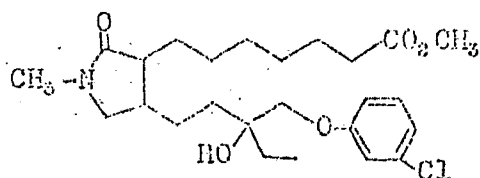
25



25

- 1 86) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-etil-4-(3-clorofenoksi)-butan-il(1)]-pirrolidona

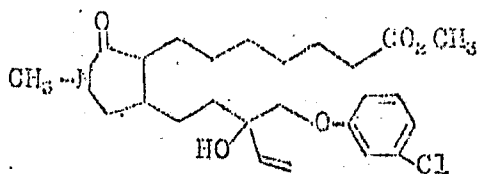
5



10

- 87) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-vinil-4-(3-clorofenoksi)-butan-il(1)]-pirrolidona

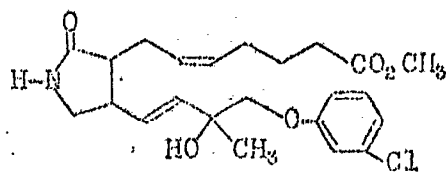
15



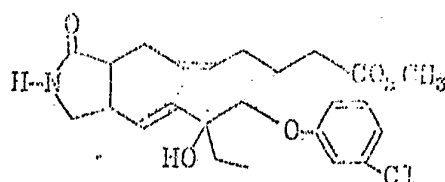
20

- 88) 3-[6-carbometoxi-(2)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-me-
-til-4-(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona

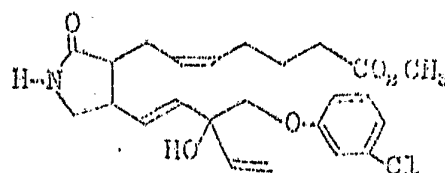
25



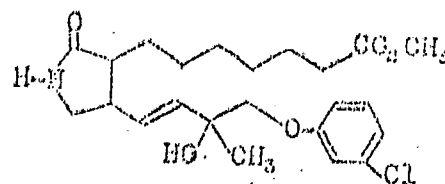
- 1 89) 3- [6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)] -4- [3-hidroxi-3-
 5 -etil-4-(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-il(1)] -pirrolidona



- 10 90) 3- [6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)] -4- [3-hidroxi-3-vi-
 nil-4-(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-il(1)] -pirrolidona

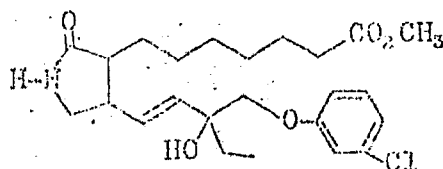


- 20 91) 3- [6-carbometoxi-hexan-il(1)] -4- [3-hidroxi-3-metil-4-
 - (3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-il(1)] -pirrolidona



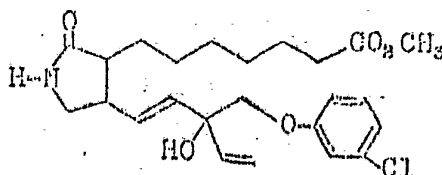
- 1 92) 3-[6-carbomatoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-4-
 -(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona

5



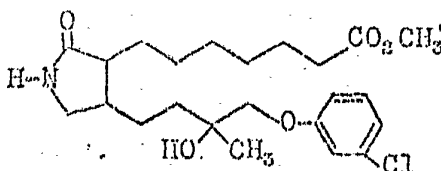
- 10 93) 3-[6-carbomatoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-4-
 -(3-clorofenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirrolidona

15

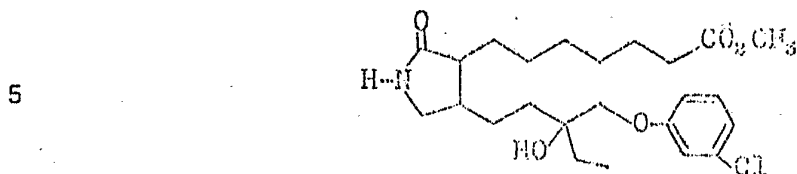


- 20 94) 3-[6-carbomatoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-4-
 -(3-clorofenoksi)-butan-il(1)]-pirrolidona

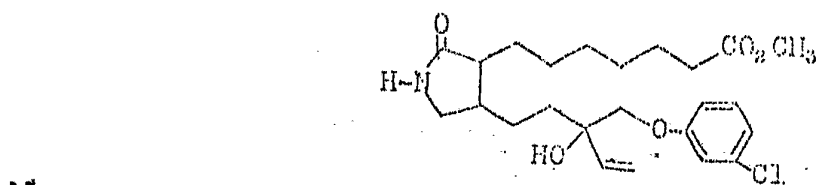
25



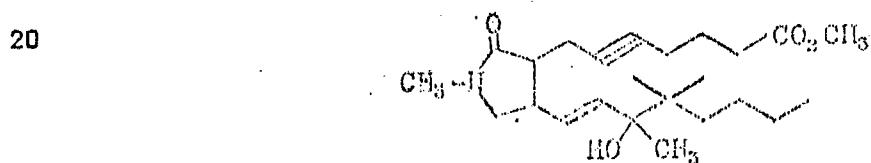
- 1 95) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-4-
 -(3-clorofenoksi)-butan-il(1)]-pirrolidona



- 10 96) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-4-
 -(3-clorofenoksi)-butan-il(1)]-pirrolidona

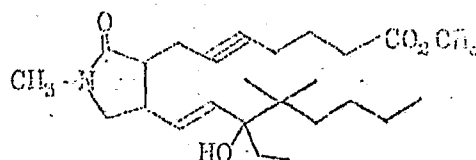


- 20 97) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-
 -3-metil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona



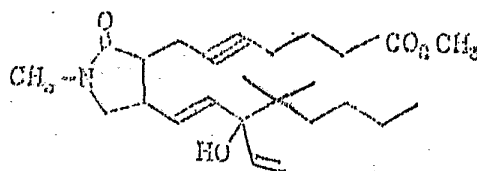
- 1 98) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-etil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

5



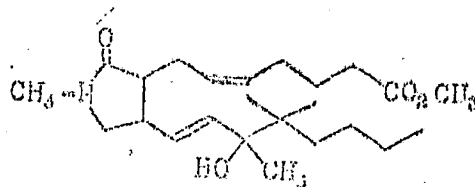
- 10 99) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-
-3-vinil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

15



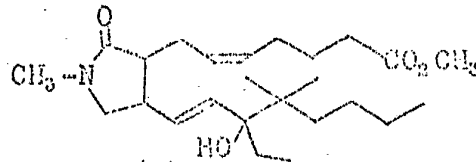
- 20 100) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-metil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirroli-
dona

25



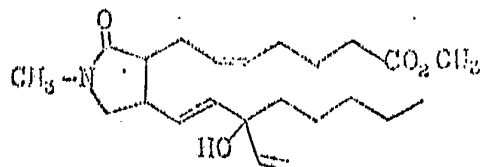
- 1 101) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-etil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

5



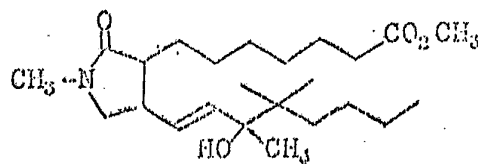
- 10 102) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-vinil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

15



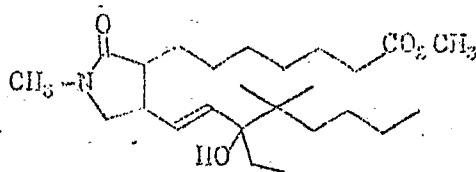
- 20 103) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-metil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

25



- 1 104) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-etil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

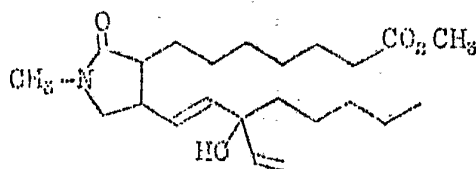
5



10

- 105) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-vinil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

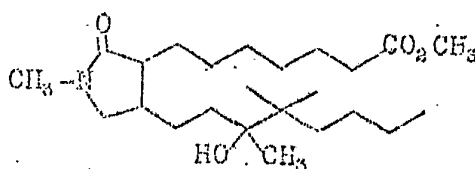
15



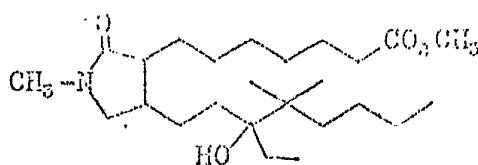
20

- 106) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-metil-4,4-dimetil-octan-il(1)]-pirrolidona

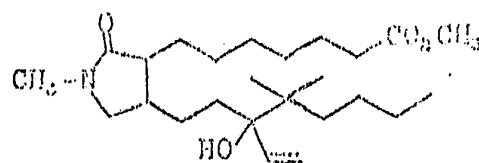
25



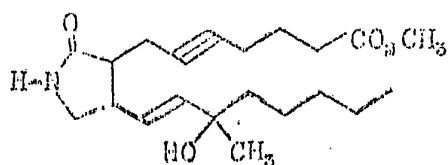
- 1 107) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
 5 -etil-4,4-dimetil-octan-il(1)]-pirrolidona



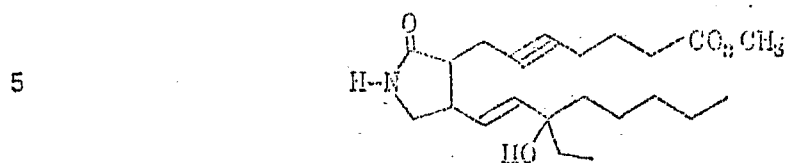
- 10 108) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
 -vinil-4,4-dimetil-octan-il(1)]-pirrolidona



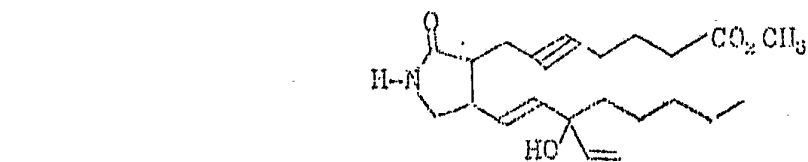
- 20 109) 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
 -4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona



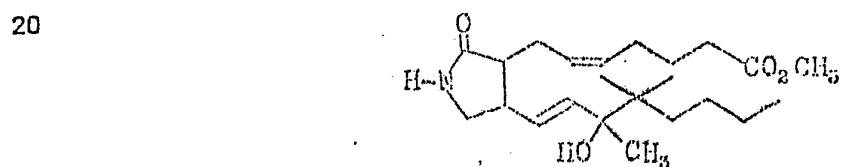
- 1 110) 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-
-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona



- 10 111) 3-[6-carbometoxi-2-hexin-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

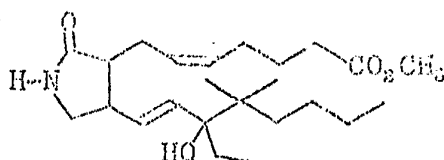


- 20 112) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-metil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona



- 1 113) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-etil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

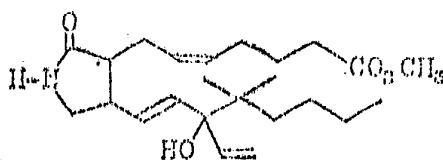
5



10

- 114) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-vinil-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

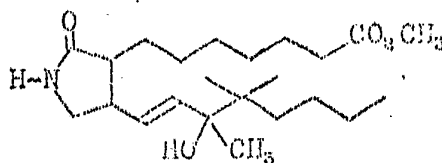
15



20

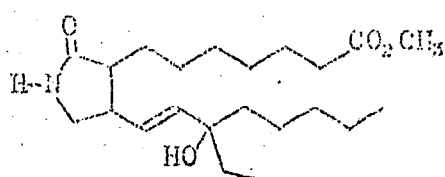
- 115) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

25



- 1 116) 3-[6-carbomètoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-
-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

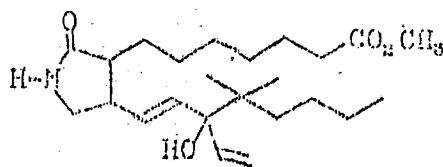
5



10

- 117) 3-[6-carbomètoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
-4,4-dimetil-(E)-1-octen-il(1)]-pirrolidona

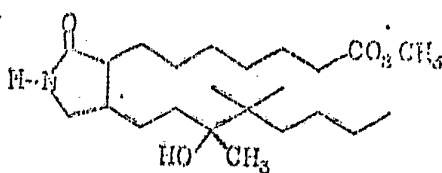
15



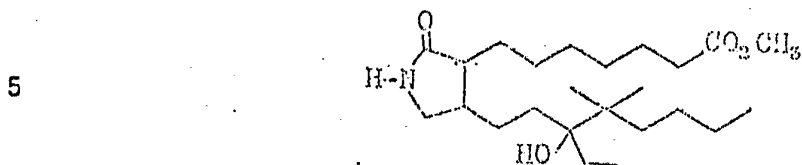
20

- 118) 3-[6-carbomètoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
-4,4-dimetil-octan-il(1)]-pirrolidona

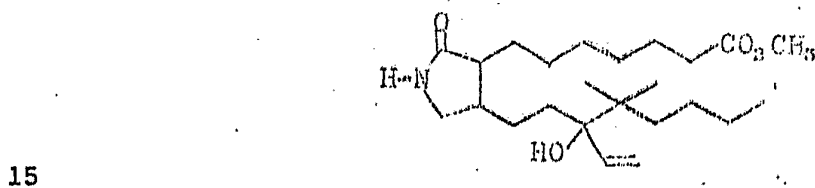
25



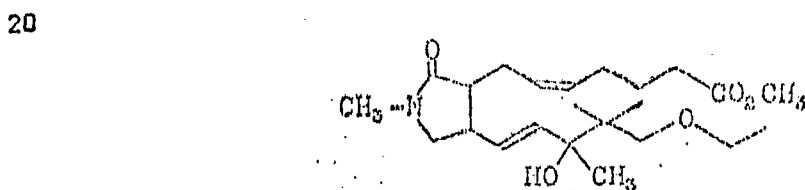
- 1 119) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-
-4,4-dimetil-octan-il(1)]-pirrolidona



- 10 120) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-
-4,4-dimetil-octan-il(1)]-pirrolidona

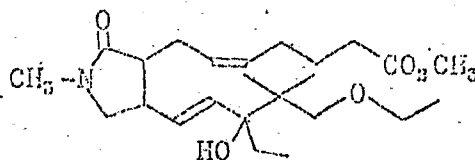


- 20 121) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-metil-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-
-pirrolidona



- 1 122) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-etil-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-
-pirrolidona

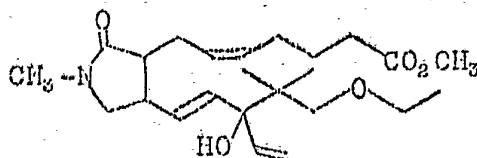
5



10

- 123) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-vinil-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-
-pirrolidona

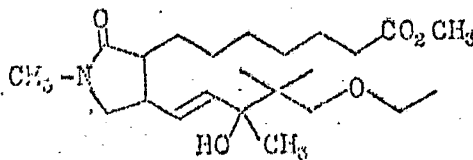
15



20

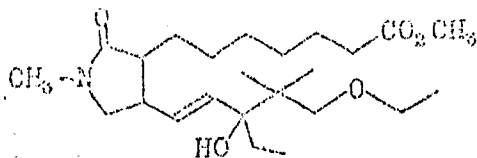
- 124) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-metil-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-pirro-
lidona

25



- 1 125) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
 -etil-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-pirroli-
 dona

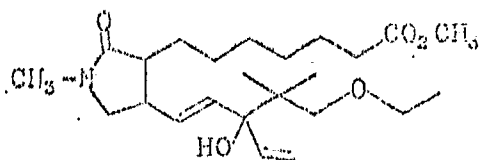
5



10

- 126) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
 -vinil-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-pirro-
 lidona

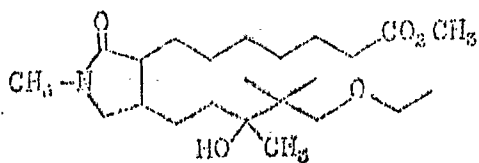
15



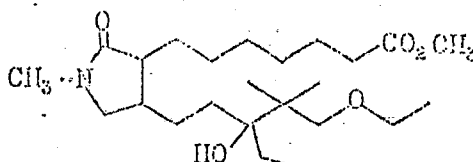
20

- 127) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
 -metil-4,4-dimetil-5-etoxi-pentan-il(1)]-pirrolidona

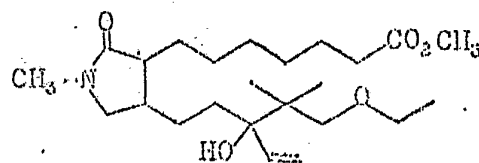
25



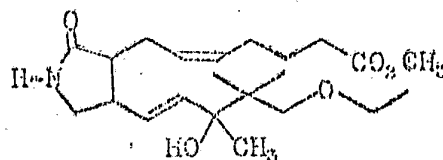
- 1 128) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-etil-4,4-dimetil-5-etoxi-pentan-il(1)]-pirrolidona



- 10 129) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-vinil-4,4-dimetil-5-etoxi-pentan-il(1)]-pirrolidona

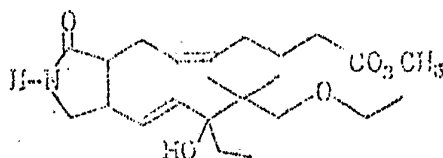


- 20 130) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-me-
-til-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-pentan-il(1)]-pirrolidona



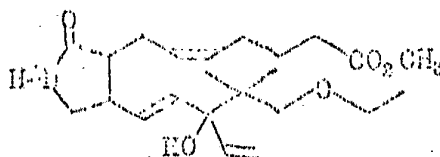
- 1 131) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-etil-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-pirro-
lidona

5



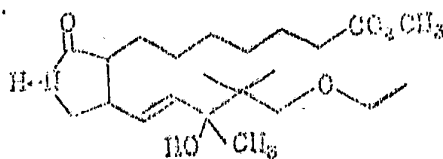
- 10 132) 3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-vinil-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-pirro-
lidona

15



- 20 133) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-
-4,4-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-pirrolidona

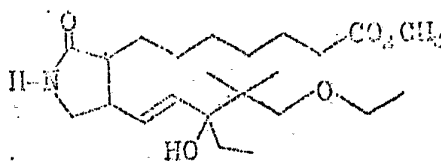
25



25

- 1 134) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-4,4-
-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-pirrolidona

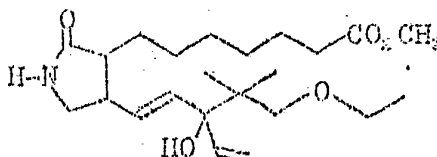
5



10

- 135) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-4,4-
-dimetil-5-etoxi-(E)-1-penten-il(1)]-pirrolidona

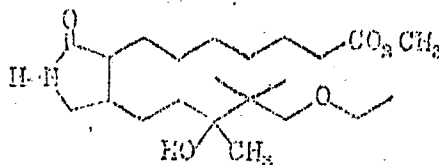
15



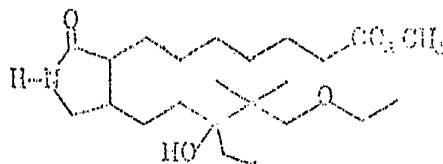
20

- 136) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-4,4-
-dimetil-5-etoxi-pentan-il(1)]-pirrolidona

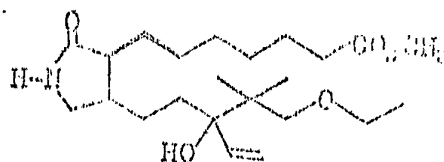
25



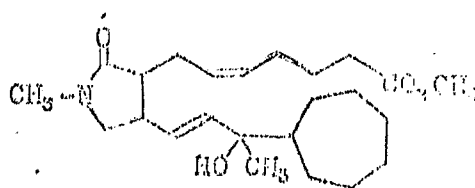
- 1 137) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-etil-4,4-
5 -dimetil-5-etoxi-pentan-il(1)]-pirrolidona



- 10 138) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-4,4-
-dimetil-5-etoxi-pentan-il(1)]-pirrolidona

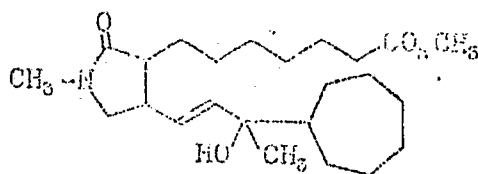


- 20 139) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-metil-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pi-
rrolidona



- 1 140) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexan-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-etil-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirro-
lidona

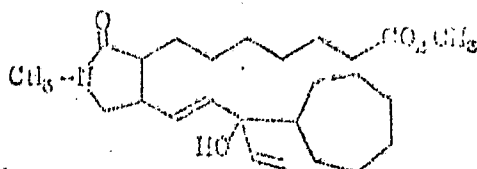
5



10

- 141) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexan-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-vinil-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirro-
lidona

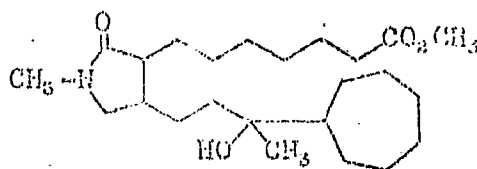
15



20

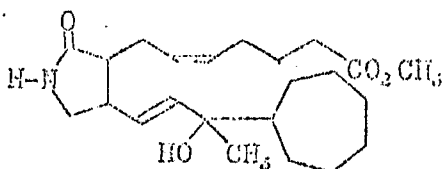
- 142) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-metil-3-cicloheptil-propan-il(1)]-pirrolidona

25



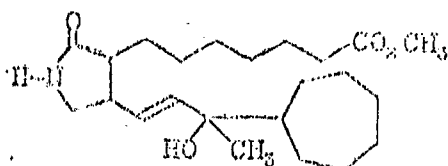
- 1 143) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-(Z)-2-hexen-il(1)]-4-[3-hi-
droxi-3-metil-3-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirro-
lidona

5



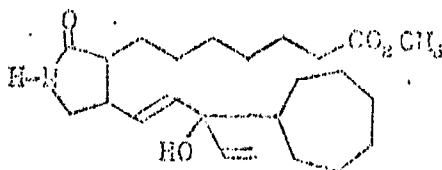
- 10 144) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-3-
-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona

15



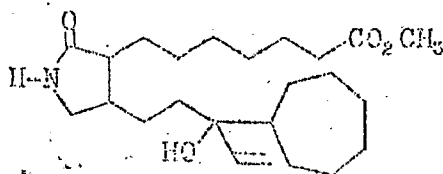
- 20 145) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-3-
-cicloheptil-(E)-1-propen-il(1)]-pirrolidona

25



- 1 146) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-3-
-cicloheptil-propan-il(1)]-pirrolidona

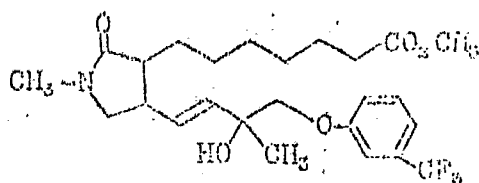
5



10

- 147) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-metil-4-(3-trifluorometilfenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-
-pirrolidona

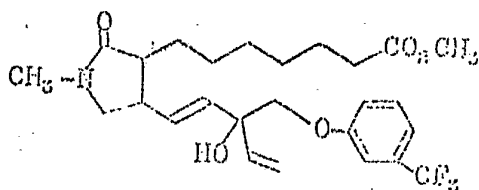
15



20

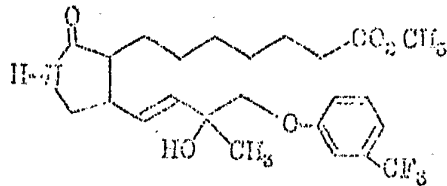
- 148) 1-Metil-3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-
-vinil-4-(3-trifluorometilfenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-
-pirrolidona

25



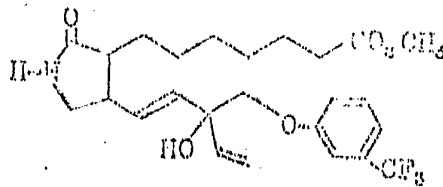
- 1 149) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-4-
 - (3-trifluorometilfenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirroli-
 dona

5



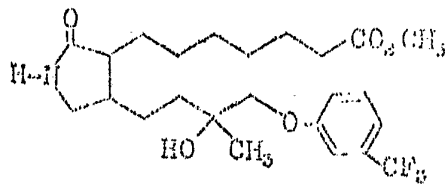
- 10 150) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-4-
 - (3-trifluorometilfenoksi)-(E)-1-buten-il(1)]-pirroli-
 dona

15



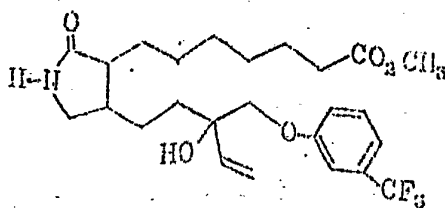
- 20 151) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-metil-4-
 - (3-trifluorometilfenoksi)-butan-il(1)]-pirrolidona

25



25

1 152) 3-[6-carbometoxi-hexan-il(1)]-4-[3-hidroxi-3-vinil-4-
 -(3-trifluorometilfenoxi)-butan-il(1)]-pirrolidona



15 REIVINDICACIONES

15

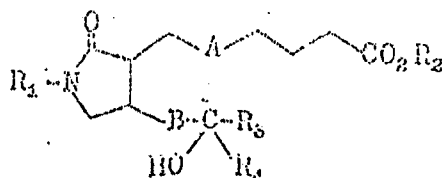
20 Los puntos de invención propia y nueva, que se pre-
 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente -
 de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-
 cogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas pi-
 rrolidonas de la fórmula I

25

mte

1



I

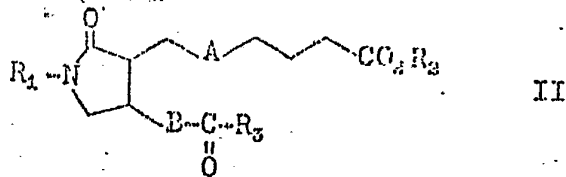
5

en la que R_1 significa hidrógeno, un radical alcoholo de ca-
 dena recta o ramificada, con 1-6 átomos de carbono, o un ra-
 10 dical cicloalcoholo con 3-7 miembros en el anillo, pudiendo
 estar sustituido el radical cicloalcoholo con grupos alcoholo
 ($C_1 - C_4$), de cadena recta o ramificada, así como el ra-
 dical fenilo; R_2 significa hidrógeno, un radical alcoholo -
 ($C_1 - C_{12}$), de cadena recta o ramificada, o un radical ci-
 cloalcoholo ($C_3 - C_6$), o un radical aralcoholo ($C_7 - C_9$);
 15 R_3 un radical hidrocarbonado alifático, saturado o insatura-
 do, de cadena recta o ramificada, con 1-10 átomos de carbo-
 no, que a su vez puede estar sustituido con un radical ci-
 cloalcoholo con 3-7 átomos de carbono, con un radical alco-
 xi o alquenoiloxi de cadena recta o ramificada con 1-5 áto-
 20 mos de carbono o con un radical fenoxi, que a su vez puede
 estar sustituido con un grupo metilo, eventualmente susti-
 tuido con halógeno, con un radical alcoxi con 1-4 átomos de
 carbono, con átomos de halógeno y/o con un radical cicloal-
 cohilo con 3-7 átomos de carbono; R_4 significa un radical -
 25 alcoholo de cadena recta o ramificada con 1-3 átomos de car-

mg

1 bono, un radical alquenilo o alquinilo con 2-3 átomos de
 carbono; A significa un grupo $-C \equiv C-$, $-CH = CH-$ (cis) ó
 $-CH_2-CH_2-$; B significa un grupo $-CH = CH-$ (trans) ó - - -
 $-CH_2-CH_2-$, y en la que las cadenas laterales están en las
 5 posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidona y en posición
 trans entre ellas; así como de las sales metálicas o amí-
 nicas, fisiológicamente compatibles, de los ácidos libres
 de la fórmula I, caracterizado porque un compuesto de la
 fórmula

10



15

en la que R_1 , R_2 , R_3 , A y B tienen los significados indica-
 dos para la fórmula I,

se hace reaccionar con un compuesto organomagnésico de la
 fórmula

20



en la que X significa cloro, bromo o yodo, y R_4 tiene el
 significado indicado para la fórmula I, y eventualmente el
 ácido libre se transforma en una sal metálica o amínica --
 25 fisiológicamente compatible.

mg

1 2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PI-
RROLIDONAS".

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

5 Esta Memoria consta de ochenta y cinco hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 09. MAY 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

10

15

20

25 ARS/.

mCe