



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 340 130**

② Número de solicitud: 200803380

⑤ Int. Cl.:

C07D 207/267 (2006.01)

C07D 207/273 (2006.01)

C08F 26/10 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **27.11.2008**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2010**

Fecha de la concesión: **10.03.2011**

⑭ Fecha de anuncio de la concesión: **22.03.2011**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:
22.03.2011

⑰ Titular/es: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES

⑱ Inventor/es: **Reinecke, Helmut;**
Gómez Tardajos, Myriam;
Pérez Perrino, Mónica;
Navarro Crespo, Rodrigo y
Gallardo Ruiz, Alberto

⑲ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑳ Título: **Funcionalización de 1-vinil-2-pirrolidona en posición 3 mediante apertura de precursores cíclicos.**

㉑ Resumen:

Funcionalización de 1-vinil-2-pirrolidona en posición 3 mediante apertura de precursores cíclicos.

Compuestos de 1-vinil-2-pirrolidona funcionalizados con grupos hidroxilo, tiol, sulfonilo, amina o carboxilo. Además, la presente invención se refiere al procedimiento para la funcionalización de 1-vinil-2-pirrolidona en posición 3 mediante apertura de precursores cíclicos y en una reacción de un solo paso y a polímeros o copolímeros que los incluyen, así como sus diferentes usos.

ES 2 340 130 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

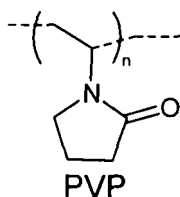
DESCRIPCIÓN

Funcionalización de 1-vinil-2-pirrolidona en posición 3 mediante apertura de precursores cíclicos.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la funcionalización de 1-vinil-2-pirrolidona en posición 3 mediante apertura de precursores cíclicos y en una reacción de un solo paso. Además, la presente invención se refiere a los compuestos VP funcionalizados y a polímeros o copolímeros que los incluyen, así como sus diferentes usos.

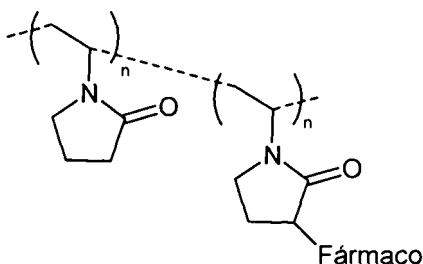
Estado de la técnica

10 Poli-1-vinil-2-pirrolidona, PVP, es un polímero no-iónico y soluble en agua que se emplea en muchas aplicaciones. Se usa por ejemplo en cosmética, artículos de higiene personal, pinturas, adhesivos, lentes de contacto así como en el área médica. PVP ha sido usado incluso como sustituto de plasma sanguíneo debido a su biocompatibilidad conocida. También se usa como aditivo nutricional, estabilizante (E1201), excipiente de compuestos farmacológicos o, en combinación con yodo, para la preparación de *betadine*[®].



25 Debido a su relevancia existe obviamente un gran interés en la funcionalización de PVP, es decir, incorporar químicamente grupos que puedan alterar algunas de sus propiedades y/o permitan incorporar diferentes moléculas.

También en el campo biomédico de los conjugados, el PVP es, debido a su solubilidad en agua y biocompatibilidad, un polímero muy interesante. Puede servir como portador de compuestos bioactivos o farmacológicos o para preparar compuestos poliméricos solubles en agua y farmacológicamente activos.



35 Estos sistemas pueden ser empleados como alternativa a materiales de soporte ya existentes.

45 En el caso de una modificación de la cadena lateral, un grupo determinado de unidades monoméricas lleva el grupo funcional en la cadena lateral. En comparación con modificaciones en el grupo terminal de las cadenas poliméricas las modificaciones en la cadena lateral son multifuncionales y permiten el control de la cantidad de grupos funcionales ya que está controlada por el grado de modificación de las unidades monoméricas.

50 Con el fin de obtener PVP funcionalizado en la cadena lateral se pueden distinguir tres estrategias: funcionalización del homopolímero PVP por reacciones de modificación química (B1), funcionalización del monómero VP y posterior homo- o copolimerización con VP puro (B2) y copolimerización de VP puro con diferentes tipos de monómeros que llevan un grupo funcional o un compuesto bioactivo (B3).

55 En el caso B3 la funcionalización no se lleva a cabo en las unidades del VP sino en comonómeros reactivos como anhídrido maléico (MA) y sus derivados, ácido acrílico (AA), aminoalquilacrilamidas (US5206322), aminoalquil e hidroxialquilolefinas (US3563968) u otros. Estas copolimerizaciones con otros componentes que no sean vinilpirrolidona no deberían considerarse funcionalizaciones auténticas de PVP porque conducen a cadenas macromoleculares que no solo contienen unidades de VP. Este tipo de procesos de copolimerización tiene la desventaja asociada a las reactividades diferenciales de los comonómeros que en algunos casos pueden resultar muy relevantes (Sánchez-Chaves, M, Martínez, G, Madruga, EL, *et al.*, *J Polym Sci Pol Chem*. 2002, 40 (8): 1192-1199) y pueden conducir a una heterogeneidad composicional extrema del polímero resultante.

65 Otros grupos de investigación siguiendo la estrategia B1 han intentado funcionalizar el PVP por modificación del polímero. PVP es un polímero que contiene grupos de amidas cíclicas que se pueden abrir, por ejemplo, por hidrólisis con lo que se obtiene copolímeros multifuncionales de cadena lateral en las que, sin embargo, no se mantiene la integridad de los anillos. Se ha descrito también la bromación del PVP a altas temperaturas lo que conduce a un polímero con una modificación bastante poco específica.

ES 2 340 130 B1

La desventaja general de la modificación de polímeros es la imposibilidad de purificar los productos obtenidos. De hecho resulta imposible eliminar unidades que no hayan reaccionado o aquellos que hayan conducido a reacciones secundarias no deseadas ya que todos ellos están anclados covalentemente a las cadenas macromoleculares.

5 Por esta razón, la mejor alternativa para la preparación de derivados de PVP multifuncionales de cadena lateral con un control versátil del número de grupos funcionales y de la composición y que además tengan una distribución al azar de grupos funcionales es la modificación del monómero de la VP seguida por homo- o copolimerización con VP no modificado (estrategia B2). De este modo se puede obtener cadenas principales hechas de PVP puro manteniendo además la integridad de los anillos de la pirrolidona. Además las reactividades del VP original y VP modificada
10 van a ser muy similares y se puede evitar así las inconveniencias en copolimerización provocadas por reactividades diferenciales mencionadas anteriormente.

Como amida cíclica la VP contiene un enlace carbono-hidrógeno fuertemente polarizado en posición α del grupo carbonilo. Con bases fuertes se puede abstraer este hidrógeno, formando el anión del enolato de la carboxamida. Se
15 puede emplear este compuesto intermedio para atacar haluros de alquilo de una manera nucleófila.

Se puede usar esta reacción para conectar a la VP grupos consistentes de hidrocarburos puros y se ha empleado para alquilar el monómero o para sintetizar entrecruzantes alquílicos portadores de dos unidades de VP (Engstrom JUA, Helgee B. *Macromol. Chem. Phys.* 2006, 207: 536-544; White, LA, Jonson, S, Hoyle, CE, *et al.*, *Polymer*, 1999,
20 40 (23): 6597-6605 o incluso para conectar una biomolécula como el colesterol (Cho, I, Jeong, Sw., *Macromol Chem Physic.* 1995, 196 (3): 869-875) que solo contiene átomos de hidrógeno y carbono. Sin embargo, la inestabilidad del anión del enolato no permite llevar a cabo la reacción con haluros de alquilo que además contienen otros grupos como carboxílico, hidroxilo, mercapto, amino o sulfuro. VP con grupos hidroxilo se ha intentado sintetizar en el pasado por reacción del anión del enolato de la VP con un haluro de alquilo alifático que contenía un grupo hidroxilo protegido por
25 un grupo *tert*-butil-dimetil silano (Engstrom JUA, Helgee B. *Macromol. Chem. Phys.* 2006, 207: 536-54) y posterior desprotección. Sin embargo, solo fue posible obtener mezclas entre compuestos hidroxilados mono- y di-sustituídos y el rendimiento general de la reacción resultó muy bajo.

Descripción de la invención

30 La presente invención proporciona un procedimiento para sintetizar VP que contiene grupos funcionales, como carboxílico, hidroxilo, mercapto, amino o sulfuro, en su cadena lateral. Este procedimiento da lugar a grupos funcionales en una reacción de un solo paso por apertura de anillos de compuestos cíclicos apropiados. Estos compuestos funcionalizados pueden, en una segunda etapa, reaccionar bajo condiciones suaves con un compuesto activo para obtener
35 conjugados de diferente naturaleza.

Más concretamente, el procedimiento de la presente invención permite funcionalizar en posición 3 la VP directamente en un solo paso con grupos tales como tiol, amino, hidroxilo, mercapto, carboxilo o sulfuro, por reacción del anión de la carboxamida de la VP con diferentes precursores cíclicos de estas funcionalidades. En función de la naturaleza
40 del electrófilo se puede elegir la naturaleza y la longitud del espaciador entre el grupo VP y el grupo funcional reactivo.

Por todo ello, un primer aspecto de la presente invención se refiere a VP funcionalizadas de fórmula general (I) o cualquiera de sus sales (a partir de ahora compuestos de la invención):



55 donde: A es un grupo CR^1R^2 , un grupo carbonilo (CO) o un grupo sulfona ($-SO_2-$); donde

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan a un hidrógeno (H) o un grupo metilo (CH_3);

60 X es un radical seleccionado del grupo que comprende un hidroxilo (OH), un tiol (SH), un sulfonilo (SO_3H), una amina (NR^3R^4 , NHR^3 o NH_2) o un carboxilo (CO_2H);

R, R^3 y R^4 son un resto no funcional en la reacción, son iguales o diferentes y representan a un grupo arilo (C_6-C_{18}) o un grupo alquilo (C_1-C_{10}).

65 El grupo "alquilo" se refiere, en la presente invención, a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tiene de 1 a 10 átomos de carbonos, por ejemplo, este grupo puede ser metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

ES 2 340 130 B1

El término "arilo" se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, en este último caso con anillos separados y/o condensados. Un ejemplo, no limitante, de arilo es un grupo fenilo, naftilo, indenilo, etc... Preferiblemente el grupo arilo es un fenilo. Y en el caso de R, en la fórmula anterior (I), el anillo aromático preferiblemente estaría en posición orto.

En una realización preferida, X es un grupo hidroxilo, por lo que el compuesto se selecciona de entre los de fórmula 3-(hidroxialquil)-1-vinil-2-pirrolidona cuando A es un grupo CR^1R^2 , o 3-(1-oxo- ω -hidroxialquil)-1-vinil-2-pirrolidona, cuando A un grupo carbonilo (CO). Los compuestos son, por ejemplo, pero sin limitarse, 3-(2-hidroxietil)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(1-oxo-5-hidroxipentil)-1-vinil-2-pirrolidona ó 3-(1-oxo-6-hidroxihexil)-1-vinil-2-pirrolidona.

En una realización preferida, X es un grupo tiol, dando lugar a compuestos como por ejemplo, pero sin limitarse, de fórmula 3-(2-mercaptoetil)-1-vinil-2-pirrolidona.

Otra realización preferida es aquella en que X es un grupo sulfonilo, dando lugar a compuestos como por ejemplo, pero sin limitarse, de fórmula 3-(3-sulfopropil)-1-vinil-2-pirrolidona.

En otra realización preferida, A es un grupo carbonilo y X una amina aromática (NHR^3 ó NH_2) dando lugar a compuestos de fórmula 3-(1-oxo- ω -aminoaril)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(1-oxo- ω -alquilaminoaril)-1-vinil-2-pirrolidona o 3-(1-oxo- ω -arilaminoaril)-1-vinil-2-pirrolidona, donde el número ω dependerá del grupo aril. Los grupos aril y alquil se refieren respectivamente a los términos "arilo" y "alquilo" descritos anteriormente. Los compuestos son, por ejemplo, pero sin limitarse, los compuestos 3-(2-aminobenzoil)-1-vinil-2-pirrolidona ó 3-(N-metil-2-aminobenzoil)-1-vinil-2-pirrolidona.

En otra realización preferida, A es un grupo carbonilo y X una amina no aromática (NHR^3 ó NH_2), dando lugar a compuestos de fórmula 3-(1-oxo- ω -aminoalquil)-1-vinil-2-pirrolidona o 3-(1-oxo- ω -alquilaminoalquil)-1-vinil-2-pirrolidona, donde el número ω dependerá del grupo alquil y el grupo alquil se refiere al término descrito anteriormente. Los compuestos son, por ejemplo, pero sin limitarse, 3-(1-oxo-2-aminopropil)-1-vinil-2-pirrolidona.

En otra realización preferida, A es un grupo CR^1R^2 y X una amina (NR^3R^4 ó NHR^3 ó NH_2), dando lugar a compuestos de fórmula 3-(ω -aminoalquil)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(ω -alquilaminoalquil)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(ω -arilaminoalquil)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(ω -dialquilaminoalquil)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(ω -diarilaminoalquil)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(ω -alquilarilaminoalquil)-1-vinil-2-pirrolidona, donde el número ω dependerá del grupo alquil R. Los grupos aril y alquil se refieren respectivamente a los términos "arilo" y "alquilo" descritos anteriormente. Como por ejemplo, pero sin limitarse, los compuestos son 3-(2-aminoetil)-1-vinil-2-pirrolidona o 3-(2-Dimetilaminoetil)-1-vinil-2-pirrolidona.

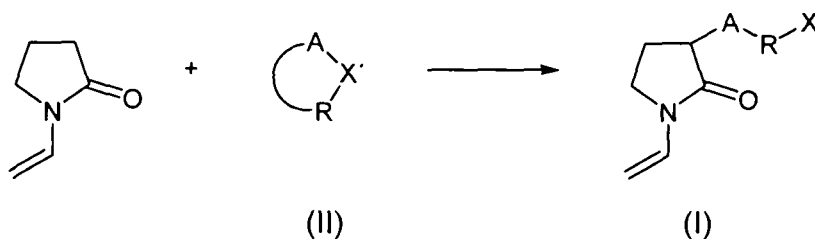
En otra realización preferida, A es un grupo carbonilo y X un carboxilo (CO_2H), dando lugar a compuestos de fórmula 3-(1-oxo- ω -carboxialquil)-1-vinil-2-pirrolidona, donde el número ω dependerá del grupo alquil y el grupo alquil se refiere al término descrito anteriormente. Como por ejemplo, pero sin limitarse, el compuesto es 3-(1-oxo-2-carboxietil)-1-vinil-2-pirrolidona.

Otra realización preferida es aquella en que A es un grupo sulfona ($-SO_2-$) y X es un grupo amino (NH_2 o NHR^3), dando lugar a compuestos de fórmula 3-(ω -aminoalquilsulfonil)-1-vinil-2-pirrolidona o 3-(ω -alquilaminosulfonil)-1-vinil-2-pirrolidona o 3-(ω -arilaminosulfonil)-1-vinil-2-pirrolidona. Como por ejemplo, pero sin limitarse, el compuesto es 3-(2-aminoetilsulfonil)-1-vinil-2-pirrolidona.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula general (I) que comprende los siguientes pasos:

- a. deprotonación en la posición 3 de 1-vinil-2-pirrolidona (VP) mediante la adición de una base;
- b. la reacción de un anillo precursor de fórmula (II) con 1-vinil-2-pirrolidona obtenida en el paso (a).

El esquema 1 representa la síntesis de los compuestos de fórmula (I) descrita según el procedimiento de la invención:



donde: A, X y R están descritos anteriormente y X' es un grupo precursor del grupo X.

ES 2 340 130 B1

A es el grupo susceptible de ataque y R indica el tipo y longitud del espaciador. X' es un precursor del grupo reactivo (X), normalmente un grupo X que ha sido desprotonado o carboxilado y que se selecciona de entre un grupo N-carboxianhídrido, éter, tioéter, amina cíclica, éster, amida o anhídrido.

5 El compuesto de fórmula (2) se puede seleccionar de la lista que comprende un compuesto cíclico que contiene como parte del ciclo un grupo, como por ejemplo, pero sin limitarse, N-carboxianhídrido, éter, tioéter, amina, amida, éster, sultona, sultama o anhídrido. Ejemplos no limitantes de estos grupos X'-A, que forman los compuestos anteriores, pueden ser: CH₂-O, CH₂-S (para anillos pequeños de 3 o 4 eslabones), OCO (lactona), OSO₂ (sultona), OCN (lactama), SO₂N (sultama) para anillos de 4, 5, 6 o 7 eslabones.

10 En algunas ocasiones, la adición a la reacción de un exceso del compuesto cíclico puede dar lugar a un proceso de oligomerización obteniéndose macromonómeros. Como por ejemplo, si el ciclo es una lactona y se añade en exceso, se podría obtener VP-oligo(lactona).

15 Una realización preferida del procedimiento de la invención comprende llevar la reacción a una temperatura de entre -100°C y 50°C, más preferiblemente a una temperatura de entre -85°C y -20°C.

20 El primer paso de la ruta sintética del procedimiento de la invención consiste en la formación de la 1-vinil-2-pirrolidona activada, como por ejemplo un enolato de la carboxamida por la acción de una base.

25 Como base se refieren, en la presente invención, aquellas bases lo suficientemente básicas como para desprotonar el grupo carboxamido en posición 3, como por ejemplo, pero sin limitarse, n-butil litio, sec-butil litio, bis(trimetilsilil) amiduro de litio (LHMDS). Más preferiblemente diisopropilamiduro de litio (LDA).

30 En un segundo paso, la funcionalización de VP se consigue mediante ataque nucleofílico del enolato y la correspondiente apertura de anillo a ciclos susceptibles de este ataque como se muestra en el esquema 1. En el caso de heterociclos de 3 y 4 eslabones como óxido de etileno, sulfuro de etileno, u otros, la fuerza conductora principal de la reacción es la alta tensión anular, mientras que en el caso de ciclos más grandes como lactonas o sultonas de 5 o 6 eslabones -entre otros- la susceptibilidad electrofílica asociada al grupo funcional es la responsable principal del ataque y de la apertura.

35 Por todo ello, son de gran utilidad aquellos grupos susceptibles hacia un ataque nucleófilo por parte del anión de la carboxamida de la VP a muy bajas temperaturas. El rango de temperaturas óptimo se sitúa entre -85°C y -20°C. Más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -78°C. Por ejemplo, pero sin limitarse, óxido de etileno, sulfuro de etileno o 1,3-propanosultona, en los casos que resultan productos donde la vinilpirrolidona contiene o una unidad de 2-hidroxietileno o de 2-mercaptoetileno respectivamente. También en el caso de la modificación con propanosultona se obtiene una vinilpirrolidona con un solo grupo 3-sulfopropilo. Como resultado se obtienen unidades monoméricas con grupos funcionales que tienen un espaciador corto de dos o tres grupos metilénicos entre el grupo funcional y la VP.

40 Esta reacción se puede llevar también a cabo con lactonas cíclicas como ejemplos de ciclos más grandes en los que la tensión anular ya no es la fuerza conductora de la reacción. En este caso, se obtienen espaciadores más largos y los rendimientos generales de las reacciones están entre el 30 y 60%.

45 Por todo lo anterior, el anillo precursor de fórmula (II) puede ser de tipo lactama, lactonas de diferente tamaño, éteres o tioéteres cíclicos de 3 o 4 átomos de carbono, aminas cíclicas de 3 o 4 átomos de carbono, alquilsultonas cíclicas, alquilsulfonamidas cíclicas o sales de amonio cíclicas.

50 Por otro lado, se pueden utilizar anillos precursores donde R es diferente de una cadena alquílica lineal, como por ejemplo pero sin limitarse óxido de propileno [para dar 3-(2-hidroxipropil)-1-vinil-2-pirrolidona], o un anillo aromático en orto.

55 Los monómeros correspondientes a los compuestos de fórmula general (I), como por ejemplo, pero sin limitarse VP funcionalizados con grupos amina, carboxilo, sulfo, hidroxilo, o mercapto, pueden ser homopolimerizados o copolimerizados con 1-vinil-2-pirrolidona para formar polímeros o copolímeros cuya cadena principal consiste exclusivamente en unidades de vinilpirrolidona, es decir, para formar poli-vinilpirrolidona funcionalizada. Además, estos grupos funcionales pueden ser empleados antes o después de la homo- o copolimerización para anclar covalentemente compuestos activos como fármacos o nutracéuticos.

60 Además, estos derivados de VP se pueden copolimerizar con otros comonómeros vinílicos diferentes de la propia VP.

65 Por tanto, un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (I) para la obtención de polímeros o copolímeros.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a polímeros o copolímeros que comprenden un compuesto de fórmula general (I) como monómero.

Por otro lado, los compuestos de fórmula general (I), cuando X es un grupo tiol, pueden ser una herramienta muy útil en polimerización pues es difuncional, puesto que SH es un agente de transferencia muy reactivo y, por tanto, puede ser usado para obtener macromonómeros, injertos o entrecruzamientos.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Breve descripción de la figura

Fig. 1.- Representa un espectro de ^1H RMN del copolímero 1:1 de VP y VP-(CH_2)₃-SO₃Li (D_2O , 300 MHz).

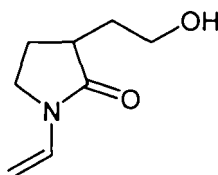
Ejemplos de preparación de la invención

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del procedimiento de la invención para la obtención de los compuestos de fórmula general (I).

Ejemplo 1

Preparación de compuestos de fórmula general (I)

Preparación del compuesto (3-(2-hidroxiethyl)-1-vinil-2-pirrolidona (1)



Sobre una disolución de diisopropilamida de litio (2.0 M, en THF, hexano y etilbenceno, 84.2 mL, 1.8 equivalentes) en 280 mL de THF anhidro, se adicionó lentamente (gota a gota) una disolución de VP recién destilada (10.0 mL, 94 mmol, 1.08 equivalentes) en THF anhidro (30 mL) a una temperatura de -78°C y bajo una atmósfera inerte.

Completada la adición, la masa de reacción se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo, 4.3 mL (80.7 mmol, 1.0 equivalentes) de una disolución de óxido de etileno se adicionó lentamente sobre la disolución anterior.

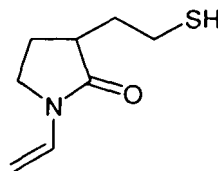
La disolución resultante se mantuvo agitándose durante 1 h a una temperatura de -78°C , después se aumenta la temperatura hasta situarla a -30°C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se hidrolizó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (2:1; 300 mL). La fracción acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x200 mL) y el combinado de las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico anhidro (Na_2SO_4) y tras eliminar el sólido inorgánico por filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida.

El residuo seco se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{THF}$ (10:1) como eluyente. Rendimiento: 45%.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.01 (dd, 1H, N-CH=, $J=16.0$ y 9.0 Hz), 4.45 (d, 1H, cis N-CH=CHH, $J=9.0$ Hz), 4.40 (d, 1H, trans N-CH=CHH, $J=16.0$ Hz), 3.92 (br, 1H, OH), 3.78-3.74 y 3.71-3.66 (ambos m, 1H cada m, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.54-3.49 y 3.41-3.36 (ambos m, 1H cada m, N- CH_2), 2.72-2.65 (m, 1H, CH-CO), 2.36-2.22 (m, 1H, CHH- $\text{CH}_2\text{-OH}$), 1.99-1.92 (m, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CHH}$), 1.82-1.74 (m, 1H, CHH- $\text{CH}_2\text{-OH}$), 1.71-1.65 (m, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CHH}$).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ : 176.13 (CO), 129.45 (N-CH=), 95.42 (N-CH= CH_2), 61.48 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 43.50 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 41.83 (CH-CO), 34.39 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 25.38 ($\text{CH}_2\text{-CH-CO}$).

Preparación del compuesto 3-(2-mercaptoethyl)-1-vinil-2-pirrolidona(2)



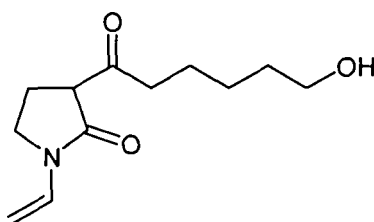
ES 2 340 130 B1

Este producto se preparó con un 35% de rendimiento, a partir de VP (5.0 mL, 47 mmol, 1.08 equiv) y sulfuro de etileno (2.8 g, 47 mmol, 1.0 equiv) siguiendo la metodología descrita para el compuesto (1).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.02 (dd, 1H, N-CH=, J = 16.0 y 9.0 Hz), 4.44 (d, 1H, cis N-CH=CHH, J = 9.0 Hz),
5 4.40 (d, 1H, trans N-CH=CHH, J =16.0 Hz), 3.53-3.48 (m, 1H, CHH-N), 3.42-3.35 (m, 1H, CHH-N), 2.76-2.62 (m,
3H, CH₂-SH, CH-CO), 2.36-2.27 (m, 1H, CHH-CH₂-N), 2.18-2.10 (m, 1H, CHH-CH₂-SH), 1.78-1.62 (m, 2H, CHH-
CH₂-N, CHH-CH₂-SH), 1.37 (t, 1H, SH, J =7.8 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 75.4 MHz) δ : 174.64 (CO), 129.08 (N-CH=), 96.10 (N-CH=CH₂), 43.17 (CH₂-N), 41.42 (CH-
10 CO), 34.50 (CH₂-CH₂-SH), 26.15 (CH₂-CH₂-N), 21.55 (CH₂-SH).

Preparación del compuesto 3-(1-oxo-6-hidroxihexil)-1-vinil-2-pirrolidona (3)



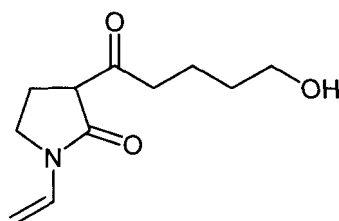
Sobre una disolución de diisopropilamido de litio (2.0 M, en THF, hexano y etilbenceno, 84.2 mL, 1.8 equivalentes) en 280 mL de THF anhidro, se adiciona lentamente (gota a gota) una disolución de VP recién destilada (10.0 mL, 94 mmol, 1.08 equivalentes) en THF anhidro (30 mL) a una temperatura de -78°C y bajo una atmósfera inerte.

Finalizada la adición, la disolución se mantuvo a esta temperatura durante 2 h, tras ese periodo 9.9 mL de ϵ -caprolactona (87.3 mmol, 1.0 equiv) se adicionaron lentamente. La disolución resultante se agitó a -78°C durante una hora y posteriormente se permitió recuperar, lentamente, temperatura ambiente. A esta temperatura, los alcoholatos metálicos precipitaron y fue necesario introducir el matraz en un baño de ultrasonidos. Al final de la reacción, monitorizada con TLC, la disolución se hidrolizó con CH₂Cl₂-H₂O (2:1, 300 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x100 mL) y el combinado de fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. Finalmente el producto se obtuvo tras una purificación sobre gel de sílice, usando CH₂Cl₂:THF (10:1) como eluyente. Rendimiento: 55%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.02 (dd, 1H, N-CH=, J =16.0 y 9.0 Hz), 4.52 (d, 1H, cis N-CH=CHH, J =9.0 Hz),
4.48 (d, 1H, trans N-CH=CHH, J =16.0 Hz), 3.67-3.48 (m, 4H, CH₂-N-, CH₂-OH), 3.10-2.98 (m, 1H, CH-CO), 2.68-
2.52 (m, 2H, OC-CH₂), 2.19-2.05 (m, 1H, CHH-CH₂-N), 1.72-1.48 (m, 5H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH, CHH-CH₂-N),
1.45-1.31 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH).

¹³C RMN (CDCl₃, 75.4 MHz) δ : 206.19 (OC-CH₂), 173.99 (OC-N), 125.90 (N-CH=), 96.27 (N-CH=CH₂), 63.24
45 (CH₂-OH), 54.30 (OC-CH-CO), 42.97 (CH₂-N), 41.97 (OC-CH₂), 32.77 (CH₂-CH₂-OH), 25.49 (CH₂-CH₂-CH₂-OH),
24.30 (CO-CH₂-CH₂), 23.21 (CH₂-CH₂-N).

Preparación del compuesto 3-(1-oxo-5-hidroxipentil)-1-vinil-2-pirrolidona (4)



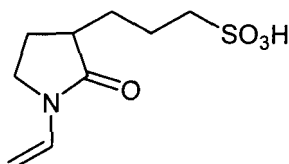
Este producto se obtuvo con un 28% de rendimiento, a partir de VP (5.0 mL, 47 mmol, 1.08 equiv) y δ -valerolactona (4.0 mL, 43.5 mmol, 1.0 equiv) como productos de partida. La vía que se empleó fue la descrita para el producto (3).

ES 2 340 130 B1

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.02 (dd, 1H, N-CH=, $J=16.0$ y 9.0 Hz), 4.52 (d, 1H, cis N-CH=CHH, $J=16.0$ Hz), 4.48 (d, 1H, trans N-CH=CHH, $J=9.0$ Hz), 3.67-3.49 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.09-2.98 (m, 1H, CH-CO), 2.69-2.51 (m, 2H, OC- CH_2), 2.20-2.05 (m, 1H, CHH- $\text{CH}_2\text{-N}$), 1.72-1.49 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, CHH- $\text{CH}_2\text{-N}$).

5 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ : 206.21 (OC- CH_2), 171.60 (OC-N), 125.31 (N-CH=), 96.95 (N-CH= CH_2), 63.44 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 55.21 (OC-CH-CO), 43.02 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 41.85 (OC- CH_2), 31.65 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 24.72 (OC- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 22.95 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$).

10 *Preparación del compuesto 3-(3-sulfopropil)-1-vinil-2-pirrolidona (5)*



15

20 Sobre una disolución de diisopropilamida de litio (2.0 M, en THF, hexano y etilbenceno, 42.0 mL, 1.8 equivalentes) en 140 mL de THF anhidro, se adicionó lentamente (gota a gota) una disolución de VP recién destilada (5.0 mL, 46 mmol, 1.0 equivalente) en THF anhidro (10 mL) a una temperatura de -78°C y bajo una atmósfera inerte.

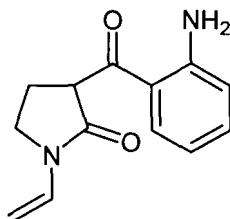
25 Tras esa adición, la masa de reacción se mantuvo durante 30 minutos a -78°C . Al cabo de este tiempo, se goteaba una disolución de 11,7 g de 1,3-propanosulfona (93 mmol, 2 equivalentes) en 30 mL de THF anhidro. Durante la adición la temperatura no debe exceder los -76°C .

30 La disolución resultante se mantuvo agitándose durante 3 h a una temperatura de -78°C , transcurrido este tiempo, se permite que la temperatura del reactor vaya subiendo hasta temperatura ambiente. Y se dejó reaccionando durante 12 h. Finalmente la masa de reacción se hidrolizó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:H}_2\text{O}$ (2:1; 300 mL). La fracción acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x200 mL). La fase acuosa se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo sólido se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice, empleando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH}$ (4:1). Rendimiento: 60%.

35 ^1H RMN (D_2O , 300 MHz) δ : 6.79 (dd, 1H, N-CH=, $J=15.9$ y 9.1 Hz), 4.52 (d, 1H, cis N-CH=CHH, $J=15.9$ Hz), 4.48 (d, 1H, trans N-CH=CHH, $J=9.1$ Hz), 3.48-3.44 (m, 1H, CHH-N), 3.38-3.34 (m, 1H, CHH-N), 2.85-2.70 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-SO}_3^-$), 2.59-2.51 (m, 1H, CH-CO), 2.23-2.14 (m, 1H, CHH- $\text{CH}_2\text{-N}$), 1.80-1.59 (m, 4H, CHH- $\text{CH}_2\text{-N}$, CHH- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3^-$), 1.41-1.33 (m, 1H, CHH- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3^-$).

40 ^{13}C RMN (D_2O , 75.4 MHz) δ : 178.16 (OC-N), 128.56 (N-CH=), 97.76 (N-CH= CH_2), 50.85 ($\text{CH}_2\text{-SO}_3^-$), 43.90 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 42.36 (OC-CH), 29.33 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3^-$), 23.40 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 21.75 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3^-$).

45 *Preparación del compuesto 3-(2-aminobenzoyl)-1-vinil-2-pirrolidona (6)*



50

55 Sobre una disolución de diisopropilamida de litio (1.8 M, en THF, hexano y etilbenceno, 7.49 mL, 2.2 equivalentes) en 10 mL de THF anhidro, se adicionó lentamente (gota a gota) una disolución de VP recién destilada (0.65 mL, 6.13 mmol, 1.0 equivalente) en THF anhidro (5 mL) a una temperatura de -78°C y bajo una atmósfera inerte.

60 Tras esa adición, la masa de reacción se mantuvo durante 30 minutos a -78°C . Al cabo de este tiempo, se goteaba una disolución de 1 g de anhídrido isatoico (6.13 mmol, 1.0 equivalentes) en 35 mL de THF anhidro.

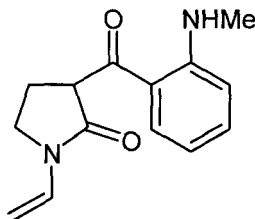
65 La disolución resultante se mantuvo agitándose durante 3 h a una temperatura de -78°C , transcurrido este tiempo, se permite que la temperatura del reactor vaya subiendo hasta temperatura ambiente. Y se dejó reaccionando durante 12 h. Finalmente la masa de reacción se hidrolizó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:H}_2\text{O}$ (2:1; 300 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x100 mL) y el combinado de fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. Finalmente el residuo sólido se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice, empleando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:Et}_2\text{O}$ (50:1). Rendimiento: 40%.

ES 2 340 130 B1

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.93 (d, 2H, CH, J=4.0Hz), 7.28 (t, 2H, CH, J=4.0Hz), 7.07 (dd, 1H, N-CH=, J=16.0 y 9.0 Hz), 6.70 (t, 2H, CH J=4.0Hz), 6.65 (d, 2H, CH, J=4.0Hz), 6.30 (br, 2H, NH₂), 4.58 (dd, 1H, CO-CH-CO, J=5.2 y J= 9.6Hz), 4.45 (d, 1H, cis N-CH=CHH, J=9.0Hz), 4.40 (d, 1H, trans N-CH-CHH, J=16.0Hz), 3.68 (m, 1H, N-CHH), 3.55 (td, N-CHH, J=4.4 y J=9.2Hz), 2.63 (m, 1H, N-CH₂-CHH), 2.32 (m, 1H, N-CH₂-CHH).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 196.91 (CO), 169.40 (CO-N), 151.25 (C-NH₂), 134.98 (CH-CH-C-NH₂), 132.72 (N-CH=), 129.35 (CH-C-CO), 117.17 (CH-CH-C-CO), 117.01 (C-CO), 115.98 (CH-C-NH₂), 95.32 (CH₂=CH-N), 51.05 (CO-CH-CO), 43.61 (CH₂-N), 22.15 (CH₂-CH₂-N).

Preparación del compuesto 3-(2-metilaminobenzoil)-1-vinil-2-pirrolidona (7)



Sobre una disolución de diisopropilamida de litio (1.8 M, en THF, hexano y etilbenceno, 5.08 mL, 1.8 equivalentes) en 10 mL de THF anhidro, se adicionó lentamente (gota a gota) una disolución de VP recién destilada (0.53 mL, 5.64 mmol, 1.0 equivalente) en THF anhidro (5 mL) a una temperatura de -78°C y bajo una atmósfera inerte.

Tras esa adición, la masa de reacción se mantuvo durante 30 minutos a -78°C. Al cabo de este tiempo, se goteaba una disolución de 1g de anhídrido N-metilísatoico (5.64 mmol, 1.0 equivalentes) en 35 mL de THF anhidro.

La disolución resultante se mantuvo agitándose durante 3 h a una temperatura de -78°C, transcurrido este tiempo, se permite que la temperatura del reactor se recupere hasta temperatura ambiente. Y se dejó reaccionando durante 12 h. Finalmente la masa de reacción se hidrolizó con CH₂Cl₂:H₂O (2:1; 300 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x100 mL) y el combinado de fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. Finalmente el residuo sólido se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice, empleando como eluyente Hexano:Acetato de etilo (5:1). Rendimiento: 45%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.80 (br, 1H, NHMe), 7.94 (d, 2H, CH, J=4.0Hz), 7.40 (t, 2H, CH, J=4.0Hz), 7.07 (dd, 1H, N-CH=, J=16.0 y 9.0 Hz), 6.70-6.62 (m, 2H, 2=CH), 4.59 (dd, 1H, CO-CH-CO, J=4.8 y J= 9.3Hz), 4.50 (d, 1H, cis N-CH=CHH, J=9.0Hz), 4.45 (d, 1H, trans N-CH-CHH, J=16.0Hz), 3.68 (m, 1H, N-CHH), 3.55 (m, N-CHH), 2.90 (d, 3H, N-CH₃, J=5.1Hz), 2.60 (m, 1H, N-CH₂-CHH), 2.35 (m, 1H, N-CH₂-CHH).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 197.26 (CO), 169.90 (CO-N), 153.06 (C-NH₂), 135.94 (CH-CH-C-NH₂), 133.62 (N-CH=), 129.64 (CH-C-CO), 116.60 (CH-CH-C-CO), 114.72 (C-CO), 111.55 (CH-C-NH₂), 95.46 (CH₂=CH-N), 51.15 (CO-CH-CO), 43.89 (CH₂-N), 29.55 (CH₃-N), 22.68 (CH₂-CH₂-N).

Ejemplo 2

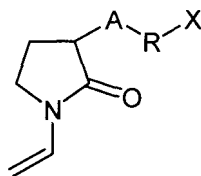
Polimerización y copolimerización de vinil pirrolidona (VP) y derivados de VP

En un vial se añadió la cantidad apropiada de disolvente, y se disolvieron monómeros en una concentración total de 1M e iniciador en una concentración de 1.5×10^{-2} M. Se desplazó el oxígeno presente en la disolución por borboteo con N₂ durante 30 minutos. A continuación se dejó polimerizar durante el tiempo y a la temperatura, apropiadas. Tras la polimerización el polímero o copolímero se aisló y purificó por precipitación en un no-solvente. Si es soluble en agua se purificó mediante diálisis en membranas de cut-off de 3000.

Ejemplo de reacción: 55 mg de VP (destilada previamente) y 196 mg de VP-(CH₂)₃-SO₃Li (relación molar 1:1) se disolvieron en 1 mL agua destilada. Se añadió 2.5 mg de azobisisobutiro nitrilo (AIBN). Se borboteó N₂ (con cuidado) en la disolución durante 30 minutos y a continuación se cerró el vial y se dejó en una estufa cerrada a 50°C durante 48 horas. Tras este tiempo, la reacción se precipitó lentamente en un gran exceso de acetona. El producto precipitado sólido se filtró, se lavó con acetona, y se secó a vacío hasta temperatura constante. El espectro de ¹H RMN de este copolímero (D₂O, 300 MHz) se muestra en la Figura 1.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de sus sales:



donde: A es un grupo CR¹R², un grupo carbonilo (CO) o un grupo sulfona (SO₂);

R¹ y R² son iguales o diferentes y representan un hidrógeno o un metilo;

X es un radical seleccionado del grupo que comprende un hidroxilo (OH), un tiol (SH), un sulfonilo (SO₃H), una amina (NR³R⁴, NHR³ o NH₂) o un carboxilo (CO₂H);

R, R³ y R⁴, son iguales o diferentes y representa a un grupo arilo (C₆-C₁₈) o un grupo alquilo (C₁-C₁₀).

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R, R³ ó R⁴ son un grupo alquilo (C₁-C₆).

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde A es un grupo carbonilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X es un grupo hidroxilo.

5. Compuesto según la reivindicación 4, seleccionado de la lista que comprende: 3-(2-hidroxiethyl)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(1-oxo-5-hidroxiethyl)-1-vinil-2-pirrolidona ó 3-(1-oxo-6-hidroxiethyl)-1-vinil-2-pirrolidona.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde X es un grupo tiol.

7. Compuesto según la reivindicación 6, de fórmula 3-(2-mercaptoethyl)-1-vinil-2-pirrolidona.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde X es un grupo sulfonilo.

9. Compuesto según la reivindicación 8, de fórmula 3-(3-sulfopropil)-1-vinil-2-pirrolidona.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X es un grupo amina.

11. Compuesto según la reivindicación 10, donde R es un grupo fenilo.

12. Compuesto según la reivindicación 11, de fórmula 3-(2-aminobenzoyl)-1-vinil-2-pirrolidona o 3-(2-metilaminobenzoyl)-1-vinil-2-pirrolidona.

13. Compuesto según de la reivindicación 10, donde R es un grupo alquilo (C₁-C₆).

14. Compuesto según la reivindicación 13, de fórmula 3-(1-oxo-2-aminopropil)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(2-aminoethyl)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(2-dimetilaminoethyl)-1-vinil-2-pirrolidona ó 3-(2-aminoethylsulfonil)-1-vinil-2-pirrolidona.

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X es un grupo carboxilo.

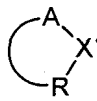
16. Compuesto según la reivindicación 15, de fórmula 3-(1-oxo-2-carboxiethyl)-1-vinil-2-pirrolidona.

17. Procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula general (I) que comprenden los siguientes pasos:

- a. desprotonación de la unidad monomérica 1-vinil-2-pirrolidona en la posición 3 de 1-vinil-2-pirrolidona, mediante la adición de una base;

ES 2 340 130 B1

b. la reacción de un anillo precursor de fórmula (II) con 1-vinil-2-pirrolidona obtenida en el paso (a).



(II)

donde: A y R están descritos en la reivindicación 1, y X' es un grupo precursor del grupo X, también descrito en la reivindicación 1.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, donde los anillos precursores de fórmula (II) se seleccionan de la lista que comprende, lactama, alquilsultona, lactona o un anillo que contiene un grupo N-carboxianhídrido, amina, sultama, éter, tioéter o anhídrido.

19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18, donde la base del paso (a) es diisopropilamido de litio (LDA).

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, donde la temperatura de reacción es de entre -100°C y 50°C.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, donde la temperatura de reacción es de entre -85°C y -20°C.

22. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, para la obtención de macromonómeros, injertos o entrecruzamientos, en procesos de polimerización.

23. Uso del compuesto de fórmula general (I) para la obtención de polímeros o copolímeros.

24. Polímeros o copolímeros que comprenden un compuesto de fórmula general (I) como monómero.

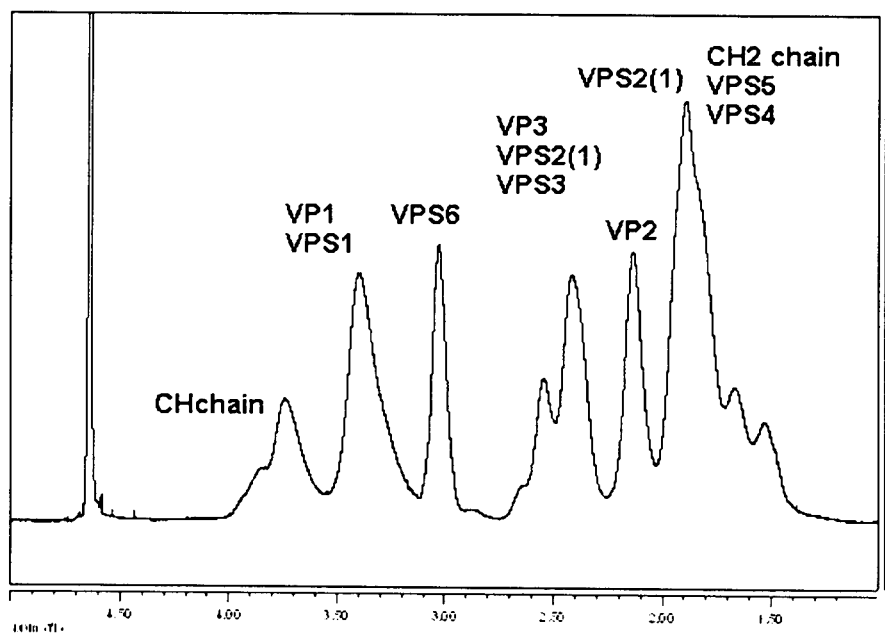
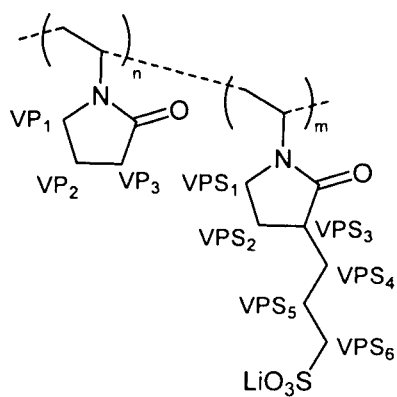


FIG. 1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 340 130

② Nº de solicitud: 200803380

③ Fecha de presentación de la solicitud: 27.11.2008

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ENGSTRÖM, J.U.A. & HELGEE, B. "Hydrophilic Polymer Supports for Solid-Phase Synthesis: Hydroxy-Functional Beads of Poly(vinylpyrrolidone)". Journal of Combinatorial Chemistry 2006, Volumen 8, páginas 355-360. Ver página 355, resumen; página 356, figura 1; página 357, figura 2.	1-5,22-24
X	NENAJDENKO, V.G. et al. "Synthesis and the keto-enol equilibrium of 2-acyl lactams". Russian Chemical Bulletin, International Edition 2003, Volumen 52, Número 11, páginas 2473-2482. Ver especialmente página 2474, esquema 1, compuestos 4 y 8.	1,10,11, 17-21
A	EP 1184372 A1 (PFIZER LIMITED) 06.03.2002, página 8, compuesto III; esquema 2.	1
A	BABUDRI, F. et al. "Organometallic induced self-condensation of carboxamides". Tetrahedron 1982, Volumen 38, Número 4, páginas 557-561. Ver página 560, esquema.	17-21

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

17.03.2010

Examinador

G. Esteban García

Página

1/5

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 207/267 (2006.01)

C07D 207/273 (2006.01)

C08F 26/10 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C08F

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, NPL, EMBASE, XPESP, GOOGLE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 17.03.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	6-9,12-16,19-21	SÍ
	Reivindicaciones	1-5,10,11,17,18,22-24	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	6-9,12-16	SÍ
	Reivindicaciones	1-5,10,11,17-24	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Journal of Combinatorial Chemistry 2006 Vol. 8, pp. 355-360	2006
D02	Russian Chemical Bulletin, International Edition 2003 Vol. 52, N° 11, pp. 2473-2482	2003

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un compuesto de fórmula general (I) con estructura de 1-vinil-2-pirrolidona, un procedimiento para la preparación del mismo, su uso para la obtención de macromonómeros, injertos o entrecruzamientos en procesos de polimerización y los polímeros o copolímeros que comprenden un compuesto de fórmula general (I) como monómero.

Novedad (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes):

El documento D01 divulga una serie de derivados de 1-vinil-2-pirrolidona sustituidos en posición a respecto al grupo carbonilo y conteniendo un grupo hidroxilo, entre los que se encuentra la 3-(2-hidroxietil)-1-vinilpirrolidin-2-ona (EtOH-NVP), que se engloba dentro de la fórmula general (I) de la invención (siendo $A=R=CH_2$ y $X=OH$), y que se cita explícitamente en la reivindicación 5 (ver página 356, figura 1).

El documento divulga además el uso de dicha 3-(2-hidroxietil)-1-vinilpirrolidin-2-ona como monómero en la síntesis de polímeros hidrofílicos (ver página 355, resumen; página 357, figura 2, compuesto D).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-5, 22-24 no es nuevo con respecto a lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga una serie de 2-acil-N-vinil-lactamas, entre ellas diversas N-vinilpirrolidonas 2-aciladas, algunas de las cuales responden a la fórmula general (I) de la invención. En concreto, se divulgan los compuestos 4 y 8 (en los que A es un grupo carbonilo, R es fenilo y X es $N(Me)_2$ en posiciones 3 y 4, respectivamente, del anillo bencénico) (ver página 2474, tabla 1).

En este documento se mencionan además los procedimientos más comúnmente utilizados para la síntesis de 2-acil-lactamas, entre los que se encuentra la C-acilación de lactamas N-sustituidas con agentes acilantes cíclicos tales como anhídridos o lactamas (ver página 2473, columna 1, párrafo 3).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1, 10, 11, 17 y 18 no presenta novedad respecto a lo divulgado en el documento D02.

Actividad inventiva (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes):

Las reivindicaciones 19-21 se refieren a las condiciones de reacción (naturaleza de la base y temperatura) empleadas en el procedimiento de preparación de los compuestos de la invención. Aunque dichas condiciones no se encuentran explícitamente recogidas en el documento D02, se considera que tan sólo constituyen alternativas evidentes que forman parte de la práctica experimental de síntesis de este tipo de compuestos (ver referencias en D02) y, en consecuencia, de la actividad rutinaria del experto en la materia.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones 19-21 carece de actividad inventiva según lo divulgado en el documento D02.

Sin embargo, ninguno de los documentos citados, tomado solo o en combinación con los otros, revela ni contiene sugerencia alguna que dirija al experto en la materia hacia los compuestos de fórmula (I) en los que X es un grupo tiol o sulfonilo (reivindicaciones dependientes 6-9), los compuestos concretos 3-2-(aminobenzoil)-1-vinil-2-pirrolidona y 3-2-(metilaminobenzoil)-1-vinil-2-pirrolidona (reivindicación dependiente 12), los compuestos de fórmula (I) en los que X es un grupo amina y R es alquilo (reivindicaciones dependientes 13 y 14) y los compuestos de fórmula (I) en los que X es un grupo carboxilo (reivindicaciones dependientes 15 y 16).

Hoja adicional

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 6-9, 12-16 cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva, según lo establecido en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.