

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/061025 A1

(43) Fecha de publicación internacional
3 de junio de 2010 (03.06.2010)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 207/267 (2006.01) C08F 26/10 (2006.01)
C07D 207/273 (2006.01)

Madrid (ES). GÓMEZ TARDAJOS, Myriam [ES/ES];
Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros (ICTP), C/
Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2009/070521

(74) Mandatario: PONS ARIÑO, Ángel; Glorieta de Rubén
Darío, 4, E-28010 Madrid (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:
23 de noviembre de 2009 (23.11.2009)

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200803380
27 de noviembre de 2008 (27.11.2008) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo
US): CONSEJO SUPERIOR DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES];
C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
REINECKE, Helmut [DE/ES]; Instituto de Ciencia y
Tecnología de Polímeros (ICTP), C/ Juan de la Cierva, 3,
E-28006 Madrid (ES). NAVARRO CRESPO, Rodrigo
[ES/ES]; Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros
(ICTP), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).
GALLARDO RUIZ, Alberto [ES/ES]; Instituto de
Ciencia y Tecnología de Polímeros (ICTP), C/ Juan de la
Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). PÉREZ PERRINO,
Mónica [ES/ES]; Instituto de Ciencia y Tecnología de
Polímeros (ICTP), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))



WO 2010/061025 A1

(54) Title: FUNCTIONALIZATION OF 1-VINYL-2-PYRROLIDONE AT POSITION 3, COMPRISING THE OPENING OF CYCLIC PRECURSORS

(54) Título : FUNCIONALIZACIÓN DE 1-VINIL-2-PIRROLIDONA EN POSICIÓN 3 MEDIANTE APERTURA DE PRECURSORES CÍCLICOS

(57) Abstract: The invention relates to 1-vinyl-2-pyrrolidone compounds functionalized with hydroxyl, thiol, sulphonyl, amine or carboxyl groups. The invention also relates to the method for the functionalization of 1-vinyl-2-pyrrolidone at position 3, comprising the opening of cyclic precursors in a single-step reaction. The invention further relates to polymers or copolymers including said compounds and to the various uses thereof.

(57) Resumen: Compuestos de 1-vinil-2-pirrolidona funcionalizados con grupos hidroxilo, tior, 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.

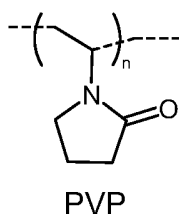
FUNCIONALIZACION DE 1-VINIL-2-PIRROLIDONA EN POSICIÓN 3 MEDIANTE APERTURA DE PRECURSORES CICLICOS

La presente invención se refiere a un procedimiento para la
5 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.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

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
15 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*®.

20

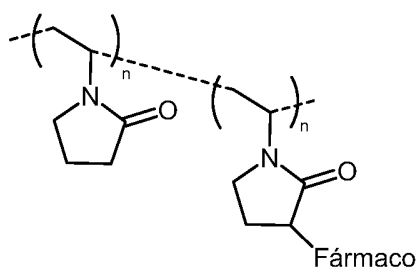


Debido a su relevancia existe obviamente un gran interés en la
25 funcionalización de PVP, es decir, incorporar químicamente grupos que
puedan alterar algunas de sus propiedades y/o permitan incorporar
diferentes moléculas.

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.

5



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

10

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.

15

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).

20

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),

25

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.

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.

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.

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 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 anion del enolato de la carboxamida. Se 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, 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 sulfo. 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 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

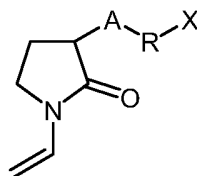
La presente invención proporciona un procedimiento para sintetizar VP que contiene grupos funcionales, como carboxílico, hidroxilo, mercapto, amino o sulfo, en su cadena lateral. Este procedimiento da lugar a grupos funcionales en una reacción de un solo paso por apertura de anillos de compuestos cíclicos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

10

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 sulfo, por reacción del anión de la carboxamida de la VP con diferentes precursores cíclicos de estas funcionalidades. En función de la naturaleza 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):

20



(I)

25 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);

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);

5 R, R³ y R⁴ son un resto no funcional en la reacción, son iguales o diferentes y representan a un grupo arilo (C₆-C₁₈) o un grupo alquilo (C₁-C₁₀).

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, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

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 CR¹R², 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-hidroxietyl)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(1-oxo-5-hidroxi-pentil)-1-vinil-2-pirrolidona ó 3-(1-oxo-6-hidroxi-hexil)-1-vinil-2-pirrolidona.

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

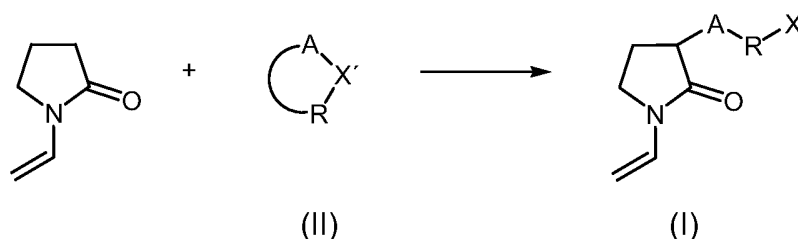
- 5 En otra realización preferida, A es un grupo carbonilo y X un carboxilo (CO₂H), dando lugar a compuestos de fórmula 3-(1-oxo- ω -carboxialquil)-1-vinil-2-pirrolidona, donde el número ω dependerá del grupo alquil y el grupo alquil se refiere al término descrito anteriormente. Como por ejemplo, pero sin limitarse, el compuesto es 3-(1-oxo-2-carboxietil)-1-vinil-
10 2-pirrolidona.

- Otra realización preferida es aquella en que A es un grupo sulfona (-SO₂-) y X es un grupo amino (NH₂ o NHR³), dando lugar a compuestos de fórmula 3-(ω -aminoalquilsulfonil)-1-vinil-2-pirrolidona o 3-(ω -
15 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
20 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-
25 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.

5

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.

10

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.

20

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).

25

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.

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.

- 5 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).

10

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.

20

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

30

dos o tres grupos metilénicos entre el grupo funcional y la VP.

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
5 más largos y los rendimientos generales de las reacciones están entre el 30 y 60%.

Por todo lo anterior, el anillo precursor de fórmula (II) puede ser de tipo
10 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.

15 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-hidroxiopropil)-1-vinil-2-pirrolidona], o un anillo aromático en orto.

20 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
25 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.

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

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.

- 5 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.

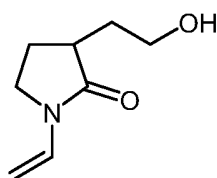
A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción 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 DESCRIPCION 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 INVENCION

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)**

5

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 1h a una temperatura de -78°C, después se aumenta la temperatura hasta situarla a -30°C durante 2h. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se hidrolizó con CH₂Cl₂:H₂O (2:1; 300 mL). La fracción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x200 mL) y el combinado de las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄) y tras eliminar el sólido inorgánico por filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida.

25

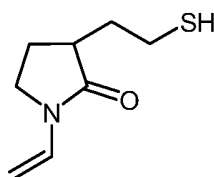
El residuo seco se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando CH₂Cl₂:THF (10:1) como eluyente. Rendimiento: 45%.

¹H RMN (CDCl₃, 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, CH₂-OH), 3.54-3.49 y 3.41-3.36 (ambos m, 1H cada m, N-CH₂), 2.72-2.65 (m, 1H, CH-CO), 2.36-2.22 (m, 1H, CHH-CH₂-OH), 1.99-1.92 (m, 1H, N-CH₂-CHH), 1.82-1.74 (m, 1H, CHH-CH₂-OH), 1.71-1.65 (m, 1H, N-CH₂-CHH).

¹³C RMN (CDCl₃, 75.4 MHz) δ: 176.13 (CO), 129.45 (N-CH=), 95.42 (N-CH=CH₂), 61.48 (CH₂-OH), 43.50 (CH₂-N), 41.83 (CH-CO), 34.39 (CH₂-CH₂-OH), 25.38 (CH₂-CH-CO).

10

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

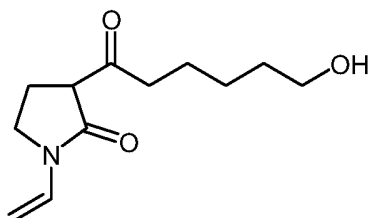


15 Este producto se preparó con un 35% de rendimiento, a partir de VP (5.0 mL, 47 mmol, 1.08 equiv) y sulfuro de etileno (2.8 g, 47 mmol, 1.0 equiv) siguiendo la metodología descrita para el compuesto (1).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.02 (dd, 1H, N-CH=, *J*=16.0 and 9.0 Hz), 4.44 (d, 1H, cis N-CH=CHH, *J*= 9.0 Hz), 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).

25 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-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)



5

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 2h, 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ (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 producto se obtuvo tras una purificación sobre gel de sílice, usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:THF}$ (10:1) como eluyente. Rendimiento: 55%.

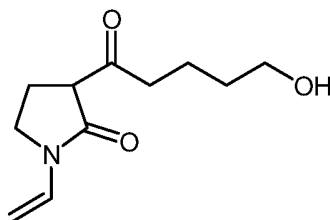
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.02 (dd, 1H, N-CH=, $J=16.0$ y 9.0 Hz), 4.52 (d, 1H, cis N-CH=CHH, $J=9.0$ Hz), 4.48 (d, 1H, trans N-CH=CHH, $J=16.0$ Hz), 3.67-3.48 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-}$, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.10-2.98 (m, 1H, CH-CO), 2.68-2.52 (m, 2H, OC- CH_2), 2.19-2.05 (m, 1H, CHH- $\text{CH}_2\text{-N}$), 1.72-1.48 (m, 5H,

$CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-OH$, $CHH-CH_2-N$), 1.45-1.31 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-OH$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75.4 MHz) δ : 206.19 (OC- CH_2), 173.99 (OC-N), 125.90 (N-CH=), 96.27 (N-CH= CH_2), 63.24 (CH_2-OH), 54.30 (OC-CH-CO), 42.97 (5) (CH_2-N), 41.97 (OC- CH_2), 32.77 (CH_2-CH_2-OH), 25.49 ($CH_2-CH_2-CH_2-OH$), 24.30 (CO- CH_2-CH_2), 23.21 (CH_2-CH_2-N).

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

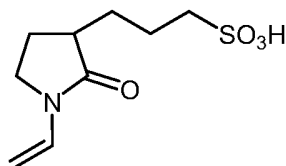
10



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). 15

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, CH_2-N , CH_2-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- CH_2-N), 1.72-1.49 (m, 5H, $CH_2-CH_2-CH_2-OH$, CHH- CH_2-N). 20

^{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 (CH_2-OH), 55.21 (OC-CH-CO), 43.02 (25) (CH_2-N), 41.85 (OC- CH_2), 31.65 (CH_2-CH_2-OH), 24.72 (OC- CH_2-CH_2), 22.95 (CH_2-CH_2-N).

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

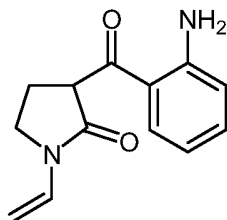
- 5 Sobre una disolución de diisopropilamida de litio (2.0 M, en THF, hexano y etilbenceno, 42.0 mL, 1.8 equivalentes) en 140 mL de THF anhidro, se adicionó lentamente (gota a gota) una disolución de VP recién destilada (5.0 mL, 46 mmol, 1.0 equivalente) en THF anhidro (10 mL) a una temperatura de -78°C y bajo una atmósfera inerte.
- 10 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 11.7g de 1,3-propanosultona (93 mmol, 2 equivalentes) en 30 mL de THF anhidro. Durante la adición la temperatura no debe exceder los -76°C .
- 15 La disolución resultante se mantuvo agitándose durante 3h 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 12h. Finalmente la masa de reacción se
- 20 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%.
- 25 ^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- CH_2 -N),

1.80-1.59 (m, 4H, CHH-CH₂-N, CHH-CH₂-CH₂-SO₃⁻), 1.41-1.33 (m, 1H, CHH-CH₂-CH₂-SO₃⁻).

¹³C RMN (D₂O, 75.4 MHz) δ: 178.16 (OC-N), 128.56 (N-CH=), 97.76 (N-CH=CH₂), 50.85 (CH₂-SO₃⁻), 43.90 (CH₂-N), 42.36 (OC-CH), 29.33 (CH₂-CH₂-CH₂-SO₃⁻), 23.40 (CH₂-CH₂-N), 21.75 (CH₂-CH₂-SO₃⁻).

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

10



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 adició 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.

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 isatoico (6.13 mmol, 1.0 equivalentes) en 35 mL de THF anhidro.

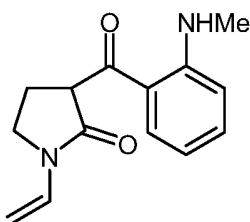
La disolución resultante se mantuvo agitándose durante 3h a una temperatura de -78°C, transcurrido este tiempo, se permite que la temperatura del reactor vaya subiendo hasta temperatura ambiente. Y se dejó reaccionando durante 12h. Finalmente la masa de reacción se hidrolizó con CH₂Cl₂:H₂O (2:1; 300 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x100 mL) y el combinado de fases orgánicas se secaron sobre

sulfato sódico anhidro (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%.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.93 (d, 2H, CH, $J=4.0\text{Hz}$), 7.28 (t, 2H, CH, $J=4.0\text{Hz}$), 7.07 (dd, 1H, N-CH=, $J=16.0$ y 9.0 Hz), 6.70 (t, 2H, CH $J=4.0\text{Hz}$), 6.65 (d, 2H, CH, $J=4.0\text{Hz}$), 6.30 (br, 2H, NH_2), 4.58 (dd, 1H, CO-CH-CO, $J=5.2$ y $J=9.6\text{Hz}$), 4.45 (d, 1H, cis N-CH=CHH, $J=9.0\text{Hz}$), 4.40 (d, 1H, trans N-CH-CHH, $J=16.0\text{Hz}$), 3.68 (m, 1H, N-CHH), 3.55 (td, N-CHH, $J=4.4$ y $J=9.2\text{Hz}$), 2.63 (m, 1H, N-CH₂-CHH), 2.32 (m, 1H, N-CH₂-CHH).
- 10 ^{13}C RMN (CDCl_3 , 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).

15

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



20

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
25 (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-metilisatoico (5.64 mmol, 1.0 equivalentes) en 35 mL de THF anhidro.

5

La disolución resultante se mantuvo agitándose durante 3h 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 12h. 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).
15 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).

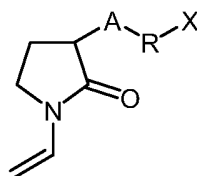
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 197.26 (CO), 169.90 (CO-N), 153.06 (C-NH₂), 135.94 (CH-CH-C-NH₂), 133.62 (N-CH=), 129.64 (CH-C-CO), 116.60 (CH-CH-C-CO), 114.72 (C-CO), 111.55 (CH-C-NH₂), 95.46 (CH₂=CH-N), 51.15 (CO-CH-CO), 43.89 (CH₂-N), 29.55 (CH₃-N), 22.68 (CH₂-CH₂-N).

EJEMPLO 2.- Polimerización y copolimerización de vinil pirrolidona (VP) y derivados de VP.
30

- 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 N_2 durante 30 minutos. A continuación se dejó
- 5 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.
- 10 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 N_2 (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.
- 15 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:



5

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

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan un hidrógeno o un metilo;

10

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 iguales o diferentes y representa a un grupo arilo (C_6-C_{18}) o un grupo alquilo (C_1-C_{10}).

15

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R, R^3 ó R^4 son un grupo alquilo (C_1-C_6).

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

20

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-hidroxietil)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(1-oxo-5-hidroxipentil)-1-vinil-2-pirrolidona ó 3-(1-oxo-6-hidroxihexil)-1-vinil-2-pirrolidona.

25

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-mercaptoetil)-1-
5 vinil-2-pirrolidona.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde X es un grupo sulfonilo.
- 10 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.
15
11. Compuesto según la reivindicación 10, donde R es un grupo fenilo.
12. Compuesto según la reivindicación 11, de fórmula 3-(2-aminobenzoil)-
 1-vinil-2-pirrolidona o 3-(2-metilaminobenzoil)-1-vinil-2-pirrolidona.
20
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-
25 aminopropil)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(2-aminoetil)-1-vinil-2-pirrolidona, 3-(2-dimetilaminoetil)-1-vinil-2-pirrolidona ó 3-(2-aminoetilsulfonil)-1-vinil-2-pirrolidona.
15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X es un grupo carboxilo.
30

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

17. Procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula general (I)
5 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;
- 10 b. la reacción de un anillo precursor de fórmula (II) con 1-vinil-2-pirrolidona obtenida en el paso (a).



(II)

15

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
20 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
25 la base del paso (a) es diisopropilamiduro 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 .

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

10 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.

15

20

25

30

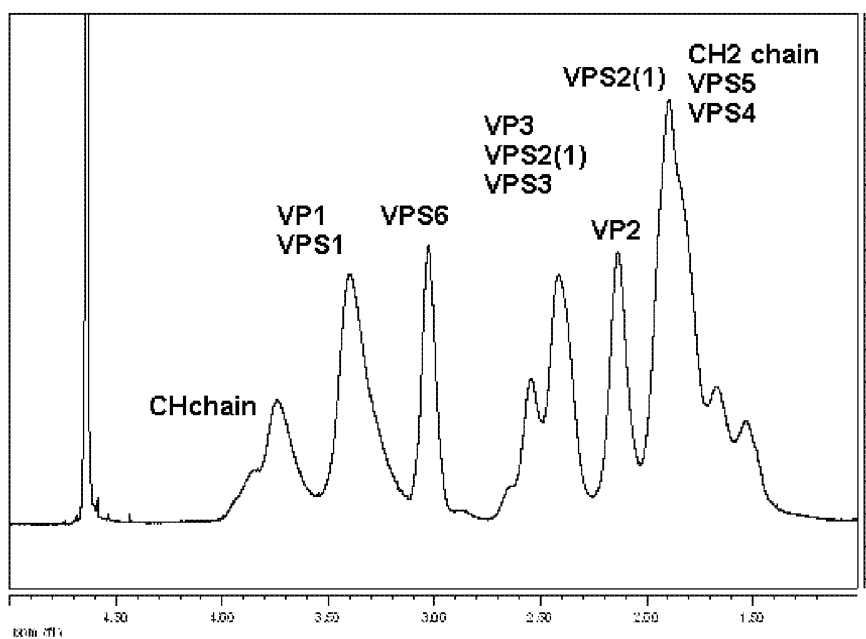
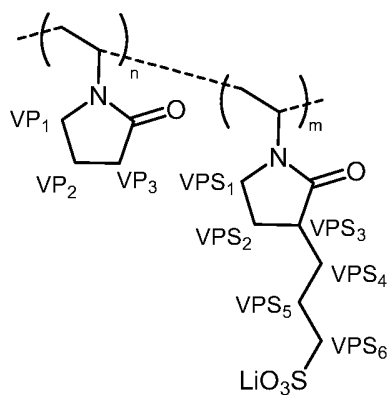


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2009/070521

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, C08F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	PÉREZ PERRINO, M. et al. ""One-pot" Synthesis of 1-Vinyl-2-pyrrolidone with Protic Functional Groups in 3-Position". Macromolecular Chemistry and Physics 2009, Volumen 210, pages 1973-1978. [Available online on 02.10.2009]. See page 1973, abstract; page 1974, figure 2; page 1976, scheme 2.	1,2,4-7,17-24
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, pages 355-360. See page 355, abstract; page 356, figure 1; page 357, figure 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, Number 11, pages 2473-2482. See specially page 2474, scheme 1, compounds 4 and 8.	1,10,11,17-21

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

 See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance. "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
--	---

Date of the actual completion of the international search

12 March 2010 (12.03.2010)

Date of mailing of the international search report

(17/03/2010)

 Name and mailing address of the ISA/
 O.E.P.M.

 Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
 Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

G. Esteban García

Telephone No. +34 91 349 54 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2009/070521

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1184372 A1 (PFIZER LIMITED) 06.03.2002, page 8, compound III; scheme 2.	1
A	BABUDRI, F. et al. "Organometallic induced self-condensation of carboxamides". Tetrahedron 1982, Volumen 38, Número 4, pages 557-561. See page 560, scheme.	17-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2009/070521

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1184372 A1	06.03.2002	CA 2356065 A,C JP 2002114762 A JP 3802782 B BR 0103797 A MXPA 01008860 A US 2002183303 A US 6630504 B AT 324365 T	28.02.2002 16.04.2002 26.07.2006 04.06.2002 20.08.2002 05.12.2002 07.10.2003 15.05.2006
<hr/>			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2009/070521

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 207/267 (2006.01)

C07D 207/273 (2006.01)

C08F 26/10 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº

PCT/ ES 2009/070521

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

C07D, C08F

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
P,X	PÉREZ PERRINO, M. et al. ""One-pot" Synthesis of 1-Vinyl-2-pyrrolidone with Protic Functional Groups in 3-Position". Macromolecular Chemistry and Physics 2009, Volumen 210, páginas 1973-1978. [Disponible en línea el 02.10.2009]. Ver página 1973, resumen; página 1974, figura 2; página 1976, esquema 2.	1,2,4-7,17-24
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

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

12 Marzo 2010 (12.03.2010)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

17 de marzo de 2010 (17/03/2010)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

G. Esteban García

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Nº de teléfono +34 91 349 54 25

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2009/070521

C (continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
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

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2009/070521

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
EP 1184372 A1	06.03.2002	CA 2356065 A,C JP 2002114762 A JP 3802782 B BR 0103797 A MXPA 01008860 A US 2002183303 A US 6630504 B AT 324365 T	28.02.2002 16.04.2002 26.07.2006 04.06.2002 20.08.2002 05.12.2002 07.10.2003 15.05.2006

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 207/267 (2006.01)

C07D 207/273 (2006.01)

C08F 26/10 (2006.01)