

368859

Case 952-8

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-01</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AZETIDINOL" a favor de la firma suiza SCHERICO LTD., residente en LUCERNA (Suiza)

= . =

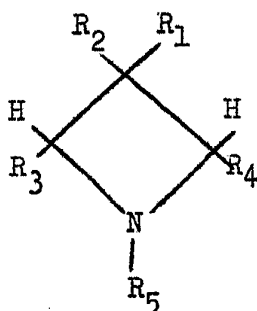
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azetidinol.

Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención producen una actividad analgésica en animales de sangre caliente cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de los mismos.

5.

Los nuevos derivados de azetidinol son compuestos de la fórmula general:



(I)

5. y sus sales farmacéuticamente aceptables, en que R₁ representa hidroxilo libre o hidroxilo esterificado por un ácido o alcoxilo inferior, que puede estar sustituido por hidroxilo farmacéuticamente aceptable, R₂ representa fenilo que puede estar sustituido por hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior, fluor, cloro, bromo o trifluorometilo, R₃ y R₄ representa cada una hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo y R₅ representa alquilo inferior, cicloalquilo, alquenilo inferior, cicloalquenilo o fenilalquilo inferior, en donde la fracción de fenilo puede estar por fluor, cloro, bromo, hidroxilo o alcoxilo inferior y en donde cada una de estas fracciones de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o alquenilo puede estar sustituida por hidroxilo.

20. Los grupos aciloxilo, posiblemente representados por R₁, pueden ser derivados de ácidos monobásicos farmacéuticamente aceptables tales como ácidos acético, propiónico, butírico e isobutírico, y ácidos polibásicos tales como áci-



do succínico, maléico, tartárico y cítrico. Los grupos acilo preferidos son radicales alcanilo inferior, es decir aquellos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, valerilo y caproilo.

5.

Los radicales alquilo inferior y las porciones alquilo de los radicales fenilalquilo inferior mencionados más arriba, son de preferencia grupos alquilo inferior de cadena recta o ramificada de hasta 6 átomos de carbono e incluyen por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo normal, butilo secundario, iso-amilo, hexilo normal y similares. Los radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

10.

Los radicales fenilo representado por R_2 pueden estar sustituidos con uno o más grupos funcionales tales como hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior, fluor, cloro, bromo y trifluorometilo.

15.

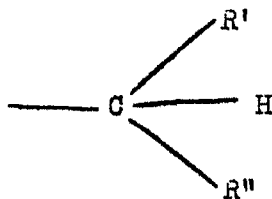
Los radicales alqueno inferior mencionados más arriba son grupos alqueno de cadena recta o ramificada e incluyen por ejemplo alilo, isopropenilo, isobutenilo, crotonilo, 3-metil-butenil-1 y ciclopentilo. Cada uno de estos radicales alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalqueno y alqueno inferior de R_5 puede estar funcionalmente sustituido, por ejemplo con un grupo hidroxilo.

20.



Una subclase preferida de los compuestos de acuerdo con la fórmula I, es aquella en la cual R_5 está fijado al átomo de nitrógeno del anillo a través de un enlace emergente de un átomo de carbono secundario, es decir en que

5. R_5 tiene la fórmula;



10. donde R' y R'' son grupos hidrocarbilo apropiados, por ejemplo grupos alquilo inferior.

Corresponde observar que el átomo de carbono fijado al átomo de nitrógeno puede ser asimétrico, de manera de dar lugar a isómeros ópticos. La presente invención comprende los isómeros tanto D como L, como así también las mezclas racémicas.

15.

Si, mediante cualquiera de los procedimientos descritos, se obtiene mezclas racémicas y se desea un isómero específico, se puede aislar el isómero en una manera convencional, por ejemplo mediante la formación de sal con un ácido resolvente ópticamente activo, seguido por separación de la mezcla de sal diastereómera así obtenida. Son conocidas las técnicas de formación de sal y de separación de las

20.

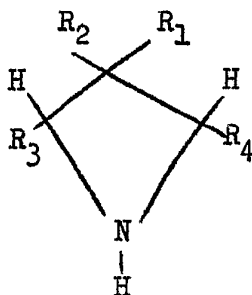


sales, por ejemplo mediante cristalización fraccionada.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, de compuestos de la fórmula I, son las formadas con ácido maléico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, málico, cinámico, sulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Se puede preparar las sales de adición de ácido en la manera convencional, por ejemplo tratando una solución o suspensión de la base libre en un solvente orgánico con el ácido deseado, y recuperando entonces la sal que se forma, mediante técnicas de cristalización.

10.

El procedimiento de la invención comprende condensar un compuesto de la fórmula II



(II),

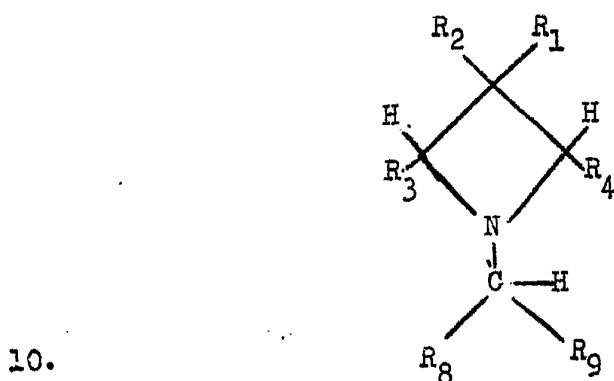
15.

en que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 están de acuerdo con lo definido anteriormente, con un compuesto oxo de la fórmula general III

20.



5. y reducir, de preferencia in situ, el condensado resultante, con lo que se obtiene un compuesto de la fórmula general IV



en donde $\begin{array}{c} H \\ | \\ R_8 \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ R_9 \end{array}$ representa la agrupación R_5 requerida,

15. y porque para transformar un producto final en otro producto final, el compuesto de la fórmula I o una sal del mismo, si se desea, se somete a una o más de las reacciones siguientes:

- 20.
- i) conversión de una sal de un compuesto de la fórmula I en la base libre,
 - ii) conversión de una base libre de la fórmula I en



una sal farmacéuticamente aceptable,

- iii) conversión de un grupo eterificado o esterificado que constituye R_1 en un grupo hidroxilo libre, y,
- 5. iv) conversión de un grupo hidroxilo libre que constituye R_1 en un grupo hidroxilo eterificado o esterificado.

10. La reacción de condensación se realiza de preferencia en un disolvente orgánico inerte, tal como etanol, a temperatura ambiente.

15. El condensado de imina correspondiente, que es el producto intermedio de la reacción de condensación, se reduce luego, de preferencia in situ, para formar el producto final deseado. La reducción se puede realizar por hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio (5% Pd/C) en cualquier disolvente apropiado.

20. Los compuestos oxo apropiados III incluyen formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, acetona, isobutil metil cetona, benzaldehído, fenilacetaldehído, hidrocinaldehído, acetofenona, propiofenona, butirofenona, 3-metil-4-fenil-2-butanona, 2-metil-5-fenil-3-pentanona, 3-cicloheptilcarboxaldehído, (2,2-dimetil-ciclopropil)-acetaldehído, (2,2-dimetilciclopropil)-metil cetona, ciclopentil metil cetona, ciclobutil metil cetona, ciclo-

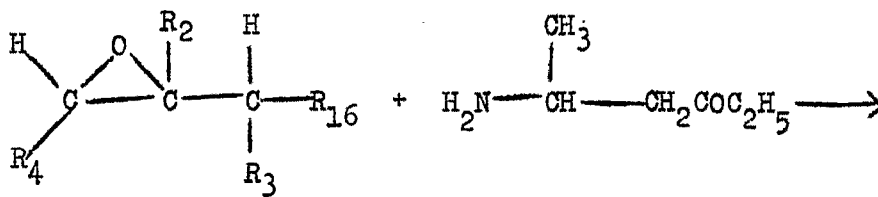


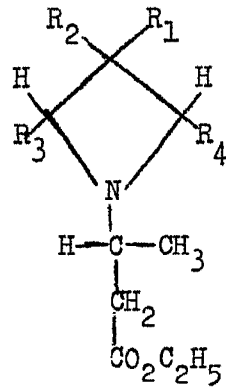
butanona, ciclohexanona, 4-metil-ciclohexanona y similares.

Se puede obtener los compuestos de partida de la fórmula (II) mediante procedimientos conocidos. Pueden prepararse mediante escisión reductiva o hidrolítica de co-

5. rrespondientes compuestos que llevan fijado al átomo de nitrógeno un grupo al cual se puede separar mediante esta escisión. Según es sabido en la técnica, se puede separar residuos bencilo o bencilo sustituido de un átomo de nitrógeno, al cual están fijados, mediante reducción, por ejemplo hidrogenación catalítica, sobre un catalizador paladio en un solvente apropiado tal como etanol. Se puede separar residuos más voluminosos mediante simple hidrólisis bajo condiciones ácidas. Por hidrólisis alcalina se puede separar residuos tales como carbalcoxi-alquilo. Se puede obtener estos compuestos de partida carbalcoxi-alquil-sustituídos mediante métodos como el ilustrado por el siguiente esquema de reacción:
- 10.
- 15.

20.





(II)

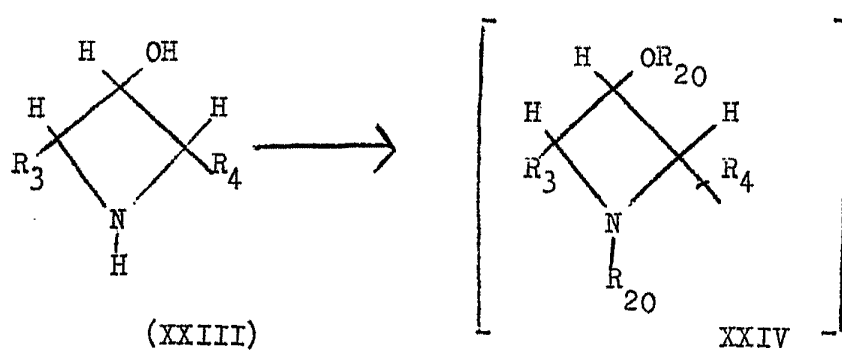
5.

donde R_{16} es una agrupación reactiva a la cual se elimina bajo las condiciones de reacción aplicadas.

10.

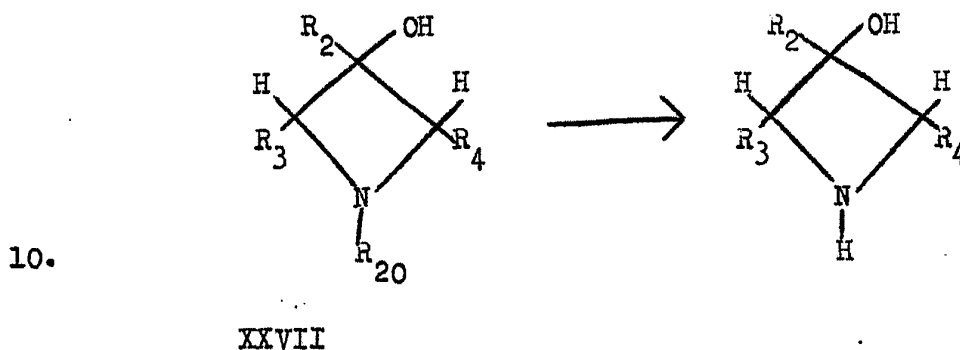
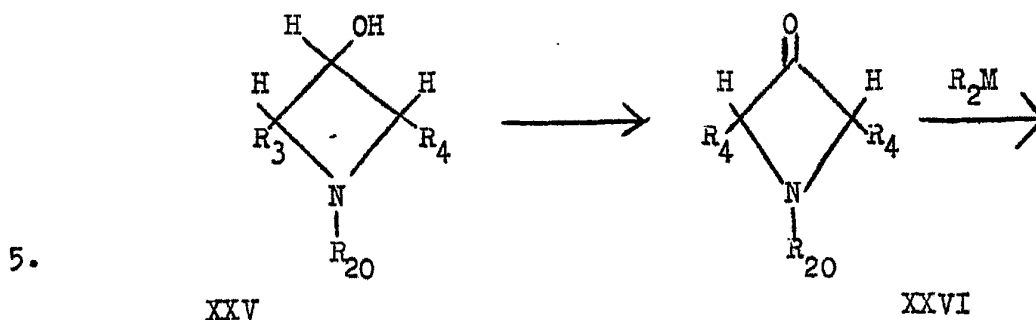
Otra posibilidad para la preparación de los compuestos de partida de la fórmula II está ilustrada como ejemplo en el siguiente esquema de reacción:

15.



(XXIII)

XXIV



15. Se puede N-acilar los 3-azetidinoles XXVIII mediante cualquier radical acilo R_{20} en la manera convencional por ejemplo con un haluro de acilo. Puede resultar conveniente formar primeramente el N,O-diacilato XXIV y separar entonces al radical O-acilo. Se puede formar directamente el N-acilato agregando solamente 1 mol de haluro de acilo al 3-azetidinol a 0°C en solución de piridina. Radicales acilo apropiados (R_{20}) son aquellos que son fácilmente separables tales como benzilo, tosilo y grupos protectores acilo convencionales similares. Se oxida entonces el N-acilato

20.



- (XXV) a la correspondiente 3-azetidina (XXVI) mediante un agente oxidante apropiado, por ejemplo agregando aducto de piridina-anhídrido sulfúrico a una solución de sulfoxido de dimetilo de XXVI. A la cetona XXVI se puede agregar entonces
5. un compuesto de arilo-metal R_2M tal como bromuro de aril magnesio, por lo general a temperatura reducida y en un solvente inerte, y se puede deacilar el 3- R_2 -3-azetidino N-acilado resultante XXVII al 3- R_2 -3-azetidino libre de la fórmula II por hidrólisis o reducción bajo condiciones apropiadas tales como hidrogenación en presencia de un catalizador 5% Pd/C.
- 10.

- En el procedimiento de la inversión se puede obtener los compuestos de la fórmula (I) en los cuales R_1 es un grupo hidroxilo libre, eterificado o esterificado, seleccionando un compuesto de partida que tiene el grupo deseado. Para los entendidos en esta técnica resultará sin embargo evidente que también es posible convertir subsiguientemente un compuesto de la fórmula (I), en que R_1 es un grupo hidroxilo libre, a un compuesto que tiene un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, mediante métodos comunes de eterificación o esterificación, o convertir un compuesto de la fórmula I, en que R es un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, a un compuesto que tiene un grupo hidroxilo libre mediante métodos ya conocidos tales como escisión en éter o hidrólisis.
- 15.
- 20.
- 25.



Los siguientes ejemplos ilustran métodos para la preparación de compuestos abarcados por la presente invención.

EJEMPLO 1

5. Preparación de 1-metil-3-fenil-3-azetidinol

A una solución enfriada y agitada de 5,0 g de 3-azetidinol en 100 ml de piridina seca se agrega gota a gota 21 g de cloruro de benzoilo a un régimen tal que se mantiene la temperatura aproximadamente a 20°C, y luego se agita durante 3 hr a la temperatura ambiente. Se vierte sobre 100 g de hielo y se agrega agua para llevar el volumen total de la mezcla a 600 ml. Se satura con cloruro de sodio, se extrae tres veces en porciones de 150 ml de éter, se lava dos veces el extracto etéreo combinado con porciones de 250 ml de ácido sulfúrico al 10% y cuatro veces con porciones de 150 ml de agua. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se separa el éter bajo presión reducida y se obtiene 21 g de 1-benzoil-3-benzoiloxi-azetidina bajo la forma de un aceite viscoso (por purificación, punto de fusión 71,5-73°C).

A una solución agitada y enfriada de este producto crudo en 100 ml de metanol, a través de 20 min. se agrega gota a gota 4,0 g de KOH en 100 ml de metanol y se agita durante la noche en un baño de hielo. Se neutraliza con ácido clor-



- hídrico, se separa el solvente bajo presión reducida, se agrega 50 ml de carbonato de sodio acuoso al 10%, se satura con cloruro de sodio, se extrae cuatro veces en cloroformo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se separa el solvente bajo presión reducida. Se separa el benzoato de metilo por destilación (punto de ebullición $0,91 = 27-29^{\circ}\text{C}$) y se recoge 3,7 g de 1-benzoil-3-azetidino1 crudo (punto de ebullición $0,01 = 160-175^{\circ}\text{C}$, por purificación punto de fusión $63-63^{\circ}\text{C}$).
- 5.
10. Se agita 2,5 g de este producto juntamente con 21 g de trietilamina en 35 ml de sulfóxido de dimetilo y se agrega rápidamente gota a gota una suspensión de 7,0 g de piridina-anhídrido sulfúrico en 35 ml de sulfóxido de dimetilo y se agita durante 15 min. Se separa la mayor parte del sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida a 60°C y se cromatografía el residuo sobre 100 g de gel de sílice, se eluye con cloroformo, se recoge la banda amarilla móvil frontal y se obtiene 2,4 g de 1-benzoil-3-azetidino1a cruda bajo la forma de un sólido aceitoso (por purificación, punto de fusión $101-101,5^{\circ}\text{C}$).
- 15.
- 20.
- A una solución agitada de 1,8 g de este producto en 20 ml de éter a -30°C se agrega lentamente gota a gota 11 mol de bromuro de fenil magnesio 0,1N en éter. Se agita durante otros 10 min, se descompone con 15 ml de cloruro de amonio acuoso al 10%, se separa la fase etérea y se extrae
- 25.



la fase acuosa dos veces con porciones de 40 ml de éter. Se seca el extracto etéreo combinado sobre sulfato de sodio, se filtra se separa el éter bajo presión reducida y se obtiene 2,0 g de 1-benzoil-3-fenil-3-azetidinol.

5. Se somete a reflujo durante 2 hr una solución de 2 g de 1-benzoil-3-fenil-3-azetidinol en 20 ml de una mezcla etanol-agua 1:1 que contiene 8 g de hidróxido de sodio. Se agrega 80 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se extrae tres veces en porciones de 50 ml de éter, se seca sobre sulfato de sodio, se seca, se separa el éter bajo presión reducida y se obtiene 0,6 g de 3-fenil-3-azetidinol, punto de fusión 154-156°C.

Se puede obtener también el 3-fenil-3-azetidinol mediante el siguiente procedimiento.

15. En un sacudidor Parr, bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 3,6 atmósferas y en presencia de 50 g de paladio al 5% sobre carbón, se sacude una solución de 86,8 g de 1-(α -fenetil)-3-fenil-3-azetidinol y 26,0 ml de ácido clorhídrico 36% en 600 ml de etanol absoluto durante 4 días. Se filtra, se separa el solvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 500 ml de agua, se agrega 75 ml de hidróxido de sodio acuoso al 50%, se extrae sucesivamente en porciones de 500, 300, 200 y 150 ml, cada una, de éter. Se seca parcialmente sobre sulfato de sodio,



se filtra, se separa el éter bajo presión reducida, se agrega 100 ml de benceno, se para el agua en exceso mediante destilación azeotrópica y se separa entonces el benceno resultante bajo presión reducida. Al sólido aceitoso se
5. agrega 300 ml de éter y se filtra los 8,4 g de 3-fenil-3-azetidinol crudo, punto de fusión 152-154°C. Se recristaliza en una mezcla benceno-metanol 40:1 y se obtiene una muestra analítica, punto de fusión 157-158,5°C.

Subsiguientemente se puede transformar el 3-fenil-
10. -3-azetidinol, obtenido mediante cualquiera de los procedimientos precedentes, al derivado 1-metilado empleando el siguiente método.

En un sacudidor Parr, bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 3 atmósferas y en presencia de 0,5 g de
15. paladio al 5% sobre carbón, se sacude una solución de 8,09 g de 3-fenil-3-azetidinol y 8,0g formaldehido acuoso al 37% en 40 ml de ácido acético glacial, durante 1,5 hr. Se filtra, se agrega 150 ml de agua y luego, con enfriamiento y agitación, se agrega 70 g de hidróxido de sodio acuoso
20. al 50%. Se extrae cuatro veces esta mezcla en porciones de 100 ml de éter bajo presión reducida, y se destila el residuo (punto de ebullición ^{0,05} = 85-86°C) para obtener 8,1 g del 1-metil-3-fenil-3-azetidinol analíticamente puro, punto de fusión 57-58°C.



EJEMPLO 2

Preparación de 1-isopropil-3-fenil-3-propionoxiazetidina

5. Se agita 12,7 g de 1-isopropil-3-fenil-3-azetidino-
10. 13,0 g de anhídrido propiónico a 105-110°C durante
2 hr. Se separa el anhídrido en exceso bajo presión re-
ducida, se disuelve el residuo en 50 ml de éter, se lava
una vez con 25 ml de carbonato de sodio acuoso al 10% y
una vez con 25 ml de agua. Se seca la solución etérea so-
bre sulfato de sodio, se separa el éter y se destila el resi-
duo (punto de ebullición ^{0,1} = 103°C) de manera de obtener
14,5 g de 1-isopropil-3-fenil-3-propionoxiazetidina.

15. Se puede preparar los derivados acilados mediante
acilación convencional del correspondiente azetidinol, por
ejemplo con anhídrido acético, y similarmente los derivados
alcoxilados mediante procedimientos convencionales de ete-
rificación, por ejemplo con ioduro de metilo. Entre otros,
se puede obtener los siguiente compuestos mediante los pro-
cedimientos de la presente invención:

- 1-metil-3-acetoxi-3-fenilazetidina
20. 1-propenil-2-fenil-3-azetidinol
1-(~~A~~ -fenetil)-3-fenil-3-azetidinol
1-(~~A~~ -fenil-iso-propenil)-3-fenilazetidinol
1-metil-3-(o-cloro-p-hidroxi)fenilazetidinol
1-metil-2,4-dimetil-3-fenil-3-azetidinol
25. 1-etil-2-metil-3-fenil-3-azetidinol



1-ciclopropil-3-fenil-3-azetidinol

1-clorometil-3-fenil-3-azetidinol

1-metil-3-(trifluorometil)fenil-azetidinol

- Utilizando técnicas y procedimientos normales, se
5. estudia la eficacia y la toxicidad de los compuestos de la presente invención en ratas, con resultados favorables. De acuerdo con ensayos como el ensayo con levadura de la pata de la rata, según se describe en Randell y Selitto "A method of measurement of analgesic activity on inflamed
10. tissue", Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., Vol. 109, pág. 409 (1957), se considera que la dosis-analgésica eficaz del ingrediente activo de las composiciones de la presente invención está comprendida dentro de la gama de 1 a 20 mg por kilogramo de peso del cuerpo del mamífero. Se puede
15. administrar esta dosis una vez por día o se la puede dividir e ingerir a intervalos determinado durante el día. Sin embargo, en cada caso específico, el médico que atiende el caso determinará la dosis, la cantidad y la frecuencia, teniendo en cuenta factores relacionados de la salud del sujeto.
- 20.

Se puede administrar los compuestos de la presente invención como tales, o juntamente con portadores apropiados que son farmacéuticamente aceptables. Se elige el portador de acuerdo con la vía de administración que se debe



- utilizar, como así también de acuerdo con las propiedades físicas de los compuestos y la práctica normal farmacéutica. En una forma preferida de acuerdo con la presente invención, se administra oralmente las composiciones de la invención, aunque también es eficaz la administración parenteral y se encuentra dentro del alcance de la invención. Estas preparaciones pueden efectuar formas sólidas, como por ejemplo tabletas y cápsulas, o formas líquidas como por ejemplo jarabes, elixires, emulsiones e inyectables.
- 5.
- 10.

- En las formulaciones de preparaciones farmacéuticas, se puede emplear sustancias tales que no reaccionen con los compuestos, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, glicoles de polialquileno y jalea de petróleo.
- 15.

- Los siguientes ejemplos muestran formulaciones típicas en tabletas, elixires y cápsulas, que incorporan las formas tangibles de poner en práctica la presente invención. Se ilustra estas formulaciones a simple título de ejemplo y no se debe interpretar limitaciones.
- 20.



EJEMPLO 3

Formulación para Elixir

<u>Fórmula</u>	<u>g/lt</u>
Clorhidrato de 1-isopropil-3-fenil-3-azetidínol	20
Citrato de sodio, USP	10
5. Benzoato de sodio, USP	1
Solución de sorbitol, USP	200
Glicol propilénico, USP	50
Sacarosa, calidad para alimentación	600
Aceite de menta, 0,1 ml	
10. Agua purificada, USP, c.s.p., 1,0 lt	

Se disuelve sucesivamente el citrato de sodio, benzoato de sodio y clorhidrato de 1-isopropil-3-fenil-3-azetidínol en aproximadamente 300-400 ml de agua purificada, con calentamiento suave y agitación. A la solución clara se agrega la solución de sorbitol, glicol propilénico y sacarosa, y se agita hasta homogeneidad. Se enfría la tanda a la temperatura ambiente y se agrega el aromatizante aceite de menta. Se agrega 5 g de un auxiliar de filtración apropiado (Hi flow super cel-Johns Mansville) y se filtra la solución. Se lleva la solución hasta el volumen final (1,0 lt) mediante agua purificada adicional. Se embotella el jarabe en envases de tamaño apropiado. Cada cucharita de té (5 ml) de esta formulación proporciona 100 mg del azetidínol activo.



EJEMPLO 4

Formulación para Tabletas

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (g)</u>
1-isopropil-3-fenil-3-azetidinol	100
5. Lactosa	400
Almidón de maíz	240
Almidón de maíz bajo la forma de pasta al 10%	20

10. Se mezcla el 1-isopropil-3-fenil-3-azetidinol, lactosa y almidón de maíz, y se hace pasar a través de un molino pulverizador si fuera necesario. Se granula la mezcla con la pasta de almidón y se agrega agua adicional, si fuera necesario, para producir una granulación húmeda. Se hace pasar la granulación a través de un molino de impacto de manera de producir gránulos de malla 8-12. Se esparce la

15. granulación sobre bandejas y se seca en un horno con tiraje a 35-40°C. Se reduce la granulación, así secada, a malla 16-24. Se mezcla los precedentes 760 g de granulación "húmeda" con 32 g de almidón de maíz y 30 g de estearato de magnesio hasta que se obtiene una mezcla uniforme. Se com-

20. prime en tabletas de 500 mg cada una, y cada una de las cuales contiene 62,5 mg del ingrediente activo.



EJEMPLO 5

Formulación para Cápsulas

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (g)</u>
Clorhidrato de 1-isopropil-3-fenil-3-azetidinol	400
5. Lactosa	1590
Estearato de magnesio	10

10. Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa y se introduce, mezclando, en el estearato de magnesio. Se llena cápsulas de gelatina dura con 500 mg cada una de la mezcla así obtenida, de modo de producir cápsulas que contienen 100 mg de clorhidrato de 1-isopropil-3-fenil-3-azetidinol.

Numerosas otras variantes resultarán evidentes para los entendidos en esta técnica, dentro del principio de la presente invención.

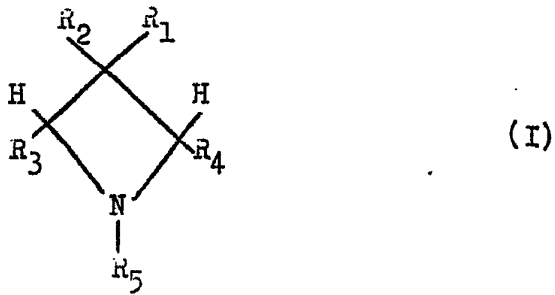


REIVINDICACIONES

=====

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 741.205, del 28 de Junio de 1.968.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azetidinol de la fórmula general I



10.

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en que

15.

R_1 representa hidroxilo libre o hidroxilo esterificado por un ácido o alcoxilo inferior, que puede estar sustituido por hidroxilo, farmacéuticamente aceptable,

20.

R_2 representa fenilo que puede estar sustituido, por hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior, fluor, cloro, bromo o trifluo-



rometilo,

R_3 y R_4 representan, cada una, hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo, y

R_5 representa alquilo inferior, cicloalquilo, alqueno inferior, cicloalqueno o fenilalquilo

5.

inferior, en donde la fracción de fenilo puede estar sustituida por fluor, cloro, bromo, hidroxilo o alcóxido inferior y en donde cada una de

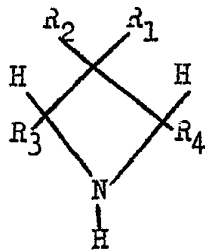
10.

estas fracciones de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno o alqueno puede estar sustituida por hidroxilo,

que comprende condensar un compuesto de la fórmula general

II.

15.

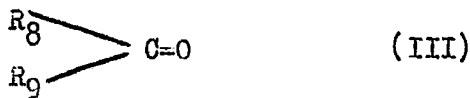


(II)

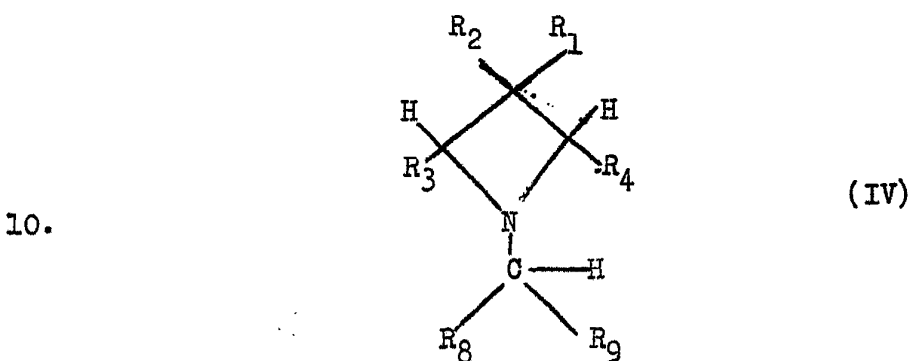
20.

en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 estan de acuerdo con lo definido anteriormente, con un compuesto oxo de la fórmula general

III



5. y reducir, preferentemente in situ, el condensado resultante, con lo que se obtiene un compuesto de la fórmula general IV



en donde $\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ R_8 \\ \diagup \\ R_9 \\ C- \end{array}$ representa la agrupación R_5 requerida,

15. y que para transformar un producto final en otro producto final, el compuesto de la fórmula I o una sal del mismo, se somete, si se desea, a una o más de las reacciones siguientes:

- 20.
- i) conversión de una sal de un compuesto de la fórmula I en la base libre,
 - ii) conversión de una base libre de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable,



5. iii) conversión de un grupo eterificado o esterificado, que constituye R_1 en un grupo hidroxilo libre, y
- iv) conversión de un grupo hidroxilo libre, que constituye R_1 en un grupo hidroxilo eterificado o esterificado.
10. 2. Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general (II), en donde R_1 es un grupo alcooxiloxilo inferior.
3. Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general (II), en donde R_1 es acetoxilo o propionoxilo.
15. 4. Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general (II), en donde R_1 es un grupo hidroxilo libre.
20. 5. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general (II), en donde R_3 es metilo y R_4 es metilo o hidrógeno.
6. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera



de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general (II), en donde R_3 y R_4 , ambas, son hidrógeno.

5. 7. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que se utiliza como compuesto de la fórmula general (III), formaldehído.

8. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que se utiliza como compuesto de la fórmula general (III), acetona.

10. 9. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que la reducción se realiza por medio de hidrogenación catalítica.

10. 10. Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado en que el catalizador es paladio.

15. 11. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que la reducción se realiza in situ en la mezcla reaccional de condensación.

12. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azetidíno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 26 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 27 de Junio de 1969

p.a.

JAIMÉ ISERN