

np/

Caso 8678

302541



302541

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

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana -  
domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln  
Avenue,

por:

"Procedimiento para la preparación de ácidos levialifáticos".

====:oOo:====

M e m o r i a   d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a un procedimiento nuevo para preparar ácidos (3-indolil)-levialifáticos N-1-sustituídos, y mas concretamente, a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula representada por Fórmula I



302541

en la adjunta hoja de fórmulas, donde  $R_1$  es un radical acilo aromático de menos de 3 anillos soldados;

$R_2$  es un levialquilo;

5  $R_3$  es un radical seleccionado del grupo que forman hidrógeno y levialquilos;

$R_4$  es un radical escogido del grupo compuesto de hidrógeno, alquilo, alquilpirrolidilo, alquilpiperidilo, alquilmorfolilo, alquilpiperacilo y aminoalquilo sustituido; y

10  $R_5$  es un radical elegido del grupo compuesto de hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, amino simple o sustituido, morfolinilo, pirrolidinilo y piperacinilo.

15 Los compuestos de ácido (1-aroil- o hetero-aroil-3-indolil)-levialifático de la fórmula I poseen una gran actividad antiflogística, y algunos son también útiles en el tratamiento de artritis, trastornos dermatológicos y afecciones análogas que responden al tratamiento con productos antiinflamatorios.

20 La acilación de ácidos  $\alpha$ -(3-indolil)-levialifáticos en la posición N-1 requiere formar previamente el anión. Esto, en indoles simples o sustituidos, no es posible en condiciones básicas normales, por lo que la sal sódica se obtiene utilizando hidruro de sodio. Además, el ácido carboxílico, según se indica en la fórmula precedente, debe  
25 protegerse para evitar que se forme un anhídrido con el acilante. Esta protección se consigue, por ejemplo, obteniendo el éster tercibutílico del grupo ácido antes de acilar. Otro modo de protección consiste en formar el éster bencílico, que puede reducirse mas tarde. Además, al tratar de hidrolizar  
30 después el éster, es necesario emplear una hidrólisis ácida, pues en condiciones básicas se hidrolizará fácilmente



302541

también el N-1-arcoilo o heteroarcoilo.

Se ha comprobado que es fácil formar un anión en la posición N-1, en condiciones básicas acuosas, sin emplear hidruro de sodio, utilizando los 2,-3-dihidroderivados de los ácidos  $\alpha$ -(3-indolil)-levialifáticos; y también que, por estar hidrogenado el compuesto de indolina, el acilderivado es perfectamente estable en medio alcalino. Por otra parte, la protección del grupo ácido se hace innecesaria, pues se formará la sal sódica del ácido, que es bastante estable para evitar que se forme anhídrido de arcoilo.

Por consiguiente, este procedimiento ofrece varias ventajas frente a la aplicación del procedimiento de hidruro de sodio. Empleando el compuesto de indolina en vez del de indol correspondiente, la formación de un anión en N-1 en medio básico acuoso resulta mas fácil que en el de hidruro sódico.

Otra ventaja es que no se necesita formar un éster en el grupo ácido, porque el compuesto de indolina permite obtener una sal sódica estable del ácido.

La primera fase del procedimiento consiste en reducir el ácido indolilacético sustituido al ácido indolilacético 2,3-dihidrosustituido. El ácido 2,3-dihidroindolilacético se trata con un cloruro o anhídrido de un ácido aroílico o heteroaróilico, en presencia de una base. El ácido 2,3-dihidro-indolilacético sustituido en N-1 así formado se aísla y se pone en un disolvente inerte, al que se agrega cloranilo. El ácido indolilacético N-1-sustituido resultante se aísla luego de la mezcla en reacción. En la Fórmula 2 de la hoja de fórmulas se expone un esquema de reacciones de este procedimiento.



302541

Este procedimiento es aplicable a los compuestos indicados en la fórmula I, donde  $R_1$  puede ser un radical acilo aromático de menos de 3 anillos soldados, como cloruros o anhídridos de ácidos aroil- o heteroaroil-carboxílicos. Estos grupos acilo se pueden sustituir en el anillo aromático con grupos hidrocarburo o con sustitutos funcionales. Son aroilsustitutos adecuados los grupos benzoilo, bifenilo, carbonilo y naftoilo, que pueden contener no menos de un sustituto funcional. Este sustituto puede ser un grupo hidroxilo simple o esterificado, como un levialcoxi, por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi o aliloxi; un grupo ariloxi o aralcoxi, por ejemplo, fenoxi, benciloxi, etc.; o bien un radical nitro; un halógeno como cloro, bromo, yodo o flúor; un grupo amino simple o sustituido, como levialquilamino, levidialquilamino, amidina y aminas sulfonadas. También sirve un radical mercapto simple o sustituido, como metiltio, etiltio o propiltio.

El radical aroilo en N-1 puede ser haloalquilado, como trifluorometilo, trifluoroetilo o análogo. Además, el radical aroilo puede contener un grupo sulfamilo, ciano, sulfamido o dialquilsulfamido, o bien un carboxi-sustituto o un derivado del mismo. En los compuestos preferidos, el radical N-1-aróilo es benzoilo, y el sustituto funcional está en la posición para del anillo hexámero, como p-clorobenzoilo, p-metiltiobénzóilo o similares.

Por otra parte, el grupo N-1 puede ser un heteroacilsustituto, mas concretamente un heteroaróilsustituto, donde el hetero-grupo representa un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros. Ejemplos de tales radicales son los anillos de furilo, tienilo, pirrilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piracinilo, piridilo, alquilpiridilo, pirazolilo,



302541

imidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo e isoxazolilo.

La posición 2 del núcleo del anillo de indol (R<sub>2</sub> en la fórmula I) puede ser hidrógeno, aunque se prefiere un grupo levialquilo, como metilo, etilo, propilo, butilo y análogos, así como un radical alifático no saturado, como alilo, vinilo o similares.

El radical R<sub>3</sub> (según se indica en la fórmula I) puede consistir en hidrógeno o levialquilo, como metilo, etilo, propilo, butilo y similares; los grupos preferidos son hidrógeno o metilo.

En la fórmula I, R<sub>4</sub> puede ser hidrógeno o derivados de ácido levialifático, como acético, propiónico, butírico, valeriánico, acrílico y similares. Para este grupo se prefieren hidrógeno o t-butilo.

La posición R<sub>5</sub> en la fórmula I puede ser hidrógeno, y mejor un levialquilo, levialcoxilo o amino simple o sustituido. Ejemplos de levialquilo y levialcoxilo son metilo, etilo, propilo, t-butilo, metoxi, etoxi, propoxi y similares. El grupo amino sustituido puede ser monoalquil- o dialquilamino, como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino y similares. Sin embargo, R<sub>5</sub> no se limita a esta clase; puede ser también hidroxilo, halo, carboxilo, pirrolidino, morfolinilo o piperacínilo.

Compuestos representativos de los considerados en este invento son los siguientes:  $\alpha$ -(1-p-clorobenzoil-2-metil-3-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo,  $\alpha$ -(1-p-clorobenzoil-2,5-dimetil-3-indolil)-acetato de metilo,  $\alpha$ -(1-p-metil-tiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, ácido  $\alpha$ -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-pro-



302541

5 piónico,  $\alpha$ -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetamida,  $\alpha$ -(1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetamida,  $\alpha$ -[1-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-propionato de etilo,  $\alpha$ -[1-(2'-furoil)-2,5-dimetil-3-indolil]-propionato de bencilo,  $\alpha$ -[1-(nicotinoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-acetato de propilo,  $\alpha$ -[1-(naftoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-acetato de bencilo,  $\alpha$ -[1-(4'-tiazolil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-propionamida, sus derivados ácidos, y similares.

10 La primera fase del procedimiento comprende la reducción de un ácido  $\alpha$ -(3-indolil)-levialifático en presencia de un disolvente como levialcanol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y similares) o dioxano; es preferible etanol. Se emplea un catalizador como cloruro de paladio, cloruro de platino, o mejor níquel Raney, en cantidad  
15 de 2 a 50 g por mol de material de partida, y con preferencia, 30 g de níquel Raney. La temperatura de reacción varía entre 50° y 150°C, y su duración es de cinco a treinta horas, a una presión de hidrógeno de 10 a 100 atmósferas. Con preferencia, la reacción se lleva a cabo a 100°C, durante 14-  
20 16 horas, a 70-80 atm. de hidrógeno.

25 El catalizador se retira después por filtración, y el residuo se cristaliza en un levialcanol, como metanol, etanol, isopropanol y similares, en acetato de etilo y éter de petróleo, o en cloruro de metileno y ciclohexano, que es lo preferido.

30 La acilación del ácido  $\alpha$ -(3-indolin)-levialifático a su derivado N-sustituído es posible mediante reacción de 1-3 moles de un cloruro o anhídrido de ácido aroflíco o heteroaróflíco con 1 mol del ácido  $\alpha$ -(3-indolin)-leviali-



362541

fático, en presencia de 3-10 moles de una base fuerte acuosa, como hidróxido sódico, hidróxido potásico o similares. Pero se prefiere la reacción de 2 moles de un cloruro de ácido arcoil- o heteroarcoilcarboxílico con 1 mol de ácido  
5  $\alpha$ -(3-indolin)-levialifático, en presencia de 3 moles de hidróxido sódico.

La mezcla se agita luego durante 1-5 horas (mejor 2-3 horas) entre 10 y 150°C (con preferencia, 35-40°C). Se enfría a temperatura ambiente o menor, y se acidifica con  
10 un ácido inorgánico concentrado u orgánico hidrosoluble, como ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, oxálico o similares; se prefiere emplear ácido clorhídrico. La mezcla cruda se filtra luego, se lava con agua, y se extracta con éter, levialcoholes o agua caliente. El residuo de evaporar el disolvente se recristaliza en levialcoholes como metanol, etanol,  
15 isopropanol o similares, alcoholes acuosos, cloruro de metileno-ciclohexano, o acetato de etilo-éter de petróleo. El disolvente empleado suele ser etanol de 85%.

La fase final del procedimiento comprende la  
20 oxidación del ácido  $\alpha$ -(3-indolin)-levialifático aislado, N-1-sustituído a ácido  $\alpha$ -(3-indolil)-levialifático igualmente sustituido en N-1. Para ello, se añade el compuesto indolínico a un disolvente aromático, como benceno, xileno, fenetol, anisol o similares, o a ácido acético (se prefiere  
25 benceno), y se agregan 1-5 moles de cloranilo (mejor 2 moles) a 1 mol de esa solución indolínica. La mezcla reaccionante se mantiene entre 80 y 170°C (mejor a la temperatura de reflujo del disolvente particular) durante una a tres horas (mejor dos horas). También se puede oxidar empleando níquel  
30 Raney previamente inactivado en xileno hirviendo, o paladio



al 10% sobre carbón vegetal en decalina hirviendo, o selenio sin disolventes.

5 El disolvente se retira en vacío, y el residuo se disuelve en un alcohol levialifático, como metanol, etanol, isopropanol o similares, con preferencia en acetona. La solución se filtra, y el filtrado se concentra hasta sequedad. El producto crudo se cristaliza en un disolvente, como alcoholes acuosos, dioxano, ácido acético, acetato de etilo y ciclohexano, o cloroformo (mejor en t-butanol), para  
10 obtener el ácido  $\alpha$ -(3-indolil)-levialifático sustituido en N-1.

Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, sin idea alguna de limitación del invento.

15 EJEMPLO 1<sup>a</sup> - Acido 2-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-3-indolilacético.

Una mezcla de 10,0 g de ácido 2-metil-5-metoxiindol-3-acético en 120 ml de etanol y 15 g de níquel Raney se hidrogena durante 15 horas a 100°C y 70 atm. de hidrógeno.

20 El catalizador se elimina por filtración, y el residuo se cristaliza en cloruro de metileno y ciclohexano, para obtener ácido 2-metil-5-metoxi-2,3-dihidroindol-3-acético.

25 EJEMPLO 2<sup>a</sup> - Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-2,3-dihidroindol-3-acético

A una solución acuosa de 11 g de ácido 2-metil-5-metoxi-2,3-dihidroindol-3-acético, previamente disuelta en 25 ml de NaOH 12n, se añaden 18 ml de cloruro de p-clorobenzoil. Esta solución se agita en medio alcalino a  
30 menos de 40°C. La mezcla se enfría luego, y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El producto filtrado crudo



302541

se lava con agua, y se extracta con 4 x 100 ml de agua caliente. Este residuo, recristalizado en etanol de 85%, da ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-2,3-dihidroindol-3-acético.

5

EJEMPLO 3º - Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxiindol-3-acético.

10

A una solución de 5,0 g de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-2,3-dihidroindol-3-acético en 80 ml de benceno se añaden 7,5 g de cloranilo. La mezcla reaccionante se calienta luego dos horas a reflujo. El disolvente se elimina en vacío, y el residuo se disuelve en acetona. La solución se filtra, y el filtrado se concentra hasta sequedad. Este residuo se recristaliza en t-butanol y da ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-indol-3-acético.

15

EJEMPLO 4º.-

20

25

30

Se sigue el procedimiento del ejemplo 2º, empleando cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, cloruro de p-fenoxibenzoilo, cloruro de p-trifluoroacetilbenzoilo, cloruro de p-N,N-dimetil-sulfamilbenzoilo, cloruro de 3-furoilo, cloruro de ácido 1-metil-imidazol-5-carboxílico, cloruro de ácido 1,3-dimetil-2,3-dihidro-2-oxoimidazol-4-carboxílico, cloruro de 1-metil-bencimidazol-2-carboxilo, cloruro de 5-fluoro-2-tenoilo, cloruro de 3-tenoilo, cloruro de 5-nitro-2-furoilo, cloruro de 1-metil-indazol-3-carboxilo, cloruro de 1-metil-6-nitro-indazol-3-carboxilo, cloruro de oxazol-4-carboxilo, cloruro de benzoxazol-2-carboxilo, cloruro de tiazol-4-carboxilo, cloruro de tiazol-2-carboxilo, cloruro de 2-fenil-tiazol-4-carboxilo, cloruro de 2-bencilmercaptotiazol-4-carboxilo, cloruro de p-acetilbenzoilo, cloruro de N,N-dimetil-p-carboxamidobenzoilo, cloruro de p-cianobenzoilo, cloruro de p-carbometoxibenzoilo, cloruro de p-formilbenzoilo, cloruro de p-trifluorome-



3 1941

tiltiobenzóilo, cloruro de N,N-dimetil-p-sulfonamidobenzóilo, cloruro de p-metil-sulfinilbenzóilo, cloruro de p-metilsulfonilbenzóilo, cloruro de p-benciltiobenzóilo, cloruro de p-mercaptobenzóilo, cloruro de p-nitrobenzóilo, cloruro de p-dimetilaminobenzóilo, cloruro de p-acetaminobenzóilo, cloruro de o-fluoro-p-clorobenzóilo, cloruro de o-metoxi-p-clorobenzóilo, cloruro de o-hidróxi-p-clorobenzóilo, y cloruro de 2,3,5-triclorobenzóilo, en vez de cloruro de p-clorobenzóilo, para obtener los correspondientes N-aróil y heteroaróilderivados.

EJEMPLO 5º.-

Se sigue el procedimiento del ejemplo 3º, empleando los ácidos 2-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-3-indolilacéticos 1-sustituídos resultantes del ejemplo 4º, en vez de ácido 1-p-clorobenzóil-2-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-3-indolilacético. Se obtienen así los correspondientes ácidos 2-metil-5-metoxi-3-indolilacéticos 1-sustituídos.

EJEMPLO 6º.-

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1º, empleando  $\alpha$ -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo,  $\alpha$ -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-butirato de etilo y los ácidos libres de estos dos compuestos (preparados calentando los citados ésteres con una base y acidificando después la mezcla resultante), en vez de ácido (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético. Así se obtienen respectivamente  $\alpha$ -(2-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-3-indolil)-propionato de etilo y  $\alpha$ -(2-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-3-indolil)-butirato de etilo, y los ácidos libres de estos compuestos.

Con la técnica del ejemplo 1º, empleando (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de  $\beta$ -dimetilaminoetilo,



302541

(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de  $\gamma$ -dimetilaminopropilo, (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de  $\gamma$ -dietilaminopropilo, (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de  $\beta$ -N-piperidiniletilo, (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de  $\beta$ -N-pirrolidiniletilo, (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de N-pirrolidinimetilo, (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de 2'-/1'-metil-pirrolidinimetilo, (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de  $\beta$ -N-morfoliniletilo, (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de 2'-/1'-etilpirrolidinimetilo, y (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de  $\beta$ -N-etil-4'-metilpiperacilo (obtenidos por esterificación de los alcoholes respectivos con ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolil-acético), en vez de este último ácido, se obtienen respectivamente los (2-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-3-indolil)-acetatos de  $\beta$ -dimetilaminoetilo,  $\gamma$ -dimetilaminopropilo,  $\gamma$ -dietilaminopropilo,  $\beta$ -N-piperidiniletilo,  $\beta$ -N-pirrolidiniletilo, N-pirrolidinimetilo, 2'-/1'-metilpirrolidinimetilo,  $\beta$ -N-morfoliniletilo, 2'-/1'-etilpirrolidinimetilo y  $\beta$ -N-etil-4'-metilpiperacilo.

20 EJEMPLO 7<sup>a</sup>.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1<sup>a</sup>, empleando (2-metil-5-dimetilamino-3-indolil)-acetato de metilo, (2-metil-5-amino-3-indolil)-acetato de metilo, (2-metil-5-/1'-pirrolidin-/3-indolil)-acetato de metilo, (2-metil-5-ciano-3-indolil)-acetato de metilo y los ácidos libres de estos compuestos (preparados calentando los ésteres citados con una base, y acidificando la mezcla resultante), en vez de ácido (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético. De este modo se obtienen (2-metil-5-dimetilamino-2,3-dihidro-3-indolil)-acetato de metilo, (2-metil-5-amino-



302541

2,3-dihidro-3-indolil)-acetato de metilo, (2-metil-5-(1-pirrolidin)-2,3-dihidro-3-indolil)-acetato de metilo y (2-metil-5-ciano-2,3-dihidro-3-indolil)-acetato de metilo, y los ácidos libres de estos compuestos, respectivamente.

5

EJEMPLO 8º.-

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1º, empleando  $\alpha$ -(2,5-dimetil-3-indolil)-propionato de etilo,  $\alpha$ -(2-metil-5-etoxi-3-indolil)-propionato de etilo y los ácidos libres de estos compuestos (preparados calentando los citados ésteres con una base y acidificando la mezcla resultante), en vez de ácido (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético. Así se obtienen  $\alpha$ -(2,5-dimetil-2,3-dihidro-3-indolil)-propionato de etilo,  $\alpha$ -(2-metil-5-etoxi-2,3-dihidro-3-indolil)-propionato de etilo, y los ácidos libres de estos compuestos, respectivamente.

10

15

EJEMPLO 9º.-

En vez de ácido 2-metil-5-metoxi-2,3-dihidroindol-3-acético, como en los ejemplos 2º y 4º, se emplean los compuestos obtenidos según los ejemplos 6º, 7º y 8º, para obtener los correspondientes 2,3-dihidroindolderivados 1-sustituídos.

20

EJEMPLO 10.-

En vez de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-2,3-dihidroindol-3-acético, según el ejemplo 3º, se emplean los compuestos obtenidos en el ejemplo 9º, y se obtienen los correspondientes indolderivados 1-sustituídos.

25

====: N O T A :====

Se reivindica como objeto de esta patente:

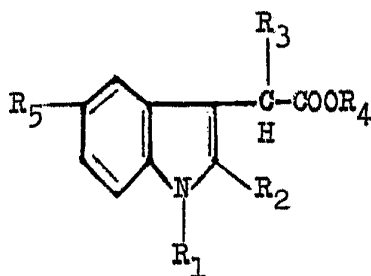
1.- Procedimiento para la preparación de ácidos levialifáticos, y especialmente para preparar un compuesto

30

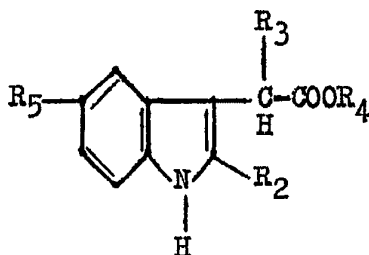


302541

de fórmula



5 donde  $R_1$  es un radical acilo aromático con menos de tres anillos soldados;  $R_2$ , un levialquilo;  $R_3$ , un radical elegido entre hidrógeno y levialquilo;  $R_4$ , un radical escogido del grupo compuesto de hidrógeno, alquilo, alquilpirrolidilo, alquilpiperidilo, alquilmorfolilo, alquilpiperacilo y amino-  
10 alquilo sustituido; y  $R_5$ , un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, amino simple o sustituido y pirrolidino; el cual comprende: 1º, reducir un compuesto de fórmula



15 en un disolvente inerte, con níquel Raney y a una presión de hidrógeno mediana, a 25-120°C, hasta que se absorba la cantidad equivalente de hidrógeno; 2º, aislar el 2,3-hidroindolderivado así obtenido; 3º, acilar el mencionado 2,3-dihidroindolderivado con cloruro o anhídrido de un ácido

4 JUL



302541

5 carboxílico aromático de fórmula  $R_1COOH$ , en un disolvente inerte y en presencia de una base; y 4º, oxidar el indol-derivado N-sustituido resultante con un oxidante suave, en un disolvente inerte.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es clorobenzilo;  $R_2$ , un alquilo;  $R_3$ , hidrógeno,  $R_4$ , hidrógeno, y  $R_5$ , levialcoxilo.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es p-clorobenzilo;  $R_2$ , un alquilo;  $R_3$ , hidrógeno;  $R_4$ , hidrógeno, y  $R_5$ , dialquilamino.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es p-clorobenzilo;  $R_2$ , un alquilo;  $R_3$ , un levialquilo;  $R_4$ , hidrógeno, y  $R_5$ , levialcoxilo.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que  $R_2$  es metilo, y  $R_5$ , metoxilo.

6.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que  $R_1$  es p-metiltiobenzilo.

20 7.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que  $R_1$  es p-metiltiobenzilo.

8.- Procedimiento según la reivindicación 4, en el que  $R_1$  es p-metiltiobenzilo.

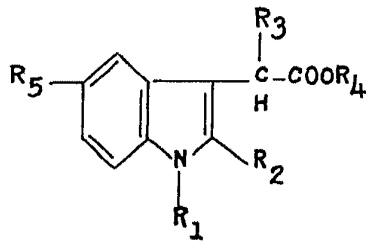
9.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que  $R_2$  es metilo, y  $R_5$ , dimetilamino.

25 10.- Procedimiento según la reivindicación 4, en el que  $R_2$  es metilo;  $R_3$ , metilo, y  $R_5$ , metoxilo.

11.- Procedimiento para la preparación de ácidos levialifáticos.

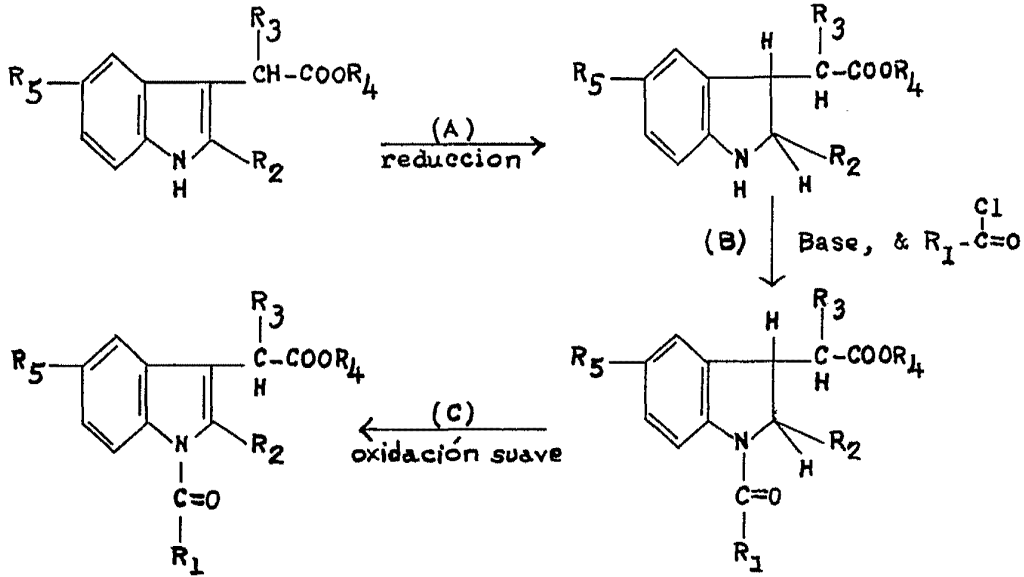
Esta memoria consta de catorce páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 4 JUL 1984  
P.A.



I

FORMULA 1



FORMULAS 2

*[Handwritten signature or scribble]*