

435.604



MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacion-
alidad alemana, domiciliada en l Berlin -
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
men, Waldstrasse 14, (ALEMANIA); por: -
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE
RIVADOS DE INDOLILACETILAMINOACIDOS".

Ini. Cl:	0073 // 1961K	-----00000000-----
----------	---------------	--------------------

Es sabido que ácidos 3-indolilacéticos sustituidos
tales como por ejemplo el ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-
2-metil-3-indolilacético (indometacina) poseen buenas propie-
dades inhibitoras de la inflamación. Una desventaja conocida
5 de estos compuestos es, no obstante, su pequeño índice tera-
péutico. Incluso con pequeñas dosificaciones aparecen lesio-
nes epiteliales estomacales o úlceras estomacales (Mathies,
Med. Klinik 60, 1863-1868 (1965), Bhargava, K.P., Europ. J.
Pharmacol. 22, 191-195 (1973), Green, D., P.G. Goode y A. B.
10 Wilson, 1969 Fourth International Congress on Pharmacology,
Basilea, Suiza, página 104, Somogyi, A., K. Kovacs y H. Selye,
J. Pharma. Pharmacol. 21, 122 (1969)).

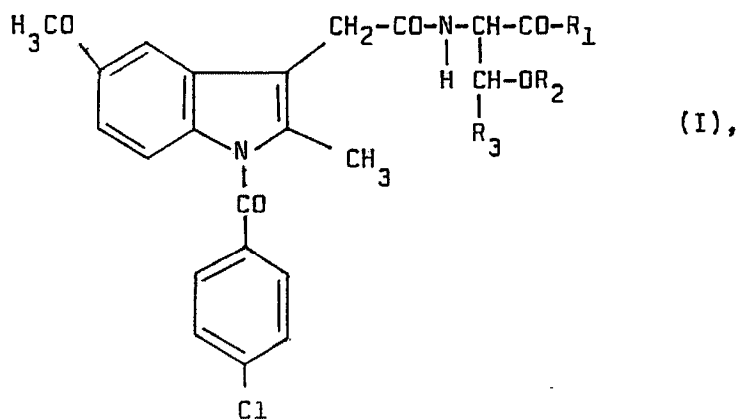


1975

En la memoria de patente de los Estados Unidos - -
3.336.194 se describen amidas secundarias y terciarias de los
correspondientes ácidos 3-indolil-acéticos que, según los des-
cubrimientos de la solicitante, son menos activos que la indol-
5 metacina. De la patente japonesa 47-44 221 se conoce el deri-
vado de metionina de la indometacina que, en comparación con
la indometacina, manifiesta asimismo una disminución de efec-
to.

Es misión del invento poner a disposición compues-
10 tos que posean la elevada actividad de la indometacina y que
al mismo tiempo sean mejor compatibles y tolerables para el
estómago y sean menos tóxicos. Se ha encontrado ahora que de-
terminados derivados de aminoácidos de la indometacina reúnen
en sí las favorables propiedades de la indometacina, sin po-
15 seer al mismo tiempo las desventajas arriba descritas.

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos derivados de indolilacetileminoácidos de -
la fórmula general I,





en donde R_1 representa OH, NH_2 , HNR_4 ó OR_4 , representando R_4 en cada caso un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo;

5 R_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo C_{1-4} o un grupo bencilo y

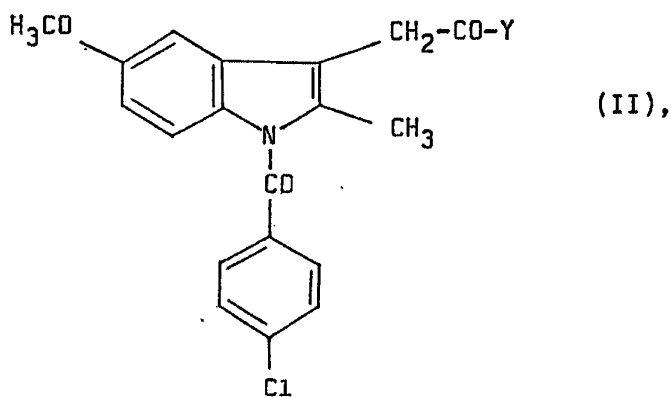
R_3 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, así como las sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas.

10 Los compuestos de la fórmula I poseen un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, pueden presentarse tanto en forma de racematos como también en forma de antípodos ópticos.

15 Como un grupo alcoholo R_2 y R_4 deben entenderse - preferiblemente los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo y ter-butilo.

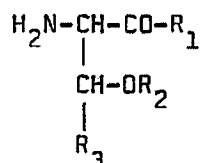
El procedimiento para la preparación de los derivados de indolilacetilaminoácidos de la fórmula general I, está caracterizado porque:

20 a) se hace reaccionar un derivado activado del ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil-acético de la fórmula II



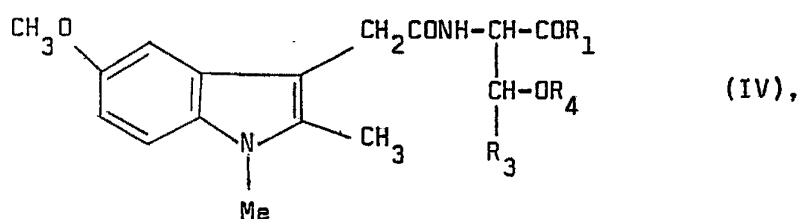


en donde Y representa un radical activador del grupo carboxi-
lo, con derivados de serina de la fórmula general III



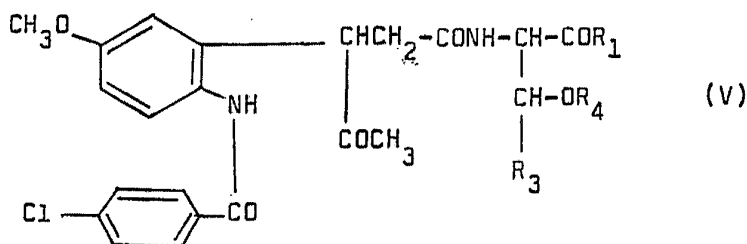
5 en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la
fórmula I, o con una sal del ácido libre; o
b) se hace reaccionar un derivado de indolilacetilaminoácido
de la fórmula general IV

10



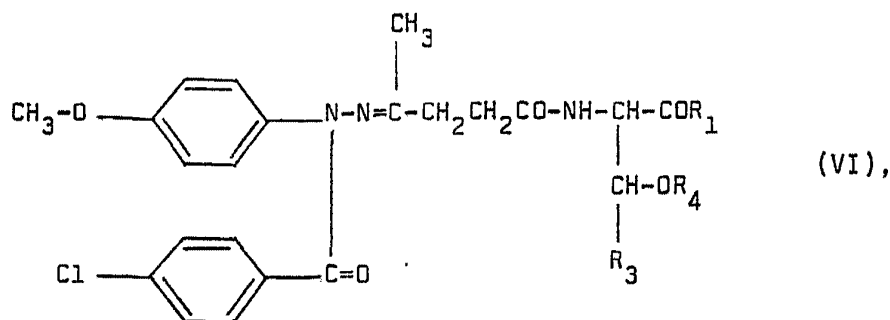
15

donde R_1 y R_3 poseen los significados arriba mencionados, R_4
significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo C_{1-4} , un
grupo bencilo, un grupo tetrahidropirranilo o un grupo alcanoi-
lo con 1 a 6 átomos de carbono y Me significa un átomo de me-
tal alcalino, en un disolvente inerte, con un halogenuro, -
anhídrido o azida del ácido para-clorobenzoico; o
c) se somete a ciclización un derivado de ácido orto-amino-
fenilpropiónico de la fórmula general V



en donde R_1 , R_3 y R_4 poseen los significados arriba mencionados; o

d) se somete a ciclización un derivado de fenilhidrazona de la fórmula general VI



en donde R_1 , R_3 y R_4 poseen los significados antes mencionados en presencia de ácidos minerales o de ácidos de Lewis, se separan grupos protectores eventualmente presentes, y los ácidos libres de la fórmula general I se transforman en sus sales con una base fisiológicamente compatible o se esterifican.

La síntesis de los nuevos compuestos de acuerdo con la variante de procedimiento a) se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos usuales de copulación o acoplamiento de péptidos, tal como se describen a modo de ejemplo en la monografía de JAKUBKE y JESCHKEIT "Aminosäuren, Peptide, Protei



ne", (aminoácidos, péptidos, proteínas), Akademie-Verlag Berlin (1973), preferiblemente de acuerdo con el método del anhídrido mixto del cloruro, de la azida, de la carbodiimida, del carbodiimidazol y del éster activado.

5 En la copulación se puede trabajar en disolventes polares o no polares. Como disolventes pueden utilizarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, cloroformo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametiltriámina de ácido fosfórico. En casos especiales puede trabajarse también
10 en presencia de agua.

 Para la copulación del derivado de indometacina de la fórmula general II con un aminoácido libre de la fórmula - III ($R_1 = OH$) se emplea preferiblemente su sal, que es formada "in situ" por adición de una base terciaria, tal como por
15 ejemplo trietilamina o N-metilmorfolina. Después de la copulación se puede obtener eventualmente el ácido libre a partir de la sal.

 La reacción se lleva a cabo a muy bajas temperaturas, preferiblemente a -20 hasta $-5^\circ C$, y sólo en casos excepcionales a 0 hasta $+20^\circ C$.
20

 Como ejemplos de ácidos indolilacéticos activados de la fórmula general II se mencionarán anhídridos mixtos, por ejemplo con ésteres de ácido clorocarbónico, el anhídrido interno, el cloruro, la azida, la imidazolida o ésteres activos
25 del ácido indolilacético con compuestos hidroxílicos, tales como para-nitrofenol, orto-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, 2,4,5-triclorofenol, pentaclorofenol, pentafluorofenol, N-hidrox-



succinimida, N-hidroxiftalimida, 1-hidroxibenzotriazol o 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina.

5 La formación del ácido indolilacético activado y la copulación de péptidos se pueden efectuar de modo sucesivo o simultáneo. Un aislamiento del ácido indolilacético activado no es necesario en general.

De acuerdo con el método de los anhídridos mixtos - se hace reaccionar indometacina de la fórmula II en que $Y = OH$, por ejemplo, con un éster de ácido clorofórmico en un disolven
10 te orgánico tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo o dietoxietano, en presencia de una base, preferiblemente trietilamina, a temperaturas entre alrededor de -20 y $-10^{\circ}C$, para formar el anhídrido mixto. A esta solución de - reacción se añade luego gota a gota la solución de una sal, de
15 un éster, de una amida o de un éter de la fórmula general III y se sigue agitando a la temperatura antes mencionada de -20 a $-10^{\circ}C$. La solución de sal puede ser preparada con un disolvente orgánico polar y con agua. Además, a partir de indometacina, con agentes separadores de agua, por ejemplo con dicit
20 clohexilcarbodiimida en un disolvente orgánico polar se puede preparar el anhídrido, que luego es hecho reaccionar adicionalmente con el correspondiente derivado de aminoácido de la fórmula general III. La reacción se puede llevar a cabo también haciendo actuar sobre indometacina simultáneamente dicit
25 clohexilcarbodiimida y el derivado de aminoácido. La reacción se lleva a cabo a temperaturas preferiblemente de 0 a $20^{\circ}C$. Otra posibilidad más consiste en que se hace reaccionar indome



tacina con carbonildiimidazol en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperaturas de alrededor de 0°C para formar la imidazolida, y ésta se hace reaccionar ulteriormente con un derivado de aminoácido de la fórmula general III.

5 De modo usual se preparan otros ácidos indolilacéticos activados de la fórmula II, tales como el cloruro y ésteres activos, y se hacen reaccionar con los derivados de aminoácidos de la fórmula III.

10 El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante b) puede llevarse a cabo también de manera en sí conocida. Así, por ejemplo, derivados de indolilacetilaminoácidos, que se diferencian de los de la fórmula IV en que en lugar del átomo de metal alcalino poseen un átomo de hidrógeno, pueden ser metalizados en un disolvente inerte anhidro con un hidruro de metal alcalino (tal como por ejemplo hidruro de sodio) y se
15 puede hacer actuar sobre las soluciones preparadas de este modo a una temperatura de reacción de -20°C hasta +50°C un halogenuro (preferiblemente el cloruro), un anhídrido o una azida del ácido paraclorobenzoico.

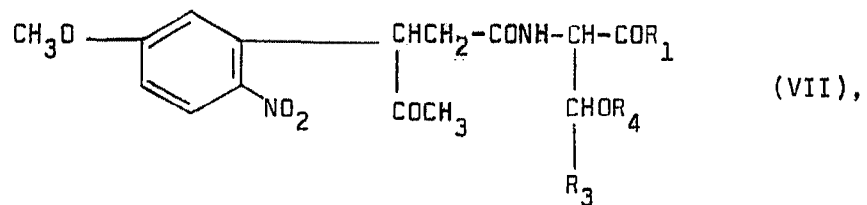
20 Disolventes inertes anhidros apropiados son, por ejemplo, hidrocarburos (tales como benceno o tolueno), éteres (tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano) o disolventes apróticos dipolares (tales como dimetilformamida o hexametiltriámina de ácido fosfórico).
25 co).

Los derivados de indolilacetilaminoácido libres correspondientes a las sales de metales alcalinos de la fórmula



general IV pueden ser preparados de manera en sí conocida. Así, por ejemplo, se puede hacer reaccionar un derivado activo del ácido 5-metoxi-2-metil-3-indolilacético, en las mismas condiciones que se han descrito en la variante de procedimiento a), con un derivado de serina de la fórmula general III.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante c) puede ser llevado a cabo de manera también en sí conocida. Así, por ejemplo, puede hacerse reaccionar un derivado capaz de reaccionar del ácido β -(2'-nitro-5'-metoxifenil)-levulínico, en las condiciones de la variante del procedimiento a), con un derivado de serina de la fórmula general III y se obtiene un compuesto de la fórmula general VII



en donde R_1 , R_3 y R_4 poseen los significados antes mencionados. Estos compuestos pueden ser transformados, en presencia de cloruro de para-clorobenzoilo o de anhídrido de ácido para-clorobenzoico, en las condiciones que se describen en la patente alemana número 1.470.059, en derivados de ácido orto-aminofenilpropiónico de la fórmula general V, que a su vez se ciclizan en estas condiciones para formar derivados de indol de la fórmula general I. Condiciones apropiadas son, por ejemplo, la hidrogenación



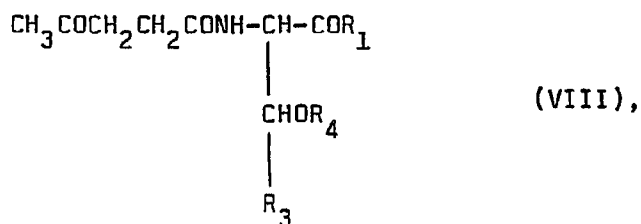
nación de los compuestos de la fórmula VII en presencia de catalizadores de hidrogenación que contienen níquel o paladio en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, un éter (tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.).

5 La variante de procedimiento d) se puede llevar a cabo también según métodos conocidos (R. J. Sandberg: The Chemistry of Indoles (la química de los indoles), Academic Press, Nueva York y Londres 1970).

10 La reacción se lleva a cabo utilizando ácidos minerales (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico) o ácidos de Lewis (por ejemplo trifluoruro de boro, cloruro de zinc) en un disolvente inerte (por ejemplo éteres cíclicos, alcoholes inferiores o disolventes apróticos dipolares).

15 Los compuestos de partida para esta variante del procedimiento se pueden preparar, por ejemplo, del siguiente modo:

20 Un derivado capaz de reaccionar del ácido levulínico es hecho reaccionar en las condiciones de la variante de procedimiento a) con un derivado de serina de la fórmula general III y se obtiene un compuesto de la fórmula general VIII



25 en donde R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados antes mencionados.



Estos derivados de ácido levulínico pueden ser condensados luego con para-metoxifenilhidrazina y ser acilados con cloruro de para-clorobenzoilo, y se obtienen los compuestos de la fórmula general VI. No obstante, por otro lado, es también posible condensar los compuestos de la fórmula general VIII con 1-(4'-metoxifenil)-1-(4'-clorobenzoil)-hidrazina directamente para formar los compuestos de la fórmula general I.

Para la preparación de derivados de indolilacetamino ácidos de la fórmula general I en que R_1 y/o R_2 tienen los significados de hidrógeno según las variantes de procedimiento b), c) y d), es frecuentemente ventajoso, para lograr rendimientos satisfactorios, partir de los compuestos de las fórmulas generales IV, V o VI en los cuales el grupo carboxilo está esterificado y/o el grupo hidroxilo está protegido en forma del tetrahidropirraniléter, de un éster alcanólico o de un benciléter y luego separar estos grupos protectores de manera en sí conocida tras haberse efectuado la reacción.

Para la formación de sales de los compuestos de la fórmula I en que $R_1 = OH$ entran en consideración bases orgánicas e inorgánicas fisiológicamente compatibles, tales como lejía de sosa, etanolamina, dietilamina, N-metilmorfolina, N-metilglucamina, N,N-dimetilglucamina, etc.

El aislamiento y la purificación de los productos de reacción se efectúan de modo usual, por ejemplo por extracción y cristalización.

La actividad inhibidora de la inflamación de los compuestos se ensayó en el ensayo de edema de pata con coad-



yuvante. Ratas de raza Wistar, machos, con un peso de 110-160 g recibieron como agente irritante 0,5 mg de Mycobacterium bu tyricum inactivado en 0,1 ml de parafina poco viscosa en la -
5 pata trasera derecha. 1 hora antes de la inyección del agente irritante se efectuó el tratamiento con la sustancia de ensayo por administración en una sola vez por vía oral. La sustancia de ensayo fue añadida en forma de suspensión con 85 mg % de - Myrj (R) 53 en solución fisiológica de sal común en 1 ml por 100 g de peso corporal.

10 16 y 40 horas después de la irritación se midió el volumen de la pata.

Por cada ensayo se emplearon 5 animales. En las siguientes Tablas la y lb se indica la inhibición porcentual (calculada según $100 - \frac{Y \cdot 100}{Z}$)

15 Y = diferencia media del volumen de las patas del grupo tratado.
Z = diferencia media del volumen de las patas del grupo testigo.

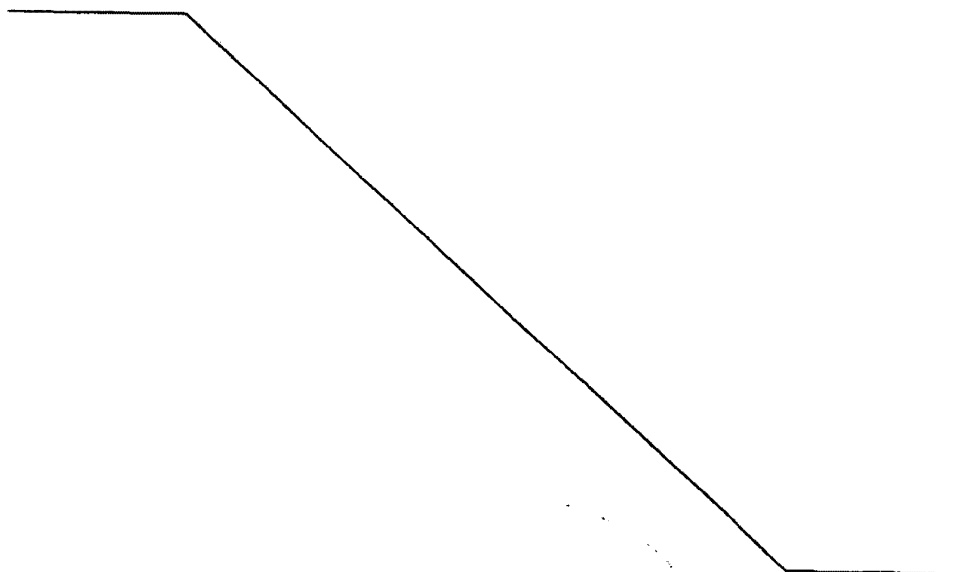




Tabla 1a

5

% de inhibición del edema de pata de rata con coadyuvante después de administración p.o								
Dosis Moles/kg	Indometacina=J		J-metionina [*])		J-serina		J-serin-O-metiléter	
	16 h	40 h	16 h	40 h	16 h	40 h	16 h	40 h
2,23.10 ⁻⁶	20	0	22	0	33	10	34	20
6,9.10 ⁻⁶	43	17	18	0	42	16	43	35
22,3.10 ⁻⁶	47	46	32	9	48	35	55	37

^{*}) Patente japonesa 47-44221 (1972). Se encontró un punto de fusión de 136°C.

Tabla 1b

10

15

% de inhibición del edema de pata de rata con coadyuvante después de administración p.o.					
Dosis Moles/kg	Indometacina=J		J-pirrolidina [*])		Ester bencílico de J-glicina [*]) 16 h
	16 h	40 h	16 h	40 h	
4,1.10 ⁻⁶	28	12	4	0	8
13,9.10 ⁻⁶	55	40	15	0	8
41,9.10 ⁻⁶	55	87	30	13	0

^{*}) Patente de los Estados Unidos 3.336.194 (1967).

20 El ensayo en cuanto a lesión epitelial hemorrágica en el estómago se efectuó con ratas, que habían sido mantenidas en ayunas 16 horas antes del comienzo del ensayo y por la duración del ensayo



que es de 3 horas. La sustancia de ensayo fue administrada por vía oral en forma de suspensión con 85 mg % de Myrj^(R) 53 en solución fisiológica de sal común en 1 ml por 100 g de peso corporal. 3 horas después de la administración de las sustancias se investigó macroscopicamente el estómago.

En la Tabla 2 se indica como valor promedio la lesión epitelial, tomándose como base el siguiente esquema de evaluación:

0 = ninguna;

1 = suave;

2 = grave;

3 = muy grave (en zonas limitadas);

4 = muy grave (lesión propagada por toda la mucosa).

(Bibliografía: E. Marazi-Uberti y otros, *Arzneimittelforschung* 22 (1a) 191 (1972)).

Tabla 2

Lesión epitelial después de 3 horas (estómago)

Dosis Moles/kg	Indometacina (J)	J-serina
$2,23 \cdot 10^{-6}$	0,6	0
$6,9 \cdot 10^{-6}$	0,6	0,2
$22,3 \cdot 10^{-6}$	2,0	1,0

De las Tablas 1 y 2 puede deducirse que en una comparación entre indometacina y derivados de indometacina, son su-



periores los derivados de serina de acuerdo con el invento. De acuerdo con las Tablas 1a y 1b, los derivados de serina son - inhibidores de la inflamación más intensos que los restantes - derivados de indometacina.

5 En la Tabla 2 se demuestra con ayuda del ejemplo del derivado de serina la compatibilidad mejorada con el estómago de los compuestos de serina en comparación con la indometacina.

Los compuestos de la fórmula general I son agentes - inhibidores de la inflamación. Por lo tanto, son objeto del in-
10 vento también preparados farmacéuticos, caracterizados por un contenido de al menos un compuesto de la fórmula general I o - de una sal fisiológicamente compatible del mismo así como sus-
tancias excipientes, sustancias auxiliares y/o agentes diluyen-
tes usuales. Los compuestos pueden ser transformados de manera
15 conocida en formas de administración enterales o parenterales. Como formas de administración enterales entran en consideración tabletas, grageas, cápsulas, soluciones, supositorios o polvos. Para la administración por vía parenteral son apropiadas solu-
ciones o suspensiones para inyección. La dosis diaria es de -
20 desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 1 g, preferi-
blemente de 50 a 200 mg.

EJEMPLO 1

(L)-N- \bar{I} -(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil-acetil \bar{I} -
serina.

25 1,07 g de ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-
3-indolil-acético son disueltos en 30 ml de 1,2-dimetoxietano



y son mezclados con 0,35 g de trietilamina. La solución es enfriada a -10 hasta -15°C, es mezclada con 0,4 g de éster isobutílico de ácido clorofórmico y agitada a aproximadamente -10°C durante 30 minutos. A continuación se añade gota a gota a la solución antedicha una solución de 0,3 g de (L)-serina en 20 ml de dimetilformamida y 15 ml de agua con adición de 0,35 g de trietilamina, manteniendo cuidadosamente una temperatura inferior a -10°C, y se sigue agitando durante 30 minutos, dejándose luego reposar durante la noche a -15°C.

Después de evaporar el disolvente, el residuo es recogido en cloroformo y extraído dos veces con HCl 2 N y luego lavado ulteriormente con agua. Tras concentrar el cloroformo comienza a separarse por cristalización la sustancia; éste es filtrada por succión y nuevamente suspendida con cloroformo.

Rendimiento: 0,65 g (50%).

Punto de fusión: 190°C

$[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ$ (c=0,5; dimetilformamida).

EJEMPLO 2

(D,L)-N- β -(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil-acetil γ -O-metil-serina.

La preparación se efectúa de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de (D,L)-O-metil-serina.

Rendimiento: 55%.

Punto de fusión: 192°C (en metanol).



EJEMPLO 3

Ester metílico de (D,L)-N- $\sqrt{1}$ -(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil-acetil $\sqrt{7}$ -serina.

5 La preparación se efectúa de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de éster metílico de (D,L)-serina. (La solución de éster de serina en dimetilformamida es preparada sin adición de trietilamina y de agua).

Rendimiento: 65%.

Punto de fusión: 120°C (en metanol).

10 EJEMPLO 4

Metilamida de (D,L)-N- $\sqrt{1}$ -(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil-acetil $\sqrt{7}$ -serina.

15 La preparación se efectúa de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de metilamida de (D,L)-serina. (La solución de la metilamida de serina en dimetilformamida se efectúa sin adición de trietilamina y de agua).

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 222°C (en tetrahidrofurano).

EJEMPLO 5

20 (D,L)-N- $\sqrt{1}$ -(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil-acetil $\sqrt{7}$ -treonina.

La preparación se efectúa de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de D,L-treonina.



Rendimiento: 50%.

Punto de fusión: 197°C (en cloroformo/metanol).

EJEMPLO 6

(D)-N- $\sqrt{1}$ -4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolilacetil $\sqrt{7}$ -
serina.

5

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 1 a partir de D-serina.

Rendimiento: 55%.

Punto de fusión: 187°C (en cloroformo).

10

$\sqrt{\alpha} \sqrt{D}^{20} = +6^{\circ} (0,5 \%, \text{ en dimetilformamida}).$

EJEMPLO 7

(D,L)-N- $\sqrt{1}$ -(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolilacetil $\sqrt{7}$ -
serina.

15

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 1 a partir de D,L-serina.

Rendimiento: 63%.

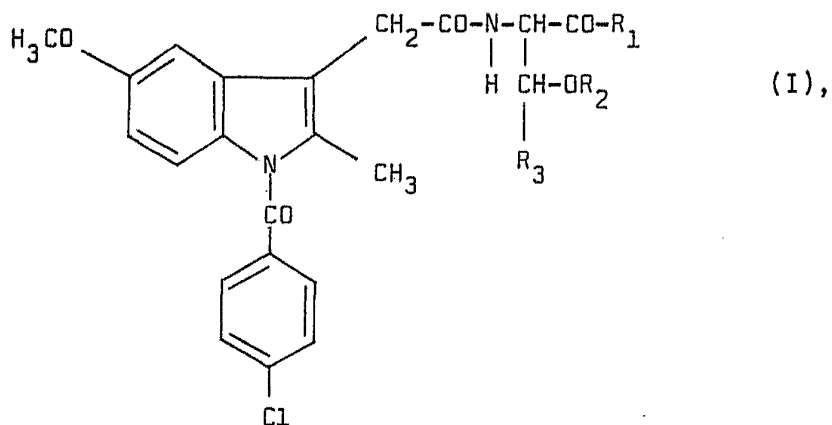
Punto de fusión: 177°C (en cloroformo).

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

20

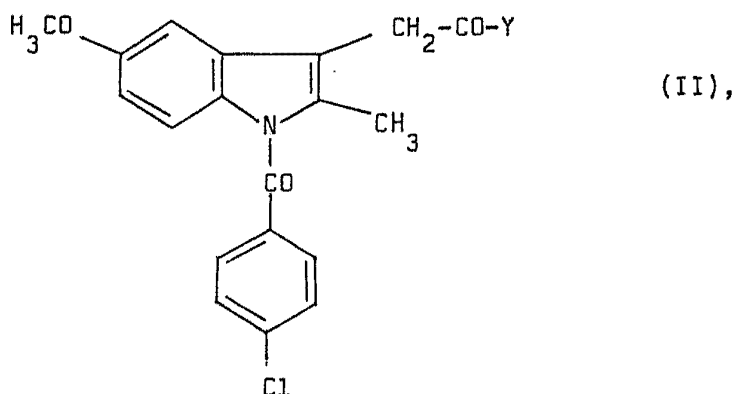
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de indolilacetilaminoácidos de la fórmula general I



5 en donde R_1 significa OH, NH_2 , HNR_4 ó OR_4 , representando R_4
en cada caso un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o
un grupo bencilo; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un gru-
po alcoholo C_{1-4} o un grupo bencilo; R_3 significa un átomo de
10 hidrógeno o el grupo metilo, así como las sales fisiológica-
mente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, caracteri-
zado porque:

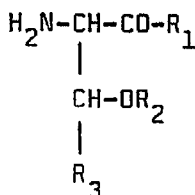
a) se hace reaccionar un derivado activado del ácido 1(4-cloro
benzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil-acético de la fórmula II

15



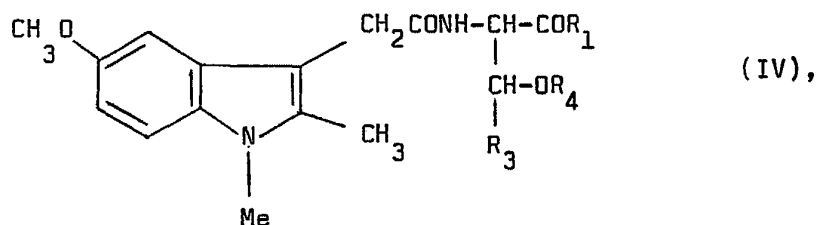


en donde Y representa un radical activador del grupo carboxilo, con derivados de serina de la fórmula general III



- 5 en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la fórmula I, o con una sal del ácido libre; o
- b) se hace reaccionar un derivado de indolilacetilaminoácido de la fórmula general IV

10

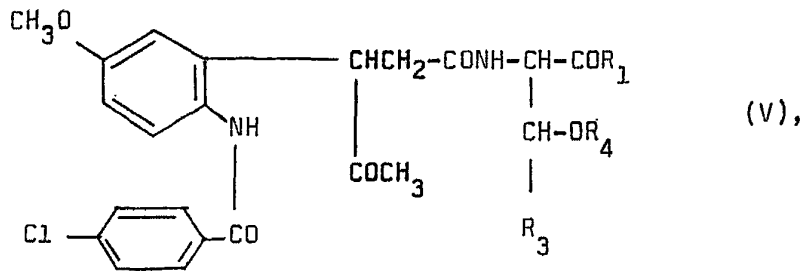


15

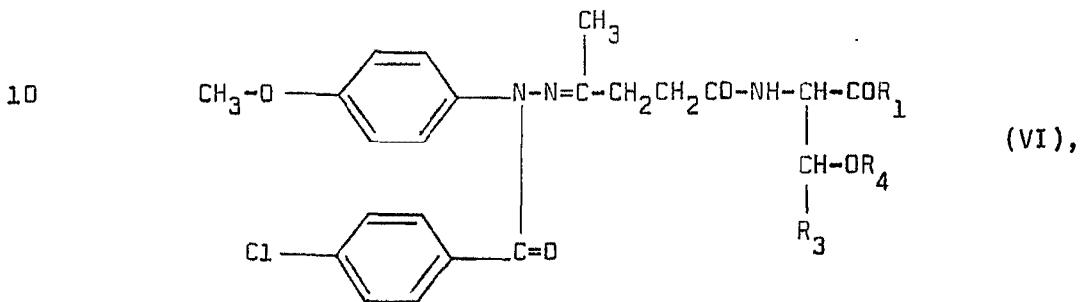
en donde R_1 y R_3 poseen los significados antes mencionados, R_4 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo C_{1-4} , un grupo bencilo, un grupo tetrahidropiraniolo o un grupo alcanoilo con 1 a 6 átomos de carbono y Me significa un átomo de metal alcalino, en un disolvente inerte, con un halogenuro, un anhídrido o una azida del ácido para-clorobenzoico;

o

c) se somete a ciclización un derivado de ácido orto-aminofenilpropiónico de la fórmula general V



5 en donde R_1 , R_3 y R_4 poseen los significados antes mencionados.
 d) se somete a ciclización en presencia de ácidos minerales o de ácidos de Lewis a un derivado de fenilhidrazona de la fórmula general VI



15 en donde R_1 , R_3 y R_4 poseen los significados antes mencionados; se separan grupos protectores eventualmente presentes, y los ácidos libres de la fórmula general I se transforman en sus sales con una base fisiológicamente compatible o se esterifican.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDOLILACETILAMINOACIDOS".

20 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 MAR 1975
 CARLOS FERRER CASSELLAS
 PP

(Handwritten mark)

(Handwritten signature)