

337211

P.- 34.390

15.82-790
"Pantothenyl Esters"
7/21



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

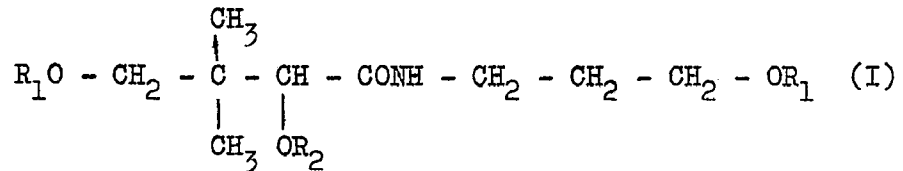
a nombre de ISTITUTO DE ANGELI S.p.A., entidad italiana, establecida en Via Serio 15, Milan, Italia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE D-PANTOTHENOL"



Esta invención se refiere a ésteres de d-pantotenol que tienen propiedades farmacológicas varias.

Según la presente invención se proporcionan 5 ésteres de d-pantotenol que tienen la fórmula general:



10 en la que R_1 representa el radical de un ácido terpénico acíclico o cíclico, y R_2 representa un átomo de hidrógeno o el radical de un ácido terpénico acíclico o cíclico.

Los compuestos según la invención tienen en 15 general la propiedad de favorecer la curación de lesiones, teniendo al mismo tiempo una baja acción irritante al ser aplicados tópicamente, y también una baja toxicidad. Aunque en general los compuestos según la invención son particularmente útiles para activar la 20 curación de las lesiones y llagas o heridas de la piel, con los compuestos pueden tratarse de un modo provechoso ciertas lesiones internas, tales como las úlceras gástricas y las afecciones del tracto gastrointestinal.

En los compuestos de la fórmula I tal y como se han definido anteriormente, R_1 representa preferentemente 25
20.2.67.



5 riblemente el radical de un ácido mono-, sesqui- o di-
terpénico acíclico o cíclico, que contiene de 10 a 22
átomos de carbono. Los ejemplos de dichos ácidos terpé-
nicos incluyen los ácidos geránico, homogeránico, gera-
nilacético, ciclogeránico, citronélico, farnésico, ho-
mofarnésico y farnesilacético.

10 Se observará que los compuestos de la fór-
mula I pueden existir en las formas cis y trans y sus
mezclas, todas las cuales están incluidas en el objeto
de la presente invención.

15 La actividad curativa ha sido estudiada en
cobayas determinando la reducción de una llaga (induci-
da sobre la zona dorsal de la piel), una vez aplicado
el compuesto no diluido bajo examen durante 10 días.
La acción irritante al ser aplicados tópicamente ha
sido estudiada en conejos albinos después de la aplica-
ción local del compuesto sobre la piel intacta, sobre
la piel raspada, sobre la córnea y sobre la mucosa del
pene. Uno de los compuestos preferidos de la presente
20 invención, el trifarnesilacetato de d-pantotenilo, al
que en adelante se denomina en la Memoria DA-1813, ha
dado los resultados siguientes en los ensayos de acti-
vidad curativa:

20.2.67.

20.2.67.

Tratamiento	Nº de cobayas	Disminución de la lesión el día 6º (++)		Disminución de la lesión el 10º día (++)	
		$\bar{x} \pm s_m$	P(+)	$\bar{x} \pm s_m$	P(+)
Control	21	21,95 ± 4,54	-	64,80 ± 8,47	-
DA 1813	21	27,33 ± 5,37	> 0,05	94,23 ± 3,28	0,001 < P < 0,01

(+) Cálculo de probabilidad comparado con el grupo de control

(++) Expresado en forma de tanto por ciento basado en la superficie de la llaga inicial.

\bar{x} representa el valor medio del tanto por ciento y s_m representa la desviación con respecto al valor medio.



337211



Los ensayos para determinar la acción irritante a que se ha hecho referencia anteriormente demuestran que el DA-1813 no causa ninguna acción irritante significativa cuando se aplica tópicamente. Además, el compuesto tiene baja toxicidad, siendo la DL₅₀ (dosis letal) intraperitoneal en ratones de entre 800 y 1600 mg/kg. Además de esto, los estudios de metabolismo llevados a cabo en ratas han demostrado que el DA-1813 no es convertido ni en pantotenol ni en ácido pantoténico después de su administración, lo que indica que su actividad ha de ser adscrita al compuesto per se.

Según una característica adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, tal como han sido descritos anteriormente, que comprende hacer reaccionar d-pantotenol con un derivado reactivo de un ácido terpénico acíclico o cíclico, para llevar a cabo la esterificación. Los derivados reactivos preferidos son los halogenuros y anhídridos del ácido terpénico. Dependiendo de si se ha de obtener el diéster (R₂=H) o el triéster, es deseable hacer reaccionar 1 mol de pantotenol con 2 ó 3 moles, respectivamente, del derivado del ácido terpénico.

Se observará que en los compuestos de la 20.2.67.



fórmula I en los que R_2 es distinto de hidrógeno, R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes. En este último caso los compuestos pueden ser preparados haciendo reaccionar el diéster ($R_2 = H$), con un derivado reactivo, por ejemplo un halogenuro o anhídrido, de un ácido terpenico apropiado.

En un procedimiento particularmente ventajoso según la invención, los compuestos de la fórmula I se preparan haciendo reaccionar d-pantotenol con la cantidad calculada del halogenuro, preferiblemente el cloruro, de un ácido terpénico adecuado, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, y convenientemente entre 50° y 100°C , y en condiciones sustancialmente anhidras. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente que retiene ácidos y un disolvente orgánico inerte, no siendo el d-pantotenol soluble necesariamente en el disolvente. Los agentes de retención de ácido que pueden utilizarse ventajosamente incluyen las bases orgánicas terciarias, como por ejemplo la piridina, quinoleína, dimetilanilina y trimetilanilina. Los disolventes inertes adecuados incluyen, por ejemplo, el cloroformo, tetracloruro de carbono, éter y piridina. Así pues, la piridina es un ejemplo de un compuesto que puede servir tanto de agente de retención de ácido como de disolvente.

20.2.67.

23 FEB 1967

En un procedimiento alternativo, se hace reaccionar d-pantotenol con la cantidad calculada del anhídrido de un ácido terpénico adecuado, a temperatura ambiente o elevada, convenientemente entre 50° y 100°C, y en condiciones sustancialmente anhidras. La reacción también se lleva a cabo de modo conveniente en presencia de un disolvente inerte y de una base orgánica terciaria como agente de retención de ácido. Una base orgánica terciaria y disolvente preferidos es la piridina; otros disolventes y bases orgánicas terciarias que pueden utilizarse convenientemente son los que se han enumerado anteriormente en relación con la reacción de d-pantotenol con un halogenuro de ácido terpénico.

Los productos impuros aislados a partir del medio de reacción pueden purificarse ventajosamente por cromatografía, por ejemplo sobre alúmina. Como eluyente para los triésteres se emplea, de modo conveniente, éter de petróleo; para los diésteres, una mezcla de benceno y acetona (para eliminar impurezas se ha utilizado una elución previa con una mezcla de éter de petróleo y benceno) es la que se emplea preferiblemente.

Los compuestos de la fórmula I según la invención son, en general, aceites viscosos insolubles en agua, pero solubles en la mayoría de los disolven-

337211



tes orgánicos comunes.

Según otra característica adicional de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas para aplicación tópica, que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I (según se han definido anteriormente) en asociación con un vehículo tópico para el mismo. Estas composiciones pueden tener convenientemente, por ejemplo, la forma de cremas, unguentos, pomadas, lociones, gotas oftálmicas, gotas nasales y disoluciones aceitosas que contienen desde 0,1 hasta 10%, y preferiblemente desde 0,5 hasta 5%, en peso, de un compuesto de la fórmula I. Si se desea, las composiciones pueden contener además ingredientes activos, tales como, por ejemplo, agentes antibacterianos, glucocorticoides y vasoconstrictores.

Los unguentos y las cremas pueden ser formulados, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa, con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Así, estas bases pueden comprender, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal, como el aceite de cacahuete o el aceite de ricino. Los agentes espesantes que pueden ser utilizados incluyen la parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetoestearílico, glicoles de polietileno, lanolina, lanolina hidrogenada y cera de

20.2.67.



abejas.

Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa o aceitosa, y pueden comprender también agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

Para su administración interna, los compuestos según la invención pueden ser formulados, por ejemplo, para su administración por vía oral, parenteral o rectal. Estas composiciones comprenden un compuesto de la fórmula I en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico. Convenientemente, las composiciones están en forma de unidades de dosificación, tales como tabletas, cápsulas, píldoras, supositorios y viales que contienen disoluciones inyectables. Cada unidad de dosificación contiene preferiblemente de 0,010 a 0,250 mg., y ventajosamente de 0,025 a 0,100 mg., de ingrediente activo.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención:

Ejemplo 1.

67 ml. de piridina anhidra se añaden durante 1 hora, con agitación vigorosa, a una mezcla de 50 g. (0,176 moles) de cloruro de farnesilacetilo (obtenido a partir de nerolidol natural, según P. Dietrich y 20.2.67.



E. Lederer, *Helv. Chem. Acta*, 35, 1148 (1952), y reacción subsiguiente del ácido con Cl_2SO), 10,07 g. (0,049 moles) de d-pantotenol y 300 ml. de cloroformo anhidro, manteniendo la temperatura entre 15 y 20°C. La mezcla
5 se mantiene después durante toda la noche a temperatura ambiente, con agitación continua, o sometida a reflujo, durante 6 horas. El disolvente se separa por evaporación bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en éter dietílico y agua. La capa orgánica se separa
10 de la acuosa y se lava con agua, después con ácido clorhídrico acuoso al 5%, después con agua de nuevo, después con carbonato de sodio acuoso al 6%, y finalmente con agua, hasta que se hace neutra. La disolución en éter así obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhi-
15 dro. El éter se evapora a continuación bajo presión reducida, y el residuo, una vez redisolto en éter de petróleo, se purifica por cromatografía sobre 220 g. de alúmina, eluyendo con éter de petróleo. Después de separar el disolvente del eluido por evaporación, se ob-
20 tiene tri-farnesilacetato de d-pantotenilo puro en forma de un aceite viscoso prácticamente incoloro. $R_f = 0,90$; $n_D^{25} = 1,4975$.

Análisis: Encontrado, % : C, 76,25; H, 10,40; N, 1,48

Calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{97}\text{NO}_7$, %: C, 76,30; H, 10,35;

N, 1,48

25

20.2.67.

- 10 -

357211



23 FEB

Los compuestos enumerados en la tabla siguiente se preparan por un método análogo al explicado anteriormente:

20.2.67.

- 11 -

337211

20.2.67.

- 12 -

	Fórmula	n_D^{25}	R_f (°)	Calculado			Encontrado		
				C%	H%	N%	C%	H%	N%
Tri-geranato de d-pantotenilo	$C_{39}H_{61}NO_7$	1,5071	0,77	71,41	9,37	2,13	71,29	9,45	2,09
Tri-homogermanato de d-pantotenilo	$C_{42}H_{67}NO_7$	1,4943	0,80	72,27	9,67	2,00	72,54	9,58	2,07
Tri-geranilacetato de d-pantotenilo	$C_{45}H_{73}NO_7$	1,4922	0,90	73,03	9,94	1,89	73,03	9,92	1,92
Tri-farnesato de d-pantotenilo	$C_{54}H_{85}NO_7$	1,5092	0,80	75,39	9,96	1,63	75,44	9,81	1,60
Tri-homofarnesato de d-pantotenilo	$C_{57}H_{91}NO_7$	1,5009	0,92	75,87	10,16	1,55	76,04	10,16	1,59
Tri-citronelato de d-pantotenilo	$C_{39}H_{67}NO_7$	1,4787	0,88	70,76	10,20	2,11	70,76	10,19	2,14

(°) Los valores de R_f han sido determinados sobre tiras cromatográficas de vidrio recubiertas con gel de sílice Merck G (capa de 500 micras), disolvente benceno / acetona (8:2). Las manchas han sido reveladas rociando con una disolución al 1% de vainillina en ácido sulfúrico concentrado y calentando a 100°C durante 15 minutos.



337211

23 FEB 1967

Ejemplo 2

8,3 ml. (0,105 moles) de piridina anhidra se añaden durante 30 minutos, con agitación vigorosa, a una mezcla de 5,88 g. (0,0315 moles) de cloruro de alfa-ciclogeranoílo, 3,08 g. (0,015 moles) de d-pantotenol y 40 ml. de cloroformo anhidro, manteniendo la temperatura a 15-20°C. Después se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche, con continua agitación. El di-alfa-ciclogerانات de d-pantotenilo se separa como se explica en el Ejemplo 1. El producto, disuelto de nuevo en éter de petróleo, se purifica por cromatografía sobre 70 g. de alúmina. Una vez separadas las impurezas por elución con éter de petróleo/benceno (2:1), el di-alfa-ciclogerانات de d-pantotenilo puro se aísla por elución con benceno/acetona (8:2). El disolvente se separa por evaporación, dejando un aceite viscoso. $R_f = 0,37$; $n_D^{25} = 1,4991$.
Análisis: Encontrado, % : C, 68,96; H, 9,36; N, 2,81.

Calculado para $C_{29}H_{47}NO_6$, %: C, 68,87; H, 9,37; N, 2,77.

Los compuestos enumerados en la tabla siguiente se preparan por un método análogo al explicado anteriormente:

20.2.67.

337211

20.2.67.

	Fórmula	n_D^{25}	R_f	Calculado			Encontrado		
				C%	H%	N%	C%	H%	N%
Di-farnesato de d-pan- totenilo	$C_{39}H_{63}NO_6$	1,5089	0,48	72,97	9,89	2,18	72,85	9,91	2,17
Di-homofarnesato de d-pantotenilo	$C_{41}H_{67}NO_6$	1,5001	0,48	73,50	10,08	2,09	73,38	10,21	1,98
Di-farnesilacetato de d-pantotenilo	$C_{43}H_{71}NO_6$	1,4981	0,41	73,98	10,25	2,00	73,89	10,21	1,98

(9) Los valores de R_f se determinaron como en el caso de los compuestos de la
tabla que se refiere al Ejemplo 1



337211



Ejemplo 3

30 ml. de piridina anhidra se añaden durante 30 minutos, con agitación vigorosa, a una mezcla de 16,9 g (0,033 moles) de anhídrido farnesilacético y 2,05 g. (0,01 mol) de d-pantotenol, manteniéndose la temperatura entre 15 y 20°C. Se finaliza la reacción, y se trata la mezcla de reacción como se ha explicado en el Ejemplo 1, obteniéndose tri-farnesilacetato de d-pantotenilo puro.

10 Ejemplo 4

Ungüentos solubles en agua

- | | |
|---|---------|
| 1) Trifarnesilacetato de pantotenilo | 0,25-5% |
| Poli-etileno glicol y agente protector,
cant. neces. hasta | 100% |
| 2) Trifarnesilacetato de pantotenilo | 0,5-2% |
| Agente antibacteriano (Sulfato de neomicina 0,5%; o Bacitracina 500 U./g; ó decabromuro de acrilato de 2-(N-pirrolidino)etil alfa-(1-naftilo) 0,05%; o sus mezclas) | |
| Glicol de polietileno, cant. neces. para | 100% |

Ejemplo 5

Ungüentos liposolubles

- | | |
|---|---------|
| 1) Trifarnesilacetato de pantotenilo | 0,25-5% |
| Aceite de vaselina | 17% |
| Vaselina blanca y agente protector,
cant. neces. hasta | 100% |
- 25
20.2.67.



	2) Trifarnesilacetato de pantotenilo	0,25-5%
	Agente antibacteriano (Sulfato de neomicina 0,5%; ó Bacitracina 500 U./g; ó decarbromuro de acrilato de 2-(N-pirrolidino)etil alfa- (1-naftilo) 0,1%; o sus mezclas)	
5	Aceite de vaselina	17%
	Vaselina blanca, cant. neces. hasta	100%

Ejemplo 6

Cremas

10	1) Tri-farnesilacetato de pantotenilo	0,25-5%
	Alcohol cetilestearílico	10%
	Miristato de isopropilo	10%
	Eter de poliglicol de alcohol cetiles- tearílico	10%
15	Agua desmineralizada y agente protector, cant. neces. hasta	100%
	2) Tri-farnesilacetato de pantotenilo	0,25-5%
	Agente antibacteriano (Sulfato de neomicina 0,5%; ó Bacitracina 500 U./g; ó clor- hidrato de benzalconio 0,05%; o sus mezclas)	
20	Alcohol cetilestearílico	10%
	Miristato de isopropilo	10%
	Eter poliglicólico de alcohol cetilestearí- lico	5%
	Agua desmineralizada, cant. neces. hasta	100%

20.2.67.



Ejemplo 7

Lociones

	1) Tri-farnesilacetato de pantotenilo	0,25-5%
	Alcoholes de lanolina	2,50%
5	Derivados de etoxilado de lanolina	1,00%
	Alcohol cetílico	0,50%
	Sesquioleato de sorbitan	2,00%
	Monoestearato de sorbitan	0,50%
	Monoestearato de polioxietileno y sorbitan	0,50%
10	Agua y agente protector, cant. neces. hasta	100%
	2) Tri-farnesilacetato de pantotenilo	0,25-5%
	Agente antibacteriano (Sulfato de neomicina, 0,5%; ó Bacitracina 500 U./g; ó clorhidrato de benzalconio 0,05%; o sus mezclas)	
15	Alcoholes de lanolina	2,50%
	Derivados de etoxilado de lanolina	1,00%
	Alcohol cetílico	0,50%
	Sesquioleato de sorbitan	2,00%
	Monoestearato de sorbitan	0,50%
20	Monoestearato de sorbitan y polioxietileno	0,50%
	Agua desmineralizada, cant. neces. hasta	100%

Ejemplo 8

Gotas oftálmicas aceitosas

	1) Tri-farnesilacetato de pantotenilo	0,25-5%
25 20.2.67.	Glicéridos de polioxietileno aceitosos	10%



- Aceite de cacahuet y agente protector, cant. neces. hasta 100%
- 2) Tri-farnesilacetato de pantotenilo 0,25-5%
- Agente antibacteriano (Sulfato de neomicina 0,5%;
ó Bacitracina 500 U/g -
1000 U/g; o una mezcla de
estos)
- 5 Glicéridos aceitosos de polioxietileno 10%
- Aceite de cacahuet, cant. neces. hasta 100%

Ejemplo 9

Gotas nasales

- 10 1) Tri-farnesilacetato de pantotenilo 0,25-5%
- Glicéridos aceitosos de polioxietileno 10%
- Aceite de cacahuet y agente protector, cant. neces. hasta 100%
- 2) Tri-farnesilacetato de pantotenilo 0,25-5%
- 15 Agente antibacteriano (Sulfato de neomicina 0,5%;
ó Bacitracina 500 U./g; ó
sus mezclas)
- Glicéridos aceitosos de polioxietileno 10%
- Aceite de cacahuet, cant. neces. para 100%
- 3) Tri-farnesilacetato de pantotenilo 0,25-5%
- 20 Vasoconstrictor (Clorhidrato de nafazolina 0,05-
0,1%; ó clorhidrato de fenil -
efrina 0,25%)
- Alcohol cetilestearílico 2%
- Miristato de isopropilo 2%
- 25 Eter de poliglicol de alcohol cetilestearílico 1%

20.2.67.



	Glicéridos de polioxietileno aceitosos	5%
	Agua y agentes protectores, cant. neces. hasta	100%
	4) Tri-farnesilacetato de pantotenilo	0,25-5%
5	Vasoconstrictor (Clorhidrato de nafazolina 0,05-0,1%; o clorhidrato de fenilefrina 0,25%)	
	Agente antibacteriano (Sulfato de neomicina 0,5%; ó Bacitracina 500 U./g; ó una mezcla de estos)	
	Alcoholes cetilestearílicos	2%
10	Miristato de isopropilo	2%
	Eter de poliglicol de alcohol cetilestearílico	1%
	Glicéridos aceitosos de polioxietileno	5%
	Agua desmineralizada, cant. neces. hasta	100%

Ejemplo 10

15 Tabletas

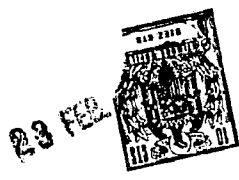
	Tri-farnesilacetato de d-pantotenilo	0,050 g.
	Acido silícico coloidal	0,300 g.
	Lactosa	0,050 g.
	Acido esteárico	0,005 g.
20	Talco	0,010 g.
	Agente antioxidante	0,001 g.

Ejemplo 11

Cápsulas

	Tri-farnesilacetato de d-pantotenilo	0,100 g.
25 20.2.67.	Lecitina de soja	0,020 g.

337211



Aceite de almendras 0,080 g.

Cápsula de gelatina blanda

Ejemplo 12

Gotas

5 Tri-farnesilacetato de d-pantotenilo 40 g.

Glicéridos oleicos de polioxietileno 60 g.

Ejemplo 13

Viales

Tri-farnesilacetato de d-pantotenilo 0,050 g.

10 Aceite de cacahuet, cant. neces. hasta 1 ml.

Ejemplo 14

Supositorios

Tri-farnesilacetato de d-pantotenilo 0,100 g.

Glicéridos de ácidos saturados 2,400 g.

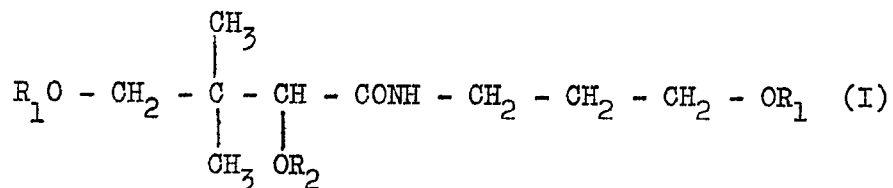
337211



23

REIVINDICACIONES

2.- Un procedimiento para la preparación de ésteres de d-pantotenol que tienen la fórmula general



(en la que R_1 representa el radical de un ácido terpénico acíclico o cíclico, y R_2 representa un átomo de hidrógeno o el radical de un ácido terpénico acíclico o cíclico),

5 caracterizado porque se hace reaccionar d-pantotenol con un derivado reactivo de un ácido terpénico acíclico o cíclico para efectuar la esterificación.

10 2.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar d-pantotenol con un halogenuro de ácido del ácido terpénico.

15 3.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 2, caracterizado porque el halogenuro de ácido es un cloruro de ácido del ácido terpénico.

20.2.67.



co.

4.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar d-pantotenol con un anhídrido de ácido del ácido terpénico.

5.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar d-pantotenol con un derivado del ácido farnesilacético.

6.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se hace reaccionar d-pantotenol con un derivado de los ácidos geránico, homogérico, gerani-lacético, ciclogeránico, citronélico, farnésico u homo farnésico.

7.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el d-pantotenol y el derivado de ácido ter-pénico se hacen reaccionar en una relación molar de aproximadamente 1:2, con lo que se forma un compuesto de la fórmula I en el que R_2 representa un átomo de hidrógeno.

8.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 7, caracterizado porque el compues-to de la fórmula I obtenido es hecho reaccionar subsi-
20.2.67.



guientemente con un derivado de un ácido terpénico diferente, con lo que se forma un compuesto de la fórmula I en el que R_1 y R_2 representan derivados de ácidos terpénicos diferentes.

5 9.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el d-pantotenol y el derivado de ácido terpénico se hacen reaccionar en una relación molar de aproximadamente 1:3, con lo que se forma un compuesto
10 de la fórmula I, en el que R_1 y R_2 representan el mismo derivado de ácido terpénico.

15 10.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de retención de ácido.

11.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 10, caracterizado porque el agente de retención de ácido es una base orgánica terciaria.

20 12.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 11, caracterizado porque la base orgánica terciaria es piridina, quinoleína, dimetilanilina o trimetilanilina.

25 13.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, ca-
20.2.67.



racterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.

5 14.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 13, caracterizado porque el disolvente orgánico es cloroformo, tetracloruro de carbono, éter o piridina.

10 15.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula I preparado es trifarnesilacetato de d-pantotenilo.

16.- Un procedimiento para la preparación de ésteres de d-pantotenol.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

13 JUN 1968

Madrid.

P.A.

337211