

S/Ref.: 6.30.5542

N/Ref.: O.G. 29.173.-MY.

PATENTE DE INVENCION

430852



Int. Cl.²: C07C/A61K

CONCEDIDA

7 ABR. 1976

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ESTERES DEL ACIDO
α-(4-CLOROBUTIL)-BENCILICO"

Solicitante: DELMAR CHEMICALS LIMITED, con domicilio en:
9321 Airlie Street - VILLE LASALLE, QUEBEC
(Canadá), de nacionalidad canadiense.

Inventores: Dr. Ctirad Podosva, canadiense, y
Dr. William T. Scott, británico.

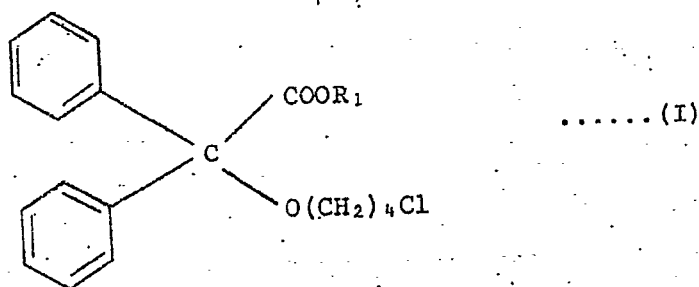


La presente invención se refiere a la producción de ciertos derivados del ácido bencílico.

En particular, la invención se refiere a un proceso perfeccionado para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico (conocidos de otro modo por ésteres del ácido α -(4-cloro-butil)- α , α -difenilacético) de la fórmula general I:

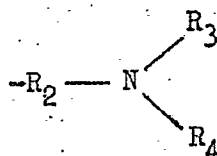
5.

10.



15.

en la que R_1 es un grupo dialquilaminoalquilo de fórmula



20.

donde R_2 es un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada, preferentemente inferior, y R_3 y R_4 son grupos alquilo de cadena lineal, preferentemente inferiores, y pueden ser iguales o diferentes, así como a las sales de adición ácidas farmacológicamente aceptables de los mismos.

25.

A lo largo de esta memoria descriptiva el término "inferior" se refiere a grupos orgánicos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Son grupos alquileo R_2 preferidos el metileno, etileno y propileno, pero especialmente el etileno, y son grupos alquilo R_3 y R_4 preferidos el metilo.

30.



Los ésteres del ácido bencílico de fórmula I son compuestos conocidos, véase por ejemplo la patente canadiense nº 773.567, y los mismos tienen propiedades farmacológicas útiles, en particular actividad analgésica y espasmolítica.

5. Los ésteres de fórmula I son producidos de acuerdo con la técnica anterior por procesos en los que se introduce el grupo 4-clorobutil dentro de la molécula por eterificación de un derivado del ácido bencílico con 4-clorobutanol. Los mencionados ésteres son productos farmacéuticos y como tales han de ser obtenidos en un estado sustancialmente puro. Se deduce por consiguiente que los materiales de partida usados para preparar tales ésteres deberían ser también sustancialmente puros tanto para evitar la contaminación del producto final por impurezas "arrastradas" de los materiales de partida como para evitar que dichas impurezas interfieran adversamente con el proceso de eterificación y reduzcan de este modo el rendimiento del producto. El 4-clorobutanol usado en el proceso de la técnica anterior ya mencionado es preparado en sí generalmente por la reacción del tetrahidrofurano con el ácido clorhídrico, una reacción que comprende la producción de productos derivados indeseables y cuyo rendimiento deja mucho que desear. El 4-clorobutanol debe ser purificado por lo tanto antes de su uso y ello no constituye una tarea fácil. En consecuencia, el 4-clorobutanol es un material relativamente costoso y constituye un factor importante en el coste total de dichos procesos de la técnica anterior.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso perfeccionado para la producción de ésteres de fórmula I por el que puede obtenerse los ésteres deseados de una manera conveniente con buenos rendimientos y en un estado relativamente puro.

30.



Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar tal proceso que utilice un nuevo material de partida que sea preparado fácilmente usando materiales de partida relativamente poco costosos.

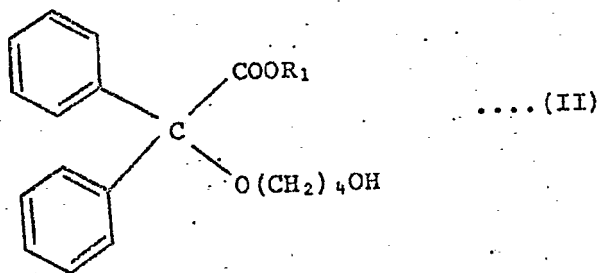
5. Otro objeto más es proporcionar nuevos ésteres del ácido α -(4-hidroxibutil)-bencílico y los procesos para su producción.

EXPOSICION DE LA INVENCION

10. Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico de fórmula general I definidos más arriba, proceso que consiste en:

(i) Clorar un éster del ácido α -(4-hidroxibutil)-bencílico de fórmula II:

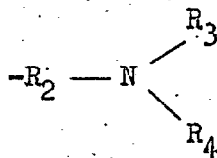
15.



20.

en la que R_1 es un grupo dialquilaminoalquilo de fórmula:

25.



donde R_2 es un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada, y

30.

R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes,



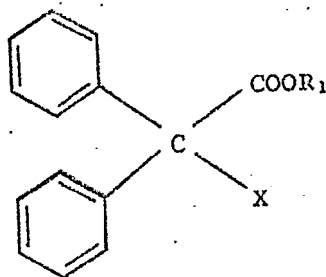
son grupos alquilo de cadena lineal, con cloruro de tionilo; y

5. (ii) Si se desea, convertir por métodos conocidos la base libre así formada en una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable, o cualquier sal de adición así formada en la base libre o en una, u otra, sal de adición ácida farmacológicamente aceptable.

10. Puede efectuarse la cloración del compuesto de fórmula II a temperatura ambiente pero preferentemente a la temperatura de reflujo del reactivo de cloruro de tionilo, o de una solución del mismo en un disolvente apropiado que sea inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, un halocarburo tal como clorofórmico o tetracloruro de carbono.

15. Según otra forma de realización de la presente invención, se produce los compuestos de fórmula I en un proceso en dos fases por el que se prepara los compuestos de partida de fórmula II antes citados en una primera fase haciendo reaccionar un derivado reactivo del éster de ácido bencílico de fórmula:

20.



25.

en la que R₁ es tal como ha sido definido más arriba, o un grupo hidrolizable, y

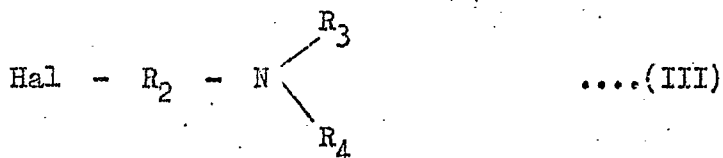
30.

X es una función reactiva, por ejemplo, hidroxilo o un halógeno tal como cloro o bromo;



con 1,4-butanodiol, cuando sea necesario, cuando R_1 no es un grupo dialquilaminoalquilo, hidrolizando el éster hidroxilado así formado de fórmula II para formar el correspondiente ácido libre y esterificándolo con un haluro de dialquilaminoalquilo de fórmula:

5.



10.

en la que R_2 , R_3 y R_4 son como han quedado definidos más arriba, y Hal es haluro, preferentemente cloruro;

para formar el producto intermedio deseado de fórmula II en la que R_1 es un grupo dialquilaminoalquilo.

15.

Se puede conducir la fase de esterificación a temperatura ambiente pero preferentemente a una temperatura elevada de hasta 200° C., especialmente de 50 a 120° C., y puede estar presente un exceso de 1,4-butanodiol como disolvente; alternativamente, puede utilizarse un disolvente inerte apropiado.

20.

Se efectúa preferentemente la fase de hidrólisis a una temperatura elevada tal como la temperatura de reflujo del medio hidrolizante, que puede ser una solución acuosa de una base fuerte tal como el hidróxido sódico o potásico.

25.

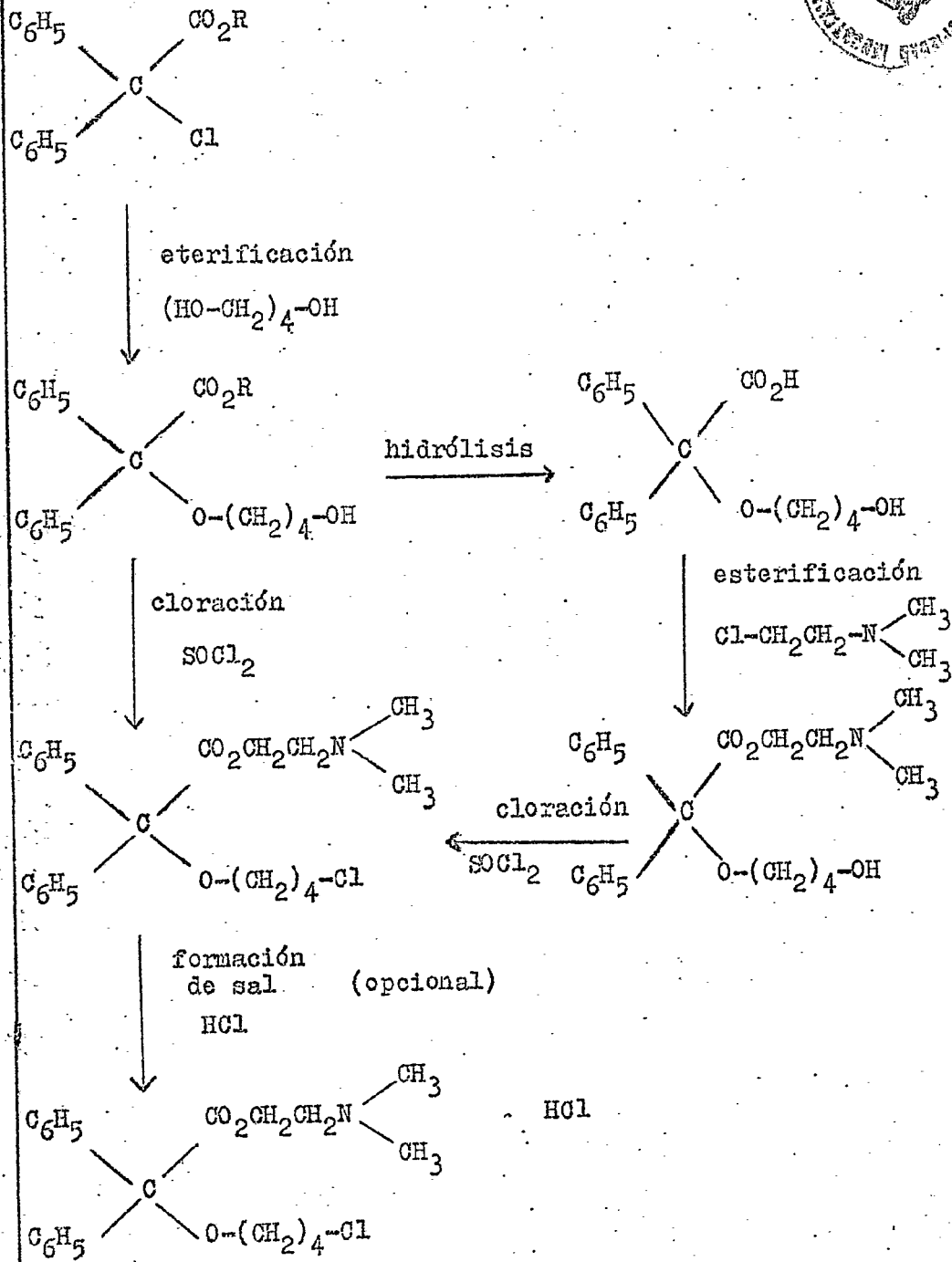
La fase de esterificación subsiguiente para introducir la porción de dialquilaminoalquilo puede ser efectuada usando haluro de dialquilaminoalquilo tal como un bromuro pero preferentemente un cloruro. Nuevamente, puede usarse un disolvente inerte y efectuar la reacción a una temperatura elevada tal como la temperatura de reflujo del medio de reacción.

30.



El proceso preferido es el que comienza con el éster de dialquilaminoalquilo de fórmula II, especialmente un éster del ácido dialquilaminoalquil α -halo- α , α -difenilacético, tal como el compuesto α -cloro. En tales casos, se puede obtener directamente las sales de adición ácidas usualmente deseadas de los compuestos de fórmula I.

El proceso de cloración de la presente invención es muy útil para la producción de los compuestos de fórmula I donde R_1 es un grupo alquilo di-inferior alquil-amino-inferior, especialmente el grupo dimetilamino-inferior alquilo. En particular, puede usarse ventajosamente para producir el clorhidruro de éster de dimetilaminoetilo del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, y la producción de este compuesto mediante el nuevo producto intermedio de la presente invención ha sido representada con detalle en la siguiente hoja representativa del proceso de fabricación:



Leyenda R \equiv dimetilaminoetilo en el proceso en 3 fases y etilo en el proceso en 5 fases para la sal deseada.

Los compuestos de la fórmula general II antes indicada en la que R₁ es un grupo dialquilaminoalquilo son nuevos compuestos y junto con los procesos descritos más arriba para producirlos constituyen otro aspecto de la presente invención.

5.

El proceso de la presente invención proporciona por consiguiente ésteres de N,N-dialquilaminoalquilo sustancialmente puros del ácido α -(4-clorobutil)- α,α -difenilacético con buen rendimiento. Igualmente, el proceso utiliza un nuevo producto intermedio que es obtenido fácilmente con excelentes rendimientos usando 1,4-butanodiol que es poco costoso en comparación con los correspondientes reactivos usados en los procesos de la técnica anterior descritos más arriba y ello se refleja evidentemente en el coste total del proceso de la presente invención.

10.

15.

La presente invención será descrita adicionalmente, pero sin limitarla, haciendo referencia a los siguientes ejemplos específicos.

Los ejemplos que siguen ilustran la preparación del clorhidruro de N,N-dimetilaminoetil- α -(clorobutil)- α,α -difenilacetato. Los ejemplos ilustran también los modos alternativos de obtención del nuevo compuesto intermedio y de este modo los diversos procesos en dos fases de la presente invención para producir el N,N-dimetilaminoetil- α -(4-clorobutil)- α,α -difenilacetato deseado. Los otros diversos compuestos de fórmula I pueden ser producidos de un modo análogo mediante una selección apropiada de los materiales de partida.

20.

25.



Ejemplo 1

Fase 1

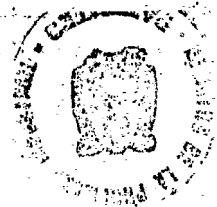
Se obtuvo el nuevo material de partida, N,N-dimetilamino-etil- α -(4-hidroxibutil)- α,α -difenilacetato como sigue:

5. Se calentó una solución de 12,3 g. de N,N-dimetilamino-etil- α,α -difenil- α -cloroacetato (0,038 mol) en 103 g. de 1,4-butanodiol (1,14 mol) a 110-120° C durante 18 horas. El exceso de butanodiol fue separado por destilación bajo presión reducida y el aceite residual fue repartido entre 100 ml. de solución de hidróxido sódico acuoso al 10% y 100 ml. de cloroformo. El cloroformo fue separado, la porción de base acuosa fue extraída una vez más con cloroformo y los extractos combinados fueron lavados con agua, secados y el cloroformo fue separado por destilación para dar el producto deseado, un aceite de color amarillo pálido, con un rendimiento de 13,7 g. (97%).
- 10.
- 15.

20. Se obtuvo el monoclorhidruro del N,N-dimetilamino-etil- α -(4-hidroxibutil)- α,α -difenilacetato tratando una solución de acetona de la base libre con ácido clorhídrico metanólico del modo usual. El clorhidruro tenía un punto de fusión de 120-123° C.

Fase 2

25. Se trató en reflujo durante 3 horas una solución de 13 g. de N,N-dimetilaminoetil- α -(4-hidroxibutil)- α,α -difenilacetato (0,035 mol) (de la fase 1) y 8,33 g. de cloruro de tionilo (0,07 mol) en 65 ml. de cloroformo. El exceso de cloruro de tionilo fue descompuesto con metanol y se añadieron 50 ml. de una solución acuosa de hidróxido sódico al 15%. Se separó la fase de cloroformo y se extrajo una vez más con cloroformo la fase acuosa. Los extractos de cloroformo combinados fueron lavados con agua, secados y el cloroformo separado por destilación dejando la base libre como un aceite higroscópico de color
- 30.



amarillo pálido voluble. La base libre fue convertida en el clorhidruro como sigue:

5. Se disolvió el aceite en 110 ml. de isopropanol y se añadió a la solución así formada 10 ml. de una solución al 25,6% en peso de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0,07 mol de cloruro de hidrógeno). La solución resultante fue calentada con carbón vegetal a 60° C durante una hora y posteriormente se la dejó enfriar a temperatura ambiente, lentamente. La suspensión fue enfriada a 0-5° C durante 18 horas y el producto cristalino blanco fue separado por filtración y secado a 10. 60° C. Rendimiento: 10,72 g. (72%); punto de fusión: 111-114° C. Este producto resultó ser idéntico a muestras auténticas del compuesto de sal deseado y, como puede verse por los datos de punto de fusión, se obtiene en un estado relativamente puro.

15.

Ejemplo 2

Acido α -(4-hidroxiutil)- α , α -difenilacético

20. Se calentó una solución de 5,0 g. de α -cloro- α , α -difenilacetato de etilo (0,0182 mol) en 49 g. de 1,4-butanodiol (0,545 mol) de 110 a 120° C. durante 18 horas. El exceso de butanodiol fue separado por destilación bajo presión reducida y el aceite residual fue repartido entre una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y cloroformo. La capa de cloroformo fue separada, la porción de base acuosa fue extraída una vez más con cloroformo, y los extractos combinados fueron lavados con agua y secados.

25.

Fase de hidrólisis

30. El cloroformo fue posteriormente separado por destilación y se añadió al residuo 20 ml. de metanol y 22 ml. de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. La mezcla fue calentada en reflujo durante dos horas y la solución resultan-



te fue enfriada a temperatura ambiente. La acidificación de la solución con ácido clorhídrico al 10% y la filtración del precipitado resultante dieron el producto de ácido libre deseado bajo la forma de un producto sólido de color blanquecino con un rendimiento de 4,6 g. (84%). Se cristalizó una muestra a partir de benceno para su análisis.

Punto de fusión: 145-146° C.

	C(%)	H(%)
10. $C_{18}H_{20}O_4$ Calculado	71,98	6,71
Hallado	71,68	6,70

Fase de esterificación

Se trató en reflujo durante 18 horas una solución de 4,5 g. del ácido α -(4-hidroxibutil)- α , α -difenilacético (0,015 mol) y 2,3 g. de cloruro de β -dimetilaminoetilo (0,0214 mol) en 17 ml. de isopropanol.

El precipitado fue separado por filtración y desechado y el disolvente fue separado por destilación del filtrado. El aceite residual fue repartido entre una solución de hidróxido sódico al 10% y cloroformo. La separación de la fase orgánica, el secado y la destilación del disolvente dieron el producto deseado acetato de N,N-dimetilaminoetil- α -(4-hidroxibutil)- α , α -difenilo bajo la forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento de 3,0 g. (53,5%).

El mismo resultó ser, por cromatografía infrarroja y de capa delgada, idéntico al producto preparado por el método variante en la fase 1 del ejemplo.

El N,N-dimetilaminoetil- α -(4-hidroxibutil)- α , α -difenilacetato fue transformado en el clorhidruro de N,N-dimetilaminoetil- α -(4-clorobutil)- α , α -difenilacetato por el mé-

todo de cloración dado en la fase 2 del ejemplo 1.

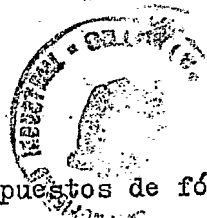
Ejemplo 3

Fase 1

- Se calentó una solución de 29 g. (0,091 mol) de N,N-dimetilaminoetil- α -cloro- α , α -difenilacetato en 123 g. (1,343 mol) de 1,4-butanodiol a 120° durante 18 horas en una atmósfera inerte. El exceso de butanodiol fue separado por destilación bajo presión reducida y el aceite residual fue repartido entre el agua y cloroformo. Se ajustó la mezcla a un pH de 12 con hidróxido sódico acuoso al 20%, se separó la fase de cloroformo y se extrajo una vez más con cloroformo la fase acuosa. Una muestra del producto obtenido a partir de la solución de cloroformo, como en el ejemplo 2, resultó ser N,N-dimetilaminoetil- α -(4-hidroxitil)- α , α -difenilacetato.

Fase 2

- Se secaron los extractos orgánicos combinados, se añadieron a los mismos 18,7 g. (0,157 mol) de cloruro de tionilo y la mezcla fue calentada en reflujo durante 3 horas. La solución fue enfriada y lavada primeramente con hidróxido sódico acuoso al 10% y luego con ácido clorhídrico al 10%. La capa de cloroformo fue secada y el disolvente separado por destilación. El residuo oleoso fue disuelto en acetato de etilo en reflujo y la solución resultante fue dejada enfriar a temperatura ambiente. Se formó una suspensión y ésta fue agitada a 0-5° durante dos horas. El producto sólido cristalino de color blanco, deseado que se formó fue separado por filtración, lavado con acetato de etilo frío y secado a 60°, obteniéndose 25,5 g. que representaban un rendimiento total del 66,5% y teniendo un punto de fusión de 110-113° C, lo que indicó nuevamente que se trataba de un producto sustancialmente



puro.

Se puede preparar otros nuevos compuestos de fórmula II del mismo modo que el N,N-dimetilaminoetil- α -(4-hidroxi-butyl)- α , α -difenilacetato descrito específicamente más arriba. Son algunos ejemplos de tales compuestos, los de fórmula

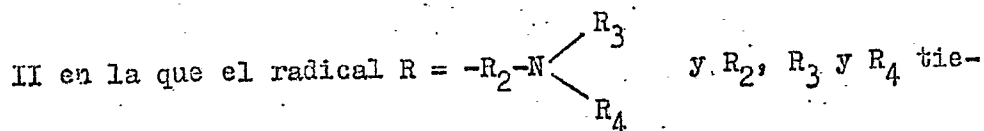


tabla:

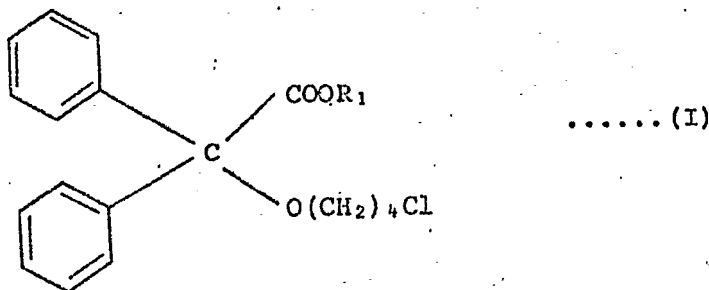
R_2	R_3	R_4
$-CH_2-$	C_2H_5-	C_2H_5-
$\begin{matrix} -CH-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	C_3H_7-	CH_3-
$-CH_2CH_2CH_2-$	CH_3-	CH_3-
$-CH_2-$	CH_3-	CH_3-
$-(CH_2)_6-$	C_2H_5-	C_2H_5-
$\begin{matrix} -CH_2CH_2CH_2- \\ \\ C_2H_5 \end{matrix}$	C_4H_9-	C_2H_5-
$\begin{matrix} -CH_2CH_2- \\ \\ C_2H_3 \end{matrix}$	$C_6H_{11}-$	CH_3-
$\begin{matrix} -CH- \\ \\ C_2H_5 \end{matrix}$	C_2H_5-	CH_3-



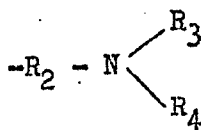
La patente de invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ESTERES DEL ACIDO α -(4-CLOROBUTIL)-BENCILICO", con Prioridad de la Demanda de Patente en Canadá nº 182.915, de fecha 9 de octubre de 1973, según las características esenciales de las siguientes:

REIVINDICACIONES

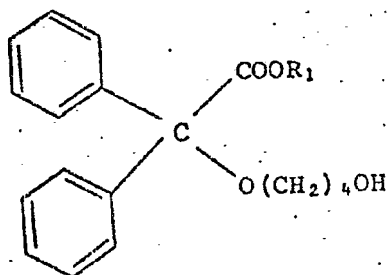
1ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico de fórmula I:



en la que R₁ es un grupo dialquilaminoalquilo de la fórmula:



donde R₂ es un grupo alquilo, preferentemente inferior, de cadena lineal o ramificada, y R₃ y R₄ son grupos alquilo, preferentemente inferior, de cadena lineal y pueden ser iguales o diferentes, así como las sales de adición ácidas farmacológicamente aceptables de los mismos, que comprende la cloración de un éster del ácido α -(4-hidroxibutil)-bencílico de fórmula II:

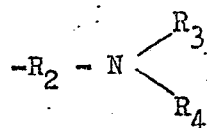


.....(II).

5.

en la que R₁ es un grupo dialquilaminoalquilo de fórmula:

10.



en la que R₂ es un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada, y

15.

R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, son grupos alquilo de cadena lineal, con cloruro de tioniolo y, si se desea, la conversión por métodos conocidos de la base libre así formada en una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable, o cualquier sal de adición así formada en la base libre o en una, u otra, sal de adición ácida farmacológicamente aceptable.

20.

2ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α-(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la reivindicación 1ª, que es efectuado en un disolvente de halocarburo y a la temperatura de reflujo del mismo.

25.

3ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α-(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que R₁ es un grupo dimetilamino-alquilo inferior.

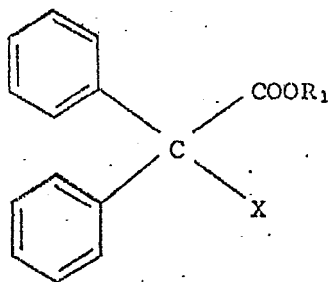
30.

4ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α-(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que se prepara los ésteres del ácido



N,N-dimetilaminoalquil- α -(4-hidroxiutil)- α,α -difenilacético de partida haciendo reaccionar un derivado de éster del ácido bencílico de fórmula IIa:

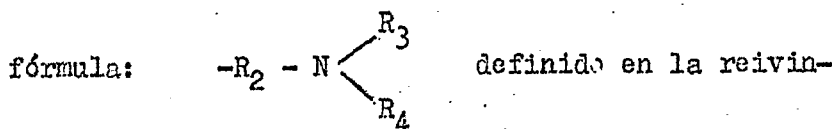
5.



..... (IIa)

10.

en la que R_1 es un grupo dialquilaminoalquilo de



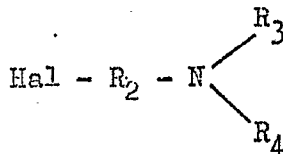
dicación 1ª o un grupo hidrolizable; y

15.

X es una función reactiva,

con 1,4-butanodiol y cuando sea necesario, cuando R_1 no es un grupo dialquilaminoalquilo, hidrolizando el éster así formado de fórmula II para formar el correspondiente ácido libre y esterificándolo con un haluro de dialquilaminoalquilo de fórmula:

20.



en la que R_2 , R_3 y R_4 son como han quedado definidos en la reivindicación 1ª, y

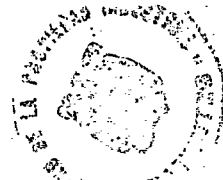
25.

Hal es haluro;

para formar el compuesto de fórmula II en la que R_1 es un grupo dialquilaminoalquilo.

30.

5ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la rei-



vindicación 1ª, para la producción del N,N-dimetilaminoetil α -(4-clorobutil)- α , α -difenilacetato y las sales de adición ácidas farmacológicamente aceptables del mismo en el que se hace reaccionar el N,N-dimetilaminoetil- α -(4-hidroxibutil)- α , α -difenilacetato con cloruro de tionilo, y, si se desea, se convierte por métodos conocidos la base libre así formada en una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable, o cualquier sal de adición así formada en la base libre o en una, u otra, sal de adición ácida farmacológicamente aceptable.

5.
10.
15.
20.
6ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la reivindicación 5ª, en el que se prepara el N,N-dimetilaminoetil α -(4-hidroxibutil)- α , α -difenilacetato de partida por reacción de un derivado de éster del ácido bencílico de fórmula IIa en la que R es dimetilaminoetilo o un grupo hidrolizable, con 1,4-butanodiol y, cuando sea necesario cuando R₁ no es dimetilaminoetilo, se hidroliza el éster así formado de fórmula II y se esterifica el mismo con un haluro de dimetilaminoetilo para formar el compuesto deseado.

25.
7ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la reivindicación 6ª, en el que se efectúa la esterificación con un cloruro de dialquil-aminoalquilo.

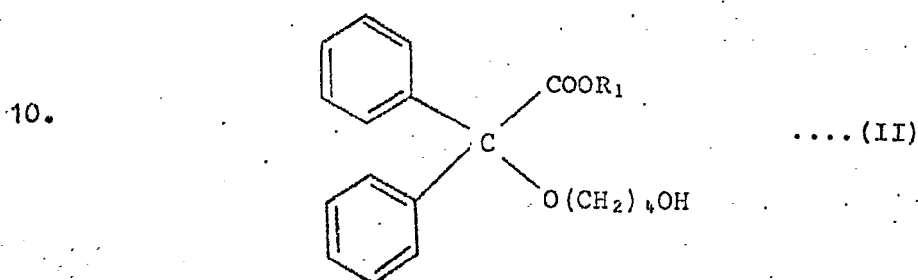
8ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la reivindicación 6ª, en el que se efectúa la esterificación con 1,4-butanodiol a una temperatura de 50 a 120° C.

30.
9ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la rei-

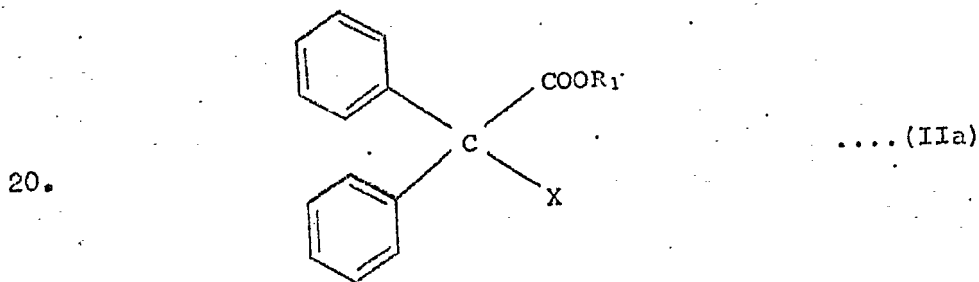


vindicación 8ª, que es efectuado con exceso de 1,4-butanodiol como disolvente.

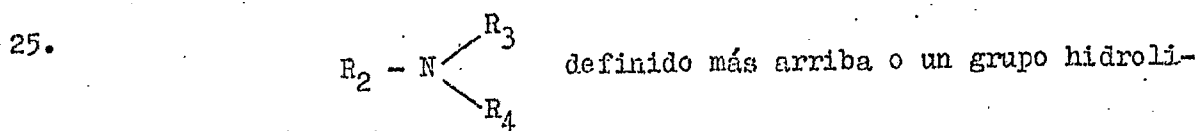
5. 10ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, según reivindicaciones anteriores en el que la producción de ésteres de N,N-dialquilaminoalquilo del ácido α -(4-hidroxibutil)-bencílico de la fórmula general II:



15. consiste en hacer reaccionar un derivado de éster del ácido bencílico de fórmula IIIa:



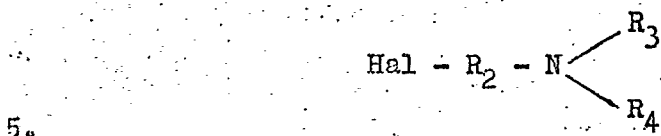
25. donde R₁ es un grupo dialquilaminoalquilo de fórmula:



30. con 1,4-butanodiol y cuando sea necesario, cuando R₁ no es un dialquilaminoalquilo, se hidroliza el éster así formado de fórmula II para formar el correspondiente ácido libre y se esterifica este último con un haluro de dialquilaminoalquilo de



fórmula:



en la que R_2 , R_3 y R_4 son tal como han quedado definidos más arriba, y

Hal es haluro,

10. para formar el compuesto deseado de fórmula II en la que R_1 es un grupo dialquilaminoalquilo.

11ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, según la reivindicación 10ª, en el que se efectúa la esterificación con un cloruro de dialquilaminoalquilo.

15. 12ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la reivindicación 10ª, en el que se efectúa la esterificación con 1,4-butanodiol a una temperatura elevada de hasta 200º C.

20. 13ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la reivindicación 12ª, que es efectuado a una temperatura de 50 a 120º C.

25. 14ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la reivindicación 10ª, que es efectuado con exceso de 1,4-butanodiol como disolvente.

30. 15ª.- Procedimiento para la producción de ésteres del ácido α -(4-clorobutil)-bencílico, de acuerdo con la reivindicación 10ª, en el que se efectúa la hidrólisis a una temperatura elevada con una base fuerte.



16a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ESTERES
DEL ACIDO α -(4-CLOROBUTIL)-BENCILICO.

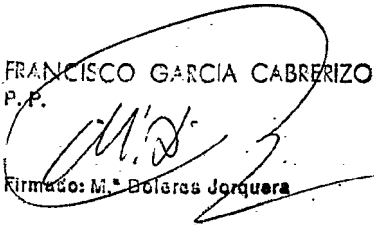
Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veintiuna hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 7 DIC. 1974

DEIMAR CHEMICALS LIMITED

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.


Firmado: M. Dolores Jorquera