



16

341907

341907

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: M E R C K & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, U.S.A.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS FLUORACETICOS SUBSTITUIDOS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 560.069 del 24 de Junio de 1.966.

---

IG.

POOR QUALITY

16 JUN



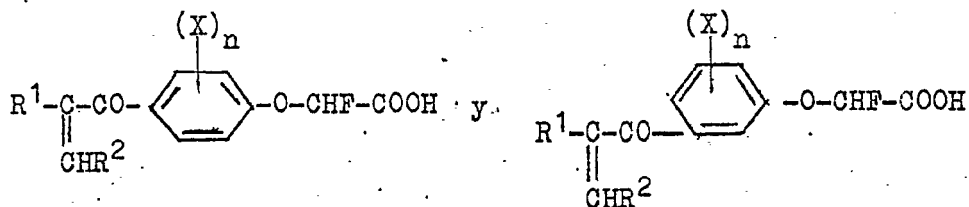
341907

1 Este invento se refiere a una nueva clase de com-  
 puestos químicos, que pueden describirse en general co-  
 mo ácidos [ 3 y 4 -(2-alkilidenalcanoil) fenoxi ] fluor  
 acéticos y a sus sales, ésteres y derivados amídicos no  
 5 tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Es también objeto de este invento la descripción  
 de un nuevo método de preparación de estos ácidos [ 3  
 y 4 - (2-alkilidenalcanoil) fenoxi ] fluoracéticos y  
 de sus sales, ésteres y amidas.

10 Estudios farmacológicos muestran que estos produc-  
 tos son agentes diuréticos y saluréticos eficaces, que  
 pueden emplearse, en el tratamiento de condiciones aso-  
 ciadas con retención de electrolitos y fluidos e hiper-  
 tensión. Cuando se administran en dosis terapéuticas,  
 15 por medios convencionales, los productos de este inven-  
 to reducen eficazmente la cantidad de iones sodio y cloru  
 ro en el cuerpo, reducen los niveles altos, peligrosos,  
 de fluidos a niveles aceptables y, en general, alivian  
 las condiciones habitualmente asociadas con el edema.

20 Los productos de este invento son compuestos que  
 tienen la siguiente fórmula general:





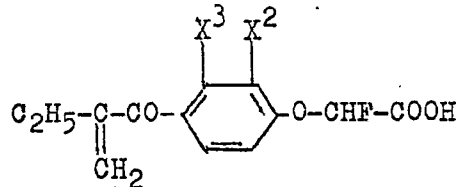
1 donde  $R^1$  es alquilo, por ejemplo, alquilo inferior, al-  
quilo inferior sustituido con trifluormetilo, por ejem-  
plo, 2,2,2 - trifluormetilo, 2,2,2 - trifluorisopropilo,  
etc, cicloalquilo, por ejemplo, cicloalquilo mononuclear  
5 de 5 a 6 átomos de carbono en el núcleo, arilo mononu-  
clear tal como fenilo y aralquilo mononuclear como benci-  
lo, etc;  $R^2$  es hidrógeno o alquilo inferior, por ejemplo,  
metilo, etilo, isopropilo, etc; X representa uno o más  
miembros, iguales o diferentes, seleccionados entre hidró-  
10 geno, halógenos, alquilo inferior y, cuando la sustitución  
se efectúa en átomos de carbono adyacentes del nú-  
cleo de benceno, los dos radicales X pueden combinarse pa-  
ra formar una cadena hidrocarbilenó (esto es, un radical  
orgánico divalente compuesto sólo de carbono e hidró-  
15 geno) conteniendo de tres a cuatro átomos de carbono en-  
tre sus puntos de unión al anillo bencénico, por ejemplo,  
trimetileno, 1,3 - butadienileno (esto es,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ),  
etc; y  $n$  es un número entero que tiene un valor 1-2; y  
las sales de los mismos derivadas de bases no tóxicas,  
20 farmacéuticamente aceptables, tales como hidróxidos, car-  
bonatos, bicarbonatos, etc., de metales alcalinos o de  
metales alcalinotérreos.

Una de las realizaciones preferidas de este invento  
se refiere a los ácidos [4 -(2 - metilencanoil) fenoxi]  
25 fluoracéticos que tienen la siguiente fórmula gene-



1

ral:



5

donde  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  son miembros iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, halógenos y alquilo inferior; y a sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables. La clase de compuestos precedente posee, en particular, buena actividad diurética y salurética y representa un subgrupo preferido de compuestos dentro del ámbito de este invento.

10

Los productos de este invento se preparan convenientemente tratando un 2-alquiliden-3'(o 4')-hidroxialcanofeno (II) con un éster de un ácido fluoracético sustituido con cloro, bromo o yodo, en presencia de una base. El [ 3 o 4-(2-alquilidenalcanoil) fenoxi ] fluoracético así obtenido se puede aislar y purificar o, si el producto que interesa es el correspondiente ácido carboxílico, el éster intermedio mencionado puede hidrolizarse por tratamiento con una solución acuosa de una base y luego con un ácido, tal como ácido clorhídrico, para dar el correspondiente ácido [ 3 o 4 -(2-alquilidenalcanoil) fenoxi ] fluoracético. También, si se desea, para facilitar el aislamiento del producto, el ácido [ 3

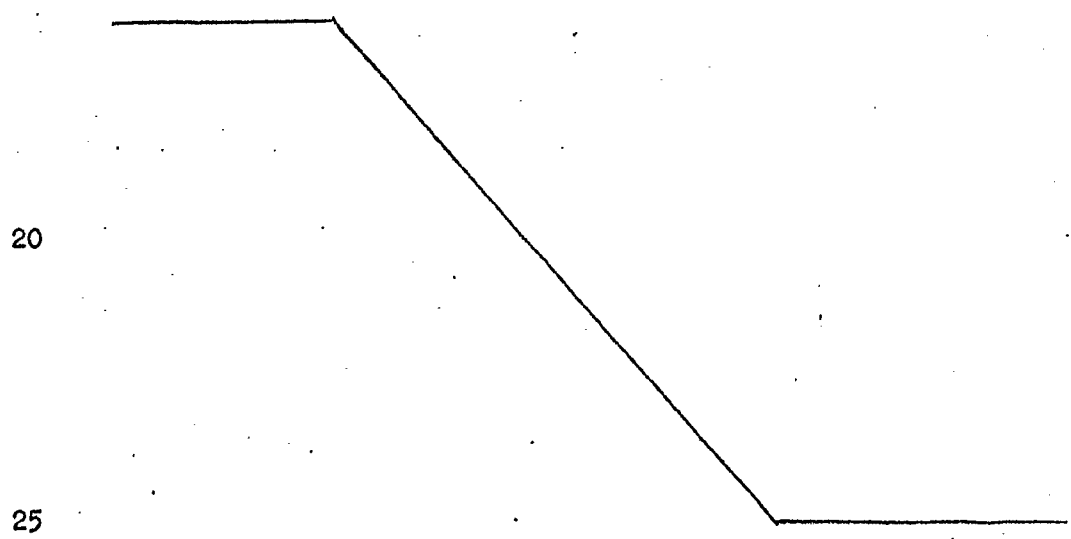
20

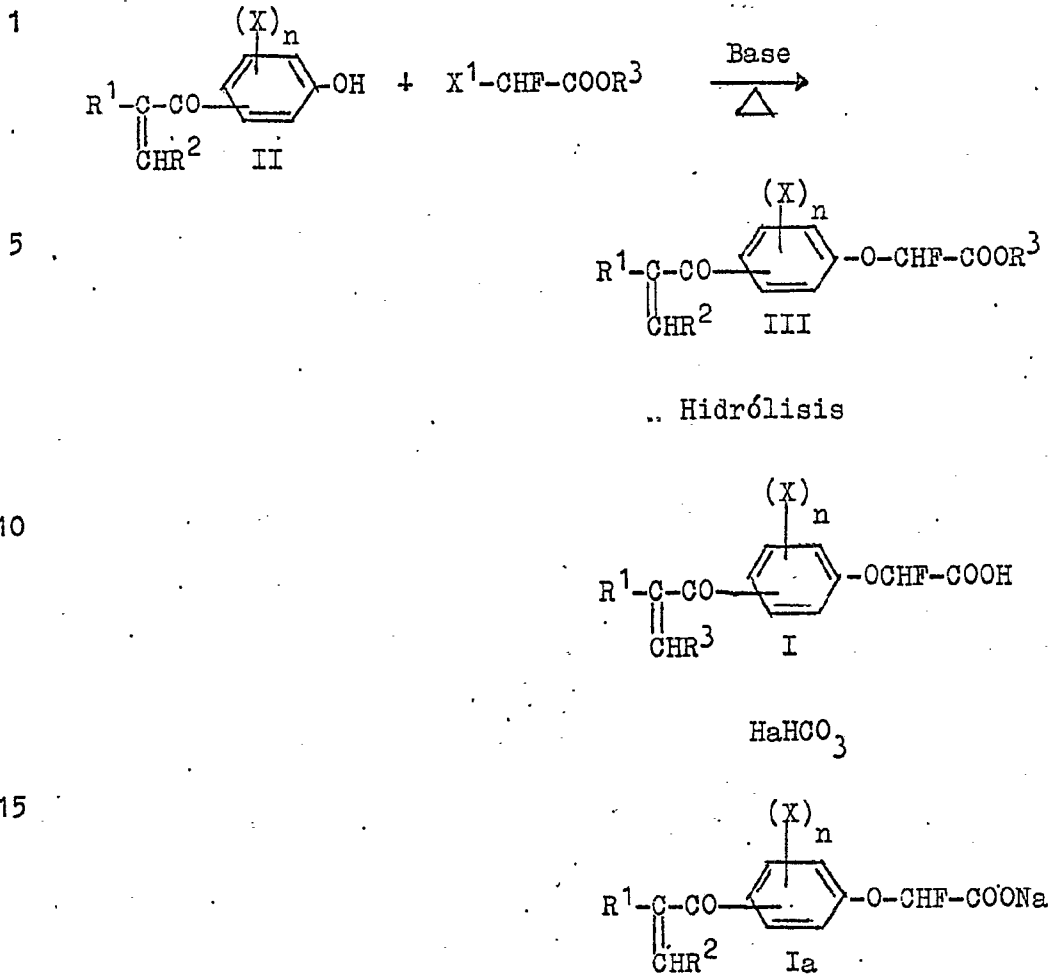
25 o 4-(2-alquilidenalcanoil) fenoxi ] fluoracético, obte-

341907

1 nido por el método precedente, puede convertirse en su  
correspondiente sal por tratamiento del mencionado áci  
do con una base adecuada; bases adecuadas son, por ejem-  
plo, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, carbonato po  
5 tásico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, etc.

Las siguientes ecuaciones ilustran el método de  
preparación precedente y describen las etapas de for-  
mación del éster del ácido carboxílico (III, infra), del  
correspondiente ácido libre (I, infra) y de la sal (Ia,  
10 infra). La sal [3 o 4 -(2-alquilidenalcanoil) fenoxi]  
fluoracetato (Ia) representada más abajo es la sal sódica,  
pero los familiarizados con la técnica reconocerán  
facilmente que se pueden obtener otras sales de un modo  
similar, sustituyendo el bicarbonato sódico citado (in-  
15 fra) por un reactivo básico adecuado.





donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}$  y  $n$  tienen el significado antes definido;  
 $\text{R}^3$  es un radical hidrocarbilo, esto es, un radical orgánico monovalente compuesto únicamente de carbono e hidrógeno, tal como alquilo, por ejemplo, un alquilo inferior, etc, y  $\text{X}^1$  es cloro, bromo o yodo.

Las sales del ácido [3 o 4 -(2-alquilidenalcanoil) fenoxi] fluoracético de este invento se obtiene general-



1 mente en forma sólida cristalina y, si se desea, pueden  
purificarse por recristalización en un disolvente ade-  
cuado, tal como agua o una mezcla de agua y un alcohol  
inferior.

5 Los 2-alquiliden - 3'(o 4) - hidroxialcanofenonas  
(II), que se emplean como materiales de partida en el pro-  
cedimiento de este invento y en el método de su prepara-  
ción, se describen en la solicitud copendiente del peticio-  
nario N° 361,932, presentada el 20 de Abril de 1964.

10 Además de los ácidos [ 3 y 4 -(2-alquilidenalcanoil)  
fenoxi ] fluoracéticos (I) y sus correspondientes sales,  
antes descritas, este invento se refiere también a los és  
teres correspondientes y a los derivados amídicos de los  
mismos. Los ésteres y amidas que se incluyen dentro de  
15 los límites de este invento son, por ejemplo, los ésteres  
de alquilo: inferior y la amida, monoalquilamida, dialquil  
amida y derivados amídicos heterocíclicos como, por ejem-  
plo, amidas derivadas de aminas heterocíclicas, tales co-  
mo pirrolidina, piperidina, morfolina, etc. Los derivados  
20 de los ésteres mencionados pueden prepararse in situ du-  
rante el proceso según se muestra en el método preparati-  
vo anteriormente descrito (véase compuesto III, supra) y  
los derivados amídicos pueden prepararse tratando el mate-  
rial de partida 2 - alquiliden - 3'(o 4') hidroxialcanofe-  
25 nona (II) de este procedimiento con una fluoracetamida subs



1 tituída con cloro, bromo o yodo, o con una N-fluoraceta-  
mida substituída adecuadamente.

5 Los ejemplos que siguen ilustran los ácidos [ 3 y 4  
(2-aliquilidenalcanoil) fenoxi ] fluoracéticos de este  
invento y los correspondientes ésteres y derivados amí-  
dicos de los mismos y, también los métodos por los cua-  
les puede prepararse. Los ejemplos, no obstante, son me-  
ramente ilustrativos, ya que resultará evidente, para  
quienes sean concedores de la técnica, que todos estos  
10 productos pueden prepararse de forma análoga sustituyendo  
los materiales expuestos en los ejemplos por otros mate-  
riales de partida adecuados.

EJEMPLO 1

15 [ 2,3 - Dicloro-4-(2-metilenbutiril) fenoxi ] fluoraceta-  
to sódico.

Etapa A: Acido etil (2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril) fe-  
noxi ] fluoracético

20 Se añade carbonato potásico (6,08 g, 0,044 moles) so-  
bre una solución de 2-metilen-2', 3'-dicloro - 4'-hidroxi-  
butrofenona (4.90g, 0,02 moles) en dimetilformamida (20  
ml). Se añade luego bromofluoracetato de etilo (8.14g,  
0,044 moles) y se calienta la mezcla de reacción a 55 -  
60° C, durante 30 minutos, con agitación.

25 Cuando la mezcla de reacción está fría, se trata con  
agua (50 ml) y el aceite resultante se extrae con éter.



1 Los extractos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el éter a presión reducida, dando el éster etílico del ácido [2,3 - dicloro-4-(2-metilenbutiril) fenoxi ] fluoracético en forma de un aceite.

5 Etapa B: Acido 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril) fenoxi fluoracético.

Se disuelve el éster en etanol (75 ml) y se trata con una solución de bicarbonato sódico (3,36g, 0,04 moles) en agua (150 ml). La mezcla se calienta en un baño de vapor con agitación durante 15 minutos y luego se concentra a presión reducida hasta un volumen de 50 ml. Se añade agua (50 ml) al residuo y se acidula la solución hasta viraje del papel indicador rojo Congo, mediante adición de ácido clorhídrico 6 N. El aceite resultante se extrae con éter y los extractos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter a presión reducida dando 6,42 g (100%) de un residuo oleoso, que se identifica como ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril) fenoxi] fluoracético.

15  
20 ETAPA C: [2,3-Dicloro-4-(2-metilenbutiril) fenoxi] fluoracétato sódico

El ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril) fenoxi] fluoracético de la etapa B se disuelve en una solución hirviendo de bicarbonato sódico (1,68g, 0,02 moles) en agua (50 ml) y se ajusta el pH a 7,5-8,0, mediante adición



1 de varias gotas de una solución acuosa de hidróxido só-  
 dico al 20%. La solución a ebullición se enfría luego  
 rápidamente, en un baño de hielo, dando 4,71 g (69%) de  
 [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril) fenoxi ] fluoracetato  
 5 sódico, en forma de un sólido cristalino blanco. Esta  
 sal puede purificarse luego por recristalización en agua  
 a ebullición y tiene un punto de fusión de 143-144°C  
 (desc.).

Análisis para  $C_{13}H_{10}Cl_2FNaO_4$  :

10 Calculado: C, 45.50; H, 2.94; Cl, 20.67; F, 5.54;  
 Encontrado: C, 45,43; H, 3.25; Cl, 20.54; F, 5.45

EJEMPLO 2

[2,4-Dimetil-5-(2-metilenbutiril) fenoxi ] fluoraceta-  
to sódico

15 Reemplazando la 2-metilen-2', 3'-dicloro-4'-hidroxi-  
 butirofenona citada en el Ejemplo 1, Etapa A, por 2-me-  
 tilen-2', 4'-dimetil-5'-hidroxibutirofenona, y siguiendo  
 el procedimiento descrito en las Etapas A,B y C de este  
 ejemplo, se obtiene el producto [2,4-dimetil-5-(2-meti-  
 20 lenbutiril)-fenoxi ] fluoracetato sódico.

EJEMPLO 3

[2,3-Dicloro-4-(2-metilenbutiril) fenoxi]fluoracetamida

Reemplazando el bromofluoracetato de etilo citado  
 en el Ejemplo 1, descrito en esta etapa de este ejemplo,  
 25 se obtiene el producto (2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)



10 JUL 1948

1 fenoxi ] fluoracetamida.

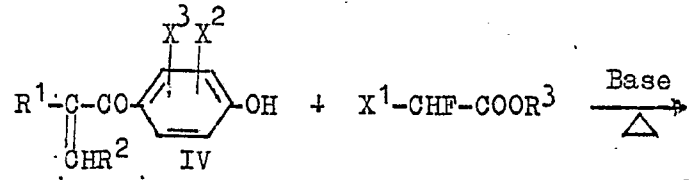
Todos los productos de este invento pueden obtenerse de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, Etapas A, B y C, supra, para la preparación del [ 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril) fenoxi ] fluoracetato de etilo, del ácido libre y de las sales sódicas derivadas de los mismos. Así, reemplazando la 2-metilen-2', 3'-dicloro-4'-hidroxibutirofenona y el bromofluoracetato de etilo del Ejemplo 1, Etapa A, por una 2-alkiliden-3'(o 4')-hidroxibutirofenona (IV, infra) y un cloro (bromo o yodo) acetato de alquilo (V, infra), y siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en las Etapas A, B, y C de este ejemplo, se pueden obtener todos los ésteres de los ácidos [ 3 y 4-(2-alkilidenalcanoil) fenoxi ] fluoracéticos de este invento y sus correspondientes ácidos y sales. La ecuación siguiente ilustra la reacción del Ejemplo 1, Etapas A, B y C y, junto con la Tabla I (infra), describe los materiales de partida 2-alkiliden-4'-hidroxialcanofenona y halofluoracetato de alquilo del procedimiento en cuestión y los correspondientes productos a que da lugar.

25

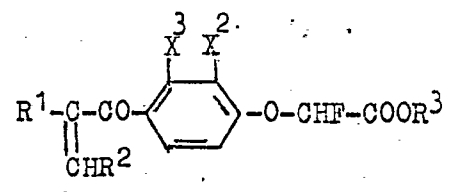
341907



1

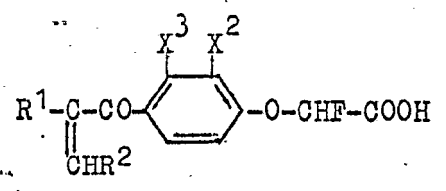


5



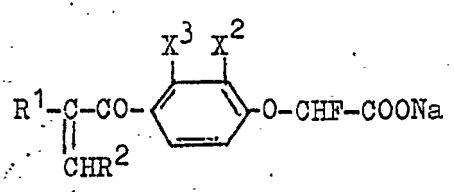
Hidrólisis

10



NaHCO<sub>3</sub>

15







20

Los productos de este invento pueden administrarse en una amplia variedad de dosificaciones terapéuticas, en formas convencionales, como, por ejemplo, por administración oral en forma de cápsula o de tableta, así como, también, por inyección intravenosa. La dosificación de los productos puede variar, también, en un intervalo amplio, como, por ejemplo, en forma de cápsulas o tabletas

25

TABLA I





| Ex. | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup>                                   | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup>   | X <sup>3</sup>   |
|-----|--|------------------|--|----------------|------------------|------------------|
| 4   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | Br             | H                | Cl               |
| 5   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Cl             | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> |
| 6   | -CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Br             | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> |
| 7   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | Cl             | Cl               | Cl               |
| 8   | -CH(OH)CF <sub>3</sub>   | H                | OH <sub>3</sub>                                  | Br             | H                | -OH <sub>3</sub> |
| 9   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | -(OH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | Cl             | -CH=CH-CH=CH-    | -CH=CH-CH=CH-    |
| 10  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Br             | Cl               | -CH <sub>3</sub> |
| 11  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Cl             | -CH <sub>3</sub> | Cl               |
| 12  | -CH(OH) <sub>3</sub>   | H                | -CH(OH) <sub>3</sub>                             | Cl             | Cl               | Cl               |
| 13  | -CH <sub>3</sub>   | H                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | I              | H                | Cl               |
| 14  |                     | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Br             | H                | Cl               |
| 15  |                     | H                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | Cl             | H                | Cl               |
| 16  |                     | H                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | Br             | H                | Cl               |
| 17  | -CH <sub>2</sub> -  | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Br             | H                | Cl               |

341907

341907

TABLE I

1

| Ej. | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup>                                   | X <sup>1</sup> |
|-----|---|------------------|--|----------------|
| 4   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | Br             |
| 5   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Cl             |
| 6   | -CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Br             |
| 7   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | Cl             |
| 8   | -CHCH <sub>3</sub> CF   | H                | CH <sub>3</sub>                                  | Br             |
| 9   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | Cl             |
| 10  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Br             |
| 11  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Cl             |
| 12  | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | H                | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | Cl             |
| 13  | -CH <sub>3</sub>  | H                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | I              |
| 14  |                      | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Br             |
| 15  |                      | H                | -(CH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub>               | Cl             |
| 16  |                      | H                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | Br             |
| 17  | -CH <sub>2</sub> -  | H                | -CH <sub>3</sub>                                 | Br             |

10

15

20

25

30





341907



6 JUN 1967

6 JUN 1967

TABLA I

| $R^1$  | $R^2$   | $R^3$           | $X^1$ | $X^2$           | $X^3$   |
|--|---------|-----------------|-------|-----------------|---------|
| $-C_2H_5$  | H       | $-C_2H_5$       | Br    | H               | Cl      |
| $-C_2H_5$  | H       | $-CH_3$         | Cl    | $-CH_3$         | $-CH_3$ |
| $-CH_2CF_3$  | H       | $-CH_3$         | Br    | $-CH_3$         | $-CH_3$ |
| $-C_2H_5$  | $-CH_3$ | $-C_2H_5$       | Cl    | Cl              | Cl      |
| $-CHCH_3CF_3$  | H       | $CH_3$          | Br    | H               | $-CH_3$ |
| $-C_2H_5$  | H       | $-(CH_2)_2CH_3$ | Cl    | $-CH=CH-CH=CH-$ |         |
| $-C_2H_5$  | H       | $-CH_3$         | Br    | Cl              | $-CH_3$ |
| $-C_2H_5$  | H       | $-CH_3$         | Cl    | $-CH_3$         | Cl      |
| $-CH(CH_3)_2$  | H       | $-CH(CH_3)_2$   | Cl    | Cl              | Cl      |
| $-CH_3$  | H       | $-C_2H_5$       | I     | H               | Cl      |
|            | H       | $-CH_3$         | Br    | H               | Cl      |
|            | H       | $-(CH_2)CH_3$   | Cl    | H               | Cl      |
|            | H       | $-C_2H_5$       | Br    | H               | Cl      |
| $-CH_2-$  | H       | $-CH_3$         | Br    | H               | Cl      |

341907

07



1      marcadas conteniendo 5, 10, 20, 25, 50, 100, 150, 250 y  
500 mg, esto es, de 5 a 500 mg, de ingrediente activo, lo  
que permite el ajuste de la dosificación según los sín-  
tomas del paciente que se va a tratar. Estas dosificacio  
5      nes están muy por debajo de la dosis tóxica o letal de  
los productos.

Una unidad de dosificación conveniente de los pro-  
ductos en este invento puede prepararse mezclando 50 mg  
de un ácido [ 3 o 4 -(2-alkilidenalcanoil) fenoxi ] fluor-  
10      acético o una sal de adición, un éster o un derivado amí-  
dico del mismo, con 144 mg de lactosa y 6 mg de esteara-  
to magnésico, poniendo la mezcla de 200 mg en una cápsu-  
la de gelatina del N° 3. De modo semejante, empleando más  
ingrediente activo y menos lactosa pueden conseguirse otras  
15      formas de dosificación en las cápsulas de gelatina del N°  
3 y, si fuera necesario mezclar más de 200 mg de ingredien-  
tes, pueden emplearse cápsulas mayores. Para incorporar  
los compuestos de este invento, se pueden preparar, por  
métodos convencionales, tabletas comprimidas, píldoras u  
20      otras unidades convenientes de dosificación y, si se desea,  
pueden prepararse como elixires o como soluciones inyecta-  
bles, por métodos bien conocidos por los farmacéuticos.

Está también dentro del ámbito de este invento poder  
combinar dos o más de los compuestos de este invento en  
25      una unidad de dosificación, o combinar uno o más de estos



1 compuestos con otros diuréticos y saluréticos conocidos,  
o con otros agentes terapéuticos y/o nutritivos en la  
unidad de dosificación.

5 El siguiente ejemplo se incluye para ilustrar la  
preparación de una unidad de dosificación representati-  
va:

EJEMPLO 18

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingredien-  
te activo por cápsula.

|    |  |             |
|----|--|-------------|
| 10 |  | Por cápsula |
|    | [2,3-Dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi] |             |
|    | fluoracetato sódico                      | 50 mg       |
|    | Lactosa                                  | 144 mg      |
|    | Estearato magnésico                      | 6 mg        |
| 15 | Capsula tamaño N <sup>o</sup> 3          | 200 mg      |

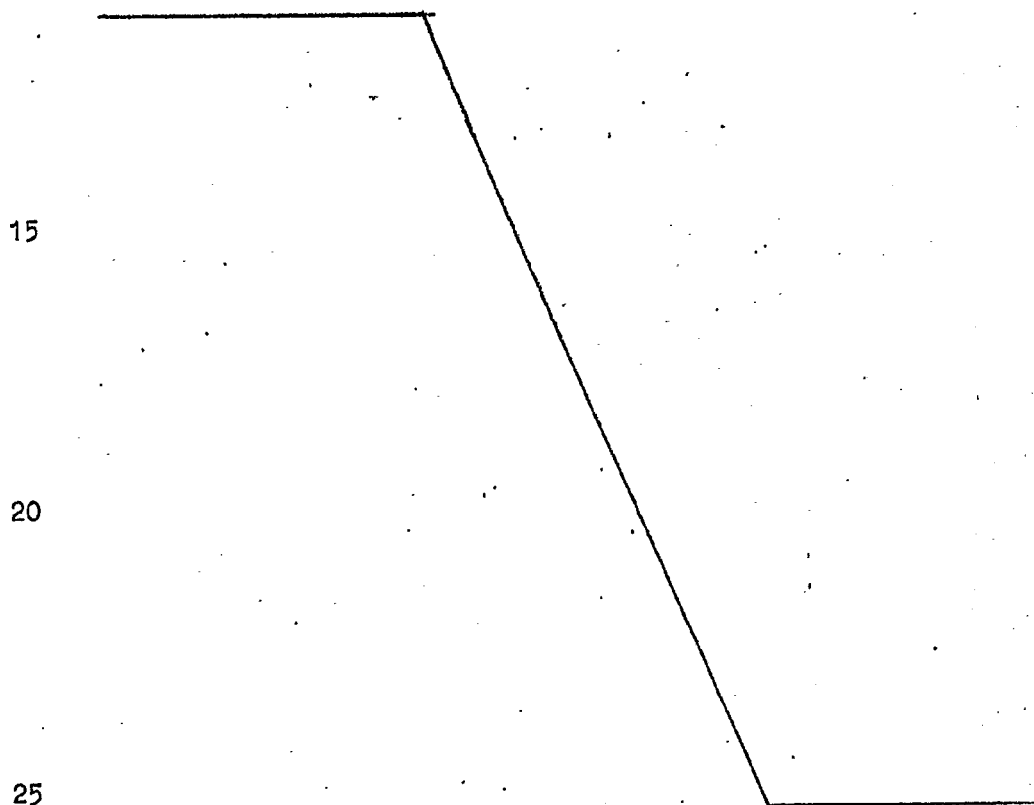
20 El [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril) fenoxi]  
fluoracetato sódico se reduce a un polvo del N<sup>o</sup> 60 y  
luego se ciernen sobre este polvo, mediante un cedazo  
de tela del N<sup>o</sup> 60, lactosa y estearato de magnesio. Los  
ingredientes combinados se mezclan durante 10 minutos y  
luego se ponen en cápsulas de gelatina seca del N<sup>o</sup> 3.

25 Pueden prepararse cápsulas llenadas en seco simila-  
res, reemplazando el ingrediente activo del ejemplo an-  
terior por cualquiera de los nuevos compuestos de este  
invento.

341907



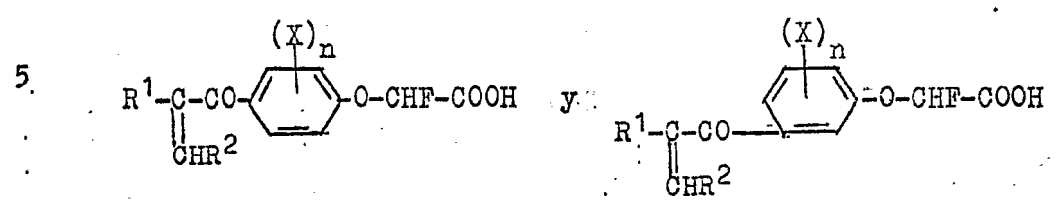
1            Resultará evidente, por la descripción previa,  
que los productos de este invento, los ácidos [ 3 y 4-  
(2-alquilidenalcanoil) fenoxi ] fluoracéticos y sus sa-  
les, ésteres y derivados amídicos, constituyen una cla-  
5 se valiosa de productos que no han sido preparados has-  
ta ahora. Un conocedor de la técnica se dará cuenta de  
que los procedimientos descritos en los ejemplos anterio-  
res son meramente ilustrativos y son susceptibles de am-  
plias variaciones y modificaciones sin apartarse del es-  
10 píritu de este invento.





REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar ácidos fluoracéticos sustituidos de fórmula:



10 donde R<sup>1</sup> es alquilo, alquilo inferior sustituido con trifluormetilo, arilo o aralquilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquiló inferior; X representa uno o más miembros seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, halógenos, alquilo inferior y, cuando están susbituidos en átomos de carbono adyacentes del núcleo bencénico, dos radicales X pueden combinarse para formar una cadena hidrocarbilenó que contiene de uno a cuatro átomos de carbono entre sus puntos de unión al anillo bencénico y n<sub>1</sub> es un número entero de valor 1-2; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una 2-alquiliden-3' o 4'-hidroxialcanofenona conveniente con un éster adecuado de un ácido fluoracético halosustituido, en presencia de una base, seguido de la hidrólisis del [ (2-alquilidenalcanoil) fenoxi ] fluoracetato intermedio, así formado, al ácido deseado.

20 2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el cual el producto así formado se trata con una base no tóxica, aceptable farmacéuticamente, para obtener la sal correspondiente.

**341907**



1 3.- Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita :  
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS FLUORACETICOS  
5 SUBSTITUIDOS".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de dieciocho  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Junio de 1.967

10 BERNARDO UNGRIA  
p.p.

15

20

25

341907