

332997

P - 33.265



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

en

E S P A Ñ A

por DIEZ años

a nombre de E.R.SQUIBB & SONS, INC. entidad norteamericana, establecida en 745 Fifth Avenue, Nueva York, N.Y. Estados Unidos de América por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-BROMO-3-CLORO-1,1,1,2,2,-PENTAFLUOROPROPANO".

=====

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto químico, y más en particular a un nuevo anestésico por inhalación, no explosivo; a un método para prepararlo; a composiciones y azeotropos que lo contienen; y a la utilización de estos productos a título de anestésicos por inhalación.

5

El nuevo compuesto de la presente invención es de 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano, es decir, un compuesto de fórmula $CF_3CF_2CHBrCl$. Se ha hablado que este compuesto es un anestésico eficaz por inhalación, que presenta ciertas ventajas significativas desde el punto de vista terapéutico, cuando se le

10



compara con otros anestésicos hidrocarbonados halogenados conocidos, tales como el trifluorometilbromoclorometano.

5 El nuevo compuesto de la presente invención se prepara haciendo reaccionar trifluorometildifluorometilcloro-
metano ($\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) con bromo, o trifluorometildifluoro-
metilbromometano ($\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{Br}$) con cloro. La reacción se
efectúa preferiblemente en fase de vapor, a temperatura ele-
vada, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 350
a aproximadamente 500°C; siendo la relación molar entre el
10 halógeno (bromo o cloro) y el propano halogenado que reac-
ciona preferiblemente igual a 1:3.

Se ha hallado igualmente que el compuesto de la pre-
sente invención forma un azeotropo con el éter dietílico,
siendo la relación en peso de aproximadamente 2,5% de éter
15 dietílico y aproximadamente 97,5% de 3-bromo-3-cloro-1,1,1,-
2,2,-pentafluoropropano. El azeotropo se puede preparar de
forma sencilla mezclando los dos ingredientes en la propor-
ción correcta, o mezclandolos en otras proporciones, segui-
do por una destilación fraccionada.

20 Para su utilización a título de anestésico por inha-
lación, el compuesto de la presente invención, o su azeo-
tropo con éter dietílico, se administra con una fuente de
oxígeno, sea por el bien conocido método de la gota libre,
sea por utilización de uno cualquiera de los numerosos tipos
25 de aparatos de inhalación por vaporización, por ejemplo el
vaporizador Fluotec, el vaporizador Azeotec, etc, calibrado
para que proporcione concentraciones conocidas de agente
anestésico. Entre las fuentes de oxígeno se pueden mencio-
nar el propio oxígeno, una mezcla de oxígeno y nitrógeno,
30 una mezcla de oxígeno y de helio, y, más corrientemente, el



aire. También se puede utilizar óxido nitroso, por ejemplo hasta aproximadamente 30% (volúmenes/volúmenes) en combinación con este nuevo agente anestésico. De forma ventajosa, el agente anestésico está presente en una concentración final de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 10% (volumen/volumen), y más en particular en una concentración de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 4,0%.

Si se desea, se puede añadir al anestésico una pequeña proporción de un agente de conservación, tal como timol, chavicol y di-terc-butilfenol. El agente de conservación está presente preferiblemente en concentración de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,05%, ventajosamente en proporción de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,01% en peso/volumen.

Los ensayos con perros han mostrado que el compuesto de la presente invención presenta propiedades anestésicas, cuando es inhalado, y que no provoca lesiones de corazón, hígado o riñones. Además, después de la anestesia, la relajación de los músculos de los perros es buena, y no hay signos de posibilidad de arritmia cardíaca provocada por epinefrina, lo que se presenta a veces cuando se utiliza trifluorometilbromoclorometano. El efecto es uniforme y rápido, y la recuperación después de la anestesia es razonablemente rápida.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención (todas las temperaturas se expresan en grados centígrados).

Ejemplo 1

3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano

Una mezcla no miscible de trifluorometildifluorometilclorometano y bromo (relación molar 2:1) se destila a



presión atmosférica, y el destilado, es decir, un azeotropo de trifluorometildifluorometilclorometano y bromo (relación molar 3:1) es enviado a un tubo calentado a 475-485°C. La velocidad de adición se regula de forma que el tiempo de permanencia en el tubo sea de aproximadamente 24 seg. Los vapores que salen del tubo son condensados, y el producto líquido es fraccionado, dando un rendimiento de aproximadamente 54,5% de 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano, de punto de ebullición aproximadamente igual a 70,7-70,6°C; $n_D^{25} = 1,5317$.

Ejemplo 2

Se hace pasar a un tubo calentado a 370-380°C una mezcla de trifluorometildifluorometilbromometano y cloro (relación molar 3:1). La velocidad de adición se regula de forma que el tiempo de permanencia sea de aproximadamente 18 seg. El rendimiento de 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano es de aproximadamente 66% .

Ejemplo 3

Se mezclan 5 litros de 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano con 0,85 g de timol, y la mezcla se pone bajo atmósfera de nitrógeno, en botellas oscuras diseñadas para ser cerradas herméticamente, con un cierre interior de aluminio.

Ejemplo 4

Azeotropo de 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano y éter dietílico.

Se prepara una mezcla de 14,0 g de 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano y 7,0 g de éter dietílico. La reacción exotérmica eleva la temperatura de la mezcla en aproximadamente 5°C. La mezcla se destila a través de una



columna Vigreux de 15 cm. Después de unas cabezas de destilación de aproximadamente 13,6 g (punto de ebullición, 35-71°C) se obtiene una fracción de un punto de ebullición de aproximadamente 71°C, y que pesa aproximadamente 5,4 g. Esta fracción se analiza por cromatografía en fase vapor, y se halla que contiene aproximadamente 2,5% de éter dietílico y aproximadamente 97,5% de 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano.

10

N O T A

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para preparar 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano, caracterizado por hacer reaccionar un propano halogenado, de fórmula $CF_3CF_2CH_2X$, donde X representa átomos de cloro y bromo, con un halógeno que tiene un número atómico comprendido entre 17 y 35.

2.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar trifluorometildifluorometilclorometano con bromo.

3.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar trifluorometildifluorometilbromometano con cloro.

4.- Procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 3, caracterizado porque la reacción se efectúa en fase de vapor, a una temperatura comprendida entre 350 y 500°C.



5.- Procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 3, caracterizado porque la relación molar entre halógeno y propano halogenado es de 1:3.

5 6.- Método para administrar un anestésico por inhalación, caracterizado porque se mezcla 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano con una fuente de oxígeno, estando presente el compuesto de propano en cantidad de al menos 0,4%.

10 7.- Método según el punto 6, caracterizado porque el compuesto de propano está presente en concentración de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 4,0%.

8.- Método según el punto 7, caracterizado porque la fuente de oxígeno es el aire.

15 9.- Método según el punto 6, caracterizado porque la composición contiene óxido nitroso.

20 10.- Método para administrar un anestésico por inhalación según el punto 6, caracterizado porque se mezcla una composición de anestésico por inhalación que consiste esencialmente en una mezcla de punto de ebullición constante de 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano y éter dietílico, con una fuente de oxígeno, estando la mezcla de punto de ebullición constante presente a una concentración de al menos aproximadamente 5%.

25 11.- Método según el punto 10 caracterizado porque la mezcla de punto de ebullición constante está presente a concentración de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 5%.

12.- Método según el punto 11, caracterizado porque la fuente de oxígeno es aire.

30 13.- Procedimiento para preparar 3-bromo-3-cloro-1,1,1,2,2,-pentafluoropropano.



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

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

Madrid,

3 NOV. 1966

P.A.

Alberto de Elzaburu

[Handwritten signature]