

338393



PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de la firma BAXTER
LABORATORIES, INC., de nacionalidad estadounidense, domici-
ciliada en Morton Grove/Illinois (Estados Unidos), y que ha
5 de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 2,2-DICLO-
RO-1,1,3,3-TETRAFLUOROPROPANO "

=====

Memoria descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se so-
licita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva
10 en todo el territorio nacional y sus posesiones de un pro-
cedimiento de preparación del 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoro-
propano, conforme se describe a continuación.



La presente invención se refiere al procedimiento de fabricación de un nuevo polihalotetrafluoropropano que contiene dos átomos de cloro sustituidos en el número dos átomos de carbono, a saber 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano.

5 El nuevo compuesto de esta invención es útil para una variedad de propósitos. Es útil como un disolvente, un medio de intercambio de calor, un fluido hidráulico, un dieléctrico, un agente extintor del fuego y un intermediario para la fabricación de otros compuestos conteniendo fluorina. Es particularmente útil como anestésico por inhalación.

10 Ya es conocido que ciertos alcanos halogenados son anestésicos útiles por inhalación. El cloroformo y el halotano son ejemplos bien conocidos de tales compuestos que son derivados halógenos de alcanos bajos, metano y etano, respectivamente. Más recientemente se ha encontrado que ciertos propanos halogenados son anestésicos útiles por inhalación. Así, Dutton et al., patente británica 1.004.606, revelaron el uso como anestésico por inhalación del 3,3-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoropropano que es un isómero de posición del diclorotetrafluoropropano de esta invención.

15 Se ha hallado ahora que el nuevo 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano de esta invención es un anestésico de inhalación, útil, no inflamable, en los ratones y los conejos, el cual es menos hepatotóxico en los ratones que el halotano, que es un fluoroalcano halogenado de uso corriente como anestésico por inhalación. Además, el nuevo compuesto de esta invención es estable al sodio y calcio lo que lo distingue del isomérico 3,3-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoropropano de Dutton et al., el cual no es estable a la cal ni a la soda. El compuesto de esta invención ofrece también un buen margen de seguridad por inhalación que es mejor que el margen de seguridad



dad del éter, del cloroformo y del halotano. Como tal, el compuesto de esta invención es muy prometedor como agente efectivo y útil para aplicar anestesia al hombre.

5 El nuevo diclorotetrafluoropropano así definido, puede ser empleado como un agente anestésico por inhalación utilizando aparatos o máquinas diseñadas para la vaporización de anestésicos líquidos y la adición por mezcla del mismo con oxígeno, aire, u otras mezclas gaseosas conteniendo oxígeno en cantidades capaces de mantener la respiración.

10 El nuevo anestésico se libera de impurezas tóxicas, que puedan estar presentes, de acuerdo con un método particular de preparación. Puede ser mezclado con otras sustancias farmacéuticamente aceptables, tales como estabilizadores, por ejemplo, el timol, o con uno o más anestésicos inhalantes conocidos, como el
15 óxido nitroso, éter, cloroformo, halotano, ciclopropano y metoxiflurano.

El 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano hierve a los 74° C y puede ser almacenado convenientemente en recipientes normalmente usados para los anestésicos convencionales de un punto de ebullición comparable, por ejemplo, éter, cloroformo y
20 halotano.

El nuevo diclorotetrafluoropropano de la presente invención puede prepararse convenientemente partiendo del pentacloruro fosforoso y de la 1,1,3,3-tetrafluoroacetona por reacción exotérmica, con o sin un diluyente adecuado, seguida por calentamiento
25 a unos 170° C, separado, entonces, el producto deseado de la mezcla de reacción.

Generalmente, se usan de , aproximadamente, uno a, aproximadamente, dos moles del pentacloruro fosforoso por cada mol de la tetrafluoroacetona, en la antedicha reacción.
30

338393



Como ejemplos de diluyentes adecuados para usarse en dicha reacción, pueden citarse el 1,2-diclorobenceno y el 1,2,4-triclorobenceno.

5 Una vez completada la reacción, el 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano deseado, puede ser purificado por hidrólisis con agua, seguida de destilación fraccional.

Otro método conveniente para la preparación del nuevo dicloro tetrafluoropropano, aquí definido, comprende la clorinación fotoinducida del 2-cloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano con
10 aproximadamente 0,5 a 1,0 de equivalente molar de cloro, preferiblemente a unos 20°C-70°C, seguida de la separación del 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano de la mezcla de reacción.

Aunque los antedichos métodos de preparación y condiciones de reacción se han descrito específicamente, se sobreentiende que
15 el nuevo compuesto de esta invención no está limitado a estas condiciones específicas de reacción o a estos métodos específicos de preparación.

Los siguientes ejemplos ilustrarán más ampliamente la presente invención si bien la invención no está limitada a estos ejemplos específicos.
20

EJEMPLO I

2,2-Dicloro-1,1,3,3-Tetrafluoropropano (I): el 1,1,3,3-tetrafluoroacetona (879 gm., 6,75 moles, $b_{745} 57,6-58,1^{\circ}\text{C}$) se agregó durante 3 horas a una mezcla agitada de pentacloruro fosforoso (1500 gm., 7,2 moles) y 3000 ml. de 1,2-diclorobenceno a 27°-52°C. Después de continuada agitación durante 20
25 horas, la mezcla de reacción se calentó a 80°C, con lo que comenzó una vigorosa evolución llevando producto (83 gm.), a

338393



de
través de un condensador de agua fría, a un sifón/hielo
seco. Cuando la evolución cesó, la mezcla de reacción se en-
frió ligeramente y se le aplicó una columna de destilación
Vigreux y un condensador de agua fría con espira descendente.
5 Entonces, se calentó la mezcla de reacción a 170°C hasta que
no se recogió más producto (495 gm) en el recipiente.

Los productos destilados se combinaron y agitaron con
300 ml. de agua durante tres horas a temperatura autógena. El
producto hidrolizado se separó, se neutralizó con un lavado de
10 hidróxido de sodio acuoso diluido y se secó mediante destila-
ción azeotrópica para dar 418 gm. de productos volátiles. La
destilación fraccional dió 243 gm. (19% del rendimiento teóri-
co) de I, b₇₅₀ 72,3-74,7°C de aproximadamente 98% de pureza por
cromatografía líquida de gas (G.L.C.). El I puro (99,99% por
15 G.L.C.) tiene b₇₆₀ 74°C, d₄²⁰ 1,5718, n_D²⁰ 1,3577 y una presión
de vapor estimativa de 86 mm. Hg. a 20°C. Su NMR, infrarrojo
y espectros de masa confirman la estructura CHF₂ - CCl₂ - CHF₂.

Análisis. Calculado para C₃ H₂ Cl₂ F₄: %C, 19,46;
20 %H, 1,09; %Cl, 38,34. Hallado: %C, 19,70; %H, 1,16; %Cl, 38,54.

EJEMPLO II

2,2-Dicloro-1,1,3,3-Tetrafluoropropano (I): Se introdujo
gas de cloro (0,6 eq. molar) en burbujas dentro de 2-cloro-1,1,3,3-
tetrafluoropropano (1,0 eq. molar), se iluminó mediante pìrex
por una fuente ultravioleta hasta un grado tal que la mezcla
de reacción permaneció incolora. La temperatura de la mezcla
25 de reacción se dejó llegar hasta su punto de ebullición bajo
reflujo total, usando un condensador de hielo seco. La mezcla
de reacción se dejó enfriar, se lavó con agua, se neutralizó

- 6 338393



5 con un lavado de hidróxido sódico diluido en agua, conteniendo también un poco de sulfito sódico y se secó mediante destilación azeotrópica. El análisis cromatográfico por líquido de gas del producto mostró la presencia del cloruro de partida (aproximadamente 43%), I (aproximadamente 23%) y otros 8 componentes, totalizando, aproximadamente, 34%. La G.L.T. cromatografía líquida de gas preparatoria dió I impuro (89%) identificado mediante su espectro NMR y tiempo de retención de la G.L.T.

EJEMPLO III

10 La hepatotoxicidad del nuevo anestésico por inhalación, de la presente invención, se determinó esencialmente de acuerdo con el método de Jones et al., 19 Anesthesiology 715-23 (1958). El anestésico se disolvió en aceite de maiz y se administró a ratones blancos por alimentación forzada. La MHT 3+ es la
15 dosis mínima que causa serias manifestaciones microscópicas de hepatotoxicidad (cambio graso) 24 horas después de la administración. La AD₅₀ es la dosis que causa anestesia en el 50% de los ratones del ensayo en 10 minutos; la LD₅₀ es la dosis que causa la muerte en el 50% de los ratones del ensayo en
20 24 horas. El margen de seguridad hepatotóxico por la via oral en ratones se da por la proporción MHT 3+/AD₅₀ y se recoge en la tabla I que aparece más abajo. A fines de comparación, se dan datos similares, obtenidos bajo las mismas condiciones que para el contexto antedicho, en relación a 4 anestésicos por inhalación
25 de uso corriente, a saber: éter, cloroformo, halotano y metoxiflurano.



TABLA I - HEPATOTOXICIDAD ORAL EN RATONES

COMPUESTO	MHT 3+ mM/kg	AD50 mM/kg	LD50 mM/kg	MHT 3+/AD50
CHF ₂ -CCl ₂ -CHF ₂	730,6	16	28	>1,9
Eter	58	30	37	1,9
Cloroformo	3,1	24	23*	0,13
Halotano	2,4	23	62	0,10
Metoxiflurano	2,5	7,1	23	0,35

5

* Después de 48 horas, el LD₅₀ fue solamente de 4,8.

10

El cloroformo fue el único anestésico probado que mostro mortalidad significativa más tarde de 24 horas, después de la administración.

15

Los resultados señalados en la tabla anterior muestran una mejora sustancial y significativa en el margen de seguridad hepatotóxico mediante la administración del nuevo compuesto de esta invención por via oral, en comparación con tres de los anestésicos por inhalación de uso corriente, y un margen de seguridad comparable al que presenta el éter.

EJEMPLO IV

20

La estabilidad al sodio y calcio del nuevo anestésico por inhalación, de la presente invención, se determinó esencialmente de acuerdo con el método de Glover y Hodgson, 16 Anesthesia 19-23 (1961). El anestésico líquido (0,65 ml.) y sodio y calcio (0,50 gm., malla 8-12, 15-20 por peso de agua) se selló dentro de una ampolla de vidrio y se calentó a 70°C durante tres horas analizándose entonces por cromatografía de partición de líquido de gas. A fines de comparación se trató de la misma manera un anestésico líquido en blanco (en ausencia de sodio y calcio. Los resultados cromatógraficos

25



aparecen en la tabla II, más abajo, en la cual "R.T." representa el tiempo de retención, en minutos, del aire y "Area %" representa cien veces la proporción del área bajo una punta respecto al área total bajo todas las puntas en el cromatograma registrado.

5 En este estudio se empleó una columna de diez pies de larga y 1/4 de pulgada de diámetro llena con 20% de diisodecilftalato sobre ladrillo refractario de 80-100 de malla y un detector de termoconductividad. A fines de comparación se dan datos similares, obtenidos bajo las mismas condiciones que para el compuesto

10 antedicho, para el halotano y para el 3,3-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoropropano, que es un isómero de posición del compuesto de esta invención.

TABLA II - ESTABILIDAD SODIO Y CALCIO DE ANESTESICOS

15

COMPUESTO	MUESTRA SIN TRATAR		MUESTRA TRATADA CON SODIO Y CALCIO					
	R.T.	Area%	R.T.	Area%	R.T.	Area%	R.T.	Area%
$\text{CHF}_2\text{-CCL}_2\text{-CHF}_2$	5,2	99,7	1,5	0,10	4,6	0,08	5,2	99,5
$\text{CHF}_2\text{-CF}_2\text{-CHCL}_2$	7,2	99,9+	-	-	5,6	53,3	7,3	46,6
Halotano	7,2	99,9+	-	-	4,2	0,20	7,2	99,8

20

La notable estabilidad sodio y calcio del nuevo dicloro-tetracloropropano de esta invención se pone de manifiesto por la alta correspondencia entre el 99,7 y 99,5 del Area % después de 5,2 minutos de tiempo de retención en la muestra sin tratar y la muestra tratada con sodio y calcio, respectivamente.

25

EJEMPLO V

La inhalación del vapor del 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoro-

338393 - 9 -



5 ropropano mezclada con aire de acuerdo con el procedimiento
descrito por Robbins, 86 J.Pharmacol.Exper.Therap. 197-204
(1946) produce anestesia en los ratones blancos. En la tabla
III dada más abajo, se expresan la concentración mínima por
volumen % necesaria para producir plena anestesia en el 50%
de los ratones, en cinco minutos (AC_{50}) y la concentración
mínima por volumen % necesario para matar al 50% de los rato-
nes, en cinco minutos (LC_{50}). El margen de seguridad por inha-
lación medido en los ratones por la relación LC_{50}/AC_{50} , se da
10 también para el compuesto arriba mencionado. A fines de comparacion
se dan datos similares, obtenidos bajo las mismas condiciones
que para el compuesto antedicho, para tres anestésicos por inha-
lación de uso corriente, a saber: éter, cloroformo, y halotano.
El número de ratones usados con los diferentes agentes varió
15 de 25 a 92, para determinar cada una de las dosis AC_{50} y LC_{50} .

TABLA III - ANESTESIA POR INHALACION EN RATONES

COMPUESTO	AC_{50}	LC_{50}	LC_{50}/AC_{50}
$CHF_2-CCL_2-CHF_2$	0,68	2,78	4,1
Eter	3,38	13,6	3,5
Cloroformo	0,95	2,63	2,8
Halotano	0,78	2,74	3,5

20 Los resultados presentados en la tabla anterior
muestran que el margen de seguridad por inhalación del nuevo
diclorotetrafluoropropano de esta invención es mejor que el
25 margen de seguridad mostrado por los tres anestésicos por inha-
lación de uso corriente.



Las propiedades anestésicas por inhalación del nuevo compuesto de esta invención fueron demostradas en conejos. La inhalación de una concentración de 3-4% en volumen del vapor del 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano, mezclado con oxígeno, dió una suave inducción a la anestesia y un establecimiento tras plena anestesia quirúrgica en seis conejos sometidos a ensayo. Los compuestos anestésicos usados en este ejemplo fueron producidos mediante una máquina anésteica convencional. Se empleó un sistema de círculo cerrado con un absor-
tor de sodio y calcio.

En la presente invención pueden introducirse variaciones y modificaciones, sin desbordar su espíritu o finalidad, y se sobreentiende que tales variaciones y modificaciones quedan todas incluidas dentro del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones finales.

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como propio y nuevo a favor de la firma Baxter Laboratories Inc., domiciliada en Morton Grove, Illinois (Estados Unidos), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

PRIMERA.- Procedimiento de preparación del 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano, caracterizado en que comprende la reacción exotérmicamente de una mezcla de 1,1,3,3-tetrafluoroacetona y de, aproximadamente, uno a, aproximadamente, dos equivalentes molares de pentacloruro fosforoso, seguida por calentamiento a, aproximadamente, 170°C, separado luego el 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano de la mezcla de reacción.

SEGUNDA.- El mismo procedimiento a que se refiere la primera reivindicación, caracterizado en que comprende la clorización



fotoinducida del 2-cloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano con, aproximadamente, 0,5 a, aproximadamente, 1,0 de equivalente molar de cloro/^a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C, separado seguidamente el 2,2-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropano de la mezcla de reacción.

TERCERA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 2,2-DICLORO-1,1,3,3-TETRAFLUOROPROPANO.

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras .

Madrid, 22 Marzo 1967
P.A. de Baxter Laboratories Inc.

Victor Gil Vega

5

10