

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NÚMERO	(12) A1
	443.236	
	(13) FECHA DE PRESENTACION	
	5.12.1975	

PATENTE DE INVENCION

(14) PRIORIDADES	(15) FECHA	(16) PAIS
(17) NÚMERO		
52834/74	6.12.1974	Inglaterra

(18) FECHA DE PUBLICIDAD	(19) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(20) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	

(21) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-CLORO-1,2,2-TRIFLUORETIL-DIFLUORME TIL-ETER.

(22) SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres, SW1p 3JF, Inglaterra.

(23) INVENTOR (ES)
JOHN STUART MOILLIET, KEITH PEARSON y RICHARD WILLIAM RENDELL.

(24) TITULAR (ES)

(25) REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET.



PATENTE DE INVENCION

ICI CASE PH. 27484.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para preparar 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-
difluormetil-éter.

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad
inglesa, residente en Imperial Chemical House,
Millbank, Londres, SW1P 3JF, Inglaterra.

5. Esta invención se relaciona con un procedimiento
para preparar un nuevo éter halogenado que posee actividad
anestésica y que está sustancialmente libre de efectos se-
cundarios indeseables cuando se administra a animales de
sangre caliente por inalación.



Según la presente invención, se proporciona el nuevo compuesto 2-cloro-1,2,2,-trifluoretil-difluormetil-éter que tiene la fórmula $\text{CHF}_2\text{OCHFCClF}_2$.

La estructura del compuesto está confirmada por los siguientes datos físicos:

5

Espectro de masa: iones principales

10

15

<u>m/e</u>	<u>% intensidad</u>	<u>ion</u>
149	2	$\text{CHF}_2\text{OCHFCF}_2$
117/119	13/4	$\text{C}_2\text{F}_3\text{HCl}$
101	10	$\text{C}_2\text{F}_4\text{O}$
99	10	$\text{C}_2\text{F}_3\text{H}_2\text{O}$
85/87	4/1	CF_2Cl
71	8	CF_2H_2
67/69	13/4	CHClF
51	100	CHF_2
29	78	CHO

Espectro de resonancia magnética protónica (en tetracloruro de carbono utilizando tetrametilsilano como referencia interna).

20

<u>d</u>	5,83	doblete de tripletes	-CHF-
	6,4	triplete	-CHF ₂

25

Espectro de resonancia magnética F¹⁹ (en CFCl_3)

140,7 ppm	doblete de multipletes	-CHF-
86,2 ppm	sistema doblete AB	-CHF ₂
72,0 ppm	doblete de dobletes	-CF ₂ Cl

El compuesto tiene un punto de ebullición de 56°C a presión atmosférica normal.

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de 2-cloro-1,2,2-tri-



fluoretil-difluormetil-éter, que comprende:

- (a) la cloración de difluormetil-1,2,2-trifluoretil-éter
($\text{CHF}_2\text{OCHFCHF}_2$); o
- (b) la fluoración de metil-2,2,2-tricloroetil-éter
($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CCl}_3$); o
- (c) la descloración parcial reductiva de difluormetil-1,2-
dicloro-1,2,2-trifluoretil-éter ($\text{CHF}_2\text{OCFClCF}_2\text{Cl}$).

El proceso de cloración se puede efectuar convenientemente a temperatura de laboratorio empleando cloro gaseoso bajo la influencia de radiación ultravioleta.

El proceso de fluoración se puede efectuar convenientemente utilizando un agente fluorante de un metal de alta valencia, por ejemplo fluoruro cobáltico, a una temperatura elevada, por ejemplo a 60°C.

El proceso de descloración parcial reductiva se puede efectuar por medio de hidrógeno y un catalizador, por ejemplo un catalizador de paladio, pudiéndose llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 170 y 190°C, a cuya temperatura no se elimina prácticamente el segundo átomo de cloro. Alternativamente, este proceso se puede efectuar por medio de un hidruro de metal complejo, por ejemplo hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico, en presencia o ausencia de un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilsulfóxido o un éter tal como dibutiléter o diglima.

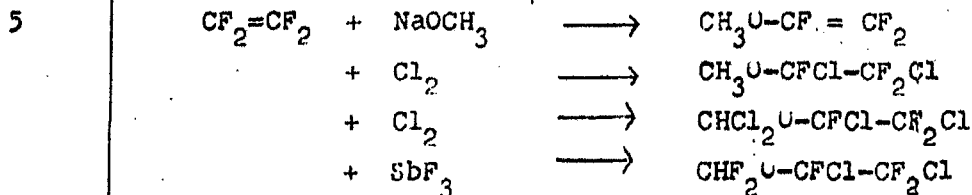
El $\text{CHF}_2\text{OCHFCHF}_2$ usado como material de partida es un compuesto conocido (Tetrahedron, 1971, 27, 4533 a 4551) que se puede obtener más convenientemente por el proceso descrito en la solicitud copendiente No. /75.

El $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ empleado como material de partida es un compuesto conocido (Bulletin de la Société Chimique



de France, 1967, 1520-1532).

El $\text{CHF}_2\text{OCFClCF}_2\text{Cl}$ empleado como material de partida se puede obtener a partir de tetrafluoretileno por la siguiente serie de reacciones:



10 Debido a la actividad anestésica de los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, dichos compuestos son útiles para preparar composiciones anestésicas por inhalación que comprenden como agente anestésico 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetiléter junto con oxígeno y opcionalmente junto con uno o más materiales

15 fisiologicamente aceptables diferentes, siendo tal la proporción del agente anestésico en la composición que cuando esta última se administra por inhalación a un animal de sangre caliente se produce y/o mantiene la anestesia y siendo tal la proporción de oxígeno en la composición que cuando esta última

20 se administra por inhalación a un animal de sangre caliente se mantiene la respiración.

Debe entenderse que el 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter debe estar libre de impurezas tóxicas cuando se utilice en la composición antes indicada.

25 El oxígeno presente en la composición de la invención puede ser oxígeno puro o puede ser en forma de aire, es decir una mezcla con nitrógeno y cantidades más pequeñas de otros gases.

30 El otro u otros materiales fisiologicamente aceptables que pueden estar opcionalmente presentes en la com-



posición antes indicada, pueden ser, por ejemplo, una o más sustancias elegidas entre otros anestésicos inhalantes, por ejemplo halotano, óxido nitroso, dietiléter, diviniléter, trifluoretilviniléter, ciclopropano, tricloroetileno, cloroformo, enflurano, fluroxeno, metoxiflurano, teflurano y 1-cloro-2,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter; gases farmacéu-
5 ticamente inertes, por ejemplo nitrógeno, gases químicamente inertes tales como los que están presentes en el aire, por ejemplo neon y argon y dióxido de carbono y vapor de agua; y estabilizadores farmacéu-
10 ticamente aceptables que pueden estar presentes para proteger uno o más de los otros componentes de la composición del efecto de la luz, oxidación y/o ataque por ácidos o bases. Como estabilizador adecuado se puede utilizar, por ejemplo, un agente estabilizante volátil, que sea fisiolo-
15 gicamente tolerable, por ejemplo etanol, o un agente estabilizante no volátil que no se desprenda sustancialmente durante la vaporización, por ejemplo timol.

La composición antes indicada contendrá normalmente entre 0,25 y 3,5 % en volumen del 2-cloro-1,2,2,-tri-
20 fluoretil-difluormetil-éter.

La composición antes indicada se puede administrar a animales de sangre caliente, incluyendo personas, para la producción de anestesia por técnicas convencionales. La composición se puede preformar y administrar como tal, o al-
25 ternativamente el 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter y oxígeno, cualquiera de los cuales pueden tener otros materiales fisiológicamente aceptables presentes en los mismos, se pueden administrar por separado, formándose la composición de la invención o bien inmediatamente antes o bien durante
30 el transcurso de la administración. Por ejemplo, la composi-



5 ción se puede utilizar en aparatos o máquinas adaptadas para la vaporización de anestésicos líquidos y la mezcla de los mismos con oxígeno o con aire u otras mezclas gaseosas que contienen oxígeno en una cantidad capaz de soportar la respiración.

Según otra característica de la invención, se proporciona un aparato anestésico por inhalación cargado con 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter.

10 En consecuencia, la anestesia en un animal de sangre caliente se puede producir mediante la administración a dicho animal de una cantidad anestésicamente eficaz de 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter junto con oxígeno suficiente para mantener la respiración.

15 La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

20 Se burbujea gas cloro durante 4 horas, a una velocidad de 40 ml/minuto, a través de 40 ml (57 g) de difluormetil-1,2,2-trifluoretil-éter ($\text{CHF}_2\text{OCHFCHF}_2$) bajo irradiación ultravioleta. El cloro sin reaccionar pasa desde el recipiente de reacción a través de un condensador de aire vertical y un desflegmador, mantenido a -78°C con tricloroetileno/dióxido de carbono sólido, que condensa cualquier componente orgánico de los gases de salida. La mezcla de reacción se destila entonces en una trampa fría, se seca sobre un tamiz molecular y por último se separa en sus componentes sobre un cromatograma gas-líquido preparativo utilizando una columna de 9 metros con-
25 teniendo 20 % en peso de sebacato de dietilhexilo soportado sobre "Celite" (marca registrada).



El 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter se obtiene en un rendimiento del 6 % aproximadamente, basado en el difluormetil-1,2,2-trifluoretil-éter.

EJEMPLO 2

5 Se añaden, durante 5 horas, 56 ml de metil-2,2,2-tricloroetil-éter a un reactor que contiene 2.000 g de fluoruro cobáltico, agitándose y manteniéndose a una temperatura de 60°C. Se sopla entonces nitrógeno a través del reactor agitado durante 1 hora, siendo condensado el material
10 arrastrado por el nitrógeno y recogido en una trampa mantenida a -75°C. El contenido de la trampa se lava con agua y se seca sobre un tamíz molecular, obteniéndose 45 g de material.

El producto combinado de 10 de tales reacciones se destila fraccionadamente y la fracción deseada se purifica adicionalmente por cromatografía de gas utilizando una
15 columna de 9 m x 12,7 mm conteniendo 20 % en peso de un polietilenglicol ("Carbowax" M; marca registrada) soportado sobre "Celite". Se obtiene así 120 g de 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter.

EJEMPLO 3

20 Se pasa 1,2-dicloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter en una corriente de hidrógeno, a una velocidad de flujo de 750 ml/minuto, a través de un tubo (50,8 cm x 2,54 cm) que contiene un catalizador de 5 % de paladio sobre carbón vegetal, calentado a una temperatura entre 170 y 190°C,
25 y los gases que sales del tubo se pasan al interior de un recipiente enfriado con dióxido de carbono sólido. El líquido recogido se vuelve a pasar a través del tubo en una corriente de hidrógeno y los gases de salida se recogen de nuevo. El
30 líquido así obtenido se destila fraccionadamente obteniéndose



difluormetil-2-cloro-1,2,2-trifluoretil-éter, p.e. 56°C.

El difluormetil-1,2,2-trifluor-1,2-dicloro-
etil-éter empleado como material de partida se obtiene como
sigue:

5 Se pasa gas cloro por 68 g de metil-1,2-dicloro-
ro-1,2,2-trifluoretil-éter que se encuentra contenido en una
célula de radiación de 50 mm acoplada con un condensador y
una trampa de dióxido de carbono sólido, y que se irradia
por medio de una lámpara de presión media Hanovia. Tiene lu-
10 gar una reacción exotérmica, elevándose la temperatura inter-
na a 50°C. Cuando el peso de la mezcla de reacción ha incremen-
tado a 99 g, indicando la sustitución de 2 átomos de hidrógeno
por 2 átomos de cloro, la reacción se detiene y la mezcla
de reacción se destila fraccionadamente. De este modo, se
15 obtiene diclorometil-1,2-dicloro-1,2,2-trifluoretil-éter,
p.e. 127°C.

 Se añaden lentamente 48 g del material anterior
a 35,8 g de trifluoruro de antimonio que se agita a 90°C y
el producto de reacción que destila de la reacción se recoge
20 en un recipiente enfriado con dióxido de carbono sólido. El
producto se destila fraccionadamente y se obtiene de este
modo difluormetil-1,2-dicloro-1,2,2-trifluoretil-éter,
p.e. 61-61,5°C.

EJEMPLO 4

25 Se coloca un grupo de 6 ratones en una cámara
de 10 litros de capacidad que contiene cal cáustica sólida y
se introduce en la cámara una mezcla de 2-cloro-1,2,2-trifluor-
etil-difluormetil-éter y oxígeno, en porcentaje conocido. Se
emplea una bolsa recipiente que contiene la mezcla en porcen-
30 taje conocido, para mantener la presión atmosférica a medida



que la mezcla es inhalada por los ratones y a medida que el dióxido de carbono exhalado es absorbido por la cal cáustica. Después de 30 minutos, se determina, por cromatografía de gas, la concentración de 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter en la cámara.

5

Se repite el experimento utilizando distintas mezclas de 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter y oxígeno y se encuentra que el valor AC_{50} , es decir la concentración en volumen de 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter que anestesia tres ratones de un grupo de seis después de una exposición durante 30 minutos, es del 0,9 %. El valor LC_{50} , es decir la concentración en volumen de 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter que mata tres ratones de un grupo de seis, es de una exposición de 30 minutos, resulta ser de 4,2 %. La relación terapéutica del compuesto es por consiguiente de 4,2/0,9, es decir 4,7. Bajo condiciones similares, los valores AC_{50} , LC_{50} y la relación terapéutica, para halotano, son respectivamente de 0,85 %, 3,4 % y 4.

10

15

20

EJEMPLO 5

Se administra a un gato, durante un periodo de 10 minutos, una mezcla de 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter (3 % v/v) y aire (97 % v/v). La inducción de anestesia y la ulterior recuperación de la misma, se producen de forma llana y rápida.

25

EJEMPLO 6

Se anestesia un gato por inyección de una solución al 2,5 % p/v de tiopentona sódica en agua en una vena cefálica, a una dosis equivalente a 20 mg/kg de peso corporal. La anestesia se mantiene a continuación por administración de

30



una mezcla de 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter (1 % v/v) y oxígeno (99 % v/v) contenida en una gran bolsa recipiente de nylon. La anestesia se mantiene de este modo durante 40 minutos. La presión arterial media y el ritmo del corazón durante este periodo son ambos sustancialmente más grandes que bajo una anestesia comparable con halotano.

N O T A

=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 52834/74 de 6 de diciembre de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para preparar 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter, caracterizado porque comprende:

(a) la cloración de difluormetil-1,2,2-trifluoretil-éter ($\text{CHF}_2\text{OCHF}_2$); ó

(b) la fluoración de metil-2,2,2-tricloroetil-éter ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CCl}_3$); ó

(c) la descloración parcial reductiva de difluormetil-1,2-dicloro-1,2,2-trifluoretil-éter ($\text{CHF}_2\text{OCFC1CF}_2\text{Cl}$).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,



caracterizado porque la cloración se efectúa a temperatura de laboratorio usando cloro gaseoso bajo la influencia de radiación ultravioleta.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la fluoración se efectúa usando un agente fluorante de un metal de alta valencia, a una temperatura elevada.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el agente fluorante es fluoruro cobáltico.

5.- Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, caracterizado porque se efectúa a 60°C.

15 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la descloración parcial reductiva se efectúa por medio de hidrógeno y un catalizador, a una temperatura entre 170 y 190°C.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el catalizador es de paladio.

20 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la descloración parcial reductiva se efectúa por medio de un hidruro metálico complejo en presencia o no de un disolvente adecuado.

25 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el hidruro metálico es hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico.

10.- Procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, caracterizado porque el disolvente es dimetilsulfóxido, dibutiléter o diglima.

30 11.- Procedimiento para preparar 2-cloro-1,2,2-trifluoretil-difluormetil-éter, tal y como queda sus-



20 FEB 1976

20

1976

tancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 FEB. 1976

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

5

GOMEZ ACEDO Y MOUET
S. P. Firmador L. Ganta Escrituras