

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 573**

51 Int. Cl.:
C07C 41/09 (2006.01)
C07C 41/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06800644 .4**
96 Fecha de presentación: **02.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1910258**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Purificación de fluorometil 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil éter (sevoflurano)**

30 Prioridad:
04.08.2005 US 705408 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.05.2012

73 Titular/es:
**HALOCARBON PRODUCTS CORPORATION
PO BOX 661, KINDERKAMACK ROAD
RIVER EDGE, NJ 07661, US**

72 Inventor/es:
**JONES, Barry y
SWINSON, Joel**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 381 573 T3

DESCRIPCIÓN

Purificación de fluorometil 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil éter (sevoflurano)

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere en general a la producción de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil éter (sevoflurano), que es ampliamente utilizado en el mundo como anestésico por inhalación.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 Existen varios procedimientos conocidos para la producción de sevoflurano, especialmente por reacción de formaldehído (o un equivalente del formaldehído), fluoruro de hidrógeno (FH) y hexafluoroisopropanol (HFIP). La patente de Estados Unidos N° 4.250.334 describe un procedimiento en el se añade HFIP a una mezcla de un exceso estequiométrico de paraformaldehído y FH más suficiente ácido sulfúrico para secuestrar la mayor parte del agua formada en la reacción. El documento WO 97/25303 describe un procedimiento para la producción de sevoflurano en el que se deja reaccionar bis(fluorometil)éter (BFME) prácticamente puro con HFIP y ácido sulfúrico. La patente de Estados Unidos N° 6.469.219 (WO 01/68577) describe un procedimiento en el que se permite reaccionar HFIP y un equivalente de formaldehído con exceso de FH en condiciones de destilación o de extracción a fin de producir sevoflurano.

- 20 En todos estos procedimientos, el HFIP sin reaccionar puede permanecer en la mezcla de producto, así como el BFME, metil hexafluoroisopropil éter (MHFIP), poliéteres que contienen las fracciones formaldehído y HFIP, y diversas otras especies no deseadas. Estas impurezas deben eliminarse del producto bruto de sevoflurano a fin de obtener una forma farmacéuticamente aceptable del material. Muchas de estas impurezas pueden eliminarse por destilación, pero el HFIP es difícil de separar del sevoflurano ya que tienen puntos de ebullición similares y pueden destilarse como un azeótropo. Se ha descubierto que el simple lavado del producto bruto de sevoflurano con agua resulta ineficaz, lento y costoso.

- 25 El documento WO 99/44978 describe un procedimiento para la eliminación de HFIP del sevoflurano realizando lavados de base acuosa de un producto bruto de sevoflurano. Este procedimiento requiere un control meticuloso de la cantidad de base utilizada en proporción a la cantidad de HFIP presente, así como un cuidadoso control de temperatura para evitar la conversión de parte del sevoflurano en Compuesto A, un subproducto altamente tóxico y no deseado. Además, se requiere un tratamiento prolongado con análisis y muestreo repetidos, a fin de asegurar la adecuada eliminación de HFIP sin formar demasiado Compuesto A. Por lo tanto, este procedimiento añade una cantidad poco atractiva de costos y complejidad al procedimiento de producción.

- 30 El documento WO 02/50005 y el documento relacionado US 2004/0124076 describen un procedimiento para purificar un producto bruto de sevoflurano poniendo en contacto una composición cruda de sevoflurano y HFIP con un modificador para disminuir la presión de vapor del éter y/o del alcohol, preferentemente disminuyendo la presión de vapor de HFIP. A continuación, el éter y el alcohol, pueden separarse por destilación. Por lo general, el modificador es una amina o algún otro grupo que es capaz de unirse con el HFIP, o por lo menos donar electrones al alcohol. El uso de tal modificador añade costos y complejidad al procedimiento de producción ya que debe eliminarse completamente del producto de sevoflurano, así como del HFIP sin reaccionar que se vuelve a reciclar en la fase de reacción. A continuación debe reciclarse o aislarse el modificador para su eliminación. Los problemas de olor También son motivo de preocupación cuando se utilizan como modificador aminas o tioles.

- 40 La adición de sales de metales alcalinos a la destilación de sevoflurano se describe en la patente de Estados Unidos N° 5.684.211 como procedimiento para suprimir la descomposición, que forma el Compuesto A. La patente no habla del hexafluoroisopropanol, sus azeótropos o los procedimientos para su eliminación por destilación.

- 45 Middleton y Lindsey en el Journal of the American Chemical Society, 1964, 86: 4948-4952 han descrito azeótropos de alcoholes secundarios fluorados como hexafluoroisopropanol en los que el punto de ebullición normal es superior al del alcohol. También se describían procedimientos para romper estos azeótropos, pero no se describían aplicaciones de estos azeótropos.

- Otros procedimientos de síntesis de sevoflurano propuestos, como el que se describe en la patente de Estados Unidos N° 6.100.434, evitan esta difícil separación sevoflurano/hexafluoroisopropanol utilizando estrategias sintéticas más complicadas.

- 50 Lo que todavía se necesita es un procedimiento de destilación para la separación eficaz de sevoflurano y hexafluoroisopropanol.

Breve resumen de la invención

El objeto mencionado, así como otros objetos fueron cumplimentados con la presente invención, que se refiere en una primera forma de realización a un procedimiento para obtener fluorometil 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil éter

(sevoflurano) prácticamente puro a partir de un producto bruto de sevoflurano que comprende sevoflurano y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol éter (HFIP), en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- a) proporcionar el producto bruto de sevoflurano;
- 5 b) combinar el producto bruto de sevoflurano con una cantidad suficiente de agua para producir una mezcla multifase;
- c) destilar fraccionalmente la mezcla multifase;
- d) eliminar el sevoflurano de la mezcla multifase destilada fraccionalmente como un azeótropo con agua y
- e) separar el sevoflurano prácticamente puro del azeótropo.

10 El procedimiento de purificación de la invención permite una mejora del procedimiento para preparar sevoflurano. De esta manera, la presente invención se refiere en una segunda forma de realización a un procedimiento para producir fluorometil 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil éter (sevoflurano) prácticamente puro, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- a) hacer reaccionar HFIP, formaldehído y fluoruro de hidrógeno (FH) para producir un primer producto bruto de sevoflurano que comprende HFIP;
- 15 b) obtener un segundo producto bruto de sevoflurano que comprende HFIP a partir de dicho primer producto bruto de sevoflurano;
- c) combinar el segundo producto bruto de sevoflurano con una cantidad suficiente de agua para producir una mezcla multifase;
- d) destilar fraccionalmente la mezcla multifase;
- 20 e) eliminar el sevoflurano de la mezcla multifase destilada fraccionalmente como un azeótropo con agua, y
- f) separar el sevoflurano prácticamente puro del azeótropo.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para preparar sevoflurano prácticamente libre de HFIP. La expresión "sevoflurano prácticamente libre de HFIP," tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones concedidas adjuntas significa sevoflurano que contiene menos de 20 ppm de HFIP. La frase "sevoflurano prácticamente puro", tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones concedidas adjuntas significa sevoflurano que contiene menos de 100 ppm de impurezas totales, y menos de 20 ppm de cualquier impureza individual.

30 En el transcurso de los estudios diseñados para cumplir con el objetivo de desarrollar un procedimiento de destilación para la separación eficaz de sevoflurano y HFIP, se descubrió inesperadamente que el sevoflurano puede destilarse del HFIP en alta pureza (<20 ppm de HFIP en el producto destilado de cabeza) simplemente añadiendo suficiente cantidad de agua a un producto bruto de sevoflurano para formar un sistema multifase que preferentemente persiste durante todo el procedimiento de destilación. La mayor parte del HFIP se extrae de la capa de sevoflurano y a la capa acuosa, donde permanece durante el resto de la destilación. El resultado neto de la
35 destilación fraccionada es que el sevoflurano se recoge por la cabeza como un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua, prácticamente libre de HFIP. El sevoflurano/producto destilado de cabeza con agua forma dos capas que luego se separan de manera simple.

40 Concretamente, se ha descubierto que un producto bruto de sevoflurano que comprende niveles inaceptablemente altos de HFIP puede purificarse combinando el producto bruto de sevoflurano con una cantidad suficiente de agua para producir una mezcla multifase, destilar fraccionalmente la mezcla multifase, y eliminar el sevoflurano prácticamente puro de la mezcla multifase destilada fraccionalmente.

45 El producto bruto de sevoflurano que comprende HFIP puede prepararse de cualquier manera, pero se produce preferentemente mediante un procedimiento que comprende la reacción de HFIP, formaldehído y fluoruro de hidrógeno (FH). Un procedimiento de este tipo se describe en la patente de Estados Unidos N° 6.469.219, cuyo contenido completo se incorpora por referencia en la presente memoria. El término "formaldehído," tal como se utiliza en esa memoria, y tal como se utiliza en la presente memoria, significa no sólo formaldehído *per se*, sino, también, cualquier equivalente de formaldehído, por ejemplo, polímeros de formaldehído, tales como trioxano y paraformaldehído.

50 En una forma de realización preferente, el producto bruto de sevoflurano se prepara por reacción de HFIP, formaldehído y un exceso estequiométrico de FH. La temperatura de reacción no es crítica, pero los rendimientos mejoran considerablemente por encima de 50°C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo bajo presión

autógena de 2,07-2,76 bar para garantizar temperaturas de 45-75°C.

En la forma de realización preferente, se añade agua a un producto bruto de sevoflurano que contiene HFIP y otras impurezas en una cantidad suficiente para producir una mezcla multifase. La cantidad de agua añadida puede determinarse empíricamente, pero la cantidad está limitada por un lado por la necesidad de mantener un sistema multifase durante todo el procedimiento de destilación, mientras que por otro lado se mantiene la eficacia del procedimiento minimizando el tamaño de los equipos y el tiempo necesario para realizar el procedimiento. De esta manera, una forma de realización preferente de esta invención utilizaría 5-200% (volumen) de agua para el sevoflurano crudo que va a purificarse. Una forma de realización más preferente utilizaría 20-75% de agua para el sevoflurano crudo que va a purificarse.

- 10 Una vez que se produce la mezcla multifase, a continuación se somete está a destilación fraccionada de acuerdo con un protocolo conocido. Nuevamente, se utiliza la destilación fraccionada de la patente de Estados Unidos N° 6.469.219, cuyo contenido completo ya se ha incorporado en la presente memoria por referencia. La destilación fraccionada en la presente memoria puede llevarse a cabo de manera análoga, como un procedimiento continuo, o de manera discontinua. Puede realizarse la destilación a presión reducida, elevada o ambiental.
- 15 Además de la producción de sevoflurano crudo, la reacción de HFIP, formaldehído y FH puede producir una serie de impurezas conocidas, entre ellas bis(fluorometil) éter (BFME), metil hexafluoroisopropil éter (MHFIP), metil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter (SME), y poliéteres que contienen las fracciones formaldehído y HFIP. Además, la mezcla de reacción también puede contener materiales de partida aún sin reaccionar, que también pueden estar presentes como impurezas en el producto bruto de sevoflurano.
- 20 Se ha descubierto que el procedimiento de la invención proporciona una forma sencilla y eficaz de purificar el producto bruto de sevoflurano de estas impurezas. Cuando se añade agua al producto bruto de sevoflurano anteriormente mencionado en cantidad suficiente para producir una mezcla multifase (mezcla multifase que existe preferentemente durante el resto del procedimiento) y a continuación se somete la mezcla heterogénea producida a destilación fraccionada como se describe en la presente memoria, las impurezas que hierven a una temperatura inferior a la del sevoflurano (impurezas de "bajo punto de ebullición"), tal como BFME y SME, pueden eliminarse en una fracción de cabeza, a continuación, puede eliminarse el sevoflurano prácticamente puro por la cabeza en una fracción intermedia, y las impurezas que hierven a una temperatura superior a la del sevoflurano (impurezas de "elevado punto de ebullición"), como HFIP, puede eliminarse en una fracción de cola. En esta forma de realización preferente, se ha descubierto que las impurezas de elevado punto de ebullición permanecen en el matraz de destilación hasta que >75% del sevoflurano prácticamente puro ha sido eliminado por la cabeza. Como se ha indicado anteriormente, el sevoflurano aislado de esta manera contiene menos de 100 ppm de impurezas totales y menos de 20 ppm de cualquier impureza individual. Además, la fracción de cabeza y la fracción de cola pueden reciclarse a la etapa de preparación del sevoflurano. Preferentemente, la recuperación de la fracción de cola se efectúa simplemente recogiendo más volátiles por la cabeza hasta que la temperatura del matraz se acerca al punto de ebullición del agua.
- 25
- 30
- 35

A continuación se describirá la invención con mayor detalle con respecto al siguiente ejemplo no limitativo:

Ejemplo

- El procedimiento se lleva a cabo en un recipiente equipado con una columna de destilación fraccionada, un dispositivo de detección de temperatura, un condensador, una salida de gas, una entrada de líquido y una barra de agitación. El recipiente de destilación se carga con un producto bruto de sevoflurano que comprende sevoflurano, HFIP y pequeñas cantidades de FH y otros compuestos orgánicos. Se añade suficiente agua para formar una mezcla multifase. Se calienta la mezcla, y de la columna, se recoge una fracción de cabeza, que contiene BFME y otras impurezas de bajo punto de ebullición y pequeñas cantidades de producto de sevoflurano. Después de la fracción de cabeza, se recoge una fracción intermedia, que contiene producto de sevoflurano en alta pureza (>99,99%). Se eleva la temperatura del recipiente de destilación y se recoge una fracción de cola que contiene HFIP y otras impurezas de elevado punto de ebullición. La fracción de cola puede devolverse al procedimiento de producción de sevoflurano, con o sin purificación adicional.
- 40
- 45

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para obtener fluorometil 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil éter (sevoflurano) prácticamente puro a partir de un producto bruto de sevoflurano que comprende sevoflurano y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP), comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
 - 5 a) proporcionar dicho producto bruto de sevoflurano;
 - b) combinar dicho producto bruto de sevoflurano con una cantidad suficiente de agua para producir una mezcla multifase;
 - c) destilar fraccionalmente la mezcla multifase;
 - d) eliminar el sevoflurano de la mezcla multifase destilada fraccionalmente como un azeótropo con agua, y
 - 10 e) separar el sevoflurano prácticamente puro del azeótropo.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho producto bruto de sevoflurano se produce mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar HFIP, formaldehído y fluoruro de hidrógeno (FH).
3. El procedimiento según la reivindicación 2, que comprende hacer reaccionar HFIP, formaldehído y un exceso estequiométrico de FH.
- 15 4. El procedimiento según la reivindicación 2, que comprende hacer reaccionar HFIP, formaldehído y FH en un reactor para producir un producto bruto de sevoflurano, aislar un segundo producto bruto de sevoflurano a partir de dicho primer producto bruto de sevoflurano, y añadir dicha cantidad suficiente de agua a dicho segundo producto bruto de sevoflurano para producir dicha mezcla multifase.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, que se lleva a cabo a presión elevada.
- 20 6. El procedimiento según la reivindicación 1, que se lleva a cabo a presión reducida.
7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el producto bruto de sevoflurano comprende adicionalmente por lo menos una impureza seleccionada de bis(fluorometil) éter (BFME), metil hexafluoroisopropil éter (MHFIP), metil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter (SME), y poliéteres que contienen las fracciones formaldehído y HFIP.
8. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende destilar fraccionalmente la mezcla multifase y eliminar una fracción de cabeza que comprende por lo menos una impureza que tiene un punto de ebullición inferior al punto de ebullición del sevoflurano y, a continuación, eliminar una fracción intermedia que comprende sevoflurano prácticamente puro como producto destilado de cabeza.
- 25 9. El procedimiento según la reivindicación 8, que, después de eliminar la fracción intermedia que comprende sevoflurano prácticamente puro, comprende adicionalmente eliminar una fracción de cola que comprende por lo menos una impureza que tiene un punto de ebullición superior al punto de ebullición del sevoflurano.
- 30 10. El procedimiento según la reivindicación 2, que comprende las siguientes etapas:
 - a) hacer reaccionar HFIP, formaldehído y fluoruro de hidrógeno (FH) para producir un primer producto bruto de sevoflurano que comprende HFIP;
 - b) obtener un segundo producto bruto de sevoflurano que comprende HFIP a partir de dicho primer producto bruto de sevoflurano;
 - 35 c) combinar dicho segundo producto bruto de sevoflurano con una cantidad suficiente de agua para producir una mezcla multifase;
 - d) destilar fraccionalmente la mezcla multifase;
 - e) eliminar el sevoflurano de la mezcla multifase destilada fraccionalmente como un azeótropo con agua; y
 - 40 f) separar el sevoflurano prácticamente puro del azeótropo.
11. El procedimiento según la reivindicación 9, que comprende hacer reaccionar HFIP, formaldehído y un exceso estequiométrico de FH.
12. El procedimiento según la reivindicación 9, que comprende hacer reaccionar HFIP, formaldehído y FH en un reactor para producir dicho producto bruto de sevoflurano, aislar un segundo producto bruto de sevoflurano, y añadir dicha cantidad suficiente de agua a dicho segundo producto bruto de sevoflurano para producir dicha mezcla multifase.
- 45 13. El procedimiento según la reivindicación 9, que se lleva a cabo a presión elevada.
14. El procedimiento según la reivindicación 9, que se lleva a cabo a presión reducida.
15. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el producto bruto de sevoflurano comprende adicionalmente por lo menos una impureza seleccionada de bis(fluorometil) éter (BFME), metil hexafluoroisopropil éter (MHFIP), metil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter (SME) y poliéteres que contienen las fracciones formaldehído y HFIP.
- 50

16. El procedimiento según la reivindicación 9, que comprende destilar fraccionalmente la mezcla multifase y eliminar de una fracción de cabeza que comprende por lo menos una impureza que tiene un punto de ebullición inferior al punto de ebullición del sevoflurano y, a continuación, eliminar una fracción intermedia que comprende sevoflurano prácticamente puro como un producto destilado de cabeza.
- 5 17. El procedimiento según la reivindicación 14, que, después de eliminar la fracción intermedia que comprende el sevoflurano prácticamente puro, comprende adicionalmente eliminar una fracción de cola que comprende por lo menos una impureza que tiene un punto de ebullición superior al punto de ebullición del sevoflurano y, opcionalmente, reciclar a la etapa a) dicha por lo menos una impureza que tiene un punto de ebullición superior al punto de ebullición del sevoflurano.