

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 004**

51 Int. Cl.:

**C07C 41/22** (2006.01)

**C07C 43/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2006 E 06717895 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1843996**

54 Título: **Síntesis de éteres fluorados**

30 Prioridad:

**12.01.2005 US 643301 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.06.2013**

73 Titular/es:

**HALOCARBON PRODUCTS CORPORATION  
(100.0%)  
PO BOX 661, KINDERKAMACK ROAD  
RIVER EDGE, NJ 07661, US**

72 Inventor/es:

**SWINSON, JOEL;  
JONES, BARRY;  
GRAHAM, DANNY y  
PAVRI, NEVILLE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 406 004 T3**

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).

## DESCRIPCIÓN

Síntesis de éteres fluorados

**1. Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere en general a la preparación de 2-2-difluorometoxi-1,1,1,2-tetrafluoroetano (desflurano), que es útil como anestésico por inhalación.

**2. Descripción de la técnica relacionada**

El desflurano es un compuesto bien conocido con propiedades anestésicas eficaces. Véase, por ejemplo, E. I. Eger *et al.*, "Anesthesia and Analgesia", 1987, p. 971-973, 974-976, 977-982, 983-985, 1227-1229, 1230-1233 y 1312-1315.

10 El presente compuesto se menciona en la patente de EE.UU. n.º 3.897.502, en la que se prepara mediante la fluoración directa de 2-difluorometoxi-1,1,1-trifluoroetano en freón E3 como disolvente, con el uso de flúor gaseoso al 20% en argón. La reacción duró 13 horas y se tuvo que llevar a cabo a una temperatura de -20 °C a -25 °C para controlar el proceso exotérmico. Este proceso sería difícil de escalar debido a la lentitud de la reacción, la baja temperatura de reacción y al alto coste económico de los reactivos. Además, los expertos en la técnica saben que hay que tener especial cuidado, pues la interacción del flúor gaseoso con hidrocarburos parcialmente fluorados es susceptible de causar explosiones.

Otros procedimientos disponibles para la síntesis del desflurano incluyen:

20 a) Reacción de  $\text{CHCl}_2\text{OCH}_2\text{COCl}$  y/o  $\text{CHCl}_2\text{OCHClCOCl}$  con tetrafluoruro de azufre (patente de EE.UU. n.º 4.855.511). Se trata de un proceso de varias etapas e implica la manipulación del reactivo tetrafluoruro de azufre gaseoso, que es altamente tóxico.

25 b) Reacción de  $\text{CF}_3\text{CHClOCF}_2\text{H}$  (isoflurano) con fluoruro de potasio. Esta reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente a 278 °C bajo una presión de 3447,5 kPa en un autoclave (patente de EE.UU. n.º 4.874.901) o en presencia de un disolvente aprótico (como el sulfolano) con un catalizador de transferencia de fase (cloruro de tetrametilamonio) a 210 °C, de nuevo, a presión (memoria descriptiva de patente del RU n.º 2.219.292). Estos procedimientos se tienen que realizar a alta presión y a temperatura elevada durante un largo período de tiempo y, por lo tanto, tienen un alto coste de capital. Además, estos procedimientos tienen la desventaja adicional de que son procedimientos esencialmente discontinuos.

30 c) Reacción de  $\text{CF}_3\text{CHClOCF}_2\text{H}$  (isoflurano) con trifluoruro de bromo a temperatura ambiente (patente de EE.UU. n.º 5.015.781). Aunque este proceso tiene un buen rendimiento y la transformación se lleva a cabo en un corto período de tiempo, el reactivo trifluoruro de bromo, que se prepara a partir de flúor y bromo, es un compuesto químico altamente tóxico y peligroso, que puede explotar al entrar en contacto con el agua o con materiales orgánicos. Es necesario tener un cuidado y una ingeniería especiales para un uso seguro, lo que dificulta bastante su manejo a escala comercial. Además, el  $\text{BrF}_3$  es un agente de fluoración de alto coste económico.

35 d) Reacción de  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{H}$  con un agente de fluoración de fluoruro de metal de transición sólido, en la que el agente de fluoración es  $\text{CoF}_3$  (patente de EE.UU. n.º 6.054.626). Este procedimiento, según los ejemplos enumerados en el mismo, tiene un bajo rendimiento (30-40%) de desflurano bruto, que se tiene que purificar adicionalmente para su uso como anestésico.

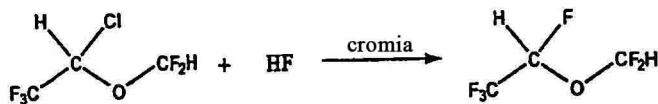
40 e) Reacción de  $\text{CF}_3\text{CHClOCF}_2\text{H}$  (isoflurano) con HF en presencia de pentacloruro de antimonio, solo o en combinación con tricloruro de antimonio (patentes de EE.UU. n.º 5.026.924 y 6.800.786). Este procedimiento tiene varios inconvenientes, entre los que se incluye el uso de sales de antimonio altamente tóxicas y dañinas para el medio ambiente, que se deben eliminar como una corriente acuosa residual. El procedimiento también da lugar a la formación de subproductos muy difíciles de separar, cuya eliminación genera un mayor consumo de energía, y más significativamente, reduce el rendimiento del desflurano.

45 Por consiguiente, un objeto de la presente invención era proporcionar un procedimiento mediante el cual se pueda preparar desflurano a escala industrial sin problemas significativos.

**Breve resumen de la invención**

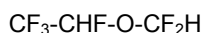
50 El presente y otros objetos se cumplieron con la presente invención. Por lo tanto, se ha descubierto que es posible producir desflurano a partir de los correspondientes éteres clorados poniendo en contacto estos con fluoruro de hidrógeno anhidro en fase vapor en presencia de un catalizador de cromia. La expresión "catalizador de cromia,"

como se usa en la presente memoria, se refiere a un catalizador que comprende cromo que tiene una valencia de 3 a 6, en el que el catalizador se selecciona de entre el grupo que consiste en óxidos de cromo, haluros de cromo, óxidos de cromo tratados con haluros y mezclas de los mismos.

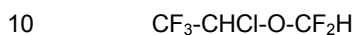


## 5 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 2-difluorometoxi-1,1,1,2-tetrafluoroetano (desflurano) de fórmula:



que comprende hacer reaccionar 2-cloro-2-difluorometoxi-1,1,1-trifluoroetano (isoflurano) de fórmula:



con HF anhidro en presencia de un catalizador de cromia que comprende cromo que tiene una valencia de 3 a 6, siendo seleccionado entre óxidos de cromo, haluros de cromo, óxidos de cromo tratados con haluros y mezclas de los mismos.

15 Con este nuevo procedimiento, se puede fluorar  $\text{CF}_3\text{CHClO-CF}_2\text{H}$  (isoflurano) en condiciones relativamente suaves en la fase vapor para obtener  $\text{CF}_3\text{CHFO-CF}_2\text{H}$  (desflurano) usando HF anhidro en exceso sobre un catalizador de cromia según lo definido anteriormente. Preferiblemente, el procedimiento es continuo y no se limita a una presión en particular, ya que se puede realizar a presión reducida, a presión ambiente o a presión elevada. Casi no se ven subproductos, lo que resulta en una pérdida nula de producto debida a cuestiones relativas a la separación de los subproductos de desflurano, como es el caso de los ejemplos de la técnica relacionada.

20 El catalizador de cromia usado en la reacción se puede preparar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, los descritos en la patente de EE.UU. n.º 6.706.935. Preferiblemente, el catalizador de cromia puede ser un óxido de cromo, por ejemplo,  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ; o un haluro de cromo, por ejemplo,  $\text{CrX}_3$ , en el que cada X es el mismo halógeno o un halógeno diferente, especialmente flúor o cloro; o un óxido de cromo, por ejemplo,  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ , tratado con un haluro, por ejemplo,  $\text{CCl}_3\text{F}$  o  $\text{CCl}_4$ , o un agente de fluoración tal como HF. 25 Preferiblemente, el catalizador de cromia se prepara mediante un procedimiento que comprende el apareamiento, EL secado y/o la fluoración parcial usando un agente de fluoración tal como HF. Se puede usar en forma de nódulos, gránulos o de polvo. El catalizador de cromia puede no tener soporte, pero también se puede depositar sobre un soporte sólido tal como alúmina o se puede dopar con iones de metales de transición.

30 Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención proporciona una ruta segura y económica de obtención de desflurano que se puede desarrollar fácilmente a escala comercial. La fluoración, en general, se llevará a cabo poniendo en contacto HF y  $\text{CF}_3\text{CHClO-CF}_2\text{H}$  con catalizador de cromia. El HF y  $\text{CF}_3\text{CHClO-CF}_2\text{H}$  pueden estar en fase líquida y/o en fase vapor, y el catalizador puede estar en un lecho fijo o en un lecho móvil simulado, o en un reactor de tanque agitado.

35 El éter clorado de partida tiene un punto de ebullición de 48,5 °C y se puede vaporizar fácilmente mediante calentamiento. En una realización, la fluoración se llevará a cabo poniendo en contacto vapor de HF y vapor de  $\text{CF}_3\text{CHClO-CF}_2\text{H}$  sobre un lecho fijo o un lecho móvil simulado de catalizador de cromia según lo definido a temperaturas de 80 a 450 °C, preferiblemente de 100 a 300 °C, y lo más preferiblemente 120 a 200 °C. La reacción se puede llevar a cabo a presión elevada, a presión reducida o a presión atmosférica. Aunque el material de partida se introduce preferiblemente en forma de vapor, también se puede introducir en forma líquida. Si se desea, 40 el material de partida se puede introducir mezclado con un gas portador inerte.

En una realización preferida de la reacción, se introducen de manera continua el material de  $\text{CF}_3\text{CHClO-CF}_2\text{H}$  de partida y el HF en exceso en forma de vapor sobre un lecho de un catalizador de cromia según lo definido anteriormente. La cantidad de HF usada puede ser de entre 0,25 y 25 equivalentes molares por cada mol de  $\text{CF}_3\text{CHClO-CF}_2\text{H}$ , más preferiblemente de entre 1 y 15 equivalentes de HF, y lo más preferiblemente de entre 2 y 6 45 equivalentes de HF. A continuación, se recogen el HCl, el HF sin reaccionar, el  $\text{CF}_3\text{CHClO-CF}_2\text{H}$  sin reaccionar y el desflurano en otro recipiente o una columna en la que se elimina HCl, y se reciclan el HF y el  $\text{CF}_3\text{CHClO-CF}_2\text{H}$  mediante destilación fraccionada.

La separación del producto/los materiales de partida sin reaccionar y el HCl puede ser bien continua o discontinua,

y no se limita a una presión en particular, pudiendo realizarse a presión reducida, a presión ambiente o a presión elevada. En la práctica, sería preferible llevarla a cabo a una presión más alta para permitir un mayor rendimiento de la destilación fraccionada. El procedimiento de separación usado puede ser la destilación fraccionada, la extracción en disolvente y el lavado con agua.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

#### Ejemplo 1

10 Se llenó un tubo de acero inoxidable de 30,5 cm por 2,5 cm de catalizador de cromia y se calentó hasta 175 °C. Se cargó  $\text{CF}_3\text{CHClOFCF}_2\text{H}$  en el tubo usando nitrógeno como gas portador a una velocidad de 20 ml/min. La cantidad de  $\text{CF}_3\text{CHClOFCF}_2\text{H}$  cargada fue de 0,07 mol/hora junto con vapor de HF en exceso. Tras pasar por el lecho de cromia, el material entró en un lavador de agua para eliminar el HF y HCl. Se conectó el lavador a una trampa de frío. Se pesó el contenido de la trampa fría y se analizó mediante EM-CG. El análisis indicó lo siguiente: 75,30% de desflurano, 24,58% de  $\text{CF}_3\text{CHClOFCF}_2\text{H}$ , 0,12% de otros subproductos totales (R123, R124, R125).

#### Ejemplo 2

15 Se llenó un tubo de acero inoxidable de 30,5 cm por 2,5 cm de catalizador de cromia y se calentó hasta 170 °C. En este caso, no se usó gas portador. Se vaporizó el  $\text{CF}_3\text{CHClOFCF}_2\text{H}$  con un precalentador antes de que llegara al tubo que contenía la cromia. La cantidad de  $\text{CF}_3\text{CHClOFCF}_2\text{H}$  cargada fue de 0,23 mol/h y la cantidad de HF cargada fue de 2,3 mol/h. Tras pasar por el lecho de cromia, el material entró en un lavador de agua para eliminar el HF y HCl. Se conectó el lavador a una trampa de frío. Se pesó el contenido de la trampa fría y se analizó mediante EM-CG. El análisis indicó 76,02% de desflurano, 14,65% de  $\text{CF}_3\text{CHClOFCF}_2\text{H}$  y 9,33% de otros subproductos (R123, R124, R125).

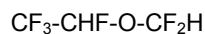
#### Ejemplo 3

25 Se llenó un tubo de acero inoxidable de 30,5 cm por 2,5 cm de catalizador de cromia y se calentó hasta 140 °C. En este caso, no se usó gas portador. Se vaporizó el  $\text{CF}_3\text{CHClOFCF}_2\text{H}$  con un precalentador antes de que llegara al tubo que contenía la cromia. La cantidad de  $\text{CF}_3\text{CHClOFCF}_2\text{H}$  cargada fue de 0,32 mol/h y la cantidad de HF cargada fue de 1,5 mol/h. Tras pasar por el lecho de cromia, se recogió el material en una bomba de frío y se pesó la bomba. Se obtuvo un balance de masa del 95%. Se hizo pasar el contenido de la bomba por agua para eliminar el HF y el HCl, y se recogió el material orgánico en una trampa fría y se analizó mediante EM-CG. El análisis indicó 46,14% DE desflurano, 53,86% de isoflurano y < 0,1% de subproductos. Esto corresponde a un rendimiento del desflurano del 95%.

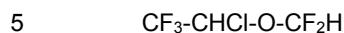
30

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la preparación de 2-difluorometoxi-1,1,1,2-tetrafluoroetano (desflurano) de fórmula:



que comprende hacer reaccionar 2-cloro-2-difluorometoxi-1,1,1-trifluoroetano (isoflurano) de fórmula:



con HF anhidro en presencia de un catalizador de cromia que comprende cromo que tiene una valencia de 3 a 6 y está seleccionado entre óxidos de cromo, haluros de cromo, óxidos de cromo tratados con haluros y mezclas de los mismos.

10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el isoflurano y el HF se hacen reaccionar en fase vapor a una temperatura de 80-450 °C sobre un lecho de catalizador de cromia.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el isoflurano y el HF se hacen reaccionar en fase vapor a una temperatura de 120-200 °C sobre un lecho de catalizador de cromia.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el isoflurano es introducido sobre el catalizador de cromia en forma de vapor, líquido o mezclado con un gas portador inerte.

15 5. El procedimiento según la reivindicación 1, que se realiza de manera continua, y los vapores de isoflurano y HF son alimentados de manera continua sobre el catalizador de cromia usando de 0,25 a 25 equivalentes molares de HF.

6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que los vapores de isoflurano y HF son alimentados de manera continua sobre el catalizador de cromia usando de 1 a 15 equivalentes molares de HF.

20 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que los vapores de isoflurano y HF son alimentados de manera continua sobre el catalizador de cromia usando de 2 a 6 equivalentes molares de HF.

8. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

9. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además separar el producto de los materiales de partida sin reaccionar y del HCl de una manera discontinua.

25 10. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además separar el producto de los materiales de partida sin reaccionar y del HCl de una manera continua.