

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 4082

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.05.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.06.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/587421**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.04.2003**
(Věstník č. 4/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/17348**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/092193**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 43/12

C 07 C 43/313

C 07 C 41/22

C 07 C 41/52

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;

(72) Původce:

Bieniarz Christopher, Highland Park, IL, US;

Ramakrishna Kornepati V., Libertyville, IL, US;

(74) Zástupce:

**Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Syntetický způsob fluormethylace
halogenovaných alkoholů**

(57) Anotace:

Způsob fluormethylace zahrnuje zahřívání halogenovaného alkoholu s dihalogenmethanem pod zpětným chladičem v prvním rozpouštědle a v alkalických podmínkách za vzniku halogenmethyléru a fluoraci halogenmethyléru v přítomnosti fluoračního činidla. Způsobu lze použít pro syntetickou přípravu sevofluranu z hexafluorisopropanolu v jediné reakční nádobě. Rovněž se popisuje způsob syntézy stabilního acetalového prekurzoru pro sevofluran.

Syntetický způsob fluormethylace halogenovaných alkoholů

Oblast techniky

Tento vynález se zaměřuje na způsob fluormethylace halogenovaných alkoholů používající přechodných halogenmethyleterových meziproductů. Reakce alkoholu s dihalogenmethanem v alkalických podmínkách poskytuje přechodně halogenmethyleterový meziproduct, který reaguje s fluoračním činidlem za vzniku požadovaného fluoridu. Způsobu lze použít pro syntetickou přípravu sevofluranu z hexafluorisopropanolu v jediné reakční nádobě. Rovněž se popisuje způsob syntézy stabilního acetalového prekurzoru pro sevofluran.

Dosavadní stav techniky

Anestetika patří do třídy biochemických depresantů, jež ovlivňují životní funkce buněk. Anestetika zpravidla vyvolávají analgezii, ztrátu vědomí, sníženou reflexní aktivitu a muskulární relaxaci při minimálním potlačení životních funkcí. Anestetika mohou být plynná (těkavá) nebo pevná (netěkavá). Plynná anestetika se inhalují a vstupují plicemi do krevního řečiště, zatímco pevná anestetika se podávají parenterálně nebo zažívacím traktem.

Mnoho dnes používaných anestetik patří mezi halogenované sloučeniny. Tyto sloučeniny obecně působí méně metabolických poruch a jsou méně hořlavé než tradiční plynné sloučeniny užívané jako anestetika, například éter nebo cyklopropan. Příklady halogenovaných sloučenin s funkcí anestetik zahrnují halothan (CF_3CHBrCl) a trichlorethylen ($\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$), stejně jako halogenované éterové sloučeniny jako enfluran ($\text{CHF}_2\text{OCF}_2\text{CHClF}$), fluroxen ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$), methoxyfluran ($\text{Cl}_2\text{CHCF}_2\text{OCH}_3$) a isofluran ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$).

Zvláště užitečným anestetikem na bázi halogenovaného éteru je sevofluran ($(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{F}$, též známý jako 2-(fluormethoxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan nebo fluormethyl-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propyléter. Sevofluran je v dnešní době jedním z nejdůležitějších a nejrozšířenějších obecně užívaných anestetik. Sevofluran spojuje různé vlastnosti maximálně žádoucí u inhalovaných anestetik, včetně nejnižšího rozdělovacího koeficientu krev/plyn 0,63, snadné indukce a zotavení po anestezii, minimálního dráždění horních dýchacích cest, nízké účasti na látkové výměně a rychlé eliminace z organismu. Kromě toho je sevofluran vhodný pro pacienty ošetřované ambulantně. Ačkoliv mechanismus působení sevofluranu nebyl definitivně objasněn, v nedávné době bylo dokázáno, že sevofluran interaguje s nikotinovými acetylcholinovými receptory a při klinických a nižších koncentracích ovlivňuje otevírání a zavírání iontových kanálů. Sevofluran též může provádět reverzibilní modulaci receptorů GABA a glycinu. Z uvedeného vyplývá, že alespoň část anestetického působení sevofluranu se může zakládat na interakcích mezi sevofluranem a specifickými napěťově řízenými iontovými kanály.

Příprava fluorovaných sloučenin jako je sevofluran bývá obtížná, protože existuje málo selektivních fluoračních reakcí. Přímá fluorace organických sloučenin se substitucí vodíku je statistický neselektivní proces, zpravidla provázený vznikem mnoha vedlejších produktů. Proto se při přípravě fluorované sloučeniny obvykle nejdříve syntetizuje substituovaný organický meziprodukt, přičemž je substituční skupina lokalizována v místě určeném k fluoraci, s následným odstraněním substituentu fluoridovým iontem. Je-li substituentem chlór, odstraňuje se například pomocí fluoridů kovů.

Několik syntéz sevofluranu používá jako výchozí sloučeninu hexafluorisopropylalkohol (HFIP). Například patent US č. 3 683 092 popisuje způsob syntézy sevofluranu obsahující stupeň methylace hexafluorisopropylalkoholu, po němž následuje fluorace buď (a) fluoridem boritým nebo (b) plynným chlórem s následným použitím fluoridu draselného. Patent US 4 469 898 popisuje způsob syntézy sevofluranu zahrnující smíchání hexafluorisopropylalkoholu, formaldehydu, fluorovodíku a činidla schopného protonizovat, dehydratovat a uvolňovat fluoridový ion. Patent US č. 4 250 334 popisuje způsob syntézy sevofluranu přidavkem HFIP ke směsi paraformaldehydu a fluorovodíku ve stechiometrickém nadbytku plus takového množství kyseliny sírové, jež by maskovala většinu vody vzniklé touto reakcí. Patent US č. 4 314 087 popisuje způsob syntézy sevofluranu reakcí HFIP s fluorovodíkem a formaldehydem.

Řešení popisovaná v uváděných patentech mohou vést k nežádoucím vedlejším produktům, jež se mohou od produktového sevofluranu oddělovat jen obtížně. Krom toho používání korosivních látek v těchto syntézách vyžaduje speciální zařízení a zvláštní opatrnosti při manipulaci.

Ostatní použité způsoby při přípravě hexafluorisopropyléterů zahrnují konverzi 1,1,1,3,3,3-hexachlorisopropyléterů na 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropylétery. Například methyl-1,1,1,3,3,3-hexachlorisopropyléter a chloromethyl-1,1,1,3,3,3-hexachlorisopropyléter lze na sevofluran konvertovat reakcí s fluoridem bromitým. Hexafluorisopropylétery se též mohou připravit reakcí všech těchto chlorovaných sloučenin s fluorovodíkem, po níž následuje reakce s fluoridem bromitým. Patent US č. 4 874 901 popisuje způsob fluorace halogenovaných éterických sloučenin, při němž lze připravovat sloučeniny jako sevofluran reakcí chlormethylhexafluorisopropyléteru buď s fluoridem draselným

nebo s fluoridem sodným. Způsoby substituce chloru však nejsou uspokojivé, protože se velká množství chloru uvolňují do syntézy, takže výtěžky jsou nízké a vzniká mnoho chlorfluorovaných meziproduktů. Pro získání sevofluranu jako finálního éteru je třeba tyto meziprodukty odstranit. Přečišťování proto zvyšuje obtížnost a náklady syntézy 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropyléterů těmito způsoby.

Hexafluorpropany byly alternativně syntetizovány z malonitrilu v přítomnosti fluoridu bromitého, jak popisují patenty US č. 5 789 630 a 5 705 710.

Jiný potenciální přístup při přípravě sevofluranu je cestou fluorodekarboxylace. Patrick a další v J.Org. Chem., sv. 48, ss. 4158-4159 (1983) sděluje, že alkylní karboxylové kyseliny lze fluorodekarboxylovat xenondifluoridem (XeF_2) v přítomnosti fluorovodíku. I když může být použití xenondifluoridu v malém měřítku efektivní, cena xenondifluoridu je činí nepraktickým ve velkém měřítku. Kromě toho vznikají při fluorodekarboxylaci alkoxyoctových kyselin xenondifluoridem značná množství vedlejších produktů. Náhrada karboxylové skupiny fluorem se též popisuje v patentu US č. 4 996 371 a RE č. 35 568, který popisuje reakci hydrogenovaných sloučenin typu alifatických karboxylových kyselin s fluoridem bromitým; a v patentu US č. 4 847 427 popisujícím způsob náhrady karboxylové skupiny při přípravě fluorkarbonpolyéterů neutralizací perfluorované karboxylové kyseliny zahřátím s fluorem v přítomnosti fluoridu kovu.

I když jsou výše uvedené způsoby užitečné při přípravě určitých fluorovaných sloučenin, mohou být příliš složité, nákladné a často poskytují fluorované sloučeniny v malých výtěžcích společně se značnými podíly vedlejších produktů. Proto trvá potřeba zlepšených způsobů pro přípravu fluorovaných sloučenin.

Tento vynález nabízí zlepšený způsob přípravy fluorovaných sloučenin z odpovídajících karboxylových kyselin ve vysokém výtěžku a vysoké čistotě. Specifičtěji, tento vynález nabízí zlepšený způsob pro přípravu sevofluranu a dalších podobných typů fluorovaných anestetik.

Podstata vynálezu

Vynález se zaměřuje na nový způsob fluoromethylace halogenovaného alkoholu. Tento způsob zahrnuje tyto stupně:

(a) spojení halogenovaného alkoholu s dihalogenmethanem vzorce CX_2H_2 (kde X je halogen) v alkalických podmínkách v přítomnosti prvního rozpouštědla, například polyethylenglykolu, za vzniku přechodného halogenmethyleteru;

a

(b) fluoraci přechodného halogenmethyleteru fluoračním činidlem.

Jiný aspekt vynález se zaměřuje na způsob syntézy bis-(1,1,1,3,3,3-halogenisopropoxy)methanu zahrnující stupeň spojení 1,1,1,3,3,3-hexahalogenisopropanolu a dihalogenmethanu vzorce CX_2H_2 (kde X je halogen) v přítomnosti rozpouštědla v alkalických podmínkách.

Ještě jiným aspektem vynálezu je způsob syntézy sevofluranu včetně stupňů:

(a) reakce 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropanolu s dihalogenmethanem vzorce CX_2H_2 (kde X je halogen) v alkalických podmínkách za vzniku přechodného halogenmethylhexafluoroisopropyleteru; a

(b) fluorace přechodného halogenmethylhexafluoroisopropyleteru fluoračním činidlem.

Podrobný popis vynálezu

Zde používaný termín "¹alkyl" znamená přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlíkový řetězec, který má až 10, výhodně až 6 a ještě výhodněji až 4 uhlíkové atomy. Tento termín má rovněž zahrnovat alkenylové a alkynylové skupiny.

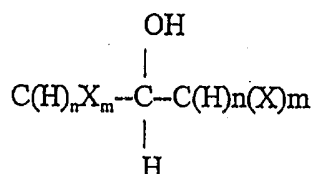
Způsob podle tohoto vynálezu se může provádět v jediné nádobě, i když je jasné že jej lze uskutečnit i ve více nádobách. Způsob "v jednom hrnci" je způsob, který se může uskutečnit v jediné reakční nádobě. Odborníci s běžnou znalostí oboru vědí, že způsob realizace v jedné nádobě má jisté výhody oproti způsobům ve více nádobách. Způsob v jediné nádobě například vyžaduje méně manipulačních a/nebo dopravních operací a tím se snižuje riziko nehody nebo omylu. Způsob v jediné nádobě rovněž mívá nižší náklady než způsob ve více nádobách, protože se omezuje manipulace a přenosy reakčních složek.

Podle jednoho provedení způsobu podle tohoto vynálezu se halogenovaný alkohol, například halogenovaný alkohol vzorce $R^1C(CX^1_3)_2OH$, (kde se R^1 zvolí ze skupiny, kterou tvoří vodíkové a alkylové skupiny a X^1 se zvolí ze skupiny, kterou tvoří jod, brom, fluor a chlor), zahřívá pod zpětným chladičem s dihalogenmethanem, například sloučeninou vzorce $CH_2X^2_2$, kde se X^2 zvolí ze skupiny, kterou tvoří jod, brom, fluor a chlor, a to v alkalických podmínkách a v přítomnosti prvního rozpouštědla za vzniku přechodného halogenmethyleteru vzorce $R^1C(CX^1_3)_2CH_2X^2$. Je známo, že X^1 a X^2 mohou být v tomto reakčním schématu tytéž nebo rozdílné.

Výsledný přechodný halogenmethyleter se fluoruje fluoračním činidlem, čímž vzniká fluoromethylovaný alkohol. Stojí za zmínku, že fluoraci lze provádět současně s přípravou přechodného halogenmethyleteru, to znamená, že způsob podle tohoto vynálezu produkuje požadovanou

fluorovanou sloučeninu v jednostupňovém procesu v jediné reakční nádobě. Ve výhodném provedení způsobu podle tohoto vynálezu se fluorace přechodného halogenmethyleteru provádí současně se vznikem přechodného halogenmethyleteru.

Příkladem vhodného halogenovaného alkoholu použitelného při realizaci způsobu podle tohoto vynálezu je hexafluorisopropanol (HFIP). Je však třeba připomenout, že lze použít i dalších halogenovaných alkoholů aniž by bylo třeba opustit ducha a rozsah vynálezu. Například jsou v souladu se způsobem podle tohoto vynálezu použitelné sekundární halogenované alkoholy následujícího vzorce:



kde n je celé číslo od 0 do 2 (včetně), m je celé číslo od 1 do 3 (včetně) a X je fluor, chlor, brom nebo jod. Navíc jsou při aplikaci způsobu podle tohoto vynálezu též použitelné primární alkoholy vzorce $\text{C(H)}_n\text{X}_m\text{CH}_2\text{OH}$ (kde n je celé číslo od 0 do 2 (včetně), m je celé číslo od 1 do 3 (včetně) a X je fluor, chlor, brom nebo jod).

Příkladem vhodného dihalogenmethanu použitelného při aplikaci způsobu podle tohoto vynálezu je dibromomethan. Je však třeba se zmínit, že lze užít i dalších dihalogenmethanů jako CH_2I_2 , CH_2F_2 a CH_2Cl_2 aniž by došlo k opuštění zamýšleného ducha a rozsahu vynálezu.

Alkalických podmínek lze docílit použitím známých způsobů jako je přidání K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Ba_2CO_3 nebo Li_2CO_3 do reakční nádoby. Odborníkům v příslušném oboru je

známo, že existuje mnoho alternativních způsobů pro dosažení bazických podmínek, včetně - ale ne výhradně - přidání hydrogenuhličitanů do reakční nádoby.

V jednom provedení způsobu podle tohoto vynálezu se reakce provádí v přítomnosti prvního rozpouštědla vzorce $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, přičemž n je celé číslo od jedné do dvaceti (včetně) a výhodně když n je celé číslo od sedmi do deseti (včetně). V jednom příkladu provedení způsobu podle tohoto vynálezu je první rozpouštědlo polyethylenglykol (PEG), výhodně PEG 400, to znamená polyethylenglykol s relativní molekulovou hmotností přibližně 400. Jiná možná první rozpouštědla zahrnují dimethylformamid (DMF), n -methyl pyrrolidon (NMP) a dimethylsulfoxid (DMSO). Odborníci příslušného oboru vědí, že lze užít alternativní první rozpouštědla v souladu se způsobem podle tohoto vynálezu, aniž by došlo k opuštění ducha a rozsahu tohoto vynálezu.

Bez opuštění zamýšleného rozsahu tohoto vynálezu lze použít pomocného rozpouštědla, například vody. Toto pomocné rozpouštědlo může být obsaženo v množství 0,1 % až 5 % hmot./hmot. z prvního rozpouštědla.

Je známo, že při aplikaci způsobu podle tohoto vynálezu je možno použít různá fluorační činidla, včetně - ale ne výhradně - KF , NaF , $\text{KF}\cdot\text{HF}$ a $\text{NaF}\cdot\text{HF}$. V jednom výhodném provedení se jako fluoračního činidla používá KF . Odborníci s běžnou znalostí věci vědí, že ve stupni fluorace způsobu podle tohoto vynálezu lze užít i různých jiných fluoračních činidel.

Popsaná reakce může probíhat v širokém rozmezí teplot. Popsaná reakce může například účinně probíhat při teplotě od $60\text{ }^\circ\text{C}$ do $150\text{ }^\circ\text{C}$. Ve výhodném provedení probíhá reakce při

teplotě mezi 90 °C a 100 °C. Jako příklad vhodné teploty lze uvést 95 °C.

Reakční doba může být různá v širokém rozmezí v závislosti na mnoha faktorech, z nichž nejdůležitější je teplota, při níž reakce probíhá. Reakční doby se například mohou různit v rozmezí od 1 hodiny do 20 hodin když teplotní rozmezí reakce je od 60 °C do 150 °C. Při teplotě kolem 95 °C je doba reakce přibližně 18 hodin.

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina může izolovat množstvím známých způsobů. Výsledná sloučenina se například může izolovat přidáním vody k výsledné reakční směsi, rozdělením fází a pak vydestilováním požadované sloučeniny z reakční nádoby. Tento způsob je zvláště vhodný, když je výslednou sloučeninou sevofluran. Protože sevofluran není ve vodě rozpustný, oddělí se v reakční nádobě do spodní vrstvy. Nečistoty a rozpouštědla obsažená ve výsledné směsi jsou naopak ve vodě rozpustná, což umožňuje snadno oddělit přidanou vodu a nečistoty od požadovaného sevofluranu.

Jiný aspekt vynálezu je zaměřen na syntézu bis-(1,1,1,3,3,3-halogenisopropoxy)methanu zahříváním 1,1,1,3,3,3-hexahalogenisopropanolu v prvním rozpouštědle pod zpětným chladičem v alkalickém prostředí v přítomnosti dihalogenmethanu. Vhodná první rozpouštědla zahrnují - aniž by šlo o úplný výčet - sloučeniny PEG včetně PEG400, aceton a acetonitril, jak uvedeno výše. Výsledný bis(1,1,1,3,3,3-halogenisopropoxy)methan se může konvertovat na sevofluran fluoračním činidlem jako je KF, NaF, KF•HF a NaF•HF.

V jiném aspektu způsobu podle tohoto vynálezu se sevofluran syntetizuje reakcí 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropanolu (HFIP) s dihalogenmethanem v alkalických podmínkách za vzniku halogenmethylnhexafluorisopropyléteru zahříváním pod

zpětným chladičem v prvním rozpouštědle. Vhodná první rozpouštědla zahrnují - aniž by se na ně omezovala - sloučeniny PEG včetně PEG400, aceton a acetonitril jak uvedeno výše. Halogenmethylnhexafluorisopropyléter se fluoruje zahříváním pod zpětným chladičem v přítomnosti fluoračního činidla. Dihalogenmethan, fluorační činidlo a reakční podmínky použité v tomto aspektu vynálezu se zvolí, jak je uvedeno výše, s ohledem na první aspekt způsobu tohoto vynálezu.

Předpokládá se, že reakční směs může podle přání obsahovat i další přísady jako rozpouštědla, katalyzátory, ředidla a další materiály, pokud přidané materiály vnesené zvnějšku materiálně nemění povahu výše popsané reakce, což se týká například přísad pro urychlení reakce, potlačení vedlejších reakcí nebo zlepšení purifikačního stupně reakce.

Následující příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nemají za cíl omezovat rozsah vynálezu, který je definován následujícími nároky. Všechny rozbory se prováděly plynovou chromatografií. Všechna uváděná procenta jsou molární procenta.

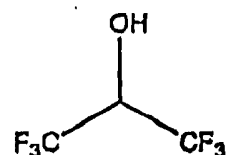
Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

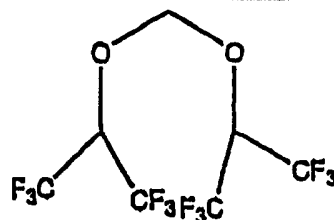
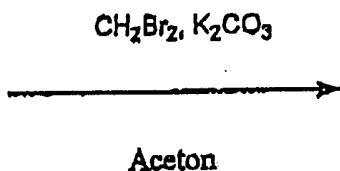
Bis(1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropoxy)methan se syntetizoval podle následujícího reakčního schématu I:

K roztoku 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropanolu (1,5 ml, 15 mmolu) a dibromomethanu (1,6 ml, 23 mmolu) v acetonu (5,0 ml) se přidal K_2CO_3 (3,15 mg, 23 mmolu) a reakce probíhala při zahřívání pod zpětným chladičem. Po 18 hodinách se reakční směs ochladila a filtrací se odstranila pevná fáze. Filtrát

se destiloval a získal se bis(1,1,1,3,3,3-hexafluoriso-propoxy)methan (1,5 g, 52 %). Tento stabilní acetalový prekurzor sevofluranu se může fluorovat s cílem sejmut chránicí skupinu fluoračními postupy známými odborníkům.



1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol



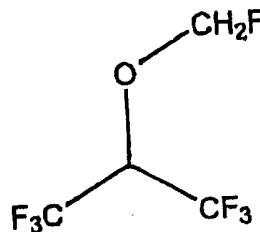
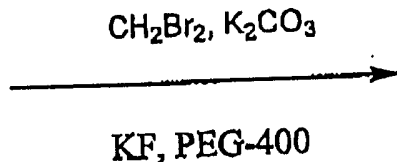
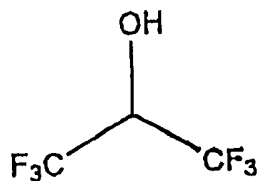
bis(1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropoxy)methan

Reakční schéma I

Příklad 2

Sevofluran se syntetizoval podle reakčního schematu II následujícím způsobem:

K roztoku 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanolu (15 ml, 150 mmolu) a dibromomethanu (16 ml, 40 mmolu) v PEG-400 (60 ml), se přidal K_2CO_3 (31,5 g, 228 mmolu) a KF (17,5 g, 300 mmolu) a reakční směs se zahřívala na 100 °C. Po 18 hodinách byla plynovou chromatografií (GC) reakční směsi zjištěna 92% konverze HFIP na sevofluran. Reakční směs se zředila vodou (100 ml) a spodní organická vrstva se oddělila, destilovala a získal se sevofluran (12 g, 40 %).



Reakční schéma II

Všechny uvedené reference jsou tímto zahrnuty ve formě odkazu.

Tento vynález byl znázorněn pomocí předchozích popisů a příkladů. Předchozí popis nemá být limitující ilustrací, protože odborníkům budou zřejmé četné možné alternativy. Je naším záměrem, aby všechny takové variace nalézající se uvnitř rozsahu a ducha připojených nároků byly jimi pokryty.

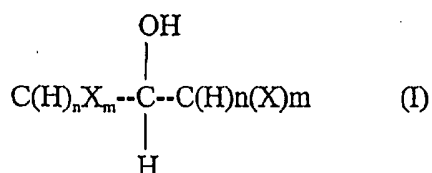
Lze činit změny v kompozici, provedení a uspořádání způsobu podle tohoto zde popsaného vynálezu, aniž by se opustila koncepce a rozsah vynálezu definované následujícími nároky:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob fluoromethylace halogenovaného alkoholu
vyznačující se tím, že zahrnující stupně:
zahřívá se halogenovaný alkohol pod zpětným chladičem s dihalogenmethanem za vzniku halogenmethyleteru a
fluoruje se uvedený halogenmethyleter fluoračním činidlem.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že fluorační činidlo a dihalogenmethan se současně přidávají k halogenovanému alkoholu.
3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že fluorační činidlo se zvolí ze skupiny tvořící KF, NaF, KF•HF a NaF•HF.
4. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že uvedené první rozpouštědlo má vzorec $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, přičemž n je celé číslo od jedné do dvaceti (včetně).
5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že uvedené první rozpouštědlo je polyethylenglykol.
6. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že uvedený dihalogenmethan je dibrommethan.
7. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že uvedený halogenovaný alkohol má vzorec $\text{R}^1\text{C}(\text{CX}_3)_2\text{OH}$, kde R^1 se vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík a alkylové skupiny a kde X se zvolí ze skupiny, kterou tvoří jod, brom, fluor a chlor.
8. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že uvedený halogenovaný alkohol má vzorec $\text{C}(\text{H})_n\text{X}_m\text{CH}_2\text{OH}$, kde n je celé číslo od 0 do 2 (včetně), kde m je celé číslo od 1 do 3

(včetně) a kde X se zvolí ze skupiny, kterou tvoří jod, brom, fluor a chlor.

9. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedený halogenovaný alkohol má vzorec (I):



v němž n je celé číslo od 0 do 2, m je celé číslo od 1 do 3 a X se zvolí ze skupiny, kterou tvoří jod, brom, fluor a chlor.

10. Způsob syntézy bis(1,1,1,3,3,3-halogenisopropoxy) - methanu, **vyznačující se tím**, že zahrnuje:

zahřívání 1,1,1,3,3,3-hexahalogenisopropanolu pod zpětným chladičem v rozpouštědle v alkalických podmínkách a v přítomnosti dihalogenmethanu.

11. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že uvedený bis(1,1,1,3,3,3-halogenisopropoxy)methan je bis(1,1,1,3,3,3-fluoroisopropoxy)methan.

12. Způsob syntézy sevofluranu **vyznačující se tím**, že zahrnuje fluoraci bis(1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropoxy) - methanu fluoračním činidlem.

13. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že uvedené fluorační činidlo se vybere ze skupiny, kterou tvoří KF, NaF, KF•HF a NaF•HF.

14. Způsob přípravy sevofluranu, **vyznačující se tím**, že zahrnuje:

zahřívání 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanolu pod zpětným

chladičem s dihalogenmethanem v alkalických podmínkách v prvním rozpouštědle za vzniku halogenmethylnhexafluoroisopropyléteru, a

fluoraci uvedeného halogenmethylnhexafluoroisopropyléteru zahříváním uvedeného halogenmethylnhexafluoroisopropyléteru ve druhém rozpouštědle v přítomnosti fluoračního činidla.

15. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím, že** fluorační činidlo a dihalogenmethan se k 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanolu přidají zároveň.

16. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím, že** fluorační činidlo se vybere ze skupiny, kterou tvoří KF, NaF, KH•HF a NaH•HF.

17. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím, že** uvedené první rozpouštědlo má vzorec $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, přičemž n je celé číslo od jedné do dvaceti (včetně).

18. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím, že** uvedený dihalogenmethan je dibrommethan.