

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(19) BG

(11) 107335 A

7(51) C 07 C 43/12

C 07 C 41/16

C 07 C 41/22

C 07 C 41/28

C 07 C 41/52

C 07 C 43/313

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107335

(22) Заявено на 28.11.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 587421 (32) 01.06.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 11 на 28.11.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ABBOTT LABORATORIES,
ABBOTT PARK, IL (US)

(72) Изобретател(и):

Christopher Bieniarz, Highland Park, IL
Kornepati V. Ramakrishna,
Libertyville, IL (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/US01/17348, 30.05.2001

(87) № и дата на PCT публикация:

WO01/92193, 06.12.2001

(54) СИНТЕТИЧЕН МЕТОД ЗА ФЛУОРМЕТИЛИРАНЕ НА ХАЛОГЕНИРАНИ АЛКОХОЛИ

(57) Методът включва кипене на обратен хладник на халогениран алкохол с дихалогенметан при базични условия в първи разтворител до получаване на халогенметилов етер, който се флуорира в присъствието на флуориращ реагент.

18 претенции

BG 107335 A

28.11.02

2373/02-ГП

СИНТЕТИЧЕН МЕТОД ЗА ФЛУОРМЕТИЛИРАНЕ НА ХАЛОГЕНИРАНИ АЛКОХОЛИ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася до метод за флуорметилиране на халогенирани алкохоли, който използва преходни халогенметилови етерни междинни съединения. Обработка на алкохол с дихалогенметан под базични условия дава (преходно) халогенметилов етер, като междинно съединение, което реагира с флуориращо реагиращо вещество до получаване на желания флуорид. Методът може да бъде използван за получаване на севофлуран от хексафлуоризопропанол в един реакционен съд. Показан е също така метод за получаване на стабилен ацетален прекурсор за севофлуран.

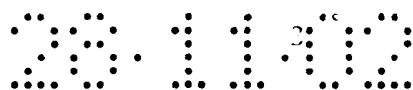
ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Анестетиците принадлежат към клас от биохимични депресанти лекарства, които въздействуват на жизнените функции на клетки.

Анестетиците обикновено причиняват аналгезия, загуба на съзнание, намалена рефлексна активност и мускулна релаксация, с минимално понижаване на жизнените функции. Анестетиците могат да бъдат газообразни (летливи) и постоянни (нелетливи). Газообразни анестетици се инхалират и влизат в кръвния поток през белите дробове, докато постоянните анестетици се прилагат парентерално или през храносмилателната система.

Много понастоящем използвани газообразни анестетици са халогенирани съединения. Тези съединения имат склонност да причиняват по-слаби метаболитни нарушения и са по-слабо възпламеними, отколкото традиционните газообразни анестетични съединения, като етер и циклопропан. Примери на халогенирани анестетични съединения включват халотан (CF_3CHBrCl) и трихлоретилен ($\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$), както и халогенирани етерни съединения, като енфлуран ($\text{CHF}_2\text{OCF}_2\text{CHClF}$), флуороксен ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$), метоксифлуран ($\text{Cl}_2\text{CHCF}_2\text{OCH}_3$) и изофлуран ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$).

Особено полезен халогениран етерен анестетик е севофлурана, $(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{F}$, познат също така, като 2-(флуорметокси)-1,1,1,3,3,3-хексафлуорпропан или флуорметил-1,1,1,3,3,3-хексафлуор-2-пропилов етер. Днес севофлуранът е един от най-важните и широко използвани общи анестетици. Севофлуранът обединява различни характеристики, които са най-желани при инхалиране на анестетик, включително най-ниският кръв/газ коефициент на разпределение от 0.63, гладко въвеждане и възстановяване от анестезия, минимално възпаление на горните дихателни пътища, ниска метаболитна скорост и бързо отстраняване. В допълнение, севофлурана е подходящ за извън-пациент хирургическа употреба. Въпреки, че окончателният механизъм на действие на севофлурана не е изяснен, наскоро беше показано, че севофлуранът взаимодейства с никотинови ацетилхолинови рецептори чрез въздействие на отвореното и затворено състояние на йонните канали при клинични и по-ниски концентрации. Севофлурана може също така да предизвика обратимо модулиране на GABA и рецептори на глицин. Горното пред-



полага, че най-малкото част от анестезичното действие на севофлурана може би се дължи на взаимодействия между севофлурана и специфични волтаж-отворени йонни канали.

Получаването на флуорирани съединения, като севофлурана претендира да е трудно, поради ограничения брой възможни реакции на селективно флуориране. Директно флуориране на органични съединения със заместване на водород е статистическо, не-селективно и общо придружено от получаването на много странични продукти. Оттук, флуорирани съединения обикновено се получават чрез първоначално синтезиране на заместен органичен междинен продукт, където заместващата група е на мястото, където ще бъде флуорирането, и тогава заместване на заместващата група с флуориден йон. Например, използвани са метални флуориди за изместване на хлорни заместителни групи.

Няколко синтетични пътища за севофлуран използват хексафлуоризопропилов алкохол (HFIP), като изходен материал. Например, патент на САЩ N° 3,683,092 разкрива метод за синтезиране на севофлуран, който включва метилирането на хексафлуоризопропилов алкохол, последвано от флуориране с етер (а) бромов трифлуорид, или (б) газообразен хлор, последвано от калиев флуорид. Патент на САЩ N° 4,469,898 разкрива метод за синтезиране на севофлуран, който включва смесването на хексафлуоризопропилов алкохол, формалдехид, флуороводород и протониращо, дехидратиращо и образуващо флуориден йон реагиращо вещество. Патент на САЩ N° 4,250,334 разкрива метод за синтезиране на севофлуран чрез прибавяне на HFIP към сместа със стехиометричен излишък на параформалдехид и флуороводород, плюс достатъчно сярна киселина за отделяне на най-голяма част от водата, получена по време на реакцията. Патент на САЩ N° 4,314,087 разкрива метод за синтезиране на севофлуран чрез HFIP с флуороводород и формалдехид.

Пътищата, които са разкрити в цитираните патенти могат да дадат като резултат нежелани старнични продукти, които могат да бъдат трудни

за отделяне от севовфлурана получен по тази синтеза. Нещо повече, използването на корозивни материали при тези синтетични пътища изисква специално съоразжение и специални предпазни средства.

Други методи използвани за получаването на хексафлуоризо-пропилови етери включват превръщането на 1,1,1,3,3,3-хексахлоризо-пропилови етери до 1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропилови етери. Например, метил 1,1,1,3,3,3-хексахлоризопропилов етер и хлорметил 1,1,1,3,3,3-хексахлоризопропилов етер могат да бъдат превърнати в севовфлуран чрез взаимодействие на всяко от горните съединения с бромн трифлуорид. Хексафлуоризопропилови етери могат също така да бъдат получени чрез взаимодействие на всяко от тези хлорни съединения с флуороводород, последвано от взаимодействие с бромн трифлуорид. Патент на САЩ N° 4,874,901 разкрива метод за флуориране на халогенирани етерни съединения, където могат да бъдат получени съединения, като севовфлуран чрез взаимодействие на хлорметилхексафлуоризопропилов етер или с калиев флуорид или натриев флуорид. Обаче, методите на заместване на хлор не са желани, защото се отделят големи обеми хлорид при синтетичния процес, добивите са ниски, и се получават множество хлор-флуор междинни продукти. Междинните продукти трябва да бъдат отстранени до получаване на крайния етерен продукт, севовфлуран. Процесите на пречистване повишават трудността и цената на синтезата на 1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропилови етери по тези методи.

Хексафлуорпропани са синтезирани алтернативно от малонитрил в присъствието на бромн трифлуорид, както е описано в патенти на САЩ N° 5,789,630 и 5,705,710.

Друг възможен път към севовфлурана е чрез флуордекарбоксилиране. Patrick *et al.*, *J. Org. Chem.* 48, 4158-4159 (1983), докладва, че алкилкарбоксилни киселини могат да претърпят флуордекарбоксилиране с ксенонов дифлуорид (XeF_2) в присъствието на флуороводород. Въпреки, че използването на ксенонов дифлуорид в малък мащаб може да бъде ефективно, цената на ксеноновия дифлуорид прави неговото използване

непрактично в голям мащаб. По-нататък, когато алкоксиоцетни киселини се флуордекарбоксилат с ксенонов дифлуорид се получават значителни количества от странични продукти. Заместване на карбоксилова киселинна група с флуорна група също така е разкрито в патент на САЩ N^o 4,996,371 и в RE 35,568, които предствят взаимодействие на хидрогенирани алифатни карбоксилони киселини съединения с бромни трифлуорид; и в патент на САЩ N^o 4,847,427, който предствя метод за получаване на флуоровъглеродни полиетери чрез неутрализиране на перфлуорирана карбоксилова киселина чрез загряване с флуор в присъствието на метален флуорид до заместване на карбоксилоната киселинна група.

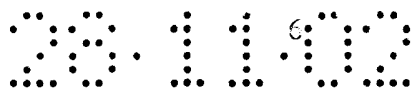
Макар, че обсъжданите по-горе методи са полезни за получаване на някои флуорирани съединения, тези методи могат да бъдат сложни, скъпи и често дават флуорирани продукти с нисък добив заедно със значителни количества от странични продукти. Следователно, има необходимост от подобряване на методите за получаването на флуорирани съединения.

Настоящото изобретение предлага подобрен метод за получаването на флуорирани съединения от съответните карбоксилони киселини с висок добив и чистота. По-специално, настоящето изобретение предлага подобрен метод за получаването на севофлуорани други подобни видове от флуорирани анестетици.

ОПИСАНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението е насочено към метод за флуорметилиране на халогениран алкохол. Методът включва етапите на:

(а) обединяване на халогениран алкохол с дихалогенметан с формулата CX_2H_2 (където X е халоген) под базични условия, в присъствието на първи разтворител, напр. полиетиленгликол, до получаване на преходен халогенметилов етер; и



(б) флуориране на преходния халогенметилов етер с флуориращо реагиращо вещество.

От друга страна, изобретението е насочено към метод за синтезиране на бис-(1,1,1,3,3,3-халогенизопропокси)-метан, включващ етапа на обединяване на 1,1,1,3,3,3-хексахалогенизопропанол и дихалогенметан с формулата CX_2H_2 (където X е халоген) в присъствието на първи разтворител под базични условия.

От още една друга страна, изобретението е насочено към метод за синтезиране на севофлуран, включващ етапите на:

(а) взаимодействие на 1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропанол с дихалогенметан с формулата CX_2H_2 (където X е халоген) под базични условия до получаване на преходен халогенметилхексафлуоризопропилов етер; и

(б) флуориране на преходния халогенметилхексафлуоризопропилов етер с флуориращо реагиращо вещество;

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Изразът "алкил", както е използван тук, означава права или разклонена, наситена или ненаситена въглеводородна въглеводородна верига, която има до 10, предпочетено до 6 и по-предпочетено до 4 въглеродни атома. Този израз е също така означен да обхваща алкенилови и алкинилови групи.

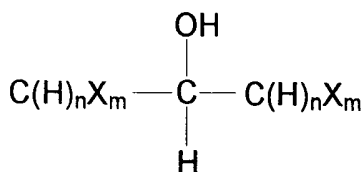
Методът от настоящето изобретение може да бъде проведен в един съд, въпреки че ще бъде оценено, че описаният метод може да бъде практикуван в много съдове. "Едносъдов" метод е метод, който може да бъде проведен в един реакционен съд. От специалистите от областта ще бъде оценено, че едносъдовите методи предлагат някои предимства над многосъдовите методи. Например, едносъдовите методи изискват по-малко работа с и/или пренос на съставки, намалявайки по този начин риска от инцидент или грешка. Едносъдовите методи също така имат тенденция

да бъдат по-евтини, отколкото многосъдовите методи, като резултат от намаляване на работа с и/или пренос на реакционни съставки.

Съгласно една съставка на метода от настоящето изобретение, халогениран алкохол, напр. халогениран алкохол с формулата $R^1C(CX^1_3)_2OH$ (където R^1 е избран от групата състояща се от водород и алкилова група и X^1 е избран от групата състояща се от йод, бром, флуор и хлор), се кипи на обратен хладник с дихалогенметан, напр. съединение с формулата $CH_2X^2_2$, където X^2 е избран от групата състояща се от йод, бром, флуор и хлор, под базични условия и в присъствието на първи разтворител до получаване на преходен халогенметилов етер с формулата $R^1C(CX^1_3)_2CH_2X^2$. Ще бъде оценено, че X^1 и X^2 могат да бъдат еднакви или различни в тази реакционна схема.

Полученият преходен халогенметилов етер се флуорира при използване на флуориращо вещество, като при това се получава флуорметилиран алкохол. Ще бъде оценено, че флуорирането може да бъде проведено едновременно с получаването на преходен халогенметилов етер, т.е. методът от настоящето изобретение получава желаното флуорирано съединение в едноетапен, едносъдов метод. В предпочетена съставка на настоящето изобретение, флуорирането на преходния халогенметилов етер се провежда конкурентно с получаването на преходния халогенметилов етер.

Един пример на подходящ халогениран алкохол, който е полезен в съгласие с метода от настоящето изобретение е хексафлуоризопропанол (HFIP). Обаче, ще бъде оценено, че могат да бъдат използвани други халогенирани алкохоли без да се напуска духа и обхвата на изобретението. Например, вторични халогенирани алкохоли със следващата формула са полезни, съгласно метода от настоящето изобретение:



където n е цяло число от 0 - 2 (включително), m е цяло число от 1 - 3 (включително) и X е флуор, хлор, бром или йод. В допълнение, първични алкохоли с формула $C(H)_nX_mCH_2OH$ (където n е цяло число от 0 - 2 (включително), m е цяло число от 1 - 3 (включително) и X е флуор, хлор, бром или йод) са също така полезни в съгласие с метода от настоящето изобретение.

Пример на подходящ дихалогенметан, който е полезен в съгласие с метода от настоящето изобретение е дибромметан. Обаче, ще бъде оценено, че други дихалогенметани, като CH_2I_2 , CH_2F_2 и CH_2Cl_2 могат да бъдат използвани без да се напуска духа и обхвата на изобретението.

Базичните условия могат да бъдат постигнати чрез използване на познати методи, като чрез прибавяне на K_2CO_3 ; Na_2CO_3 ; Cs_2CO_3 ; Ba_2CO_3 ; или Li_2CO_3 към реакционния съд. Хора с обикновенни познания в съответната област ще оценят, че има голям брой от алтернативни методи за постигане на базични условия, включително, но не по необходимост ограничени до, прибавянето на бикарбонати към реакционния съд.

В едно олицетворение на метода от настоящето изобретение, реакцията се провежда в присъствието на първи разтворител имащ формулата $HO-(CH_2CH_2O)_nH$, където n е цяло число от едно до двадесет (включително), и предпочетено n е цяло число от седем до десет (включително). В примерна съставка от метода от настоящето изобретение, първият разтворител е полиетиленгликол (PEG), предпочетено PEG-400, т.е. полиетиленгликол имащ молекулно тегло от приблизително 400. Други възможни първи разтворители включват диметилформаид (DMF), n -метилпиролидон (NMP); и диметилсулфоксид (DMSO). Хора с обикновенни познания в съответната област ще оценят, че могат да бъдат използвани алтернативни първи разтворители в съгласие с метода от настоящето изобретение без да се напуска духа и обхвата на настоящето изобретение.

Съразтворители, напр. вода, могат да бъдат използвани без да се напуска духа и обхвата на настоящето изобретение. Например, съраз-

творител може да присъствува в количество 0.1% до 5% тегло/тегло по отношение на първия разтворител.

Ще бъде оценено, че разнообразие от флуориращи вещества могат да бъдат използвани във връзка с метода от настоящето изобретение, включително, но без ограничаване до, KF , NaF , $KF \cdot HF$ и $NaF \cdot HF$. В предпочетена съставка се използва KF , като флуориращо вещество. Онези с обикновенни познания ще разберат, че могат да бъдат използвани различни други флуориращи вещества във връзка с етапа на флуориране от метода от настоящето изобретение.

Показаната реакция може да заеме място в широк температурен интервал. Например, показаната реакция може да се проведе ефективно при температура от $60^{\circ}C$ до $150^{\circ}C$. В предпочетена съставка, реакцията става при температура между $90^{\circ}C$ и $100^{\circ}C$. Примерна температура е $95^{\circ}C$.

След завършване на реакцията, полученото съединение може да бъде изолирано чрез използване на многообразие от познати методи. Например, полученото съединение може да бъде изолирано чрез прибавяне на вода към получената смес, разделяне и след това дестилиране на желаното съединение от съда, в който протича реакцията. Този метод е особено полезен, когато полученото съединение е севовфлуран. Така е, защото севовфлурана не е разтворим във вода и той ще бъде отделен в по-долния слой в съда. Обратно, онечиствания и присъстващи разтворители в получената смес са разтворими във вода, така позволявайки прибавената вода и онечистванията лесно да бъдат отделени от желания севовфлуран.

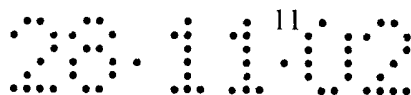
Друга страна от изобретението е насочена към метод за получаване на бис-(1,1,1,3,3,3-халогенизопропокси)-метан чрез кипене на обратен хладник на 1,1,1,3,3,3-хексахалогенизопропанол в първия разтворител под базични условия, в присъствието на дихалогенметан. Подходящи първи разтворители включват, но не са непременно ограничени до, полиетиленгликоли, включително PEG-400, ацетон и ацетон нитрил, както е

дискутирано по-горе. Полученият бис-(1,1,1,3,3,3-халогенизопропокси)-метан може да бъде превърнат в севофлуран при използване на флуориращо реагиращо вещество, като KF, NaF, KF•HF и NaF•HF.

В друга страна на метода от настоящето изобретение, севофлурана се получава чрез взаимодействие на 1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропанол (HFIP) с дихалогенметан под базични условия до получаване на халогенметилхексафлуоризопропилов етер чрез кипене на обратен хладник в първия разтворител. Подходящи първи разтворители включват, но не са непременно ограничени до, полиетиленгликоли, включително PEG-400, ацетон и ацетон нитрил, както е дискутирано по-горе. Халогенметилхексафлуоризопропиловия етер се флуорира чрез кипене на обратен хладник в присъствието на флуориращо реагиращо вещество. Дихалогенметана, флуориращото реагиращо вещество и реакционните условия използвани в тази страна от изобретението са избрани, както е дискутирано по-горе по отношение на първата страна на метода от настоящето изобретение.

Планирано е, че други съставки, като разтворители, катализатори, разреждатели и други вещества могат също да присъствуват в реакционната смес, ако е желателно, докато прибавените странични вещества не променят съществено характера на реакцията описана горе, напр. съставки, които са прибавени за да спомагат реакцията, да подтискат странични реакции или подобрят етапа на пречистване на синтезата.

Следващите примери са представени само с илюстративна цел и не се има в предвид да ограничават обхвата на изобретението, който е, като е дифениран в претенциите по-долу. Всички анализи са проведени чрез газова хроматография. Всички проценти са представени в молен процент.



ОПИСАНИЕ НА ПРИМЕРИТЕ

Пример 1

Бис-(1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропокси)-метан се получава, съгласно Реакционна схема I, както следва:

Към разтвор на 1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропанол (1.5 ml, 15 mmol) и дибромметан (1.6 ml, 23 mmol) в ацетон (5.0 ml) се прибавя K_2CO_3 (3.15 g, 23mmol) и реакционната смес се загрява при кипене на обратен хладник. След 18 часа реакционната смес се охлажда и филтрува за отстраняване на твърдите вещества. Филтратът се дестилира до получаване на бис-(1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропокси)-метан (1.5 g, 52%). Този стабилен прекурсор към севофлурана може да бъде флуориран чрез премахване на защитата, използвайки познати на специалистите от областта методи на флуориране.

Реакционна схема I

Пример 2

Севохлоран се получава, съгласно Реакционна схема II, както следва:

Към разтвор на 1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропанол (15 ml, 150 mmol) и дибромметан (16 ml, 40 mmol) в PEG-400 (60 ml) се прибавят K_2CO_3 (31.5 g, 228 mmol) и KF (17.5 g, 300 mmol) и реакционната смес се загрява до $100^{\circ}C$. След 18 часа, газхроматографския (GC) анализ на реакционната смес показва 92% превръщане на 1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропанола (HFIP) в севофлуран. Реакционната смес се разрежда с



вода (100 ml) и по-долния органичен слой се отделя и дестилира до получаване на севовлуран (12 g. 40%).

Реакционна схема II

Всички отпратки, които са цитирани тук са включени по този начин чрез цитат.

Настоящото изобретение е илюстрирано по страничен път от предшестващото описание и примери. Има се предвид, че предшестващото описание е неограничаваща илюстрация, тъй като много изменения ще станат очевидни от тяхна гледна точка за онези, които са специалисти в областта. Има се предвид, че всички изменения в обхвата и духа на приложените претенции са обхванати от тях.

Ще бъде оценено, че могат да бъдат правени промени в състава, изпълнението и организирането на метода от настоящето изобретение, който е описан тук без да се напуска духа и обхвата на изобретението, както е дефинирано в следващите претенции.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за флуорметилиране на халогениран алкохол, характеризиращ се с това, че включва етапите на:

- кипене на обратен хладник на халогениран алкохол с дихалогенметан до получаване на преходен халогенметилов етер; и
- флуориране на халогенметиловия етер с флуориращо реагиращо вещество.

2. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че споменатото флуориращото вещество и споменатия дихалогенметан се прибавят едновременно към споменатия халогениран алкохол.

3. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че споменатото флуориращото вещество е избрано от групата, състояща се от KF, NaF, KF•HF и NaF•HF.

4. Метод, съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че споменатият първи разтворител има формула $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, където n е цяло число от едно до десет (включително).

5. Метод, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че споменатият първи разтворител е полиетиленгликол.

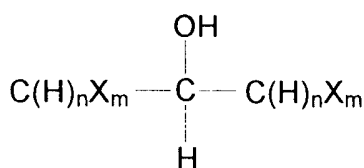
6. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че споменатият дихалогенметан е дибромметан.

7. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че споменатият халогениран алкохол има формула $\text{R}^1\text{C}(\text{CX}^1_3)_2\text{OH}$, където R^1 е избран от групата състояща се от водород и алкилова група, и където X е избран от групата състояща се от йод, бром, флуор и хлор.

8. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че споменатият халогениран алкохол има формула $\text{C}(\text{H})_n\text{X}_m\text{CH}_2\text{OH}$, където n е цяло число от 0 до 2 (включително), където m е цяло число от 1 до 3 (включително), и където X е избран от групата, състояща се от йод, бром, флуор и хлор.

9. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че споменатият халогениран алкохол има формула (I),

28.11.03



където n е цяло число от 0 до 2, където m е цяло число от 1 до 3, и където X е избран от групата, състояща се от йод, бром, флуор и хлор.

10. Метод за получаване на бис-(1,1,1,3,3,3-халогенизопропокси)-метан, характеризиращ се с това, че включва:

кипене на обратен хладник на 1,1,1,3,3,3-хексахалогенизопропанол в разтворител, под базични условия, в присъствието на дихалогенметан.

11. Метод, съгласно претенция 10, характеризиращ се с това, че споменатият бис-(1,1,1,3,3,3-халогенизопропокси)-метан е бис-(1,1,1,3,3,3-флуоризопропокси)-метан.

12. Метод за получаване на севовфлуран, характеризиращ се с това, че включва флуориране на (1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропокси)-метан с флуориращо реагиращо вещество.

13. Метод, съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че споменатото флуориращо реагиращо вещество е избрано от групата, състояща се от KF , NaF , $\text{KF} \cdot \text{HF}$ и $\text{NaF} \cdot \text{HF}$.

14. Метод за получаване на севовфлуран, характеризиращ се с това, че включва:

- кипене на обратен хладник на 1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропанол с дихалогенметан под базични условия в присъствие на първи разтворител до получаване на халогенметилхексафлуоризопропилов етер; и
- флуориране на споменатия халогенметилхексафлуоризопропилов етер чрез кипене на обратен хладник на споменатия халогенметилхексафлуоризопропилов етер във втори разтворител в присъствието на флуориращо реагиращо вещество.

15. Метод, съгласно претенция 14, характеризиращ се с това, че споменатото флуориращо реагиращо вещество и споменатия дихалогенметан се прибавят едновременно към 1,1,1,3,3,3-хексафлуоризопропанол.

28.11.02¹⁵

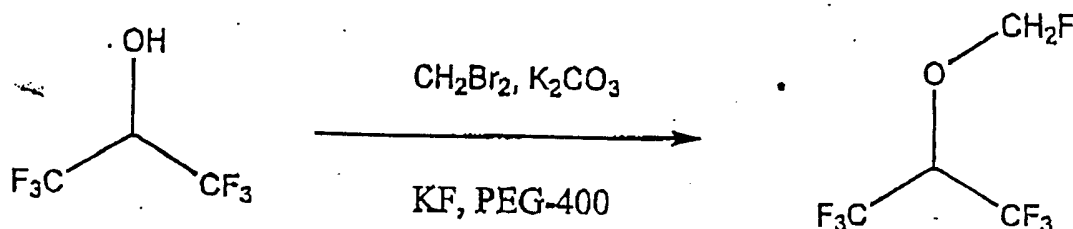
16. Метод, съгласно претенция 14, характеризиращ се с това, че споменатото флуориращо реагиращо вещество е избрано от групата, състояща се от KF, NaF, KF•HF и NaF•HF.

17. Метод, съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че споменатият първи разтворител е с формулата $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, където n е цяло число от едно до десет (включително).

18. Метод, съгласно претенция 14, характеризиращ се с това, че споменатият дихалогенметан е дибромметан.

вода (100 ml) и по-долния органичен слой се отделя и дестилира до получаване на севовфлуран (12 g, 40%).

25



Реакционна схема II

Всички отправки, които са цитирани тук са включени по този начин чрез цитат.

Настоящото изобретение е илюстрирано по страничен път от предшестващото описание и примери. Има се предвид, че предшестващото описание е неограничаваща илюстрация, тъй като много изменения ще станат очевидни от тяхна гледна точка за онези, които са специалисти в областта. Има се предвид, че всички изменения в обхвата и духа на приложените претенции са обхванати от тях.

Ще бъде оценено, че могат да бъдат правени промени в състава, изпълнението и организирането на метода от настоящето изобретение, който е описан тук без да се напуска духа и обхвата на изобретението, както е дефинирано в следващите претенции.