

DESCRIPTION

TITRE DE L'INVENTION

5 PROCÉDÉ DE PRODUCTION DE SÉVOFLURANE

DOMAINE TECHNIQUE

[0001]

La présente invention concerne un procédé de production d'éther fluorométhyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropylique (sévoflurane) qui a été largement
10 utilisé en tant que médicament et, en particulier, anesthésique par inhalation.

ART CONNEXE

[0002]

L'éther fluorométhyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropylique (sévoflurane) a été
15 largement utilisé en tant qu'anesthésique pour inhalation sûr pour utilisation. Comme décrit dans le brevet US n° 4250334 (littérature de brevets 1), le sévoflurane peut être synthétisé par ajout d'acide sulfurique concentré et de fluorure d'hydrogène à du paraformaldéhyde, chauffage du mélange de réaction obtenu, et ajout d'alcool
20 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropylique (HFIP) goutte à goutte au mélange. Une substance d'intérêt (à savoir, le sévoflurane) peut être collectée conjointement avec une substance n'ayant pas réagi (par exemple, HFIP) par collecte d'un gaz généré dans le système de réaction.

[0003]

25 Différents sous-produits sont générés dans la réaction de synthèse de sévoflurane ci-dessus. Parmi ceux-ci, un sous-produit qui est difficile à séparer est l'éther bis(fluorométhyl-ique). Cependant, il a été décrit que l'éther bis(fluorométhyl-ique) peut être efficacement éliminé par mise en contact d'un mélange de réaction de sévoflurane avec "un acide de Brønsted tel que l'acide sulfurique
30 concentré, un acide de Lewis, ou un acide immobilisé sur une résine ou similaire" (littérature de brevets 2 : brevet JP n° 2786106). En variante, l'éther bis(fluorométhyl-ique) peut être efficacement éliminé par mise en contact de celui-ci avec de la zéolite (littérature de brevets 3 : brevet JP n° 3240043).

[0004]

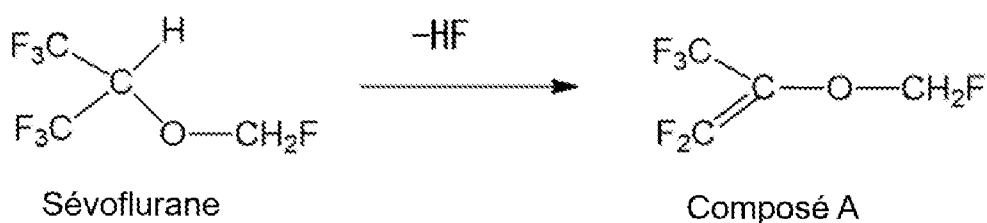
35 De plus, il est connu que HFIP n'ayant pas réagi peut être efficacement éliminé par mise d'une couche organique contenant du sévoflurane en "contact avec une

solution aqueuse basique d'hydroxyde de sodium ou similaire" (littérature de brevets 4 : brevet JP n° 4087488).

[0005]

Un autre sous-produit contenu dans le sévoflurane est l'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (généralement appelé "composé A"). Ce composé est considéré comme étant un composé qui est généré lorsque le sévoflurane subit une réaction de déshydrofluoruration. Lorsque le sévoflurane est mis en contact avec une base forte telle que l'hydroxyde de sodium, une faible quantité de ce composé peut être générée. De plus, il est progressivement généré pendant la distillation et la purification du sévoflurane (voir la formule suivante).

[0006]



[0007]

Le composé A lui-même est un composé stable de sorte qu'il ne soit pas aisément dégradé, même lorsqu'il est chauffé. De plus, il présente un comportement pseudo-azéotrope conjointement avec le sévoflurane. Pour cette raison, une fois que le composé A est généré pendant la purification du sévoflurane, il devient souvent difficile de séparer le composé A du sévoflurane (purification du sévoflurane).

[0008]

En tant que technique pour résoudre un tel problème, le brevet JP n° 2786108 (littérature de brevets 5) décrit des tentatives menées pour conduire "une distillation et une purification en présence d'un inhibiteur de dégradation tel que l'hydrogénophosphate de sodium". Il a été mis en évidence qu'une réaction de dégradation du sévoflurane en composé A pendant la distillation peut être remarquablement inhibée par une telle technique, et une faible quantité du composé A est principalement concentrée dans une première fraction de distillation de sorte que le sévoflurane obtenu en tant que fraction de distillation principale ne contienne sensiblement pas de composé A. En conséquence, du sévoflurane contenant le composé A à un taux non supérieur à la limite de détection a été obtenu avec succès en tant que fraction de distillation principale.

LISTE DES CITATIONS

LITTÉRATURE DE BREVETS

[0009]

Littérature de brevets 1 : brevet US n° 4250334

5 Littérature de brevets 2 : brevet JP n° 2786106

Littérature de brevets 3 : brevet JP n° 3240043

Littérature de brevets 4 : brevet JP n° 4087488

Littérature de brevets 5 : brevet JP n° 2786108

10 RÉSUMÉ DE L'INVENTION

PROBLÈME TECHNIQUE

[0010]

Le procédé de la littérature de brevets 5 est un excellent procédé au moyen duquel la génération du composé A en tant que sous-produit après distillation et purification du sévoflurane est inhibée de sorte qu'une fraction de distillation principale (fraction de sévoflurane) obtenue par distillation ne contienne pas le composé A. En d'autres termes, comme décrit dans les exemples 2-n° 1, n° 2 de la littérature de brevets 5, lorsque du sévoflurane brut contenant le composé A à 10 à 30 ppm est distillé avec ajout de phosphate de sodium dibasique en tant qu'inhibiteur de dégradation, du sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A (ce qui signifie que le composé A est présent à moins de 1 ppm ; cela s'applique ci-après) peut être obtenu en tant que fraction de distillation principale tandis que le composé A est principalement concentré dans une première fraction de distillation.

[0011]

25 Cependant, le procédé ci-dessus est désavantageux en ce qu'une perte de sévoflurane est susceptible de se produire. En d'autres termes, comme indiqué ci-dessus, le composé A présente un comportement pseudo-azéotrope conjointement avec le sévoflurane. Par conséquent, lorsque du "sévoflurane contenant un composé A" est distillé selon la littérature de brevets 5, il est inévitable qu'une partie du sévoflurane soit distillée dans une première fraction de distillation conjointement avec le composé A. Plus spécifiquement, selon l'exemple 2-n° 1, n° 2 de la littérature de brevets 5, la génération du composé A pendant la distillation peut être significativement inhibée. Par ailleurs, le rendement de distillation (le taux de récupération de sévoflurane en tant que fraction de distillation principale) reste à un niveau de 71 % à 72 %. D'autre part, la quantité de la "première fraction de distillation" représente une proportion aussi élevée que 10 % de la quantité récupérée de la "fraction de distillation principale". La teneur en

sévoflurane dans la première fraction de distillation atteint en sept 99,6 % à 99,8 %. En conséquence, la "première fraction de distillation" est principalement constituée de sévoflurane, ce qui conduit à une "perte d'une quantité relativement élevée de sévoflurane pour la séparation d'une faible quantité du composé A".

5 [0012]

Dans la situation décrite ci-dessus, les présents inventeurs en conduit des tentatives pour soumettre une "première fraction de distillation" obtenue par le procédé ci-dessus directement à une distillation précise à nouveau de façon à isoler le sévoflurane. En conséquence, cependant, lorsque la distillation est conduite avec le même nombre de plateaux théoriques et le même rapport de reflux, le composé A constamment détecté depuis le début et pratiquement jusqu'à la fin de la distillation (en d'autres termes, l'aire de pic ne diminue pas un niveau inférieur à 1 ppm dans l'analyse par chromatographie en phase gazeuse-FID) (voir "Exemple comparatif 1"). Par ailleurs, en conduisant à nouveau une distillation avec un nombre de plateaux théoriques augmenté par rapport à celui utilisé pour la collecte de la première fraction de distillation, une première fraction de distillation, dans laquelle le composé A est concentré plus avant, a pu être récupérée, ce qui permet d'obtenir une faible quantité de sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de distillation principale. Cependant, une telle technique nécessite l'utilisation d'une pluralité de colonnes de distillation dans différentes conditions, et conduit simplement à rendre l'opération plus complexe. Par conséquent, un tel procédé ne peut pas être considéré comme un procédé pour obtenir efficacement du sévoflurane de pureté élevée.

[0013]

Par ailleurs, le composé A, qui est une substance qui cause une diminution de l'efficacité de distillation, présente une structure dans laquelle le sévoflurane est déshydrofluoré. Par conséquent, il a été considéré que, si on laisse HF agir sur le composé A, le composé A serait converti en sévoflurane avec l'addition de HF (voir les formules suivantes).

[0014]

30

Composé A + HF (anhydre) → Sévoflurane

Composé A + HF (anhydre) + acide sulfurique concentré → Sévoflurane

[0015]

Cependant, même si on laisse HF anhydre agir sur le composé A, la réaction d'addition ci-dessus ne se produit pas. Même dans un système dans lequel de l'acide sulfurique concentré est ajouté en tant qu'accélérateur de réaction, la réaction ne se produit pas comme prévu.

[0016]

Comme décrit ci-dessus, un nouveau procédé grâce auquel un composé A peut être éliminé de "sévoflurane contenant un composé A" de sorte que du sévoflurane de pureté élevée puisse être récupéré était souhaitable.

SOLUTION AU PROBLÈME

[0017]

À la suite d'études approfondies afin de réaliser l'objet ci-dessus, les présents inventeurs ont observé que, par mise en contact d'un composé A avec une "composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30", il est possible de permettre que le composé A réagisse progressivement de manière à être converti en une espèce chimique (présentement appelé "composé X") ayant une structure non spécifiée, qui peut être séparée du sévoflurane par distillation.

[0018]

À ce jour, une structure moléculaire spécifique du "composé X" n'a pas été identifiée. Cependant, les présents inventeurs ont confirmé un phénomène selon lequel, lorsque du 1,2-dichloroéthane (parfois abrégé présentement par "DCE") est présent en tant que substance standard interne et mis en contact avec la composition ci-dessus, l'aire de chromatographie en phase gazeuse du composé A par rapport à celle de DCE diminue au cours du temps (voir "Exemple 1" ci-dessous). Cela suggère sans aucun doute qu'une réaction chimique est induite pendant l'opération, conduisant à une diminution de la teneur du composé A. À l'origine, le composé A n'est pas un composé qui peut être aisément dégradé lorsqu'il est chauffé. De plus, le composé A ne cause pas la réaction additionnelle ci-dessus, même lorsqu'il est mis en contact avec HF anhydre. C'est-à-dire qu'une réaction chimique entre le composé A et un liquide contenant de l'eau en tant que composant principal se produit à une température relativement basse autour de la température ambiante (cette réaction est présentement appelée "étape 1").

[0019]

Sur la base de l'observation ci-dessus, les présents inventeurs ont mis en contact du "sévoflurane contenant une faible quantité d'un composé A" avec une "composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau à un rapport en masse

de 1:1 à 1:30." En conséquence, il se produit une diminution significative de la quantité du composé A par rapport à la quantité de sévoflurane coexistant au cours du temps, ce qui suggère que le sévoflurane est stable dans de telles conditions, tandis que le composé A cause sélectivement une réaction chimique (cette étape de réaction est

présentement appelée "étape 1a").

[0020]

Ensuite, la couche organique après la terminaison de l'étape 1a est séparée de la couche aqueuse (d'une composition de HF et d'eau), traitée par lavage avec de l'eau, et soumise à une distillation précise en présence d'un inhibiteur de dégradation. En conséquence, un "sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A (cela signifie que le rapport d'aire de pic de chromatographie en phase gazeuse-FID correspond à une concentration inférieure à 1 ppm ; cela s'applique ci-après)" a été obtenu avec succès en tant que composant de fraction de distillation principale en une quantité qui est remarquablement plus élevée que dans le cas dans lequel l'étape 1a (étape 2) ci-dessus n'est pas conduite.

[0021]

De plus, un liquide restant sous la forme de résidus restant après la distillation (ou fond de cuve) obtenu à la suite de l'étape 2 a été analysé. De manière inattendue, il a été observé que le liquide contient un "polyéther" représenté par la formule suivante :

[0022]



[0023]

(dans laquelle R^1 et R^2 représentent chacun indépendamment hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_{10} , ou un groupe halogénoalkyle (halogène : fluor, chlore, ou brome), n est un entier de 1 à 10, et R^1 et R^2 ne représentent pas hydrogène simultanément).

[0024]

Les exemples les plus typiques d'espèces chimiques du polyéther ci-dessus sont "polyéther 1" et "polyéther 2" spécifiés ci-dessous. Les résidus restant après la distillation (résidus de fond de cuve) après la terminaison de l'étape 2 ont tendance à contenir de grandes quantités de ces polyéthers générés (voir les exemples ci-dessous).

[0025]



1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthoxy]méthoxy] propane



2,2'-[Oxybis(méthylénoxy)]bis[1,1,1,3,3,3-hexafluoropropane]

[0026]

"Polyéther 3" et "polyéther 4" peuvent être générés, en plus ou à la place des polyéthers ci-dessus, suivant le temps ou la température de distillation dans l'étape 2.

[0027]

$(\text{CF}_3)_2\text{CHO}-(\text{CH}_2-\text{O})_3-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ <Polyéther 3>

2,2'-[Oxytris(méthylénoxy)]bis[1,1,1,3,3,3-hexafluoropropane]

$(\text{CF}_3)_2\text{CHO}-(\text{CH}_2-\text{O})_4-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ <Polyéther 4>

2,2'-[Oxytétra(méthylénoxy)]bis[1,1,1,3,3,3-hexafluoropropane]

[0028]

Un tel "polyéther" n'est pas un composé qui est généré par mise en contact de sévoflurane avec une "composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30". Compte tenu de cela, il est supposé que le "polyéther" provient du "composé X" généré en conséquence de l'étape 1, et par conséquent, le composé X induit un certain type de réaction chimique pendant la distillation, ce qui conduit à la génération du polyéther.

[0029]

Présentement, il est connu que le "polyéther" (indépendamment de l'entier représenté par n) peut être converti en sévoflurane lorsqu'il est mis en contact avec HF et un accélérateur de réaction (de façon particulièrement préférable, l'acide sulfurique concentré) (brevet JP n° 3441735). Sur la base de cette observation, les présents inventeurs ont confirmé la génération de sévoflurane à un taux significatif en laissant HF et l'acide sulfurique concentré agir sur les résidus (fond de cuve) restant après l'étape 2 (étape de distillation) de la présente invention. En d'autres termes, le cas échéant, il est possible de convertir les résidus de fond de cuve restant après l'étape 2 en sévoflurane en laissant les résidus réagir avec HF et l'acide sulfurique concentré (cette étape de réaction est appelée "étape 3"). Il est possible d'obtenir du sévoflurane en tant que fraction de distillation principale par distillation du sévoflurane brut obtenu dans l'étape 3 ("étape 4").

[0030]

Il est possible de réduire un composé A dans une "composition mixte de sévoflurane et d'un composé A" de manière à collecter un "sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A" en conduisant les "étape 1a" et "étape 2" en

combinaison. Il est également possible d'utiliser efficacement les résidus (résidus de fond de cuve ou fond de cuve) restant après l'"étape 2" en conduisant en outre les "étape 3" et "étape 4" en combinaison. En conséquence, un mode de réalisation dans lequel toutes les étapes 1a, étape 2, étape 3, et étape 4 sont combinées est un mode de réalisation particulièrement préférable de la présente invention.

[0031]

Comme décrit ci-dessus, les présents inventeurs ont observé qu'un composé A peut être converti en un composé X dans des conditions spécifiques (étape 1). Sur la base de cette observation, les présents inventeurs ont développé chacune des étapes 1a à 4 décrites ci-dessus. En conséquence, les présents inventeurs ont réussi à supprimer de façon remarquable la "perte de sévoflurane par élimination d'un composé A du sévoflurane par distillation", ce qui est particulièrement problématique dans le procédé de la littérature de brevets 5. Dans un mode de réalisation plus préférable, il est devenu possible de convertir un "composé X" contenu dans des résidus de fond de cuve restant après l'étape 2, qui est un produit intermédiaire d'un composé A, en sévoflurane. En conséquence, un procédé de production de sévoflurane, qui a été remarquablement amélioré par rapport aux procédés conventionnels, peut-être fourni.

[0032]

Spécifiquement, la présente invention comprend les inventions suivantes.

[0033]

[Invention 1]

Procédé de réduction de la quantité d'un composé A, comprenant les étapes suivantes :

étape 1 de mise en contact d'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (composé A) avec une composition contenant du fluorure d'hydrogène et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30.

[0034]

[Invention 2]

Procédé de production d'un 2ème liquide organique, comprenant l'étape suivante :

étape 1a de mise en contact un liquide (1er liquide organique) contenant du sévoflurane et de l'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (composé A) avec une composition contenant du fluorure d'hydrogène et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30, de manière à obtenir le liquide (i) ou (ii) suivant (2ème liquide organique) : (i) un liquide organique contenant du sévoflurane et le composé A en une quantité qui est inférieure à celle dans le 1er liquide organique ; ou (ii) un liquide organique contenant du sévoflurane et sensiblement pas de composé A.

[Invention 3]

Procédé selon l'invention 2, dans lequel la température pendant le contact est de 0 °C à 60 °C.

[0035]

5 [Invention 4]

Procédé selon l'invention 2 ou 3, dans lequel le contact est effectué en présence d'alcool hexafluoroisopropylique (HFIP).

[0036]

[Invention 5]

10 Procédé de production de sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A, comprenant l'étape suivante :

étape 2 de distillation du 2ème liquide organique obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4 en présence d'un inhibiteur de dégradation, de manière à obtenir le sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant
15 que fraction de distillation principale.

[0037]

[Invention 6]

20 Procédé selon l'invention 5, dans lequel l'inhibiteur de dégradation utilisé dans l'étape 2 est au moins un membre choisi dans le groupe constitué de NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, H_3BO_4 , $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOK})(\text{COOH})$, Na_2SO_3 , Na_2HPO_4 , CH_3COONa , et Na_3PO_4 .

[0038]

[Invention 7]

25 Procédé selon l'invention 5 ou 6, comprenant en outre l'étape suivante :
étape 3 de mise en contact de fluorure d'hydrogène anhydre et d'un accélérateur de réaction avec les résidus (3ème liquide organique) restant après la distillation dans l'étape 2, de manière à obtenir un liquide (4ème liquide organique) dans lequel au moins une partie d'un composant dans le 3ème liquide organique est convertie en sévoflurane.

30 [0039]

[Invention 8]

Procédé selon l'invention 7, comprenant en outre l'étape suivante :
étape 4 de distillation du 4ème liquide organique de manière à obtenir du sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de
35 distillation principale.

[0040]

[Invention 9]

Procédé selon l'une quelconque des inventions 2 à 8, dans lequel le "1er liquide organique" est obtenu en tant que première fraction de distillation dans l'étape
5 suivante :

étape A de distillation de sévoflurane en présence d'un inhibiteur de dégradation de manière à collecter la première fraction de distillation.

[0041]

[Invention 10]

10 Procédé selon l'invention 9, dans lequel l'inhibiteur de dégradation utilisé dans l'étape A est au moins un membre choisi dans le groupe constitué de NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, H_3BO_4 , $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOK})(\text{COOH})$, Na_2SO_3 , Na_2HPO_4 , CH_3COONa , et Na_3PO_4 .

[0042]

[Invention 11]

15 Procédé de production de sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A, comprenant les étapes suivantes :

étape 1b de mise en contact d'un liquide (1er liquide organique) contenant du sévoflurane et de l'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (composé A) avec une composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau
20 à un rapport en masse de 1:1 à 1:30 en présence d'alcool hexafluoroisopropylique (HFIP) à 0 °C à 60 °C, de manière à obtenir le liquide (i) ou (ii) suivant (2ème liquide organique) : (i) un liquide organique contenant du sévoflurane et le composé A en une quantité qui est inférieure à celle dans le 1er liquide organique ; ou (ii) un liquide organique contenant du sévoflurane et sensiblement pas de composé A ; et

25 étape 2 de distillation du 2ème liquide organique en présence d'un inhibiteur de dégradation, de manière à obtenir le sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de distillation principale.

[0043]

[Invention 12]

30 Procédé selon l'invention 11, comprenant en outre les étapes suivantes :

étape 3 de mise en contact des résidus (3ème liquide organique) restant après la distillation dans l'étape 2 avec du fluorure d'hydrogène anhydre et un accélérateur de réaction, de manière à obtenir un liquide (4ème liquide organique) dans lequel au moins une partie du 3ème liquide organique est convertie en sévoflurane ; et

étape 4 de distillation du 4ème liquide organique en présence d'un inhibiteur de dégradation, de manière à obtenir du sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de distillation principale.

5 EFFETS AVANTAGEUX DE L'INVENTION

[0044]

La présente invention est avantageuse en ce qu'un composé A peut être converti en un composé X, qui peut être aisément séparé du sévoflurane (étape 1).

[0045]

10 De plus, dans un autre mode de réalisation, la présente invention est avantageuse en ce qu'il est possible de permettre au composé A dans un "1er liquide organique" de réagir sélectivement, de manière à produire un "2ème liquide organique" contenant une teneur réduite du composé A ou ne contenant sensiblement pas de composé A (étape 1a).

15 [0046]

De plus, dans un autre mode de réalisation additionnel, la présente invention est avantageuse en ce qu'il est possible de produire du sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en une quantité significativement élevée par rapport au cas dans lequel l'étape 1a n'est pas conduite en utilisant, en tant que matière première, 20 le "1er liquide organique" qui a été conventionnellement difficile à utiliser efficacement (étape 1a et étape 2).

[0047]

De plus, dans un autre mode de réalisation additionnel, la présente invention est en outre avantageuse en ce qu'il est, de manière inattendue, possible de produire du 25 sévoflurane en utilisant, en tant que matière première, des résidus (fond de cuve) restant après la distillation dans l'étape 2 (étape 1a et étapes 2 à 4).

[0048]

Selon la présente invention, il devient possible de produire du sévoflurane en utilisant, en tant que matériau de départ, du "sévoflurane contenant un composé A (1er 30 liquide organique)" qui a été difficile à utiliser efficacement, de manière à fournir un procédé amélioré de production de sévoflurane.

BRÈVE DESCRIPTION DES DESSINS

[0049]

35 [Figure 1] La figure 1 représente un graphique de la relation entre les termes techniques suivants présentement utilisés : "étape A", "étape 1a", "étape 2", "étape 3", "étape 4",

"1er liquide organique", "2ème liquide organique", "3ème liquide organique" et "4ème liquide organique".

DESCRIPTION DE MODES DE RÉALISATION

5 [0050]

Ci-après, la présente invention est décrite de manière détaillée. La portée de la présente invention n'est pas limitée à cette description. La présente invention peut être conduite avec des changements appropriés sans s'écarter de l'objet de la présente invention.

10 Cette description comprend une partie ou la totalité du contenu décrit dans la description et/ou les dessins de la demande de brevet japonais n° 2017-019555, qui est un document prioritaire de la présente demande. Toutes les publications, comprenant les documents de l'art antérieur, les demandes de brevet, les publications de brevet et d'autres documents de brevet cités présentement, sont présentement incorporés en
15 référence dans leur intégralité.

[0051]

Les termes et expressions techniques présentement utilisés sont définis ci-dessous.

"Étape 1 :"

20 L'étape 1 est une étape de mise en contact d'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (appelé "composé A") avec une "composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30" (de manière à permettre de convertir le composé A en composé X afin de réduire la quantité du composé A).

25 [0052]

"Étape A :"

L'étape A est une étape de distillation de sévoflurane en présence d'un inhibiteur de dégradation, de manière à collecter une première fraction de distillation (la première fraction de distillation collectée dans l'étape A est utilisée en tant que "1er
30 liquide organique" dans l'étape 1a dans un mode de réalisation particulièrement préférable de la présente invention).

[0053]

"Étape 1a :"

L'étape 1a est une étape de mise en contact du "liquide (1er liquide organique)
35 contenant du sévoflurane et de l'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (ci-après appelé "composé A")"

avec une "composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30", de manière à obtenir un "2ème liquide organique". Spécifiquement, l'étape 1a peut être une étape de réaction du composé A en conséquence du contact de manière à convertir le "1er liquide organique" en "2ème liquide organique" (l'étape 1a est particulièrement caractérisée en ce que le "1er liquide organique" est utilisé en tant que matériau de réaction dans l'étape 1) (il doit être noté que le "2ème liquide organique" désigne : (i) un liquide organique contenant du sévoflurane et le composé A en une quantité qui est inférieure à celle dans le "1er liquide organique ;" ou (ii) un liquide organique contenant du sévoflurane et sensiblement pas de composé A ; cela s'applique ci-après).

[0054]

"Étape 1b :"

L'étape 1b est une étape de mise en contact du "1er liquide organique contenant du sévoflurane et de l'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (ci-après appelé "composé A")" avec une "composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30" en présence d'alcool hexafluoroisopropylique (HFIP) à 0 °C à 60 °C, de manière à obtenir un "2ème liquide organique." Spécifiquement, l'étape 1b peut être une étape de réaction du composé A en conséquence du contact de manière à convertir le "1er liquide organique" en "2ème liquide organique".

[0055]

De plus, l'étape 1b est un mode de réalisation particulièrement préférable de l'étape 1a. Lorsqu'il est nécessaire de distinguer l'étape 1b de l'étape 1a avec un concept plus large, l'étape ci-dessus est appelée "étape 1b ;" cependant, la description de l'étape 1a peut s'appliquer directement à l'étape 1b, sauf indication contraire.

[0056]

"Étape 2 :"

L'étape 2 est une étape de distillation du "2ème liquide organique" obtenu dans l'étape 1a (ou l'étape 1b) en présence d'un inhibiteur de dégradation, de manière à obtenir du sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de distillation.

[0057]

"Étape 3 :"

L'étape 3 est une étape de mise en contact de HF anhydre et d'un accélérateur de réaction en contact avec des résidus (ou fond de cuve qui est appelé "3ème liquide organique") restant après l'étape 2, de manière à obtenir un liquide (4ème liquide

organique) dans lequel au moins une partie d'un composant dans le "3ème liquide organique" est convertie en sévoflurane.

[0058]

"Étape 4 :"

- 5 L'étape 4 est une étape de distillation du "4ème liquide organique" en présence d'un inhibiteur de dégradation, de manière à obtenir du sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de distillation principale.

[0059]

"1er liquide organique :"

- 10 Un 1er liquide organique est une composition liquide contenant du sévoflurane et un composé A.

[0060]

"2ème liquide organique :"

- 15 Un 2ème liquide organique est une composition obtenue par soumission du 1er liquide organique à l'étape 1a (ou l'étape 1b), qui est : (i) un liquide organique contenant du sévoflurane et le composé A en une quantité qui est inférieure à celle dans le "1er liquide organique ;" ou (ii) un liquide organique contenant du sévoflurane et sensiblement pas de composé A.

[0061]

- 20 "3ème liquide organique :"

Un 3ème liquide organique correspond aux résidus (ou fond de cuve) restant après la distillation dans l'étape 2 (il doit être noté que ce 3ème liquide organique contient, de manière inattendue, un "polyéther").

[0062]

- 25 "4ème liquide organique :"

Un 4ème liquide organique est un liquide organique obtenu dans l'étape 3, qui contient au moins du sévoflurane.

[0063]

"Ne contenant sensiblement pas de composé A :"

- 30 L'expression "ne contenant sensiblement pas de composé A" signifie que la concentration d'un composé A dans un liquide d'intérêt calculée sur la base de l'aire de pic est inférieure à 1 ppm dans une analyse par chromatographie en phase gazeuse-FID.

[0064]

- 35 Ci-après, les étapes ci-dessus sont décrites de manière détaillée dans l'ordre approximatif des opérations.

[0065]

[1] Étape 1

L'étape 1 est une étape de mise en contact d'un composé A avec une "composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30." En conséquence, le composé A réagit de sorte qu'un "composé X" ayant une structure non spécifiée puisse être obtenu (il peut être converti en "composé X").

[0066]

Comme décrit ci-dessus, une faible quantité du composé A peut être produite par mise en contact de sévoflurane avec une base telle que l'hydroxyde de sodium. De plus, le composé A est généré progressivement pendant la distillation et la purification de sévoflurane. Une préparation authentique du composé A (composé A ayant une pureté de 99 % ou plus) peut être obtenue par réaction de sévoflurane avec du bis(triméthylsilyl)amide de lithium servant de superbase dans un solvant de tétrahydrofurane anhydre à -70 °C à -60 °C, suivie par une distillation et une purification (l'exemple 1 décrit ci-dessous est un exemple expérimental utilisant cette préparation authentique) selon Journal of Fluorine Chemistry, vol. 45 (2), Novembre 1989, P. 239 à P. 253.

[0067]

Il est possible de conduire l'étape 1 en laissant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau agir sur un composé A (liquide). L'ordre de mise en contact des trois espèces chimiques (composé A, fluorure d'hydrogène, et eau) les unes avec les autres n'est pas particulièrement limité. Cependant, il est particulièrement préférable de mélanger le fluorure d'hydrogène et l'eau à l'avance afin de préparer de l'"acide fluorhydrique" et ensuite, de mettre en contact l'acide fluorhydrique avec le composé A afin de faciliter la manipulation.

[0068]

Présentement, l'expression "composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30" signifie que la composition contient ces deux espèces chimiques à un tel rapport en masse. Il est également possible que d'autres espèces chimiques (par exemple, le sévoflurane, HFIP ou l'acide sulfurique) soient également présentes.

[0069]

La réaction dans l'étape 1 ne se produit pas dans des conditions anhydres (c'est-à-dire, lorsque du fluorure d'hydrogène anhydre est utilisé). Par conséquent, de l'eau doit être présente en une quantité de 1 fois en masse ou plus de celle de fluorure d'hydrogène. Par ailleurs, lorsque de l'eau est présente en une quantité supérieure à

30 fois en masse celle de fluorure d'hydrogène, le fluorure d'hydrogène est excessivement dilué, ce qui empêche la réaction de se produire à un degré suffisant. En d'autres termes, "un rapport en masse de fluorure d'hydrogène (HF) et d'eau de 1:1 à 1:30" est une exigence de l'étape 1.

5 [0070]

En particulier, lorsque le "rapport en masse de fluorure d'hydrogène (HF) et eau" est de 1:1 à 1:10, la réactivité du composé A devient remarquablement élevée, ce qui est particulièrement préférable.

[0071]

10 Par ailleurs, le "rapport en masse d'un composé A et du fluorure d'hydrogène" n'est pas particulièrement limité. Lorsque la quantité de fluorure d'hydrogène est trop faible, cela décélère la vitesse de réaction. Lorsque la quantité de fluorure d'hydrogène par 1 g du composé A est de 1 g ou plus, la vitesse de réaction a tendance à augmenter, ce qui est préférable. En particulier, lorsque la quantité de fluorure d'hydrogène par 1 g
15 du composé A est de 4 g ou plus, la réaction se produit très rapidement, ce qui est particulièrement préférable.

[0072]

Il doit être noté que la réaction dans l'étape 1 dépend également de la concentration du composé A dans un système de réaction. Comme décrit dans
20 l'"étape 1a (qui est un mode de réalisation de l'étape 1)" ci-dessous, même si la teneur en fluorure d'hydrogène est 4 fois celle du composé A, par exemple, une solution de réaction est formée avec "une grande quantité de sévoflurane" et "une faible quantité de (par exemple, 1000 ppm (0,1 %) ou moins) d'un composé A", la vitesse de réaction peut ne pas augmenter à un degré suffisant lorsque la concentration du composé A est trop
25 faible. Dans un tel cas, comme décrit dans les exemples ci-dessous, il est préférable que le rapport en masse du composé A et de HF soit de 1:100 ou plus. Dans un cas dans lequel la quantité du composé A est clairement faible (au niveau de la ppm), le rapport en masse peut être augmenté à un niveau élevé de, par exemple, 1:10³ à 1:10⁶. Comme indiqué ci-dessus, le rapport en masse du composé A et de HF n'est pas nécessairement
30 déterminé de façon univoque. Il doit être noté que, même si HF ou l'eau est présent en une quantité qui est nettement supérieure à celle du composé A, cela ne conduit pas à l'inhibition de la réaction ou l'induction d'une nouvelle réaction secondaire. Par conséquent, il est souhaitable que l'homme du métier puisse déterminer et modifier de façon appropriée les quantités de HF et d'eau devant être utilisées de manière à
35 optimiser les conditions qui permettent aisément au composé A de réagir lors de la conduite de cette étape.

[0073]

Un récipient de réaction revêtu d'acier inoxydable, de fer, d'une résine fluorée, ou similaire est de préférence utilisé en tant que réacteur dans l'étape 1. Étant donné que du fluorure d'hydrogène est utilisé, un récipient de réaction en verre est inapproprié.

5 [0074]

Dans l'étape 1, il est préférable d'effectuer une agitation afin de mettre en contact efficacement un composé A (une couche organique) en contact avec une "couche aqueuse contenant de l'eau et HF". Une technique d'agitation spécifique n'est pas limitée. Un agitateur rotatif entraîné par moteur peut être utilisé, de préférence, à
10 une échelle de production en masse. Il est également possible d'utiliser un agitateur magnétique à l'échelle du laboratoire. En plus d'un procédé utilisant un "agitateur", il est possible d'utiliser un procédé dans lequel un réacteur lui-même est agité ou un procédé dans lequel une couche organique et une couche aqueuse sont mélangées par transfert d'une solution de réaction (par exemple, une solution de réaction est passée à
15 travers un tube). Ces procédés correspondent également à l'"agitation" dans l'étape 1 de la présente invention.

[0075]

La température de réaction dans l'étape 1 (température pendant le contact ci-dessus) n'est pas particulièrement limité ; cependant, elle est de préférence de 0 °C à
20 60 °C. Lorsqu'elle est au-dessous de 0 °C, la vitesse de réaction est décélérée. Lorsqu'elle est au-dessus de 60 °C l'acide fluorhydrique a tendance à se volatiliser, ce qui conduit à une manipulation compliquée. La température de réaction dans l'étape 1 est plus préférentiellement de 15 °C à 45 °C et, de façon particulièrement préférable, de 25 °C à 40 °C. Lorsque la température de réaction est dans une telle plage de
25 température, la réaction est conduite de façon relativement aisée dans l'étape 1 et la manipulation est améliorée.

[0076]

Il est préférable de conduire la réaction dans l'étape 1 dans des conditions hermétiquement scellées. En variante, il est possible de conduire la réaction dans des
30 conditions ouvertes lors de l'utilisation d'un système capable de collecter et d'éliminer un sous-produit volatil.

[0077]

Un produit de réaction (composé X) dans l'étape 1 n'a pas été identifié. Il pourrait s'agir d'une espèce chimique difficile à capturer par analyse par
35 chromatographie en phase gazeuse. Il doit être noté que, en conséquence de l'observation par les présents inventeurs, aucun composant solide (composant insoluble)

n'est généré au cours de cette étape, et une couche organique reste généralement transparente avant et après la réaction. En conséquence, il est possible de prédire l'état d'avancement de la réaction en mettant en présence une substance standard qui est inerte à la réaction (par exemple 1,2-dichloroéthane (DCE)) avec un composé A de manière à déterminer le rapport des aires de chromatographie en phase gazeuse du composé A et de DCE. Il s'agit d'un procédé particulièrement préférable pour comprendre l'état d'avancement de la réaction.

[0078]

Le temps nécessaire pour l'étape 1 varie suivant les conditions ; cependant, il est typiquement de 10 minutes à 12 heures (720 minutes). Il n'est pas nécessaire de continuer la réaction dans l'étape 1 pour obtenir un taux de conversion de 100 %. S'il est possible de dégrader au moins une partie du composé A, cela serait avantageux pour la collecte consécutive de sévoflurane en termes de quantité du composé A dégradée. Par conséquent, le taux de conversion dans la réaction dans l'étape 1 n'est pas nécessairement déterminé strictement. Dans un exemple préférable, l'étape 1 est terminée après l'écoulement d'un certain temps (par exemple, 1 à 5 heures). Le temps de réaction pour l'étape 1 peut être déterminé de manière appropriée compte tenu du temps nécessaire pour conduire les autres étapes pour produire du sévoflurane (l'étape de réaction et l'étape de purification).

[0079]

En plus du composé A n'ayant pas réagi, une faible quantité d'un produit de faible poids moléculaire a pu être confirmée dans la couche organique après la terminaison de l'étape 1. Cependant, il est généralement impossible de détecter un "polyéther" qui devrait être présent dans les résidus (fond de cuve) après l'étape 2 décrite ci-dessous. De plus, le sévoflurane n'est pas significativement généré dans cette étape et, même si le sévoflurane peut être détecté, la quantité de celui-ci reste généralement à un niveau de trace ou inférieure.

[0080]

[2] Étape A (distillation dans l'étape A)

L'étape A est une étape de distillation de sévoflurane en présence d'un inhibiteur de dégradation de manière à collecter une "première fraction de distillation" avant l'étape 1a décrite ci-dessous.

[0081]

Une "première fraction de distillation" collectée dans l'étape A est une composition liquide contenant du sévoflurane et un composé A. Dans la présente invention, il est préférable d'utiliser la première fraction de distillation en tant que "1er

liquide organique" dans l'étape 1a compte tenu de l'objet de la présente invention (la distillation dans cette étape est parfois appelée ci-après "distillation dans l'étape A" de manière à la distinguer des autres étapes de distillation de la présente invention).

[0082]

5 Le sévoflurane peut être, de préférence, synthétiser selon la littérature de brevets 1 et purifié par les procédés décrits dans la littérature de brevets 2 à 4. La "distillation" effectuée selon la littérature de brevets 5 après le processus de purification (ou avant ou après le processus de purification) correspond à la "distillation dans l'étape A".

10 [0083]

Il doit être noté que le principal objet de la littérature de brevets 5 et des "étape 2" et "étape 4" décrites ci-dessous est de collecter une "fraction de distillation principale" qui correspond à du "sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A". Par ailleurs, la "distillation dans l'étape A" est caractérisée par la collecte d'une "première fraction de distillation" qui correspond à du "sévoflurane contenant un composé A".

[0084]

Un inhibiteur de dégradation qui peut être utilisé pour la "distillation dans l'étape A" est un hydroxyde, hydrogénophosphate, phosphate, hydrogénocarbonate, borate ou sulfite d'un métal alcalin, un sel de métal alcalin d'acide acétique ou d'acide phtalique, ou d'acide borique comme décrit dans la littérature de brevets 5. Des exemples d'hydroxyde d'un métal alcalin comprennent NaOH et KOH. L'hydrogénophosphate d'un métal alcalin est un hydrogénophosphate ou dihydrogénophosphate d'un métal alcalin. Des exemples spécifiques de ceux-ci comprennent Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, K₂HPO₄, et KH₂PO₄. Des exemples de phosphate d'un métal alcalin comprennent un métaphosphate ou polyphosphate d'un métal alcalin ainsi qu'un orthophosphate d'un métal alcalin. Des exemples spécifiques de ceux-ci comprennent Na₃PO₄, K₃PO₄, (NaPO₃)₃, (NaPO₃)₄, (KPO₃)₃, et (KPO₃)₄. Des exemples d'hydrogénocarbonate d'un métal alcalin comprennent NaHCO₃ et KHCO₃. Des exemples de borate d'un métal alcalin comprennent des diborate, métaborate, tétraborate, pentaborate, hexaborate, et octaborate d'un métal alcalin. Des exemples spécifiques de ceux-ci comprennent NaBO₂, Na₂B₄O₇, NaB₅O₈, Na₂B₆O₁₀, Na₂B₈O₁₈, Na₄B₂O₅, KBO₂, K₂B₄O₇, KB₅O₈, K₂B₆O₁₀, et K₂B₈O₁₈. Des exemples de sulfite d'un métal alcalin comprennent Na₂SO₃ et K₂SO₃. De plus, des exemples d'un sel de métal alcalin d'acide acétique comprennent CH₃COONa et CH₃COOK.

[0085]

Des exemples d'un sel de métal alcalin d'acide phtalique comprennent des sels de métal alcalin d'acide o-phtalique, d'acide m-phtalique, et d'acide p-phtalique. Des exemples spécifiques de ceux-ci comprennent o-C₆H₄(COOK)(COOH),
5 m-C₆H₄(COOK)(COOH), p-C₆H₄(COOK)(COOH), o-C₆H₄(COONa)(COOH), m-C₆H₄(COONa)(COOH), et p-C₆H₄(COONa)(COOH). Parmi les additifs décrits ci-dessus, des exemples d'additifs particulièrement préférables ayant un effet de forte prévention de la dégradation du sévoflurane comprennent NaHCO₃, Na₂B₄O₇, H₃BO₄, C₆H₄(COOK)(COOH), Na₂SO₃, Na₂HPO₄, CH₃COONa, et Na₃PO₄. Parmi ceux-ci,
10 H₃BO₄, C₆H₄ (COOK) (COOH), Na₂HPO₄, CH₃COONa, et similaire ayant des effets plus bénéfiques sont des additifs plus préférables.

[0086]

Un inhibiteur de dégradation peut être directement ajouté dans un état solide. Dans un tel cas, la quantité devant être ajoutée est, de manière appropriée, de 0,01 % en
15 masse à 10 % en masse, de préférence de 0,05 % en masse à 5 % en masse, et plus préférablement 0,1 % en masse à 1 % en masse par rapport à la quantité de sévoflurane devant être traitée.

[0087]

Il est également possible d'ajouter un inhibiteur de dégradation sous la forme
20 d'une solution aqueuse. Dans un tel cas, la concentration de celle-ci n'est pas particulièrement limitée ; cependant, elle est, de manière appropriée, de 0,01 % en masse à un niveau de saturation (solution saturée), de préférence de 0,1 % en masse à 10 % en masse, et plus préférablement de 1 % en masse à 5 % en masse. De plus, la quantité d'un inhibiteur de dégradation ajouté sous la forme d'une solution aqueuse
25 n'est pas particulièrement limitée, et donc, une quantité appropriée devant être ajoutée peut être sélectionnée en fonction de la concentration de la solution aqueuse. Par exemple, lorsque la concentration de la solution aqueuse est définie à 1 % en masse, la quantité est, de manière appropriée, de 1 % en masse à 200 % en masse, de préférence de 3 % en masse à 100 % en masse, et plus préférablement de 5 % en masse à 50 % en
30 masse par rapport au sévoflurane devant être traité.

[0088]

Le sévoflurane qui est une matière première pour la distillation dans l'étape A peut contenir des impuretés ou un composé A (il doit être noté que l'utilisation de sévoflurane purifié ne contenant sensiblement pas de composé A n'est pas
35 particulièrement limitée). En outre, dans le cas d'une distillation en présence d'un inhibiteur de dégradation quelconque décrit ci-dessus, une faible quantité de composé A

peut être générée dans une cuve. Lorsque la distillation est effectuée dans de telles conditions, un composé A dans son ensemble est collecté en tant que "première fraction de distillation", ce qui permet d'éviter sensiblement l'incorporation du composé A dans une "fraction de distillation principale". Cependant, comme indiqué ci-dessus, il est impossible d'empêcher le sévoflurane d'être présent dans la première fraction de distillation, même par une telle opération de distillation dans laquelle un inhibiteur de dégradation est présent.

[0089]

Une colonne de distillation utilisée pour la distillation dans l'étape A n'est pas particulièrement limitée. Cependant, une colonne de distillation remplie avec un matériau de remplissage structuré ou un matériau de remplissage non structuré peut être utilisé, de préférence. Des exemples de matériau de remplissage structuré comprennent le matériau de remplissage Sulzer, Mellapack, Techno-pack et Flexi-pack. Des exemples de matériau de remplissage non structuré comprennent les matériaux de remplissage Heli-pack, Raschig ring, et Dixon.

[0090]

Le nombre de plateaux théoriques pour la distillation dans l'étape A n'est pas particulièrement limité ; cependant, il peut être de 2 à 50. En particulier, il est de préférence de 3 à 30 et plus préférablement de 5 à 20.

[0091]

Le rapport de reflux est généralement de 0,5 à 50, de préférence de 1 à 30, et plus préférablement de 1 à 20.

[0092]

La pression appliquée pendant la distillation dans l'étape A n'est pas particulièrement limitée. Il est facile est préférable de conduire la distillation à une pression ordinaire. Dans un tel cas, étant donné qu'un composant principal devant être distillé est le sévoflurane, la température de distillation (température de sommet de colonne) lors de la collecte d'une fraction de distillation principale est le point d'ébullition du sévoflurane, qui est de 58 °C à 59 °C. Le procédé de distillation de composants ayant des points d'ébullition plus bas avant la collecte d'une fraction de distillation principale correspond à la "collecte d'une première fraction de distillation". Comme indiqué ci-dessus, il n'y a sensiblement pas de différence de point d'ébullition entre un composé A et le sévoflurane. En fait, la première fraction de distillation est principalement constituée de sévoflurane. Par conséquent, il est difficile de définir un point limite entre la température pour la collecte d'une première fraction de distillation et la température pour la collecte d'une fraction de distillation principale. En

conséquence, il est préférable de déterminer par chromatographie en phase gazeuse en continu la composition de chaque fraction pendant la distillation d'une manière appropriée et de collecter en continu une "première fraction de distillation" tandis qu'un composé A est détecté et ensuite, de collecter une "fraction de distillation principale" lorsqu'il est confirmé que le composé A soit sensiblement indétectable (moins de 1 ppm).

[0093]

Dans un mode de réalisation préférable de la présente invention, la "première fraction de distillation" est utilisée en tant que matériau de départ (1er liquide organique) dans l'étape 1a consécutive.

[0094]

[3] Étape 1a

L'étape 1a est un mode de réalisation particulièrement préférable de l'étape 1 décrite ci-dessus. En d'autres termes, l'étape 1a est en commun avec l'étape 1 dans les termes de "mélange d'un composé A avec HF et de l'eau pour conduire une réaction". Par ailleurs, l'étape 1a est caractérisée en ce qu'un composé A servant de matière première est produit sous la forme d'un "mélange liquide de sévoflurane et d'un composé A (1er liquide organique)".

[0095]

Le procédé de production d'un "1er liquide organique" servant de matière première n'est pas particulièrement limité ; cependant, il est préférable d'utiliser un liquide collecté en tant que "première fraction de distillation" pendant la "distillation dans l'étape A" décrite ci-dessus.

[0096]

De plus, le "1er liquide organique" est converti en un "2ème liquide organique" dans l'étape 1a. Comme indiqué ci-dessus, le "2ème liquide organique" désigne : (i) un liquide organique contenant du sévoflurane et un composé A en une quantité qui est inférieure à celle dans le "1er liquide organique ;" ou (ii) un liquide organique contenant du sévoflurane et sensiblement pas de composé A. Une différence entre (i) et (ii) est le fait que la conversion d'un composé A en composé X est complète.

[0097]

La teneur d'un composé A utilisé en tant que matière première dans le "1er liquide organique" dans cette étape n'est pas particulièrement limité. Lorsque le "1er liquide organique" est produit par l'"étape A", la teneur d'un composé A dans le "1er liquide organique" dépend de la teneur d'un composé A dans le sévoflurane brut avant l'étape A, et elle peut varier suivant les conditions de mise en œuvre de la distillation.

La teneur d'un composé A dans le "1er liquide organique" est généralement de 5 ppm à 10000 ppm et typiquement de 10 à 1000 ppm. Cependant, même lorsque la teneur d'un composé A est supérieure ou inférieure à la plage ci-dessus, il est possible de conduire l'étape 1a. En conséquence d'une diminution de la teneur d'un composé A, les avantages de la présente invention sont obtenus à un degré suffisant.

[0098]

Comme décrit ci-dessus, une réaction de dégradation du sévoflurane présent n'est pas induite dans les conditions de l'étape 1a. Dans l'étape 1a, le sévoflurane, qui est le composant, reste tel quel. Par ailleurs, un composé A est chimiquement modifié au cours du temps de sorte que le composé A soit converti en un "composé X" qui peut être aisément séparé du sévoflurane. Lorsque l'étape 1a est conduite, le sévoflurane agit en tant que substance standard interne. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajouter une substance standard telle que DCE. Après le début de la réaction, il est possible de connaître l'état d'avancement de la réaction par détermination séquentielle du rapport d'aires de chromatographie en phase gazeuse de sévoflurane et d'un composé A.

[0099]

Une différence entre l'"étape 1" et l'"étape 1a" décrites ci-dessus est simplement le fait que le "sévoflurane qui est inerte à la réaction" est ou non présent en tant que composant essentiel. À cet effet, les conditions décrites pour l'"étape 1" peuvent à nouveau être appliquées en tant que conditions pour les "rapport en masse de HF et d'eau", "rapport en masse de composé A et HF", "matériau de réacteur", "procédé d'agitation", "température de réaction", et similaire.

[0100]

Comme décrit ci-dessus, étant donné que le composant principal dans le "1er liquide organique" servant de matière première est le sévoflurane dans le cas de l'étape 1a, la quantité absolue d'un composé A est généralement très faible. Par conséquent, dans le cas de l'étape 1a, le "rapport en masse de composé A : HF" a tendance à être très élevé, tandis que le composé A est généralement dilué avec une grande quantité de sévoflurane. Dans un tel cas, comme décrit dans la section de l'étape 1 ci-dessus, il est préférable d'ajuster le rapport en masse de sorte que la quantité de HF soit fortement supérieur à celui du composé A dans de nombreux cas. De plus, la vitesse de réaction dans l'étape 1a est également influencée par le "rapport en masse de HF et d'eau", le "procédé d'agitation", et la "température de réaction". Par conséquent, afin de connaître l'état d'avancement de la réaction, il est souhaitable que le rapport d'aires de chromatographie en phase gazeuse du sévoflurane et d'un composé A puisse

être déterminé séquentiellement, ce qui est préférable à l'ajustement des conditions primaires.

[0101]

Il doit être noté que l'objectif de l'"étape 1a" selon la présente invention est de "réduire" la teneur d'un composé A contenu dans le "1er liquide organique", ce qui ne signifie pas nécessairement que la teneur doit être réduite à zéro. En d'autres termes, dans un cas dans lequel une certaine quantité (teneur) du composé A peut être réduite dans le "1er liquide organique" dans l'étape 1a, même si une distillation est effectuée dans l'étape 2 (décrite ci-dessous) au même nombre de plateaux théoriques et au même rapport de reflux que dans l'"étape A" précédente, la quantité d'une "première fraction de distillation" diminue en réponse à une diminution de la quantité du composé A, de manière à permettre la collecte de "sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A" en tant que fraction de distillation principale. La réaction dans l'étape 1a nécessite un temps très long pour que la réaction soit complète suivant les conditions, ce qui pourrait être relativement insuffisant. Par conséquent, il existe une option particulièrement raisonnable de prédéterminer le temps nécessaire pour l'étape 1a, conduire une réaction avec les rapport en masse, procédé d'agitation et température de réaction prédéterminés et terminer ensuite l'étape de réaction (même si le taux de conversion n'atteint pas 100 %) dans le temps prédéterminé.

[0102]

Par exemple, l'étape 1a est conduite, de préférence, pendant 30 minutes à 5 heures et plus préférablement, 30 minutes à 2 heures et ensuite terminée dans un mode de réalisation préférable.

[0103]

De plus, étant donné que la réaction dans l'étape 1a est une réaction liquide-liquide non uniforme, la présence d'un tensioactif pourrait favoriser la réaction. En particulier, lorsque de l'alcool hexafluoroisopropylique (HFIP), qui est une substance amphipathique considérée comme étant un tensioactif, est présent, le taux de diminution de la teneur d'un composé A a tendance à augmenter, même si les autres conditions sont identiques (voir l'exemple 3).

[0104]

HFIP est une matière première utilisée pour la synthèse de sévoflurane dans la littérature de brevets 1 et, par conséquent, il est souvent présent dans une solution de réaction pour la synthèse de sévoflurane. De plus, HFIP lui-même, ne cause pas la dégradation de sévoflurane. Par conséquent, lors de la conduite de l'étape 1a, il est particulièrement préférable que HFIP soit présent. Lorsque HFIP est utilisé, la quantité

de celui-ci est, de préférence, de 0,001 g à 20 g et plus préférablement de 0,01 g à 10 g par 1 g de sévoflurane dans le "1er liquide organique".

[0105]

Dans un mode de réalisation particulièrement préférable, HFIP est présent et une réaction (le contact décrit ci-dessus) est conduite à 0 °C à 60 °C dans l'étape 1a de la présente invention. Lorsque la réaction est conduite dans de telles conditions, cela a tendance à conduire à une accélération de la dégradation de, en particulier, un composé A en composé X. L'étape 1a conduite dans de telles conditions est parfois appelée présentement "étape 1b" comme décrit ci-dessus.

[0106]

L'étape 1a peut être conduite en présence d'acide sulfurique. Étant donné que l'acide sulfurique est également une matière première utilisée pour la synthèse de sévoflurane par le procédé décrit dans la littérature de brevets 1, il est souvent présent dans une solution de réaction après la terminaison de la réaction. Les présents inventeurs ont observé que, lorsque l'étape 1a de la présente invention est conduite, la présence d'acide sulfurique n'inhibe pas particulièrement la réaction, et il n'existe aucun signe qu'un sous-produit qui est difficile à séparer du sévoflurane est généré. Cependant, si la quantité d'acide sulfurique (H_2SO_4) est extrêmement élevée, cela pourrait causer une inactivation de l'"eau" nécessaire pour l'étape 1a. Par conséquent, il n'est pas préférable que la masse d'acide sulfurique soit fortement supérieure à la masse d'eau, par exemple. Généralement, de l'acide sulfurique en une telle quantité extrêmement élevée n'est pas introduit dans un système de réaction. Cependant, dans un cas dans lequel la quantité d'acide sulfurique est élevée pour certaines raisons, il est préférable que l'eau soit présente en une masse qui est au moins égale et, de préférence, 2 fois ou plus celle de l'acide sulfurique.

[0107]

Après la terminaison de l'étape 1a, une séparation de deux couches peut être conduite selon un procédé ordinaire de sorte qu'une couche organique puisse être collectée. La couche organique collectée ainsi est un "2ème liquide organique". Le "2ème liquide organique" contient du sévoflurane en tant que composant principal, comme dans le cas du "1er liquide organique" servant de matière première ; cependant, la teneur du composé A dans le 2ème liquide organique est significativement plus faible que celle dans le "1er liquide organique". Il doit être noté que, étant donné que la couche organique comprend généralement HF utilisé dans l'étape 1a, il est préférable de conduire une opération de purification telle qu'un lavage avec une solution aqueuse alcaline ou un lavage avec de l'eau pour la couche organique collectée afin de diminuer

une charge pour un système utilisée dans l'étape 2 (distillation) consécutive. Spécifiquement, il est souhaitable de conduire un lavage avec une solution aqueuse alcaline ou un lavage avec de l'eau au moins une fois.

[0108]

5 [4] Étape 2 (distillation dans l'étape 2)

L'étape 2 est une étape de distillation du "2ème liquide organique" obtenu dans l'étape 1a (ou "étape 1b" qui est un mode de réalisation particulièrement préférable de l'étape 1) en présence d'un inhibiteur de dégradation de manière à obtenir, en tant que fraction de distillation principale, du sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A. Afin de distinguer la distillation dans cette étape de la "distillation dans l'étape A" décrite ci-dessus, la distillation dans cette étape est parfois appelée
10 présentement "distillation dans l'étape 2". Il doit être noté que la matière obtenue par la "distillation dans l'étape A" est une "première fraction de distillation" tandis que la matière obtenue par la "distillation dans l'étape 2" est une "fraction de distillation
15 principale".

[0109]

Comme décrit de manière détaillée ci-dessus, en conséquence de la réaction de l'étape 1a, la teneur du composé A dans le "2ème liquide organique" est significativement plus faible que celle dans le "1er liquide organique". Par conséquent,
20 il est possible de collecter en outre, en tant que fraction de distillation principale, du "sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A" par distillation du "2ème liquide organique" dans l'étape 2 dans, par exemple, les mêmes conditions de "distillation dans l'étape A" (en termes de nombre de plateaux théoriques, rapport de reflux, ou similaire).

25 [0110]

Étant donné que la "distillation dans l'étape 2" est en commun avec la "distillation dans l'étape A" dans les termes de "distillation de sévoflurane", les conditions décrites de manière détaillée dans la section de "distillation dans l'étape A" peuvent être appliquées à nouveau en tant que conditions de distillation dans l'étape 2
30 (type ou quantité d'un inhibiteur de dégradation, un distilleur, le nombre de plateaux théoriques, le rapport de reflux, la pression de distillation et la température). Il doit être noté que la distillation dans l'étape 2 est différente de la "distillation dans l'étape A" dans la description de l'étape 2 n'est pas une première fraction de distillation mais une fraction de distillation principale. En d'autres termes, une "première fraction de
35 distillation" peut être collectée tandis que le composant A est détecté en tant que

fraction pendant la distillation, et lorsque le composé A devient incollectable, une "fraction de distillation principale" peut être collectée.

[0111]

Lors de la conduite de la "distillation dans l'étape A" avant la distillation dans l'étape 2, il est fréquent de conduire la "distillation dans l'étape 2" dans les mêmes conditions que la "distillation dans l'étape A", ce qui est particulièrement rationnel. Cela est dû au fait que les deux étapes ont en commun le fait que le sévoflurane est distillé de sorte que le sévoflurane soit obtenu en tant que fraction de distillation principale. En d'autres termes, l'objectif de la distillation dans l'étape 2 est de récupérer le sévoflurane à un degré possible en tant que "fraction de distillation principale" à partir de la première fraction de distillation dans des conditions qui ont déjà été optimisées dans l'étape A. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'augmenter significativement le nombre de plateaux théoriques ou similaire au lieu d'optimiser les conditions de la "distillation dans l'étape A" de manière à conduire la distillation d'une manière plus stricte pendant une durée plus longue. Il doit être noté que, le cas échéant, la "distillation dans l'étape 2" peut être conduite dans des conditions plus strictes.

[0112]

D'autre part, dans un cas dans lequel la distillation est conduite dans des conditions de distillation qui sont moins strictes que celles de la "distillation dans l'étape A" (ce qui signifie que le nombre de plateaux théoriques ou le rapport de reflux est réduit), il pourrait être impossible de collecter une "fraction de distillation principale" (sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A) même en conduisant la "distillation dans l'étape 2", bien que cela dépende du degré de réduction du composé A dans l'étape 1a. Dans un cas dans lequel la fraction de distillation principale ne peut pas être collectée en conduisant la distillation dans l'étape 2 dans de telles conditions moins strictes, la réduction du composé A par l'intermédiaire de la réaction dans l'étape 1a devient insignifiante, ce qui n'est pas préférable. Par ailleurs, dans un cas dans lequel il se produit une forte diminution du composé A en conséquence de l'étape 1a, la distillation serait possible, même en rendant les conditions de distillation de la "distillation dans l'étape 2" moins strictes que celles de la "distillation dans l'étape A". Dans un tel cas, cela est avantageux en ce que la distillation dans l'étape 2 peut être conduite plus aisément. En d'autres termes, des conditions optimales de "distillation dans l'étape 2" sont déterminées également suivant les conditions de l'étape 1a précédente. Par conséquent, il est préférable d'ajuster les conditions sur la base des connaissances de l'homme du métier en vérifiant le degré de collecte de sévoflurane en tant que fraction de distillation principale.

[0113]

Comme indiqué ci-dessus, bien qu'il n'existe pas de limitation particulière des conditions de "distillation dans l'étape 2", il est possible d'économiser du travail dans l'étape de distillation et d'utiliser efficacement un système de distillation par conduite de la "distillation dans l'étape 2" dans les mêmes conditions (par exemple, en utilisant la même colonne de distillation) de la "distillation dans l'étape A" précédemment conduite, ce qui peut être un mode de réalisation préférable.

[0114]

Le sévoflurane récupéré en tant que "fraction de distillation principale" dans la "distillation dans l'étape 2" peut être ajouté à un produit de sévoflurane. Spécifiquement, la "fraction de distillation principale" récupérée ainsi est du sévoflurane qui n'a pas pu être collecté dans l'étape A, ce qui signifie que le sévoflurane peut être récupéré par l'étape 2 à la suite de l'étape 1a précédente.

[0115]

Une "première fraction de distillation" est également collectée pendant la "distillation dans l'étape 2". La "première fraction de distillation" est un "sévoflurane contenant un composé A à un taux significatif", comme dans le cas de la première fraction de distillation dans l'étape A (même si le "2ème liquide organique" servant de matière première pour la distillation dans l'étape 2 ne contient pas de composé A, une très faible quantité d'un composé A peut être générée par distillation). Cette "première fraction de distillation" peut être rejetée parce que sa quantité est relativement faible. En variante, elle peut être collecté de manière afin d'être réutilisée en tant que matière première dans l'"étape 1a" (1er liquide organique).

[0116]

Par ailleurs, les résidus (fond de cuve) restant après la collecte d'une fraction de distillation principale pendant la distillation dans l'"étape 2" est présentement appelée "3ème liquide organique." Ce "3ème liquide organique" peut être rejeté. Les présents inventeurs ont cependant observé que le "3ème liquide organique" contient du "polyéther" qui peut être une matière première du sévoflurane. Par conséquent, le cas échéant, l'"étape 3" décrite ci-dessous peut être conduite en utilisant le "3ème liquide organique" en tant que matière première.

[0117]

Comme indiqué ci-dessus, des exemples typiques de "polyéther" présentement utilisés sont "polyéther 1" et "polyéther 2." Généralement, ces polyéthers sont générés en grande quantités. Lorsque le temps ou la température pour la distillation dans

l'étape 2 est prolongé ou augmenté, "polyéther 3" et "polyéther 4" ont tendance à être générés, en plus ou à la place de ces polyéthers.

[0118]

[5] Étape 3

5 L'étape 3 est une étape de mise en contact du "3ème liquide organique" obtenu en tant que fond de cuve après l'étape 2 en contact avec HF anhydre et un accélérateur de réaction (de façon particulièrement préférable, l'anhydride sulfurique), de manière à obtenir un "4ème liquide organique" dans lequel au moins une partie du "polyéther" dans le "3ème liquide organique" est convertie en sévoflurane.

10 [0119]

Comme indiqué ci-dessus, il existe différents types de "polyéther" dans le 3ème liquide organique après la terminaison de la distillation dans l'étape 2. Généralement, le 3ème liquide organique est sous la forme d'une composition mixte de différents types de polyéthers. Cependant, indépendamment de l'abondance d'espèces chimiques spécifiques de polyéther, les polyéthers peuvent être convertis en sévoflurane par mise en contact du "3ème liquide organique" avec HF anhydre et un accélérateur de réaction selon la description du brevet JP n° 3441735. Dans la plupart des cas, la quantité du 3ème liquide organique collecté est inférieure à celle du "1er liquide organique" servant de matière première dans l'étape 1a. Par conséquent, il est également possible de conduire l'étape 3 après la conduite des étapes 1 et 2 pour une pluralité de lots de manière à obtenir une certaine quantité de récupération du 3ème liquide organique.

[0120]

Des exemples de l'accélérateur de réaction comprennent : des acides de Brønsted telles que l'acide sulfurique fumant, l'acide sulfurique concentré, l'acide sulfurique, l'acide fluorosulfurique, l'acide phosphorique anhydre, l'acide phosphorique et l'acide trifluorométhanesulfonique ; et des acides de Lewis telles que le tétrachlorure de titane, le chlorure d'aluminium, le pentachlorure d'antimoine, le trifluorure d'aluminium, l'anhydride sulfurique, et le pentafluorure d'antimoine. Parmi ceux-ci, l'acide sulfurique fumant, l'acide sulfurique concentré, l'acide sulfurique (80 % en poids ou plus), l'acide fluorosulfurique, l'acide phosphorique ou un mélange de ceux-ci est préférable. L'acide sulfurique concentré est particulièrement préférable.

[0121]

La température de réaction n'est pas particulièrement limitée ; cependant, elle est de 10 °C à 100 °C et, de préférence, de 35 °C à 80 °C. Le sévoflurane généré peut être distillé avec une matière première n'ayant pas réagi à l'extérieur d'un système de

réaction dans la plage de température ci-dessus, qui est préférable. Lorsque la température de réaction est inférieure à 10 °C, la réaction est décélérée, ce qui n'est pas pratique, et lorsqu'elle est supérieure à 100 °C, la réaction est excessivement accélérée, ce qui rend difficile le contrôle de la réaction, ce qui n'est pas préférable.

5 [0122]

Étant donné que la pression de réaction n'influence sensiblement pas la réaction, elle n'est pas particulièrement limitée. Généralement, la réaction peut être conduite à 0,1 à 1 MPa.

[0123]

10 La réaction de l'étape 3 peut également être conduite en présence de formaldéhyde ou de paraformaldéhyde.

[0124]

Le rapport de mélange des réactifs de réaction utilisés dans le procédé de la présente invention est spécifié comme suit : a : lorsque du formaldéhyde est utilisé, le
15 nombre molaire de formaldéhyde est ajouté au nombre molaire total d'un groupe oxyméthylène du "polyéther" dans le "3ème liquide organique ;" b : lorsque HFIP est utilisé en combinaison, le nombre molaire de HFIP est ajouté au nombre molaire d'un groupe hexafluoroisopropényle du "polyéther" dans le "3ème liquide organique ;" c : nombre molaire de HF ; d : nombre molaire d'un accélérateur de réaction.

20 [0125]

La valeur de b/a est généralement de 0,5 à 5 et, de préférence, de 0,7 à 3.

[0126]

La valeur de c/a est généralement de 1 à 50 et, de préférence, de 3 à 30 (il est préférable que HF soit présent au moins à un niveau équimolaire par rapport à un
25 groupe oxyméthylène afin d'améliorer le rendement de réaction).

[0127]

Présentement, d représente le nombre molaire d'un composant arbitraire. Lorsqu'un composant arbitraire est utilisé, la valeur de d/a est généralement de 0,5 à 20 fois en moles et de préférence de 0,7 à 5,0 fois en moles.

30 [0128]

De préférence, l'eau n'est pas présente dans l'étape 3. Il n'est pas nécessaire de contrôler strictement la concentration d'humidité au moyen d'un appareil de titrage d'eau Karl Fischer ; cependant, il n'est pas préférable d'ajouter activement de l'eau au système de réaction comme dans le cas de l'étape 1 ou l'étape 1a. La quantité d'eau est,
35 de façon souhaitable, de 0,01 mol ou moins lorsque le "a" ci-dessus est de 1 mol. De plus, lorsque de l'acide sulfurique fumant, de l'anhydride sulfurique, ou similaire est

utilisé en tant qu'accélérateur de réaction, même si une quantité très faible d'eau est présente dans le système de réaction, un tel accélérateur de réaction capture (inactive) l'eau, ce qui conduit à des conditions sensiblement anhydres, ce qui est préférable.

De plus, comme dans le cas de l'étape 1 ou l'étape 1a, la réaction dans l'étape 3 se produit efficacement pendant l'agitation, ce qui est préférable.

[0129]

Un mode de réalisation de la réaction dans l'étape 3 n'est pas particulièrement limité. La réaction est conduite dans des conditions hermétiquement scellées ou dans des conditions ouvertes, de sorte qu'un "4ème liquide organique" dans lequel au moins une partie du "polyéther" dans le 3ème liquide organique est convertie en sévoflurane puisse être obtenu au cours du temps.

[0130]

Lorsque la réaction est conduite dans des conditions ouvertes, un produit de sévoflurane présente un point d'ébullition de 58 °C à 59 °C, auquel la réaction dans l'étape 3 peut se produire à un degré suffisant. Par conséquent, une technique de mélange du 3ème liquide organique, de fluorure d'hydrogène, de l'accélérateur de réaction tel que mentionné ci-dessus (de façon particulièrement préférable, l'acide sulfurique concentré) et, si nécessaire, de paraformaldéhyde dans certaines quantités et d'augmentation progressive de la température pour amener une réaction autour de 60 °C est préférable. Une fois que le sévoflurane est généré, le sévoflurane devient rapidement une vapeur à une telle température. En capturant une telle vapeur au moyen d'un piège à refroidissement par l'eau ou similaire, il est possible de collecter le sévoflurane généré. Le sévoflurane collecté par un tel procédé est un sévoflurane brut et, par conséquent, il peut contenir HF ou un polyéther en tant que matériau de réaction ; cependant, les composants à point d'ébullition élevé peuvent être éliminés. Par conséquent, il est préférable de collecter le sévoflurane brut par une telle technique (le sévoflurane brut obtenu par collecte de vapeur de la manière décrite ci-dessus est dans la portée du "4ème liquide organique").

[0131]

Étant donné que le "4ème liquide organique" obtenu ci-dessus comprend généralement HF utilisé en tant que matière première, il est préférable de conduire une opération de purification telle qu'un lavage avec une solution aqueuse alcaline ou un lavage avec de l'eau pour la couche organique collectée afin de réduire une charge pour un système utilisé dans l'étape 4 (distillation) consécutive. Spécifiquement, il est souhaitable de conduire un lavage avec une solution aqueuse alcaline ou un lavage avec de l'eau au moins une fois.

[0132]

[6] Étape 4 (distillation dans l'étape 4)

L'étape 4 (distillation dans l'étape 4) est une étape d'obtention de sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de distillation principale par distillation du "4ème liquide organique" obtenu dans l'étape 3 en présence d'un inhibiteur de dégradation.

[0133]

Cette étape peut être conduite de la même façon que l'étape 2, à l'exception du fait que la quantité d'un sujet devant être distillé est plus faible que celle dans l'étape 2 (distillation dans l'étape 2). Le type ou la quantité d'un inhibiteur de dégradation, le nombre de plateaux théoriques de distillation, un procédé pour passer de la collecte d'une première fraction de distillation à la collecte d'une fraction de distillation principale, et d'autres conditions décrites dans l'étape 2 peut être à nouveau appliqué à cette étape.

[0134]

La quantité du "4ème liquide organique" collecté est inférieure à celle du "2ème liquide organique" servant de matière première dans l'étape 2. Par conséquent, il est également possible de conduire l'étape 4 après la conduite des étapes 1 et 2 pour une pluralité de lots pour obtenir une certaine quantité de récupération du 4ème liquide organique. Cependant, dans cette étape, dans la mesure où il est possible de distiller la 4ème liquide organique pour collecter le sévoflurane de pureté élevée (sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A), un procédé spécifique de l'opération n'est pas limité.

[0135]

EXEMPLES

La présente invention est décrite de façon plus détaillée ci-dessous en référence aux exemples suivants. Cependant, la présente invention n'est pas limitée à ceux-ci.

[Exemple 1]

[0136]

(Étape 1)

Un composé A (pureté : 99 % ou plus) (5 g), HF (20 g), de l'eau (100 g), et du 1,2-dichloroéthane (DCE) servant de substance standard interne (15 g) sont mélangés, suivi par une agitation dans un récipient en résine de polytétrafluoroéthylène étanche à l'air pendant 5 heures à 20 °C à 25 °C, de manière à conduire une réaction. Pendant la réaction, le rapport d'aire de pic de [composé A]/[DCE] est déterminé par analyse par

chromatographie en phase gazeuse-FID à des intervalles de 1 heure. Il doit être noté qu'un échantillon liquide est mis en contact avec NaF pour déshydrofluoration et ensuite, analysé par chromatographie en phase gazeuse (le temps de rétention pour le composé A est d'environ 5,2 minutes et le temps de rétention pour DCE est d'environ 16,5 minutes dans les conditions de chromatographie en phase gazeuse).

[0137]

En conséquence, alors que le rapport d'aire de pic de [composé A]/[DCE] est de 0,57 immédiatement avant le début de la réaction, il devient égal à 0,48, 0,38, 0,31, 0,25, et 0,19 à 1, 2, 3, 4 et 5 heures, respectivement, après le début de la réaction. En d'autres termes, après le délai de 5 heures, le rapport d'aire de pic diminue à un tiers du niveau initial. Aucun pic principal spécifique n'est détecté en tant que pic de produit ; cependant, il est confirmé que le composé A est chimiquement modifié dans l'étape 1.

[0138]

De plus, le sévoflurane n'est pas significativement détecté dans le mélange de réaction. Il est observé que l'opération ci-dessus ne convertit sensiblement pas le composé A en sévoflurane.

[Exemple 2]

[0139]

(Étape A)

La substance standard de composé A (utilisé dans l'exemple 1) est utilisée de sorte que du "sévoflurane contenant du composé A à 100 ppm" soit préparé. Le sévoflurane obtenu (1000 g) est introduit dans une cuve de distillation en verre. De plus, une solution aqueuse d'hydrogénophosphate de sodium à 1 % (70 g) est ajoutée à celui-ci, suivi par une distillation à pression ordinaire en utilisant une colonne de distillation avec 10 plateaux théoriques à un rapport de reflux de 5 à 20.

[0140]

Le distillat est analysé par chromatographie en phase gazeuse-FID et collecté en tant que "première fraction de distillation" tandis que le composé A est détectable à 1 ppm ou plus. Ensuite, lorsque le composé A est détecté à un taux inférieur à 1 ppm, le distillat est collecté sous la forme d'une "fraction de distillation principale."

[0141]

En conséquence, la quantité récupérée de la "première fraction de distillation" est de 267 g, dans laquelle la teneur en composé A est de 341 ppm. Par ailleurs, la quantité récupérée de la "fraction de distillation principale" est de 720 g, dans laquelle le composé A n'est pas détecté (inférieur à 1 ppm) (rendement de collecte de la fraction de distillation principale = 72 %).

[0142]

(Étape 1a)

La "première fraction de distillation (teneur de composé A : 341 ppm)" obtenue ci-dessus (étape A) (240 g) est introduite dans un autoclave en acier inoxydable, et une "solution aqueuse de HF (préparée par dissolution de 10 g de HF anhydre dans 50 g d'eau)" est ajoutée. L'autoclave est fermé, puis agité au moyen d'un agitateur (température de réaction = 20 °C à 25 °C).

[0143]

La réaction est terminée 5 heures après le début de la réaction. La couche organique à l'intérieur de l'autoclave est récupérée et lavée avec de l'eau. Ensuite, la couche organique est analysée par chromatographie en phase gazeuse. En conséquence, la teneur en composé A est de 123 ppm. En d'autres termes, la teneur en composé A diminue significativement après le délai de 5 heures (taux de conversion : 63 %). La quantité totale de la couche organique résiduelle est lavée avec une "solution aqueuse d'hydroxyde de sodium" de sorte que les acides soient éliminés.

[0144]

(Étape 2)

La quantité totale de la couche organique (après lavage) obtenue ci-dessus (étape 1a) est introduite dans un distilleur en acier inoxydable, 17 g d'une solution aqueuse d'hydrogénophosphate de sodium à 1 % sont ajoutés à celle-ci, suivie par une distillation à pression ordinaire au moyen d'une colonne de distillation avec 10 plateaux théoriques à un rapport de reflux de 5 à 20.

[0145]

Le distillat est analysé par chromatographie en phase gazeuse-FID et collecté en tant que "première fraction de distillation" dans laquelle le composé A est détectable à 1 ppm ou plus. Ensuite, une fois qu'il est confirmé que le composé A est à moins de 1 ppm, le distillat est collecté sous la forme d'une "fraction de distillation principale".

[0146]

En conséquence, 76 g de la "première fraction de distillation" sont récupérés, dans lesquels la teneur en composé A est de 330 ppm. Par ailleurs, 128 g de la "fraction de distillation principale" sont récupérés, dans lesquels le composé A n'est pas détecté (inférieur à 1 ppm). Comme décrit dans "Exemple comparatif 1" ci-dessous, il est observé qu'il est impossible d'obtenir la fraction de distillation principale en distillant simplement la première fraction de distillation obtenue ci-dessus (étape A). Par ailleurs, dans cette étape (étape 2), la fraction de distillation principale (en une quantité qui n'est pas élevée mais à un niveau significatif) est récupérée avec succès. Cela est

probablement dû au fait que la teneur en composé A a pu être réduite dans l'étape ci-dessus (étape 1a).

[0147]

5 De plus, 31 g de "fond de cuve" (il doit être noté que la totalité des composants ayant des points d'ébullition supérieurs au point d'ébullition de la fraction de distillation principale sont considérés comme étant le "fond de cuve") sont obtenus. Le "fond de cuve" est analysé par chromatographie en phase gazeuse-FID. En conséquence, le "polyéther 1", le "polyéther 2", le "polyéther 3", et le sévoflurane sont détectés à 42 %, 6 %, 1 %, et 20 %, respectivement (tandis qu'aucun composé A n'est
10 détecté). De plus, le sévoflurane détecté est considéré comme étant un sévoflurane qui n'a pas été distillé, mais est resté dans la cuve pendant la distillation, autre que le sévoflurane qui a été généré par la réaction pendant la distillation.

[0148]

(Étapes 3 et 4)

15 Le "fond de cuve" (31 g) obtenu dans l'étape 2 est introduit dans un autoclave en acier inoxydable, et de l'acide sulfurique à 98 % (100 g) et du fluorure d'hydrogène (200 g) sont ajoutés à celui-ci. Le mélange est progressivement chauffé pendant 4 heures à 65 °C.

[0149]

20 La vapeur générée pendant la réaction est capturée au moyen d'un piège à eau, et la couche organique obtenue est lavée avec de l'eau. La matière organique (26 g) est récupérée.

[0150]

25 La matière organique obtenue est analysée par chromatographie en phase gazeuse-FID. Il est observé que cette matière organique contient du sévoflurane à 96,3 %.

[0151]

30 La matière organique est lavée avec de l'hydroxyde de sodium aqueuse, puis soumise à distillation dans les conditions décrites dans l'étape 2. En conséquence, 14 g de sévoflurane (pureté : 99,9 % ou plus) sont obtenus.

[0152]

Comme décrit ci-dessus, en conduisant les étapes 3 et 4 en combinaison, il est possible de récupérer plus de sévoflurane de pureté élevée, qu'il était impossible de collecter par des techniques conventionnelles.

[Exemple 3]

[0153]

(Étape 1b)

5 Dans l'exemple 3 et les exemples suivants, une réaction correspondant à l'étape 1b est conduite à une petite échelle (un dixième de l'échelle de l'exemple 2) en tant qu'essai modèle similaire à l'étape 1a de l'exemple 2 (en utilisant un petit réacteur en acier inoxydable pouvant être hermétiquement fermé).

[0154]

10 Dans un premier temps, les substances standard de composé A et de sévoflurane sont mélangées de sorte que du "sévoflurane contenant du composé A à 340 ppm" soit préparé. Le sévoflurane est appelé matériau de réaction dans l'exemple 3 et les exemples suivants.

[0155]

15 Une "solution aqueuse de HF (préparée par dissolution de 1,0 g de HF anhydre dans 5,0 g d'eau)" est ajoutée à 24 g du "sévoflurane contenant du composé A à 340 ppm." De plus, 1,0 g de HFIP est ajouté et un autoclave est fermé. L'agitation est initiée en utilisant un agitateur magnétique et la température intérieure est maintenue à 20 °C à 25 °C.

[0156]

20 Après un délai de 5 heures, la chromatographie en phase gazeuse-FID est conduite pour détermination. Le taux de conversion de composé A est estimé comme étant de 73 %. Étant donné que HFIP est ajouté, le taux de conversion est légèrement amélioré de 63 % à 73 %, par rapport à l'exemple 2.

[Exemple 4]

25 [0157]

Une réaction correspondant à l'étape 1b est conduite par ajout additionnel de 1,0 g d'acide sulfurique concentré dans les conditions décrites dans l'étape 1b de l'exemple 3.

[0158]

30 Après un délai de 5 heures, la chromatographie en phase gazeuse-FID est conduite pour détermination. Le taux de conversion de composé A est estimé comme étant de 71 %. En d'autres termes, les résultats de l'exemple 4 ne sont pas grandement différents de ceux de l'exemple 3. Il est observé que la réaction ne serait pas inhibée, même en présence d'acide sulfurique.

[Exemple 5]

[0159]

Une réaction correspondant à l'étape 1b est conduite dans les conditions décrites dans l'étape 1b de l'exemple 4 à une température de réaction de 45 °C.

5 [0160]

Après un délai de 5 heures, la chromatographie en phase gazeuse-FID est conduite pour détermination. Le taux de conversion de composé A est de 81 %. Il est observé qu'une augmentation de la température causerait une certaine augmentation de la vitesse de réaction.

10 [0161]

[Exemple comparatif 1]

L'"étape A" de l'exemple 2 est répétée à la même échelle dans les mêmes conditions. En conséquence, 260 g de la "première fraction de distillation" (teneur de composé A = 350 ppm) sont récupérés. La quantité totale de cette première fraction de distillation est directement soumise à nouveau à une distillation sous pression ordinaire (le nombre de plateaux théoriques est ajusté à 10 et le rapport de reflux est ajusté à 5 à 20 comme dans l'"étape A" de l'exemple 2) sans l'étape 1a avec l'ajout de 18 g d'une solution aqueuse d'hydrogénophosphate de sodium à 1 %.

[0162]

20 Cependant, le niveau de détection du composé A ne diminue pas un niveau "inférieur à la limite de détection (1 ppm)" dans les conditions ci-dessus. En conséquence, la "fraction de distillation principale" n'est pas récupérée. En d'autres termes, il est observé qu'il est impossible de récupérer du sévoflurane de pureté élevée en répétant simplement la distillation de la "première fraction de distillation" sans l'étape 1a.

25

[0163]

[Exemple comparatif 2]

Des tentatives sont menées pour conduire une réaction comme décrit ci-dessus en utilisant les mêmes matériaux de réaction et le même récipient de réaction par mise en contact de "composé A (5 g) et HF anhydre (20 g)" en contact l'un avec l'autre sans l'ajout d'"eau (100 g)" utilisée en tant que matériau de réaction dans l'"exemple 1 (étape 1)" ci-dessus (avec utilisation de 1,2-dichloroéthane (DCE) (15 g) en tant que substance standard interne).

30

[0164]

35

Le rapport d'aire de pic de [composé A]/[DCE] est de 0,57 immédiatement avant le début de la réaction. Cependant, en conséquence de la détermination du rapport

d'aire de pic de [composé A]/[DCE] par analyse par chromatographie en phase gazeuse-FID 5 heures plus tard, le rapport d'aire de pic de [composé A]/[DCE] reste pratiquement inchangé (0,56). Par conséquent, il est considéré que le composé A ne réagit pratiquement pas dans des conditions anhydres.

5 Applicabilité industrielle

[0165]

La présente invention est avantageuse en ce qu'un composé A peut être converti en composé X, qui peut être aisément séparé du sévoflurane (étape 1).

[0166]

10 De plus, dans un autre mode de réalisation, la présente invention est avantageuse en ce qu'il est possible de permettre au composé A dans un "1er liquide organique" de réagir sélectivement, de manière à produire un "2ème liquide organique" contenant une teneur réduite en composé A ou ne contenant sensiblement pas de composé A (étape 1a).

15 [0167]

De plus, dans un autre mode de réalisation additionnel, la présente invention est avantageuse en ce qu'il est possible de produire du sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en une quantité significativement élevée par rapport au cas dans lequel l'étape 1a n'est pas conduite, en utilisant, en tant que matière première, le "1er liquide organique" qui a été conventionnellement difficile à utiliser efficacement (étape 1a et étape 2).

[0168]

25 De plus, dans un autre mode de réalisation additionnel, la présente invention est en outre avantageuse en ce qu'elle est, de manière inattendue, possible de produire du sévoflurane en utilisant, en tant que matière première, des résidus (fond de cuve) restant après la distillation dans l'étape 2 (étape 1a et étapes 2 à 4).

[0169]

30 Selon la présente invention, il devient possible de produire du sévoflurane en utilisant, en tant que matériau de départ, du "sévoflurane contenant un composé A (1er liquide organique)" qui a été difficile à utiliser efficacement, de manière à fournir un procédé amélioré de production de sévoflurane.

REVENDICATIONS

1. Procédé de réduction de la quantité d'un composé A, comprenant l'étape suivante :
 - 5 étape 1 de mise en contact d'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (composé A) avec une composition contenant du fluorure d'hydrogène et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30.
2. Procédé de production d'un 2ème liquide organique, comprenant l'étape suivante :
 - 10 étape 1a de mise en contact d'un liquide (1er liquide organique) contenant du sévoflurane et de l'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (composé A) avec une composition contenant du fluorure d'hydrogène et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30, de manière à obtenir le liquide (i) ou (ii) suivant (2ème
 - 15 liquide organique) : (i) un liquide organique contenant du sévoflurane et le composé A en une quantité qui est inférieure à celle dans le 1er liquide organique ; ou (ii) un liquide organique contenant du sévoflurane et sensiblement pas de composé A.
3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel la température pendant le contact
20 est de 0 °C à 60 °C.
4. Procédé selon la revendication 2 ou 3, dans lequel le contact est effectué en présence d'alcool hexafluoroisopropylique (HFIP).
- 25 5. Procédé de production de sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A, comprenant l'étape suivante :
 - étape 2 de distillation du 2ème liquide organique obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4 en présence d'un inhibiteur de dégradation, de manière à obtenir le sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant
 - 30 que fraction de distillation principale.
6. Procédé selon la revendication 5, dans lequel l'inhibiteur de dégradation utilisé dans l'étape 2 est au moins un membre choisi dans le groupe constitué de NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, H_3BO_4 , $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOK})(\text{COOH})$, Na_2SO_3 , Na_2HPO_4 , CH_3COONa , et
35 Na_3PO_4 .

7. Procédé selon la revendication 5 ou 6, comprenant en outre l'étape suivante :
étape 3 de mise en contact de fluorure d'hydrogène anhydre et d'un accélérateur de réaction avec les résidus (3ème liquide organique) restant après la distillation dans l'étape 2, de manière à obtenir un liquide (4ème liquide organique)
5 dans lequel au moins une partie d'un composant dans le 3ème liquide organique est converti en sévoflurane.
8. Procédé selon la revendication 7, comprenant en outre l'étape suivante :
étape 4 de distillation du 4ème liquide organique de manière à obtenir du
10 sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de distillation principale.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 8, dans lequel le "1er liquide organique" est obtenu en tant que première fraction de distillation dans l'étape
15 suivante :
étape A de distillation de sévoflurane en présence d'un inhibiteur de dégradation de manière à collecter la première fraction de distillation.
10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel l'inhibiteur de dégradation
20 utilisé dans l'étape A est au moins un membre choisi dans le groupe constitué de NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, H_3BO_4 , $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOK})(\text{COOH})$, Na_2SO_3 , Na_2HPO_4 , CH_3COONa , et Na_3PO_4 .
11. Procédé de production de sévoflurane ne contenant sensiblement pas de
25 composé A, comprenant les étapes suivantes :
étape 1b de mise en contact d'un liquide (1er liquide organique) contenant du sévoflurane et de l'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (composé A)" avec une composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30 en présence d'alcool hexafluoroisopropylique
30 (HFIP) à 0 °C à 60 °C, de manière à obtenir le liquide (i) ou (ii) suivant (2ème liquide organique) : (i) un liquide organique contenant du sévoflurane et le composé A en une quantité qui est inférieure à celle dans le 1er liquide organique ; ou (ii) un liquide organique contenant du sévoflurane et sensiblement pas de composé A ; et
étape 2 de distillation du 2ème liquide organique en présence d'un inhibiteur
35 de dégradation, de manière à obtenir le sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de distillation principale.

12. Procédé selon la revendication 11, comprenant en outre les étapes suivantes :
- étape 3 de mise en contact de résidus (3ème liquide organique) restant après la distillation dans l'étape 2 avec du fluorure d'hydrogène anhydre et un accélérateur de réaction, de manière à obtenir un liquide (4ème liquide organique) dans lequel au moins une partie du 3ème liquide organique est convertie en sévoflurane ; et
- étape 4 de distillation du 4ème liquide organique en présence d'un inhibiteur de dégradation, de manière à obtenir du sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de distillation principale.

ABRÉGÉ

PROCÉDÉ DE PRODUCTION DE SÉVOFLURANE

- 5 Un objet de la présente invention est l'élimination d'un composé A à partir de "sévoflurane contenant de l'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (composé A)" de manière à collecter du sévoflurane de pureté élevée. La présente invention concerne un procédé de production de sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A, comprenant les étapes suivantes de : mise en contact d'une
- 10 composition contenant du fluorure d'hydrogène (HF) et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30 avec un 1er liquide organique contenant du sévoflurane et un composé A, de manière à obtenir un 2ème liquide organique contenant le composé A en une quantité qui est inférieure à celle dans le 1er liquide organique (étape 1a) ; et distillation du 2ème liquide organique en présence d'un inhibiteur de dégradation, de manière à obtenir du
- 15 sévoflurane ne contenant sensiblement pas de composé A en tant que fraction de distillation principale (étape 2).



Numero de la demande
nationale

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

BO 11457
BE 201705207

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
A	EP 0 701 985 A1 (CENTRAL GLASS CO LTD [JP]) 20 mars 1996 (1996-03-20) * revendications; exemples 1,2 * -----	1-12	INV. C07C41/01 C07C41/42 C07C41/44 C07C43/12
A	US 4 328 376 A (BERGER ARTHUR ET AL) 4 mai 1982 (1982-05-04) * revendications; exemples 1,2 * -----	1-12	
A	WO 99/44978 A1 (CENTRAL GLASS CO LTD [JP]) 10 septembre 1999 (1999-09-10) * revendications; exemples * -----	1-12	
A	EP 0 822 172 A1 (CENTRAL GLASS CO LTD [JP]) 4 février 1998 (1998-02-04) * revendications; exemples * -----	5-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC)
			C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
15 novembre 2017		Ginoux, Claude	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

B0 11457
BE 201705207

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

15-11-2017

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 0701985	A1	20-03-1996	CA	2163991 A1	12-10-1995
			CN	1125936 A	03-07-1996
			DE	69501300 D1	05-02-1998
			DE	69501300 T2	16-04-1998
			EP	0701985 A1	20-03-1996
			ES	2112056 T3	16-03-1998
			JP	2786108 B2	13-08-1998
			JP	H07267889 A	17-10-1995
			RU	2109726 C1	27-04-1998
			US	5684211 A	04-11-1997
			WO	9526949 A1	12-10-1995

US 4328376	A	04-05-1982	AUCUN		

WO 9944978	A1	10-09-1999	CA	2287953 A1	10-09-1999
			CN	1256686 A	14-06-2000
			DE	69926697 D1	22-09-2005
			DE	69926697 T2	02-03-2006
			EP	0980348 A1	23-02-2000
			JP	4087488 B2	21-05-2008
			JP	H11246459 A	14-09-1999
			RU	2169725 C1	27-06-2001
			US	7230142 B1	12-06-2007
			WO	9944978 A1	10-09-1999

EP 0822172	A1	04-02-1998	CA	2215993 A1	28-08-1997
			CN	1180347 A	29-04-1998
			DE	69708544 D1	10-01-2002
			DE	69708544 T2	23-05-2002
			EP	0822172 A1	04-02-1998
			ES	2169345 T3	01-07-2002
			JP	3441735 B2	02-09-2003
			US	5811596 A	22-09-1998
			WO	9730961 A1	28-08-1997



OPINION ÉCRITE

Dossier N° BO11457	Date du dépôt (jour/mois/année) 29.03.2017	Date de priorité (jour/mois/année) 06.02.2017	Demande n° BE201705207
Classification internationale des brevets (CIB) INV. C07C41/01 C07C41/42 C07C41/44 C07C43/12			
Déposant CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED			

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☒ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande
- ☒ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

Examineur

Ginoux, Claude

OPINION ÉCRITE

Demande n°
BE201705207

Cadre n° I Base de l'opinion

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, le cas échéant, cette opinion a été effectuée sur la base des éléments suivants :
 - a. Nature de l'élément:
 - ☐ un listage de la ou des séquences
 - ☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
 - b. Type de support:
 - ☐ sur papier
 - ☐ sous forme électronique
 - c. Moment du dépôt ou de la remise:
 - ☐ contenu(s) dans la demande telle que déposée
 - ☐ déposé(s) avec la demande, sous forme électronique
 - ☐ remis ultérieurement
3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

Cadre n° V Opinion motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	1-12
	Non :	Revendications	
Activité inventive	Oui :	Revendications	1-12
	Non :	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-12
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications**voir feuille séparée**

Cadre n° VII Irrégularités dans la demande

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande, ont été constatées :

voir feuille séparée

Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

voir feuille séparée

Ad point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ; citations et explications à l'appui de cette déclaration

- 1 Il est fait référence aux documents suivants :
 - D1 EP 0 701 985 A1 (CENTRAL GLASS CO LTD [JP]) 20 mars 1996 (1996-03-20)
 - D2 US 4 328 376 A (BERGER ARTHUR ET AL) 4 mai 1982 (1982-05-04)
- 2 La présente demande a trait à la production de sévoflurane purifié et en particulier à la réduction de la quantité d'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique* (ci-après désigné sous le nom de composé A) résultant de la déshydrofluoration du sévoflurane (éter fluorométhyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropylique).

* voir point VII ci-dessous

- 3 D1, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1, divulgue un procédé de purification du sévoflurane brut comprenant le composé A par distillation en présence d'un inhibiteur de dégradation.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 diffère de cette méthode en ce qu'il repose sur la réaction du composé A avec une composition contenant du fluorure d'hydrogène et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30; il est donc nouveau.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme la mise au point d'un procédé permettant de réduire la quantité de composé A dans un milieu/une composition non-définie.

La solution à ce problème, proposée dans la revendication 1 de la présente demande, est considérée comme impliquant une activité inventive pour les motifs suivants : ni D1 seul, ni ce document en combinaison avec aucun autre document de l'art antérieur cité, n'aurait conduit l'homme du métier au procédé revendiqué. D2, en particulier, qui décrit l'élimination de sous-produits oléfiniques fluorés (autres que le composé A) formés lors de la synthèse du sévoflurane, fait appel à un traitement entièrement différent par l'ammoniac ou une amine primaire ou secondaire.

- 4 Les revendications 2-12 concernent différents aspects de la purification de compositions comprenant le sévoflurane et le composé A. Les procédés qui y sont revendiqués comprennent tous une étape de mise en contact avec une composition contenant du fluorure d'hydrogène et de l'eau à un rapport en masse de 1:1 à 1:30. Pour les mêmes raisons qu'indiqué ci-dessus, elles satisfont donc également, en tant que telles, aux exigences de nouveauté et d'activité inventive.

Ad point VII

Certaines irrégularités relevées dans la demande

- 5 Le composé A est incorrectement identifié dans les revendications 1, 2 et 11 ainsi que dans la description comme étant l'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-hexafluoroisopropénylique. Il s'agit de toute évidence de l'éther fluorométhyl-1,1,3,3,3-pentafluoroisopropénylique (voir formule du composé A au paragraphe [0006]).

Ad point VIII

Certaines observations relatives à la demande

- 6 L'expression "réduction de la quantité d'un composé A" utilisée dans la revendication 1 manque de clarté en ce qu'elle ne définit pas le milieu ou l'environnement dans lequel ladite quantité est mesurée.
- 7 Par ailleurs la définition du "composé A" devrait figurer dans le préambule de la revendication 1. Il en va de même pour les revendications 5 et 11.
- 8 La même remarque s'applique à l'expression "2ème liquide organique" figurant dans le préambule de la revendication 2.
- 9 La revendication 5 manque également de clarté en ce qu'elle ne définit le 2ème liquide organique que par référence au procédé selon lequel il est obtenu. Il semble que l'étape 1 devrait être décrite dans la revendication 5.
- 10 Le passage de la description contenant l'expression "incorporés en référence" (page 12) devrait être supprimé.
- 11 Les termes désignant des matériaux de remplissage de colonnes (paragraphe [0089], page 21 de la description) semblent être des marques déposées et devraient être identifiés en tant que tels.

- 12 Le paragraphe [0036] ne devrait pas faire référence aux revendications 2 à 4
mais aux Inventions 2 à 4.