

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011833-00000-0000

Fecha: 2011-02-02 14:22:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

11-11833

54. TITULO: METODO DE SINTESIS DE SEVOFLURANO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07C 43/12, C07C 41/14,
C07C 41/01

71. SOLICITANTES: LUNAN PHARMACEUTICAL GROUP
CORPORATION

DOMICILIO: No. 209, Hongqi Road, Lunyi City, Shandong
Province 276006, REPUBLICA POPULAR DE
CHINA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

01-02-2011

Com 4 folios
08-02-2011

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **LUNAN PHARMACEUTICAL GROUP CORPORATION**

Dirección: **No. 209, Hongqi Road
Linyi City**

**Shandong Province, 276006
REPUBLICA POPULAR DE CHINA**

Domicilio: **Linyi City, Shandong Province
REPUBLICA POPULAR DE CHINA**

Lugar de Constitución:
REPUBLICA POPULAR DE CHINA

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **7560770** Fax: **7550158**

E-mail: **info@castellanosyco.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número **39'779.654** TPA **70.819**

④

INVENTOR (ES) (72)

ZHIQUAN ZHAO

LUNAN PHARMACEUTICALS FACTORY

Xidian Beice, Hongqi Road

Linyi City

Shandong Province, 276005

REPUBLICA POPULAR DE CHINA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/CN2009/000750**

Fecha **02/07/2009**

Publicación Internacional No. **WO 2010/000136 A1**

Fecha **07/01/2010**

⑥

Título (54) METODO DE SINTESIS DE SEVOFLURANO

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 43/12, C07C 41/14, C07C 41/01

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

CN

02/07/2008

200810129596

⑨

Comprobantes de pago Nos. 11-001325 y 11-001336

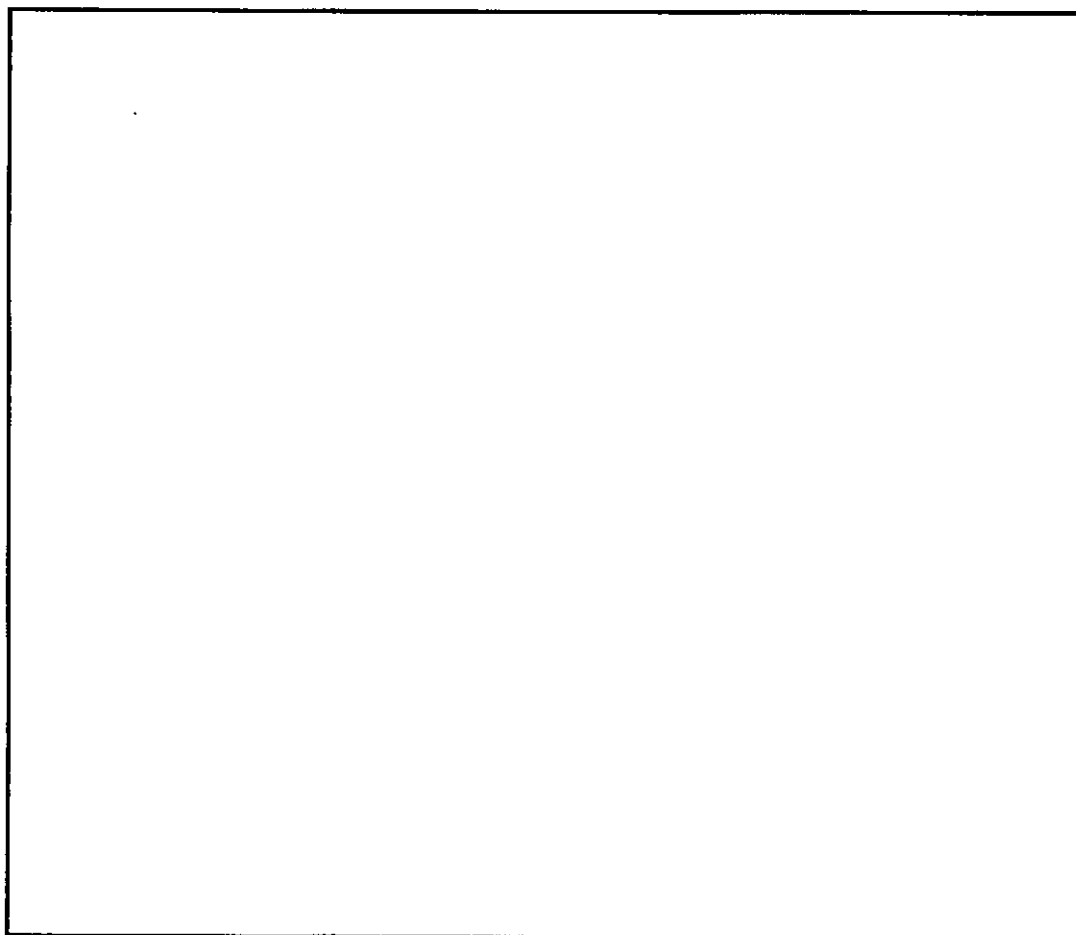
Fecha Enero 7 de 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación,

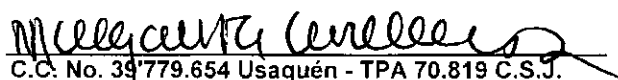
11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:


C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

000003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 001325

Bogotá D.C., 07 de 2011 - 14:51:09

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387633665	07/01/2011	7.797.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011833-00000-0000

Fecha: 2011-02-02 14:22:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Enero 7 de 2011 - 14:51:11

000001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 001336

Bogotá D.C., 07 de 2011 - 14:51:09

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387633665	07/01/2011	7.797.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	81.000.00	81.000.00
				<u>\$81.000.00</u>

SON: **OCHENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Enero 7 de 2011 - 14:51:12

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局(43) 国际公布日
2010 年 1 月 7 日 (07.01.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/000136 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07C 43/12 (2006.01) C07C 41/01 (2006.01)
C07C 41/14 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2009/000750
- (22) 国际申请日: 2009 年 7 月 2 日 (02.07.2009)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200810129596.X 2008 年 7 月 2 日 (02.07.2008) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 鲁南制药集团股份有限公司 (LUNAN PHARMACEUTICAL GROUP CORPORATION) [CN/CN]; 中国山东省临沂市红旗路 209 号, Shandong 276006 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 赵志全 (ZHAO, Zhi-guan) [CN/CN]; 中国山东省临沂市红旗路西段北侧鲁南制药厂宿舍, Shandong 276005 (CN)。
- (74) 代理人: 隆天国际知识产权代理有限公司 (LUNG TIN INTERNATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路 5 号远大中心 B 座 18 层, Beijing 100101 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: METHOD OF SYNTHESIZING SEVOFLURANE

(54) 发明名称: 一种合成七氟烷的方法

(57) Abstract: The invention provides a method of synthesizing sevoflurane. The method comprises the following steps that: taking hexafluoro isopropanol as the raw material and reacting it with trioxymethylene (or paraformaldehyde) in the presence of acids to generate di-hexafluoro isopropanol formal derivatives, adding anhydrous aluminum trihalide to generate halomethyl 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether, then reacting the halomethyl compound with metal fluoride to form the sevoflurane. The method has low cost, and the reaction condition is easy to implement, and produces sevoflurane in large scale.

(57) 摘要:

本发明涉及七氟烷的合成方法, 利用六氟异丙醇为原料, 首先在酸存在下与三聚甲醛(或多聚甲醛)反应生成双六氟异丙醇缩甲醛衍生物; 双六氟异丙醇缩甲醛衍生物在无水三卤化铝存在下生成卤甲基 2, 2, 2—三氟—1—(三氟甲基)乙基醚, 后者与金属氟化物反应的合成七氟烷的方法。该方法成本低、反应条件易于实现且适合于大规模工业化生产七氟烷。

Method of Synthesizing Sevoflurane

Field of the Invention

The present invention relates to a method of synthesizing
5 fluoromethyl-2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl ether (known as sevoflurane).

Background of the Invention

In recent years, it has been reported that fluorinated ethers exhibit potent inhaled
anesthetic properties. Such kind of anesthetics includes desflurane
10 $(\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2)$, isoflurane $(\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2)$, enflurane $(\text{ClFCHCF}_2\text{OCHF}_2)$ and
sevoflurane $((\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{F})$. Due to the short induction period and wake up
period of sevoflurane, i.e. the desired characteristics for being an inhaled anesthetic,
sevoflurane has been used as a very excellent inhaled anesthetic.

The US patents 3683092 and 3689571 have disclosed the use of sevoflurane as
15 an inhaled anesthetic, and also a method of synthesizing sevoflurane, which involves
reacting chloromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether with an excess
amount of potassium fluoride in a high-boiling point solvent at 120°C to substitute
chloromethyl with fluorine. These patents have also disclosed a synthesizing
method, which involves reacting hexafluoro isopropanol and dimethyl sulfate with
20 sodium hydroxide solution, followed by fluorinating the thus obtained methyl
2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether using bromine trifluoride to produce
sevoflurane. The US patent 4328376 has disclosed a method of separating
sevoflurane from the olefinic side products produced by a method similar to that
disclosed in US patent 3689571.

25 Other synthetic routes for sevoflurane can be found in the following publications:
US patent 3897502, which involves fluorinating the methyl
2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether using argon that contains 20% fluorine;
US patent 4250334 and 4469898, which involves chloromethylating hexafluoro
isopropanol using hydrogen fluoride, formaldehyde and sulfuric acid or other
30 dehydrating agents; and PTC international application WO 97/25303, which involves
the reaction between hexafluoro isopropanol and di(fluoromethyl) ether.

Okazaki *et.al.* has disclosed a method that involves an electrochemical
fluorination for yielding fluoromethyl ether (Fluorine Chemistry, 1974, 4(4), 387).

The German Patent 25 20 962 has disclosed a method of synthesizing fluoromethyl ether from chloromethyl ether and hydrogen fluoride at 125°C -149°C in the presence of chromium oxyfluoride. Bensoam *et.al.* [Tetrahedron Lett., 1979, 4, 353] has reported a method of synthesizing fluoromethyl ether by undergoing halogen exchange with tetrahydroxyfluoro phosphorane. The German Patent 2823 969 has disclosed a method of preparing organofluoride (including monofluoromethyl ether) from the reaction between the corresponding organochloride or bromide and a specifically selected ammonium hydrogenfluoride. Triethylamine hydrogenfluoride and pyridine hydrogenfluoride represent the typical examples of fluorinating agent for the preparation of said kind of organofluoride, typically with the yield of about 40~80% for fluorides. The Chinese patent 1244187 has made an improvement on this process with better result.

In addition, The US patent 4874901 has reported the reaction of chloromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether with pure potassium fluoride at high temperature and high pressure, of which, however, the reaction conversion is low.

The US patent 6100434 has reported a method of preparing sevoflurane using hexafluoro isopropanol as the starting material, in which chloromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether is firstly formed from hexafluoro isopropanol in the presence of anhydrous aluminum trichloride and trioxymethylene, and then chloromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether is reacted with a metal fluoride to substitute chlorine of chloromethyl with fluorine. Said method, however, has the following technical problems: (1) the first step of the reaction is a three-phase reaction, solidification occurs during the reaction, which makes stirring difficult, and readily leads to a bumping phenomenon in the post-treatment process which, in turn, causes a potential safety hazard; (2) the purity of the product from the first step {chloromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether} is low and the product contains lots of impurities.

PCT international publication WO2008037039 has disclosed a method of preparing sevoflurane from an intermediate, chloromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether produced by using hexafluoro isopropanol ($C_3H_2F_6O$, HFIP) as the starting material, and reacting HFIP directly with a formaldehyde equivalent, a strong acid and a chlorinating agent. Said method, however, has the following technical problems: (1) low conversion of hexafluoro

isopropanol, and the treatment by pH adjusting for the recovery and purification of the unreacted hexafluoro isopropanol caused the production cost increased; (2) increased amount of impurities in the final products, which makes the purification process difficult (such as P3), and purity of sevoflurane become low due to the presence of impurities.

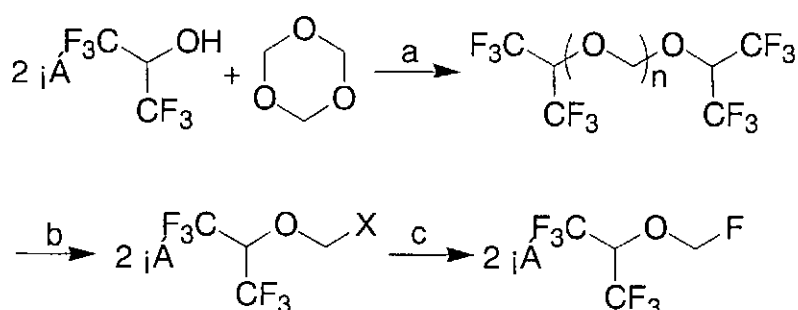
Summary of the Invention

In view of the drawbacks of the conventional method of synthesizing sevoflurane, the present invention provides a method of synthesizing sevoflurane which overcome all these drawbacks.

The objective of the present invention is to provide a method of synthesizing sevoflurane, and in comparison with the prior art, the synthesizing method of present invention improves the production yield of sevoflurane, lowers the production cost, and simplifies the production process.

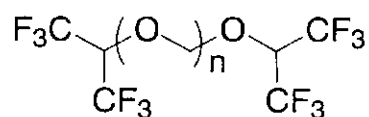
The present invention provides a method of synthesizing sevoflurane, in which hexafluoro isopropanol is used as the starting material, and reacted with trioxymethylene or paraformaldehyde in the presence of an acid to give dihexafluoro isopropanol formal derivatives; said dihexafluoro isopropanol formal derivatives are then reacted with anhydrous aluminum trihalide to form halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether, which is then reacted with metal fluoride to give sevoflurane.

The method of synthesizing sevoflurane according to the present invention is illustrated in the following scheme:



In the present invention, reaction of hexafluoro isopropanol with trioxymethylene or paraformaldehyde is conducted in an acidic environment; said acid may be a strong acid, preferably one or more acids selected from sulfuric acid, hydrochloric acid, phosphoric acid, chlorosulfonic acid, fluorosulfonic acid.

Hexafluoro isopropanol reacts with trioxymethylene or paraformaldehyde to form the dihexafluoro isopropanol formal derivatives, which are represented by the following structural formula (I):



(I)

In formula (I), n is a natural number.

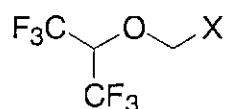
Typical examples of compound (I) include n = 2 (i.e. dihexafluoro isopropanol diformal), n = 3 (i.e. dihexafluoro isopropanol triformal), etc..

In the present invention, the main components of dihexafluoro isopropanol formal derivatives prepared from the reaction between hexafluoro isopropanol and trioxymethylene or paraformaldehyde are dihexafluoro isopropanol diformal and/or dihexafluoro isopropanol triformal.

In the present invention, reaction of dihexafluoro isopropanol formal derivatives and anhydrous aluminum trihalide can be conducted in the absence of a solvent or in the presence of a solvent. If the reaction is conducted in a solvent, the solvent is preferably selected from one or more of ethers, esters or halohydrocarbons, more preferably tetrahydrofuran, diethyl ether, ethyl acetate, chloroform or dichloromethane.

In the present invention, anhydrous aluminum trihalide used in the reaction between dihexafluoro isopropanol formal derivatives and anhydrous aluminum trihalide is anhydrous aluminum trichloride, anhydrous aluminum tribromide or anhydrous aluminum triiodide.

In the present invention, dihexafluoro isopropanol formal derivatives react with anhydrous aluminum trihalide to form halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether of the following structural formula (II):



(II)

In formula (II), X is Cl, Br or I.

Typical examples of compound (II) includes X=Cl (i.e. chloromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether), X=Br (i.e. bromomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether) and X=I (i.e. iodomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether).

5 In the present invention, preferably, activated metal fluoride is reacted with halomethyl 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether in the presence of an activating agent. Preferably, said activating agent is ethylene glycol, diethylene glycol, triethylene glycol or 18-crown-6, and more preferably, said activating agent is triethylene glycol.

10 In the present invention, reaction of halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether with metal fluoride is conducted in the absence of a solvent or in the presence of a solvent. If the reaction is conducted in the presence of a solvent, the solvent is preferably an inert high-boiling point solvent, more preferably, the solvent is acetamide, sulfolane or N,N-dimethylformamide.

15 In the present invention, metal fluoride used in the reaction between halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether and metal fluoride is preferably potassium fluoride, sodium fluoride or ammonium fluoride.

In one embodiment of the present invention, a method of synthesizing sevoflurane comprises the following steps:

20 a) hexafluoro isopropanol and trioxymethylene or paraformaldehyde solution are subjected to condensation reaction in the presence of an acid at a temperature of 0°C~100°C for 4~48 hours. After the reaction, the reaction system is left aside for phase separation to remove the acid, and then cooled to -5°C~5°C, crystals formed while stirring and kept the crystal formation for 1~8 hours, and then filtered to obtain
25 the solid retentate. The retentate is left to dry for later use. The filtrate is a solution of hexafluoro isopropanol, trioxymethylene or paraformaldehyde from incomplete conversion. After filtration, said filtrate can be used directly and repeatedly.

b) Retentate from step a) is mixed with anhydrous aluminum trihalide, and
30 reaction is conducted at 0°C~60°C for 4~48 hours to give halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether.

c) Activated metal fluoride is reacted with halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether from step b) in the presence of an activating agent to give the crude sevoflurane (in accordance with the Chinese patent

ZL200510071849.9, which is incorporated herein by reference in their entireties), and purified sevoflurane is obtained after distillation.

In another embodiment of the present invention, a method of synthesizing sevoflurane comprises the following steps:

5 a) Hexafluoro isopropanol and trioxymethylene or paraformaldehyde solution are subjected to condensation reaction in the presence of an acid at 35°C ~ 45°C for 4 ~ 6 hours. After the reaction, the reaction system is left aside for phase separation to remove the acid, and then cooled to -5°C~0°C, crystal formed while stirring and kept the crystal formation for 4~8 hours, and filtered to obtain the solid retentate.
10 The retentate is left to dry for later use. The filtrate is a solution of hexafluoro isopropanol, trioxymethylene or paraformaldehyde from incomplete conversion. After filtration, said filtrate can be used directly and repeatedly.

b) Retentate from step a) is mixed with anhydrous aluminum trihalide, and reaction is conducted at 25°C ~ 35°C for 10 ~ 15 hours to give halomethyl
15 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether.

c) Activated metal fluoride is reacted with halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether from step b) in the presence of an activating agent to give the crude sevoflurane (in accordance with the Chinese patent ZL200510071849.9), and purified sevoflurane is obtained after distillation.

20 The method of preparing sevoflurane provided in the present invention involves the preparation of monohalomethyl ether from hexafluoro isopropanol via dihexafluoro isopropanol formal derivatives, from which sevoflurane is prepared. Said method is a novel method that has never been reported. Said method possesses the following advantages: (1) After the reaction, unreacted hexafluoro isopropanol and
25 paraformaldehyde solution can be used directly and repeatedly after filtration, and no need of purification process for recovering; (2) intermediate, i.e. dihexafluoro isopropanol formal derivatives are in solid form, which facilitates the process of purification, storage and transportation, and impurities with low-boiling point can be removed easily; (3) stirring in the entire process is improved, operation become simplified, and is of lower risk;
30 and the intermediate, i.e. halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether is obtained with higher purity and higher production yield; (4) the method of synthesizing sevoflurane of the present invention possesses the advantages of lower consumption of

starting materials, simple and controllable operation process, less three-wastes (waste solid, waste water and waste gas), lower production cost, higher conversion, readily achievable reaction condition, which is suitable for large scale industrial production.

5 Preferred embodiments of the Invention

By making reference to the following examples, the present invention will become more apprehended to the ordinary person in the art. However, the examples are only for illustrative purpose, but not intended to constrain the present invention in any ways.

Step 1) : preparation of the intermediate:

Example 1

Hexafluoro isopropanol (336g), trioxymethylene (90g), and concentrated sulfuric acid (15ml) were placed in a reaction flask, stirred and heated to 40°C ~ 45°C for 6 hours, left aside for phase separation, followed by removal of the concentrated sulfuric acid, stirred and cooled to 0°C or so, crystals formed and kept for 4 hours, and then filtered to give 149.6g filtrate, which was then subjected to gas chromatography (GC) analysis and a mixture of hexafluoro isopropanol and trioxymethylene was confirmed. After simple filtration, said mixture was directly and repeatedly used for reaction; while the retentate obtained from the filtration was dried to give a solid of 255.5g. Said retentate was subjected to GC analysis and confirmed as dihexafluoro isopropanol triformal (n=3) content: 41%, dihexafluoro isopropanol diformal (n=2) content: 53%, dihexafluoro isopropanol monoformal (n=1) content: <0.5%.

Example 2

Hexafluoro isopropanol (336g), trioxymethylene (90g), concentrated sulfuric acid (15ml) were placed in a reaction flask, stirred and heated to 35°C ~ 40°C for 4 hours, left aside for phase separation, followed by removal of the concentrated sulfuric acid, stirred and cooled to 0°C or so, crystals formed and kept for 4 hours, and then filtered to give 178.8g filtrate, which was then subjected to gas

chromatography (GC) analysis and a mixture of hexafluoro isopropanol and trioxymethylene was confirmed. After simple filtration, said mixture was directly and repeatedly used for reaction, while the retentate obtained from the filtration was dried to give a solid of 250.1g. Said retentate was subjected to GC analysis and confirmed as dihexafluoro isopropanol triformal (n=3) content: 42%, dihexafluoro isopropanol diformal (n=2) content: 52%, dihexafluoro isopropanol monoformal (n=1) content: <0.5%.

Example 3

Hexafluoro isopropanol (336g), paraformaldehyde (90g), concentrated hydrochloric acid (45ml) were placed in a reaction flask, stirred and heated to 0°C ~ 5°C for 48 hours, left aside for phase separation, followed by removal of the concentrated hydrochloric acid, stirred and cooled to -5°C or so, crystals formed and kept for 8 hours, and then filtered to give 162.9g filtrate, which was then subjected to gas chromatography (GC) analysis and a mixture of hexafluoro isopropanol and trioxymethylene was confirmed. After simple filtration, said mixture was directly and repeatedly used for reaction, while the retentate obtained from the filtration was dried to give a solid of 235.6g. Said retentate was subjected to GC analysis and confirmed as dihexafluoro isopropanol triformal (n=3) content: 49%, dihexafluoro isopropanol diformal (n=2) content: 44%, dihexafluoro isopropanol monoformal (n=1) content: <0.2%.

Example 4

Hexafluoro isopropanol (336g), trioxymethylene (90g), concentrated phosphoric acid (15ml) were placed in a reaction flask, stirred and heated to 95°C ~ 100°C for 4 hours, left aside for phase separation, followed by removal of the concentrated phosphoric acid, stirred and cooled to 5°C or so, crystals formed and kept for 1 hour, and then filtered to give 172.7g filtrate, which was then subjected to gas chromatography (GC) analysis and a mixture of hexafluoro isopropanol and trioxymethylene was confirmed. After simple filtration, said mixture was directly and repeatedly used for reaction, while the retentate obtained from the filtration was dried to give a solid of 230.7g. Said retentate was subjected to GC analysis and confirmed as dihexafluoro isopropanol triformal (n=3) content: 38%, dihexafluoro

isopropanol diformal (n=2) content: 55%, dihexafluoro isopropanol monoformal (n=1) content: <0.9%.

Step 2) : Chloromethylation of the intermediate:

5 Example 5

123.6g solid obtained from Example 1 was weighed and placed in a reaction flask, which was then heated to 40°C~45°C, upon the solid was melted, reaction temperature was lowered to 20°C~25°C, followed by the addition of anhydrous aluminum trichloride (84.5g) in portions, temperature was kept at 25°C~30°C for 10
10 hours, and then cooled to 0°C or so, which was then treated with dropwise addition of 10% diluted hydrochloric acid (500ml), and left aside for phase separation, the organic layer was sequentially washed with 5% NaOH aqueous solution (100ml×2), water (100ml×2), dried over anhydrous sodium sulfate, to give 111.6g chloromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether, purity: 98.7% (GC analysis).

15

Example 6

123.6g solid obtained from Example 1 was weighed and placed in a reaction flask, followed by the addition of 100ml dichloromethane, and anhydrous aluminum trichloride (84.5g) was added at 0°C in portions, reaction temperature was kept at
20 30°C~35°C for 15 hours, and then cooled to 0°C, which was then treated with dropwise addition of 10% diluted hydrochloric acid (530ml), and left aside for phase separation, the organic layer was sequentially washed with 5% NaOH aqueous solution (100ml×2), water (100ml×2), dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. Filtrate was subjected to distillation to remove dichloromethane to give
25 113.3g of chloromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether, purity: 98.1%(GC analysis).

Example 7

123.6 g solid obtained from Example 1 was weighed and placed in a reaction
30 flask, followed by the addition of 100ml chloroform, upon the solid was dissolved, anhydrous aluminum tribromide (168.5 g) was added at 0-5°C in portions, reaction temperature was kept at 55°C~60°C for 4 hours, and then cooled to 0 °C, which was then treated with dropwise addition of 10% diluted hydrobromic acid (550 ml), and left aside for phase separation, the organic layer was sequentially washed with 5%

NaOH aqueous solution (100ml×2), water (100ml×2), dried over anhydrous sodium sulfate, chloroform was removed by distillation to give 126.6g of bromomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether, purity: 98.8%(GC analysis).

5 Example 8

123.6 g solid obtained from Example 1 was weighed and placed in a reaction flask, followed by the addition of 100 ml dichloromethane, upon the solid was dissolved, anhydrous aluminum triiodide (257.5 g) was added at 0-5 °C in portions, reaction temperature was kept at 0°C~5°C for 48 hours, and then cooled to 0 °C, which was then treated with dropwise addition of 10% diluted hydroiodic acid (600 ml), and left aside for phase separation, the organic layer was sequentially washed with 5% NaOH aqueous solution (100ml×2), water (100ml×2), dried over anhydrous sodium sulfate, dichloromethane was removed by distillation to give 146.7 g of iodomethyl 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether, purity: 98.2% (GC analysis).

Step 3): Preparation of sevoflurane:

Example 9

Chloromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether (500.0g), highly active anhydrous potassium fluoride (140.0g), acetamide (500.0g) and triethylene glycol (60.0g) were placed in a 1000mL single-neck flask provided with a magnetic stirring bar and reflux apparatus, and the reaction mixture was heated to 85°C and reflux for 6 hours. After the reaction, crude sevoflurane (388.1g) was obtained from distillation, yield: 84.0%, purity: 97.8% (GC analysis).

Crude sevoflurane (388.1g) was placed and subjected to distillation in a distillation apparatus to give sevoflurane of qualified grade (345.8g), purity: 99.998% (GC analysis).

Example 10

Bromomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether (520.0g), highly active anhydrous potassium fluoride (130.0g), sulfolane (500.0g) and triethylene glycol (60.0g) were placed in a 1000mL single-neck flask provided with a magnetic stirring bar and reflux apparatus, and the reaction mixture was heated to 85°C and reflux for 6 hours. After the reaction, crude sevoflurane (334.4g) was obtained from

distillation, yield: 83.6%, purity: 98.7% (GC analysis).

Crude sevoflurane (334.4g) was placed and subjected to distillation in a distillation apparatus to give sevoflurane of qualified grade (292.9g), purity: 99.997% (GC analysis).

5

Example 11

Iodomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether (620.0g), highly active anhydrous potassium fluoride (125.0g), N,N-dimethylformamide (500.0g) and triethylene glycol (60.0g) were placed in a 1000mL single-neck flask provided with a magnetic stirring bar and reflux apparatus, and the reaction mixture was heated to 85°C and reflux for 6 hours. After the reaction, crude sevoflurane (331.7g) was obtained from distillation, yield: 82.4%, purity: 98.3% (GC analysis).

10

Crude sevoflurane (331.7g) was placed and subjected to distillation in a distillation apparatus to give sevoflurane of qualified grade (286.1g), purity: 99.997% (GC analysis).

15

The method of synthesizing sevoflurane of the present invention has the advantages of high product quality (high purity), high production yield, ease of removal of impurities, simple purification process for recovering starting materials, low starting material consumption, which is suitable for large scale industrial production.

20

The present invention has been described in details in accordance with the specified embodiments as set forth. Some other modifications and equivalent variations are apparent to the ordinary person in the art and are included in the present invention.

25

What is claimed is:

1. A method of synthesizing sevoflurane comprising the following steps:

1) Subjecting hexafluoro isopropanol and trioxymethylene or paraformaldehyde to condensation reaction in the presence of an acid to give a solid form of dihexafluoro isopropanol formal derivatives;

2) To the thus obtained dihexafluoro isopropanol formal derivatives, adding an anhydrous aluminum trihalide to prepare the halomethyl 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether; and

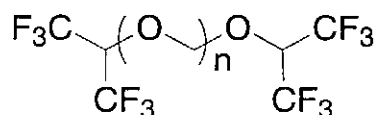
3) Reacting the halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether obtained from 2) with a metal fluoride to provide sevoflurane.

2. The method according to claim 1, wherein said acid in step 1) is one or more acids selected from sulfuric acid, hydrochloric acid, phosphoric acid, chlorosulfonic acid and fluorosulfonic acid; said metal fluoride in step 3) is metal fluoride activated in the presence of an activating agent.

3. The method according to claim 2, wherein step 1) is conducted at a temperature range from 0°C~100°C for 4~48 hours; step 2) is conducted at a temperature range from 0°C ~60°C for 4~48 hours.

4. The method according to claim 3, wherein after step 1), the temperature is cooled to -5°C~5°C, stirred, crystals formed and kept the crystal formation for 1~8 hours.

5. The method according to claim 1, wherein said dihexafluoro isopropanol formal derivatives obtained in step 1) are represented by the following structural formula:



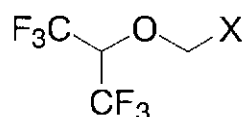
wherein, n is an integer equal to or greater than 1.

6. The method according to claim 5, wherein the main components of said dihexafluoro isopropanol formal derivatives obtained in step 1) are dihexafluoro isopropanol diformal and/or dihexafluoro isopropanol triformal.

7. The method according to claim 1, wherein in step 2), reaction of dihexafluoro isopropanol formal derivatives and anhydrous aluminum trihalide is conducted in a solvent selected from one or more of an ether, an ester and a halohydrocarbon.

8. The method according to claim 1, wherein said anhydrous aluminum trihalide in step 2) is anhydrous aluminum trichloride, anhydrous aluminum tribromide or anhydrous aluminum triiodide.

9. The method according to claim 1, wherein said halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether obtained in step 2) is represented by the following structural formula:



wherein, X is any one of Cl, Br or I.

10. The method according to claim 2, wherein said activating agent in step 3) is ethylene glycol, diethylene glycol, triethylene glycol or 18-crown-6.

11. The method according to claim 1, wherein step 3) is performed in an inert high-boiling point solvent.

12. The method according to claim 11, wherein said inert high-boiling point solvent is selected from acetamide, sulfolane or N, N-dimethylformamide.

13. The method according to claim 1, wherein said metal fluoride in step 3) is selected from potassium fluoride, sodium fluoride or ammonium fluoride.

Abstract

The present invention provides a method of synthesizing sevoflurane, which comprises the following steps: taking hexafluoro isopropanol as the starting material and reacting it with trioxymethylene (or paraformaldehyde) in the presence of acid to generate dihexafluoro isopropanol formal derivatives, adding anhydrous aluminum trihalide to generate halomethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether, then reacting the halomethyl compound with metal fluoride to form the sevoflurane. The method is of low cost, and the reaction condition is easy to implement, and produces sevoflurane in large scale.

MÉTODO DE SÍNTESIS DE SEVOFLURANO

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método para sintetizar fluorometil-2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter (conocido como sevoflurano).

Antecedentes de la invención

- 10 En años recientes, se ha reportado que los éteres fluorados presentan potentes propiedades anestésicas al ser inhalados. Tal clase de anestésicos incluye desflurano ($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$), isoflurano ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$), enflurano ($\text{ClFCHCF}_2\text{OCHF}_2$) y sevoflurano ($(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{F}$). Debido al corto período de inducción y al período de despertar del sevoflurano. i.e, tiene las características
- 15 deseadas por ser un anestésico inhalado, el sevoflurano se ha utilizado como un excelente anestésico inhalado. Las patentes US 3683092 y 3689571 han divulgado el uso de sevoflurano como anestésico inhalado, y también un método de síntesis de sevoflurano, que consiste en hacer reaccionar, clorometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter con una cantidad en exceso de fluoruro de
- 20 potasio en un solvente de alto punto de ebullición a 120°C para sustituir clorometil con flúor. Estas patentes también han divulgado un método de síntesis, que consiste en hacer reaccionar, hexafluoro isopropanol y dimetil sulfato con solución de hidróxido de sodio, seguida de la fluoración con lo cual se obtiene entonces metil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter utilizando
- 25 trifluoruro de bromo para producir sevoflurano. La patente US 4328376 ha

divulgado un método de separación de sevoflurano de los productos colaterales olefínicos producidos por un método similar al divulgado en la patente US 3689571.

- 5 Se pueden encontrar otras rutas sintéticas para sevoflurano en las siguientes publicaciones: patente US 3897502, que involucran la fluoración de metil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter utilizando argón con un contenido de 20% de flúor; La patente US 4250334 y 4469898, que involucran clorometilación de hexafluoro isopropanol utilizando fluoruro de hidrógeno, formaldehído y ácido
- 10 sulfúrico u otros agentes deshidratantes; y la solicitud internacional PTC WO 97/25303, que involucra la reacción entre hexafluoro isopropanol y di(fluorometil) éter.

- Okazaki *et.al.*, divulgan un método que involucra fluoración electroquímica para
- 15 la producción de fluorometil éter (Fluorine Chemistry, 1974, 4(4), 387). La patente alemana 25 20 962 divulga un método de síntesis de fluorometil éter a partir de clorometil éter y fluoruro de hidrógeno entre 125°C-149°C en presencia de oxifluoruro de cromo. Bensoam *et.al.* [Tetrahedron Lett., 1979, 4, 353] reportan un método para sintetizar fluorometil éter por someter a intercambio del
- 20 halógeno con tetrahidroxifluoro fosforano. La patente alemana 2823 969 ha divulgado un método de preparación de organofluorado (incluyendo monofluorometil éter) a partir de la reacción entre el correspondiente organoclorado o bromuro y un hidrogenofluoruro de amonio seleccionado específicamente. La trietilamina hidrogenfluoruro y la piridina hidrogenfluoruro

representan los ejemplos típicos de agentes de fluoración para la preparación de dicha clase de organofluorados, típicamente con el rendimiento de cerca de 40~80% para los fluoruros. La patente china 1244187 ha hecho una mejora a este proceso con un mejor resultado.

5

En adición, la patente US 4874901 ha reportado la reacción de clorometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter con fluoruro de potasio puro a alta temperatura y alta presión, en la cual, sin embargo, la conversión de la reacción es baja.

- 10 La patente US 6100434 ha reportado un método para preparar sevoflurano utilizando hexafluoro isopropanol como el material de partida, en el cual el clorometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter se produce inicialmente a partir de hexafluoro isopropanol en presencia de tricloruro de aluminio anhidro y trioximetileno, y luego el clorometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter se
- 15 hace reaccionar con un fluoruro metálico para sustituir el cloro del clorometilo por flúor. Dicho método, sin embargo, tiene los siguientes problemas técnicos: (1) la primera etapa de la reacción es una reacción en tres fases, ocurre solidificación durante la reacción, lo cual hace difícil la agitación, y conduce fácilmente a un fenómeno de borboteo en el proceso de post-tratamiento el cual, a su vez, causa
- 20 un peligro potencial para la seguridad; (2) la pureza del producto de la primera etapa {clorometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter } es baja y el producto contiene gran cantidad de impurezas.

La publicación internacional PCT WO2008037039 ha divulgado un método de

preparación de a partir de un intermediario, clorometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter producido utilizando hexafluoro isopropanol ($C_3H_2F_6O$, HFIP) como el material de partida, y haciendo reaccionar HFIP directamente con un equivalente de formaldehído, un ácido fuerte y un agente de cloración. Dicho

5 método, sin embargo, tiene los siguientes problemas técnicos: (1) baja conversión del hexafluoro isopropanol, y el tratamiento para ajustar el pH para la recuperación y la purificación del hexafluoro isopropanol que no reacciona, ocasiona el incremento de los costos de producción; (2) la gran cantidad de impurezas en el producto final, que hace difícil el proceso de purificación (tal

10 como P3), y la pureza del sevoflurano es baja debido a la presencia de impurezas.

Resumen de la invención

15 En vista de los inconvenientes del método tradicional de síntesis de sevoflurano, la presente invención proporciona un método de síntesis de sevoflurano que supera todos estos inconvenientes.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un método de síntesis de

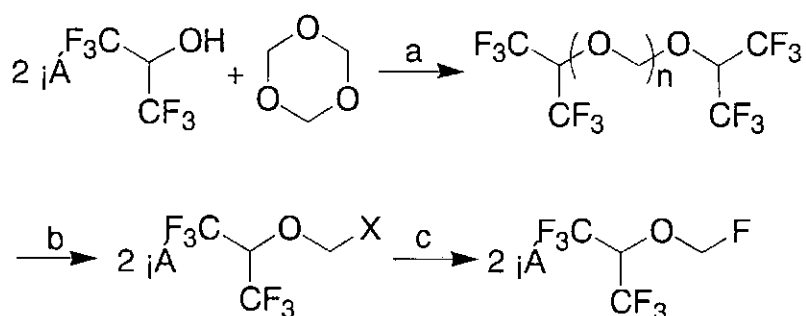
20 sevoflurano, y en comparación con el arte previo, el método de síntesis de la presente invención mejora el rendimiento de producción del sevoflurano, disminuye los costos de producción, y simplifica el proceso de producción.

La presente invención proporciona un método para la síntesis de sevoflurano, en

el cual el hexafluoro isopropanol se utiliza como material de partida, y se hace reaccionar con trioximetileno o paraformaldehído en presencia de un ácido para dar formal-derivados del dihexafluoro isopropanol; dichos formal-derivados del dihexafluoro isopropanol se hacen reaccionar con tricloruro de aluminio anhidro para formar halometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter , el cual luego se hace reaccionar con un fluoruro metálico para dar sevoflurano.

El método de síntesis de sevoflurano de acuerdo con la presente invención se ilustra en el siguiente esquema:

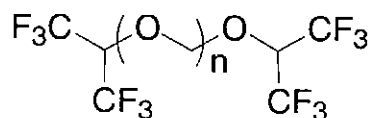
10



En la presente invención, la reacción del hexafluoro isopropanol con trioximetileno o paraformaldehído se hace en un ambiente ácido; dicho ácido puede ser un ácido fuerte, preferiblemente uno o más ácidos seleccionados de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido clorosulfónico, ácido fluorosulfónico.

El hexafluoro isopropanol reacciona con trioximetileno o paraformaldehído para formar los formal-derivados del dihexafluoro isopropanol, los cuales se

representan con la siguiente fórmula estructural (I):



(I)

- 5 En la fórmula (I), n es un número natural.

Ejemplos típicos del compuesto (I) incluyen n = 2 (i.e. dihexafluoro isopropanol diformal), n = 3 (i.e. dihexafluoro isopropanol triformal), etc.

- 10 En la presente invención, los componentes principales de los formal-derivados del dihexafluoro isopropanol preparados a partir de la reacción entre el hexafluoro isopropanol y el trioximetileno o paraformaldehído son el dihexafluoro isopropanol diformal y/o dihexafluoro isopropanol triformal.

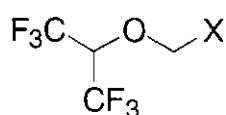
- 15 En la presente invención, la reacción de los formal-derivados del dihexafluoro isopropanol y el trihaluro de aluminio anhidro se puede hacer en ausencia de un solvente o en presencia de un solvente. Si la reacción se hace en un solvente, el solvente preferiblemente se selecciona de uno o más de éter, esteres o halohidrocarburos, más preferiblemente tetrahidrofurano, dietil éter, acetato de etilo, cloroformo o diclorometano.

20

En la presente invención, el trihaluro de aluminio usado en la reacción entre los formal-derivados del dihexafluoro isopropanol y el trihaluro de aluminio anhidro

es tricloruro de aluminio anhidro, tribromuro de aluminio anhidro o triyoduro de aluminio anhidro.

En la presente invención, los formal-derivados del dihexafluoro isopropanol
5 reaccionan con trihaluro de aluminio anhidro para formar halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter de la siguiente fórmula estructural (II):



(II)

10

En la fórmula (II), X es Cl, Br o I.

Ejemplos típicos del compuesto (II) incluyen X=Cl (i.e. clorometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter), X=Br (i.e. bromometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter) y X=I (i.e. yodometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter).

15

En la presente invención, preferiblemente, el fluoruro metálico activado, se hace reaccionar con halometil 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter en presencia de un agente de activación. Preferiblemente, dicho agente de activación es etileno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol o 18-corona-6, y más
20 preferiblemente, dicho agente de activación es trietileno glicol.

En la presente invención, la reacción del halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter con fluoruro metálico se hace en ausencia de un solvente o en

presencia de un solvente. Si la reacción se hace en presencia de un solvente, preferiblemente el solvente es un solvente inerte de alto punto de ebullición, más preferiblemente, el solvente es acetamida, sulfolano o N, N-dimetilformamida.

- 5 En la presente invención, el fluoruro metálico usado en la reacción entre el halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter y el fluoruro metálico preferiblemente es fluoruro de potasio, fluoruro de sodio o fluoruro de amonio.

En una implementación de la presente invención, un método de síntesis del
10 sevoflurano comprende las siguientes etapas:

- a) el hexafluoro isopropanol y solución de trioximetileno o el paraformaldehído se someten a reacción de condensación en presencia de un ácido a temperatura de 0°C~100°C por 4~48 horas. Después de la reacción, el sistema
15 de reacción se deja en reposo para la separación de fases para retirar el ácido, y luego se enfría a -5°C~5°C, los cristales se forman mientras se agita y se mantiene la formación de cristales durante 1~8 horas, y luego se filtran para obtener sólido retenido. Lo retenido se deja secar para usarlo más tarde. El filtrado es una solución de hexafluoro isopropanol, trioximetileno o
20 paraformaldehído por la conversión incompleta. Después de la filtración, dicho filtrado se puede usar directa y repetidamente.

b) Lo retenido en la etapa a) es una mezcla con trihaluro de aluminio anhidro, y la reacción se lleva a cabo entre 0°C~60°C durante 4~48 horas para producir

halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter.

- c) El fluoruro de metal activado se hace reaccionar con halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter de la etapa b) en presencia de un agente activador para
5 producir sevoflurano crudo (de acuerdo con la patente china ZL200510071849.9, la cual se incorpora aquí en su totalidad), y el sevoflurano purificado se obtiene por destilación.

- En otra implementación de la presente invención, un método de síntesis de
10 sevoflurano comprende las siguientes etapas:

- El Hexafluoro isopropanol y solución de trioximetileno o paraformaldehído se someten a una reacción de condensación en presencia de un ácido a 35°C ~ 45°C durante 4 ~ 6 horas. Después de la reacción, el sistema de
15 reacción se deja en reposo para la separación de fases para eliminar el ácido, y luego se enfría a -5°C ~ 0°C, se forman cristales mientras se agita y se mantiene la formación de cristales durante 4 ~ 8 horas, se filtra para obtener el sólido retenido. Lo retenido se deja secar para usarlo más tarde. El filtrado es una solución hexafluoro isopropanol, trioximetileno o paraformaldehído por la
20 conversión incompleta. Después de la filtración, dicho filtrado se puede usar directa y repetidamente.

Lo retenido de la etapa a) es una mezcla con trihaluro de aluminio anhidro, y la

reacción se lleva a cabo a 25°C ~ 35°C durante 10 ~ 15 horas para producir halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter.

- 5 c) El fluoruro de metal activado se hace reaccionar con halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter de la etapa b) en presencia de un agente activador para dar sevoflurano crudo (de acuerdo con la patente china ZL200510071849.9), y el sevoflurano purificado se obtiene después por destilación.

El método de preparar sevoflurano proporcionado en la presente invención
10 involucra la preparación de monohalometil éter a partir de hexafluoro isopropanol vía derivados-formal del dihexafluoro isopropanol, a partir de los cuales se prepara sevoflurano. Dicho método es un método novedoso que nunca ha sido reportado. Dicho método tiene las siguientes ventajas: (1) Después de la reacción, el hexafluoro isopropanol que no ha reaccionado y la solución de
15 paraformaldehído se pueden usar directa y repetidamente después de la filtración y no necesitan de un proceso de purificación para la recuperación; (2) el intermediario, i.e. los formal-derivados del dihexafluoro isopropanol están en forma sólida, lo cual facilita el proceso de purificación, almacenamiento y transporte, y se pueden eliminar fácilmente las impurezas de bajo punto de
20 ebullición; (3) se mejora la agitación en todo el proceso, se simplifica la operación, y es de más bajo riesgo; y el intermediario, i.e. halometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter se obtiene con alta pureza y con producción de alto rendimiento; (4) el método para sintetizar sevoflurano de la presente

invención tiene las ventajas de bajo consumo de materiales de partida, el proceso de operación es simple y controlable, menos de tres residuos (residuos sólidos, residuos acuosos y residuos gaseosos), bajo costo de producción, alta conversión, costo de producción más bajo, conversión más alta, condiciones de

5 reacción fácilmente alcanzables, lo cual es adecuado para producción a escala industrial.

Implementaciones preferidas de la invención

10 Al hacer referencia a los siguientes ejemplos, la presente invención será mejor comprendida por una persona de ordinario versada en el arte. Sin embargo, los ejemplos tienen solamente el propósito de ilustrar, pero no pretenden limitar la presente invención de ninguna manera.

15 Etapa 1): preparación del intermediario:

Ejemplo 1

Hexafluoro isopropanol (336g), trioximetileno (90g), y ácido sulfúrico concentrado (15ml) se colocaron en un matraz de reacción, con agitación y calentamiento a 40°C ~ 45°C por 6 horas, se dejó en reposo para la separación de fases, seguido

20 de la remoción del ácido sulfúrico concentrado, se agitó y se enfrió a 0°C más o menos, los cristales que se forman se mantienen por 4 horas, y luego se filtran para dar 149.6g de filtrado, luego se sometió a análisis por cromatografía de gases (GC) y se confirmó una mezcla de hexafluoro isopropanol y trioximetileno.

Después de filtración simple, dicha mezcla se uso directa y repetidamente para la reacción; mientras que el retenido obtenido de la filtración se secó para dar un sólido de 255.5g. Dicho retenido se sometió a análisis por GC y se confirmó como dihexafluoro isopropanol triformal (n=3) contenido: 41%, dihexafluoro isopropanol diformal (n=2) contenido: 53%, dihexafluoro isopropanol monoformal (n=1) contenido: <0.5%.

Ejemplo 2

Hexafluoro isopropanol (336g), trioximetileno (90g), ácido sulfúrico concentrado (15ml) se colocaron en un matraz de reacción, con agitación y calentamiento a 35°C ~ 40°C por 4 horas, se dejó en reposo para la separación de fases, seguido de la eliminación del ácido sulfúrico concentrado, se agita y se enfría a 0°C más o menos, los cristales que se forman se mantienen por 4 horas, y luego se filtran para dar 178.8g de filtrado, luego se sometió a análisis por cromatografía de gases (GC) y se confirmó una mezcla de hexafluoro isopropanol y trioximetileno. Después de filtración simple, dicha mezcla se uso directa y repetidamente para la reacción; mientras que el retenido obtenido de la filtración se secó para dar un sólido de 250.1g. Dicho retenido se sometió a análisis por GC y se confirmó como dihexafluoro isopropanol triformal (n=3) contenido: 42%, dihexafluoro isopropanol diformal (n=2) contenido: 52%, dihexafluoro isopropanol monoformal (n=1) contenido: <0.5%.

Ejemplo 3

Hexafluoro isopropanol (336g), paraformaldehído (90g), ácido clorhídrico concentrado (45ml) se colocaron en un matraz de reacción, con agitación y calentamiento 0°C ~ 5°C por 48 horas, se dejó en reposo para la separación de fases, seguido de la remoción del ácido clorhídrico concentrado, se agita y se enfría a -5°C más o menos, los cristales que se forman se mantienen por 8 horas, y luego se filtran para dar 162.9g de filtrado, luego se sometió a análisis por cromatografía de gases (GC) y se confirmó una mezcla de hexafluoro isopropanol y trioximetileno. Después de filtración simple, dicha mezcla se uso directa y repetidamente para la reacción; mientras que el retenido obtenido de la filtración se secó para dar un sólido de 235.6g. Dicho retenido se sometió a análisis por GC y se confirmó como dihexafluoro isopropanol triformal (n=3) contenido: 49%, dihexafluoro isopropanol diformal (n=2) contenido: 44%, dihexafluoro isopropanol monoformal (n=1) contenido < 0.2%.

15 Ejemplo 4

Hexafluoro isopropanol (336g), trioximetileno (90g), ácido fosfórico concentrado (15ml) se colocaron en un matraz de reacción, con agitación y calentamiento 95°C ~ 100°C por 4 horas, se dejó en reposo para la separación de fases, seguido de la eliminación del ácido fosfórico concentrado, se agita y se enfría a 5°C más o menos, los cristales que se forman se mantienen por 1 hora, y luego se filtran para dar 172.7g de filtrado, luego se sometió a análisis por cromatografía de gases (GC) y se confirmó una mezcla de hexafluoro isopropanol y trioximetileno. Después de filtración simple, dicha mezcla se uso

directa y repetidamente para la reacción; mientras que el retenido obtenido de la filtración se secó para dar un sólido de 230.7g. Dicho retenido se sometió a análisis por GC y se confirmó como dihexafluoro isopropanol triformal (n=3) contenido: 38%, dihexafluoro isopropanol diformal (n=2) contenido: 55%,
5 dihexafluoro isopropanol monoformal (n=1) contenido: <0.9%.

Etapas 2): Clorometilación del intermediario:

Ejemplo 5

123.6g del sólido obtenido en el Ejemplo 1 se pesaron y se colocaron en un
10 recipiente de reacción, el cual luego se calentó a 40°C~45°C, en el sólido fundido, la temperatura de reacción se bajó a 20°C~25°C, seguido por la adición de tricloruro de aluminio anhidro (84.5g) en porciones, la temperatura se mantuvo en 25°C~30°C por 10 horas, y luego se enfrió a 0°C más o menos, luego se trató con adición gota a gota de ácido clorhídrico diluido al 10%
15 (500ml), y se dejó en reposo para la separación de fases, la capa orgánica se lavó secuencialmente con solución de NaOH acuoso al 5% (100ml×2), agua (100ml×2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, para dar 111.6g de clorometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter, pureza: 98.7% (análisis GC).

20 Ejemplo 6

123.6g del sólido obtenido del Ejemplo 1 se pesaron y colocaron en un matraz de reacción, seguido de la adición de 100ml de diclorometano, y se agregó tricloruro de aluminio anhidro (84.5g) a 0°C en porciones, la temperatura de reacción se mantuvo en 30°C~35°C por 15 horas, y luego se enfrió a 0°C, luego

se trató con adición gota a gota de ácido clorhídrico diluido al 10% (530ml), y se dejó en reposo para la separación de fases, la capa orgánica se lavó secuencialmente con solución de NaOH acuoso al 5% (100mlx2), agua (100mlx2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se
5 sometió a destilación para eliminar el diclorometano para dar 113.3g de clorometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter, pureza: 98.1%(análisis GC).

Ejemplo 7

123.6 g del sólido obtenido del Ejemplo 1 se pesaron y colocaron en un matraz
10 de reacción, seguido de la adición de 100ml de cloroformo, sobre el sólido disuelto, se agregó tribromuro de aluminio anhidro (168.5 g) a 0-5°C en porciones, la temperatura de reacción se mantuvo en 55°C~60°C por 4 horas, y luego se enfrió a 0 °C, luego se trató con la adición gota a gota de ácido bromhídrico diluido al 10% (550 ml), y se dejó en reposo para la separación de
15 fases, la capa orgánica se lavó secuencialmente con solución de NaOH acuoso al 5% (100mlx2), agua (100mlx2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el cloroformo se retiró por destilación para dar 126.6g de bromometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter , pureza: 98.8%(análisis GC).

20 Ejemplo 8

123.6 g del sólido obtenido del Ejemplo 1 se pesaron y colocaron en un matraz de reacción, seguido de la adición de 100ml de diclorometano, sobre el sólido disuelto, se agregó triyoduro de aluminio anhidro (257.5 g) a 0-5 °C en porciones, la temperatura de reacción se mantuvo en 0°C~5°C por 48 horas, y

- luego se enfrió a 0 °C, luego se trató con adición gota a gota de ácido clorhídrico diluido al 10% (600 ml), y se dejó en reposo para la separación de fases, la capa orgánica se lavó secuencialmente con solución de NaOH acuoso al 5% (100mlx2), agua (100mlx2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el
- 5 diclorometano se retiró por destilación para dar 146.7 g de yodometil 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter , pureza: 98.2% (análisis GC)

Etapa 3): Preparación de sevoflurano:

Ejemplo 9

- 10 Clorometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter(500.0g), fluoruro de potasio anhidro altamente activo (140.0g), acetamida (500.0g) y trietileno glicol (60.0g) se colocaron en un matraz de 1000mL de una boca provisto con una barra para agitación magnética y un aparato para reflujo, y se calentó la mezcla de reacción a 85°C a reflujo por 6 horas. Después de la reacción, el sevoflurano crudo
- 15 (388.1g) se obtuvo por destilación, rendimiento: 84.0%, pureza: 97.8% (análisis GC).

- El sevoflurano crudo (388.1g) se colocó y se sometió a destilación en un aparato de destilación para dar sevoflurano de un grado calificado (345.8g), pureza:
- 20 99.998% (análisis GC).

Ejemplo 10

Bromometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter(520.0g), fluoruro de potasio anhidro altamente activo (130.0g), sulfolano (500.0g) y trietileno glicol (60.0g) se

colocaron en un matraz de 1000mL de una boca provisto con una barra de agitación magnética y un aparato para reflujo, y se calentó la mezcla de reacción a 85°C a reflujo por 6 horas. Después de la reacción, el sevoflurano crudo (334.4g) se obtuvo por destilación, rendimiento: 83.6%, pureza: 98.7% (análisis GC).

5

El sevoflurano crudo (334.4g) se colocó y se sometió a destilación en un aparato de destilación para dar sevoflurano de un grado calificado (292.9g), pureza: 99.997% (análisis GC).

10

Ejemplo 11

Yodometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter(620.0g), fluoruro de potasio anhidro altamente activo (125.0g), N,N-dimetilformamida (500.0g) y trietileno glicol (60.0g) se colocaron en un matraz de 1000mL de una boca provisto con una barra de agitación magnética y un aparato para reflujo, y se calentó la mezcla de reacción a 85°C a reflujo por 6 horas. Después de la reacción, el sevoflurano crudo (331.7g) se obtuvo por destilación, rendimiento: 82.4%, pureza: 98.3% (análisis GC).

15

El sevoflurano crudo (331.7g) se colocó y se sometió a destilación en un aparato de destilación para dar sevoflurano de un grado calificado (286.1g), pureza: 99.997% (análisis GC).

20

El método de síntesis del sevoflurano de la presente invención tiene las ventajas

de alta calidad del producto (alta pureza), alto rendimiento de producción, facilidad para retirar las impurezas, proceso de purificación simple para recuperar los materiales de partida, bajo consumo de materiales de partida, lo cual es adecuado para la producción a gran escala.

5

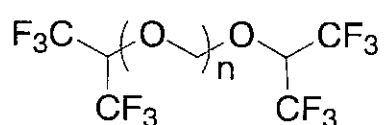
La presente invención se ha descrito en detalle de acuerdo con las implementaciones especificadas según lo establecido. Algunas otras modificaciones o variaciones equivalentes serán claras para una persona de ordinario versada en el arte y se incluyen en la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método de síntesis de sevoflurano que comprende las siguientes etapas:
 - 1) Someter hexafluoro isopropanol y trioximetileno o paraformaldehído a
5 reacción de condensación en presencia de un ácido para dar una forma sólida de derivados-formal del dihexafluoro isopropanol;
 - 2) A los derivados-formal del dihexafluoro isopropanol así obtenidos, agregar un trihaluro de aluminio anhidro para preparar el halometil 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter; y
 - 10 3) Hacer reaccionar el halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter obtenido en 2) con un fluoruro metálico para proporcionar sevoflurano.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho ácido en la etapa 1) es uno o más ácidos seleccionados de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico,
15 ácido fosfórico, ácido clorosulfónico y ácido fluorosulfónico; dicho fluoruro metálico en la etapa 3) es fluoruro metálico activado en presencia de un agente de activación
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la etapa 1) se hace en
20 un rango de temperatura entre 0°C~100°C por 4~48 horas; la etapa 2) se hace en un rango de temperatura entre 0°C ~60°C por 4~48 horas.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde después de la etapa 1), la temperatura se enfría a -5°C~5°C, se agita, se forman los cristales y se

mantiene la formación del cristal de 1~8 horas.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichos derivados-formal del dihexafluoro isopropanol obtenidos en la etapa 1) se representan por la siguiente fórmula estructural:



En donde, n es un entero igual o mayor que 1.

10

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los componentes principales de dichos formal-derivados del dihexafluoro isopropanol obtenidos en la etapa 1) son dihexafluoro isopropanol diformal y/o dihexafluoro isopropanol triformal.

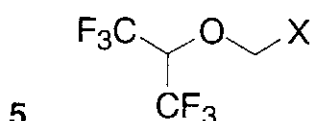
15

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la etapa 2), la reacción de los formal-derivados del dihexafluoro isopropanol y el trihaluro de aluminio anhidro se hace en un solvente seleccionado de uno o más de un éter, un éster y un halohidrocarburo.

20

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho trihaluro de aluminio anhidro en la etapa 2) es tricloruro de aluminio anhidro, tribromuro de aluminio anhidro o triyoduro de aluminio anhidro.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter obtenido en la etapa 2) se representa por la siguiente fórmula estructural:



En donde, X es cualquiera de Cl, Br o I.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho agente de activación en la etapa 3) es etileno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol o 18-corona-6.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa 3) se realiza en un solvente inerte de alto punto de ebullición.

15

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho solvente inerte de alto punto de ebullición se selecciona de acetamida, sulfolano o N, N-dimetilformamida.

20 13. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho fluoruro metálico en la etapa 3) se selecciona de fluoruro de potasio, fluoruro de sodio o fluoruro de amonio.

RESUMEN

La presente invención proporciona un método de síntesis de sevoflurano, que comprende las siguientes etapas: tomar hexafluoro isopropanol como material
5 de partida y hacerlo reaccionar con trioximetileno (o paraformaldehído) en presencia de ácido para generar formal-derivados del dihexafluoro isopropanol, agregar trihaluro de aluminio anhidro para generar halometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter, luego hacer reaccionar el compuesto halometil con fluoruro metálico para formar el sevoflurano. El método es de bajo costo, y la
10 condición de reacción es fácil de implementar, y se produce sevoflurano a gran escala.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT081667C	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/CN2009/000750	International filing date (<i>day/month/year</i>) 02 Jul. 2009(02.07.2009)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 02 Jul. 2008(02.07.2008)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC See Supplemental Box		
Applicant LUNAN PHARMACEUTICAL GROUP CORPORATION et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of _____ sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____ containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☒ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 09 Apr. 2010(09.04.2010)	Date of completion of this report 26 Sep. 2010 (26.09.2010)	
Name and mailing address of the IPEA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China, 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer CHANG, Xiaoyu Telephone No. (86-10) 62084403	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/CN2009/000750

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (Rule 12.4(a))
- ☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

- ☒ the international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages * _____ received by this Authority on _____
- pages * _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages * _____ as amended (together with any statement) under Article 19
- pages * _____ received by this Authority on _____
- pages * _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages * _____ received by this Authority on _____
- pages * _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____

5. ☐ This report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rule 70.2(c)).6. ☐ This report has been established taking into consideration the arguments and/or comments of the applicant on the written opinion of the International Searching Authority, received by this Authority on _____7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____

Have been received and taken into account in drawing up this report(Rule 45bis.8(b)and(c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/CN2009/000750

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
 - ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

The embodiments in the present claims 1-13 are entitled to the priority of 02 July 2008. Therefore, the claimed priority date above is considered to be the relevant date and the PX document listed in the ISR is not prior art that can influence the novelty or inventive step of the present application.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/CN2009/000750

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement:

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

2.1 The following documents are cited herein:

D1: CN 101058533 A (SHANGHAI HUMEI CHEM SCI & TECHNOLOGY DEV LTD), 24 Oct.2007 (24.10.2007), see claims 1-8 and examples 3-4.

D2: US 6100434 A (ABBOTT LAB), 8 Aug.2000(08.08.2000), see figure 1 and example 1;

D3: Bieniarz, C.et al., An efficient and environmentally friendly synthesis of the inhalation anesthetic sevoflurane, Journal of Fluorine Chemistry, 2000, Vol. 106, No. 1, pages 99-102, see scheme 2 and sections 3.2.1—3.2.2

2.2 Novelty

Claims 1-13 relate to the method of synthesizing sevoflurane. D1-D3 do not explicitly or implicitly disclose the subject-matters of claims 1-13. Claims 1-13 are new in the sense of PCT Article 33(2).

2.3 inventive step:

The problem to be solved by the present application may therefore be regarded as to provide the better method of synthesizing sevoflurane. D1-D3 are the closest prior arts. The method of synthesizing sevoflurane disclosed in D1 is as follows (see examples 3-4): adding anhydrous aluminum trihalide and the alcohol at first, then driving HCl gas away by entering N₂ in the reactor, adding paraformaldehyde at last to obtain the product sevoflurane. The difference between the method in the present claim 1 and that in D1 is the adding sequence of the raw materials. The adding sequence of D1 results in the production of the by-product HOAlCl₂, which can lead the hydrolysis of the intermediate of chloromethyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl ether. Thus the yield and the purity of the product are reduced. The adding sequence of the present method can unexpectedly prevent the production of the by-product. Therefore, the method of the present claim 1 is not obvious to the person skilled in the art. Claim 1 involves an inventive step and meets the criteria set out in PCT Art. 33(3).

The methods disclosed in D2 and D3 are similar to that in D1, in which adding anhydrous aluminum trihalide is at first and adding paraformaldehyde is at last (see example 1 in D2 and scheme 2 in D3). It even illustrates in figure 1 of D2 the production of the by-product HOAlCl₂. As the same reason above, in view of D2 and D3, the method of the present claim 1 is also obvious to the person skilled in the art. Claims 1 involves an inventive step and meets the criteria set out in PCT Art. 33(3).

Claims 2-13 are dependent on claim 1. Therefore, in view any one of D1-D3, these claims involve inventive steps and as such also meet the criteria set out in PCT Article 33(3).

2.4 Industrial applicability:

Claims 1-13 meet the criteria of industrial applicability set out in PCT Article 33(4) for the invention can be utilized in the field of anesthetic drugs

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/CN2009/000750

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07C 43/12 (2006.01)i

C07C 41/14 (2006.01)i

C07C 41/01 (2006.01)i

000047



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **LUNAN PHARMACEUTICAL GROUP CORPORATION**

(72) Inventor(es) **ZHIQUAN ZHAO**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		200810129596		02/07/2008		CN

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **02/07/2009**
No. de solicitud **PCTCN2009/000750**

(87) Publicación internacional

Fecha: **07/01/2010**

N° publicación: **WO 2010/000136 A1**

(54) Título: **METODO DE SINTESIS DE SEVOFLURANO**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		000048
(21) N° de solicitud:		(51) Int. Cl.:		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) LUNAN PHARMACEUTICAL GROUP CORPORATION		
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) ZHIQUAN ZHAO
	20081012959	02/07/2008	CN	
	6			(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(85) Fecha limite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 07/01/2010		
Fecha de presentación de la solicitud: 02/07/2009		N° publicación: WO 2010/000136 A1		
N° de solicitud PCT/CN2009/000750				
(54) Título: METODO DE SINTESIS DE SEVOFLURANO				

Reivindicación(es):

1. Un método de síntesis de sevoflurano que comprende las siguientes etapas:
- 1) Someter hexafluoro isopropanol y trioximetileno o paraformaldehído a reacción de condensación en presencia de un ácido para dar una forma sólida de derivados-formal del dihexafluoro isopropanol;
- 2) A los derivados-formal del dihexafluoro isopropanol así obtenidos, agregar un trihaluro de aluminio anhidro para preparar el halometil 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter; y
- 3) Hacer reaccionar el halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter obtenido en 2) con un fluoruro metálico para proporcionar sevoflurano.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho ácido en la etapa 1) es uno o más ácidos seleccionados de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido clorosulfónico y ácido fluorosulfónico; dicho fluoruro metálico en la etapa 3) es fluoruro metálico activado en presencia de un agente de activación
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la etapa 1) se hace en un rango de temperatura entre 0°C~100°C por 4~48 horas; la etapa 2) se hace en un rango de temperatura entre 0°C ~60°C por 4~48 horas.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde después de la etapa 1), la temperatura se enfría a -5°C~5°C, se agita, se forman los cristales y se mantiene la formación del cristal de 1~8 horas.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichos derivados-formal del dihexafluoro isopropanol obtenidos en la etapa 1) se representan por la siguiente fórmula estructural:
- $$\text{F}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{CF}_3$$
- En donde, n es un entero igual o mayor que 1.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los componentes principales de dichos formal-derivados del

- dihexafluoro isopropanol obtenidos en la etapa 1) son dihexafluoro isopropanol diformal y/o dihexafluoro isopropanol triformal.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la etapa 2), la reacción de los formal-derivados del dihexafluoro isopropanol y el trihaluro de aluminio anhidro se hace en un solvente seleccionado de uno o más de un éter, un éster y un halohidrocarburo.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho trihaluro de aluminio anhidro en la etapa 2) es tricloruro de aluminio anhidro, tribromuro de aluminio anhidro o triyoduro de aluminio anhidro.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho halometil 2, 2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter obtenido en la etapa 2) se representa por la siguiente fórmula estructural:
- $$\text{F}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-\text{X}$$
- En donde, X es cualquiera de Cl, Br o I.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho agente de activación en la etapa 3) es etileno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol o 18-corona-6.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa 3) se realiza en un solvente inerte de alto punto de ebullición.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho solvente inerte de alto punto de ebullición se selecciona de acetamida, sulfolano o N, N-dimetilformamida.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho fluoruro metálico en la etapa 3) se selecciona de fluoruro de potasio, fluoruro de sodio o fluoruro de amonio.
- Fig. 1



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 No. 11-011833-00000-0000
 Fecha: 2011-02-02 14:22:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

S

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00
 Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐