

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-533211

(P2010-533211A)

(43) 公表日 平成22年10月21日(2010.10.21)

(51) Int.Cl.

C07C 41/22

(2006.01)

F 1

テーマコード(参考)

C07C 43/12

(2006.01)

C07C 41/22

4H006

C07B 61/00

(2006.01)

C07C 43/12

4H039

C07B 61/00 300

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2010-516622 (P2010-516622)
(86) (22) 出願日	平成20年7月11日 (2008.7.11)
(85) 翻訳文提出日	平成22年3月15日 (2010.3.15)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2008/052801
(87) 國際公開番号	W02009/010908
(87) 國際公開日	平成21年1月22日 (2009.1.22)
(31) 優先権主張番号	1343/MUM/2007
(32) 優先日	平成19年7月13日 (2007.7.13)
(33) 優先権主張国	インド(IN)

(71) 出願人	510012474 ピラマル ヘルスケア リミテッド インド国 マハラシュトラ ムンバイ 4 00 013 ロワー バレル ガンバト ラオ カダム マルグ ピラマル タワー
(74) 代理人	110000578 名古屋國際特許業務法人
(72) 発明者	ハリハラン シヴァラマクリシュナン インド国 ムンバイ 400 063 ゴ レガオン(イースト) オフ ウエスタン エクスプレス ハイウェイ ニアロン コンプレックス 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 2, 2, 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル(デスフルラン)を製造するための工程

(57) 【要約】

本発明は、1, 2, 2, 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル(デスフルラン)を製造するための連続工程であって、支持基板上に吸着された金属五ハロゲン化物を含むフッ素化触媒システム上において、最適なモル量の1 - クロロ - 2, 2, 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ 、イソフルラン)と無水フッ化水素とを、気相で、100 ~ 180 の温度範囲で、反応器に連続して供給することと、反応器から1, 2, 2, 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル(デスフルラン)を連続して分離することとを備える連続工程を提供する。本発明の工程は、デスフルラン製品を連続的に除去することができるので、副生成物が共に生成されることが最小化され、デスフルランの高い転換効率と収率とをもたらす。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル(デスフルラン)を製造するための工程であって、

支持基板上に吸着された本質的に金属五ハロゲン化物で構成されるフッ素化触媒システムにおいて、1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル(イソフルラン)と無水フッ化水素とで構成される供給混合物を、気相で、100 ~ 180 の温度範囲にて、反応器に通過させることを含むことを特徴とする工程。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の工程であって、
前記工程は、連続工程として実行される
ことを特徴とする工程。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の工程であって、
前記工程は、さらに、
凝縮および中和により、前記反応器からデスフルランを回収するステップを含むことを特徴とする工程。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の工程であって、
無水フッ化水素(HF)と1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル(イソフルラン)とで構成された前記供給混合物は、イソフルランに対するHFのモル比が、0 . 25 : 1 から 10 : 1 の範囲であるモル比を有する
ことを特徴とする工程。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の工程であって、
無水フッ化水素(HF)と1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル(イソフルラン)とで構成される前記供給混合物は、イソフルランに対するHFのモル比が、1 : 1 から 5 : 1 の範囲であるモル比を有する
ことを特徴とする工程。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の工程であって、
無水フッ化水素(HF)と1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル(イソフルラン)とで構成される前記供給混合物は、イソフルランに対するHFのモル比が、1 . 5 : 1 から 4 : 1 の範囲であるモル比を有する
ことを特徴とする工程。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の工程であって、
前記供給混合物を、120 ~ 150 の温度範囲にて前記フッ素化触媒システム上に通過させる
ことを特徴とする工程。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の工程であって、
前記フッ素化触媒システムに含まれる前記金属五ハロゲン化物は、五ハロゲン化アンチモン、五ハロゲン化ヒ素、五ハロゲン化タンタル、五ハロゲン化ニオビウム、またはそれらの混合物で構成される群から選択される
ことを特徴とする工程。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の工程であって、
前記金属五ハロゲン化物は、五塩化アンチモン、五フッ化アンチモン、五フッ化ヒ素、

10

20

30

40

50

五塩化タンタル、五塩化ニオビウム、またはそれらの混合物で構成される群から選択される

ことを特徴とする工程。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の工程であって、

前記金属五ハロゲン化物は、五塩化アンチモン、五フッ化アンチモン、またはそれらの混合物から選択される

ことを特徴とする工程。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の工程であって、

前記フッ素化触媒システムにおける前記支持基板は、炭素あるいはアルミナから選択される

ことを特徴とする工程。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の工程であって、

前記炭素は、活性炭素である

ことを特徴とする工程。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の工程であって、

前記フッ素化触媒システムでは、前記支持基板上の前記金属五ハロゲン化物の濃度は、
0 . 2 5 ~ 4 . 0 m m o l / g である

ことを特徴とする工程。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の工程であって、

前記支持基板上の前記金属五ハロゲン化物の濃度は、 0 . 5 ~ 2 . 5 m m o l / g である

ことを特徴とする工程。

【請求項 15】

請求項 13 に記載の工程であって、

前記支持基板上の前記金属五ハロゲン化物の濃度は、 1 . 0 ~ 2 . 0 m m o l / g である

ことを特徴とする工程。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の工程であって、

前記供給混合物を前記気相で前記フッ素化触媒システム上に通過させることは、 0 . 5
~ 1 0 バールの範囲内で大気圧、または高圧、または低圧で行われる

ことを特徴とする工程。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の工程であって、

前記供給混合物を前記気相で前記フッ素化触媒システム上に通過させることは、 0 . 8
~ 4 バールの範囲内で大気圧、または高圧、または低圧で行われる

ことを特徴とする工程。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

[発明の分野]

本発明は、フッ素化エーテル、特に、貴重な麻酔特性を有することが知られ、とりわけ吸入麻酔薬として有用であるデスフルランと称される 1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (C F ₃ C H F O C H F ₂) の調製の工程に関する。さらに詳細には、本発明は、デスフルランを製造するための連続気相工程に関する。本発明は、

デスフルランを製造するための、簡素で、費用効果が高く、効率的で、連続的な工程を提供する。

[発明の背景]

デスフルランとしても知られている 1, 2, 2, 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル ($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$) 化合物は、重要な吸入麻酔薬である。上記化合物は、人体内での代謝が非常に低いレベルであるので、特に安全性が高いとみなされ、また、麻酔状態からの患者の迅速な回復速度に起因して、患者を処置する際に投与するのに特に適している。

【0002】

デスフルランの調製には幾つかの方法が知られている。米国特許第 3,897,502 号に記載されている、デスフルランを調製する工程は、フッ素化剤として元素状のフッ素を使用して、 $\text{CF}_3 - \text{CH}_2 - \text{OCHF}_2$ (2 - ジフルオロメトキシ - 1,1,1 - トリフルオロエタン) であるエーテルを直接フッ素化することを含んでいる。反応は、強い発熱工程を制御するために、-20 ~ -25 度長時間に渡り 20% のアルゴン中のフッ素ガスの混合物を使用してフッ素化溶剤 (フレオン E 3) 中で行われる。この工程では、反応速度が遅く、反応温度が低く、また高価で有害な、元素状のフッ素を使用するので、この工程を商業目的で拡大することは難しいと思われる。米国特許第 6,054,626 号は、デスフルランを製造するための気相工程を開示して、上記の工程に係る欠点に部分的に対処している。この工程では、気相で、 $\text{CF}_3 - \text{CH}_2 - \text{OCHF}_2$ (2 - ジフルオロメトキシ - 1,1,1 - トリフルオロエタン) と、フッ素化剤としての、固体遷移金属フッ化物、好ましくはフッ化コバルトとを接触させることが含まれている。遷移金属フッ化物フッ素化剤は、三フッ化物コバルトがフッ素担体として作用するようにフッ素を反応帯に通過させることで、反応中にそのままで再生成することができる。しかしながら、この工程では、デスフルランの収率が比較的低く、また他のポリフッ素化エーテル異性体と副生成物とを多量に生成するなどの欠点に悩まされる。さらに、この工程は、高価で有害な元素状のフッ素を使用することを含んでもいる。

【0003】

出発物質としてのイソフルランとフッ素化剤としてのアルカリ金属フッ化物を使用する、デスフルランの調製は以前から知られている。欧洲特許第 341,005 B 号は、278 の高圧 (500 psi) にて、溶媒を使わずに、クロロフルオロ有機エーテル、特にイソフルランをフッ化ナトリウムまたはフッ化カリウムと反応させて、デスフルランを製造する工程を教示している。この工程は、極めて高温高圧にて長時間実行されなければならないため、多額の資本コストがかかる。英国特許出願第 GB 2,219,292 A 号は、210 の温度にて、相転移触媒 (テトラメチルアンモニウム塩化物) の存在下で、イソフルランを非プロトン性極性溶媒 (スルフォレン) 中においてアルカリ金属フッ化物 (フッ化ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム) と反応させてデスフルランを製造する工程を開示している。この工程も、高温で行われる。さらに、これらの両工程は、本質的にバッチ処理である。

【0004】

フッ素化剤として三フッ化臭素を使用する、イソフルランからデスフルランを製造する別の方針は、米国特許第 4,762,856 号および第 5,015,781 号に開示されている。この工程は、良好な収率をもたらし、短い反応時間だけが必要であるものの、取り扱いに大きな問題を引き起こす高価な三フッ化臭素を用いるので、商業的生産には適切ではない。

【0005】

ドイツ公開特許 DE 2361058 は、デスフルランの製造方法に関連しており、この方法では、先ず $\text{CF}_3 - \text{CHF} - \text{O} - \text{CH}_3$ (1,2,2,2 - テトラフルオロエチルメチルエーテル) を $\text{CF}_3 - \text{CHF} - \text{O} - \text{CHCl}_2$ (1,2,2,2 - テトラフルオロエチルジクロロメチルエーテル) へと塩素処理し、触媒として五塩化アンチモンを使用して、得られた塩素化エーテルを無水フッ化水素と反応させる。この工程は、最初の出発物質の入

10

20

30

40

50

手性が欠けているので、工業的拡大に適切でない可能性があるという欠点に悩まされる。

【0006】

米国特許第5,026,924号には、-10～30の比較的低温の範囲にて、五塩化アンチモン触媒単独の存在下、または五塩化アンチモン触媒と少量の三塩化アンチモンとの組み合わせの存在下で、イソフルランを過剰なフッ化水素と反応させることでデスフルランを調製する方法が記載されている。この工程は、許容できる収率と変換を得るためにかなりモル過剰なフッ化水素を使用する必要があるという不都合に悩まされる。過剰なフッ素化剤を使用すると、調製コストが追加され、また過剰なフッ化水素を除去する必要が生じる。米国特許第6,800,786号は、デスフルランの製造方法を教示しており、この製造方法は、五塩化アンチモンの最適量の存在下で、形成される副生成物のレベルを最小化し、またデスフルランの収率を向上させるために、イソフルランを最適量の無水フッ化水素と反応させることを含んでいる。しかしながら、この工程もまた副生成物を分離することが難しいので、最終的にはデスフルランの収率は低下する。より最近の国際特許公報第WO2006/055749号は、モル過剰なフッ化水素の使用を必要とせずに、イソフルランと無水HFとを反応させるために、五塩化アンチモンに代えて、五フッ化アンチモンまたはクロロフッ化アンチモン混合触媒を使用することを教示している。反応は、五塩化アンチモンを使用することを含む工程と同様の方法で行われるが、イソフルランよりもより低いモル比のフッ化水素が使用されている。この工程は、面倒な副生成物の生成がより少ないという利点もある。両工程は、五塩化アンチモンまたは五フッ化アンチモンの触媒を用いるので、無水HFのみを使用する場合と比べて、全体の反応変換と収率とが向上し得るが、反応は、バッチ処理あるいは半連続工程であり、各バッチ後に高価な触媒を処分することが含まれる。

10

20

30

40

【0007】

最後に、気相工程は、国際特許公報第WO2006/076324号に記載されており、この工程では、イソフルランとフッ化水素との混合物は、気相で140または170のクロミア触媒床上に送られる。しかしながら、高温では、多量の炭素-酸素結合の相当量が開裂し、約10%の分裂生成物がもたらされた。低温では、分裂はほとんど起こらなかつたが、変換はわずか50%程度であった。したがって、この工程は、転換率が低いか、あるいは分裂により収率が低くなるという不都合がある。この工程は、連続工程であるが、イソフルランに対するフッ化水素のモル比をより高くする必要があるので、その結果、フッ化水素の循環量がより高まるか、あるいはフッ化水素の損失を招く。したがって、効率的でしかも現存する工程での欠点を実質的に排除可能な気相工程を開発する必要がある。

【0008】

本発明の発明者らは、効率が良く、取り扱いが容易なフッ素化触媒の存在下で、最適濃度のイソフルランと、無水HFなどのようなフッ素化剤とを反応させてデスフルランを調製する連続気相フッ素化工程を可能とした。この気相工程は、液相触媒フッ素化、特にアンチモンハロゲン化触媒を使用する液相触媒フッ素化に係わる腐食を最小化する。本発明の工程は、デスフルラン生成物を連続的に除去することにより、副生成物と共に生成することを最小化するので、結果として高い転換効率と高いデスフルランの収率とをもたらす。

[発明の目的]

したがって、本発明の主な目的は、1,2,2,2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ 、デスフルラン)を製造する連続気相工程を提供することである。

【0009】

本発明の別の目的は、高い転換効率で1,2,2,2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ 、デスフルラン)を製造する連続気相工程を提供することである。

【0010】

50

本発明の別の目的は、高い収率と純度とで 1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (C₂F₅CHFOCHF₂、デスフルラン) を製造する連続気相フッ素化工程を提供することである。

【0011】

本発明のさらに別の目的は、比較的高い触媒活性を有する効率的なフッ素化触媒システムを用いて 1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (C₂F₅CHFOCHF₂、デスフルラン) を製造する連続気相工程を提供することである。

【0012】

本発明のさらに別の目的は、1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (C₂F₅CHFOCHF₂、デスフルラン) を製造する連続工程を提供することであって、その連続工程は、支持基板上に吸着された金属五ハロゲン化物を含むフッ素化触媒システム上において、最適なモル量の 1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (C₂F₅CHClOCHF₂、イソフルラン) および無水フッ化水素を、気相で、100 ~ 180 の温度範囲で、反応器に連続して供給することと、1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (C₂F₅CHFOCHF₂、デスフルラン) を連続して反応器から分離することとを備える。

10

【発明の陳述】

本発明の第1局面によれば、1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (C₂F₅CHClOCHF₂、イソフルラン) と、無水フッ化水素とで構成される混合供給物を、気相で、100 ~ 180 の温度範囲で、支持基板上に吸着された金属五ハロゲン化物を含むフッ素化触媒システムが存在する反応器に連続的に供給することと、1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (デスフルラン) を反応器から連続的に回収することとを備える、1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (C₂F₅CHFOCHF₂、デスフルラン) を製造するための工程が提供される。

20

【0013】

本発明の別の局面によれば、上記気相反応は、支持基板上に吸着された1つまたは複数の金属五ハロゲン化物で構成されるフッ素化触媒システムを使用して行われる。

さらに本発明の別の局面によれば、デスフルランを製造する工程は連続的に行われる。

30

【発明の説明】

本発明は、1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (デスフルラン) の製造のための改良された工程に関するもので、この工程は、1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (デスフルラン) を製造するために、支持基板上に吸着された本質的に金属五ハロゲン化物で構成されるフッ素化触媒システム上において、最適なモル量の 1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (イソフルラン) と最適なモル量の無水フッ化水素とで構成される混合供給物とを、気相で、100 ~ 180 の温度範囲で、反応器を通過させることと、反応供給器から連続してデスフルランを回収することとを備えている。

【0014】

本発明の工程に使用される出発物質である 1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (イソフルラン) は、市販されており、高純度で揮発成分がほとんど含まれていない。イソフルランは、ここに参照によって援用される Terrell 1 らの米国特許第 3,535,388 号に記載された方法により合成することも可能である。この工程で用いられるイソフルランは、48.5 の沸点を有するので、加熱すると直ちに揮発させることができ、反応器に蒸気で供給することができる。

40

【0015】

入手可能なフッ化水素の商用グレードの多くが本工程で利用可能であることが分かっている。無水フッ化水素は 19 の沸点を有するので、無水フッ化水素も容易に揮発させ反応器に供給することができる。

【0016】

50

一般的に、気相反応において、水はフッ素化触媒を阻害および低下させ、好ましくない副生成物を形成して、後の分離段階において問題を起こし、デスフルランの収率を低下させ得るので、出発物質であるイソフルランおよびフッ化水素は、水分を含まないのが好ましい。

【0017】

本工程で用いられるフッ素化触媒システムは、支持基板上に吸着された金属五ハロゲン化物を含む。この金属五ハロゲン化物は、五ハロゲン化アンチモン、五ハロゲン化ヒ素、ハロゲン化タンタル、およびハロゲン化ニオビウム、またはそれらの混合物で構成される群から選ばれる。触媒として五ハロゲン化ヒ素が選択される場合には、五フッ化ヒ素を使用することが好ましい。五ハロゲン化アンチモン、ハロゲン化タンタル、およびハロゲン化ニオビウムは、良質のものが特殊化学品製造業者から市販されている。五フッ化ヒ素は、入手がより困難であり、文献 (Journal Of Fluorine Chemistry; Vol. 126, Issues 9 - 10 Oct. 2005 Page 1432 - 1434; 米国特許第6,635,231号) に記載された方法で合成しなければならない可能性がある。

10

【0018】

金属五ハロゲン化物は、水分が存在すると転換性、収率および最終生成物の純度を阻害し得るので、無水状態であることが好ましいはずである。

本発明の1つの実施形態では、フッ素化触媒システムに含まれる金属五ハロゲン化物は、五塩化アンチモンおよび五フッ化アンチモンから選択される。

20

【0019】

本発明の別の実施形態では、フッ素化触媒システムにおける支持基板は、容易に市販されている炭素、好ましくは活性炭素およびアルミナから選択される。活性炭素基板は、本質的に水分のない活性炭素である。本発明の工程では、活性炭素がフッ素化剤で前処理されることは重要ではないが、ここに参照によって援用される米国特許第6,074,985号に記載されているように、フッ化水素などのようなフッ素化剤で前処理されることもある。そのような支持触媒の調製タイプの一例は、ここに参照によって援用される Journal of molecular catalysis 2005; 233 (99 - 104) に図示されている。

30

【0020】

この気相工程では、アルファアルミナおよびガンマアルミナ（活性アルミナとしても知られている）の2つのタイプのアルミナが利用できる。活性アルミナは、より大きな表面積を有するので、触媒活性度がより高いが、水分を生成してフッ化触媒の寿命を制限することもある。特に、ガンマアルミナが使用される場合には、ガンマアルミナは、暴露されたヒドロキシ基をフッ素化するために支持基板として使用する前にHFで処理されて、触媒を劣化させるであろう水分を生成しないようにすることが好ましい。ガンマアルミナは、ここに参照によって援用される米国特許第4,436,942号に記載されている工程によって、フッ化水素で前処理され得る。

【0021】

本発明の工程で使用される支持基板は、吸着されている水分を取り除くためにさらに乾燥させられ得る。この乾燥手順には、熱支持体に非活性ガス（例えば窒素）を通過させることか、あるいは真空中で加熱することが含まれ得る。

40

【0022】

フッ素化触媒システムは、乾燥したイソフルラン、デスフルランもしくは他の適切な溶媒中に必要量の金属五ハロゲン化物を溶解させることによって調製され得る。溶媒中の金属五ハロゲン化物の濃度は重要ではないが、典型的には、約15% w/wとなり得る。支持されたフッ素化触媒システムを生成するために金属五ハロゲン化物が基板上に吸着するように、予め乾燥させた支持基板が窒素の存在下で金属五ハロゲン化物溶液に加えられる。このフッ素化触媒システムにおいては、基板上の金属五ハロゲン化物の濃度は、0.5 ~ 4.0 mmol/g、好ましくは0.5 ~ 2.5 mmol/g、最も好ましくは1.0

50

~ 2 . 0 m m o l / g の範囲である。

【 0 0 2 3 】

支持フッ素化触媒システムは、溶媒と共に反応器に直接装填することができる。しかしながら、気相工程において触媒を用いる前に、すべての溶媒を除去するために触媒システム上に乾燥ガス流、一般的には窒素を通過させることが好ましい。フッ素化触媒システムは、窒素雰囲気下で気相反応器内に装填されることが好ましくなり得る。反応器内のフッ素化触媒システムは、充填床、機械攪拌床もしくは流動床の形態となり得る。

【 0 0 2 4 】

そして、支持触媒は、温度を室温から 130 まで段階的に上昇させながら、ガス状の無水フッ化水素で約 4 ~ 16 時間の間、前処理される。典型的には、各段階は約 2 ~ 4 時間であり、第 1 段階は約 50 、第 2 段階は約 70 、最終段階は 100 ~ 130 である。前処理および加熱工程は、実質的に、金属五フッ化物を含む支持触媒が劣化する危険性を低下させる。金属五塩化物については、30 ~ 35 で 3 ~ 4 時間の初期低温度段階を追加することが好ましい。

【 0 0 2 5 】

この気相工程で使用される支持フッ素化触媒は、優れた触媒活性を示し、さらに触媒フッ素化反応に用いられた不支持五フッ化アンチモン触媒または五塩化アンチモン触媒に関連して生ずる大量の腐食物および有毒物質を廃棄しなければならないなどというような欠点を克服する。

【 0 0 2 6 】

本発明の 1 つの実施形態では、ガス状の 1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (イソフルラン) および気相のフッ化水素を、100 ~ 180 、好ましくは 120 ~ 150 の温度範囲でフッ素化触媒システムの充填床上に連続的に供給することができる。反応は、高圧、低圧もしくは大気圧で行うことができ、好ましくは 0 . 5 ~ 10 バール、より好ましくは 0 . 8 ~ 4 バールの範囲で行われる。

【 0 0 2 7 】

また本発明の 1 つの実施形態では、反応混合供給物における無水フッ化物の 1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (イソフルラン) に対するモル当量は、0 . 25 : 1 から 10 : 1 、好ましくは 1 : 1 から 5 : 1 、最も好ましくは 1 . 5 : 1 から 4 : 1 へと変化する。

【 0 0 2 8 】

本発明の工程は、さらに、製品の 1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (デスフルラン) を凝縮および中和により反応器から連続的に回収することを備えている。塩化水素 (HCl) は、気相の触媒フッ素化工程において生成され、反応供給物中の比較的微量の過剰フッ化水素は、水酸化ナトリウム水溶液を用いて洗浄除去される。

【 0 0 2 9 】

また必要であれば、排出ガスは高圧をかけて凝縮され得る。HCl は、当業者にとって周知の蒸留法 (米国特許第 2 , 478 , 362 号) によって除去される。さらに、反応供給物中の比較的微量の過剰フッ化水素は、国際特許出願第 WO 2006 / 121479 号に記載された工程による粗デスフルランの溶媒抽出により、または米国特許第 6 , 270 , 742 号に記載された工程による極性媒体によるフッ化水素の抽出により、デスフルランから分離することができる。

【 0 0 3 0 】

本発明の工程の利点は、以下のように要約することができる。

- ・ 本工程により、高收率で高純度の 1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (デスフルラン) が製造される。
- ・ 気相工程により、液相フッ素化触媒、特にハロゲン化アンチモン触媒を用いた液相フッ素化触媒によって生ずる腐食を最小化し、高收率で高純度の 1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (デスフルラン) が製造される。

10

20

30

40

50

・本工程では、副生成物の生成が最小化され、製品選択性と収率とが改善された、効率的で取り扱い容易なフッ素化触媒システムが使用される。

・本工程では、良好な転換効率をもたらし、エネルギー入力を最小化し、工業的な拡大および費用効果を可能にする、デスフルラン製品の連続的な除去が使用される。

【0031】

本発明の好ましい実施形態の実施を全体に説明する以下の例は、例示することのみを目的とするものであり、いずれにしても本発明の範囲を限定するように解釈されるべきではない。

[実施例]

[設備]

本工程で用いられる反応器は、14インチの長さの触媒床を有し、全体の長さが約24インチである直径1インチのインコネル管で構成されていた。したがって、この反応器において、熱伝対の体積を許容した後の触媒の全体積は170m³であった。熱伝対は触媒床の中心付近の温度を測定した。

【0032】

出発物質である1-クロロ-2,2,2-トリフルオロメチルジフルオロメチルエーテル(イソフルラン)をシリングポンプにより調節された流量の液体として供給し、フッ化水素(HF)蒸気と混合した。次いで混合物を70~80で蒸発器に通過させた。次に、ガス混合物を約110~120で触媒床上の予熱帯域に通過させた。HFは、蒸気としてシリンドラーから直接供給され、供給量は、ニードルバルブにより制御され、秤で監視された。

【0033】

反応器からの反応器出口ガスは、冷却されてから液状アルカリ中で急冷される。デスフルラン製品は、液体層から層分離によって分離される。次いで粗デスフルラン製品は、USPモノグラフ(2007年4月30日)に規定されるコラムを用いたガス-液体クロマトグラフィによって分析された。

[典型的な触媒の調製]

活性炭素(60g)を管状の反応器中に設置して、~100cc/分の窒素流下で8時間の間180で加熱乾燥させた。得られた活性炭素は、直径1.5mm~2mm、長さ3~4mmおよび密度0.4~0.45の押出体であった。次に、窒素流下で反応器から自己密封式のプラスチック袋中に袋内の窒素流を維持しながら活性炭素を取り出し、次いで袋を密封した。

【0034】

予め冷却されたイソフルラン(100g)を窒素浄化した容量500m³のテフロンアセンブリに加え、次いで、必要な加入物に依存して、適切な量の金属五ハロゲン化物溶液を供給した。その後直ちに、乾燥させた活性炭素をアセンブリに供給した。

【0035】

反応器を窒素で約1時間浄化し全ての溶剤を除去した。次にHF流を流し始め(3~4g/時)、窒素流を1時間HFと共に供給した後に供給を停止した。金属五塩化物については、最初に30~35で3~4時間処理した。次いで金属五フッ化物および金属五塩化物の双方を50~70で3~4時間加熱して、温度を100~120に上昇させ、HFの供給をさらに1~3時間続けた。その後、温度をさらに要求された反応温度に上昇させてから、気相触媒フッ素化工程のためのイソフルランの供給を始めた。

[実施例1]

上記のように、フッ素化触媒を準備、供給、調整し、反応温度(150)に加熱した。工程中で使用された金属五ハロゲン化物は、モル当量1.1mmol/gのアンチモン五塩化物であった。使用された支持基板は活性炭素であった。システムの圧力は0~0.2バールであった。

【0036】

反応器中に、イソフルラン:HFのモル供給比が1:1.9になるようにして、イソフ

10

20

30

40

50

ルランを 22.3 g / 時の流速の蒸気として連続的に供給し、かつ無水HF蒸気を 4.6 g / 時の流速で供給した。反応器内では反応温度を 153 に維持した。反応は 2 時間で安定化することを許容された。次いでさらに反応を 6 時間継続させた。

【0037】

安定化時点後において、すべての供給物には、133.7 g (0.725 m) のイソフルランと 27.3 g (1.37 m) の無水フッ化水素が見られた。このデスフルラン製品は上記のように凝縮され中和された。最終結合製品は、57.4 % のデスフルランと、42.0 % のイソフルランと、0.1 % のデスフルラン化合物 A ($(CF_3CHF)_2O$) USP 2005 年 4 月) と、0.1 % の蒸発分解副生成物として分析された。回収された粗製品の重量は 112 g であった。したがって、デスフルランの反応収率は、52.8 % であり、64.8 % の変換効率と 81.5 % のデスフルランに対する総体選択性とを有していた。10

【実施例 2】

上記のように、フッ素化触媒を準備、供給、調整し、反応温度 (135) に加熱した。この工程中で使用された金属五ハロゲン化物は、モル当量 1.5 mmol/g のアンチモン五フッ化物であった。使用された支持基板は活性炭素であった。システムの圧力は 0 ~ 0.2 バールであった。

【0038】

イソフルラン : HF のモル供給比が 1 : 2.8 になるようにして、反応器に、イソフルランを 16 g / 時の流速の蒸気として連続的に供給し、かつ無水HF蒸気を 5.0 g / 時の流速で供給した。反応器内では反応温度を 135 に維持した。このデスフルラン製品は上記のように凝縮、中和され、通常どおりにサンプリングと分析とが行われた。次に反応を 110 時間に亘り継続して行った。10 時間の安定化後の分析では、80 % ~ 83 % のデスフルラン製品が回収され、残部の大部分がイソフルランであることが示された。硫酸ナトリウムで乾燥した後の最終塊状製品は、81.9 % のデスフルランと、17.8 % のイソフルランと、0.06 % のデスフルラン化合物 A ($(CF_3CHF)_2O$) USP 2005 年 4 月) と、0.3 % の蒸発分解副生成物として分析された。20

【0039】

安定化期間後の全供給物は、イソフルラン 1595 g (8.645 m) および無水フッ化水素 488 g (24.40 m) であった。回収された粗製品の重量は 1296 g であった。したがって、デスフルランの反応収率は 73.1 % あり、85.5 % の変換効率と 85.5 % のデスフルランの総体選択性とを有していた。30

【定義】

本願においては、以下の用語はそれぞれ以下に記載の意味を有するものとする。

【0040】

反応収率は以下を意味するものとする：

【数1】

$$\frac{\text{得られたデスフルランのモル数}}{\text{供給された反応供給物のモル数}} \times 100$$

【0041】

変換効率は以下を意味するものとする：

10

20

30

40

【数2】

$$\frac{\text{供給された反応供給物のモル数} - \text{消費した反応物のモル数}}{\text{供給された反応供給物のモル数}} \times 100$$

$$\text{選択性\%} = \frac{\text{得られたデスフルランのモル数}}{(\text{供給された反応供給物のモル数} - \text{消費した反応物のモル数})} \times 100$$

10

故に、

$$\text{選択性\%} = \frac{\text{反応収率}}{\text{転換}} \times 100$$

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB 08/52801									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07C 43/00 (2009.01) USPC - 568/683 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 568/683											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 568/683 (see search terms below)											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic Databases Searched: USPTO WEST (PGPUB, EPAB, JPAB, USPT), Google Patent, Google Scholar. Search Terms Used: preparation or synthesis, tetrafluoroethyl difluoromethyl ether, isoflurane, metal pentahalide or pentafluoride, catalyst, hydrogen fluoride or HF.											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2006/0205983 A1 (Terrell et al.) 14 September 2006 (14.09.2006) abstract; example 1; para [0012], [0016], [0022]-[0023], [0027], [0031], [0033]-[0034]</td> <td style="padding: 2px;">1-17</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 6,608,155 B2 (Babcock et al.) 19 August 2003 (19.08.2003) examples 18-22; col 4, ln 43-49; col 10, ln 61-68</td> <td style="padding: 2px;">1-17</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2006/0205983 A1 (Terrell et al.) 14 September 2006 (14.09.2006) abstract; example 1; para [0012], [0016], [0022]-[0023], [0027], [0031], [0033]-[0034]	1-17	Y	US 6,608,155 B2 (Babcock et al.) 19 August 2003 (19.08.2003) examples 18-22; col 4, ln 43-49; col 10, ln 61-68	1-17
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US 2006/0205983 A1 (Terrell et al.) 14 September 2006 (14.09.2006) abstract; example 1; para [0012], [0016], [0022]-[0023], [0027], [0031], [0033]-[0034]	1-17									
Y	US 6,608,155 B2 (Babcock et al.) 19 August 2003 (19.08.2003) examples 18-22; col 4, ln 43-49; col 10, ln 61-68	1-17									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>											
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s), or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 04 March 2009 (04.03.2009)	Date of mailing of the international search report 10 MAR 2009										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774										

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T
R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,
BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K
G,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,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

(72)発明者 チャンバース オーウェン

イギリス国 ピーエス34 7エヌエイチ ブリストル フィルトン スタンリー クレセント
9

(72)発明者 ウパーレ アブヘイ アトマラム

インド国 ムンバイ 400 063 ゴレガオン(イースト) オフ ウエスタン エクスプレ
ス ハイウェイ ニアロン コンプレックス 1

(72)発明者 サタゴパン ダモドハラン

インド国 ハイデラバード 500 063 バシリバグ バシリバグ パレス コロニー ロー
ド ナンバー4 5 - 9 - 30

F ターム(参考) 4H006 AA02 AC30 BA12 BA13 BA37 BC10 BC11 BC13 BC31 BE01

GP01 GP20

4H039 CA51 CD20