(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4496450号
(P4496450)
(45)発行日　平成22年7月7日(2010.7.7)　(24)登録日　平成22年4月23日(2010.4.23)

(51)Int.Cl.　F I
C07C 41/22 (2006.01)　C07C 41/22
C07C 43/12 (2006.01)　C07C 43/12

請求項の数 11　(全 8 頁)

(21)出願番号　特願2000-516932(P2000-516932)
(86)(22)出願日　平成10年10月15日(1998.10.15)
(65)公表番号　特表2001-520210(P2001-520210A)
(43)公表日　平成13年10月30日(2001.10.30)
(86)国際出願番号　PCT/US1998/021997
(87)国際公開番号　WO1999/020588
(87)国際公開日　平成11年4月29日(1999.4.29)
審査請求日　平成17年9月29日(2005.9.29)
(31)優先権主張番号　60/062,284
(32)優先日　平成9年10月17日(1997.10.17)
(33)優先権主張国　米国(US)

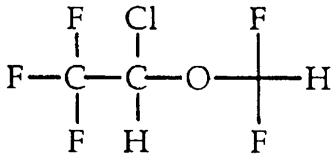
(73)特許権者　592022648
ヘイロウカーボン　プロダクツ　コーポレイション
アメリカ合衆国，ニュー　ジャージー州　０７６６１，リバー　エッジ、キンダーカマック　ロード　８８７，
８８７　Ｋｉｎｄｅｒｋａｍａｃｋ　Ｒｏａｄ，Ｒｉｖｅｒ　Ｅｄｇｅ，ＮＪ　０７６６１，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａ
(74)代理人　100092303
弁理士　三浦　進二

最終頁に続く

(54)【発明の名称】低温度及び／又はより高い転化率での添加水中での２，２，２－トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル及び塩素の反応によるイソフルランの製造

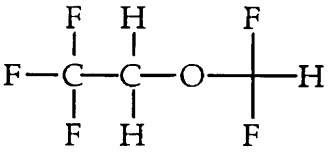
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
光の存在下に２，２，２－トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテルと塩素とを反応させることを包含する１－クロロ－２，２，２－トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテルの製造方法において、改良点が添加水の存在下で該反応を行うことを包含する方法。
【請求項２】
紫外光の存在下で該反応を行う請求項１による方法。
【請求項３】
該反応により生成した塩化水素の全てを溶解するに充分な量の水の存在下で該反応を行う請求項１による方法。
【請求項４】
反応混合物中の反応体の合計重量に対して少なくとも４重量％の水の存在下で該反応を行う請求項１による方法。
【請求項５】
－１５～＋３０℃の温度で該反応を行う請求項１による方法。
【請求項６】
光の存在下に２，２，２－トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテルと塩素とを反応させることを包含する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の製造方法において、改良点が約１０～約７０％の転化率範囲で該反応を行うこ

とを包含する方法。
【請求項７】
乾燥状態で該反応を行う請求項６による方法。
【請求項８】
該反応により生成した塩化水素の全てを溶解するに充分な量の水の存在下で該反応を行う請求項６による方法。
【請求項９】
紫外光の存在下で該反応を行う請求項６による方法。
【請求項１０】
反応混合物中の反応体の合計重量に対して少なくとも４重量％の水の存在下で該反応を行う請求項６による方法。
【請求項１１】
－１５～＋３０℃の温度で該反応を行う請求項６による方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
発明の背景
１．発明の分野
本発明は、ＰＦＥからイソフルラン（isoflurane）を製造する改良された方法に関する。
【０００２】
２．関連技術の説明
化合物イソフルラン（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）は、構造式：
【化１】



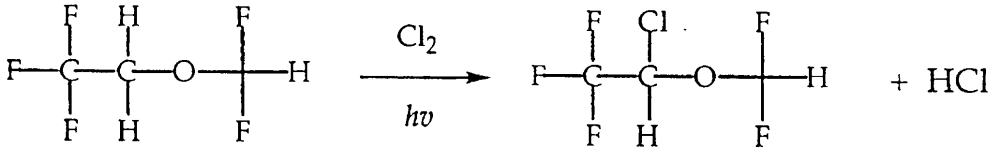
Isoflurane

を有し、周知の麻酔剤である。この化合物とその製造方法は、米国特許第３，５３５，３８８号と第３，５３５，４２５号に記載されている。その薬理学的性質は、Ａｎｅｓｔｈｅｓｉｏｌｏｇｙ、３５、８－５３（１９７１）とＣａｎ．Ａｎａｅｓｔｈ．Ｓｏｃ．Ｊ．、１８、３７６－４０７（１９７１）に記載されている。
【０００３】
従来のイソフルランの製造方法は、構造式：
【化２】



PFE

を有する２，２，２－トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（即ち、”ＰＦＥ”としても知られている”ペンタフルオロエーテル”）と元素の塩素（elemental chlorine）との光の下での反応を含むものである。従って、この塩素化反応は、下記の機構により進行する。
【化３】



PFE Isoflurane

【０００４】
従来方法においては、石英ハウジング中で紫外光を照射された実質的に乾燥したＰＦＥを収納する容器中に塩素を導入する。この方法は、圧力下にＨＣｌに耐え得る耐腐食性合金製の高価な容器を必要とする。事実、ＨＣｌの継続的な生成のために、塩素化反応中に圧力は上昇し続ける。この問題を軽減する為には、塩素、ＰＦＥや生成物（product ）の損失無しにプロセス中にＨＣｌを除去する必要がある。このためには、混合物の各成分を分離する為に必要な、液体ＨＣｌを還流させる低温凝縮器（condenser ）付き耐高圧・耐腐食性合金分別蒸留カラムが必要となる。この精密な蒸留手法（elaborate distillation procedure）をもってしても、除去されるＨＣｌと共に反応体類の損失がある。その上、数種の不純物類が生じ、これらはイソフルラン生成物から分離するのが困難である。
【０００５】
従って、精密な蒸留手法、耐腐食性圧力容器及び精密な乾燥手法の必要性を排除し、且つ、除去されるＨＣｌと共に生じる損失を無くし、しかも、不純物類の生成量を低減するイソフルランの改良された製造方法に対するニーズが当業界においてある。
【０００６】
発明の概要
これらの目的や他の目的は本発明によってかなえられる。本発明は、光の存在下で２，２，２－トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテルを塩素と反応させることを包含し、改良点は、水の存在下で該反応を行うこと、収率を向上させる為に温度を選択すること、および、収率に殆ど影響無しにコストを低減させる為により高い転化率を用いることを包含するイソフルランの改良された製造方法に関する。
【０００７】
発明の詳細な説明
従来方法は、本質的に、反応容器内に存在する水の量を非常に低い濃度（levels）、即ち、反応体（reactants ）の合計重量の約５０パーツ・パー・ミリオン（ｐｐｍ）より低い濃度へ低減することを必要とする”ドライ”プロセスである。本発明の第一実施態様によれば、水を故意に添加する。好ましい実施態様においては、反応において生成する塩化水素の全てを溶解するに充分な水を存在させるべきである。勿論、反応体の所望の転化率が上昇するに伴って水の量は増加するであろう。一例として、０℃で５０％の転化率の為には混合物の少なくとも１３％は水であるべきである。もっと水が多くても有害ではなく、水の量がもっと少ない方がまだ有益であろうが、装置において未溶解塩化水素の圧力の余地を見越しておかねばならないであろう。好ましい実施態様においては、水の量は、これも反応体の合計重量に対して最低約４％であるべきである。特に好ましい実施態様においては、水の量は反応体の合計重量に対して少なくとも１３％であるべきである。
【０００８】
反応混合物に充分な水を故意に添加すると、反応容器及びその附帯カラムと冷却（refrigeration ）でのＨＣｌの連続的除去の要件をも排除する。
【０００９】
従って、本発明によれば、反応体の蒸気圧と同じ低い圧力から大気圧をわずかに越える圧力で大気から遮断された低圧のガラスライニングされた（glass-lined ）容器中で塩素化反応を行うことができる。塩素は、従来方法で行われると同様に添加されるが、ＨＣｌが水性層に溶解するので、圧力は発生しない。
【００１０】

反応の温度は広範囲に渡って変えることができるが、本発明の第二実施態様では、－１５～＋３０℃の範囲内であるのが好ましい。

【００１１】

所望の転化率に達した時は、層分離を行い、有機層を水酸化ナトリウム等の塩基で洗浄し、次いで更に蒸留で精製する。未反応のＰＦＥは更なる塩素化の為にすぐに（readily）再循環させる。

【００１２】

紫外線ランプが好ましい光源であるが、塩素を原子に解離し得る如何なる光を使ってもよい。これは、可視域の光を含む。反応器のサイズによっては、市販のワット数の紫外線ランプ類を用い得る。これらは、ハノビア社（Ｈａｎｏｖｉａ）や他社から入手できる。

【００１３】

反応は、典型的な工学的選択によってバッチ法で行っても連続法で行ってもよい。

【００１４】

従来の塩素化プロセス中においては、数種の重大な副生物が生じる。これらは競争塩素化反応の生成物であり、これらの反応は本発明の”ウェット”条件や従来の”ドライ”条件によっては影響されない。しかしながら、”ドライ”高圧反応の条件下で数種の少量の有機不純物類も生成し、それらの数種は生成物（product ）から分離するのは困難である。この様に、例えば、表１の試験２は、２，２，２－トリフルオロエチルクロロフルオロメチルエーテル、Ｅ－２４４、および、２，２，２－トリフルオロエチルジクロロメチルエーテル、Ｅ－２４３の生成を示している。対比用の”ウェット”試験３～６では、これらは実質的に排除されている。また、”ドライ”プロセスにおいては、ジエチルエーテル類、即ち、１－クロロ－２，２，２－トリフルオロエチル２’，２’，２’－ トリフルオロエチルエーテル、Ｅ－３４６、および、１，２，２，２－テトラフルオロエチル２’，２’，２’－ トリフルオロエチルエーテル、Ｅ－３４７が低濃度（levels）で生成しているが［試験１と２］、沸点が接近しているために、これらは蒸留によりイソフルランから除去するのが困難である。”ウェット”プロセスにおいては、これらのエーテル類は実質的に排除されている［試験３～６］。最後に、表１における”未知物”と称されるカテゴリーはウェット条件によって低減される。

【００１５】

また、”ドライ”プロセスにおいては、弗化物イオンが多量に生成することを理解できる［表１、試験１と２参照］。弗化物イオンは、ランプから反応混合物への紫外光の透過の為に必要とされる石英ハウジングを攻撃する。弗化物イオンは、”ウェット”プロセスにおいては最小限度とされる［試験５～６］。

【００１６】

【表１】

試験#	対照	プロセス	温度 (°C)	圧力 (Psia)	H_2O (%)	F－イオン (ppm)	E-347[b] (ppm)	E-244[c] (ppm)	E-346[d] (ppm)	E-243[e] (ppm)	未知物 (ppm)
1	J19501 [a]	ドライ	22	115	<0.0010	240[f]	[g]	-	-	-	6600
2	122-01-03	ドライ	~30	20-52	<0.0010	185	[g]	9968	61	2793	-
3	124-31	ウェット	5-14	~15	4.2	-	<2	<2	<2	<2	-
4	124-35	ウェット	~30	~15	4.2	22	<2	3	<2	<2	-
5	J19705A1[h]	ウェット	2.4-12	16-23	19.3	18	-	<2	-	3	200
6	J19705C1	ウェット	22-38	16-24	19.3	<10	<2	-	-	-	100

[a] 対照、２１７９５／０１０５

[b] E-347＝１，２，２，２－テトラフルオロエチル２’，２’，２’－トリフルオロエチルエーテル

[c] E-244＝２，２，２－トリフルオロエチルクロロフルオロメチルエーテル

[d] E-346＝１－クロロ－２，２，２－トリフルオロエチル２’，２’，２’－トリフルオロエチルエーテル

[e] E-243＝２，２，２－トリフルオロエチルジクロロメチルエーテル

[f] SiO_2ゲル床上に混合物を循環させることによりＦイオンを除去する際の定常状態値

[g] 種々異なった時点で粗イソフルランは、＞１００ｐｐｍ含む

[h] 再循環ＰＦＥ，９７％

【００１７】

”ドライ”プロセスのこれらの問題に加えて、医薬製品の厳格な仕様を満たす為には、イソフルランから酸性の痕跡を排除する為にまた別の困難な分別蒸留を行わなければならない。これは、このプロセス中において分解によって新しい酸類が生成するのを防ぐべく努力しつつ行わねばならない。

【００１８】

本発明の”ウェット”プロセスにおいては、反応体ＰＦＥ中の有機不純物類も１０％までは許容できる［表１、試験５参照］。これは、回収ＰＦＥをより純粋な状態のままに残す更なる利点を有する。また、除去されたＨＣｌで反応体類の損失が排除される。

【００１９】

驚くべきことに、転化率が１０％から７０％に上昇するに伴っても生成物（product ）の収率がわずかに低下するだけなので、ＰＦＥのイソフルランへの転化レベルはかなり変えてもよい。通常、目的生成物、即ち、イソフルランの濃度が反応混合物中で上昇するに伴って過剰に塩素化された（overchlorinated ）生成物の濃度（level ）も相当に上昇すると考えられるであろうし、そして、これは塩素との反応体となる。表２の下段は、ＰＦＥよりもイソフルランを多く反応混合物が含むようになった後でさえも収率の減少はほんのわずかであることを示している。この様に、目的のイソフルラン生成物の収率に劇的な影響を与えること無くより高い転化率を用いることができる。従って、本発明の第三の実施態様は、約１０～７０％、好ましくは約２０～約６０％、より好ましくは約３０～約５０％の転化率範囲で反応を行うことを包含する。

【００２０】

【表２】

転化率、%	10	20.1	34	40.1	50.1	60.5	70
PFE	90.0	80.2	67.0	61.7	52.7	43.5	38.7
ISF	9.4	18.6	30.5	35.3	42.9	50.3	54.1
Isomer (異性体)	0.5	0.9	1.6	1.8	2.1	2.5	2.5
GEM	0.1	0.3	0.8	1.7	2.0	3.2	4.3
Dichlor	< 0.01	0.04	0.1	0.1	0.3	0.5	0.3
ISF 収率*、%	94.0	94.0	92.4	92.2	90.7	89.0	88.4

*収率計算：１００×ＩＳＦ%／生成物の合計%

PFE=２，２，２－トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル

ISF=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

Isomer=２，２，２－トリフルオロエチルクロロジフルオロメチルエーテル

GEM=１，１－ジクロロ－２，２，２－トリフルオロ　ジフルオロメチルエーテル

Dichlor=１－クロロ－２，２，２－トリフルオロエチルクロロジフルオロメチルエーテル

【００２１】

また、イソフルランとその異性体である２，２，２－トリフルオロエチルクロロジフルオロメチルエーテルの相対的な収率が塩素化反応の温度に顕著に依存することも発見された。表３の下段は、温度が６０℃から－４５℃に低下されるのに伴ってイソフルランのその異性体に対する収率の比が劇的に上昇することを示している。従って、実用性と経済性によって許容される最低温度で反応操作を行うべきである。

【００２２】

【表３】

温度（℃）	収率比（イソフルラン%／異性体%）
60	11
30	14.5
5	21
-45	46

【００２３】
本明細書及び請求項は説明として記載されたもので限定するものではないこと、並びに、種々の改変や変更が本発明の精神や範囲から逸脱すること無く成され得ることが認識されよう。

フロントページの続き

(72)発明者　オ’ドンネル，ウイリアム，ジュニア
アメリカ合衆国　３０９０４　ジョージア州　オーガスタ，セブンススストリート　１，ユニット　１２０２
(72)発明者　マッツェル，ポール，ジュニア
アメリカ合衆国　２９８２２　サウスカロライナ州　クリアウォーター，ピー・オー・ボックス　１０１７
(72)発明者　スプラグー，リー，ジー．，ジュニア
アメリカ合衆国　２９８４１　サウスカロライナ州　ノースオーガスタ，ホリデイドライブ　９０９
(72)発明者　エリオット，アーサー，ジュニア
アメリカ合衆国　２９８０３　サウスカロライナ州　アイケン，ヒルスデイルドライブ　２２３８

審査官　神野　将志

(56)参考文献　特開平０５－２０１９０９（ＪＰ，Ａ）
特開昭５７－１０８０３１（ＪＰ，Ａ）
米国特許第３５３５３８８（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07C　41/22、43/12
CASREACT(STN)