

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5069236号
(P5069236)

(45) 発行日 平成24年11月7日 (2012. 11. 7)

(24) 登録日 平成24年8月24日 (2012. 8. 24)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 C 41/42 (2006. 01)	C O 7 C 41/42
C O 7 C 41/09 (2006. 01)	C O 7 C 41/09
C O 7 C 43/12 (2006. 01)	C O 7 C 43/12

請求項の数 17 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2008-525141 (P2008-525141)	(73) 特許権者	592022648
(86) (22) 出願日	平成18年8月2日 (2006. 8. 2)		ヘイロウカーボン プロダクツ コーポレイション
(65) 公表番号	特表2009-503095 (P2009-503095A)		アメリカ合衆国, ニュー ジャージー州
(43) 公表日	平成21年1月29日 (2009. 1. 29)		07661, リバー エッジ、キンダーカマック ロード 887,
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/030046		887 Kinderkamack Road, River Edge, NJ 07661, United States of America
(87) 国際公開番号	W02007/019161		
(87) 国際公開日	平成19年2月15日 (2007. 2. 15)		
審査請求日	平成21年6月25日 (2009. 6. 25)		
(31) 優先権主張番号	60/705, 408	(74) 代理人	100091384
(32) 優先日	平成17年8月4日 (2005. 8. 4)		弁理士 伴 俊光
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】フルオロメチル1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテル (セボフルラン) の精製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

実質的に純粋なフルオロメチル1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテル (セボフルラン) を、セボフルランと1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) を含むセボフルラン粗製物から得るための、次のステップからなる方法。

- 前記セボフルラン粗製物を与え、
- 前記セボフルラン粗製物に十分な量の水を添加して多相混合物を生成し、
- その多相混合物を分留し、
- 分留している多相混合物からセボフルランを水との共沸混合物として脱離し、
- その共沸混合物から実質的に純粋なセボフルランを分離する。

10

【請求項 2】

前記セボフルラン粗製物が、HFIP、ホルムアルデヒドおよびフッ化水素 (HF) を反応させるステップを有する方法によって生成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

HFIP、ホルムアルデヒドおよびHFの理論余剰分を反応させるステップを有する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

HFIP、ホルムアルデヒドおよびHFを反応器内で反応させてセボフルラン粗製物を生成し、前記第1のセボフルラン粗製物からセボフルラン純度のより高い第2のセボフル

20

ラン粗製物を単離し、前記第 2 のセボフルラン粗製物に十分な水を加えて前記多相混合物を生成するステップを有する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

加圧下で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

減圧下で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

セボフルラン粗製物は、さらに、ビス(フルオロメチル)エーテル(BFME)、メチルヘキサフルオロイソプロピルエーテル(MHFIP)、メチル 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (トリフルオロメチル)エチルエーテル(SME)、および HFIP とホルムアルデヒドを半々に含有するポリエーテルからなる群から選ばれた少なくとも一つの不純物を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 8】

多相混合物を分留して、セボフルランの沸点よりも低い沸点を有する少なくとも一つの不純物からなる前留分を除去し、しかる後に、実質的に純粋なセボフルランからなる主留分を塔頂留出物として脱離するステップを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

実質的に純粋なセボフルランからなる主留分を脱離後、さらに、セボフルランの沸点よりも高い沸点を有する少なくとも一つの不純物からなる後留分を除去するステップを有する、請求項 8 に記載の方法。

20

【請求項 10】

次のステップからなる、実質的に純粋なフルオロメチル 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロイソプロピルエーテル(セボフルラン)を生成する方法。

a) HFIP、ホルムアルデヒドおよびフッ化水素(HF)を反応させて HFIP を含むセボフルラン粗製物を生成し、

b) 前記第 1 のセボフルラン粗製物から セボフルラン純度のより高い 第 2 のセボフルラン粗製物を単離し、

c) 前記第 2 のセボフルラン粗製物に十分な量の水を添加して多相混合物を生成し、

d) その多相混合物を分留し、

e) 分留している多相混合物からセボフルランを水との共沸混合物として脱離し、

30

f) その共沸混合物から実質的に純粋なセボフルランを分離する。

【請求項 11】

HFIP、ホルムアルデヒドおよび HF の理論余剰分を反応させるステップを有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

HFIP、ホルムアルデヒドおよび HF を反応器内で反応させて前記セボフルラン粗製物を生成し、前記第 1 のセボフルラン粗製物からセボフルラン純度のより高い 第 2 のセボフルラン粗製物を単離し、前記第 2 のセボフルラン粗製物に前記十分な水を加えて前記多相混合物を生成するステップを有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

加圧下で行われる、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 14】

減圧下で行われる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

セボフルラン粗製物は、さらに、ビス(フルオロメチル)エーテル(BFME)、メチルヘキサフルオロイソプロピルエーテル(MHFIP)、メチル 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (トリフルオロメチル)エチルエーテル(SME)、および HFIP とホルムアルデヒドを半々に含有するポリエーテルからなる群から選ばれた少なくとも一つの不純物を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

50

多相混合物を分留して、セボフルランの沸点よりも低い沸点を有する少なくとも一つの不純物からなる前留分を除去し、しかる後に、実質的に純粋なセボフルランからなる主留分を塔頂留出物として脱離するステップを有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 17】

実質的に純粋なセボフルランからなる主留分を脱離後、さらに、セボフルランの沸点よりも高い沸点を有する少なくとも一つの不純物からなる後留分を除去し、かつ、場合によっては前記セボフルランの沸点よりも高い沸点を有する少なくとも一つの不純物をステップ a) に循環させるステップを有する、請求項 16 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、吸入麻酔剤として世界中で広く使用されている 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロイソプロピルエーテル (セボフルラン) の製造に関する。

【背景技術】

【0002】

特にホルムアルデヒド (又はホルムアルデヒド等価物)、フッ化水素 (HF) およびヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) の反応による幾つかのセボフルランの製造方法が知られている。米国特許第 4, 250, 334 号は、反応で形成される水の大半を引き離すために、HFIP がパラホルムアルデヒドの理論余剰分と HF プラス十分な硫酸との混合物に添加される方法を記載している。WO 97/25303 は、本質的に純粋なビス (フルオロメチル) エーテル (BFME) が HFIP および硫酸と反応することを許容されている、セボフルランの製造方法を記載している。米国特許第 6, 469, 219 号は、セボフルランを生成するために、留出または抽出可能条件下で HFIP およびホルムアルデヒド等価物が余剰 HF と反応することを許容されている方法を記載している。

20

【0003】

これらの方法の全てにおいては、HFIP が、BFME、メチルヘキサフルオロイソプロピルエーテル (MHFIP)、HFIP とホルムアルデヒドを半々に含有するポリエーテル、および他の種々の望ましくない成分と同様、生成混合物中に残るおそれがある。これら不純物は、薬剂的に許容される物質形態を得るためには、セボフルラン粗製物から除去されなければならない。これら不純物の多くは、蒸留によって除去できるが、HFIP は、セボフルランと同様の沸点を有し共沸混合物として蒸発するおそれがあるので、セボフルランから分離することが難しい。セボフルラン粗製物を単純に水洗するのは、時間、コスト的に効率が悪いことが知られている。

30

【0004】

特許文献 4 は、セボフルラン粗製物を水性塩基洗浄することによって、セボフルランから HFIP を除去する方法を記載している。この方法では、セボフルランがある量、高毒性で望ましくない副生物で化合物 A に変換されることを避けるために、注意深い温度制御とともに、HFIP の存在量に比例して使用される塩基の量の念入りの制御が必要である。しかも、過剰な化合物 A を形成することなく HFIP の適切な除去を確保するためには、繰り返しサンプリングおよび分析を伴った長時間の操作が要求される。このように、このアプローチは、コスト的に不利であり、かつ、製造工程の複雑化を招いてしまう。

40

【0005】

特許文献 5 および関連する特許文献 6 は、セボフルランの粗組成物および HFIP を変性剤と接触させてエーテルおよび / またはアルコールの蒸気圧を低下させることによって、好ましくは HFIP の蒸気圧を低下させることによって、セボフルラン粗製物を精製する方法を記載している。そのエーテルとアルコールは、その後蒸留によって分離可能である。変性剤は、代表的には、HFIP と結合可能な、あるいは少なくともアルコールに電子を付与するアミン又は他の基である。このような変性剤の使用は、それがセボフルラン生成物および反応相に再循環される未反応 HFIP の両方から完全に除去されなければならないので、コストが増大し製造工程の複雑さを増すことになる。そしてその変性剤は、

50

再使用されるか、廃棄のために分別されなければならない。アミン類やチオール類がその変性剤として用いられる場合には、悪臭発生も考慮対象となる。

【 0 0 0 6 】

セボフルランの蒸留にアルカリ金属塩を添加することが、化合物 A を形成する、分解を抑える方法として、米国特許第 5 , 6 8 4 , 2 1 1 号に記載されている。この特許は、ヘキサフルオロイソプロパノール、その共沸混合物または蒸留によってそれを除去する方法については言及していない。

【 0 0 0 7 】

ミドルトンとリンゼイは、Journal of American Chemical Society, 1964, 86:4948-4952に、正常な沸点がアルコールよりも高い、ヘキサフルオロイソプロパノールのようなフッ化二次アルコールの共沸混合物を記載した。これら共沸混合物の破壊方法も記載されたが、これら共沸混合物の利用は記載されなかった。

10

【 0 0 0 8 】

米国特許第 6 , 1 0 0 , 4 3 4 号に記載されているような、セボフルラン合成の他の提案方法では、より複雑な合成手法を用いることにより、この困難なセボフルラン / ヘキサフルオロイソプロパノール分離を回避している。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

今なお必要とされていることは、セボフルランとヘキサフルオロイソプロパノールの効率のよい分離のための蒸留方法である。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

上記の、および他の目的は、本発明に適合しており、第 1 態様に係る本発明は、実質的に純粋なフルオロメチル 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロイソプロピルエーテル (セボフルラン) を、セボフルランと 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロイソプロパノール (H F I P) を含むセボフルラン粗製物から得るための、次のステップからなる方法に関する。

- a) 前記セボフルラン粗製物を与え、
- b) 前記セボフルラン粗製物に十分な量の水を添加して多相混合物を生成し、
- c) その多相混合物を分留し、
- d) 分留している多相混合物からセボフルランを水との共沸混合物として脱離し、
- e) その共沸混合物から実質的に純粋なセボフルランを分離する。

30

【 0 0 1 1 】

この発明に係る精製方法は、セボフルラン生成のための改良された方法を許容する。このように、第 2 態様に係る本発明は、次のステップからなる、実質的に純粋なフルオロメチル 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロイソプロピルエーテル (セボフルラン) を生成する方法に関する。

- a) H F I P 、ホルムアルデヒドおよびフッ化水素 (H F) を反応させて H F I P を含むセボフルラン粗製物を生成し、
- b) 前記第 1 のセボフルラン粗製物からセボフルラン純度のより高い第 2 のセボフルラン粗製物を単離し、
- c) 前記第 2 のセボフルラン粗製物に十分な量の水を添加して多相混合物を生成し、
- d) その多相混合物を分留し、
- e) 分留している多相混合物からセボフルランを水との共沸混合物として脱離し、
- f) その共沸混合物から実質的に純粋なセボフルランを分離する。

40

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 2 】

本発明は、実質的に H F I P を含まないセボフルランを生成する改良された方法を提供する。本明細書および付随する請求の範囲で使用する「実質的に H F I P を含まないセ

50

ボフルラン」とは、20ppm未満のHFIPしか含まないセボフルランを意味する。本明細書および付随する請求の範囲で使用される「実質的に純粋なセボフルラン」とは、総不純物含有量が100ppm未満で、かつ、個々の不純物含有量がいずれも20ppm未満のセボフルランを意味する。

【0013】

セボフルランとHFIPの効率のよい分離のための蒸留方法を開発の目標に向かって検討する過程で、我々は、予想外にも、単にセボフルラン粗製物に十分な水を添加して好ましくは蒸留工程全体にわたって持続する多相系を形成するだけで、セボフルランが高純度で（<塔頂留出物中で、<20ppmHFIP）HFIPから留去され得ることを見出した。大半のHFIPはセボフルラン層から水層へと抽出され、蒸留の残りの工程中そこにとどまっている。分留の正味の結果は、セボフルランが、水との低沸点共沸混合物として塔頂から取り出されることである。セボフルラン/水塔頂留出物は、その後単に分離される2層を形成する。

10

【0014】

特に、許容し難い高レベルのHFIPを含むセボフルラン粗製物は、そのセボフルラン粗製物に十分な量の水を添加して多相混合物を生成し、その多相混合物を分留し、分留している多相混合物から実質的に純粋なセボフルランを脱離することによって精製され得ることが見出された。

【0015】

HFIPを含むセボフルラン粗製物は、どのような方法でも生成され得るが、好ましくは、HFIP、ホルムアルデヒドおよびフッ化水素（HF）を反応させるステップを有する方法によって製造される。そのような方法は米国特許第6,469,219号に記載されており、その全内容がここに参考文献として組み入れられる。そこに使用されておりここで使用する「ホルムアルデヒド」とは、ホルムアルデヒドそれ自体のみならず、いかなるホルムアルデヒド等価物をも、例えばトリオキサンやパラホルムアルデヒドなどのホルムアルデヒドポリマーをも意味する。

20

【0016】

好ましい態様では、セボフルラン粗製物は、HFIP、ホルムアルデヒドおよびHFの理論余剰分を反応させることによって生成される。その反応温度は律則ではないが、収率は50より高い温度で実質的に改善される。好ましくは、その反応は、45~75の温度を確保する30~40psigの内圧下で行われる。

30

【0017】

その好ましい態様においては、水が、多相混合物を生成するに十分な量、HFIPと他の不純物を含むセボフルラン粗製物に添加される。水をどれほど添加するかは、経験的に決めることができるが、その量は、一方で蒸留工程全体にわたって多相系を維持しつつ、他方でその工程の実施に求められる設備のサイズおよび時間を最小化することにより工程効率を維持することによって、制限される。このように、本発明の好ましい態様では、精製されるべきセボフルラン粗製物に対して5~200%（体積）の水が使用される。より好ましい態様では、精製されるべきセボフルラン粗製物に対して20~75%の水が使用される。

40

【0018】

一旦多相混合物が生成されると、それからこれは公知の手法にしたがって分留に供せられる。分留も米国特許第6,469,219号で使用されており、その全内容はすでに参考文献として組み入れられている。ここにおける分留は、連続プロセスとしてまたはバッチ方式にて、類似の方法で実施できる。蒸留は、減圧、加圧または大気圧にて行えばよい。

【0019】

セボフルラン粗製物の生成に加え、HFIP、ホルムアルデヒドおよびHFの反応は、ビス（フルオロメチル）エーテル（BFME）、メチルヘキサフルオロイソプロピルエーテル（MHFIP）、メチル2,2,2-トリフルオロ-1-（トリフルオロメチル）エ

50

チルエーテル (S M E)、および H F I P とホルムアルデヒドを半々に含有するポリエーテルを含む、多くの公知の不純物を生成するかもしれない。加えて、反応している混合物はまた、セボフルラン粗製物中に不純物として存在することもできる未反応の出発原料を含んでいるかもしれない。

【 0 0 2 0 】

本発明方法は、これら不純物のセボフルラン粗製物を精製する簡単で効率的な方法を提供することが見出された。水が十分な量前述のセボフルラン粗製物に添加されて多相混合物 (その多相混合物は、好ましくはプロセスの残渣のために存在する) が生成され、その異質な生成混合物がそれからここに述べたように分留に供される際、 B F M E や S M E のようなセボフルランの沸点よりも低い温度で沸騰する不純物 (低沸点不純物) が前留分として除去されることができ、その後、実質的に純粋なセボフルランが主留分として塔頂から脱離されることができ、 H F I P のようなセボフルランの沸点よりも高い温度で沸騰する不純物 (高沸点不純物) が後留分として除去されることができる。この好ましい態様においては、実質的に純粋なセボフルランの 7 5 % よりも大きい量が塔頂より脱離されてしまうまで、高沸点不純物は、蒸留ポット内に残ることが明らかとなった。上記のように、この方法で分離されたセボフルランは、総不純物含有量が 1 0 0 p p m 未満で、かつ、個々の不純物含有量がいずれも 2 0 p p m 未満である。さらに、前留分と後留分の両方がセボフルラン生成ステップへとリサイクルされることができる。後留分の再利用は、好ましくは、単にポット温度が水の沸点に近づくまでより多くの塔頂揮発分を集めることによって有効化される。

【 0 0 2 1 】

本発明は以下の非限定の実施例を参照しながらより詳細に記述されるであろう。

【 実施例 】

【 0 0 2 2 】

プロセスは、分留カラム、温度検知器、凝縮器、ガス出口、液体入口および攪拌棒を備えた容器内で行われる。この蒸留容器には、セボフルラン、 H F I P および少量の H F と他の有機化合物を含むセボフルラン粗製物が充填される。多相混合物を形成するために十分な水が添加される。混合物が温められ、カラムから B F M E と他の低沸点不純物と少量のセボフルラン生成物を含有する前留分が収集される。前留分の後、セボフルラン生成物を高純度 (> 9 9 . 9 9 %) で含有する主留分が収集される。蒸留容器の温度が上昇され、 H F I P および他の高沸点不純物を含有する後留分が収集される。後留分は、さらなる精製をもって、あるいはそれ無しに、セボフルラン生成プロセスに戻されてもよい。

【 0 0 2 3 】

上記本発明の詳述は、単に、本発明の好ましい一実施態様あるいは幾つかの好ましい実施態様の詳述にすぎず、本発明の概念あるいは範囲から逸脱することなく、ここでの開示にしたがって、数多くの変更がこれら開示された実施態様に加えられ得る。したがって、上述した本発明の詳述は、いかなる意味でも本発明の範囲を限定するものではない。むしろ、本発明の範囲は、添付の請求項およびそれらと等価の事項によってのみ規定されるべきである。

フロントページの続き

(72)発明者 ジョーンズ, バリー

アメリカ合衆国 ジョージア州 3 0 9 0 7 , マーチネス, スティーブンス ウエイ 3 5 2 1

(72)発明者 スウィンソン, ジョエル

アメリカ合衆国 ジョージア州 3 0 8 0 9 , エバンス, アッシュウッド ドライブ 1 4 0 7

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 特表2003-530323(JP, A)

特開平07-280790(JP, A)

特開平11-116521(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 41/00-43/32