

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4777348号
(P4777348)

(45) 発行日 平成23年9月21日 (2011. 9. 21)

(24) 登録日 平成23年7月8日 (2011. 7. 8)

(51) Int. Cl.

C 2 5 B 3/00 (2006.01)

F 1

C 2 5 B 3/00

請求項の数 17 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2007-521964 (P2007-521964)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月14日 (2005. 7. 14)
 (65) 公表番号 特表2008-506850 (P2008-506850A)
 (43) 公表日 平成20年3月6日 (2008. 3. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/ES2005/000396
 (87) 国際公開番号 W02006/035080
 (87) 国際公開日 平成18年4月6日 (2006. 4. 6)
 審査請求日 平成20年6月14日 (2008. 6. 14)
 (31) 優先権主張番号 P200401797
 (32) 優先日 平成16年7月22日 (2004. 7. 22)
 (33) 優先権主張国 スペイン (ES)

(73) 特許権者 507022189
 メナディオナ, エスエル
 スペイン, イー-08380 パラフォル
 ズ, ポリゴン インダストリアル マス
 ピュイグバート
 (74) 代理人 100081053
 弁理士 三俣 弘文
 (72) 発明者 カスタネ アブラド, ジョアン
 スペイン, イー-08380 パラフォル
 ズ, ポリゴン インダストリアル マス
 ピュイグバート
 (72) 発明者 カジン ボラス, カルロス
 スペイン, イー-08380 パラフォル
 ズ, ポリゴン インダストリアル マス
 ピュイグバート

最終頁に続く

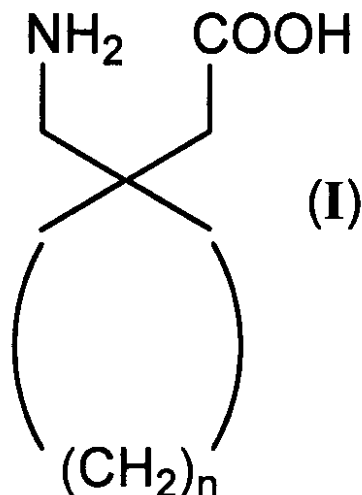
(54) 【発明の名称】 環状アミノ酸の生成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (1) の非塩化性の環状アミノ酸を生成する方法において、

【化 1】



ここで、 n は、2、3、4 から選択された整数であり、

(A) 無機酸による化学式(1)の環状アミノ酸の付加塩の水溶液を、電気化学反応容器内で、電気分解をさせるステップと、

前記電気化学反応容器は、陰イオン選択性膜により分離された陽極区画と陰極区画とを有し、

前記電気分解は、一定電圧あるいは一定電流密度で行われ、

(B) 前記非塩化性の環状アミノ酸を、水溶液から分離するステップとを有する

ことを特徴とする環状アミノ酸を製造する方法。

【請求項2】

前記電気分解は、一定電圧で行われる

ことを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項3】

前記一定電圧は、3Vと20Vの間である

ことを特徴とする請求項2記載の方法。

【請求項4】

前記一定電圧は、8Vと13Vの間である

ことを特徴とする請求項3記載の方法。

【請求項5】

前記電気分解は、50 未満の温度で行われる

ことを特徴とする請求項1 - 4のいずれかに記載の方法。

【請求項6】

前記温度は、10 と25 の間である

ことを特徴とする請求項5記載の方法。

【請求項7】

前記陽極区画は、還元剤の水溶液を含む

ことを特徴とする請求項1 - 6のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

前記還元剤は、二酸化硫黄である

ことを特徴とする請求項7記載の方法。

【請求項9】

前記環状アミノ酸の付加塩を形成する無機酸は、塩酸(hydrochloric acid)、臭化水素酸(hydrobromic acid)、ヨウ化水素酸(hydroiodic acid)、フッ化水素酸(hydrofluoric acid) および/またはそれらの混合物から選択されるいずれかである

ことを特徴とする請求項1 - 8のいずれかに記載の方法。

【請求項10】

前記選択された無機酸は、塩酸あるいは臭化水素酸である

ことを特徴とする請求項9記載の方法。

【請求項11】

前記水溶液は、さらに水と混和する電気分解安定溶剤を含む

ことを特徴とする請求項1 - 10のいずれかに記載の方法。

【請求項12】

前記水と混和する電気分解安定溶剤は、メタノール(methanol)、エタノール(ethanol)、プロパノール(propanol)、イソプロパノール(isopropanol)、および/またはそれらの混合物からなるグループから選択されたアルコールである

ことを特徴とする請求項11記載の方法。

【請求項13】

前記水は、水とアルコールの混合液の少なくとも50容量%である

ことを特徴とする請求項12記載の方法。

【請求項14】

10

20

30

40

50

電気分解される環状アミノ酸の付加塩は、ガバペンティン塩酸塩 (gabapentin hydrochloride) であり、

前記 (B) ステップで得られた生成物は、非塩化性のガバペンティンであることを特徴とする請求項 1 - 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

前記水溶液内のガバペンティン塩酸塩の濃度は、10重量%と15重量%の間である

ことを特徴とする請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

前記の得られたガバペンティンは、20ppm未満の無機酸陰イオンしか有さないことを特徴とする請求項 14 または 15 のいずれかに記載の方法。 10

【請求項 17】

前記の得られたガバペンティンは、10ppm未満の無機酸陰イオンしか有さないことを特徴とする請求項 16 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

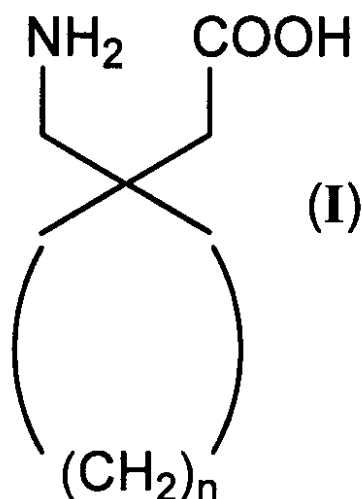
本発明は、高純度の環状アミノ酸特にギャバペンティンを製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

化学式 (I) の構造を有する環状アミノ酸

【化 1】



(ここで n は、2、3、4 から選択された整数である) は、良好な薬理学特性を有する。この環状アミノ酸は、脳障害 (例えば、てんかん、運動機能低下症等) の治療に用いられる。この環状アミノ酸は、脳機能の改善、特に高齢患者のその治療に有益である。n = 2 の化合物は、シクロペンタン環 (cyclopentane ring) で、n = 3 では、環はシクロヘキサン環 (cyclohexane ring) であり、n = 4 は、環はシクロヘプタン環 (cycloheptane ring) である。特に、ギャバペンティン (n = 3 の化学式 (I) の化合物) は、最上級の薬理学特性を有する化合物である。 40

【0003】

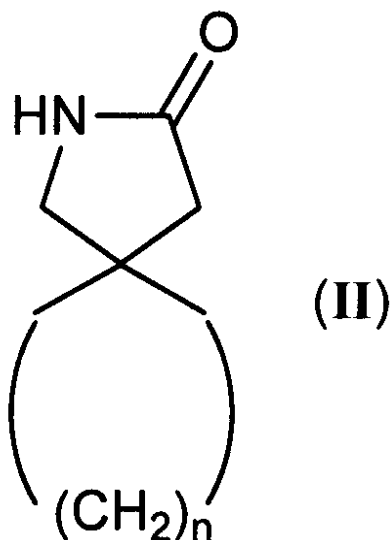
特許文献 1 は、化学式 (I) の化合物 (ギャバペンティンを含む) とこの化合物の製造方法を開示する。特許文献 1 は、無水結晶ギャバペンティン (anhydrous crystalline gabapentin) を塩酸塩 (hydrochloride) から得る方法を記載している。この方法は、塩基性イオン交換樹脂 (basic ion exchange resin) を用いて、塩酸塩の水溶液を処理し 50

、その後、エタノール／エーテルの混合液内で晶出する。

【 0 0 0 4 】

特許文献 2、3 は、前記の環状アミノ酸を得る別の方法を記載している。この方法は、化学式 (I I) のラクタムを中間体として用いる。

【化 2】



10

20

ここで、 n は 2、3、4 から選択された整数である。

【 0 0 0 5 】

例えば、ラクタム (I I) (ここで、 $n = 3$) を塩酸塩で加水分解することにより、ギャバペンティン塩酸塩 (gabapentin hydrochloride) が得られる。これをイオン交換樹脂で処理することにより、遊離アミノ酸のギャバペンティンに変換する。これは、特許文献 1 に開示された方法に類似する。

【 0 0 0 6 】

化学式 (I) の環状アミノ酸を得る別の方法が、実用的方法として、開示されている。これは、例えば、特許文献 4 に開示されたギャバペンティンを製造する方法である。この方法は、中間体として、無機酸 (例えば塩酸塩) による化学式 (I) の環状アミノ酸の付加塩 (an addition salt of amino acid with a mineral acid) を用いるが、簡単な製造工程と安価な試薬の使用が課題として残る。

30

【 0 0 0 7 】

【特許文献 1】スペイン特許第 E S 4 4 3 7 2 3 - A 号明細書

対

応日本出願：特開昭 5 1 - 8 8 9 4 0 号

【特許文献 2】欧州特許第 E P 4 1 4 2 7 3 - A 2 号明細書

対応

日本出願：特開平 0 3 - 8 1 7 9 3 号

【特許文献 3】欧州特許第 E P 4 1 4 2 7 5 - A 2 号明細書

対応

40

日本出願：特開平 0 3 - 9 0 0 5 4 号

【特許文献 4】欧州特許第 E P 4 3 2 5 0 4 - A 2 号明細書

対応

日本出願：特開平 0 3 - 1 7 6 4 5 9 号

【特許文献 5】欧州特許第 E P 4 1 4 2 6 3 - A 2 号明細書

対応

日本出願：特開平 0 3 - 9 0 0 5 3 号

【特許文献 6】国際公開第 W O 0 1 / 0 9 7 6 1 2 - A 1 号明細書

【特許文献 7】欧州特許第 E P 3 4 0 6 7 7 - A 2 号明細書

対応

日本出願：特開平 0 2 - 1 1 5 4 6 号

【特許文献 8】国際公開第 W O 0 0 / 0 1 6 6 0 - A 1 号明細書

【特許文献 9】欧州特許第 E P 1 1 7 4 9 1 8 - A 2 号明細書

50

【特許文献10】国際公開第WO02/34709-A2号明細書

【特許文献11】米国特許第US2003/0119908-A1号明細書

【特許文献12】国際公開第WO03/089403-A1号明細書

【特許文献13】国際公開第WO98/28455-A1号明細書

【特許文献14】国際公開第WO02/44123-A1号明細書

【特許文献15】国際公開第WO00/58268-A1号明細書

【非特許文献1】“Ion exchange membranes”, T. Sata, Royal Society of Chemistry, 2004 (ISBN: 0 85404 590 2)

【0008】

化学式(I)の環状アミノ酸を、無機酸による環状アミノ酸の付加塩から得る方法が直面する重大な問題は、化学式(I)の環状アミノ酸、特にギャバペンティンを、薬剤生成の活性成分として使用するのに適した品質を具備しなければならないことである。

10

【0009】

特許文献5に開示されているように、無機酸の陰イオン(例えば塩化物)が存在することにより、化学式(I)の環状アミノ酸とそれを薬剤に製造する際に、安定性の問題が発生する。これは、化学式(II)のラクタムが不純物として生成されることが原因である。

【0010】

貯蔵中にラクタムが生成するのを押さえるために、特許文献5は、化学式(I)の環状アミノ酸は、環状アミノ酸に対し無機酸の陰イオンを20ppm未満にしなければならないと記載している。

20

【0011】

特許文献6によれば、20ppmを超える無機酸陰イオンを有するギャバペンティンを有する薬剤生成は、安定化処理を1年間行った後、ラクタムの量が0.2重量%以上増加しない場合は、安定する。

【0012】

別の解決方法、即ち、無機酸の陰イオンを無くし、遊離アミノ酸形態の化学式(I)の環状アミノ酸を、無機酸による環状アミノ酸の付加塩から得る方法が、見出された。

【0013】

別の解決方法、即ち、無機酸による環状アミノ酸の付加塩、例えば塩酸塩からギャバペンティンを得る方法が、見出されている。

30

【0014】

特許文献1, 2, 3, 7, 8, 9は、塩基性イオン交換樹脂(basic ion exchange resin)を用いる解決方法を記載している。

【0015】

この方法は、無機酸によるギャバペンティンの付加塩を、水あるいは短鎖アルコールに溶解する。その後、この溶液を、塩基イオン交換樹脂を充填したクロマトグラフィー・コラムを通過させて抽出する。かくしてギャバペンティンが最終的に分離される。

【0016】

特許文献10は、強陽イオン交換樹脂の使用を記載している。ギャバペンティンがこの樹脂に固定され、無機酸陰イオンが、水による抽出により取り除かれる。

40

【0017】

この同一の方法を用いて、特許文献11は、ギャバペンティンに対し、ギャバペンティン塩酸塩を5ppm以下しか含まない安定したギャバペンティン組成物について記載している。さらに、ギャバペンティンの量に対し、塩化ナトリウム(sodium chloride)を20ppm以上含む安定したギャバペンティン組成物について記載している。

【0018】

しかし、この化合物を得る方法は、産業的規模では不利となる欠点を有する。

【0019】

主要な欠点として、大量の溶剤(脱塩(イオン)水または短鎖アルコール)が必要

50

である点である。前記操作を行うためにイオン交換樹脂を充填したクロマトグラフィー・コラムが必要である。樹脂の再生が必要である。溶出液の測定と収集に必要な大量の材料が必要である。ラクタムの生成を阻止するために低温での大量の流体の蒸発が必要である。無機酸陰イオンを十分低い値に還元するのに必要な時間が長い。少量の無機酸陰イオンしか有さないギャバペンティンを容易に得ることの難しさがある。

【 0 0 2 0 】

特許文献 1 2 は、イオン交換樹脂の使用について記載するが、イオン交換樹脂は、クロマトグラフィー・コラムに充填されず、固体相の反応剤 (reagent) として、無機酸によるギャバペンティンの付加塩の溶液に直接添加される。その後、樹脂を分離し、遊離アミノ酸のギャバペンティンの溶液が得られる。

10

【 0 0 2 1 】

この方法は、かなりの量の樹脂の処理を必要とする。樹脂は、新たに使用する前に再生しなければならず、少量の無機酸陰イオンしか有さない最終製品を得ることが困難である。

【 0 0 2 2 】

少量の無機酸陰イオンしか有さないギャバペンティンを製造する別の解決方法は、適宜の溶剤を選択することにより、選択的な沈殿を達成するために、アミンを添加する。

特許文献 1 3 は、ギャバペンティンの同質異像 (I I I 形式と称する) を分離する方法を記載する。アミンの塩酸塩は溶解保持される。

特許文献 1 4 は、アミンを添加した後、ギャバペンティンは溶解状態で保持され、沈殿したアミン塩酸塩を取り除く。

20

【 0 0 2 3 】

これらの方法は欠点を有し、中でも得られた生成物は、中和ステップで使用される相当量のアミンで汚染されている。そして、これらは、その後、純化ステップを用いて取り除かなければならない。

【 0 0 2 4 】

無機酸によるギャバペンティンの付加塩からギャバペンティンを得る別の解決方法は、特許文献 1 5 に記載されている。この特許文献 1 5 は、アミノ酸の等電点に対応する p H に調整されたギャバペンティン塩酸塩の水溶液のダイアフィルトレーション (diafiltration) を提案している。

30

【 0 0 2 5 】

しかし、これらのプロセスの欠点の中でも、高圧ポンプを用いた高価な設備で作業する必要性、および所定の品質パラメータの範囲内で生成物を得るための長い処理時間を必要とすることが述べられており、特に、それらは p p m のオーダーの組成物に関連する場合にはなおさらである。

【 0 0 2 6 】

それ故に、無機酸による環状アミノ酸の付加塩から、化学式 (I) の非塩化性の環状アミノ酸を得る別の方法が必要となっている。これにより、処理時間の短縮と大量の溶剤を処理することを減らし、これにより、少量の無機酸陰イオンしか有さない環状アミノ酸を得ることができる。

40

【 0 0 2 7 】

特に、その広範囲にわたる商業的利用のために、ギャバペンティンを生成する別の方法が必要とされている。

【 0 0 2 8 】

本発明者らは、少量の無機酸しか有さない化学式 (I) の環状アミノ酸を、無機酸による環状アミノ酸の付加塩から電気化学的方法により得ることが、望ましいことを見出した。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 2 9 】

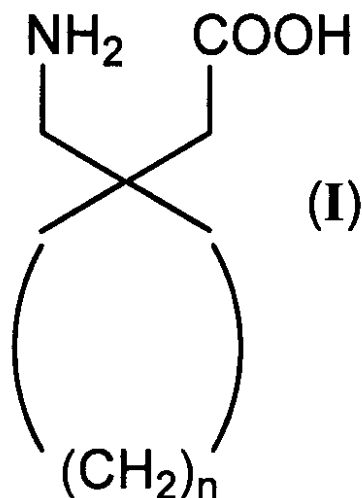
50

本発明の目的は、電気化学方法を適用することにより、化学式（Ⅰ）の非塩化性の環状アミノ酸を得る方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0030】

化学式（Ⅰ）の非塩化性の環状アミノ酸を生成する方法において、
【化3】



10

20

ここで、 n は、2、3、4 から選択された整数であり、

（A） 無機酸によるアミノ酸の付加塩の水溶液を、電気化学反応容器内で、電気分解をさせるステップと、

前記電気化学反応容器は、陰イオン選択性膜により分離された陽極区画と陰極区画とを有し、

前記電気分解は、一定電圧あるいは一定電流密度で行われ、

（B） 前記非塩化性の環状アミノ酸を、水溶液から分離するステップとを有する

30

ことを特徴とする環状アミノ酸を製造する方法。

【0031】

本明細書において、非塩化性の環状アミノ酸は、100 ppm以下、好ましくは20 ppm以下、より好ましくは5 ppm以下しか無機酸陰イオンを有さない環状アミノ酸である。

【実施例】

【0032】

出発材料

電気分解される化合物は、無機酸による化学式（Ⅰ）の環状アミノ酸の付加塩である。

40

【0033】

好ましくは、電気分解される環状アミノ酸の付加塩は、ギャバペンティン付加塩であり、得られた生成物は、非塩化性のギャバペンティンである。

【0034】

前記の化合物は、特許文献1の実施例1、3、4に記載された方法、あるいは特許文献2の実施例9に記載された方法のいずれかを用いて準備することができる。

【0035】

本明細書において、環状アミノ酸とギャバペンティンは、遊離アミノ酸に関連する。

【0036】

50

環状アミノ酸のアミノ基が、酸で中和されると、アミノ酸の付加塩は、前記酸で形成される。

【 0 0 3 7 】

化学式 (I) の環状アミノ酸の付加塩は、無機酸と強有機酸で形成できる。無機酸の一例としては、塩酸 (hydrochloric acid)、臭化水素酸 (hydrobromic acid)、ヨウ化水素酸 (hydroiodic acid)、フッ化水素酸 (hydrofluoric acid)、硫酸 (sulfuric acid)、リン酸 (phosphoric acid) であり、強有機酸 (strong organic acid) の一例としては、メタンスルホン酸 (methanesulfonic acid)、ベンゼン・スルホン酸 (benzene sulfonic acid)、p - トルエンスルホン酸 (p-toluenesulfonic acid) である。

【 0 0 3 8 】

環状アミノ酸による付加塩を形成する無機酸は、好ましくは本発明の方法の為に選択され、例えば、塩酸 (hydrochloric acid)、臭化水素酸 (hydrobromic acid)、ヨウ化水素酸 (hydroiodic acid)、フッ化水素酸 (hydrofluoric acid) および / またはその混合物である。より好ましくは、この選択された無機酸は、塩酸 (hydrochloric acid)、臭化水素酸 (hydrobromic acid) である。

【 0 0 3 9 】

特に好ましい付加塩は、ギャバペンティン塩酸塩 (gabapentin hydrochloride) とギャバペンティン臭化水素酸塩 (gabapentin hydrobromide) である。

【 0 0 4 0 】

無機酸による環状アミノ酸の付加塩の溶液は、電流が流れ、電気分解が行われるような水溶液である。この水溶液は、さらに水と混和する電気分解時に安定した溶剤を含む、すなわち電気分解をする状態で安定している。例えば、アルコールは、これらの溶剤の1つである。アルコールは、好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールおよび / またはそれらの混合物から構成されるグループから選択される。

【 0 0 4 1 】

水性アルコール溶液 (hydroalcoholic solution) の場合には、水は、通常、水 / アルコールの混合液の少なくとも 5 0 容積 % を占める。好ましくは、水は、水 / アルコール混合物の主要構成成分である。

【 0 0 4 2 】

溶液中の無機酸による環状アミノ酸の付加塩の濃度は、電気分解を実行するのに選択された溶剤中の前記付加塩の溶解度により、決定される。

【 0 0 4 3 】

当業者は、本発明の方法を実行するのに最適な濃度を、繰り返し作業で容易に決定できる。

【 0 0 4 4 】

通常、選択された溶剤システム中で溶質の最大濃度で作業できるように、意図され、かくして、良好な収率が得られる。

【 0 0 4 5 】

出発化合物がギャバペンティン塩酸塩の場合、すなわち塩酸によるギャバペンティンの付加塩の場合には、水溶液中でその濃度は、通常 1 0 重量 % から 1 5 重量 % の間である。

【 0 0 4 6 】

電気化学反応容器

本発明の方法の電気分解ステップは、陰イオン選択性膜により分離された陽極区画と陰極区画とを有する電気化学反応容器内で実行される。

【 0 0 4 7 】

この方法は、電気分解ステップを通して、両方の区画で等しい一定圧力の下で行われる。

【 0 0 4 8 】

電気化学反応容器の利用可能な面積は、本発明の方法に必須のパラメータではない

10

20

30

40

50

。その理由は、電気化学プロセスの条件は、当業者に公知の手段により、各反応容器内に適合できるからである。典型的な電気化学反応容器の一例は、 4 m^2 と 8 m^2 の間の面積を有する。

【0049】

電極間の距離は、 15 mm と 20 mm の間である。

【0050】

陽極区画に配置される陽極は、金属から一般的に形成される。この金属は、ハロゲン分子の形成に起因して、その周囲に生成される酸化状態に耐えることのできる。陽極は、通常、貴金属（例、ルテニウム（ruthenium）、イリジウム（iridium））でコーティングされたチタンから形成される。これらは、その後、電気化学プロセスの作用により酸化物に変換される。これらの陽極は、酸素進化している陽極（oxygen-evolving anode）と称する。陽極内に存在する酸化状態にあまり耐えないような他の金属製陽極も使用することができるが、その寿命は限られており、早めの交換が必要である。

10

【0051】

陰極区画に配置される陰極は、低水素過電圧を有する元素から形成される。例えば、銅、プラチナ処理したチタン、ステンレス・スチール、ニッケルまたは鉄である。水素が、この区画内で生成され、従って陰極は、酸化の問題を有さない。

【0052】

陰イオン選択性膜（selective anionic membrane）は、陰極区画内の陰イオンが、選択的に陽極区画内に通過できるような膜である。そこでそれらはアノードで放電されるが、この膜は、環状アミノ酸を通過させない。

20

【0053】

ギャバペンティン塩酸塩の溶液を陰極区画内に有する場合には、塩化物イオンは、陰イオン選択性膜を通過して、陽極区画内に移動する。そこで、それらは塩化ガスの形態で放出される。この膜は、ギャバペンティンが陽極区画内に通過するのを阻止する。

【0054】

陰イオン膜の製造と構造は、非特許文献1に記載されている。

【0055】

本発明の方法を実行するのに適した陰イオン選択性膜の市販品の一例は、以下のものがある

30

- ・ IONAC MA 3475 と IONAC MA 7500（Sybron Chemicals社から市販されている）
- ・ SYBRON MA シリーズ（Sybron Chemicals社から市販されている）、
- ・ SELEMION（旭硝子社から市販されている）。

【0056】

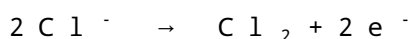
電気化学反応

無機酸による化学式（I）の環状アミノ酸の付加塩（例えばギャバペンティン塩酸塩あるいはギャバペンティン臭化水素酸塩）の水溶液（最終的に水性アルコール溶液）が、電気化学反応容器の陰極区画内に導入される。陽極区画は水で充填される。

【0057】

ギャバペンティン塩酸塩の水溶液の電気分解の場合には、陽極で発生する電気化学反応は、陰イオン塩化物の放出からなる。塩化物が塩素ガスを生成する。

40



【0058】

電気分解プロセスにおいて、ハロゲン化物の陰イオンは、陰極区画から陰イオン選択性膜を介して、陽極に移動する。そこで、それらは、ハロゲン分子の形で放出される。無機酸の陰イオンが、塩化物イオン又は臭化物イオンの場合には、塩素又は臭素が、陽極にそれぞれ形成される。

【0059】

陽極区画内のハロゲン分子の存在は、陽極の寿命を短くする方向に作用し、陰イオン選択性膜の有効性を低減させる。その理由は、ハロゲン分子は、酸化剤に対し、敏感だ

50

からである。

【0060】

このために、本発明の方法は、前記のハロゲンを取り除くシステムを有することが望ましい。ハロゲンを吸収し、それを還元溶液（例えば、亜硫酸水素ナトリウム（sodium bisulfite）あるいは水酸化ナトリウム溶液（sodium hydroxide solution））を有するトラップ・システム内に導く真空システムが、前記のハロゲン除去を実行するのに用いられるシステムの1つである。

【0061】

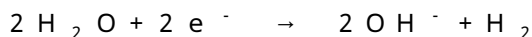
ギャバペンティン塩酸塩を本発明の方法の出発材料として用いる場合には、陽極内で生成された塩素は、水酸化ナトリウム溶液内に吸収される。これにより、次亜塩素酸ナトリウム溶液（sodium hypochlorite solution）を得ることができ、これは、ギャバペンティン塩酸塩を、ホフマン転位的手段により特許文献1に記載された方法により合成するのに用いられる。同一の方法が、ギャバペンティン臭化水素酸塩を用いる場合にも適用できる。これにより、この場合は、次亜臭素酸ナトリウム溶液（sodium hypobromite solution）が得られる。

【0062】

陽極内で形成されるハロゲンを除去する別のシステムは、陽極区画内に還元剤の水溶液を入れることを含む。本発明の方法においては、還元剤は、溶液内にイオンを生成しない。このイオンは、ギャバペンティンを生成する電気化学方法と干渉することがある。二酸化硫黄溶液（sulfur dioxide solution）を用いることが特に好ましい。0.3重量%と0.7重量%の間の二酸化硫黄を含む水溶液を使用するのが、さらに好ましい。

【0063】

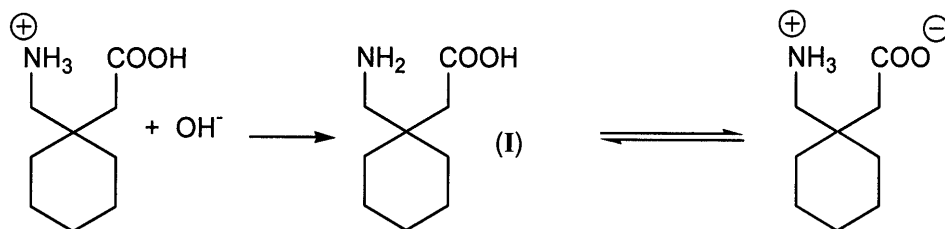
陰極区画内において、陰極の電気化学反応は、水素の放出とヒドロキシル・イオン（hydroxyl ion）の生成からなる。



【0064】

ギャバペンティン塩酸塩の水溶液の電気分解の場合には、ヒドロキシル・イオンは、陰極の周囲の領域で、ギャバペンティンの付加塩を中和し、その結果、電気的に中性のギャバペンティン（I）が形成される。ギャバペンティンは、その内部の塩と平衡状態にあり、これもまた電気的に中性である。

【化4】



【0065】

環状アミノ酸の水溶液は、陰極区画内で得られ、この溶液から、従来公知の技術（例えば、真空中で50℃以下の温度でも蒸発）により、アミノ酸を分離できる。

【0066】

電気分解プロセスのパラメータ

電気分解のプロセスは、一定電圧あるいは一定電流密度で行われる。

【0067】

2つの電極間の電圧即ち電位差は、イオンの移動を引き起こす力、すなわち電流強度密度である。

【0068】

電流密度は、電極の単位表面に対する電流の強度である。電気分解反応の場合においては、電流強度は、溶液内で分解するイオンにより生成される。

【 0 0 6 9 】

当業者は、本発明の動作条件を、経済的に実行可能であるように、陽極における環状アミノ酸の酸化が阻止されるような動作条件を、試行錯誤により、決定できる。

【 0 0 7 0 】

一定電流密度で電気分解方法を実行する場合には、電気化学反応容器と、電流の強度と電圧のパラメータは、陽極における環状アミノ酸の放電が、40 Vを超えないようにすること、経済的に有利な方法を得るためには、3 V以下の電圧で行うように、調整する。

【 0 0 7 1 】

電気分解のプロセスは、本発明においては一定電圧で行われる。この一定電圧は、3 Vと20 Vの間で、より好ましくは、8 Vと13 Vの間である。

10

【 0 0 7 2 】

電気分解のプロセスにおいて、3 V以下の電圧を使用することは、得られた環状アミノ酸の品質特性の観点から悪くはないが、より大きな産業上の設備あるいはより長い処理時間を必要とする。

【 0 0 7 3 】

電気分解方法をより高い電圧（例えば40 V台）で行う場合には、収率の損失が発生する。その理由は、環状アミノ酸が、陽極の方向に移動し酸化する傾向が大きくなるからである。

【 0 0 7 4 】

電圧値が、電流値と抵抗値の積に等しいことを考慮すると、本発明の方法における一定電圧により、陰極区画内に含まれる溶液による抵抗値に応じて、システムの電流強度が変化することになる。

20

【 0 0 7 5 】

ハロゲン化物イオン（halide ion）が陽極区画に移動すると、抵抗が増加する。言い換えると、陰極区画内にある無機酸による環状アミノ酸の付加塩の溶液の導電性は、減少する。溶液の導電性は、その中にあるハロゲン化物イオンの濃度に比例する。初期の導電性値は、通常40 mSと60 mSの間である。しかし、プロセスの終了時においては、それらは、通常150 μ Sと300 μ Sの間である。

【 0 0 7 6 】

従って、初期の電流密度は、電圧と陰極区画内の無機酸による環状アミノ酸の付加塩の濃度によって決まる。開始時の電流密度の一般の値は、500 A/m²と2,000 A/m²の間であり、より好ましくは、1,000 A/m²と1,500 A/m²の間である。

30

【 0 0 7 7 】

電気分解のプロセスを通して、電流密度は、ハロゲン化物イオンが陽極区画の方向に動くにつれて、小さくなる。陰極区画は、電荷を有さない環状アミノ酸が多くなる。電気分解終了時における電流密度の一般的な値は、30 A/m²と70 A/m²の間である。

【 0 0 7 8 】

環状アミノ酸の溶液が導電状態でなくなり、そして導電性が無くなるにつれて、電流密度は所定の最低値に達すると、電気化学反応は終了する。

40

【 0 0 7 9 】

陽極区画内のpHも、電気分解が進行するにつれて、同様に変わる。電気分解開始時のpHは約1である。その理由は、陽極区画は、無機酸による環状アミノ酸の付加塩の溶液を含むからである。電気分解終了時のpHは、中性領域に近づくが、その理由は、環状アミノ酸の溶液を含むからである。

【 0 0 8 0 】

導電率（導電性）の減少とpH値の増加は、本発明の方法の全工程を通して、陰極区画で観測される。

【 0 0 8 1 】

50

前述したように、導電性は、陰極区画内の無機酸の陰イオン濃度に比例し、その結果、導電性を連続的に制御することが可能であり、同時に、溶液内の陰イオンの濃度が、品質パラメータとして確立された濃度に対応する時に、反応を終了させることができる。この前記濃度は、環状アミノ酸に対する無機酸の陰イオンの20ppm未満あるいは以上である。この値は、当業者が適当と認めるものであり、最新の従来技術に示されている。

【0082】

本発明の方法において、電気分解のプロセスは、不純物としてのラクタムの形成が阻止されるような温度で行われる。この温度は、好ましくは50 未満であり、より好ましくは10 と25 の間である。

【0083】

この温度は、当業者に公知の装置を用いて、所定値の間に維持される。プレート型熱交換器は、外部回路を介して溶液を冷却するが、このような装置の一例である。

【0084】

選択された温度範囲が、無機酸による環状アミノ酸の付加塩が、陰イオン選択性膜を通過するのを最小にし、生産効率を上げる。

【0085】

非塩化性の環状アミノ酸の分離

本発明の方法においては、非塩化性の環状アミノ酸が、水溶液最終的には含水アルコール(hydroalcoholic)溶液内に存在し、陰極区画の溶液が、当業者に公知の技術、例えば、蒸発(evaporation by distillation)、霧状化(atomization)、ターボ乾燥(turbo-drying)により、分離される。

【0086】

例えば、環状アミノ酸の水溶液の蒸発の場合には、温度が50 を超えない(50 以上ではラクタムを不純物として生成する)ようにして、真空引きの手段により、乾燥状態になるよう蒸発させる。水溶液は、通常10 と25 の間の温度で、蒸発する。真空は、通常133Paと1,333Pa(1-10mmHg)の間である。

【0087】

非塩化性の環状アミノ酸を、その後、メタノール、エタノール、イソプロパノールからなるグループから選択された溶剤の中で、結晶化する。

【0088】

本発明の方法により得られた非塩化性の環状アミノ酸は、環状アミノ酸の量に対し、無機酸の陰イオンは10ppm未満であり、3ppm未満の値が一般的である。ラクタムの成分については、通常値は、0.01重量%以下であり、0.001重量%未満の値にすることも可能である。

【0089】

本発明の方法により、無機酸の陰イオンの量がギャバペンティンに対し20ppm未満となるような非塩化性のギャバペンティンが製造できる。無機酸陰イオンの量は、好ましくは10ppm未満である。無機酸の陰イオンが0ppmの非塩化性のギャバペンティン、すなわち、陰イオンの完全に取り除いた非塩化性のギャバペンティンも得ることができる。これは、イオン交換樹脂を用いる方法の場合には困難なことであった。

【0090】

本発明の方法の間の環状アミノ酸の喪失は、2%以下である。

【0091】

本発明の方法により、単純なステップで、化学式(I)の非塩化性の環状アミノ酸を得ることができる。本発明の方法は、良好な生産効率と高品質で、且つラクタムの量が少なく、当業者の品質パラメータによって、無機酸陰イオンの量も3ppm未満である。本発明の方法により、生成物およびその薬剤構成の両方が安定的にできる。

【0092】

本発明の方法により、無機酸陰イオンの容量は、オンラインで制御可能であり、反応を、所定のパラメータに達したときに、停止させる。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 3 】

以下の実験例は、本発明の実施例の詳細な説明とその利点を当業者に提供するためのものである。

【 0 0 9 4 】

実験例

実験例 1 ギャバペンティンの製造

2 0 0 k g のギャバペンティン塩酸塩と 1 , 5 0 0 k g の脱イオン水からなる水溶液を陰極区画内に配置した。0 . 5 重量 % の二酸化硫黄の水溶液 5 , 0 0 0 k g を陽極区画内に配置した。これらの区画を有する電気化学反応容器の有効表面積は、6 m² である。陽極区画は、酸素放出陽極を有し、陰極区画は、ステンレス・スチール製の陰極を有する。これらは、SYBRON MA シリーズ (Sybron Chemicals 社より市販されている) の陰イオン選択性膜により分離されている。

10

【 0 0 9 5 】

循環ポンプが駆動され、1 1 V の一定電圧が電気分解用に設定された。

【 0 0 9 6 】

次のパラメータ値が電気化学方法の間記録された。電流密度と、陰極区画の導電率 (導電性) と pH である。

【 0 0 9 7 】

電流密度は、1 , 2 5 0 A / m² の初期値から 5 0 A / m² の最終値まで徐々に減少した。陰極区画の導電率も、同時に、5 0 m S の初期値から 2 0 0 μ S の最終値まで減少し、pH 値は 1 から 7 になった。

20

【 0 0 9 8 】

電気分解は、陰極区画の溶液の温度を 1 5 に維持しながら行われた。これは、外部プレート熱交換器により行われた。

【 0 0 9 9 】

電気分解が上記のパラメータで終了すると、陰極区画の溶液を蒸発器内に放出した。

【 0 1 0 0 】

水を、1 3 3 P a と 1 , 3 3 3 P a (1 - 1 0 m m H g) の間の真空度と、1 0 と 2 5 の間の温度で、乾燥状態になるまで蒸発させた。

30

【 0 1 0 1 】

蒸発が終了すると、1 , 5 0 0 k g のイソプロパノールを添加して、溶解が完全であることをチェックするため、還流温度 (reflux temperature) で、可能な限り短い時間加熱した。その後、溶液を 0 に冷却して、ギャバペンティンを沈殿 (precipitation) により得た。

【 0 1 0 2 】

かくして得られた固体をフィルタ処理し、無水イソプロパノール (anhydrous isopropanol) で洗浄し、室温で高真空の回転ドラム中で乾燥させた。

【 0 1 0 3 】

かくして、約 1 5 0 k g のギャバペンティンが得られた。

40

【 0 1 0 4 】

塩化物の量を、モア方法 (Mohr method) の滴定 (titration) により決定し、その結果、1 0 p p m 未満の値が得られた。

【 0 1 0 5 】

ラクタムの量は、H P L C により決定され、0 . 0 1 % 未満の値が得られた。

【 0 1 0 6 】

以上の説明は、本発明の一実施例に関するもので、この技術分野の当業者であれば、本発明の種々の変形例を考え得るが、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。

フロントページの続き

審査官 國方 康伸

(56)参考文献 特開平 0 1 - 1 0 2 0 4 9 (J P , A)
特開昭 6 2 - 2 1 0 0 0 7 (J P , A)
特公昭 3 5 - 0 0 7 6 6 7 (J P , B 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C25B 3/

C07C 227/

C07C 229/