(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2008-69152
(P2008-69152A)
(43)公開日　平成20年3月27日(2008.3.27)

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
C07J 9/00 (2006.01)	C07J 9/00	4C091

審査請求 未請求　請求項の数 14　ＯＬ　（全 6 頁）

(21)出願番号　特願2007-235443 (P2007-235443)
(22)出願日　平成19年9月11日 (2007.9.11)
(31)優先権主張番号　MI2006A001735
(32)優先日　平成18年9月12日 (2006.9.12)
(33)優先権主張国　イタリア(IT)

(71)出願人　507010496
ディファルマ・フランシス・ソシエタ・ア・レスポンサビリタ・リミタータ
Ｄｉｐｈａｒｍａ　Ｆｒａｎｃｉｓ　Ｓ．ｒ．ｌ．
イタリア２００２１バランツァーテ（ミラノ）、ヴィア・ビッソーネ５番
(74)代理人　100068526
弁理士　田村　恭生
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100087114
弁理士　齋藤　みの里
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏

最終頁に続く

(54)【発明の名称】コラン酸の製造方法

(57)【要約】　（修正有）
【課題】ブタ胆汁を原料にして高純度コラン酸、特にケノデオキシコール酸およびヒオデオキシコール酸、あるいはウルソデオキシコール酸などの他の有効な医薬の製造中間体として、適切となる高純度形態にて回収する、単純かつ工業的に適用可能な方法を提供する。
【解決手段】ａ）ブタ胆汁・アルカリ水酸化物による加水分解；ｂ）制御されたｐＨにおける連続抽出によるコラン酸塩の粗製混合物の回収；ｃ）これらのクロマトグラフィーによる分離；およびｄ）該酸の精製形態での回収，を含む方法。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
高純度のヒオデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸の製造方法であって：
a）ブタ胆汁のアルカリ水酸化物による加水分解；
b）制御されたpHにおける連続抽出によるコラン酸塩の粗製混合物の回収；
c）これらのクロマトグラフィーによる分離；および
d）該酸の精製形態での回収
を含む方法。
【請求項２】
第一抽出物における混合物が3～6の範囲のpHまで酸性化される、請求項１工程b）記載の方法。
【請求項３】
抽出溶媒がエステル溶媒である、請求項２記載の方法。
【請求項４】
コラン酸混合物が対応するナトリウム塩形態にて水相に連続抽出される、請求項１工程b）記載の方法。
【請求項５】
クロマトグラフィーにおける固定相がイオン交換樹脂または吸着樹脂である、請求項１工程c）記載の方法。
【請求項６】
吸着樹脂がAmberlite（登録商標）、Polyclar（登録商標）、Sephadex（登録商標）およびDIAION（登録商標）樹脂から選択される、請求項５記載の方法。
【請求項７】
DIAION（登録商標）樹脂がDIAION（登録商標）HP 20 SSである、請求項６記載の方法。
【請求項８】
クロマトグラフィーにおける移動相が水、C_1-C_6アルカノールまたはその混合物である、請求項１工程c）記載の方法。
【請求項９】
溶出が100％水～100％メタノールの範囲の水-メタノール勾配である、請求項８記載の方法。
【請求項１０】
ケノデオキシコール酸がカルボン酸による処理、ケノデオキシコール酸を溶解しうる溶媒混合物による30～60℃の範囲の温度における処理、および該酸の結晶化を含む工程により回収される、請求項１工程d）記載の方法。
【請求項１１】
溶媒混合物が酢酸エチルおよびトルエンからなる、請求項１０記載の方法。
【請求項１２】
ヒオデオキシコール酸がそのマグネシウム塩の形成、ヒオデオキシコール酸を溶解しうる溶媒による30～60℃の範囲の温度における処理、および該酸の結晶化を含む工程により回収される、請求項１工程d）記載の方法。
【請求項１３】
溶媒が酢酸エチルである、請求項１２記載の方法。
【請求項１４】
前記の各請求項に従って実行される、99％以上の純度のヒオデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ブタ胆汁からの高純度コラン酸、特にケノデオキシコール酸およびヒオデオキシコール酸の新規な製造方法に関する。該酸は、生物学的に有効な医薬成分および医薬

成分の製造中間体として有用である。

【背景技術】

【０００２】

ブタ胆汁から出発するヒオデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸の多くの製造方法は知られており、例えばUS 2,758,120、US 3,006,927およびUS 5,349,074に開示されている。しかし、現在までに知られている方法は、複雑であり、従って、工業規模への適合には不十分であり、治療における直接的な使用のため、またはウルソデオキシコール酸などの他の有効な医薬の製造中間体として、十分な純度にて所望の生成物を得られない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００３】

発明の概要

a）ブタ胆汁のアルカリ水酸化物による加水分解；

b）コラン酸塩の粗製混合物の回収；

c）これらのクロマトグラフィーによる分離；および

d）該酸の精製形態での回収

を含む、新規な方法が現在、ブタ胆汁からのコラン酸、特にケノデオキシコール酸およびヒオデオキシコール酸の分離について見出された。

【０００４】

本発明は、所望のコラン酸、特にヒオデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸を、医薬的に有効な原理および他の医薬的に有効な原理の製造中間体として適切となる高純度形態にて回収する、単純かつ工業的に適用可能な方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

発明の詳細な開示

本発明の目的は、高純度の胆汁酸、特にヒオデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸の製造方法であって：

a）ブタ胆汁のアルカリ水酸化物による加水分解；

b）コラン酸塩の粗製混合物の回収；

c）これらのクロマトグラフィーによる分離；および

d）該酸の精製形態での回収

を含む方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【０００６】

出発物質として用いられるブタ胆汁は、10～80%の範囲の含水量を有し、コラン酸、特にヒオデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸およびヒオコール酸をタウリン抱合体の形態にて含むことができる。あるいは、濃縮ブタ胆汁を用いることができ、次いでこれを、新鮮な胆汁の固体含有量と同様の全固体含有量（約11%～12%）まで希釈する。

【０００７】

コラン酸の加水分解は、胆汁重量の約5%～20%、好ましくは約8%～12%の範囲の量の、アルカリ水酸化物、典型的に水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、好ましくは水酸化ナトリウムで処理することにより行うことができる。反応は、混合物を10～30時間、好ましくは18～22時間還流することにより行うことができる。

【０００８】

コラン酸粗製混合物は、対応するアルカリ塩形態にて、制御されたpHの溶媒による連続抽出、典型的には２回の抽出により回収することができる。特に、混合物は鉱酸、例えば塩酸で約3～6、好ましくは4～5の範囲のpHまで酸性化し、次いで水混和性溶媒、典型的にはエステル溶媒、例えば酢酸エチル、酢酸ブチルまたは酢酸イソプロピル、好ましくは酢酸エチルで抽出する。次いで、遊離酸としての生成物およびいくつかの副生成物を含む有機相を水で処理し、水酸化ナトリウム溶液を加えることにより、約9～13、好ましくは約1

0～12の範囲のpHまで混合物をアルカリ性化する。次いで、コラン酸混合物を対応するナトリウム塩形態にて水相に抽出し、副生成物を有機相にとどめる。水相を分離し、次の工程に直接用いる。

【０００９】

塩の形態におけるコラン酸、すなわちヒオデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸の分離は、クロマトグラフィー法、例えば固定相を含むカラムでの溶出により行うことができる。該固定相は例えばイオン交換樹脂、例えば強カチオン性、弱カチオン性、強アニオン性、弱アニオン性樹脂または吸着性樹脂、例えばAmberlite（登録商標）、Polyclar（登録商標）、Sephadex（登録商標）、DIAION（登録商標）樹脂、特にDIAION（登録商標）HP 20 SSであることができる。移動相は、水、C_1-C_6アルカノール、好ましくはメタノール、またはそれらの混合物であることができる。溶出は、アイソクラチックまたはグラジエント勾配であり、好ましくは100%水～100%メタノールの水-メタノール勾配であることができる。本法において、純粋なケノデオキシコール酸ナトリウム塩を含むフラクションおよびヒオデオキシコール酸ナトリウム塩とヒオコール酸ナトリウム塩との混合物を含むフラクションが得られる。

【００１０】

高純度のケノデオキシコール酸およびヒオデオキシコール酸は、本明細書に示されるそれぞれのフラクションから回収することができる。

【００１１】

ケノデオキシコール酸について、フラクションは、ナトリウム塩を遊離するのに十分な量のカルボン酸型有機酸、例えば酢酸で処理し、溶媒を留去し、残渣とする。残渣は、ケノデオキシコール酸を溶解しうる熱溶媒混合物；典型的には約30～60℃、好ましくは45～55℃の範囲の温度にて；例えば約1:1～1:10の範囲、好ましくは約1:5の比の酢酸エチル／トルエン混合物で処理する。未溶解物質をろ別し、得られた溶液を冷却し、99%以上の純度にてケノデオキシコール酸を結晶化する。

【００１２】

ヒオデオキシコール酸について、フラクションは、溶媒を留去し、残渣とする。残渣を水に溶解し、典型的に約90%の水酸化カリウムでpH＞12まで塩基性化し、硫酸マグネシウム溶液で、熱いまま、約30～60℃、好ましくは45～55℃の範囲の温度にて処理する。形成されたヒオデオキシコール酸マグネシウム塩を結晶化し、冷却して溶液から沈殿させる。生成物を水に懸濁させ、ろ過により回収する。混合物をpH 2程度まで酸性化し、次いで熱ヒオデオキシコール酸を溶解しうる溶媒、例えば酢酸エチルで、熱いまま、典型的に約30～60℃、好ましくは45～55℃の範囲の温度にて処理する。得られた有機相を分離し、冷却し、99%以上の純度にてヒオデオキシコール酸を結晶化する。

【００１３】

それゆえ本発明は、胆汁酸、特にヒオデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸の製法および精製方法を提供し、高純度レベル、典型的には99%以上、特に99.9%以上にて得ることができる。

【００１４】

得られたケノデオキシコール酸は治療においてそのものとして用いることができ、または同様に、ヒオデオキシコール酸は既知の方法により、さらに治療に用いられるウルソデオキシコール酸に変換することができる。

【実施例】

【００１５】

ブタ胆汁1000 gを水酸化ナトリウム100 gとともに20時間還流する。混合物を70℃の温度まで冷却し、酢酸エチル240 gおよび過酸化水素6 gを加える。形成された薄緑色混合物を37%塩酸130 gでpH 4-5まで酸性化する。二相を分離する。有機相に水140 gを加え、溶液を35%水酸化ナトリウム67 gでpH 11までアルカリ性化する。

【００１６】

分液漏斗を用いて水相を有機相から分離する。塩を形成したコラン酸を含む水相をDIAI

ON（登録商標）HP 20SS樹脂で勾配溶媒を用いて溶出し、分離する（水－水／メタノール－メタノール）。

【００１７】

樹脂による溶出は、ヒオコール酸ナトリウム塩およびヒオデオキシコール酸ナトリウム塩を含む混合物からのケノデオキシコール酸ナトリウム塩の完全な分離を提供する。

【００１８】

ケノデオキシコール酸塩を含むフラクションを集め、ナトリウム塩を遊離するのに十分な量の酢酸で処理し、溶媒を留去し、残渣とする。次いで得られた固体を酢酸エチル／トルエン1:5混合物に溶解する。不溶性であるが、熱い残渣をろ過し、得られた溶液を冷却し、生成物の結晶化を促進する。形成された沈殿をろ過し、真空乾燥する。HPLC純度99.9%のケノデオキシコール酸20 gを得る。

【００１９】

ヒオデオキシコール酸ナトリウム塩およびヒオコール酸ナトリウム塩の混合物を含むフラクションは、減圧下、溶媒を留去し、残渣を水500 gに取り、機械で撹拌し、50℃の内部温度まで加熱する。90%水酸化カリウムの溶液をpH 12まで加える。その後、硫酸マグネシウム水溶液をこれに滴加する。溶液を冷却し、形成された沈殿をろ過し、50-60℃にて真空乾燥する。該沈殿はヒオデオキシコール酸マグネシウム塩からなり、これを水200 gおよび酢酸エチル600 gと一緒に反応器に入れ；混合物を55℃の内部温度まで加熱し、35%硫酸をpH 2まで加える。相を分離し、有機相を0/-5℃まで冷却する。形成された白色沈殿をろ過し、50℃にて真空乾燥する。HPLC純度99.9%のヒオデオキシコール酸24 gを得る。

フロントページの続き

(72)発明者　ピエトロ・アッレリーニ
イタリア、サン・ドナート・ミラネーゼ、ヴィア・ゴリツィア１番
(72)発明者　ティツィアーノ・スクブラ
イタリア、パシアン・ディ・プラト、ヴィア・ボナンニ３２番
(72)発明者　ファウスト・ゴラッシーニ
イタリア、ウーディネ、ヴィア・コドロイポ３０番
(72)発明者　アンドレア・フィンコ
イタリア、ポルデノーネ、ヴィア・エッレ・デ・パオリ２５番

Ｆターム(参考) 4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE01 FF01 GG01 HH01 JJ03 KK01
LL01 MM03 NN01 PA02 PA05 PB04 QQ01 RR13 SS05