(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201217347 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100124420 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 11 日
(51)Int. Cl.： *C07D277/20 (2006.01)*
(30)優先權：2010/07/13 西班牙 201031060
(71)申請人：國際藥品股份公司 (西班牙) INTERQUIM, S. A. (ES)
西班牙
(72)發明人：馬吉拉斯 歐隆吉滋 法蘭西斯寇 MARQUILLAS OLONDRIZ, FRANCISCO (ES)；撒拉特 菲爾 喬瑟 (ES)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：2 共 12 頁

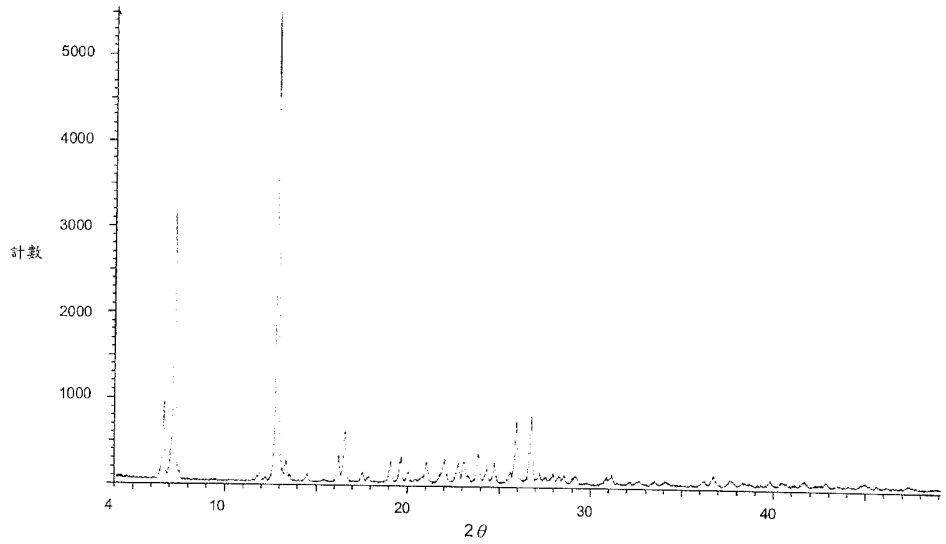
(54)名稱

用於製備非布索坦晶形A之方法

PROCESS FOR PREPARING THE CRYSTALLINE FORM A OF FEBUXOSTAT

(57)摘要

本發明係關於藉由在選自乙酸乙酯、乙酸異丙酯及甲酸乙酯之溶劑中結晶來製備非布索坦晶形A之新穎方法。



(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201217347 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100124420 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 11 日
(51)Int. Cl.： *C07D277/20 (2006.01)*
(30)優先權：2010/07/13 西班牙 201031060
(71)申請人：國際藥品股份公司 (西班牙) INTERQUIM, S. A. (ES)
西班牙
(72)發明人：馬吉拉斯 歐隆吉滋 法蘭西斯寇 MARQUILLAS OLONDRIZ, FRANCISCO (ES)；撒拉特 菲爾 喬瑟 (ES)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：2 共 12 頁

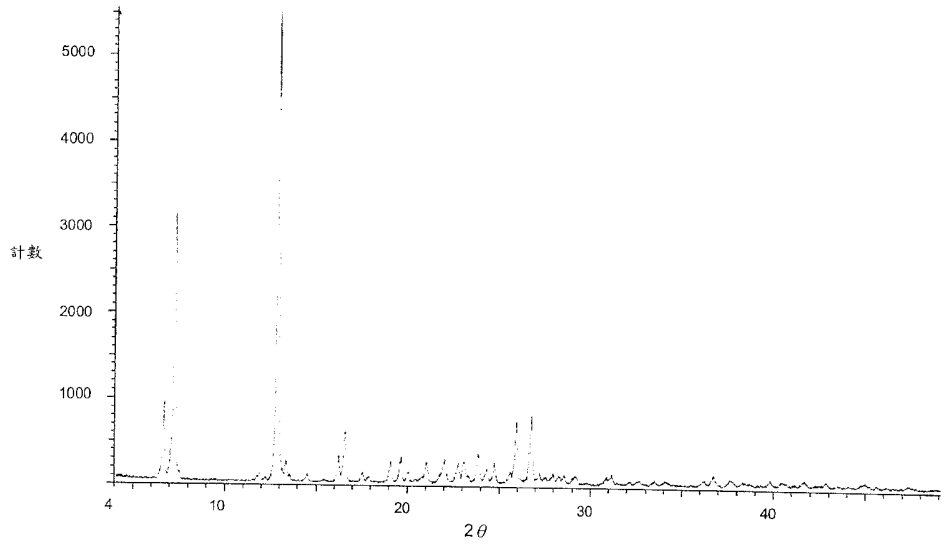
(54)名稱

用於製備非布索坦晶形A之方法

PROCESS FOR PREPARING THE CRYSTALLINE FORM A OF FEBUXOSTAT

(57)摘要

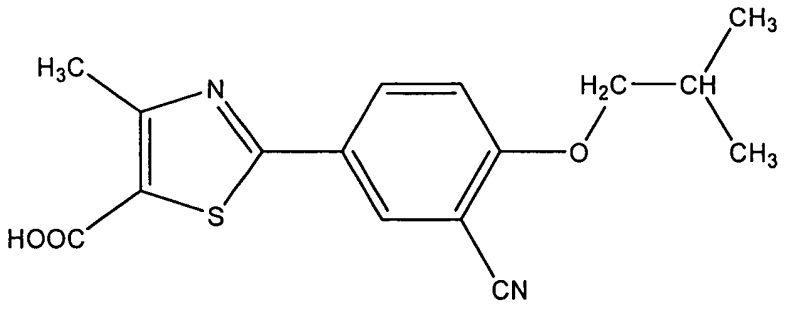
本發明係關於藉由在選自乙酸乙酯、乙酸異丙酯及甲酸乙酯之溶劑中結晶來製備非布索坦晶形A之新穎方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於製備非布索坦(2-[3-氰基-4-(2-異丁氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑-羧酸)晶形 A 之方法。非布索坦為一種顯示治療高尿酸血症之黃嘌呤氧化酶抑制劑。其結構化學式如下：



非布索坦

【先前技術】

EP1020454 記述非布索坦之多形晶形 A、B、C、D 及 G 以及其藉由在甲醇/水混合物中結晶非布索坦之製備方法，該方法取決於濃度及溫度條件。該方法亦包含非晶晶形的製備。可使用相同的相圖來產生該六種不同多形體。

然而，藉由進行不同的測定，本發明作者已發現根據 EP1020454 所述之晶形 A 製備方法係難以再現，此外，可能會產生來自其他晶形的汙染或得到非所要的晶形。

因此，需要發展可提供良好產率及高純度的製備非布索坦晶形 A 之方法。

【發明內容】

由於使用具有低沸點的單一無毒溶劑，本發明提供一種製備高產率及高純度之非布索坦晶形 A 的新穎工業方法。

藉由在特定條件下使用單一溶劑來製備晶形 A，可一致性地得到晶形 A，因為晶形 A 的製備不依賴不同溶劑之比例。

不同於上述先前技術專利，本發明方法之溫度以及乾燥條件不會影響所得到的晶形的特性，其係由於晶形 A 係藉由使用本發明的溶劑來一致性地產生。

【實施方式】

本發明之目的是提供製備非布索坦晶形 A 之方法，其包含下列步驟：

a) 在介於 50℃至溶液沸點間的溫度下，將非布索坦以每克溶質 5 至 60 毫升溶劑之比例溶解於選自由乙酸乙酯、乙酸異丙酯及甲酸乙酯所組成之群組之溶劑中；

b) 當溶劑為乙酸乙酯或乙酸異丙酯時，藉由將步驟 a)之溶液保持在介於 45℃至該混合物沸點間的溫度下 1-24 小時來形成晶體；以及

c) 藉由在室溫下冷卻，

c.1.) 並藉以靜置 3-15 小時，隨後進行過濾及乾燥，自步驟 b)之懸浮液分離出非布索坦晶形 A；或

c.2.) 當該溶劑為甲酸乙酯時，藉由攪拌 3-24 小時，隨後進行過濾及乾燥，自步驟 a)之溶液(無需經過步驟 b))來分離出非布索坦晶形 A。

在一較佳具體實例中，步驟 a)中，溶劑比例為每克溶質 10 至 50 毫升。

在另一較佳具體實例中，步驟 b)中，結晶時段為 3 至

15 小時。

在另一較佳具體實例中，步驟 c.1.)中，該時段為 8 至 10 小時。

在另一較佳具體實例中，步驟 c.2.)中，該攪拌時段為 3 至 15 小時。

實施例

實施例 1：於乙酸乙酯中之(2-[3-氰基-4-(2-異丁氧基)苯基]-4 甲基-5-噻唑-羧酸)(非布索坦)晶形 A 之製備

將 100 毫升乙酸乙酯加至 10.0 克之(2-[3-氰基-4-(2-異丁氧基)苯基]-4 甲基-5-噻唑-羧酸)。使該混合物在迴流下加熱直至完全溶解。使該溶液冷卻至 60℃，並在冷卻過程中觀察沉澱物之出現。使該混合物於 65℃下加熱並保持在該溫度 3 小時。之後，使其在室溫下冷卻 10 小時，並過濾該固體。使所得產物在 65℃真空下乾燥 15 小時。獲得 7.9 克非布索坦之純晶形 A。

實施例 2:於乙酸異丙酯中之(2-[3-氰基-4-(2-異丁氧基)苯基]-4 甲基-5-噻唑-羧酸)(非布索坦)晶形 A 之製備

將 400 毫升乙酸異丙酯加至 10.0 克之(2-[3-氰基-4-(2-異丁氧基)苯基]-4 甲基-5-噻唑-羧酸)。使該混合物在迴流下加熱直至完全溶解。使該溶液冷卻至 60℃，並在冷卻過程中觀察沉澱物之出現。使該混合物於 65℃下加熱並保持在該溫度 3 小時。之後，使其在室溫下冷卻 10 小時，並過濾該固體。使所得產物在 65℃真空下乾燥 15 小時。獲得 7.9 克非布索坦之純晶形 A。

5

實施例 3：於甲酸乙酯中之(2-[3-氰基-4-(2-異丁氧基)苯基]-4 甲基-5-噻唑-羧酸)(非布索坦)晶形 A 之製備

將 90 毫升甲酸乙酯加至 2.0 克之(2-[3-氰基-4-(2-異丁氧基)苯基]-4 甲基-5-噻唑-羧酸)。使該混合物在迴流下加熱並使其緩慢冷卻至室溫。之後，使其在室溫下持續攪拌 15 小時。過濾該懸浮液。使所得產物在 65℃下乾燥 15 小時，而獲得 1.14 克非布索坦之純晶形 A。

實施例 1 至 3 所製備之任一樣品之 X 射線圖(圖 1)以及 IR 光譜圖(圖 2)與先前技術所報告者一致。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示以本發明方法製備之非布索坦晶型 A 之 X 射線粉末繞射圖譜。其縱座標顯示以線性計數標度表示之強度值以及其橫座標顯示其繞射角 2θ°。

圖 2 顯示以本發明方法製備之非布索坦晶型 A 之 KBr 錠紀錄之 IR 光譜圖。

【主要元件符號說明】

無

201217347

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100124420

※申請日：100.7.11 ※IPC 分類：C07D 277/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於製備非布索坦晶形A之方法

Process for preparing the crystalline form A of Febuxostat

二、中文發明摘要：

本發明係關於藉由在選自乙酸乙酯、乙酸異丙酯及甲酸乙酯之溶劑中結晶來製備非布索坦晶形A之新穎方法。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a novel process for preparing the crystalline from A of febuxostat by crystallization in a solvent selected from ethyl acetate, isopropyl acetate or ethyl formiate.

七、申請專利範圍：

1. 一種製備非布索坦晶形 A 之方法，其包含下列步驟：

a) 在介於 50℃至溶液沸點間的溫度下，將非布索坦以每克溶質 5 至 60 毫升溶劑的比例溶解於選自由乙酸乙酯、乙酸異丙酯及甲酸乙酯所組成之群組之溶劑中；

b) 當溶劑為乙酸乙酯或乙酸異丙酯時，藉由將步驟 a)之溶液保持在介於 45℃至該混合物沸點間的溫度下 1-24 小時來形成晶體；以及

c)係藉由在室溫下冷卻

c.1.)並藉以靜置 3-15 小時，隨後進行過濾及乾燥，自步驟 b)之懸浮液分離出非布索坦晶形 A；或

c.2.) 當該溶劑為甲酸乙酯時，藉由攪拌 3-24 小時，隨後進行過濾及乾燥，自步驟 a)之溶液(無需經過步驟 b))來分離出非布索坦晶形 A。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，步驟 a)，其中該溶劑比例為每克溶質 10 至 50 毫升。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，步驟 b)，其中該結晶時段為 3 至 15 小時。

4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，步驟 c.1.)，其中該時段為 8 至 10 小時。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，步驟 c.2.)，其中該攪拌時段為 3 至 15 小時。

八、圖式：

（如次頁）



圖 1

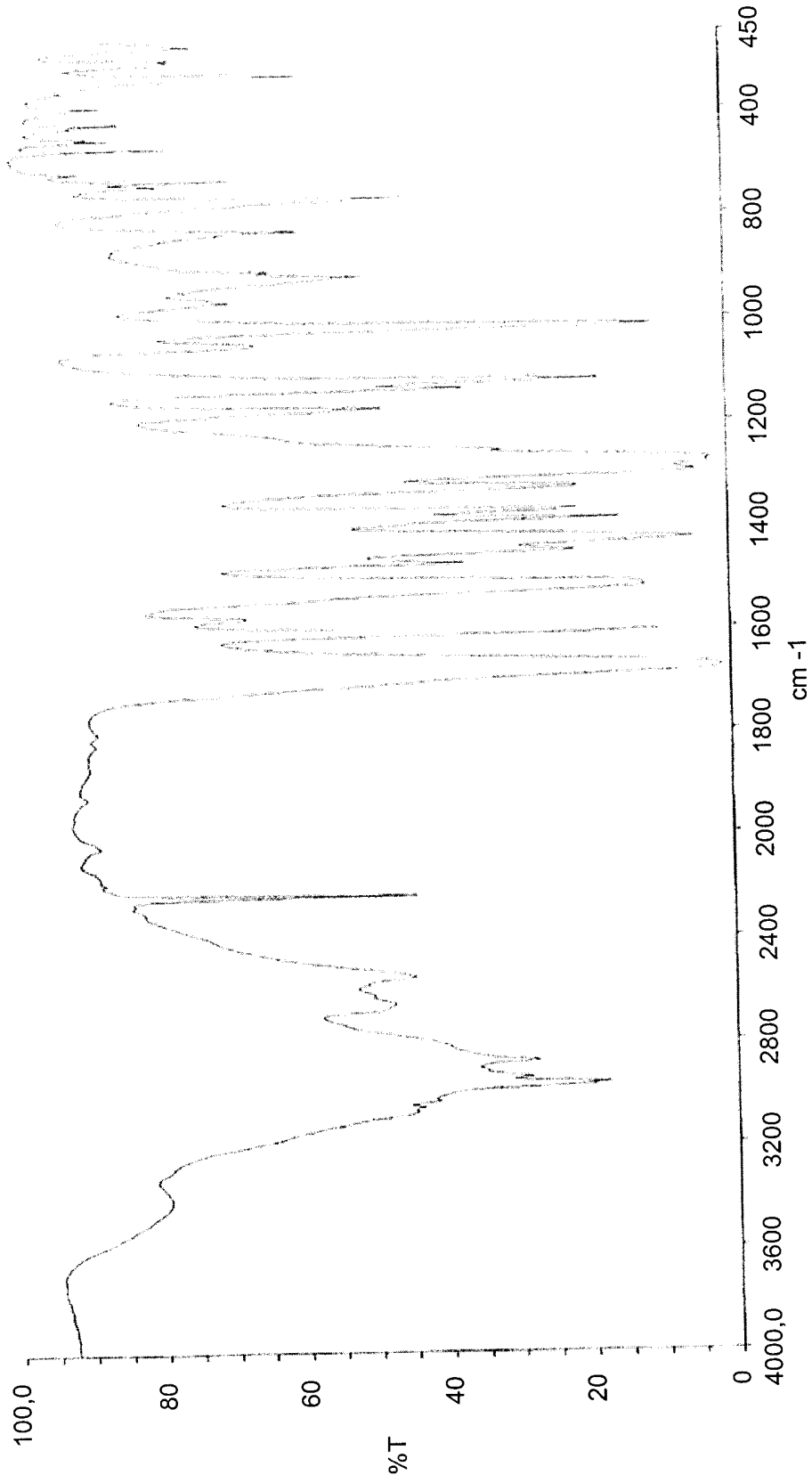

100,0
80
60
40
20
0
%T
4000,0
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
400
450
cm -1

圖 2

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 1。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

（無）

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

（無）