



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101781270 B

(45) 授权公告日 2013.03.27

(21) 申请号 200910103095.9

(22) 申请日 2009.01.20

(73) 专利权人 重庆医药工业研究院有限责任公司

地址 400061 重庆市南岸区涂山路 565 号

(72) 发明人 周兴国 唐雪民 石瑞娜 叶文润
罗杰 邓杰 樊斌

(51) Int. Cl.

C07D 277/56 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

审查员 刘宇雄

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

一种高纯度的非布司他及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于药物化学技术领域,具体涉及 2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(非布司他)的高纯度化合物,其纯度不低于 99.0%,及其制备方法,该方法采用含有 2 种有机溶剂的混合溶剂纯化非布司他粗品,以及通过将可药用载体与所述高纯度化合物混合而制得的药物组合物。

1. 2-[3- 氨甲酰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸。

2. 2-[3- 羧基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸。

3. 一种药物组合物,包括含量不低于 99.0%的非布司,含量不高于 0.5%的 2-[3- 氨甲酰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸,含量不高于 0.25%的 2-[3- 羧基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸和药物上可接受的辅料,其中,所述含量均是 HPLC 面积归一化法测定量。

4. 如权利要求 3 所述的组合物,2-[3- 氨甲酰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸的含量不高于 0.2%,2-[3- 羧基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸的含量不高于 0.1%。

5. 一种制备高纯度的非布司他的方法,其中所述高纯度是指非布司的含量不低于 99.0%,2-[3- 氨甲酰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸的含量不高于 0.5%,2-[3- 羧基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸的含量不高于 0.25%,该方法包括:使非布司他在含醇类溶剂与杂环类溶剂的混合溶剂中重结晶,其中,醇类溶剂与杂环类溶剂的体积比为 10 : 2 ~ 10 : 5,所述醇类为甲醇或乙醇,所述杂环类为四氢呋喃。

一种高纯度的非布司他及其制备方法

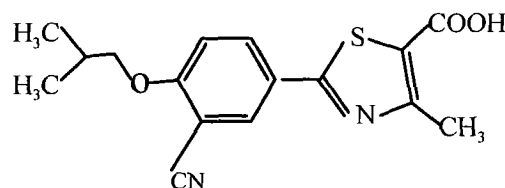
技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及包含 2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(非布司他)的高纯度化合物,以及制备高纯度非布司他的方法,以及一种含有所述高纯度非布司他和药用辅料的组合物。

技术背景

[0002] 非布司他(Febuxostat)化学名为:2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸。化学结构式为:

[0003]



[0004] 非布司他是第一个非嘌呤类型的新型黄嘌呤氧化酶抑制剂,能安全有效的治疗与尿酸过高有关的疾病,如痛风。非布司他已在欧盟获上市批准,同时也向美国FDA提交了新药注册,并获得批准推荐。

[0005] 专利W092/09279为该药物的化合物专利,该发明专利涉及了110种非布司他结构类似物,介绍其合成及精制方法,适应症等。专利JP10-45733介绍了非布司他的另两种合成工艺。JP6-345724介绍以双氰基取代苯类化合物合成非布司他。这些发明专利提供了多种合成非布司他的途径,并提供了结构类似物的合成方法。专利JP10-45733提供的合成工艺,由于反应步骤较短、原材料易得(不涉及管控剧毒原材料),反应条件温和,工艺收率较高,无特殊三废,较适用于工业化。上述非布司他的现有制备技术中,最后一步反应均为酯中间体的水解,由于酯中间体结构中还含有氰基等可水解的基团,因此该步水解反应会产生一些杂质引入产品非布司他;另外,酯中间体中夹带的某些杂质的水解也可能产生一些杂质进入产品非布司他。因此,产品非布司他中可能会存在多种杂质,但现有技术未涉及非布司他中的杂质情况及研究。为了克服现有技术的不足和进一步提高非布司他产品质量,有效控制其中的杂质,本发明人以专利JP10-45733的方法制备得到非布司他,并对其中的杂质进行了研究,在研究中发现,非布司他成品中有三种含量相对较高的杂质,并且这些杂质不易通过现有的精制方法有效降低或除去,如用甲醇、乙醇、丙酮等溶剂重结晶。

[0006] 因此,针对研究中发现的这些问题,本发明人制备出这三种主要杂质,确定它们的物质结构;提出了一种采用混合溶剂精制,有效降低或除去这三种杂质的非布司他新纯化方法;通过该精制方法可得到高纯度的非布司他;同时将该高纯度的用于制备药物制剂,以降低制剂中杂质的初始含量,有利于制剂的储存和安全性的提高。

发明内容

[0007] 本发明的第一个目的是提供一种高纯度的非布司他。

[0008] 为了实现该目的,本发明提供了一种高纯度的非布司他,其中非布司他的含量不低于99.0%,优选不低于99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%。

[0009] 本发明进一步提供了一种高纯度的非布司他,其中非布司他的含量不低于99.0%,2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZA)的含量不高于0.5%、0.3%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%,2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZB)的含量不高于0.25%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%。

[0010] 该高纯度的非布司他进一步包括:

[0011] 非布司他的含量不低于99.5%,2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZA)的含量不高于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%,2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZB)的含量不高于0.25%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%。

[0012] 非布司他的含量不低于99.6%,2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZA)的含量不高于0.4%、0.3%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%,2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZB)的含量不高于0.25%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%。

[0013] 非布司他的含量不低于99.7%,2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZA)的含量不高于0.3%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%,2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZB)的含量不高于0.25%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%。

[0014] 非布司他的含量不低于99.8%,2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZA)的含量不高于0.2%、0.15%、0.1%或0.05%,2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZB)的含量不高于0.2%、0.15%、0.1%或0.05%。

[0015] 非布司他的含量不低于99.9%,2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZA)的含量不高于0.1%或0.05%,2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZB)的含量不高于0.1%或0.05%。

[0016] 本发明还提供了一种高纯度的非布司他,其中非布司他的含量不低于99.0%,2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZA)的含量不高于0.5%、0.3%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%,2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZB)的含量不高于0.25%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%,2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZC)的含量不高于0.25%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%。

[0017] 该高纯度的非布司他进一步包括:

[0018] 非布司他的含量不低于99.5%,2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZA)的含量不高于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%,2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZB)的含量不高于0.25%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%,2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZC)的含量不高于0.25%、0.2%、0.15%、0.1%或0.05%。

[0019] 非布司他的含量不低于99.6%,2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲

基-5-噻唑甲酸 (FBZA) 的含量不高于 0.4%、0.3%、0.2%、0.15%、0.1% 或 0.05%，2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZB) 的含量不高于 0.25%、0.2%、0.15%、0.1% 或 0.05%，2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZC) 的含量不高于 0.25%、0.2%、0.15%、0.1% 或 0.05%。

[0020] 非布司他的含量不低于 99.7%，2-[3-氨甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZA) 的含量不高于 0.3%、0.2%、0.15%、0.1% 或 0.05%，2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZB) 的含量不高于 0.25%、0.2%、0.15%、0.1% 或 0.05%，2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZC) 的含量不高于 0.25%、0.2%、0.15%、0.1% 或 0.05%。

[0021] 非布司他的含量不低于 99.8%，2-[3-氨甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZA) 的含量不高于 0.2%、0.15%、0.1% 或 0.05%，2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZB) 的含量不高于 0.2%、0.15%、0.1% 或 0.05%，2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZC) 的含量不高于 0.2%、0.15%、0.1% 或 0.05%。

[0022] 非布司他的含量不低于 99.9%，2-[3-氨甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZA) 的含量不高于 0.1% 或 0.05%，2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZB) 的含量不高于 0.1% 或 0.05%，2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZC) 的含量不高于 0.1% 或 0.05%。

[0023] 本发明的第二个目的是提供一种上述高纯度非布司他的纯化方法。

[0024] 为了实现该目的，本发明提供了一种非布司他的纯化方法，该方法包括使非布司他在含两种或两种以上的混合溶剂中重结晶。

[0025] 该纯化方法具体包括：

[0026] (1) 将 2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (非布司他) 在混合物溶剂中加热溶解；

[0027] (2) 冷却析晶；

[0028] (3) 过滤或离心分离析出的 2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (非布司他)；

[0029] (4) 任选的，根据纯度要求重复上述步骤。

[0030] (5) 任选的，对分离的产品进行干燥。

[0031] 上述纯化方法中的混合溶剂至少包括醇类、杂环类、酮类、酯类、醚类、卤代烷烃中的两类，其中优选醇类、酮类、酯类和杂环类。在此基础上，该混合溶剂还可以包括一些其他类型的溶剂，如烷烃类、水、酰胺类、砜类等。

[0032] 上述醇类溶剂包括甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇等；杂环类溶剂包括四氢呋喃、二氧六环、噻唑；酯类溶剂为乙酸乙酯、乙酸甲酯等；酮类为丙酮、环己酮等。混合溶剂中醇类和杂环类的比例一般为 10 : 1 ~ 1 : 10 (体积比)，更优选 10 : 2 ~ 10 : 5 (体积比)。

[0033] 上述纯化方法步骤 (1) 中混合溶剂用量的选择和溶解非布司他时的温度的选择是本技术领域的一般技术，为了得到较高的纯化收率，一般使用较少量的溶剂在较高的温度来溶解非布司他。溶剂量一般是从刚好溶解量至过量 1 倍，优选刚好溶解量至过量 0.5

倍；溶解温度一般选择溶剂沸点温度的一半至沸点温度，优选沸点温度。

[0034] 上述纯化方法步骤(1)中在非布司他溶解完全后，可进行趁热过滤操作来除去其中的一些不溶性杂质。

[0035] 上述纯化方法步骤(2)中冷却析晶可以是搅拌析晶，也可是静置析晶。析晶最终温度一般是 -20°C 至室温，优选 -5°C 至室温。

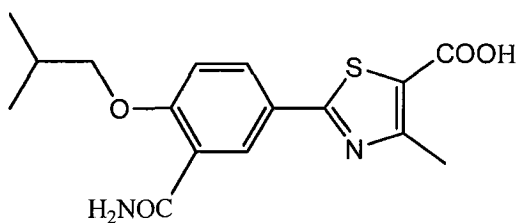
[0036] 上述纯化方法步骤(3)中一般涉及用一定量的适宜溶剂(如结晶溶剂或其中的一种)洗涤分离出的固体的操作。

[0037] 上述纯化方法步骤(5)干燥温度一般为 $50\sim 150^{\circ}\text{C}$ ，优选 $70\sim 90^{\circ}\text{C}$ ；真空度一般为 $0\sim 0.098\text{MPa}$ ，优选 $0.08\sim 0.095\text{MPa}$ ；干燥时间一般为 $2\sim 24$ 小时，优选 $8\sim 16$ 小时。

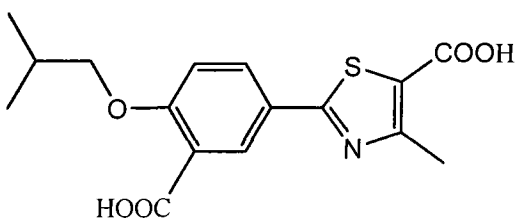
[0038] 该纯化方法能有效的降低或除去非布司他成品中的杂质含量。例如，用醇类/杂环类混合溶剂纯化非布司他时，纯化前非布司他中FBZA含量为1%左右、FBZB含量为0.5%左右、FBZC含量为0.5%左右，选用该类混合溶剂中的甲醇/四氢呋喃(体积比5/1)重结晶一次，所得的非布司他产品中FBZA、FBZB、FBZC的含量能分别低于0.2%、0.1%、0.1%，其它杂质含量也不高于0.1%。若按文献方法纯化非布司他，需重结晶多次才能获得纯度较高的非布司他，这必将导致产品收率降低，工业成本大大增加。因此，本发明提供的非布司他纯化方法是一种操作简便，效率较高，易于工业化的非布司他纯化新方法。

[0039] 本发明还提供了非布司他中的主要杂质：2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZA)，2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZB)，2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸(FBZC)。

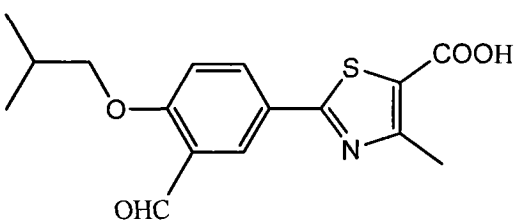
[0040]



FBZA



FBZB



FBZC

[0041] 本发明提供的这三种物质,其纯度不低于 90%,优选不低于 95%。

[0042] 本发明同时提供了这三种化合物的制备方法。

[0043] 本发明提供了一种制备 2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZA) 的方法,该方法包括将 2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯或甲酯(可按 JP10-45733 中的方法制备)在碱溶液与有机溶剂的混合溶液中水解,水解完毕后用酸中和,分离,干燥。所得产品可经重结晶进一步纯化。其中,碱液优选氢氧化钠、氢氧化钾水溶液,浓度为 0.5 ~ 5.0mol/L,优选浓度为 2 ~ 3mol/L;有机溶剂优选四氢呋喃、甲醇、乙醇、丙酮;反应温度优选 70 ~ 80°C;水解时间为 18 ~ 36 小时,优选 20 ~ 30 小时;中和用酸优选盐酸;重结晶剂可选甲醇、乙醇等;干燥温度一般为 50 ~ 150°C,优选 70 ~ 90°C;真空度一般为 0 ~ 0.098MPa,优选 0.08 ~ 0.095MPa。

[0044] 本发明提供了一种制备 2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZB) 的方法,该方法包括将 2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯或甲酯(可按 JP10-45733 中的方法制备)与在碱溶液与有机溶剂的混合溶液中水解,水解完毕后用酸中和,分离,干燥。所得产品可经重结晶进一步纯化。其中,碱液优选氢氧化钠、氢氧化钾水溶液,浓度为 0.5 ~ 5.0mol/L,优选浓度为 2 ~ 3mol/L;有机溶剂优选四氢呋喃、甲醇、乙醇、丙酮;反应温度优选 80 ~ 90°C;水解时间为 36 ~ 72 小时,优选 44 ~ 52 小时;中和用酸优选盐酸;重结晶剂可选甲醇、乙醇等;干燥温度一般为 50 ~ 150°C,优选 70 ~ 90°C;真空度一般为 0 ~ 0.098MPa,优选 0.08 ~ 0.095MPa。

[0045] 本发明提供了一种制备 2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZC) 的方法,该方法包括将 2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯或甲酯(可按 JP10-45733 中的方法制备)与在碱溶液与有机溶剂的混合溶液中水解,水解完毕后用酸中和,分离,干燥。所得产品可经重结晶进一步纯化。其中,碱液优选氢氧化钠、氢氧化钾溶液,浓度为 0.5 ~ 5.0mol/L,优选浓度为 2 ~ 3mol/L;有机溶剂优选四氢呋喃、甲醇、乙醇、丙酮;反应温度为 60 ~ 90°C;水解时间为 0.5 ~ 20 小时,优选 1 ~ 6 小时;中和用酸优选盐酸;;重结晶剂可选乙酸乙酯、甲醇、乙醇等;干燥温度一般为 50 ~ 150°C,优选 70 ~ 90°C;真空度一般为 0 ~ 0.098MPa,优选 0.08 ~ 0.095MPa。

[0046] 本发明中涉及的非布司他和其中杂质的含量是用高效液相色谱 (HPLC,检测波长约 220nm) 面积归一化法测定的,其检测限不低于 0.02%,定量限不低于 0.05%。FBZA、FBZB 和 FBZC 的纯度也是通过高效液相色谱 (HPLC,检测波长约 220nm) 面积归一化法测定的。含量或纯度的数值是经检测数据四舍五入所得。

[0047] 本发明的再一目的是提供一种含有上述高纯度非布司他的药物组合物。

[0048] 为了实现该目的,本发明提供了一种含有上述高纯度非布司他和药用辅料的组合物。

[0049] 本发明还提供了上述高纯度非布司他在制造预防或治疗与血尿酸过高有关的疾病药物中的用途,所说的与尿酸过高相关的疾病主要指血尿酸过高引起的痛风,癌症患者放化疗引起的高血尿酸,以及其他血尿酸过高的病症。

[0050] 本发明提供的组合物的制剂形式为片剂、胶囊及其他固体或干燥药物制剂,其中,优选片剂。这些制剂可采用本领域一般技术人员公知的相应的辅料,采用相应的公知的药物制剂制备技术制得。

[0051] 本发明所述的非布司他片剂含有填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂等赋形剂；所述的填充剂为微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇、淀粉、山梨醇中的一种或者混合使用，其优选为乳糖、微晶纤维素；所述的崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮中的一种或者混合使用；优选交联羧甲基纤维素钠；本发明所述的黏合剂为聚维酮、淀粉浆、羟丙甲基纤维素的一种或者混合使用；优选羟丙甲基纤维素；本发明所述的润滑剂为硬脂酸镁等。本发明所述的非布司他片剂为湿法制粒压片工艺。经过粉碎、过筛、混合、制粒、干燥、整粒、压片的工艺过程。

具体实施例

[0052] 下述实施例是举例说明本发明，但不应当理解为是对本发明的范围的限制。

[0053] 实施例 1

[0054] 2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZA) 的制备

[0055] 在 500ml 的三颈瓶中，加入，2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯 20.0g、10% 氢氧化钠 200ml 溶解和四氢呋喃 70ml，于 75 ~ 80℃ 搅拌反应约 24h，冷却，用浓盐酸，调 pH 至 3 左右，析出白色固体，过滤，滤饼经水洗涤后，用甲醇重结晶，过滤收集析出物，滤饼在 80 ~ 85℃ 下减压 (-0.085 ~ -0.090MPa) 干燥，得 2-[3-氨基酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZA) 9.4g，白色晶体。HPLC 纯度：98%。IR(KBr) : 3464, 3399, 3190, 2963, 1693, 1646, 1598, 1505, 1411, 1256, 1161, 1016 cm^{-1} 。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.342 ~ 8.346(1H, d), 8.013 ~ 8.035(1H, m), 7.255 ~ 7.273(1H, d), 3.972 ~ 3.985(2H, d), 2.095 ~ 2.148(1H, s), 2.656(3H, m), 0.997 ~ 1.010(6H, d)。

[0056] 实施例 2

[0057] 2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZB) 的制备

[0058] 在 500ml 的三颈瓶中，2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯 22.0g、10% 氢氧化钠 220ml 溶解和四氢呋喃 80ml，加热至剧烈回流，反应约 48 小时，停止加热，冷却，缓慢滴加浓盐酸，调节 pH 至 3 左右，析出固体，抽滤，滤饼经水洗涤至中性后，抽干。滤饼用无水乙醇重结晶，抽滤，滤饼在 75 ~ 85℃ 下减压干燥 (-0.090 ~ -0.095MPa) 得 2-[3-羧基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZB) 8.7g，类白色固体。HPLC 纯度：98%。IR(KBr) : 3396, 2959, 2874, 1692, 1604, 1508, 1422, 1377, 1293, 1252, 1223, 1167, 1111, 1092, 1017, 825 cm^{-1} 。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.185 ~ 8.181(1H, d), 7.958 ~ 7.938(1H, m), 7.125 ~ 7.107(1H, d), 3.825 ~ 3.812(2H, d), 2.614(3H, s), 2.031 ~ 1.979(1H, m), 0.971 ~ 0.958(6H, d)。

[0059] 实施例 3

[0060] 2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZC) 的制备

[0061] 在 500ml 的三颈瓶中，加入 2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯 28.0g、10% 氢氧化钠 280ml 溶解和乙醇 90ml，于 80℃ 左右搅拌反应约 4h，停止反应，冷却，缓慢滴加盐酸，调节 pH 至 3，析出白色固体过滤，滤饼用水洗涤，抽干。滤饼用乙酸乙酯重结晶，过滤，滤饼在 70 ~ 75℃ 下减压 (-0.080 ~ -0.085MPa) 干燥得 2-[3-甲酰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸 (FBZC) 11.2g，白色

晶体。HPLC 纯度 :99 %。IR(KBr) :3432, 2966, 2871, 1679, 1652, 1605, 1513, 1447, 1427, 1371, 1179, 1111, 1014 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :13. 360 (1H, s), 10. 397 (1H, s), 8. 191 ~ 8. 153 (2H, m), 7. 337 ~ 7. 319 (1H, d), 3. 990 ~ 3. 977 (2H, d), 2. 659 (3H, s), 2. 163 ~ 2. 084 (1H, s), 1. 045 ~ 1. 031 (6H, d)。

[0062] 实施例 4

[0063] 高纯度非布司他的制备

[0064] 在 1L 反应瓶中加入非布司他粗品 (HPLC :98. 1%, 下同) 70g、甲醇 480ml 和四氢呋喃 95ml。加热回流溶解, 趁热过滤, 滤液静置析晶, 有白色晶体析出, 过滤。滤饼经减压干燥 (80 ~ 85 $^{\circ}\text{C}$ 、-0. 080 ~ -0. 090MPa) 8h 以上, 得白色晶体 59. 6g。HPLC :99. 9%, FBZA : 0. 02%, FBZB :0. 03%, FBZC :0. 03%。

[0065] 实施例 5

[0066] 高纯度非布司他的制备

[0067] 在 200ml 反应瓶中加入非布司他粗品 10g、甲醇 60ml 和四氢呋喃 24ml。加热回流溶解, 趁热过滤, 滤液搅拌析晶, 过滤。滤饼经减压干燥 (75 ~ 80 $^{\circ}\text{C}$ 、-0. 090 ~ -0. 095MPa) 15h 以上, 得白色晶体 7. 91g。HPLC :99. 9%, FBZA :0. 02%, FBZB :0. 01%, FBZC :0. 02%。

[0068] 实施例 6

[0069] 高纯度非布司他的制备

[0070] 在 200ml 反应瓶中加入非布司他粗品 10g、乙醇 80ml 和四氢呋喃 20ml。加热回流溶解, 冷却滤液至 0 ~ 5 $^{\circ}\text{C}$, 过滤。滤饼经减压干燥 (70 ~ 75 $^{\circ}\text{C}$ 、-0. 08 ~ -0. 09MPa) 8h 以上, 得白色晶体 7. 54g。HPLC :99. 8%, FBZA :0. 04%, FBZB :0. 06%, FBZC :0. 06%。

[0071] 实施例 7

[0072] 高纯度非布司他的制备

[0073] 在 100ml 反应瓶中加入非布司他粗品 10g、丙酮 50ml 和四氢呋喃 15ml。加热回流溶解, 趁热过滤, 搅拌冷却滤液 5 ~ 10 $^{\circ}\text{C}$, 过滤。用少量丙酮洗滤饼, 滤饼经减压干燥 (85 ~ 90 $^{\circ}\text{C}$ 、-0. 085 ~ -0. 095MPa) 9h 以上, 得白色晶体 7. 25g。HPLC :99. 6%, FBZA :0. 15%, FBZB : 0. 08%, FBZC :0. 12%。

[0074] 实施例 8

[0075] 高纯度非布司他的制备

[0076] 在 200ml 反应瓶中加入非布司他粗品 10g、甲醇 50ml、水 10ml 和四氢呋喃 24ml。加热回流溶解, 趁热过滤, 冷却滤液, 过滤, 用少量甲醇洗滤饼。滤饼经减压干燥 (70 ~ 75 $^{\circ}\text{C}$ 、-0. 080 ~ -0. 085MPa) 16h 以上, 得白色晶体 8. 11g。HPLC :99. 5%, FBZA :0. 30%, FBZB :0. 11%, FBZC :0. 07%。

[0077] 实施例 9

[0078] 高纯度非布司他的制备

[0079] 在 200ml 反应瓶中加入非布司他粗品 10g、丙酮 60ml 和乙酸乙酯 30ml。加热回流溶解, 趁热过滤, 冷却滤液, 过滤。滤饼经减压干燥 (80 ~ 85 $^{\circ}\text{C}$ 、-0. 085 ~ -0. 095MPa) 10h 以上, 得白色晶体 7. 89g。HPLC :99. 7%, FBZA :0. 12%, FBZB :0. 07%, FBZC :0. 10%。

[0080] 实施例 10

[0081] 高纯度非布司他片

[0082] 处方：

[0083]

非布司他 (HPLC :> 99.7%, FBZA < 0.1%, FBZB < 0.1%, FBZC < 0.1%。)	80mg
乳糖	160mg
微晶纤维素	40mg
交联羧甲基纤维素钠	10mg(70%内加)
硬脂酸镁	3mg
1%羟丙甲纤维素水溶液	适量

[0084] 制备工艺：

[0085] 1、将非布司他微粉化使成粒径为 0 ~ 10 μ m, 备用；

[0086] 2、分别将乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁过 80 目筛备用；

[0087] 3、将羟丙甲纤维素用纯化水配成 1% 的浓度备用；

[0088] 4、将非布司他、乳糖、微晶纤维素和内加部分的交联羧甲基纤维素钠混合均匀，加入黏合剂制软材，软材过 20 目筛制得湿粒，在 50℃ ~ 60℃ 干燥，将干粒过筛整粒，加入硬脂酸镁和外加交联羧甲基纤维素钠混匀，得半成品。测定含量，计算片重。依据半成品含量调节片重压片，即得成品。