



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106928082 A

(43)申请公布日 2017. 07. 07

(21)申请号 201611223912.0

(22)申请日 2016.12.27

(71)申请人 湖南天济草堂制药股份有限公司

地址 410000 湖南省长沙市芙蓉区远大一路东方芙蓉3栋26层

(72)发明人 何彦波 夏志科 李林梅 陈雨雷
宋太发 向忠友 翁小涛

(74)专利代理机构 北京集智东方知识产权代理有限公司 11578

代理人 张红 程立民

(51)Int.Cl.

C07C 231/02(2006.01)

C07C 231/24(2006.01)

C07C 233/18(2006.01)

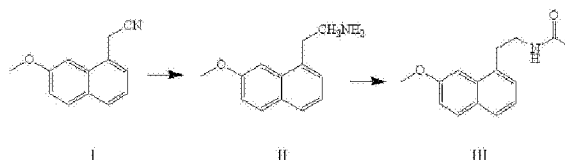
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54)发明名称

一种新的阿戈美拉汀合成及纯化方法

(57)摘要

本发明公开了一种合成II晶型阿戈美拉汀的新方法,先以化合物(I)为原料,在氨气/乙醇体系中与氢气反应,得到化合物(II);然后将化合物(II)在乙酸钠/乙醇体系中与乙酸酐反应,得到化合物(III)粗品,无水乙醇/乙酸乙酯体系重结晶得到II晶型的阿戈美拉汀。本发明公开了一种合成II晶型阿戈美拉汀的方法(两步法),本发明实验条件简单安全,节能环保,后处理简单,产品易得且收率高,纯度大,工艺成本低适合工业化大生产。



1. 一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于,包括以下步骤:

1) 氢化反应釜中加入 (7-甲氧基-1-萘基) 乙腈,无水乙醇溶解后,加入镍催化剂, (7-甲氧基-1-萘基) 乙腈与镍催化剂的质量比为 0.01-0.095;往氢化反应釜中导入氨气,氨气气流平稳后保持 0.1-5h;然后氢气置换 1-5 次,密闭反应釜;

2) 氢化反应釜置于 30-55℃, 0.1-4.0MPa 氢气压力条件下搅拌反应过夜;

3) TLC 监测反应直到反应完全;

4) 倒出反应液并抽滤,适量 95% 乙醇淋洗;浓缩滤液,用乙酸乙酯溶解,溶液中导入盐酸气,控制母液的 pH 值为 8.0-9.0,析出大量类白色沉淀呈悬浊液状态;

5) 抽滤悬浊液,滤饼用乙酸乙酯淋洗后,干燥得化合物 (II);

6) 化合物 (II) (1.0eq) 用无水乙醇溶解,加入醋酸钠 0.4-1.0eq, 醋酸酐 0.7-1.0eq, 50-80℃ 下搅拌反应, TLC 监测直到反应完全;

7) 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,析出大量浅黄棕色沉淀;

8) 抽滤悬浊液,滤饼用水淋洗,干燥得阿戈美拉汀粗品;

9) 阿戈美拉汀粗品在无水乙醇/乙酸乙酯 (v/v 为 4/6-7/3) 体系中溶解,室温下搅拌后,析晶得到 II 晶型阿戈美拉汀。

2. 根据权利要求 1 所述的一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于:所述化合物 (II) 合成中,化合物 (I) 所需镍催化剂质量比 0.01-0.095。

3. 根据权利要求 1 所述的一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于:所述化合物 (II) 合成反应控温 30-55℃。

4. 根据权利要求 1 所述的一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于:所述化合物 (II) 合成所需氢气压力 0.1-4.0MPa。

5. 根据权利要求 1 所述的一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于:所述化合物 (II), 过滤后的浓缩反应液,用乙酸乙酯溶解,导入盐酸气成盐析晶,控制母液的 pH 值为 8.0-9.0。

6. 根据权利要求 1 所述的一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于:所述阿戈美拉汀成品合成反应控温 50-80℃。

7. 根据权利要求 1 所述的一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于:所述阿戈美拉汀成品的合成的反应液需倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。

8. 根据权利要求 1 所述的一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于:所述阿戈美拉汀粗品的淋洗溶剂为水。

9. 根据权利要求 1 所述的一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于:所述成品析晶溶剂为无水乙醇/乙酸乙酯 (v/v 为 4/6-7/3) 体系。

10. 根据权利要求 1 所述的一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于:所述成品析晶温度为室温。

11. 根据权利要求 1-10 所述的一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,其特征在于:所述成品为 II 晶型。

一种新的阿戈美拉汀合成及纯化方法

技术领域

[0001] 本发明涉及阿戈美拉汀合成技术领域,具体为一种新的阿戈美拉汀合成及纯化方法。

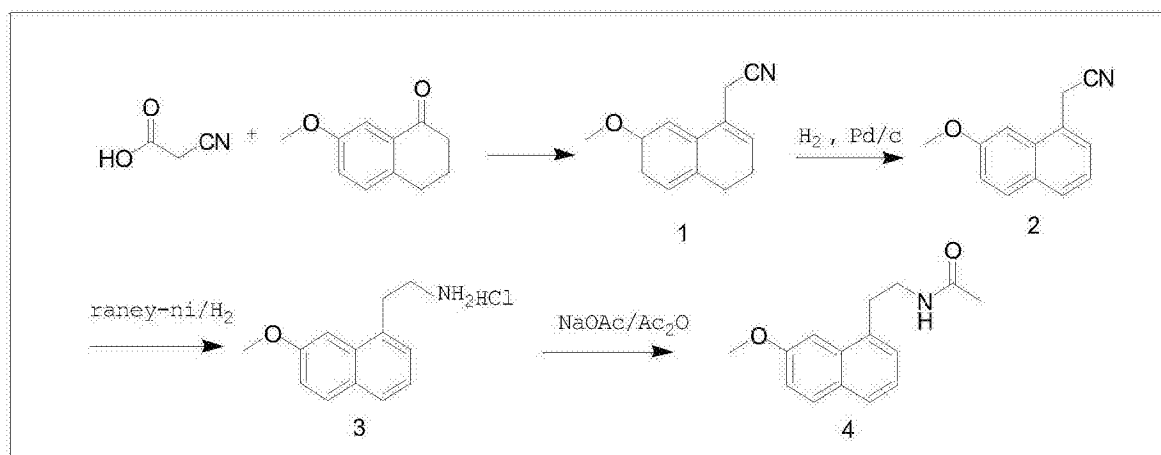
背景技术

[0002] 1、阿戈美拉汀为首个褪黑激素受体激动剂,亦是5HT-2c受体的拮抗剂。大量动物试验已证明其可抗焦虑、抗抑郁和调整睡眠周期循环节律,可在夜间调节患者的睡眠结构而改善睡眠。它的出现是抑郁症治疗领域的新突破。阿戈美拉汀的创新在其独特的作用机制——调节患者睡眠觉醒周期。它突破传统抗抑郁药的单胺递质系统作用,其主要通过对褪黑素受体MT1、MT2的激动及对5-HT2C拮抗的协同作用,而使患者紊乱的生物节律恢复正常。视交叉上核(SCN)为生物节律系统的调节中枢,分布着丰富的MT1、MT2和5-HT2C受体。在晚间因没有光刺激对松果体的抑制,因此褪黑素的分泌增加,刺激MT1、MT2受体,通过褪黑素受体后信号通路的作用调节生物节律。目前研究发现患者症状严重程度与其生物节律紊乱度显著相关,大量动物和人体实验研究表明,阿戈美拉汀通过对褪黑激素受体的激动作用可使紊乱的生物节律恢复正常,进而发挥抗抑郁效应。

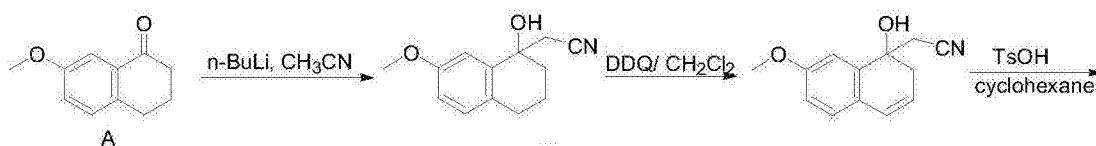
[0003] 阿戈美拉汀同时为5-HT2C受体的中性拮抗剂,与其结合部位集大脑海马、杏仁核及前额叶皮质,对其拮抗作用可阻止光刺激对褪黑素合成的抑制,提高前额叶的DA水平,还可加快蓝斑核肾上腺素的分泌水平,这可促进神经的再生长,使脑垂体分泌更多镇定性激素,而对纹状体及伏隔核的DA无影响。动物研究表明,较低水平的阿戈美拉汀即对5-HT2C受体有阻断作用,可使其信号转导恢复正常,而不会抑制其信号转导以致其降到基线水平以下。此独特的作用机理使其快速、有效地发挥抗抑郁作用的同时,最大限度地降低了药物毒副作用。

[0004] 2、阿戈美拉汀的原研设计路线如下(CN200510071611.6)

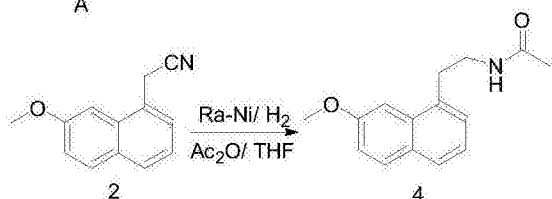
[0005]



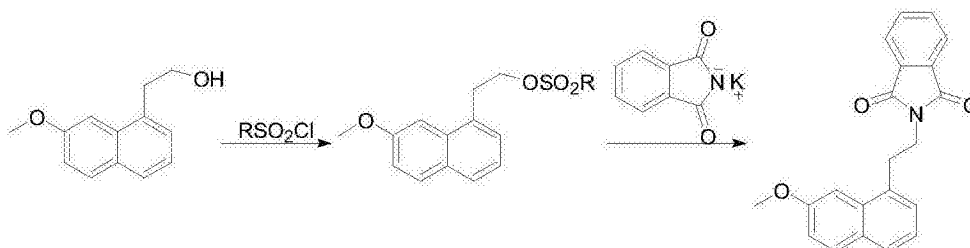
[0006] 3、3、周世伟等改进的工艺方案(101759591A[P])



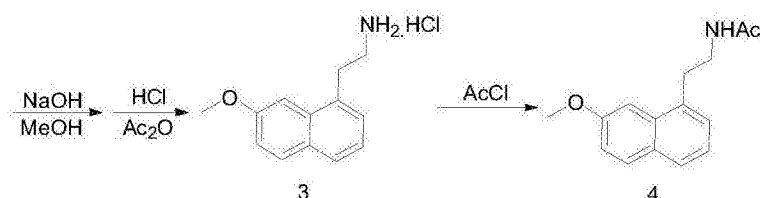
[0007]



[0008] 4、张桂森等对提出了新的工艺方案(W02010012208A1)

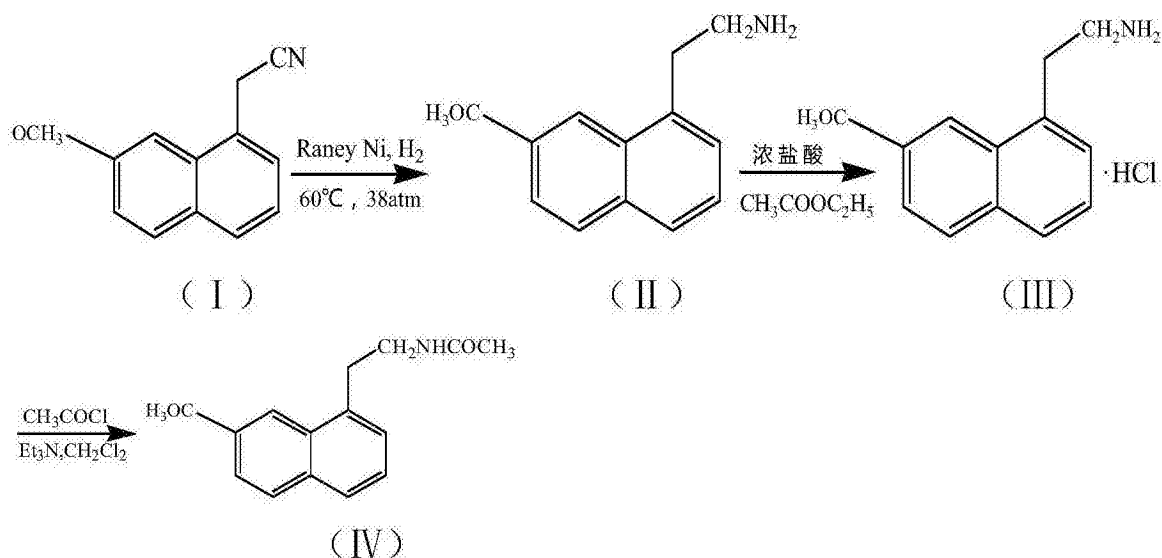


[0009]



[0010] 5、周如国等提出的新的工艺方案(CN103058879A)

[0011]



[0012] 1、原研路线存在的缺点是：a) 反应的路线比较长，且中间体2的合成需要 200°C 高温及高达 300atm 的压力，反应条件在工业化生产中难以操作和实现；b) 且以有毒的甲基丙烯酸烯丙酯作脱氢剂，对环境有害。

[0013] 2、周世伟的路线的缺点是：a) 使用了价格昂贵且较危险的DDQ为脱氢剂；b) 使用了零下 78°C 的超低温和危险性较高的丁基锂，工业化实现难度大。

[0014] 3、张桂森的路线的缺点是：a) 磺酰化反应是以吡啶为溶剂于 -10°C 下进行，而实际生产中应尽量避免恶臭的吡啶和低温条件；b) 碱水解反应以80%水合肼属高毒类物质、易

引起爆炸,若以氢氧化钠代替收率就会降低;c)整条路线中使用溶剂多,总体收率不高。

[0015] 4、周如国的路线的缺点是:a)反应中使用甲苯、三氯甲烷等有毒溶剂;b)第二步反应中,采用乙酰氯/三乙胺体系刺激性较大。

发明内容

[0016] 本发明的目的在于提供一种合成Ⅱ晶型阿戈美拉汀的新方法,两步法合成,步骤少效率高;副反应少,收率高,后处理简单;溶剂使用量少,且可回收利用,对环境友好,且降低了成本,以解决上述背景技术中提出的技术问题。

[0017] 为实现上述目的,本发明提供如下技术方案:1.一种合成Ⅱ晶型阿戈美拉汀的新方法,包括以下步骤:

[0018] 1) 氢化反应釜中加入(7-甲氧基-1-萘基)乙腈,无水乙醇溶解后,加入镍催化剂,(7-甲氧基-1-萘基)乙腈与镍催化剂的质量比为0.01-0.095;往氢化反应釜中导入氢气,氨气流平稳后保持0.1-5h;然后氢气置换1-5次,密闭反应釜;

[0019] 2) 氢化反应釜置于30-55℃,0.1-4.0MPa氢气压力条件下搅拌反应过夜;

[0020] 3) TLC监测反应直到反应完全;

[0021] 4) 倒出反应液并抽滤,适量95%乙醇淋洗;浓缩滤液,用乙酸乙酯溶解,溶液中导入盐酸气,控制母液的pH值为8.0-9.0,析出大量类白色沉淀呈悬浊液状态;

[0022] 5) 抽滤悬浊液,滤饼用乙酸乙酯淋洗后,干燥得化合物(Ⅱ);

[0023] 6) 化合物(Ⅱ)(1.0eq)用无水乙醇溶解,加入醋酸钠0.4-1.0eq,醋酸酐0.7-1.0eq,50-80℃下搅拌反应,TLC监测直到反应完全;

[0024] 7) 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,析出大量浅黄棕色沉淀;

[0025] 8) 抽滤悬浊液,滤饼用水淋洗,干燥得阿戈美拉汀粗品;

[0026] 9) 阿戈美拉汀粗品在无水乙醇/乙酸乙酯(v/v为4/6-7/3)体系中溶解,室温下搅拌后,析晶得到Ⅱ晶型阿戈美拉汀。

[0027] 优选的,所述化合物(Ⅱ)合成中,化合物(I)所需镍催化剂质量比0.01-0.095;

[0028] 优选的,所述化合物(Ⅱ)合成反应控温30-55℃;

[0029] 优选的,所述化合物(Ⅱ)合成所需氢气压力0.1-4.0MPa;

[0030] 优选的,所述化合物(Ⅱ),过滤后的浓缩反应液,用乙酸乙酯溶解,导入盐酸气成盐析晶,控制母液的pH值为8.0-9.0;

[0031] 优选的,所述阿戈美拉汀成品合成反应控温50-80℃;

[0032] 优选的,所述阿戈美拉汀成品的合成的反应液需倒入饱和碳酸氢钠水溶液中;

[0033] 优选的,所述阿戈美拉汀粗品的淋洗溶剂为水;

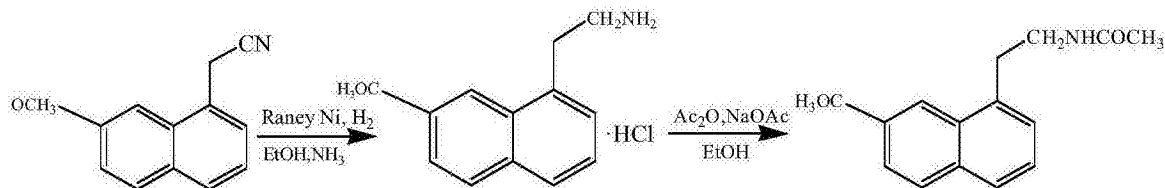
[0034] 优选的,所述成品析晶溶剂为无水乙醇/乙酸乙酯(v/v为4/6-7/3)体系;

[0035] 优选的,所述成品析晶温度为室温;

[0036] 优选的,所述成品为Ⅱ晶型。

[0037] 以实验路线,进一步说明本发明的原理。

[0038]



[0039] 1:如上,采用中间体合成,只需两步合成即可。简化的合成步骤,提高了反应效率;

[0040] 2:采用氢化还原,氢化压力只需大于0.1Mpa,且中间体的反应干净安全,后处理简单,收率高;

[0041] 3:中间体纯化采用盐酸气成盐结晶,纯度高,易操作;

[0042] 4:成品的合成反应液经过浓缩、过滤、滤饼清洗和干燥等处理,直接进行重结晶得到纯度满意的成品和需要的晶型;

[0043] 5:降了反应成本,适合工业化生产;

[0044] 6:溶剂可回收套用,降低对环境污染。

[0045] 进一步的,化合物(II)合成中,化合物(I)所需镍催化剂质量比0.01-0.095,降低了重金属的使用量,减少对环境的污染。

[0046] 进一步的,中间体合成控温30-55℃,0.1-4.0MPa,温度高副产物含量上升;

[0047] 进一步的,中间体纯化中,过滤后的浓缩反应液,用乙酸乙酯溶解,导入盐酸气成盐析晶,控制母液的pH值为8.0-9.0,否则副产物开始成盐结晶析出;

[0048] 进一步的,阿戈美拉汀成品合成反应控温50-80℃,反应温度低,大大降低了副产物的生成,且提高了收率,反应液纯度可达99%。

[0049] 进一步的,阿戈美拉汀成品的合成的反应液需倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,以便成品充分的游离出来,且溶解反应中的盐;

[0050] 进一步的,阿戈美拉汀粗品的淋洗溶剂为水,清洗简单,环保无污染。

[0051] 进一步的,成品浓缩物用少量无水乙醇/乙酸乙酯(v/v为4/6-7/3)体系刚好加热溶解为止,搅拌冷却析晶,温度控制在室温,温度太高降低了收率,温度过低容易造成杂质结晶析出,以避免静止析晶产生的结块现象而包裹杂质的情况,从而保证得到满意的纯度和晶型。

[0052] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:该合成II晶型阿戈美拉汀的新方法实验条件简单安全,后处理简单,产品易得且收率高,纯度大,工艺成本低适合工业化大生产。采用中间体合成,只需两步合成即可。简化的合成步骤,提高了反应效率;采用氢化还原,氢化压力只需大于0.1Mpa,且中间体的反应干净安全,后处理简单,收率高;中间体纯化采用盐酸气成盐结晶,纯度高,易操作;成品的合成反应液经过浓缩、过滤、滤饼清洗和干燥等处理,直接进行重结晶得到纯度满意的成品和需要的晶型,降了反应成本,适合工业化生产;溶剂可回收套用,降低对环境的污染,两步法合成,步骤少效率高;副反应少,收率高,后处理简单;溶剂使用量少,且可回收利用,对环境友好,且降低了成本。

附图说明

[0053] 图1为本发明阿戈美拉汀反应步骤示意图;

[0054] 图2为本发明阿戈美拉汀反应线路示意图;

- [0055] 图3为本发明阿戈美拉汀的化学结构式；
[0056] 图4为本发明成品阿戈美拉汀高效液相有关物质检测图；
[0057] 图5为阿戈美拉汀中间体高效液相有关物质检测图。

具体实施方式

[0058] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0059] 请参阅图1-5,本发明提供一种技术方案:

[0060] 1.一种合成 II 晶型阿戈美拉汀的新方法,包括以下步骤:

[0061] 1) 氢化反应釜中加入 (7-甲氧基-1-萘基) 乙腈,无水乙醇溶解后,加入镍催化剂, (7-甲氧基-1-萘基) 乙腈与镍催化剂的质量比为0.01-0.095;往氢化反应釜中导入氢气,氨气流平稳后保持0.1-5h;然后氢气置换1-5次,密闭反应釜;

[0062] 2) 氢化反应釜置于30-55℃,0.1-4.0MPa氢气压力条件下搅拌反应过夜;

[0063] 3) TLC监测反应直到反应完全;

[0064] 4) 倒出反应液并抽滤,适量95%乙醇淋洗;浓缩滤液,用乙酸乙酯溶解,溶液中导入盐酸气,控制母液的pH值为8.0-9.0,析出大量类白色沉淀呈悬浊液状态;

[0065] 5) 抽滤悬浊液,滤饼用乙酸乙酯淋洗后,干燥得化合物(II);

[0066] 6) 化合物(II) (1.0eq) 用无水乙醇溶解,加入醋酸钠0.4-1.0eq,醋酸酐0.7-1.0eq,50-80℃下搅拌反应,TLC监测直到反应完全;

[0067] 7) 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,析出大量浅黄棕色沉淀;

[0068] 8) 抽滤悬浊液,滤饼用水淋洗,干燥得阿戈美拉汀粗品;

[0069] 9) 阿戈美拉汀粗品在无水乙醇/乙酸乙酯(v/v为4/6-7/3) 体系中溶解,室温下搅拌后,析晶得到 II 晶型阿戈美拉汀。

[0070] 进一步的,化合物(II) 合成中,化合物(I) 所需镍催化剂质量比0.01-0.095;

[0071] 进一步的,化合物(II) 合成反应控温30-55℃;

[0072] 进一步的,化合物(II) 合成所需氢气压力0.1-4.0MPa;

[0073] 进一步的,化合物(II),过滤后的浓缩反应液,用乙酸乙酯溶解,导入盐酸气成盐析晶,控制母液的pH值为8.0-9.0;

[0074] 进一步的,阿戈美拉汀成品合成反应控温50-80℃;

[0075] 进一步的,阿戈美拉汀成品的合成的反应液需倒入饱和碳酸氢钠水溶液中;

[0076] 进一步的,阿戈美拉汀粗品的淋洗溶剂为水;

[0077] 进一步的,成品析晶溶剂为无水乙醇/乙酸乙酯(v/v为4/6-7/3) 体系;

[0078] 进一步的,成品析晶温度为室温;

[0079] 进一步的,成品为 II 晶型。

[0080] 实施例1:制备 II 晶型阿戈美拉汀,

[0081] 本实施例的制备方法,包括以下步骤:

[0082] 步骤1:化合物(II) 的制备

[0083] 氢化反应釜中加入(7-甲氧基-1-萘基)乙腈(10.0g, 50.7mmol), 加入到500ml氢气反应釜中, 用200ml无水乙醇溶解, 加入雷尼镍0.1g, 氢化反应釜中导入氨气, 氨气气流平稳保持0.1-5h; 然后氢气置换1-5次, 密闭反应釜; 氢化反应釜置于55℃, 4.0MPa氢气压力条件下搅拌反应过夜; TLC监测直到反应完全; 倒出反应液, 抽滤, 95%乙醇少许淋洗; 浓缩滤液, 并用乙酸乙酯溶解, 溶液中导入盐酸气, 控制母液的pH值为8.0-9.0, 析出大量类白色沉淀; 抽滤悬浊液, 滤饼用乙酸乙酯淋洗后, 滤饼50℃干燥, 得类白色固体, 即化合物(II) 8.0g, 收率66.4%。

[0084] 步骤2: 阿戈美拉汀成品的制备

[0085] 化合物(II) (4.0g, 16.8mmol)、乙酸钠(3.0g, 37.0mmol) 加入到100mL单口瓶中, 用40mL无水乙醇溶解, 体系呈悬浊液态; 搅拌下加入加入乙酸酐(2.0g, 20.2mmol); 50℃下搅拌反应, TLC监测反应直到完全; 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 析出大量浅黄棕色沉淀; 抽滤悬浊液, 滤饼用水淋洗, 得阿戈美拉汀粗品; 阿戈美拉汀粗品在无水乙醇/乙酸乙酯(v/v为4/6) 体系中溶解, 室温下搅拌后析晶; 抽滤产生的晶体, 50℃干燥后得类白色固体, 即II晶型阿戈美拉汀3.6g, 收率88.0%, 熔点: 107-108℃。

[0086] 实施例2: 制备II晶型阿戈美拉汀

[0087] 本实施例的制备方法, 包括以下步骤:

[0088] 步骤1: 化合物(II)的制备

[0089] 氢化反应釜中加入(7-甲氧基-1-萘基)乙腈(10.0g, 50.7mmol), 加入到500ml氢气反应釜中, 用200ml无水乙醇溶解, 加入雷尼镍0.5g, 氢化反应釜中导入氨气, 氨气气流平稳保持0.1-5h; 然后氢气置换1-5次, 密闭反应釜; 氢化反应釜置于30℃, 0.1MPa氢气压力条件下搅拌反应过夜; TLC监测直到反应完全; 倒出反应液, 抽滤, 95%乙醇少许淋洗; 浓缩滤液, 并用乙酸乙酯溶解, 溶液中导入盐酸气, 控制母液的pH值为8.0-9.0, 析出大量类白色沉淀; 抽滤悬浊液, 滤饼用乙酸乙酯淋洗后, 滤饼50℃干燥, 得类白色固体, 即化合物(II) 6.5g, 收率53.2%。

[0090] 步骤2: 阿戈美拉汀成品的制备

[0091] 化合物(II) (4.0g, 16.8mmol)、乙酸钠(3.0g, 37.0mmol) 加入到100mL单口瓶中, 用40mL无水乙醇溶解, 体系呈悬浊液态; 搅拌下加入加入乙酸酐(2.0g, 20.2mmol); 80℃下搅拌反应, TLC监测反应直到完全; 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 析出大量浅黄棕色沉淀; 抽滤悬浊液, 滤饼用水淋洗, 得阿戈美拉汀粗品; 阿戈美拉汀粗品在无水乙醇/乙酸乙酯(v/v为5/5) 体系中溶解, 室温下搅拌后析晶; 抽滤产生的晶体, 50℃干燥后得类白色固体, 即II晶型阿戈美拉汀3.2g, 收率78.6%, 熔点: 107-108℃。

[0092] 实施例3: 制备II晶型阿戈美拉汀

[0093] 本实施例的制备方法, 包括以下步骤:

[0094] 步骤1: 化合物(II)的制备

[0095] 氢化反应釜中加入(7-甲氧基-1-萘基)乙腈(10.0g, 50.7mmol), 加入到500ml氢气反应釜中, 用200ml无水乙醇溶解, 加入雷尼镍0.95g, 氢化反应釜中导入氨气, 氨气气流平稳保持0.1-5h; 然后氢气置换1-5次, 密闭反应釜; 氢化反应釜置于45℃, 2.0MPa氢气压力条件下搅拌反应过夜; TLC监测反应直到完全; 倒出反应液, 抽滤, 95%乙醇少许淋洗; 浓缩滤液, 并用乙酸乙酯溶解, 溶液中导入盐酸气, 控制母液的pH值为8.0-9.0, 析出大量类白色沉

淀；抽滤悬浊液，滤饼用乙酸乙酯淋洗后，滤饼50℃干燥，得类白色固体，即化合物(II) 8.7g, 收率71.2%，产物性状：白色粉末。纯度：99.52%。

[0096] 参见下实验数据：

[0097]

序号	峰名称	保留时间 min	峰面积 mAU*min	峰高 mAU	相对峰面 积%	塔板数 (EP)	分离度 (EP)
1	阿戈美拉汀中 间体	4.537	138.982	1154.855	99.52	10302	6.66
2		7.072	0.055	0.144	0.04	2345	1.6
3		9.047	0.295	0.26	0.21	368	4.4
4		14.188	0.053	0.18	0.04	15420	23.26
5		32.28	0.267	0.382	0.19	13705	n. a.

[0098] 步骤2:阿戈美拉汀成品的制备

[0099] 化合物(II) (4.0g, 16.8mmol)、乙酸钠(3.0g, 37.0mmol)加入到100mL单口瓶中, 用40mL无水乙醇溶解, 体系呈悬浊液态; 搅拌下加入加入乙酸酐(2.0g, 20.2mmol); 65℃下搅拌反应, TLC监测直到反应完全; 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 析出大量浅黄棕色沉淀; 抽滤悬浊液, 滤饼用水淋洗, 得阿戈美拉汀粗品; 阿戈美拉汀粗品在无水乙醇/乙酸乙酯(v/v为7/3)体系中溶解, 室温下搅拌后析晶; 抽滤产生的晶体, 50℃干燥后得类白色固体, 即II晶型阿戈美拉汀3.8g, 收率92%, 产物性状: 白色粉末。纯度: 99.90%, 熔点: 107-108℃。

[0100] 参见下实验数据：

[0101]

序号	峰名称	保留时间 min	峰面积 mAU*min	峰高 mAU	相对峰面 积%	塔板数 (EP)	分离度 (EP)
1	阿戈美拉汀	4.563	0.029	0.251	0.02	11690	6.63
2		7.117	0.063	0.159	0.03	2229	13.27
3		14.21	186.282	593.667	99.9	14695	9.29
4		19.42	0.091	0.208	0.05	14057	n. a.

[0102] 综上所述, 尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明, 对于本领域的技术人员来说, 其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改, 或者对其中部分技术特征进行等同替换, 凡在本发明的精神和原则之内, 所作的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。

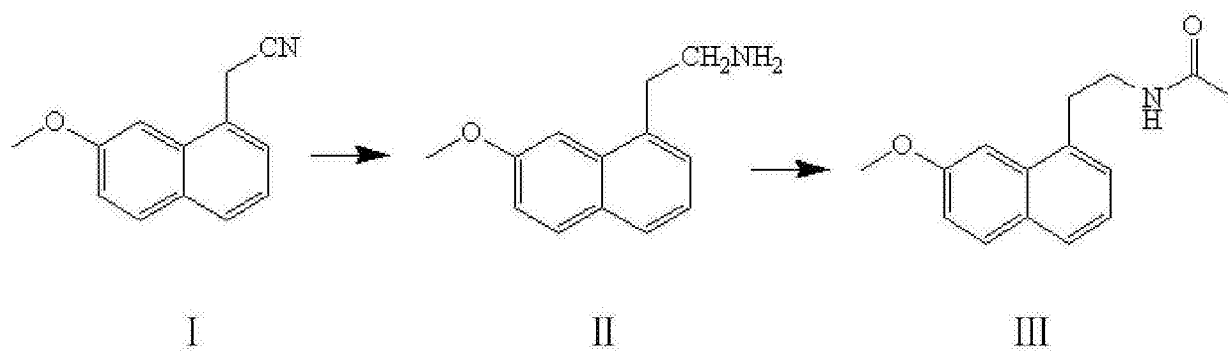


图1

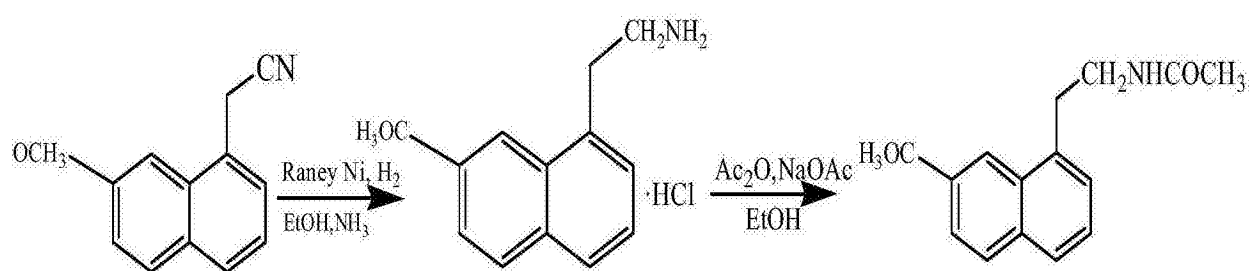


图2

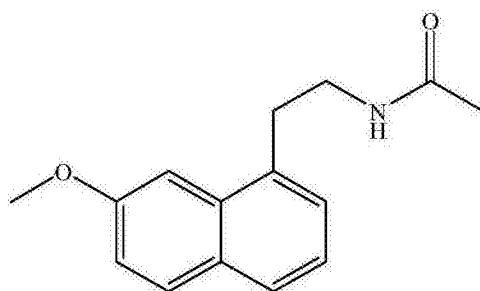


图3

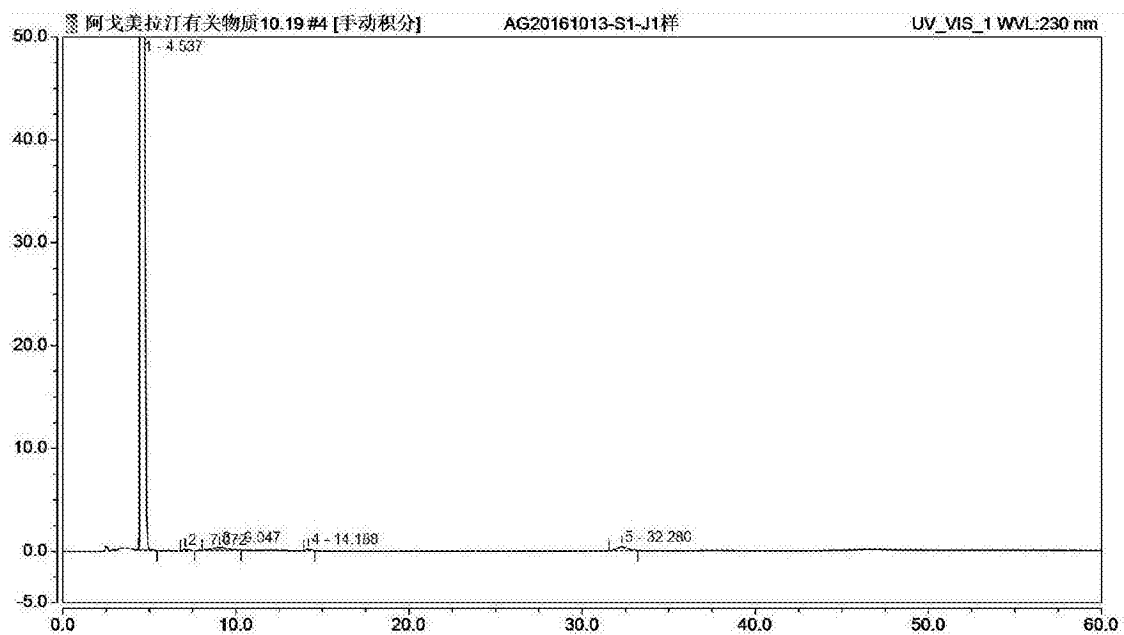


图4

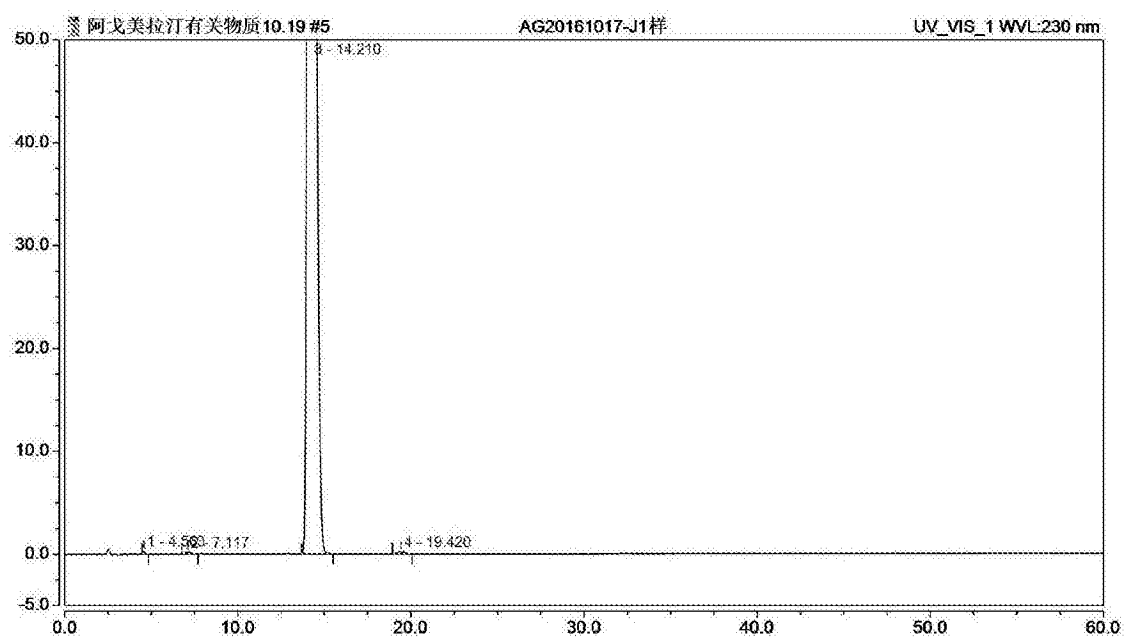


图5