



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073749 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201380073014. X

(22) 申请日 2013. 12. 16

(30) 优先权数据

5242/CHE/2012 2012. 12. 17 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 08. 14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2013/000773 2013. 12. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/097314 EN 2014. 06. 26

(71) 申请人 迈兰实验室有限公司

地址 印度海得拉巴

申请人 包萨赫·沙夫汉

贾巴拉杰·拉蒂那潘迪恩

希瓦·库马尔·昌杜普特拉

纳加拉吉·甘达

(72) 发明人 包萨赫·沙夫汉

贾巴拉杰·拉蒂那潘迪恩

希瓦·库马尔·昌杜普特拉

纳加拉吉·甘达

(74) 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243

代理人 钟晶 金鲜英

(51) Int. Cl.

C07D 473/04(2006. 01)

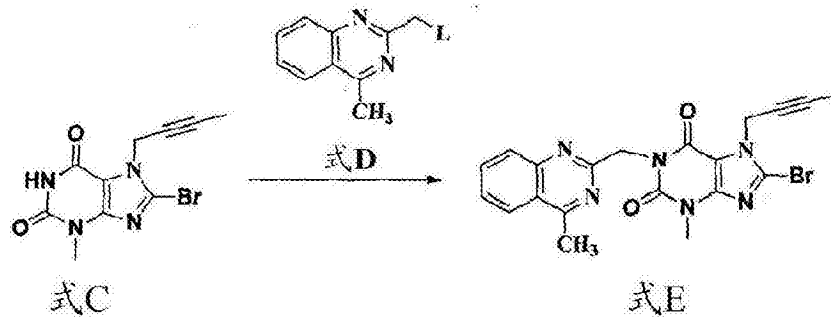
权利要求书3页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

制备利拉利汀的改进方法

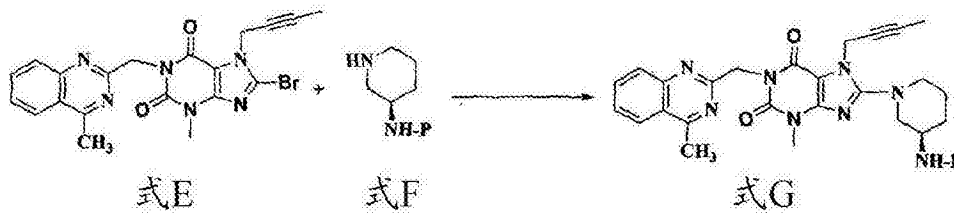
(57) 摘要

本发明涉及通过纯化中间体化合物、将纯化的中间体转化成利拉利汀从而制备利拉利汀的方法。本发明还涉及无定形利拉利汀的制备。



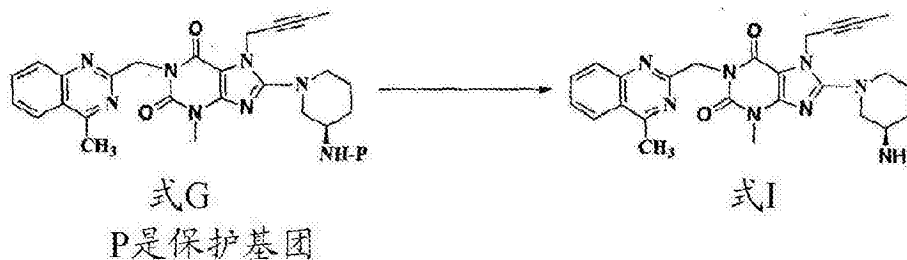
L是离去基团

d) 使式 E 的化合物与式 F 的经保护的哌啶化合物反应,以产生式 G 的经保护的利拉利汀化合物,



P是保护基团

e) 使式 G 的经保护的化合物去保护,以产生式 I 的利拉利汀化合物,



其中,通过用醇处理来纯化步骤 a) 至步骤 c) 的产物。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中式 A 的黄嘌呤化合物的溴化是在存在金属乙酸盐比如乙酸钠、以及适当的溶剂的情况下用液溴进行。

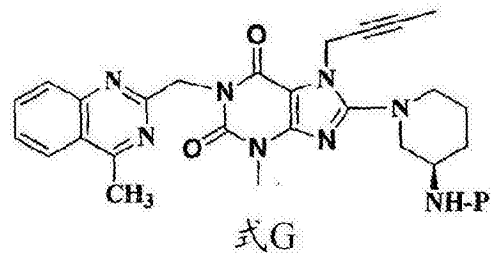
7. 根据权利要求 5 所述的方法,其中式 B 的溴黄嘌呤化合物与式 H 的丁炔基化合物的反应是在存在碱和溶剂的情况下进行。

8. 根据权利要求 5 所述的方法,其中用式 D 的喹唑啉化合物使式 C 的丁基黄嘌呤化合物缩合是在存在碱、适当的溶剂、且任选地存在相转移催化剂的情况下进行。

9. 根据权利要求 5 所述的方法,其中式 E 的化合物与式 F 的经保护的哌啶化合物的反应是在存在碱、溶剂、且任选地存在金属卤化物的情况下进行。

10. 根据权利要求 5 所述的方法,其中所述去保护是通过用酸处理式 G 的经保护的化合物来进行。

11. 式 G 的化合物,其由图 1 所描绘的 PXRD 来表征,



其中 P 是叔丁氧基羰基。

12. 权利要求 11 所述的化合物在制备利拉利汀中的应用。

制备利拉利汀的改进方法

[0001] 本申请要求 2012 年 12 月 17 日的印度专利申请号 5242/CHE/2012 的优先权。

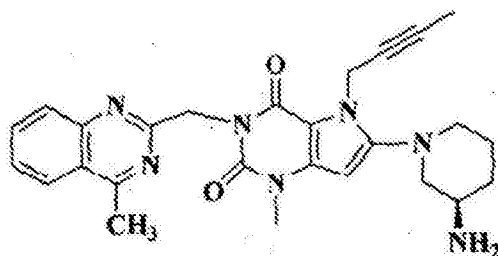
技术领域

[0002] 本发明涉及制备利拉利汀 (Linagliptin) 的改进方法, 进一步涉及制备无定形利拉利汀的方法。

背景技术

[0003] 利拉利汀在化学上描述为具有结构式 I 的 8-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-7-(丁-2-炔-1-基)-3-甲基-1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮。

[0004]



式 I

[0005] 利拉利汀用作二肽基肽酶-4 (DPP-4) 酶的有效抑制剂, 其由 Boehringer Ingelheim 开发并且以商标名 TRAJENTA 出售。

[0006] US 7407955 公开了二肽基肽酶-4 (DPP-4) 酶的一组抑制剂, 并且要求保护利拉利汀和其生理学上可接受的盐。期刊 Medicinal Chemistry (药物化学) 2007, 50, 6450-6453 公开了制备利拉利汀的方法。

[0007] US 2012129874 描述了利拉利汀的晶型酸加成盐。US 20070259900 描述了利拉利汀的晶型形式 A、B、C、D 和 E。IP.com 期刊 (2011), 11 (9A), 22 公开了无定形形式的利拉利汀。

发明内容

[0008] 本发明的主要目的是提供具有改善的产率和纯度的利拉利汀。

[0009] 本发明的另一目的是提供制备无定形形式的利拉利汀的方法。

[0010] 一方面, 本发明提供了制备利拉利汀的改进方法, 其包括下述步骤:

[0011] a) 使式 A 的甲基黄嘌呤化合物溴化, 以产生式 B 的溴黄嘌呤化合物,

[0012] b) 使式 B 的溴黄嘌呤化合物与式 H 的丁炔基化合物反应, 以产生式 C 的丁基黄嘌呤化合物,

[0013] c) 用式 D 的喹唑啉化合物使式 C 的丁基黄嘌呤化合物缩合, 以产生式 E 的化合物,

[0014] d) 使式 E 的化合物与式 F 的经保护的哌啶化合物反应, 以产生式 G 的经保护的利

拉利汀化合物，

[0015] e) 使式 G 的经保护的化合物去保护，以产生式 I 的利拉利汀化合物。

[0016] 另一方面，本发明提供了制备无定形形式的利拉利汀的方法，其包括下述步骤：

[0017] a) 将利拉利汀溶解在适当的溶剂中，以及

[0018] b) 去除溶剂，以分离无定形利拉利汀。

附图说明

[0019] 图 1 为式 G 化合物的粉末 X 射线衍射图。

具体实施方式

[0020] 本发明提供一种制备具有改善的产率和纯度的利拉利汀的改进方法。还提供一种制备无定形形式的利拉利汀的方法。

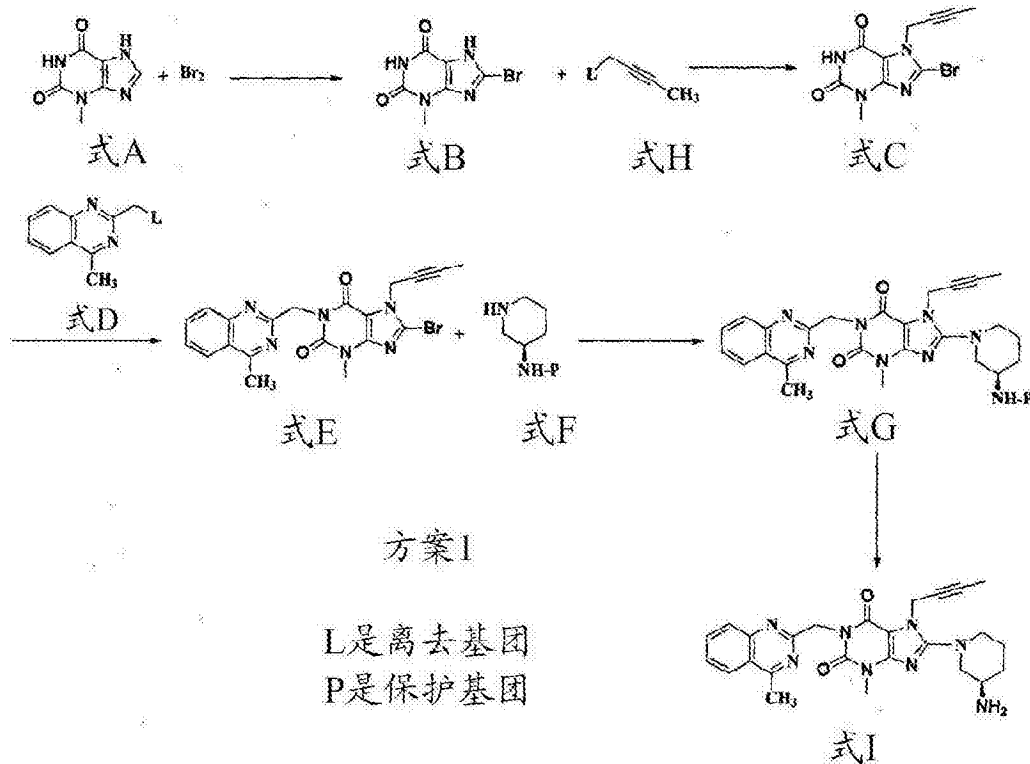
[0021] 仪器

[0022] 粉末 X 射线衍射 (PXRD)

[0023] 本发明的多晶型由它们的 X 射线粉末衍射图来表征。因此，在 BRUKER D-8Discover 粉末衍射仪上测量本发明多晶型的 X 射线衍射图，所述衍射仪配备 (a ?) $\theta / 2\theta$ 构造的测角仪和 Lynx Eye 检测器。在 40kV 和 30mA 下操作 Cu- 阳极 X 射线管。在 2.0° - 50.0° 的 2θ 范围内、以 0.030° 步长和 0.4 秒步长时间进行实验。

[0024] 本发明示意性表示于方案 1 中：

[0025]



[0026] 如本文所使用，“L”指本领域已知的离去基团，包括卤根，甲磺酸盐基团，比如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐。

[0027] “P”指本领域已知的保护基团，包括二叔丁基二氨基甲酸酯 (Boc)、苄基氨基甲酸

酯、乙酰胺、三氟乙酰胺、邻苯二甲酰亚胺、苄基氯、苄甲酰基氯、三苯甲胺、亚苄基胺、甲苯磺酰胺、甲氧基乙氧基甲基、四氢吡喃基 (THP) 和叔丁基。

[0028] 卤根指 F、Cl、Br 和 I。

[0029] 一方面,本发明提供了制备利拉利汀的改进方法,其包括下述步骤:

[0030] a) 使式 A 的甲基黄嘌呤化合物溴化,以产生式 B 的溴黄嘌呤化合物,

[0031] b) 使式 B 的溴黄嘌呤化合物与式 H 的丁炔基化合物反应,以产生式 C 的丁基黄嘌呤化合物,

[0032] c) 用式 D 的喹唑啉化合物使式 C 的丁基黄嘌呤化合物缩合,以产生式 E 的化合物,

[0033] d) 使式 E 的化合物与式 F 的经保护的哌啶化合物反应,以产生式 G 的经保护的利拉利汀化合物,

[0034] e) 使式 G 的经保护的化合物去保护,以产生式 I 的利拉利汀化合物。

[0035] 在本发明的一个实施方式中,通过使式 A 的化合物在存在金属乙酸盐和适当的溶剂比如乙酸的情况下与液溴反应,从而使式 A 的甲基黄嘌呤化合物溴化,以产生式 B 的溴黄嘌呤化合物。金属乙酸盐包括乙酸钠、乙酸钾,优选乙酸钠。通过用有机溶剂比如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、优选甲醇处理来纯化所得的式 B 的中间体化合物,以产生纯的式 B 的中间体化合物。

[0036] US 7407955 方法采用碳酸钾和乙腈来用于式 A 的黄嘌呤化合物的溴化,其中该反应不完全并且获得较低的产率和纯度。根据本发明,通过在存在乙酸钠的情况下进行溴化反应,获得更高的纯度和产率。

[0037] 在本发明的另一实施方式中,式 B 的溴黄嘌呤化合物与式 H 的丁炔衍生物在存在碱和适当的溶剂的情况下反应,以产生式 C 的化合物。适当的碱选自二异丙基乙基胺、二甲胺、三乙胺 (TEA)、三甲胺、甲胺、乙醇胺、三苯胺、吡啶和哌啶,优选二异丙基乙基胺。适当的溶剂选自二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基乙酰胺、四氢呋喃 (THF)、丙酮和乙腈,优选 DMF。通过用有机溶剂比如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、优选甲醇处理来纯化所得的式 C 的中间体化合物,以产生纯的式 C 的中间体化合物。

[0038] 在本发明又另一实施方式中,用式 D 的喹唑啉化合物在存在碱和适当的溶剂、且任选地存在相转移催化剂的情况下使式 C 的丁基黄嘌呤化合物缩合,以产生式 E 的化合物。适当的碱选自金属氢氧化物包括氢氧化钾 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH),金属碳酸盐包括碳酸钠和碳酸钾,优选碳酸钾。适当的溶剂选自极性非质子溶剂比如二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基乙酰胺、四氢呋喃 (THF)、丙酮、二甲基甲酰胺 (DMF) 和乙腈;优选 DMSO。相转移催化剂包括四丁基溴化铵、四丁基氟化铵、四丁基氢氧化铵、三乙基甲基溴化铵、苄基三丁基溴化铵、溴化十六烷基吡啶。通过用有机溶剂比如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、优选甲醇处理来纯化所得的式 E 的中间体化合物,以产生纯的式 E 的中间体化合物。

[0039] 本发明的另一实施方式中,在适当的溶剂中在存在碱和任选地存在金属卤化物的情况下使式 E 的化合物与式 F 的经保护的哌啶化合物反应,优选地 P 是 Boc 基团,以产生式 G 的化合物。适当的碱选自金属氢氧化物包括氢氧化钾 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH),金属碳酸盐包括碳酸钠和碳酸钾,优选金属碳酸盐碳酸钾。适当的溶剂选自极性非质子溶剂,比如二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基乙酰胺、四氢呋喃 (THF)、丙酮、二甲基甲酰胺 (DMF) 和乙腈;优选 DMSO。金属卤化物包括碘化钾 (KI)。通过用有机溶剂比如二氯甲烷、甲醇、乙醇、丙醇、

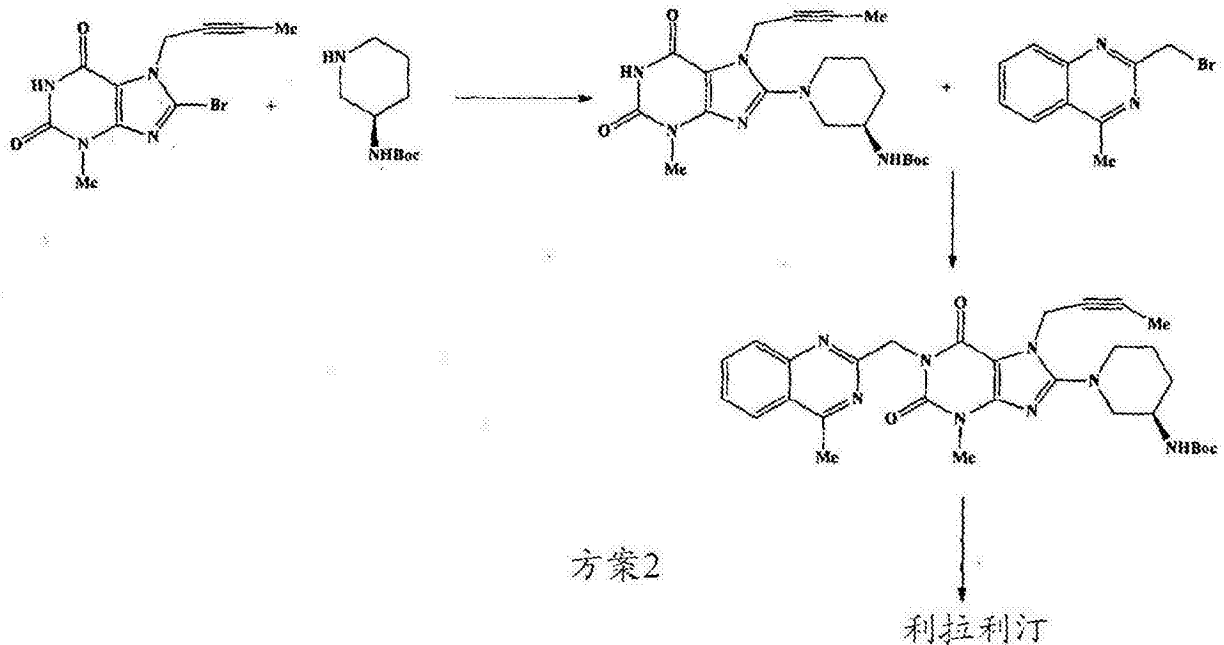
异丙醇、丁醇、优选二氯甲烷和己烷、正己烷或环己烷处理来纯化所得的式 G 的中间体化合物，以产生纯的式 G 的中间体化合物。

[0040] 在另一实施方式中，为了提高目标化合物利拉利汀的纯度，用甲醇纯化本发明每个阶段的中间体。

[0041] 在本发明的一个实施方式中，在去保护之前进行活性炭处理来纯化式 G 的经保护的利拉利汀化合物，其产生高纯度的利拉利汀。根据本发明，式 G 的经保护的利拉利汀化合物溶解在适当的溶剂比如二氯甲烷中，向其添加活性炭并且搅拌。过滤所得的反应混合物并且进一步转化成利拉利汀。

[0042] 在本发明的另外的实施方式中，对于在进行活性炭处理之后如上述获得的式 G 的经纯化的化合物（其中 P 是叔丁氧基羰基）通过如图 1 所描绘的粉末 X 射线衍射图进行表征，并且进一步转化成利拉利汀。方案 2 中显示的 US 7407955 中示例的方法产生 ~ 80% 的 HPLC 纯度。

[0043]



[0044] 根据本发明，获得利拉利汀的大于 97% 的 HPLC 纯度。

[0045] 本发明的另一实施方式中，使式 G 的化合物去保护是通过在适当的溶剂中用酸处理来进行，以产生式 I 的利拉利汀。用于去保护的适当的酸包括三氟乙酸、盐酸、三甲基氯硅烷、优选三氟乙酸。适当的溶剂选自极性非质子溶剂，比如二氯甲烷、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、丙酮、二恶烷、二乙醚、四氯化碳和甲苯；优选二氯甲烷。

[0046] US 7407955 方法采用异丙基醇 / 盐酸来用于式 G 的去保护，其导致形成更多的杂质，通过如本发明中所描述那样使用三氟乙酸 / 二氯甲烷，形成杂质的水平下降。

[0047] 另一方面，本发明提供一种制备无定形形式的利拉利汀的方法，其包括下述步骤：

[0048] c) 将利拉利汀溶解在适当的溶剂中，以及

[0049] d) 去除溶剂，以分离无定形利拉利汀。

[0050] 在本发明的一个实施方式中，将利拉利汀溶解在适当的溶剂中，所述溶剂选自甲

醇、乙醇、1,4-二恶烷、四氢呋喃、二氯甲烷；优选二氯甲烷和甲醇。

[0051] 在本发明另一实施方式中，通过使用选自下述的方法去除溶剂：喷雾干燥、冷冻干燥、搅拌薄膜干燥 (ATFD) 和蒸馏，优选喷雾干燥或在 25-70℃ 蒸馏，以分离无定形利拉利汀。

[0052] 下述非限制性实施例阐释本发明具体的实施方式。实施例不旨在以任何方式限制本发明的范围。

[0053] 实施例

[0054] 实施例：1 制备 8-溴-3-甲基-黄嘌呤

[0055] 将 400ml 的乙酸、100g 的 3-甲基-黄嘌呤 (0.6019 摩尔) 和 74g 的乙酸钠 (0.9028 摩尔) 在 25-30℃ 进料至配备有顶置搅拌器、热袋和滴液漏斗的一升圆底烧瓶中。将混合物搅拌 5-10 分钟并且冷却至 10-15℃。向反应混合物逐滴缓慢添加 144.2g 的液溴 (0.9028 摩尔) 约 60 分钟并且将温度升高至 60-65℃；保持 3-4 小时。反应完成之后，将反应混合物冷却至 15-20℃ 并且缓慢添加 800ml 的 DM 水。将反应混合物保持搅拌 2-3 小时。过滤获得的固体并且用 DM 水冲洗。将 DM 水的浆料洗液添加至湿润材料，并将湿润材料进料至圆底烧瓶。向湿润材料添加 700ml 的甲醇并且将温度升高至 60-65℃；并在 60-65℃ 保持 60 分钟。将反应混合物冷却至 40-45℃ 并且保持 60 分钟。过滤所得固体并且用甲醇冲洗。将湿润材料在 40-45℃ 真空干燥 5-8 小时，以获得目标化合物 (125-135g, 92%，纯度 >99.5%)。

[0056] 实施例：2 制备 3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤

[0057] 将 1000ml 的 DMF、62g 的 N,N-二异丙基乙胺 (0.6128 摩尔) 和 100g 的 8-溴-3-甲基-黄嘌呤 (0.4081 摩尔，根据实施例 1 制备) 在 20-30℃ 添加至配备有顶置搅拌器、热袋和滴液漏斗的 5 升圆底烧瓶中并且搅拌 5-10 分钟，以获得透明溶液。在 25-30℃ 向反应混合物缓慢添加 81.45g 的 1-溴-2-丁炔 (0.6128 摩尔)，并且在相同的温度下保持反应混合物 3-4 小时。反应完成之后，缓慢添加 2000ml 的冷却 DM 水至反应混合物并且在 25-30℃ 搅拌 1-2 小时。过滤固体并且用 100ml 的 DM 水冲洗。将湿润材料进料至圆底烧瓶，并且进料 700ml 的甲醇，并将温度升高至 60-65℃ 且保持 60 分钟。将反应混合物冷却至 40-45℃ 并且保持 60 分钟。过滤固体并且用 100ml 的甲醇冲洗；在 40-45℃ 干燥 5-8 小时，以获得目标化合物 (106g, 87.6%，纯度 >99%)。

[0058] 实施例 3：制备 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤

[0059] 将 700ml 的 DMSO、77.8g 的 2-(氯甲基)-4-甲基-喹唑啉 (0.4038 摩尔)、100g 的 3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤 (0.3365 摩尔，实施例 2 中制备)、0.5g 四丁基溴化铵和 55.8g 的无水碳酸钾 (0.4038 摩尔) 在 20-30℃ 添加至配备有顶置搅拌器和热袋的 5 升圆底烧瓶，并且将温度升高至 75-80℃。将反应混合物在 75-80℃ 保持 2-3 小时。反应完成之后，将反应混合物冷却至 45-50℃。向反应混合物缓慢添加 600ml 的甲醇并且在 45-50℃ 搅拌 60 分钟。过滤固体并且用 200ml 的甲醇冲洗随后用 DM 水浆料冲洗。将湿润材料进料至圆底烧瓶，并将 700ml 的甲醇进料至圆底烧瓶；将温度升高至 65℃ 并保持 60 分钟。将反应物质冷却至 40-45℃ 并且保持 60 分钟。过滤固体并且用 200ml 甲醇冲洗。将湿润材料在 40-45℃ 干燥 5-8 小时，以获得目标化合物 (128g, 产率 -84%，纯度 >99%)。

[0060] 实施例 4：制备 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁

炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-哌啶-1-基]-黄嘌呤

[0061] 将800ml的DMSO、53.2g的(R)-3-Boc-氨基哌啶(0.2654摩尔)、100g的1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤(0.2212摩尔,根据实施例3制备)、0.5g的碘化钾和91.5g的碳酸钾(0.6620摩尔)在20-30℃进料至配备有顶置搅拌器和热袋的5升圆底烧瓶。将反应混合物温度升高至80-85℃并且在相同的温度下保持4-5小时。反应完成之后,反应混合物冷却至30-35℃,缓慢添加1600ml的冷却DM水并且在25-35℃搅拌60分钟。过滤固体并且用200ml的DM水冲洗。将湿润材料再次用DM水冲洗。将湿润材料进料至圆底烧瓶,并且进料700ml的二氯甲烷,搅拌30分钟并且分层。用DM水冲洗有机层并且用活性炭处理,随后通过hyflo(硅藻土)过滤并且用二氯甲烷冲洗。在35-40℃蒸馏出溶剂U/V,直到内部剩下~1.5V二氯甲烷。在另一圆底烧瓶中,在35-40℃缓慢添加800ml的己烷/环己烷和上述二氯甲烷溶液并且在30-35℃搅拌30-60分钟。过滤固体并且用200ml的己烷/环己烷冲洗。将湿润材料在40-45℃真空干燥5-8小时,以获得目标化合物(115g,91%,纯度>97%)。

[0062] 实施例5:制备1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-哌啶-1-基]-黄嘌呤

[0063] 将800ml的DMSO、53.2g的(R)-3-Boc-氨基哌啶(0.2654摩尔)、100g的1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤(0.2212摩尔,根据实施例3制备)、45.8g的碳酸钾(0.3318摩尔)在20-30℃进料至配备有顶置搅拌器和热袋的5升圆底烧瓶。将反应混合物温度升高至80-85℃并且在相同温度下保持4-5小时。反应完成之后,将反应混合物冷却至30-35℃,并且缓慢添加1600ml的冷却DM水并且在25-35℃搅拌60分钟。过滤所得固体并且用200ml的DM水冲洗。将湿润材料在50-65℃真空干燥数小时,以获得目标化合物(125g)。

[0064] 实施例6:制备1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-氨基-哌啶-1-基]-黄嘌呤(利拉利汀)

[0065] 将500ml的二氯甲烷和100g的1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-哌啶-1-基]-黄嘌呤(0.1746摩尔,实施例4中制备)在25-30℃添加至配备有顶置搅拌器、热袋和滴液漏斗的1升圆底烧瓶。在25-30℃用约30-60分钟向反应混合物缓慢添加200ml的三氟乙酸。将反应混合物温度升高至35-40℃并且保持1小时。反应完成之后,在另一烧瓶中,进料4000ml的DM水并且冷却至10-15℃,并且缓慢添加至上述反应物中。将反应混合物温度升高至25-30℃并且在相同温度下保持1小时;并且分层。水性层用300ml的二氯甲烷冲洗,并且将水性层进料至圆底烧瓶并用30%碳酸钾溶液调节至pH 8.5-9.0。进料800ml的二氯甲烷,搅拌15分钟并分层。用300ml的二氯甲烷再次提取水性层。合并有机层并且用盐水溶液冲洗。在35-40℃完全蒸馏出溶剂U/V并且将350ml的乙醇进料至残渣,并将温度升高至70-75℃。将反应混合物在75-80℃保持30分钟。将反应混合物缓慢冷却至25-35℃并且搅拌2-4小时。向反应混合物进料350ml的甲基叔丁基醚,冷却至0-5℃并且在相同的温度下保持2小时。过滤固体并且用100ml的叔丁基醚冲洗。将湿润材料溶解在600ml的甲醇中,并且使用喷雾干燥器在低于50℃的温度使甲醇蒸发,以获得无定形利拉利汀。

[0066] 实施例7:制备1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁

炔-1-基)-8-[3-(R)氨基-哌啶-1-基]-黄嘌呤(利拉利汀)

[0067] 将 700ml 的二氯甲烷和 100g 的 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-哌啶-1-基]-黄嘌呤(0.1746 摩尔, 实施例 4 中制备) 在 25-30°C 添加至配备有顶置搅拌器、热袋和滴液漏斗的 1 升圆底烧瓶。用氯化钠溶液冲洗反应混合物, 并且用活性炭处理随后通过 hyflo 过滤并且用二氯甲烷冲洗。在 35-45°C 蒸馏出溶剂, 直到内部剩余 ~ 3.5 体积的二氯甲烷。将反应混合物冷却至 25-35°C 并且用约 30-60 分钟缓慢添加 143ml 的三氟乙酸。将反应混合物温度升高至 35-40°C 并且保持 1 小时。反应完成之后, 添加 4000ml 预冷的 DM 水并且冷却至 10-15°C。将反应混合物温度升高至 25-30°C 并且在相同温度下保持 1 小时。分层。用 300ml 的二氯甲烷冲洗水性层, 将水性层倒入圆底烧瓶并且用 30% 碳酸钾溶液调整至 pH 8.5-9.0。将 700ml 的二氯甲烷进料至水性层并且搅拌 15 分钟; 分层。用 300ml 的二氯甲烷再次提取水性层。合并有机层并且用盐水溶液冲洗。在 35-40°C 完全真空蒸馏出溶剂, 并且将 350ml 的乙醇进料至残渣, 并将温度升高至 70-75°C。将反应混合物在 75-80°C 保持 30 分钟, 其后缓慢冷却至 25-35°C 并且搅拌 2-4 小时。向反应混合物添加 350ml 的甲基叔丁基醚, 并且冷却至 0-5°C, 并在相同的温度下保持 2 小时。过滤固体并且用 100ml 叔丁基醚冲洗。将湿润材料溶解在 600ml 的甲醇中, 并且使用喷雾干燥器在低于 50°C -80°C 的温度使甲醇蒸发, 以获得无定形利拉利汀。

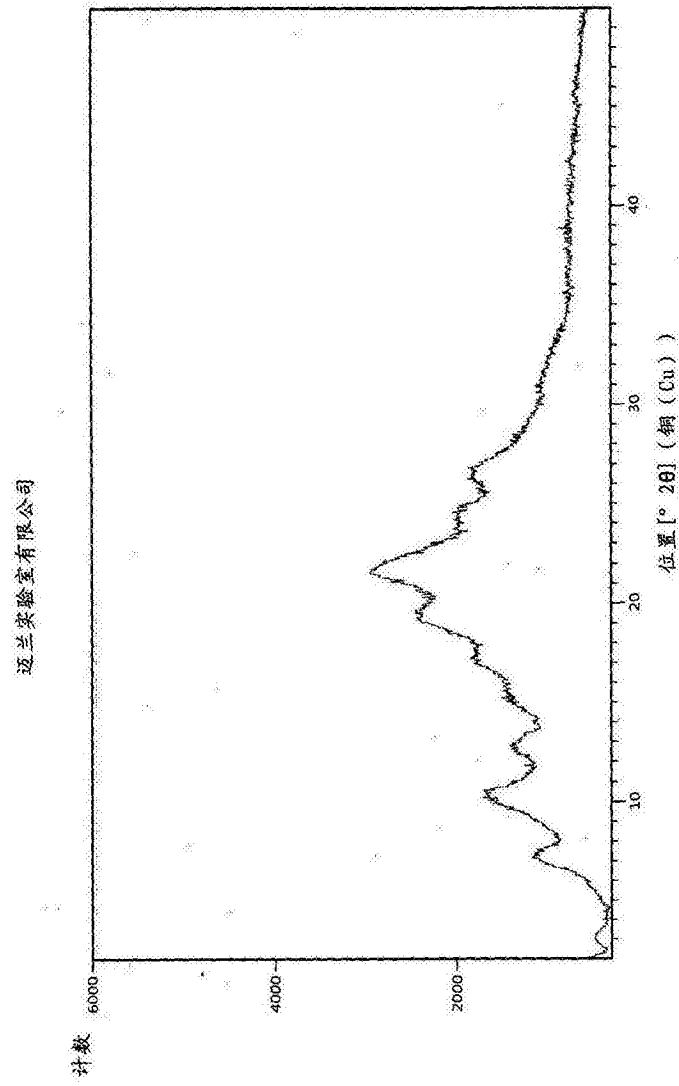


图 1