



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108368031 B

(45) 授权公告日 2022. 05. 03

(21) 申请号 201680066838.8	(72) 发明人 伊日·毛利纳克 伊万·赫拉瓦切克 伊日·普罗科普 增田由人
(22) 申请日 2016.11.02	
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 108368031 A	(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限 责任公司 11219
(43) 申请公布日 2018.08.03	代理人 金海霞 杨青
(30) 优先权数据 62/250,720 2015.11.04 US	(51) Int.Cl. C07C 231/12 (2006.01) C07C 237/46 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2018.05.03	(56) 对比文件 US 5698739 A, 1997.12.16 US 20100280270 A, 2010.11.04
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/JP2016/004798 2016.11.02	审查员 高文婷
(87) PCT国际申请的公布数据 W02017/077710 EN 2017.05.11	
(73) 专利权人 大塚制药株式会社 地址 日本东京都	权利要求书2页 说明书18页 附图6页

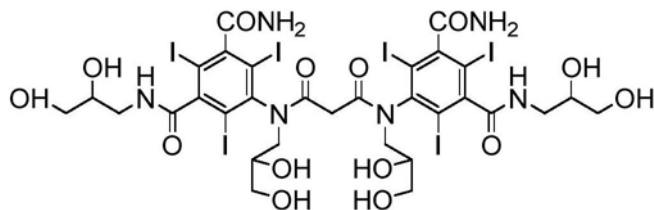
(54) 发明名称

碘美醇的创新性制备和晶体

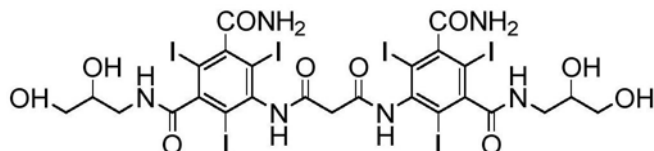
(57) 摘要

本发明总体而言涉及一种制备碘美醇的方法和一种制备碘美醇晶体的方法,以及一种通过这些方法制备的碘美醇结晶。

1. 一种用于制备具有以下化学式的碘美醇的方法：



该方法包括使具有以下化学式的CVI：



与引入2,3-二羟基丙基基团的烷化剂,在无机碱的存在下,在包含2-甲氧基乙醇的溶剂中反应。

2. 如权利要求1所述的方法,其中,该引入2,3-二羟基丙基基团的烷化剂是选自由3-卤代-1,2-丙二醇和缩水甘油组成的组。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中,该引入2,3-二羟基丙基基团的烷化剂是3-卤代-1,2-丙二醇。

4. 如权利要求1或2所述的方法,其中,该无机碱是选自由碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物组成的组。

5. 如权利要求1或2所述的方法,其中,该无机碱是氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化钠、氢氧化钾或其混合物。

6. 如权利要求1或2所述的方法,其中,该用于制备碘美醇的反应是除无机碱之外在金属卤化物的存在下完成的。

7. 如权利要求6所述的方法,其中,该金属卤化物是选自由 CaCl_2 、 ZnCl_2 和 MgCl_2 组成的组。

8. 如权利要求1所述的方法,所述方法还包括：

步骤1: 将去离子化碘美醇悬浮在包含一种或多种有机溶剂和水的溶剂混合物中,

步骤2: 使该混合物经历加热和/或超声以使该混合物完全溶解,

步骤3: 使该溶液继续经历相同或不同的加热和/或超声以使晶体沉淀,并且

步骤4: 在过滤器上收集所得的晶体。

9. 如权利要求8所述的方法,其中,步骤2和/或步骤3中的该加热是使用微波完成的。

10. 如权利要求8或9所述的方法,其中,步骤1中的该有机溶剂包含一种或多种 C_1 - C_6 直链或支链烷醇、烷氧基烷醇或 C_2 - C_8 脂族醚或 C_4 - C_6 环醚。

11. 如权利要求8或9所述的方法,其中,步骤1中的该有机溶剂是选自下组,该组由以下各项组成: 甲醇,乙醇,正丙醇,2-丙醇,正丁醇,异丁醇,仲丁醇,叔丁醇,戊醇,异戊醇,己醇,2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、1-甲氧基-2-丙醇和2-异丙氧基乙醇。

12. 如权利要求8或9所述的方法,其中,步骤1中的该溶剂混合物包含最高达20%的水。

13. 如权利要求8或9所述的方法,其中,步骤3中的该结晶过程通过在该温度提高时或提高后添加碘美醇晶体的晶种被引发。

14. 如权利要求8或9所述的方法,其中,在结晶过程中使用了氨丁三醇以缓冲pH。
15. 如权利要求8或9所述的方法,其中,步骤2和步骤3在70℃-140℃完成。
16. 如权利要求8或9所述的方法,其中,作为步骤1中起始材料的碘美醇的浓度是10w/v%-60w/v%。

碘美醇的创新性制备和晶体

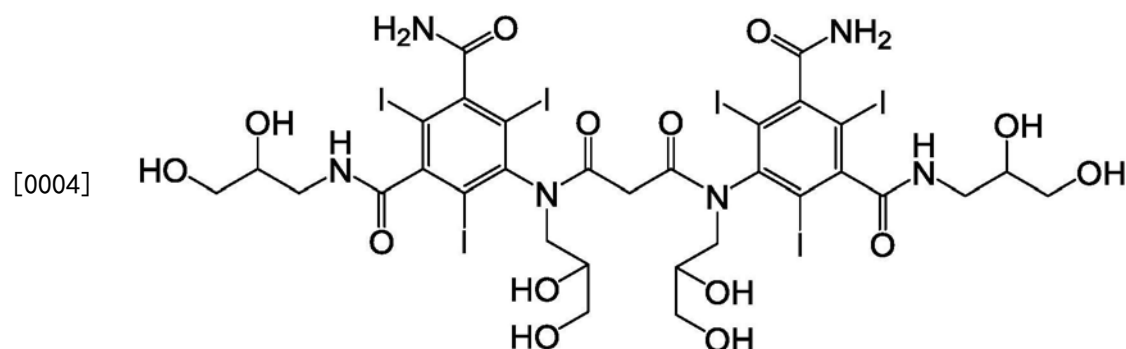
技术领域

[0001] 本发明总体上涉及一种碘美醇晶体及一种制备该晶体的方法。更详细地,本发明涉及一种制备碘美醇的方法和一种制备碘美醇晶体的方法,以及一种通过这些方法制备的碘美醇晶体。

背景技术

[0002] Dr.Milos Sovak在1995年已提出,具有以下所示结构(N,N'-双[3-氨甲酰基-5-(2,3-二羟基丙基-氨甲酰基)-2,4,6-三碘苯]-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-丙二酰胺)的碘美醇可用作非离子X射线造影剂(专利文献1)。

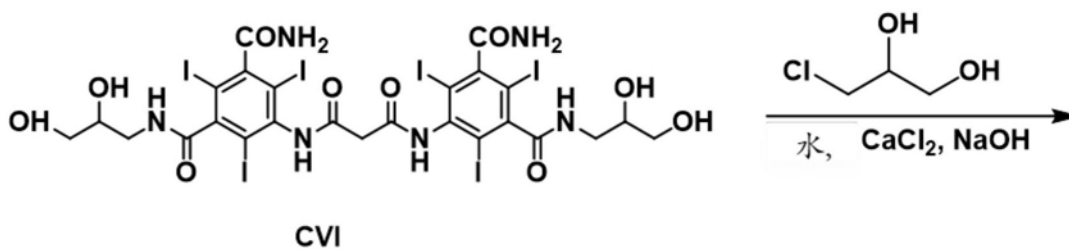
[0003] [化学式1]



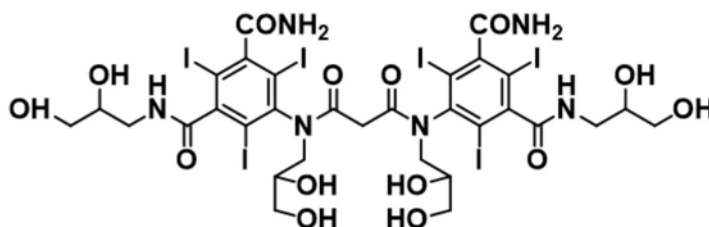
[0005] 为了使碘美醇适合用于X射线造影剂的商业用途,必须以高产率制造碘美醇并且然后有效地纯化产品。此外,通常X射线造影剂以高剂量被给予人体,因此碘美醇作为X射线造影剂是特别要求高纯度的。然而,有效地纯化如此大量的碘美醇是困难的,因为碘美醇在桥联轴(bridge axis)和手性轴上具有手性中心和假不对称碳原子。

[0006] 专利文献2披露了碘美醇的一些合成方法。在专利文献2(示例9)中,碘美醇是通过5,5'-[(1,3-二氧代-1,3-亚丙基)二亚氨基]双[N-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺](在下文中称“CVI”)与3-氯-1,2-丙二醇在水中反应制备的,但是产率低并且产物的纯度低。此外,粗碘美醇是通过以下步骤进行纯化的:去离子化、离子交换树脂吸附、活性炭处理,最终使用LC反相色谱法进行纯化(示例10)。当从85%去离子化粗碘美醇开始时,获得的平均HPLC纯度约为95%。

[0007] [化学式2]



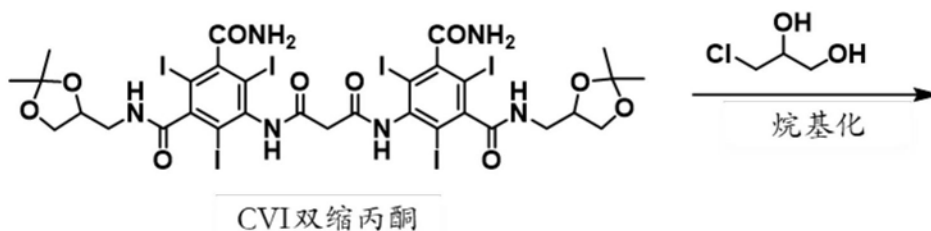
[0008]



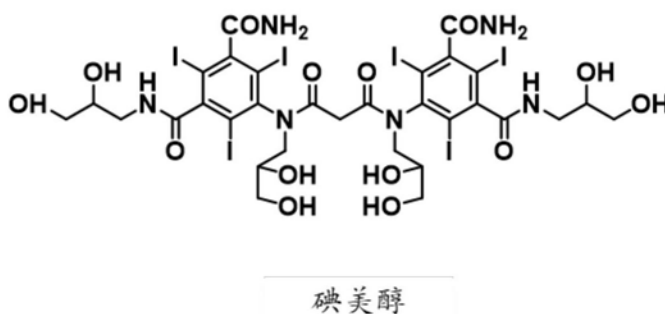
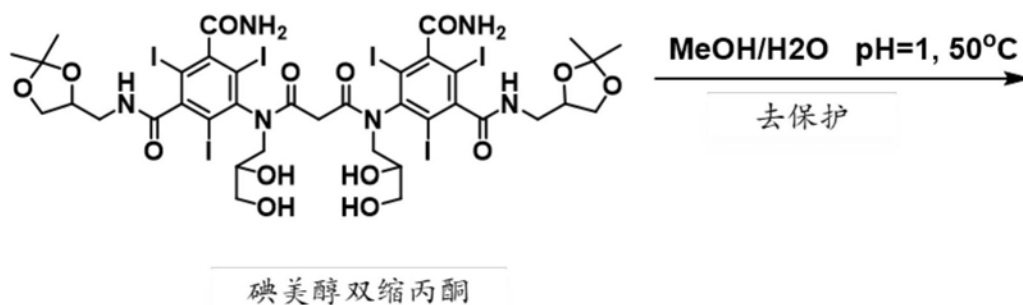
碘美醇

[0009] 专利文献1也披露了一种制备碘美醇的方法,如下所示。在该方法中,CVI预先用异亚丙基保护,并且接着将该受保护的CVI (CVI二缩丙酮) 与3-氯-1,2-丙二醇在甲醇中反应。诸位发明人实际上回顾了该方法,但是产率和纯度均较低。

[0010] [化学式3]



[0011]



[0012] 如上所提及的,为了商业目的,生产高纯度的碘美醇很重要,因此必须以某种方式纯化碘美醇的粗产物。然而,对于生产过程,使用HPLC纯化碘美醇存在一些实际限制。很明显,该HPLC方法代表了一种达到纯度要求的强而有效的方法。另一方面,该HPLC方法有许多缺点,例如产率低、极高含有机溶剂的水性废物量极高(1000kg/kg经纯化的材料)以及投资成本非常高。所有这些缺点的组合构成了特别高的生产成本。

[0013] 结晶是用于造影剂(CM)的活性药物成分(API)的纯化的常规方法之一。尽管这个方法被应用于许多离子型CM且对于单体和二聚体均无困难,但是其在非离子型CM上的应用并非那么容易并且通常需要非常特定的条件。的确,在专利文献1和专利文献2中,没有任何碘美醇晶体的描述。

[0014] 已知某些非离子型CM以不同的同分异构形式存在,并且这些同分异构体在获得的固相中大量共存。

[0015] 具体而言,碘美醇提供了三种类型的立体异构体:

[0016] (A) 来自侧链中的手性碳原子或桥联轴和手性轴中的假不对称碳原子的非对映异构体和对映异构体;

[0017] (B) 扭转非对映异构体(旋转异构体)如外型/内型异构、顺/反异构、顺式/反式异构和手性轴;

[0018] (C) 构象异构体。

[0019] 诸位发明人应用了文献中所述的结晶方法,但是不论使用粗碘美醇或经纯化的碘美醇,这个方法总失败。如果获得了任何固体,我们通常会获得黏性一致的固体,并且我们从未观察到任何纯度增加。而且,碘美醇不同于其他造影剂碘克沙醇或碘海醇,在此种溶剂如醇类、醚类和烷氧基醇中是几乎不溶的。由于碘美醇在所选择溶剂中的不溶性(已经提及的)或在非质子溶剂(如二甲基甲酰胺)中的极高溶解度,通常的方法(如蒸发结晶或冷却结晶)失败了。

[0020] 引证文献清单

[0021] 专利文献

[0022] [PL 1]US 5,698,739 B

[0023] [PL 2]WO 2009/091758

发明内容

[0024] 技术问题

[0025] 本发明的主要目的是提供高产率和高纯度的碘美醇的有效制备和/或纯化。关于纯化,本发明的主要思想是将碘美醇溶液中存在的许多同分异构体转化为仅在给定溶剂中显著难溶并从溶液中结晶析出的那些同分异构体。

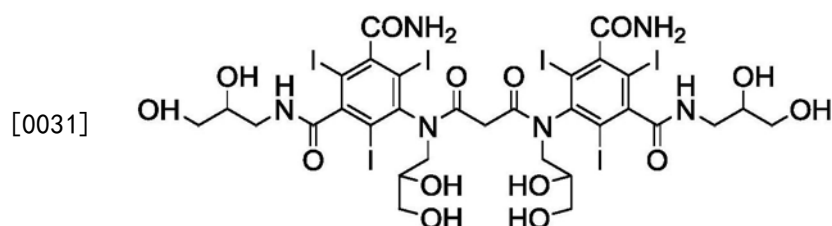
[0026] 问题的解决方案

[0027] 诸位发明人为实现上述目的进行了广泛研究,并且接着找到了从CVI以高产率和高纯度制备碘美醇的方法的特定条件,以及用于高纯度纯化的结晶的特定条件。更详细地,诸位发明人已发现可以通过CVI与引入2,3-二羟基丙基基团的烷基化试剂在无机碱和金属卤化物的存在下,在包含2-甲氧基乙醇的溶剂中反应以高产率和高纯度制备碘美醇,并且可以通过适当调节溶剂和温度对该获得的碘美醇进一步进行高纯度地结晶。基于所述新发现,诸位发明人完成了具有足够的纯化能力和合理产量的创新性程序顺序,从而能够在工业规模上使用该程序。

[0028] 本发明提供了晶体和用于制备这些晶体的方法,如以下条目(term)1至38所示。

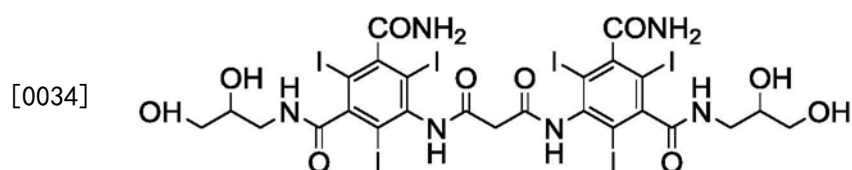
[0029] 条目1.一种具有以下化学式的碘美醇:

[0030] [化学式4]



[0032] 其通过以下方式来制备:使具有以下化学式的CVI:

[0033] [化学式5]



[0035] 与引入2,3-二羟基丙基基团的烷化剂,在无机碱的存在下,在包含2-甲氧基乙醇的溶剂中反应。

[0036] 条目2.如条目1中所述的碘美醇,其中,该引入2,3-二羟基丙基基团的烷化剂是选自自由3-卤代-1,2-丙二醇(例如,3-氯-1,2-丙二醇或3-溴-1,2-丙二醇;优选3-氯-1,2-丙二醇)和缩水甘油组成的组。

[0037] 该3-卤代-1,2-丙二醇还包括受保护的3-卤代-1,2-丙二醇。

[0038] 条目3.如条目1或2所述的碘美醇,其中,该无机碱是选自碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物组成的组。

[0039] 条目4.如条目1-3中任一项所述的碘美醇,其中,该无机碱是氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化钠、氢氧化钾或其混合物。

[0040] 条目5.如条目1-4中任一项所述的碘美醇,其中,该用于制备碘美醇的反应是除无机碱之外在金属卤化物的存在下完成。

[0041] 条目6.如条目5所述的碘美醇,其中,该金属卤化物是 CaCl_2 、 ZnCl_2 或 MgCl_2 (优选 CaCl_2)。

[0042] 条目7.如条目1-6中任一项所述的碘美醇,其中,所制备的碘美醇通过结晶而进一步纯化,该结晶包括:

[0043] 步骤1:将去离子化碘美醇悬浮在包含一种或多种有机溶剂和水的溶剂混合物中,

[0044] 步骤2:使该混合物经历加热和/或超声以使该混合物完全溶解,

[0045] 步骤3:使该溶液继续经历相同或不同的加热和/或超声以获得晶体,并且

[0046] 步骤4:在过滤器上收集所得的晶体。

[0047] 条目8.如条目7所述的碘美醇,其中,步骤2和/或步骤3中的该加热是使用微波完成的。

[0048] 条目9.如条目7或8所述的碘美醇,其中,步骤1中的该有机溶剂包含一个或多个 C_1 - C_6 直链或支链烷醇、烷氧基烷醇或 C_2 - C_8 脂族醚或 C_4 - C_6 环醚(例如,环戊基甲醚、二叔丁基醚、乙醚、二甘醇二甲醚、二异丙醚、二甲氧基乙烷、二甲氧基甲烷、1,4-二氧杂环己烷、乙基叔丁基醚、甲氧基乙烷、甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃、吗啉、四氢呋喃、四氢吡喃及其组合)。

[0049] 条目10.如条目7或8所述的碘美醇,其中,步骤1中的该有机溶剂是选自下组,该组由以下各项组成:甲醇,乙醇,正丙醇,2-丙醇,正丁醇,异丁醇,仲丁醇,叔丁醇,戊醇、包括异戊醇,己醇以及2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、1-甲氧基-2-丙醇和2-异丙氧基乙醇。

[0050] 条目11.如条目7-10中任一项所述的碘美醇,其中,步骤1中的该溶剂混合物包含最高达20%的水。

[0051] 条目12.如条目7-11中任一项所述的碘美醇,其中,步骤3中的该结晶过程可以通过在所述温度提高时或提高后添加碘美醇晶体的晶种被引发。

[0052] 条目13.如条目7-12中任一项所述的碘美醇,其中,在结晶过程中使用了氨丁三醇以缓冲pH。

[0053] 条目14.如条目7-13中任一项所述的碘美醇,其中,步骤2和步骤3在70°C-140°C完成。

[0054] 条目15.如条目7-14中任一项所述的碘美醇,其中,作为步骤1中起始材料的碘美

醇的浓度是10w/v%-60w/v%。

[0055] 条目16.一种碘美醇晶体,其通过粉末X射线衍射图表征,该图具有4个或更多 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 峰,并且这些峰选自约 8.1° 、 9.6° 、 9.9° 、 10.0° 、 10.7° 、 15.4° 、 16.9° 、 18.0° 、 18.6° 、 18.9° 、 20.1° 、 20.4° 、 21.9° 、 22.2° 、 22.5° 、 24.8° 、 26.1° 、 26.8° 、 27.5° 、 28.9° 、 29.4° 、 29.7° 、 30.5° 、 34.1° 和 34.6° ,其中所述晶体的测量是在约293K的温度下进行。

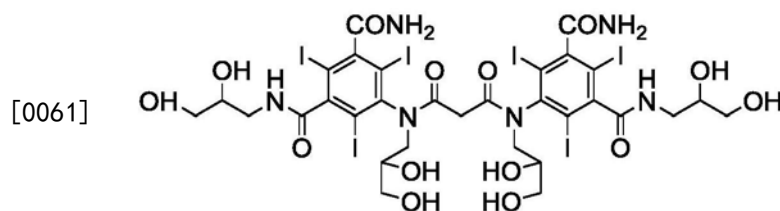
[0056] 条目17.如条目16所述的碘美醇晶体,其通过粉末X射线衍射图表征,该图具有4个或更多 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 峰,并且这些峰选自约 8.1° 、 20.4° 、 21.9° 、 22.2° 、 22.5° 、 26.8° 和 30.5° ,其中所述晶体的测量是在约293K的温度下进行。

[0057] 条目18.一种碘美醇晶体,其通过 $T=293\text{K}$ 时的晶胞参数表征,这些晶胞参数基本上等于以下值: $a=21.8919(16)\text{ \AA}$ 、 $b=9.8210(9)\text{ \AA}$ 、 $c=20.0233(12)\text{ \AA}$ 、 $\alpha=90^\circ$ 、 $\beta=94.955(1)^\circ$ 、 $\gamma=90^\circ$ 、体积 $4289(6)\text{ \AA}^3$ 以及单斜晶系的 $P2_1/a$ 空间群。

[0058] 条目19.如条目16-18中任一项所述的碘美醇晶体,其中,该碘美醇源自条目1-15中任一项。

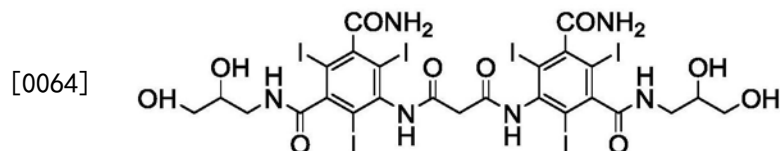
[0059] 条目20.一种用于制备具有以下化学式的碘美醇的方法:

[0060] [化学式6]



[0062] 该方法包括使具有以下化学式的CVI:

[0063] [化学式7]



[0065] 与引入2,3-二羟基丙基基团的烷化剂,在无机碱的存在下,在包含2-甲氧基乙醇的溶剂中反应。

[0066] 条目21.如条目20所述的方法,其中,该引入2,3-二羟基丙基基团的烷化剂是选自由3-卤代-1,2-丙二醇(例如,3-氯-1,2-丙二醇或3-溴-1,2-丙二醇;优选3-氯-1,2-丙二醇)和缩水甘油组成的组。

[0067] 条目22.如条目20或21所述的方法,其中,该无机碱是选自由碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物组成的组。

[0068] 条目23.如条目20-22中任一项所述的方法,其中,该无机碱是氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化钠、氢氧化钾或其混合物。

[0069] 条目24.如条目20-23中任一项所述的方法,其中,该用于制备碘美醇的反应是除无机碱之外在金属卤化物的存在下完成的。

[0070] 条目25.如条目24所述的方法,其中,该金属卤化物是 CaCl_2 、 ZnCl_2 或 MgCl_2 (优选 CaCl_2)。

- [0071] 条目26.一种从上述化合物的饱和或超饱和溶液制备晶态碘美醇的方法,包括:
- [0072] 步骤1:将去离子化碘美醇悬浮在包含一种或多种有机溶剂和水的溶剂混合物中,
- [0073] 步骤2:使该混合物经历加热和/或超声以使该混合物完全溶解,
- [0074] 步骤3:使该溶液继续经历相同或不同的加热和/或超声以使晶体沉淀,并且
- [0075] 步骤4:在过滤器上收集所得的晶体。
- [0076] 条目27.如条目26所述的方法,其中,步骤2和/或步骤3中的该加热是使用微波完成的。
- [0077] 条目28.如条目26或27所述的方法,其中,步骤1中的该有机溶剂包含一个或多个C₁-C₆直链或支链烷醇、烷氧基烷醇或C₂-C₈脂族醚或C₄-C₆环醚(例如,环戊基甲醚、二叔丁基醚、乙醚、二甘醇二甲醚、二异丙醚、二甲氧基乙烷、二甲氧基甲烷、1,4-二氧杂环己烷、乙基叔丁基醚、甲氧基乙烷、甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃、吗啉、四氢呋喃、四氢吡喃及其组合)。
- [0078] 条目29.如条目26或27所述的方法,其中,步骤1中的该有机溶剂是选自下组,该组由以下各项组成:甲醇,乙醇,正丙醇,2-丙醇,正丁醇,异丁醇,仲丁醇,叔丁醇,戊醇、包括异戊醇,己醇以及2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、1-甲氧基-2-丙醇和2-异丙氧基乙醇。
- [0079] 条目30.如条目26-29中任一项所述的方法,其中,步骤1中的该溶剂混合物包含最高达20%的水。
- [0080] 条目31.如条目26-30中任一项所述的方法,其中,步骤3中的该结晶过程可以通过在所述温度提高时或提高后添加碘美醇晶体的晶种被引发。
- [0081] 条目32.如条目26-31中任一项所述的方法,其中,在结晶过程中使用了氨丁三醇以缓冲pH。
- [0082] 条目33.如条目26-32中任一项所述的方法,其中,步骤2和步骤3在70℃-140℃完成。
- [0083] 条目34.如条目26-33中任一项所述的方法,其中,作为步骤1中起始材料的碘美醇的浓度是10w/v%-60w/v%。
- [0084] 条目35.如条目1-15中任一项所述的碘美醇,其中,碘美醇的纯度是高纯度(超过97%,优选超过99%)。
- [0085] 条目36.如条目1-15和35中任一项所述的碘美醇,其中,杂质的总含量低于3%(优选1%)。
- [0086] 条目37.如条目16-19中任一项所述的晶体,其中,碘美醇的纯度是高纯度(超过97%,优选超过99%)。
- [0087] 条目38.如条目16-19和37中任一项所述的晶体,其中,杂质的总含量低于3%(优选1%)。
- [0088] 上述纯度和各杂质含量可以通过例如HPLC面积归一化法进行测定。
- [0089] 在结晶过程中,溶液中的碘美醇旋转异构体被转换成在该溶剂中显著难溶并从溶液中结晶析出的优选旋转异构体。
- [0090] 发明效果
- [0091] 对于从CVI和3-卤代-1,2-丙二醇或缩水甘油制备碘美醇的方法,可以通过在无机碱和金属卤化物(例如CaCl₂、ZnCl₂、MgCl₂)的存在下,CVI与3-卤代-1,2-丙二醇或缩水甘

油不受保护地在包含2-甲氧基乙醇的溶剂中反应以高产率和高纯度制备碘美醇。此外,将所获得的碘美醇进行去离子化,并且接着采用加热和/或超声在包含一种或多种有机溶剂的溶剂混合物中通过结晶进行纯化。本发明使得制备高纯度碘美醇成为可能。

附图说明

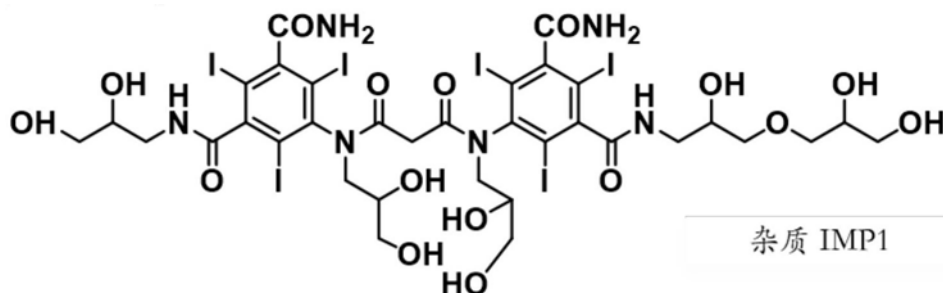
- [0092] 图1示出了样品JM 070415A与JM 070415D、JM-090415E和JM-050315B的粉末图的比较。
- [0093] 图2示出了超声时的晶态碘美醇,由样品I-1组成的典型的团聚体。
- [0094] 图3示出了无定形碘美醇的典型的经喷雾干燥的颗粒,样品I-2。
- [0095] 图4示出了经喷雾干燥的无定形碘美醇,样品I-2。
- [0096] 图5示出了样品I-3,晶态碘美醇。图像显示了宽粒度分布和颗粒形状多样性。
- [0097] 图6示出了样品I-3,晶态碘美醇。

具体实施方式

[0098] 粗碘美醇的制备

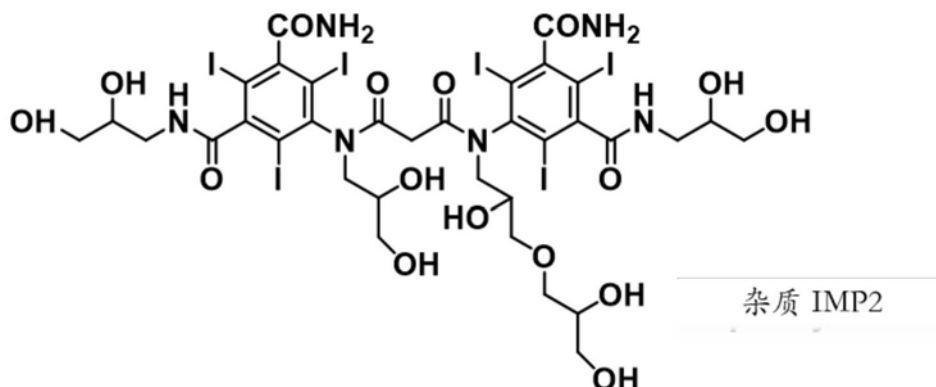
- [0099] 反应混合物中CVI的浓度是5-20w/w%,优选10-15w/w%。
- [0100] 3-卤代-1,2-丙二醇或缩水甘油的量是2.0-4.0mol/1mol CVI,优选3.6-3.8mol。
- [0101] 从CVI和3-卤代-1,2-丙二醇或缩水甘油制备碘美醇的反应中使用的无机碱包括碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物,例如,氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化钠、氢氧化钾或其混合物。
- [0102] 无机碱的含量是3.0-5.0mol/1mol CVI,优选4.0mol。
- [0103] 从CVI和3-卤代-1,2-丙二醇或缩水甘油制备碘美醇的反应中使用的金属卤化物包括 CaCl_2 、 ZnCl_2 和 MgCl_2 ,优选 CaCl_2 。该 CaCl_2 包括 $\text{CaCl}_2(\text{H}_2\text{O})_x$,其中, $x=0,2,4$ 和 6 ,该 ZnCl_2 包括 $\text{ZnCl}_2(\text{H}_2\text{O})_y$,其中, $y=0,1,1.5,2.5,3$ 和 4 ,以及该 MgCl_2 包括 $\text{MgCl}_2(\text{H}_2\text{O})_z$,其中, $z=0,2,4$ 和 6 。
- [0104] 所述金属含量是3.0-5.0mol/1mol CVI,优选4.0mol。
- [0105] 从CVI和3-卤代-1,2-丙二醇或缩水甘油制备碘美醇的反应中使用的溶剂是2-甲氧基乙醇或包含2-甲氧基乙醇的溶剂。该溶剂除2-甲氧基乙醇之外还包括,例如,甘油,甘油的量是0.2-0.3g/1g CVI,优选0.25g。
- [0106] 2-甲氧基乙醇以2.5-6mL/g CVI,优选3.0-3.5mL的量被添加。
- [0107] 从CVI和3-卤代-1,2-丙二醇或缩水甘油制备碘美醇时的反应温度是20℃-80℃,优选30℃-70℃,更优选40℃-50℃。
- [0108] 从CVI和3-卤代-1,2-丙二醇或缩水甘油制备碘美醇时的反应时间是10小时-70小时,优选16小时-48小时,更优选18小时-24小时。
- [0109] 制备粗碘美醇时产生的杂质主要是IMP1、IMP2、IMP3和IMP4,这些是过烷基化的化合物。推测了其结构,如下所示。
- [0110] [化学式8]

[0111]



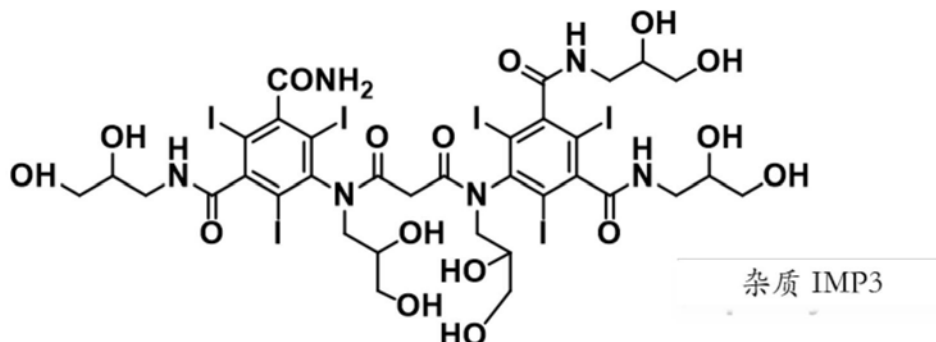
[0112] [化学式9]

[0113]



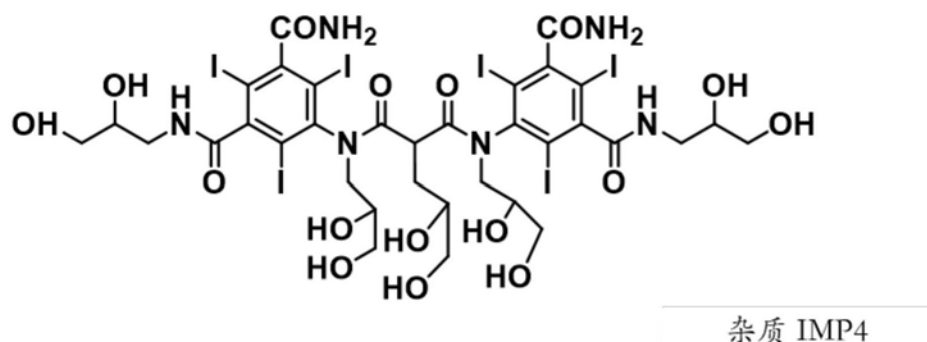
[0114] [化学式10]

[0115]



[0116] [化学式11]

[0117]

[0118] 粗碘美醇的去离子化

[0119] 在晶体形成过程中作为起始材料的去离子化粗碘美醇可以从下文提及的粗碘美醇制备。获得的粗碘美醇包含无机盐和其他有机离子杂质。粗碘美醇的水性溶液可以通过纳米过滤或离子交换树脂进行去离子化。

[0120] (1) 去离子化粗碘美醇可以通过适当的常规方法,例如,通过浓缩液在乙醇中沉淀或通过喷雾干燥被固化。可以通过减压下加热蒸发或通过纳米过滤结合反渗透达到该水性

溶液的浓度。

[0121] (2) 另外,另一种可能是直接使用去离子化粗碘美醇作为水性溶液,并且通过与2-甲氧基乙醇共沸蒸馏进行浓缩。监测水份含量,并且在通过蒸馏去除水分后,调节结晶溶剂的比例。

[0122] 起始去离子化粗碘美醇的品质可以影响结晶的碘美醇的纯度,即,结晶的材料达到的纯度取决于起始去离子化粗碘美醇的纯度。较低品质的材料(低于92%)要求双重结晶以获得高于98%的纯度。

[0123] 用于结晶的起始材料必须经去离子化并且纯度适当。在当前的开发阶段,如果我们将这种方法应用到起始纯度是86%-90% HPLC面积的去离子化粗碘美醇API中,我们能够达到约97%的最终碘美醇晶体的纯度。为获得超过98%的纯度,可以推测到起始材料的纯度必须超过94%。如果根据专利文献1的中间体的合成被充分优化,我们假设该起始纯度为94%是可实现的。

[0124] 晶态碘美醇

[0125] 碘美醇晶体可以通过结晶学技术,例如(但不限于)X射线衍射、中子衍射、电子衍射、和/或类似技术表征。在某些实施例中,这些碘美醇晶体可以由x射线衍射图、或由一个或多个晶格参数、或它们的组合表征,例如在此所述的。

[0126] 碘美醇晶体可以由粉末X射线衍射图表征,该图具有4个或更多 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 峰,并且这些峰选自约 8.1° 、 9.6° 、 9.9° 、 10.0° 、 10.7° 、 15.4° 、 16.9° 、 18.0° 、 18.6° 、 18.9° 、 20.1° 、 20.4° 、 21.9° 、 22.2° 、 22.5° 、 24.8° 、 26.1° 、 26.8° 、 27.5° 、 28.9° 、 29.4° 、 29.7° 、 30.5° 、 34.1° 和 34.6° ,其中所述晶体的测量是在约293K的温度下进行。

[0127] 碘美醇晶体的特性可以用以下所述的工作实例中使用的测量仪器来测量,但不应限制于此。

[0128] 结晶的通用程序

[0129] 在下文示出一些晶体形成程序的条件,但不应限制于此。

[0130] (1. 溶剂混合物的组成)

[0131] 结晶溶剂混合物的组成是结晶的基本参数。纯化中使用的溶剂主要由2-甲氧基乙醇和水的混合物组成,其中2-甲氧基乙醇和水的比例(以体积计)选自98:2至80:20的范围。溶剂混合物中需要化学计算量的水,但超过10%的水可能会降低纯化的产率。

[0132] 除2-甲氧基乙醇之外,可以使用其他溶剂例如一种或多种 C_1 - C_6 直链或支链烷醇、烷氧基烷醇和 C_2 - C_8 脂族醚或 C_4 - C_6 环醚。链烷醇包括甲醇,乙醇,正丙醇,2-丙醇,正丁醇,异丁醇,仲丁醇,叔丁醇,戊醇、包括异戊醇,以及己醇;烷氧基烷醇包括2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、1-甲氧基-2-丙醇和2-异丙氧基乙醇;以及醚包括环戊基甲醚、二叔丁基醚、乙醚、二甘醇二甲醚、二异丙醚、二甲氧基乙烷、二甲氧基甲烷、1,4-二氧杂环己烷、乙基叔丁基醚、甲氧基乙烷、甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃、吗啉、四氢呋喃和四氢吡喃。

[0133] (2. 提供能量)

[0134] 向结晶混合物供应能量,例如热量和超声波,特别是热量,对于促进高纯度的结晶是有用的。也可能用微波能量加热该混合物。在结晶过程中的温度应高于 50°C ,优选 70°C - 140°C ,更优选 80°C - 110°C ,理想地是 90°C - 100°C 。更高的温度、超声波和微波可以促进结晶过程的动力学。用于结晶的最合宜的温度在所使用的溶剂混合物的沸点处。如果需要的温

度超过溶剂混合物在大气压下的沸点,则施加的压力是大气压或更高的压力。通过搅拌或通过超声实现热质传递。结晶混合物的引晶可能是必要的。

[0135] (3. 结晶的时间)

[0136] 结晶的时间不受限制,只要有足够量的晶体沉积。一般而言,这个时间是约10-200小时,优选约20-150小时。其短时间会导致低产率,然而其长时间会增加分解产物。为了缩短结晶的时间,微波或超声波加热可以辅助该结晶。

[0137] (4. 结晶溶剂中碘美醇的浓度)

[0138] 用于结晶的溶剂混合物中起始材料碘美醇的浓度是10-60w/v%,优选20-50w/v%,更优选25-40w/v%。

[0139] (5. 引晶)

[0140] 结晶混合物用少量晶态碘美醇的引晶增加了产率和纯度并显着降低(约50%)了结晶时间。添加用于引晶的晶态碘美醇的量不受限制。粗略地计,每单位粗碘美醇可以使用0.1-10w/w%。

[0141] 碘美醇创新性结晶的特定条件

[0142] 影响碘美醇结晶的主要参数可以是:

[0143] -结晶溶液的组成和pH

[0144] -结晶过程的温度

[0145] -结晶的时间

[0146] -有意添加的结晶中心(引晶)的存在

[0147] -结晶过程中溶液的混合

[0148] -结晶溶液中碘美醇的浓度

[0149] -粗碘美醇中离子型材料的存在

[0150] -起始粗碘美醇的纯度

[0151] 但并非所有参数都需要明确定义。

[0152] 尽管造影剂是相对稳定的化合物,通常在长期暴露于热量后,可能发生一定的降解。最脆弱的是酰胺基团和共价结合的碘。对于碘美醇,丙二酰基基团的脂族醚碳上的酸性氢可能在较高温度下引起桥联轴的裂解并可导致形成单体杂质。这些所有提及的降解在强酸性条件或强碱性条件下更强。利用我们配制碘美醇的经验,从颜色的影响这个角度出发,我们使用氨丁三醇作为缓冲剂以将pH值控制在6-7之间。碘美醇结晶的理想条件是:从颜色的影响这个角度出发,在最低可能的温度下,在合适的且通过缓冲剂控制在6-7之间的pH下,以最短加工时间进行结晶。

[0153] 通过目视观察(颜色溶液变为微黄褐色),我们发现,在80°C-110°C之间,颜色的变化不强,并且未观察到新杂质或已知杂质水平的增加。因此,结晶的理想条件是温度在80°C-110°C之间、pH 6-7,并且结晶的时间尽可能短。

[0154] 通过微波辅助结晶或通过超声实现了完成结晶所必需的时间的减少。两种方法均显著减少了结晶的时间。

[0155] 结晶溶剂混合物中碘美醇的浓度对产率和纯度有重大影响。我们发现这种现象主要是由碘美醇和2-甲氧基乙醇之间的比例而不是其他助溶剂(水、正丁醇)驱动的。最佳比例是碘美醇/2-甲氧基乙醇约40/100。与该比率的任何显著偏差都会降低获得的晶体的产

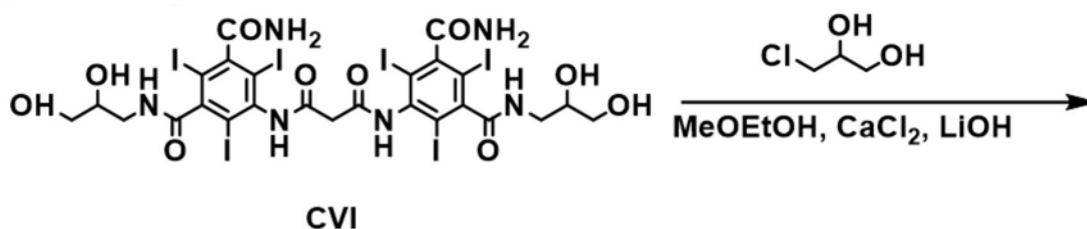
率和纯度。

[0156] 实例

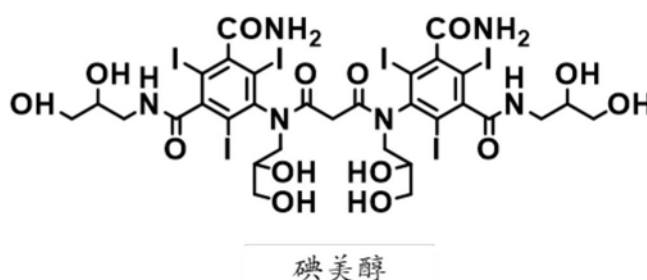
[0157] 在下文中,本发明通过以下实例进行说明,但不应将其解释为限制于此,并且可以改变每个条件,除非该变化超出本发明的范围。

[0158] 实例1.碘美醇的制备(实验室规模)

[0159] [化学式12]



[0160]



[0161] 将配备有磁力搅拌器的250mL三颈圆底烧瓶加入5,5'-[(1,3-二氧化代-1,3-亚丙基)二亚胺基]双[N-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺](CVI)(36.0g、0.027mol)、甲氧基乙醇(108mL)、氢氧化锂一水合物(4.54g、0.110mol)、甘油(9.0g)和无水氯化钙(12.0g、0.108mol)。将该混合物加热至50℃-55℃。然后,向其中添加3-氯-1,2-丙二醇(11.35g、0.103mol),同时将内部温度维持在40℃-45℃。将反应混合物在40℃-45℃持续加热21小时。经过这一次之后,认为该反应完成了;在55℃-60℃通过乙醇(220mL)将该反应混合物沉淀。将冷却的悬浮液(在10℃-12℃)过滤并且用甲醇(150mL)洗涤。具有盐的粗产物含有36.8g碘美醇(理论值的92%)。

[0162] 在40℃-45℃将该含有碘美醇和盐的粗产物溶解在pH=1.9-2.0的水(500mL)中。用盐酸(1:2)调节该溶液的酸度。在10分钟的搅拌后,将该溶液冷却到10℃-15℃。通过用阴离子交换剂树脂(PuroliteA-400、100g)和阳离子交换剂树脂(Purolite C-100、48g)搅拌该溶液来调节该溶液的导电性。在20℃-30℃下添加500mL水持续搅拌该混合物2小时。将含有树脂的混合物(导电性是0.8μS/cm)过滤并且用水(100mL)洗涤。在旋转蒸发器上将该滤液浓缩,并干燥至固态。然后将固体转移至玻璃干燥盘,并且在55℃-60℃的真空烘箱中在氮气氛围中进行干燥。获得的粗碘美醇是类白色的去离子化的粉末(27.28g、理论值的68.2%),且HPLC纯度是93.22面积%。过烷基:imp.IMP1+IMP2:2.55%、imp.IMP3:0.29%以及imp.IMP4:0.56%。

[0163] 按照专利文献1(US 5,698,739B)和专利文献2(WO 2009/091758)中披露的工作实例,制备了各粗碘美醇并且分析了其特性。结果以及实例1的结果在表1中示出。

[0164] [表1]

表 1.					
方法	产率 (%理论值)	杂质分布 (profile) (面积%)			
		碘美醇	IMP1+IMP2	IMP3.	IMP4.
[0165] US 5698739 A	81.3	73.68	3.11	3.24	2.46
US 8680334 B2	68.8	79.75	3.55	1.83	3.18
实例 1	92.0	93.22	2.55	0.29	0.56
注: “产率”是针对含有粗碘美醇和盐的粗产物。					

[0166] 实例2. 碘美醇的制备 (商业规模)

[0167] 将配备有搅拌器的250L搪玻璃反应罐加入CVI (36.0kg、27.07mol)、甲氧基乙醇 (108L)、氢氧化锂一水合物 (4.54kg、108.2mol)、甘油 (9.0kg) 和无水氯化钙 (12.0kg、108.1mol)。将该混合物加热至55℃-60℃。然后,向其中添加3-氯-1,2-丙二醇 (11.35kg、102.7mol),同时将内部温度维持在50℃-55℃。将反应混合物在55℃-60℃持续加热16小时。经过这次后,在50℃-55℃通过乙醇 (220L) 将该反应混合物沉淀。将冷却的悬浮液 (在10℃-15℃) 离心并且用乙醇 (60L) 洗涤。具有盐的粗产物含有36kg碘美醇 (理论值的90%)。

[0168] 在48℃-52℃将该含有碘美醇和盐的粗产物溶解在pH=1.5-2.0的水 (140L) 中。用盐酸 (1:2) 调节该溶液的酸度。搅拌10分钟后,将该溶液冷却至15℃-20℃。用碳酸氢钠溶液将该溶液的pH调节至pH5.2-5.8。通过使用纳米过滤单元去除该盐的主要部分以实现在0.2-0.7mS/cm之间的导电性。通过用阴离子交换剂树脂 (Purolite A-400、8-10kg) 和阳离子交换剂树脂 (Purolite C-100、2-3kg) 搅拌该溶液来调节该溶液的目标导电性。将具有树脂的混合物在20℃-30℃持续搅拌2小时。当达到了导电性0.3-1.0μS/cm时,将树脂滤出并用水 (20L) 洗涤。在55℃-60℃用活性炭处理该滤液2次 (2x 0.86kg),持续1小时。在反渗透单元上将经冷却的滤液 (15℃-20℃) 浓缩至密度1.40-1.41g/ml (约50w/w%)。将碘美醇的浓缩溶液在55℃-60℃的1小时期间进料至乙醇 (300L)。将碘美醇的悬浮液冷却并且然后将沉淀的碘美醇离心并用乙醇洗涤。在最高50℃下将该固体干燥持续12小时。将该干燥的碘美醇溶解至20-30w/w%水溶液中并且通过喷雾干燥进行固化。

[0169] 碘美醇的产率是26kg (理论值的65%),且HPLC纯度是91.61%。过烷基:imp.IMP1+IMP2:2.75%、imp.IMP3:0.44%以及imp.IMP4:0.41%。

[0170] 结晶用晶种的制备

[0171] 在最初的结晶实验期间获得了第一批碘美醇晶体。首先通过柱层析对无定形粗碘美醇 (75g) 进行纯化 (达到的纯度是98.1%),并且接着在2-甲氧基乙醇 (50mL) 和甲醇 (7mL) 的混合物中进行结晶化。将该结晶混合物回流持续24小时。然后将该混合物用水和甲醇 (分别8mL和10mL) 的混合物进行稀释。然后,在1小时期间将溶剂馏分 (10mL) 蒸馏去除。将剩余的混合物在回流下维持再24小时并且然后在5小时期间冷却至65℃。然后添加2-甲氧基乙醇 (70mL) 并且将获得的混合物加热至回流。第一批固体痕迹在5天后出现,并且进一步延长回流持续15天导致材料的大量晶体形成。将该晶体分离,并且在后续实验中作为引晶使用。

[0172] 碘美醇晶体的制备

[0173] 三种典型的碘美醇结晶过程在以下三个实例中示出。

[0174] (1) 采用常规加热进行的碘美醇结晶-实例3

[0175] 在减压条件下将经纳米过滤的、去离子化和经活性炭处理的粗碘美醇的水溶液

(纯度96%-97%HPLC面积)浓缩至干燥。在配备冷凝器的250mL三颈烧瓶中,将40g(以无水物计算)碘美醇悬浮在含有2-甲氧基乙醇(100mL)、水(2.5-7mL)和正丁醇(5-10mL)的溶剂混合物中。搅拌该悬浮液并加热高至85℃直至获得澄清溶液,然后加热至回流并添加碘美醇晶体的晶种(0.5-1.0g)。将该混合物保持在回流下。第一批晶体在6-12小时后出现。通过监测液相样品中剩余的溶解的碘美醇来检查结晶过程,并且当剩余的碘美醇在两次连续测试中保持不变时,在80℃-90℃过滤该悬浮液。在60℃-70℃用乙醇(100mL)洗涤所获得的固体材料。所述晶体的HPLC纯度是98.5%-99.2%,以及所述结晶产率是50%-53%。结晶的总时间是72小时。

[0176] (2) 使用超声进行的碘美醇的结晶-实例4

[0177] 以如前面实例3中所述的比例和量将碘美醇和溶剂混合物以常规方式加热至回流并超声处理(20kHz,脉冲模式)。添加与去离子化粗碘美醇(与实例3相对应)成比例的碘美醇晶体的晶种。将该混合物保持回流并进行超声处理。以与实例3中相同的方式检查结晶过程。在80℃-90℃下过滤晶态碘美醇悬浮液并且在60℃-70℃下用乙醇洗涤获得的固体材料。这些晶体的HPLC纯度是99.1%,以及结晶产率是45%。结晶的总时间是24小时。

[0178] (3) 采用微波辐射进行的碘美醇结晶-实例5

[0179] 如前面实例3中所述的制备并溶解碘美醇和溶剂混合物。将获得的溶液转移到具有钳口盖(crimp top)、磁力搅拌棒的烧瓶中,用碘美醇晶体(该碘美醇晶体与粗碘美醇的比例与实例3相对应)进行引晶,并且紧密封闭。然后将该搅拌的溶液在预设目标温度90℃的Biotage设备中通过微波进行辐照。在80℃-90℃下过滤获得的晶态碘美醇悬浮液并且在60℃-70℃下用乙醇洗涤该固体。这些晶体的HPLC纯度是99.0%,并且结晶产率是40%。结晶的总时间是16小时。

[0180] 通过创新性结晶获得的碘美醇的粉末衍射表征

[0181] (1) 使用样品的来源

[0182] 提供了7批粉末状碘美醇:JM-070415A至JM-070415D、JM-090415E、JM-160415和JM-050315B(参见表2)。挑选少量提供的样品用于X射线粉末衍射(XRPD)分析。样品JM-070415A至JM-070415D和JM-090415E具有几乎相同的粉末衍射图并且与衍射图JM-050315B(参考样品)相同。样品JM-070415A至JM-070415D和JM-090415E的粉末图与碘美醇JM-050315B具有相同的峰数,因此它们不含任何其他结晶相(参见图1)。

[0183] [表2]

[0184]

表2: XRPD分析所使用的样品								
实验:	JM-050315B*	JM-070415A	JM-070415B	JM-070415C	JM-070415D	JM-090415E	JM-160415**	
本实验的主要目的:	用于晶体学分析的晶体制备							
起始碘美醇, 纯度:	40 g, 98.75%	20 g, 98.10%	20 g, 98.10%	40 g, 98.10%	40 g, 98.10%	40 g, 98.10%	40 g, 98.93%	
2-甲氧基乙醇:	100.0 mL	50.0 mL	50.0 mL	100.0 mL	100.0 mL	100.0 mL	100.0 mL	
正丁醇:	5.0 mL	0.0 mL	2.5 mL	0.0 mL	5.0 mL	5.0 mL	10.0 mL	
水:	2.65 mL	0.0 mL	0.0 mL	2.65 mL	2.65 mL	2.65 mL	5.0 mL	
氮丁三醇:	no	no	no	no	no	no	no	
测试温度范围:	93-97°C	94-99°C	94-100°C	94-97°C	92-97°C	95-97°C	95-97°C	
引晶:	0.05 g	no	no	no	no	2 g	0.05 g	
是否观察到结晶:	是	是	是	是	是	30分钟之后	30分钟之后	
结晶时间:	84 小时	168 小时	168 小时	168 小时	168 小时	96 小时	72 小时	
晶体中的水份含量: (通过KF测定)	0.8%	1.1%	0.9%	1.0%	0.9%	1.0%	n.a.	
获得的晶体的纯度: (%面积, 通过HPLC测定)	99.03%	94.31%	98.64%	96.93%	97.77%	98.47%	99.13%	
产率:	65.7%	12.8%	36.0%	36.7%	45.3%	54.3%	1.0%	
母液的纯度: (%面积, 通过HPLC测定)	96.26%	84.51%	96.19%	88.04%	90.17%	90.41%	n.d.	
* 二次结晶 (起始材料是晶态形式), n.d. = 未检测, n.a. = 不适用 ** 仅这次结晶未混合,								

[0185] (2) 样品制备

[0186] 用光学显微镜检查样品,并且发现微晶的尺寸小于10微米。遗憾地是未观察到合适的单晶。

[0187] (3) 数据采集

[0188] 在室温下使用X'Pert PRO θ - θ 粉末衍射仪,用仲聚焦Bragg-Brentano几何,使用CuK α 辐射($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ 、 $U=40\text{kV}$ 、 $I=30\text{mA}$)采集X射线粉末衍射数据。用超快速检测器X'Celerator在 $5-80^\circ (2\theta)$ 的角度范围内扫描数据,步长为 $0.0167^\circ (2\theta)$,且累积计数时间为20.32秒/步。对使用累积计数时间为162.88秒/步扫描的更精确的数据进行索引程序。使用软件包HighScore Plus进行数据评价。

[0189] (4) 使用程序的参考文献

[0190] HighScore Plus、Full Powder Pattern Analysis Software,V3.0e、PANALYTICAL、Almelo、Holland、Boultif、A.以及Lu \ddot{e} r、D. (2004) .“Powder pattern indexing with the dichotomy method[采用二分法的粉末图案索引]”、J.Appl.Crystallogr.[应用晶体学]37,724-731。

[0191] (5) 测定样品的比较结果

[0192] 所有7个样品获得了几乎相同的X射线粉末图。所有7个样品在 2θ 范围内($5-20^\circ$,合理分离的峰)的峰的数量在实验误差内是相同的。这些峰的相对强度也几乎相同。因此我们可以说这7个粉末状样品具有几乎随机取向的微晶。参见下表3和图1中的衍射图。

[0193] [表3]

[0194]

表 3. PXRD 峰位置 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)						
JM-070415A	JM-070415B	JM-070415C	JM-070415D	JM-090415E	JM-160415	JM-050315B
8.2	8.1	8.2	8.1	8.1	8.1	8.1
9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6
9.9	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9
10.0	10.0	10.1	10.0	10.0	10.0	10.0
10.7	10.6	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7
15.5	15.4	15.5	15.4	15.4	15.5	15.4
16.9	16.8	16.9	16.9	16.9	16.9	16.9
18.0	18.0	18.1	18.0	18.0	18.1	18.0
18.6	18.6	18.6	18.5	18.5	18.6	18.5
19.0	18.9	19.0	19.0	18.9	18.9	18.9
20.1	20.1	20.1	20.1	20.0	20.0	20.0
20.4	20.3	20.4	20.4	20.4	20.4	20.4
22.0	21.9	22.0	21.9	21.9	22.0	21.9
22.2	22.1	22.2	22.2	22.2	22.2	22.1
22.5	22.4	22.5	22.4	22.4	22.5	22.5
24.8	24.8	24.9	24.8	24.8	24.8	24.8
26.2	26.1	26.2	26.1	26.1	26.2	26.1
26.9	26.8	26.9	26.8	26.8	26.9	26.8
27.6	27.5	27.6	27.5	27.5	27.6	27.5
29.0	28.9	29.0	28.9	28.9	29.0	28.9
29.4	29.3	29.4	29.4	29.4	29.4	29.4
29.7	29.7	29.8	29.7	29.7	29.7	29.7
30.6	30.5	30.6	30.5	30.5	30.5	30.5
34.1	34.0	34.1	34.1	34.0	34.1	34.0
34.6	34.6	34.6	34.5	34.5	34.6	34.6

[0195] (6) 样品碘美醇JM-050315B的晶胞参数结果

[0196] 使用评价软件DICVOL04获得的结果的自动索引(参见Boultif,A.and Luër,D.(2004). "Powder pattern indexing with the dichotomy method[采用二分法的粉末图案索引]", J.Appl.Crystallogr. [应用晶体学] 37, 724-731) 已表明, 化合物 $C_{31}H_{36}I_6N_6O_{14}$ 是单斜晶系, 具有空间群 $P2_1/a$, 并且该晶胞参数经最小二乘法精修至以下值:

[0197] $a = 21.8919(16) \text{ \AA}, \alpha = 90^\circ$

[0198] $b = 9.8210(9) \text{ \AA}, \beta = 94.955(1)^\circ$

[0199] $c = 20.0233(12) \text{ \AA}, \gamma = 90^\circ$

[0200] 体积 $4289(6) \text{ \AA}^3$

[0201] 晶类: 单斜晶系 $P2_1/a$

[0202] 确定的晶胞来自138次反射

[0203] 晶胞 2θ 范围 $= 5-80^\circ$

[0204] 温度293K

[0205] 晶态的和经喷雾的(无定形)碘美醇的颗粒形态、骨架密度和表观密度的评价

[0206] 目的是评价固体碘美醇, 该碘美醇通过结晶、超声波辅助结晶和喷雾干燥从其溶液中以粉末形式获得。被鉴定为结晶碘美醇的样品是我们的主要研究对象, 同时对经喷雾干燥的碘美醇进行了研究, 以发现特性差异。每个类型的碘美醇由1个样品代表。

[0207] 颗粒形态通过扫描电子显微镜(SEM)结合配备若干检测器EDS、EBSD、STEM、EBIC和TOF-SIMS的离子显微镜FIB-SEM TescanLyra3GMU进行评价。由于碘美醇的电非导电性, 其分子累积电荷导致SEM图像劣化。因此, 该样品涂覆有铂薄层, 用于有效去除电荷, 以获得高品质的SEM图像。

[0208] 所述材料的骨架(真)密度使用氦比重瓶Micromeritics Multivolume Pycnometer 1305以及使用水银测孔仪Micromeritics AutoPore IV进行测定。

[0209] 还测定了表观(重力)密度, 即包括所有开放或封闭空腔或孔隙的密度。

[0210] 对碘美醇的3个样品进行了分析。从骨密度(氦测比重法和压汞孔隙率测定法)和表观密度获得的单个样品的测试结果在表4中示出。

[0211] [表4]

表4: 晶态的和经喷雾干燥的碘美醇 API 的骨架密度和表观(真)密度的比较				
样品		$\rho_{He} [\text{g cm}^{-3}]$	$\rho_{Hg} [\text{g cm}^{-3}]$	$\rho_a [\text{g cm}^{-3}]$
I-1	JM-280415; 超声、结晶	2,3700	2,3032	1,057
I-2	PSD 420131115/165; 经喷雾干燥	2,1974	1,9837	1,193
I-3	JM-210415TKR; 结晶	2,4022	2,3624	1.135
ρ_{He} - 通过氦测比重法获得的骨架密度、 ρ_{Hg} - 通过水银孔隙度法获得的骨架密度、 ρ_a - 表观密度				

[0213] 与通过氦比重瓶获得的骨架密度比较, 观察到通过水银孔隙度法获得了略低的骨架密度。这些差异是由所使用探针的物理性质引起的。更小更灵活的氦气还能够探测到仅

通过极狭窄颈部才能进入的空腔。基于密度之间的微小差异,我们可以假设狭窄颈部(汞不可进入)的数量极低。

[0214] 骨架密度值表明经喷雾干燥的样品I-2显著受损,这可以解读为存在封闭孔隙,这在经喷雾干燥的样品中相当频繁地发生。在电子显微镜下也观察到封闭空隙,参见附图。

[0215] 样品I-1的压汞曲线示出了大部分压汞体积,这可以解读为狭窄颈部的特征尺寸值为200~300nm。这些值与样品I-1(参见图2)图像中观察到的物体一致,该图像中构成了约500-2,000nm的团聚体样品I-1的六边形块清晰可见。由于这些数值与压汞曲线的数值一致性良好,我们可以假设样品I-1的表面仅由非多孔颗粒的几何形状形成。

[0216] 样品I-2的图像(参见图3和图4)揭示了通过喷雾干燥形成的两种类型的球形颗粒。一些颗粒是几乎平滑的,一些颗粒轻微变形。样品I-2表明在7-20nm的尺寸间隔中存在大量孔隙。

[0217] 样品I-3的压汞曲线显示在相应的直径为100nm的圆柱形孔下的逐渐填充,其可被表征为在样品I-3的颗粒团聚期间形成的狭窄颈部(参见图5,图6)。

[0218] 晶体的概述

[0219] 进行XRPD、扫描电子显微镜(SEM)结合离子显微镜FIB-SEM、骨架密度,以鉴定通过去离子化粗碘美醇的创新性结晶获得的材料。所获得的结果证实了碘美醇的晶态结构、获得的晶态相的均匀性,即晶体仅含有一种多晶型物。

[0220] 在各种条件下通过结晶制备的碘美醇的晶态样品显示了相同的X射线粉末衍射。晶体的晶胞以单斜晶系空间群 $P2_1/a$ 为特征,具有以下参数:

$$[0221] \quad a = 21.8919(16) \text{ \AA}, \alpha = 90^\circ$$

$$[0222] \quad b = 9.8210(9) \text{ \AA}, \beta = 94.955(1)^\circ$$

$$[0223] \quad c = 20.0233(12) \text{ \AA}, \gamma = 90^\circ$$

[0224] 扫描电子显微镜(SEM)结合离子显微镜FIB-SEM提供了碘美醇固体的图像,并且通过创新性结晶制备的那些显示了晶态相的典型几何形状。晶体被有序排列构成了附聚物的四边形或六边形块。

[0225] 实用性

[0226] 本发明的结晶的作用是完全取代当前非常昂贵的HPLC纯化技术,或与显著简化的HLPC纯化结合使用。

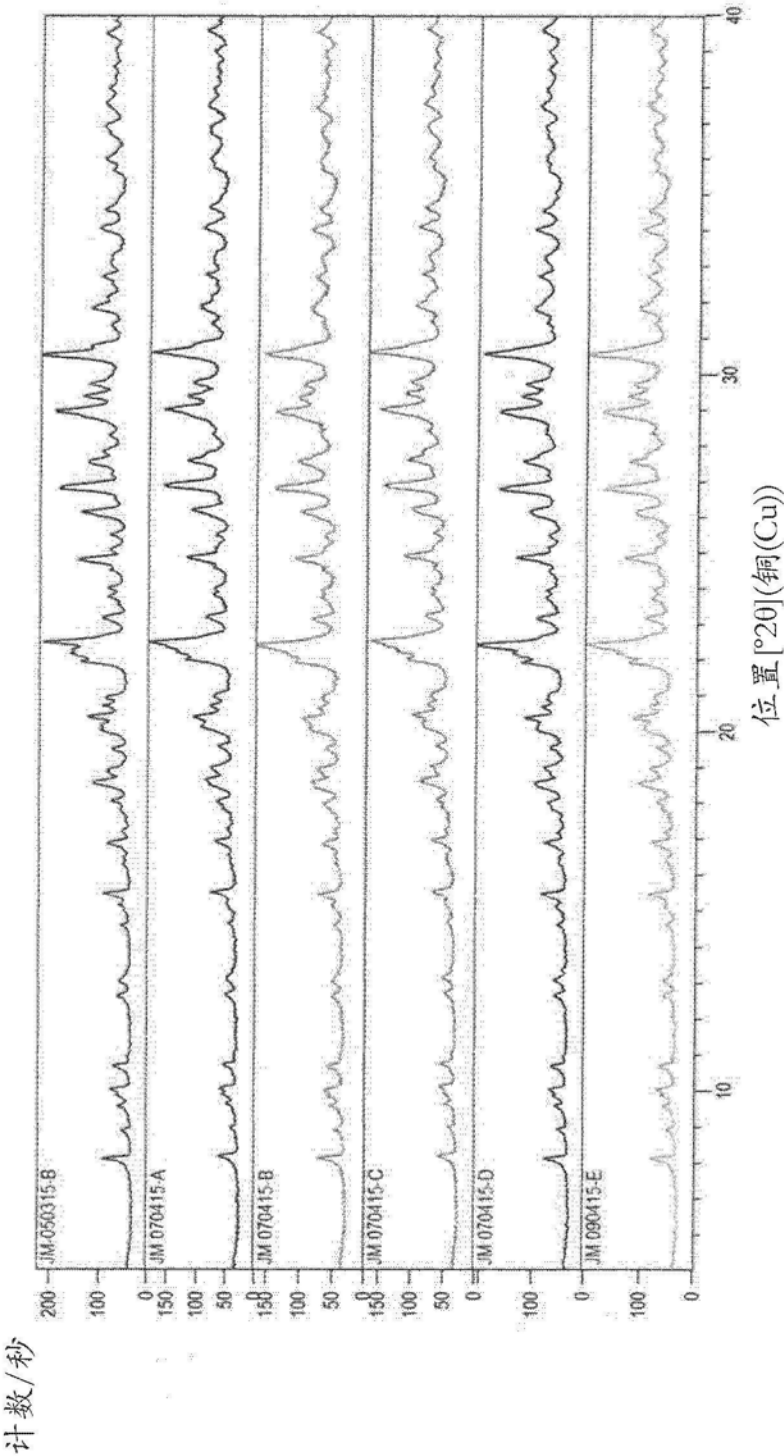


图1

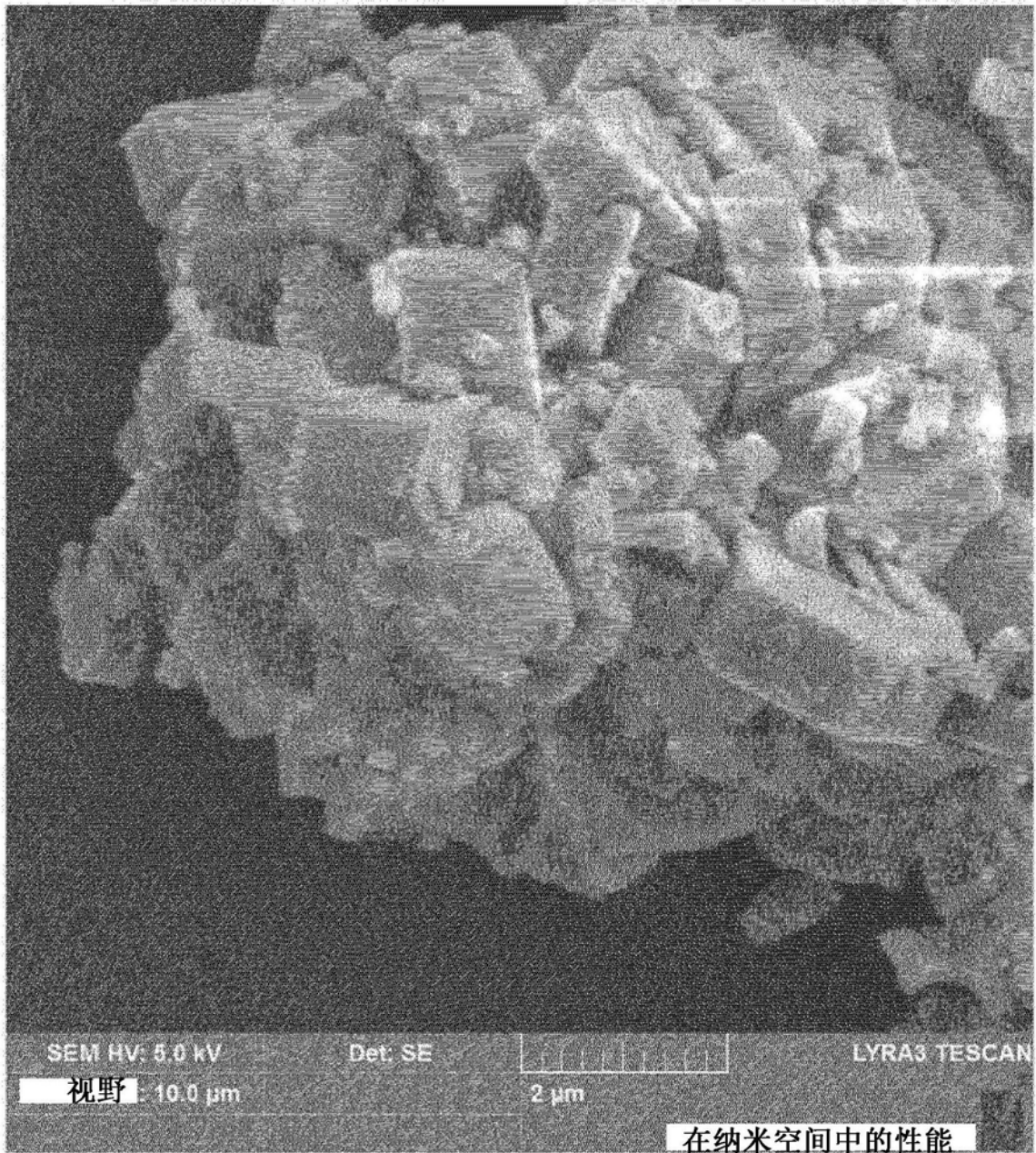


图2

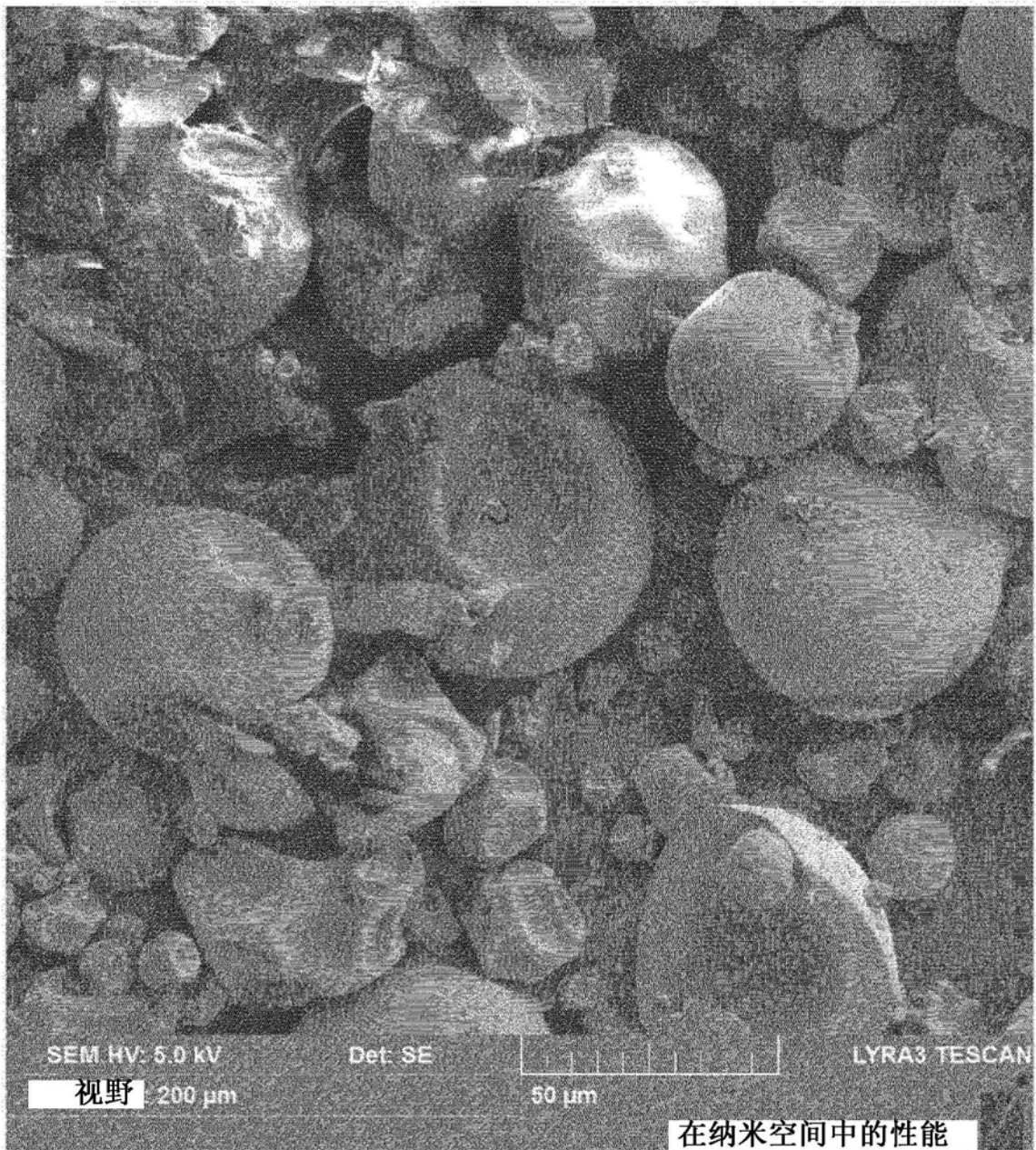


图3

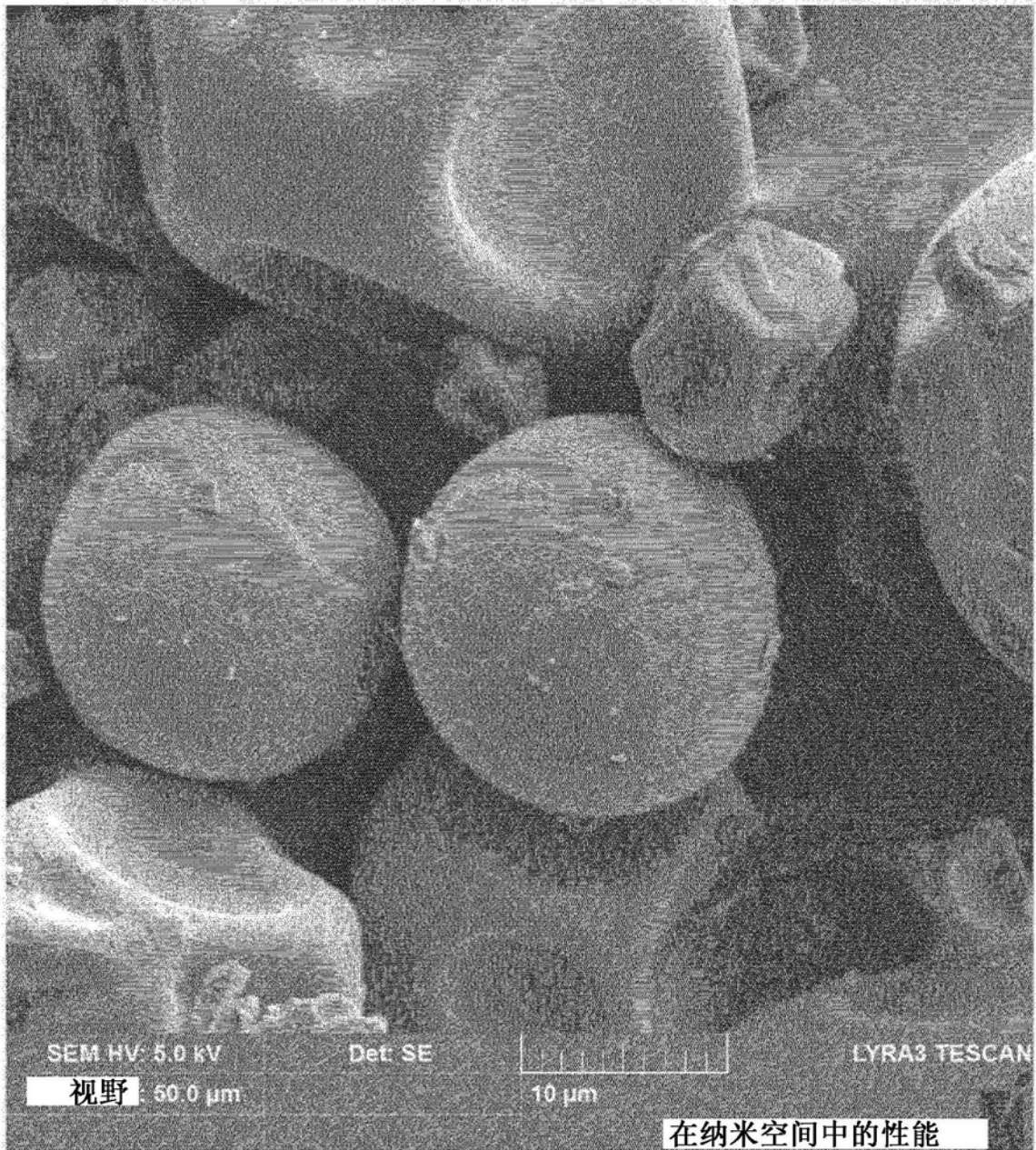


图4

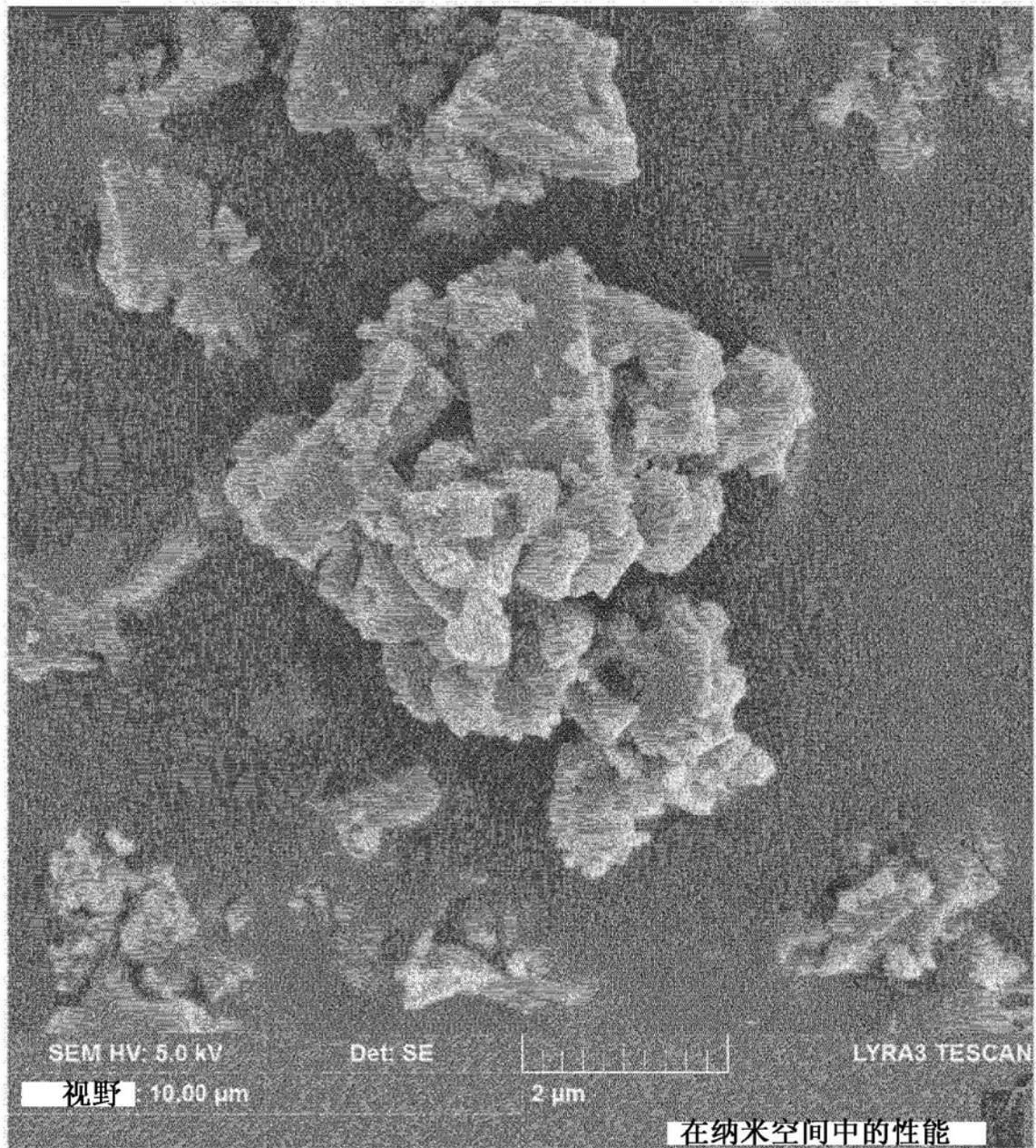


图5

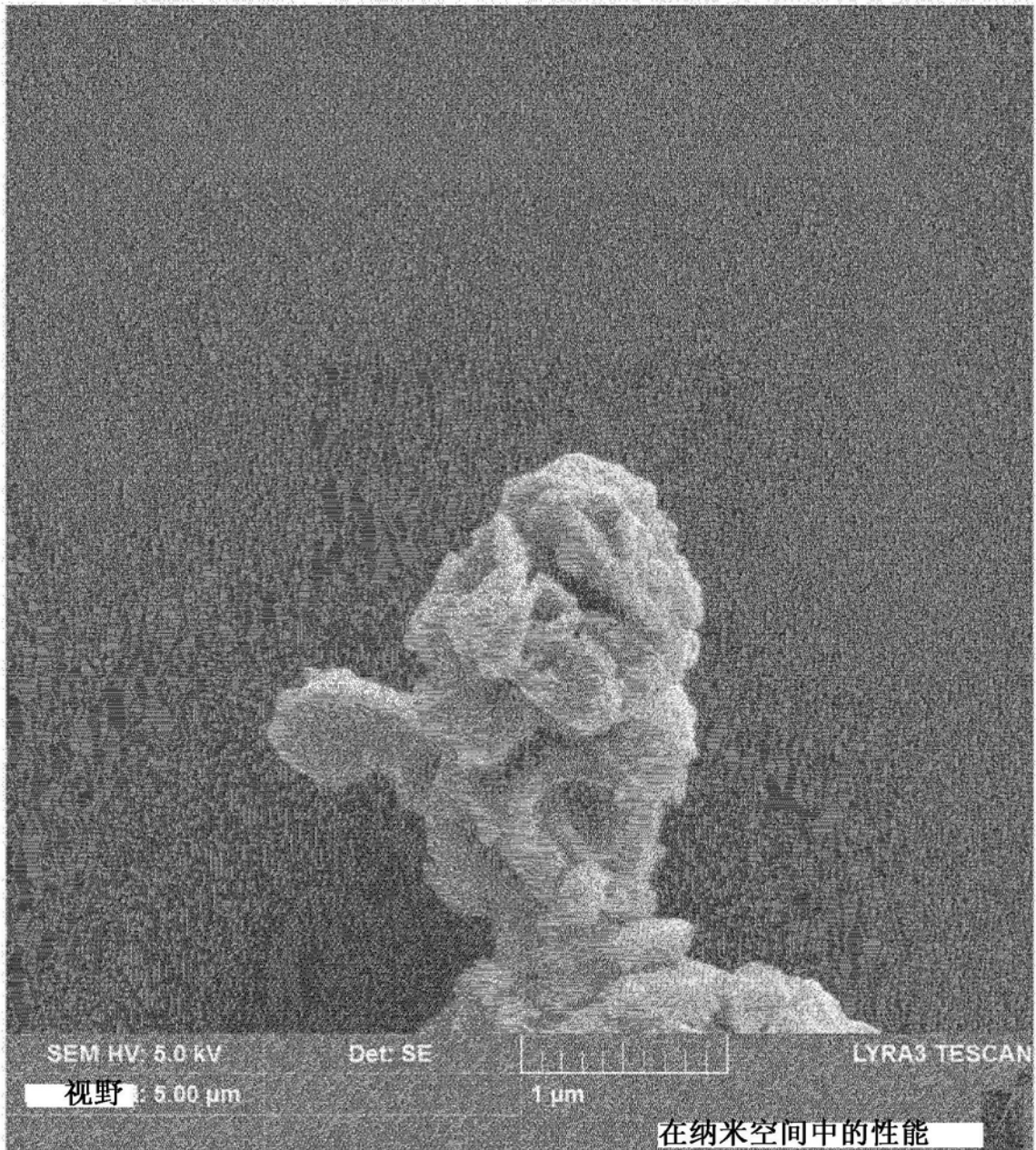


图6