



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0033149

(51)⁸ C07C 231/12; C07C 237/46

(13) B

(21) 1-2018-02149

(22) 02/11/2016

(86) PCT/JP2016/004798 02/11/2016

(87) WO 2017/077710 A1 11/05/2017

(30) 62/250,720 04/11/2015 US

(45) 25/09/2022 414

(43) 27/08/2018 365A

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan

(72) MALINAK, Jiri (CZ); HLAVACEK, Ivan (CZ); PROKOP, Jiri (CZ); MASUDA, Yoshito (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) TINH THỂ IOSIMENOL VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế nói chung đề cập đến quy trình điều chế iosimenol và quy trình điều chế tinh thể của iosimenol, cũng như tinh thể của iosimenol được điều chế bởi các quy trình này.

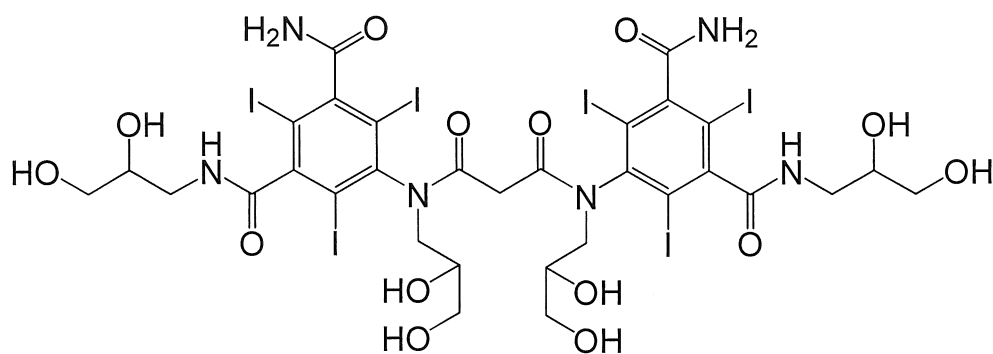
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế nói chung đề cập đến tinh thể của iosimenol và quy trình điều chế tinh thể. Chi tiết hơn, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế iosimenol và quy trình điều chế tinh thể của iosimenol, cũng như tinh thể của iosimenol được điều chế bởi các quy trình này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Iosimenol, N,N'-bis[3-carbamoyl-5-(2,3-dihydroxypropyl-carbamoyl)-2,4,6-triiodophenyl]-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-malonamit, có cấu trúc được thể hiện dưới đây, được đề xuất là tác nhân cản tia X không ion hữu dụng bởi Dr. Milos Sovak vào năm 1995 (Tài liệu sáng chế 1).

[Chất hóa học 1]

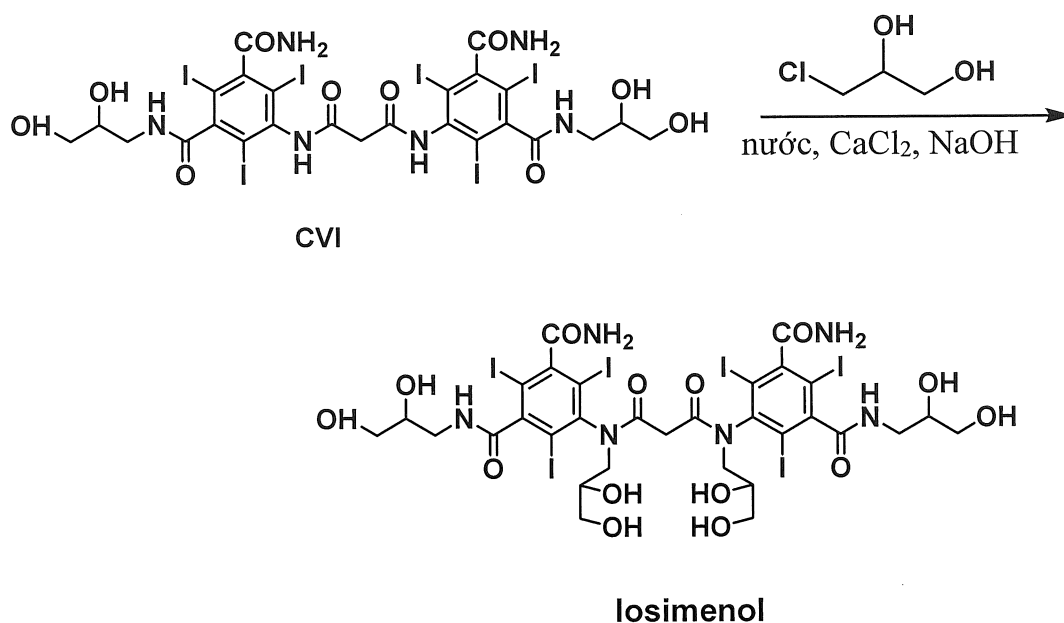


Để tạo ra iosimenol thích hợp để sử dụng thương mại làm tác nhân cản tia X, cần sản xuất iosimenol với hiệu suất cao và sau đó tinh chế sản phẩm một cách hiệu quả. Hơn nữa, tác nhân cản tia X thường được đưa vào cơ thể người với liều cao, nên iosimenol làm tác nhân cản tia X đặc biệt cần có độ tinh khiết cao. Tuy nhiên, khó để tinh chế lượng lớn iosimenol như vậy một cách hiệu quả vì iosimenol có các tâm không đối xứng và nguyên tử cacbon giả bất đối xứng ở cầu và các trục không đối xứng.

Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ một số quy trình tổng hợp của iosimenol. Theo Tài liệu sáng chế 2 (Ví dụ 9), iosimenol được điều chế bằng cách cho 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propandiyl)diimino]bis[N-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarboxamit] (sau đây, gọi là "CVI") phản ứng với 3-clo-1,2-propandirol trong

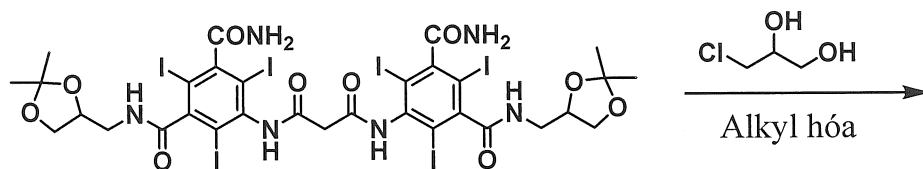
nước, nhưng hiệu suất thấp và độ tinh khiết của sản phẩm thấp. Hơn nữa, iosimenol thô được tinh chế qua các bước sau: khử ion, hấp phụ nền trao đổi ion, bôi than được hoàn thành bằng cách tinh chế sử dụng sắc ký đảo pha LC (Ví dụ 10). Độ tinh khiết HPLC trung bình thu được là khoảng 95% khi khởi đầu từ 85% iosimenol thô khử ion.

[Chất hóa học 2]

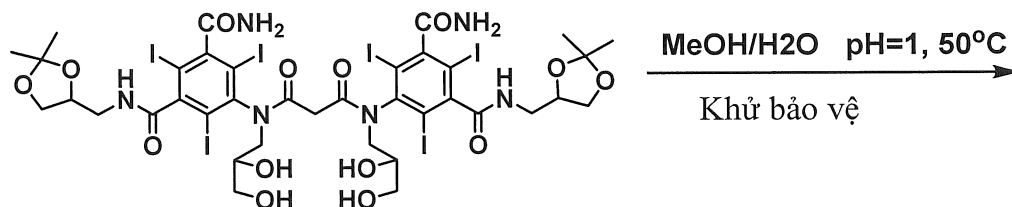


Tài liệu sáng chế 1 còn bộc lộ quy trình điều chế iosimenol như được thể hiện dưới đây. Trong quy trình, CVI được bảo vệ bằng isopropyliden trước, và sau đó CVI (CVI diacetone) được bảo vệ được phản ứng với 3-clo-1,2-propandiol trong metanol. Tác giả sáng chế đã xem xét quy trình trên thực tế, nhưng cả hiệu suất và độ tinh khiết đều thấp.

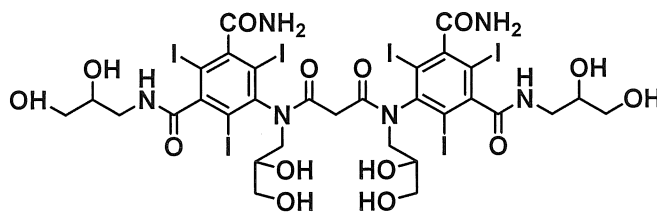
[Chất hóa học 3]



CVI diacetone



Iosimenol diacetone



Iosimenol

Như được đề cập ở trên, quan trọng là sản xuất iosimenol với độ tinh khiết cao cho mục đích thương mại, do đó cần tinh chế sản phẩm thô của iosimenol theo một số cách. Đối với quy trình sản xuất, tuy nhiên, có một số giới hạn thực tế để tinh chế iosimenol sử dụng HPLC. Hiển nhiên là, phương pháp HPLC thể hiện phương pháp mạnh và hiệu quả để đạt được các yêu cầu về độ tinh khiết. Mặt khác, phương pháp HPLC có nhiều bất lợi như sản lượng thấp, lượng chất thải nước cực cao chứa dung môi hữu cơ (1000 kg trên mỗi kg vật liệu được tinh chế), và chi phí đầu tư cao khổng lồ. Kết hợp của tất cả các bất lợi này góp phần chi phí sản xuất cao khác thường.

Tinh thể hóa là một trong các phương pháp thông thường để tinh chế thành phần dược hoạt tính (API) của môi trường cản quang (CM). Mặc dù phương pháp này được áp dụng lên nhiều CM ion mà không khó khăn đối với cả monome và dime, việc áp dụng nó lên CM không ion không dễ và thường cần các điều kiện rất đặc biệt. Thực vậy trong Tài liệu sáng chế 1 và Tài liệu sáng chế 2, không có mô tả về bất kỳ tinh thể

của iosimenol.

Đã biết rằng một số CM không ion tồn tại dưới các dạng đồng phân khác nhau và số lượng lớn các chất đồng phân này đồng tồn tại trong pha rắn thu được.

Đặc biệt là, iosimenol tạo ra ba loại chất đồng phân lập thể:

(A) chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối hình từ nguyên tử cacbon không đối xứng trong mạch bên hoặc nguyên tử cacbon giả bất đối xứng ở cầu và các trục không đối xứng;

(B) chất đồng phân không đối quang xoắn (chất đồng phân quay) là đồng phân exo/endo, đồng phân cis/trans, đồng phân syn/anti và các trục không đối xứng;

(C) đồng phân cấu hình riêng.

Tác giả sáng chế áp dụng phương pháp tinh thể hóa được mô tả trong tài liệu tham khảo, nhưng nghiên cứu này luôn thất bại, độc lập trên việc sử dụng iosimenol thô hoặc được tinh chế. Nếu bất kỳ chất rắn thu được, tác giả thường thu được chất rắn có độ quánh dính và chưa bao giờ thấy bất kỳ tăng độ tinh khiết. Tương tự, iosimenol không giống tác nhân cản quang khác iodixanol hoặc iohexol thực tế là không tan trong các dung môi như rượu, ete và alkoxyalcohol. Nghiên cứu thông thường giống như tinh thể hóa bay hơi hoặc tinh thể hóa làm lạnh thất bại do hoặc là tính không tan đã nêu của iosimenol trong các dung môi được chọn hoặc tính tan cực cao trong dung môi aprotic như dimetylformamit.

Danh mục viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: US 5,698,739 B

Tài liệu sáng chế 2: WO 2009/091758

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích chính của sáng chế là đề xuất việc điều chế và/hoặc tinh chế hiệu quả iosimenol với hiệu suất cao và độ tinh khiết cao. Liên quan đến việc tinh chế, ý tưởng chính của sáng chế là chuyển đổi nhiều chất đồng phân theo sáng chế trong dung dịch iosimenol chỉ thành các chất đồng phân mà tan ít hơn đáng kể trong dung môi được

cho và tinh thể hóa từ dung dịch.

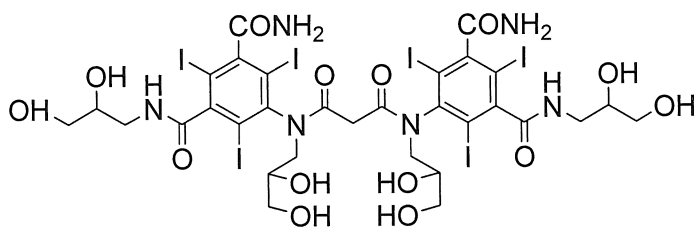
Giải pháp kỹ thuật

Tác giả sáng chế đã nghiên cứu sâu để thực hiện mục đích trên và sau đó tìm ra các điều kiện đặc biệt của quy trình điều chế iosimenol từ CVI với hiệu suất cao và với độ tinh khiết cao, cũng như các điều kiện cụ thể của việc tinh thể hóa để tinh chế với độ tinh khiết cao. Cụ thể hơn, tác giả sáng chế phát hiện ra rằng iosimenol có thể được điều chế từ CVI bằng cách cho phản ứng với chất alkyl hóa tạo ra nhóm 2,3-dihydroxypropyl với hiệu suất cao và với độ tinh khiết cao với sự có mặt của bazơ vô cơ và halogen kim loại trong dung môi bao gồm 2-metoxietanol, và iosimenol thu được có thể còn được tinh thể hóa tiếp với độ tinh khiết cao bằng cách điều chỉnh dung môi và nhiệt độ thích hợp. Dựa trên các phát hiện mới, tác giả sáng chế đã hoàn thành chuỗi quy trình đổi mới mà có khả năng tinh chế vừa đủ và hiệu suất hợp lý, cho phép sử dụng quy trình trên phạm vi công nghiệp.

Sáng chế đề xuất tinh thể và quy trình điều chế chúng như được thể hiện trong mục 1 đến mục 38 sau.

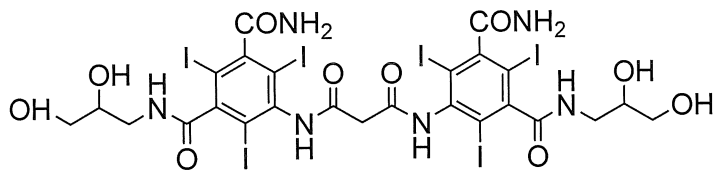
1. Iosimenol có công thức:

[Chất hóa học 4]



được điều chế bằng cách cho CVI có công thức:

[Chất hóa học 5]



phản ứng với chất alkyl hóa tạo ra nhóm 2,3-dihydroxypropyl với sự có mặt của bazơ vô cơ trong dung môi bao gồm 2-metoxietanol.

2. Iosimenol theo mục 1, trong đó chất alkyl hóa tạo ra nhóm 2,3-dihydroxypropyl

được chọn từ nhóm bao gồm 3-halo-1,2-propandiol (ví dụ, 3-clo-1,2-propandiol hoặc 3-bromo-1,2-propandiol; tốt hơn là, 3-clo-1,2-propandiol), và glyxidol.

3-halo-1,2-propandiol còn bao gồm 3-halo-1,2-propandiol được bảo vệ.

3. Iosimenol theo mục 1 hoặc 2, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm hydroxit của kim loại kiềm và hydroxit của kim loại kiềm thổ.

4. Iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó bazơ vô cơ là lithi hydroxit, canxi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit hoặc hỗn hợp của chúng.

5. Iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó phản ứng để điều chế iosimenol được thực hiện với sự có mặt của halogen kim loại ngoài bazơ vô cơ.

6. Iosimenol theo mục 5, trong đó halogen kim loại là CaCl_2 , ZnCl_2 , hoặc MgCl_2 (tốt hơn là, CaCl_2).

7. Iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó iosimenol được điều chế còn được tinh chế bằng cách tinh thể hóa bao gồm:

bước 1: tạo huyền phù iosimenol khử ion trong hỗn hợp dung môi bao gồm một hoặc nhiều dung môi hữu cơ và nước,

bước 2: cho hỗn hợp trải qua quá trình gia nhiệt và/hoặc siêu âm để tạo ra hỗn hợp hòa tan hoàn toàn,

bước 3: tiếp tục cho dung dịch trải qua quá trình gia nhiệt và/hoặc siêu âm giống hoặc khác để thu được tinh thể, và

bước 4: gom tinh thể thu được trên phễu lọc.

8. Iosimenol theo mục 7, trong đó việc gia nhiệt ở bước 2 và/hoặc bước 3 được thực hiện bằng vi sóng.

9. Iosimenol theo mục 7 hoặc 8, trong đó dung môi hữu cơ trong bước 1 bao gồm một hoặc nhiều $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkanol mạch thẳng hoặc mạch nhánh, alkoxyalkanol, hoặc $\text{C}_2\text{-C}_8$ ete béo hoặc $\text{C}_4\text{-C}_6$ ete mạch vòng (ví dụ, xyclopentyl metyl ete, di-t-butyl ete, dietyl ete, diglyme, diisopropyl ete, dimetoxyetan, dimetoxymetan, 1,4-dioxane, etyl t-butyl ete, metoxyetan, metyl t-butyl ete, 2-metyltetrahydrofuran, morpholin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, và kết hợp của chúng).

10. Iosimenol theo mục 7 hoặc 8, trong đó dung môi hữu cơ trong bước 1 được chọn

từ nhóm bao gồm metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, i-butanol, sec-butanol, tert-butanol, pentanol bao gồm isoamylalcohol, hexanol và 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, 1-metoxi-2-propanol và 2-isopropoxietanol.

11. Iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 10, trong đó hỗn hợp dung môi trong bước 1 chứa đến 20% nước.

12. Iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 11, trong đó quá trình tinh thể hóa trong bước 3 có thể bắt đầu bằng cách thêm hạt tinh thể của iosimenol trong khi hoặc sau khi tăng nhiệt độ.

13. Iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 12, trong đó trometamol được dùng để đệm pH trong quá trình tinh thể hóa.

14. Iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 13, trong đó các bước 2 và 3 được thực hiện ở 70°C đến 140°C.

15. Iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 14, trong đó nồng độ của iosimenol làm vật liệu khởi đầu trong bước 1 là 10% khối lượng/thể tích đến 60% khối lượng/thể tích.

16. Tinh thể của iosimenol đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có bốn hoặc nhiều đỉnh $2\theta \pm 0,2$ và được chọn từ khoảng 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° và 34,6°, trong đó số đo của tinh thể là ở nhiệt độ bằng khoảng 293 K.

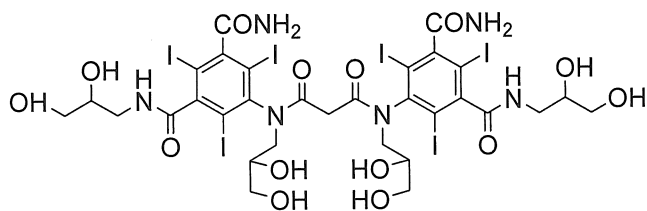
17. Tinh thể của iosimenol theo mục 16 đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có bốn hoặc nhiều đỉnh $2\theta \pm 0,2$ và được chọn từ khoảng 8,1°, 20,4°, 21,9°, 22,2°, 22,5°, 26,8° và 30,5°, trong đó số đo của tinh thể là ở nhiệt độ bằng khoảng 293 K.

18. Tinh thể của iosimenol đặc trưng bởi thông số tế bào đơn vị ở $T = 293\text{K}$ cơ bản bằng như sau: $a = 21,8919(16) \text{ \AA}$, $b = 9,8210(9) \text{ \AA}$, $c = 20,0233(12) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 94,955(1)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, thể tích $4289(6) \text{ \AA}^3$ và nhóm không gian P21/a đơn nghiêng.

19. Tinh thể của iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 18, trong đó iosimenol được dẫn xuất từ mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 15.

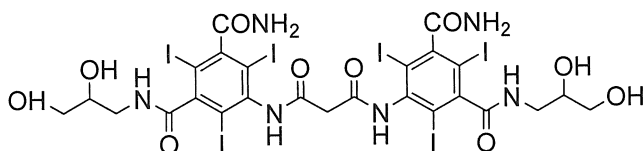
20. Quy trình điều chế iosimenol có công thức:

[Chất hóa học 6]



bao gồm việc cho CVI có công thức:

[Chất hóa học 7]



phản ứng với chất alkyl hóa tạo ra nhóm 2,3-dihydroxypropyl với sự có mặt của bazơ vô cơ trong dung môi bao gồm 2-metoxietanol.

21. Quy trình theo mục 20, trong đó chất alkyl hóa tạo ra nhóm 2,3-dihydroxypropyl được chọn từ nhóm bao gồm 3-halo-1,2-propandiol (ví dụ, 3-clo-1,2-propandiol hoặc 3-bromo-1,2-propandiol; tốt hơn là, 3-clo-1,2-propandiol), và glycidol.

22. Quy trình theo mục 20 hoặc 21, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm hydroxit của kim loại kiềm và hydroxit của kim loại kiềm thổ.

23. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 20 đến 22, trong đó bazơ vô cơ là lithi hydroxit, canxi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit hoặc hỗn hợp của chúng.

24. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 20 đến 23, trong đó phản ứng để điều chế iosimenol được thực hiện với sự có mặt của halogen kim loại ngoài bazơ vô cơ.

25. Quy trình theo mục 24, trong đó halogen kim loại là CaCl_2 , ZnCl_2 , hoặc MgCl_2 (tốt hơn là, CaCl_2).

26. Quy trình điều chế iosimenol tinh thể từ dung dịch bão hòa hoặc siêu bão hòa của hợp chất này bao gồm:

bước 1: tạo huyền phù iosimenol khử ion trong hỗn hợp dung môi bao gồm một hoặc nhiều dung môi hữu cơ và nước,

bước 2: cho hỗn hợp trải qua quá trình gia nhiệt và/hoặc siêu âm để tạo ra hỗn hợp hòa

tan hoàn toàn,

bước 3: tiếp tục cho dung dịch trải qua quá trình gia nhiệt và/hoặc siêu âm giống hoặc khác để làm lắng tinh thể, và

bước 4: gom tinh thể thu được trên phễu lọc.

27. Quy trình theo mục 26, trong đó việc gia nhiệt ở bước 2 và/hoặc bước 3 được thực hiện bằng vi sóng.

28. Quy trình theo mục 26 hoặc 27, trong đó dung môi hữu cơ trong bước 1 bao gồm một hoặc nhiều C₁-C₆ alkanol mạch thẳng hoặc mạch nhánh, alkoxyalkanol, hoặc C₂-C₈ ete béo hoặc C₄-C₆ ete mạch vòng (ví dụ, xyclopentyl metyl ete, di-t-butyl ete, dietyl ete, diglyme, diisopropyl ete, dimetoxyetan, dimetoxymetan, 1,4-dioxane, etyl t-butyl ete, metoxyetan, metyl t-butyl ete, 2-metyltetrahydrofuran, morpholin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, và kết hợp của chúng).

29. Quy trình theo mục 26 hoặc 27, trong đó dung môi hữu cơ trong bước 1 được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, i-butanol, sec-butanol, tert-butanol, pentanol bao gồm isoamylalcohol, hexanol và 2-metoxyetanol, 2-etoxyetanol, 1-metoxy-2-propanol và 2-isopropoxyetanol.

30. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 26 đến 29, trong đó hỗn hợp dung môi trong bước 1 chứa đến 20% nước.

31. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 26 đến 30, trong đó quá trình tinh thể hóa trong bước 3 có thể bắt đầu bằng cách thêm hạt tinh thể của iosimenol trong khi hoặc sau khi tăng nhiệt độ.

32. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 26 đến 31, trong đó trometamol được dùng để đệm pH trong quá trình tinh thể hóa.

33. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 26 đến 32, trong đó các bước 2 và 3 được thực hiện ở 70°C đến 140°C.

34. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 26 đến 33, trong đó nồng độ của iosimenol làm vật liệu khởi đầu trong bước 1 là 10% khối lượng/thể tích đến 60% khối lượng/thể tích.

35. Iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 15, trong đó độ tinh khiết của

iosimenol là tinh khiết cao (nhiều hơn 97%, tốt hơn là nhiều hơn 99%).

36. Iosimenol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 15, và 35, trong đó tổng hàm lượng tạp chất là ít hơn 3% (tốt hơn là, 1%).

37. Tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 19, trong đó độ tinh khiết của iosimenol là tinh khiết cao (nhiều hơn 97%, tốt hơn là nhiều hơn 99%).

38. Tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 19, và 37, trong đó tổng hàm lượng tạp chất là ít hơn 3% (tốt hơn là, 1%).

Độ tinh khiết trên và mỗi hàm lượng của tạp chất có thể được đo bằng, ví dụ, phương pháp chuẩn hóa diện tích HPLC.

Trong quá trình tinh thể hóa, chất đồng phân quay iosimenol trong dung dịch được chuyển đổi thành chất đồng phân quay được ưu tiên mà tan ít hơn đáng kể và tinh thể hóa dung dịch.

Hiệu quả của sáng chế

Liên quan đến quy trình điều chế iosimenol từ CVI và 3-halo-1,2-propandiol hoặc glyxidol, iosimenol có thể được điều chế với hiệu suất cao và với độ tinh khiết cao bằng cách cho CVI phản ứng không bảo vệ với 3-halo-1,2-propandiol hoặc glyxidol với sự có mặt của bazơ vô cơ và halogen kim loại (ví dụ CaCl_2 , ZnCl_2 , MgCl_2) trong dung môi bao gồm 2-metoxietanol. Hơn nữa, iosimenol thu được được khử ion và sau đó có thể được tinh chế bằng cách tinh thể hóa trong hỗn hợp dung môi bao gồm một hoặc nhiều dung môi hữu cơ và nước với nhiệt và/hoặc siêu âm. Sáng chế có thể cho phép điều chế iosimenol tinh khiết cao.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện so sánh các mẫu nhiễu xạ bột của các mẫu JM 070415A đến JM 070415D, JM-090415E, và JM-050315B.

Fig.2 thể hiện iosimenol tinh thể ở tích tụ siêu âm, thường bao gồm Mẫu I-1.

Fig.3 thể hiện hạt sấy phun thường của iosimenol vô định hình, Mẫu I-2.

Fig.4 thể hiện iosimenol vô định hình sấy phun, Mẫu I-2.

Fig.5 thể hiện Mẫu I-3, iosimenol tinh thể. Ảnh thể hiện phân bố kích thước hạt lớn và tính đa dạng hình dạng hạt.

Fig.6 thể hiện Mẫu I-3, iosimenol tinh thể.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Điều chế Iosimenol thô

Nồng độ của CVI trong hỗn hợp phản ứng là từ 5 đến 20% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là từ 10 đến 15% khối lượng/khối lượng.

Lượng của 3-halo-1,2-propandiol hoặc glyxidol là từ 2,0 đến 4,0mol trên một mol CVI, tốt hơn là từ 3,6 đến 3,8 mol.

Bazơ vô cơ sử dụng trong phản ứng mà iosimenol được điều chế từ CVI và 3-halo-1,2-propandiol hoặc glyxidol bao gồm hydroxit của kim loại kiềm và hydroxit của kim loại kiềm thổ, ví dụ, lithi hydroxit, canxi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Lượng của bazơ vô cơ là từ 3,0 đến 5,0 mol trên một mol CVI, tốt hơn là 4,0 mol.

Halogen kim loại sử dụng trong phản ứng mà iosimenol được điều chế từ CVI và 3-halo-1,2-propandiol hoặc glyxidol bao gồm CaCl_2 , ZnCl_2 và MgCl_2 , tốt hơn là CaCl_2 . CaCl_2 bao gồm $\text{CaCl}_2 (\text{H}_2\text{O})_x$ trong đó $x = 0, 2, 4$, và 6 , ZnCl_2 bao gồm $\text{ZnCl}_2(\text{H}_2\text{O})_y$ trong đó $y = 0, 1, 1,5, 2,5, 3$ và 4 , và the MgCl_2 bao gồm $\text{MgCl}_2(\text{H}_2\text{O})_z$ trong đó $z = 0, 2, 4$ và 6 .

Lượng kim loại là từ 3,0 đến 5,0 mol trên một mol CVI, tốt hơn là 4,0 mol.

Dung môi sử dụng trong phản ứng mà iosimenol được điều chế từ CVI và 3-halo-1,2-propandiol hoặc glyxidol là 2-metoxietanol hoặc dung môi bao gồm 2-metoxietanol. Dung môi được bao gồm ngoài 2-metoxietanol bao gồm, ví dụ, glycerin, lượng của glycerin là từ 0,2 đến 0,3 gam mỗi một gam CVI, tốt hơn là 0,25 gam.

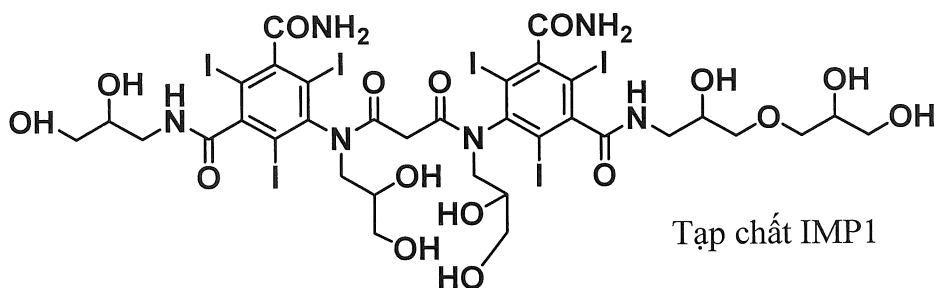
2-metoxietanol được thêm với lượng nằm trong khoảng từ 2,5 đến 6 mL mỗi gam CVI, tốt hơn là từ 3,0 đến 3,5 mL.

Nhiệt độ phản ứng khi iosimenol được điều chế từ CVI và 3-halo-1,2-propandiol hoặc glyxidol là từ 20°C đến 80°C , tốt hơn là 30°C đến 70°C , tốt hơn nữa là 40°C đến 50°C .

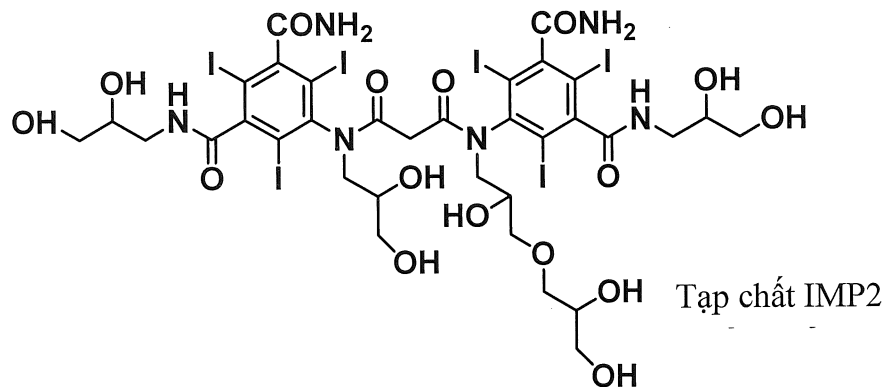
Thời gian phản ứng khi iosimenol được điều chế từ CVI và 3-halo-1,2-propandiol hoặc glyxidol là từ 10 giờ đến 70 giờ, tốt hơn là từ 16 giờ đến 48 giờ, tốt hơn nữa là từ 18 giờ đến 24 giờ.

Tạp chất tạo ra khi iosimenol thô được điều chế chủ yếu là IMP1, IMP2, IMP3, và IMP4 mà là các hợp chất alkyl hóa quá mức. Các cấu trúc của chúng được dự đoán như được thể hiện dưới đây.

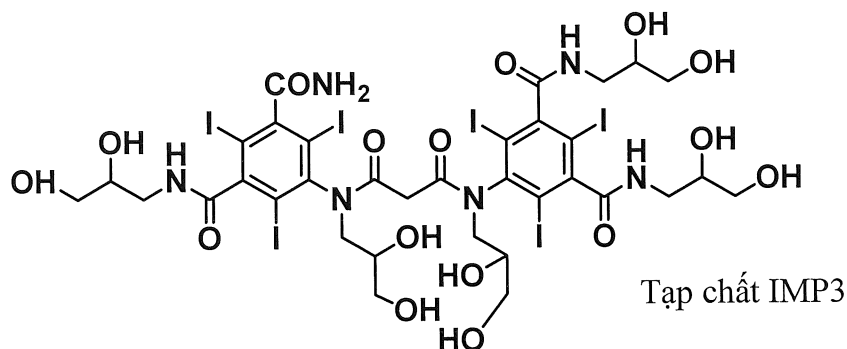
[Chất hóa học 8]



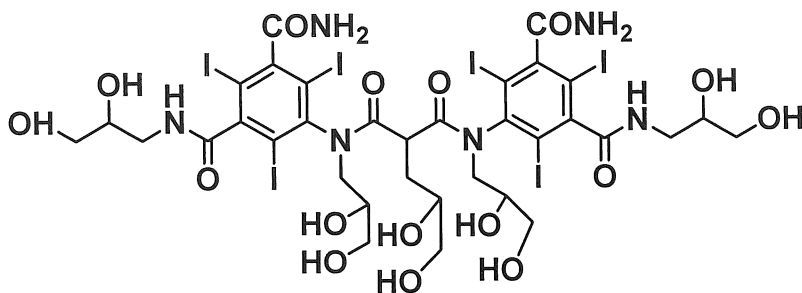
[Chất hóa học 9]



[Chất hóa học 10]



[Chất hóa học 11]



Tap chất IMP4

Khử ion của Iosimenol thô

Iosimenol thô khử ion làm vật liệu khởi đầu trong quy trình tinh thể hóa có thể được điều chế từ iosimenol thô như đề cập dưới đây. Iosimenol thô thu được chứa muối vô cơ và tạp chất hữu cơ ion khác. Dung dịch nước của iosimenol thô có thể được khử ion bằng cách lọc nano hoặc bằng nền trao đổi ion.

(1) Iosimenol thô khử ion có thể được hóa cứng bằng các phương pháp thông thường thích hợp, ví dụ bằng cách kết tủa dung dịch đậm đặc trong rượu hoặc bằng cách sấy phun. Nồng độ của dung dịch nước có thể được tạo ra bằng cách bay hơi nhiệt dưới áp suất giảm hoặc bằng cách lọc nano kết hợp với thẩm thấu ngược.

(2) Khả năng khác nữa là sử dụng trực tiếp iosimenol thô khử ion làm dung dịch nước và cô thông qua chưng cất đồng sôi với 2-metoxyetanol. Hàm lượng nước được theo dõi và sau khi loại bỏ nước bằng cách chưng cất tỷ lệ dung môi tinh thể được điều chỉnh.

Chất lượng của iosimenol thô khử ion khởi đầu có thể ảnh hưởng đến độ tinh khiết của iosimenol được tinh thể hóa, tức là, đạt được độ tinh khiết của vật liệu được tinh thể hóa phụ thuộc vào độ tinh khiết của iosimenol khử ion khởi đầu. Vật liệu chất lượng thấp hơn (dưới 92%) cần tinh thể hóa kép để đạt được độ tinh khiết trên 98%.

Vật liệu khởi đầu để tinh thể hóa phải được khử ion và có độ tinh khiết hợp lý. Ở giai đoạn phát triển hiện tại, tác giả có khả năng đạt được độ tinh khiết cuối cùng của tinh thể iosimenol khoảng 97%, nếu tác giả áp dụng phương pháp này lên iosimenol thô khử ion API với độ tinh khiết khởi đầu 86 đến 90% của vùng HPLC. Để đạt được độ tinh khiết quá 98%, có thể cho là độ tinh khiết của vật liệu khởi đầu phải là quá 94%. Tác giả giả định rằng độ tinh khiết khởi đầu 94% có thể đạt được, nếu tổng hợp các hợp chất trung gian theo Tài liệu sáng chế 1 sẽ là rất tối ưu.

Iosimenol tinh thể

Tinh thể của iosimenol có thể đặc trưng thông qua kỹ thuật tinh thể, như (nhưng không giới hạn ở) nhiễu xạ tia X, nhiễu xạ neutron, nhiễu xạ electron, và/hoặc tương tự. Theo một số phương án, tinh thể iosimenol có thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X, hoặc bởi một hoặc nhiều thông số mạng, hoặc kết hợp của chúng, ví dụ như được mô tả ở đây.

Tinh thể của iosimenol có thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có bốn hoặc nhiều đỉnh $2\theta \pm 0,2$ và được chọn từ khoảng $8,1^\circ$, $9,6^\circ$, $9,9^\circ$, $10,0^\circ$, $10,7^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $18,0^\circ$, $18,6^\circ$, $18,9^\circ$, $20,1^\circ$, $20,4^\circ$, $21,9^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$, $24,8^\circ$, $26,1^\circ$, $26,8^\circ$, $27,5^\circ$, $28,9^\circ$, $29,4^\circ$, $29,7^\circ$, $30,5^\circ$, $34,1^\circ$ và $34,6^\circ$, trong đó số đo của tinh thể là ở nhiệt độ bằng khoảng 293 K.

Đặc điểm của tinh thể của iosimenol có thể được đo bằng dụng cụ đo dùng trong các ví dụ thực hiện được mô tả dưới đây, nhưng không giới hạn ở đó.

Quy trình chung của việc tinh thể hóa

Một số điều kiện của quy trình tinh thể hóa được thể hiện dưới đây, nhưng không giới hạn ở đó.

1. Chế phẩm của hỗn hợp dung môi

Chế phẩm của hỗn hợp dung môi tinh thể hóa là thông số cơ bản của việc tinh thể hóa. Dung môi dùng trong tinh chế chủ yếu gồm hỗn hợp của 2-metoxyetanol và nước, tỷ lệ của chúng trong thể tích được chọn từ khoảng từ 98:2 đến 80:20. Lượng tỷ lệ của nước cần trong hỗn hợp dung môi, nhưng nhiều hơn 10% nước có thể làm giảm hiệu suất trong việc tinh chế.

Ngoài 2-metoxyetanol, các dung môi khác có thể được dùng như một hoặc nhiều C_1 - C_6 alkanol mạch thẳng hoặc mạch nhánh, alkoxyalkanol, và C_2 - C_8 ete béo hoặc C_4 - C_6 ete mạch vòng. Các alkanol bao gồm metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, i-butanol, sec-butanol, tert-butanol, pentanol bao gồm isoamylalcohol, và hexanol; the alkoxyalkanol bao gồm 2-metoxyetanol, 2-etoxyetanol, 1-metoxy-2-propanol, và 2-isopropoxyetanol; và the etes bao gồm xyclopentyl methyl ete, di-t-butyl ete, diethyl ete, diglyme, diisopropyl ete, dimetoxyetan, dimetoxymetan, 1,4-dioxane, etyl t-butyl ete, metoxyetan, methyl t-butyl ete, 2-metyltetrahydrofuran,

morpholin, tetrahydrofuran, và tetrahydropyran.

2. Cung cấp năng lượng

Cấp năng lượng như nhiệt và siêu âm, đặc biệt là nhiệt, cho hỗn hợp tinh thể hóa là hữu dụng để thúc đẩy tinh thể hóa với độ tinh khiết cao. Cũng có thể gia nhiệt hỗn hợp bằng năng lượng vi sóng. Nhiệt độ trong quá trình tinh thể hóa nên trên 50°C, tốt hơn là 70 đến 140°C, tốt hơn nữa là 80 đến 110°C, lý tưởng là 90 đến 100°C. Nhiệt độ, siêu âm và vi sóng cao có thể thúc đẩy động lực của quá trình tinh thể hóa. Nhiệt độ thích hợp nhất để tinh thể hóa là ở điểm sôi của hỗn hợp dung môi được dùng. Áp suất áp dụng là khí quyển, hoặc cao hơn, nếu cần nhiệt độ vượt điểm sôi của hỗn hợp dung môi ở áp suất khí quyển. Sự truyền nhiệt và truyền chất thu được bằng cách khuấy hoặc bằng siêu âm. Gieo hạt hỗn hợp tinh thể có thể cần thiết.

3. Thời gian tinh thể hóa

Thời gian tinh thể hóa không bị giới hạn đến lượng đủ của tinh thể được lắng. Nói chung, thời gian là khoảng từ 10 đến 200 giờ, tốt hơn là khoảng từ 20 đến 150 giờ. Thời gian ngắn của quá trình này có thể dẫn đến sản lượng thấp, trong khi thời gian dài của quá trình này có thể làm tăng sản phẩm phân hủy. Để rút ngắn thời gian tinh thể hóa, vi sóng hoặc siêu âm có thể hỗ trợ việc tinh thể hóa với nhiệt.

4. Nồng độ của iosimenol trong dung môi tinh thể hóa

Nồng độ của vật liệu khởi đầu iosimenol trong hỗn hợp dung môi để tinh thể hóa là từ 10 đến 60% khối lượng/thể tích, tốt hơn là từ 20 đến 50% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 25 đến 40% khối lượng/thể tích.

5. Gieo hạt

Gieo hạt hỗn hợp tinh thể với lượng nhỏ iosimenol tinh thể làm tăng hiệu suất và độ tinh khiết và làm giảm độ ngọt (khoảng 50%) thời gian tinh thể hóa. Lượng của iosimenol tinh thể được thêm để gieo hạt không bị giới hạn. Để đạt được ý tưởng ban đầu, từ 0,1 đến 10% khối lượng/khối lượng mỗi iosimenol thô có thể được dùng.

Điều kiện cụ thể của việc tinh thể hóa iosimenol theo sáng chế

Các thông số chính có ảnh hưởng đến việc tinh thể hóa iosimenol có thể là:

- chế phẩm và độ pH của dung dịch tinh thể hóa

- nhiệt độ của quá trình tinh thể hóa
- thời gian tinh thể hóa
- sự có mặt của các tâm tinh thể hóa được thêm có chủ ý (giao hạt)
- trộn lẫn dung dịch trong quá trình tinh thể hóa
- nồng độ của iosimenol trong dung dịch tinh thể hóa
- sự có mặt của các vật liệu ion trong iosimenol thô
- độ tinh khiết của iosimenol thô khởi đầu

nhưng không phải tất cả các thông số cần được xác định cụ thể.

Mặc dù môi trường cản quang là các hợp chất tương đối ổn định, thường sau khi phơi lộ thời gian dài gia nhiệt, có thể xảy ra thoái biến nhất định. Dễ tổn thương nhất là nhóm amit và iot liên kết cộng hóa trị. Trong trường hợp iosimenol, hydro axit trên cacbon béo của nhóm malonyl có thể gây ra sự gãy nứt cầu ở nhiệt độ cao hơn và có thể dẫn đến tạo thành tạp chất monome. Tất cả các thoái biến được đề cập này mạnh hơn dưới các điều kiện axit mạnh hoặc bazơ mạnh. Dùng kinh nghiệm của tác giả trong điều chế iosimenol, tác giả đã sử dụng trometamol làm chất đệm để kiểm soát độ pH nằm trong khoảng 6 đến 7 theo quan điểm tác động của màu sắc. Các điều kiện lý tưởng để tinh thể hóa iosimenol là khi tinh thể hóa được thực hiện ở thời gian xử lý ngắn nhất ở nhiệt độ thấp nhất có thể dưới độ pH thích hợp và được kiểm soát nằm trong khoảng 6 đến 7 bằng chất đệm theo quan điểm tác động của màu sắc.

Qua quan sát bằng mắt (thay đổi màu sắc của dung dịch thành nâu vàng sáng), tác giả thấy rằng, trong khoảng 80 đến 110°C, quan sát thấy thay đổi màu sắc không mạnh và không có tạp chất mới hoặc tăng mức tạp chất đã biết. Do đó, điều kiện lý tưởng để tinh thể hóa là nhiệt độ nằm trong khoảng 80 đến 110°C, pH 6 đến 7 và thời gian để tinh thể hóa ngắn nhất có thể.

Việc giảm thời gian cần để hoàn thành tinh thể hóa thu được bằng cách tinh thể hóa được hỗ trợ bằng vi sóng hoặc bằng cách siêu âm. Cả hai phương pháp đều làm giảm đáng kể thời gian tinh thể hóa.

Nồng độ của iosimenol trong hỗn hợp dung môi tinh thể hóa có ảnh hưởng đáng kể đến hiệu suất và độ tinh khiết. Tác giả thấy rằng hiện tượng này chủ yếu do tỷ lệ

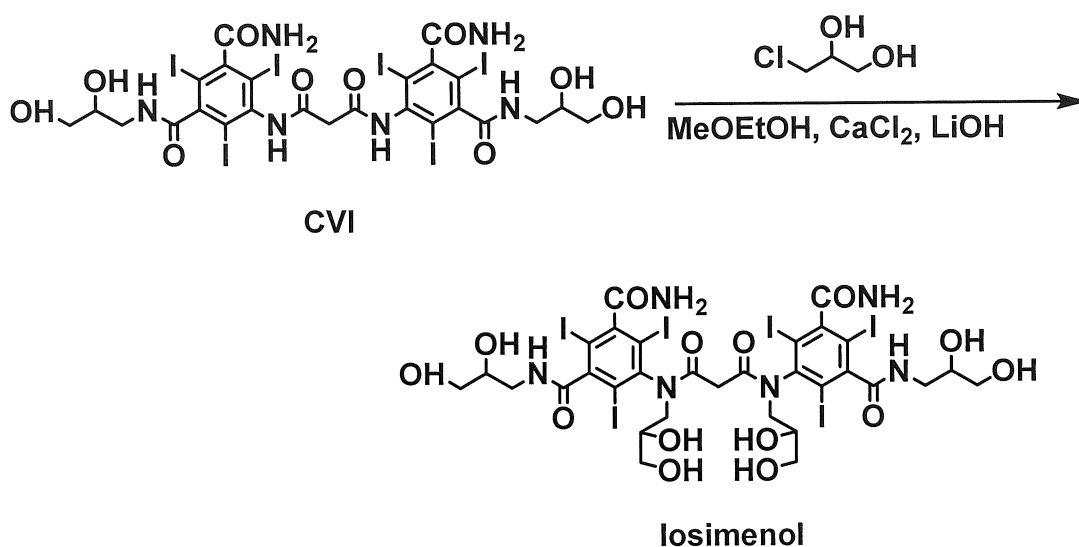
giữa iosimenol và 2-metoxyetanol hơn là các đồng dung môi khác (nước, n-butanol). Tỷ lệ tối ưu là iosimenol/2-metoxyetanol bằng khoảng 40/100. Bất kỳ chênh lệch đáng kể từ tỷ lệ này hạ thấp hiệu suất và độ tinh khiết của các tinh thể thu được.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau, nhưng không bị giới hạn ở đó, và có thể thay đổi mỗi điều kiện trừ khi thay đổi vượt ra khỏi phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1. Điều chế Iosimenol (quy mô phòng thí nghiệm)

[Chất hóa học 12]



Bình thốt cổ đáy tròn ba cổ 250 mL được trang bị với dụng cụ khuấy từ được nạp với 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propandiy)diimino]bis[N-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarboxamit] (CVI) (36,0 g, 0,027 mol), metoxyetanol (108 mL), lithi hydroxit monohydrat (4,54 g, 0,110 mol), glyxerin (9,0 g) và canxi clorua khan (12,0 g, 0,108 mol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50 đến 55°C. Sau đó, 3-clo-1,2-propandiol (11,35 g, 0,103 mol) được thêm vào đó, duy trì nhiệt độ bên trong ở 40 đến 45°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 21 giờ ở 40 đến 45°C. Sau thời gian này, phản ứng được xem là hoàn thành; hỗn hợp phản ứng kết tủa bằng etanol (220 mL) ở 55 đến 60°C. Huyền phù được làm nguội (ở 10 đến 12°C) được lọc và được rửa với metanol (150 mL). Sản phẩm thô với muối chứa 36,8 g iosimenol (92% theo lý thuyết).

Sản phẩm thô chứa iosimenol và muối được hòa tan trong nước (500 mL) ở độ pH = 1,9 đến 2,0 và ở nhiệt độ bằng 40 đến 45°C. Độ axit của dung dịch được điều

chỉnh bằng axit clohydric (1:2). Dung dịch sau 10 phút khuấy được làm nguội đến 10 đến 15°C. Độ dẫn điện của dung dịch được điều chỉnh bằng cách khuấy dung dịch với nền trao đổi anion (Purolite A-400, 100 g) và nền trao đổi cation (Purolite C-100, 48 g). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 20 đến 30°C với thêm 500 mL nước. Hỗn hợp với nền (độ dẫn điện của 0,8 $\mu\text{S}/\text{cm}$) được lọc và được rửa với nước (100 mL). Cặn lọc được cô máy bay hơi quay và được làm khô thành dạng rắn. Sau đó chất rắn được chuyển sang khay làm khô thủy tinh và được làm khô trong lò chân không ở 55 đến 60°C dưới khí quyển nitơ. Iosimenol thô thu được là bột khử ion màu trắng đục (27,28 g, 68,2% theo lý thuyết) với độ tinh khiết HPLC 93,22% diện tích. Alkyl quá mức: tạp chất IMP1+IMP2: 2,55%, tạp chất IMP3: 0,29% và tạp chất IMP4: 0,56%.

Theo các ví dụ thực hiện được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 1 (US 5,698,739 B) và Tài liệu sáng chế 2 (WO 2009/091758), mỗi iosimenol thô được điều chế và đặc điểm của chúng được phân tích. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1 cùng với kết quả của Ví dụ 1.

Bảng 1

Bảng 1.					
Quy trình	Hiệu suất (%th.)	Tương quan tạp chất (% diện tích)			
		Iosimenol	IMP1+IMP2	IMP3.	IMP4.
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
Ví dụ 1	92,0	93,22	2,55	0,29	0,56
lưu ý: "Hiệu suất" nhằm đến sản phẩm thô chứa iosimenol thô và muối.					

Ví dụ 2. Điều chế Iosimenol (quy mô thương mại)

Lò phản ứng lót thủy tinh 250 L được trang bị thiết bị khuấy được nạp với CVI (36,0 kg, 27,07 mol), metoxyetanol (108 L), lithi hydroxit monohydrat (4,54 kg, 108,2 mol), glyxerin (9,0 kg) và canxi clorua khan (12,0 kg, 108,1 mol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 55 đến 60°C. Sau đó, 3-clo-1,2-propandiol (11,35 kg, 102,7 mol) được thêm vào đó, duy trì nhiệt độ bên trong ở 50 đến 55°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt

trong 16 giờ ở 55 đến 60°C. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng kết tủa bằng etanol (220 L) ở 50 đến 55°C. Huyền phù được làm nguội (ở 10 đến 15°C) được ly tâm và được rửa với etanol (60 L). Sản phẩm thô với muối chứa 36 kg iosimenol (90% theo lý thuyết).

Sản phẩm thô chứa iosimenol và muối được hòa tan trong nước (140 L) ở độ pH = 1,5 đến 2,0 và ở nhiệt độ bằng 48 đến 52°C. Độ axit của dung dịch được điều chỉnh bằng axit clohydric (1:2). Sau 10 phút khuấy, dung dịch được làm nguội đến 15 đến 20°C. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh bằng dung dịch của natri hydro cacbonat đến độ pH bằng 5,2 đến 5,8. Phần chính của muối được loại bằng cách sử dụng bộ lọc nano để thu được độ dẫn điện nằm trong khoảng 0,2 đến 0,7 mS/cm. Độ dẫn điện đích của dung dịch được điều chỉnh bằng cách khuấy dung dịch với nền trao đổi anion (Purolite A-400, 8 đến 10 kg) và nền trao đổi cation (Purolite C-100, 2 đến 3 kg). Hỗn hợp với nền được khuấy trong 2 giờ ở 20 đến 30°C. Khi đạt được độ dẫn điện bằng 0,3 đến 1,0 μ S/cm, các nền được lọc bỏ và được rửa với nước (20 L). Cặn lọc được bôi than hai lần (2 x 0,86 kg) trong 1 giờ ở 55 đến 60°C. Cặn lọc được làm nguội (15 đến 20°C) được cô trên bộ thẩm thấu ngược đến mật độ 1,40 đến 1,41 g/ml (khoảng 50% khối lượng/khối lượng). Dung dịch đậm đặc của iosimenol được nạp vào etanol (300 L) trong 1 giờ ở 55 đến 60°C. Huyền phù của iosimenol được làm nguội và iosimenol kết tủa được ly tâm và được rửa với etanol. Chất rắn được làm khô ở tối đa 50°C trong 12 giờ. Iosimenol được làm khô được hòa tan vào 20 đến 30% khối lượng/khối lượng dung dịch nước và được hóa cứng bằng cách sấy phun.

Hiệu suất của iosimenol là 26 kg (65% theo lý thuyết) với độ tinh khiết HPLC 91,61%. Alkyl quá mức: tạp chất IMP1+IMP2: 2,75%, tạp chất IMP3: 0,44% và tạp chất IMP4: 0,41%.

Điều chế hạt để tinh thể hóa

Tinh thể đầu tiên của iosimenol thu được trong suốt thử nghiệm ban đầu về sự tinh thể hóa. Iosimenol thô vô định hình (75 g) được tinh chế đầu tiên bằng sắc ký cột (độ tinh khiết đạt được 98,1%) và sau đó được tinh thể hóa trong hỗn hợp của 2-metoxietanol (50 mL) và metanol (7 mL). Hỗn hợp tinh thể hóa được hồi lưu trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng hỗn hợp của nước và metanol (8 mL và 10 mL, tương ứng). Sau đó, đoạn của dung môi (10 mL) được chưng cất bỏ trong 1 giờ.

Hỗn hợp còn lại được duy trì trong 24 giờ tiếp theo dưới hồi lưu và sau đó được làm nguội đến 65°C trong 5 giờ. Sau đó 2-metoxietanol được thêm (70 mL) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu. Dầu vệt đầu tiên của chất rắn xuất hiện sau 5 ngày và kéo dài hồi lưu thêm 15 ngày tạo ra sự tinh thể hóa cơ bản của vật liệu. Các tinh thể được tách và được sử dụng làm hạt mầm trong các thử nghiệm tương lai.

Điều chế tinh thể của iosimenol

Ba quá trình chính của việc tinh thể hóa iosimenol được thể hiện dưới đây trong ba ví dụ.

(1) Tinh thể hóa iosimenol sử dụng gia nhiệt thông thường - Ví dụ 3

Dung dịch nước được lọc nano, khử ion và sôi than của iosimenol thô (độ tinh khiết 96 đến 97% HPLC diện tích) được cô dưới áp suất giảm đến khô. 40 gam (tính trên cơ sở khan) iosimenol được tạo huyền phù trong hỗn hợp dung môi chứa 2-metoxietanol (100 mL) nước (2,5 đến 7 mL) và n-butanol (5 đến 10 mL) trong bình thót cổ ba cổ 250 mL được trang bị bộ ngưng tụ. Huyền phù được khuấy và gia nhiệt đến 85°C đến khi thu được dung dịch sáng, sau đó gia nhiệt đến hồi lưu và các hạt tinh thể iosimenol (0,5 đến 1,0 g) được thêm. Hỗn hợp được duy trì dưới hồi lưu. Các tinh thể đầu tiên xuất hiện sau 6 đến 12 giờ. Quá trình tinh thể hóa được kiểm tra bằng cách theo dõi iosimenol còn lại hòa tan trong mẫu của pha lỏng và khi iosimenol còn lại không thay đổi trong hai thí nghiệm liên tiếp, huyền phù được lọc ở 80 đến 90°C. Vật liệu rắn thu được được rửa với etanol (100 mL) ở 60 đến 70°C. Độ tinh khiết HPLC của các tinh thể là 98,5 đến 99,2% và hiệu suất tinh thể hóa là 50 đến 53%. Tổng thời gian tinh thể hóa là 72 giờ.

(2) Tinh thể hóa iosimenol sử dụng siêu âm - Ví dụ 4

Iosimenol và hỗn hợp dung môi, với tỷ lệ và lượng như được mô tả ở Ví dụ 3 trên, được gia nhiệt thông thường đến hồi lưu và được siêu âm (20 kHz, chế độ xung). Các hạt tinh thể iosimenol tỷ lệ với iosimenol thô khử ion tương ứng với Ví dụ 3 được thêm. Hỗn hợp được duy trì dưới hồi lưu và được siêu âm. Quá trình tinh thể hóa được kiểm tra theo cách tương tự như ở Ví dụ 3. Huyền phù của iosimenol tinh thể được lọc ở 80 đến 90°C và vật liệu rắn thu được được rửa với etanol ở 60 đến 70°C. Độ tinh khiết HPLC của các tinh thể là 99,1% và hiệu suất tinh thể hóa là 45%. Tổng thời gian tinh thể hóa là 24 giờ.

(3) Tinh thể hóa iosimenol sử dụng chiếu xạ vi sóng - Ví dụ 5

Iosimenol và hỗn hợp dung môi được điều chế và được hòa tan như được mô tả trong Ví dụ 3 trên. Dung dịch thu được được chuyển vào bình thót cổ có đỉnh xoắn, thanh khuấy từ được thêm, được gieo hạt bằng tinh thể iosimenol tỷ lệ với iosimenol thô tương ứng với Ví dụ 3, và đóng chặt. Sau đó dung dịch được khuấy được chiếu xạ bằng vi sóng trong thiết bị Biotage với nhiệt độ đích đặt trước 90°C. Huyền phù thu được của iosimenol tinh thể được lọc ở 80 đến 90°C và chất rắn được rửa với etanol ở 60 đến 70°C. Độ tinh khiết HPLC của các tinh thể là 99,0% và hiệu suất tinh thể hóa là 40%. Tổng thời gian tinh thể hóa là 16 giờ.

Đặc trưng nhiễu xạ bột của iosimenol thu được bằng cách tinh thể hóa theo sáng chế

(1) Nguồn mẫu được dùng

Bảy mẻ iosimenol nghiền bột được cấp, JM-070415A đến JM-070415D, JM-090415E, JM-160415 và JM-050315B (xem, Bảng 2). Lượng nhỏ các mẫu được cấp được lấy để phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Các mẫu JM-070415A đến JM-070415D và JM-090415E hầu hết có cùng mẫu nhiễu xạ bột và tương đồng với biểu đồ nhiễu xạ JM-050315B (mẫu đối chứng). Mẫu bột của các mẫu JM-070415A đến JM-070415D và JM-090415E có cùng số đỉnh so với iosimenol JM-050315B, nên chúng không chứa bất kỳ pha tinh thể khác (xem, Fig.1).

Bảng 2

Bảng 2: Các mẫu được sử dụng để phân tích XRPD						
Thử nghiệm:	JM-050315B*	JM-070415A	JM-070415B	JM-070415C	JM-070415D	JM-090415E
JM-160415B**						
Mục đích chính của thử nghiệm:	Điều chế các tinh thể để phân tích tinh thể học					
Iosimenol khởi đầu, độ tinh khiết:	40g, 98,75%	20g, 98,10%	20g, 98,10%	40g, 98,10%	40g, 98,10%	40g, 98,93%
2-Metoxyetanol:	100,0 ml	50,0 ml	50,0 ml	100,0 ml	100,0 ml	100,0 ml
n-Butanol:	5,0 ml	0,0 ml	2,5 ml	0,0 ml	5,0 ml	10,0 ml
Nước:	2,65 ml	0,0 ml	0,0 ml	2,65 ml	2,65 ml	5,0 ml
Trometamol	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Khoảng nhiệt độ thử:	93-97°C	94-99°C	94-100°C	94-97°C	92-97°C	95-97°C
Gieo hạt:	0,05g	Không	Không	Không	Không	0,05g
Tinh thể hóa quan sát được:	Có	Có	Có	Có	Có	Sau 30 phút
Thời gian tinh thể hóa:	84 giờ	168 giờ	168 giờ	168 giờ	168 giờ	72 giờ
Hàm lượng nước trong các tinh thể bởi KF:	0,8%	1,1%	0,9%	1,0%	0,9%	n.a.
Độ tinh khiết của tinh thể thu được (% diện tích bởi HPLC):	99,03%	94,31%	98,64%	96,93%	97,77%	99,13%
Hiệu suất:	65,7%	12,8%	36,0%	36,7%	45,3%	1,0%
Độ tinh khiết của chất lỏng mẹ (% diện tích bởi HPLC):	96,26%	84,51%	96,19%	88,04%	90,17%	n.d.
* Tinh thể hóa thứ hai (vật liệu khởi đầu là dạng tinh thể), ** chỉ tinh thể hóa này không trộn lẫn, n.d. = không phát hiện, n.a. = không áp dụng						

(2) Điều chế mẫu

Các mẫu được xem xét bằng kính hiển vi quang học và thấy rằng kích thước của mầm tinh thể là dưới 10 micromet. Đáng tiếc là không quan sát thấy tinh thể đơn.

(3) Gom dữ liệu

Dữ liệu nhiễu xạ bột tia X được gom ở nhiệt độ phòng với máy đo nhiễu xạ bột X'Pert PRO θ - θ với tiêu cự para hình học Bragg-Brentano sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, $U = 40 \text{ kV}$, $I = 30 \text{ mA}$). Dữ liệu được quét bằng máy dò siêu nhanh X'Celerator qua khoảng góc 5 - 80° (2θ) với kích thước bước bằng $0,0167^\circ$ (2θ) và thời gian tính cộng dồn $20,32 \text{ s.step}^{-1}$. Quá trình đánh số được thực hiện trên dữ liệu chính xác hơn được quét với thời gian tính cộng dồn $162,88 \text{ s.step}^{-1}$. Đánh giá dữ liệu được thực hiện sử dụng gói phần mềm HighScore Plus.

(4) Tham khảo phần mềm được dùng

HighScore Plus, phần mềm phân tích mẫu bột đầy đủ, V3.0e, PANALYTICAL, Almelo, Holland.

Boultif, A. And Luër, D. (2004). "Powder pattern indexing with the dichotomy method", J. Appl. Crystallogr. 37, 724–731.

(5) Kết quả so sánh các mẫu được đo

Tất cả bảy mẫu hầu hết có cùng mẫu bột tia X. Số đỉnh cho tất cả bảy mẫu trong khoảng 2θ (5 đến 20° , các đỉnh tách rời hợp lý) là giống nhau và vị trí các đỉnh là giống nhau trong lỗi thử nghiệm. Cường độ tương đối của các đỉnh cũng hầu hết giống nhau. Do đó tác giả có thể tuyên bố rằng bảy mẫu bột này hầu hết có mầm tinh thể có hướng ngẫu nhiên. Xem Bảng 3 dưới đây và biểu đồ nhiễu xạ trên Fig.1.

Bảng 3

Bảng 3. Vị trí đỉnh PXRD ($\text{độ } 2\theta \pm 0,2$)						
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

(6) Các kết quả của thông số tế bào đơn vị đối với mẫu iosimenol JM-050315B

Đánh chỉ số tự động các kết quả thu được sử dụng phần mềm đánh giá DICVOL04 (tham khảo Boulton, A. và Luër, D. (2004). "Powder pattern indexing with the dichotomy method", J. Appl. Crystallogr. 37, 724–731) thể hiện, rằng hợp chất

$C_{31}H_{36}I_6N_6O_{14}$ là đơn nghiêng với nhóm không gian $P2_1/a$, và thông số tế bào đơn vị là tối thiểu vuông góc được tinh chỉnh đến các giá trị:

$$a = 21,8919(16) \text{ \AA}, \alpha = 90^\circ$$

$$b = 9,8210(9) \text{ \AA}, \beta = 94,955(1)^\circ$$

$$c = 20,0233(12) \text{ \AA}, \gamma = 90^\circ$$

$$\text{Thể tích } 4289(6) \text{ \AA}^3$$

Nhóm tế bào: đơn nghiêng $P2_1/a$

Tế bào được xác định từ 138 phản xạ

Khoảng tế bào $2\theta = 5$ đến 80°

Nhiệt độ 293K

Đánh giá hình thái của hạt, bộ khung và mật độ biểu kiến của tinh thể và iosimenol (vô định hình) được phun

Mục đích là đánh giá iosimenol rắn, mà thu được từ dung dịch của nó là dạng bột bằng cách tinh thể hóa, tinh thể hóa được hỗ trợ bằng siêu âm và sấy phun. Các mẫu được xác định là iosimenol được tinh thể hóa là đối tượng chính mà tác giả quan tâm, trong khi đó iosimenol sấy phun được nghiên cứu để tìm sự khác nhau về đặc điểm. Mỗi loại iosimenol được đại diện bởi một mẫu.

Hình thái của hạt được đánh giá bằng Hiển vi điện tử quét (SEM) kết hợp với kính hiển vi ion FIB-SEM Tescan Lyra3GMU được trang bị với nhiều bộ dò EDS, EBSD, STEM, EBIC và TOF-SIMS. Do tính không dẫn điện của iosimenol, các phân tử của nó tích điện dẫn đến làm hỏng ảnh SEM. Do đó, các mẫu được phủ với lớp mỏng bạch kim để loại bỏ hiệu quả điện tích để thu được ảnh SEM chất lượng cao.

Mật độ khung (thật) của vật liệu được đo sử dụng tỷ trọng kế héli Micromeritics Multivolume Pycnometer 1305 và sử dụng dụng cụ đo độ rỗng thủy ngân Micromeritics AutoPore IV.

Mật độ (trọng lực) biểu kiến, tức là mật độ bao trùm tất cả các lỗ rỗng hoặc khe rỗng mở hoặc đóng hoặc cũng được đo.

Ba mẫu iosimenol được phân tích. Kết quả thử nghiệm của từng mẫu riêng thu

được từ mật độ khung (phương pháp tỷ trọng hêli và phương pháp đo độ rỗng xâm nhập thủy ngân) và tỷ trọng biểu kiến được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Bảng 4: So sánh khung và mật độ biểu kiến (thực) của tinh thể và iosimenol API sấy phun				
Mẫu		ρ_{He} [g cm ⁻³]	ρ_{Hg} [g cm ⁻³]	ρ_a [g cm ⁻³]
I-1	JM-280415; siêu âm, tinh thể hóa	2,3700	2,3032	1,057
I-2	PSD 420131115/165; sấy phun	2,1974	1,9837	1,193
I-3	JM-210415TKR; tinh thể hóa	2,4022	2,3624	1,135
Mật độ khung ρ_{He} bằng phương pháp tỷ trọng hêli, mật độ khung ρ_{Hg} bằng phương pháp đo độ rỗng thủy ngân, mật độ biểu kiến ρ_a				

Mật độ khung hơi thấp hơn bằng phương pháp đo độ rỗng thủy ngân được quan sát so với mật độ khung bằng thiết bị đo tỷ trọng hêli. Sự khác nhau này là do đặc điểm vật lý của mẫu dò được dùng. Hêli nhỏ hơn và nhanh hơn có khả năng thăm dò cả lỗ rỗng mà có thể tiếp cận chỉ qua cổ rất hẹp. Dựa trên sự khác biệt nhỏ giữa các mật độ, tác giả có thể giả định rằng số lượng cổ hẹp (không tiếp cận được đối với thủy ngân) là rất thấp.

Các giả định về mật độ khung chỉ ra sự suy yếu đáng kể của mẫu sấy phun I-2, mà có thể được hiểu là sự tồn tại của độ xốp đóng, mà xảy ra khá thường xuyên ở các mẫu sấy phun. Độ xốp đóng còn được quan sát trong kính hiển vi điện tử, xem trên các Hình vẽ.

Đường cong xâm nhập của thủy ngân đối với mẫu I-1 thể hiện phần lớn thể tích xâm nhập của thủy ngân dưới áp suất, mà có thể hiểu là kích thước đặc trưng của cổ hẹp với giá trị nằm trong khoảng từ 200 đến 300 nm. Các giá trị này thống nhất với các đối tượng quan sát trong ảnh của mẫu I-1 (xem, Fig.2) trong đó khối sáu cạnh nhìn thấy rõ ràng cá thành mẫu kết tụ I-1 bằng khoảng từ 500 đến 2000 nm. Do các số này

rất phù hợp với các giá trị từ đường cong xâm nhập thủy ngân, tác giả có thể giả định rằng bề mặt của mẫu I-1 được tạo thành chỉ bằng hình dạng hình học của hạt không rỗng.

Ảnh của mẫu I-2 (xem, Fig.3 và Fig.4) thể hiện hai loại hạt cầu tạo thành bằng cách sấy phun. Một số hầu như nhẵn, một số hơi biến dạng. Mẫu I-2 thể hiện sự có mặt của số lượng đáng kể lỗ với kích thước cách đều khoảng 7 đến 20 nm.

Đường cong xâm nhập thủy ngân đối với mẫu I-3 thể hiện sự nạp đầy dần dưới của lỗ hình trụ tương ứng với đường kính bằng 100 nm, mà có thể được đặc trưng là các cổ hẹp tạo thành trong quá trình kết tụ hạt của mẫu I-3 (xem, Fig.5, Fig.6).

Bản chất của tinh thể

XRPD, Hiển vi điện tử quét (SEM) kết hợp với kính hiển vi ion FIB-SEM, mật độ khung được thực hiện để xác định vật liệu thu được bằng cách tinh thể hóa iosimenol thô khử ion theo sáng chế. Kết quả thu được xác nhận cấu trúc tinh thể của iosimenol, tính đồng đều của pha tinh thể thu được, tức là tinh thể chỉ chứa một đa hình.

Các mẫu tinh thể của iosimenol, mà được điều chế bằng cách tinh thể hóa dưới các điều kiện khác nhau, thể hiện nhiều xạ bột tia X tương đồng. Tế bào đơn vị của tinh thể được đặc trưng là nhóm không gian đơn nghiêng $P2_1/a$, với các thông số sau:

$$a = 21,8919(16) \text{ \AA}, \alpha = 90^\circ$$

$$b = 9,8210(9) \text{ \AA}, \beta = 94,955(1)^\circ$$

$$c = 20,0233(12) \text{ \AA}, \gamma = 90^\circ$$

Hiển vi điện tử quét (SEM) kết hợp với kính hiển vi ion FIB-SEM tạo ra ảnh chất rắn iosimenol và chúng được điều chế thông qua việc tinh thể hóa theo sáng chế thể hiện hình học thường cho pha tinh thể. Tinh thể được tổ chức thành khối bốn cạnh hoặc sáu cạnh cấu thành chất kết tụ.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Vai trò của tinh thể hóa theo sáng chế hoặc là để thay thế toàn bộ công nghệ tinh chế HPLC hiện tại mà rất đắt hoặc để dùng kết hợp với tinh chế HLPC cơ bản đơn giản hóa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

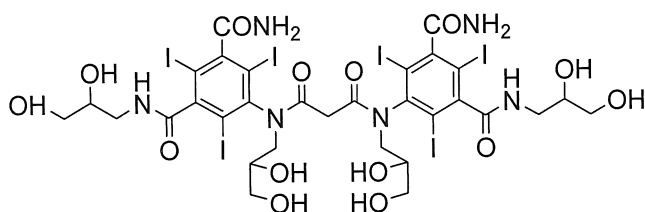
1. Tinh thể của iosimenol khác biệt ở chỗ:

(i) mẫu nhiễu xạ bột tia X có bốn hoặc nhiều đỉnh $2\theta \pm 0,2$ và được chọn từ $8,1^\circ$, $9,6^\circ$, $9,9^\circ$, $10,0^\circ$, $10,7^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $18,0^\circ$, $18,6^\circ$, $18,9^\circ$, $20,1^\circ$, $20,4^\circ$, $21,9^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$, $24,8^\circ$, $26,1^\circ$, $26,8^\circ$, $27,5^\circ$, $28,9^\circ$, $29,4^\circ$, $29,7^\circ$, $30,5^\circ$, $34,1^\circ$ và $34,6^\circ$, trong đó số đo của tinh thể này là ở nhiệt độ bằng 293 K; hoặc

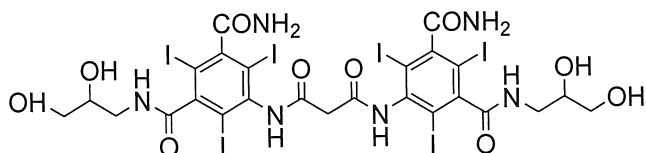
(ii) thông số tế bào đơn vị ở $T = 293\text{K}$ bằng như sau: $a = 21,8919(16)$ Å, $b = 9,8210(9)$ Å, $c = 20,0233(12)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 94,955(1)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, thể tích $4289(6)$ Å³ và nhóm không gian P21/a đơn nghiêng.

2. Tinh thể của iosimenol theo điểm 1 khác biệt ở chỗ mẫu nhiễu xạ bột tia X có bốn hoặc nhiều đỉnh $2\theta \pm 0,2$ và được chọn từ $8,1^\circ$, $20,4^\circ$, $21,9^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$, $26,8^\circ$ và $30,5^\circ$, trong đó số đo của tinh thể này là ở nhiệt độ bằng 293 K.

3. Quy trình điều chế iosimenol có công thức:



bao gồm việc cho CVI có công thức:



phản ứng với chất alkyl hóa tạo ra nhóm 2,3-dihydroxypropyl với sự có mặt của bazơ vô cơ trong dung môi bao gồm 2-metoxyetanol.

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó chất alkyl hóa tạo ra nhóm 2,3-dihydroxypropyl

(i) được chọn từ nhóm bao gồm 3-halo-1,2-propandiol và glyxidol; và/hoặc

(ii) là 3-halo-1,2-propandiol.

5. Quy trình theo điểm 3 hoặc 4, trong đó bazơ vô cơ

(i) được chọn từ nhóm bao gồm hydroxit của kim loại kiềm và hydroxit của kim loại

kiềm thổ; và/hoặc

(ii) là lithi hydroxit, canxi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit hoặc hỗn hợp của chúng.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 5, trong đó phản ứng để điều chế iosimenol được thực hiện với sự có mặt của halogen kim loại ngoài bazơ vô cơ.

7. Quy trình theo điểm 6, trong đó halogen kim loại được chọn từ nhóm bao gồm CaCl_2 , ZnCl_2 và MgCl_2 .

8. Quy trình điều chế iosimenol tinh thể từ dung dịch bão hòa hoặc siêu bão hòa của hợp chất này bao gồm:

bước 1: tạo huyền phù iosimenol khử ion trong hỗn hợp dung môi bao gồm (i) một hoặc nhiều dung môi hữu cơ được chọn từ C_1 - C_6 alkanol mạch thẳng hoặc mạch nhánh, alkoxyalkanol, C_2 - C_8 ete béo và C_4 - C_6 ete mạch vòng và (ii) nước,

bước 2: cho hỗn hợp trải qua quá trình gia nhiệt và/hoặc siêu âm để tạo ra hỗn hợp hòa tan hoàn toàn,

bước 3: tiếp tục cho dung dịch trải qua quá trình gia nhiệt và/hoặc siêu âm giống hoặc khác để làm lắng tinh thể, và

bước 4: gom tinh thể thu được trên phễu lọc.

9. Quy trình theo điểm 8, trong đó việc gia nhiệt ở bước 2 và/hoặc bước 3 được thực hiện bằng vi sóng.

10. Quy trình theo điểm 8 hoặc 9, trong đó (các) dung môi hữu cơ trong bước 1 được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, i-butanol, sec-butanol, tert-butanol, pentanol bao gồm isoamylalcohol, hexanol và 2-metoxyetanol, 2-etoxyetanol, 1-metoxy-2-propanol và 2-isopropoxyetanol.

11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, trong đó hỗn hợp dung môi trong bước 1 chứa đến 20% nước.

12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 11, trong đó nồng độ của iosimenol làm vật liệu khởi đầu trong bước 1 là 10% khối lượng/thể tích đến 60% khối lượng/thể tích.

13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 12, trong đó quá trình tinh thể hóa trong bước 3 có thể bắt đầu bằng cách thêm hạt tinh thể của iosimenol trong khi hoặc sau khi tăng nhiệt độ.
14. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 13, trong đó trometamol được dùng để đệm pH trong quá trình tinh thể hóa.
15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 14, trong đó các bước 2 và 3 được thực hiện ở 70°C đến 140°C.

Fig.1

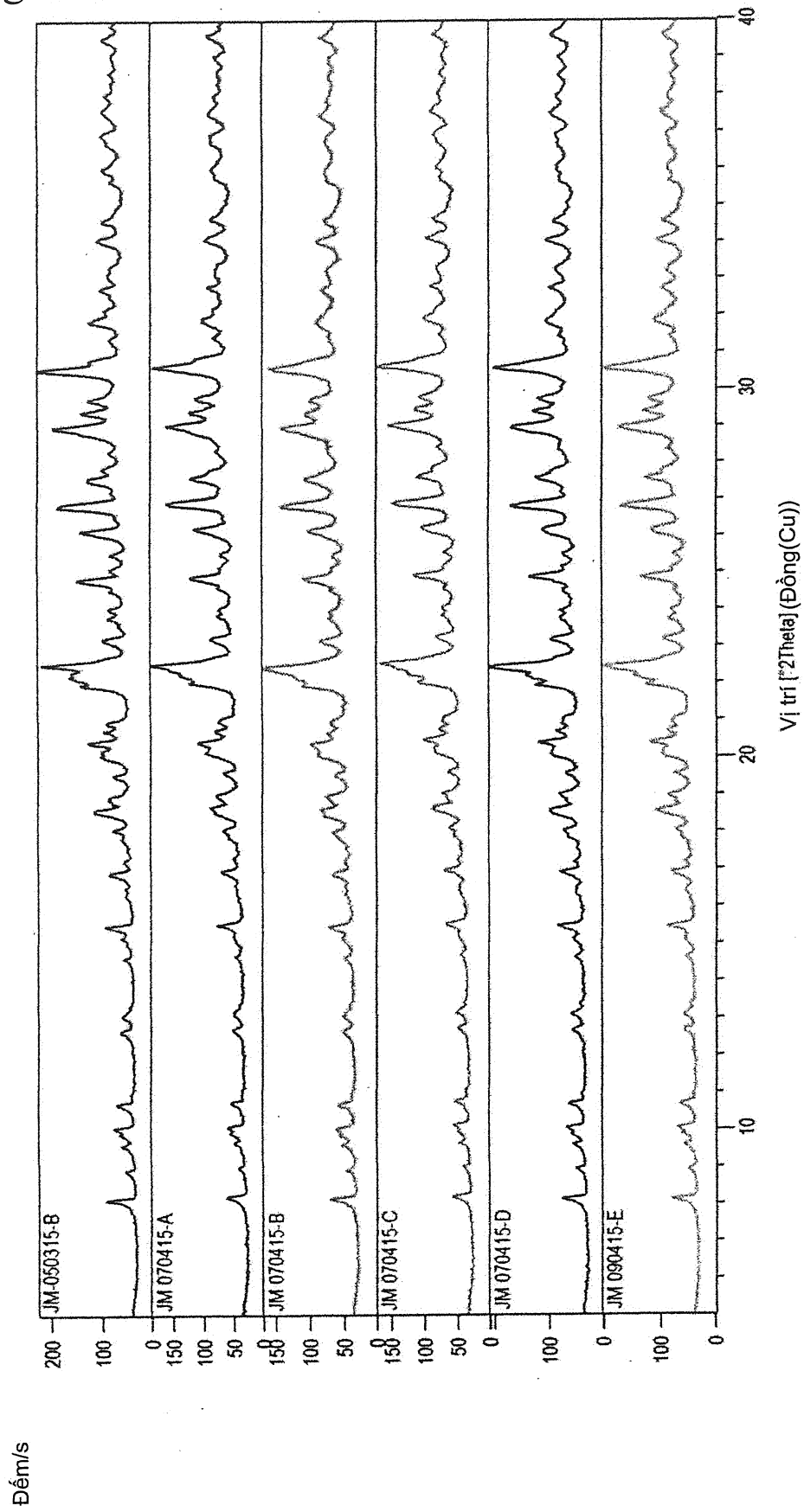


Fig.2

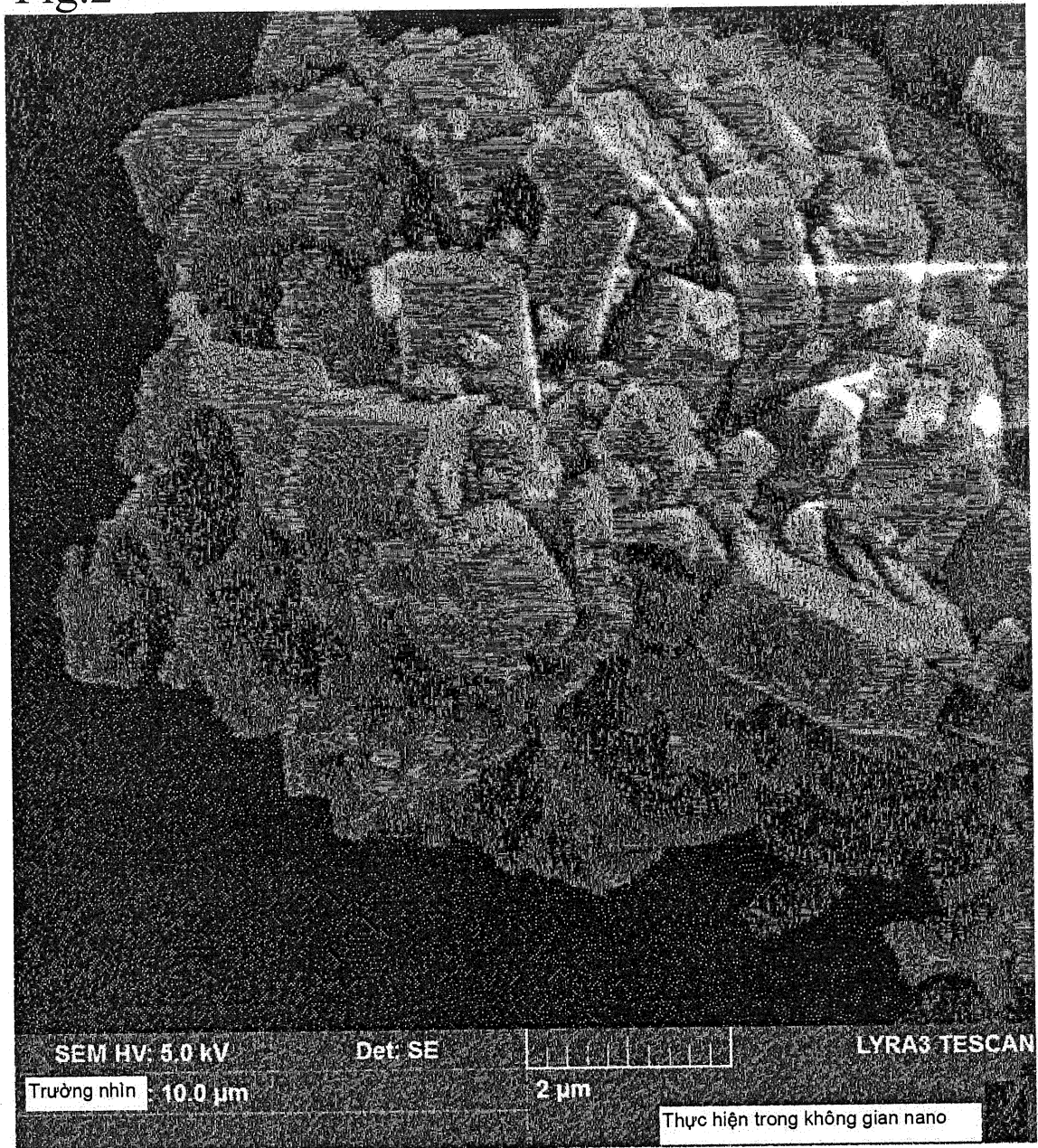


Fig.3

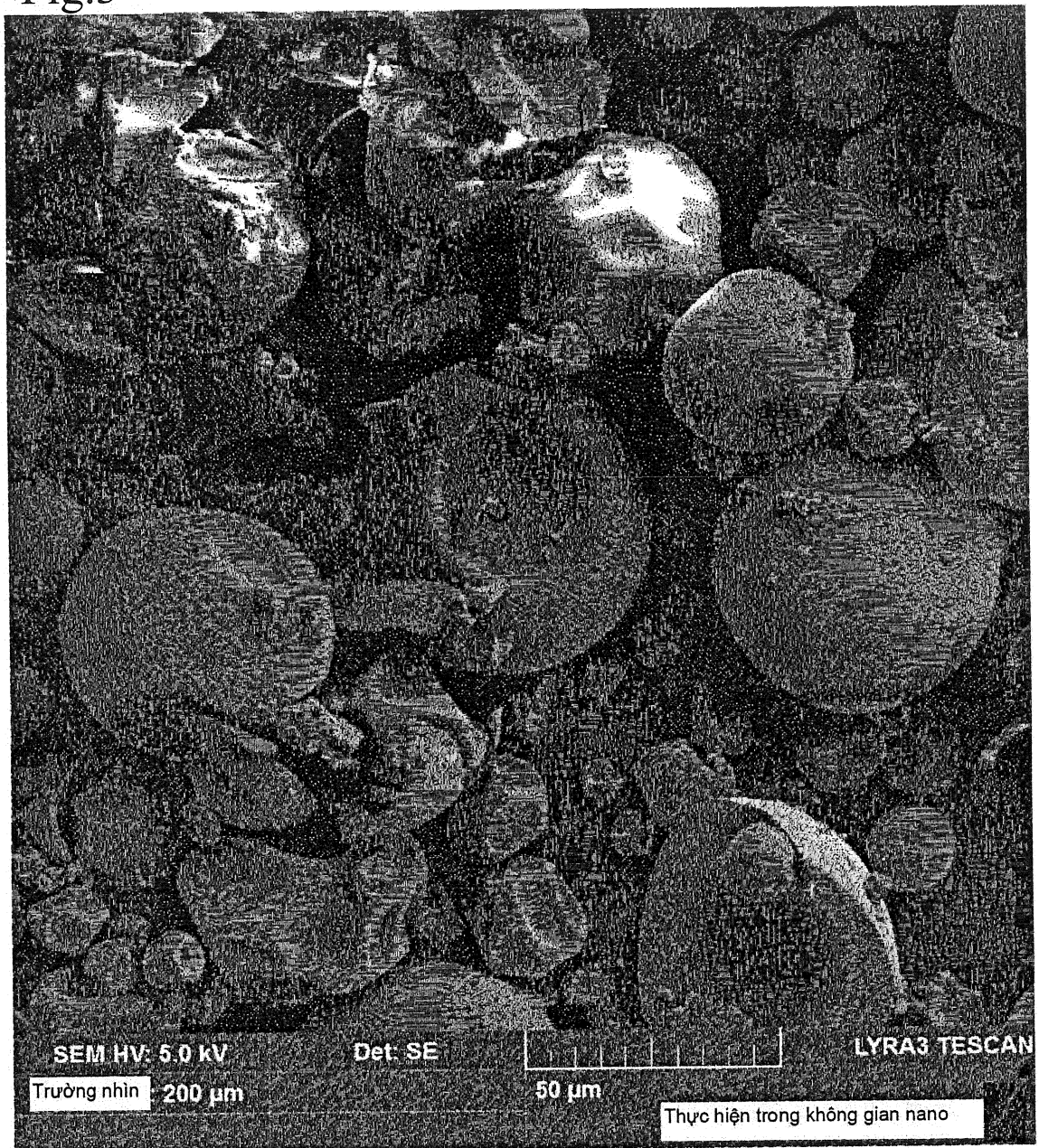


Fig.4

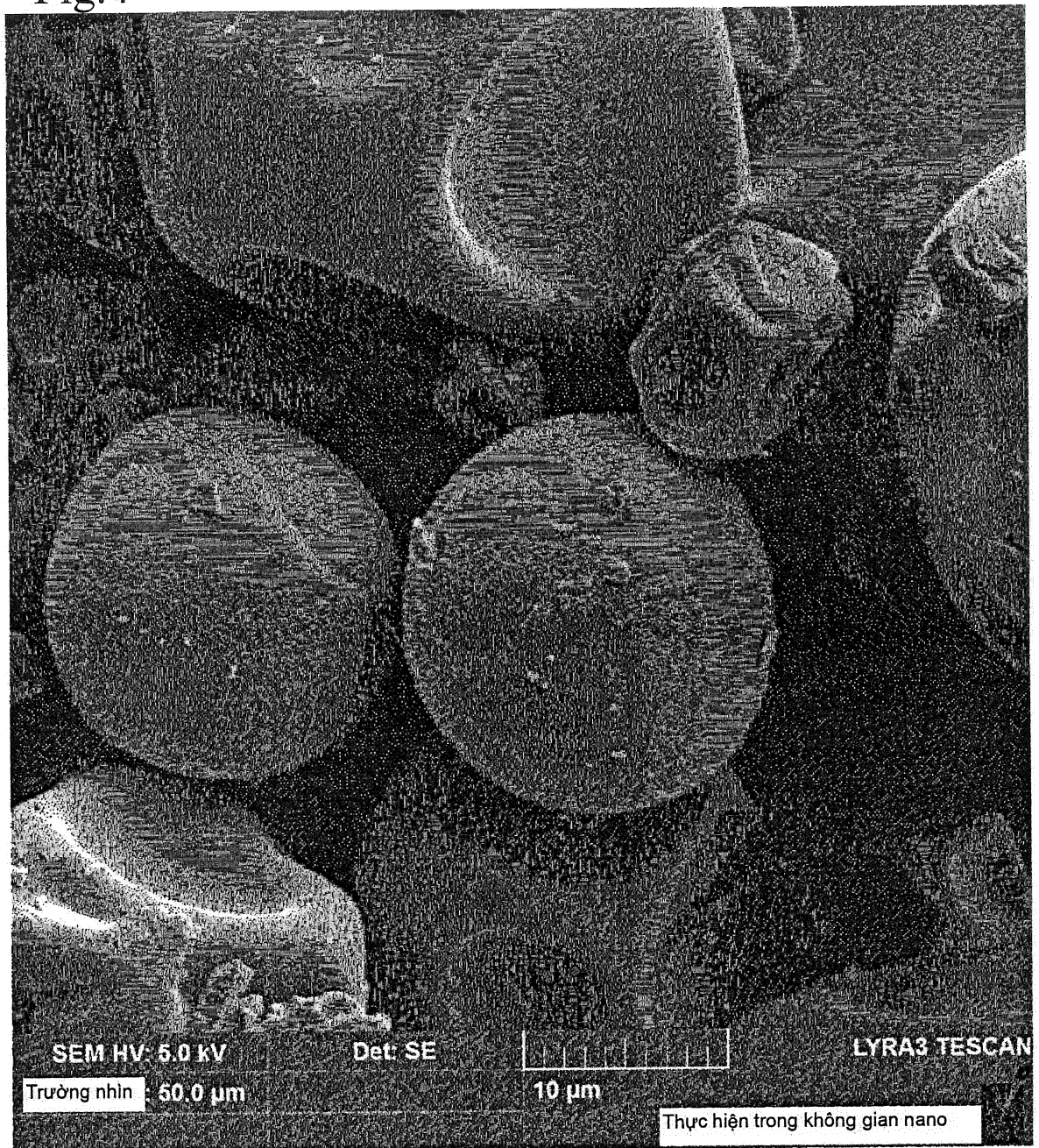


Fig.5

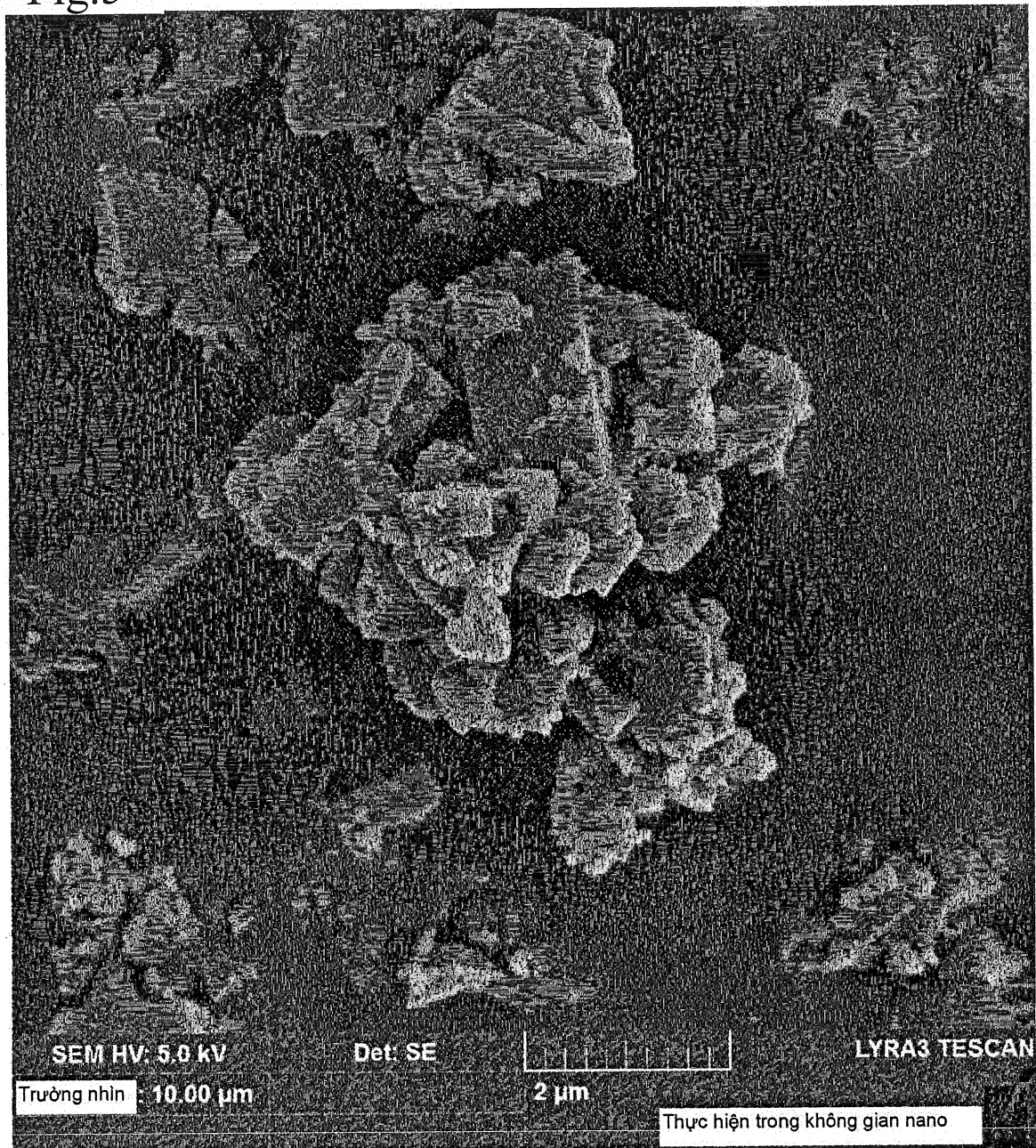


Fig.6

