



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113087680 A

(43)申请公布日 2021.07.09

(21)申请号 202010016958.5

(22)申请日 2020.01.08

(71)申请人 威智医药有限公司

地址 277514 山东省枣庄市滕州市生物医  
药产业园威智大道88号

(72)发明人 孙亚洲 拉杰斯·萨胡 魏彦君  
孔猛 黄长全 邢艳平 徐青景

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283  
代理人 胡美强 邹玲

(51) Int. Cl.

C07D 257/02(2006.01)

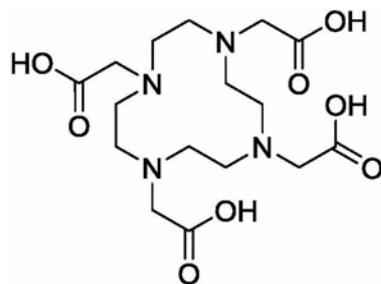
权利要求书4页 说明书8页 附图11页

(54)发明名称

DOTA晶型及其制备方法

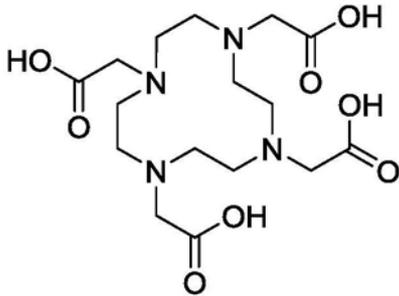
(57)摘要

本发明公开了DOTA晶型I、II和III及其制备方法。本发明DOTA的晶型制备方法简单,具有较好的溶解性、稳定性和不易引湿性,对优化和开发后续的合成工艺具有重要的价值。



DOTA

1. 一种DOTA的晶型I, 其以 $2\theta$ 角表示的X-射线粉末衍射, 在 $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征衍射峰



**DOTA**

2. 如权利要求1所述的DOTA的晶型I, 其特征在于, 所述DOTA的晶型I的X-射线粉末衍射图中X-射线衍射特征峰和相对强度如下表所示:

序号	$2\theta(\text{\AA})$	相对强度%
1	$9.8^\circ \pm 0.2^\circ$	35.1%
2	$14.2^\circ \pm 0.2^\circ$	35.7%
3	$19.7^\circ \pm 0.2^\circ$	68.7%
4	$20.4^\circ \pm 0.2^\circ$	100%
5	$22.3^\circ \pm 0.2^\circ$	57.2%
6	$22.8^\circ \pm 0.2^\circ$	42.1%
7	$25.1^\circ \pm 0.2^\circ$	24.8%
8	$26.9^\circ \pm 0.2^\circ$	28.6%
9	$27.4^\circ \pm 0.2^\circ$	22.7%
10	$28.6^\circ \pm 0.2^\circ$	16.2%

和/或, 所述DOTA的晶型I的红外吸收光谱图中特征吸收峰和官能团振动类型如下表所示:

序号	波长( $\text{cm}^{-1}$ )	官能团
1	3441	COO-H 伸缩振动
2	3112	
3	1740	C=O 伸缩振动
4	1646	

和/或, 所述DOTA的晶型I的差示扫描量热法图中在 $275.3^\circ\text{C}$ 处有吸收峰。

3. 如权利要求2所述的DOTA的晶型I, 其特征在于, 所述DOTA的晶型I的X-射线粉末衍射图如图1所示;

和/或, 所述DOTA的晶型I的红外吸收光谱图如图2所示;

和/或, 所述DOTA的晶型I的差示扫描量热法图如图3所示。

4. 如权利要求1至3任一项所述的DOTA的晶型I的制备方法, 其包括以下步骤: 在30-35

℃下,制备DOTA化合物的水和乙醇混合物,搅拌所述混合物使固体析出;收集析出固体;将所述固体真空干燥,即得。

5.如权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述制备DOTA的水和乙醇混合物的步骤包括:向DOTA化合物的水溶液中滴加乙醇;

和/或,所述水和DOTA化合物的质量体积比为3-5mL/g,优选为4mL/g;

和/或,所述乙醇和DOTA化合物的质量体积比为10-12mL/g,优选为12mL/g;

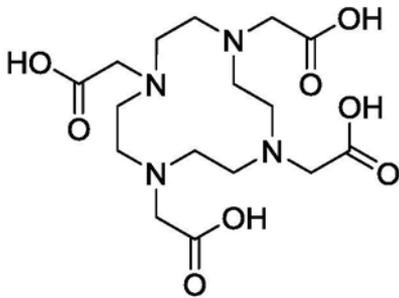
和/或,所述水和乙醇的体积比为1:2-1:3,优选为1:3;

和/或,所述DOTA化合物的纯度为99%以上,优选为99.9%以上;

和/或,所述水为超纯水;

和/或,所述真空干燥在50-55℃下进行。

6.一种DOTA的晶型II,其以 $2\theta$ 角表示的X-射线粉末衍射,在 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征衍射峰



**DOTA**

7.如权利要求6所述的DOTA的晶型II,其特征在于,所述DOTA的晶型II的X-射线粉末衍射图中X-射线衍射特征峰和相对强度如下表所示:

序号	$2\theta(\text{Å})$	相对强度%
1	$12.7^\circ \pm 0.2^\circ$	31.9%
2	$14.2^\circ \pm 0.2^\circ$	39.9%
3	$14.9^\circ \pm 0.2^\circ$	44.9%
4	$18.7^\circ \pm 0.2^\circ$	48.2%
5	$19.7^\circ \pm 0.2^\circ$	57.9%
6	$21.1^\circ \pm 0.2^\circ$	46.3%
7	$22.2^\circ \pm 0.2^\circ$	100%
8	$23.5^\circ \pm 0.2^\circ$	62.0%
9	$26.2^\circ \pm 0.2^\circ$	31.8%
10	$27.2^\circ \pm 0.2^\circ$	41.8%

和/或,所述DOTA的晶型II的红外吸收光谱图中特征吸收峰和官能团振动类型如下表所示:

序号	吸收峰波长( $\text{cm}^{-1}$ )	官能团
1	3502	COO-H 伸缩振动
2	3447	
3	1685	C=O 伸缩振动

;

和/或,所述DOTA的晶型II的差示扫描量热法图中在276.9°C处有吸收峰。

8.如权利要求7所述的DOTA的晶型II,其特征在于,所述DOTA的晶型II的X-射线粉末衍射图如图4或图7所示;

和/或,所述DOTA的晶型II的红外吸收光谱图如图5或图8所示;

和/或,所述DOTA的晶型II的差示扫描量热法如图6或图9所示。

9.如权利要求6至8任一项所述的DOTA的晶型II的制备方法,其包括以下步骤:在50-55°C或70-80°C下,制备DOTA化合物的水和乙醇混合物,搅拌所述混合物使固体析出;收集析出固体;将所述固体真空干燥,即得。

10.如权利要求9所述的制备方法,其特征在于,所述制备DOTA化合物的水和乙醇混合物的步骤包括:向DOTA化合物的水溶液中滴加乙醇;

和/或,所述水和DOTA化合物的质量体积比为3-5mL/g,优选为4mL/g;

和/或,所述乙醇和DOTA化合物的质量体积比为10-12mL/g,优选为12mL/g;

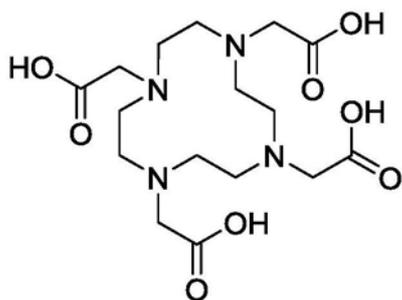
和/或,所述水和乙醇的体积比为1:2-1:3,优选为1:3;

和/或,所述DOTA化合物的纯度为99%以上,优选为99.9%以上;

和/或,所述水为超纯水;

和/或,所述真空干燥在50-55°C下进行。

11.一种DOTA的晶型III,其以 $2\theta$ 角表示的X-射线粉末衍射,在 $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征衍射峰



**DOTA**

。

12.如权利要求11所述的DOTA的晶型III,其特征在于,所述DOTA的晶型III的X-射线粉末衍射图中X-射线衍射特征峰和相对强度如下表所示:

序号	2 $\theta$ ( $^{\circ}$ )	Area%
1	9.0 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	52.7%
2	13.5 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	64.3%
3	17.8 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	22.7%
4	18.1 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	20.2%
5	18.6 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	61.8%
6	19.0 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	39.8%
7	21.3 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	33.0%
8	22.8 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	40.3%
9	27.1 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	100.0%
10	29.9 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	31.1%

;

和/或,所述DOTA的晶型III的红外吸收光谱图中特征吸收峰和官能团振动类型如下表所示:

序号	波长( $\text{cm}^{-1}$ )	官能团
1	3442	COO-H 伸缩振动
2	3112	
3	1740	C=O 伸缩振动
4	1646	

;

和/或,所述DOTA的晶型III的差示扫描量热法图中在285.3 $^{\circ}$ C处有吸收峰。

13. 如权利要求12所述的DOTA的晶型III,其特征在于,所述DOTA的晶型III的X-射线粉末衍射图如图10所示;

和/或,所述DOTA的晶型III的差示扫描量热法图如图11所示。

14. 如权利要求11至13任一项所述的DOTA的晶型III的制备方法,其包括以下步骤:在30-35 $^{\circ}$ C下,制备DOTA化合物的水和乙醇混合物,搅拌所述混合物使固体析出;收集析出固体;将所述固体旋转蒸发仪干燥,即得。

15. 如权利要求14所述的制备方法,其特征在于,所述制备DOTA化合物的水和乙醇混合物的步骤包括:向DOTA化合物的水溶液中滴加乙醇;

和/或,所述水和DOTA化合物的质量体积比为3-5mL/g,优选为4mL/g;

和/或,所述乙醇和DOTA化合物的质量体积比为10-12mL/g,优选为12mL/g;

和/或,所述水和乙醇的体积比为1:2-1:3,优选为1:3;

和/或,所述DOTA化合物的纯度为99%以上,优选为99.9%以上;

和/或,所述水为超纯水;

和/或,所述旋转蒸发仪干燥在50-55 $^{\circ}$ C下进行。

## DOTA晶型及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及DOTA晶型I、II和III及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 钆特酸核磁共振造影剂是一种广泛用于临床上的注射液，它是由Gd(III)与DOTA形成的络合物，具有水溶性好、透压低和化学性质稳定等特点，能广泛应用于血管造影、静脉造影和胃肠造影等，但是必须用高纯的DOTA来制备钆特酸。因此，研究DOTA的纯化方法非常必要，进行其纯化过程中发现，在不同的条件下会得到不同晶型的DOTA。

[0003] 目前文献报道含有结晶步骤的DOTA制备或纯化方法，主要有：

[0004] 1991年Clarke和A.Martel(*Inorganica Chimica Acta*, 190, pp 27-36)采用离子交换树脂除盐后浓缩滤液，用盐酸调节pH后采用热水重结晶纯化得到产品。

[0005] Sherry在世界专利W08602352中提出DOTA的纯化方法。采用水-乙醇对DOTA的粗品进行重结晶。

[0006] CN1130189A描述了DOTA的制备及纯化方法。在该发明中用1,4,7,10-四氮杂环十二烷四盐酸盐和氯乙酸在pH=9-10的条件下反应后，用水-乙醇对DOTA的钠盐进行重结晶，最后在强酸性阳离子交换树脂(H<sup>+</sup>)上纯化。

[0007] CN102659702B采用水与乙醇的混合物在较低的温度下对含有氯化钠的DOTA·2HCl粗品进行两次结晶，得到精制的DOTA·2HCl；得到的精制的DOTA·2HCl用强碱性阴离子交换树脂处理，使DOTA吸附在树脂上，或者用强酸性阳离子交换树脂处理，最后用酸或碱溶液淋洗，得到高纯DOTA。

[0008] 但是，上述DOTA制备或纯化方法均未能得到DOTA的晶型。

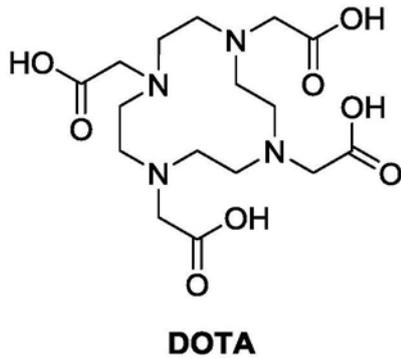
### 发明内容

[0009] 本发明提供了DOTA晶型I、II和III及其制备方法。本发明DOTA的晶型制备方法简单，具有较好的溶解性、稳定性和不易引湿性，对优化和开发后续的合成工艺具有重要的价值。

[0010] 本发明通过下述技术方案解决上述技术问题：

[0011] 本发明提供了一种DOTA的晶型I，其以2 $\theta$ 角表示的X-射线粉末衍射，在9.8°±0.2°、14.2°±0.2°、19.7°±0.2°、20.4°±0.2°、22.3°±0.2°、22.8°±0.2°、25.1°±0.2°、26.9°±0.2°、27.4°±0.2°、28.6°±0.2°处有特征衍射峰

[0012]



[0013] 本发明中,所述DOTA的晶型I的X-射线粉末衍射图中X-射线衍射特征峰和相对强度如表1所示:

[0014] 表1

[0015]

序号	2 $\theta$ ( $^{\circ}$ )	相对强度%
1	9.8 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	35.1%
2	14.2 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	35.7%
3	19.7 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	68.7%
4	20.4 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	100%
5	22.3 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	57.2%
6	22.8 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	42.1%
7	25.1 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	24.8%
8	26.9 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	28.6%
9	27.4 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	22.7%
10	28.6 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	16.2%

[0016] 本发明中,所述DOTA的晶型I的X-射线粉末衍射图还可如图1所示。

[0017] 本发明中,所述X-射线粉末衍射使用Cu靶的K $\alpha$ 谱线测得。

[0018] 本发明中,所述DOTA的晶型I的红外吸收光谱(IR)图中特征吸收峰和官能团振动类型如表2所示:

[0019] 表2

[0020]

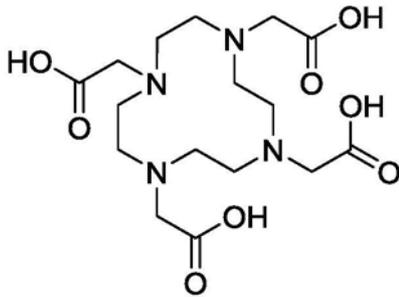
序号	波长( $\text{cm}^{-1}$ )	官能团
1	3441	COO-H 伸缩振动
2	3112	
3	1740	C=O 伸缩振动
4	1646	

[0021] 本发明中,所述DOTA的晶型I的红外吸收光谱(IR)图还可如图2所示。

[0022] 本发明中,所述DOTA的晶型I的差示扫描量热法(DSC)图中在275.3 $^{\circ}$ C处有吸收峰。

[0023] 本发明中,所述DOTA的晶型I的差示扫描量热法(DSC)图还可如图3所示。

[0024] 本发明中,本发明提供了一种DOTA的晶型II,其以2 $\theta$ 角表示的X-射线粉末衍射,在12.7 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、14.2 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、14.9 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、18.7 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、19.7 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、21.1 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、22.2 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、23.5 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、26.2 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、27.2 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征衍射峰



[0025]

**DOTA**

[0026] 本发明中,所述DOTA的晶型II的X-射线粉末衍射图中X-射线衍射特征峰和相对强度如表3所示:

[0027] 表3

序号	2 $\theta$ ( $^{\circ}$ )	相对强度%
1	12.7 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	31.9%
2	14.2 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	39.9%
3	14.9 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	44.9%
4	18.7 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	48.2%
5	19.7 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	57.9%
6	21.1 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	46.3%
7	22.2 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	100%
8	23.5 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	62.0%
9	26.2 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	31.8%
10	27.2 $^{\circ}$ $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	41.8%

[0030] 本发明中,所述DOTA的晶型II的X-射线粉末衍射图还可如图4或图7所示。

[0031] 本发明中,所述X-射线粉末衍射使用Cu靶的K $\alpha$ 谱线测得。

[0032] 本发明中,所述DOTA的晶型II的红外吸收光谱(IR)图中特征吸收峰和官能团振动类型如表4所示:

[0033] 表4

序号	吸收峰波长( $\text{cm}^{-1}$ )	官能团
1	3502	COO-H 伸缩振动
2	3447	
3	1685	C=O 伸缩振动

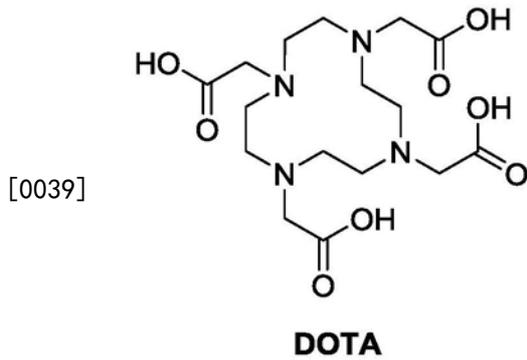
[0035] 本发明中,所述DOTA的晶型II的红外吸收光谱(IR)图还可如图5或图8所示。

[0036] 本发明中,所述DOTA的晶型II的差示扫描量热法(DSC)图中在276.9 $^{\circ}$ C处有吸收峰。

[0037] 本发明中,所述DOTA的晶型II的差示扫描量热法(DSC)图还可如图6或图9所示。

[0038] 本发明提供了一种DOTA的晶型III,其以2 $\theta$ 角表示的X-射线粉末衍射,在9.0 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、13.5 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、17.8 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、18.1 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、18.6 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、19.0 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、21.3 $^{\circ}$  $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、

22.8°±0.2°、27.1°±0.2°、29.9°±0.2°处有特征衍射峰



[0040] 本发明中,所述DOTA的晶型III的X-射线粉末衍射图中X-射线衍射特征峰和相对强度如表5所示:

[0041] 表5

[0042]

序号	2θ(°)	Area%
1	9.0°±0.2°	52.7%
2	13.5°±0.2°	64.3%
3	17.8°±0.2°	22.7%
4	18.1°±0.2°	20.2%
5	18.6°±0.2°	61.8%
6	19.0°±0.2°	39.8%
7	21.3°±0.2°	33.0%
8	22.8°±0.2°	40.3%
9	27.1°±0.2°	100.0%
10	29.9°±0.2°	31.1%

[0043] 本发明中,所述DOTA的晶型III的X-射线粉末衍射图还可如图10所示。

[0044] 本发明中,所述X-射线粉末衍射使用Cu靶的K $\alpha$ 谱线测得。

[0045] 本发明中,所述DOTA的晶型III的红外吸收光谱(IR)图中特征吸收峰和官能团振动类型如表6所示:

[0046] 表6

[0047]

序号	波长(cm <sup>-1</sup> )	官能团
1	3442	COO-H 伸缩振动
2	3112	
3	1740	C=O 伸缩振动
4	1646	

[0048] 本发明中,所述DOTA的晶型III的差示扫描量热法(DSC)图中在285.3°C处有吸收峰。

[0049] 本发明中,所述DOTA的晶型III的差示扫描量热法(DSC)图还可如图11所示。

[0050] 本发明提供了一种DOTA的晶型I的制备方法,其包括以下步骤:在30-35°C下,制备DOTA化合物的水和乙醇混合物,搅拌所述混合物使固体析出;收集析出固体;将所述固体真

空干燥,即得。

[0051] 本发明中,所述制备DOTA化合物的水和乙醇混合物的步骤优选地包括:向DOTA化合物的水溶液中滴加乙醇。

[0052] 本发明中,所述水和DOTA化合物的质量体积比优选为3-5mL/g,更优选为4mL/g。

[0053] 本发明中,所述乙醇和DOTA化合物的质量体积比优选为10-12mL/g,更优选为12mL/g。

[0054] 本发明中,所述水和乙醇的体积比优选为1:2-1:3,更优选为1:3。

[0055] 本发明中,所述DOTA化合物的纯度优选为99%以上,更优选为99.9%以上。

[0056] 本发明中,所述水优选为超纯水。

[0057] 本发明中,所述真空干燥优选在50-55℃下进行。

[0058] 本发明提供了一种DOTA的晶型II的制备方法,其包括以下步骤:在50-55℃或70-80℃下,制备DOTA化合物的水和乙醇混合物,搅拌所述混合物使固体析出;收集析出固体;将所述固体真空干燥,即得。

[0059] 本发明中,所述制备DOTA化合物的水和乙醇混合物的步骤优选地包括:向DOTA化合物的水溶液中滴加乙醇。

[0060] 本发明中,所述水和DOTA化合物的质量体积比优选为3-5mL/g,更优选为4mL/g。

[0061] 本发明中,所述乙醇和DOTA化合物的质量体积比优选为10-12mL/g,更优选为12mL/g。

[0062] 本发明中,所述水和乙醇的体积比优选为1:2-1:3,更优选为1:3。

[0063] 本发明中,所述DOTA化合物的纯度优选为99%以上,更优选为99.9%以上。

[0064] 本发明中,所述水优选为超纯水。

[0065] 本发明中,所述真空干燥优选在50-55℃下进行。

[0066] 本发明提供了一种DOTA的晶型III的制备方法,其包括以下步骤:在30-35℃下,制备DOTA化合物的水和乙醇混合物,搅拌所述混合物使固体析出;收集析出固体;将所述固体旋转蒸发仪干燥,即得。

[0067] 本发明中,所述制备DOTA化合物的水和乙醇混合物的步骤优选地包括:向DOTA化合物的水溶液中滴加乙醇。

[0068] 本发明中,所述水和DOTA化合物的质量体积比优选为3-5mL/g,更优选为4mL/g。

[0069] 本发明中,所述乙醇和DOTA化合物的质量体积比优选为10-12mL/g,更优选为12mL/g。

[0070] 本发明中,所述水和乙醇的体积比优选为1:2-1:3,更优选为1:3。

[0071] 本发明中,所述DOTA化合物的纯度优选为99%以上,更优选为99.9%以上。

[0072] 本发明中,所述水优选为超纯水。

[0073] 本发明中,所述旋转蒸发仪干燥优选在50-55℃下进行。

[0074] 在符合本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0075] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0076] 本发明的积极进步效果在于:本发明DOTA的晶型制备方法简单,所提供的DOTA的晶型具有较好的溶解性、稳定性和不易引湿性,对优化和开发后续的合成工艺具有重要的

价值。

### 附图说明

- [0077] 图1为实施例2制备的DOTA晶型I的X-射线粉末衍射图。  
[0078] 图2为实施例2制备的DOTA晶型I的红外吸收光谱图。  
[0079] 图3为实施例2制备的DOTA晶型I的差示扫描量热法图。  
[0080] 图4为实施例5制备的DOTA晶型II的X-射线粉末衍射图。  
[0081] 图5为实施例5制备的DOTA晶型II的红外吸收光谱图。  
[0082] 图6为实施例5制备的DOTA晶型II的差示扫描量热法图。  
[0083] 图7为实施例6制备的DOTA晶型II的X-射线粉末衍射图。  
[0084] 图8为实施例6制备的DOTA晶型II的红外吸收光谱图。  
[0085] 图9为实施例6制备的DOTA晶型II的差示扫描量热法图。  
[0086] 图10为实施例7制备的DOTA晶型III的X-射线粉末衍射图。  
[0087] 图11为实施例7制备的DOTA晶型III的差示扫描量热法图。

### 具体实施方式

[0088] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0089] 为了更好地理解本发明,下面结合实施例进一步阐述本发明的内容,但本发明的内容不仅仅局限于下面的实施例。

[0090] 测试方法

[0091] X-射线粉末衍射 (XRPD)

[0092] 仪器:XD6多晶X射线衍射仪

[0093] 测试方法:X射线管为Cu靶,X-射线高压为36KV,电流设定20mA,功率设定1.5KW,扫描角度范围 $3^{\circ}\sim 60^{\circ}$ ,步长为 $0.01^{\circ}$ ,扫描速度为0.5秒/步。

[0094] 红外吸收光谱 (IR)

[0095] 仪器:红外分光光度计

[0096] 测试方法:溴化钾压片法:取供试品、对照品各约1mg~2mg,在红外灯照射下,加干燥光谱级溴化钾约100mg~200mg (1:100),于玛瑙研钵中,研磨混匀,于压片机上压制成片,迅速于红外光谱仪上检测。所得光谱图中起始处的透光率T不得低于75%。供试品的红外图谱应与标准品的红外图谱相一致。

[0097] 差示扫描量热法分析 (DSC)

[0098] 仪器:差示扫描量热仪DSC6220

[0099] 测试方法:称量样品,将样品置于DSC铝制干锅中压片,温度从 $30^{\circ}\text{C}$ 加热至 $300^{\circ}\text{C}$ ,升温速度为 $10\text{cel}/\text{min}$ 。

[0100] 实施例1:DOTA纯品的制备:

[0101] 步骤1: $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ 时,向三口烧瓶(1000mL)中加入cyclen(172.7g,1mol),一水合氢氧化锂(369.2g,8.8mol),水(800mL)。 $5\sim 15^{\circ}\text{C}$ 下加入溴乙酸(611.4g,4.4mol)的水(300mL)溶

液。保温至5-15℃反应24h, TLC检测原料cyclen无剩余。向体系中加入36%盐酸(446.0g, 4.4mol), 加入乙醇(6L), 析出固体, 过滤, 所得固体用乙醇/水(体积比为3:1)体系重结晶纯化, 60℃干燥得到DOTA粗品347.7g, 收率90%。

[0102] 步骤2: 称取100.0g步骤1中得到的DOTA粗品, 加入超纯水的体积为300mL, 升温至50℃, 搅拌1h, 滴加900mL乙醇, 后降温至0-5℃搅拌1h, 过滤, 收集白色固体, 然后将白色固体中加入300mL的超纯水, 升温至50℃, 搅拌1h, 滴加900mL乙醇, 后降温至0-5℃搅拌1h, 过滤, 收集白色固体, 得到精制的DOTA。

[0103] 步骤3: 将步骤2中得到的精制的DOTA加入超纯水300mL并加入pH为4.5-5.5的氧化铝处理, 经过微滤, 滤孔为0.2μm, 再滴加900mL乙醇, 降温至0-5℃, 搅拌1h, 过滤, 收集白色固体, 即得DOTA纯品94.4g; 将得到的产品进行HPLC检测, 纯度: 99.93%, 收率: 94.4%。

[0104] 实施例2

[0105] 称取10.0g如实施例1制备的DOTA纯品, 加入超纯水40mL, 升温至30-35℃, 搅拌1h, 滴加乙醇120mL, 保持30-35℃, 搅拌析晶1h, 过滤, 收集白色固体, 在50-55℃下真空干燥, 得到DOTA晶型I。

[0106] 收率: 95.3%, HPLC纯度: 99.98%, 水分: 7.28%。

[0107] 实施例3

[0108] 称取10.0g如实施例1制备的DOTA纯品, 加入超纯水的50mL, 升温至30-35℃, 搅拌1h, 滴加乙醇100mL, 保持30-35℃, 搅拌析晶1h, 过滤, 收集白色固体, 在50-55℃下真空干燥, 得到DOTA晶型I。

[0109] 收率: 70.0%, HPLC纯度: 99.93%。

[0110] 实施例4

[0111] 称取10.0g如实施例1制备的DOTA纯品, 加入超纯水的30mL, 升温至30-35℃, 搅拌1h, 滴加乙醇120mL, 保持30-35℃, 搅拌析晶1h, 过滤, 收集白色固体, 在50-55℃下真空干燥, 得到DOTA晶型I。

[0112] 收率: 88.75%, HPLC纯度: 99.89%。

[0113] 实施例5

[0114] 称取10.0g如实施例1制备的DOTA纯品, 加入超纯水的40mL, 升温至50-55℃, 搅拌1h, 滴加120mL乙醇, 保持50-55℃, 搅拌析晶1h, 过滤, 收集白色固体, 在50-55℃下真空干燥, 得到DOTA晶型II。

[0115] 收率: 87.56%, HPLC纯度: 99.97%, 水分: 7.38%。

[0116] 实施例6

[0117] 称取10.0g如实施例1制备的DOTA纯品, 加入超纯水的40mL, 升温至70-80℃, 搅拌1h, 滴加120mL乙醇, 保持70-80℃, 搅拌析晶1h, 过滤, 收集白色固体, 在50-55℃下真空干燥, 得到DOTA晶型II。

[0118] 收率: 86.25%, HPLC纯度: 99.95%, 水分: 7.29%。

[0119] 实施例7

[0120] 称取10.0g如实施例1制备的DOTA纯品, 加入超纯水40mL, 升温至30-35℃, 搅拌1h, 滴加乙醇120mL, 保持30-35℃, 搅拌析晶1h, 过滤, 收集白色固体, 在50-55℃下旋转蒸发仪干燥, 得到DOTA晶型III。

[0121] 收率:89.37%,HPLC纯度:99.95%,水分:7.12%。

[0122] 效果实施例1:稳定性测试

[0123] 将实施例2制得的晶型I、实施例5制得的晶型II和实施例7制得的晶型III样品在室温条件(25℃±2℃)下放置7天,15天,30天,纯度数据无明显变化。

[0124] 测试结果显示:三种晶型稳定性一致,均很稳定。

[0125] 效果实施例2:溶解度测试

[0126] 称取研成细粉的实施例2制得的晶型I、实施例5制得的晶型II和实施例7制得的晶型III,溶解于25℃±2℃一定容量的溶剂中,每隔5分钟强力振摇30秒钟;观察30分钟内的溶解情况,如无目视可见得溶质颗粒或液滴时,即视为完全溶解,记录使用溶剂的体积。

[0127] 测试结果显示:三种晶型溶解度一致,易溶于水,不溶于甲醇、乙醇。

[0128] 效果实施例3引湿性测试

[0129] 取干燥的具塞玻璃称量瓶(外径为50mm,高为15mm),与试验前一天置于人工气候箱(设定温度为25℃±1℃,相对湿度为80%±2%)内,精密称定重量(m<sub>1</sub>)。取实施例2制得的晶型I、实施例5制得的晶型II和实施例7制得的晶型III,分别平铺于称量瓶中,厚度为1mm,精密称定重量(m<sub>2</sub>)。将称量瓶敞口,并与瓶盖同置于上述恒温恒湿条件下24小时。盖好称量瓶盖,精密称定重量(m<sub>3</sub>)。根据下式计算出增重百分比:

[0130] 增重百分比 =  $\frac{m_3 - m_2}{m_3 - m_1} \times 100\%$ ,测试结果如下表。

[0131] 表7:引湿性测试结果

	晶型I	晶型II	晶型III
[0132] 增重百分比	0.37%	1.5%	1.41%
[0133] 结论	略有引湿性	略有引湿性	略有引湿性

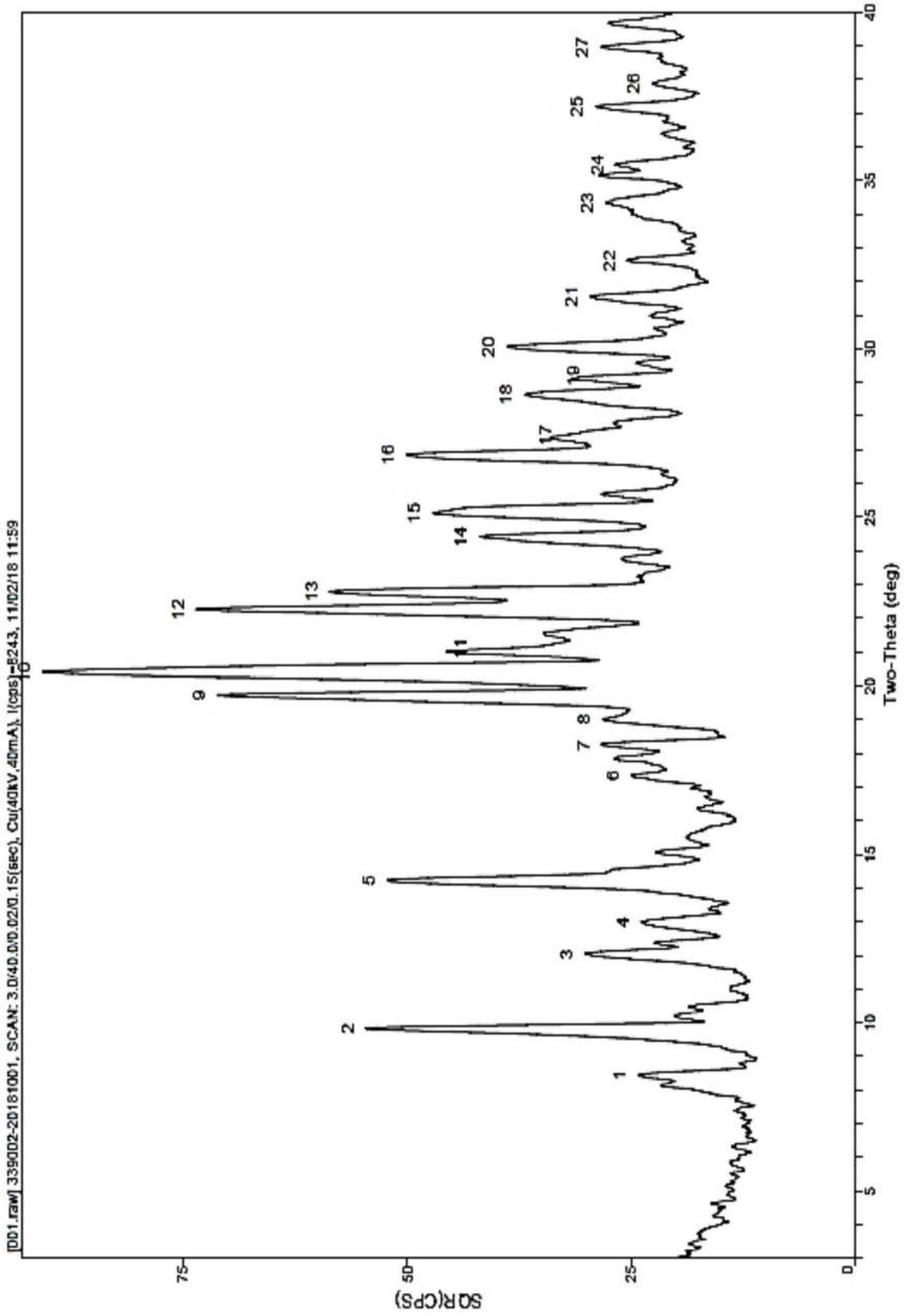


图1

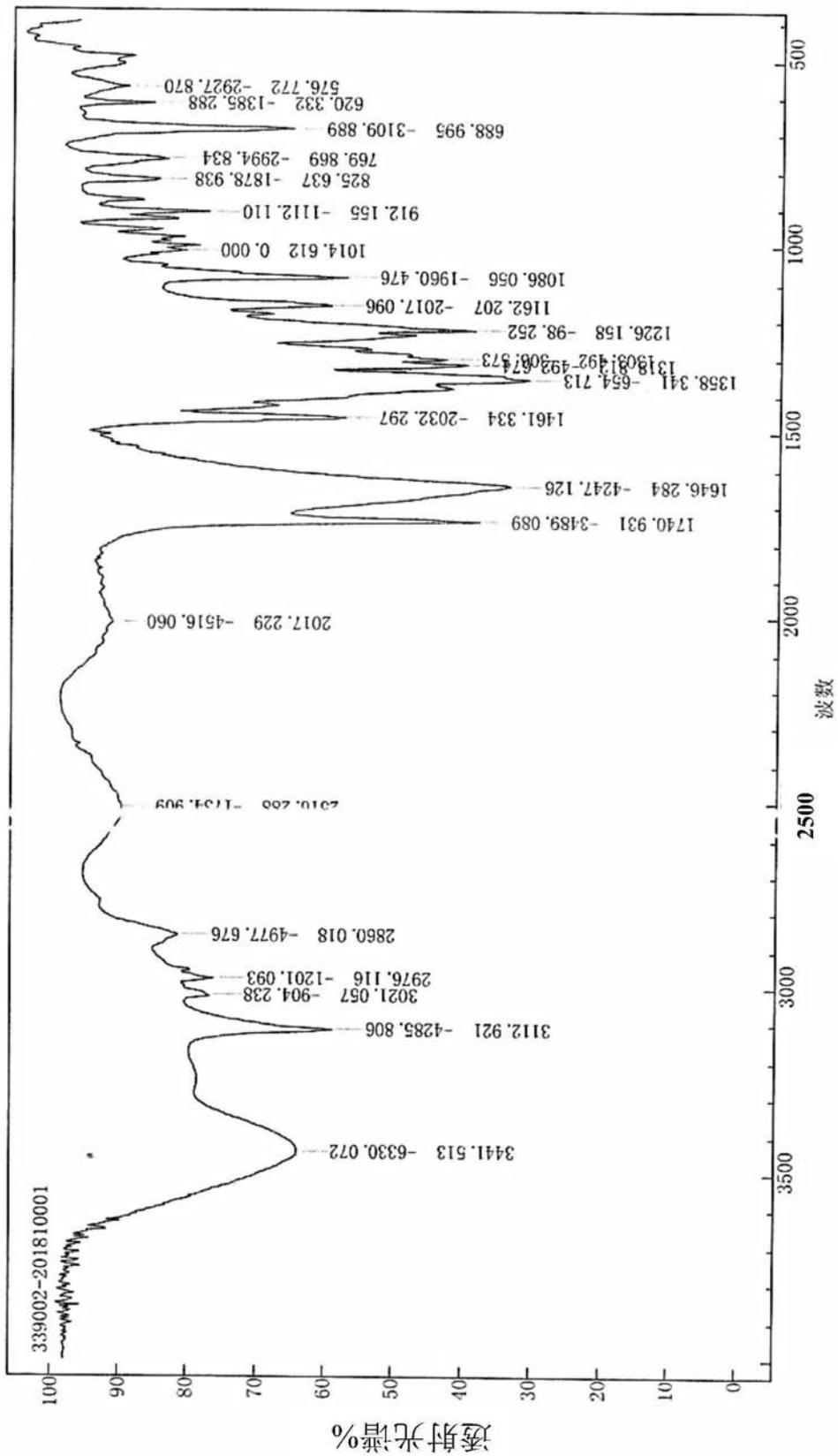


图2

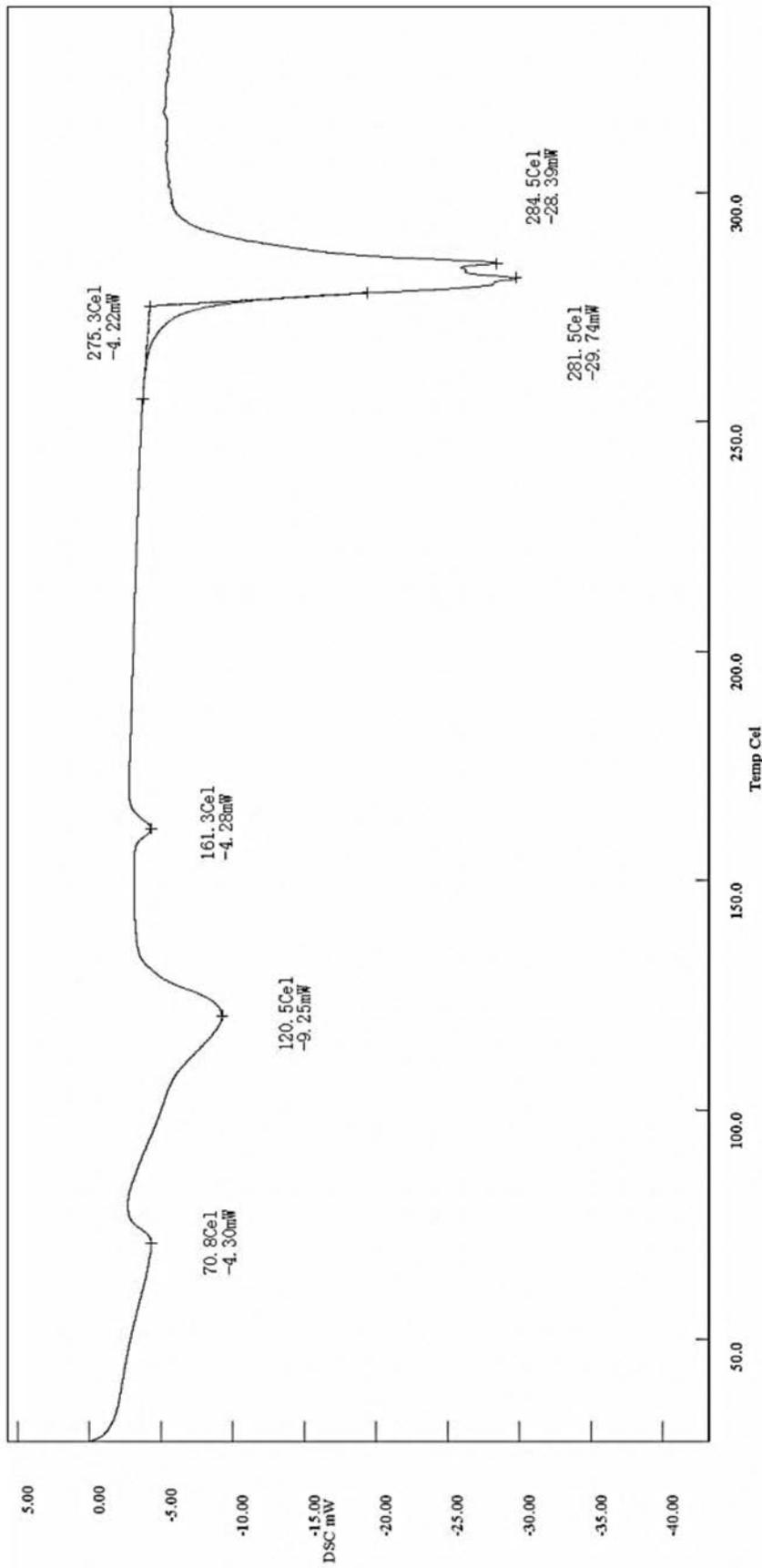


图3

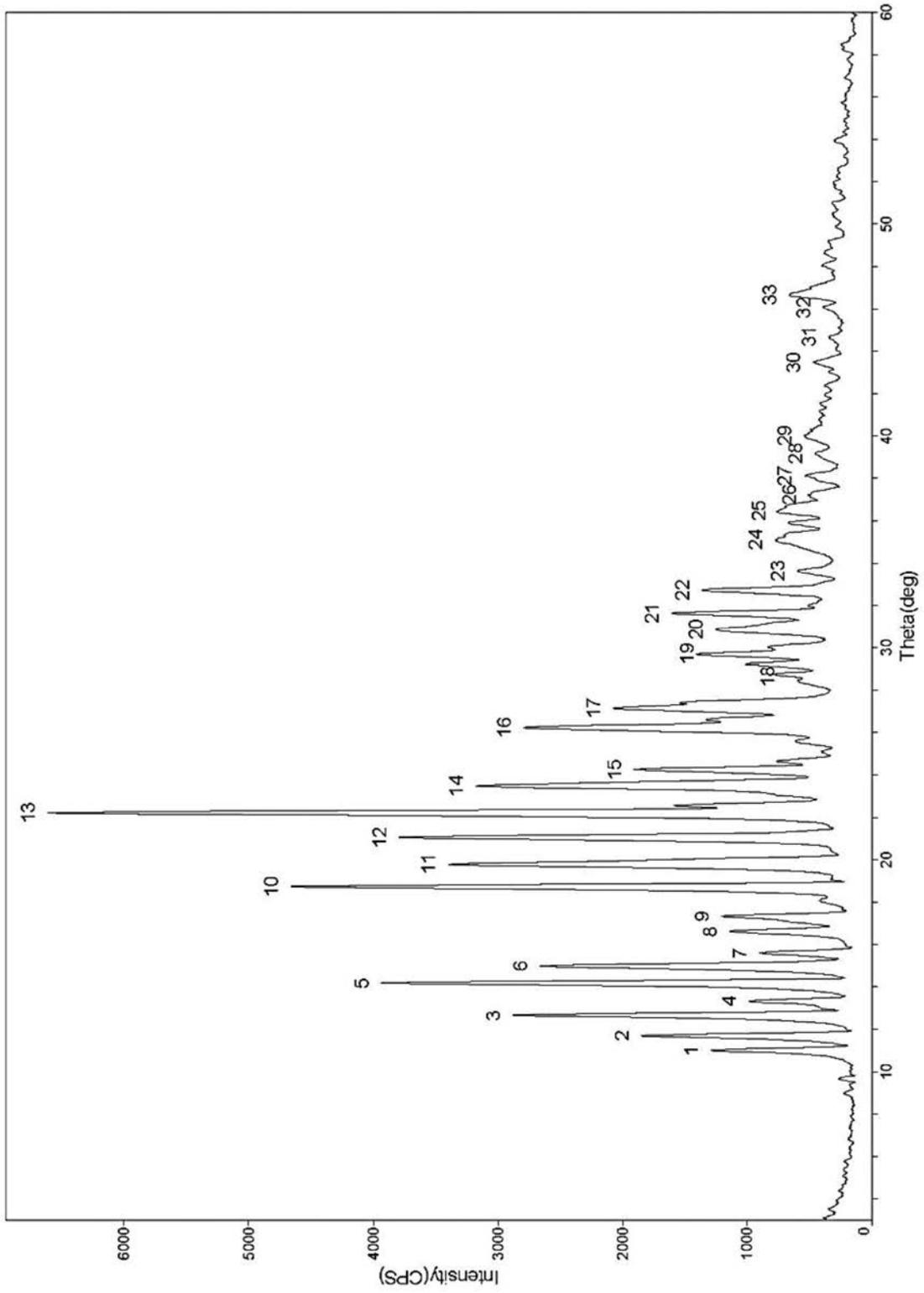


图4

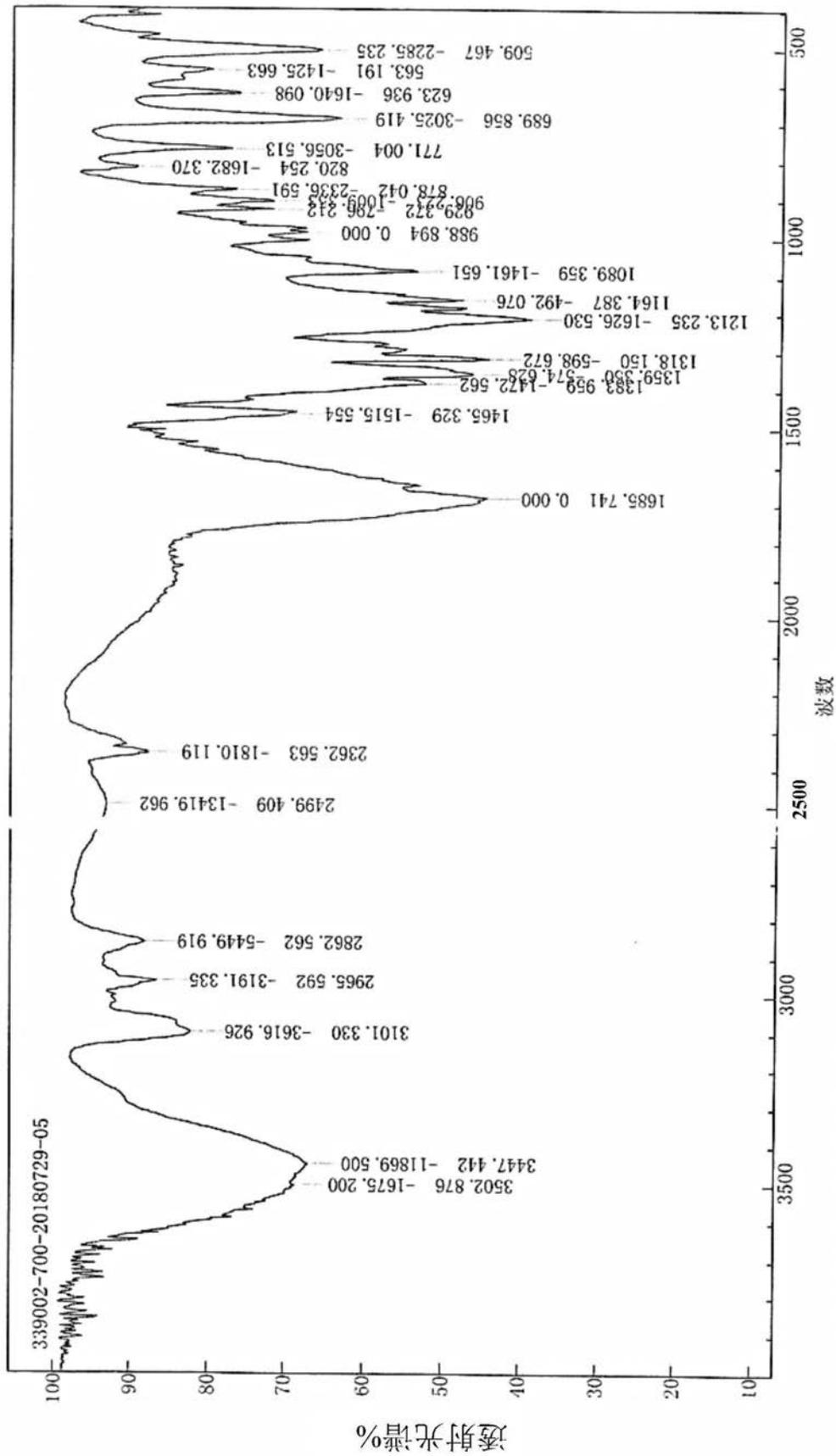


图5

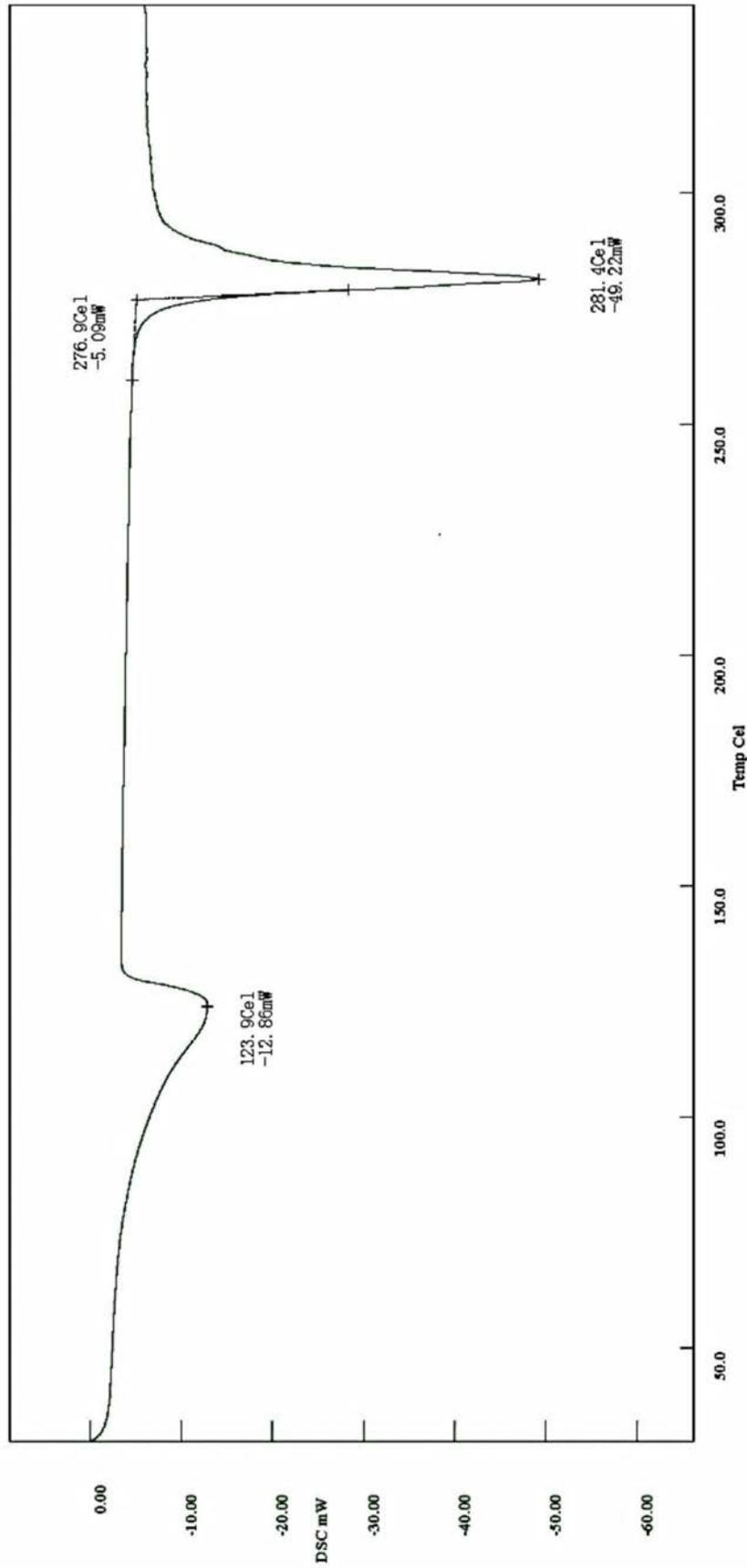


图6

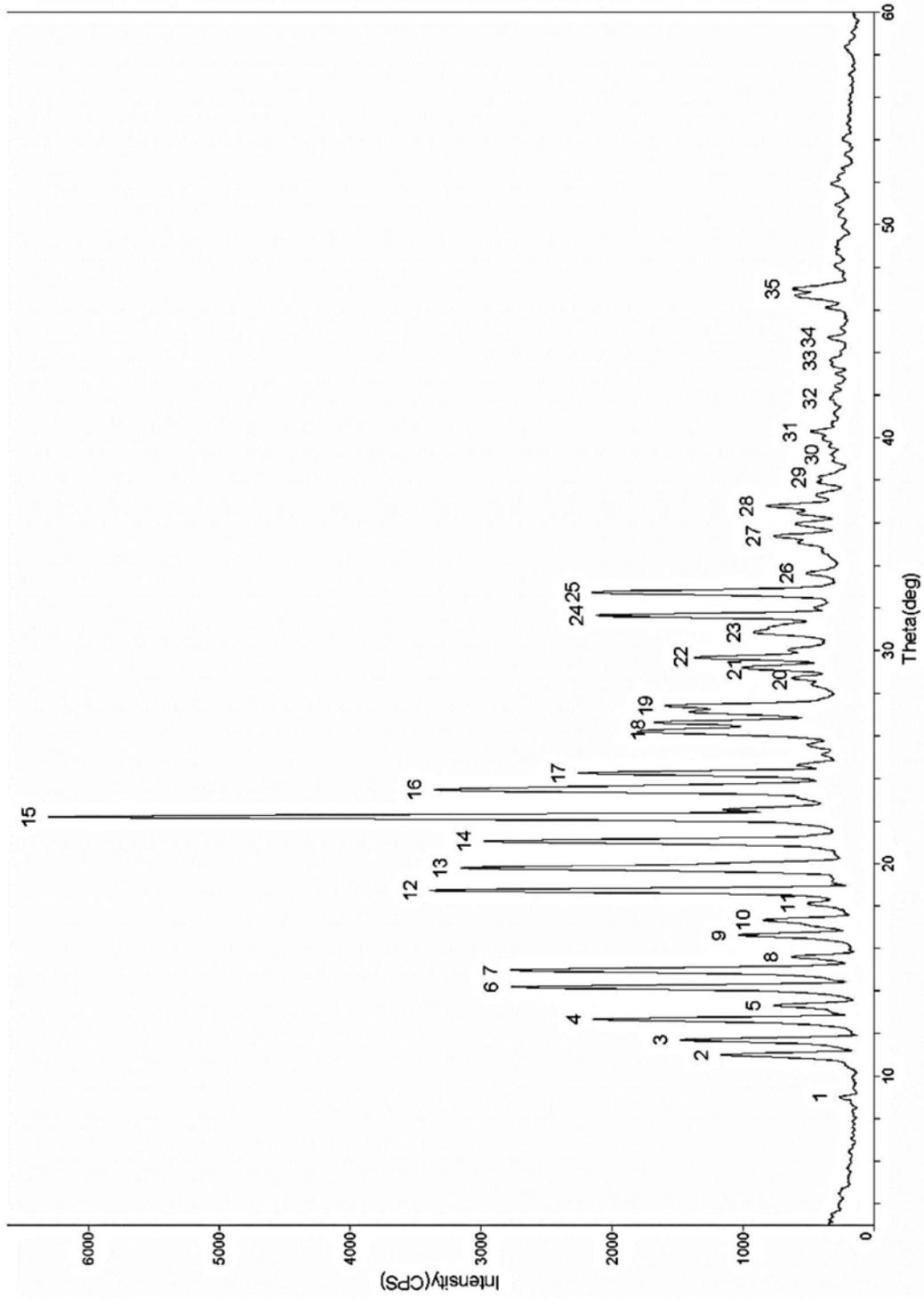


图7

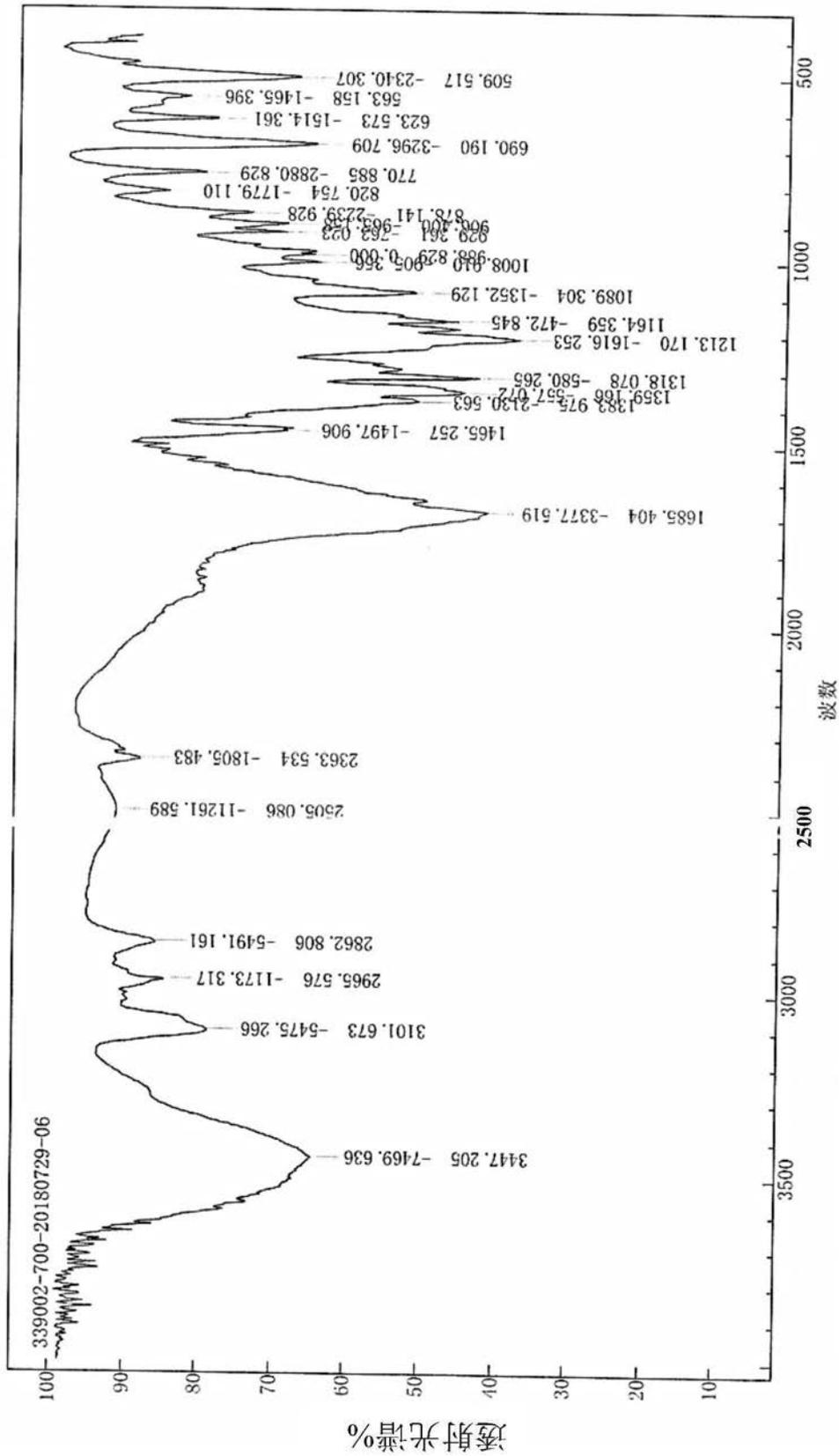


图8

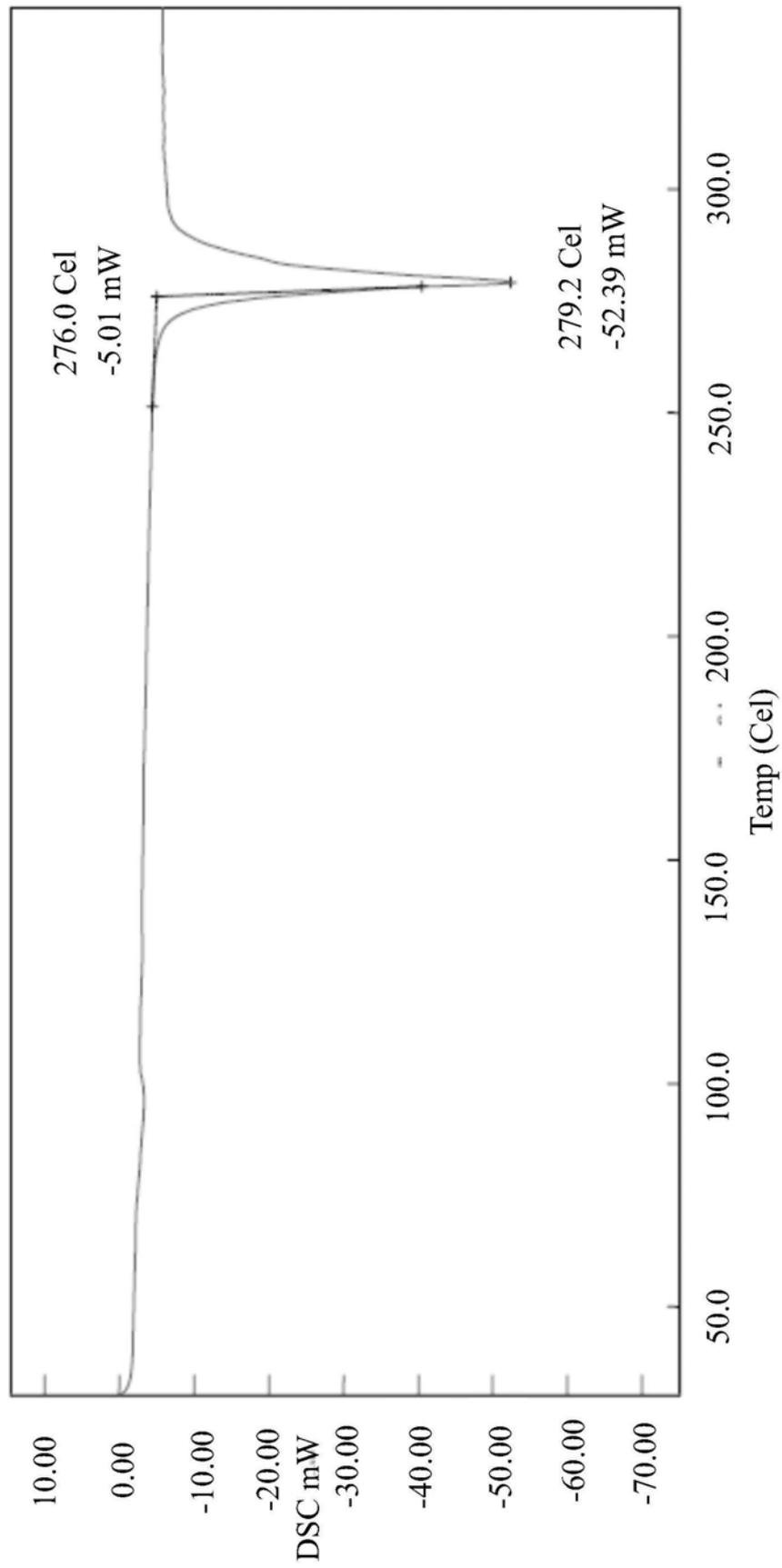


图9

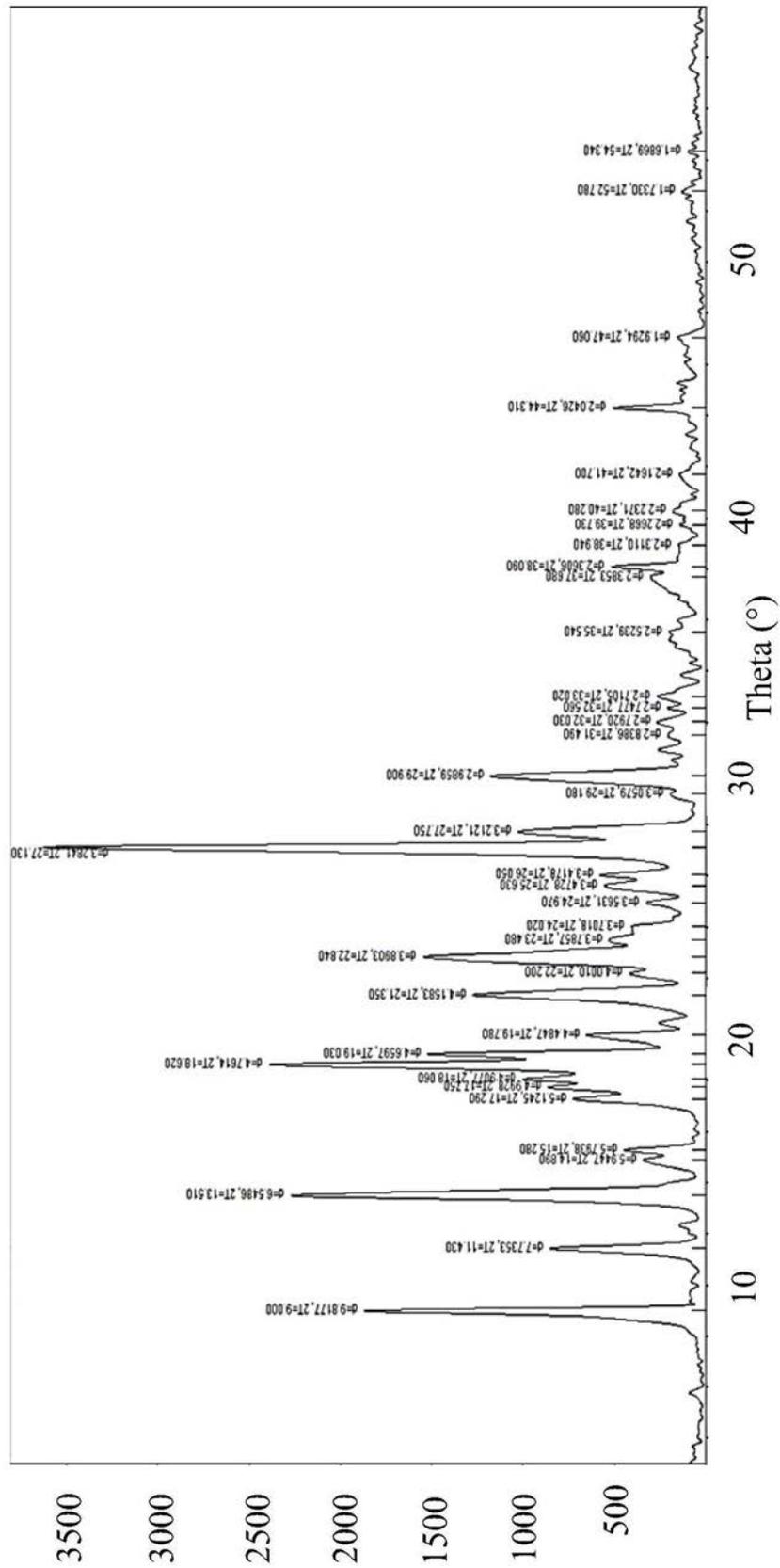


图10

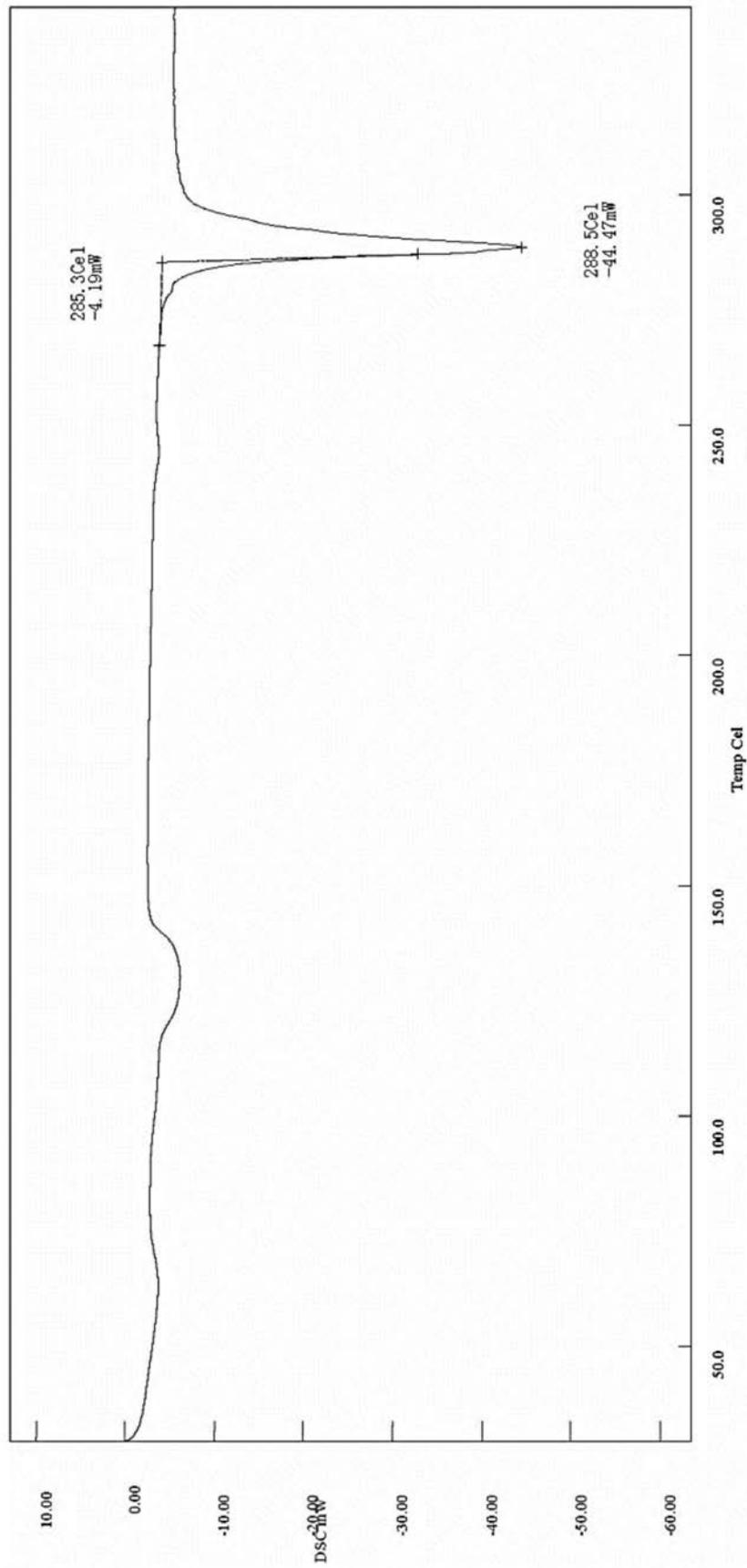


图11