



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101010087 B

(45) 授权公告日 2012.06.27

(21) 申请号 200580022657.7

A61P 19/08 (2006.01)

(22) 申请日 2005.05.05

C07C 51/41 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07C 55/08 (2006.01)

PCT/DK2004/000328 2004.05.06 DK

C07C 59/19 (2006.01)

PCT/DK2004/000327 2004.05.06 DK

C07C 57/15 (2006.01)

PCT/DK2004/000326 2004.05.06 DK

C07C 57/145 (2006.01)

PA200401708 2004.11.05 DK

C07C 53/06 (2006.01)

C07C 229/08 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2007.01.04

B. Briggman, & Aring

(86) PCT申请的申请数据

. Oskarsson. The crystal structures of calcium malonate dihydrate and strontium malonate. 《Acta Crystallographica Section B》. 1977, 第33卷(第6期), 1900 - 1906.

PCT/DK2005/000307 2005.05.05

(87) PCT申请的公布数据

W02005/108339 EN 2005.11.17

(73) 专利权人 奥斯泰奥洛吉斯公司

审查员 李林

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 斯蒂芬·克里斯戈

延斯·E·T·安德森

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

A61K 33/24 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 24 页 附图 8 页

(54) 发明名称

用于制备金属有机盐的高收率和快速的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及制备金属阳离子和有机酸的盐,特别是周期系第 II 族的碱土金属离子和羧酸组成的二价盐的方法。为了获得比用已知的合成方法所获得的收率、纯度和反应速度更高的收率、纯度和更快的反应速度,该方法包括高温(约 90°或更高)和任选的高压的应用。具体而言,本发明涉及羧酸的锶盐的制备。通过本发明的方法还提供新型锶盐。

1. 制备包含至少一个羧酸基团的有机酸的铈盐的方法,该方法包括:使铈离子的氢氧化物与有机酸在水介质中,在 120℃到 135℃的温度下,压力在 1 至 1.7 巴,反应时间为 15 至 60 分钟的条件下反应,并且其中铈离子和有机酸之间的摩尔比为 1.05 : 1 至 1.2 : 1,其中铈离子的氢氧化物是氢氧化铈,且有机酸是选自丙二酸、L- 和 D- 谷氨酸、L- 和 D- 天冬氨酸、 α - 氧代戊二酸、富马酸、马来酸、雷奈酸和琥珀酸的二羧酸。

2. 权利要求 1 的方法,其中所述的铈盐的收率为 95%或更高。

3. 权利要求 1 的方法,其中所述的铈离子和有机酸之间的摩尔比为 1.1 : 1 至 1.2 : 1。

4. 权利要求 1 的方法,其中所述的铈离子和有机酸之间的摩尔比为 1 : 1。

5. 权利要求 1 的方法,其中所述的盐选自谷氨酸铈、天冬氨酸铈、丙二酸铈、D- 谷氨酸铈、L- 谷氨酸铈、D- 天冬氨酸铈、L- 天冬氨酸铈、马来酸铈、富马酸铈和琥珀酸铈。

6. 权利要求 1 的方法,其中所述的盐为丙二酸铈。

7. 权利要求 1 的方法,除了铈离子外,还包括包含酸基和 / 或氨基的药学活性组分。

8. 权利要求 1 的方法,其进一步包括在停止加热后立即过滤热反应混合物以从反应混合物中除去沉淀的碳酸铈的步骤。

9. 权利要求 1 的方法,其中通过向溶液中加入 5-60 体积 / 体积%的醇而改进铈盐从反应混合物的沉淀。

10. 权利要求 9 的方法,其中通过向溶液中加入 5-40 体积 / 体积%的醇而改进铈盐从反应混合物的沉淀。

11. 权利要求 9 的方法,其中通过向溶液中加入 10-25 体积 / 体积%的醇而改进铈盐从反应混合物的沉淀。

12. 权利要求 9 的方法,其中所述的醇为乙醇或甲醇。

13. 权利要求 10 的方法,其中所述的醇为乙醇或甲醇。

14. 权利要求 11 的方法,其中所述的醇为乙醇或甲醇。

用于制备金属有机盐的高收率和快速的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制备金属阳离子和有机酸组成的盐,特别是周期系第 II 族的碱土金属阳离子和羧酸组成的盐的方法。具体而言,本发明涉及羧酸的镧盐的制备。本发明描述了用于进行这种合成的新的步骤和条件,比以前可能的纯度、收率 and 操作时间,其具有更高的纯度、更高的收率和具有更短的操作时间。通过本发明的方法还提供新型的镧盐。

背景技术

[0002] 碱土金属和碱金属,由于这种元素的高反应性,几乎总是以如金属有机盐的组分的氧化态形式存在。这种金属离子的盐广泛分布于自然界。各种金属离子的分布和相对丰度有很大不同,由非常常见的元素例如钙、镁、钾和钠到较少见的元素例如镧、钡、镧和镓和非常罕见的元素例如铷、铯和铊。

[0003] 碱土金属和碱金属化合物的盐用于很多工业过程和用于生产食品、医药产品、药物成分、维生素和其它健康相关的产品,个人护理用产品以及许多工业产品例如肥料、建筑材料、玻璃、钢铁制造,和用于许多其它产品。因此,有效率地生产纯净的金属有机盐有着巨大的商业利益。

[0004] 对于碱土金属的许多实际应用,必须制备特定的盐,其具有所希望应用所需的性质。本发明特别感兴趣的是这种情况:其中合成的金属离子盐必须被制成非常高的纯度并且与在自然界中未发现的有机抗衡离子一起。这种盐的制备通常通过各种水性过程制备并通常难于控制反应产物的均匀性和纯度,这迫使必须进行重结晶和其它纯化步骤,这又导致所需要的盐的低收率,如 Briggman B & Oskasson(1977), Schmidbaur H 等人 (1989) 和 Schmidbaur 等人 (1990) 发表的。

发明内容

[0005] 本发明公开了用于合成和分离金属离子,特别是碱土金属的有机盐的新方法。在本发明的制备方法中,使用高温和任选的压力以确保获得比用已知的用于生产碱土金属和碱金属的有机盐的合成方法获得的收率、纯度和反应速度更高的收率、纯度和更快的反应速度。

[0006] 因此,本发明涉及有机酸的金属盐的制备方法,该方法包括将金属离子的氢氧化物或卤盐与有机酸(阴离子)在水介质中,在约 90°C 或更高,例如约 100°C 或更高、约 120°C 或更高或约 125°C 或更高的温度下,反应最多约 60 分钟,例如最多约 30 分钟或最多约 20 分钟例如约 15 分钟。

[0007] 在特定的实施方案中,所述反应可以在封闭的容器中,在 100°C 或更高的温度下,和在 1 巴或更高的压力下进行。

[0008] 本文中提供的实施例说明反应温度的重要性,并给出对于给定的有机金属盐的合成,特别是对于镧盐的合成,建立最优化温度的指导原则。该合成可以制备一些全新的盐,其中时间、温度和压力是化合物纯度的关键参数。所述的合成方法可应用于大多数金属离

子的有机盐的制备,但特别是碱土金属的羧酸盐可根据本发明制备,其中收率和纯度比通过其它方法可获得的收率和纯度更高。

[0009] 在本发明方法中的关键点是避免形成相对大量的不溶性碳酸盐。实际上,这很难避免,因为碳酸盐具有非常差的溶解性并且当从溶液中迅速形成沉淀时,由此又污染了所需的反应产物。另外,用于合成金属-有机盐的原料包括金属氢氧化物或金属卤化物(其可能使得在水介质中有利于形成碳酸盐)。如果金属-有机盐的有机酸为通常情况下的羧酸,一般可认识到只能接受小心地加热至稍微比室温高的温度,因为羧酸有脱羧的危险和随后的碳酸盐水平会增加。因此,本发明提供用于制备二价金属盐的方法,其使得采用比室温更高的反应温度、产出更高的收率的所需盐(与已知方法相比)以及在相同时间内保持形成的碳酸盐在非常低的限度内成为可能。通过本发明的方法制备二价金属盐的收率为70%或更高,例如约75%或更高,约80%或更高,约85%或更高,约90%或更高或约95%或更高。沉淀的碳酸盐的量可以低于由该制备过程制备的所希望的金属-有机盐的量的1%,例如低于0.75%或低于0.5%或甚至低于0.2%。

[0010] 本发明的方法可进一步包括在停止加热后立即过滤热反应混合物的步骤,以从所述反应混合物中除去沉淀的碳酸盐。

[0011] 另外,本发明的发明人发现为了加速二价金属盐的结晶,加入少量的,例如从5-10体积/体积%至50-60体积/体积%的醇如甲醇和乙醇,可诱导所需盐的沉淀显著加速。醇的加入在合成溶解度在室温下超过2g/1的盐中特别重要。

[0012] 本发明的制备方法可应用于很多不同的化学物质。特别相关的是这样的应用,其中所需的金属-有机盐应用于人用产品例如食品、用于药用的成分、个人护理产品例如霜剂、洗剂和牙膏,以及维生素和其它营养补品。在这种情况下,希望形成高纯度的产品,这里所描述的制备过程提供比所有其它可用的方法都显著的优点。

[0013] 用于本发明方法的合适的金属选自金属原子或离子,其已经经过用于制药目的测试或被用于制药目的。这种金属原子或离子属于以碱金属、碱土金属、轻金属、过渡金属、后过渡金属或半金属(根据周期系)表示的组。

[0014] 优选的金属为碱土金属,包括铍、镁、钙、锶和钡及镭。本发明的方法特别适合于这样的金属,其中碳酸盐的生成是成问题的和不想要的。

[0015] 如由本文中实施例所公开的,本发明特别适当的实施方案采用金属离子的氯化物盐作为原料。然而,如本文中实施例所公开的,金属氢氧化物也很好地区适合作为原料试剂用于金属-有机盐的制备。

[0016] 为了获得最佳可能的收率,所述金属离子和有机酸之间的摩尔比是重要的。通常地,该摩尔比为至少约0.8:1,例如约1:1,优选高于1.1:1,例如1.2:1。

[0017] 原则上,所述的有机酸可以是任何有机酸。在具体的实施方案中,所述的有机酸为单-、二-、三-或四-羧酸。用于本发明的方法的合适的有机酸的例子为例如乙酸、 C_2H_5COOH 、 C_3H_7COOH 、 C_4H_9COOH 、 $(COOH)_2$ 、 $CH_2(COOH)_2$ 、 $C_2H_4(COOH)_2$ 、 $C_3H_6(COOH)_2$ 、 $C_4H_8(COOH)_2$ 、 $C_5H_{10}(COOH)_2$ 、富马酸、马来酸、丙二酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、草酸、抗坏血酸、布洛芬酸(ibuprofenic acid)、苯甲酸、水杨酸、邻苯二酸、碳酸、甲酸、甲磺酸、乙磺酸、樟脑酸、葡萄糖酸、L-和D-谷氨酸、丙酮酸、L-和D-天冬氨酸、三氟乙酸、雷奈酸(ranelic acid)、2,3,5,6-四溴苯甲酸、2,3,5,6-四氯苯甲酸、2,3,6-三溴苯甲酸、2,3,6-三氯苯甲酸、2,4-二氯

苯甲酸、2,4-二羟基苯甲酸、2,6-二硝基苯甲酸、3,4-二甲氧基苯甲酸、松香酸、乙酰乙酸、丙酮二羧酸、乌头酸、丙烯酸、己二酸、 α -氧代戊二酸、邻氨基苯甲酸、二苯乙醇酸、花生酸、壬二酸、山俞酸、苯磺酸、 β -羟基丁酸、巴西烯酸、癸酸 (capric acid)、氯丙烯酸、肉桂酸、柠康酸、巴豆酸、环戊烷-1,2-二羧酸、环戊烷羧酸、肼硫醚、癸酸 (decanoic acid)、芥酸、乙二胺四乙酸、灰黄霉素、富马酸、五倍子酸、戊烯二酸、戊二酸、古洛糖酸、硫酸葡萄糖胺、庚酸、己酸、腐殖酸、羟基硬脂酸、间苯二酸、衣康酸、羊毛硫氨酸、月桂酸 (十二烷酸)、乙酰丙酸、亚油酸 (顺,顺-9,12-十八碳二烯酸)、苹果酸、间氯苯甲酸、蜂花酸、中康酸、甲基丙酸烯、一氯乙酸、肉豆蔻酸 (十四烷酸)、壬酸、正缬氨酸、辛酸、油酸 (顺-9-十八碳烯酸)、鸟氨酸、草酰乙酸、棕榈酸 (十六烷酸)、对氨基苯甲酸、对氯苯甲酸、岩芹酸、苯基乙酸、对羟基苯甲酸、庚二酸、丙炔酸、丙酸、对叔丁基苯甲酸、对甲苯磺酸、丙酮酸、肌氨酸、癸二酸、丝氨酸、山梨酸、硬脂酸 (十八烷酸)、辛二酸、琥珀酸、对苯二酸、2-丁炔酸、苏氨酸、L-苏糖酸 (L-threonate)、甲状腺原氨酸、丙三羧酸、三氯乙酸、偏苯三酸、1,3,5-苯三酸、酪氨酸、滑榆酸和环己烷羧酸。

[0018] 在具体的实施方案中,所述的有机酸为氨基酸,例如天然的或合成的氨基酸。

[0019] 根据本发明可制备的其它的二价金属盐由二价金属离子和阴离子组成,所述阴离子选自具有酸基或氨基的药物活性化合物,例如:水杨酸类如乙酰水杨酸,吡罗昔康,替诺昔康,抗坏血酸,制霉菌素,美沙拉秦,柳氮磺吡啶,奥沙拉秦,谷氨酸,瑞格列奈,甲氨喋呤,来氟米特,二甲基亚硝胺, azatriopine, 羟氯喹,环孢素,米诺环素,柳氮吡啶 (salazopyrine),青霉素,双氯芬酸,丙酸类,如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬,吡唑酮类 (包括保泰松),芬那酸类如甲芬那酸,吲哚美辛,舒林酸,美洛昔康,阿扎丙宗 (apazone),吡唑酮类如保泰松,双膦酸盐类如唑来膦酸 (zoledronic acid)、米诺膦酸 (minodronic acid)、因卡膦酸 (incadronic acid)、伊班膦酸盐 (ibandronate)、阿仑膦酸盐 (alendronate)、利塞膦酸盐 (risedronate)、奥帕膦酸盐 (olpadronate)、氯屈膦酸盐 (chlodronate)、替鲁膦酸盐 (tiludronate) 和帕米膦酸盐 (pamidronate), COX-2 优先的环氧合酶抑制剂如塞来昔布、伐地昔布)、依托昔布、鲁米昔布、帕瑞昔布、罗非昔布和德拉昔布,泛酸 (pantotenic acid),依前列醇,伊洛前列素,替罗非班 (tirofiban),氨甲环酸,叶酸,呋塞米,布美他尼, kanrenoic 酸,卡托普利 (capopril),雷沙吉兰,依那普利,赖诺普利,雷米普利,福辛普利,群多普利,缬沙坦,替米沙坦,普伐他汀,氟伐他汀,阿托伐他汀,西立伐他汀,磺胺嘧啶,维甲酸 (tretinoin),阿达帕林,壬二酸, dinoprost, levotyroxin, lityronin,多西环素, lymecylin,土霉素,四环素,氨苄西林,阿莫西林,克拉维酸, taxobactam, nalidixic 酸, fusidic 酸和 liclofelone [2,2-二甲基-6-(4-氯苯基)-7-苯基-2,3,二氢-1H-吡咯里嗪-5-基]-乙酸,以及这些化合物的任何药学活性衍生物。

[0020] 用于制备在药物组合物中应用的锶盐的有关的酸的其它的例子可以在 WO 00/01692 中找到,该文献通过引用并入本发明。

[0021] 本发明的方法可以用于制备很多金属盐。在本发明的特定的实施方案中,所述金属盐可以在包含至少一个羧酸官能团的有机酸和碱土金属之间形成,所述碱土金属选自锶、钙和镁。尤其是锶被认为是在治疗各种疾病,特别是涉及骨和/或软骨代谢的异常调节的疾病中的感兴趣的组分 (参见下文中的详细讨论),并且在本发明中的特定的实施方案

中,所述金属为锶。

[0022] 为了举例说明本发明方法的效能,其用于制备有机锶盐的应用被详细描述。然而,这仅意味着举例说明本发明的效能,并不以任何方式限制其范围。

[0023] 锶

[0024] 锶是在自然界发现的完全为非放射性的稳定元素。锶的 26 个同位素已有描述,但在地球上仅发现稳定的非放射性锶。天然的锶为 4 个稳定同位素 Sr-84、Sr-86、Sr-87 和 Sr-88 的混合物,其中 Sr-88 是最常见的,其占地球上所有稳定的锶元素的 82.5%。天然非放射性锶的平均摩尔重量为 87.62Da。其它已知的,非天然的锶的同位素是放射性的,并且在这些放射性锶同位素中,锶-90 和 Sr-89 是最重要的。它们是具有多种商业应用的强烈的 β -放射体。Sr-89 应用于一些医疗应用,然而 Sr-90 主要应用于辅助核能设备,用于非常特定的应用中,例如人造卫星和偏远的发电厂的发电。Sr-89 的医疗应用主要涉及锶的靶向矿化骨组织的效能,其中放射性 Sr-89 同位素用于破坏骨瘤。

[0025] 在自然界,锶实际上总是以二价阳离子的氧化态存在并因此以与无机阴离子例如碳酸盐、硫酸盐和磷酸盐复合的盐形式存在。相对有限数量的锶盐已经被详细地进行化学表征,包括结构分析和化学性质。通常所研究的锶盐显示出类似于其它第二主族碱土金属的相应的盐的性质。这意味着所给定的锶盐的性质可能预计与相应的钙盐、镁盐和钡盐相似。

[0026] 天然存在的锶盐,例如碳酸盐和硫酸盐,具有非常低的水溶性(在室温下为 0.15g/l 或更低)。这个水溶性比相应的钙盐和镁盐更低,这与锶比钙的离子性和电正性更大相一致。与这个规则不一致的重要的例子是氢氧化物的溶解性,其中氢氧化锶溶解度更大。因此,通常观察到大多数无机锶盐的水溶性比类似的钙盐更低。这是由于锶离子与钙和镁离子相比具有更低的极化能力,钙和镁离子由于它们较小的原子核半径(对于钙为 0.99 Å,而锶为 1.12 Å)而具有更高的极化能力。然而,必须强调的是,许多无机锶盐是高度可溶解的。作为例子,氯化锶、氢氧化锶、硝酸锶和氧化锶是高度可溶的,其在水中的溶解度为 225-800g/l。对于一些锶盐,例如氢氧化物的盐,其溶解度比相应的钙或镁盐更高。

[0027] 有机锶盐已有描述,但这种类型化合物文献报导仅限于很少的物质。所有这些都是包括羧酸的阴离子的锶盐。已有报导有机锶盐的生化性质与相应的镁盐、钙盐和钡盐相似(Schmidbaur H 等人,Chem Ber. (1989)122:1433-1438)。羧酸锶盐是结晶的非挥发性固体,具有很强的静电力,将所述离子固定于晶格中。有机锶盐的大部分晶体形式,包含不同量的结晶水,该结晶水与在晶格中的锶离子配位。熔融这些盐所需的温度通常如此之高以至于在达到该温度之前就会达到使有机阴离子的碳-碳键断裂并且使该分子分解的温度,通常该温度为 300-400°C (Schmidbaur H 等人,Chem Ber. (1989)122:1433-1438)。

[0028] 所有的羧酸的碱土金属盐都可以一定的程度溶于水溶液中,但具体盐的溶解度根据有机阴离子的大小和疏水性以及静电性质而显著不同。最简单的有机羧酸之一,乙酸盐,形成锶的已详细定义的结晶盐,其高度溶解于水(室温下溶解度为 369g/l)。较大的有机阴离子通常具有显著较低的溶解度,其决定于该盐的水合焓和晶格焓。然而,由于各种锶盐不必然形成相同类型的晶体结构并且它们的晶格能是未知的,因此不可能对这些盐的溶解度进行理论计算,但它们将必须进行经验性地确定。另外,给定的盐可以以不同的晶体结构存在,其中重要的性质例如结合的结晶水的量的变化,以及因此形成的不同晶体形式将具有

不同的晶格焓和水合焓,并因此具有不同的溶解度。

[0029] 锶的羧酸盐的性质

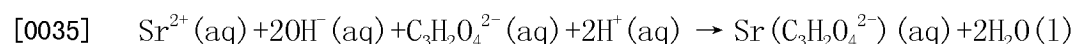
[0030] 二价碱土金属例如锶的羧酸盐,和特别是二羧酸盐具有一些独特的性质,因为它们们在溶液中可具有部分螯合作用。在这些情况下,所述盐在溶液中以复合物 (complex) 形式存在,其中所述二价金属离子在复合物中结合于阴离子羧酸基团。这种配位作用在生物系统中非常重要,其中所述碱土金属,特别是钙和镁,起到至关重要的生理作用。大部分二价金属离子以复合物结合形式存在于生物系统中的水性环境中,而不是以游离形式和非结合的离子形式存在。对于氨基酸而言,与羟基-羧酸和有关的非羧酸相比,在水溶液中与碱土金属的复合物形成常数更高,这说明所述氨基在复合物形成中起到主要作用。通常,对于不同配体在结合常数和在水合焓方面的差异随着金属半径的增加而变小。因此,具有二羧酸的锶复合物的稳定性比相应的钙和镁的复合物的稳定性更低。这说明在水溶液中,螯合的二羧酸倾向于优先结合钙和镁,而不是结合更大的锶和钡离子。

[0031] 有机锶盐很少发现有商业应用,并且因此没有这种化合物可用于大规模化学制备中 (> 1000kg 批量大小)。然而,最近,四羧酸的锶盐,雷奈酸盐,已经被开发用于药物应用,用于代谢性骨病例如骨质疏松症。雷奈酸锶的化学性质类似于许多锶的二羧酸盐。在水中,其在 22-24℃ 下的溶解度为 0.76g/l,在较高温度和较低 pH 下溶解度稍微增加。在水溶液中,所述雷奈酸离子具有螯合剂的作用,与如上所述的二价金属离子配位。所述雷奈酸离子的核心结构 3-氰基-4-羧甲基噻吩在生理学条件下是化学稳定的,尽管其中的腈基团可能经历水解以形成雷奈酸各种不同的 α -羟基羧酸或不饱和的酸衍生物。

[0032] 锶的羧酸盐的合成

[0033] 羧酸阴离子的有机锶盐可以通过很多不同的途径合成。制备这种有机锶盐的常规方法是利用在水溶液中有有机酸和氢氧化锶之间的反应。例如,如下所示的反应示意图表示丙二酸和氢氧化锶盐的中和反应:

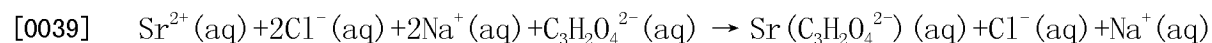
[0034] 式 1:



[0036] 随着固体的溶解反应迅速进行,反应后,可将溶解有丙二酸锶的悬浮液随后通过蒸发水而诱导沉淀并随后高度浓缩该盐。丙二酸锶的结晶将缓慢形成并从溶液中沉淀出来。

[0037] 另选的方法是利用适当的羧酸阴离子的钠或钾盐和氯化锶。因为所有的有机锶盐都比高度可溶的氯化物盐溶解性更小,所以所形成的有机锶盐将在此条件下形成沉淀,使 NaCl 和过量的 SrCl_2 留在溶液中。下式为这个反应的示例,作为 SrCl_2 和丙二酸钠之间反应的例子,其中反应产物以等摩尔量加入。

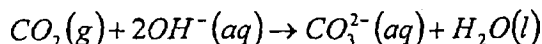
[0038] 式 2:



[0040] 在两种备选合成途径中,可能需要重结晶以使所获得的想要的锶盐足够纯。反过来由于重结晶过程中的物质的损失而使收率降低,所述损失是由于锶从溶液中和从沉淀的碳酸锶的形成中的不完全沉淀,以及由于金属碳酸盐的非常低的溶解性使得沉淀的锶不能用于进一步的反应。在碱性溶液中,通过溶解大气中的二氧化碳形成根据式 3 的碳酸盐:

[0041] 式 3:

[0042]



[0043] 由于碳酸锶易于形成并具有低的溶解度,式 3 向右侧转移,这导致从羧酸盐产物中替换出锶,就是说,式 1 (或 2) 向左侧转移。因此,反复重结晶将降低所需的羧酸锶的收率,而增加污染物碳酸锶的存在。

[0044] 如上所示的反应示意(式 1 和 2)描述了用于制备有机锶盐的最终反应,其包括无机锶盐和所需的有机阴离子的简单反应,其中有机阴离子以游离酸形式或作为可得的盐。因此,为了进行这些反应,需要所述的有机酸是可商购的。在较复杂的和 / 或不常见的阴离子的情况下,必须在制备所述锶盐之前合成它们,并且然后可将通过如上所描述的反应示意而进行的所述锶盐的形成结合到最后的合成步骤中。在两种情况下,本发明中所公开的方法和步骤对于改进所需的反应产物的收率和纯度非常有用。

[0045] 根据本发明的方法,通过在升高的温度下,在惰性气氛下和任选地利用高压进行反应,可更有效地合成制备任意锶盐,或由有机阴离子和金属阳离子组成的盐,所述金属阳离子例如碱土金属或碱金属阳离子,特别是碱土金属阳离子,其收率更高、纯度更好并且工艺时间更短。本发明的发明人详细地论证了以此方式生产的锶盐,与公开于以前本领域文献中的在先合成方法相比,在锶盐的收率和纯度方面产生了引人注目的改进。

[0046] 本发明的制备方法可用于生产二羧酸有机阴离子的锶盐,所述锶盐可用于代谢性骨病的预防性治疗和 / 或治疗性治疗的制剂。

[0047] 高剂量服用锶在数个动物研究中已经与骨的矿化作用相关联并增加骨骼强度。这个作用据信是由于锶对前造骨细胞成熟、迁移和活化产生刺激作用,以及由锶对破骨细胞的直接抑制或基质介导的抑制作用。换句话说,锶对于骨组织既起到抗再吸收剂的作用又起到促合成代谢剂的作用。

[0048] 本领域中已知有各种不同的锶盐,例如描述于 EP-B 0 415 850 中的雷奈酸锶(2-[N, N-二(羧甲基)氨基]-3-氰基-4-羧甲基-噻吩-5-羧酸的二锶盐)。其它已知的锶盐例如酒石酸锶、磷酸锶、碳酸锶、硝酸锶、硫酸锶和氯化锶。本发明的发明人发现一些二羧酸的锶盐,例如丙二酸锶、富马酸锶、琥珀酸锶、谷氨酸锶和天冬氨酸锶比其它类似分子大小的二羧酸锶盐溶解性更好。在这种盐的纯水溶液中,锶部分地以复合物形式存在。当给药到动物例如哺乳动物,即鼠、狗、猴或人时,离子锶以及配位到羧酸阴离子的锶将由肠道通过被动和主动转运机制吸收。在这种情况下,锶将从复合物中由可获得的钙和镁替换,所述的钙和镁与所述的离子化氨基酸形成更稳定的复合物。某些二羧酸可能特别适合于预防和 / 或治疗骨病,因为它们可优先结合 / 复合于可获得的游离钙,因此既促进钙离子的肠吸收又促进了钙离子的生理学活性,特别是其在调节骨更新中的作用。

[0049] 感兴趣的特定盐为与如下所述的酸形成的锶盐:如富马酸、马来酸、丙二酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、抗坏血酸、水杨酸、乙酰水杨酸、丙酮酸、L-和 D-天冬氨酸、葡糖酸、L-和 D-谷氨酸、雷奈酸、 α -氧代戊二酸、花生酸、环戊烷-1,2-二羧酸、苹果酸、肉豆蔻酸(十四烷酸)、丙酮酸、肌氨酸、丝氨酸、山梨酸、苏氨酸、甲状腺原氨酸和酪氨酸。

[0050] 在特定的实施方案中,所形成的盐为丙二酸锶、乳酸锶、琥珀酸锶、富马酸锶、L 和 / 或 D-形式的抗坏血酸锶、L 和 / 或 D-形式的天冬氨酸锶、L 和 / 或 D-形式的谷氨酸锶、丙酮酸锶、酒石酸锶、蔗糖酸锶、戊二酸锶、马来酸锶、甲磺酸锶、苯磺酸锶及其混合物。

[0051] 本发明还提供新型的锗盐,例如五水合 L- 二谷氨酸锗和六水合 D- 谷氨酸锗。下文中首次描述这些盐并且以高纯度方便地制备了这些以前从未公开过的和 / 或难制备的有机酸的碱土金属盐,这说明所公开的制备方法可有效用于难合成的有机金属盐的合成。

[0052] 丙二酸锗

[0053] 丙二酸锗在以前的文献中已有描述。然而,制备纯形式的丙二酸锗的合成方法以前尚未被详细描述。

[0054] 在一个报告中描述了无水丙二酸锗。该报告的作者报导了在室温下在数日内缓慢蒸发丙二酸和氢氧化锗的水溶液形成无色的单晶。这些晶体通过 X 射线晶体照相分析并显示出为斜方晶胞,没有结合的结晶水 (Briggman B & Oskasson A 1977, Acta Cryst. B33; 1900-1906)。图 2 和下表 1 给出无水丙二酸锗盐的溶解的晶体结构的示意性表述。

[0055]	距离			
[0056]	C(1)-C(2)	1.529(5)	C(2)-H(1)	1.04(5)
[0057]	C(2)-C(3)	1.525(5)	C(2)-H(2)	0.89(5)
[0058]	C(1)-O(1)	1.262(4)	O(1)-O(2)	2.505(3)
[0059]	C(1)-O(2)	1.252(4)	O(3)-O(4)	2.207(3)
[0060]	C(3)-O(3)	1.250(4)	O(2)-O(4)	2.924(3)
[0061]	C(3)-O(4)	1.270(4)		

[0062]	角度			
[0063]	C(1)-C(2)-C(3)	112.5(3)	C(2)-C(3)-O(3)	119.3(3)
[0064]	O(1)-C(1)-C(2)	117.2(3)	C(2)-C(3)-O(4)	118.4(3)
[0065]	O(2)-C(1)-C(2)	120.2(3)	O(3)-C(3)-O(4)	122.4(3)
[0066]	O(1)-C(1)-O(2)	122.6(3)	H(1)-C(2)-H(2)	113(4)

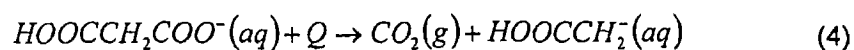
[0067] 表 1:如由 Briggman & Oskasson 1977 描述的,在丙二酸锗的无水晶体形式中丙二酸离子的距离[Å]和角度[°]。对于原子的命名请参考图 2。

[0068] 丙二酸锗至少存在两种晶体形式,一种无水的形式如在图 2 和上表 1 中所描述的,和在晶体中每晶胞单元中具有一分子水的形式。在需要盐的锗含量高时,例如在药物应用中,优选应用所述的无水盐,因为锗占盐的 45.7 摩尔%。因此,可再现地和可控制地制备高纯度和收率的这种盐的制备过程是非常有价值的。

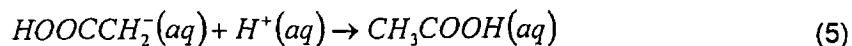
[0069] 在丙二酸锗的合成中,产物的总收率依赖于合成的温度和时间。因此,所述合成可通过在高压釜系统中测试合成进行改进,其中保持所述温度低于使所需要的锗盐的有机阴离子部分分解的温度。例如,丙二酸在中性或酸性条件下的分解温度为 132-134°C,并且因此丙二酸锗的合成必须在低于 132°C 的条件下进行。然而碱性条件使丙二酸盐的稳定性增强,这使得合成温度可高于正常的分解温度。

[0070] 其它有关的方面是羧酸盐可以在加热(Q)下脱羧并释放二氧化碳气体。在式 4 和 5 中描述的这个反应说明通过加入酸可促进丙二酸脱羧,所述酸通过碳负离子中间体而促进该反应:

[0071]



[0072]



[0073] 在低温下,脱羧并不显著,因为式 4 的反应很慢。然而,通过提高温度和加酸,该反应可进行完全。在丙二酸的合成中,发现通过利用在碱性条件下的用惰性气体或蒸气密封的反应容器,可以通过优化的过程以高收率制备它。优化的结果符合式 4 和 5,预计式 4 和 5 都向左侧转移,因此有利于丙二酸离子的稳定性。蒸气和氩气用于降低脱羧的危险,但也可以采用其它的惰性气体。

[0074] 因此,合成丙二酸锶可通过使丙二酸的悬浮液与氢氧化锶反应而进行,其中反应保持温度高于 100℃但低于 130℃以避免丙二酸分解,并在密闭容器中在高压(在 1 巴或更高)下进行。通过这个方法,仅经过 15 分钟的反应时间和一步过滤步骤即可获得高收率的纯丙二酸锶。

[0075] 谷氨酸锶

[0076] L-谷氨酸锶以前通过使氢氧化锶与 L-谷氨酸反应而制备,其中反应条件为回流 3 小时,随后冷却并在长达 2 星期的时间内缓慢结晶。

[0077] 在本发明的方法中,六水合 L-谷氨酸锶通过如下方法制备:使氢氧化锶与谷氨酸在温度为约 120℃至约 135℃下,和在约 1 至约 1.7 巴的压力下,任选在惰性气氛下进行反应,反应时间为约 15 分钟至约 60 分钟,以获得谷氨酸锶。该方法可进一步包括在停止加热后立即将热的反应混合物过滤的步骤以从反应混合物中除去沉淀的碳酸钙。用于优化该反应的其它细节和指导在实施例 8 中说明。

[0078] 如上所述,通过利用本发明的方法,本发明的发明人制备了新的锶的谷氨酸盐(五水合 L-谷氨酸锶),其完全不同于已知的谷氨酸锶。

[0079] 关于这种新的盐的制备和晶体结构的详细描述可在本文中实施例 5 中可见。下文中给出关于这个新的盐的详细描述。

[0080] X 射线晶体照相分析(图 1)揭示了所合成的谷氨酸锶盐不同于以前所描述的描述于图 1 和 2 以及表 2 和 3 中的六水合 L-谷氨酸锶盐。

[0081] 通过本发明的方法制备的另一种新的谷氨酸锶盐为六水合 D-谷氨酸锶。这个盐的性质和晶体结构描述于实施例 10 中。

[0082] 在六水合 D-谷氨酸锶和五水合二-L-谷氨酸锶两种情况下,通过描述于本发明中的高温制备方法,以高纯度和形成可应用于 X 射线分析的均匀晶体的方式,快速制备这两种新的有机锶盐,这举例说明了该方法对制备难制备的有机金属盐的适用性。

[0083] 天冬氨酸锶

[0084] L-天冬氨酸锶以前通过使 L-天冬氨酸与氢氧化锶反应而制备。该反应经回流 3 小时而进行,并将形成的反应混合物在 3 天内冷却以诱导晶体形成。为了说明晶体结构,将所形成的 L-天冬氨酸锶晶体经 X 射线晶体照相分析(请参照:H. Schmidbaur, P. Mikulcic & G. Müller(1990), Chem. Ber. 123 ;1599-1602)。这项研究揭示了分离的 L-天冬氨酸锶盐以三水合物的形式形成。

[0085] 总之,本发明的发明人发现了不同的锶盐需要不同的合成途径,并且对于一些锶盐,发明人已经确定了优化的合成和制备过程。对于本发明特别相关的,已经发现当采用常规反应途径时,二羧基氨基酸,天冬氨酸和谷氨酸(为 D-或 L-形式)的锶盐和丙二酸锶的

合成是非常困难的,并且通常导致所获得的结晶盐的收率和纯度低。为了方便纯的二羧基氨基酸的镱盐的大规模制备以用于例如制药应用,本发明的发明人研究了这些具体镱盐的各种合成途径。因此,令人惊奇地发现,已充分定义的和纯的以六水合物形式存在的谷氨酸镱的合成通过如下条件可最方便地进行:用游离酸形式的谷氨酸和氢氧化镱,并需要升高温度例如高于 80℃ 的温度,或更优选 100℃,或甚至 120℃,或最优选高于 130℃ (参见实施例 5-17)。另外,本发明的发明人发现加入少量的醇可以促进溶解的水性有机镱盐的晶体形成(参见实施例 3)。另外,在本发明中还公开了二羧酸的镱盐的新的晶体形式(参见实施例 5、6 和 10)。

[0086] 根据本发明制备的镱盐可用于医药产品,例如霜剂、洗剂、软膏剂、片剂、胶囊剂、凝胶剂等。如上所述,镱盐被认为可对软骨和/或骨的疾病和/或其它病症有作用,因此该盐可被用于药物组合物的制备,所述药物组合物在哺乳动物中用于治疗 and/或预防的软骨和/或骨的病症和/或软骨和/或骨的代谢的调节异常,例如骨质疏松症、骨折的愈合、整形外科植入物的稳定、骨关节炎、类风湿性关节炎、莱-卡-佩病、类固醇诱导的骨质疏松症、由其它疗法如化疗或高活性抗逆转录病毒疗法(HAART)或全身性红斑狼疮(SLE)导致的骨流失。所述的药物组合物可进一步包含一种或多种生理学可接受的赋形剂。

[0087] 对于在哺乳动物中治疗和/或预防软骨和/或骨的疾病,和/或导致软骨和/或骨的代谢的调节异常的病症,可能希望寻找给药各自不同量的镱盐,和如果有关的,丙二酸、 α -氧代戊二酸和氨基酸例如谷氨酸和/或天冬氨酸的可能性。在本发明的药物组合物中镱盐的量(和如果有关的,例如丙二酸盐、 α -氧代戊二酸盐或氨基酸)可以通过向组合物中加入更多量的以含镱化合物形式的镱而调节。所述的含镱化合物可选自上文提及的盐。

[0088] 下文中更详细地说明本发明的单独的盐的制备。根据本发明,关于镱的所有详细描述还可应用于所有其它的碱土金属盐或碱金属盐。

[0089] 另外,对于镱盐,如上所述的详细描述和细节,只要有关,可作必要的修正地应用于单独的镱盐,并且对于所述的单独的镱盐,下文中所述的细节和具体描述,只要有关,可作必要的修正地应用于通常的镱盐。另外,本发明的方法可等同相关应用于其它金属有机盐的制备。

附图说明

[0090] 图 1 为两种镱盐的 X-射线分析的衍射图。上面的衍射图说明:六水合谷氨酸镱,其通过氢氧化镱和 L-谷氨酸在高温下合成,而不是利用描述于实施例 2 中的反应条件而合成的。该盐和所形成的衍射图符合以前描述的六水合 L-谷氨酸镱盐(H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller(1989), Chem Ber. 122;1433-1438)。下面的衍射图表示六水合谷氨酸镱盐,其由氯化镱和 L-谷氨酸如描述于本发明实施例中的方法合成。新的谷氨酸镱盐已经确定为是五水合二-L-谷氨酸镱,其由一个镱离子和两个单质子化的谷氨酸离子组成。

[0091] 图 2 表示丙二酸镱(无水),其形式是 Briggman B & Oskasson Å 1977, Acta Cryst. B33;1900-1906 中公开的晶体形式。该晶体用具有随意半径的原子描绘。

[0092] 图 3 表示五水合(L-)二谷氨酸镱,沿着 b 轴观察的晶体堆积。所述的镱的九个配位以灰色覆盖的多面体显示。为了清楚,将 H 原子省略。

[0093] 图4说明五水合(L-)二谷氨酸锶晶体的不对称单元,其中显示75%概率的位移椭圆体和原子编号。H原子以具有随意大小的圆圈表示。

[0094] 图5说明由描述于实施例8中的方法制备的六水合谷氨酸锶晶体的X-射线粉末衍射图。

[0095] 图6表示由描述于实施例9中的方法制备的丙二酸锶晶体的X-射线粉末衍射图,并且如在实施例18中描述的方法分析。

[0096] 图7表示六水合D-谷氨酸锶的晶体堆积(左图)和该晶体的不对称单元(右图),其中显示75%概率的位移椭圆体和原子编号。H原子以具有随意大小的圆圈表示。在左面的图中,该晶体沿着 α 轴向下观察,其中所述的Sr的九个配位体以多面体表示。

[0097] 实施例

[0098] 实施例1-用于对比目的

[0099] 利用已知的用于制备锶的结晶盐的方法,通过从溶解的氯化锶和溶解的适当的羧酸阴离子的钠盐中沉淀

[0100] 在100mL体积的玻璃烧杯中,将5g所述的羧酸的钠盐溶解于少量的被稍微加热到温度不超过30-50°C的水中。最终的体积为25-50mL。在另一个烧杯中,将10g SrCl_2 (六水合 SrCl_2 , Sigma-Aldrich 43,966-5) 溶解于100mL水中。将前一溶液缓慢倾倒到第一个溶解有钠盐的溶液中。所述转移一直进行到观察到出现混浊时,这导致总体积为50-100mL。将溶液在室温下(22-24°C)静置几天直到大量的有机锶盐的结晶沉淀出现。

[0101] 所发生的反应的例子是锶离子和富马酸钠之间的反应(反应示意(a)和(b))

[0102] $\text{NaOOCCHCHCOONa(s)} + \text{H}_2\text{O(l)} \rightarrow \text{OOCCHCHCOOH(aq)} + 2\text{Na}^+(\text{aq}) + \text{OH}^-(\text{aq})$ (a)

[0103] $\text{OOCCHCHCOOH(aq)} + \text{Sr}^{2+}(\text{aq}) \rightarrow \text{Sr(OOCCHCHCOO)}(\text{aq}) + \text{H}^+(\text{aq})$ (b)

[0104] 沉淀后,将溶液在使用抽滤瓶的布氏漏斗上过滤,并用少量乙醇冲洗晶体。一些盐的结晶非常易溶,因此为了改进晶体的收率,将溶液放置更长时间,例如至少30-60分钟。重复结晶导致约50%的收率。L-天冬氨酸和乳酸的锶盐非常易溶,其在室温下在水中的溶解度超过25g/l。

[0105] 锶的乳酸和L-谷氨酸盐从具有过量的氯化锶的溶液中沉淀,并且大的乳酸盐结晶通过缓慢蒸发溶剂而获得。

[0106] 实施例2-用于对比目的

[0107] 通过用氢氧化锶中和羧酸制备结晶盐的通用方法

[0108] 将少量的适当的有机酸适量(0.75-3g,参见下表)通过加热至温度为30°C-50°C而溶解于水中。然后,缓慢加入氢氧化锶(Sigma Aldrich, $\text{Sr(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, MW 265.71, CAS号1311-10-0,约10g/L)。然后加入磁力搅拌棒,并开始搅拌和小心地加热(即30-50°C)该悬浮液。经过一段时间,溶液澄清并且所有的固体物质溶解。继续加热,并在保温3小时后,将该溶液在布氏漏斗上热过滤。非常少量的杂质留在过滤器上。

[0109] 随后将滤液在室温下冷却过夜,这导致所需锶盐的细粉状结晶生长。通过重复的重结晶可进一步纯化所述的盐(表2)

[0110]

(所用游离酸的) 锶盐	$\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	游离酸	获得的量	估算的收率*	熔点	可溶性	晶体结构
富马酸盐 ¹	2.044g	1.140g	0.999g	21%	> 380°C	是	否
α -氧代戊二酸盐 ²	2.017g	1.441g	0.828g	16%	> 380°C	是	否
琥珀酸盐	2.098g	1.177g	0.958g	20%	230°C	是	是
L-抗坏血酸盐 ³	2.094g	1.805g	2.005g	32%	> 380°C	是	否
L-谷氨酸盐	2.017g	1.453g	0.175g	4%	> 380°C	是	是
柠檬酸盐	2.057g	1.918g	1.123g	15%	> 380°C	是	是
L-天冬氨酸盐	2.190g	1.316g	0.167g	3%	> 380°C	否	否
酒石酸盐	2.070g	1.502g	2.005g	36%	> 380°C	是	是

[0111] 表2:用游离酸形式的阴离子和氢氧化锶的通用反应途径进行八种指定有机锶盐的合成,在该合成中用于有机锶盐合成的起始试剂的量和在合成中的回收率

[0112] 注释

[0113] *) 以 $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ 中锶含量的%和相当于最小量的相应酸的化学当量而计算的

回收率,所述的化学当量例如在酒石酸盐中比例为 1 : 1。上表 2 中的锶盐通过粉末 X-射线晶体照相和相应的衍射图(未展示)表征,其显示所得产品是相对不纯的并且质量不好(即非均匀晶体形式)。因此,室温合成的最大收率估计为 30%,其由在 X-射线衍射图中特征峰的大小计算。因此将重量乘以因子 0.3,以获得估算的回收率,并且锶盐的分子量采用与结合的结晶水的相对量一起的分子量。尽管并不精确,这种方法显示出表 2 中的白色粉末没有包含高收率的所需产品。产品的其余部分主要由未反应的试剂(即氢氧化锶)和碳酸锶组成。如果表 2 的锶盐在晶体结构中包含 6 个水分子,那么收率与所显示的值相比,将甚至进一步降低约 10-50%。在测定中的这些估算和困难产生于当将所述的盐通过重结晶分离时产生实质量的碳酸锶。

[0114] 1) 富马酸不溶于水,并且将乙醇加到悬浮液中直至达到完全溶解。用此物质继续所述的合成。

[0115] 2) 锶 -AKG 盐具有浅褐色的外观。

[0116] 3) 除了所指出的氢氧化锶和 L-抗坏血酸盐的量外,还另外向反应混合物中加入溶于水中的 4.087g $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 。

[0117] 总之,用于制备锶盐的已知方法导致相对差的收率(最高收率低于 40%)。另外,在本实施例中的数据说明在通过本领域在先文献中公开的方法合成锶盐时,通常出现的现象是碳酸锶的形成、非均匀结晶的形成和在反应物产物中存在未反应的起始产物。在下述实施例中,给出如何高收率地制备锶盐的指导。下文中所给出的实施例意于对目标进行例证,并且这些实施例不试图以任何方式构成对本发明的限制。另外本领域技术人员根据本发明能找到用于制备其它感兴趣的碱土金属盐和有机金属化合物的指导。

[0118] 实施例 3

[0119] 通过利用乙醇的沉淀作用对用于制备金属 - 有机盐的已知合成方法的改进

[0120] 作为描述于实施例 1 和 2 中方法的改进,本发明的发明人发现为了加速结晶,加入少量的醇,例如甲醇或乙醇,例如 5-10 体积 / 体积%至 50-60 体积 / 体积%,可促使所需锶盐沉淀作用的显著加速。乙醇的加入对于在室温下(22-24°C)溶解度超过 2g/l 的锶盐的合成尤其重要,并将因此对于 L-天冬氨酸、L-谷氨酸和乳酸的锶盐提供实质的好处。为了在短时间内就获得所需的产品,刚好在第一阶段观察到在溶液中最初的结晶或最初的混浊是必不可少的。

[0121] 为了获得在根据本发明制备指定锶盐的过程中,醇的有利的沉淀作用是否可应用于加速和增加所指定的锶盐的结晶作用,下面的实施例给出测定锶盐溶解度的指导。

[0122] 实施例 4

[0123] 有机锶盐的溶解度的测定

[0124] 锶盐的合成

[0125] 大多数锶盐可通过使有机酸的钠盐与氯化锶,采用描述于实施例 1 中的通用的合成方法进行反应而获得。然而,为了研究溶解性,柠檬酸锶、酒石酸锶、琥珀酸锶和 α -氧代戊二酸锶通过如描述于实施例 2 中的羧酸的游离酸形式和氢氧化锶的合成而获得。所述的有机锶盐的溶解度在纯水中测量。还测量了这些盐的溶解度对温度的函数关系。这通过在控温培养箱中培养所述盐的饱和溶液而进行。另外,在纯的蒸馏水以及在生理 pH 7.5 下的 0.05M 的碳酸铵缓冲溶液中研究所述盐的溶解性。

[0126] 将该缓冲溶液浸入控温在室温 (22-24℃)、30℃或 40℃的水浴中。搅拌该试管并随后将该溶液在培养箱中在恒定温度下培养 24 小时。为了排除任何残留的氯化铈对溶解度测定的潜在影响,收集所有在试管底部的沉淀物并小心地将沉淀上的溶液移去并由新鲜溶液代替。在替换溶液后,再次搅拌试管并静置另外 24 小时。从这些溶液中,收集在指定温度下铈盐的溶解体积 1mL。在火焰原子吸收光谱 (F-AAS) 分析之前将溶液冲稀至 50mL。在随后的系列采样之前,将溶液在下一温度下平衡 24 小时。

[0127] 通过火焰原子吸收光谱 F-AAS 分析铈

[0128] 采用两种方法用于溶液中铈的定量:火焰原子吸收光谱 (F-AAS),和更灵敏的诱导-耦合-等离子-质谱 (ICP-MS)。对于大多数研究,所述的 F-AAS 方法具有足够的灵敏度。

[0129] 一些非常易溶的铈盐在通过 F-AAS 分析之前要进一步稀释。通过利用配备用于校正背景信号的氢灯的 Perkin-Elmer 2100 进行测量。在狭缝为 0.2mm、波长为 460.8nm、操作能量为 58 和电流为 8mA 的条件下进行铈的测量。

[0130] 温度和 pH 对有机铈盐溶解度的影响

[0131] 对于列于表 3 中的大部分有机铈盐,在间隔为 20-40℃间的温度变化对溶解度只有很小影响(表 3)。然而对于 L-谷氨酸铈,在 20℃-40℃的范围内,可观察到温度对溶解度的显著影响。这个盐与大部分其它盐对比,在所研究的间隔内,其溶解度增加超过 3 倍。注意到在生理条件 (37℃) 下的溶解度与该物质的药物利用相关,因此在较高温度下谷氨酸铈的溶解度令人惊奇的增加暗示其可具有很大的治疗潜力。

[0132] 所述铈盐在 pH 为 7.5 下的碳酸铵缓冲溶液中的溶解度通常高于在纯水中测定的溶解度(表 3)。然而有一些值得注意的例外,例如马来酸铈,其在缓冲溶液中的溶解度降低。因此,发现通过比较在水中获得的数值比较所述铈盐的溶解性是最相关的,如表 3 所示。

[0133] 相对溶解度

[0134] 在室温和在 40℃下的有机铈盐的水溶解度列于表 3 中。L-天冬氨酸和乳酸的铈盐的溶解度超过 50g/l,这阻碍了利用所用试验步骤准确地进行溶解度的测量。

[0135] 所得的结果与在合成实验过程中观察到的相一致,其中所述的柠檬酸盐、富马酸盐和酒石酸盐,当通过描述于实施例 1 和 2 中的制备过程合成时,立即沉淀。这表明这些铈盐具有差的溶解性,如与其它有机铈盐相比,这些盐在 22℃和 40℃下的溶解度更低所示的那样。

[0136] 所述的谷氨酸盐显示出比其它盐更高的溶解度,特别是在 40℃的温度下。在这种盐的合成过程中,本发明的发明人发现,如实施例 3 所述,通过向溶液中加入醇可显著改进该盐的收率。醇的加入促进了晶体生长的开始。其它所研究的铈盐只在将溶剂在室温下蒸发数天后发生沉淀。加入醇以引发晶体形成和沉淀作用不是必需的,但它明显促使沉淀作用并因此改进想要的盐的合成方法和收率。

[0137]

锶盐	在室温下(22°C-24°C)的溶解度(mg/L)		在 40°C 下的溶解度 (mg/L)	
阴离子	在水中	PH 7.5	在水中	PH 7.5
丙二酸盐**	1474	2816	1441	2127
L-谷氨酸盐**	2111	3022	7093	7195
L-天冬氨酸盐**	>25000	>25000	>25000	>25000
丙酮酸盐*	2204	1946	1926	1829
α -氧代戊二酸盐**	1316	2252	3534	3809
富马酸盐**	571	1215	444	977
马来酸盐**	3002	1680	2527	1457
酒石酸盐**	883	1831	1028	1400
雷奈酸盐****	760	890	1450	1970
琥珀酸盐**	1137	926	1116	2233
柠檬酸盐***	107	388	147	430

[0138] 表 3: 所研究的锶盐, 在水中和在 pH 为 7.5 的缓冲溶液中, 在 40 °C 和在室温 (22 °C -24 °C) 下的相对溶解度, 由 F-AAS 测定。

[0139] *) 单羧酸

[0140] **) 二羧酸 - 所述的谷氨酸盐为六水合的盐

[0141] ***) 三羧酸

[0142] ****) 四羧酸

[0143] 实施例 5

[0144] 根据本发明通过在 100 °C 下的合成制备新型的盐, 即五水合 (L-) 二谷氨酸锶

[0145] 开始, 在 250mL 烧杯中, 通过向 14.703g (0.1 摩尔) 的固体 L- 谷氨酸 (Sigma Aldrich, $C_5H_9NO_4$, MW 187.14g/mole, CAS 号 142-47-2, 货号 426560/1, 供应代码 43003336) 中加入 100mL 微孔过滤水而制备谷氨酸的悬浮液 (白色)。向该悬浮液中加入 26.66g (0.1 摩尔) 的固体 $SrCl_2$ (六水合 $SrCl_2$, Sigma-Aldrich 43,966-5, MW 266.6)。然后加入磁力搅拌棒并开始搅拌和加热, 持续加热直至该悬浮液到达沸点。最终的悬浮液也是不透明的白色, 使搅拌器保持于中速旋转以持续搅拌。为了防止二氧化碳进入该溶液中, 将所述烧杯用玻璃罩 (coveringglass) 覆盖。

[0146] 沸腾和搅拌数分钟后, 该溶液澄清并且所有的固体物质溶解。保持沸腾, 当需要时, 另外加入水以替代由沸腾而损失的水。沸腾 3 小时后, 将该溶液在布氏漏斗上热过滤。在过滤器上留下非常少量的杂质。随后将滤液冷却至室温, 加入乙醇, 这导致五水合 L- 二谷氨酸锶细粉末结晶的生长。在该滤液中在一小时内进行最终产物的沉淀。将产物过滤并将其在烘箱中在 110 °C 下干燥 1/2 小时, 随后在干燥器中在硅石橙 (silica orange) 上面干燥 12 小时。在用 X- 射线晶体照相和用 FAAS 分析之前, 将所述盐通过研钵研磨成细粉。

[0147] X-射线晶体照相分析(参见图1)揭示了所合成的谷氨酸铯盐不同于以前描述的六水合L-谷氨酸铯盐(H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller(1989), Chem Ber. 122;1433-1438)。在以前 Schmidbaur 等人的文献中报导所描述的六水合谷氨酸铯盐具有非常低的溶解度(0.023g/l),而通过在本实施例中公开的方法制备的谷氨酸铯盐具有大于2g/l的溶解度。后者的参数对于如在本发明中描述的铯盐的潜在医疗用途是非常重要的。该盐被鉴定为是新型的铯的谷氨酸盐:L-二谷氨酸铯,作为五水合盐其包含两个络合于一个铯离子的单水合的谷氨酸部分。该盐的坐标确定如下:

[0148] 五水合L-二谷氨酸铯盐形成的单晶属于单斜晶系的P21空间群,其中晶胞参数为 $a = 8.7097 \text{ \AA}$ 、 $b = 7.2450 \text{ \AA}$ 和 $c = 14.5854 \text{ \AA}$,体积:904.891(0.158) $\text{\AA}^3$ 。X射线晶体照相过程的详细描述请参阅实施例18。

[0149] 五水合(L-)二谷氨酸铯的晶体组合物描绘于图3和4中。

[0150]	Sr1-O11 ^{ad}	2.603 (2)	Sr1-O11 ^{ad}	2.636 (2)
	Sr1-O5	2.605 (2)	Sr1-O12 ^{ad}	2.639 (2)
	Sr1-O14	2.6130 (13)	Sr1-O13	2.6478 (12)
	Sr1-O6	2.619 (2)	Sr1-O12 ^{ad}	2.816 (2)
	Sr1-O7	2.6326 (16)		

[0151]

对称性编码: (xi) $-x+1, y-\frac{1}{2}, -z+1$; (xii) $x+1, y, z$; (xiii) $-x+1, y+\frac{1}{2}, -z+1$.

[0152] 表4:五水合(L-)二谷氨酸铯晶体的关键原子间距离($\text{\AA}$)。所用的原子编号为如图5中所描述的。所有的H原子参数最初随意定义。在Rietveld优化的最后循环中,将CH₂和CH基团的H原子分别放置于具有C-H距离为0.97 $\text{\AA}$ 和0.98 $\text{\AA}$ 的计算位置上,并作为骑(riding)原子优化。对于在晶体结构中的水分子,将O-H距离限制为0.84 $\text{\AA}$ 并且将N-H距离限制为0.89 $\text{\AA}$ 。置换参数设定为相应于C、N或O原子的1.2(CH和NH)或1.5(OH)倍的 U_{eq} 。

	D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
[0153]	N11-H12...O9 ^x	0.89 (2)	1.88 (2)	2.769 (3)	171 (3)
	N11-H13...O7 ^{ad}	0.87 (2)	2.19 (2)	3.004 (3)	155 (2)
	N11-H14...O2 ^{ad}	0.88 (2)	1.87 (2)	2.715 (3)	161 (2)
	N21-H22...O24 ^{ad}	0.92 (2)	1.93 (2)	2.840 (3)	173 (3)
	N21-H23...O21 ^{ad}	0.88 (2)	1.96 (2)	2.805 (3)	162 (2)
	N21-H24...O22 ^{ad}	0.89 (2)	1.88 (2)	2.760 (3)	168 (2)
	O5-H1...O13 ^{ad}	0.80 (2)	1.95 (2)	2.743 (3)	177 (4)
	O5-H2...O21 ^{ad}	0.83 (2)	1.95 (2)	2.736 (3)	158 (3)
	O6-H3...O13 ^{ad}	0.82 (2)	1.89 (2)	2.698 (3)	173 (4)
	O6-H4...O8 ^{ad}	0.83 (2)	1.93 (2)	2.738 (3)	167 (3)
	O7-H5...O22 ^{ad}	0.81 (2)	1.96 (2)	2.763 (2)	170 (3)
	O7-H6...O24 ^{ad}	0.80 (2)	2.08 (2)	2.852 (2)	163 (3)
	O8-H7...O14	0.81 (2)	1.91 (2)	2.722 (2)	178 (4)
	O8-H8...O5 ^x	0.83 (2)	2.11 (2)	2.866 (3)	150 (3)
	O9-H9...O21	0.83 (2)	1.92 (2)	2.745 (3)	176 (3)
	O9-H10...O6 ^{ad}	0.81 (2)	1.99 (2)	2.765 (3)	161 (3)

[0154]

对称性编码: (iii) $x, y+1, z$; (x) $x-1, y, z$; (xi) $-x+1, y-\frac{1}{2}, -z+1$; (xii) $x+1, y, z$; (xiii) $-x+1, y+\frac{1}{2}, -z+1$; (xiv) $-x+1, y+\frac{1}{2}, -z+2$; (xv) $-x+2, y+\frac{1}{2}, -z+2$; (xvi) $-x+2, y+\frac{1}{2}, -z+1$; (xvii) $-x+2, y-\frac{1}{2}, -z+1$.

[0155] 表 5:五水合 (L-) 二谷氨酸锶的氢键的几何形状(Å, °)。所用的原子编号为如图 5 中所描述的。

	(I)	(II:1)	(II:2)
[0156] O1-C1-C2-C3	-107.3 (3)	-109.8 (2)	91.3 (3)
C1-C2-C3-C4	54.5 (3)	55.1 (3)	70.7 (3)
C2-C3-C4-C5	-178.5 (2)	177.4 (2)	-179.6 (2)
C3-C4-C5-O3	-56.3 (4)	-43.5 (4)	-170.6 (2)
O1-C1-C2-N1	17.5 (3)	128.3 (2)	-28.3 (3)
N1-C2-C3-C4	-73.0 (3)	176.8 (2)	-169.4 (2)

[0157] 表 6:五水合 (L-) 二谷氨酸锶的扭角(°)。所用的原子编号为如图 5 中所描述的。

[0158] 五水合 (L-) 二谷氨酸锶的合成的进一步改进可能包括:使所述的水和所有的水溶液通过氮气或氩气脱气,这防止其与可最终导致碳酸锶杂质形成的二氧化碳接触。据此,本领域技术人员将能容易地调整所述方法以在惰性气氛下进行。

[0159] 实施例 6

[0160] 根据本发明通过在 100°C 下的合成制备三水合天冬氨酸锶

[0161] 开始,在 250mL 烧杯中,通过向 13.311g(0.1 摩尔)的固体 L-天冬氨酸(Fluka, $C_5H_9NO_4$, MW 133.11g/mole, CAS 号 56-84-8, 货号 432866/1, 供应代码 52603495) 中加入 100mL 微孔过滤水而制备天冬氨酸的悬浮液(白色)。向该悬浮液中加入 26.571g(0.1 摩尔)的固体氢氧化锶(Sigma-Aldrich $Sr(OH)_2 \cdot 8H_2O$, MW 265.71, CAS 号 1311-10-0)。然后加入磁力搅拌棒并开始搅拌和加热,直至该悬浮液的沸点。最终的悬浮液也是白色的,使搅拌器保持于中速旋转以持续搅拌。为了防止二氧化碳进入该溶液中,将所述烧杯用玻璃罩覆盖。

[0162] 沸腾和搅拌数分钟后,该溶液澄清并且所有的固体物质溶解。保持沸腾,当需要时,另外加入水以替代由沸腾而损失的水。沸腾 3 小时后,将该溶液在布氏漏斗上热过滤。在过滤器上留下非常少量的杂质。随后将滤液冷却至室温,这导致三水合天冬氨酸锶细粉末结晶的生长。在该滤液中在一小时内进行最终产物的沉淀。将产物过滤并将其在烘箱中在 110°C 下干燥 1/2 小时,随后在干燥器中在硅石橙上面干燥 12 小时。在用 X-射线晶体照相和用 FAAS 分析之前,将所述盐通过研钵研磨成细粉。

[0163] 三水合天冬氨酸锶的总收率在重结晶前为约 98%,并且大部分杂质由反应物的残留(reminisces)和碳酸锶组成。这里的收率显著高于通过在常规条件下合成而获得的仅为 3%的收率(参见实施例 2)。因此,如本文中所公开的高温合成方法使收率显著增加并使合成时间显著降低,同时导致天冬氨酸锶的较高纯度。通过 X-射线晶体照相和将所得的数据与 Cambridge Crystallographic Database 的结果和得自 H. Schmidbaur, P. Mikulcik & G. Müller(1990), Chem Ber. 123;1599-1602 的信息比较,明确确定所得产物为三水合天冬氨酸锶。对于 X-射线晶体照相过程的详细描述参见实施例 18。

[0164] 合成的进一步改进可能包括:使所述的水和所有的水溶液通过氮气或氩气脱气,这防止其与可最终导致碳酸锶杂质形成的二氧化碳接触。据此,本领域技术人员将能容易

地调整所述方法以在惰性气氛下进行。

[0165] 实施例 7

[0166] 根据本发明通过在 100°C 下的合成制备无水丙二酸锶

[0167] 开始, 在 250mL 烧杯中, 通过向 10.406g (0.1 摩尔) 的固体丙二酸 (Fluka, MW 104.06g/mole, CAS 号 141-82-2, 货号 449503/1, 供应代码 449503/1) 中加入 100mL 微孔过滤水而制备丙二酸的悬浮液 (白色)。向该悬浮液中加入 26.571g (0.1 摩尔) 的固体氢氧化锶 (Sigma-Aldrich, $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, MW 265.71, CAS 号 1311-10-0)。然后加入磁力搅拌棒并开始搅拌和加热, 直至该悬浮液的沸点。最终的悬浮液也是白色的, 使搅拌器保持于中速旋转以持续搅拌。为了防止二氧化碳进入该溶液中, 将所述烧杯用玻璃罩覆盖。

[0168] 沸腾和搅拌数分钟后, 该溶液澄清并且所有的固体物质溶解。保持沸腾, 当需要时, 另外加入水以替代由沸腾而损失的水。沸腾 3 小时后, 将该溶液在布氏漏斗上热过滤。在过滤器上留下非常少量的杂质。随后将滤液冷却至室温, 这导致丙二酸锶细粉末结晶的生长。在过滤过程中最终产品的沉淀迅速进行, 并且大部分产物发现于过滤器中 (未加热)。只有非常迅速, 才能在滤液中进行沉淀。将产物过滤并将其在烘箱中在 110°C 下干燥 1/2 小时, 随后在干燥器中在硅石橙上面干燥 12 小时。在用 X-射线晶体照相和用 FAAS 分析之前, 将所述盐通过研钵研磨成细粉。

[0169] 丙二酸锶的总收率在重结晶前为约 98%, 并且大部分杂质由反应物的残留和碳酸锶组成。通过 X-射线晶体照相, 和将所得的数据与 Cambridge Crystallographic Database (参见实施例 18) 的结果相比较, 明确确定所得产物为丙二酸锶 (无水)。

[0170] 在合成的进一步改进中, 无水丙二酸锶根据本发明的方法以 10kg 的量生产, 这表明所述方法对于大规模合成的适用性。将 15.80kg 的 $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ 溶解于 63.21 纯水中并加热至 95-100°C。将 5.63kg 丙二酸溶解于 4.11 纯水中, 其中在加入 1.41 的水并将溶液加热至 95-100°C 后过滤。将两个溶液在密闭的反应容器中, 在惰性氮气氛下混合并在回流下搅拌 20 分钟。然后停止加热并将该溶液在 2-4 小时内冷却至 40-50°C, 这时丙二酸锶出现沉淀。将沉淀过滤并将所得的盐用另外 13.21 水洗涤, 随后在真空下, 在 70°C 的温度下彻底干燥。得到的 9.4kg 无水高纯丙二酸锶为均匀微晶白色粉末。相当于 94% 的收率。通过 X-射线晶体照相和将所得的数据与 Cambridge Crystallographic Database 的结果相比较, 明确确定所得产物为丙二酸锶 (无水)。对于 X-射线晶体照相过程的详细描述参见实施例 18。

[0171] 实施例 8

[0172] 根据本发明利用高于 100°C 的温度制备二羧酸锶盐的方法

[0173] 根据详述于实施例 1 和 2 中的以前开发的方法, 二羧酸有机酸的锶盐, 特别是氨基酸的锶盐的合成, 由于低的收率和难于从污染物中分离所希望产物而难于以较大规模 (即 > 1kg) 生产。特别考虑的是碳酸锶盐, 因为当反应在包含正常二氧化碳水平的空气氛下进行, 它们将形成杂质。在实施例 4-7 中, 本发明的发明人已经说明了当二羧酸的锶盐由阴离子的游离酸形式和氢氧化锶制备时, 所得产物的总收率依赖于合成的温度和时间。为了使反应进行完全, 适当的氨基酸和氢氧化锶的混合物需要在水中沸腾, 如果没有采用其它的方法和过程控制不想要的碳酸锶的形成, 这将使得在反应混合物中锶与在空气中的二氧化碳有充分的反应时间。在本实施例中, 本发明的发明人公开了通过提供优化的反应条

件而进一步改进该合成的方法,其中在密闭容器中的温度上升至高于 100℃,并且反应时间显著降低,并且其中可容易地引入不含二氧化碳的惰性气氛气体。

[0174] 本实施例提供得自用于在高压釜体系中合成六水合 L- 谷氨酸锶的优化条件中的典型数据。与在实施例 5 中所采用的条件不同,本实施例采用氢氧化锶作为原料,这导致六水合 L- 谷氨酸锶的形成。将 L- 谷氨酸锶用作例子,但描述于本实施例中的优化方案也适用于合成其它锶盐,其中具体的反应条件可如在本实施例中公开的那样优化。所述的反应温度必须保持低于想要的锶盐中有机阴离子部分的熔点或分解温度。

[0175] L-谷氨酸锶用作在优化试验中的模型锶化合物。产物的纯度通过比较晶体学数据和通过测量锶含量而进行监控。理想地,六水合 L- 谷氨酸锶中锶的含量为 25.7%,六水合 L- 谷氨酸锶是在这些实验中所形成的产物。据此,其它锶盐可通过类似方法以高收率和纯度而被制备。

[0176] 实验

[0177] 溶液的制备:在 250mL 烧杯中,通过向 14.703g (0.1 摩尔) 的固体 L- 谷氨酸 (Sigma Aldrich, $C_5H_9NO_4$, MW 187.14g/mole, CAS 号 142-47-2, 货号 426560/1, 供应代码 43003336) 中加入 100mL 微孔过滤水而制备谷氨酸的悬浮液 (白色)。向该悬浮液中加入 22.257g、26.571g 或 31.885g (0.08 摩尔、0.1 摩尔或 0.12 摩尔) 的固体氢氧化锶 (Sigma-Aldrich, $Sr(OH)_2 \cdot 8H_2O$, MW 265.71, CAS 号 1311-10-0)。

[0178] 最优化实验

[0179] 在制备所述的盐后,根据表 7 中的设定进行 9 个优化实验。在这个表中,术语“碱-酸比”指氢氧化锶和谷氨酸之间的摩尔比。

[0180]

实验号	高压釜温度 (℃)	合成时间 (min.)	碱-酸比	总体积 (ML)	高压釜压力 (巴)	收率 %	% Sr (AAS)
1	125	15	0.8	50	1.55	94	25
2	124	30	1	75	1	112	22
3	124	60	1.2	100	1.6	121	21
4	127	15	1	100	1.2	118	22
5	132	30	1.2	50	1.55	120	25
6	132	60	0.8	75	1.6	50	22
7	134	15	1.2	75	1.65	108	24
8	134	30	0.8	100	1.65	76	14
9	132	60	1	50	1.65	82	24

[0181] 表 7 :L- 谷氨酸铈合成的优化步骤的参数和主要结果。所述压力被监控但不用于优化过程。所述的铈含量 (% Sr) 通过 FAAS 测量但不用作质量参数。六水合谷氨酸铈的理论铈含量为 25.7%。所述收率 (%) 用作质量参数。

[0182] 过程

[0183] 1. 将计算量的酸称重并转移到 bluecap 高压釜瓶中并加入微孔过滤水。将所述瓶密封并振摇,以获得细颗粒悬浮液。

[0184] 2. 将计算量的八水合氢氧化铈称重并加入到酸溶液 (1) 中,将该瓶剧烈涡旋直到所有的粗糙块状物质变成细颗粒粉末。

[0185] 3. 将瓶放置于高压釜中并设定温度。同时在所述高压釜中不进行另外的搅拌。

[0186] 4. 在 $t = 100^{\circ}\text{C}$ 下,关闭高压釜的阀门并开始计时。

[0187] 5. 在高压期间,监测实际的温度和实际的压力。

[0188] 6. 在高压结束后,考虑到安全预防措施,尽快将水汽放出。

[0189] 7. 在约 110°C 下将高压釜打开并使溶液复原,将瓶再次振摇,以获得高度混合。

[0190] 8. 在高压后立即在布氏漏斗上热过滤该溶液,在过滤器上只留下痕量的碳酸盐。在冷却至室温的过程中产物从溶液中沉淀出来。

[0191] 9. 沉淀后,将产物过滤并在烘箱中在 110°C 下干燥 1/2 小时。然后在干燥器中在硅胶橙上干燥。最后,将产物在研钵中研磨成粉末。

[0192] 10. 将产品在研磨后称重并计算总收率。

[0193] 铈的含量 (% Sr)

[0194] 将 0.2g 样品溶于在微孔过滤水中制备的 100mL 0.1M HNO_3 中。将该溶液用 1% KCl 溶液进一步稀释 500 倍,并且通过 FAAS 测定所述的铈含量。通过利用配备用于校正背景信号的氢灯的 Perkin-Elmer 2100 进行测量。在狭缝为 0.2mm、波长为 460.8nm、操作能量为 58 和电流为 8mA 的条件下进行铈的测量。

[0195] X- 射线晶体照相

[0196] 如实施例 18 中详述的,利用在 Huber G670 衍射计,通过粉末 X- 射线晶体照相进行第二次纯度检查。谷氨酸铈的特征衍射图示于图 5 中。

[0197] 结果和讨论

[0198] 从列于上面表 7 中的结果可明显看出,如在反应产物中铈的摩尔 % 中表现的,一些合成条件导致相对低的收率并导致谷氨酸铈的纯度低。实验 8 的产物,以相对低的收率制备,并且它还不包含预计的 25.7% 的铈。然而,通常,优化实验的结果接近于预计的产品。不完全反应提供的产品,其铈含量过低。在实验 1 和 5 中采用的条件给出的铈含量最好地符合预计值。

[0199] 通过研究单独参数对总收率的影响 (表 4),可清楚地看出温度、反应时间和碱-酸比对于合成是重要的,而总体积较不重要。在实验条件 2、3、4、5 和 7 中 (表 7) 观察到收率高于 100%,这源于干燥不彻底,但当考虑平均值时,这个结果几乎消除了。

[0200] 通过采用高温 (133°C)、短的反应时间和过量的氢氧化铈得到了最大的收率。因此,温度比时间更重要,但与碱-酸比的重要性相当。进行优化控制的第 10 个实验,以确定该实验的最大收率,该试验的结果与表 7 中报导的发现相一致。

[0201] 所述合成的进一步的改进包括向合成环境中引入惰性气体,以及通过氮气或通过

氩气使所有的溶液脱气,以降低碳酸盐的形成。这种盐在正常空气氛下由于大部分碱土金属和碱金属的碳酸盐非常差的溶解性而易于形成,它们将易于在反应混合物中沉淀。

[0202] 实施例 9

[0203] 根据本发明利用高于 100°C 的温度制备丙二酸锶的方法

[0204] 为了证实密闭型高温合成方法对于不是 L- 谷氨酸锶的锶盐也是适用的,通过该高温合成方法制备丙二酸锶。采用主要为制备 L- 谷氨酸锶而建立的反应条件(实施例 8)。在 250mL 烧杯中,通过向 10.41g(0.1 摩尔)的固体丙二酸(FLUKA 63290, MW 104.1, CAS 号 141-82-2)中加入 100mL 微孔过滤水而制备丙二酸的悬浮液(白色)。向该悬浮液中加入 22.257g、26.571g 或 31.885g(0.08 摩尔、0.1 摩尔或 0.12 摩尔)的固体氢氧化锶(Sigma-Aldrich $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, MW 265.71, CAS 号 1311-10-0)。采用描述于实施例 8 中的反应过程,将温度保持低于 130°C 以避免丙二酸的分解,同时反应时间维持在 15 分钟。

[0205] 通过该合成方法,采用 $\text{Sr}(\text{OH})_2$ -酸的摩尔比为 1.2,得到最高的收率。

[0206] 通过在本实施例中公开的高温合成方法获得的丙二酸锶的 X-射线粉末衍射图示于图 7 中。对于 X-射线晶体照相过程的详细描述请参见实施例 18。

[0207] 所合成的锶的丙二酸盐所展示的 X-射线衍射图与以前所描述的无水丙二酸锶晶体相一致。从稳定的基线和轮廓清晰的衍射峰的间距可明显看出,丙二酸盐的晶体形式是均匀的和纯净的。因此,通过所述的高温合成方法可容易地获得结晶纯净的和轮廓清晰的丙二酸锶。

[0208] 实施例 10

[0209] 通过所述高温合成方法制备新的 D- 谷氨酸的锶盐

[0210] 进行另外的实验以证实所述高温合成方法用于制备其它外消旋锶盐也是适用的。选择 D- 谷氨酸锶。这个盐以前没有被制备过。它通过如下方式制备:制备 D- 谷氨酸的悬浮液如下:在 250mL 烧杯中,将 14.713g(0.1 摩尔)的固体 D- 谷氨酸(Sigma-Aldrich, $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, MW 147.13, CAS 号 6893-26-1)溶解于 100mL 纯水中。向该悬浮液中加入 31.898g(0.12 摩尔)的固体氢氧化锶(Sigma Aldrich, $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, MW 265.71, CAS 号 1311-10-0)。采用在实施例 8 中所述的反应过程,温度保持于 132°C 并且反应时间维持 15 分钟。反应完全后,将 D- 谷氨酸锶盐过滤、干燥并经过如实施例 18 所述的 X-射线衍射分析以揭示结构。

[0211] 六水合 D- 谷氨酸锶所形成的单晶属于斜方晶系 $\text{P}2_12_12_1$ 空间群,其中晶胞参数为: $a = 7.3244 \text{ \AA}$ 、 $b = 8.7417 \text{ \AA}$ 和 $c = 20.0952 \text{ \AA}$, 体积: $1286.65 \text{ \AA}^3$ 。六水合 D- 谷氨酸锶的晶体形式与以前所述的六水合 L- 谷氨酸锶的结构(H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller(1989), Chem Ber. 122;1433-1438)相类似。图 8 描绘了该晶体的结构和晶胞的几何构型。

[0212] 得到的坐标如下(表 8 和 9):

[0213]	Sr1-O1 ⁱ	2.623 (2)	Sr1-O3 ⁱⁱ	2.6639 (17)
	Sr1-O5	2.625 (2)	Sr1-O2	2.6687 (18)
	Sr1-O2 ⁱⁱ	2.635 (2)	Sr1-O6	2.693 (2)
	Sr1-O7	2.637 (2)	Sr1-O1	2.7083 (19)
	Sr1-O4 ⁱⁱⁱ	2.6501 (17)		

[0214]

对称性代码: (i) $x - \frac{1}{2}, -y + \frac{1}{2}, -z + 2$; (ii) $x + \frac{1}{2}, -y + \frac{1}{2}, -z + 2$; (iii) $x, y + 1, z$.

[0215] 表 8 :D- 谷氨酸铯的关键原子间距离, 其中距离以 Å 表示。

	$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
	N1-H3...O4 ^{iv}	0.90 (2)	2.40 (2)	3.283 (3)	169 (3)
	O5-H8...O9 ^v	0.84 (2)	1.95 (2)	2.768 (3)	163 (3)
	O5-H9...O10 ^{vi}	0.81 (2)	2.14 (2)	2.939 (3)	168 (3)
	O6-H10...O8 ^v	0.80 (2)	1.97 (2)	2.740 (3)	160 (4)
	O6-H11...O3 ^{vii}	0.78 (2)	2.01 (2)	2.783 (3)	170 (4)
[0216]	O7-H12...O3 ^{iv}	0.81 (2)	1.90 (2)	2.713 (3)	177 (3)
	O7-H13...O8 ^v	0.83 (2)	1.90 (2)	2.719 (3)	170 (3)
	O8-H14...O10 ^{viii}	0.78 (2)	1.94 (2)	2.711 (3)	171 (3)
	O8-H15...O4 ^v	0.80 (2)	1.91 (2)	2.708 (3)	176 (4)
	O9-H16...O7 ^v	0.80 (2)	2.00 (2)	2.766 (3)	163 (3)
	O9-H17...N1 ^{ix}	0.81 (2)	1.93 (2)	2.735 (3)	176 (3)
	O10-H18...O9 ^x	0.81 (2)	1.97 (2)	2.775 (3)	172 (4)
	O10-H19...O6 ^v	0.80 (2)	2.00 (2)	2.796 (3)	178 (4)

[0217]

对称性代码: (iv) $x + \frac{1}{2}, -y - \frac{1}{2}, -z + 2$; (v) x, y, z ; (vi) $-x + 1, y + \frac{1}{2}, -z + \frac{3}{2}$; (vii) $x - \frac{1}{2}, -y - \frac{1}{2}, -z + 2$; (viii) $-x + 1, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{3}{2}$; (ix) $-x + \frac{1}{2}, -y, z - \frac{1}{2}$; (x) $x - 1, y, z$.

[0218] 表 9 :D- 谷氨酸铯的坐标。氢原子的坐标包含于此表中, 并且原子编号示于图 5 中。

[0219] 实施例 11

[0220] 甲酸铯的合成

[0221] 主要采用为制备 L- 谷氨酸铯而建立的反应条件 (实施例 8)。在 250mL 烧杯中通过向 4.603g (0.1 摩尔) 的固体甲酸 (FLUKA 33015, MW 104.1, CAS 64-18-6) 中加入 100mL 微孔过滤水而制备甲酸悬浮液 (白色)。向该悬浮液中加入 31.898g (0.12 摩尔) 的固体氢氧化铯 (Sigma Aldrich, $Sr(OH)_2 \cdot 8H_2O$, MW 265.71, CAS 号 1311-10-0)。采用在实施例 8 中所述的反应过程。

[0222] 实施例 12

[0223] 丙二酸镁的合成

[0224] 主要利用为制备丙二酸铯而建立的反应条件 (实施例 9), 以高收率和纯度合成纯形式的丙二酸镁。在 250mL 烧杯中通过向 16.605g (0.1 摩尔) 的固体一水合丙二酸二钠盐 (SIGMA M1875-100G, MW 166.05, CAS 26522-85-0) 中加入 100mL 微孔过滤水而制备丙二酸钠的悬浮液 (白色)。向该悬浮液中加入 24.410g (0.12 摩尔) 的固体六水合氯化镁 (FLUKA 63068, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, MW 203.3, CAS 7791-18-6)。采用在实施例 8 中所述的反应过程。

[0225] 实施例 13

[0226] 二水合 L- 谷氨酸锌的合成

[0227] 主要利用为制备 L- 谷氨酸铯而建立的反应条件 (实施例 8)。在 250mL 烧杯中, 向 18.714g (0.1 摩尔) 的固体一水合 L- 谷氨酸单钠盐 (ALDRICH G2834, MW 187.14, CAS 142-47-2) 中加入 100mL 微孔过滤水以制备谷氨酸钠的悬浮液 (白色)。向该悬浮液中加入 13.628g (0.1 摩尔) 的固体氯化锌 (FLUKA, 96469, MW 136.28, CAS 7646-85-7)。将反应物放置于高压釜中的密封容器中, 温度升高至 132°C 保持 15 分钟, 随后停止反应, 并在反应

混合物达到 92-98℃ 的温度后, 将其在布氏漏斗上过滤, 想要的 L- 谷氨酸锌盐易于从滤液中沉淀。收率约为 95% 并且纯度高于 96%。

[0228] 实施例 14

[0229] 二水合丙二酸锌的合成

[0230] 主要利用为制备 L- 谷氨酸锌而建立的反应条件 (实施例 13)。在 250mL 烧杯中, 向 16.605g (0.1 摩尔) 的固体一水合丙二酸二钠盐 (SIGMA M1875-100G, MW 166.05, CAS 26522-85-0) 中加入 100mL 微孔过滤水以制备丙二酸钠的悬浮液 (白色)。向该悬浮液中加入 13.628g (0.1 摩尔) 的固体氯化锌 (FLUKA, 96469, MW 136.28, CAS7646-85-7)。如在实施例 13 中所述的那样进行随后的制备步骤。

[0231] 实施例 15

[0232] L- 谷氨酸钡的合成

[0233] 主要利用为制备 L- 谷氨酸锶而建立的反应条件 (实施例 8)。在 250mL 烧杯中, 向 14.713g (0.1 摩尔) 的固体 L- 谷氨酸 (FLUKA 49449, MW 147.13, CAS 56-86-0) 中加入 100mL 微孔过滤水以制备 L- 谷氨酸的悬浮液 (白色)。向该悬浮液中加入 37.86g (0.12 摩尔) 的固体八水合氢氧化钡 (FLUKA 11780, $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, MW 315.5, CAS12230-71-6)。如在实施例 8 中所述的那样进行反应步骤。

[0234] 实施例 16

[0235] L- 谷氨酸钙的合成

[0236] 主要利用为制备 L- 谷氨酸锶而建立的反应条件 (实施例 8)。在 250mL 烧杯中, 向 18.714g (0.1 摩尔) 的固体一水合 L- 谷氨酸单钠盐 (ALDRICH G2834, MW 187.14, CAS 142-47-2) 中加入 100mL 微孔过滤水以制备谷氨酸钠的悬浮液 (白色)。向该悬浮液中加入 17.6424g (0.12 摩尔) 的固体二水合氯化钙 (FLUKA, 21097, MW 147.0, CAS10035-04-8)。采用在实施例 8 中所述的反应过程。

[0237] 实施例 17

[0238] 丙二酸钙的合成

[0239] 主要利用为制备丙二酸锶而建立的反应条件 (实施例 9)。在 250mL 烧杯中, 通过向 16.605g (0.1 摩尔) 的固体一水合丙二酸二钠盐 (SIGMA M1875-100G, MW 166.05) 中加入 100mL 微孔过滤水而制备丙二酸钠的悬浮液 (白色)。向该悬浮液中加入 17.6424g (0.12 摩尔) 的固体二水合氯化钙 (FLUKA, 21097, MW 147.0, CAS 10035-04-8)。采用在实施例 8 中所述的反应过程。

[0240] 实施例 18

[0241] 通过 X- 射线衍射确定晶体结构

[0242] 概要

[0243] 本发明的发明人将晶体材料定义为含有具有三维重复的结构, 即, 存在最小的相同单元, 晶胞, 通过在三维空间平移晶胞将与晶体的任何部分吻合。对于无机和有机材料, 晶胞尺寸通常为 3-25 Å。晶胞的这种三维排列还将包含连接所述晶胞的所有角落的晶格平面组。在以这样的组的晶格平面之间的距离为 0 到最高至所述晶胞自身的最大尺寸。因此所述的平面距离与用于衍射的 X- 射线的波长大小量级, 即 0.5-2.4 Å 相同。当将这样的晶体放置于 X- 射线束中时, 它将起到光栅的作用, 产生特征干涉或衍射图案。衍射辐射所记

录的位置将由晶格平面的间距,即晶胞大小确定,而所记录的衍射强度由在晶胞中原子的位置和对称性确定。对于实际目的,这意味着单晶结构将产生独特的衍射图案,其可用于鉴定或确定所述晶体的结构。通常有两种方法一般用于结构分析:单晶法和粉末衍射法。

[0244] 单晶法

[0245] 该方法主要用于确定未知物质的晶体结构。如该方法的名字暗示的,只采用一个晶体,大小通常小于 0.3mm。将该晶体安置于单晶衍射仪上,在那里它可以独立方向地旋转,在约 10 个小时中可收集完整的三维衍射图案。从衍射斑点的位置可计算晶胞尺寸,从斑点的强度可解释在所述晶胞中原子的排列。所解释的结构在准确度的范围内是单一的,原子的间距一般好于 0.01 Å,并且该方法还对在结构中的分子绝对构象灵敏。采用先进的衍射仪和软件,本方法成功应用于 99% 的有机和有机金属化合物。

[0246] 粉末衍射法

[0247] 理想上,粉末样品包含无穷量的微米大小的任意定向的晶体。当被 X-射线辐射时,每个微晶将独立地衍射并且它们的加和贡献于所述衍射图案。结果,粉末衍射图案将是三维单晶图案的一维投影。粉末衍射图案的含义比单晶图案更不是直接的。根据晶胞大小和对称性,粉末衍射图案显示反射重叠的不同程度。然而,峰位置仍为所述晶胞尺寸的函数,并且强度为晶胞含量的函数。粉末衍射图案或多或少是所研究结构的指纹,并且利用粉末衍射数据资料库和有效的查询-匹配程序,本发明的发明人可在 10 分钟内收集数据并在几分钟内分析,确切地确定已知结构。粉末衍射已经成为广为应用的表征物质结构的常用方法。除了相的确定,本方法通常用于结构的解决方案,结构的细化和用于结晶度、晶体大小和大小分布、应力/应变等的研究。尽管该方法主要想用于固体结晶材料,但也可获得由无定型和纤维材料和薄膜产生的信息。

[0248] 粉末衍射装置

[0249] 衍射仪:Huber G670 粉末衍射仪,在 Guinier(传输)几何中操作,配备有一级石英聚焦单色仪和带有集成的激光/光电倍增管读出器体系的成像板型检测器。

[0250] X-射线发生器:40kV 和 30mA。

[0251] 辐射:CuK α 1 1.54059 Å

[0252] 仪器校准:用完全符合整个图案 Rietveld 精细的 Si-标准(NBS)检查强度和 2 θ 数值范围。大概每周在衍射仪被任何调整后校正一次。

[0253] 样品固定器:平板透明胶带,在透明胶带中 10×10mm 有效面积

[0254] 测量:范围:2 θ 为 2-100°。检测器以 2 θ 为 0.05° 的间隔读出。暴露时间依赖于散射能量为 15-120 分钟

[0255] 测量步骤:将样品通过玛瑙研钵和研棒研磨并将其放置于透明胶带上的样品固定器上。将样品固定器安放于粉末衍射仪底座上并启动摇摆马达。在数据收集程序中给出文件名称(一般为样品名),并输入其它任何注释或观察。输入测量时间并开始采集数据。将文件名称、测量时间和操作者写在记录本上。测量完毕后,打印粉末衍射图案,操作者签名。通常利用查询-匹配程序尝试确定样品结构。

[0256] 参考文献

[0257] Briggman B & Oskasson Å 1977, Acta Cryst. B33;1900-1906

[0258] Schmidbaur H 等人, Chem Ber. (1989) 122:1433-1438

[0259] Schmidbaur, H, P. Mikulcik & G. Müller (1990), Chem Ber. 123 ;1599-1602

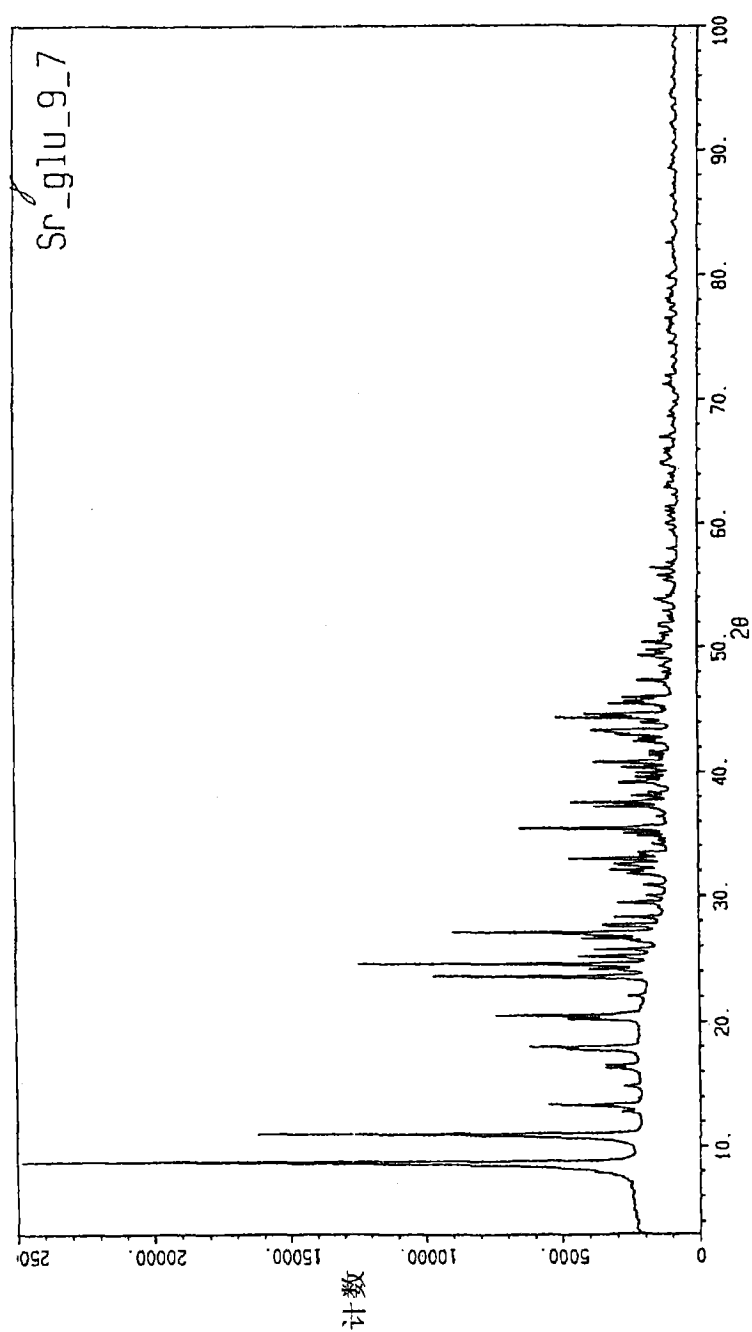


图1

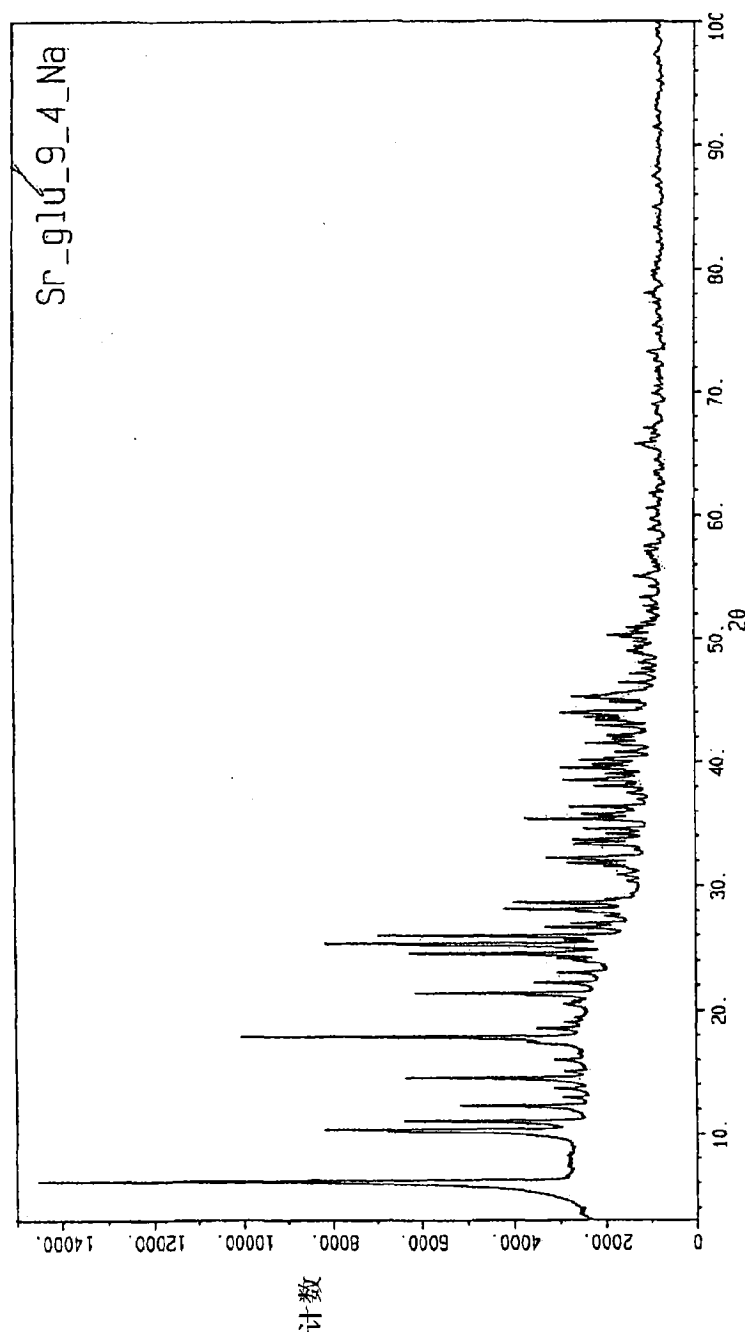


图1续

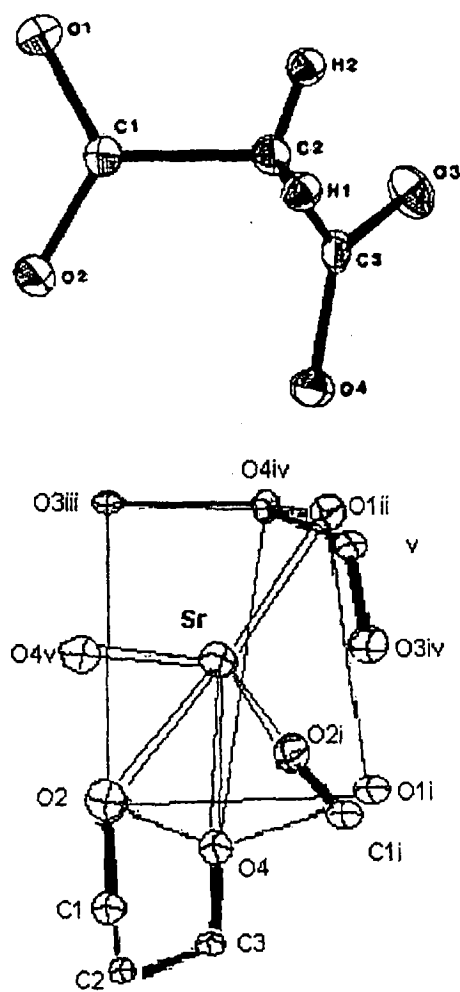


图 2

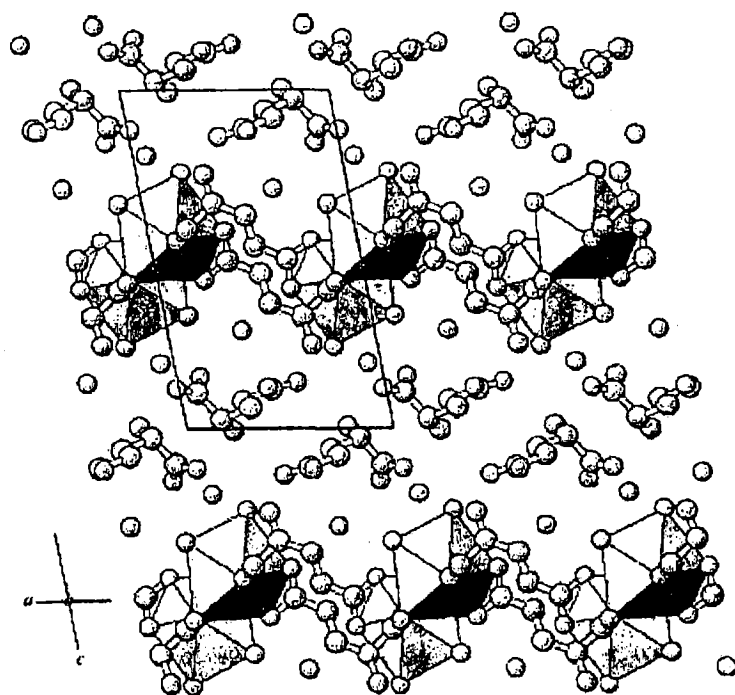


图 3

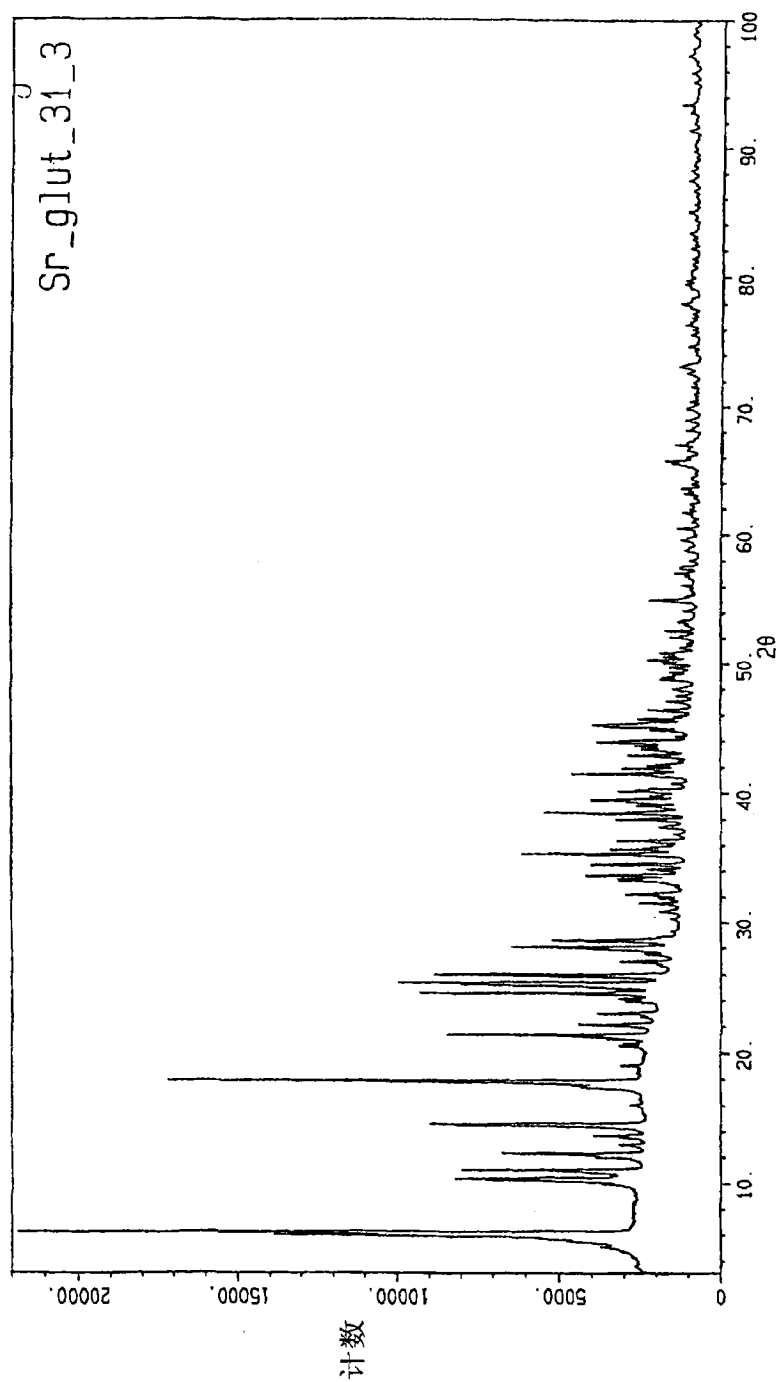


图5

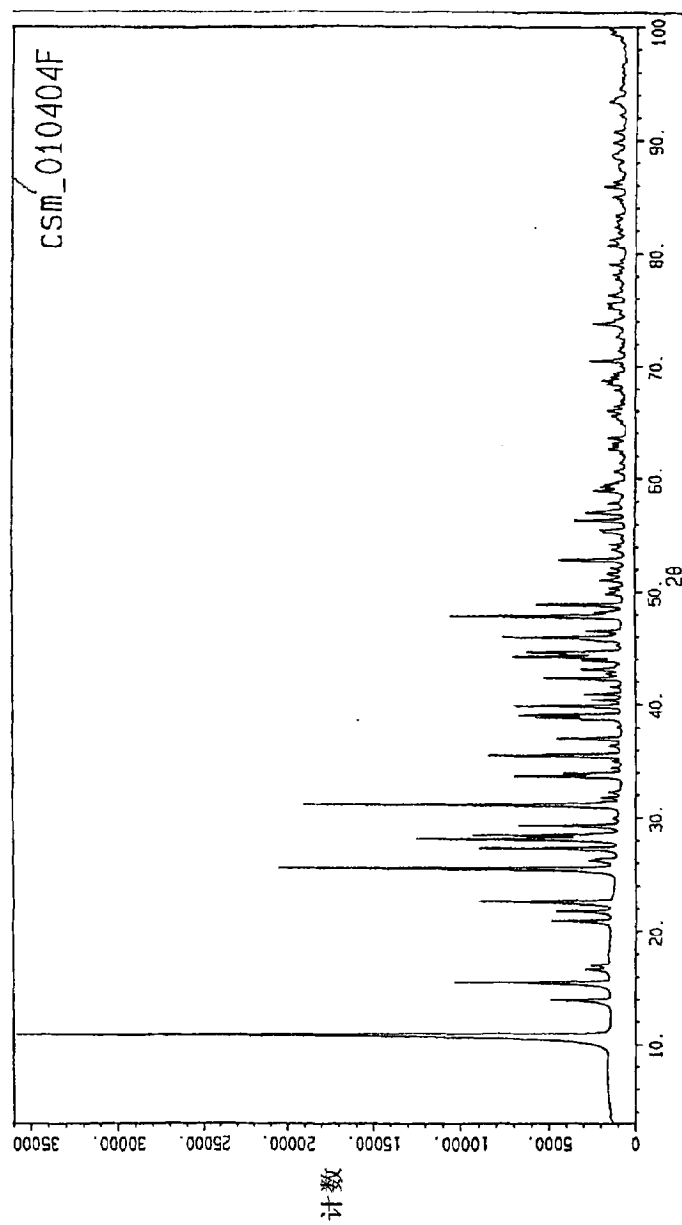


图6

