



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119431175 A

(43) 申请公布日 2025. 02. 14

(21) 申请号 202310975344.3

A61P 1/16 (2006.01)

(22) 申请日 2023.08.03

A61P 13/12 (2006.01)

(71) 申请人 上海康鑫化工有限公司

地址 201821 上海市嘉定区嘉安公路2001号-01

(72) 发明人 刘剑宏 陈舒明

(74) 专利代理机构 上海申浩律师事务所 31280

专利代理师 贾师英 孟飞

(51) Int. Cl.

C07C 229/12 (2006.01)

C07C 59/01 (2006.01)

C07C 51/41 (2006.01)

C07C 227/18 (2006.01)

C07C 227/40 (2006.01)

C07C 51/42 (2006.01)

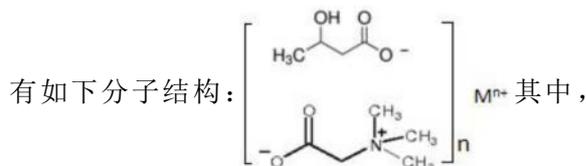
权利要求书2页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

3-羟基丁酸甜菜碱盐的制备方法

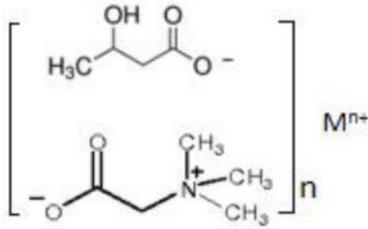
(57) 摘要

本发明公开了一种3-羟基丁酸甜菜碱盐,具



Mⁿ⁺是金属离子,选自Na⁺、K⁺、Mg²⁺和Ca²⁺;n⁺是电荷数,代表1-2个正电荷。该3-羟基丁酸甜菜碱盐作为食品添加剂和药物活性成分用于减轻或预防脂肪肝。本发明还公开了3-羟基丁酸甜菜碱盐的制备方法。

1. 一种3-羟基丁酸甜菜碱盐,具有如下分子结构:



其中, n 是自然数1或2; M 是碱金属或者碱土金属,选自Na、K、Mg和Ca;即 M^{n+} 是金属离子,选自 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} ; n^+ 是电荷数,代表1-2个正电荷,

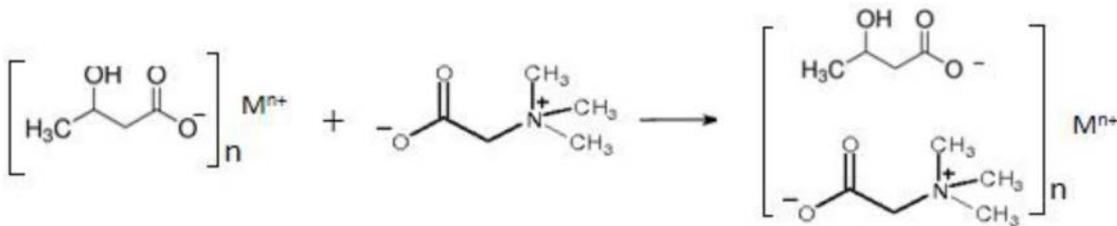
所述3-羟基丁酸选自D-3-羟基丁酸、L-3-羟基丁酸和DL-3-羟基丁酸。

2. 如权利要求1所述的3-羟基丁酸甜菜碱盐,其特征在于,其中甜菜碱与3-羟基丁酸盐的当量比为1:0.3-3。

3. 如权利要求1所述的3-羟基丁酸甜菜碱盐,其特征在于,其中甜菜碱与3-羟基丁酸盐的当量比为1:1。

4. 如权利要求1所述的3-羟基丁酸甜菜碱盐,其特征在于,巴豆酸含量不高于0.2wt%。

5. 一种制备如权利要求1-4中任一项所述的3-羟基丁酸甜菜碱盐的方法,其特征在于,



当所述盐是钠盐、钾盐或镁盐时,包括以下步骤:

- (1) 将预定当量比的甜菜碱和3-羟基丁酸金属盐溶解于水,得水溶液;
- (2) 将水溶液加热搅拌,待体系溶清后,继续搅拌反应1-5小时;
- (3) 趁热过滤,除去体系中的不溶性杂质;
- (4) 对步骤(3)中的滤液进行浓缩,除去水分,形成复合盐;
- (5) 在步骤(4)中所得的复合盐中加入有机溶剂,直至析出晶体;
- (6) 静置冷却,直至结晶体析出基本完全;
- (7) 过滤,烘干,得到3-羟基丁酸甜菜碱盐,并且

当所述盐是钙盐时,包括以下步骤:

- (1) 将预定当量比的甜菜碱和3-羟基丁酸钙溶解于水,得水溶液;
- (2) 将水溶液加热搅拌,待体系溶清后,继续搅拌反应1-5小时;
- (3) 趁热过滤,除去体系中的不溶性杂质;
- (4) 对步骤(3)中的滤液进行浓缩,直至析出晶体;
- (6) 静置冷却,直至结晶体析出基本完全;
- (7) 过滤,烘干,得到3-羟基丁酸甜菜碱钙盐。

6. 如权利要求5所述的方法,其特征在于,步骤(5)中所述的有机溶剂选自:乙醇、异丙醇、异戊醇、丙酮、乙酸乙酯或者它们两种以上的混合物。

7. 如权利要求5所述的方法,其特征在于,步骤(2)中的搅拌反应温度为65℃以下。

8. 如权利要求5所述的方法,其特征在于,还包括下述步骤:(8)通过蒸馏或精馏,回收有机溶剂。

9. 如权利要求1-4中任一项所述的3-羟基丁酸甜菜碱盐在食品和药品中的用途。

10. 如权利要求9所述的用途,其特征在于,所述食品用于减轻或者预防脂肪肝或者保护肾脏,所述药品用于治疗脂肪肝或者保护肾脏。

3-羟基丁酸甜菜碱盐的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于营养添加剂领域,具体涉及3-羟基丁酸甜菜碱盐、其制备方法及其用途。

背景技术

[0002] 3-羟基丁酸是人体内脂肪代谢产生的三种酮体中的一种,具有多种生理功能,可以在没有葡萄糖的情况下帮助人类机体高效产生能量。3-羟基丁酸在肝脏由脂肪代谢而产生,通过血液循环,运输相应的组织和器官,在细胞线粒体中氧化生成能量,即它能够增加体内脂肪的消耗。K·克拉克在专利文献CN 110869012 A中公布了3-羟基丁酸及其盐/酯类化合物对于肝脏脂肪有关疾病患者的治疗效果,受试者中的肝脏脂肪都可以减少,也可以用于治疗健康受试者以及患有与肝脏脂肪升高有关的疾病的受试者。呼延旺在专利文献CN 109734575A中公开了3-羟基丁酸及其盐可以作为营养添加剂或药物,具有巨大的保健和药用价值。

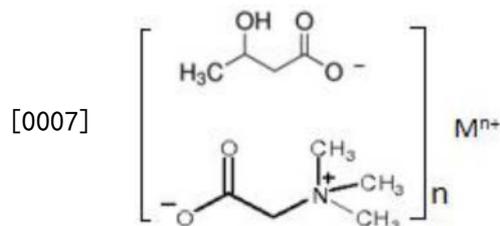
[0003] 研究发现,当使用酮体运行时,心脏的机械效率增加了30%,血流量增加了75%,燃烧脂肪酸会增加自由基,而3-羟基丁酸破坏它们。在酮症运动期间,即使有可用的肌肉糖原,肌肉脂肪的燃烧增加了20倍。这意味着细胞忽略了通常首选的葡萄糖储备,而是燃烧更多的脂肪。

[0004] 甜菜碱是一种营养型添加剂,可用于医药行业,具有抗脂肪肝、保护肾脏等作用,也可用于保健食品,美容食品。Abdelmalek等(2009)对55例非酒精性脂肪肝患者进行了随机对照研究,其中34例患者治疗后行肝组织活检,发现口服甜菜碱组患者肝脂肪变性程度较对照组有改善;Saunderson(1990)试验证明,给生长鸡的日粮中加入甜菜碱,鸡体脂肪下降,蛋白质含量增加;许梓荣等(1998)报道,甜菜碱能够增加雏鸡肝脏中游离肉碱的含量,而肉碱有助于长链脂肪酸的 β -氧化;徐中南等(2006)对大鼠的研究充分肯定了甜菜碱对酒精性脂肪肝的治疗作用。

发明内容

[0005] 作为3-羟基丁酸和甜菜碱相关精细化学品的生产商,基于它们作为食品添加剂和药物活性成分在生理活性方面的相关及相同性质,构思出两者复合成盐的可行性探索途径,并且经实验验证,得到了性质稳定的复合盐晶体。具体而言,本发明包括以下技术方案。

[0006] 本发明第一个方面提供了一种3-羟基丁酸甜菜碱盐,其具有如下分子结构:



[0008] 其中, n 是自然数1或2; M 是碱金属或者碱土金属,选自Na、K、Mg和Ca;即 M^{n+} 是金属离

子,选自 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} ; n^+ 是电荷数,代表1-2个正电荷,

[0009] 所述3-羟基丁酸选自D-3-羟基丁酸、L-3-羟基丁酸和DL-3-羟基丁酸即外消旋体3-羟基丁酸。

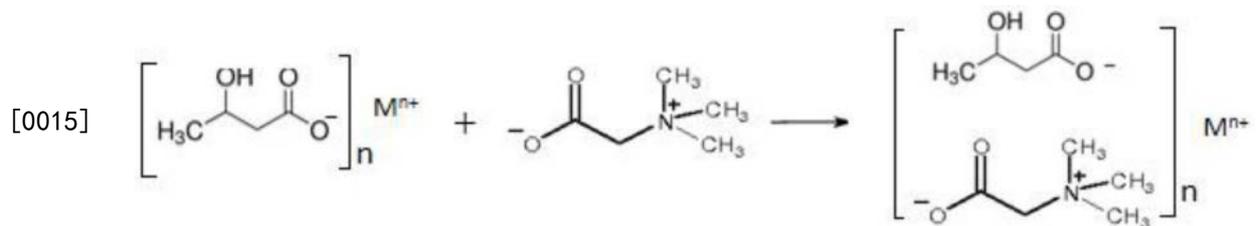
[0010] 在一种实施方式中,所述3-羟基丁酸甜菜碱盐中的甜菜碱与3-羟基丁酸盐的当量比为1:0.3-3,例如为1:0.5-2或者1:0.8-1.5。

[0011] 优选地,所述3-羟基丁酸甜菜碱盐中的甜菜碱与3-羟基丁酸盐的当量比为大约1:1。

[0012] 应理解,本文中在表述数值特征时,术语“大约”或者“左右”是指所表示的本数可以有 $\pm 10\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 或 $\pm 5\%$ 的误差范围或浮动范围。

[0013] 优选地,所述3-羟基丁酸甜菜碱盐中作为杂质的巴豆酸的含量不高于0.2wt%,优选为0.18wt%以下。

[0014] 本发明第二个方面提供了一种制备上述3-羟基丁酸甜菜碱盐的方法,



[0016] 当所述盐是钠盐、钾盐或镁盐时,包括以下步骤:

[0017] (1) 将预定当量比例如等当量比(1:1)的甜菜碱和3-羟基丁酸金属盐溶解于水,得水溶液;

[0018] (2) 将水溶液加热搅拌,待体系溶清后,继续搅拌反应1-5小时;

[0019] (3) 趁热过滤,除去体系中的不溶性杂质;

[0020] (4) 对步骤(3)中的滤液进行浓缩,例如减压蒸馏浓缩,基本除去水分,形成复合盐;

[0021] (5) 在步骤(4)中所得的复合盐中加入有机溶剂,直至析出晶体(析晶);

[0022] (6) 静置冷却,例如冷却至 10°C 以下,直至结晶体基本全部析出(养晶);

[0023] (7) 过滤,将滤饼烘干,得到3-羟基丁酸甜菜碱盐晶体,并且

[0024] 当所述盐是钙盐时,包括以下步骤:

[0025] (1) 将预定当量比的甜菜碱和3-羟基丁酸钙溶解于水,得水溶液;

[0026] (2) 将水溶液加热搅拌,待体系溶清后,继续搅拌反应1-5小时;

[0027] (3) 趁热过滤,除去体系中的不溶性杂质;

[0028] (4) 对步骤(3)中的滤液进行浓缩,直至析出晶体(析晶);

[0029] (6) 静置冷却,直至结晶体析出基本完全(养晶);

[0030] (7) 过滤,烘干,得到3-羟基丁酸甜菜碱钙盐。

[0031] 上述步骤(1)中使用的3-羟基丁酸金属盐一般是3-羟基丁酸的碱中和反应产物。

[0032] 上述步骤(5)中所述的有机溶剂一般是食品和药品管理机构比如国家食品和药品监督管理局或者FDA批准使用的有机溶剂,例如选自:乙醇、异丙醇、异戊醇、丙酮、乙酸乙酯或者它们两种以上的混合物,以保障产品的安全性。优选所述有机溶剂是丙酮、乙酸乙酯。

[0033] 优选地,上述步骤(2)中的搅拌反应温度控制在 65°C 以下,例如在 55°C - 60°C 范围

内,以避免3-羟基丁酸产生副产物巴豆酸。

[0034] 优选地,上述方法还进一步包括步骤(8):通过蒸馏或精馏,回收有机溶剂。

[0035] 应理解,本文中用语“基本”是指特定条件下的绝大部分或者主要部分,比如占总量的80%以上、85%以上、90%以上、92%以上、95%以上或者98%以上。

[0036] 本发明第三个方面提供了上述3-羟基丁酸甜菜碱盐作为食品添加剂和药物活性成分在食品和药品中的用途。

[0037] 具体地,上述食品用于减轻或者预防脂肪肝或者保护肾脏,所述药品用于治疗脂肪肝或者保护肾脏。

[0038] 本发明的3-羟基丁酸甜菜碱钠/钾/镁/钙盐具有稳定的晶体结构,杂质含量低,因此可以作为一种化合物作为一种精细化学品销售和使用,例如作为食品添加剂和药物活性成分用于制备具有预防、减轻或者治疗脂肪肝功能、或者保护肾脏的食品和药品。

附图说明

[0039] 图1是本发明一种制备3-羟基丁酸甜菜碱钠盐实施方式的工艺流程图。

[0040] 图2是实施例1中制备的3-羟基丁酸甜菜碱钠盐的HPLC谱图。

具体实施方式

[0041] 本发明的设计思路是将多功能的3-羟基丁酸与甜菜碱一起提供给机体,则在人体消耗脂肪等方面发挥更佳的效果。采用的技术方案是使3-羟基丁酸与甜菜碱制成复合盐,将这两种成分结合为一体,作为一种营养添加剂,对于改善人体体质,促进人体健康,具有重要意义。目前市场上还没有见到将上述两种物质制备成复合盐的产品。

[0042] 甜菜碱是一种生物碱,化学名称为N,N,N-三甲基甘氨酸,化学结构与氨基酸相似,是一种内盐,属季铵碱类物质。因此复合盐需要有与3-羟基丁酸根相匹配的金属离子。为了保障食用安全性,金属离子选用碱金属离子和碱土金属离子 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 。即,反应原料3-羟基丁酸金属盐包括钠盐、钾盐、镁盐及钙盐。相对应地,3-羟基丁酸甜菜碱复合盐可以是3-羟基丁酸甜菜碱钠盐、3-羟基丁酸甜菜碱钾盐3-羟基丁酸甜菜碱镁盐和3-羟基丁酸甜菜碱钙盐。

[0043] 本文中,术语“3-羟基丁酸甜菜碱盐”与“3-羟基丁酸甜菜碱复合盐”表示相同的含义,可以互换使用。为描述方便,可以简称为“复合盐”。

[0044] 本发明的复合盐至少保留了3-羟基丁酸和甜菜碱各自的生理活性功能,包括减轻脂肪肝、保护肾脏等。该复合盐在溶于水后可以恢复为游离的3-羟基丁酸和甜菜碱。

[0045] 在一种实施方式中,复合盐中的甜菜碱与3-羟基丁酸盐的当量比可以为1:0.3-3,例如为1:1左右。本领域技术人员容易理解,由于两种成分甜菜碱和3-羟基丁酸的功效有区别,更可以根据具体用途调整两者的比例。

[0046] 实验证明,不包含结晶母液比如结晶水的复合盐的物理性质稳定性要高于包含结晶母液比如结晶水的复合盐。因此,在制备复合盐的工艺中,当甜菜碱与3-羟基丁酸盐在水溶液中进行合成反应,通过离子键、氢键和范德华力等结合在一起后,并不是在水溶液中进行析晶,以免包含结晶水,而是除去水分,采用冷却的有机溶剂例如丙酮结晶,所得的复合盐中不包含有机溶剂例如丙酮成分。

[0047] 应理解,为了保障复合盐的食用安全性,有机溶剂是国家食品药品监督管理局和FDA批准使用的有机溶剂,例如可以选自乙醇、异丙醇、异戊醇、丙酮、乙酸乙酯或者它们两种以上任意比例的混合物。

[0048] 图1示出了本发明一种制备3-羟基丁酸甜菜碱盐实施方式的工艺流程图。

[0049] 为了保障复合盐的食用安全性,尽量控制复合盐制备过程中杂质的产生。复合盐中的杂质主要是3-羟基丁酸产生的副产物巴豆酸(丁烯酸),因此复合盐合成反应温度控制在65℃以下,从而有效地将3-羟基丁酸甜菜碱盐成品中的巴豆酸的含量控制在0.2wt%以下。

[0050] 实施例

[0051] 以下通过实施例进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于举例说明目的,而不是对本发明的限制。本领域技术人员根据本发明构思对其做出的各种改变或调整,均应落入本发明的保护范围内。例如本领域技术人员使用手性3-羟基丁酸例如D-3-羟基丁酸的金属盐与甜菜碱制备复合盐,合成工艺与下述实施例中使用外消旋体3-羟基丁酸的钙、镁、钠、钾盐工艺条件类似。

[0052] 本文中涉及到多种物质的添加量、含量及浓度,其中所述的百分含量,除特别说明外,皆指质量百分含量。

[0053] 本文的实施例中,如果对于操作温度没有做出具体说明,则该温度通常指室温(15-35℃)。

[0054] 实施例中3-羟基丁酸甜菜碱盐中成分的HPLC检测方法:

[0055] 仪器:液相色谱仪Agilent1260;

[0056] 色谱柱:Agilent ZORBAX SB-Aq 4.6mm×250mm×5μm或同等;

[0057] 流动相:0.1%高氯酸水溶液:乙腈=95:5(v/v);

[0058] 流速:1.0ml/min;

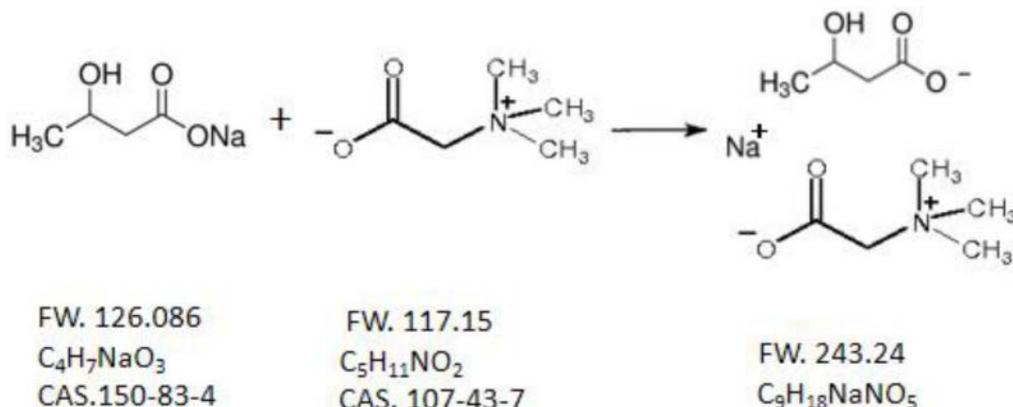
[0059] 柱温:30℃,

[0060] 检测器:示差折光检测器,检测波长:214nm;

[0061] 进样体积:10μl,面积归一化法计算成分含量。

[0062] 其中,甜菜碱的保留时间是2.599min,3-羟基丁酸的保留时间是4.864min,巴豆酸的保留时间是15.181min。

[0063] 实施例1:3-羟基丁酸甜菜碱钠盐的制备



[0065] 3-羟基丁酸钠与甜菜碱成盐的工艺包括下述步骤:

[0066] 1、称取25.00g (0.198mol) 3-羟基丁酸钠, 23.23g (0.198mol) 甜菜碱, 加入到三口烧瓶中, 再加入100ml去离子水, 搅拌。

[0067] 2、启动电加热器, 缓慢升温至55℃。

[0068] 3、等烧瓶内体系溶清后, 在55℃-60℃范围内, 继续搅拌反应3小时。

[0069] 4、趁热抽滤, 除去体系中的不溶性杂质。

[0070] 5、启动真空泵, 减压浓缩反应体系, 至出现粘稠状, 停止浓缩。

[0071] 6、缓慢滴加150ml丙酮, 此时开始析出白色晶体。

[0072] 7、降温, 低于10℃, 搅拌1小时。

[0073] 8、抽滤, 湿品在80℃烘箱烘4小时, 得白色晶体状3-羟基丁酸甜菜碱钠盐47.1g, 收率为97.8%。

[0074] 9、通过HPLC测定产品及巴豆酸盐纯度, 见表1, 色谱图见图2。

[0075] 表1、HPLC测定的3-羟基丁酸甜菜碱钠盐中各成分的纯度

[0076]	3-羟基丁酸	42.123%
	甜菜碱	57.828%
	巴豆酸	0.049%

[0077] 实施例2: 3-羟基丁酸甜菜碱钾盐的制备

[0078] 3-羟基丁酸甜菜碱钾盐的制备工艺包括下述步骤:

[0079] 1、称取28.17g (0.198mol) 3-羟基丁酸钾, 23.23g (0.198mol) 甜菜碱, 加入到三口烧瓶中, 再加入120ml去离子水, 搅拌。

[0080] 2、启动电加热器, 缓慢升温至55℃。

[0081] 3、等烧瓶内体系溶清后, 在55℃-60℃范围内, 继续搅拌反应3小时。

[0082] 4、趁热抽滤, 除去体系中的不溶性杂质。

[0083] 5、启动真空泵, 减压浓缩反应体系, 至出现粘稠状, 停止浓缩。

[0084] 6、缓慢滴加150ml丙酮, 此时开始析出白色晶体。

[0085] 7、降温, 低于10℃, 搅拌1小时。

[0086] 8、抽滤, 湿品在80℃烘箱烘4小时, 得白色晶体状3-羟基丁酸甜菜碱钾盐48.8g, 收率为95%。

[0087] 9、通过HPLC测定产品及巴豆酸盐纯度, 见表2。

[0088] 表2、HPLC测定的3-羟基丁酸甜菜碱钾盐中各成分的纯度

[0089]	3-羟基丁酸	42.288%
	甜菜碱	57.572%
[0090]	巴豆酸	0.140%

[0091] 实施例3: 3-羟基丁酸甜菜碱镁盐的制备

[0092] 3-羟基丁酸甜菜碱镁盐的制备工艺包括下述步骤:

[0093] 1、称取22.9g (0.099mol) 3-羟基丁酸镁, 23.23g (0.198mol) 甜菜碱, 加入到三口烧瓶中, 再加入250ml去离子水, 搅拌。

[0094] 2、启动电加热器, 缓慢升温至55℃。

[0095] 3、等烧瓶内体系溶清后, 在55℃-60℃范围内, 继续搅拌反应3小时。

- [0096] 4、趁热抽滤,除去体系中的不溶性杂质。
- [0097] 5、启动真空泵,减压浓缩反应体系,至出现浑浊状,停止浓缩。
- [0098] 6、缓慢滴加100ml乙酸乙酯,此时大量白色晶体析出。
- [0099] 7、降温,低于10℃,搅拌1小时。
- [0100] 8、抽滤,湿品在80℃烘箱烘4小时,得白色晶体状3-羟基丁酸甜菜碱镁盐44.2g,收率为96%。
- [0101] 9、通过HPLC测定产品及巴豆酸盐纯度,见表3。
- [0102] 表3、HPLC测定的3-羟基丁酸甜菜碱镁盐中各成分的纯度

[0103]	3-羟基丁酸	42.432%
	甜菜碱	57.385%
	巴豆酸	0.183%

- [0104] 实施例4:3-羟基丁酸甜菜碱钙盐的制备
- [0105] 3-羟基丁酸甜菜碱钙盐的制备工艺包括下述步骤:
- [0106] 1、称取24.4g (0.099mol) 3-羟基丁酸钙,23.23g (0.198mol) 甜菜碱,加入到三口烧瓶中,再加入380ml去离子水,搅拌。
- [0107] 2、启动电加热器,缓慢升温至55℃。
- [0108] 3、等烧瓶内体系溶清后,在55℃-60℃范围内,继续搅拌反应3小时。
- [0109] 4、趁热抽滤,除去体系中的不溶性杂质。
- [0110] 5、启动真空泵,减压浓缩反应体系,至出现大量析晶,停止浓缩。
- [0111] 6、降温,低于10℃,搅拌1小时。
- [0112] 7、抽滤,湿品在80℃烘箱烘4小时,得白色晶体状3-羟基丁酸甜菜碱钙盐43.1g,收率为91%。
- [0113] 9、通过HPLC测定产品及巴豆酸盐纯度,见表4。
- [0114] 表4、HPLC测定的3-羟基丁酸甜菜碱钙盐中各成分的纯度

[0115]	3-羟基丁酸	42.143%
	甜菜碱	57.815%
	巴豆酸	0.042%

- [0116] 上述实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

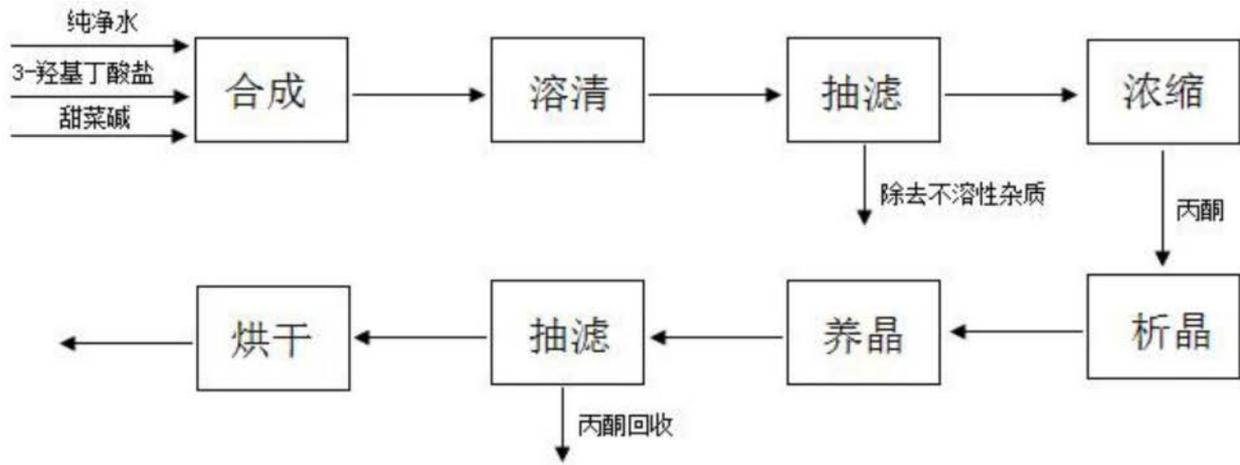


图1

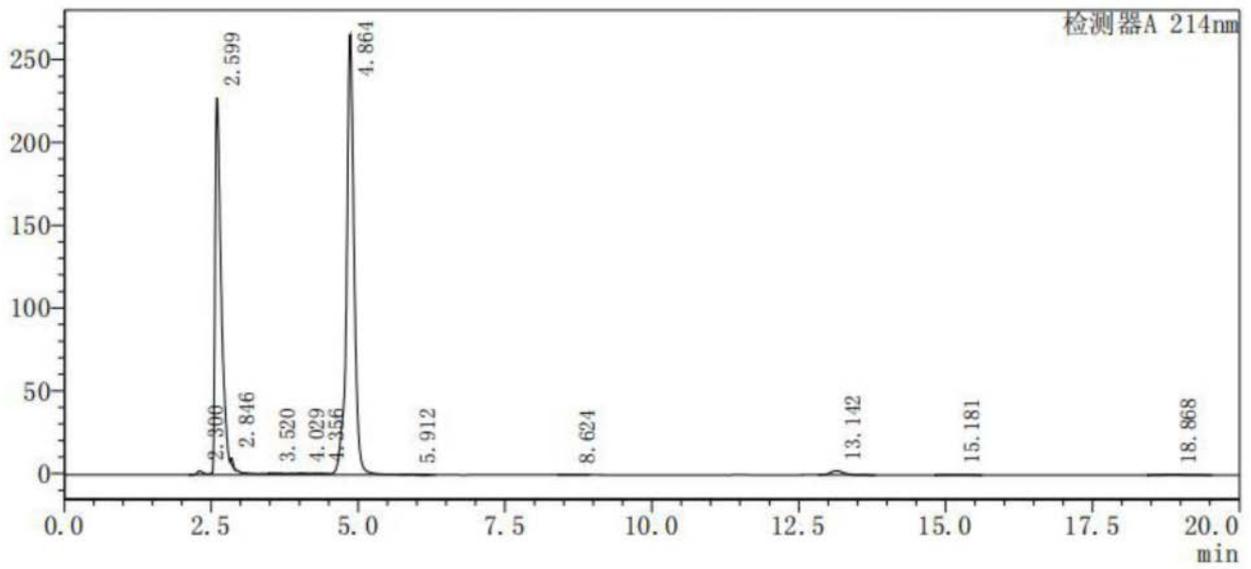


图2