

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610131958.X

[51] Int. Cl.

C07C 309/42 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年9月2日

[11] 授权公告号 CN 100534978C

[22] 申请日 2006.10.12

[21] 申请号 200610131958.X

[30] 优先权

[32] 2006.5.30 [33] CN [31] 200610082106.6

[73] 专利权人 山东轩竹医药科技有限公司

地址 250101 山东省济南市高新开发区东
辰大街 2518 号 A 座

[72] 发明人 黄振华

[56] 参考文献

WO2004050074A1 2004.6.17

US3954767A 1976.5.4

GB1448421A 1976.9.8

US4146636A 1979.3.27

审查员 李士坤

权利要求书 1 页 说明书 29 页

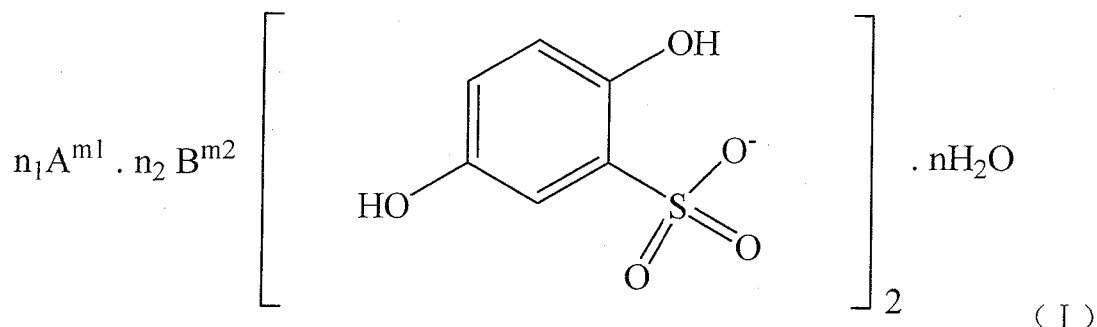
[54] 发明名称

2,5-二羟基苯磺酸的药用复合盐及其水合物

[57] 摘要

本发明属于医药技术领域，本发明公开了稳定的 2,5-二羟基苯磺酸的药用复合盐及其水合物，尤其是镁锌盐、钙锌盐和钙镁盐，并提供了其制备方法以及在改善微血管循环和血管保护方面的应用。2,5-二羟基苯磺酸的药用复合盐在高温、光照和高湿等条件下稳定性有了显著的提高，吸湿性有明显的降低，遇光放置颜色改变不大、不易变质，而且溶解性也有所提高，出现了意想不到的效果，更便于储存，方便了生产和临床应用，具有广泛的应用前景。

1、通式 (I) 所示的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐及其水合物:



其中: A、B 表示金属元素, 均选自 Ca、Mg、Zn 中的一种, 但 A、B 不相同;

n_1 、 n_2 分别表示 A、B 的摩尔数, $n_1+n_2=1$, $n_1/n_2=(0.01\sim 100): 1$;

m_1 、 m_2 分别表示 A、B 所带的正离子数;

且 $n_1 \times m_1 + n_2 \times m_2 = 2$;

n 表示结晶水的数目, 其范围为 0~6。

2、根据权利要求 1 所述的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐及其水合物, 其中 A 选自 Ca, B 选自 Mg、Zn 中的一种, $n_1+n_2=1$, $n_1/n_2=(0.01\sim 100): 1$, m_1 、 m_2 均等于 2, $n=0$ 或 $n=n_1+4n_2$ 。

3、根据权利要求 1 所述的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐及其水合物, 其中 A、B 分别选自 Mg、Zn, $n_1+n_2=1$, $n_1/n_2=(0.01\sim 100): 1$, m_1 、 m_2 均等于 2, $n=0$ 或 4。

4、根据权利要求 3 所述的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐及其水合物, 其中 A、B 分别选自 Mg、Zn, 且其摩尔数比为: $n_1/n_2=(1\sim 100): 1$ 。

5、根据权利要求 4 所述的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐及其水合物, 其中 A、B 分别选自 Mg、Zn, 且其摩尔数比为: $n_1/n_2=(1\sim 50): 1$ 。

6、根据权利要求 5 所述的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐及其水合物, 其中 A、B 分别选自 Mg、Zn, 且其摩尔数比 n_1/n_2 为 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 9: 1, 11: 1, 19: 1。

7、任一临床上或药学上可接受的剂型, 其特征在于, 由权利要求 1~6 任一权利要求所述的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐或其水合物与辅料混合制成。

8、根据权利要求 7 所述的临床上或药学上可接受的剂型为口服制剂或注射剂。

9、权利要求 1~6 任一权利要求所述的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐或其水合物在制备作为一种微血管循环改善剂和血管保护剂的药物中的应用。

2,5-二羟基苯磺酸的药用复合盐及其水合物

1、技术领域

本发明涉及 2,5-二羟基苯磺酸的新的药用复合盐及其水合物,其制备方法及其在改善微血管循环和血管保护方面的应用,属于医药技术领域。

2、背景技术

羟苯磺酸钙 (Dobesilate Calcium) 为 2,5-二羟基苯磺酸钙的一水合物,是法国 Carroin 公司于 1971 年首次上市,羟苯磺酸钙于 1997 年载入欧洲药典,1998 年载入英国药典,国内已于 2001 年 6 月将该药推向市场。羟苯磺酸钙是广泛应用的微血管循环改善剂或血管保护剂,具有降血糖,抑血小板聚集,降低毛细血管通透性等药理作用,特别对糖尿病导致的视网膜病变等疾病有明显抑制作用和转逆作用,是糖尿病视网膜病变唯一成熟产品。

现有上市的羟苯磺酸钙为 2,5-二羟基苯磺酸钙的一水合物,是较为理想的毛细血管疾病治疗药物,但遇光易变色、变质,有吸湿性,稳定性差,给生产、储存、流通和使用带来极大的不便。因此,改善 2,5-二羟基苯磺酸钙的一水合物的稳定性成为目前亟待解决的问题。

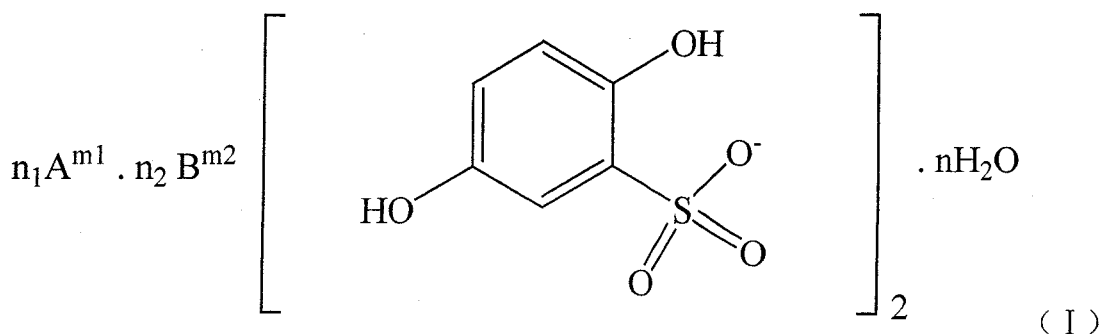
3、发明内容

为了解决上述问题,本发明提供了 2,5-二羟基苯磺酸的新的药用复合盐及其水合物,其制备方法及其在改善微血管循环和血管保护方面的应用。本发明的 2,5-二羟基苯磺酸药学上可接受的新的药用复合盐药用复合盐及其水合物与上市的钙盐相比,在高温 60°C、高湿 92.5% 和光照 4500LX 的试验条件下,稳定性有了极其显著的提高。

本发明的具体技术方案如下:

本发明提供了 2,5-二羟基苯磺酸药学上可接受的新的药用复合盐及其水合物,另外还提供了这些新的药用复合盐及其水合物的制备方法及应用。

本发明要求保护的化合物为通式 (I) 所示的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐及其水合物:



其中：A、B 表示金属元素，均选自 Ca、Mg、Zn、Na、K 中的一种，但 A、B 不相同；

n_1 、 n_2 分别表示 A、B 的摩尔数，可以为任意配比；

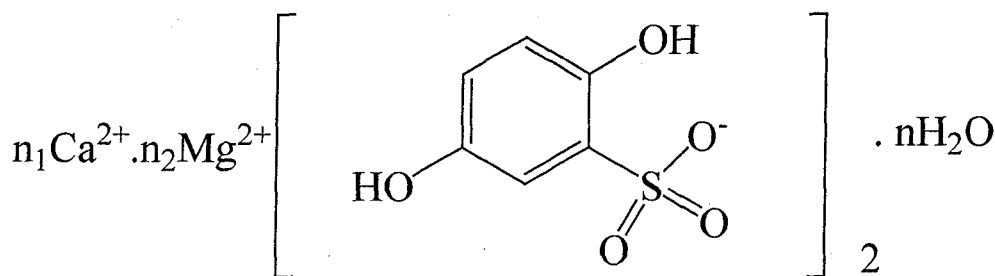
m_1 、 m_2 分别表示 A、B 所带的正离子数；

且 $n_1 \times m_1 + n_2 \times m_2 = 2$ ；

n 表示结晶水的数目， $n=0\sim6$ 。

上述的复合盐中，以镁锌的复合盐稳定性最好，其次是钙锌盐和钙镁盐。本发明的优选复合盐及其水合物为：A、B 均选自 Ca、Mg、Zn 中的一种，但 A、B 不相同，其中 $n_1+n_2=1$ ， m_1 、 m_2 均等于 2， $n=0\sim6$ ，即 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐、2,5-二羟基苯磺酸钙镁复合盐、2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐及其水合物，其结晶水的数目 $n=0\sim6$ ，如可以是半水合物、一水合物、一倍半水合物、二水合物、二倍半水合物、三水合物、三倍半水合物、四水合物、五水合物、六水合物。

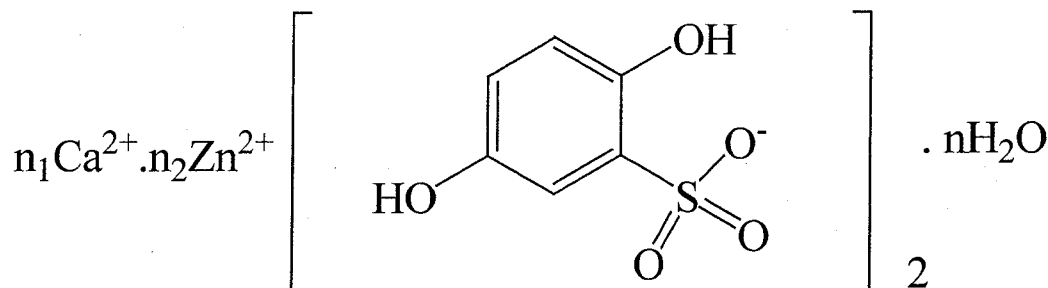
2,5-二羟基苯磺酸钙镁复合盐及其水合物的结构式中， $n_1+n_2=1$ ， m_1 、 m_2 均等于 2。结构式如下：



2,5-二羟基苯磺酸钙镁复合盐中 Ca 与 Mg 的摩尔数比可以是任意比例，其优选摩尔数比为： $n_1/n_2 = (0.01\sim100) : 1$ ，如可以是：1: 100, 1: 99, 1: 75, 1: 50, 1: 30, 1: 29, 1: 20, 1: 19, 1: 18, 1: 17, 1: 16, 1: 15, 1: 14, 1: 13, 1: 12, 1: 11, 1: 10, 1: 9, 1: 8, 1: 7, 1: 6, 1: 5, 1: 4, 1: 3, 1: 2, 1: 1, 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 10: 1, 11: 1, 12: 1, 13: 1, 14: 1, 15: 1, 16: 1, 17: 1, 18: 1, 19: 1, 20: 1, 29: 1, 30: 1, 50: 1, 75: 1, 99: 1, 100: 1；进一步优选比例为： $n_1/n_2 = (0.02\sim50) : 1$ ，更进一步优选为： $n_1/n_2 = (0.05\sim20) : 1$ ，如 1: 20, 1: 19, 1: 18, 1: 17, 1: 16, 1: 15, 1: 14, 1: 13, 1: 12, 1: 11, 1: 10, 1: 9, 1: 8, 1: 7, 1: 6, 1: 5, 1: 4, 1: 3, 1: 2, 1: 1, 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 10: 1, 11: 1, 12: 1, 13: 1, 14: 1, 15: 1, 16: 1, 17: 1, 18: 1, 19: 1, 20: 1。2,5-二羟基苯磺酸钙镁复合盐可以是无水合物，即 $n=0$ ；也可以是水合物，其结晶水的数目 $n=0\sim6$ ，如可以是半水合物、一水合物、一倍半水合物、二水合物、二倍半水合物、三水合物、三倍半水合物、四水合物、五水合物、六水合物等，特别优选的水合物所带结晶水的数目为 $n=n_1+4n_2$ ，因为

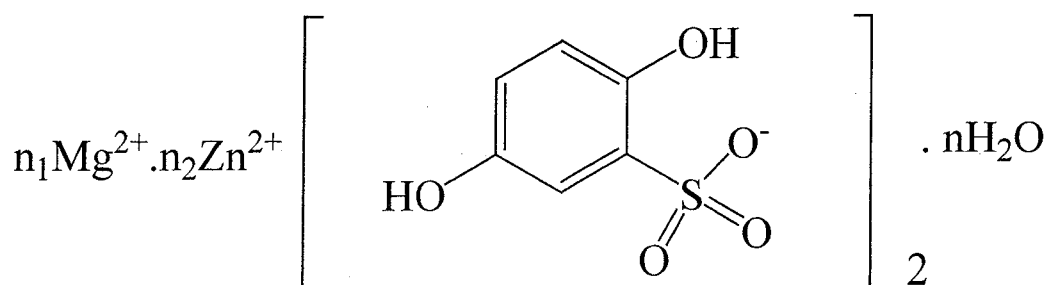
$n_1+n_2=1$, 所以 $n=1+3n_2$, 因此其最优选结晶水的数目在 1~4。

2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐及其水合物的结构式中, $n_1+n_2=1$, m_1 、 m_2 均等于 2。结构式如下:



2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐中 Ca 与 Zn 的摩尔数比可以是任意比例, 其优选摩尔数比为: $n_1/n_2 = (0.01 \sim 100) : 1$, 如可以是: 1: 100, 1: 99, 1: 75, 1: 50, 1: 30, 1: 29, 1: 20, 1: 19, 1: 18, 1: 17, 1: 16, 1: 15, 1: 14, 1: 13, 1: 12, 1: 11, 1: 10, 1: 9, 1: 8, 1: 7, 1: 6, 1: 5, 1: 4, 1: 3, 1: 2, 1: 1, 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 10: 1, 11: 1, 12: 1, 13: 1, 14: 1, 15: 1, 16: 1, 17: 1, 18: 1, 19: 1, 20: 1, 29: 1, 30: 1, 50: 1, 75: 1, 99: 1, 100: 1; 进一步优选比例为: $n_1/n_2 = (0.02 \sim 50) : 1$, 更进一步优选为: $n_1/n_2 = (0.05 \sim 20) : 1$, 如 1: 20, 1: 19, 1: 18, 1: 17, 1: 16, 1: 15, 1: 14, 1: 13, 1: 12, 1: 11, 1: 10, 1: 9, 1: 8, 1: 7, 1: 6, 1: 5, 1: 4, 1: 3, 1: 2, 1: 1, 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 10: 1, 11: 1, 12: 1, 13: 1, 14: 1, 15: 1, 16: 1, 17: 1, 18: 1, 19: 1, 20: 1。2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐可以是无水合物, 即 $n=0$; 也可以是水合物, 其结晶水的数目 $n=0 \sim 6$, 如可以是半水合物、一水合物、一倍半水合物、二水合物、二倍半水合物、三水合物、三倍半水合物、四水合物、五水合物、六水合物等, 特别优选的水合物所带结晶水的数目为 $n=n_1+4n_2$, 因为 $n_1+n_2=1$, 所以 $n=1+3n_2$, 因此其最优选结晶水的数目在 1~4。

2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐及其水合物的结构式中, $n_1+n_2=1$, m_1 、 m_2 均等于 2。结构式如下:



2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐中 Mg 与 Zn 的摩尔数比可以是任意比例, 均可以达到本发

明的效果,其优选摩尔数比为: $n_1/n_2 = (0.01 \sim 100) : 1$, 如可以是: 1: 100, 1: 99, 1: 75, 1: 50, 1: 30, 1: 29, 1: 20, 1: 19, 1: 18, 1: 17, 1: 16, 1: 15, 1: 14, 1: 13, 1: 12, 1: 11, 1: 10, 1: 9, 1: 8, 1: 7, 1: 6, 1: 5, 1: 4, 1: 3, 1: 2, 1: 1, 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 10: 1, 11: 1, 12: 1, 13: 1, 14: 1, 15: 1, 16: 1, 17: 1, 18: 1, 19: 1, 20: 1, 29: 1, 30: 1, 50: 1, 75: 1, 99: 1, 100: 1, 考虑到本发明的镁锌的复合盐在作为药物应用时,其进一步优选比例为: $n_1/n_2 = (1 \sim 100) : 1$, 更进一步优选为 $(3 \sim 50) : 1$, 特别为 $(3 \sim 20) : 1$, 如 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 10: 1, 11: 1, 12: 1, 13: 1, 14: 1, 15: 1, 16: 1, 17: 1, 18: 1, 19: 1, 20: 1, 其中尤其以 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 10: 1, 11: 1, 12: 1 为最佳。2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐可以是无水合物,即 $n=0$; 也可以是水合物,其结晶水的数目 $n=0 \sim 6$, 如可以是半水合物、一水合物、一倍半水合物、二水合物、二倍半水合物、三水合物、三倍半水合物、四水合物、五水合物、六水合物等,特别优选的水合物为四水合物。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸的新的复合盐及其水合物的制备方法可以为: 将 2,5-二羟基苯磺酸钾经强酸性阳离子交换树脂交换,生成 2,5-二羟基苯磺酸水溶液,减压蒸馏浓缩然后再充入氮气,密封避光保存,再将 2,5-二羟基苯磺酸水溶液与两种不同的碱性化合物按一定摩尔比成盐,得到 2,5-二羟基苯磺酸新的药用复合盐或其水合物,必要时可以精制。此处的碱性化合物为含 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 盐中的任何两种,如含 Mg^{2+} 的碱性化合物可以是: 氧化镁、碳酸镁、氢氧化镁、碳酸氢镁等,含 Zn^{2+} 的碱性化合物可以是: 氧化锌、碳酸锌、氢氧化锌等,含 Ca^{2+} 的碱性化合物可以是氧化钙、碳酸钙、氢氧化钙等,含 Na^+ 的碱性化合物可以是碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠等,含 K^+ 的碱性化合物可以是碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾等。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐或其水合物可以与辅料混合制成任一临床上或药理学上可接受的剂型,优选口服制剂或注射剂,以口服或肠胃外给药的方式施用于需要这种治疗的患者。

用于口服时,可制成常规的固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等;也可制成口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。片剂以口服普通片剂为主,另有含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、缓释片、控释片与肠溶片等。胶囊剂可分为硬胶囊(通称为胶囊)、软胶囊(胶丸)、缓释胶囊、控释胶囊和肠溶胶囊等。丸剂包括滴丸、糖丸、小丸等。颗粒剂可分为可溶颗粒(通称为颗粒)、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒和控释颗粒等。

用于肠胃外给药时,可制成注射剂。注射剂可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓

溶液。注射液包括无菌溶液型注射液、乳液型注射液、混悬型注射液等，可用于肌肉注射、静脉注射、静脉滴注等。注射用无菌粉末为无菌粉末或无菌块状物，可用溶媒结晶法、喷雾干燥法或冷冻干燥法等制得。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐或其水合物的制剂可采用现有制药领域中的常规方法生产，需要的时候可以添加各种药学上可接受的载体。所述的载体包括药学领域常规的赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂等。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐或其水合物在制成口服制剂时，可选择的填充剂有：淀粉、糖粉、磷酸钙、硫酸钙二水物、糊精、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇等；可选择的粘合剂有：羧甲基纤维素钠、PVP-K30、羟丙基纤维素、淀粉浆、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、胶化淀粉等；可选择的崩解剂有：干淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等；可选择的润滑剂有：硬脂酸镁、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶等。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐或其水合物在制成注射剂时，为了增加其溶解度，可以加入聚山梨酯 80 等增溶剂。输液中可以加入用于调节渗透压的等渗调节剂，例如，氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、乳酸钠、葡萄糖、木糖醇、山梨醇和右旋糖苷等，优选氯化钠或葡萄糖。粉针中可加入赋形剂，例如，甘露醇、葡萄糖等。

本发明进一步要求保护上述 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐或其水合物在制备作为微血管循环改善剂和血管保护剂的药物中的应用。本发明的 2,5-二羟基苯磺酸的新的药用复合盐，尤其是 2,5-二羟基苯磺酸镁锌盐，既能调整和改善毛细血管壁的渗透性及脆性，又能抑制缓激肽等生物活性物质。主要用于治疗多种原因引起的毛细血管疾病，如糖尿病视网膜病变、静脉曲张、静脉炎、脑痉挛、瘙痒性皮炎等症。本品生物利用度高，毒性较低，治疗指数高，是较为理想的毛细血管疾病治疗药物。

现代有关镁的研究表明，糖尿病是维生素 B6、镁这两种物质缺乏而引起的，凡患糖尿病的人，血中的含镁量特别低，因此补充镁可减少身体对 B6 的需要量，同时减少有毒物质黄尿酸的产生，对糖尿病的并发症也应有一定的改善作用。现代有关锌的研究表明，由于视网膜中含有丰富的含锌酶—醇脱氢酶，该酶积极地参加维生素 A 的代谢，对维持感光物质（视紫红质）有重要作用，视网膜中锌的浓度高达 235 微克/克，居全身各组织之冠，因此，缺锌可引起暗适应能力降低，甚至造成夜盲，这时单单补充维生素 A 并无作用，而只是补充少量锌剂便能迅速好转。上述研究提示，本发明提供的 2,5-二羟基苯磺酸含锌和/或镁的复合盐与钙盐相比，对糖尿病引起的视网膜病变应有更好的作用。

本发明对上述 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐及其水合物进行了理化性质和稳定性的研究：

本发明的2,5-二羟基苯磺酸的复合盐水合物与已上市的2,5-二羟基苯磺酸钙的一水合物相比,溶解度有了明显改善,结果见表1。

表1 溶解度比较

溶解度	$2C_6H_5O_5S \cdot Ca \cdot H_2O$ (对照药)	$2C_6H_5O_5S \cdot 6/7$ $Mg \cdot 1/7 Zn \cdot 4H_2O$	$2C_6H_5O_5S \cdot 6/7Ca$ $\cdot 1/7Zn \cdot 10/7H_2O$	$2C_6H_5O_5S \cdot 1/2Ca$ $\cdot 1/2Mg \cdot 5/2H_2O$
水	极易溶解	极易溶解	极易溶解	极易溶解
甲醇	溶解	溶解	溶解	溶解

本发明的化合物与上市的2,5-二羟基苯磺酸钙一水合物相比,在高温、高湿及强光照射条件下有特别好的稳定性。以下是2,5-二羟基苯磺酸复合盐或其水合物与2,5-二羟基苯磺酸钙一水合物在高温60℃、光照4500Lx、高湿92.5%的条件下放置10天的稳定性结果,考察指标主要为性状和含量,结果见表2。

表 2-1 稳定性比较 1 (10 天)

名称		0 天	10 天			
			高温 60℃	光照 4500Lx	高湿 92.5% (含量以无水计)	
$2C_6H_5O_5S \cdot Ca \cdot H_2O$ (对照药)	性状	含水量 (%)	类白色粉末	浅黄色粉末	浅棕色固体块状物	吸湿严重 棕褐色液体
	含量%	4.13	99.2	降低1.8%	降低5.5%	降低9.3%
$2C_6H_5O_5S \cdot 2/3Ca$ $\cdot 1/3Zn$	性状	含水量 (%)	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	吸湿, 稍结块 浅褐色粉末
	含量%	6.93	99.5	降低1.1%	降低2.1%	降低4.2%
$2C_6H_5O_5S \cdot 4/5Ca$ $\cdot 1/5Zn$	性状	含水量 (%)	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	吸湿, 稍结块 浅褐色粉末
	含量%	6.37	99.6	降低1.2%	降低2.3%	降低4.3%
$2C_6H_5O_5S \cdot 5/6Ca$ $\cdot 1/6Zn$	性状	含水量 (%)	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	吸湿, 稍结块 浅褐色粉末
	含量%	6.01	99.3	降低1.5%	降低2.6%	降低4.8%
$2C_6H_5O_5S \cdot 2/3Ca$ $\cdot 1/3Mg$	性状	含水量 (%)	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色糊状物
	含量%	8.02	99.5	降低1.3%	降低2.5%	降低4.5%
$2C_6H_5O_5S \cdot 4/5Ca$ $\cdot 1/5Mg$	性状	含水量 (%)	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色糊状物
	含量%	6.49	99.2	降低1.5%	降低2.8%	降低4.7%
$2C_6H_5O_5S \cdot 5/6Ca$ $\cdot 1/6Mg$	性状	含水量 (%)	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色糊状物
	含量%	6.10	99.4	降低1.6%	降低2.8%	降低5.2%

表2-2 稳定性比较2 (10天)

名称		0 天	10 天		
			高温 60℃	光照 4500Lx	高湿 92.5% (含量以无水计)
2C ₆ H ₅ O ₅ S · Ca · H ₂ O (对照药)	性状	类白色粉末	浅黄色粉末	浅棕色固体块状物	吸湿严重 棕褐色液体
	含量%	99.2	降低1.8%	降低5.5%	降低9.3%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 3/4 Mg · 1/4 Zn · 4H ₂ O	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.5	降低0.4%	降低0.4%	降低1.2%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 4/5 Mg · 1/5 Zn · 4H ₂ O	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.4	降低0.5%	降低0.4%	降低1.3%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 5/6 Mg · 1/6 Zn · 4H ₂ O	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.5	降低0.4%	降低0.3%	降低1.2%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 6/7 Mg · 1/7 Zn · 4H ₂ O	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.5	降低0.4%	降低0.2%	降低1.0%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 9/10Mg · 1/10Zn · 4H ₂ O	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.3	降低0.5%	降低0.3%	降低1.2%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 11/12 Mg · 1/12 Zn · 4H ₂ O	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.6	降低0.6%	降低0.5%	降低1.4%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 19/20 Mg · 1/20 Zn · 4H ₂ O	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.2	降低0.7%	降低0.5%	降低1.8%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 29/30 Mg · 1/30 Zn · 4H ₂ O	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.2	降低0.8%	降低0.7%	降低2.1%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 50/51 Mg · 1/51 Zn · 4H ₂ O	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.3	降低0.9%	降低0.9%	降低2.3%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 99/100Mg · 1/100Zn · 4H ₂ O	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.5	降低1.1%	降低1.3%	降低3.1%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 5/6 Mg · 1/6 Zn	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.4	降低0.4%	降低0.3%	降低2.1%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 6/7Mg · 1/7 Zn	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.2	降低0.5%	降低0.3%	降低2.5%
2C ₆ H ₅ O ₅ S · 11/12 Mg · 1/12 Zn	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
	含量%	99.4	降低0.6%	降低0.4%	降低2.7%

以上结果说明, 本发明 2,5-二羟基苯磺酸复合盐或其水合物与 2,5-二羟基苯磺酸钙的一

水合物比较，在高温、光照和高湿等条件下稳定性均有了极其显著的提高，解决了本发明所要解决的 2,5-二羟基苯磺酸钙不稳定的缺点，出现了意想不到的效果。所有的复合盐中，以镁锌的复合盐稳定性最好，其次是钙锌盐和钙镁盐。镁锌的复合盐中，镁锌的摩尔比在(3~99):1 的范围内均出现了特别好的稳定性，锌所占的比例越高越稳定，其中以(3~50):1 的最好，考虑到锌元素每日的推荐摄入量为：10~25mg，锌缺乏时的日推荐摄入量为 20~50mg，所以本发明的镁锌的复合盐在作为药物应用时，以镁锌的摩尔比在(3~20):1 最好，如 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸药学上可接受的新的药用盐或其水合物与现有技术相比，具有以下意想不到的优点：

(1) 首次提供了一种稳定的 2,5-二羟基苯磺酸的复合盐或其水合物，可以是 Ca、Mg、Zn、Na、K 中的任意两种的复合盐，尤其是镁锌的复合盐稳定性最好，其次是钙锌盐和钙镁盐，与上市的钙盐相比，在高温 60℃、高湿 92.5%和光照 4500LX 的试验条件下，稳定性有了极其显著的提高，而且溶解性也有所提高；

(2) 对 2,5-二羟基苯磺酸的镁锌复合盐或其水合物进行了筛选试验，发现镁锌的摩尔比在(1~100):1 的范围内均出现了特别好的稳定性，锌所占的比例越高越稳定，其中以(1~50):1 的较好，考虑到锌元素每日的推荐摄入量为：10~25mg，锌缺乏时的日推荐摄入量为 20~50mg，所以本发明的镁锌的复合盐在作为药物应用时，以镁锌的摩尔比在(3~20):1 更好，如 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 9:1, 11:1, 19:1 等，适于制成药物的最佳比例为：4:1, 5:1, 6:1、11:1。

(3) 首次提供了新的 2,5-二羟基苯磺酸新的复合盐或其水合物的制备方法，其制备工艺简单，药品纯度高、质量稳定；

(4) 本发明提供的 2,5-二羟基苯磺酸的新的复合盐及其水合物，尤其是镁锌复合盐、钙锌复合盐和钙镁复合盐与钙盐相比，对糖尿病引起的视网膜病变有更好的作用。

4、具体实施方式

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。以下实施例中各剂型的辅料可以用药学上可接受的辅料替换，或者减少、增加。

实施例 1 2,5-二羟基苯磺酸溶液的制备

取 2,5-二羟基苯磺酸钾 100g (439mmol)，用 400ml 水溶解，然后加入到强酸性阳离子树脂交换柱中进行交换，收集所需的组分 2,5-二羟基苯磺酸溶液，所得溶液 50℃下减压蒸馏，浓缩至 300ml 后充入氮气，密封避光保存备用。

实施例 2 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 11: 1, 12: 1, 13: 1, 15: 1, 16: 1, 18: 1, 19: 1, 29: 1, 50: 1 或 99: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 10: 1, 11: 1, 12: 1, 13: 1, 15: 1, 16: 1, 18: 1, 29: 1, 50: 1, 99: 1)，搅拌溶解，直至 pH=2 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120℃条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐白色结晶粉末。

实施例 3 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 3: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 3:1)，搅拌溶解，直至 pH=2 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120℃条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 3: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.6%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 3/4Mg \cdot 1/4Zn$):

分子量: 412.90

实测值: C, 34.85%; H, 2.42%; Mg, 4.44%; S, 15.51%; Zn, 3.98%

理论值: C, 34.91%; H, 2.44%; Mg, 4.41%; S, 15.53%; Zn, 3.96%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.02 (4H, w), 6.61 (2H, d), 6.87(2H, d), 7.23(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3052, 1973, 1766, 1623, 1188, 751, 698

实施例 4 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 3: 1) 四水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 3:1)，搅拌溶解，直至 pH=2 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合

盐四水合物 (Mg: Zn 摩尔比为 3: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.8%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 3/4Mg \cdot 1/4Zn \cdot 4H_2O$):

分子量: 484.98

实测值: C, 29.70%; H, 3.69%; Mg, 3.80%; S, 13.27%; Zn, 2.35%

理论值: C, 29.72%; H, 3.74%; Mg, 3.76%; S, 13.22%; Zn, 3.37%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.03 (4H, w), 6.67 (2H, d), 6.87(2H, d), 7.29(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3055, 1977, 1766, 1629, 1187, 758, 706

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 3/4Mg \cdot 1/4Zn \cdot 4H_2O$):

化合物在 100°C~200°C 失重 14.90%, 折合四个结晶水。

实施例 5 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 4: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 4:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120°C 条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 4: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.6%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 4/5Mg \cdot 1/5Zn$):

分子量: 410.86

实测值: C, 35.11%; H, 2.42%; Mg, 4.69%; S, 15.64%; Zn, 3.19%

理论值: C, 35.08%; H, 2.45%; Mg, 4.73%; S, 15.61%; Zn, 3.18%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.02 (4H, w), 6.61 (2H, d), 6.87(2H, d), 7.23(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3052, 1973, 1766, 1623, 1188, 751, 698

实施例 6 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 4: 1) 四水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 4:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80°C 条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐四水合物 (Mg: Zn 摩尔比为 4: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.8%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 4/5Mg \cdot 1/5Zn \cdot 4H_2O$):

分子量: 482.92

实测值: C, 29.96%; H, 3.58%; Mg, 3.94%; S, 13.37%; Zn, 2.62%

理论值: C, 29.85%; H, 3.76%; Mg, 4.03%; S, 13.28%; Zn, 2.71%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.03 (4H, w), 6.67 (2H, d), 6.87(2H, d), 7.29(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3055, 1977, 1766, 1629, 1187, 758, 706

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 4/5Mg \cdot 1/5Zn \cdot 4H_2O$):

化合物在 100°C~200°C 失重 14.95%, 折合四个结晶水。

实施例 7 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 5: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 5:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120°C 条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 5: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.7%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 5/6Mg \cdot 1/6Zn$):

分子量: 409.48

实测值: C, 35.16%; H, 2.54%; Mg, 4.92%; S, 15.64%; Zn, 2.62%

理论值: C, 35.20%; H, 2.46%; Mg, 4.95%; S, 15.66%; Zn, 2.66%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.04 (4H, w), 6.63 (2H, d), 6.90(2H, d), 7.27(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3051, 1977, 1769, 1628, 1187, 756, 701

实施例 8 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 5: 1) 四水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 5:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80°C 条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐四水合物 (Mg: Zn 摩尔比为 5: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.6%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 5/6Mg \cdot 1/6Zn \cdot 4H_2O$) :

分子量: 481.55

实测值: C, 33.67%; H, 2.89%; Mg, 4.75%; S, 14.97%; Zn, 2.52%

理论值: C, 29.93%; H, 3.77%; Mg, 4.21%; S, 13.32%; Zn, 2.26%

1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$) : δ : 5.05 (4H, w) , 6.65 (2H, d) , 6.84(2H, d),
7.30(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3051, 1974, 1763, 1620, 1195, 751, 703

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 5/6Mg \cdot 1/6Zn \cdot 4H_2O$) :

化合物在 100°C~200°C 失重 14.53%, 折合四个结晶水。

实施例 9 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 6: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末, 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120°C 条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 6: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.5%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 6/7Mg \cdot 1/7Zn$) :

分子量: 408.50

实测值: C, 35.31%; H, 2.39%; Mg, 5.15%; S, 15.59%; Zn, 2.36%

理论值: C, 35.28%; H, 2.47%; Mg, 5.10%; S, 15.70%; Zn, 2.29%

1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$) : δ : 5.05 (4H, w) , 6.61 (2H, d) , 6.87(2H, d),
7.23(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3054, 1974, 1769, 1621, 1188, 753, 699

实施例 10 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 6: 1) 四水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末, 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80°C 条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐四水合物 (Mg: Zn 摩尔比为 6: 1) 白色结晶粉末。

含量 HPLC: 99.7%

分子量: 480.57

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 6/7Mg \cdot 1/7Zn \cdot 4H_2O$) :

实际值 C: 30.01% H: 3.76% S: 13.37% Mg: 4.36% Zn: 1.92%

理论值 C: 29.99% H: 3.78% S: 13.34% Mg: 4.34% Zn: 1.94%

1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$) : δ : 5.03 (4H, w) , 6.64 (2H, d) , 6.87(2H,d), 7.28(2H,s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3056, 1977, 1763, 1624, 1185, 755, 703

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 6/7Mg \cdot 1/7Zn \cdot 4H_2O$) :

化合物在 100℃~200℃失重 15.24%, 折合四个结晶水。

实施例 11 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 9: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 9:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120℃条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 9: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.6%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 9/10Mg \cdot 1/10Zn$) :

分子量: 406.75

实测值: C, 35.38%; H, 2.53%; Mg, 5.34%; S, 15.70%; Zn, 1.59%

理论值: C, 35.43%; H, 2.48%; Mg, 5.38%; S, 15.77%; Zn, 1.61%

1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$) : δ : 5.02 (4H, w) , 6.67 (2H, d) , 6.86(2H, d), 7.27(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3050, 1979, 1763, 1628, 1185, 757, 697

实施例 12 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 9: 1) 四水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 9:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐四水合物 (Mg: Zn 摩尔比为 9: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.5%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 9/10Mg \cdot 1/10Zn \cdot 4H_2O$) :

分子量: 478.81

实测值: C, 30.24%; H, 3.85%; Mg, 4.33%; S, 13.32%; Zn, 1.42%

理论值: C, 30.10%; H, 3.79%; Mg, 4.57%; S, 13.39%; Zn, 1.37%

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ : 5.03 (4H, w), 6.65 (2H, d), 6.87(2H, d), 7.29(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3053, 1974, 1766, 1622, 1187, 756, 707

热重差热分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 9/10\text{Mg} \cdot 1/10\text{Zn} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$):

化合物在 $100^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 失重 15.36%, 折合四个结晶水。

实施例 13 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 11: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 11:1), 搅拌溶解, 直至 $\text{pH}=2$ 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、 120°C 条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 11: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.7%

元素分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 11/12\text{Mg} \cdot 1/12\text{Zn}$):

分子量: 406.06

实测值: C, 35.43%; H, 2.54%; Mg, 5.47%; S, 15.75%; Zn, 1.34%

理论值: C, 35.49%; H, 2.48%; Mg, 5.49%; S, 15.79%; Zn, 1.34%

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ : 5.09 (4H, w), 6.67 (2H, d), 6.86(2H, d), 7.28(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3055, 1974, 1768, 1623, 1187, 754, 698

实施例 14 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 11: 1) 四水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 11:1), 搅拌溶解, 直至 $\text{pH}=2$ 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、 80°C 条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐四水合物 (Mg: Zn 摩尔比为 11: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.5%

元素分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 11/12\text{Mg} \cdot 1/12\text{Zn} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$):

分子量: 478.13

实测值: C, 30.28%; H, 3.59%; Mg, 4.57%; S, 13.36%; Zn, 1.27%

理论值: C, 30.14%; H, 3.79%; Mg, 4.66%; S, 13.14%; Zn, 1.14%

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3) : δ : 5.08 (4H, w) , 6.64 (2H, d) , 6.87(2H, d), 7.31(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3057, 1975, 1767, 1625, 1197, 754, 702

热重差热分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 11/12\text{Mg} \cdot 1/12\text{Zn} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) :

化合物在 $100^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 失重 15.09%, 折合四个结晶水。

实施例 15 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 19: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 19:1), 搅拌溶解, 直至 $\text{pH}=2$ 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、 120°C 条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 19: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.1%

元素分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 19/20\text{Mg} \cdot 1/20\text{Zn}$) :

分子量: 404.69

实测值: C, 35.63%; H, 2.47%; Mg, 5.74%; S, 15.81%; Zn, 0.83%

理论值: C, 35.61%; H, 2.49%; Mg, 5.71%; S, 15.85%; Zn, 0.81%

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3) : δ : 5.06 (4H, w) , 6.64 (2H, d) , 6.85(2H, d), 7.22(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3055, 1973, 1767, 1628, 1185, 751, 698

实施例 16 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 19: 1) 四水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 19:1), 搅拌溶解, 直至 $\text{pH}=2$ 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、 80°C 条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐四水合物 (Mg: Zn 摩尔比为 19: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.6%

元素分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 19/20\text{Mg} \cdot 1/20\text{Zn} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) :

分子量: 476.75

实测值: C, 30.26%; H, 3.80%; Mg, 4.86%; S, 13.40%; Zn, 0.71%

理论值: C, 30.23%; H, 3.81%; Mg, 4.84%; S, 13.45%; Zn, 0.69%

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3) : δ : 5.05 (4H, w) , 6.67 (2H, d) , 6.85(2H, d),

7.32(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3056, 1974, 1766, 1622, 1192, 752, 701

热重差热分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 19/20\text{Mg} \cdot 1/20\text{Zn} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$):

化合物在 $100^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 失重 15.13%, 折合四个结晶水。

实施例 17 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 29: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 29:1), 搅拌溶解, 直至 $\text{pH}=2$ 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、 120°C 条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐 (Mg: Zn 摩尔比为 29: 1) 白色结晶粉末。

含量: 98.5%

元素分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 29/30\text{Mg} \cdot 1/30\text{Zn}$):

分子量: 404.01

实测值: C, 35.63%; H, 2.55%; Mg, 5.79%; S, 15.83%; Zn, 0.55%

理论值: C, 35.67%; H, 2.49%; Mg, 5.82%; S, 15.87%; Zn, 0.54%

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ : 5.03 (4H, w), 6.65 (2H, d), 6.84(2H, d),

7.22(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3055, 1971, 1767, 1624, 1187, 751, 700

实施例 18 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 29: 1) 四水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁和氧化锌混合物粉末(摩尔比为 29:1), 搅拌溶解, 直至 $\text{pH}=2$ 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、 80°C 条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复合盐四水合物 (Mg: Zn 摩尔比为 29: 1) 白色结晶粉末。

含量: 99.7%

元素分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 29/30\text{Mg} \cdot 1/30\text{Zn} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$):

分子量: 476.07

实测值: C, 30.18%; H, 3.80%; Mg, 4.96%; S, 13.45%; Zn, 0.48%

理论值: C, 30.27%; H, 3.81%; Mg, 4.94%; S, 13.47%; Zn, 0.46%

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ : 5.06 (4H, w), 6.62 (2H, d), 6.88(2H, d),

7.23(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3056, 1975, 1765, 1623, 1184, 755, 706

热重差热分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 29/30\text{Mg} \cdot 1/30\text{Zn} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$):

化合物在 $100^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 失重 15.15%, 折合四个结晶水。

实施例 19 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 2: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 2:1), 搅拌溶解, 直至 $\text{pH}=2$ 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、 120°C 条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐白色结晶粉末。

含量: 99.4%

元素分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 2/3\text{Ca} \cdot 1/3\text{Zn}$):

分子量: 426.83

实测值: C, 33.68%; H, 2.41%; Ca, 6.28%; S, 15.08%; Zn, 5.10%

理论值: C, 33.77%; H, 2.36%; Ca, 6.26%; S, 15.02%; Zn, 5.11%

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ : 5.11 (4H, w), 6.63 (2H, d), 6.82(2H, d), 7.37(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3051, 1972, 1764, 1623, 1186, 757, 700

实施例 20 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 2: 1) 水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 2:1), 搅拌溶解, 直至 $\text{pH}=2$ 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、 80°C 条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐水合物白色结晶粉末。

含量: 99.1%

元素分析 ($2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 2/3\text{Ca} \cdot 1/3\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$):

分子量: 462.87

实测值: C, 31.12%; H, 3.02%; Ca, 5.79%; S, 13.89%; Zn, 4.73%

理论值: C, 31.14%; H, 3.05%; Ca, 5.77%; S, 13.85%; Zn, 4.71%

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ : 5.02 (4H, w), 6.61 (2H, d), 6.81(2H, d), 7.27(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3049, 1970, 1761, 1629, 1188, 754, 704

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 2/3Ca \cdot 1/3Zn \cdot 2H_2O$) :

化合物在 $100^\circ C \sim 200^\circ C$ 失重 7.81%，折合二个结晶水。

实施例 21 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 4: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 4:1)，搅拌溶解，直至 $pH=2$ 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、 $120^\circ C$ 条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐白色结晶粉末。

含量: 99.4%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 4/5Ca \cdot 1/5Zn$) :

分子量: 423.48

实测值: C, 34.10%; H, 2.41%; Ca, 7.59%; S, 15.12%; Zn, 3.08%

理论值: C, 34.03%; H, 2.38%; Ca, 7.57%; S, 15.14%; Zn, 3.09%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$) : δ : 5.11 (4H, w) , 6.63 (2H, d) , 6.82(2H, d),
7.37(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3051, 1972, 1764, 1623, 1186, 757, 700

实施例 22 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 4: 1) 水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 4:1)，搅拌溶解，直至 $pH=2$ 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、 $80^\circ C$ 条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐水合物白色结晶粉末。

含量: 99.1%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 4/5Ca \cdot 1/5Zn \cdot 8/5H_2O$) :

分子量: 452.30

实测值: C, 31.79%; H, 2.91%; Ca, 7.10%; S, 14.23%; Zn, 2.92%

理论值: C, 31.87%; H, 2.94%; Ca, 7.09%; S, 14.18%; Zn, 2.89%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$) : δ : 5.02 (4H, w) , 6.61 (2H, d) , 6.81(2H, d),
7.27(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3049, 1970, 1761, 1629, 1188, 754, 704

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 4/5Ca \cdot 1/5Zn \cdot 8/5H_2O$) :

化合物在 100℃~200℃失重 6.38%，折合 8/5 个结晶水。

实施例 23 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 5: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 5:1)，搅拌溶解，直至 pH=2 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120℃条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐白色结晶粉末。

含量: 99.0%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 5/6Ca \cdot 1/6Zn$):

分子量: 422.63

实测值: C, 34.05%; H, 2.45%; Ca, 7.91%; S, 15.14%; Zn, 2.59%

理论值: C, 34.10%; H, 2.38%; Ca, 7.90%; S, 15.17%; Zn, 2.58%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.07 (4H, w), 6.62 (2H, d), 6.84(2H, d), 7.33(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3054, 1979, 1767, 1625, 1187, 756, 702

实施例 24 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 5: 1) 水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 5:1)，搅拌溶解，直至 pH=2 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐水合物白色结晶粉末。

含量: 99.5%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 5/6Ca \cdot 1/6Zn \cdot 9/6H_2O$):

分子量: 449.65

实测值: C, 32.01%; H, 2.87%; Ca, 7.46%; S, 14.25%; Zn, 2.46%

理论值: C, 32.05%; H, 2.91%; Ca, 7.43%; S, 14.26%; Zn, 2.42%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.06 (4H, w), 6.64 (2H, d), 6.87(2H, d), 7.25(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3058, 1975, 1767, 1634, 1188, 754, 705

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 5/6Ca \cdot 1/6Zn \cdot 9/6H_2O$):

化合物在 100℃~200℃失重 6.04%，折合 9/6 个结晶水。

实施例 25 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 6: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 6:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐白色结晶粉末。

含量: 98.9%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 6/7Ca \cdot 1/7Zn$):

分子量: 422.03

实测值: C, 33.98%; H, 2.41%; Ca, 8.20%; S, 15.18%; Zn, 2.23%

理论值: C, 34.15%; H, 2.39%; Ca, 8.14%; S, 15.20%; Zn, 2.21%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.07 (4H, w), 6.67 (2H, d), 6.83(2H, d), 7.37(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3054, 1977, 1768, 1624, 1185, 754, 705

实施例 26 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 6: 1) 水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 6:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐水合物白色结晶粉末。

含量: 99.4%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 6/7Ca \cdot 1/7Zn \cdot 10/7H_2O$):

分子量: 447.76

实测值: C, 32.01%; H, 2.88%; Ca, 7.45%; S, 14.28%; Zn, 2.46%

理论值: C, 32.05%; H, 2.91%; Ca, 7.43%; S, 14.26%; Zn, 2.42%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.05 (4H, w), 6.63 (2H, d), 6.86(2H, d), 7.33(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3054, 1972, 1763, 1636, 1188, 759, 704

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 6/7Ca \cdot 1/7Zn \cdot 10/7H_2O$):

化合物在 100℃~200℃失重 5.76%, 折合 10/7 个结晶水。

实施例 27 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 9: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 9:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120℃条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐白色结晶粉末

含量: 99.8%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 9/10Ca \cdot 1/10Zn$):

分子量: 420.94

实测值: C, 34.19%; H, 2.49%; Ca, 8.53%; S, 15.20%; Zn, 1.51%

理论值: C, 34.24%; H, 2.39%; Ca, 8.57%; S, 15.23%; Zn, 1.55%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.06 (4H, w), 6.61 (2H, d), 6.85(2H, d), 7.32(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3056, 1974, 1762, 1621, 1187, 755, 705

实施例 28 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 9: 1) 水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 9:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐水合物白色结晶粉末

含量: 99.3%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 9/10Ca \cdot 1/10Zn \cdot 13/10H_2O$):

分子量: 444.36

实测值: C, 32.41%; H, 2.81%; Ca, 8.14%; S, 14.45%; Zn, 1.49%

理论值: C, 32.43%; H, 2.86%; Ca, 8.12%; S, 14.43%; Zn, 1.47%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.06 (4H, w), 6.64 (2H, d), 6.85(2H, d), 7.22(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3053, 1971, 1762, 1624, 1185, 751, 705

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 9/10Ca \cdot 1/10Zn \cdot 13/10H_2O$):

化合物在 100℃~200℃失重 5.31%, 折合 13/10 个结晶水。

实施例 29 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 11: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与

氧化锌粉(摩尔比为 11:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120℃条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐白色结晶粉末

含量: 99.5%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 11/12Ca \cdot 1/12Zn$):

分子量: 420.52

实测值: C, 34.24%; H, 2.47%; Ca, 8.72%; S, 15.22%; Zn, 1.33%

理论值: C, 34.27%; H, 2.40%; Ca, 8.74%; S, 15.25%; Zn, 1.30%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.05 (4H, w), 6.64 (2H, d), 6.85(2H, d), 7.31(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3055, 1976, 1762, 1627, 1184, 755, 703

实施例 30 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 11: 1) 水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 11:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐水合物白色结晶粉末。

含量: 99.3%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 11/12Ca \cdot 1/12Zn \cdot 15/12H_2O$):

分子量: 443.04

实测值: C, 32.51%; H, 2.80%; Ca, 8.31%; S, 14.49%; Zn, 1.25%

理论值: C, 32.53%; H, 2.84%; Ca, 8.29%; S, 14.48%; Zn, 1.23%

C, 32.53; H, 2.84; Ca, 8.29; O, 40.63; S, 14.48; Zn, 1.23

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.02 (4H, w), 6.65 (2H, d), 6.84(2H, d), 7.28(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3056, 1978, 1764, 1636, 1184, 753, 706

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 11/12Ca \cdot 1/12Zn \cdot 15/12H_2O$):

化合物在 100℃~200℃失重 5.11%, 折合 15/12 个结晶水。

实施例 31 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 19: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与

氧化锌粉(摩尔比为 19:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120°C 条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐白色结晶粉末。

含量: 99.4%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 19/20Ca \cdot 1/20Zn$):

分子量: 419.68

实测值: C, 34.36%; H, 2.43%; Ca, 9.10%; S, 15.23%; Zn, 0.79%

理论值: C, 34.34%; H, 2.40%; Ca, 9.07%; S, 15.28%; Zn, 0.78%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.06 (4H, w), 6.65 (2H, d), 6.84(2H, d), 7.36(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3057, 1975, 1764, 1625, 1188, 754, 701

实施例 32 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 19: 1) 水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 19:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80°C 条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐水合物白色结晶粉末。

含量: 99.6%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 19/20Ca \cdot 1/20Zn \cdot 23/20H_2O$):

分子量: 440.40

实测值: C, 32.69%; H, 2.78%; Ca, 8.68%; S, 14.58%; Zn, 0.75%

理论值: C, 32.73%; H, 2.82%; Ca, 8.65%; S, 14.56%; Zn, 0.74%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.06 (4H, w), 6.64 (2H, d), 6.82(2H, d), 7.29(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3053, 1972, 1765, 1632, 1185, 758, 701

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 19/20Ca \cdot 1/20Zn \cdot 23/20H_2O$):

化合物在 100°C~200°C 失重 4.72%, 折合 23/20 个结晶水。

实施例 33 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 29: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 29:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-

二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120℃条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐白色结晶粉末。

含量：99.8%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 29/30Ca \cdot 1/30Zn$) :

分子量：419.25

实测值：C, 34.35%; H, 2.49%; Ca, 9.21%; S, 15.28%; Zn, 0.50%

理论值：C, 34.38%; H, 2.40%; Ca, 9.24%; S, 15.30%; Zn, 0.52%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$) : δ : 5.09 (4H, w) , 6.61 (2H, d) , 6.85(2H, d), 7.34(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3053, 1975, 1766, 1624, 1187, 755, 702

实施例 34 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔比为 29: 1) 水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化锌粉(摩尔比为 29:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复合盐水合物白色结晶粉末。

含量：99.7%。

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 29/30Ca \cdot 1/30Zn \cdot 33/30H_2O$) :

分子量：439.07

实测值：C, 32.85%; H, 2.82%; Ca, 8.81%; S, 14.64%; Zn, 0.49%

理论值：C, 32.83%; H, 2.80%; Ca, 8.82%; S, 14.61%; Zn, 0.50%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$) : δ : 5.06 (4H, w) , 6.63 (2H, d) , 6.84(2H, d), 7.29(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3045, 1966, 1757, 1628, 1185, 754, 701

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 29/30Ca \cdot 1/30Zn \cdot 33/30H_2O$) :

化合物在 100℃~200℃失重 4.53%, 折合 33/30 个结晶水。

实施例 35 2,5-二羟基苯磺酸钙镁复盐 (Ca: Mg 摩尔比为 2: 1) 的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化镁粉(摩尔比为 2:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得 2,5-二羟基苯磺酸钙镁复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用

硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120℃条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙镁复盐 (Ca: Mg 摩尔比为 2: 1) 白色结晶性粉末。

含量: 98.7%

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 2/3Ca \cdot 1/3Mg$):

分子量: 413.17

实测值: C, 34.81%; H, 2.41%; Ca, 6.49%; Mg, 1.94%; S, 15.53%

理论值: C, 34.89%; H, 2.44%; Ca, 6.47%; Mg, 1.96%; S, 15.52%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.05 (4H, w), 6.64 (2H, d), 6.85(2H, d), 7.26(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3051, 1974, 1765, 1625, 1185, 755, 703

实施例 36 2,5-二羟基苯磺酸钙镁复盐 (Ca: Mg 摩尔比为 2: 1) 水合物的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml, 搅拌情况下缓慢加入固体氧化钙与氧化镁粉(摩尔比为 1:1), 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得 2,5-二羟基苯磺酸钙镁复盐粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附被精制得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸钙镁复盐 (Ca: Mg 摩尔比为 1: 1) 水合物白色结晶性粉末。

含量: 经 HPLC 测得为 99.8%。

元素分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 2/3Ca \cdot 1/3Mg \cdot 2H_2O$):

分子量: 449.17

实测值: C, 32.10%; H, 3.12%; Ca, 5.94%; Mg, 1.81%; S, 13.31%

理论值: C, 32.09%; H, 3.14%; Ca, 5.95%; Mg, 1.80%; S, 14.28%

^1H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ : 5.06 (4H, w), 6.67 (2H, d), 6.86(2H, d), 7.27(2H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3052, 1977, 1769, 1629, 1186, 757, 706

热重差热分析 ($2C_6H_5O_5S \cdot 2/3Ca \cdot 1/3Mg \cdot 2H_2O$):

化合物在 100℃~200℃失重 2.68%, 折合二个结晶水。

以下实施例 34-36 中以化合物 A 表示 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 4: 1), 化合物 B 表示 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 5: 1), 化合物 C 表示 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 6: 1), 化合物 D 表示 2,5-二羟基苯磺酸镁锌复盐 (Mg: Zn 摩尔比为 11: 1); 化合物 E 表示 2,5-二羟基苯磺酸钙锌复盐 (Ca: Zn 摩尔

比为 6: 1), 化合物 F 表示 2,5-二羟基苯磺酸钙镁复盐 (Ca: Mg 摩尔比为 1: 1)。

实施例 37 本发明羟苯磺酸复合盐或其水合物片剂的制备

1、处方:

处方 1

化合物 A 或化合物 A 四水合物	235g (以无水化合物计)
微晶纤维素	80g
预胶化淀粉	80g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

处方 2

化合物 B 或化合物 B 四水合物	235g (以无水化合物计)
预胶化淀粉	80g
微晶纤维素	80g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

处方 3

化合物 C 或化合物 C 四水合物	234g (以无水化合物计)
预胶化淀粉	80g
微晶纤维素	80g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

处方 4

化合物 D 或化合物 D 四水合物	233g (以无水化合物计)
预胶化淀粉	80g
微晶纤维素	80g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

处方 5

化合物 E 或其水合物	242g (以无水化合物计)
预胶化淀粉	70g
微晶纤维素	70g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

处方 6

化合物 F 或其水合物	235g (以无水化合物计)
预胶化淀粉	80g
微晶纤维素	80g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

2、具体步骤

- (1) 将原料粉碎过 100 目筛, 其余辅料分别过 100 目筛, 备用;
- (2) 将羟丙甲纤维素溶于水中制成 2%的水溶液备用;
- (3) 按照处方量称取原料和辅料;
- (4) 将本发明羟苯磺酸复合盐或其水合物、预胶化淀粉、微晶纤维素混合均匀, 加入 2%HPMC 水溶液适量, 搅拌均匀, 制成适宜软材;
- (5) 过 20 目筛制颗粒;
- (6) 颗粒在 60℃的条件下烘干;
- (7) 干燥好的颗粒加入硬脂酸镁, 过 18 目筛整粒, 混合均匀;
- (8) 取样, 半成品化验;
- (9) 按照化验确定的片重压片;
- (10) 品全检, 包装入库。

实施例 38 本发明羟苯磺酸复合盐或其水合物胶囊剂的制备

1、处方:

处方 1

化合物 A 或化合物 A 四水合物	470g (以无水化合物计)
微晶纤维素	80g
预胶化淀粉	80g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

处方 2

化合物 B 或化合物 B 四水合物	468g (以无水化合物计)
预胶化淀粉	80g
微晶纤维素	80g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

处方 3

化合物 C 或化合物 C 四水合物	468g (以无水化合物计)
预胶化淀粉	80g
微晶纤维素	80g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

处方 4

化合物 D 或化合物 D 四水合物	464g (以无水化合物计)
预胶化淀粉	80g
微晶纤维素	80g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

处方 5

化合物 E 或其水合物	484g (以无水化合物计)
预胶化淀粉	70g
微晶纤维素	70g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

处方 6

化合物 F 或其水合物	470g (以无水化合物计)
预胶化淀粉	80g
微晶纤维素	80g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

2、具体步骤

- (1) 将原料粉碎过 100 目筛，其余辅料分别过 100 目筛，备用；
- (2) 将羟丙甲纤维素溶于水中制成 2%的水溶液备用；
- (3) 按照处方量称取原料和辅料；
- (4) 将本发明羟苯磺酸复合盐或其水合物、预胶化淀粉、微晶纤维素混合均匀，加入 2%HPMC 水溶液适量，搅拌均匀，制成适宜软材；
- (5) 过 20 目筛制颗粒；
- (6) 颗粒在 60℃的条件下烘干；
- (7) 干燥好的颗粒加入硬脂酸镁，过 18 目筛整粒，混合均匀；
- (8) 取样，半成品化验；
- (9) 按照化验确定的装量装入胶囊；
- (10) 成品全检，包装入库。

实施例 39 本发明羟苯磺酸复合盐或其水合物水针的制备

1、处方：

处方 1

化合物 A 或化合物 A 四水合物	235g (以无水化合物计)
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

处方 2

化合物 B 或化合物 B 四水合物	235g (以无水化合物计)
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

处方 3

化合物 C 或化合物 C 四水合物	234g (以无水化合物计)
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

处方 4

化合物 D 或化合物 D 四水合物	232g (以无水化合物计)
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

处方 5

化合物 E 或其水合物	242g (以无水化合物计)
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

处方 6

化合物 F 或其水合物	235g (以无水化合物计)
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

2、具体步骤

- (1) 将生产用安瓿配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原；
- (2) 按处方称取原料和辅料；
- (3) 将本发明羟苯磺酸复合盐或其水合物加入配液量 80%的注射用水中搅拌溶解，加入 0.1%的针用活性炭控温 50℃搅拌 10 分钟，过滤脱炭；
- (4) 测溶液的 pH 值，补加注射用水至全量，定容；
- (5) 药液经过 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤，检查澄明度；
- (6) 半成品检验；
- (7) 半成品检验合格后熔封于安瓿中；
- (8) 100℃流通蒸汽灭菌 30min；
- (9) 趁热将样品放入 0.05%的亚甲蓝溶液中检漏，灯检；
- (10) 成品全检，包装入库。