

Комплекс лантана с неридроновой кислотой: синтез и свойства

А.В. Галанцев^{1,2,@}, Д.В. Дробот¹, П.В. Дороватовский³, В.Н. Хрусталеv^{3,4}

¹МИРЭА – Российский технологический университет, Москва 119571, Россия

²ООО «Скайбиохим», Московская обл., г. Королёв 141090, Россия

³Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва 123182, Россия

⁴Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва 117198, Россия

@Автор для переписки, e-mail: galantsev88@gmail.com

В настоящее время различные аминокислоты широко применяются при лечении многих костных заболеваний. Одним из наиболее известных комплексных соединений неридроновой кислоты (6-амино-1-гидроксигексильден-1,1-бисфосфоновая кислота) является неридронат натрия – бисфосфонат, который используется для лечения остеогенеза и болезни Педжета. Однако нет данных о соединениях неридроновой кислоты с редкоземельными элементами. В ходе работы получен ранее не описанный комплекс лантана с 6-амино-1-гидроксигексильден-1,1-бисфосфоновой кислотой (**I**). Он охарактеризован различными физико-химическими методами (химический анализ, ИК-спектроскопия, твердофазная ³¹P ЯМР-спектроскопия, оптическая микроскопия, РСА, ДТА). По данным проведенных исследований комплекс **I** имеет состав $\{La[(H_2N(CH_2)_5-C(OH)(PO_2(OH))_2](H_2O)_2][OH] \cdot H_2O$ и представляет координационный 1D-полимер за счет двух мостиковых фосфоновых групп с атомами лантана, находящимися в тетрагонально-антипризматическом окружении. В кристалле полимерные цепочки образуют 3D-каркасную пористую структуру посредством сильных водородных связей O–H...O и N–H...O с бесконечными каналами, доступными для включения разнообразных неорганических анионов или малых органических молекул. Изучение под микроскопом показало, что образец представляет собой игольчатые кристаллы (тонкие стержни) различной длины. Методом лазерной дифракции получено распределение частиц по размеру и определен средний размер частиц – 50 мкм в длину и 2.5 мкм в толщину.

Ключевые слова: бисфосфонат, неридроновая кислота, неридронат лантана, рентгеноструктурные данные, размер частиц.

Lanthanum Complex with Neridronic Acid: Synthesis and Properties

Alexander V. Galantsev^{1,2,@}, Dmitry V. Drobot¹, Pavel V. Dorovatovsky³, Viktor N. Khrustalev^{3,4}

¹MIREA – Russian Technological University, Moscow 119571, Russia

²LLC "Skybiochem", Moscow region, Korolev 141090, Russia

³National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow 123182, Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow 117198, Russia

@Corresponding author e-mail: galantsev88@gmail.com

Currently, various amino bisphosphonates are widely used in the treatment of many bone diseases. One of the most well-known complex compounds of neridronic acid (6-amino-1-hydroxyhexylidene-1,1-bisphosphonic acid) is sodium neridronate – a bisphosphonate, which is used to treat osteogenesis and Paget's disease. However, there is no data on compounds of neridronic acid with rare earth elements. A new complex of lanthanum with 6-amino-1-hydroxyhexylidene-1,1-bisphosphonic acid (**I**) was obtained and characterized by various physicochemical methods (chemical analysis, IR spectroscopy, solid-phase ^{31}P NMR spectroscopy, optical microscopy, PCA, DTA). According to the research data the complex **I** has the composition $\{\text{La}[(\text{H}_3\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(\text{OH})(\text{PO}_2(\text{OH}))_2(\text{H}_2\text{O})_2)]_2[\text{OH}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ and represents the coordination 1D-polymer due to two bridged phosphonic groups with lanthanum atoms in a tetragonal-antiprismatic environment. In a crystal, polymer chains form a 3D-frame porous structure by means of strong hydrogen bonds $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ and $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$ with endless channels, available to include a variety of inorganic anions or small organic molecules. A study under the microscope showed that the sample is needle crystals (thin rods) of different lengths. The particle size distribution was obtained by laser diffraction, and the average particle size was determined: 50 μm in length and 2.5 μm in thickness.

Keywords: bisphosphonate, neridronic acid, lanthanum neridronate, X-ray data, particle size.

В настоящее время аминокислотные комплексы активно используются в качестве противоопухолевых препаратов, которые заменили широко известный цисплатин [1–3]. Еще в начале 1990-х годов Б.К. Кепплер и его сотр. начали внедрять в платиновые комплексы группы фосфоновых кислот [4, 5]. В последнее время большое количество работ посвящено синтезу новых аминокислотных комплексов и их применению для лечения остеопороза [6–8]. Сочетание функциональности бисфосфоновой группы с платиной или натрием может способствовать накоплению конкретного противоопухолевого препарата в кости с последующим значительным улучшением биологического действия и снижением системной токсичности. Известны также данные по синтезу бисфосфонатов РЗЭ различной структуры и их магнитным свойствам [9]. Однако в литературе практически отсутствуют сведения о соединениях лантанидов с аминокислотными кислотами, в частности, неридроновой кислотой.

Целью работы является синтез, установление состава, структуры и характеристика комплекса лантана с неридроновой кислотой.

Экспериментальная часть

Исходными веществами служили лантана тринитрат гексагидрат (Acros Organics, 99.99%) и 6-амино-1-гидроксигексилден-1,1-бисфосфоновая (неридроновая) кислота $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(\text{OH})(\text{P}(\text{O})(\text{OH}))_2$.

Синтез исходной аминокислотной бисфосфоновой кислоты [10]. Смесь 6-аминогексановой кислоты (102 г), фосфористой кислоты (64 г) и метансульфоновой кислоты (375 мл) нагревали до 65 °С с постепенным добавлением PCl_3 (140 мл) в течение 20 мин. Смесь выдерживали 48 ч при указанной температуре и затем охлаждали до 0 °С при интенсивном перемешивании. Твердый продукт отфильтровывали с выходом

210 г (83%) в виде белого кристаллического порошка. ^1H ЯМР-спектр (500 МГц, δ , м. д., D_2O): 2.52 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.81 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.29–1.18 (m, 14H); ^{31}P ЯМР-спектр: 202 МГц, δ , м. д., D_2O): 24.9. Найдено, %: С, 25.2; Н, 7.42; N, 5.40; P, 20.7. Вычислено, %: С, 26.00; Н, 6.18; N, 5.05; P, 22.35. Полученная кислота не растворима в ацетоне, хлороформе, ограниченно растворима в воде, этаноле и гексане, хорошо растворима в сильно кислых и сильно щелочных растворах.

Синтез комплексного соединения лантана (комплекс I). Навеску неридроновой кислоты 0.277 г (1 ммоль), смешивали с 0.33 г (1 ммоль) нитрата лантана(III), разбавляли водой и кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. В результате получали белый порошок, который промывали водой, отфильтровывали и высушивали. Выход: 0.55 г (68%). Найдено, %: С, 19.6; Н, 4.90; N, 3.84; P, 17.2. Вычислено для $\{\text{La}[(\text{H}_3\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(\text{OH})(\text{PO}_2(\text{OH}))_2(\text{H}_2\text{O})_2)]_2[\text{OH}]\cdot\text{H}_2\text{O}$, %: С, 19.04; Н, 5.15; N, 3.70; P, 16.41. Комплекс **I** растворим в сильно кислых и сильно щелочных растворах, не растворим в воде, ацетоне и хлороформе.

Соединение **I** охарактеризовывали методами ЯМР (ЯМР-спектрометр Bruker AMX400), РФА (Bruker AXS-D8 Advance Powder Diffractometer с $\text{CuK}\alpha$ -излучением), ИК-спектроскопии (Perkin Elmer Lambda 1050), термогравиметрии (дериватограф Q-1500 D) и PCA.

Отнесения полос в ИК-спектре поглощения комплекса даны в табл. 1. Показано, что он стабилен до 150 °С, после чего начинается его последовательное разложение, сопровождающееся удалением воды (150 °С), сгоранием органической части комплекса (370–400 °С) и кристаллизацией оксида лантана (640–670 °С).

Размеры и форму частиц полученного соединения определяли в лаборатории исследования

дисперсных систем кафедры химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов ИТХТ им. М.В. Ломоносова РТУ МИРЭА. В работе были задействованы два метода – оптическая микроскопия и лазерная дифракция и два прибора – простейший биологический микроскоп Olympus CX-31 и лазерный анализатор размеров частиц LS 13320 фирмы

Beckman-Coulter (США). Образец помещали на предметное стекло, добавляли спирт и делали снимки при 400-кратном увеличении. Для рассмотрения отдельных кристаллов и исследования распределения размера частиц образец помещали в спирт, опускали в ультразвуковую ванну на 5 мин, затем переносили на предметное стекло и также делали снимки (рис. 1).

Таблица 1. Положение полос в ИК-спектре комплекса I (см⁻¹) и их отнесения

Частота, см ⁻¹	Отнесение
3436	$\nu(\text{NH}_2)$
3215	$\nu(\text{OH})$
2940	$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$
2849	$\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$
2094	$\nu(\text{POH})$
1644	$\delta(\text{NH}_2)$
1509	$\nu_{\text{деф.пл.}}(\text{O-H})$
1422	$\nu(\text{C-N})$
1187	$\nu(\text{C-O})$
1151	$\nu(\text{P=O})$
1096	$\nu(\text{P-O})$
1067	$\nu(\text{C-C})$
693	$\nu(\text{C-P})$



Рис. 1. Структура комплекса неридроната лантана, увеличение в 400 раз, без ультразвука (слева) и с ультразвуком (справа).

Поскольку образцы представляют собой игольчатые кристаллы, то для определения их размера не подходит стандартный метод определения размера сферических частиц. Для распределения по размерам частиц игольчатой или столбчатой формы с большим отношением длины к толщине можно выделить следующие характерные особенности:

- ширина распределения занимает диапазон от минимального значения толщины частицы до максимального значения длины частицы (с учетом чувствительности метода);
- мультимодальность, выраженная неявным образом (отсутствуют обособленные пики);

- резкий спад значений интенсивности по краям диапазона для монодисперсных систем (см. распределение частиц углеродных нитей, являющихся модельным образцом, по размерам);

- линия накопления монодисперсной системы имеет перегибы в области явно выраженных пиков.

Выборочные измерения размеров на изображении позволили определить отношение длины частицы к ее толщине (форм-фактор), которое находится в пределах 17–20.

Методом лазерной дифракции получено распределение частиц по размерам и установлена преобладающая форма частиц бисфосфоната лантана – тонкие стержни. Сравнение распределения разме-

ра частиц комплекса с модельным образцом (углеродные нити) показало, что в образце преобладают частицы длиной 20–40 мкм и толщиной 2–3 мкм, а

также присутствует «хвост» от более мелких частиц длиной 10–20 мкм и толщиной 1 мкм. Результаты представлены на рис. 2.

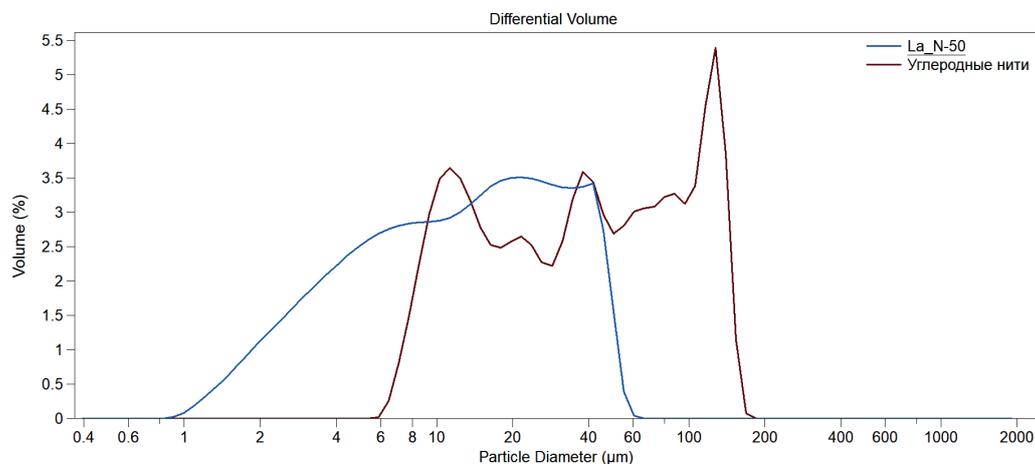


Рис. 2. Распределение частиц неридроната лантана и модельного образца по размерам.

Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений измеряли на синхротронной станции «БЕЛОК» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD (φ-сканирование с шагом 1.0°). Обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [11]. Учет поглощения рентгеновского излучения для полученных данных проводили по программе Scala [12]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 2.

Структуру определяли прямыми методами и уточняли полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода OH⁻-анио-

на, $-\text{NH}_3^+$ -групп и молекул воды выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и включены в уточнение в модели «наездника» с фиксированными изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экви}}(\text{O}, \text{N})$). Положения остальных атомов водорода рассчитывали геометрически и включали в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель «наездника») и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экви}}(\text{C})$). Все расчеты проводили с использованием комплекса программ SHELXTL [13]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных температурных параметров для соединения I депонированы в Кембриджском банке структурных данных (*The Cambridge Crystallographic Data Centre*, www.ccdc.cam.ac.uk), номер депонирования – CCDC 1837533.

Таблица 2. Кристаллографические данные комплекса I

Параметры	Значение	Параметры	Значение
	Комплекс I		Комплекс I
Пр. гр.	$P\bar{1}$	ρ (выч.), г/см ³	1.831
Сингония	Моноклинная	μ , мм ⁻¹	4.239
Форма кристалла	Игольчатые	θ область, град.	3.680-38.485
a , Å	15.661(3)	Область h, k, l	$-20 \leq h \leq 20$,
			$-6 \leq k \leq 6$,
			$-21 \leq l \leq 20$
b , Å	5.1853(10)	Собрано отражений	20142
c , Å	17.641(4)	Число независимых отражений (R_{int})	2943 [$R_{\text{int}} = 0.080$]
α , град.	90	Отражений с $I > 2\sigma(I)$	2943
β , град.	105.20(3)	Число независимых параметров	169
γ , град.	90	GOOF	1.031
Размер кристалла, мм ³	0.12×0.03×0.01	$R_1, wR_2, I > 2\sigma(I)$	$R_1 = 0.051, wR_2 = 0.118$
V , Å ³	1382.4(5)	$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^3$	1.934, -2.494

Результаты и их обсуждение

Строение комплекса **I** изучено методом РСА. Установлено, что состав комплекса описывается химической формулой $\{La[(H_3N-(CH_2)_5-C(OH)(PO_2(OH))_2)(H_2O)_2]\}[OH] \cdot H_2O$, а сам комплекс представляет собой координационный 1D-полимер за счет двух мостиковых фосфоновых групп. Элементарное структурное звено полимерного комплекса **I** вместе с избранными геометри-

ческими параметрами показано на рис. 3, часть полимерной цепи комплекса **I** – на рис. 4. Атомы лантана в полимере **I** находятся в тетрагонально-антипризматическом координационном окружении. Органические бисфосфоновые лиганды являются бидентатными и образуют шестичленные хелатные металлоциклы. Гексиламмониевые «хвосты» принимают энергетически предпочтительную линейную конформацию.

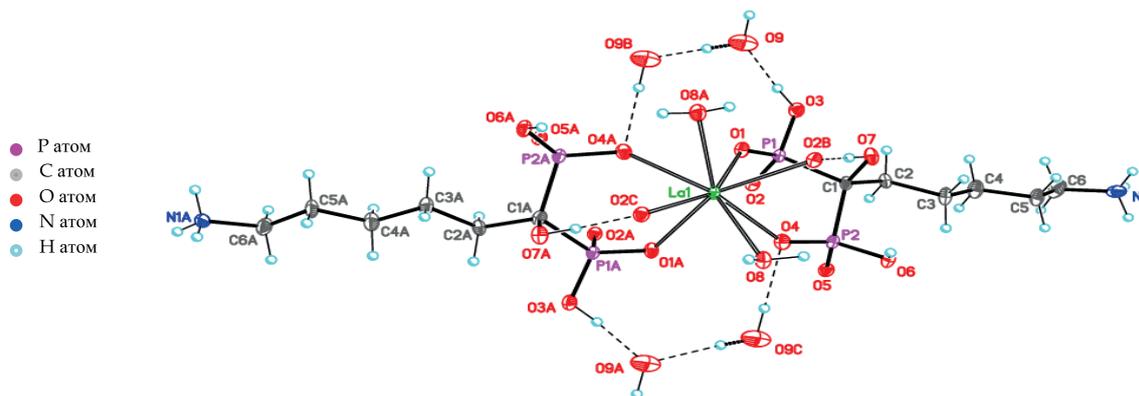


Рис. 3. Элементарное звено полимерного комплекса **I**. Длины связей и валентные углы: La1–O1 2.466(3) Å, La1–O4 2.485(3) Å, La1–O2 2.510(3) Å, P1–O1 1.528(3) Å, P1–O2 1.529(3) Å, P2–O4 1.518(3) Å, O1–La1–O4 73.01(9)°, O1–La1–O2 152.85(9)°, O4–La1–O2 76.57(9)°, P1–O1–La1 139.2(2)°, P2–O4–La1 145.6(2)°.

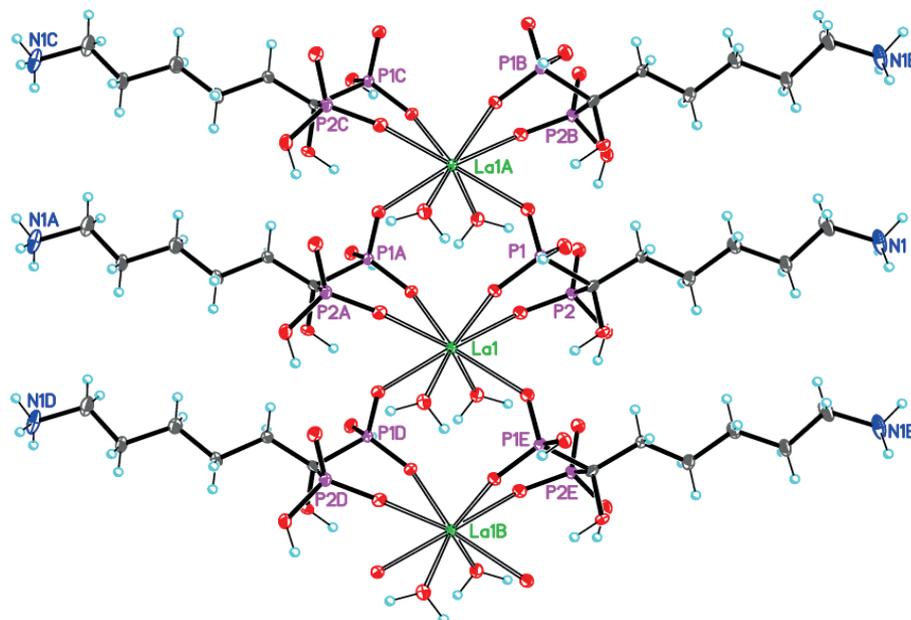


Рис. 4. Строение координационного полимера **I**.

В кристалле полимерные цепочки комплекса **I** образуют 3D-каркасную пористую структуру посредством сильных водородных связей O–H...O и N–H...O (табл. 3). При этом в кристаллической структуре образуются бесконечные пустотные каналы, доступные для включения разнообразных неорганических анионов или малых органических молекул (рис. 5).

ИК-спектр полученного образца содержит характерные полосы поглощения, указывающие на образование комплекса (см. табл. 1).

^{31}P ЯМР-спектр полученного соединения представлен на рис. 6. Он содержит два основных сигнала при 20.525 и 16.248 ppm, соответствующие двум атомам фосфора с различной координацией вследствие депротонирования одной из фосфоновых групп.

Следует отметить, что при образовании комплекса происходит депротонирование фосфоновой группы, и атом лантана замещает атом водорода фосфоновой группы.

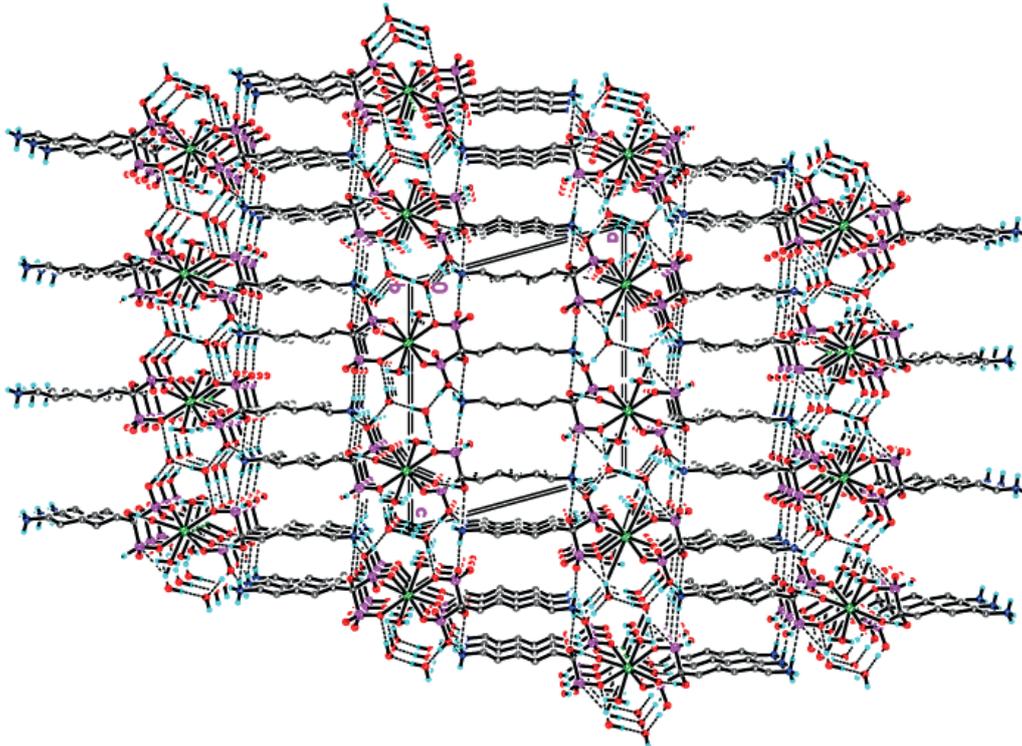


Рис. 5. Проекция кристаллической структуры нитрата лантана вдоль кристаллографической оси *b*.

Таблица 3. Водородные связи в нитрате лантана

D—H...A	d(D—H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)
O3—H3...O9	0.90	1.71	2.611(5)	175.1
O6—H6...O5 ^a	0.90	2.01	2.899(4)	167.2
O7—H7...O2 ^a	0.90	1.78	2.673(4)	170.9
O8—H8A...O5 ^a	0.90	2.05	2.951(4)	174.6
O8—H8B...O1 ^b	0.90	2.02	2.871(4)	158.5
O9—H9A...O4 ^c	0.90	1.97	2.872(5)	179.8
O9—H9B...O9 ^d	0.90	1.81	2.650(8)	153.8
N1—H1A...O3 ^e	0.90	2.07	2.896(5)	153.0
N1—H1B...O3 ^f	0.90	2.26	3.113(5)	157.4
N1—H1C...O5 ^g	0.90	1.92	2.782(6)	160.4

Операции симметрии для эквивалентных атомов:

^a $x, y-1, z$; ^b $-x, y-1, -z+1/2$; ^c $x, -y+1, z+1/2$; ^d $-x, -y+1, -z+1$; ^e $-x+1, -y+2, -z+1$; ^f $-x+1, -y+1, -z+1$; ^g $-x+1, y, -z+1/2$

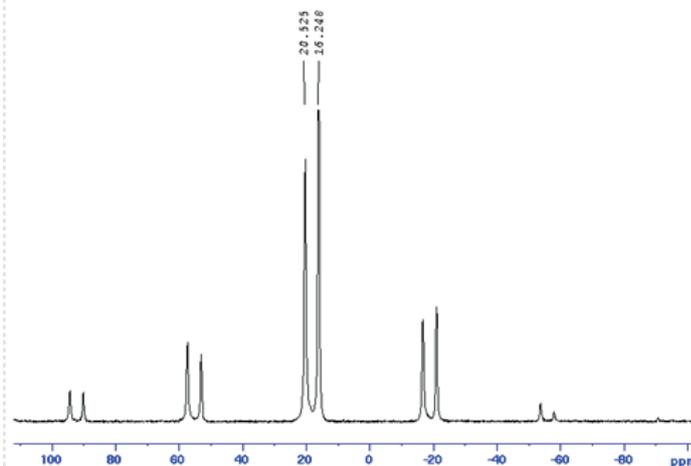


Рис. 6. ³¹P ЯМР-спектр комплекса лантана с нитратной кислотой.

Заключение

Нами получен ранее не описанный комплекс лантана с неридроновой кислотой, состав которого может быть представлен формулой $\{La[(H_3N-(CH_2)_5-C(OH)(PO_2(OH))_2](H_2O)_2][OH] \cdot H_2O$. Комплекс охарактеризован набором физико-химических методов: элементный анализ, ^{31}P ЯМР-, ИК-спектроскопия, РСА, ДТА, оптическая микроскопия, определение размера частиц. Он задепони-

рован в Кембриджском банке структурных данных, номер депонирования – CCDC 1837533. Соединение имеет трехмерную пористую структуру с большим количеством пустот, что может в дальнейшем обусловить его применение. В настоящее время проводятся исследования по изучению возможности применения аминокислот для разделения редкоземельных элементов на базе действующего участка экстракционного разделения редкоземельных элементов ООО «ЛИТ».

Список литературы:

1. Loehrer P.J., Williams S.D., Einhorn L.H. Testicular cancer: the quest continues // *J. Natl. Cancer Inst.* 1988. V. 80. № 17. P. 1373–1382. <https://doi.org/10.1093/jnci/80.17.1373>.
2. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H., Irwin L., Greco F.A. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide // *N. Engl. J. Med.* 1987. V. 316. P. 1435–1440. DOI: 10.1056/NEJM198706043162302.
3. Bosl G.J., Geller N.L., Bajorin D., Leitner S.P., Yagoda A., Golbey R.B., Scher H., Vogelzang N.J., Auman J., Carey R. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good prognosis germ cell tumors // *J. Clin. Oncol.* 1988. V. 6. № 8. P. 1231–1238. DOI: 10.1200/JCO.1988.6.8.1231.
4. Klenner T., Wingen F., Keppler B.K., Krempien B. and Schmahl D. Anticancer-agent-linked phosphonates with antiosteolytic and antineoplastic properties: a promising perspective in the treatment of bone-related malignancies? // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1990. V. 116. № 4. P. 341–350.
5. Galeano A., Berge M.R., Keppler B.K. Activity of two platinum-linked phosphonic acids against autochthonous rat colorectal cancer as well as in two human colon-cancer cell lines // *J. Cancer Chemother. Pharmacol.* 1992. V. 30. № 2. P. 131–138.
6. Ringe J.D., Fardellone P., Kruse H.P., Amling M., van der Geest S.A., Möller G. Value of a new fixed-combination pack of bisphosphonate, calcium and vitamin D in the therapy of osteoporosis // *Drugs & Aging.* 2009. V. 26. № 3. P. 241–253. doi: 10.2165/00002512-200926030-00005.
7. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter randomized, open-label, crossover study // *Clin. Ther.* 2002. V. 24. № 11. P. 1871–1886. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)80085-6](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(02)80085-6).
8. Ringe J.D., van der Geest S.A.P., Möller G. Importance of calcium co-medication in bisphosphonate therapy of osteoporosis: an approach to improving correct intake and drug adherence // *Drugs & Aging.* 2006. V. 23(7). P. 569–578. DOI: 10.2165/00002512-200623070-00003.
9. Amghouz Z., García J.R., García-Granda S., Clearfield A., Fernández J.R. Lanthanide phosphonates: Synthesis, thermal stability and magnetic characterization // *J. Alloys and Compounds.* 2012. V. 536. S499–S503.
10. Chmielewska E., Kafarski P. Synthetic procedures leading towards aminobisphosphonates // *Molecules.* 2016. 21(11). P. 1474. <https://doi.org/10.3390/molecules21111474>.
11. Battye G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. iMOSFLM: a new graphical interface for diffraction-image processing with MOSFLM // *Acta*

References:

1. Loehrer P.J., Williams S.D., Einhorn L.H. Testicular cancer: the quest continues. *J. Natl. Cancer Inst.* 1988; 80(17):1373-1382. <https://doi.org/10.1093/jnci/80.17.1373>.
2. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H., Irwin L., Greco F.A. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316:1435-1440. DOI: 10.1056/NEJM198706043162302.
3. Bosl G.J., Geller N.L., Bajorin D., Leitner S.P., Yagoda A., Golbey R.B., Scher H., Vogelzang N.J., Auman J., Carey R. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good prognosis germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6(8):1231-1238. DOI: 10.1200/JCO.1988.6.8.1231.
4. Klenner T., Wingen F., Keppler B.K., Krempien B. and Schmahl D. Anticancer-agent-linked phosphonates with antiosteolytic and antineoplastic properties: a promising perspective in the treatment of bone-related malignancies? *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1990; 116(4):341-350.
5. Galeano A., Berge M.R. and Keppler B.K. Activity of two platinum-linked phosphonic acids against autochthonous rat colorectal cancer as well as in two human colon-cancer cell lines. *J. Cancer Chemother. Pharmacol.* 1992; 30(2):131-138.
6. Ringe J.D., Fardellone P., Kruse H.P., Amling M., van der Geest S.A., Möller G. value of a new fixed-combination pack of bisphosphonate, calcium and vitamin D in the therapy of osteoporosis. *Drugs & Aging.* 2009; 26(3):241-253. doi: 10.2165/00002512-200926030-00005.
7. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter randomized, open-label, crossover study. *Clin. Ther.* 2002; 24(11):1871-1886. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)80085-6](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(02)80085-6).
8. Ringe J.D., van der Geest S.A.P., Möller G. Importance of calcium co-medication in bisphosphonate therapy of osteoporosis: an approach to improving correct intake and drug adherence. *Drugs & Aging* 2006; 23(7):569-578. DOI: 10.2165/00002512-200623070-00003.
9. Amghouz Z., García J.R., García-Granda S., Clearfield A., Fernández J.R. Lanthanide phosphonates: Synthesis, thermal stability and magnetic characterization. *J. Alloys and Compounds.* 2012; 536:S499-S503.
10. Chmielewska E., Kafarski P. Synthetic procedures leading towards aminobisphosphonates. *Molecules.* 2016; 21(11):1474. <https://doi.org/10.3390/molecules21111474>.
11. Battye G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. iMOSFLM: a new graphical interface for diffraction-image processing with MOSFLM.

Cryst. 2011. D67. P. 271–281. <https://doi.org/10.1107/S0907444910048675>.

12. Evans P. Scaling and assessment of data quality // *Acta Cryst.* 2006. D62. P. 72–82. <https://doi.org/10.1107/S0907444905036693>.

13. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Cryst.* 2015. C71. P. 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.

Acta Cryst. 2011; D67:271-281. <https://doi.org/10.1107/S0907444910048675>.

12. Evans P. Scaling and assessment of data quality. *Acta Cryst.* 2006; D62:72-82. <https://doi.org/10.1107/S0907444905036693>.

13. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst.* 2015; C71:3-8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.

Об авторах:

Галанцев Александр Владимирович, аспирант кафедры химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов им. К.А. Большакова, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); заместитель генерального директора ООО «Скайбиохим» (141090, Россия, Московская обл., г. Королёв, мкрн. Юбилейный, ул. Маяковского, 2).

Дробот Дмитрий Васильевич, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов им. К.А. Большакова, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Дороватовский Павел Владимирович, заместитель начальника отдела синхротронных экспериментальных станций Курчатовского комплекса синхротронного излучения и нанотехнологий Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1).

Хрусталеv Виктор Николаевич, доктор химических наук, заведующий кафедрой неорганической химии Российского университета дружбы народов (РУДН), Директор Объединенного института химических исследований РУДН (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

About the authors:

Alexander V. Galantsev, Postgraduate Student, K.A. Bolshakov Chair of Chemistry and Technology of Rare and Scattered Elements, Nanoscale and Composite Materials, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); Deputy General Director of LLC “Skybiochem” (2, Mayakovsky St., microdistrict Yubileiny, Korolev, Moscow region, 141090, Russia).

Dmitry V. Drobot, D.Sc. (Chemistry), Professor, K.A. Bolshakov Chair of Chemistry and Technology of Rare and Dispersed Elements, Nanoscale and Composite Materials, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia).

Pavel V. Dorovatovsky, Deputy Head of the Department of Synchrotron Experimental Stations of the Kurchatov Complex of Synchrotron Radiation and Nanotechnologies, National Research Center «Kurchatov Institute» (1, Akademika Kurchatova sq., Moscow, 123182, Russia).

Viktor N. Khrustalev, D.Sc. (Chemistry), Head of the Chair of Inorganic Chemistry, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Director of the Joint Institute of Chemical Research of RUDN (6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russia).

Для цитирования: Галанцев А.В., Дробот Д.В., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н. Комплекс лантана с неридроновой кислотой: синтез и свойства // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 2. С. 70–77. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-2-70-77

For citation: Galantsev A.V., Drobot D.V., Dorovatovsky P.V., Khrustalev V.N. Lanthanum complex with neridronic acid: Synthesis and properties. *Tonkie Khim. Tekhnol. = Fine Chemical Technologies.* 2019; 14(2):70-77. (in Russ.). DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-2-70-77