

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035649

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

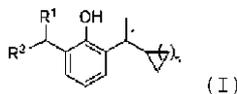
- |  |  |
|--|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/>2020.07.21</p> <p>(21) Номер заявки<br/>201790525</p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/>2015.08.28</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/05</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/661</i> (2006.01)<br/><i>C07C 39/17</i> (2006.01)<br/><i>C07F 9/12</i> (2006.01)<br/><i>A61K 9/08</i> (2006.01)<br/><i>A61K 9/107</i> (2006.01)<br/><i>A61K 9/19</i> (2006.01)<br/><i>A61P 23/00</i> (2006.01)<br/><i>A61P 25/20</i> (2006.01)<br/><i>A61P 25/22</i> (2006.01)<br/><i>A61P 25/24</i> (2006.01)<br/><i>A61P 25/06</i> (2006.01)</p> |
|--|--|

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АГЕНТА, АКТИВИРУЮЩЕГО РЕЦЕПТОР ГАМК<sub>A</sub>, ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СЕДАТИВНОГО И АНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

- |  |  |
|--|--|
| <p>(31) 201410449571.3; 201410449723.X</p> <p>(32) 2014.09.04</p> <p>(33) CN</p> <p>(43) 2017.08.31</p> <p>(86) PCT/CN2015/088341</p> <p>(87) WO 2016/034079 2016.03.10</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/>СЫЧУАНЬ ХАЙСКО<br/>ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)</p> | <p>(56) WO-A1-2014180305<br/>CN-A-101199480<br/>WO-A1-2009140275</p> |
|--|--|

- (72) Изобретатель:  
Мо И, Ли Фанцюн, Лю Цзяньюй,  
Юй Янь, Ли Хунху, Му Хун, Чжан  
Юйцюань, Юй Цинян, Чэн Фуцзюнь,  
Янь Панкэ, Чжао Цзывэй, Цинь  
Линьлинь (CN)
- (74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

- (57) Изобретение относится к фармацевтическому препарату соединения формулы (I) или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства и к новому способу обеспечения общего наркоза или седативного эффекта у млекопитающих. Также изобретение относится к наборам и промышленным продуктам лекарственного средства и к фармацевтической композиции и способу применения лекарственного средства и фармацевтической композиции. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и n имеют определения, представленные в описании.



B1

035649

035649

B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему производное фенола, фармацевтической композиции и их применению в области, связанной с центральной нервной системой, в частности, для использования для достижения седативного эффекта и в анестезии. Настоящее изобретение также относится к способу достижения седативного эффекта и анестезии с использованием производного фенола.

### Уровень техники

Рецептор ГАМК<sub>A</sub> (рецептор  $\gamma$ -аминомасляной кислоты типа A) является рецептором главного ингибирующего нейромедиатора в центральной нервной системе. Рецептор ГАМК<sub>A</sub> участвует в патогенезе, диагностике и лечении различных состояний, таких как анестезия, депрессия, тревога, эпилепсия, нарушения памяти и наркотическая зависимость, и соответственно является фармакологически и клинически важной мишенью для лекарственных средств. Пропофол является ГАМК<sub>A</sub>-нацеливающим соединением и представляет собой относительно новое внутривенное анестезирующее средство короткого действия, оказывающее быстрый эффект, пригодное для индукции анестезии, поддержания анестезии или седативного эффекта пациентов с ICU, находящихся в критическом состоянии.

Пропофол может улучшить активацию многих подтипов рецептора ГАМК<sub>A</sub> и является клинически сложным внутривенным анестезирующим средством, широко используемым для индукции и поддержания общего наркоза. Пропофол является выгодным в том отношении, что он быстро вызывает анестезию у пациента, который затем в скором времени приходит в сознание и полностью выздоравливает с низкой частотой послеоперационной тошноты и рвоты. Однако его применение в различных клинических сценариях было ограничено его неблагоприятными побочными эффектами, вызванными терапевтической или подобной дозой, такими как угнетение дыхания, синдром инфузии пропофола, боль при инъекции и гемодинамические эффекты. В отношении гемодинамических эффектов введение пропофола, особенно в виде болюса, часто понижает кровяное давление, в то время как частота сердечных сокращений не увеличивается для компенсации. Из-за этих неблагоприятных эффектов и возможно неблагоприятных гемодинамических эффектов пропофола его применение несовместимо с различными клиническими состояниями, включая сердечно-сосудистые заболевания (например, заболевание коронарных артерий, кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, приобретенный порок сердца и врожденный порок сердца), хроническую гипертензию, травму головного мозга, геморрагический шок и т.п.

Внутривенные анестетики, используемые в настоящее время для индукции и поддержания общего наркоза или седативного эффекта в клинических условиях, включают пропофол, мидазолам, кетамин, тиопентал натрия, оксибат натрия и этомидат. Однако все еще существует спрос на новые внутривенные анестетики и способы введения таких внутривенных анестетиков для индукции и поддержания анестезии или седативного эффекта.

Пропофол имеет очевидные ограничения и недостатки. Сообщалось, что приблизительно 70% пациентов, получающих инъекции пропофола, испытывают некоторую боль или дискомфорт (Pascale Picard (2000), *Anesthesia & Analgesia*, 90, 963-969). Несмотря на то, что также сообщалось, что предварительное лечение другими лекарственными средствами или комбинированное введение лекарственных средств может снизить уровень и серьезность боли, вызванной инъекциями пропофола (С.Н. Tan, et al., (1998), *Anaesthesia*, 53, 302-305), такая боль все еще неизбежна. Пропофол обычно вводят в дозировке от 2,0 до 2,5 мг/кг, часто в комбинации с болеутоляющим средством. Инъекции пропофола для индукции анестезии могут быть смешаны с 0,5- или 1%-ной инъекцией лидокаина в отношении более чем 20:1 для облегчения боли во время инъекции. Оказалось, что пропофол снижает систолическое давление, диастолическое давление и среднее артериальное давление и, таким образом, может клинически вызывать гипотензию. Кроме того, угнетение дыхания является также значительным риском после использования пропофола. Эти неблагоприятные эффекты в значительной степени препятствовали применению пропофола в некоторых клинических случаях, таких как сердечно-сосудистые заболевания, травма головного мозга и хроническая гипотензия.

Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к аналогу пропофола, который является сильно жирорастворимым веществом, может быть введен непосредственно в кровоток и быстро вызывает анестезию.

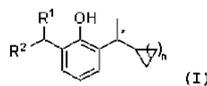
Целью настоящего изобретения является получение стабильного, эффективного, дозоэффективного, безопасного, экономически эффективного фармацевтического состава, содержащего производное фенола, уменьшающего боль во время инъекции, обеспечивающего хороший комплаенс пациента и не требующего использования других лекарственных агентов в комбинации; а также разработка применения фармацевтического состава для получения лекарственного средства для стимуляции и поддержания анестезии у животного или человека, промотирования седативного гипноза у животного или человека или для лечения и/или предотвращения тревоги, депрессии, бессонницы, тошноты, рвоты, мигрени, шизофрении, судорог и эпилепсии.

Варианты осуществления настоящего изобретения также относятся к способу достижения седативного эффекта и анестезии, к фармацевтической композиции и ее применению для достижения седативного эффекта и анестезии.

Соединение (I) имеет более высокую ГАМК<sub>A</sub>-усиливающую активность, чем пропофол, показывает больший терапевтический индекс, более высокую безопасность и более широкое терапевтическое окно во время экспериментов на животных, имеет низкую свободную концентрацию в водной фазе соответствующего состава и, как ожидается, будет иметь эффект предотвращения боли во время инъекции, будучи многообещающим в клинических применениях.

### Сущность изобретения

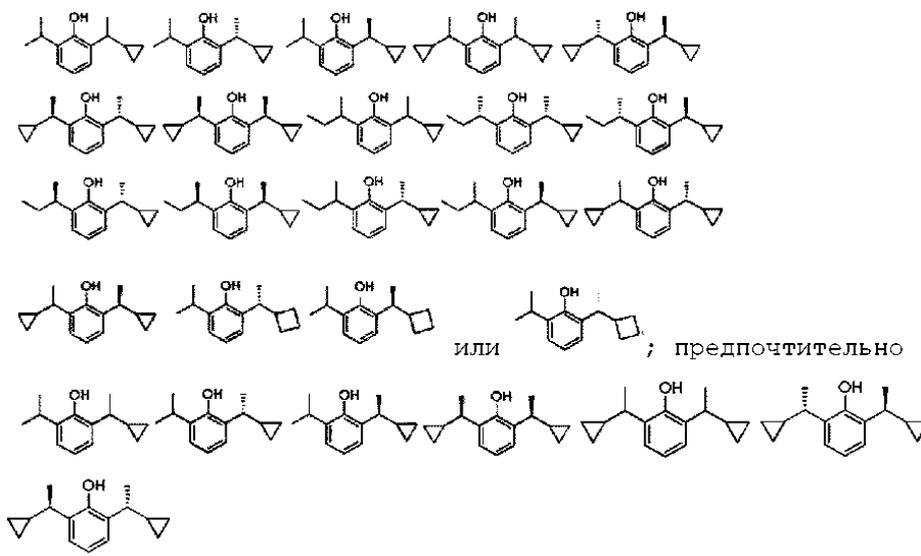
Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, включающему в качестве активного ингредиента соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство:



в которой R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, каждый независимо, выбраны из C<sub>1-4</sub>алкила или C<sub>3-6</sub>циклоалкила; n=1 или 2.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению активный ингредиент является соединением общей формулы (I) или его стереоизомером, фармацевтически приемлемой солью или пролекарством, в котором R<sup>1</sup> выбран из метила, этила или изопропила; R<sup>2</sup> выбран из метила, этила, изопропила или циклопропила; n=1 или 2.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы (I) выбрано из



Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическому составу, включающему от 0,01 до 5% вес./об. активного ингредиента, который является соединением общей формулы (I) или его стереоизомером, фармацевтически приемлемой солью или пролекарством.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению фармацевтический состав является водным раствором, включающим:

1) соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в количестве от 0,01 до 5% вес./об., предпочтительно от 0,05 до 3% вес./об., более предпочтительно от 0,1 до 2% вес./об.;

2) солюбилизующий агент в количестве 0,1% вес./об. к 20% вес./об., предпочтительно 0,1% вес./об. к 15% вес./об., более предпочтительно 0,2% вес./об. к 10% вес./об.;

3) совместный растворитель в количестве от 0 до 30% вес./об., предпочтительно от 0,1 до 20% вес./об., более предпочтительно от 0,1 до 10% вес./об.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению солюбилизующий агент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): Tween-80, Tween-20, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрированное касторовое масло, ПЭГ-15 гидроксистеарат (т.е. солютол HS15) или полоксамер; предпочтительно Tween-80, Tween-20 или ПЭГ-15 гидроксистеарат (т.е. солютол HS15); совместный растворитель представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): этанол, глицерин, пропиленгликоль или ПЭГ.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению фармацевтический состав является лиофилизированным составом, включающим:

1) соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство;

2) солюбилизующий агент;

- 3) совместный растворитель;
- 4) наполнитель.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению фармацевтический состав является лиофилизированным составом, полученным путем лиофилизации раствора, включающего:

- 1) соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в количестве от 0,01 до 5% вес./об., предпочтительно от 0,05 до 3% вес./об., более предпочтительно от 0,1 до 2% вес./об.;
- 2) солюбилизующий агент в количестве от 0,1 до 20% вес./об., предпочтительно от 0,1 до 15% вес./об., более предпочтительно от 0,2 до 10% вес./об.;
- 3) совместный растворитель в количестве от 0 до 30% вес./об., предпочтительно от 0,1 до 20% вес./об., более предпочтительно от 0,1 до 10% вес./об.;
- 4) наполнитель в количестве от 1 до 30% вес./об., предпочтительно от 3 до 15% вес./об., более предпочтительно от 5 до 10% вес./об.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению фармацевтический состав включает:

- 1) соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в количестве от 0,01 до 5% вес./об., предпочтительно от 0,05 до 3% вес./об., более предпочтительно от 0,1 до 2% вес./об.;
- 2) солюбилизующий агент в количестве от 0,1 до 20% вес./об., предпочтительно от 0,1 до 15% вес./об., более предпочтительно от 0,2 до 10% вес./об.;
- 3) совместный растворитель в количестве от 0 до 30% вес./об., предпочтительно от 0,1 до 20% вес./об., более предпочтительно от 0,1 до 10% вес./об.;
- 4) наполнитель в количестве от 1 до 30% вес./об., предпочтительно от 3 до 15% вес./об., более предпочтительно от 5 до 10% вес./об.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению раствор для фармацевтического состава лиофилизуют после получения.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению солюбилизующий агент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): Tween-80, Tween-20, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрированное касторовое масло, ПЭГ-15 гидроксистеарат или полоксамер; совместный растворитель представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): этанол, глицерин, пропиленгликоль или ПЭГ; и наполнитель представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, дигидрофосфат натрия, фосфат натрия, хлорид натрия, гидрофосфат динатрия, цистеин, глицин, сорбит, лактобионат кальция, декстран или поливинилпирролидон.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению лиофилизированный состав или состав водного раствора дополнительно содержит, по меньшей мере, регулирующий pH агент в количестве от 0 до 10% вес./об., предпочтительно от 0 до 5% вес./об.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению регулирующий pH агент представляет собой один или любой из следующих: гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтанолламин, соляная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота и яблочная кислота; предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтанолламин, фосфорная кислота, лимонная кислота или соляная кислота; более предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): гидроксид натрия или соляная кислота.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению лиофилизированный состав или состав водного раствора дополнительно содержит, по меньшей мере, изоосмотический регулирующий агент в количестве от 0 до 5% вес./об., предпочтительно от 0 до 2% вес./об.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению изоосмотический регулирующий агент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): глицерин, сахараиды или сахарные спирты; предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): глицерин, глюкоза, фруктоза, мальтоза, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, ксилит или маннит; более предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): глицерин, сорбит, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или маннит; еще более предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): глицерин, полиэтиленгликоль или маннит и далее предпочтительно глицерин.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению фармацевтический состав является жирной эмульсией, включающей:

- 1) соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство;

2) масляный компонент.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению масляный компонент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): натуральные и/или синтетические биологически совместимые жиры, которые могут метаболизироваться в организме человека; предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): соевое масло, льняное масло, среднепечечные триглицериды, структурные триглицериды, оливковое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, рапсовое масло, арахисовое масло, сафлоровое масло, кокосовое масло, касторовое масло, рыбий жир, кунжутное масло или масло из семян чая; более предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): соевое масло, оливковое масло, рыбий жир, структурные триглицериды, льняное масло или среднепечечные триглицериды; еще более предпочтительно одно из следующих веществ или смесь обоих (в любом соотношении): соевое масло и среднепечечные триглицериды.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению жирная эмульсия дополнительно содержит, по меньшей мере, эмульгирующий агент.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению эмульгирующий агент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): глицерин моноолеат, Tween-80, Tween-20, полочсамер, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрированное касторовое масло, полиэтиленгликоль глицерин, ПЭГ-15 гидроксид стеаратов, лецитин яичного желтка, фосфатидилхолин яичного желтка, лецитин сои, фосфатидилхолин сои, гидрированный лецитин яичного желтка, гидрированный фосфатидилхолин яичного желтка, гидрированный лецитин сои, гидрированный фосфатидилхолин сои, дипальмитоил фосфатидилхолин, димиристоил фосфатидилхолин, дистеароил фосфатидилхолин, диолеоил фосфатидилхолин, дипальмитоил фосфатидилглицерин, димиристоил фосфатидилглицерин, дистеароил фосфатидилглицерин, дипальмитоил фосфатидилэтаноламин, димиристоил фосфатидилэтаноламин, дистеароил фосфатидилэтаноламин или диолеоил фосфатидилэтаноламин; предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): полочсамер, Tween-80, ПЭГ-15 гидроксидстеарат, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрированное касторовое масло, лецитин яичного желтка или лецитин сои; более предпочтительно одно из следующих веществ или смесь обоих (в любом соотношении): лецитин яичного желтка и лецитин сои.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению жирная эмульсия включает:

1) соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в количестве от 0,01 до 5% вес./об., предпочтительно от 0,05 до 3% вес./об., более предпочтительно от 0,1 до 2% вес./об.;

2) масляный компонент в количестве от 5 до 30% вес./об., предпочтительно от 5 до 20% вес./об., более предпочтительно от 5 до 15% вес./об.; и

3) эмульгирующий агент в количестве от 0,5 до 5% вес./об., предпочтительно от 0,5 до 3% вес./об., более предпочтительно от 0,5 до 2% вес./об.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению жирная эмульсия дополнительно содержит, по меньшей мере, совместное эмульгирующий агент в количестве от 0 до 0,2% вес./об.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению совместный эмульгирующий агент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): олеат натрия, холат натрия, дезоксихолат натрия, олеиновая кислота, желчная кислота, дезоксихолевая кислота или холестерин; предпочтительно одно из следующих веществ или смесь обоих (в любом соотношении): олеиновая кислота или олеат натрия.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению жирная эмульсия дополнительно содержит, по меньшей мере, осмоотический регулирующий агент в количестве от 0 до 5% вес./об.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению осмоотический регулирующий агент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): глицерин, сахараиды или сахарные спирты; предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): глицерин, глюкоза, фруктоза, мальтоза, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, ксилит или маннит; более предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): глицерин, сорбит, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или маннит; еще более предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): глицерин, полиэтиленгликоль или маннит; и еще более предпочтительно глицерин.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению жирная эмульсия дополнительно содержит, по меньшей мере, регулирующий pH агент в количестве от 0 до 10% вес./об., и регулирующий pH агент представляет собой один или любой из следующих: гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтаноламин, соляная кислота, фосфорная кислота, фосфат, лимонная кисло-

та, цитрат, уксусная кислота, ацетат и яблочная кислота; предпочтительно одно из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтаноламин или соляная кислота; более предпочтительно одно из следующих веществ или смесь обоих (в любом соотношении): гидроксид натрия и соляная кислота.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению жирная эмульсия включает:

1) соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в количестве от 0,1 до 2% вес./об.;

2) одно из, или смесь в любом соотношении двух из, следующих веществ: соевое масло и среднецепочечные триглицериды, в количестве от 5 до 15% вес./об.;

3) лецитин яичного желтка в количестве от 0 до 2% вес./об.;

4) глицерин в количестве от 0 до 5% вес./об.; и

5) олеат натрия в количестве от 0 до 0,2% вес./об.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению жирная эмульсия имеет рН от 3,0 до 10,0, предпочтительно от 4,0 до 9,0, более предпочтительно от 6,0 до 9,0.

В предпочтительном варианте фармацевтического состава согласно настоящему изобретению фармацевтический состав может дополнительно содержать другие добавки включая, но не ограничиваясь ими, любое из следующих веществ или смесь более одного из них (в любом соотношении): антиоксиданты и антибактериальные агенты.

Антибактериальные агенты включают, но не ограничены ими, один или более из метилбензоата, пиросульфита натрия, динатрий эдетата и кальций натрий эдетата.

Антиоксиданты включают, но не ограничены ими, один или более из пиросульфита натрия, сульфита натрия, бисульфита натрия, пиросульфита калия, тиосульфата натрия, дибутилфенола, бутилгидроксианизола (ВНА), трет-бутил гидрохинона (ТВНQ), дибутилгидрокситолуола (ВНТ), динатрий этилендиаминтетраацетата или кальций натрий эдетата.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению фармацевтического состава согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для стимуляции и поддержания анестезии у животного или человека, промотирования седативного гипноза у животного или человека или лечения и/или предотвращения тревоги, депрессии, бессонницы, тошноты, рвоты, мигрени, шизофрении, судорог и эпилепсии, где активный ингредиент является соединением общей формулы (I) или его стереоизомером, фармацевтически приемлемой солью или пролекарством.

Способ получения состава согласно настоящему изобретению

Способ 1. Способ получения жирной эмульсии.

Получение масляной фазы: взвешивание масляного компонента, добавление к масляному компоненту эмульгирующего агента и соединения общей формулы (I) при быстром перемешивании и в атмосфере инертного газа, интенсивное перемешивание смеси для получения масляной фазы, поддержание температуры масляной фазы от 50 до 80°C.

Получение водной фазы: в атмосфере инертного газа добавление изотонического регулирующего агента и стабилизирующего агента к соответствующему количеству воды для инъекции, интенсивное перемешивание смеси для получения водной фазы, поддержание температуры водной фазы от 50 до 80°C.

Получение эмульсии: в атмосфере инертного газа и при быстром перемешивании медленное добавление масляной фазы к водной фазе с последующим смешиванием для получения начальной эмульсии при температуре, которая может составлять от 50 до 80°C, гомогенизация начальной эмульсии в гомогенизаторе высокого давления до получения частиц эмульсии приемлемого размера с последующей фильтрацией, закупориванием в контейнере, стерилизацией и охлаждением для получения эмульсии для инъекции соединения общей формулы (I).

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может иметь рН обычно от 6,0 до 9,0. В способе получения, описанном выше, вид, скорость вращения и продолжительность перемешивания контролируют согласно требованиям. При получении начальной эмульсии предпочтителен эмульгатор смеси с высоким усилием сдвига, но может быть выбран согласно потребностям. При гомогенизации высокоскоростным гомогенизатором условия и продолжительность гомогенизации известны специалисту и могут быть выбраны так, чтобы средний размер гомогенизированных частиц эмульсии был не больше чем 350 нм, 95% частиц имели размер частиц не больше чем 1,5 мкм и никакие частицы не имели бы размер частиц больше чем 5 мкм. Стерилизация может быть осуществлена путем автоклавирования, использования горячей водяной бани, распыления и т.п., предпочтительно путем автоклавирования (например, при 121°C в течение 12 мин) как пример способов стерилизации.

В способе получения согласно настоящему изобретению инертный газ может представлять собой, но не ограничен им, азот.

Способ получения, используемый согласно настоящему изобретению, включает однородное диспергирование соединения общей формулы (I) в масле для инъекции и эмульгирующем агенте таким образом, что оно оказывается обернуто в масляную фазу, и затем добавление к этому водной фазы. Полу-

ченная жирная эмульсия масло-в-воде имеет хорошую стабильность и меньшее число клинических побочных эффектов и показывает стабильное качество после ускоренного и долгосрочного теста стабильности, подходящего для крупномасштабного производства.

Способ 2. Способ получения водного раствора.

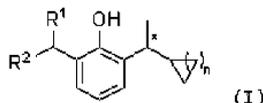
Способ смешивания компонентов не ограничен и может быть осуществлен с использованием обычных процессов с получением прозрачного жидкого состава. Например, соединение согласно настоящему изобретению, солюбилизующий агент и другие растворимые в масле дополнительные компоненты взвешивают и тщательно смешивают при контролируемой температуре от 20 до 80°C для получения смешанного раствора (1); изоосмотический регулирующий агент и другие водорастворимые дополнительные компоненты взвешивают и растворяют в объеме воды для инъекции, который составляет от 50 до 80% общего объема воды, требуемого для состава, для получения смешанного раствора (2); совместный растворитель может быть добавлен к (1) или (2) при необходимости, и (1) и (2) смешивают при перемешивании до однородности с получением прозрачной жидкости; подходящее количество совместимого с иглой для инъекции активированного угля добавляют к жидкости с последующим перемешиванием в течение от 5 до 30 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляют фильтрацией, доводят pH до величины от 4 до 9, добавляют объем воды для инъекции для составления общего объема воды, требуемого для состава, с последующим тщательным перемешиванием, фильтрацией через фильтр 0,22 мкм, закупориванием в контейнере и автоклавированием для получения состава в форме водного раствора.

Способ 3. Способ получения лиофилизированного состава.

Способ составления раствора для лиофилизации и способ лиофилизации не ограничены и могут быть осуществлены с использованием обычных процессов с получением приемлемого лиофилизированного состава. Например, соединение согласно настоящему изобретению, солюбилизующий агент и другие растворимые в масле дополнительные компоненты взвешивают и тщательно перемешивают при контролируемой температуре от 20 до 80°C для получения смешанного раствора (1); изоосмотический регулирующий агент, наполнитель и другие водорастворимые дополнительные компоненты взвешивают и растворяют в объеме воды для инъекции, который составляет от 50 до 80% общего объема воды, требуемого для состава, для получения смешанного раствора (2); совместный растворитель может быть добавлен к (1) или (2) при необходимости, и (1) и (2) смешивают при перемешивании до однородности с получением прозрачной жидкости; подходящее количество совместимого с иглой для инъекции активированного угля добавляют к жидкости с последующим перемешиванием в течение от 5 до 30 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляют фильтрацией, pH доводят до величины от 4 до 9, объем воды для инъекции добавляют для составления общего объема воды, требуемого для состава, с последующим тщательным перемешиванием, фильтрацией через фильтр 0,22 мкм; полученный раствор разливают в ампулы для пенициллина в предписанном количестве, и ампулу свободно закупоривают, предварительно замораживают в лиофилизаторе и затем лиофилизируют; пробку плотно затыкают в вакууме или подходящем количестве инертного газа, и ампулу извлекают из лиофилизатора и запечатывают прессованием.

Способ получения лиофилизированного состава согласно настоящему изобретению характеризуется тем, что он является простым в осуществлении, более подходящим для долгосрочного хранения и удобной транспортировки продукта и подходящим для крупномасштабного производства.

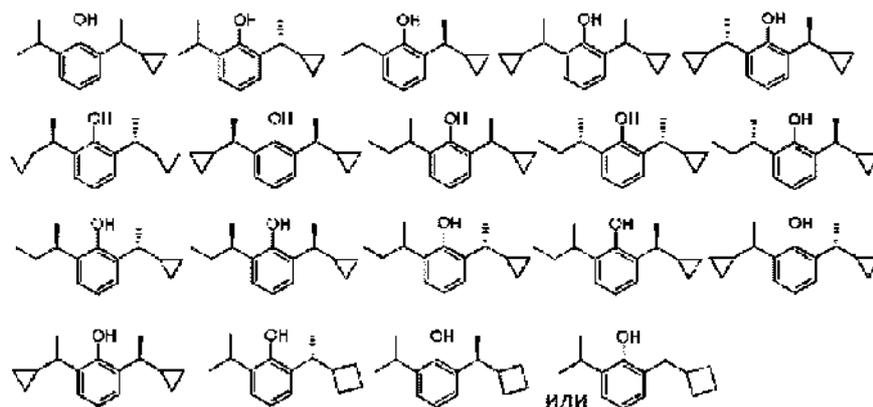
Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего, включающему введение млекопитающему эффективной дозы соединения общей формулы (I) или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства,



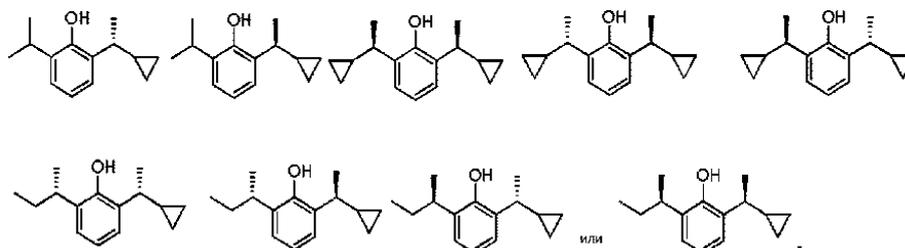
в которой R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, каждый независимо, выбраны из C<sub>1-4</sub>алкила или C<sub>3-6</sub>циклоалкила; n=1 или 2.

В предпочтительном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению в соединении общей формулы (I) R<sup>1</sup> выбран из метила, этила или изопропила; R<sup>2</sup> выбран из метила, этила, изопропила или циклопропила; n=1 или 2.

В предпочтительном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению соединение общей формулы (I) выбирают из

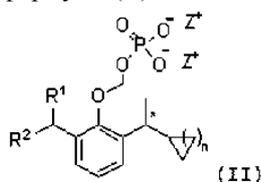


В предпочтительном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению соединение общей формулы (I) выбирают из



Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу стимуляции или поддержания общего наркоза или седативного эффекта у млекопитающего, включающему введение млекопитающему эффективной дозы соединения общей формулы (I) или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, где эффективная доза является нагрузочной дозой и/или поддерживающей дозой, где нагрузочная доза соединения общей формулы (I) составляет от 0,01 до 15,0 мг/кг и поддерживающая доза соединения общей формулы (I) составляет от 0,01 до 20,0 мг/кг·ч; нагрузочная доза пролекарства соединения общей формулы (I) составляет от 0,1 до 30,0 мг/кг.

В предпочтительном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению пролекарство соединения общей формулы (I) выбирают из соединений общей формулы (II)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $n$  имеют те же определения, как в общей формуле (I);

$Z^+$  каждый независимо выбран из  $H^+$ , иона щелочного металла или иона аммония, где ион щелочного металла выбран из  $Na^+$  или  $K^+$ , предпочтительно  $Na^+$ .

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения эффективная доза включает нагрузочную дозу и/или поддерживающую дозу.

Специалисту понятно, что нагрузочная доза и/или поддерживающая доза для введения лекарственного средства зависят от многих факторов. Например, доза для индукции или поддержания общего наркоза или седативного эффекта у пациента может зависеть от того, является ли пациент человеком или не являющимся человеком млекопитающим, и также может быть связана с возрастом, массой тела, полом, диетой, состоянием здоровья или психическим статусом пациента. На практике нагрузочная доза и/или поддерживающая доза могут быть выбраны и приспособлены анестезиологами, ветеринарами или другими практиками в медицине или здравоохранении согласно вышеупомянутым факторам и реакции пациентов для достижения относительно стабильного уровня лекарственного средства в крови, стабильной глубины и хорошей контролируемости анестезии, хорошего качества пробуждения от анестезии и стабильного состояния организма после анестезии.

Доза может быть выбрана из серии доз, в основном в зависимости от уровня и глубины общего наркоза или седативного эффекта, который должен быть достигнут.

В модифицированном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению нагрузочная доза соединения общей формулы (I) для общей анестезии или достижения седативного эффекта может быть выбрана из диапазо-

на от 0,01 до 15,0 мг/кг, от 0,05 до 15,0 мг/кг, от 0,05 до 10,0 мг/кг, от 0,1 до 12,0 мг/кг, от 0,1 до 10,0 мг/кг, от 0,1 до 8,0 мг/кг, от 0,1 до 6,0 мг/кг, от 0,1 до 5,0 мг/кг, от 0,1 до 4,0 мг/кг, от 0,1 до 3,0 мг/кг, от 0,1 до 2,0 мг/кг, от 0,1 до 1,0 мг/кг, от 0,1 до 0,8 мг/кг, от 0,1 до 0,6 мг/кг, от 0,1 до 0,5 мг/кг, от 0,1 до 0,3 мг/кг или от 0,1 до 0,2 мг/кг.

В модифицированном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению нагрузочная доза пролекарства соединения общей формулы (I) для общей анестезии или достижения седативного эффекта может быть выбрана из диапазона от 0,1 до 30,0 мг/кг, от 0,5 до 15,0 мг/кг, от 1,0 до 12,0 мг/кг, от 1,0 до 10,0 мг/кг, от 1,0 до 8,0 мг/кг, от 1,0 до 7,0 мг/кг, от 1,0 до 6,0 мг/кг или от 1,0 до 5,0 мг/кг.

В модифицированном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению поддерживающая доза соединения общей формулы (I) для общей анестезии или достижения седативного эффекта может быть выбрана из диапазона от 0,01 до 20,0 мг/кг·ч, от 0,01 до 15,0 мг/кг·ч, от 0,01 до 10,0 мг/кг·ч, от 0,02 до 6,0 мг/кг·ч, от 0,05 до 6,0 мг/кг·ч, от 0,05 до 5,0 мг/кг·ч, от 0,05 до 4,0 мг/кг·ч, от 0,1 до 4,0 мг/кг·ч, от 0,1 до 3,0 мг/кг·ч, от 0,1 до 2,0 мг/кг·ч или от 0,1 до 1,0 мг/кг·ч.

В модифицированном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению нагрузочную дозу соединения общей формулы (I) или его пролекарства вводят за период не дольше чем 10 мин, предпочтительно не дольше чем 2 мин. Период, за который вводят поддерживающую дозу, зависит от периода, требуемого для поддержания общего наркоза или седативного эффекта у млекопитающего. Кроме того, соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство могут быть введены в режиме, выбранном из одного или более однократных введений, многократных введений, непрерывного введения и инфузии по целевой концентрации, предпочтительно инфузией по целевой концентрации.

В зависимости от природы клинического лечения, нагрузочную дозу для стимуляции общего наркоза или седативного эффекта часто вводят единственной инъекцией. Поддерживающая доза для поддержания общего наркоза или седативного эффекта может быть введена многократными инъекциями, которые могут, однако, приводить к зигзагообразному колебанию в уровне лекарственного средства в крови и поэтому колебанию в глубине анестезии у пациента. Следовательно, в клинической практике поддерживающую дозу часто вводят непрерывной инфузией или инфузией по целевой концентрации для предотвращения значительного колебания между пиками и провалами уровня лекарственного средства в крови, являющегося следствием дискретных введений, так, чтобы глубину анестезии можно было легко контролировать и курс анестезии был стабилен.

Соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство используются в способе стимуляции или поддержания общего наркоза или седативного эффекта у млекопитающего и могут быть введены множеством путей введения, включая, но не ограничиваясь ими, выбранные из внутривенной инъекции, внутриартериальной инъекции, внутримышечной инъекции, чрескожной, щечной, парентеральной внутрибрюшинной, ректальной, трансбуккальной, внутриносовой, ингаляцией, топическим, подкожным, внутривисцеральным, внутрисуставным, внутрибрюшинным и внутриоболочковым введением. В частном модифицированном варианте осуществления его вводят внутривенной инъекцией.

Соединение общей формулы (I) является агонистом рецептора ГАМК<sub>A</sub>. При активации рецептор ГАМК<sub>A</sub> претерпевает конформационные изменения на клеточной мембране и открывает канал рецептора, через который хлоридные анионы могут проводить напряжение и градиент концентрации и гиперполяризовать клетку так, чтобы эффект деполяризации возбуждательных нейромедиаторов и возможность генерации потенциала действия были уменьшены. Поэтому этот рецептор в основном проявляет ингибирующее действие и уменьшает активность нейронов. Агонист рецептора ГАМК<sub>A</sub> может обычно генерировать анксиолитический, противосудорожный, амнестический, седативный, снотворный, анестезирующий, эйфорический и миорелаксирующий эффекты и т.п. В частном модифицированном варианте осуществления его вводят для стимуляции или поддержания общего наркоза или седативного эффекта у млекопитающего.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу стимуляции или поддержания общего наркоза или седативного эффекта у млекопитающего, включающему сопутствующее введение млекопитающему эффективной дозы соединения общей формулы (I) и одного или более дополнительных активных ингредиентов, отличных от соединения общей формулы (I), где дополнительные активные ингредиенты выбраны из лекарственных средств, имеющих седативную снотворную активность, или анестезирующих адьювантных лекарственных средств, где эффективная доза включает нагрузочную дозу и/или поддерживающую дозу. В модифицированном варианте осуществления нагрузочная доза соединения общей формулы (I) может быть выбрана из диапазона от 0,01 до 15,0 мг/кг, от 0,05 до 15,0 мг/кг, от 0,05 до 10,0 мг/кг, от 0,1 до 12,0 мг/кг, от 0,1 до 10,0 мг/кг, от 0,1 до 8,0 мг/кг, от 0,1 до 6,0 мг/кг, от 0,1 до 5,0 мг/кг, от 0,1 до 4,0 мг/кг, от 0,1 до 3,0 мг/кг, от 0,1 до 2,0 мг/кг, от 0,1 до 1,0 мг/кг,

от 0,1 до 0,8 мг/кг, от 0,1 до 0,6 мг/кг, от 0,1 до 0,5 мг/кг, от 0,1 до 0,3 мг/кг или от 0,1 до 0,2 мг/кг и поддерживающая доза соединения общей формулы (I) может быть выбрана из от 0,01 до 20,0 мг/кг·ч, от 0,01 до 15,0 мг/кг·ч, от 0,01 до 10,0 мг/кг·ч, от 0,02 до 6,0 мг/кг·ч, от 0,05 до 6,0 мг/кг·ч, от 0,05 до 5,0 мг/кг·ч, от 0,05 до 4,0 мг/кг·ч, от 0,1 до 4,0 мг/кг·ч, от 0,1 до 3,0 мг/кг·ч, от 0,1 до 2,0 мг/кг·ч или от 0,1 до 1,0 мг/кг·ч.

В модифицированном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению способ дополнительно включает введение млекопитающему одного или более дополнительных активных ингредиентов, отличных от соединения общей формулы (I), где дополнительные активные ингредиенты выбраны из лекарственных средств, имеющих седативную снотворную активность, или анестезирующих адьювантных лекарственных средств.

В модифицированном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению дополнительные активные ингредиенты выбраны из агониста рецептора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, активатора рецептора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, антагониста M-рецептора, антагониста  $N_2$ -рецептора, антагониста рецептора 5-гидрокситриптофан-3(5-HT<sub>3</sub>), антагониста Na<sup>+</sup> канала или агониста опиоидного рецептора.

В модифицированном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению, дополнительные активные ингредиенты выбраны из внутривенных анестетиков, ингаляционных анестетиков или анестезирующих адьювантных агентов.

В частном модифицированном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению

внутривенные анестетики могут быть выбраны из пропофола, фоспропофола натрия, мидазолама, кетамина, тиопентала натрия, оксибата натрия или этомидата, включая их фармацевтически приемлемые соли;

ингаляционные анестетики могут быть выбраны из севофлюрана, изофлюрана, энфлюрана, десфлюрана, метоксифлюрана или оксида азота;

анестезирующие адьювантные агенты могут быть выбраны из седативных снотворных средств, антихолинергических средств, миорелаксантов, противорвотных средств, местных обезболивающих или анальгезирующих средств.

В частном модифицированном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению

седативные снотворные средства могут быть выбраны из диазепамы, флуазепамы, хлордиазепоксида, эстазоламы, клоназепамы, глутетимида, мепробамата, буспилона, мидазоламы, дексмететомидина, дроперидола, прометазина, хлорпромазина, веронала, фенобарбитала, пентобарбитала, амобарбитала, секобарбитала или натрий тиопентала, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно диазепамы, флуазепамы, мидазоламы, дексмететомидина, прометазина или хлорпромазина, включая их фармацевтически приемлемые соли;

антихолинергические средства могут быть выбраны из атропина или скополамина, включая их фармацевтически приемлемые соли;

миорелаксанты могут быть выбраны из векуроний бромида, рокуроний бромида, панкуроний бромида, пипекуроний бромида, мивакурий хлорида, атракурия или сукцинилхолина, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно векуроний бромида, рокуроний бромида, панкуроний бромида или пипурония, включая их фармацевтически приемлемые соли;

противорвотные средства могут быть выбраны из трописетрона, палонсетрона, гранисетрона, доласетрона, скополамина, циклизина или метоклопрамида, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно трописетрона или скополамина, включая их фармацевтически приемлемые соли;

местные анестетики могут быть выбраны из лидокаина, ропивакаина, прилокаина, бупивакаина, артикаина или диклонина, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно лидокаина или ропивакаина, включая их фармацевтически приемлемые соли;

анальгетики могут быть выбраны из фентанила, ремифентанила, суфентанила, алфентанила, морфия, петидина, дезоцина, буторфаноло, оксикодона или нефопама, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно фентанила, ремифентанила, суфентанила, алфентанила или петидина, включая их фармацевтически приемлемые соли; более предпочтительно фентанила или ремифентанила, включая их фармацевтически приемлемые соли.

В модифицированном варианте осуществления способа общей анестезии или достижения седативного эффекта у млекопитающего согласно настоящему изобретению соединение общей формулы (I) вводят в комбинации с алфентанилом, фентанилом или ремифентанилом, включая их фармацевтически приемлемые соли.

В каждом из описанных выше вариантов осуществления, предпочтительных вариантов осуществления или модифицированных вариантов осуществления, относящихся к способу общей анестезии или

достижения седативного эффекта у млекопитающего, фармацевтически приемлемые соли соединения общей формулы (I) выбраны из солей щелочного металла или солей щелочноземельного металла, где щелочной металл выбран из Na, K или Li, и щелочноземельный металл выбран из Ca.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, получаемой в форме жидкого состава или лиофилизированного состава, в которой жидкий состав или лиофилизированный состав включают соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в концентрации в жидком составе или в растворе для лиофилизации в лиофилизированный состав от 0,1 до 50,0 мг/мл, в случае необходимости от 0,1 до 40,0 мг/мл, в случае необходимости от 0,5 до 40,0 мг/мл, в случае необходимости от 0,5 до 30,0 мг/мл, в случае необходимости от 1,0 до 20,0 мг/мл, в случае необходимости от 2,0 до 20,0 мг/мл, в случае необходимости от 3,0 до 20,0 мг/мл, в случае необходимости от 4,0 до 20,0 мг/мл, в случае необходимости от 5,0 до 20,0 мг/мл, в случае необходимости от 5,0 до 15,0 мг/мл и в случае необходимости от 5,0 до 10,0 мг/мл.

В частном варианте осуществления фармацевтическую композицию получают как жидкий состав или лиофилизированный состав, и жидкий состав или лиофилизированный состав включают соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в концентрации в жидком составе или в растворе для лиофилизации в лиофилизированный состав 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0, 12,0, 13,0, 14,0, 15,0, 16,0, 17,0, 18,0, 19,0 или 20,0 мг/мл.

Соединение общей формулы (I) в комбинации с одним или более внутривенными анестезирующими агентами и/или анестезирующими адьювантными агентами, отличными от соединения формулы (I), генерирует превосходные эффекты, такие как улучшенное качество анестезии, сниженная доза соединения формулы (I) в периоперационный период, повышенный уровень безопасности, хороший комплаенс пациентов, сниженные неблагоприятные эффекты, сокращенное число введений анестетиков и более удобная индукция наркоза.

В модифицированном варианте осуществления фармацевтическую композицию получают как жидкий состав или лиофилизированный состав, и жидкий состав или лиофилизированный состав дополнительно включают один или несколько дополнительных активных ингредиентов, отличных от соединения общей формулы (I), где дополнительные активные ингредиенты выбраны из лекарственных средств, имеющих седативную снотворную активность, или анестезирующих адьювантных лекарственных средств.

В варианте осуществления в фармацевтической композиции, полученной как жидкий состав или лиофилизированный состав, дополнительные активные ингредиенты выбраны из агониста рецептора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, активатора рецептора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, антагониста M-рецептора, антагониста N<sub>2</sub>-рецептора, антагониста рецептора 5-гидрокситриптофана-3, антагониста Na<sup>+</sup> каналов или агониста опиоидного рецептора.

В варианте осуществления в фармацевтической композиции, полученной как жидкий состав или лиофилизированный состав, дополнительные активные ингредиенты выбраны из внутривенных анестетиков и/или анестезирующих адьювантных агентов.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция, полученная как жидкий состав или лиофилизированный состав, включает соединение общей формулы (I) и один или более внутривенных анестетиков и/или анестезирующих адьювантных агентов, отличных от соединения общей формулы (I). В жидком составе или в растворе для лиофилизации в лиофилизированный состав соединение общей формулы (I) содержится в концентрации от 0,1 до 50,0 мг/мл, в случае необходимости от 0,1 до 40,0 мг/мл, в случае необходимости от 0,5 до 40,0 мг/мл, в случае необходимости от 0,5 до 30,0 мг/мл, в случае необходимости от 1,0 до 20,0 мг/мл, в случае необходимости от 2,0 до 20,0 мг/мл, в случае необходимости от 3,0 до 20,0 мг/мл, в случае необходимости от 4,0 до 20,0 мг/мл, в случае необходимости от 5,0 до 20,0 мг/мл, в случае необходимости от 5,0 до 15,0 мг/мл и в случае необходимости от 5,0 до 10,0 мг/мл. В частном варианте фармацевтической композиции, полученной как жидкий состав или лиофилизированный состав, в жидком составе или в растворе для лиофилизации в лиофилизированный состав соединение общей формулы (I) содержится в концентрации 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0, 12,0, 13,0, 14,0, 15,0, 16,0, 17,0, 18,0, 19,0 или 20,0 мг/мл.

В модифицированном варианте осуществления в каждом из описанных вариантов осуществления, относящихся к фармацевтической композиции, внутривенные анестетики могут быть выбраны из пропофола, фоспропофола натрия, мидазолама, кетамина, тиопентала натрия, оксибата натрия или этомидата, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно мидазолама или этомидата, включая их фармацевтически приемлемые соли.

В модифицированном варианте осуществления в каждом из описанных выше вариантов осуществления, относящихся к фармацевтической композиции, анестезирующие адьювантные агенты могут быть выбраны из седативных снотворных средств, антихолинергических средств, миорелаксантов, противорвотных средств, местных обезболивающих или анальгезирующих средств.

В модифицированном варианте осуществления в каждом из описанных выше вариантов осуществления, относящихся к фармацевтической композиции

седативные снотворные средства могут быть выбраны из диазепама, флузапеама, хлордиазэпоксида, эстазолама, клоназепама, глутетимида, мепробамата, буспилона, мидазолама, дексмететомидина, дроперидола, прометазина, хлорпромазина, веронала, фенobarбитала, пентobarбитала, амobarбитала, секобарбитала или натрия тиопентала, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно диазепама, флузапеама, мидазолама, дексмететомидина, прометазина или хлорпромазина, включая их фармацевтически приемлемые соли;

антихолинергические средства могут быть выбраны из атропина или скополамина, включая их фармацевтически приемлемые соли;

миорелаксанты могут быть выбраны из векуроний бромида, рокуроний бромида, ранкуроний бромида, пипекуроний бромида, мивакурий хлорида, атракурия или сукцинилхолина, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно векуроний бромида, рокуроний бромида, ранкуроний бромида или пипекуроний бромида, включая их фармацевтически приемлемые соли;

противорвотные средства могут быть выбраны из трописетрона, палонсетрона, гранисетрона, доласетрона, скополамина, циклизина или метоклопрамида, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно трописетрона или скополамина, включая их фармацевтически приемлемые соли;

местные анестетики могут быть выбраны из лидокаина, ропивакаина, прилокаина, бупивакаина, артикаина или диклонина, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно лидокаина или ропивакаина, включая их фармацевтически приемлемые соли; и

анальгетики могут быть выбраны из фентанила, ремифентанила, суфентанила, алфентанила, морфия, петидина, дезоцина, буторфанол, оксикодона и нефопама, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно фентанила, ремифентанила, суфентанила, алфентанила или петидина, включая их фармацевтически приемлемые соли; более предпочтительно фентанила или ремифентанила, включая их фармацевтически приемлемые соли.

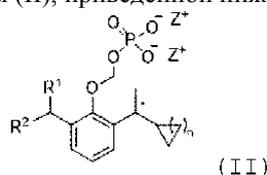
В частном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит местный анестетик(и) и соединение общей формулы (I), где местный анестетик(и) может быть выбран из одного или более средств из числа лидокаина, ропивакаина, прилокаина, бупивакаина, артикаина или диклонина, включая их фармацевтически приемлемые соли, и предпочтительно лидокаина или ропивакаина, включая их фармацевтически приемлемые соли; и соединение общей формулы (I) включает свой стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

В частном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит опиоидное анальгезирующее средство(а) и соединение общей формулы (I), где опиоидное анальгезирующее средство(а) может быть выбрано из одного или более средств из числа фентанила, ремифентанила, суфентанила, алфентанила, морфия, дезоцина, буторфанол и оксикодона, включая их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно фентанила, ремифентанила, суфентанила, алфентанила или петидина, включая их фармацевтически приемлемые соли; более предпочтительно фентанила или ремифентанила, включая их фармацевтически приемлемые соли; и соединение общей формулы (I) включает свой стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

В каждом из описанных выше вариантов осуществления и их модифицированных вариантов осуществления, относящихся к фармацевтической композиции, жидкий состав или лиофилизированный состав может подходить для введения внутривенной инъекцией.

В каждом из описанных выше вариантов осуществления и их модифицированных вариантов осуществления, относящихся к фармацевтической композиции, жидкий состав может быть водным раствором, подходящим для внутривенной инъекции, или жирной эмульсией, подходящей для внутривенной инъекции.

Кроме того, в каждом из описанных выше вариантов осуществления и их модифицированных вариантов осуществления, относящихся к фармацевтической композиции, фармацевтическая композиция содержит соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство. В частном модифицированном варианте осуществления фармацевтически приемлемые соли соединения общей формулы (I) выбраны из солей щелочного металла или солей щелочноземельного металла, где щелочной металл выбран из Na, K или Li и щелочноземельный металл выбран из Ca. В другом частном модифицированном варианте осуществления пролекарство соединения общей формулы (I) является соединением общей формулы (II), приведенной ниже:



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $n$  имеют те же определения, как в общей формуле (I);

$Z^+$  каждый независимо выбран из  $H^+$ , иона щелочного металла или иона аммония; где ион щелочно-

го металла выбран из  $\text{Na}^+$  или  $\text{K}^+$ , предпочтительно  $\text{Na}^+$ .

Кроме того, в каждом из описанных выше вариантов осуществления и их модифицированных вариантов осуществления, относящихся к фармацевтической композиции, фармацевтическая композиция может использоваться для фармакологического действия, осуществляемого агонистами рецептора ГАМК<sub>A</sub>, например, для стимуляции или поддержания общего наркоза или седативного эффекта у млекопитающего и/или для получения анксиолитического, противосудорожного, амнестического, седативного, снотворного, анестезирующего, эйфорического и/или миорелаксирующего эффекта. В частном модифицированном варианте осуществления фармацевтическая композиция может использоваться для стимуляции или поддержания общего наркоза или седативного эффекта у млекопитающего.

Кроме того, в каждом из описанных выше вариантов осуществления и их модифицированных вариантов осуществления, относящихся к фармацевтической композиции, фармацевтическая композиция может быть введена путями введения, включая, но не ограничиваясь ими, выбранными из внутривенной инъекции, внутриартериальной инъекции, внутримышечной инъекции, чрескожным, щечным, парентеральным внутрибрюшинным, ректальным, трансбуккальным, интраназальным, ингаляционным, топическим, подкожным, внутривеновым, внутрисуставным, внутрибрюшинным и внутриоболочковым введением. В частном модифицированном варианте осуществления ее вводят внутривенной инъекцией.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к набору, включающему единственную дозу или множество доз фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и вкладыш, показывающий информацию в одной или более формах, где информация выбрана из показания(й) для введения фармацевтической композиции, информации о хранении и информации о дозировании фармацевтической композиции и инструкции о том, как вводить фармацевтическую композицию.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к изделию, включающему единственную дозу или множество доз фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и упаковочный материал.

В модифицированном варианте осуществления изделие дополнительно включает упаковочный материал, такой как контейнер(ы) для размещения единственной дозы или множества доз фармацевтической композиции и/или метку(и), где метка(и) показывает одно или более из показания(й) для введения фармацевтической композиции, информации о хранении, информации о дозах и/или инструкции о том, как вводить фармацевтическую композицию.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению соединения общей формулы (I) или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства для получения лекарственного средства для получения анксиолитического, противосудорожного, амнестического, седативного, снотворного, анестезирующего, эйфорического и/или миорелаксирующего эффекта. Модифицированный вариант осуществления относится к применению соединения общей формулы (I) или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства для получения лекарственного средства для стимуляции или поддержания общего наркоза или седативного эффекта у млекопитающего.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению соединения общей формулы (I) в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, отличными от соединения общей формулы (I), для получения лекарственного средства для получения анксиолитического, противосудорожного, амнестического, седативного, снотворного, анестезирующего, эйфорического и/или миорелаксирующего эффекта, где дополнительные активные ингредиенты имеют седативный снотворный эффект или анестезирующий адьювантный эффект. Модифицированный вариант осуществления относится к применению соединения общей формулы (I) в комбинации с одним или более внутривенными анестезирующими средствами и/или анестезирующими адьювантами, отличными от соединения общей формулы (I), для получения лекарственного средства для стимуляции или поддержания общего наркоза или анальгезии у млекопитающего.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению соединения общей формулы (I) для получения фармацевтической композиции для стимуляции или поддержания общего наркоза или анальгезии у млекопитающего, где фармацевтическая композиция включает соединение общей формулы (I) и один или более дополнительных активных ингредиентов, отличных от соединения общей формулы (I), имеющих седативный снотворный эффект или анестезирующий адьювантный эффект.

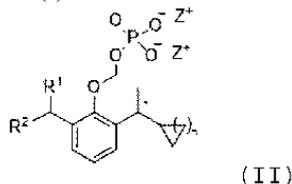
Вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению одного или более дополнительных активных ингредиентов, отличных от соединения общей формулы (I), для получения лекарственного средства для общей анестезии или анальгезии у млекопитающего, где лекарственное средство включает соединение общей формулы (I) в комбинации с одним или более дополнительных активных ингредиентов.

В каждом из описанных выше вариантов осуществления или модифицированных вариантов осуществления, относящихся к применению, дополнительные активные ингредиенты выбраны из внутривенных анестетиков и/или анестезирующих адьювантных агентов.

В модифицированном варианте осуществления, относящемся к вышеупомянутому применению, фармацевтически приемлемые соли соединения общей формулы (I) выбраны из солей щелочного металла или солей щелочноземельного металла, где щелочной металл выбран из Na, K или Li и щелочнозе-

мельный металл выбран из Ca.

В модифицированном варианте осуществления, относящемся к вышеупомянутому применению, пролекарство соединения общей формулы (I) является соединением общей формулы (II)



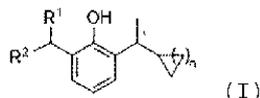
в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $n$  имеют те же определения, как в общей формуле (I);

$Z^+$ , каждый независимо, выбран из  $H^+$ , иона щелочного металла или иона аммония, где ион щелочного металла выбран из  $Na^+$  или  $K^+$ , предпочтительно  $Na^+$ .

Относительно всех описанных выше вариантов осуществления и модифицированных вариантов осуществления, нужно понимать, что эти варианты осуществления и модифицированные варианты осуществления должны быть истолкованы как открытые, например способ может включать дополнительные стадии, отличные от описанных, включая введение пациенту других фармацевтически активных веществ. Точно так же, если не указано иное, фармацевтическая композиция, набор и изделие могут дополнительно включать другие материалы, включая другие фармацевтически активные вещества.

Далее приведено подробное описание вариантов осуществления настоящего изобретения.

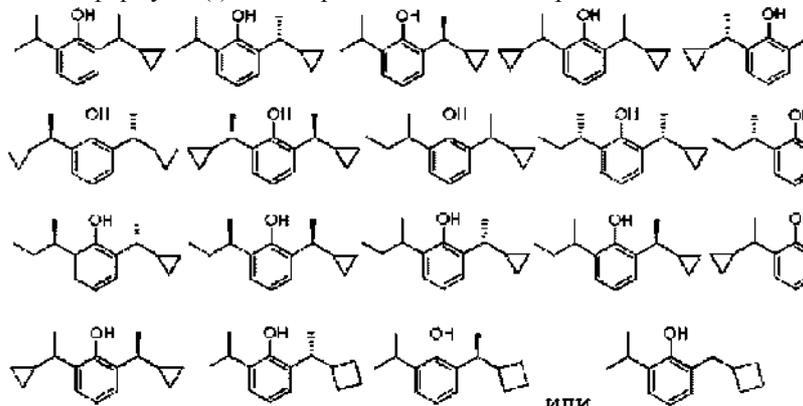
Если не указано иное, соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению представляет собой



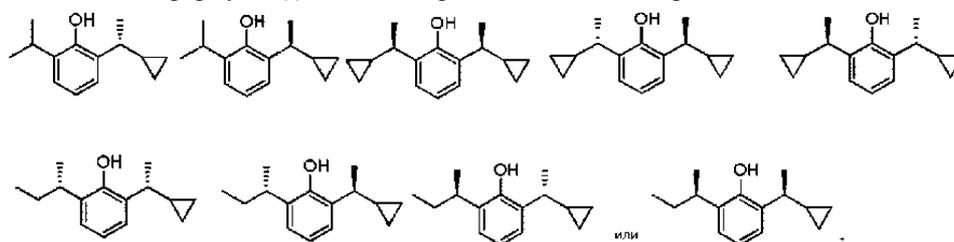
в которой  $R^1$  и  $R^2$ , каждый независимо, выбраны из  $C_{1-4}$ алкила или  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $n=1$  или 2.

В более предпочтительном варианте соединения общей формулы (I)  $R^1$  выбран из метила, этила или изопропила;  $R^2$  выбран из метила, этила, изопропила или циклопропила;  $n=1$  или 2.

Соединение общей формулы (I) более предпочтительно выбрано из



Соединение общей формулы (I) особенно предпочтительно выбрано из



Если не указано иное, термины, использованные по всему описанию и формуле изобретения, имеют следующие определения.

"Общий наркоз" относится к временному ингибированию центральной нервной системы после того, как лекарственное средство поступит в организм через дыхательные пути или после внутривенной или внутримышечной инъекцией, и будет клинически проявляться как бессознательное состояние, общая аналгезия, амнезия, рефлекторное торможение и релаксация скелетных мышц. Степень ингибирования центральной нервной системы связана с уровнем лекарственного средства в крови и может контролироваться и регулироваться. Такое ингибирование абсолютно обратимо. После того, как лекарственное средство метаболизируется или экскретируется организмом, сознание и различные рефлексы пациента постепенно восстанавливаются.

"Седативный эффект" относится к погашению ментального волнения и сокращению физиологических функций после введения лекарственного средства.

"Млекопитающее" относится к имеющим тело, покрытое мехом, относительно проворным, гомойотермным и живородящим позвоночным, имеющим диафрагму, представляет собой виды высших животных с самой сложной анатомической структурой, функциями и поведением среди позвоночных и названо в силу их способности к кормлению потомства молоком, секретированным из их молочных желез. Млекопитающие включают, но не ограничены ими, мышей, крыс, коров, свиней, овец, буйволов, собак, кошек, лошадей, обезьян, человекообразных обезьян, горилл и человека, предпочтительно человека.

"Эффективная доза" относится к дозе лекарственного средства, которая достаточна, чтобы вызвать или поддерживать анестезию или седативный эффект после введения.

"Нагрузочная доза" относится к дозе лекарственного средства, позволяющей, после однократного введения, анестезии или седативному эффекту быстро достигать его амплитудного значения.

"Поддерживающая доза" относится к дозе лекарственного средства, требуемой для поддержания анестезированного или седатированного состояния, и выражается как скорость введения в мг/кг·ч или мг/м<sup>2</sup>·ч.

"Однократное введение" относится к введению определенной дозы лекарственного средства так, чтобы адекватная глубина анестезии или седативного эффекта была быстро достигнута, и обычно используется для стимуляции анестезии или седативного эффекта в хирургии малых разрезов и быстрых хирургических операциях.

"Множественные введения" относятся к начальному введению определенной дозы лекарственного средства внутривенной инъекцией таким образом, что достигается адекватная глубина анестезии или седативного эффекта, с последующим дополнительным введением(ями) лекарственного средства в зависимости от реакции пациента, находящегося под анестезией или седативным эффектом, и хирургических требований для поддержания определенной глубины анестезии или седативного эффекта.

"Непрерывное введение" относится к непрерывному капанию или накачиванию лекарственного средства с различными скоростями после того, как анестезия или седативный эффект вызваны у пациента, для поддержания глубины анестезии или седативного эффекта. Скорость введения может регулироваться вручную или с помощью компьютера. С помощью фармакокинетических моделей и теорий можно вычислить дозу лекарственного средства для введения, необходимую для достижения удовлетворительного и желаемого уровня лекарственного крови за определенный период.

"Инфузия по целевой концентрации" относится к внутривенной инфузии лекарственного средства, при которой курс и эффекты лекарственного средства в организме моделируются на компьютере на основе фармакокинетических и фармакодинамических теорий для нахождения наиболее обоснованного режима введения и контроля насоса для инъекции лекарственного средства таким образом, чтобы уровень лекарственного средства в крови или концентрация лекарственного средства в месте осуществления стабилизировались на ожидаемом уровне (целевая концентрация), и глубину анестезии или седативного эффекта можно было контролировать, и система для введения могла быть отрегулирована в любое время согласно клиническим потребностям.

"Внутривенные анестетики" относятся к лекарственным средствам, внутривенно вводимым в организм и действующим на центральную нервную систему через кровоток для осуществления общего наркоза. Неограничивающие примеры включают пропофол, натрий фоспропофол, мидазолам, кетамин, натрий тиопентал, пропофол, натрий оксибат и этомидат, включая их фармацевтически приемлемые соли.

"Ингаляционные анестетики" относятся к лекарственным средствам, вдыхаемым через дыхательные пути и подавляющим центральную нервную систему через кровоток для осуществления общего наркоза. Неограничивающие примеры включают севофлюран, изофлюран, энфлюран, десфлюран, метоксифлюран и оксид азота.

"Анестезирующие адьювантные агенты" являются лекарственными средствами, используемыми для смешанной анестезии для помощи общим анестезирующим средствам в проявлении лучшего эффекта. Неограничивающие примеры включают седативные снотворные средства, антихолинергические средства, миорелаксанты, противорвотные средства, местные анестетики и анальгетики.

"Седативные снотворные средства" относятся к лекарственным средствам, способным вызывать седативный эффект или подобный физиологический сон. С малой дозой они вызывают седативный эффект, в то время как с большой дозой они могут вызывать гипноз. Неограничивающие примеры включают диазепам, флуазепам, хлордиазепоксид, эстазолам, клоназепам, глутетимид, мепробамат, буспирон, мидазолам, дексмететомидин, дроперидол, веронал, фенobarбитал, пентobarбитал, амobarбитал, секобарбитал или натрий тиопентал, включая их фармацевтически приемлемые соли.

"Антихолинергические средства" относятся к лекарственным средствам, блокирующим холиноцепторы, препятствуя связыванию медиатора ацетилхолина, таким образом оказывая противоположный холиномиметикам эффект. Неограничивающие примеры включают атропин, скополамин, пенегикидин и

гликопирролат, включая их фармацевтически приемлемые соли.

"Миорелаксанты" относятся к лекарственным средствам, способным к селективному действию на рецепторы N<sub>2</sub> на теломере двигательных нервов для порождения обратимой релаксации скелетных мышц. Неограничивающие примеры включают векуроний бромид, рокуроний бромид, ранкуроний бромид, пилекуроний бромид, мивакурий хлорид, атракурий и сукцинилхолин, включая их фармацевтически приемлемые соли.

"Противорвотные средства" относятся к лекарственным средствам, предотвращающим или облегчающим тошноту или рвоту. Неограничивающие примеры включают тропisetрон, палонсетрон, гранisetрон, доласетрон, скополамин, циклизин и метоклопрамид, включая их фармацевтически приемлемые соли.

"Местные анестетики" относятся к лекарственным средствам, обратимо останавливающим генерацию и передачу импульсов сенсорного нерва в месте введения лекарственного средства. Неограничивающие примеры включают новокаин, хлорпрокаин, тетракаин, бензокаин, лидокаин, ропивакаин, прилокаин, бупивакаин, иктикаин, мепивакаин и артикаин, включая их фармацевтически приемлемые соли.

"Анальгетики" относятся к лекарственным средствам, действующим в основном на центральную нервную систему, селективно устраняющим или облегчающим боль, незначительно влияющим на другие чувства (например, слуховое восприятие, зрительные и тактильные ощущения) и сохраняющим сознание. Неограничивающие примеры могут быть выбраны из фентанила, ремифентанила, суфентанила, алфентанила, морфия, петидина, дезоцина, буторфанола, оксикодона и нефопама, включая их фармацевтически приемлемые соли.

"Опиоидные анальгетики" относятся к лекарственным средствам, способным к активации опиоидных рецепторов для устранения или облегчения боли и изменения эмоциональной реакции на боль. Неограничивающие примеры выбраны из альфапродина, фентанила, ремифентанила, суфентанила, алфентанила, петидина, морфия, дезоцина, буторфанола, оксикодона, аллилпродина, анилеридина, бензилморфия, бупренорфина, буторфанола, клонитазена, циклазоцина, дезоморфина, декстроморамида, дезоцина, диампромида, диаморфина, дигидрокодеина, дигидроморфина, дименоксадола, димефептанола, диметилтиамбутена, диоксафетил бутирата, дипипанона, эптазоцина, этогептазина, этилметилтиамбутена, этилморфия, этонитазена, героина, гидроморфона, гидроксипетидина, мептазинола, метазоцина, метадона, метопона, миропина, налбуфина, никоморфина, норлеворфанола, норметадона, налорфина, норморфина, оксиморфона, пентазоцина, феназоцина, трамадола, тилидина, декстропропоксифена и проперидина, включая их фармацевтически приемлемые соли.

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси, сформированной соединением(ями) общей формулы (I) или его стереоизомером, фармацевтически приемлемой солью или пролекарством согласно настоящему изобретению и дополнительными химическими компонентами, в которой "дополнительные химические компоненты" относятся к фармацевтически приемлемым носителям, эксципиентам и/или одному или более других лекарственных средств.

Под "носителем" имеется в виду материал, не вызывающий значительной стимуляции организма и не устраняющий биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

"Эксципиент" означает инертное вещество, добавленное в фармацевтическую композицию для облегчения введения соединения. Неограничивающие примеры включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахар, крахмал, производные целлюлозы (включая микрокристаллическую целлюлозу), желатин, растительные масла, полиэтиленгликоли, разбавитель, гранулирующий агент, лубрикант, связующее и разрыхлитель.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к безопасной, нетоксичной соли, которая не является нежелательной в биологическом или других аспектах, и включает соли, которые приемлемы для лечения в ветеринарии или медицине и имеют ожидаемую фармацевтическую активность. Такие соли включают, но не ограничены ими, соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; или соли присоединения кислоты, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, энантовая кислота, циклопентанпропионовая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, О-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбисцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкоуриновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, додецилсерная кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, лимонная кислота, лизин, аргинин, аспарагиновая кислота, 2-гидроксипропионовая кислота, щавелевая кислота и муконовая кислота.

Фармацевтически приемлемые соли также включают, но не ограничены ими, соли присоединения основания, которые могут быть образованы, когда доступные кислотные протоны могут реагировать с органическим или неорганическим основанием, и могут быть выбраны из солей Al, Ca, Li, Mg, K, Na и Zn. Приемлемые неорганические основания включают, но не ограничены ими, гидроксид натрия, бикарбонат натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, бикарбонат калия, карбонат калия, гидроксид лития, карбонат лития, фосфат калия, фосфат натрия, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат дикалия, гидроксид кальция и гидроксид алюминия. Приемлемые органические основания включают, но не ограничены ими, аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, тетраметиламин, диэтанолламин, этанолламин, диметилэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, кофеин, новокаин, холин, бетаин, бенетамин пенициллин, этилендиамин, глюкозамин, N-метилглюкамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурин, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин и полиаминовые смолы.

"Пролекарство" означает соединение, которое может превращаться в результате метаболизма *in vivo* в биологически активную форму соединения согласно настоящему изобретению. Пролекарство согласно настоящему изобретению получают модификацией фенольной группы(групп) соединения согласно настоящему изобретению. Такая модификация может удалиться *in vivo* или стандартными операциями с получением родительского соединения. Когда пролекарство согласно настоящему изобретению вводят млекопитающему, оно расщепляется с высвобождением свободного гидроксид(ов).

"Стереизомер" относится к изомеру молекулы, имеющему ее атомы в различном пространственном расположении, включая транс-цис-изомер, энантиомер и конформер.

Термин "может быть" или "в случае необходимости" означает, что событие или ситуация, обозначаемые этим термином, могут происходить, но необязательно происходят, включая случай, где событие или ситуация происходят, и случай, где они не происходят. Например, "гетероциклическая группа, которая может быть замещена алкилом", подразумевает, что алкил может присутствовать, но необязательно присутствует, включая случай, где гетероциклическая группа замещена алкилом, и случай, где гетероциклическая группа не замещена алкилом.

ED<sub>50</sub> (средняя эффективная доза): доза, требуемая для того, чтобы 50% животных утратили их рефлекс переворачивания в тесте.

ED<sub>95</sub> (95%-ная эффективная доза): доза, требуемая для того, чтобы 95% животных утратили их рефлекс переворачивания в тесте.

LD<sub>50</sub> (средняя летальная доза): доза, требуемая для того, чтобы 50% животных умерли в тесте.

LD<sub>5</sub> (5%-ная летальная доза): доза, требуемая для того, чтобы 5% животных умерли в тесте.

Время индукции анестезии и время поддержания анестезии: запись времени начинали с введения лекарственного средства и общие симптомы и изменения в местах введения и дыхание животных внимательно наблюдали. Если нормальное животное смогло немедленно выпрямиться, будучи перевернутым или положенным на спину, такой рефлекс определяли как рефлекс переворачивания. В ином случае утрату рефлекса переворачивания и время потери регистрировали и время восстановления рефлекса регистрировали, когда животное восстановило рефлекс переворачивания. Период от окончания введения лекарственного средства до утраты рефлекса переворачивания регистрировали как время индукции анестезии и период от утраты рефлекса переворачивания до восстановления рефлекса переворачивания регистрировали как время поддержания анестезии.

TI (терапевтический индекс, т.е. LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>), SI (индекс безопасности, т.е. LD<sub>5</sub>/ED<sub>95</sub>).

MTD (максимальная переносимая доза): максимальная доза, которая в состоянии вызвать у 100% животных утрату рефлекса переворачивания без смерти.

"% вес./об." относится к массе каждого компонента (г)/объем состава (100 мл).

#### Описание чертежей

Фигура является спектром соединения 7C в рентгеноструктурном анализе.

#### Подробные варианты осуществления

Технические решения настоящего изобретения будут описаны ниже подробно в комбинации с чертежом и примерами. Однако объем охраны настоящего изобретения включает их, но не ограничен ими.

Структуры соединений определяли ядерным магнитным резонансом (ЯМР) и/или масс-спектрометрией (MS). Изменения ЯМР ( $\delta$ ) показаны в единице 10<sup>-6</sup> (ppm). Для измерения ЯМР использовали ЯМР спектрометры (Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300), замещенный дейтерием диметилсульфоксид (DMCO-d<sub>6</sub>), замещенный дейтерием хлороформ (CDCl<sub>3</sub>) и замещенный дейтерием метанол (CD<sub>3</sub>OD) использовали в качестве растворителей и тетраметилсилан (TMS) использовали в качестве внутреннего стандарта.

Для измерения MS использовали Agilent 6120B (ESI) и Agilent 6120B (APCI).

Для измерения ВЭЖХ использовали жидкофазный хроматограф высокого давления Agilent 1260DA (SB-C18 Zorbax 100×4,6 мм, 3,5 мкм).

В качестве силикагелевого планшета для тонкослойной хроматографии (TLC) использовали силикагелевый планшет HSGF254 (Yantai Yellow sea) или GF254 (Qingdao). Силикагелевый планшет, исполь-

зубый для TLC, имел спецификацию от 0,15 до 0,20 мм, в то время как TLC для разделения продукта и очистки использовал спецификацию от 0,4 до 0,5 мм.

Для колоночной хроматографии в качестве носителя обычно использовали силикагель от 200 до 300 меш от Yantai Yellow sea.

Известные исходные материалы в связи с настоящим изобретением могут быть синтезированы с использованием способов, известных в данной области техники, или могут быть приобретены у таких компаний, как Titansci, Energy Chemical, Demochem (Шанхай), Kelong Chemical (Ченду), Accela ChemBio и J&K Scientific.

Атмосфера N<sub>2</sub> означает, что сосуд с реагентом соединен с баллоном N<sub>2</sub> объемом приблизительно 1 л.

Атмосфера H<sub>2</sub> означает, что сосуд с реагентом соединен с баллоном H<sub>2</sub> объемом приблизительно 1 л.

Реакции гидрирования обычно включают обработку вакуумом и операцию наполнения H<sub>2</sub>, повторяемую 3 раза.

В примере, если специально не определено, реакции осуществляли в атмосфере N<sub>2</sub>.

В примере, если специально не определено, растворы относятся к водным растворам.

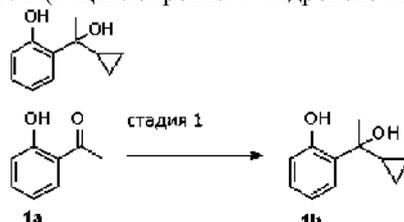
В примере, если специально не определено, температуры реакции являются комнатной температурой, самая подходящая комнатная температура как температура реакции составляет от 20 до 30°C.

ВНА: бутилгидроксианизол;

ВНТ: дибутилгидрокситолуол;

EDTA-2Na: динатрий этилендиаминтетраацетат.

Промежуточное соединение 1. 2-(1-Циклопропил-1-гидроксиэтил)фенол (1b)

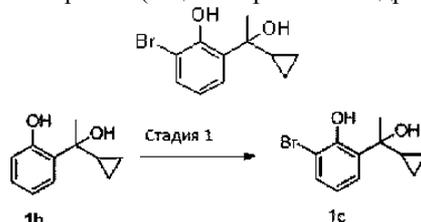


При защите азота 2-гидроксиметилфенилкетон 1a (15,00 г, 0,11 моль, энергия) и тетрагидрофуран (200 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу, затем 1 М раствор циклопропил магний бромида в тетрагидрофуране (440 мл, 0,44 моль) медленно добавляли по каплям с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч и реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) в ванне со льдом. Реакционную смесь экстрагировали дважды дихлорметаном (2×125 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан/этилацетат (об./об.)=50:1) с получением коричневого масла, представляющего собой 2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)фенол (1b) (18,10 г, выход: 92%).

MS m/z (ESI): 177,1 [M-1].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,10 (s, 1H, Ar-OH), 7,22-7,14 (m, 2H, Ar-H), 6,91-6,80 (m, 2H, Ar-H), 1,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,36-1,45 (m, 1H, CH), 0,36-0,68 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

Промежуточное соединение 2. 2-Бром-6-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)фенол (1c)

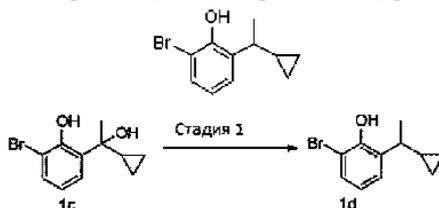


2-(1-Циклопропил-1-гидроксиэтил)фенол (1b) (12,72 г, 71,37 ммоль, Промежуточное соединение 1), дихлорметан (125 мл) и диизопропиламин (0,73 г, 7,14 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу в ванне со льдом, затем добавляли N-бромсукцинимид (12,70 г, 71,37 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 15 ч в ванне со льдом и реакцию останавливали. Реакционную смесь промывали насыщенным солевым раствором (3×100 мл) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан/этилацетат (об./об.)=50:1) с получением твердого вещества белого цвета, представляющего собой 2-бром-6-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)фенол (1c) (7,52 г, выход: 41%, ВЭЖХ: 98,26%).

MS m/z (ESI): 254,9 [M-1], 257,9 [M+1].

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,53 (s, 1H, Ar-OH), 7,43 (dd, 1H, Ar-H), 7,20 (dd, 1H, Ar-H), 6,72 (t, 1H, Ar-H), 1,48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,41-1,38 (m, 1H, CH), 0,67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0,54-0,42 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Промежуточное соединение 3. 2-Бром-6-(1-циклопропилэтил)фенол (1d)

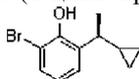


При защите азота 2-бром-6-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)фенол (1c) (0,25 г, 0,97 ммоль), дихлорметан (15 мл) и триэтилсилан (0,57 г, 4,86 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу. В ванне со льдом трифторуксусную кислоту (1,11 г, 9,72 ммоль) добавляли по каплям к колбе с последующим перемешиванием в течение 15 ч при комнатной температуре и затем реакцию останавливали. Реакционный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (1×30 мл) и затем насыщенным солевым раствором (3×30 мл) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан/этилацетат (об./об.)=50:1), получая бесцветное масло, представляющее собой 2-бром-6-(1-циклопропилэтил)фенол (1d) (0,16 г, выход: 69%, ВЭЖХ: 96,89%).

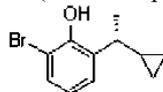
MS m/z (ESI): 240,9 [M-1], 241,9 [M+1].

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,29 (dd, 1H, Ar-H), 7,25 (dd, 1H, Ar-H), 6,79 (t, 1H, Ar-H), 5,58 (s, 1H, OH), 2,48-2,40 (m, 1H, CH), 1,29 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,07-0,98 (m, 1H, CH), 0,61-0,43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0,26-0,16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Промежуточное соединение 4. S-2-Бром-6-(1-циклопропилэтил)фенол (1e)



Промежуточное соединение 5. R-2-Бром-6-(1-циклопропилэтил)фенол (1f)



Получение Промежуточных соединений 4 и 5.

Соединение 1d (600 мг) использовали для разделения при следующих условиях:

аппарат: Agilent 1260/LH-Y-J0371 (4-1) (4-1);

хроматографическая колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), номер: AD-H-44В;

подвижная фаза: н-гексан;

скорость потока: 1,0 мл/мин;

обратное давление: 100 бар;

температура колонки: 35°C;

длина волны: 210 нм;

продолжительность: 10 мин.

Два оптических изомера получали после разделения:

Пик 1 (время удерживания: 5,57 мин, 300 мг, светло-желтая жидкость, энантиомерный избыток % = 99%),

Пик 2 (время удерживания: 5,83 мин, 270 мг, светло-желтая жидкость, энантиомерный избыток % = 99%).

Пик 1: MS m/z (ESI): 240,9 [M-1], 241,9 [M+1].

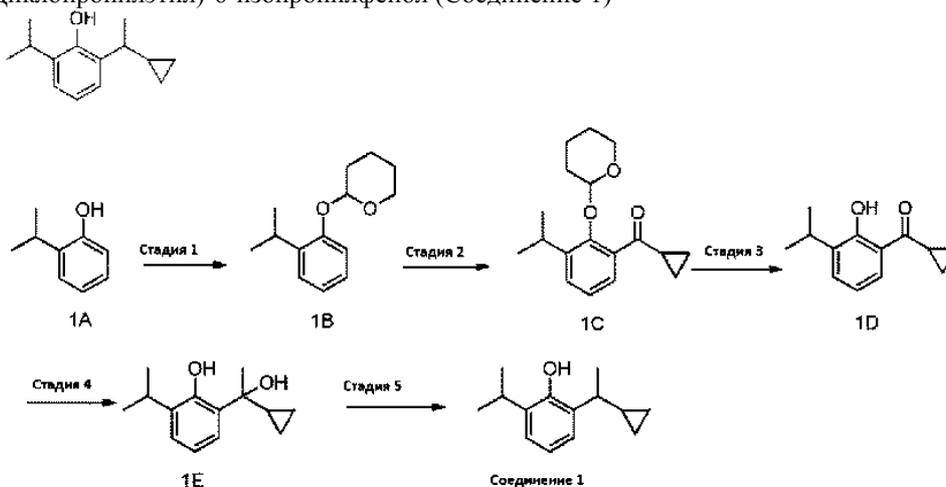
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,29 (dd, 1H, Ar-H), 7,25 (dd, 1H, Ar-H), 6,79 (t, 1H, Ar-H), 5,58 (s, 1H, OH), 2,48-2,40 (m, 1H, CH), 1,29 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,07-0,98 (m, 1H, CH), 0,61-0,43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0,26-0,16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Пик 2: MS m/z (ESI): 240,9 [M-1], 241,9 [M+1].

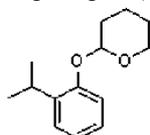
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,29 (dd, 1H, Ar-H), 7,25 (dd, 1H, Ar-H), 6,79 (t, 1H, Ar-H), 5,58 (s, 1H, OH), 2,48-2,40 (m, 1H, CH), 1,29 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,07-0,98 (m, 1H, CH), 0,61-0,43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0,26-0,16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Пример 1.

2-(1-Циклопропилэтил)-6-изопропилфенол (Соединение 1)



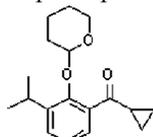
Стадия 1. 2-(2-Изопропилфенокси)тетрагидропиран (1B)



2-Изопропилфенол (1A) (10,00 г, 73,40 ммоль), 3,4-дигидропиран (18,60 г, 220,20 ммоль) и дихлорметан (50 мл) добавляли в реакционную колбу и тщательно перемешивали и затем добавляли пиридин *p*-толуолсульфонат (1,86 г, 7,40 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли воду (30 мл) и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (3×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=500:1), получая бесцветную жидкость, представляющую собой 2-(2-изопропилфенокси)-тетрагидропиран (1B) (13,4 г, выход: 82,71%, ВЭЖХ: 99,15%).

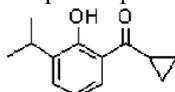
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25-7,20 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,44-5,42 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,25 (t, 6H).

Стадия 2. Циклопропил-(3-изопропил-2-тетрагидропиран-2-илоксифенил)метанон (1C)



При защите азота 2-(2-изопропилфенокси)тетрагидропиран (1B) (10,00 г, 45,40 ммоль) и сухой тетрагидрофуран (30 мл) добавляли в реакционную колбу и охлаждали до -20°C с ванной с сухим льдом. Добавляли 2,5 М *n*-бутиллития (20,00 мл, 50,00 ммоль) с последующим нагреванием до комнатной температуры, перемешиванием в течение 1 ч и охлаждением до -20°C с использованием ванны с сухим льдом. Добавляли *N*-метокси-*N*-метилциклопропионамид (7,00 г, 54,20 ммоль) с последующим нагреванием до комнатной температуры и перемешиванием в течение 2 ч. Реакцию останавливали добавлением насыщенного хлорида аммония (30 мл) и смесь перемешивали в течение нескольких минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (3×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения красной жидкости, представляющей собой циклопропил-(3-изопропил-2-тетрагидропиран-2-илоксифенил)метанон (1C) (17,4 г, сырой продукт, ВЭЖХ: 68,00%), который непосредственно использовали для следующей стадии реакции.

Стадия 3. Циклопропил-(2-гидрокси-3-изопропилфенил)метанон (1D)



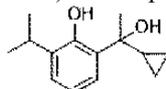
(3-Изопропил-2-тетрагидропиран-2-илоксифенил)метанон (1C) (17,4 г, сырой продукт) и метанол (50 мл) добавляли в реакционную колбу и охлаждали до 0°C в ванне со льдом. Добавляли 2 М водный раствор соляной кислоты (35 мл, 70,00 ммоль) с последующим нагреванием до комнатной температуры и перемешиванием в течение 0,5 ча. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли для по-

лучения рН 6 и метанол удаляли ротационным высушиванием. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и промывали насыщенным соевым раствором (3×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=300:1) с получением бесцветной жидкости, представляющей собой циклопропил-(2-гидрокси-3-изопропилфенил)метанон (1D) (7,23 г, выход за две стадии: 78,26%, ВЭЖХ: 96,29%).

MS m/z (ESI): 205,1 (M-1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,98 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 11H).

Стадия 4. 2-(1-Циклопропил-1-гидроксиэтил)-6-изопропилфенол (1E)

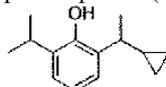


При защите азота циклопропил-(2-гидрокси-3-изопропилфенил)метанон (1D) (10 г, 48,80 ммоль) и сухой толуол (50 мл) добавляли в реакционную колбу и охлаждали до -30°C с использованием ванны с сухим льдом. Добавляли 3 М раствор метилмагний бромида в н-гексане (49,00 мл, 146,30 ммоль) с последующим нагреванием до комнатной температуры и перемешиванием в течение 2 ч. Реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора аммония (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан/этилацетат (об./об.)=50:1) с получением светло-желтой жидкости, представляющей собой 2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)-6-изопропилфенол (1E) (10,2 г, выход: 95,17%, ВЭЖХ: 97,96%).

MS m/z (ESI): 219,1 (M-1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,27 (d, 6H), 0,54-0,39 (m, 4H).

Стадия 5. 2-(1-Циклопропилэтил)-6-изопропилфенол (Соединение 1)



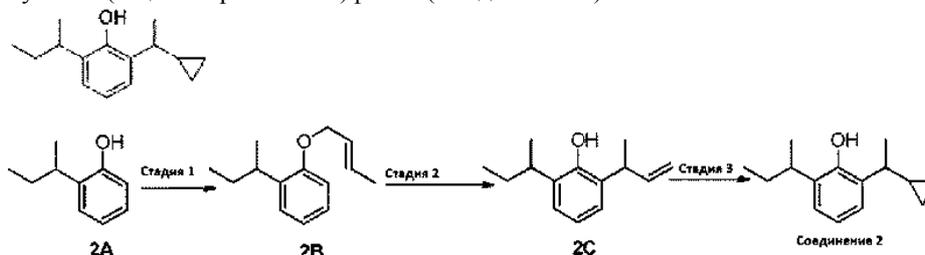
2-(1-Циклопропил-1-гидроксиэтил)-6-изопропилфенол (1E) (3 г, 13,80 ммоль), триэтилсилан (6,42 г, 55,21 ммоль) и дихлорметан (25 мл) добавляли в реакционную колбу и охлаждали до -30°C с использованием ванны с сухим льдом. Медленно добавляли трифторуксусную кислоту (12,59 г, 110,40 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при температуре ниже 0°C для реакции и затем реакцию останавливали. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=100:1) с получением бесцветной жидкости, представляющей собой 2-(1-циклопропилэтил)-6-изопропилфенол (Соединение 1) (2,02 г, выход: 71,63%, ВЭЖХ: 98,58%).

MS m/z (ESI): 203,1 (M-1).

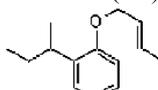
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,13 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,26 (d, 6H), 1,07-1,05 (m, 1H), 0,58-0,45 (m, 2H), 0,24-0,16 (m, 2H).

Пример 2.

2-втор-Бутил-6-(1-циклопропилэтил)фенол (Соединение 2)



Стадия 1. 1-(Бут-2-енилокси)-2-втор-бутилбензол (2B)



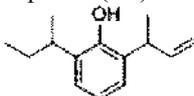
2-втор-Бутилфенол (2 A) (20,00 г, 0,13 моль), сухой диэтиловый эфир (100 мл), кротоновый спирт (14,42 г, 0,20 моль) и трифенилфосфин (52,46 г, 0,20 моль) последовательно добавляли в реакционную колбу и диизопропилазодикарбоксилат (40,44 г, 0,20 моль) добавляли медленно по каплям в ванне со льдом с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан/этилацетат (об./об.)=300:1) с получением светло-желтого масла, представляющего собой 1-(бут-2-енилокси)-2-втор-бутилбензол (2В) (20,40 г, выход: 76,8%).

MS m/z (ESI): 205,1 [M+1].

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,16 (dd, 1H, Ar-H), 7,11 (dd, 1H, Ar-H), 6,94-6,90 (m, 1H, Ar-H), 6,84 (d, 1H, Ar-H), 5,90-5,69 (m, 3H, 2CH=), 4,44 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,15-3,00 (m, 1H, CH), 1,75 (dd, 3H, =CHCH<sub>3</sub>), 1,68-1,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,17 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 0,85 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Стадия 2. 2-(Бут-3-ен-2-ил)-6-втор-бутилфенол (2С)

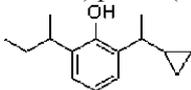


В реакционную колбу добавляли 1-(бут-2-енилокси)-2-втор-бутилбензол (2В) (10,00 г, 0,05 моль) и нагревали при 200°C для реакции в течение 4 ч. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан) с получением светло-желтого масла, представляющего собой 2-(бут-3-ен-2-ил)-6-втор-бутилфенол (2С) (1,74 г, 17,4%, ВЭЖХ: 96,50%).

MS m/z (ESI): 203,1 [M-1].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,06 (dd, 1H, Ar-H), 6,99 (dd, 1H, Ar-H), 6,89 (t, 1H, Ar-H), 6,14-6,02 (m, 1H, CH=), 5,30-5,16 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> и OH), 3,70-3,57 (m, 1H, CHCH=), 3,05-2,92 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 1,72-1,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,42 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,22 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 0,87 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Стадия 3. 2-втор-Бутил-6-(1-циклопропилэтил)фенол (Соединение 2)



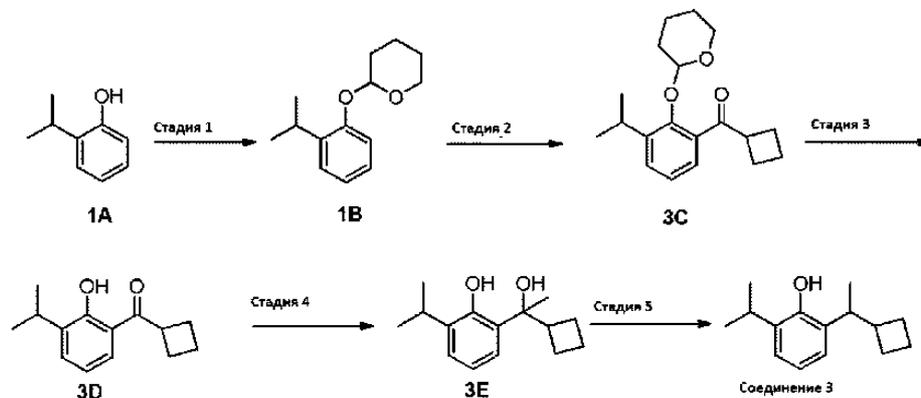
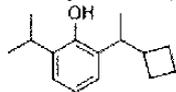
При защите азота в реакционную колбу добавляли дихлорметан (10 мл) и диэтилцинк (1,21 г, 9,80 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,12 г, 9,80 ммоль) медленно добавляли по каплям в ванне со льдом с последующим перемешиванием в течение 30 мин. В ванне со льдом добавляли диодметан (2,63 г, 9,80 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 30 мин, затем добавляли 2-(бут-3-ен-2-ил)-6-втор-бутилфенол (2С) (1,00 г, 4,90 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 ч и 1 М соляной кислоты (30 мл) добавляли для остановки реакции. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (3×30 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан), получая светло-желтое масло, представляющее собой 2-втор-бутил-6-(1-циклопропилэтил)фенол (Соединение 2) (0,60 г, выход: 5 6,6%, ВЭЖХ: 96,87%).

MS m/z (ESI): 217,1 [M+1].

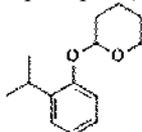
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,14-7,08 (m, 1H, Ar-H), 7,02 (dd, 1H, Ar-H), 6,89 (t, 1H, Ar-H), 2,97-2,84 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 2,57-2,44 (m, 1H, CH), 1,74-1,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,30 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,24 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,10-1,00 (m, 1H, CH), 0,89 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,62-0,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,27-0,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

Пример 3.

2-(1-Циклобутилэтил)-6-изопропилфенол (Соединение 3)

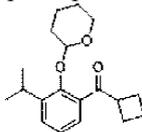


## Стадия 1. 2-(2-Изопропилфенокси)тетрагидропиран (1B)



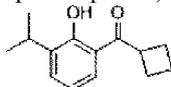
2-Изопропилфенол (1A) (1,5 кг, 11,01 моль) и дихлорметан (6 л) добавляли в реакционную колбу и тщательно перемешивали, затем добавляли пиридин *p*-толуолсульфонат (276,78 г, 1,10 моль), затем в ванне со льдом добавляли по каплям 3,4-2Н-дигидропиран (1,39 кг, 16,52 моль) с последующим нагреванием до комнатной температуры и перемешиванием в течение ночи. Реакционный раствор промывали водой (3×2 л), раствором гидроксида натрия (4×2 л), водой (2×2 л) и затем насыщенным соевым раствором (2×2 л), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали отсасыванием и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого продукта 2-(2-изопропилфенокси)-тетрагидропирана (1B), который непосредственно использовали для следующей ступени реакции.

## Стадия 2. Циклобутил(3-изопропил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)метанон (3C)



При защите азота 2-(2-изопропилфенокси)тетрагидропиран (1B) (33,00 г, сырой продукт) и тетрагидрофуран (150 мл) добавляли в реакционную колбу, тщательно перемешивали и охлаждали до -35°C сухим льдом. *N*-Бутиллитий (72 мл, 2,5 М) добавляли медленно по каплям с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. *N*-Метокси-*N*-метилциклобутанкарбоксамид (30,00 г, 210,00 ммоль) медленно добавляли при -35°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 ч. В ванне со льдом реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2×150 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, для получения красной маслянистой жидкости, представляющей собой циклобутил(3-изопропил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)метанон (3C) как сырой продукт, непосредственно использовавшийся на следующей стадии реакции.

## Стадия 3. Циклобутил(2-гидрокси-3-изопропилфенил)метанон (3D)

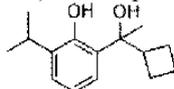


Циклобутил(3-изопропил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)метанон (3C) (50,00 г, сырой продукт) добавляли в реакционную колбу и в ванне со льдом добавляли 1 М раствор соляной кислоты в метаноле (120 мл) с последующим перемешиванием в течение 30 мин, чтобы обеспечить продолжение реакции. Реакционный раствор доводили до pH от 6 до 7 насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаточный раствор экстрагировали этилацетатом (2×120 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением желтого масла, представляющего собой циклобутил(2-гидрокси-3-изопропилфенил) метанон (3D) (15,00 г, выход: 45,9%).

MS *m/z* (ESI): 217,1 [M-1].

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,84 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,24 (d, 6H).

## Стадия 4. 2-(1-Циклобутил-1-гидроксиэтил)-6-изопропилфенол (3E)

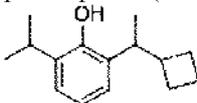


При защите азота циклобутил(2-гидрокси-3-изопропилфенил) метанон (3D) (12,00 г, 54,97 ммоль) и тетрагидрофуран (36 мл) добавляли в реакционную колбу и в ванне со льдом медленно добавляли метилмагний бромид (46 мл, 3 М) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2×120 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=50:1) с получением твердого вещества белого цвета, представляющего собой 2-(1-циклобутил-1-гидроксиэтил)-6-изопропилфенол (3E) (11,20 г, выход: 86,8%).

MS *m/z* (ESI): 233,2 [M-1].

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,11 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 6H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,23 (d, 6H).

Стадия 5. 2-(1-Циклобутилэтил)-6-изопропилфенол (Соединение 3)



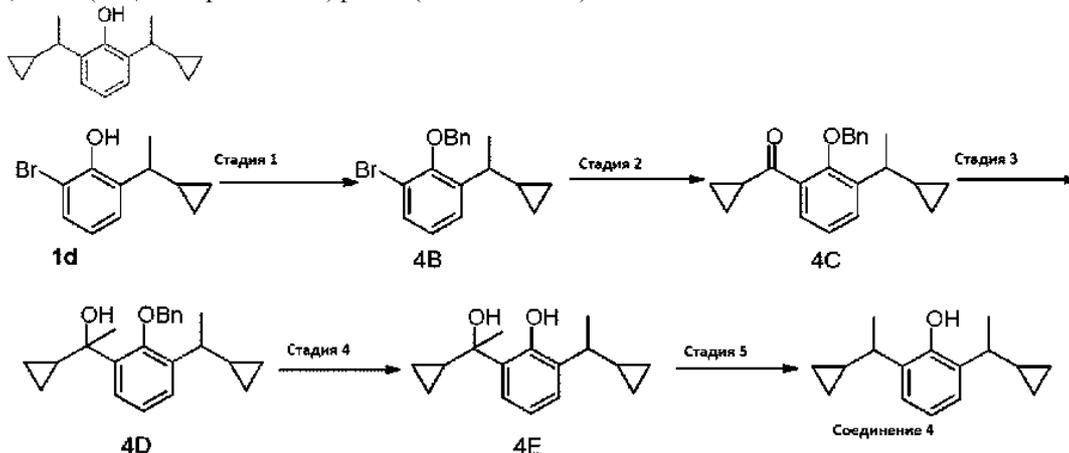
2-(1-Циклобутил-1-гидроксиэтил)-6-изопропилфенол (3E) (10,40 г, 44,40 ммоль) и дихлорметан (100 мл) добавляли в реакционную колбу и перемешивали до однородности. Добавляли триэтилсилан (10,30 г, 88,80 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 10 мин. После охлаждения до  $-35^\circ\text{C}$  сухим льдом медленно добавляли трифторуксусную кислоту (40,50 г, 355,20 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 40 мин, чтобы обеспечить продолжение реакции. Затем pH довели до 7 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой собирали, добавляли тетрабутиламмоний фторид (11,60 г, 44,40 ммоль) и реакции давали продолжиться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением светло-желтой жидкости, представляющей собой 2-(1-циклобутилэтил)-6-изопропилфенол (Соединение 3) (8,20 г, выход: 84,5%, ВЭЖХ: 98%).

MS m/z (ESI): 217,2 [M-1].

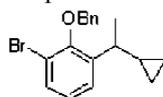
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,03 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,70-1,49 (m, 1H), 1,26 (d, 6H), 1,14 (d, 3H).

Пример 4.

2,6-бис-(1-Циклопропилэтил)фенол (Соединение 4)



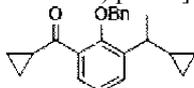
Стадия 1. 2-Бензилокси-1-бром-3-(1-циклопропилэтил)бензол (4B)



2-Бром-6-(1-циклопропилэтил)фенол (1d) (100 г, 414,72 ммоль) и ацетон (500 мл) добавляли в реакционную колбу и перемешивали до однородности. Затем добавляли последовательно карбонат калия (57,32 г, 414,72 ммоль) и бензил бромид (57,75 г, 456,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=100:1) с получением желтого масла, представляющего собой 2-бензилокси-1-бром-3-(1-циклопропилэтил)бензол (4B) как сырой продукт (128 г, выход: 92,2%), который непосредственно использовали на следующей стадии реакции.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,44-7,34 (m, 7-й) 7,03-6,99 (t, 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,95-0,90 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 1H), 0,35-0,32 (m, 1H), 0,17-0,07 (m, 2H).

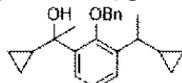
Стадия 2. [2-Бензилокси-3-(1-циклопропилэтил)фенил]циклопропилметанон (4C)



При защите азота сырой продукт 2-бензилокси-1-бром-3-(1-циклопропилэтил)бензол (4B) (128 г, 386,42 ммоль) и тетрагидрофуран (500 мл) добавляли в реакционную колбу, температуру поддерживали при  $-78^\circ\text{C}$  в ванне сухой лед-ацетон. N-Бутиллитий (37,13 г, 579,63 ммоль) медленно добавляли по каплям с последующим перемешиванием в течение 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$ . Добавляли N-метокси-N-

метилциклопропанкарбоксамид (74,86 г, 579,63 ммоль, от Asta Tech) с последующей реакцией при перемешивании в течение 4 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом ( $4 \times 500$  мл) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором ( $2 \times 200$  мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, представляющего собой [2-бензилокси-3-(1-циклопропилэтил)фенил]циклопропилметанон (4C) как сырой продукт (144 г), который непосредственно использовали на следующей стадии реакции.

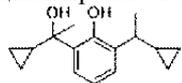
Стадия 3. 1-[2-Бензилокси-3-(1-циклопропилэтил)фенил]-1-циклопропилэтанол (4D)



При защите азота сырой продукт [2-бензилокси-3-(1-циклопропилэтил)фенил]циклопропилметанон (4C) (144 г, 449,4 ммоль) и тетрагидрофуран (500 мл) добавляли в реакционную колбу. В ванне со льдом метилмагний бромид (69,66 г, 584,22 ммоль) добавляли по каплям, затем температуру давали спонтанно повыситься до комнатной температуры, при которой реакции давали продолжиться в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 500$  мл) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором ( $3 \times 100$  мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=10:1) с получением желтого масла, представляющего собой 1-[2-бензилокси-3-(1-циклопропилэтил)фенил]-1-циклопропилэтанол (4D) (80 г, выход: 57%, ВЭЖХ: 95,7%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43-7,13 (m, 8H), 4,99-4,89 (m, 2H), 4,6 (d, 1H), 2,53-2,49 (m, 1H), 1,59-1,56 (m, 3H), 1,36-1,24 (m, 3H), 0,95-0,96 (m, 1H), 0,35-0,18 (m, 8H).

Стадия 4. 2-(1-Циклопропилэтил)-6-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)фенол (4E)

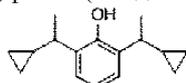


1-[2-Бензилокси-3-(1-циклопропилэтил)фенил]-1-циклопропилэтанол (4D) (80 г, 237 ммоль), этанол (200 мл) и Pd/C (4 г, 10%Pd (вес./вес.)) добавляли в реакционную колбу. Колбу очищали азотом три раза и водородом три раза. Реакционную смесь нагревали до  $50^{\circ}\text{C}$ , чтобы обеспечить продолжение реакции в течение 12 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=50:1) с получением бесцветного масла, представляющего собой 2-(1-циклопропилэтил)-6-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)фенол (4E) (3,6 г, выход: 71,43%, ВЭЖХ: 97,8%).

MS m/z (ESI): 245 [M-1].

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,24 (d, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,02-7,00 (dd, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 2,43-2,27 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,28-1,19 (m, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,03-1,01 (m, 1H), 0,37-0,05 (m, 8H).

Стадия 5. 2,6-бис-(1-Циклопропилэтил)фенол (Соединение 4)

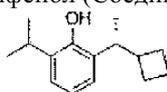


2-(1-Циклопропилэтил)-6-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)фенол (4E) (120 г, 407,12 ммоль) и дихлорметан (500 мл) добавляли в реакционную колбу и триэтилсилан (113,28 г, 974,24 ммоль) добавляли по каплям при  $0^{\circ}\text{C}$  с последующим перемешиванием в течение 15 мин. Трифторуксусную кислоту (222,17 г, 1,95 моль) добавляли по каплям периодически в ванне с водой со льдом. После добавления по каплям реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (500 мл) с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смеси давали отстояться и разделиться. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия ( $3 \times 500$  мл). Органическую фазу собирали и переносили в реакционную колбу, к которой добавляли тетрабутиламмоний фторид (127,16 г, 487,12 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 12 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (300 мл) и смеси давали отстояться и разделиться. Органическую фазу промывали водой ( $3 \times 100$  мл) и насыщенным соевым раствором ( $2 \times 100$  мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (n-гексан) с получением светло-желтого масла, представляющего собой 2,6-бис-(1-циклопропилэтил)фенол (Соединение 4) (70 г, выход: 62,5%, ВЭЖХ: 96,78%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,15 (t, 2H), 6,91 (t, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,54-2,19 (m, 2H), 1,31 (d, 6H), 1,08-1,04 (m, 2H), 0,53-0,43 (m, 4H), 0,21-0,17 (m, 4H).

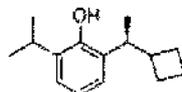
Пример 5.

2-[(1R)-1-Циклобутилэтил]-6-изопропилфенол (Соединение 5)



Пример 6.

2-[(1S)-1-Циклобутилэтил]-6-изопропилфенол (Соединение 6)



2-(1-Циклобутилэтил)-6-изопропилфенол (Соединение 3) (800 мг) использовали для разделения при следующих условиях:

аппарат: Agilent 1260/LH-Y-J0371(4-1);

хроматография: CHIRALPAK AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), номер: AD-H-44B;

подвижная фаза: н-гексан;

скорость потока: 1,0 мл/мин;

обратное давление: 100 бар;

температура колонки: 35°C;

длина волны: 210 нм;

продолжительность: 10 мин.

Два оптических изомера были получены после разделения:

Пик 1 (время удерживания: 12,93 с, 340 мг, светло-желтая жидкость, энантиомерный избыток % = 9%),

Пик 2 (время удерживания: 15,55 с, 360 мг, светло-желтая жидкость, энантиомерный избыток % = 99%).

Пик 1: MS m/z (ESI): 217,1 [M-1].

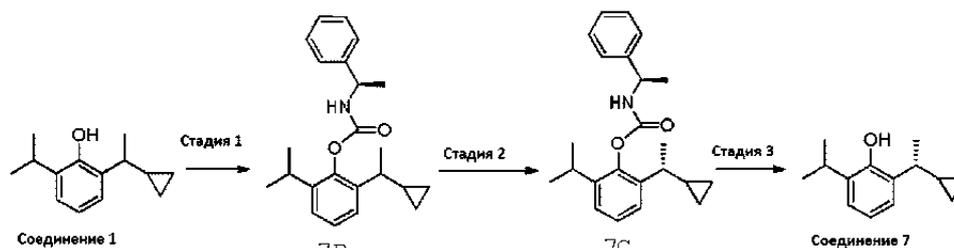
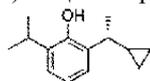
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,05 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,93-1,73 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 1,16 (d, 3H).

Пик 2: MS m/z (ESI): 217,1 [M-1].

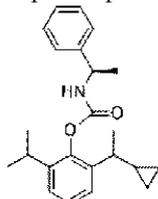
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,05 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,17-2,16 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 1,16 (d, 3H).

Пример 7.

2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенол (Соединение 7)



Стадия 1. [2-[(1-Циклопропилэтил)]-6-изопропилфенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат (7B)



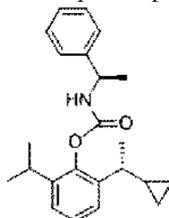
2-(1-Циклопропилэтил)-6-изопропилфенол (Соединение 1) (150 г, 0,71 моль) и тетрагидрофуран (750 мл) добавляли в реакционную колбу, триэтиламин (208 г, 2,06 моль) добавляли по каплям с последующим тщательным перемешиванием, затем добавляли (1R)-1-фенетилизотиоцианат (162 г, 1,10 моль), смесь нагревали до 63°C и перемешивали в течение ночи и затем реакцию останавливали. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (260 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого целевого продукта, представляющего собой

[2-[(1-циклопропилэтил)]-6-изопропилфенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат (7B) (270, 00 г).

MS m/z (ESI): 352,5 [M+1].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,11 (m, 8H), 5,27-5,06 (m, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,23-1,13 (m, 9H), 0,90-0,98 (m, 1H), 0,44-0,44 (m, 1H), 0,26-0,36 (m, 1H), 0,01-0,12 (m, 2H).

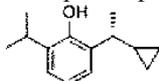
Стадия 2. [2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат (7C)



[2-[(1-Циклопропилэтил)]-6-изопропилфенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат (7B) (270 г, сырой продукт) перекристаллизовывали 5 раз в n-гексане и фильтровали с получением белого порошкообразного целевого продукта, представляющего собой [2-[(1R)-1-циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат (7C) (60 г, выход: 23,26%, хиральная ВЭЖХ: 99,7%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,08 (m, 8H), 5,28 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,12-2,87 (m, 1H), 2,06 (d, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,32-0,88 (m, 10H), 0,49 (s, 1H), 0,31 (s, 1H), 0,18-0,03 (m, 2H).

Стадия 3. 2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенол



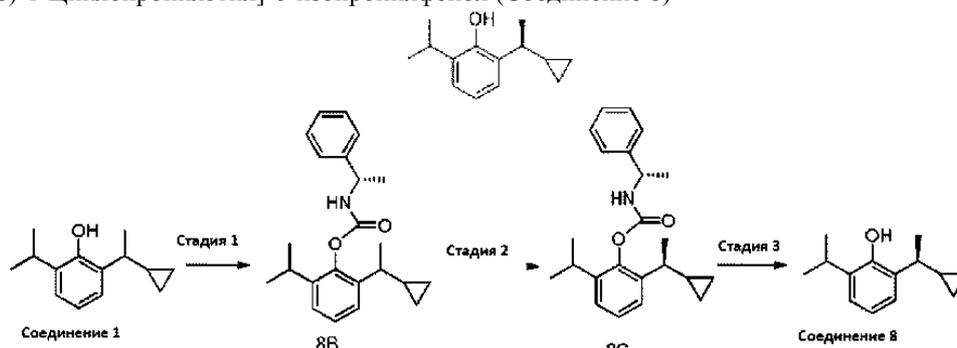
[2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат (7C) (60 г, 170,71 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (600 мл) добавляли и 1 М раствор гидроксида натрия (290 мл, 290 ммоль). При защите азота смесь нагревали до 70°C в течение 4 ч и затем давали осесть и разделиться. Органический слой собирали и водный слой подкисляли до pH 7 1 М соляной кислотой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×250 мл) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (2×300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=100:1) с получением светло-желтого жидкого целевого продукта, представляющего собой 2-[(1R)-1-циклопропилэтил]-6-изопропилфенол (Соединение 7) (32,3 г, выход: 92,29%, ВЭЖХ: 98,43%, хиральная ВЭЖХ: 99,79%).

MS m/z (ESI): 203,1 [M-1].

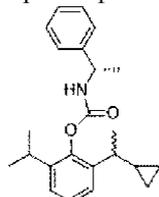
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,14 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,91 (t, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 1,33 (d, 6H), 1,28 (d, 3H), 1,10-1,05 (m, 1H), 0,60-0,58 (m, 1H), 0,49-0,46 (m, 1H), 0,25-0,18 (m, 2H).

Пример 8.

2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенол (Соединение 8)



Стадия 1. [2-[1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1S)-1-фенилэтил]карбамат (8B)



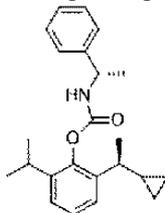
2-(1-Циклопропилэтил)-6-изопропилфенол (Соединение 1) (42,00 г, 205,57 ммоль) и тетрагидрофуран (200 мл) добавляли в реакционную колбу, триэтиламин (58,00 г, 573,18 ммоль) добавляли по каплям с последующим тщательным перемешиванием, затем добавляли (S)-(-)-1-фенетилизотиоцианат (45,00 г,

308,36 ммоль), смесь нагревали до 63°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, растворяли в этилацетате (200 мл) и фильтровали отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого целевого продукта, представляющего собой [2-[1-циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1S)-1-фенилэтил]карбамат (8B) (80,00 г).

MS m/z (ESI): 352,5 [M+1].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38-7,11 (m, 8H), 5,27-5,08 (m, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,23-1,13 (m, 9H), 0,95 (s, 1H), 0,49 (s, 1H), 0,31 (s, 1H), 0,05 (s, 1H).

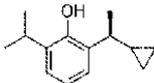
Стадия 2. [2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1S)-1-фенилэтил]карбамат (8C)



[2-[1-циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1S)-1-фенилэтил]карбамат (8B) (80,00 г), полученный на вышеописанной стадии, перекристаллизовывали 4 раза в н-гексане и фильтровали и остаток после фильтрации высушивали в термостате с получением белого порошкообразного целевого продукта, представляющего собой [2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1S)-1-фенилэтил]карбамат (8C) (39 г, выход: 54,93%, ВЭЖХ: 97,62%, хиральная ВЭЖХ: 99,84%).

Соединение 1 является рацематом, имеющим только один хиральный центр, и может быть разделено только на два изомера, т.е. Соединения 7 и 8. Соединение 8C имеет два хиральных центра, один из которых вводится (S)-(-)-1-фенилизоцианатом, и хиральный атом углерода, к которому присоединен циклопропил, имеет ту же хиральность, как Соединение 8, и поэтому имеет конфигурацию S.

Стадия 3. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенол (Соединение 8)



[2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1S)-1-фенилэтил]карбамат (8C) (39,00 г, 110,96 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (390 мл) и добавляли водный раствор 1,0 М гидроксида натрия (190 мл, 190 ммоль). При защите азота смесь нагревали до 70°C в течение 4 ч и затем ей давали осесть и разделиться. Органический слой собирали и водный слой подкисляли до pH 7 1 М соляной кислотой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (32×50 мл) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=100:1) с получением светло-желтого жидкого целевого продукта, представляющего собой 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-изопропилфенол (Соединение 8) (17,2 г, выход: 75,80%, ВЭЖХ: 97,67%, хиральная ВЭЖХ: 99,86%).

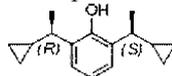
Соединение 1 является рацематом, имеющим только один хиральный центр, и может быть разделено только на два изомера, т.е. Соединения 7 и 8.

MS m/z (ESI): 203,1 [M-1].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,14 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,93 (t, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 1,32 (d, 6H), 1,28 (d, 3H), 1,10-1,04 (m, 1H), 0,60-0,58 (m, 1H), 0,49-0,46 (m, 1H), 0,25-0,18 (m, 2H).

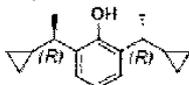
Пример 9.

2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[(1R)-1-циклопропилэтил]фенол (Соединение 9)



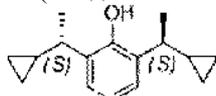
Пример 10.

2,6-бис-[(1R)-1-Циклопропилэтил]фенол (Соединение 10)



Пример 11.

2,6-бис-[(1S)-1-Циклопропилэтил]фенол (Соединение 11)



Получение примеров 9-11.

2,6-бис-(1-Циклопропилэтил)фенол (Соединение 4) (4,8 г, 14,2 ммоль) разделяли хиральной ВЭЖХ с препаративным аппаратом и хиральной колонкой (условия: Хиральная колонка CHIRALPAK OZ-H. Подвижная фаза: н-гексан/изопропанол (об./об.) = 100:0, скорость потока: 1,0 мл/мин, УФ=214 нм, температура колонки: 35°C). Три фракции собирали в 15,7, 16,8 и 21,3 мин соответственно и концентрировали при пониженном давлении с получением

Пика 1 (твердое вещество белого цвета, 710 мг, выход: 59,1%, ВЭЖХ: 96,89%, хиральная ВЭЖХ: 97,92%),

Пика 2 (желтое масло, 1,3 г, выход: 54,16%, ВЭЖХ:97,50%, хиральная ВЭЖХ: 99,33%),

Пика 3 (твердое вещество белого цвета, 720 мг, выход: 60%, ВЭЖХ: 95,55%, хиральная ВЭЖХ: 98,48%).

Пик 1: MS m/z (ESI): 229,2 [M-1].

<sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,13 (d, 2H), 6,90 (t, 1H), 5,06 (s, 1H), 2,52-2,48 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,55-0,42 (m,4H), 0,22-0,16 (m, 4H).

Пик 2: MS m/z (ESI): 229 [M-1].

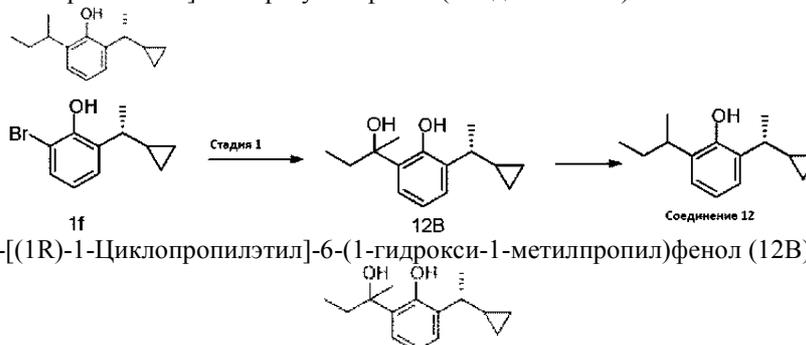
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,13 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 5,04 (s, 1H), 2,54-2,47 (m, 2H), 1,30 (d, 6H), 1,06-1,03 (m, 2H), 0,53-0,42 (m,4H), 0,20-0,15 (m, 4H).

Пик 3: MS m/z (ESI): 229,2 [M-1].

<sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,13 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,05-1,01 (m, 2H), 0,56-0,42 (m,4H), 0,20-0,14 (m, 4H).

Пример 12.

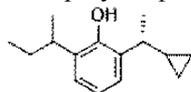
2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-втор-бутил-фенол (Соединение 12)



Стадия 1. 2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-(1-гидрокси-1-метилпропил)фенол (12B)

2-Бром-6-(1R)-1-циклопропилэтилфенол (1f) (10,0 г, 0,04 моль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (50 мл). При защите азота раствор 50 мл н-бутиллития (2,5 М в н-гексане, 0,12 моль) добавляли по каплям при 0°C или ниже с последующей реакцией в течение 40 мин при 0°C или ниже. Бутанон (4,5 г, 0,06 моль) добавляли по каплям с последующей реакцией в течение 30 мин при -10°C. Смеси затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), добавляемой медленно при 0-5°C, и давали отстояться и разделиться. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×40 мл) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (1×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия в течение 10 мин и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = от 100:1 до 50:1) с получением светло-желтого масла, представляющего собой 2-[(1R)-1-циклопропилэтил]-6-(1-гидрокси-1-метилпропил)фенол (12B) (6,8 г, выход: 70%).

Стадия 2. 2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-втор-бутилфенол (Соединение 12)



2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-(1-гидрокси-1-метилпропил)фенол (12B) (6,0 г, 0,026 моль) растворяли в дихлорметане (30 мл). При защите азота добавляли триэтилсилан (6,0 г, 0,05 моль). После охлаждения до -30°C или ниже добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (11,7 г, 0,1 моль). После добавления по каплям реакции давали продолжиться в течение 3 ч при 5°C или ниже. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и давали осесть и разделиться. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл) и органические фазы объединяли, добавляли тетрабутиламмоний фторид тригидрат (4 г, 0,013 моль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли воду (20 мл) с последующим перемешиванием в течение 3 мин и смеси давали отстояться и разделиться. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (1×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия в течение 10 мин и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=от 100:1 до 50:1) с получением

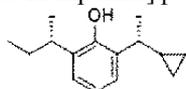
светло-желтой жидкости, представляющей собой 2-[(1R)-1-циклопропилэтил]-6-втор-бутил-фенол (Соединение 12) (2,8 г, выход: 50%; HPLC: 97,43%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,11 (dt, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,88 (ушир., 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,06-1,04 (m, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,58-0,53 (m, 1H), 0,48-0,44 (m, 1H), 0,21-0,17 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 217,3 [M-1].

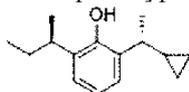
Пример 13.

2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-[(1S)-1-метилпропил]фенол (Соединение 13)



Пример 14.

2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-[(1R)-1-метилпропил]фенол (Соединение 14)



Получение примеров 13 и 14.

2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-втор-бутил-фенол (Соединение 12) (1 г) использовали для разделения при следующих условиях:

аппарат: Gilson GX-281/CH-Y-C0630;

хроматографическая колонка: CHIRALPAK OJ-H (4,6×150 мм, 5 мкм);

подвижная фаза: н-гексан:изопропанол (об.:об. = 100:0);

скорость потока: 1 мл/мин;

обратное давление: 100 бар;

температура колонки: 35°C;

длина волны: 210 нм;

продолжительность: 8 мин.

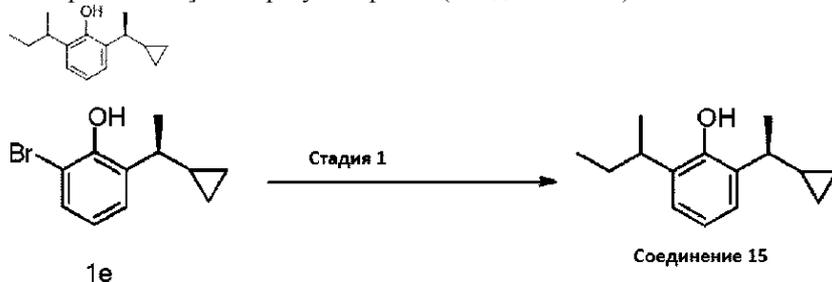
Два оптических изомера были получены после разделения:

Пик 1 (0,35 г, время удерживания: 4,977 мин, светло-желтое жирное вещество, энантиомерный избыток % = 99%),

Пик 2 (0,32 г, время удерживания: 5,820 мин, 270 мг, светло-желтое жирное вещество, энантиомерный избыток % = 98%).

Пример 15.

2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-втор-бутил-фенол (Соединение 15)



Соединение 1e (30,0 г, 0,12 моль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (300 мл). При защите азота раствор 150 мл н-бутиллития (2,5 М в н-гексане, 0,36 моль) добавляли по каплям при 0°C или ниже с последующей реакцией в течение 40 мин при 0°C или ниже. Бутанон (55,7 мл, 0,7 моль) добавляли по каплям с последующей реакцией в течение 30 мин при -10°C. Смеси затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой, добавляемой медленно при 0-5°C, и давали отстояться и разделиться. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (1×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия в течение 10 мин и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 100:1 до 50:1) с получением сырого продукта (35,5 г). 33,0 г описанного выше сырого продукта растворяли без дальнейшей очистки в 165 мл дихлорметана. При защите азота добавляли триэтилсилан (32,75 г, 0,24 моль). После охлаждения до -30°C или ниже добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (64,23 г, 0,48 моль). После добавления реакции давали продолжиться в течение 3 ч при 5°C или ниже. Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и давали осесть и разделиться на слои. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл) и органические фазы объединяли, добавляли тетрабутиламмоний фторид тригидрат (100 г, 0,28 моль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли воду (500 мл) с последующим перемешиванием в течение 3 мин и смеси давали отстояться и разделиться. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл) и органические фазы

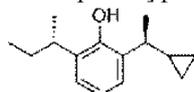
объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (1×200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия в течение 10 мин и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = от 100:1 до 50:1) с получением светло-желтой жидкости, представляющей собой 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-втор-бутилфенол (Соединение 15) (10,1 г общее количество за две стадии: 37%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09-7,12 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,02-1,08 (m, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,53-0,58 (m, 1H), 0,43-0,49 (m, 1H), 0,16-0,23 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 217,3 [M-1].

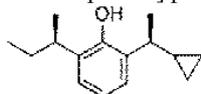
Пример 16.

2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[(1S)-1-метилпропил]фенол (Соединение 16)



Пример 17.

2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[(1R)-1-метилпропил]фенол (Соединение 17)



Получение примеров 16 и 17.

2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-втор-бутил-фенол (Соединение 15) (500 мг) использовали для разделения при следующих условиях:

аппарат: Agilent 1260/LH-Y-J0371 (4-1);

хроматографическая колонка: CHIRALPAK OJ-HS (внутр.д. 0,46 см × высота 15 см), номер: AD-H-44B;

подвижная фаза: н-гексан:изопропанол (об.:об. = 100:1);

скорость потока: 1,0 мл/мин;

обратное давление: 100 бар;

температура колонки: 35°C;

длина волны: 214 нм;

продолжительность: 10 мин.

Два оптических изомера были получены после разделения:

Пик 1 (время удерживания: 3,61 мин, 190 мг, светло-желтая жидкость, энантиомерный избыток % = 99%),

Пик 2 (время удерживания: 4,21 мин, 200 мг, светло-желтая жидкость, энантиомерный избыток % = 99%).

Пик 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09-7,12 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,02-1,08 (m, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,53-0,58 (m, 1H), 0,43-0,49 (m, 1H), 0,16-0,23 (m, 2H).

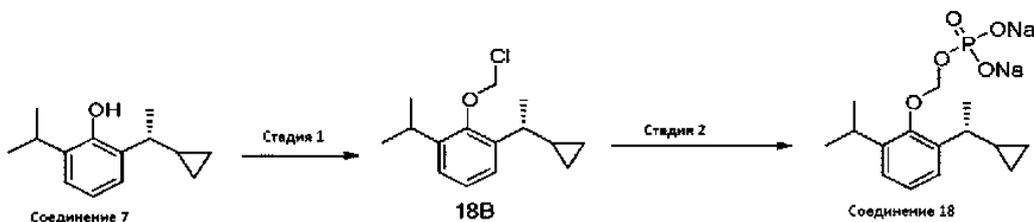
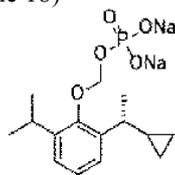
MS m/z (ESI): 217,3 [M-1].

Пик 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09-7,12 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,02-1,08 (m, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,53-0,58 (m, 1H), 0,43-0,49 (m, 1H), 0,16-0,23 (m, 2H).

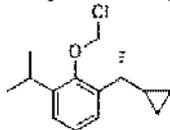
MS m/z (ESI): 217,3 [M-1].

Пример 18.

[[2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропил-фенокси]метил-натрийокси-фосфорил]оксинатрий (Соединение 18)



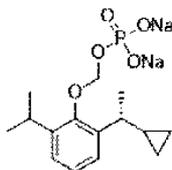
## Стадия 1. 2-(Хлорметокси)-1-[(1R)-1-циклопропилэтил]-3-изопропилбензол (18B)



2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенол (Соединение 7) (20,0 г, 0,098 моль), тетрагидрофуран (100 мл) и гидроксид натрия (7,84 г, 0,196 моль) добавляли в реакционную колбу и нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем добавляли бромхлорметан (380 г, 2,94 моль) с последующей реакцией при 70°C в течение 2 ч и затем перемешивание останавливали. Реакционный раствор фильтровали отсасыванием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением бесцветной жидкости, представляющей собой 2-(хлорметокси)-1-[(1R)-1-циклопропилэтил]-3-изопропилбензол (18B) как сырой продукт, непосредственно использовавшийся на следующей стадии реакции.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,26-7,24 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 3,34-3,28 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,28 (d, 3H), 1,23 (dd, 6H), 0,95-0,93 (m, 1H), 0,56-0,54 (m, 1H), 0,35-0,33 (m, 1H), 0,24-0,15 (m, 2H).

Стадия 2. [[2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропил-феноксид]метил-натрийокси-фосфорил]-оксинатрий (Соединение 18)



Фосфорную кислоту (62,7 г, 0,64 моль), триэтиламин (80,9 г, 0,80 моль) и ацетонитрил (400 мл) добавляли в реакционную колбу, нагревали до 65°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли 2-(хлорметокси)-1-[(1R)-1-циклопропилэтил]-3-изопропилбензол (18B) (20,0 г, 0,08 моль). Смесь нагревали до 75°C, перемешивали в течение 3 ч, концентрировали при пониженном давлении, затем растворяли в воде (200 мл) и подкисляли до pH 1 10%-ным раствором соляной кислоты. Смесь экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром (3×200 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (1×100 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (100 мл) и pH доводили приблизительно до 10-11 раствором гидроксида натрия (NaOH: вес./вес. = 20%). Результат промывали трет-бутилметилловым эфиром (3×100 мл), пока органический слой не обесцветивался. Изопропанол (300 мл) добавляли к остатку и смесь концентрировали при пониженном давлении для получения остатка, который превращали в суспензию с помощью ацетонитрила (70 мл) при нагревании до 50°C, и горячую суспензию фильтровали отсасыванием с получением твердого вещества белого цвета, представляющего собой [[2-[(1R)-1-циклопропилэтил]-6-изопропил-феноксид]метил-натрийокси-фосфорил]оксинатрий (Соединение 18) (20,0 г, выход:70%, ВЭЖХ: 97,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,23-5,17 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,22 (dd, 6H), 1,04-1,01 (m, 1H), 0,57-0,53 (m, 1H), 0,34-0,29 (m, 2H), 0,14-0,12 (m, 1H).

MS m/z (ESI): 313,2 [M-46+1].

Пример 19.

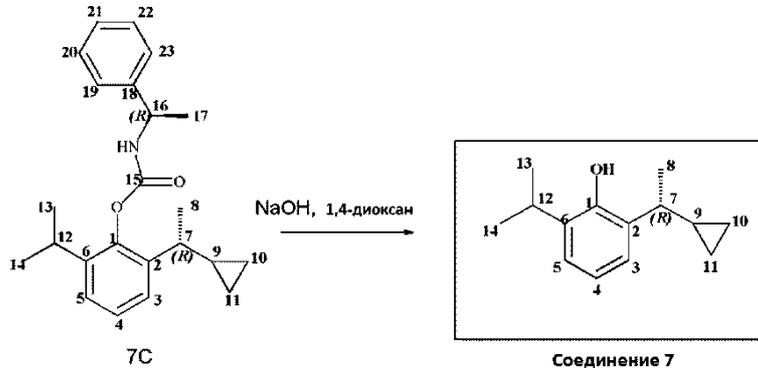
Проверка абсолютной конфигурации Соединения 7.

1. Рентгеноструктурный анализ [2-[(1R)-1-циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамата (7C).

[2-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-изопропилфенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат (7C) растворяли в метаноле, смесь осветляли после нагревания и давали отстояться в течение нескольких дней для осаждения монокристаллов, фильтровали под вакуумом, промывали и высушивали для монокристаллического теста.

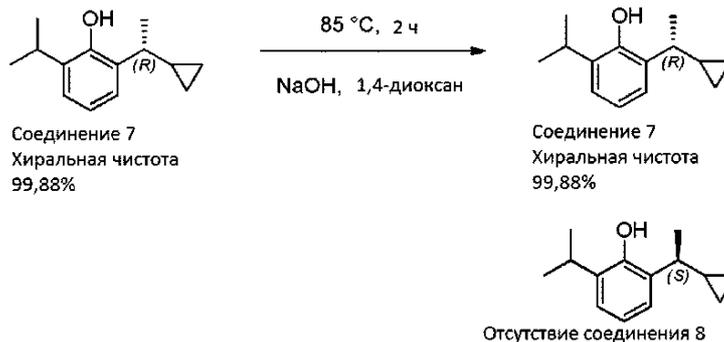
Бесцветные чешуйки монокристалла размером 0,30×0,20×0,20 мм отбирали и прилепляли к стеклянной петле. Кристалл для дифракции был триклинной системой, пространственная группа является P1, и параметры решетки: a=5.3665 (3), b=10.3493 (11), c=18.750 (2) Å, α=97.598 (9)°, β=96.660 (7)°, γ=90.165 (6)°, объем элементарной ячейки V=1025,11 (17) Å<sup>3</sup> и число асимметричных ячеек Z=2. Данные об интенсивности дифракции были собраны в четырехциклический монокристаллический дифрактомер Xcalibur при 293,15 К с лучом MoKα (λ=0,7107, напряжение: 50 кВ, ток электронной лампы: 40 мА) с расстоянием D между кристаллом и детектором CCD=45 мм и режимом сканирования 2θ (6,32°<θ<52,744°). Были собраны всего 8385 точек дифракции (-6≤h≤6, -12≤k≤12, -21≤l≤23), включая 5645 независимых точек дифракции [Rint=0,0372, Rsigma=0,0588]. Сбор и извлечение данных об интенсивности дифракции кристаллов осуществляли с использованием программного обеспечения CrysAlisPro, оборудованного дифрактометром.

Разрешение кристаллической структуры осуществляли с помощью Olex2 и SHEIXS-13 (прямой метод), и координаты всех атомов и анизотропных параметров были уточнены с помощью SHEIXL-13 (частичный метод наименьших квадратов). Для заключительных данных о кристаллической структуре, остаточный фактор  $R_1=0,0850$ ,  $wR_2=0,2088$  [ $I \geq 2\sigma(I)$ ],  $R_1=0,1115$ ,  $wR_2=0,2405$  [все данные],  $S=1,064$ , с 480 уточненными параметрами и 3 ограничительными условиями.



Атом углерода № 16 Соединения 7С имеет свою абсолютную конфигурацию, введенную известным (R)-(+)-1-фенетилизоцианатом, и поэтому его абсолютная конфигурация является известной конфигурацией R. Структура монокристаллической дифракции рентгеновских лучей (фиг. 1) показывает, что абсолютная конфигурация С-7 совпадает с С-16 и, таким образом, является также конфигурацией R. Абсолютной конфигурацией Соединения 7С подтверждается, что абсолютная конфигурация Соединения С-7 является конфигурацией R.

## 2. Тест удержания хиральности.



Соединение 7С должно быть подвергнуто щелочному гидролизу для получения Соединения 7. Тест удержания хиральности был осуществлен и подтвердил, что во время щелочного гидролиза Соединение 7С не подвергалось переходу абсолютной конфигурации в С-7.

Процедура теста: Соединение 7, имеющее хиральную чистоту 99,88%, водный раствор гидроксида натрия и 1,4-диоксан, нагревали при 85°C в течение 2 ч (это представляет собой более суровые условия, чем таковые для гидролиза Соединения 7С). Затем снова измеряли хиральную чистоту и подтверждали, что хиральная чистота Соединения 7 составляла все еще 99,88%, так же как перед тестом. Этот результат демонстрирует, что абсолютная конфигурация С-7 в Соединении 7С совпадает с конфигурацией С-7 в конечном продукте Соединении 7.

Пример 20.

Рецептура:

Соединение 7	5 г
Соевое масло	50 г
Среднецепочечный триглицерид	50 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	0,3 г
Гидроксид натрия	Соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и средне-

цепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 7 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 55 до 60°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы довели до 10,0 и поддерживали температуру от 55 до 60°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для создания начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 21.

Рецептура:

Соединение 7	10 г
Соевое масло	100 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	0,3 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) нагревали до приблизительно 50°C, очищенный лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 7 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 60 до 65°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH довели до 9,5 и поддерживали температуру от 60 до 65°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления, пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 22.

Рецептура:

Соединение 7	10 г
Соевое масло	50 г
Среднецепочечный триглицерид	50 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеиновая кислота	0,3 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия), Соединение 7 и олеиновую кислоту добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 65 до 70°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы довели до 10,5 и поддерживали температуру от 65 до 70°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую

постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 23.

Рецептура:

Соединение 7	2 г
Соевое масло	50 г
Среднецепочечный триглицерид	50 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 7 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 70 до 75°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 11,0 и поддерживали температуру от 70 до 75°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 24.

Рецептура:

Соединение 7	5 г
Соевое масло	50 г
Среднецепочечный триглицерид	50 г
Лецитин яичного желтка	6 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	0,3 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 7 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 70 до 75°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 10,0 и поддерживали температуру от 70 до 75°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для создания начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 25.  
Рецептура:

Соединение 7	20 г
Соевое масло	100 г
Среднецепочечный триглицерид	100 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	0,3 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 7 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 55 до 60°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 10,5 и поддерживали температуру от 55 до 60°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворяли требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 26.  
Рецептура:

Соединение 7	30 г
Соевое масло	150 г
Среднецепочечный триглицерид	150 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	25 г
Олеат натрия	0,3 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 7 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 55 до 60°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 11,0 и поддерживали температуру от 55 до 60°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворяли требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 27.  
Рецептура:

Соединение 7	10 г
Соевое масло	50 г
Среднецепочечный триглицерид	50 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеиновая кислота	0,6 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия), Соединение 7 и олеиновую кислоту добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 60 до 65°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 11,0 и поддерживали температуру от 60 до 65°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от IKA) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 28.  
Рецептура:

Соединение 7	10 г
Соевое масло	50 г
Среднецепочечный триглицерид	50 г
Лецитин яичного желтка	18 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	1 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 7 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 70 до 75°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 10,0 и поддерживали температуру от 70 до 75°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от IKA) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 29.  
Рецептура:

Соединение 7	10 г
Solutol HS 15	60 г
Этанол	50 г
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Solutol HS 15 (от BASF, Германия) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 50 до 55°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). При перемешивании смешанный раствор (1) медленно добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 50% общего объема воды, требуемой для состава, с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 6,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для состава, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 30.  
Рецептура:

Соединение 7	10 г
Solutol HS 15	60 г
Этанол	50 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
EDTA-2Na	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Solutol HS 15 (от BASF, Германия), этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) при температуре от 60 до 65°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество EDTA-2Na добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для состава, и растворяли при перемешивании с последующим тщательным перемешиванием для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 7,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для состава с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 31.  
Рецептура:

Соединение 7	10 г
Solutol HS 15	60 г
Пропиленгликоль	100 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
EDTA-2Na	0,1
Гидроксид натрия или	соответствующее

соляная кислота	количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Solutol HS 15 (от BASF, Германия), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) при температуре от 70 до 75°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанные количества EDTA-2Na и пропиленгликоля (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 70% общего объема воды, требуемого для рецептуры, и растворяли при перемешивании с последующим тщательным перемешиванием для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 8,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 32.

Рецептура:

Соединение 7	20 г
Solutol HS 15	80 г
Пропиленгликоль	100 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Solutol HS 15 (от BASF, Германия), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) при температуре от 75 до 80°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество пропиленгликоля (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 80% общего объема воды, требуемого для рецептуры, и растворяли при перемешивании с последующим тщательным перемешиванием для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 8,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 33.

Рецептура:

Соединение 7	5 г
Solutol HS 15	50 г
Пропиленгликоль	100 г
EDTA-2Na	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7 и Solutol HS 15 (от BASF, Германия) при температуре от 50 до 55°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанные количества EDTA-2Na и пропиленгликоля (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, и растворяли при перемешивании с последующим тщательным перемешиванием для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций акти-

вированный уголь в количестве 0,1 вес./об.% с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH довели до 5,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 34.

Рецептура:

Соединение 7	10 г
ТТween-80	50 г
ТТween-20	5 г
Этанол	100 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
EDTA-2Na	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), Tween-20 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.), ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 40 до 45°C тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество EDTA-2Na добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 70% общего объема воды, требуемого для рецептуры, и растворяли при перемешивании с последующим тщательным перемешиванием для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH довели до 4,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 8 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 35.

Рецептура:

Соединение 7	20 г
ТТween-80	80 г
ТТween-20	5 г
Этанол	100 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), Tween-20 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.), ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 30 до 35°C тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). (1) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 65% общего объема воды, требуемого для рецептуры, и растворяли при перемешивании с последующим тщательным перемешиванием для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH довели до 9,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота.

После автоклавирования (121°C в течение 8 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 36.

Рецептура:

Соединение 7	0,1 г
ТТween-80	1 г
Этанол	1 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
EDTA-2Na	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.), ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 55 до 60°C тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество EDTA-2Na добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 75% общего объема воды, требуемого для рецептуры, и растворяли при перемешивании с последующим тщательным перемешиванием для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (1) медленно добавляли к (2) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 8,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота.

После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 37.

Рецептура:

Соединение 7	10 г
ТТween-80	50 г
ТТween-20	5 г
Пропиленгликоль	100 г
EDTA-2Na	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), Tween-20 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 30 до 35°C тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанные количества EDTA-2Na и пропиленгликоля (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 55% общего объема воды, требуемого для рецептуры, и растворяли при перемешивании с последующим тщательным перемешиванием для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (1) медленно добавляли к (2) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 7,0 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 38.  
Рецептура:

Соединение 7	30 г
Solutol HS 15	200 г
Пропиленгликоль	300 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Solutol HS 15 (от BASF, Германия), Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.), ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 55 до 60°C тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество пропиленгликоля (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 80% общего объема воды, требуемого для рецептуры, и растворяли при перемешивании, с последующим тщательным перемешиванием для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (1) медленно добавляли к (2) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 8,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 39.  
Рецептура:

Соединение 7	20 г
Solutol HS 15	80 г
Этанол	30 г
Маннит	160 г
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Solutol HS 15 (от BASF, Германия) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 50 до 55°, растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 8 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до -5°C за 5 ч, и эту температуру поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем поднимали до 10°C за 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 0°C или выше, и повышали до 35°C за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 25°C или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч. Пробку уплотняли путем закачки N<sub>2</sub> в вакууме и флакон извлекали из лиофилизатора и запечатывали прессованием.

Пример 40.  
Рецептура:

Соединение 7	10 г
Solutol HS 15	60 г
Этанол	15 г
Маннит	120
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Solutol HS 15 (от BASF, Германия), этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) при температуре от 60 до 65°, растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 70% общего объема воды, требуемого для рецептуры, для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 8,0 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до -5°C за 5 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем поднимали до 10°C более чем 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 0°C или выше, и повышали до 35°C за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 25°C или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Пробку уплотняли путем закачки N<sub>2</sub> в вакууме и флакон извлекали из лиофилизатора и запечатывали прессованием.

Пример 41.  
Рецептура:

Соединение 7	2 г
TTween-80	10 г
TTween-20	1 г
Этанол	2 г
Маннит	80
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), Tween-20 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 40 до 45°C тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 75% общего объема воды, требуемого для рецептуры, растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 6,0 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в 10 мл/флакон. Флакон свободно заку-

порывали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры  $-35^{\circ}\text{C}$  или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$  или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до  $-5^{\circ}\text{C}$  за 5 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем повышали до  $10^{\circ}\text{C}$  за 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $0^{\circ}\text{C}$  или выше, и повышали до  $35^{\circ}\text{C}$  за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $25^{\circ}\text{C}$  или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Пробку уплотняли путем закачки  $\text{N}_2$  в вакууме и флакон извлекали из лиофилизатора и запечатывали прессованием.

Пример 42.

Рецептура:

Соединение 7	0,2 г
Tween-80	1 г
Этанол	1 г
Маннит	80 г
EDTA-2Na	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 7, Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), Tween-20 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от  $55$  до  $60^{\circ}\text{C}$  тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанные количества маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) и EDTA-2Na добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 65% общего объема воды, требуемого для рецептуры, растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 7,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 20 мл в количестве 5 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры  $-35^{\circ}\text{C}$  или ниже, которую поддерживали в течение от 1 до 2 ч. Затем камеру охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$  или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до  $-5^{\circ}\text{C}$  за 4 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 6 ч, затем повышали до  $10^{\circ}\text{C}$  за 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $0^{\circ}\text{C}$  или выше, и повышали до  $35^{\circ}\text{C}$  за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $25^{\circ}\text{C}$  или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Пробку уплотняли путем закачки  $\text{N}_2$  в вакууме и флакон извлекали из лиофилизатора и запечатывали прессованием.

Пример 43.

Рецептура:

Соединение 10 (или соединение 9)	11 г
Соевое масло	50 г
Среднецепочечный триглицерид	50 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	0,3 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и средне-цепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 10 (или Соединение 9) добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 70 до 75°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 10,0 и поддерживали температуру от 70 до 75°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 10 (или Соединения 9).

Пример 44.

Рецептура:

Соединение 2	10,5 г
Соевое масло	50 г
Среднецепочечный триглицерид	50 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	0,3 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и средне-цепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 2 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 55 до 60°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 9,0 и поддерживали температуру от 55 до 60°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 2.

Пример 45.

Рецептура:

Соединение 10 (или соединение 9),	11 г
Solutol HS 15	60 г
Этанол	50 г
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 10 (или Соединения 9), Solutol HS 15 (от BASF, Германия) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 60 до 65°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). При перемешивании смешанный раствор (1) медленно добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 70% общего объема воды, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 7 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема,

требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 46.

Рецептура:

Соединение 2	10 г
Solutol HS 15	60 г
Этанол	50 г
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 2, Solutol HS 15 (от BASF, Германия) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 75 до 80°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). При перемешивании смешанный раствор (1) медленно добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 9,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 47.

Рецептура:

Соединение 10 (или соединение 9)	11 г
TTween-80	50 г
TTween-20	5 г
Этанол	30 г
Маннит	120
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 10 (или Соединения 9), Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), Tween-20 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 30 до 35°C тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 65% общего объема воды, требуемого для рецептуры, растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 8,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до -5°C за 5 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем повышали до 10°C за 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 0°C или выше, и повышали до 35°C за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 25°C или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Пример 48.  
Рецептура:

Соединение 2	10,5 г
ТТween-80	50 г
ТТween-20	5 г
Этанол	20 г
Маннит	120
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 2, Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), Tween-20 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 35 до 40°C тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 50% общего объема воды, требуемого для рецептуры, растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 4,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до -5°C за 5 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем повышали до 10°C за 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 0°C или выше, и повышали до 35°C за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 25°C или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Пример 49.  
Рецептура:

Соединение 7	0,5 г
Соевое масло	25 г
Среднецепочечный триглицерид	25 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	0,1 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 7 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 60 до 65°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 9,5 и поддерживали температуру от 60 до 65°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворяли требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 50.  
Рецептура:

Соединение 7	0,1 г
Соевое масло	25 г
Среднецепочечный триглицерид	25 г
Лецитин яичного желтка	6 г
Глицерин	20 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 7 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 65 до 70°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы довели до 11,0 и поддерживали температуру от 65 до 70°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 7.

Пример 51.  
Рецептура:

Соединение 9	0,5 г
Соевое масло	25 г
Среднецепочечный триглицерид	25 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	0,3 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 9 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 60 до 65°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы довели до 9,5 и поддерживали температуру от 60 до 65°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от ИКА) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 9.

Пример 52.  
Рецептура:

Соединение 2	0,3 г
Соевое масло	30 г
Среднецепочечный триглицерид	30 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	0,3 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно 50°C, лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 2 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от 60 до 65°C для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 9,0 и поддерживали температуру от 60 до 65°C для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от IKA) масляную фазу добавляли к водной фазе для получения начальной эмульсии, которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления (GEA Niro), пока частицы эмульсии не удовлетворяли требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 2.

Пример 53.  
Рецептура:

Соединение 10	1 г
Solutol HS 15	60 г
Этанол	10 г
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 10, Solutol HS 15 (от BASF, Германия) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 55 до 60°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). При перемешивании смешанный раствор (1) медленно добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 8,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 54.  
Рецептура:

Соединение 9	1 г
Solutol HS 15	60 г
Этанол	10 г
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 9, Solutol HS 15 (от BASF, Германия) и этанола (от Hunan

ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 55 до 60°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). При перемешивании смешанный раствор (1) медленно добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 8,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 55.

Рецептура:

Соединение 2	0,5 г
Solutol HS 15	60 г
Этанол	5 г
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 2, Solutol HS 15 (от BASF, Германия) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 70 до 75°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). При перемешивании смешанный раствор (1) медленно добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 65% общего объема воды, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 8,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и изолировали в контейнере в атмосфере азота. После автоклавирования (121°C в течение 12 мин) получали состав в форме водного раствора.

Пример 56.

Рецептура:

Соединение 10 (или соединение 9),	0,5 г
TTween-80	50 г
TTween-20	5 г
Глицерин	20 г
Маннит	80
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 10 (или Соединения 9), Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), Tween-20 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.) и глицерина (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 45 до 50°C тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество маннита добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 70% общего объема воды, требуемого для рецептуры, и растворяли при перемешивании с последующим тщательным перемешиванием для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 7,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Пере-

пускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до  $-5^{\circ}\text{C}$  за 5 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем повышали до  $10^{\circ}\text{C}$  за 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $0^{\circ}\text{C}$  или выше, и повышали до  $35^{\circ}\text{C}$  за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $25^{\circ}\text{C}$  или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Пример 57.

Рецептура:

Соединение 2	0,1 г
Tween-80	50 г
Tween-20	5 г
Пропиленгликоль	5 г
Маннит	120
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 2, Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), Tween-20 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.) и пропиленгликоля (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от  $55$  до  $60^{\circ}\text{C}$  тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1). Предписанное количество маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 55% общего объема воды, требуемого для рецептуры, растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (2). При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 6,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры  $-35^{\circ}\text{C}$  или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$  или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до  $-5^{\circ}\text{C}$  за 5 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем повышали до  $10^{\circ}\text{C}$  за 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $0^{\circ}\text{C}$  или выше, и повышали до  $35^{\circ}\text{C}$  за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $25^{\circ}\text{C}$  или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Пример 58.

Рецептура:

Соединение 8	10 г
Соевое масло	50 г
Среднецепочечный триглицерид	50 г
Лецитин яичного желтка	12 г
Глицерин	22,5 г
Олеат натрия	0,3 г
Гидроксид натрия	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

При защите азота соевое масло для инъекции (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) и среднецепочечный триглицерид (от AVIC (Tieling) Pharmaceutical Co. Ltd.) смешивали и нагревали до приблизительно  $50^{\circ}\text{C}$ , очищенный лецитин яичного желтка (от Lipoid GmbH, Германия) и Соединение 8 добавляли при высокоскоростном перемешивании до однородности и поддерживали температуру от  $60$  до  $65^{\circ}\text{C}$  для получения масляной фазы; глицерин для инъекции (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и олеат натрия добавляли к соответствующему количеству воды для инъекции и смешивали, pH водной фазы доводили до 10,5 и поддерживали температуру от  $60$  до  $65^{\circ}\text{C}$  для получения водной фазы. При высокоскоростном перемешивании (с использованием высокоскоростной эмульгирующей перемешивающей машины от IKA) масляную фазу добавляли к водной фазе для создания начальной эмульсии,

которую постоянно гомогенизировали гомогенизатором высокого давления, пока частицы эмульсии не удовлетворили требованиям при исследовании. Затем эмульсию фильтровали, изолировали в контейнере в атмосфере азота, стерилизовали в автоклаве и охлаждали. После прохождения тестирования получали эмульсию для инъекции Соединения 8.

Пример 59.

Рецептура:

Соединение 10	10 г
Solutol HS 15	60 г
Этанол	15 г
Маннит	120 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 10, Solutol HS 15 (от BASF, Германия), этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) при температуре от 60 до 65°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1).

Предписанное количество маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, для получения смешанного раствора (2).

При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 6,3 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до -5°C за 5 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем повышали до 10°C за 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 0°C или выше, и повышали до 35°C за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 25°C или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч. Пробку уплотняли путем закачки N<sub>2</sub> в вакууме и флакон извлекали из лиофилизатора и запечатывали прессованием.

Пример 60.

Рецептура:

Соединение 13	0,2 г
ТТween-80	2 г
Этанол	1 г
Маннит	80 г
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 13, Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.) и этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) при температуре от 65 до 70°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1).

Предписанное количество маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, для получения смешанного раствора (2).

При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный

уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 7,0 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры  $-35^{\circ}\text{C}$  или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$  или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до  $-5^{\circ}\text{C}$  за 5 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 8 ч, затем повышали до  $10^{\circ}\text{C}$  за 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $0^{\circ}\text{C}$  или выше, и повышали до  $35^{\circ}\text{C}$  за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $25^{\circ}\text{C}$  или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч. Пробку уплотняли путем закачки  $\text{N}_2$  в вакууме и флакон извлекали из лиофилизатора и запечатывали прессованием.

Пример 61.

Рецептура:

Соединение 16	20 г
Solutol HS 15	80 г
Пропиленгликоль	30 г
Маннит	160 г
EDTA-2Na	0,1 г
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 16 и Solutol HS 15 (от BASF, Германия) при температуре от  $75$  до  $80^{\circ}\text{C}$  растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1).

Предписанные количества пропиленгликоля (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.), маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) и EDTA-2Na добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, для получения смешанного раствора (2).

При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 5,4 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры  $-35^{\circ}\text{C}$  или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$  или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до  $-5^{\circ}\text{C}$  за 5 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 12 ч, затем повышали до  $10^{\circ}\text{C}$  за 5 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $0^{\circ}\text{C}$  или выше, и повышали до  $35^{\circ}\text{C}$  за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта  $25^{\circ}\text{C}$  или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч. Пробку уплотняли путем закачки  $\text{N}_2$  в вакууме и флакон извлекали из лиофилизатора и запечатывали прессованием.

Пример 62.  
Рецептура:

Соединение 14	10 г
ТТween-80	60 г
ТТween-20	6 г
Этанол	15 г
Маннит	120 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 14, Tween-80 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), Tween-20 (от Nanjing Well Chemical Co. Ltd.), этанола (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) при температуре от 60 до 65°C тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1).

Предписанное количество маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, для получения смешанного раствора (2).

При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 6,8 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до -5°C за 5 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем повышали до 10°C за 4 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 0°C или выше, и повышали до 35°C за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 25°C или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч. Пробку уплотняли путем закачки N<sub>2</sub> в вакууме и флакон извлекали из лиофилизатора и запечатывали прессованием.

Пример 63.  
Рецептура:

Соединение 5	10 г
Solutol HS 15	60 г
Пропиленгликоль	10 г
Маннит	120 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 5, Solutol HS 15 (от BASF, Германия), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) при температуре от 65 до 70°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1).

Предписанные количества пропиленгликоля (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, для получения смешанного раствора (2).

При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 5,5 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до -8°C за 4 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем повышали до 5°C за 6 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 0°C или выше, и повышали до 35°C за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 25°C или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч. Пробку уплотняли путем закачки N<sub>2</sub> в вакууме и флакон извлекали из лиофилизатора и запечатывали прессованием.

Пример 64.

Рецептура:

Соединение 6	15 г
Solutol HS 15	70 г
Пропиленгликоль	15 г
Маннит	120 г
ВНА	0,1
ВНТ	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	соответствующее количество
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл

Предписанные количества Соединения 6, Solutol HS 15 (от BASF, Германия), ВНА (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) и ВНТ (от Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.) при температуре от 65 до 70°C растворяли и тщательно перемешивали для получения смешанного раствора (1).

Предписанные количества пропиленгликоля (от Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co. Ltd.) и маннита (от Guangxi Nanning Chemical Pharmaceutical Co. Ltd.) добавляли к объему воды для инъекции, который составлял 60% общего объема воды, требуемого для рецептуры, для получения смешанного раствора (2).

При перемешивании (2) медленно добавляли к (1) с последующим тщательным перемешиванием для получения прозрачного раствора. Добавляли совместимый с иглой для инъекций активированный уголь в количестве 0,1% вес./об. с последующим перемешиванием в течение 15 мин для обеспечения адсорбции, затем уголь удаляли фильтрацией, pH доводили до 7,8 и объем воды для инъекции добавляли для составления суммарного объема, требуемого для рецептуры, с последующим тщательным перемешиванием. Смесь фильтровали через фильтр 0,22 мкм и затем помещали в пенициллиновый флакон на 30 мл в количестве 10 мл/флакон. Флакон свободно закупоривали и предварительно замораживали в лиофилизаторе.

Разделяющую поверхность охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 2 ч. Затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и понижали давление до 20 Па или ниже. Перепускной клапан открывали, чтобы позволить температуре подняться до -8°C за 4 ч, которую поддерживали в течение дальнейших 10 ч, затем повышали до 5°C за 6 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 0°C или выше, и повышали до 35°C за 3 ч, которую поддерживали до достижения температуры продукта 25°C или выше. Затем перепускной клапан закрывали и температуру поддерживали в течение 2 ч. Пробку уплотняли путем закачки N<sub>2</sub> в вакууме и флакон извлекали из лиофилизатора и запечатывали прессованием.

Образцы следующих примеров получали способом согласно примерам 20-27.

Ингредиенты	Пример 65	Пример 66	Пример 67	Пример 68	Пример 69
Активный ингредиент	2 г Соединения 5	10 г Соединения 10	20 г Соединения 5	20 г Соединения 13	2 г Соединения 16
Соевое масло	50 г	--	100 г	100 г	50 г
Среднецепочечный триглицерид	50 г	100 г	100 г	100 г	--
Лецитин яичного желтка	6 г	12 г	12 г	12 г	6 г
Глицерин	22,5 г	22,5 г	25 г	25 г	22,5 г
Олеиновая кислота	--	--	0,4 г	--	--
Олеат натрия	--	0,3 г	--	0,3 г	--
Гидроксид натрия	pH водной фазы	pH водной фазы 9,6	pH водной фазы 9,7	pH водной фазы	pH водной фазы
	10,8			10,4	10,2
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл	1000 мл	1000 мл	1000 мл	1000 мл

Образцы следующих примеров получали способом согласно примерам 28-35.

Ингредиенты	Пример 70	Пример 65	Пример 71	Пример 72	Пример 73
Активный ингредиент	0,1 г Соединения 14	20 г Соединения 6	30 г Соединения 9	10 г Соединения 17	5 г Соединения 11
Solutol HS 15	--	80 г	200 г	--	50 г
TTween-80	1 г	--	--	50 г	--
TTween-20	--	--	--	5 г	--
Этанол	1 г	--	--	100 г	--
Пропиленгликоль	--	100 г	300 г	--	100 г
ВНА	0,1	0,1	0,2	--	--
ВНТ	0,1	0,1	0,1	--	--
EDTA-2Na	--	0,1	--	0,2	0,1
Гидроксид натрия или соляная кислота	pH 5,5	pH 6,7	pH 8,2	pH 5,9	pH 7,5
Вода для инъекции, до общего количества	1000 мл	1000 мл	1000 мл	1000 мл	1000 мл

Пример 74.

Измерение концентрации свободного API в водной фазе составов согласно настоящему изобретению.

Эмульсию жира пропофола (коммерческий продукт) и соединение согласно настоящему изобретению помещали в пробирки для ультрафильтрации Millipore Ultra-4 (отсечка по молекулярной массе: 3000) и центрифугировали в течение 15 мин при 25°C. Нижний водный слой забирали для измерения концентрации, которое проводили в трех экземплярах, и результаты были усреднены и показаны в табл. 1.

Таблица 1  
Результаты измерения концентрации свободного API  
в водной фазе составов согласно настоящему изобретению

Соединение	Концентрация свободного API в водной фазе, мкг/мл
Эмульсия жира пропофола (10 мг/мл)	2,20
Пример 21 (10 мг/мл)	0,95

Заключение: концентрация водной фазы примера была в 2-3 раза ниже, чем концентрация эмульсии жира пропофола, и можно ожидать, что это уменьшит боль во время инъекции и улучшит комплаенс пациента.

Пример 75.

Анализ стабильности составов согласно настоящему изобретению.

Пример 19 оставляли при 30±2°C, RH 65±5% в течение 6 месяцев и затем тестировали. Результаты показаны в табл. 2.

Таблица 2  
Результаты анализа стабильности составов  
согласно настоящему изобретению

Время (месяцы)	0	6
Внешний вид	Белая однородная эмульсия	Белая однородная эмульсия
pH	8,28	7,66
Средний диаметр частиц (нм)	227,6	214,8
Изомер (%)	0,10	0,10
Неизвестная наиболее многочисленная примесь (%)	Не обнаружено	Не обнаружено
Все примеси (%)	0,27	0,32
Содержание (%)	103,60	100,55

Пример 76.

Биологические эксперименты.

1. Эксперимент в отношении рефлекса переворачивания на мышах.

Использовали мышей ICR SPF-класса (SCXY (Сычуань)-2008-24, Chengdu Dashuo Bioscience&Tech Co. Ltd.) массой 18-22 г каждая, половина самцов и половина самок. Известная модель анестезии мышей использовалась для изучения общего анестезирующего эффекта тестируемых соединений (Ratnakumari Lingamaneni, et al., (2001), Anesthesiology, 2001, 94, 1050-7). Для оценки эффективности и безопасности анестезии использовались такие индикаторы, как средняя эффективная доза (ED<sub>50</sub>), средняя летальная доза (LD<sub>50</sub>), терапевтический индекс (TI, т.е. LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>), индекс безопасности (SI, т.е. LD<sub>5</sub>/ED<sub>95</sub>), время индукции анестезии, время поддержания анестезии и максимальная переносимая доза (MTD). Желаемую концентрацию тестируемого соединения составляли с растворителем из 10% ДМСО, 15% solutol HS15 и 75% солевого раствора для дальнейшего использования. После адаптации к лабораторной среде лабораторных животных держали без пищи в течение 12 ч. На следующий день введение осуществляли в количестве 10 мг/кг массы тела. После внутривенной инъекции регистрировали время утраты рефлекса переворачивания. Период от окончания введения лекарственного средства до утраты рефлекса переворачивания регистрировали как время индукции анестезии и период от утраты рефлекса переворачивания до восстановления рефлекса переворачивания регистрировали как время поддержания анестезии. Время индукции анестезии и время поддержания анестезии использовали, чтобы указать, насколько сильным был анестезирующий эффект. Между тем дозу, необходимую для индукции анестезии на 7 мин (HD7), измеряли и использовали для оценки относительной эффективности.

Результаты эксперимента показаны в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Данные экспериментов в отношении рефлекса  
переворачивания на мышах

Соединение No.	ED <sub>50</sub> (мг/кг)	LD <sub>50</sub> (мг/кг)	TI	SI	Время индукции анестезии	Время поддержания анестезии	MTD (мг/кг)
Пропофол	11,7	31,3	2,7	1,5	<15,0 с	652,5	20,0
1	3,7	22,7	6,1	1,7	<15,0 с	660,4	10,0
2	4,5	38,1	8,4	2,6	<15,0 с	901,7	25,0
3	7,1	40,0	5,7	2,7	<15,0 с	958,0	30,0
4	3,6	20,0	5,5	3,0	<15,0 с	554,4	10,0
5	6,6	38,2	5,8	3,7	<15,0 с	2235,6	35,0
6	46,1	107,3	2,3	1,1	<15,0 с	485,8	70,0
7	1,5	9,9	6,7	4,1	<15,0 с	631,9	6,0
8	5,8	43,6	7,5	3,5	<15,0 с	1031,6	20,0
10	1,5	6,3	4,1	3,8	<15,0 с	754,4	5,0
11	15,7	150,0	9,6	4,4	<15,0 с	1207,7	90,0
13	2,0	14,3	7,1	4,6	<15,0 с	1048,0	10,0
14	1,3	8,3	6,4	2,4	<15,0 с	690,0	4,0
16	5,3	36,8	6,9	3,0	<15,0 с	885,9	15,0
17	10,1	65,4	6,4	3,7	<15,0 с	1149,5	40,0

Заключения: по сравнению с пропофолом соединения согласно настоящему изобретению показали более высокий терапевтический индекс и индекс безопасности и более широкое терапевтическое окно. Большинство соединений согласно настоящему изобретению имеет меньшие значения ED<sub>50</sub>, чем таковые для пропофола, что показывает, что эти тестируемые соединения имеют более низкую пороговую дозу и более высокую активность, чем пропофол.

Таблица 4

Сравнение HD7 между тестируемыми  
соединениями и пропофолом.

Соединение No.	HD7 (мг/кг)
Пропофол	14,0
1	6,0
2	4,0
4	7,0
7	3,5
9	2,5
13	4,0
14	2,5
16	8,0

Заключения: соединения согласно настоящему изобретению требуют значительно более низкой дозы, чем пропофол, для оказания того же анестезирующего действия.

2. Эксперимент в отношении рефлекса переворачивания на мышах с пролекарствами.

Использовали мышей ICR SPF-класса (SCXY (Сычуань)-2008-24, Chengdu Dashuo Bioscience&Tech Co. Ltd.) массой 18-22 г каждая, половина самцов и половина самок. Известная модель анестезии мышей использовалась для изучения общего анестезирующего эффекта тестируемых соединений (Ratnakumari Lingamaneni, et al., (2001), Anesthesiology, 2001, 94, 1050-7). Желаемую концентрацию тестируемого соединения составляли с физиологическим солевым раствором для дальнейшего использования. После адаптации к лабораторной среде мышей ICR SPF-класса держали без пищи в течение 12 ч. На следую-

ший день введение осуществляли в количестве 10 мг/кг массы тела. После внутривенной инъекции регистрировали время утраты рефлекса переворачивания. Период от окончания введения лекарственного средства до утраты рефлекса переворачивания регистрировали как время индукции анестезии и период от утраты рефлекса переворачивания до восстановления рефлекса переворачивания регистрировали как время поддержания анестезии. Время индукции анестезии и время поддержания анестезии использовали, чтобы указать, насколько сильным был анестезирующий эффект. Для оценки эффективности и безопасности анестезии использовались такие индикаторы, как средняя эффективная доза ( $ED_{50}$ ), средняя летальная доза ( $LD_{50}$ ), терапевтический индекс (ТИ, т.е.  $LD_{50}/ED_{50}$ ), индекс безопасности (СИ, т.е.  $LD_5/ED_{95}$ ), время индукции анестезии, время поддержания анестезии и максимальная переносимая доза (MTD).

Результаты эксперимента показаны в табл. 5.

Таблица 5

Данные эксперимента в отношении рефлекса переворачивания на мышах с пролекарствами

Соединение No.	$ED_{50}$ (мг/кг)	$LD_{50}$ (мг/кг)	ТИ	СИ	Время индукции анестезии	Время поддержания анестезии	MTD (мг/кг)
Пропофол	11,7	31,3	2,7	1,5	<15,0	652,5	20,0
18	20,4	86,2	4,2	3,3	73,0	1830,2	60,0

Заключения: в эксперименте все пролекарства соединений согласно настоящему изобретению могут быть растворены в физиологическом солевом растворе и введены, таким образом предотвращая потенциальную бактериальную инфекцию, которая может быть легко вызвана при использовании липидной эмульсии. Результаты эксперимента показывают, что пролекарства демонстрируют улучшенную растворимость в воде, могут метаболизироваться *in vivo* в активную форму и демонстрируют сильный анестезирующий эффект на мышей.

3. Эксперимент в отношении рефлекса переворачивания на крысах с инъекциями эмульсии Соединений 7 и 8.

Тестируемые агенты.

Инъекция эмульсии Соединения 7 была белой однородной жидкой эмульсией, полученной согласно примеру 21. Инъекция эмульсии Соединения 8 была белой однородной жидкой эмульсией, полученной согласно примеру 52. Инъекция эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром была продуктом 16FM0187 (50 мл, 0,5 г) от Fresenius Kabi GmbH, дистрибьютор Fresenius Kabi (Пекин). Раствор 0,9% хлорида натрия: M13060623, производства Sichuan Kelun Pharmaceutical Co. Ltd.

Использовали крыс SD класса SPF (SCKX (Пекин) 2012-0001, Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.) массой 180-220 г каждая, половина самцов и половина самок. После выдерживания без пищи в течение 16 ч крысам SD класса SPF вводили инъекции через их хвостовые вены, где дозы инъекции эмульсии Соединения 7 составляли 0,5, 0,75, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 15,0 мл/кг, дозы инъекции эмульсии Соединения 8 составляли 5,0, 6,0, 7,0, 10,0, 15,0, 20,0, 30,0, 40,0, 50,0, 60,0 мг/кг, и дозы инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром составляли 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 35,0, 40,0 мг/кг. Таймер включали перед экспериментом и время введения, время утраты рефлекса переворачивания, время восстановления рефлекса переворачивания и время до начала ходьбы регистрировали. Неблагоприятные эффекты, показанные крысами после введения, также регистрировали.

Индексы оценки.

Время утраты рефлекса переворачивания: период от окончания инъекции до утраты рефлекса переворачивания, когда крыса, положенная на спину, может оставаться в лежащем состоянии в течение 60 с.

Время поддержания утраты рефлекса переворачивания: период от утраты рефлекса переворачивания до восстановления рефлекса переворачивания, когда крыса, положенная на спину, переворачивается меньше чем за 2 с (главный индекс).

Время до начала ходьбы: период от восстановления рефлекса переворачивания до возникновения спонтанного перемещения вперед и восстановления ригидности мышц конечностей.

Дозу, необходимую для потери у 50% крыс рефлекса переворачивания ( $HD_{50}$ ), и дозу, необходимую для получения 10-минутной анестезии ( $HD_{10 \text{ мин}}$ ), вычисляли от нелинейной адаптации и использовали для оценки относительной эффективности соединений. Терапевтический индекс ТИ ( $LD_{50}/HD_{50}$ ) вычисляли для оценки окна безопасности соединений. Результаты показаны в табл. 6.

Таблица 6

Окно эффективности и безопасности протестированных агентов  
в отношении утраты рефлекса переворачивания (LORR) у крыс

Тестируемая группа	HD <sub>50</sub> (мг/кг)	LD <sub>50</sub> (мг/кг)	TI	HD <sub>10мин</sub> (мг/кг)
Инъекция эмульсии Соединения 7	0,88	8,00	9,1	1,84
Инъекция эмульсии Соединения 8	5,97	53,67	9,0	8,90
Инъекция эмульсии пропофола с средне/длинноцепочечны м жиром	5,05	31,31	6,2	11,50

Результаты демонстрируют, что инъекция эмульсии Соединения 7 показала лучшую анестезирующую эффективность, чем инъекция эмульсии Соединения 8 и инъекция эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром, и показала HD<sub>50</sub> приблизительно 1/5 от таковой в случае инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром. HD<sub>10 мин</sub> инъекции эмульсии Соединения 7 составляла только 1/6 от таковой в случае инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром. И инъекция эмульсии Соединения 7, и инъекция эмульсии Соединения 8 показали лучший TI (терапевтический индекс), чем инъекция эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром, демонстрируя лучшее окно безопасности.

4. Эксперимент в отношении анестезирующей дозы и эффективности у собак породы бигль.

Тестируемые агенты.

Инъекция эмульсии Соединения 7 была белой однородной жидкой эмульсией, полученной согласно примеру 21. Инъекция эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром была продуктом 16FM0187 (50 мл, 0,5 г) от Fresenius Kabi GmnH, дистрибьютор Fresenius Kabi (Пекин). Раствор 0,9% хлорида натрия: M13060623, производства Sichuan Kelun Pharmaceutical Co. Ltd.

Эксперимент проводили с использованием метода латинских квадратов, шесть здоровых собак породы бигль (SCXK (Сычуань) 2013-24, Chengdu Dashuo Bioscience and Technology Co. Ltd.), каждая весом 8-12 кг, половина самцов и половина самок, были пронумерованы и подвергнуты 2-3-дневному периоду очистки. Каждую собаку взвешивали перед каждым экспериментом и каждой давали различные дозы лекарственного средства в каждом эксперименте. После эксперимента каждой собаке последовательно давали шесть различных доз. В каждом эксперименте каждая собака находилась без доступа к пище в течение 18 ч, и инъекции вводили через головные вены передней конечности (инъекция занимала от 60 до 80 с для окончания), причем дозы инъекции эмульсии Соединения 7 составляли 0,8 мг/кг (низкая доза), 1,2 мг/кг (средняя доза), 2,5 мг/кг (высокая доза) и дозы инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром составляли 3,0 мг/кг (низкая доза), 5,0 мг/кг (средняя доза), 10,0 мг/кг (высокая доза). Таймер включали с 0:0 перед каждым экспериментом и время старта и окончания введения, время начала анестезии, время начала пробуждения и время начала ходьбы регистрировали в формате минут:секунд. И неблагоприятные эффекты у собак после введения также регистрировали.

Индексы оценки.

Время, необходимое для наступления эффекта: период от времени старта инъекции собаке до времени, когда собака начинает опускать голову и закрывать веки.

Продолжительность анестезии: период со времени, когда собака начинает опускать голову и закрывать веки, до времени начала у собаки пробуждения (например, открывание глаз, поднимание головы) (главный индекс).

Время до ходьбы: период со времени начала у собаки пробуждения вплоть до времени, когда она может ходить.

Средние значения и среднеквадратичные отклонения времени, необходимого для наступления эффекта, продолжительности анестезии и времени до ходьбы для каждой дозы вычисляли и выражали в средних  $\pm$  SD. И T-тест проводили для времени, необходимого для наступления эффекта, продолжительности анестезии и времени до ходьбы при той же степени анестезии, вызванной инъекцией эмульсии Соединения 7 и инъекцией эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром. Результаты показаны в табл. 7.

Таблица 7

Эффективность инъекции эмульсии Соединения 7 и  
инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным  
жиром у собак

	Инъекция эмульсии Соединения 7			Инъекция эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром		
	0,8	1,2	2,5	3,0	5,0	10,0
Доза (мг/кг)	0,8	1,2	2,5	3,0	5,0	10,0
Время, необходимое для наступления эффекта (минут)	1,33± 0,42	1,04± 0,26	0,77± 0,35	1,49± 0,35	1,04± 0,38	0,64± 0,13
Продолжительность анестезии (минут)	7,09± 3,41	13,14±7 ,02	28,14± 5,26	6,40± 3,01	14,29± 5,43	23,59 ±8,93
Время до ходьбы (минут)	3,06± 2,43	2,13± 2,89	1,05± 0,38	3,17± 3,18	1,93± 1,91	2,59± 2,73

Заключение: И инъекция эмульсии Соединения 7, и инъекция эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром показали дозозависимый анестезирующий эффект. Время, необходимое для наступления эффекта, продолжительность анестезии и время до ходьбы после трех доз инъекции эмульсии Соединения 7 не показали статистического различия от трех доз инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром, но инъекция эмульсии Соединения 7 показала более низкую дозу, которая составляла приблизительно 1/4 дозы инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром, требуемой для достижения той же эффективности.

#### 5. Эксперимент в отношении анестезирующей дозы и эффективности на карликовых свиньях.

##### Тестируемые агенты.

Инъекция эмульсии Соединения 7 была белой однородной жидкой эмульсией, полученной согласно примеру 21. Инъекция эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром была продуктом 16FM0187 (50 мл, 0,5 г), белой однородной жидкой эмульсией от Fresenius Kabi GmnH, дистрибьютор Fresenius Kabi (Пекин), которую хранили при 25°C или ниже в темноте без замораживания. Физиологический солевой раствор: M13060623, производства Sichuan Kelun Pharmaceutical Co. Ltd.

Эксперимент проводили с использованием метода латинских квадратов. Четыре карликовые свиньи, половина самцов и половина самок, были пронумерованы, взвешены перед каждым экспериментом, и каждой давали разные дозы лекарственного средства в каждом эксперименте. После эксперимента каждой карликовой свинье последовательно давали шесть различных доз. Перед экспериментом карликовых свиней держали без доступа к пище в течение 18 ч и инъекции вводили через вены ушной раковины (инъекция занимала от 80 до 120 с для окончания), причем дозы инъекции эмульсии Соединения 7 составляли 0,6 мг/кг (низкая доза), 1,0 мг/кг (средняя доза), 2,0 мг/кг (высокая доза), и дозы инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром составляли 3,0 мг/кг (низкая доза), 5,0 мг/кг (средняя доза), 10,0 мг/кг (высокая доза). Таймер включали перед каждым экспериментом и регистрировали время старта и окончания введения, время начала анестезии, время начала пробуждения и время начала ходьбы. И неблагоприятные эффекты у карликовых свиней после введения также регистрировали.

##### Индексы оценки.

Время, необходимое для наступления эффекта: период со времени начала инъекции карликовой свинье до времени, когда карликовая свинья начинала опускать голову и закрывать веки.

Продолжительность анестезии: период со времени, когда карликовая свинья опускала голову и закрывала веки, до времени начала пробуждения (например, открывания глаз, поднимания головы) (главный индекс).

Время до ходьбы: период со времени начала пробуждения вплоть до времени, когда животное может ходить.

Средние значения и среднеквадратичные отклонения времени, необходимого для наступления эффекта, продолжительности анестезии и времени до ходьбы для каждой дозы вычисляли и выражали в

средних  $\pm$  SD. И Т-тест проводили для времени, необходимого для наступления эффекта, продолжительности анестезии и времени до ходьбы при той же степени анестезии, вызванной инъекцией эмульсии Соединения 7 и инъекцией эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром. Результаты показаны в табл. 8.

Результаты показывают, что и инъекция эмульсии Соединения 7, и инъекция эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром показали дозозависимый анестезирующий эффект. Время, необходимое для наступления эффекта, продолжительность анестезии и время до ходьбы после трех доз инъекции эмульсии Соединения 7 не показали статистического различия от трех доз инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром, за исключением того, что продолжительность анестезии низкой дозы (0,6 мг/кг) Соединения 7 показала статистически значительное увеличение по сравнению с низкой дозой (3,0 мг/кг) пропофола. Кроме того, инъекция эмульсии Соединения 7 показала более низкую дозу, которая составляла приблизительно 1/5 дозы инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром, требуемой для достижения той же эффективности.

Таблица 8

Эффективность инъекции эмульсии Соединения 7 и инъекции эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром у карликовых свиней

	Инъекция эмульсии Соединения 7			Инъекция эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром		
	0,6	1,0	2,0	3,0	5,0	10,0
Доза (мг/кг)	0,6	1,0	2,0	3,0	5,0	10,0
Время, необходимое для наступления эффекта (минут)	2,15 $\pm$ 0,75	1,33 $\pm$ 0,38	0,90 $\pm$ 0,39	1,32 $\pm$ 0,83	1,44 $\pm$ 0,24	0,90 $\pm$ 0,10
Продолжительность анестезии (минут)	10,81 $\pm$ 1,47*	19,62 $\pm$ 4,31	48,56 $\pm$ 7,45	6,59 $\pm$ 2,99*	18,75 $\pm$ 5,29	40,73 $\pm$ 6,74
Время до ходьбы (минут)	3,25 $\pm$ 3,66	3,84 $\pm$ 5,48	5,12 $\pm$ 3,35	6,23 $\pm$ 4,31	8,53 $\pm$ 7,95	7,62 $\pm$ 6,85

\*: Указание, что продолжительность анестезии низкой дозы (0,6 мг/кг) Соединения 7 показала статистически значимое увеличение по сравнению с низкой дозой (3,0 мг/кг) пропофола,  $P < 0,05$ .

#### 6. Предварительные фармакодинамические исследования со здоровыми людьми.

Экспериментальная процедура.

42 здоровых волонтера мужского пола были рандомизированы на 8 групп, и им рандомизированно вводили инъекции согласно таблице, приведенной ниже.

Группам 1 и 2 рандомизированно вводили единственные внутривенные инъекции с инъекцией эмульсии Соединения 7 или плацебо, причем первому пациенту в группах 1 и 2 давали Соединение 7, остальная часть пациентов была подвергнута двойному слепому анализу; группам 3-8 рандомизированно вводили, открытым образом, единственные внутривенные инъекции с инъекцией эмульсии Соединения 7 или инъекцией эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром.

Таблица 9

## Исследования дозы Соединения 7

Группа	Число пациентов на группу (Число на тестируемом лекарственном средстве: Число на контроле*)	Доза соединения 7 (мг/кг)	Плацебо (мл/кг)	Доза пропофола (мг/кг)
1	3 (2:1)	0,016	0,0016	-
2	3 (2:1)	0,064	0,0064	-
3	6 (5:1)	0,128	-	2,5
4	6 (5:1)	0,192	-	2,5
5	6 (5:1)	0,288	-	2,5
6	6 (5:1)	0,432	-	2,5
7	6 (5:1)	0,648	-	2,5
8	6 (5:1)	0,972	-	2,5

\* Число на тестируемом лекарственном средстве: число пациентов, которым давали инъекцию эмульсии Соединения 7, полученную способом примера 21.

Число на контроле: число пациентов, которым давали инъекцию эмульсии пропофола со средне/длинноцепочечным жиром (Fresofol 1% пропофола МСТ/LCT) или плацебо, причем плацебо представляло собой другие ингредиенты в инъекции эмульсии Соединения 7, исключая активный ингредиент, и было получено тем же способом, как для инъекции эмульсии Соединения 7.

Пациентов держали без пищи в течение ночи в течение 6 ч или дольше. Инъекцию эмульсии Соединения 7 вводили единственной внутривенной инъекцией. Группам 1 и 2 вводили инъекции вручную в течение 2-3 с и группам 3-8 вводили инъекции с помощью насоса постоянного потока в течение более 1 мин.

Индексы фармакодинамики.

Основные индексы включают RASS и терпимость к боли во время инъекции (Словесная шкала оценки (VRS) использовалась, чтобы позволить исследователям оценить степень боли у пациентов); и вторичные индексы включают сердечно-сосудистые индексы и EEG (электроэнцефалограмма) и BIS (биспектральный индекс), связанный с оценкой восстановления когнитивной функции (QoR-40).

Результаты эксперимента.

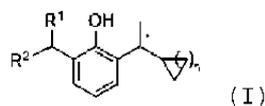
При дозе 0,128 мг/кг Соединения 7 пациенты начинали показывать легкую анестезию; и доза Соединения 7, составляющая от 1/3 до 1/5 дозы пропофола, оказала то же анестезирующее влияние, как пропофол.

Основной принцип и главные характеристики и преимущества настоящего изобретения были показаны и описаны выше. Специалист должен понимать, что настоящее изобретение не ограничено приведенными выше примерами. Приведенные выше примеры и описание служат только для объяснения принципа настоящего изобретения, и различные модификации и улучшения могут быть внесены в настоящее изобретение без отхода от духа и объема настоящего изобретения, и они также находятся в рамках настоящего изобретения. Объем настоящего изобретения определяется пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут быть получены в большом масштабе, являются стабильными продуктами, имеющими превосходную безопасность, и могут использоваться в качестве анестетиков, седативных средств и т.п.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

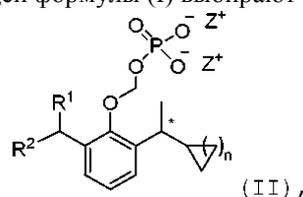
1. Фармацевтический состав для стимуляции и поддержания анестезии у животного или человека, для промотирования седативного гипноза животного или человека или для лечения и/или профилактики тревоги, депрессии, бессонницы, тошноты, рвоты, мигрени, шизофрении, судорог и эпилепсии, включающий активный ингредиент в количестве от 0,01 до 5% вес./об., где активный ингредиент является соединением общей формулы (I) или его стереоизомером, фармацевтически приемлемой солью или пролекарством:



в которой  $R^1$  и  $R^2$ , каждый независимо, выбраны из  $C_{1-4}$ алкила или  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $n=1$  или  $2$ ,

где фармацевтический состав представляет собой жирную эмульсию, подходящую для внутривенной инъекции, содержащую масляный компонент в количестве от 5 до 30% вес./об. и эмульгирующий агент в количестве от 0,5 до 5 вес./об.,

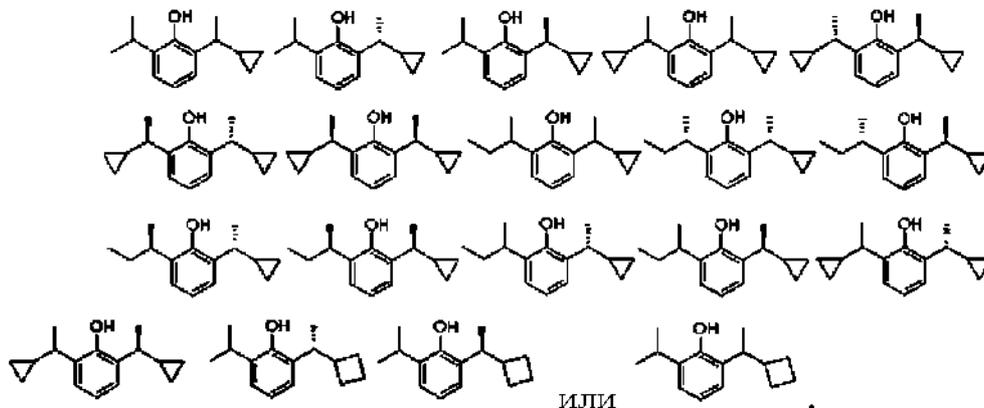
где пролекарство соединения общей формулы (I) выбирают из соединений общей формулы (II)



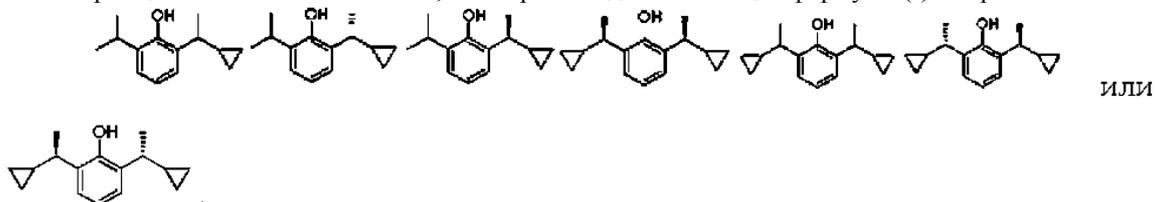
где каждый  $Z^+$  независимо выбирают из  $H^+$ ,  $Na^+$  и  $K^+$ .

2. Фармацевтический состав по п.1, в котором  $R^1$  выбран из метила, этила или изопропила и  $R^2$  выбран из метила, этила, изопропила или циклопропила.

3. Фармацевтический состав по п.2, в котором соединение общей формулы (I) выбрано из



4. Фармацевтический состав по п.3, в котором соединение общей формулы (I) выбрано из



5. Фармацевтический состав по любому из пп.1-4, включающий активный ингредиент в количестве от 0,05 до 3% вес./об.; масляный компонент в количестве от 5 до 20% вес./об.; эмульгирующий агент в количестве от 0,5 до 3% вес./об.

6. Фармацевтический состав по п.5, включающий активный ингредиент в количестве от 0,1 до 2% вес./об.; масляный компонент в количестве от 5 до 15% вес./об.; эмульгирующий агент в количестве от 0,5 до 2% вес./об.

7. Фармацевтический состав по п.6, в котором

масляный компонент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них в любом соотношении: соевое масло, оливковое масло, рыбий жир, льняное масло, среднецепочечные триглицериды или структурные триглицериды; и

эмульгирующий агент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них в любом соотношении: полксамер, Tween-80, ПЭГ-15 гидроксистеарат, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрированное касторовое масло, лецитин яичного желтка или лецитин сои.

8. Фармацевтический состав по п.7, дополнительно включающий совместный эмульгирующий агент в количестве от 0,1 до 0,2% вес./об.

9. Фармацевтический состав по п.8, в котором совместный эмульгирующий агент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них в любом соотношении: олеиновая кислота и олеат натрия.

10. Фармацевтический состав по п.9, дополнительно включающий изотонический регулирующий агент в количестве от 0 до 5% вес./об.

11. Фармацевтический состав по п.10, в котором изотонический регулирующий агент представляет собой одно из следующих веществ или смесь более одного из них в любом соотношении: глицерин, сорбит, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или маннит.

12. Фармацевтический состав по п.11, включающий активный ингредиент в количестве от 0,1 до 2% вес./об.;

одно из следующих веществ или смесь в любом соотношении обоих из следующих веществ: соевое масло и среднепечочные триглицериды в количестве от 5 до 15% вес./об.;

лецитин яичного желтка в количестве от 0,5 до 2% вес./об.;

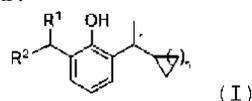
глицерин в количестве до 5% вес./об.;

олеат натрия в количестве от 0,1 до 0,2% вес./об.

13. Фармацевтический состав по п.12, имеющий pH от 3,0 до 10,0, pH от 4,0 до 9,0 или pH от 6,0 до 9,0.

14. Применение фармацевтического состава по любому из пп.1-13 для получения лекарственного средства для стимуляции и поддержания анестезии у животного или человека, для промотирования седативного гипноза животного или человека или для лечения и/или профилактики тревоги, депрессии, бессонницы, тошноты, рвоты, мигрени, шизофрении, судорог и эпилепсии.

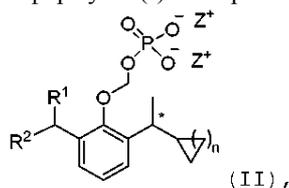
15. Применение фармацевтического состава по любому из пп.1-13 для получения лекарственного средства для стимуляции или поддержания общего наркоза или седативного эффекта у млекопитающего, где эффективная доза соединения общей формулы (I) или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства является нагрузочной дозой и/или поддерживающей дозой, где нагрузочная доза соединения общей формулы (I) составляет от 0,01 до 15,0 мг/кг, поддерживающая доза соединения общей формулы (I) составляет от 0,01 до 20,0 мг/кг·ч и нагрузочная доза пролекарства соединения общей формулы (I) составляет от 0,1 до 30,0 мг/кг:



в которой  $R^1$  и  $R^2$ , каждый независимо, выбраны из  $C_{1-4}$ алкила или  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$n=1$  или  $2$ ,

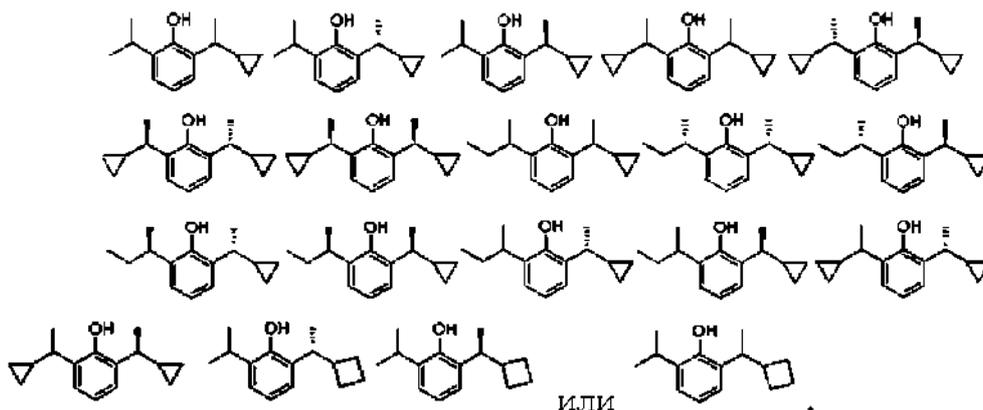
где пролекарство соединения общей формулы (I) выбирают из соединений общей формулы (II)



где каждый  $Z^+$  независимо выбирают из  $H^+$ ,  $Na^+$  и  $K^+$ .

16. Применение по п.15, в котором  $R^1$  выбран из метила, этила или изопропила и  $R^2$  выбран из метила, этила, изопропила или циклопропила.

17. Применение по п.16, в котором соединение общей формулы (I) выбрано из



18. Применение по любому из пп.15-17, в котором нагрузочная доза соединения общей формулы (I) выбрана из

диапазона от 0,05 до 10,0 мг/кг, диапазона от 0,1 до 10,0 мг/кг, диапазона от 0,1 до 5,0 мг/кг, диапазона от 0,1 до 2,0 мг/кг, диапазона от 0,1 до 1,0 мг/кг;

нагрузочная доза пролекарства соединения общей формулы (I) выбрана из диапазона от 0,5 до 15,0 мг/кг, диапазона от 1,0 до 12,0 мг/кг, диапазона от 1,0 до 10,0 мг/кг, диапазона от 1,0 до 8,0 мг/кг, диапазона от 1,0 до 6,0 мг/кг или диапазона от 1,0 до 5,0 мг/кг;

поддерживающая доза соединения общей формулы (I) выбрана из диапазона от 0,01 до 10,0 мг/кг·ч, диапазона от 0,02 до 6,0 мг/кг·ч, диапазона от 0,05 до 4,0 мг/кг·ч, диапазона от 0,1 до 4,0 мг/кг·ч, диапазона от 0,1 до 2,0 мг/кг·ч или диапазона от 0,1 до 1,0 мг/кг·ч.

19. Применение по любому из пп.15-17, в котором нагрузочную дозу соединения общей формулы (I) или его пролекарства вводят за период не дольше чем 10 мин.

20. Применение по п.19, в котором нагрузочную дозу соединения общей формулы (I) или его пролекарства вводят за период не дольше чем 2 мин.

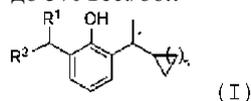
21. Применение по любому из пп.15-17, в котором введение осуществляют одним или более из единственного введения, многократных введений, непрерывного введения и инфузии по целевой концентрации.

22. Применение по любому из пп.15-17, в котором введение осуществляют путем, выбранным из внутривенной инъекции, внутриартериальной инъекции, внутримышечной инъекции, чрескожного, щечного, парентерального внутрибрюшинного, ректального, трансбуккального, интраназального, ингаляционного, топического, подкожного, внутрижирового, внутрисуставного, внутрибрюшинного и внутриоболочкового введения.

23. Применение по п.22, где введение осуществляют внутривенной инъекцией.

24. Применение по любому из пп.15-17, дополнительно включающее сопутствующее введение млекопитающему дополнительного активного ингредиента, отличного от соединения общей формулы (I), где дополнительный активный ингредиент представляет собой этомидат.

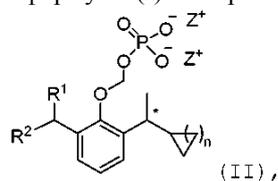
25. Фармацевтический состав, представленный в форме жидкого состава, для стимуляции и поддержания анестезии у животного или человека, для промотирования седативного гипноза животного или человека или для лечения и/или профилактики тревоги, депрессии, бессонницы, тошноты, рвоты, мигрени, шизофрении, судорог и эпилепсии, в котором жидкий состав включает соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, в концентрации в жидком составе от 0,1 до 50,0 мг/мл, где жидкий состав представляет собой жирную эмульсию, подходящую для внутривенной инъекции, содержащую масляный компонент в количестве от 5 до 30% вес./об. и эмульгирующий агент в количестве от 0,5 до 5% вес./об.:



в которой  $R^1$  и  $R^2$ , каждый независимо, выбраны из  $C_{1-4}$ алкила или  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$n=1$  или  $2$ ,

где пролекарство соединения общей формулы (I) выбирают из соединений общей формулы (II)



где каждый  $Z^+$  независимо выбирают из  $H^+$ ,  $Na^+$  и  $K^+$ .

26. Фармацевтический состав по п.25, где концентрация выбрана из диапазона от 0,1 до 40,0 мг/мл, диапазона от 0,5 до 30,0 мг/мл, диапазона от 1,0 до 20,0 мг/мл или диапазона от 5,0 до 20,0 мг/мл.

27. Фармацевтический состав по п.25 или 26, где жидкий состав дополнительно включает дополнительный активный ингредиент, отличный от соединения общей формулы (I), где дополнительный активный ингредиент представляет собой этомидат.

28. Набор, включающий единственную дозу или множество доз фармацевтического состава по любому из пп.25-27 и вкладыш, содержащий информацию в одной или более формах, где информация выбрана из показания(й) для введения фармацевтического состава, информации о хранении и информации о дозах фармацевтического состава и инструкции о том, как вводить фармацевтический состав.

29. Изделие, включающее единственную дозу или множество доз фармацевтического состава по любому из пп.25-27 и упаковочный материал.

30. Изделие по п.29, в котором упаковочный материал включает контейнер(ы) для размещения единственной дозы или множества доз фармацевтического состава.

31. Изделие по п.29, в котором контейнер(ы) включает метку(и) и метка(и) показывает одно или более из следующего: показание(я) для введения фармацевтического состава, информация о хранении, информация о дозах и/или инструкция о том, как вводить фармацевтический состав.

32. Применение фармацевтического состава по любому из пп.1-13, включающего соединение общей формулы (I), в комбинации с дополнительным активным ингредиентом, отличным от соединения общей формулы (I), для получения лекарственного средства для общей анестезии или аналгезии у млекопитающего, где дополнительный активный ингредиент представляет собой этомидат.

