

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091927 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.12.07

(22) Дата подачи заявки  
2019.02.13

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/5517 (2006.01)  
A61P 25/20 (2006.01)  
A61P 25/22 (2006.01)  
A61P 21/02 (2006.01)  
A61P 25/08 (2006.01)

(54) ГИДРОХЛОРИД ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗОДИАЗЕПИНА И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 201810151979.0

(32) 2018.02.13

(33) CN

(86) PCT/CN2019/074935

(87) WO 2019/158075 2019.08.22

(71) Заявитель:

ЦЗЯНСУ НХВАЛОКАН  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ РИСЕРЧ ЭНД  
ДИВЕЛОПМЕНТ КО., ЛТД. (CN)

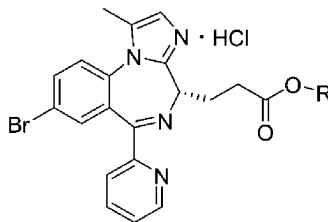
(72) Изобретатель:

Ли Цинэн, Дуань Чэнь, Ван Тао, Ляо  
Цзянь, Ли Чанвэнь, Хао Чао (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллической форме гидрохлорида производного бензодиазепина формулы I или его этанолату, где R представляет собой метил или этил. Настоящее изобретение также относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы I и к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму.



Формула I

A1

202091927

202091927

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564457EA/060

### ГИДРОХЛОРИД ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗОДИАЗЕПИНА И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

#### Перекрестная ссылка на родственную заявку

По настоящей заявке испрашивается приоритет китайской Патентной заявки No. 201810151979.0, поданной 13 февраля 2018 г., содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

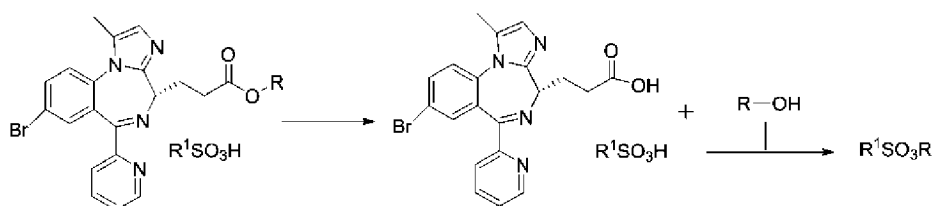
#### Область техники

Настоящее изобретение относится к гидрохлоридам производных бензодиазепина, к их кристаллическим формам, способу их получения и применения.

#### Уровень техники для изобретения

Ремимазолам (CNS 7056) представляет собой новое поколение производных бензодиазепина, улучшенных на основе мидазолама. Он привлекает пристальное внимание из-за быстрого начала действия и быстрого восстановления. С углублением исследований, постепенно появлялись недостатки ремимазолама. В клинических исследованиях фазы II седации ICU, в Ono Company обнаружено, что гемодинамика пациентов являлась нестабильной после введения ремимазолама, и концентрация в плазме у 10% пациентов была выше нормального диапазона (PAION AG Analyst call Oct 14 2014).

В WO 0069836 описан ремимазолам и его фармацевтически приемлемая соль, но не описан способ получения фармацевтически приемлемой соли. В CN 104059071 и CN 103221414 описаны способы получения и кристаллические формы безилата и п-толуолсульфоната ремимазолама. В PCT/CN2015/084770 описаны серии способов получения производных бензодиазепина и их сульфонов. Эти производные имеют хороший эффект внутривенной анестезии. В опубликованных ссылках, соль этих соединений получают посредством использования органической сульфоновой кислоты (такой как этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и т.д.) с основной группой бензодиазепинов для увеличения их растворимости в воде. Однако, использование органической сульфоновой кислоты для формирования соли имеет следующие недостатки: необходимо использовать соответствующий спирт в качестве растворителя для производного бензодиазепина в ходе солеобразования. При использовании органической сульфоновой кислоты, существует возможность образования органического сульфонатного сложного эфира. Например, см. следующую схему реакции:



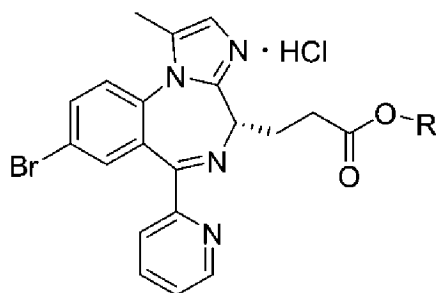
где R представляет собой метил или этил; R<sup>1</sup> представляет собой метил, этил,

фенил, 4-метилфенил, 4-гидроксифенил и т.п.

Органический сульфонатный сложный эфир, полученный таким образом, имеет сильную генотоксичность (ICH Harmonised Tripartite Guideline, Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, Current Step 4 version, 23 June 2014). Таким образом, эти органические сульфонаты производных бензодиазепина имеют риск образования потенциально генотоксических веществ во время их получения, хранения и применения. Генотоксические вещества отличаются тем, что они могут вызывать повреждение генетических материалов человека в очень низкой концентрации, и затем могут приводить к мутациям в генах и стимулировать образование опухолей. Из-за их сильной токсичности, генотоксические вещества представляют сильную угрозу для безопасности лекарственного средства. В последние годы, происходило все больше и больше серьезных медицинских несчастных случаев из-за следов генотоксических примесей, обнаруженных в продаваемых на рынке лекарственных средствах. Таким образом, регулирующие органы в различных странах, такие как ICH, FDA, EMA и т.д., имеют более специфические требования к генотоксическим примесям, и все больше и больше фармацевтических компаний фокусируются на контроле и тестировании генотоксических примесей при разработке новых лекарственных средств. Чтобы избежать риска генотоксичности, вызванной органическим сульфонатным сложным эфиром, является предпочтительным заменять сульфонат на кислый радикал с отсутствием или только с небольшим риском генотоксичности, такой как Cl. Однако, существует множество основных центров в молекулах свободного основания таких производных бензодиазепина при использовании общего способа - единственной аминогруппы для образования соли с сильной кислотой - соляной кислотой, образующего смесь простых и сложных солей, делающего сложным получение моногидрохлорида и приводящего к сложности кристаллизации, сильной гигроскопичности и плохой стабильности.

### Сущность изобретения

В соответствии с одним аспектом, настоящее изобретение относится к кристаллической форме гидрохлорида производного бензодиазепина формулы I или его этанолата,



Формула I

где R представляет собой метил или этил; где, когда R представляет собой метил,

кристаллическая форма имеет следующие параметры ячейки:  $a=7,6929(6)$  Å,  $b=11,9174(10)$  Å,  $c=13,2096(11)$  Å,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=96,904(1)^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ ; и когда R представляет собой этил, кристаллическая форма имеет следующие параметры ячейки:  $a=7,3774(1)$  Å,  $b=12,7332(2)$  Å,  $c=27,1779(4)$  Å,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=90^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ .

В одном варианте осуществления, в соответствии с этим аспектом, R представляет собой метил, и его кристаллическая форма имеет структуру, по существу как показано на ФИГ. 1, или может быть охарактеризована по одному или нескольким параметрам, по существу как показано в таблицах 1-6. В другом варианте осуществления, R представляет собой этил, и его кристаллическая форма имеет структуру, по существу как показано на ФИГ. 2, или может быть охарактеризована по одному или нескольким параметрам по существу как показано в таблицах 7-12.

В одном варианте осуществления, в соответствии с этим аспектом, R представляет собой метил, и соединение формулы I имеет содержание иона хлорида 6,71-7,52% (масс./масс.). В другом варианте осуществления, R представляет собой этил, и соединение формулы I имеет содержание иона хлорида 6,51-7,31% (масс./масс.).

В одном варианте осуществления, кристаллическая форма соединения формулы I, где R представляет собой метил, имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения CuK $\alpha$ : приблизительно 6,81, 8,93, 13,39, 19,38, 21,23, 22,42, 24,20, 27,31 $\pm$ 0,2 градусов. Паттерн рентгеновской порошковой дифракции может также иметь следующие значения  $2\theta$ , измеренные с использованием облучения CuK $\alpha$ : приблизительно 8,11, 9,86, 14,73, 17,47, 23,03, 25,94, 28,31 $\pm$ 0,2 градусов. Кроме того, кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции, по существу как показано на ФИГ. 3.

В другом варианте осуществления, кристаллическая форма соединения формулы I, где R представляет собой метил, имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения CuK $\alpha$ : приблизительно 6,80, 8,93, 9,87, 13,37, 14,69, 19,36, 20,76, 21,25, 22,19, 22,38, 23,06, 24,21, 25,93, 27,73 $\pm$ 0,2 градусов. Паттерн рентгеновской порошковой дифракции может также иметь следующие значения  $2\theta$ , измеренные с использованием облучения CuK $\alpha$ : приблизительно 16,14, 17,48, 20,02, 25,17, 26,36, 28,30, 34,13 $\pm$ 0,2 градусов. Кроме того, кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции, по существу как показано на ФИГ. 4.

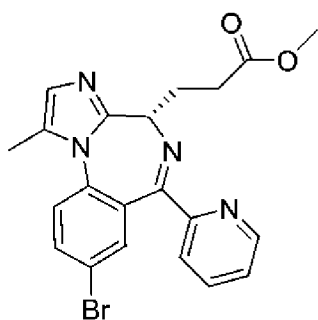
В одном варианте осуществления, кристаллическая форма соединения формулы I, где R представляет собой этил, имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения CuK $\alpha$ : приблизительно 6,87, 7,38, 9,53, 13,65, 18,71, 22,13, 22,67, 25,10, 27,25, 29,30 $\pm$ 0,2 градусов. Паттерн рентгеновской порошковой дифракции может также иметь следующие значения  $2\theta$ , измеренные с использованием облучения CuK $\alpha$ : приблизительно 14,96, 15,43, 20,23, 20,67, 21,13, 23,52, 28,22, 31,26 $\pm$ 0,2 градусов. Кроме того, кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции, по существу как показано на любой из

## ФИГ. 5-8.

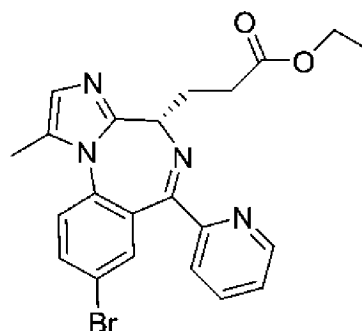
В одном варианте осуществления, кристаллическая форма соединения формулы I, где R представляет собой этил, имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 7,41, 9,24, 12,71, 13,64, 15,06, 18,30, 18,72, 21,59, 22,18,  $25,74\pm 0,2$  градусов. Паттерн рентгеновской порошковой дифракции может также иметь следующие значения  $2\theta$ , измеренные с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 9,52, 11,69, 20,90, 22,60, 23,65, 24,26, 26,40, 28,43,  $29,35\pm 0,2$  градусов. Кроме того, кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции, по существу как показано на ФИГ. 9.

В другом варианте осуществления, кристаллическая форма соединения формулы I, где R представляет собой этил, имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 6,84, 7,37, 9,53, 13,66, 22,63, 25,57, 29,28,  $31,26\pm 0,2$  градусов. Паттерн рентгеновской порошковой дифракции может также иметь следующие значения  $2\theta$ , измеренные с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 15,43, 19,07, 22,16,  $34,25\pm 0,2$  градусов. Кроме того, кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции, по существу как показано на любой из ФИГ. 10-13.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к способу получения вышеупомянутых кристаллических форм гидрохлорида производного бензодиазепина формулы I, в соответствии с настоящим изобретением, включающему следующие стадии: растворения свободного основания производного бензодиазепина следующей формулы II-1 или II-2 в органическом растворителе 1, добавления донора  $\text{HCl}$  А, где  $[\text{H}^+]$  является эквимольным свободному основанию, для образования соли при температуре  $-20$ - $60^\circ\text{C}$ , предпочтительно,  $-10$ - $30^\circ\text{C}$ , после обесцвечивания неочищенной соли, ее кристаллизации в растворителе для кристаллизации 1 при температуре  $-60$ - $80^\circ\text{C}$ , предпочтительно,  $-20$ - $60^\circ\text{C}$ , для получения кристаллической формы гидрохлорида производного бензодиазепина формулы I.



Формула II-1



Формула II-2

В одном варианте осуществления, в соответствии с этим аспектом, органический растворитель 1 представляет собой спиртовой растворитель, такой как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол; эфирный растворитель, такой как

метилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, бутилацетат; кетонный растворитель, такой как ацетон и бутанон; или их смесь.

В одном варианте осуществления, в соответствии с этим аспектом, донор HCl А представляет собой гидрохлорид аминокислоты, такой как гидрохлорид глицина, гидрохлорид аланина, гидрохлорид валина; раствор HCl-безводного спирта, то есть, спиртовой раствор безводной HCl, такой как раствор безводной HCl-метанола, раствор безводной HCl-этанола, раствор безводной HCl-изопропанола; или раствор В, который может образовывать HCl, такой как раствор ацетилхлорида-метанола, раствор ацетилхлорида-этанола, раствор пропионилхлорида-этанола, раствор ацетилхлорида-изопропанола.

В одном варианте осуществления, в соответствии с этим аспектом, донор HCl А представляет собой гидрохлорид аминокислоты, и кристаллическая форма гидрохлорида производного бензодиазепина имеет количество аминокислоты 0%-8% (масс./масс.).

В одном варианте осуществления, в соответствии с этим аспектом, донор HCl А представляет собой раствор HCl-безводного спирта или раствор В, который может образовывать HCl, и соотношение количества вещества (молярное соотношение) свободного основания производного бензодиазепина и донора HCl А (рассчитанное по  $[H^+]$ ) составляет 1:0,4-1; донор HCl А представляет собой гидрохлорид аминокислоты, и соотношение количества (молярное соотношение) свободного основания производного бензодиазепина и гидрохлорида аминокислоты составляет 1:1-10.

В одном варианте осуществления, в соответствии с этим аспектом, растворитель для кристаллизации 1 содержит спиртовой растворитель, такой как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол; эфирный растворитель, такой как этиловый эфир, изопропиловый эфир, диоксан, метил-трет-бутиловый эфир; эфирный растворитель, такой как метилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, бутилацетат; кетонный растворитель, такой как ацетон и бутанон; алкановый растворитель, такой как н-пентан, гексан, гептан, петролейный эфир; галогенированный алкан, такой как дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан; и их комбинацию.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вышеупомянутую кристаллическую форму гидрохлорида производного бензодиазепина формулы I в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель и/или другие вспомогательные материалы.

Кристаллическую форму и фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно использовать в качестве внутривенных анестетиков.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к способу анестезии, включающему внутривенное введение эффективного количества кристаллической формы гидрохлорида производного бензодиазепина формулы I в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму, нуждающемуся в этом субъекту.

Кристаллическая форма гидрохлорида производного бензодиазепина, представленная по настоящему изобретению, может не только улучшать стабильность производного бензодиазепина, но также исключать возможность образования примесей сульфонатного сложного эфира с сильной генотоксичностью во время получения и хранения сульфоната производного бензодиазепина, и имеет более превосходный эффект анестетика, более способствующий клиническому применению.

Кроме того, настоящее изобретение относится к гидрохлориду производного бензодиазепина формулы I, который, по сравнению с соответствующим сульфонатом, 1) имеет хорошую стабильность и менее подвержен образованию продукта гидролиза; 2) не образует сульфонатный сложный эфир примеси с сильной генотоксичностью во время получения или длительного хранения; 3) имеет более короткую длительность анестезии и более короткий интервал времени до начала ходьбы после пробуждения, меньшие различия между индивидуумами, что имеет большую клиническую значимость.

Настоящее изобретение описано более подробно ниже со ссылкой на чертежи.

#### **Краткое описание чертежей**

ФИГ. 1: Монокристаллическая молекулярная структура этанолата соединения формулы I, где R представляет собой метил;

ФИГ. 2: Монокристаллическая молекулярная структура этанолата соединения формулы I, где R представляет собой этил;

ФИГ. 3: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_3$  (CNS-7056A2017120401);

ФИГ. 4: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_3$  (CNS-7056AG20171225);

ФИГ. 5: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001A2017120401);

ФИГ. 6: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001A2017120801);

ФИГ. 7: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001A20180105);

ФИГ. 8: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001A2018010801);

ФИГ. 9: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001A20180130);

ФИГ. 10: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001AG2017121801);

ФИГ. 11: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001AG2017122101);

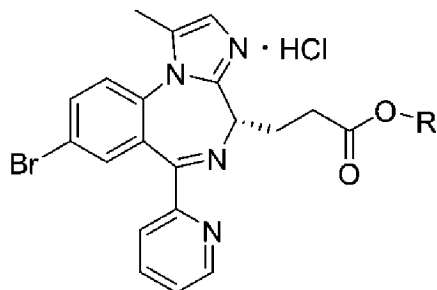
ФИГ. 12: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001AG2017122702LJ); и

ФИГ. 13: Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения

формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001AG2018010201).

### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к кристаллической структуре гидрохлорида производного бензодиазепина следующей общей формулы I и его этанолата,



### Формула I

где R представляет собой метил или этил.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, когда R представляет собой метил, кристалл этанолата гидрохлорида бензодиазепина, представленный по настоящему изобретению, имеет следующие параметры ячейки:  $a=7,6929(6)$  Å,  $b=11,9174(10)$  Å,  $c=13,2096(11)$  Å,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=96,904(1)^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ . Он может быть также дополнительно охарактеризован по его структуре, как показано на фиг. 1, по параметрам, как показано в таблице 1, по структурным координатам, как показано в таблице 2, таблице 3 и таблице 4, и по длинам связи и углам, как показано в таблице 5 и таблице 6.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, когда R представляет собой этил, кристалл этанолата гидрохлорида бензодиазепина, представленный по настоящему изобретению имеет следующие параметры ячейки:  $a=7,3774(1)$  Å,  $b=12,7332(2)$  Å,  $c=27,1779(4)$  Å,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=90^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ . Он может быть также дополнительно охарактеризован по его структуре, как показано на фигуре 2, по структурным параметрам, как показано в таблице 7, по структурным координатам, как показано в таблице 8, таблице 9 и таблице 10, и по длинам связи и углам как показано в таблице 11 и таблице 12.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, когда R представляет собой метил, соединение формулы I имеет содержание иона хлорида 6,71-7,52% (масс./масс.).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда R представляет собой этил, соединение формулы I имеет содержание иона хлорида 6,51-7,31% (масс./масс.).

Гидрохлорид производного бензодиазепина, представленный по настоящему изобретению, представляет собой кристаллическую соль, и представлены также их кристаллические структуры и данные и паттерны рентгеновской порошковой дифракции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, R



представляет собой метил, и он имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции, выраженный в  $2\theta$  градусов с использованием облучения Cu-K $\alpha$  с характерным поглощением при приблизительно 6,81, 8,93, 13,39, 19,38, 21,23, 22,42, 24,20, 27,31 $\pm$ 0,2, и может быть дополнительно охарактеризован по паттерну рентгеновской порошковой дифракции при  $2\theta$  приблизительно 8,11, 9,86, 14,73, 17,47, 23,03, 25,94, 28,31 $\pm$ 0,2 градусов или паттерну рентгеновской порошковой дифракции, как показано на ФИГ. 3.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, R представляет собой метил, и он имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции, выраженный в  $2\theta$  градусов с использованием облучения Cu-K $\alpha$  с характерным поглощением при приблизительно 6,80, 8,93, 9,87, 13,37, 14,69, 19,36, 20,76, 21,25, 22,19, 22,38, 23,06, 24,21, 25,93, 27,73 $\pm$ 0,2, и может быть дополнительно охарактеризован по паттерну рентгеновской порошковой дифракции при  $2\theta$  приблизительно 16,14, 17,48, 20,02, 25,17, 26,36, 28,30, 34,13 $\pm$ 0,2 градусов или паттерну рентгеновской порошковой дифракции, как показано на ФИГ. 4.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, R представляет собой этил, и он имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции, выраженный в  $2\theta$  градусов с использованием облучения Cu-K $\alpha$  с характерным поглощением при приблизительно 6,87, 7,38, 9,53, 13,65, 18,71, 22,13, 22,67, 25,10, 27,25, 29,30 $\pm$ 0,2, и может быть дополнительно охарактеризован по паттерну рентгеновской порошковой дифракции при  $2\theta$  приблизительно 14,96, 15,43, 20,23, 20,67, 21,13, 23,52, 28,22, 31,26 $\pm$ 0,2 градусов или паттернам рентгеновской порошковой дифракции, как показано на ФИГ. 5-8.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, R представляет собой этил, и он имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции, выраженный в  $2\theta$  градусов с использованием облучения Cu-K $\alpha$  с характерным поглощением при приблизительно 7,41, 9,24, 12,71, 13,64, 15,06, 18,30, 18,72, 21,59, 22,18, 25,74 $\pm$ 0,2, и может быть дополнительно охарактеризован по паттерну рентгеновской порошковой дифракции при  $2\theta$  приблизительно 9,52, 11,69, 20,90, 22,60, 23,65, 24,26, 26,40, 28,43, 29,35 $\pm$ 0,2 градусов или паттерну рентгеновской порошковой дифракции, как показано на ФИГ. 9.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, R представляет собой этил, и он имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции, выраженный в  $2\theta$  градусов с использованием облучения Cu-K $\alpha$  с характерным поглощением при приблизительно 6,84, 7,37, 9,53, 13,66, 22,63, 25,57, 29,28, 31,26 $\pm$ 0,2, и может быть дополнительно охарактеризован по паттерну рентгеновской порошковой дифракции при  $2\theta$  приблизительно 15,43, 19,07, 22,16, 34,25 $\pm$ 0,2 градусов или паттернам рентгеновской порошковой дифракции, как показано на ФИГ. 10-13

В соответствии с вторым аспектом, настоящее изобретение относится к способу получения гидрохлорида производного бензодиазепина и его кристаллической формы: растворения свободного основания производного бензодиазепина в органическом

растворителе 1; добавления донора HCl А, эквимолярного свободному основанию производного бензодиазепина, для образования соли при  $-20-60^{\circ}\text{C}$  для получения неочищенного продукта; и после обесцвечивания, кристаллизации неочищенного продукта в растворителе для кристаллизации 1 при  $-60-80^{\circ}\text{C}$  для получения гидрохлорида производного бензодиазепина.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, органический растворитель 1 представляет собой спиртовой растворитель (такой как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол и т.д.), эфирный растворитель (такой как метилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, бутилацетат и т.д.), кетонный растворитель (такой как ацетон, бутанон и т.д.), или их смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, донор HCl А представляет собой гидрохлорид аминокислоты (такой как гидрохлорид глицина, гидрохлорид аланина, гидрохлорид валина и т.д.), раствор HCl-безводного спирта (т.е., спиртовой раствор безводной газообразной HCl, такой как раствор безводной HCl-метанола, раствор безводной HCl-этанола), раствор В, который может образовывать HCl (такой как раствор ацетилхлорида-метанола, раствор ацетилхлорида-этанола и т.д.).

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, когда донор HCl А представляет собой гидрохлорид аминокислоты, гидрохлорид производного бензодиазепина имеет количество аминокислоты 0%-8% (масс./масс.).

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, когда донор HCl А представляет собой гидрохлорид аминокислоты, соотношение количества вещества производного бензодиазепина (рассчитанного по свободному основанию) и гидрохлорида аминокислоты составляет 1:1-10; и когда донор HCl А представляет собой раствор HCl-безводного спирта или раствор В, который может образовывать HCl, соотношение количества производного бензодиазепина (рассчитанного по свободному основанию) и кислоты (рассчитанного по HCl) составляет 1:0,4-1.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, температура для образования соли составляет  $-20-60^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно,  $-10-30^{\circ}\text{C}$ ; и температура кристаллизации составляет  $-60-80^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно  $-20-60^{\circ}\text{C}$ .

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, растворитель для кристаллизации 1 содержит спиртовой растворитель (такой как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол и т.д.), эфирный растворитель (такой как диэтиловый эфир, изопропиловый эфир, диоксан, метил-трет-бутиловый эфир, изопропиловый эфир и т.д.), эфирный растворитель (такой как метилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, бутилацетат и т.д.), кетонный растворитель (такой как ацетон, бутанон и т.д.), алкановый растворитель (такой как пентан, гексан, гептан, петролейный эфир и т.д.), галогенированный алкан (такой как дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.д.) и их комбинации.

В соответствии с третьим аспектом, настоящее изобретение относится к

гидрохлориду производного бензодиазепина и к фармацевтической композиции по настоящему изобретению, которые можно использовать в качестве внутривенных анестетиков.

Фармацевтическая композиция содержит вышеупомянутую кристаллическую форму гидрохлорида производного бензодиазепина формулы I в соответствии с настоящим изобретением, и необязательно, фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель и/или другие вспомогательные материалы. Наполнитель и/или носитель включают, например, один или несколько из маннита, сорбита, ксилита, сахарозы, лактозы, глюкозы, декстрина, мальтозы, мальтита, мальтодекстрина, эритрита, трегалозы, глюконата кальция, сульфата кальция, хлорида натрия, глицина, гидролизованного желатина, человеческого альбумина и т.д. Композиция может, необязательно, включать другие вспомогательные материалы, такие как средство для доведения pH, стабилизатор, анальгетическое, бактериостатическое средство и т.п. Средство для доведения pH включает, например, одно или несколько из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты, дигидрофосфата натрия, дигидрофосфата калия, дигидрофосфата аммония, гидрофосфата динатрия, гидрофосфата дикалия, гидрофосфата диаммония, фосфата натрия, фосфата калия, фосфата аммония, бисульфата натрия, бисульфата калия, бисульфата аммония, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, карбоната натрия, карбоната калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, нашатырного спирта, лимонной кислоты, дигидроцитрата натрия, дигидроцитрата калия, дигидроцитрата аммония, гидроцитрата динатрия, гидроцитрата дикалия, гидроцитрата диаммония, гидроцитрата калия-натрия, цитрата натрия, цитрата калия, цитрата аммония, молочной кислоты, лактата натрия, лактата калия, лактата аммония, яблочной кислоты, малата натрия, малата калия, яблочной кислоты, гидромалата натрия, гидромалата калия, гидромалата аммония, малата калия-натрия, виннокаменной кислоты, гидротартрата натрия, гидротартрата калия, гидротартрата аммония, тартрата калия-натрия, витамина С, натрий-витамина С, альгиновой кислоты, альгината натрия, янтарной кислоты, сукцината натрия, сукцината калия, сукцината аммония, гидросукцината натрия, гидросукцината калия, гидросукцината аммония, сукцината калия-натрия, уксусной кислоты, ацетата натрия, ацетата калия, ацетата аммония, аминокислот и их солей. Стабилизатор включает, например, одно или несколько из бисульфита натрия, метабисульфита натрия, сульфита натрия, тиосульфата натрия, витамина С, тиогликолята натрия, глицина, цистеина, диэдетата натрия, эдетата натрия-кальция и т.д. Анальгетические средства включают, например: одно или несколько из бензилового спирта, 1,1,1-трихлор-2-метил-2-пропанола и т.п. Бактериостатическое средство включает, например, один или несколько из бензилового спирта, 1,1,1-трихлор-2-метил-2-пропанола, бензойной кислоты и ее солей, сорбиновой кислоты и ее солей, парабенов и т.п.

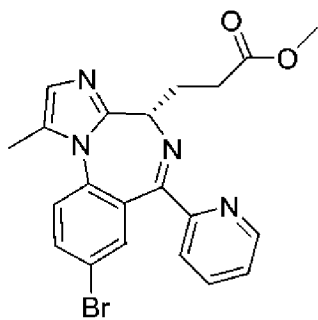
В соответствии с четвертым аспектом, настоящее изобретение относится к способу анестезии, включающему внутривенное введение определенной дозы гидрохлорида производного бензодиазепина и фармацевтической композиции по настоящему

изобретению пациенту.

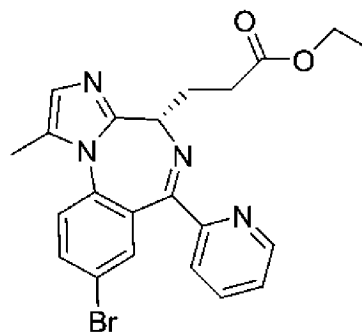
В соответствии с пятым аспектом, настоящее изобретение относится к применению гидрохлорида производного бензодиазепина по настоящему изобретению в получении внутривенных анестетиков.

Чтобы лучше проиллюстрировать цель и техническое решение по настоящему изобретению, примеры по настоящему изобретению подробно описаны ниже. Следует отметить, что следующие примеры использованы только для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения, и не могут быть поняты как ограничивающие объем защиты по настоящему изобретению. Некоторые необязательные улучшения и коррекции, выполненные специалистом в данной области на основании вышеуказанного содержания настоящего изобретения, включены в объем защиты по настоящему изобретению.

Получение свободного основания производного бензодиазепина (формула II-1, формула II-2), включенное в способ получения в соответствии с настоящим изобретением, описано в PCT/CN2015/084770 и WO0069836, полное содержание которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки.



Формула II-1



Формула II-2

Устройства для тестирования, используемые в эксперименте

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции: модель устройства: рентгеновский порошковый дифрактометр Bruker D8 FOCUS; рентген: мишень Cu; способ сканирования:  $\theta/2\theta$ ; диапазон сканирования: 3-60°; напряжение: 40кВ; сила тока: 40 мА.

**А. Получение гидрохлорида соединения формулы II-1 (соединения формулы I, где R представляет собой метил)**

**А-1: Использование раствора HCl-безводного спирта в качестве донора HCl А**

**Пример 1: Использование раствора HCl-безводного метанола**

Соединение формулы II-1 (1,8 г, 4 ммоль) растворяли в безводном метаноле (6 мл) при 13°C, и затем 1,57 г безводного метанола-HCl (содержание HCl 9,29%) (с молярным количеством HCl 4 ммоль) добавляли к этому по каплям. Смесь подвергали реакции в течение 0,5 час, затем МТВЕ (54 мл) добавляли по каплям и подвергали реакции в течение следующих 0,5 час. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрационный осадок растворяли в 30 мл безводного метанола, обесцвечивали при 50° С в течение 0,5 час и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и осадок растворяли в безводном

метаноле (14 мл) при 50°C. Метил-трет-бутиловый эфир (7 мл) добавляли по каплям. Раствор становился мутным, и его перемешивали в течение 0,5 час. МТВЕ (98 мл) добавляли по каплям. Затем раствор охлаждали до -10°C и перемешивали в течение 1 час, и фильтровали. Фильтрационный осадок подвергали образованию взвеси с использованием эфира (30 мл) в течение 1,5 час, и затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением 1,62 г белого твердого вещества, с выходом 90%, чистотой: 99,57%, т.плавл.: 173-175°C. Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,45% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 7,42% (масс./масс.). См. на ФИГ. 3 паттерн рентгеновской порошковой дифракции.

#### **А-2: Использование гидрохлорида аминокислоты в качестве донора HCl А**

##### **Пример 2: Использование гидрохлорида глицина**

Гидрохлорид глицина (2,46 г, 22 ммоль) добавляли в безводном метаноле (50 мл) при 60°C. Раствор безводного метанола (15 мл), содержащий соединение формулы II-1 (5 г, 11 ммоль), добавляли по каплям к вышеуказанной смеси в течение 5 мин, и позволяли протекание реакции в течение 0,5 час. Реакционную смесь охлаждали до -20°C и поддерживали при этой температуре в течение ночи, и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и осадок растворяли в безводном метаноле (50 мл), обесцвечивали при 55-60°C в течение 0,5 час, и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и осадок растворяли в безводном метаноле (20 мл) при 60°C. Метил-трет-бутиловый эфир (140 мл) добавляли к этому по каплям. Затем это охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, и затем фильтровали. Полученное твердое вещество сушили для получения целевого продукта. Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,45% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 7,38% (масс./масс.). См. на ФИГ. 4 паттерн рентгеновской порошковой дифракции.

##### **Пример 3: Использование гидрохлорида валина**

Применительно к операции из примера 2, целевое соединение получали с использованием соединения формулы II-1 и гидрохлорида валина в качестве исходных материалов (с молярным соотношением 1:1,5). Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,45% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 6,94% (масс./масс.).

##### **Пример 4: Использование гидрохлорида аланина**

Применительно к операции из примера 2, целевое соединение получали с использованием соединения формулы II-1 и гидрохлорида аланина в качестве исходных материалов (с молярным соотношением 1:3). Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,45% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 6,81% (масс./масс.).

#### **А-3: Использование раствора В, который может образовывать HCl, в качестве донора HCl А**

##### **Пример 5: Использование раствора ацетилхлорида-безводного метанола**

Применительно к операции из примера 1, целевое соединение получали

посредством кристаллизации при 20°C, с использованием соединения формулы II-1 и раствора ацетилхлорида-безводного метанола в качестве исходных материалов (с молярным соотношением ацетилхлорида и соединения формулы II-1 1:1). Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,45% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 7,52% (масс./масс.).

**Пример 6: Получение и структурная характеристика отдельного кристалла этанолата соединения формулы I, где R представляет собой метил**

Соединение формулы I, полученное в примере 1, подвергали перекристаллизации с использованием этанола и метил-трет-бутилового эфира, и позволяли стоять при комнатной температуре в течение 4 суток. Затем собирали кристаллы. Полученный кристалл подвергали эксперименту рентгеновской дифракции монокристаллов, и его параметры кристалла показаны в таблицах 1-6 ниже.

Таблица 1: Данные кристалла и данные уточнения структуры кристалла этанолата соединения формулы I, где R представляет собой метил

Точность связи:	C-C=0,0032 Å		Длина волны=0,71073
Ячейка:	a=7,6929 (6)	b=11,9174 (10)	c=13,2096 (11)
	альфа=90	бета=96,904 (1)	гамма=90
Температура:	293 K		
	Рассчитано		Зарегистрировано
Объем	1202,27 (17)		1202,27 (17)
Пространственная группа	P 21		P 1 21 1
Холловская группа	P 2 <sub>1</sub>		P 2 <sub>1</sub>
Формула группы	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Br N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> , C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O, Cl		C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Br N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> , C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O
Суммарная формула	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> Br Cl N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>		C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> Br Cl N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Mr	521,83		521,83
Dx, г см <sup>-3</sup>	1,441		1,441
Z	2		2
Mu (мм <sup>-1</sup> )	1,852		1,852
F000	536,0		536,0
F000'	535,91		
h, k, l макс.	10,15,17		10,15,17
Nэт.	5607 [2937]		4078
Tмин, Tмакс			0,565, 0,746
Tмин'			

Способ коррекции = # Зарегистрированные пределы Т: Т<sub>мин</sub>=0,565 Т<sub>макс</sub>=0,746

Коррекция поглощения=MULTI-SCAN

Полнота данных=1,39/0,73

Тета (макс) = 27,651

R (отражений) = 0,0204 (3828)

wR2 (отражений) = 0,0473 (4078)

S=0,856

N<sub>пар</sub>=293

Таблица 2: Данные координат неводородных атомов ( $\times 10^4$ ) и эквивалентного параметра изотропического сдвига ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для этанолата соединения формулы I, где R представляет собой метил

№. атома	x	y	z	U(экв.)
Br(1)	-4202(1)	8268(1)	6312(1)	20(1)
O(1)	1797(2)	1562(2)	6318(1)	24(1)
O(2)	3608(2)	1616(2)	7788(1)	24(1)
N(1)	3120(2)	7198(2)	8336(1)	11(1)
N(2)	5345(3)	6118(2)	8788(1)	14(1)
N(3)	2920(3)	5605(2)	6571(1)	12(1)
N(4)	2033(3)	7931(2)	4955(1)	16(1)
C(1)	-1864(3)	8033(2)	6918(2)	15(1)
C(2)	-744(3)	7443(2)	6369(2)	15(1)
C(3)	940(3)	7172(2)	6826(2)	12(1)
C(4)	1444(3)	7520(2)	7839(2)	12(1)
C(5)	3750(3)	6139(2)	8272(2)	12(1)
C(6)	5737(3)	7165(2)	9197(2)	17(1)
C(7)	4366(3)	7865(2)	8929(2)	14(1)
C(8)	4159(3)	9076(2)	9132(2)	19(1)
C(9)	2771(3)	5267(2)	7635(2)	12(1)
C(10)	2080(3)	6484(2)	6240(2)	12(1)
C(11)	2264(3)	6836(2)	5168(2)	13(1)
C(12)	2297(3)	8259(3)	4006(2)	19(1)
C(13)	2764(3)	7536(2)	3271(2)	20(1)
C(14)	2999(3)	6408(2)	3507(2)	22(1)

C(15)	2745(3)	6053(2)	4475(2)	19(1)
C(16)	3417(3)	4067(2)	7808(2)	14(1)
C(17)	2268(3)	3324(3)	7070(2)	20(1)
C(18)	2680(3)	2085(2)	7127(2)	17(1)
C(19)	1984(4)	359(2)	6277(3)	29(1)
C(20)	324(3)	8166(2)	8354(2)	15(1)
C(21)	-1338(3)	8426(2)	7891(2)	16(1)
Cl(1)	8473(1)	4573(1)	8670(1)	25(1)
O(3)	11847(2)	5057(2)	10155(1)	30(1)
C(22)	11733(4)	6161(3)	10571(2)	29(1)
C(23)	10127(4)	6328(3)	11098(2)	27(1)

Примечание:  $U(\text{экв.})$  определяют как одну треть следа ортогонализированного тензора  $U^{ij}$ .

Таблица 3: Данные параметра анизотропического сдвига неводородных атомов ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для этанолата соединения формулы I, где R представляет собой метил

No. атома	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
Br(1)	10(1)	18(1)	30(1)	5(1)	-2(1)	1(1)
O(1)	33(1)	10(1)	28(1)	-4(1)	-4(1)	2(1)
O(2)	25(1)	15(1)	30(1)	4(1)	-2(1)	1(1)
N(1)	11(1)	10(1)	12(1)	-1(1)	2(1)	0(1)
N(2)	12(1)	14(1)	16(1)	2(1)	0(1)	3(1)
N(3)	14(1)	10(1)	12(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
N(4)	17(1)	15(1)	16(1)	2(1)	-1(1)	-1(1)
C(1)	9(1)	14(2)	22(1)	2(1)	0(1)	0(1)
C(2)	16(1)	11(1)	16(1)	1(1)	-1(1)	-1(1)
C(3)	13(1)	8(1)	14(1)	0(1)	1(1)	-1(1)
C(4)	10(1)	10(1)	14(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C(5)	13(1)	10(1)	12(1)	1(1)	3(1)	1(1)
C(6)	16(1)	18(1)	15(1)	0(1)	-2(1)	-4(1)
C(7)	14(1)	16(1)	10(1)	-1(1)	0(1)	-2(1)
C(8)	20(1)	13(1)	22(1)	-3(1)	-1(1)	-2(1)
C(9)	14(1)	11(1)	12(1)	1(1)	1(1)	1(1)
C(10)	12(1)	10(1)	14(1)	-1(1)	-1(1)	-4(1)
C(11)	12(1)	13(1)	13(1)	0(1)	-1(1)	0(1)



C(12)	19(1)	18(1)	21(1)	9(1)	-1(1)	-4(2)
C(13)	19(1)	26(1)	14(1)	6(1)	2(1)	-2(1)
C(14)	26(1)	23(1)	16(1)	-2(1)	4(1)	3(1)
C(15)	24(1)	16(1)	18(1)	1(1)	2(1)	3(1)
C(16)	16(1)	11(1)	16(1)	3(1)	1(1)	1(1)
C(17)	25(1)	9(1)	25(1)	0(1)	-5(1)	3(1)
C(18)	16(1)	11(1)	24(1)	1(1)	5(1)	-2(1)
C(19)	31(2)	11(1)	45(2)	-5(1)	-1(1)	3(1)
C(20)	17(1)	12(1)	15(1)	-1(1)	3(1)	-2(1)
C(21)	14(1)	11(1)	23(1)	-2(1)	7(1)	2(1)
Cl(1)	16(1)	26(1)	32(1)	-12(1)	-1(1)	3(1)
O(3)	22(1)	40(1)	26(1)	-5(1)	-3(1)	9(1)
C(22)	34(2)	31(2)	22(1)	2(1)	7(1)	-3(1)
C(23)	27(1)	26(2)	27(1)	-3(1)	1(1)	2(1)

Таблица 4: Данные координат водородных атомов ( $\times 10^4$ ) и эквивалентного параметра изотропического сдвига ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для этанолата соединения формулы I, где R представляет собой метил

№. атома водорода	x	y	z	U(экв.)
H(2)	6024	5542	8856	17
H(2A)	-1108	7227	5701	18
H(6)	6775	7361	9593	20
H(8A)	3702	9449	8512	28
H(8B)	5276	9392	9382	28
H(8C)	3364	9174	9632	28
H(9)	1536	5300	7748	15
H(12)	2155	9015	3840	23
H(13)	2919	7800	2625	24
H(14)	3320	5903	3026	26
H(15)	2893	5302	4658	23
H(16A)	4631	4008	7684	17
H(16B)	3331	3840	8506	17
H(17A)	1060	3427	7193	24
H(17B)	2364	3580	6382	24
H(19A)	1305	76	5673	44

H(19B)	1577	28	6868	44
H(19C)	3194	171	6262	44
H(20)	693	8423	9010	18
H(21)	-2090	8859	8230	19
H(3)	10946	4916	9780	45
H(22A)	11727	6706	10026	35
H(22B)	12763	6299	11054	35
H(23A)	9102	6175	10629	40
H(23B)	10090	7089	11333	40
H(23C)	10164	5827	11669	40

Таблица 5: Данные длины связи (Å) и угла связи (°) для этанолата соединения формулы I, где R представляет собой метил

Связь	Длина связи (угол связи°)	Связь	Длина связи Å (угол связи°)
Br(1)-C(1)	1,899(2)	N(1)-C(5)	1,359(3)
O(1)-C(18)	1,348(3)	N(1)-C(7)	1,408(3)
O(1)-C(19)	1,443(3)	N(2)-C(5)	1,330(3)
O(2)-C(18)	1,198(3)	N(2)-C(6)	1,379(3)
N(1)-C(4)	1,427(3)	N(3)-C(9)	1,480(3)
N(3)-C(10)	1,281(3)	C(2)-C(3)	1,400(3)
N(4)-C(11)	1,342(3)	C(3)-C(4)	1,410(3)
N(4)-C(12)	1,352(3)	C(3)-C(10)	1,484(3)
C(1)-C(2)	1,382(3)	C(4)-C(20)	1,393(3)
C(1)-C(21)	1,383(3)	C(5)-C(9)	1,484(3)
C(6)-C(7)	1,358(4)	C(12)-C(13)	1,379(4)
C(7)-C(8)	1,481(4)	C(13)-C(14)	1,386(4)
C(9)-C(16)	1,522(3)	C(14)-C(15)	1,383(3)
C(10)-C(11)	1,498(3)	C(16)-C(17)	1,520(3)
C(11)-C(15)	1,390(3)	C(17)-C(18)	1,510(4)
C(20)-C(21)	1,385(3)	C(18)-O(1)-C(19)	116,5(2)
O(3)-C(22)	1,432(4)	C(5)-N(1)-C(4)	122,0(2)
C(22)-C(23)	1,502(4)	C(5)-N(1)-C(7)	109,57(19)
C(7)-N(1)-C(4)	128,4(2)	C(2)-C(1)-C(21)	121,9(2)
C(5)-N(2)-C(6)	109,2(2)	C(21)-C(1)-Br(1)	119,90(17)

C(10)-N(3)-C(9)	117,0(2)	C(1)-C(2)-C(3)	119,7(2)
C(11)-N(4)-C(12)	116,5(2)	C(2)-C(3)-C(4)	118,4(2)
C(2)-C(1)-Br(1)	118,20(17)	C(2)-C(3)-C(10)	118,5(2)
C(4)-C(3)-C(10)	123,0(2)	N(2)-C(5)-N(1)	107,4(2)
C(3)-C(4)-N(1)	119,2(2)	N(2)-C(5)-C(9)	130,7(2)
C(20)-C(4)-N(1)	120,1(2)	C(7)-C(6)-N(2)	109,1(2)
C(20)-C(4)-C(3)	120,7(2)	N(1)-C(7)-C(8)	124,7(2)
N(1)-C(5)-C(9)	121,7(2)	C(6)-C(7)-N(1)	104,7(2)
C(6)-C(7)-C(8)	130,4(2)	N(3)-C(10)-C(11)	116,8(2)
N(3)-C(9)-C(5)	104,79(18)	C(3)-C(10)-C(11)	117,8(2)
N(3)-C(9)-C(16)	109,69(19)	N(4)-C(11)-C(10)	116,4(2)
C(5)-C(9)-C(16)	116,00(19)	N(4)-C(11)-C(15)	123,6(2)
N(3)-C(10)-C(3)	125,3(2)	C(15)-C(11)-C(10)	119,9(2)
N(4)-C(12)-C(13)	123,6(3)	C(18)-C(17)-C(16)	115,8(2)
C(12)-C(13)-C(14)	119,1(2)	O(1)-C(18)-C(17)	109,3(2)
C(15)-C(14)-C(13)	118,4(2)	O(2)-C(18)-O(1)	124,2(2)
C(14)-C(15)-C(11)	118,8(2)	O(2)-C(18)-C(17)	126,6(2)
C(17)-C(16)-C(9)	107,3(2)	C(21)-C(20)-C(4)	120,0(2)
C(1)-C(21)-C(20)	119,1(2)	O(3)-C(22)-C(23)	113,0(2)

Таблица 6: Данные торсионного угла связи ( $^{\circ}$ ) для этанолата соединения формулы I, где R представляет собой метил

Связь	Торсионный угол ( $^{\circ}$ )	Связь	Торсионный угол ( $^{\circ}$ )
Br(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-174,59(17)	N(2)-C(5)-C(9)-N(3)	-102,1(3)
Br(1)-C(1)-C(21)-C(20)	174,62(19)	N(2)-C(5)-C(9)-C(16)	19,0(3)
N(1)-C(4)-C(20)-C(21)	-176,5(2)	N(2)-C(6)-C(7)-N(1)	-0,1(3)
N(1)-C(5)-C(9)-N(3)	71,7(3)	N(2)-C(6)-C(7)-C(8)	-176,9(2)
N(1)-C(5)-C(9)-C(16)	-167,2(2)	N(3)-C(9)-C(16)-C(17)	-60,3(2)
N(3)-C(10)-C(11)-N(4)	-153,5(2)	C(1)-C(2)-C(3)-C(10)	176,7(2)
N(3)-C(10)-C(11)-C(15)	23,0(3)	C(2)-C(1)-C(21)-C(20)	-3,8(4)
N(4)-C(11)-C(15)-C(14)	-0,2(4)	C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	176,6(2)
N(4)-C(12)-C(13)-C(14)	-0,7(4)	C(2)-C(3)-C(4)-C(20)	-3,2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0,4(3)	C(2)-C(3)-C(10)-N(3)	-130,2(3)
C(2)-C(3)-C(10)-C(11)	49,3(3)	C(4)-N(1)-C(5)-C(9)	3,2(3)

C(3)-C(4)-C(20)-C(21)	3,3(4)	C(4)-N(1)-C(7)-C(6)	-178,4(2)
C(3)-C(10)-C(11)-N(4)	26,9(3)	C(4)-N(1)-C(7)-C(8)	-1,4(4)
C(3)-C(10)-C(11)-C(15)	-156,5(2)	C(4)-C(3)-C(10)-N(3)	46,7(4)
C(4)-N(1)-C(5)-N(2)	178,27(19)	C(4)-C(3)-C(10)-C(11)	-133,8(2)
C(4)-C(20)-C(21)-C(1)	0,2(4)	C(5)-N(2)-C(6)-C(7)	-0,4(3)
C(5)-N(1)-C(4)-C(3)	-44,1(3)	C(5)-C(9)-C(16)-C(17)	-178,74(19)
C(5)-N(1)-C(4)-C(20)	135,7(2)	C(6)-N(2)-C(5)-N(1)	0,7(3)
C(5)-N(1)-C(7)-C(6)	0,6(3)	C(6)-N(2)-C(5)-C(9)	175,1(2)
C(5)-N(1)-C(7)-C(8)	177,6(2)	C(7)-N(1)-C(4)-C(3)	134,8(2)
C(7)-N(1)-C(4)-C(20)	-45,4(3)	C(9)-C(16)-C(17)-C(18)	-179,3(2)
C(7)-N(1)-C(5)-N(2)	-0,8(2)	C(10)-N(3)-C(9)-C(5)	-70,0(2)
C(7)-N(1)-C(5)-C(9)	-175,84(19)	C(10)-N(3)-C(9)-C(16)	164,8(2)
C(9)-N(3)-C(10)-C(3)	-1,6(4)	C(10)-C(3)-C(4)-N(1)	-0,3(3)
C(9)-N(3)-C(10)-C(11)	178,83(19)	C(10)-C(3)-C(4)-C(20)	179,9(2)
C(10)-C(11)-C(15)-C(14)	-176,5(2)	C(13)-C(14)-C(15)-C(11)	0,1(4)
C(11)-N(4)-C(12)-C(13)	0,5(3)	C(16)-C(17)-C(18)-O(1)	-168,7(2)
C(12)-N(4)-C(11)-C(10)	176,34(19)	C(16)-C(17)-C(18)-O(2)	12,9(4)
C(12)-N(4)-C(11)-C(15)	-0,1(3)	C(19)-O(1)-C(18)-O(2)	1,1(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0,3(4)	C(19)-O(1)-C(18)-C(17)	-177,4(2)
C(21)-C(1)-C(2)-C(3)	3,9(4)		

**В: Получение гидрохлорида соединения формулы П-2 (соединения формулы I, где R представляет собой этил)**

**В-1: Использование раствора В, который может образовывать HCl, в качестве донора HCl А**

**Пример 7: Использование раствора ацетилхлорида-абсолютного этанола**

Соединение формулы П-2 (1,38 г, 3 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (5 мл) при 13°C, и затем раствор абсолютного этанола (5 мл), содержащий ацетил хлорид (3 ммоль), добавляли по каплям и подвергали реакции в течение ночи. Затем, МТВЕ (45 мл) добавляли по каплям к вышеуказанной реакционной смеси, подвергали реакции в течение 0,5 час, и затем фильтровали. Фильтрационный осадок растворяли в 30 мл абсолютного этанола, обесцвечивали при 50°C в течение 0,5 час, и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и осадок растворяли с использованием абсолютного этанола (12 мл) при 50°C, и затем МТВЕ (6 мл) добавляли к этому по каплям. Раствор становился мутным, и его перемешивали в течение 0,5 час. МТВЕ (82 мл) добавляли по каплям к вышеуказанной смеси. Затем, ее охлаждали до -8°C и перемешивали в течение 1 час, и затем фильтровали. Фильтрационный осадок подвергали пульпированию с эфиром (25 мл) в течение 1,5 час, и

затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением 1,3 г белого твердого вещества, с выходом 92%, чистотой: 99,73%, т.плавл.: 160-163°C. Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,24% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 7,31% (масс./масс.). См. на ФИГ. 5 паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла.

#### **Пример 8: Использование раствора ацетилхлорида-изопропанола**

Применительно к операции из примера 7, целевое соединение получали посредством кристаллизации при 20°C, с использованием соединения формулы II-2 и раствора ацетилхлорида-безводного изопропанола в качестве исходных материалов (с молярным соотношением 1:1). См. На ФИГ. 6 паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла. Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,24% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 7,21% (масс./масс.).

#### **В-2: Использование раствора HCl-безводного спирта в качестве донора HCl А**

#### **Пример 9: Использование раствора HCl-безводного этанола**

Соединение формулы II-2 (1,38 г, 3 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (5 мл) при 13°C, и затем 1,2 г абсолютного этанола-HCl (содержание HCl 8,87%) (с молярным количеством HCl 3 ммоль) добавляли к этому по каплям, и подвергали реакции в течение 0,5 час. Затем, МТВЕ (45 мл) добавляли по каплям к вышеуказанной реакционной смеси, подвергали реакции в течение 0,5 час, и затем фильтровали. Фильтрационный осадок растворяли в 30 мл абсолютного этанола, обесцвечивали при 50°C в течение 0,5 час, и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и осадок растворяли с использованием абсолютного этанола (12 мл) при 50°C, и затем МТВЕ (60 мл) добавляли к этому по каплям. Раствор становился мутным, и его перемешивали в течение 0,5 час. Затем МТВЕ (82 мл) добавляли по каплям. Затем, его охлаждали до -8°C и перемешивали в течение 1 час, смесь фильтровали, и фильтрационный осадок подвергали образованию взвеси с использованием эфира (25 мл) в течение 1,5 час, и затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением 1,3 г белого твердого вещества, с выходом 92%, чистотой: 99,89%, т.плавл.: 162-165°C. Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,24% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 7,15% (масс./масс.). См. на ФИГ. 7 паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла.

Применительно к операции из примера 9, получали другую партию кристаллов соединения формулы I, где R представляет собой этил. Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла показан на ФИГ. 8.

#### **Пример 10: Использование раствора HCl-безводного этанола**

Применительно к операции из примера 9, использовали растворитель для кристаллизации этанол: метил-трет-бутиловый эфир=1:7 (об./об.), и получали кристалл соединения формулы I, где R представляет собой этил. Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,24% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 7,19% (масс./масс.). См. на ФИГ. 9 паттерн рентгеновской порошковой

дифракции кристалла.

### **В-3: Использование гидрохлорида аминокислоты в качестве донора HCl А**

#### **Пример 11: Использование гидрохлорида глицина**

Гидрохлорид глицина (2,46 г, 22 ммоль) добавляли в абсолютном этаноле (50 мл) при 60°C, и затем раствор абсолютного этанола (15 мл), содержащий соединение формулы II-2 (5 г, 11 ммоль), добавляли по каплям в течение 5 минут, и позволяли прохождение реакции в течение 0,5 час. Реакционную смесь охлаждали до -20°C и поддерживали в течение ночи, и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и осадок растворяли в абсолютном этаноле (50 мл), обесцвечивали при 55-60°C в течение 0,5 час, и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок растворяли в абсолютном этаноле (20 мл) при 60°C. Бутил-трет-бутиловый эфир (140 мл) добавляли по каплям. Затем это охлаждали до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи, и фильтровали. Фильтрационный осадок сушили для получения целевого продукта. Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,24% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 6,82% (масс./масс.). См. на ФИГ. 10 паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла.

Применительно к операции из примера 11, получали другую партию кристаллов соединения формулы I, где R представляет собой этил. Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла показан на ФИГ. 11.

#### **Пример 12: Использование гидрохлорида глицина**

Гидрохлорид глицина (2,46 г, 22 ммоль) добавляли в абсолютном этаноле (50 мл) при 60°C, и затем раствор абсолютного этанола (15 мл), содержащий соединение формулы II-2 (5 г, 11 ммоль), добавляли по каплям в течение 5 минут, и позволяли прохождение реакции в течение 0,5 час. Это охлаждали до -20°C и поддерживали в течение ночи, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и осадок растворяли в абсолютном этаноле (50 мл), обесцвечивали при 55-60°C в течение 0,5 час, и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и осадок растворяли с использованием абсолютного этанола (25 мл) при 60°C, и этилацетат (240 мл) добавляли к этому по каплям. Затем это охлаждали до -40°C, перемешивали в течение 2 час, и фильтровали. Осадок растворяли в абсолютном этаноле (25 мл) при 50°C, и метил-трет-бутиловый эфир (150 мл) добавляли к этому по каплям. Затем это охлаждали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 час, и фильтровали. Фильтрационный осадок сушили для получения целевого продукта. Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,24% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 7,02% (масс./масс.). См. на ФИГ. 12 паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла.

Применительно к операции из примера 12, получали другую партию кристаллов соединения формулы I, где R представляет собой этил. Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла показан на ФИГ. 13.

#### **Пример 13: Получение соединения формулы I, где R представляет собой этил, с использованием гидрохлорида валина**

Применительно к операции из примера 11, целевой продукт получали посредством

кристаллизации при  $-10^{\circ}\text{C}$  с использованием соединения формулы II-2 и гидрохлорида валина в качестве исходных материалов (с молярным соотношением 1:1,5), и этанола и изопропилового эфира в качестве растворителя для кристаллизации. Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,24% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 6,74% (масс./масс.).

**Пример 14: Получение соединения формулы I, где R представляет собой этил**

Применительно к операции из примера 11, целевое соединение получали с использованием соединения формулы II-2 и гидрохлорида аланина в качестве исходных материалов (с молярным соотношением 1:3). Теоретическое значение содержания иона хлорида составляло 7,24% (масс./масс.), и измеренное значение составляло 6,63% (масс./масс.).

**Пример 15: Получение и структурная характеристика соединения формулы I, где R представляет собой этил**

Гидрохлорид II-2, полученный в примере 9, подвергали перекристаллизации с использованием этанола и метил-трет-бутилового эфира, и позволяли стоять при комнатной температуре в течение 4 суток. Кристаллы собирали и подвергали эксперименту рентгеновской дифракции монокристаллов. Параметры кристалла показаны в таблицах 7-12 ниже.

Таблица 7: Данные кристалла и данные уточнения структуры кристалла этанолата соединения формулы I, где R представляет собой этил

Точность связи:	C-C=0,0051 Å		Длина волны=1,54184
Ячейка:	a=7,3774 (1)	b=12,7332 (2)	c=27,1779 (4)
	альфа=90	бета=90	гамма=90
Температура:	150 K		
	Рассчитано		Зарегистрировано
Объем	2553,04 (6)		2553,04 (6)
Пространственная группа	P 21 21 21		P 21 21 21
	Холловская группа		P 2ac 2ab
Формула группы	C22 H22 Br N4 O2, C2		C22 H22 Br N4 O2, C2
	H6 O, Cl		H6 O, Cl
Суммарная формула	C24 H28 Br Cl N4 O3		C24 H28 Br Cl N4 O3
Mr	535,85		535,85
Dx, г см-3	1,394		1,394
Z	4		4
Mu (мм-1)	3,419		3,419
F000	1104,0		1104,0

F000'	1105,42	
h, k, l <sub>макс.</sub>	9,15,33	8,15,33
Nэт.	5191 [2937]	4625
T <sub>мин</sub> , T <sub>макс</sub>		0,276, 1,000
T <sub>мин</sub> '		

Способ коррекции = # Зарегистрированные пределы T: T<sub>мин</sub>=0,276 T<sub>макс</sub>=1,000

Коррекция поглощения=MULTI-SCAN

Полнота данных=1,56/0,89

Theta (макс) = 74,052

R (отражений) = 0,0303 (4503)

wR2 (отражений) = 0,0795 (4625)

S=1,035

N<sub>пар</sub>=302

Таблица 8: Данные координат неводородных атомов ( $\times 10^4$ ) и эквивалентного параметра изотропического сдвига ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для этанолата соединения формулы I, где R представляет собой этил

Но. атома	x	y	z	U(экв.)
Br(1)	-3552(1)	10601(1)	5747(1)	37(1)
O(1)	4576(6)	4196(2)	6487(2)	73(1)
N(1)	3579(4)	9375(2)	6716(1)	24(1)
N(2)	5735(4)	8340(2)	6948(1)	28(1)
O(3)	2760(4)	4013(2)	5838(1)	46(1)
N(4)	2822(4)	9849(2)	5048(1)	31(1)
N(3)	3572(4)	7810(2)	5886(1)	24(1)
C(11)	2919(4)	8840(3)	5178(1)	23(1)
C(7)	4778(5)	9987(3)	6995(1)	28(1)
C(2)	-125(4)	9623(2)	5794(1)	24(1)
C(22)	-855(5)	10674(3)	6501(1)	29(1)
C(16)	3957(5)	6435(3)	6506(1)	28(1)
C(3)	1528(4)	9324(2)	6006(1)	24(1)
C(6)	6102(5)	9324(3)	7136(1)	31(1)
C(4)	1938(4)	9694(2)	6478(1)	23(1)
C(1)	-1287(5)	10272(2)	6046(1)	27(1)
C(5)	4197(5)	8375(3)	6699(1)	25(1)



C(10)	2729(4)	8615(2)	5715(1)	24(1)
C(21)	759(5)	10376(3)	6721(1)	27(1)
C(8)	4561(5)	11133(3)	7077(1)	34(1)
C(15)	3156(5)	8029(3)	4848(1)	33(1)
C(14)	3266(6)	8272(3)	4351(1)	39(1)
C(9)	3279(4)	7547(2)	6409(1)	24(1)
C(12)	2931(5)	10065(3)	4565(1)	34(1)
C(18)	3569(6)	4567(3)	6194(1)	38(1)
C(13)	3142(5)	9305(3)	4208(1)	34(1)
C(17)	2968(5)	5690(3)	6167(1)	36(1)
C(19)	3152(8)	2898(3)	5820(2)	60(1)
C(20)	1904(10)	2421(3)	5460(2)	74(2)
O(2)	12010(4)	7592(3)	7610(1)	50(1)
C(23)	11583(7)	8592(3)	7804(2)	48(1)
C(24)	10366(10)	8548(4)	8231(2)	83(2)
Cl(1)	8848(1)	6748(1)	6988(1)	34(1)

Примечание:  $U(\text{экв.})$  определяют как одну треть следа ортогонализированного тензора  $U^{ij}$ .

Таблица 9: Данные параметра изотропического сдвига неводородных атомов ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) этаната соединения формулы I, где R представляет собой этил

No. атома	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
Br(1)	30(1)	42(1)	39(1)	4(1)	-2(1)	9(1)
O(1)	88(3)	35(2)	96(3)	4(2)	-51(2)	17(2)
N(1)	25(1)	27(1)	21(1)	-2(1)	-1(1)	-6(1)
N(2)	25(1)	33(2)	27(1)	4(1)	-2(1)	0(1)
O(3)	68(2)	21(1)	49(2)	-3(1)	-9(2)	12(1)
N(4)	42(2)	25(1)	25(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
N(3)	28(1)	23(1)	22(1)	-1(1)	1(1)	2(1)
C(11)	21(2)	25(2)	23(1)	-2(1)	0(1)	1(1)
C(7)	29(2)	36(2)	21(1)	-5(1)	2(1)	-8(2)
C(2)	26(2)	20(1)	26(1)	1(1)	1(1)	-3(1)
C(22)	31(2)	23(2)	34(2)	-3(1)	9(1)	0(1)
C(16)	26(2)	29(2)	30(2)	2(1)	-3(1)	1(1)
C(3)	26(2)	21(1)	25(1)	-2(1)	2(1)	-2(1)

C(6)	27(2)	39(2)	27(1)	-3(1)	-4(1)	-6(2)
C(4)	22(2)	24(2)	23(1)	-2(1)	1(1)	-2(1)
C(1)	24(2)	24(1)	34(2)	4(1)	4(1)	-4(1)
C(5)	27(2)	28(2)	21(1)	0(1)	2(1)	-1(1)
C(10)	26(2)	22(1)	24(1)	-3(1)	1(1)	-2(1)
C(21)	28(2)	27(2)	25(1)	-5(1)	3(1)	-3(1)
C(8)	32(2)	36(2)	34(2)	-13(2)	2(2)	-8(2)
C(15)	46(2)	27(2)	27(2)	-4(1)	3(2)	8(2)
C(14)	50(2)	40(2)	26(2)	-9(1)	1(2)	8(2)
C(9)	24(2)	25(2)	24(1)	2(1)	2(1)	2(1)
C(12)	44(2)	31(2)	27(2)	6(1)	0(2)	-1(2)
C(18)	43(2)	25(2)	46(2)	3(2)	-6(2)	5(2)
C(13)	33(2)	45(2)	24(1)	2(2)	0(1)	-2(2)
C(17)	42(2)	22(2)	45(2)	2(2)	-13(2)	3(2)
C(19)	85(4)	21(2)	73(3)	-7(2)	-4(3)	17(2)
C(20)	127(5)	24(2)	72(3)	-10(2)	-6(4)	4(3)
O(2)	37(2)	65(2)	47(2)	-18(1)	-12(1)	14(1)
C(23)	49(2)	43(2)	50(2)	4(2)	2(2)	-7(2)
C(24)	116(5)	50(3)	81(4)	-28(3)	49(4)	-19(3)
Cl(1)	28(1)	42(1)	30(1)	-4(1)	0(1)	0(1)

Таблица 10: Данные координат водородных атомов ( $\times 10^4$ ) и эквивалентного параметра изотропического сдвига ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) этаната соединения формулы I, где R представляет собой этил

№. атома водорода	x	y	z	U(экв.)
H(2)	6416	7778	6987	34
H(2A)	-443	9376	5476	29
H(22)	-1652	11149	6662	35
H(16A)	5278	6396	6444	34
H(16B)	3731	6240	6853	34
H(6)	7121	9503	7333	37
H(21)	1064	10636	7038	32
H(8A)	4204	11472	6768	51
H(8B)	5713	11430	7191	51
H(8C)	3623	11253	7326	51

H(15)	3242	7322	4958	40
H(14)	3424	7733	4113	47
H(9)	1950	7574	6480	29
H(12)	2860	10778	4464	41
H(13)	3200	9492	3870	41
H(17A)	1658	5721	6245	44
H(17B)	3123	5938	5825	44
H(19A)	2972	2579	6148	71
H(19B)	4425	2782	5718	71
H(20A)	2128	2722	5134	112
H(20B)	649	2563	5558	112
H(20C)	2105	1660	5449	112
H(2B)	11129	7368	7445	74
H(23A)	11005	9020	7544	57
H(23B)	12720	8948	7902	57
H(24A)	9274	8150	8145	124
H(24B)	10026	9262	8328	124
H(24C)	10986	8201	8506	124

Таблица 11: Данные длины связи (Å) и угол связи (°) для этанолата соединения формулы I, в котором R представляет собой этил

Связь	Длина связи Å (угол связи°)	Связь	Длина связи Å (угол связи°)
Br(1)-C(1)	1,904(4)	O(1)-C(18)	1,186(5)
N(1)-C(7)	1,402(4)	N(1)-C(4)	1,431(4)
N(1)-C(5)	1,354(4)	N(2)-C(6)	1,380(4)
N(2)-C(5)	1,321(4)	O(3)-C(18)	1,340(5)
O(3)-C(19)	1,450(4)	N(4)-C(11)	1,334(4)
N(4)-C(12)	1,345(4)	N(3)-C(10)	1,286(4)
N(3)-C(9)	1,478(4)	C(11)-C(10)	1,493(4)
C(11)-C(15)	1,380(5)	C(7)-C(6)	1,347(5)
C(7)-C(8)	1,485(5)	C(2)-C(3)	1,401(4)
C(2)-C(1)	1,373(4)	C(22)-C(1)	1,376(5)
C(22)-C(21)	1,386(5)	C(16)-C(9)	1,523(4)
C(16)-C(17)	1,509(5)	C(3)-C(4)	1,401(4)

C(3)-C(10)	1,491(4)	C(4)-C(21)	1,395(4)
C(5)-C(9)	1,481(4)	C(15)-C(14)	1,390(5)
C(14)-C(13)	1,374(5)	C(12)-C(13)	1,379(5)
C(18)-C(17)	1,498(5)	C(19)-C(20)	1,474(7)
O(2)-C(23)	1,415(5)	C(23)-C(24)	1,468(7)
C(7)-N(1)-C(4)	128,3(3)	C(18)-O(3)-C(19)	116,8(3)
C(5)-N(1)-C(7)	109,2(3)	C(11)-N(4)-C(12)	116,9(3)
C(5)-N(1)-C(4)	122,5(3)	C(10)-N(3)-C(9)	117,2(3)
C(5)-N(2)-C(6)	109,1(3)	N(4)-C(11)-C(10)	116,1(3)
N(4)-C(11)-C(15)	123,7(3)	C(6)-C(7)-C(8)	130,7(3)
C(15)-C(11)-C(10)	120,2(3)	C(1)-C(2)-C(3)	120,2(3)
N(1)-C(7)-C(8)	124,0(3)	C(1)-C(22)-C(21)	119,0(3)
C(6)-C(7)-N(1)	105,2(3)	C(17)-C(16)-C(9)	108,7(3)
C(2)-C(3)-C(4)	118,2(3)	C(3)-C(4)-N(1)	120,1(3)
C(2)-C(3)-C(10)	117,7(3)	C(21)-C(4)-N(1)	119,4(3)
C(4)-C(3)-C(10)	124,1(3)	C(21)-C(4)-C(3)	120,5(3)
C(7)-C(6)-N(2)	108,8(3)	C(2)-C(1)-Br(1)	117,9(2)
C(2)-C(1)-C(22)	121,8(3)	N(2)-C(5)-C(9)	129,9(3)
C(22)-C(1)-Br(1)	120,3(3)	N(3)-C(10)-C(11)	117,4(3)
N(1)-C(5)-C(9)	122,2(3)	N(3)-C(10)-C(3)	125,4(3)
N(2)-C(5)-N(1)	107,7(3)	C(3)-C(10)-C(11)	117,2(3)
C(22)-C(21)-C(4)	120,2(3)	C(22)-C(21)-C(4)	120,2(3)
C(11)-C(15)-C(14)	118,2(3)	C(11)-C(15)-C(14)	118,2(3)
C(13)-C(14)-C(15)	119,0(3)	C(13)-C(14)-C(15)	119,0(3)
N(3)-C(9)-C(16)	109,1(2)	N(3)-C(9)-C(16)	109,1(2)
C(22)-C(21)-C(4)	120,2(3)	N(3)-C(9)-C(5)	106,5(3)
C(11)-C(15)-C(14)	118,2(3)	C(5)-C(9)-C(16)	114,8(3)
C(13)-C(14)-C(15)	119,0(3)	N(4)-C(12)-C(13)	123,4(3)
N(3)-C(9)-C(16)	109,1(2)	O(1)-C(18)-O(3)	123,6(3)
O(1)-C(18)-C(17)	126,8(4)	C(18)-C(17)-C(16)	115,3(3)
O(3)-C(18)-C(17)	109,6(3)	O(3)-C(19)-C(20)	107,5(4)
C(14)-C(13)-C(12)	118,7(3)	O(2)-C(23)-C(24)	113,4(4)

Таблица 12: Данные торсионного угла связи ( $^{\circ}$ ) для этанолата соединения формулы I, где R представляет собой этил

Связь	Торсионный угол (°)	Связь	Торсионный угол (°)
O(1)-C(18)-C(17)-C(16)	8,9(7)	N(1)-C(5)-C(9)-C(16)	-169,6(3)
N(1)-C(7)-C(6)-N(2)	0,3(4)	N(2)-C(5)-C(9)-N(3)	-105,1(4)
N(1)-C(4)-C(21)-C(22)	-178,5(3)	N(2)-C(5)-C(9)-C(16)	15,8(5)
N(1)-C(5)-C(9)-N(3)	69,5(4)	O(3)-C(18)-C(17)-C(16)	-172,3(3)
N(4)-C(11)-C(10)-N(3)	-149,5(3)	C(11)-N(4)-C(12)-C(13)	-0,3(6)
N(4)-C(11)-C(10)-C(3)	32,4(4)	C(11)-C(15)-C(14)-C(13)	0,3(6)
N(4)-C(11)-C(15)-C(14)	-1,3(6)	C(7)-N(1)-C(4)-C(3)	138,6(3)
N(4)-C(12)-C(13)-C(14)	-0,7(6)	C(7)-N(1)-C(4)-C(21)	-41,4(4)
C(7)-N(1)-C(5)-N(2)	-1,0(3)	C(2)-C(3)-C(10)-N(3)	-135,7(3)
C(7)-N(1)-C(5)-C(9)	-176,7(3)	C(2)-C(3)-C(10)-C(11)	42,2(4)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	177,6(3)	C(3)-C(2)-C(1)-Br(1)	-177,5(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(21)	-2,5(4)	C(3)-C(2)-C(1)-C(22)	2,1(5)
C(3)-C(4)-C(21)-C(22)	1,6(5)	C(4)-N(1)-C(7)-C(8)	-2,6(5)
C(6)-N(2)-C(5)-N(1)	1,2(3)	C(4)-N(1)-C(5)-N(2)	179,4(2)
C(6)-N(2)-C(5)-C(9)	176,4(3)	C(4)-N(1)-C(5)-C(9)	3,7(4)
C(4)-N(1)-C(7)-C(6)	-180,0(3)	C(4)-C(3)-C(10)-N(3)	43,3(5)
C(4)-C(3)-C(10)-C(11)	-138,8(3)	C(5)-N(1)-C(7)-C(6)	0,4(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0,7(4)	C(5)-N(1)-C(7)-C(8)	177,8(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(10)	179,8(3)	C(5)-N(1)-C(4)-C(3)	-41,9(4)
C(1)-C(22)-C(21)-C(4)	1,2(5)	C(5)-N(1)-C(4)-C(21)	138,2(3)
C(5)-N(2)-C(6)-C(7)	-0,9(4)	C(10)-C(3)-C(4)-N(1)	-1,4(5)
C(10)-N(3)-C(9)-C(16)	165,0(3)	C(10)-C(3)-C(4)-C(21)	178,5(3)
C(10)-N(3)-C(9)-C(5)	-70,5(4)	C(21)-C(22)-C(1)-Br(1)	176,5(2)
C(10)-C(11)-C(15)-C(14)	177,9(3)	C(21)-C(22)-C(1)-C(2)	-3,1(5)
C(8)-C(7)-C(6)-N(2)	-176,9(3)	C(9)-N(3)-C(10)-C(11)	-175,9(3)
C(15)-C(11)-C(10)-N(3)	31,3(5)	C(9)-N(3)-C(10)-C(3)	2,0(5)
C(15)-C(11)-C(10)-C(3)	-146,8(3)	C(9)-C(16)-C(17)-C(18)	176,3(3)
C(15)-C(14)-C(13)-C(12)	0,6(6)	C(12)-N(4)-C(11)-C(10)	-177,9(3)
C(12)-N(4)-C(11)-C(15)	1,3(6)	C(17)-C(16)-C(9)-C(5)	-177,2(3)
C(18)-O(3)-C(19)-C(20)	170,6(4)	C(19)-O(3)-C(18)-O(1)	0,6(7)
C(17)-C(16)-C(9)-N(3)	-57,7(4)	C(19)-O(3)-C(18)-C(17)	-178,2(4)

**Пример 16: Тестирование стабильности гидрохлорида производного**

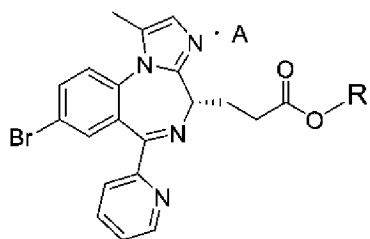
### бензодиазепина

Соединение формулы I, полученное в вышеуказанных примерах, выбирали и помещали в условиях 40°C, RH75% и 25°C, RH60% для тестирования стабильности способом ускоренного старения и тестирования длительной стабильности после упаковки. Наблюдали изменения продукта деградации (CNS-7054) в этих соединениях в течение 6 месяцев, и результаты показаны в таблице 13 ниже.

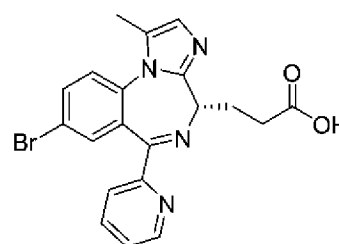
Таблица 13: Данные тестирования стабильности гидрохлорида производного бензодиазепина

R	Содержание аминокислоты	Изменение CNS-7054	
		Ускоренный эксперимент (40°C, RH75%)	Длительный эксперимент (25°C, RH60%)
Метил	Нет	Не увеличено	Не увеличено
Метил	2% глицин	Не увеличено	Не увеличено
Метил	3% глицин	Не увеличено	Не увеличено
Метил	4% глицин	Увеличено на	Не увеличено
Метил	5% аланин	Увеличено на 0,01%	Не увеличено
Метил	4% валин	Увеличено на 0,01%	Не увеличено
Этил	Нет	Не увеличено	Не увеличено
Этил	1,7% глицин	Не увеличено	Не увеличено
Этил	2,8% глицин	Не увеличено	Не увеличено
Этил	4,5% глицин	Не увеличено	Не увеличено
Этил	4% аланин	Увеличено на 0,01%	Не увеличено
Этил	5% аланин	Увеличено на 0,01%	Не увеличено
Этил	4% валин	Увеличено на 0,01%	Не увеличено

Кроме того, лиофилизированный препарат, полученный из сульфонатов в соответствии с предшествующим уровнем техники, частично деградировал на карбоновую кислоту (CNS-7054) и высвобожденный спирт как в ускоренном, так и в длительном экспериментах. Изменения показаны в таблице 14 ниже.



Сульфонат производного бензодиазепина



CNS-7054

где R представляет собой метил или этил; А представляет собой бензолсульфоновую кислоту или п-толуолсульфоновую кислоту.

Таблица 14: Данные экспериментов по стабильности сульфоната производного бензодиазепина

R	A	Класс	CNS-7054	
			Ускоренный эксперимент (40°C, RH75%)	Длительный эксперимент (25°C, RH60%)
Метил	Бензолсульфоновая кислота	Действующее вещество	Увеличено на 0,07% в течение 1 месяца	Увеличено на 0,04% в течение 3 месяцев
Метил	Бензолсульфоновая кислота	Лиофилизированный препарат	Увеличено на 0,37% в течение 1 месяца	Увеличено на 0,35% в течение 3 месяцев
Метил	П-толуолсульфоновая кислота	Действующее вещество	Увеличено на 0,1% в течение 1 месяца	Увеличено на 0,1% в течение 3 месяцев
Метил	П-толуолсульфоновая кислота	Лиофилизированный препарат	Увеличено на 0,25% в течение 1 месяца	Увеличено на 0,2% в течение 3 месяцев
Этил	Бензолсульфоновая кислота	Действующее вещество	Увеличено на 0,05% в течение 1 месяца	Увеличено на 0,03% в течение 3 месяцев
Этил	Бензолсульфоновая кислота	Лиофилизированный препарат	Увеличено на 0,3% в течение 1 месяца	Увеличено на 0,26% в течение 3 месяцев
Этил	П-толуолсульфоновая кислота	Действующее вещество	Увеличено на 0,2% в течение 1 месяца	Увеличено на 0,1% в течение 3 месяцев
Этил	П-толуолсульфоновая кислота	Лиофилизированный препарат	Увеличено на 0,25% в течение 1 месяца	Увеличено на 0,15% в течение 3 месяцев

Из вышеуказанных данных, можно видеть, что гидрохлорид производного бензодиазепина, представленный по настоящему изобретению, имеет хорошую стабильность, не образует продуктов деградации (CNS-7054) и не образует генотоксических примесей.

**Пример 17: Определение ED<sub>50</sub> и LD<sub>50</sub> у мышей КМ для гидрохлорида производного бензодиазепина**

Последовательный способ использовали для определения гипнотических ED<sub>50</sub> и LD<sub>50</sub> у мышей для гидрохлорида производного бензодиазепина. Отбирали здоровых и прошедших квалификацию самцов мышей КМ, n=10-20. Лекарственное средство инъецировали через хвостовую вену с постоянной скоростью за 5 секунд. После

предварительного тестирования, находили приблизительную дозу, которая может вызывать гипноз (или гибель) животных, как промежуточную дозу в формальном эксперименте. Использовали интервал между группами 0,8, и подготавливали 2-3 группы дозирования с повышением и понижением, соответственно. Формальный эксперимент начинали с введения промежуточной дозы. Когда животное подвергалось наркозу (или умирало), дозу уменьшали на одну дозу. Если животное не подвергалось наркозу (или не умирало), дозу увеличивали на одну, пока не произойдет 3-4 повтора. Значение  $ED_{50}$  и значение  $LD_{50}$  измеряли при исчезновении рефлекса выпрямления или смерти в качестве показателей. Терапевтический индекс (индекс  $TI=ED_{50}/LD_{50}$ ) рассчитывали посредством значений  $LD_{50}$  и  $ED_{50}$ . Экспериментальные результаты показаны в таблице 15 ниже.

Таблица 15: Данные  $ED_{50}$  и  $LD_{50}$  у мышей КМ для гидрохлорида производного бензодиазепина

№.	R	Кислота	Содержание аминокислоты	$ED_{50}$ (мг/кг, 95% доверительный интервал)	$LD_{50}$ (мг/кг, 95% доверительный интервал)	TI
1	метил	HCl	Нет	35,20 (32,41~38,39)	217,48 (192,55~245,23)	6,2
2	метил	HCl	3% глицин	36,26 (33,57~40,11)	224,82 (198,12~252,72)	6,2
3	этил	HCl	Нет	13,21 (10,68~ 16,32)	205,78 (187,43~226,14)	15,6
4	этил	HCl	2,8% глицин	13,53 (11,11~ 16,95)	211,73 (193,08~232,18)	15,6
положительный контроль 1	Метил	Бензолсульфоновая кислота	Нет	40,64 (37,21~44,40)	270,09 (237,72~306,88)	6,6
положительный контроль 2	Этил	Бензолсульфоновая кислота	Нет	15,62 (13,14~18,56)	263,14 (223,77~309,44)	16,8

Из вышеуказанных данных, можно видеть, что терапевтический индекс гидрохлорида производного бензодиазепина, представленного по настоящему изобретению, значительно не отличается от терапевтического индекса бензолсульфоната, и при хорошей безопасности.

**Пример 18: Эксперимент по  $2*ED_{50}$  для фармакодинамики анестезии у мышей КМ (n=20), для гидрохлорида и сульфоната производного бензодиазепина**

Мыши КМ, половина самцов и половина самок, 20 мышей в каждой группе. При использовании дозы  $2*ED_{50}$ , ее инъектировали в хвостовую вену с постоянной скоростью



за 5 секунд. Время утраты рефлекса выпрямления у мышей (время индукции), время восстановления (длительность) и время начала ходьбы регистрировали. Экспериментальные результаты показаны в таблице 16 ниже.

Таблица 16: Экспериментальные данные  $2*ED_{50}$  для фармакодинамики анестезии у мышей КМ, для гидрохлорида и сульфоната производного бензодиазепина

№.	R	Кислота	A*	Доза ( $2*ED_{50}$ )	B*	C*	D*	E*	F*
1	Метил	HCl	Нет	70,40 мг/кг	17,8± 2,06	674,3±35 4,28	5/20	508,95± 510,89	8/20
2	Метил	HCl	33% глицин	72,52 мг/кг	17,7± 2,12	673,3±34 8,53	5/20	510,41± 512,25	8/20
3	Этил	HCl	Нет	26,42 мг/кг	17,28± 2,04	462,75±1 79,82	4/20	66,53 ± 149,76	3/20
4	Этил	HCl	2,8% глицин	27,06 мг/кг	17,35± 2,13	459,75±1 84,15	4/20	67,75 ± 155,35	3/20
Положительный контроль 1	Метил	BSA*	Нет	81,28 мг/кг	17,6± 1,93	692,3 ± 399,15	9/20	514,95± 525,16	17/20
Положительный контроль 2	Этил	BSA*	Нет	31,24 мг/кг	17,1± 2,00	443,75±2 47,86	7/20	192,9 ± 268,98	10/20

Примечание: A\* = содержание аминокислоты; B\* = время индукции (с); C\* = длительность (с);

D\* = Количество животных с длительностью дольше 10 мин; E\* = Время начала ходьбы (с);

F\* = Количество животных с временем начала ходьбы дольше 1 мин; и BSA\* = Бензолсульфоновая кислота

Из вышеуказанных данных, можно видеть, что:

1. Производное бензодиазепина, где R представляет собой этил, лучше того, где R представляет собой метил, применительно к длительности анестезии и времени начала ходьбы, со статистическими различиями.

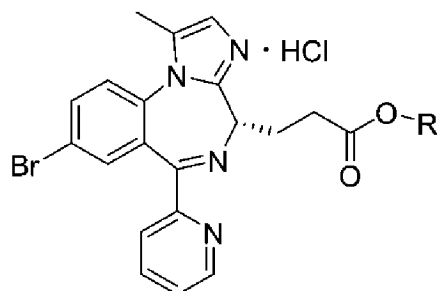
2. Применительно к производному бензодиазепина, где R представляет собой этил, встречаемость времени анестезии животного более 10 минут составляет 35% для сульфоната и 20% для гидрохлорида. Встречаемость времени начала ходьбы животного более 1 мин составляет 50% для сульфоната и 15% для гидрохлорида, что указывает на то, что фармакокинетические свойства гидрохлорида являются более стабильными, чем свойства сульфоната, и менее подвержены влиянию различий между индивидуумами.

3. Применительно к производному бензодиазепа, где R представляет собой метил, встречаемость времени анестезии животного более 10 минут составляет 45% для сульфоната и 25% для гидрохлорида. Встречаемость времени начала ходьбы животного более 1 мин составляет 85% для сульфоната и 40% для гидрохлорида, что указывает на то, что фармакокинетические свойства гидрохлорида являются более стабильными, чем свойства сульфоната, и менее подвержены влиянию различий между индивидуумами.

Заключение: гидрохлорид производного бензодиазепа представленный по настоящему изобретению, имеет более стабильные фармакокинетические свойства, чем сульфонаты, и менее подвержен влиянию различий между индивидуумами.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма гидрохлорида производного бензодиазепина формулы I или его этанолата,



### Формула I

где R представляет собой метил или этил; где, когда R представляет собой метил, кристаллическая форма имеет следующие параметры ячейки:  $a=7,6929(6)$  Å,  $b=11,9174(10)$  Å,  $c=13,2096(11)$  Å,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=96,904(1)^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ ; и когда R представляет собой этил, кристаллическая форма имеет следующие параметры ячейки:  $a=7,3774(1)$  Å,  $b=12,7332(2)$  Å,  $c=27,1779(4)$  Å,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=90^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ .

2. Кристаллическая форма по п.1, где R представляет собой метил, и его кристаллическая форма имеет структуру, по существу как показано на ФИГ. 1, или может быть охарактеризована по одному или нескольким параметрам, по существу как показано в таблицах 1-6; и где R представляет собой этил, и его кристаллическая форма имеет структуру, по существу как показано на ФИГ. 2, или может быть охарактеризована по одному или нескольким параметрам, по существу как показано в таблицах 7-12.

3. Кристаллическая форма по п.1, где R представляет собой метил, и соединение формулы I имеет содержание иона хлорида 6,71-7,52% (масс./масс.); и где R представляет собой этил, и соединение формулы I имеет содержание иона хлорида 6,51-7,31% (масс./масс.).

4. Кристаллическая форма по п.1, где R представляет собой метил, которая характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения CuK $\alpha$ : приблизительно 6,81, 8,93, 13,39, 19,38, 21,23, 22,42, 24,20, 27,31 $\pm$ 0,2 градусов; или рентгеновской порошковой дифрактограммой со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения CuK $\alpha$ : приблизительно 8,11, 9,86, 14,73, 17,47, 23,03, 25,94, 28,31 $\pm$ 0,2 градусов; или кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой по существу такой, как показано на ФИГ. 3.

5. Кристаллическая форма по п.1, где R представляет собой метил, которая характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения CuK $\alpha$ : приблизительно 6,80, 8,93, 9,87, 13,37, 14,69, 19,36, 20,76, 21,25, 22,19, 22,38, 23,06, 24,21, 25,93, 27,73 $\pm$ 0,2 градусов; или рентгеновской порошковой дифрактограммой со следующими значениями

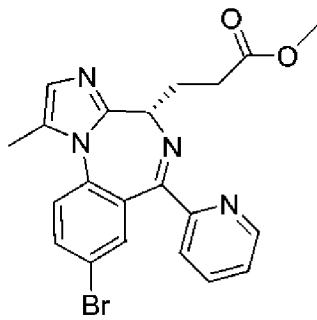
$2\theta$ , измеренными с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 16,14, 17,48, 20,02, 25,17, 26,36, 28,30,  $34,13 \pm 0,2$  градусов; или кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой по существу такой, как показано на ФИГ. 4.

6. Кристаллическая форма по п.1, где R представляет собой этил, которая характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 6,87, 7,38, 9,53, 13,65, 18,71, 22,13, 22,67, 25,10, 27,25,  $29,30 \pm 0,2$  градусов; или рентгеновской порошковой дифрактограммой со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 14,96, 15,43, 20,23, 20,67, 21,13, 23,52, 28,22,  $31,26 \pm 0,2$  градусов; или кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой по существу такой, как показано на любой из ФИГ. 5-8.

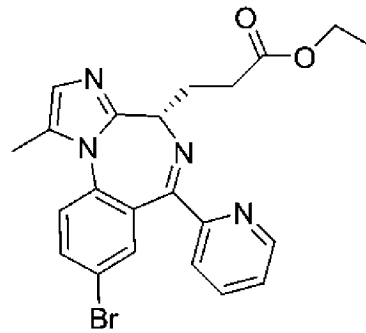
7. Кристаллическая форма по п.1, где R представляет собой этил, которая характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 7,41, 9,24, 12,71, 13,64, 15,06, 18,30, 18,72, 21,59, 22,18,  $25,74 \pm 0,2$  градусов; или рентгеновской порошковой дифрактограммой со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 9,52, 11,69, 20,90, 22,60, 23,65, 24,26, 26,40, 28,43,  $29,35 \pm 0,2$  градусов; или кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой по существу такой, как показано на ФИГ. 9.

8. Кристаллическая форма по п.1, где R представляет собой этил, которая характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 6,84, 7,37, 9,53, 13,66, 22,63, 25,57, 29,28,  $31,26 \pm 0,2$  градусов; или рентгеновской порошковой дифрактограммой со следующими значениями  $2\theta$ , измеренными с использованием облучения  $\text{CuK}\alpha$ : приблизительно 15,43, 19,07, 22,16,  $34,25 \pm 0,2$  градусов; или кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой по существу такой, как показано на любой из ФИГ. 10-13.

9. Способ получения кристаллической формы по любому из пп. 1-8, включающий следующие стадии: растворение свободного основания производного бензодиазепина следующей формулы II-1 или II-2 в органическом растворителе 1, добавление донора  $\text{HCl A}$ , где  $[\text{H}^+]$  является эквимольным свободному основанию, для образования соли при температуре от  $-20$  до  $60^\circ\text{C}$ , после обесцвечивания неочищенной соли, ее кристаллизации в растворителе для кристаллизации 1 при температуре от  $-60$  до  $80^\circ\text{C}$ , для получения кристаллической формы гидрохлорида производного бензодиазепина формулы I.



Формула II-1



Формула II-2

10. Способ по п.9, где органический растворитель 1 представляет собой спиртовой растворитель, такой как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол; эфирный растворитель, такой как метилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопрпилацетат, бутилацетат; кетонный растворитель, такой как ацетон и бутанон; или их смесь.

11. Способ по п.9, где донор HCl А представляет собой гидрохлорид аминокислоты, такой как гидрохлорид глицина, гидрохлорид аланина, гидрохлорид валина; раствор HCl-безводного спирта, то есть, спиртовой раствор безводной газообразной HCl, такой как раствор безводной HCl-метанола, раствор безводной HCl-этанола, раствор безводной HCl-изопропанола; или раствор В, который может образовывать HCl, такой как раствор ацетилхлорида-метанола, раствор ацетилхлорида-этанола, раствор пропионилхлорида-этанола, раствор ацетилхлорида-изопропанола.

12. Способ по п.11, где донор HCl А представляет собой гидрохлорид аминокислоты, и кристаллическая форма гидрохлорида производного бензодиазепина имеет количество аминокислоты 0%-8% (масс./масс.).

13. Способ по п.11, где донор HCl А представляет собой раствор HCl-безводного спирта или раствор В, который может образовывать HCl, и соотношение количества вещества (молярное соотношение) свободного основания производного бензодиазепина и донора HCl А (рассчитанное по  $[H^+]$ ) составляет 1:0,4-1; донор HCl А представляет собой гидрохлорид аминокислоты, и соотношение количества вещества (молярное соотношение) свободного основания производного бензодиазепина и гидрохлорида аминокислоты составляет 1:1-10.

14. Способ по п.9, где температура для образования соли составляет  $-10-30^{\circ}\text{C}$ , и температура для кристаллизации составляет  $-20-60^{\circ}\text{C}$ .

15. Способ по п.9, где растворитель для кристаллизации 1 содержит спиртовой растворитель, такой как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол; эфирный растворитель, такой как этиловый эфир, изопропиловый эфир, диоксан, метил-трет-бутиловый эфир; эфирный растворитель, такой как метилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопрпилацетат, бутилацетат; кетонный растворитель, такой как ацетон и бутанон; алкановый растворитель, такой как н-пентан, гексан, гептан, петролейный эфир; галогенированный алкан, такой как дихлорметан, хлороформ, 1,2-

дихлорэтан; и их комбинацию.

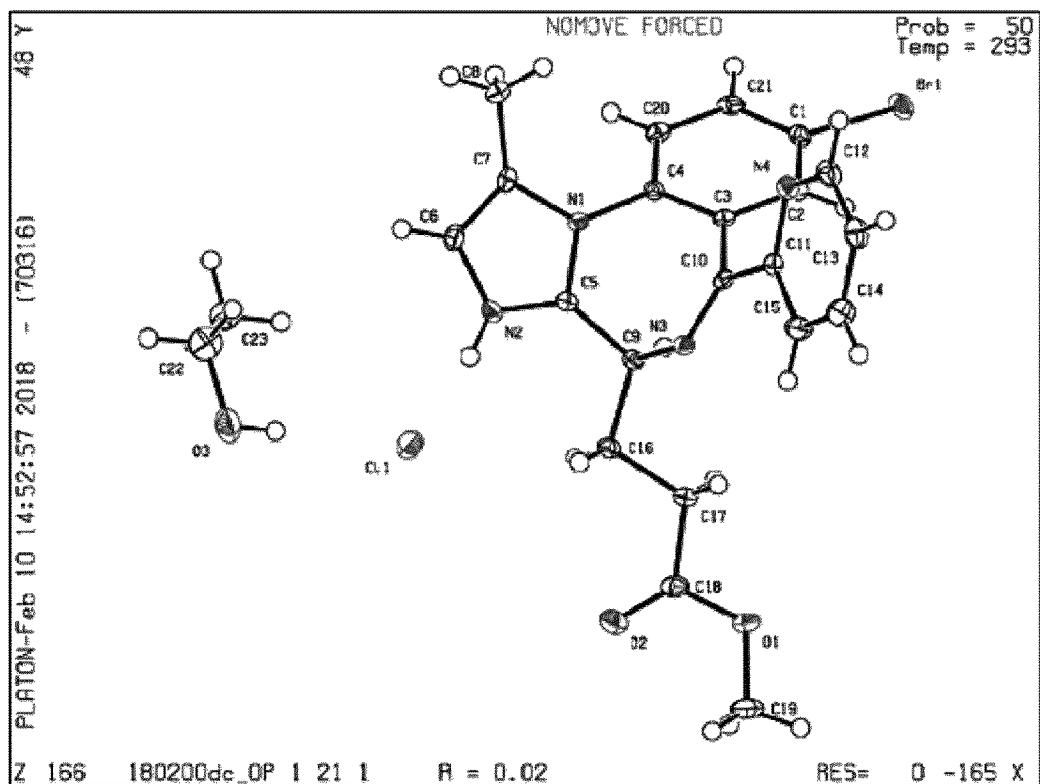
16. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-8 и фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель и/или другие вспомогательные материалы.

17. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-8 или фармацевтическая композиция по п.16 для применения в качестве внутривенных анестетиков.

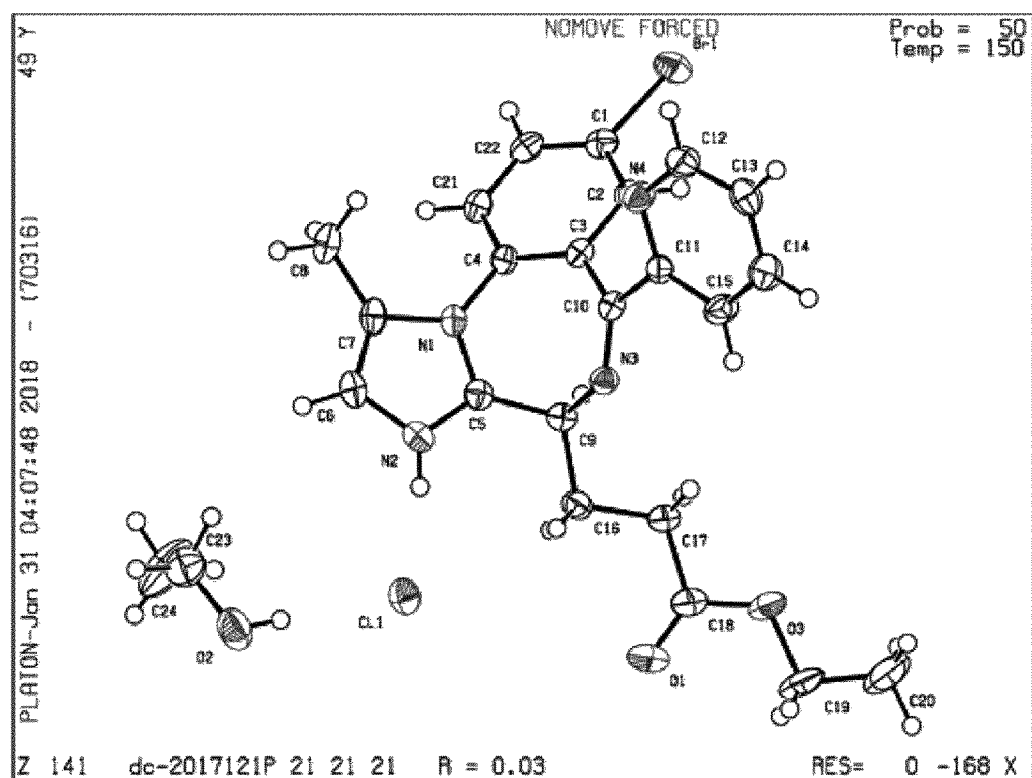
18. Применение кристаллической формы по любому из пп. 1-8 для получения внутривенных анестетиков.

1/12

ФИГ.1



ФИГ.2

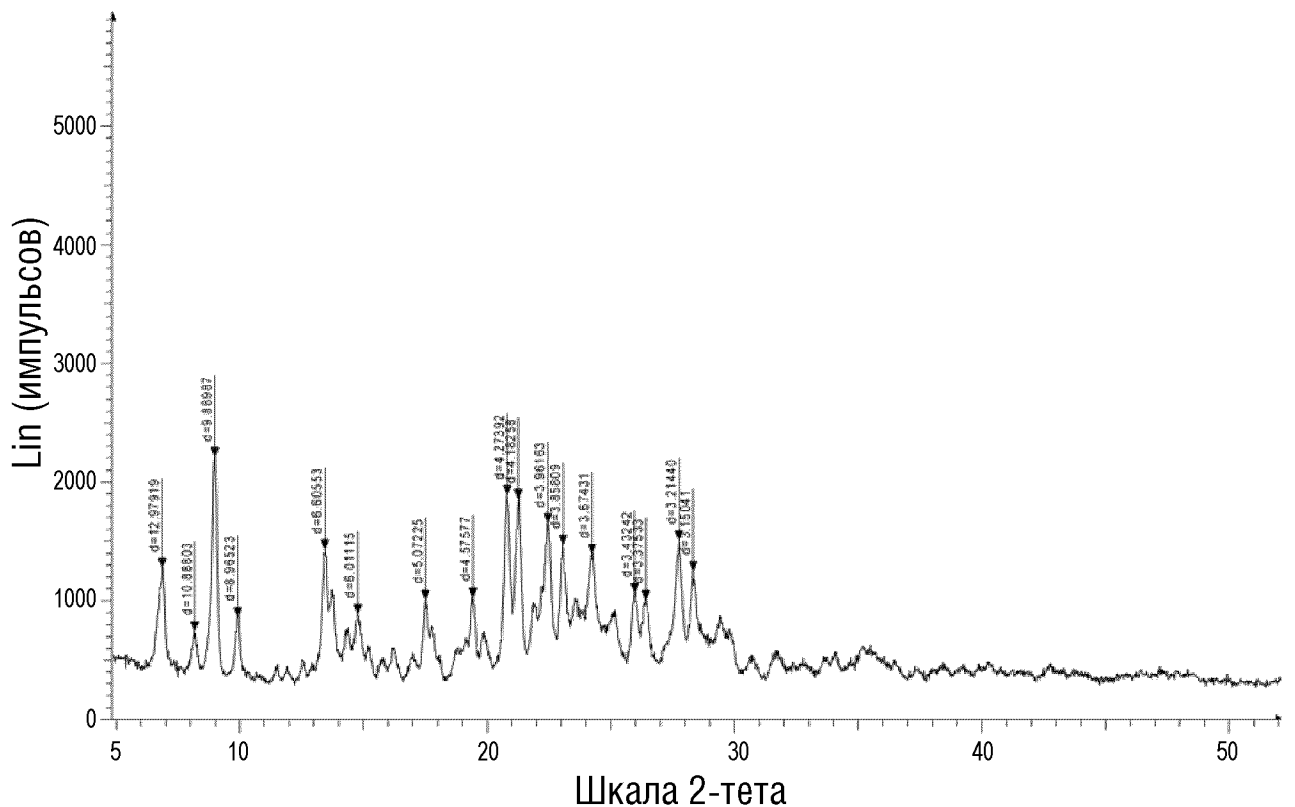


## ФИГ.3

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где R=CH<sub>3</sub> (CNS-7056A2017120401)

CNS-7056A2017120401批. raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивность	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
6.805	12.97919	1271	57.5				
8.114	10.88803	739	33.4				
8.934	9.88987	2211	100.0				
9.858	8.96523	855	38.7				
13.393	6.60553	1430	64.7				
14.725	6.01115	885	40.0				
17.470	5.07225	1003	45.4				
19.383	4.57577	1023	46.3				
20.767	4.27392	1888	85.4				
21.225	4.18258	1856	83.9				
22.424	3.96163	1651	74.7				
23.034	3.85809	1467	66.4				
24.203	3.67431	1391	62.9				
25.937	3.43242	1062	48.0				
26.384	3.37533	1004	45.4				
27.731	3.2144	1506	68.1				
28.305	3.15041	1247	56.4				



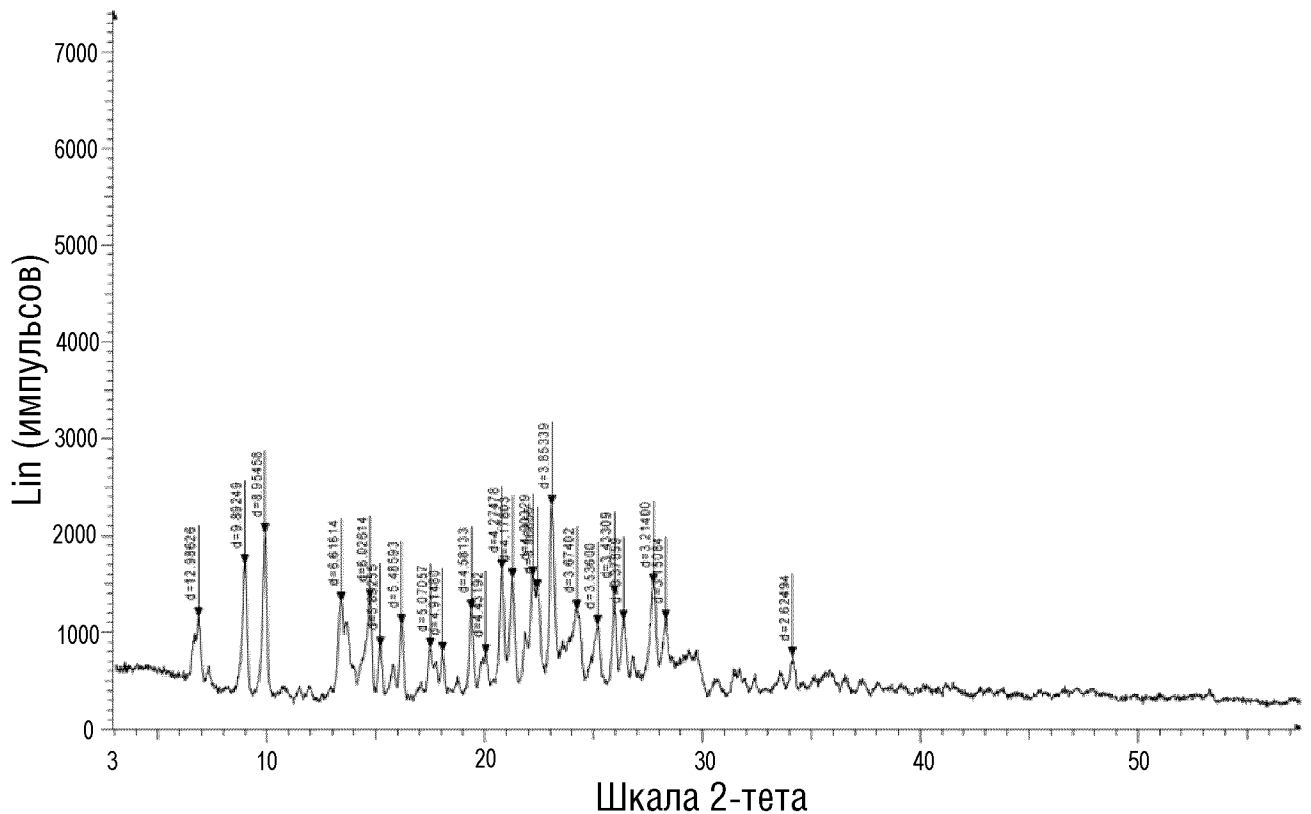


## ФИГ.4

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где R=CH<sub>3</sub> (CNS-7056AG20171225)

CNS-7056AG20171225批. raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивность	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
6.801	12.98626	1150	49.7				
8.932	9.89249	1701	73.5				
9.870	8.95458	2021	87.4				
13.372	6.61614	1306	56.5				
14.688	6.02614	1339	57.9				
15.178	5.83255	846	36.6				
16.144	5.48593	1077	46.6				
17.476	5.07057	834	36.1				
18.034	4.9148	790	34.2				
19.359	4.58133	1228	53.1				
20.019	4.43192	768	33.2				
20.762	4.27478	1645	71.1				
21.249	4.17803	1550	67.0				
22.188	4.00329	1572	68.0				
22.384	3.96856	1435	62.0				
23.062	3.85339	2313	100.0				
24.205	3.67402	1226	53.0				
25.165	3.536	1067	46.1				
25.932	3.43309	1383	59.8				
26.358	3.37859	1122	48.5				
27.734	3.214	1495	64.6				
28.302	3.15084	1124	48.6				
34.130	2.62494	738	31.9				

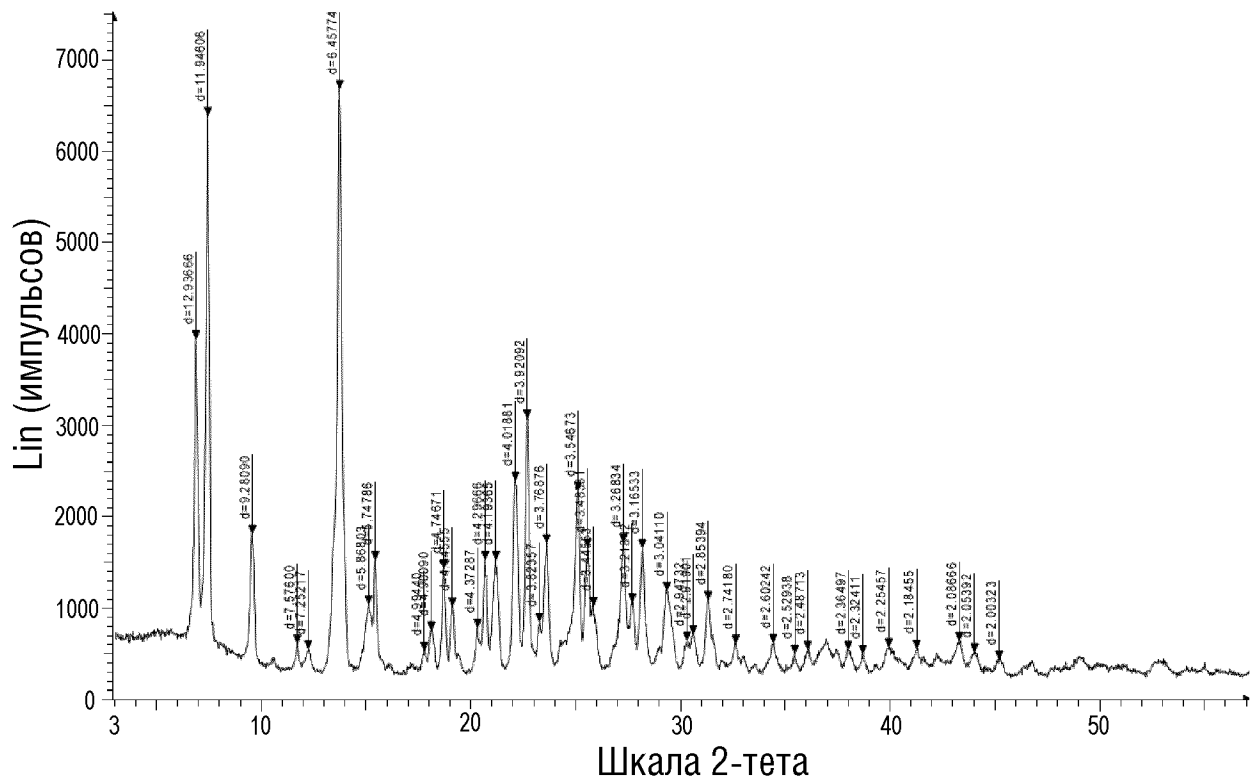


## ФИГ.5

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (EL-001A2017120401)

EL-001A2017120401批. raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивность	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
6.827	12.93666	3943	58.9	29.345	3.0411	1178	17.6
7.394	11.94606	6398	95.5	30.301	2.94732	633	9.5
9.522	9.2809	1805	27.0	30.602	2.91901	703	10.5
11.671	7.576	598	8.9	31.317	2.85394	1076	16.1
12.195	7.25217	536	8.0	32.633	2.7418	596	8.9
13.701	6.45774	6696	100.0	34.434	2.60242	605	9.0
15.086	5.86803	1031	15.4	35.461	2.52938	487	7.3
15.403	5.74786	1514	22.6	36.084	2.48713	530	7.9
17.745	4.9944	517	7.7	38.018	2.36497	529	7.9
18.086	4.9009	742	11.1	38.712	2.32411	484	7.2
18.679	4.74671	1421	21.2	39.956	2.25457	558	8.3
19.089	4.64555	1006	15.0	41.294	2.18455	541	8.1
20.292	4.37287	771	11.5	43.327	2.08666	628	9.4
20.656	4.29666	1516	22.6	44.053	2.05392	502	7.5
21.169	4.19365	1517	22.7	45.229	2.00323	422	6.3
22.101	4.01881	2392	35.7				
22.660	3.92092	3074	45.9				
23.245	3.82357	835	12.5				
23.588	3.76876	1701	25.4				
25.088	3.54673	2283	34.1				
25.552	3.48331	1653	24.7				
25.837	3.44553	1013	15.1				
27.264	3.26834	1709	25.5				
27.695	3.21842	1054	15.7				
28.169	3.16533	1649	24.6				

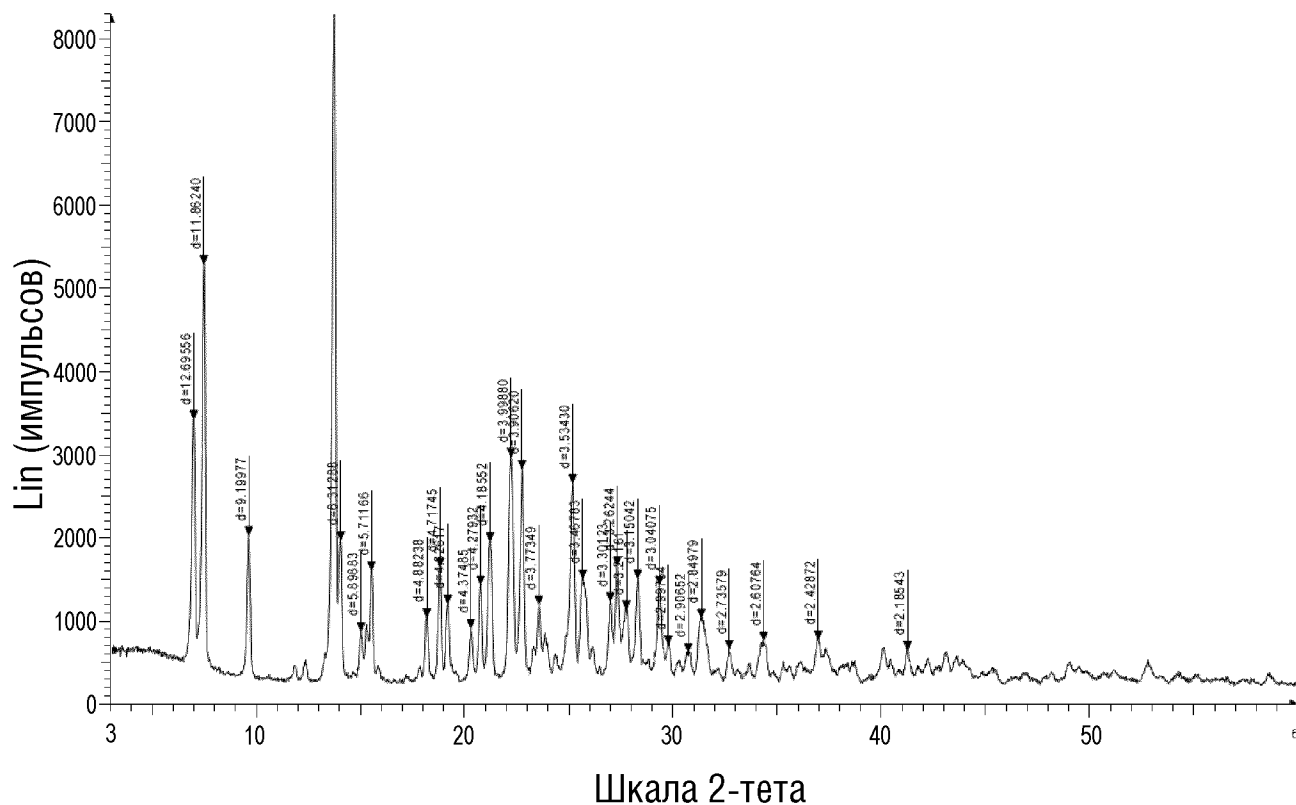


## ФИГ.6

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (EL-001A2017120801)

EL-001A2017120801批. raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивность	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
6.957	12.69556	3425	41.3	31.364	2.84979	1019	12.3
7.446	11.8624	5298	63.8	32.707	2.73579	648	7.8
9.606	9.19977	2020	24.3	34.363	2.60764	752	9.1
13.709	6.4542	8299	100.0	36.983	2.42872	763	9.2
14.017	6.31288	1963	23.7	41.277	2.18543	634	7.6
15.007	5.89883	863	10.4				
15.502	5.71166	1597	19.2				
18.155	4.88238	1028	12.4				
18.796	4.71745	1638	19.7				
19.170	4.62617	1193	14.4				
20.282	4.37485	902	10.9				
20.740	4.27932	1424	17.2				
21.210	4.18552	1946	23.4				
22.213	3.9988	2967	35.8				
22.746	3.9062	2823	34.0				
23.558	3.77349	1183	14.3				
25.177	3.5343	2653	32.0				
25.668	3.46783	1496	18.0				
26.987	3.30123	1225	14.8				
27.314	3.26244	1653	19.9				
27.755	3.21161	1123	13.5				
28.305	3.15042	1498	18.1				
29.349	3.04075	1420	17.1				
29.782	2.99754	706	8.5				
30.737	2.90652	612	7.4				

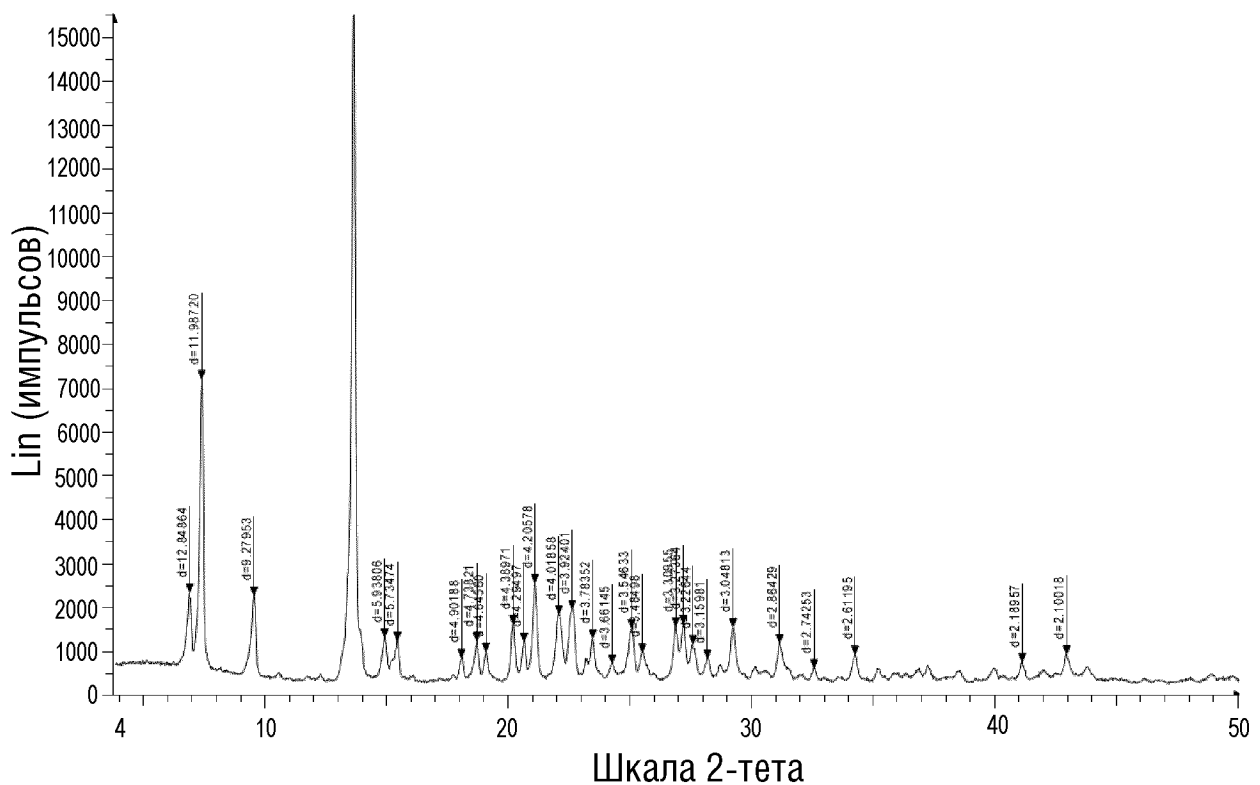


## ФИГ.7

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (EL-001A20180105)

EL-001A20180105批. raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивн.	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
6.874	12.84864	2319	14.2	34.305	2.61195	898	5.5
7.369	11.9872	7215	44.3	41.195	2.18957	730	4.5
9.523	9.27953	2253	13.8	43.034	2.10018	903	5.5
13.626	6.49317	16300	100.0	52.785	1.73288	468	2.9
14.907	5.93806	1284	7.9				
15.439	5.73474	1213	7.4				
18.082	4.90188	824	5.1				
18.712	4.73821	1201	7.4				
19.089	4.6456	960	5.9				
20.213	4.38971	1594	9.8				
20.664	4.29497	1187	7.3				
21.107	4.20578	2537	15.6				
22.102	4.01858	1823	11.2				
22.642	3.92401	1945	11.9				
23.494	3.78352	1267	7.8				
24.289	3.66145	691	4.2				
25.090	3.54633	1498	9.2				
25.540	3.48498	947	5.8				
26.918	3.30955	1541	9.5				
27.219	3.27364	1594	9.8				
27.625	3.22644	1135	7.0				
28.220	3.15981	806	4.9				
29.276	3.04813	1529	9.4				
31.202	2.86429	1161	7.1				
32.624	2.74253	587	3.6				

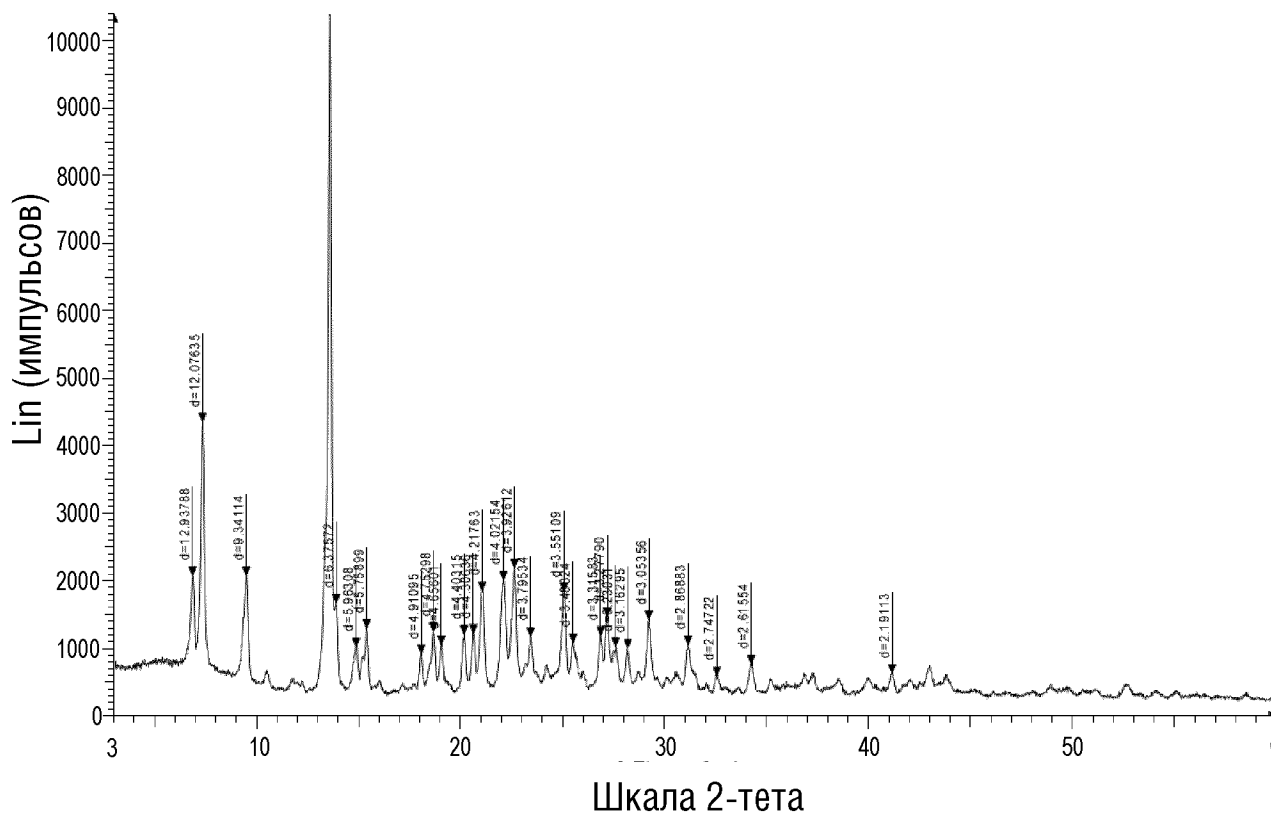


## ФИГ.8

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001A2018010801)

EL-001A2018010801批. raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивность	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
6.827	12.93788	2063	19.8	34.256	2.61554	747	7.2
7.314	12.07635	4350	41.8	41.165	2.19113	608	5.8
9.460	9.34114	2064	19.8				
13.559	6.52507	10398	100.0				
13.879	6.37572	1649	15.9				
14.844	5.96308	1004	9.7				
15.373	5.75899	1271	12.2				
18.049	4.91095	899	8.6				
18.654	4.75298	1228	11.8				
19.046	4.65601	1035	10.0				
20.151	4.40315	1188	11.4				
20.608	4.30636	1201	11.6				
21.047	4.21763	1834	17.6				
22.086	4.02154	1995	19.2				
22.630	3.92612	2173	20.9				
23.420	3.79534	1155	11.1				
25.056	3.55109	1823	17.5				
25.515	3.48824	1065	10.2				
26.866	3.31583	1168	11.2				
27.183	3.2779	1446	13.9				
27.591	3.23031	1011	9.7				
28.191	3.16295	984	9.5				
29.223	3.05356	1404	13.5				
31.151	2.86883	1035	10.0				
32.567	2.74722	568	5.5				

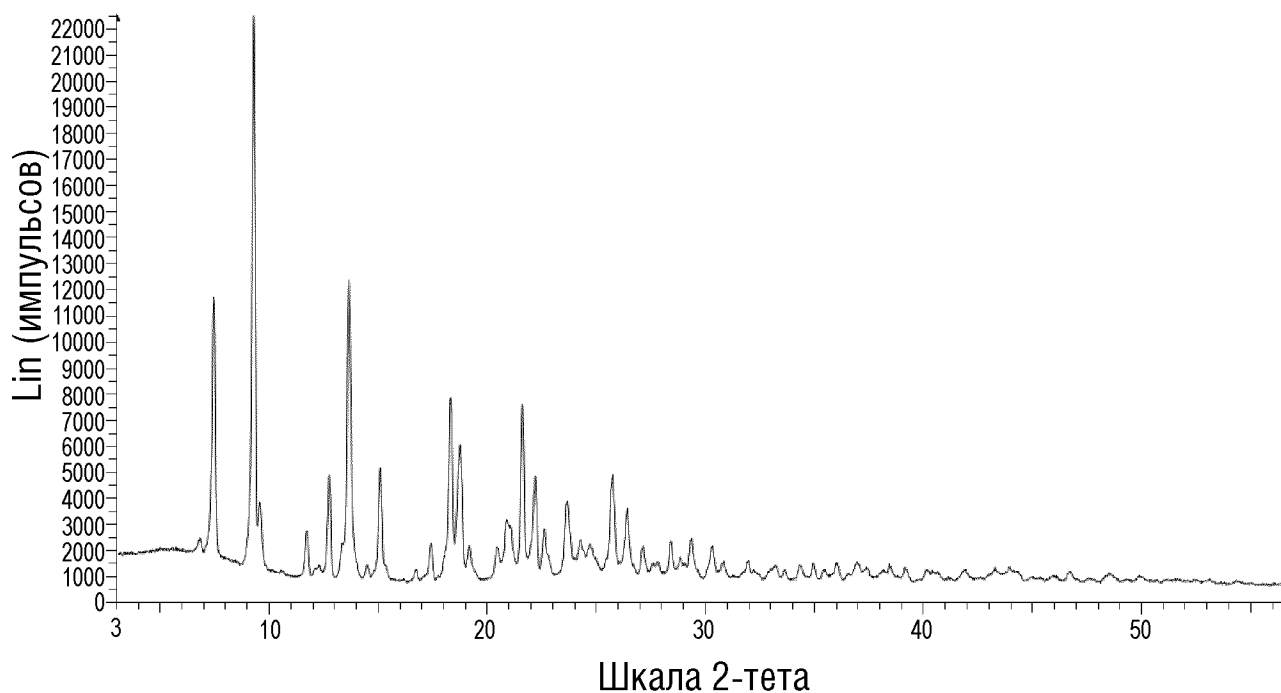


## ФИГ.9

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (EL-001A20180130)

20180130盐酸盐.raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивность	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
7.409	11.922	11726	52.0	30.323	2.94524	2095	9.3
9.241	9.56258	22563	100.0	30.818	2.89904	1498	6.6
9.518	9.28439	3802	16.9	34.975	2.5634	1438	6.4
11.691	7.56367	2674	11.9	36.049	2.48944	1464	6.5
12.712	6.95804	4829	21.4	39.210	2.29575	1306	5.8
13.636	6.48856	12388	54.9				
14.459	6.12121	1389	6.2				
15.061	5.8779	5138	22.8				
16.698	5.30506	1199	5.3				
17.396	5.09371	2222	9.8				
18.298	4.84452	7795	34.5				
18.722	4.73582	6020	26.7				
19.156	4.62951	2108	9.3				
20.444	4.34057	2063	9.1				
20.900	4.247	3115	13.8				
21.588	4.11314	7613	33.7				
22.180	4.0047	4826	21.4				
22.602	3.93083	2755	12.2				
23.650	3.75897	3835	17.0				
24.261	3.66565	2327	10.3				
25.735	3.45898	4878	21.6				
26.404	3.37276	3590	15.9				
27.133	3.28385	2120	9.4				
28.430	3.1369	2283	10.1				
29.348	3.04084	2391	10.6				

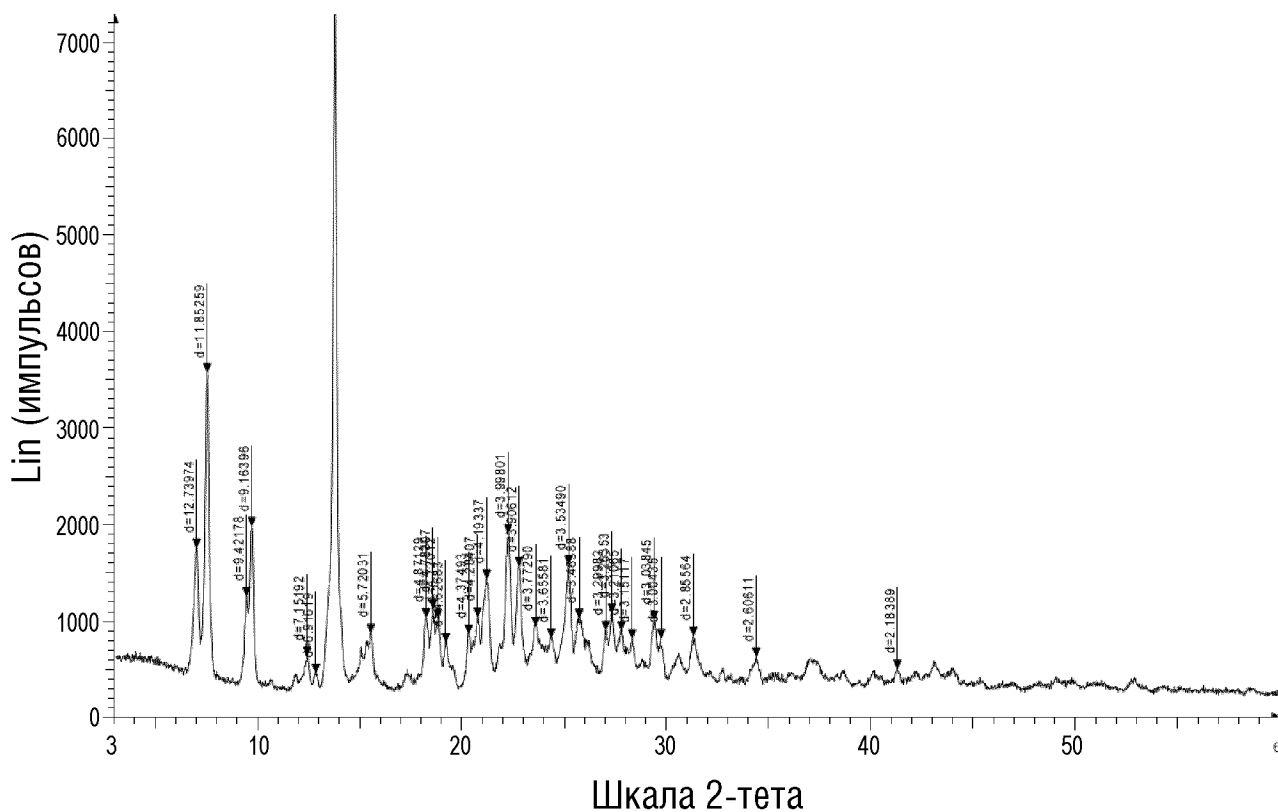


## ФИГ.10

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001AG2017121801)

EL-001AG2017121801批. raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивность	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
6.933	12.73974	1748	24.0	29.372	3.03845	1003	13.8
7.453	11.85259	3574	49.0	29.713	3.00435	810	11.1
9.379	9.42178	1247	17.1	31.298	2.85564	838	11.5
9.644	9.16396	1976	27.1	34.384	2.60611	616	8.4
12.366	7.15192	623	8.5	41.307	2.18389	491	6.7
12.789	6.91619	448	6.1				
13.727	6.44587	7292	100.0				
15.478	5.72031	867	11.9				
18.197	4.87129	1028	14.1				
18.535	4.78307	1119	15.3				
18.785	4.72012	1018	14.0				
19.167	4.62683	770	10.6				
20.282	4.37493	857	11.8				
20.717	4.28407	1034	14.2				
21.170	4.19337	1427	19.6				
22.217	3.99801	1903	26.1				
22.747	3.90612	1557	21.4				
23.561	3.7729	938	12.9				
24.327	3.65581	817	11.2				
25.173	3.5349	1573	21.6				
25.698	3.46388	1020	14.0				
26.999	3.29982	896	12.3				
27.305	3.26353	1075	14.7				
27.764	3.21065	894	12.3				
28.299	3.15117	808	11.1				

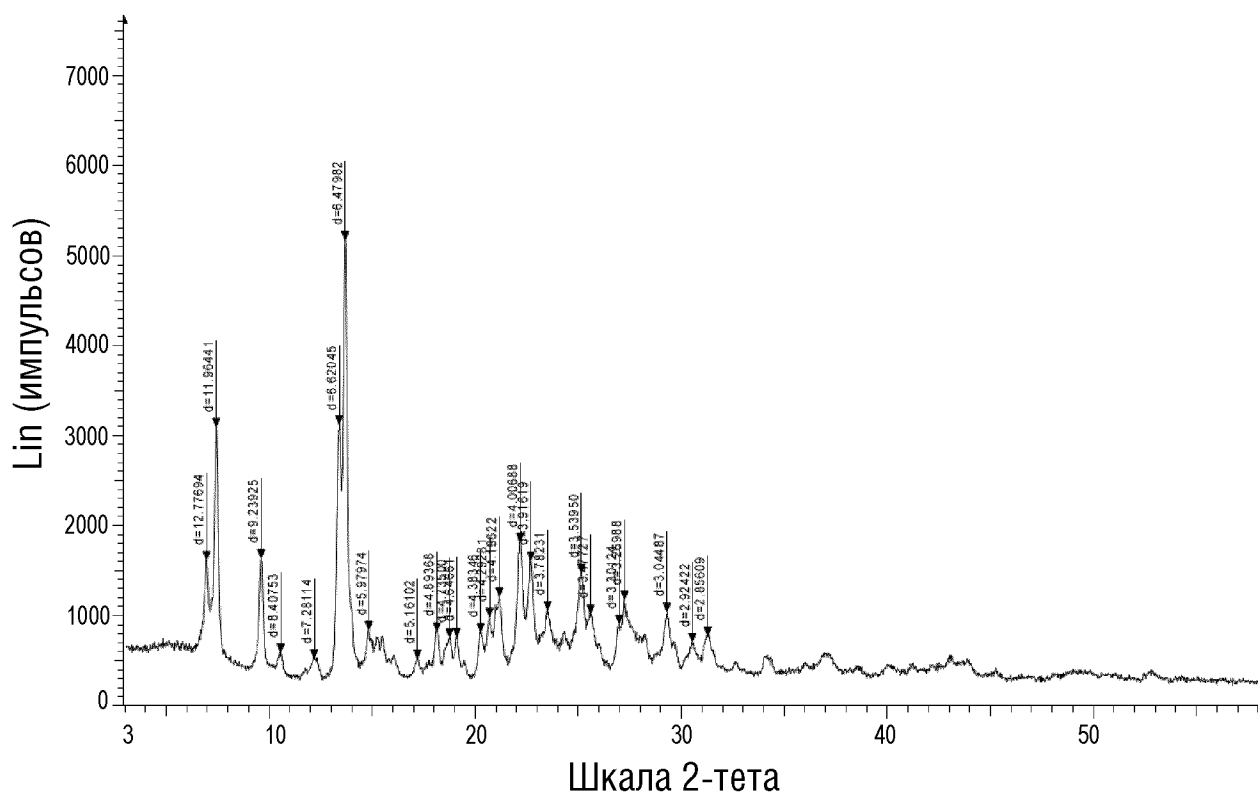


## ФИГ.11

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (EL-001AG2017122101)

EL-001AG2017122101批. raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивность	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
6.913	12.77694	1609	31.1				
7.383	11.96441	3092	59.8				
9.565	9.23925	1631	31.5				
10.514	8.40753	578	11.2				
12.146	7.28114	511	9.9				
13.363	6.62045	3120	60.3				
13.655	6.47982	5174	100.0				
14.803	5.97974	825	15.9				
17.167	5.16102	506	9.8				
18.113	4.89368	812	15.7				
18.725	4.735	745	14.4				
19.085	4.64661	753	14.6				
20.242	4.38346	804	15.5				
20.674	4.29281	968	18.7				
21.156	4.19622	1200	23.2				
22.168	4.00688	1807	34.9				
22.688	3.91619	1601	30.9				
23.502	3.78231	1045	20.2				
25.140	3.5395	1463	28.3				
25.597	3.47727	1006	19.4				
26.987	3.30124	892	17.2				
27.251	3.26988	1165	22.5				
29.308	3.04487	1028	19.9				
30.546	2.92422	693	13.4				
31.293	2.85609	764	14.8				



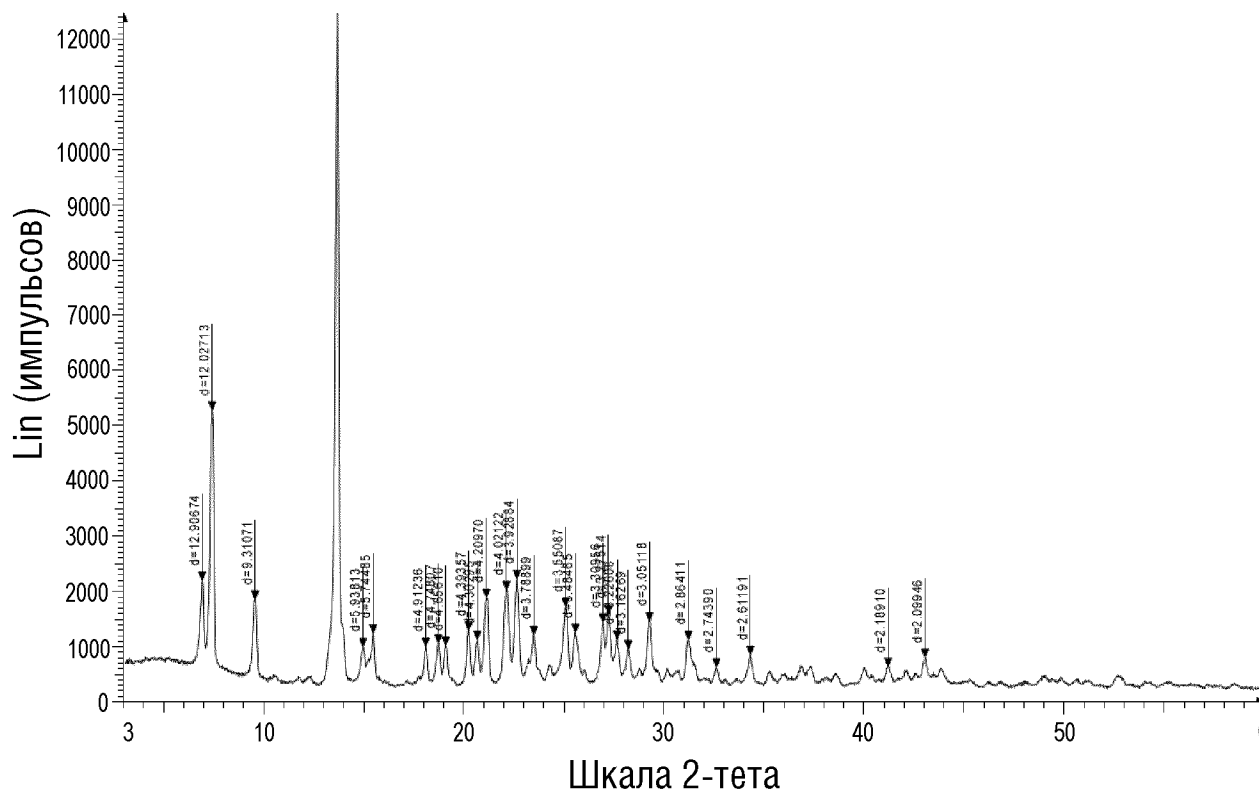


## ФИГ.12

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (EL-001AG2017122702LJ)

EL-001AG2017122702LJ批. raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивность	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
6.843	12.90674	2176	17.5	41.205	2.1891	607	4.9
7.344	12.02713	5269	42.3	43.050	2.09946	775	6.2
9.491	9.31071	1834	14.7				
13.616	6.49803	12467	100.0				
14.907	5.93813	970	7.8				
15.411	5.74485	1218	9.8				
18.043	4.91236	979	7.9				
18.673	4.74807	1038	8.3				
19.045	4.6561	992	8.0				
20.195	4.39357	1273	10.2				
20.625	4.30295	1100	8.8				
21.087	4.2097	1871	15.0				
22.088	4.02122	2006	16.1				
22.614	3.92884	2204	17.7				
23.460	3.78899	1192	9.6				
25.058	3.55087	1700	13.6				
25.542	3.48465	1231	9.9				
26.918	3.30956	1419	11.4				
27.206	3.27514	1570	12.6				
27.628	3.22608	1109	8.9				
28.193	3.16269	929	7.5				
29.246	3.05118	1442	11.6				
31.204	2.86411	1102	8.8				
32.608	2.7439	603	4.8				
34.305	2.61191	825	6.6				



## ФИГ.13

Паттерн рентгеновской порошковой дифракции кристалла соединения формулы I, где  $R=CH_2CH_3$  (EL-001AG2018010201)

EL-001AG2018010201批. raw

Угол	значение d	Интенсивность	Интенсивность	Угол	значение d	Интенсивн.	Интенсивн.
6.664	13.25309	1823	36.0				
7.309	12.08461	3282	64.8				
9.400	9.40061	1187	23.4				
11.593	7.62709	594	11.7				
12.097	7.31054	560	11.1				
13.640	6.48685	5062	100.0				
15.061	5.87784	1197	23.6				
15.398	5.7497	690	13.6				
18.022	4.91819	937	18.5				
18.996	4.66818	1240	24.5				
20.515	4.32579	1693	33.4				
21.112	4.20469	939	18.5				
21.774	4.07839	1531	30.2				
22.467	3.95423	1979	39.1				
23.473	3.78686	1523	30.1				
24.297	3.66028	955	18.9				
24.676	3.60492	1653	32.7				
25.446	3.49753	1489	29.4				
27.125	3.28481	1402	27.7				
28.025	3.18133	1073	21.2				
29.209	3.05494	1049	20.7				
30.175	2.95937	733	14.5				
31.232	2.86158	769	15.2				
34.073	2.62921	562	11.1				
36.563	2.45565	601	11.9				

