

苯二氮卓衍生物盐酸盐与晶型、制备方法及其应用

相关申请的交叉引用

本申请要求 2018 年 2 月 13 日提交的中国专利申请第 201810151979.0 号的优先权，其内容援引加入本文。

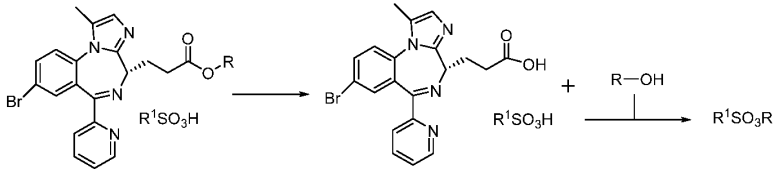
技术领域

本发明涉及苯二氮卓衍生物盐酸盐与晶型、制备方法及其应用。

10 发明背景

瑞马唑仑 (remimazolam, CNS 7056), 是在咪达唑仑基础上改进的新一代苯二氮卓类衍生物, 因起效和恢复快而被受关注。随着研究深入, 瑞马唑仑的缺点逐渐显露出来。小野公司在 ICU 镇静的 II 期临床实验中发现, 病人用瑞马唑仑后, 血液动力学不稳定, 其中 10% 病人血药浓度高于正常范围 (PAION AG Analyst call Oct 14 2014)。

15 WO 0069836 公开了瑞马唑仑及其可药用的盐, 但未公开可药用的盐的制备方法。CN 104059071 和 CN 103221414 公开了瑞马唑仑苯磺酸盐及对甲苯磺酸盐的制备方法及其晶型。PCT/CN2015/084770 公开了一系列苯二氮卓类衍生物和其磺酸盐的制备方法, 这些衍生物具有较好的静脉麻醉作用。在公开的资料中, 这类化合物都采用有机磺酸 (如乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等) 与苯二氮卓类的碱基成盐以增加它们在水中的溶解度。但是, 采用有机磺酸成盐具有如下缺点: 苯二氮卓衍生物在成盐时需用相应的醇作溶媒, 如果采用有机磺酸, 则
20 有形成有机磺酸酯的可能。例如, 可参见以下反应过程:

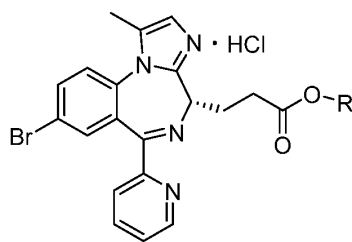


其中, R 为甲基或乙基; R¹ 为甲基、乙基、苯基、4-甲基苯基、4-羟基苯基等。

25 如此生成的有机磺酸酯具有很强的基因毒性 (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)。因此, 这些苯二氮卓衍生物的有机磺酸盐在生产、储存和使用的时候, 具有形成潜在基因毒性物质的风险。基因毒性物质特点是在很低浓度时即可造成人体遗传物质的损伤, 进而导致基因突变并可能促使肿瘤发生。因其毒性较强, 对用药的安全性产生了强烈的威胁, 近年来也越来越多的出现在已上市药品中发现痕量的基因毒性杂质残留而发生严重的医疗事故。因此, 各国的法规机构如 ICH、FDA、EMA 等都对基因毒性杂质有了更明确的要求, 越来越多的药企在新药研发过程中着重关注基因毒性杂质的控制和检测。为避免有机磺酸酯带来的基因毒性的风险, 理想的方法是将磺酸根替换为不具有或仅具有较小基因毒性风险的酸根, 如 Cl⁻。然而, 这类苯二氮卓衍生物的碱基分子中存在多个碱性中心, 采取通常单一氨基与强酸--盐酸成盐, 会形成单盐与多盐的混合物, 难以获得单盐酸盐, 造成结晶困难, 吸湿性强, 稳定性差。
35

发明内容

根据本发明的一个方面, 其提供具有如下式 I 的苯二氮卓类衍生物的盐酸盐或其乙醇化合物的晶型,



式 I

其中 R 为甲基或乙基；其中 R 为甲基时，所述晶型具有以下晶胞参数： $a = 7.6929(6) \text{ \AA}$ ， $b = 11.9174(10) \text{ \AA}$ ， $c = 13.2096(11) \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 96.904(1)^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ ；以及 R 为乙基时，所述晶型具有以下晶胞参数： $a = 7.3774(1) \text{ \AA}$ ， $b = 12.7332(2) \text{ \AA}$ ， $c = 27.1779(4) \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 90^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ 。

在根据此方面的一个实施方案中，R 为甲基，且其晶型结构基本上如图 1 所示，或者可以用基本上如表 1-6 所示的一种或多种参数表征。在另一个实施方案中，R 为乙基，且其晶型结构基本上如图 2 所示，或者可以用基本上如表 7-12 所示的一种或多种参数表征。

在根据此方面的一个实施方案中，R 为甲基，且式 I 化合物中氯离子的含量为 6.71~7.52% (w/w)。在另一个实施方案中，R 为乙基，且式 I 化合物中氯离子的含量为 6.51~7.31% (w/w)。

在一个实施方案中，对于其中 R 为甲基的式 I 化合物的晶型，其 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2 θ 值：约 6.81、8.93、13.39、19.38、21.23、22.42、24.20、27.31 ± 0.2 度。所述 X 射线粉末衍射光谱还可具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2 θ 值：约 8.11、9.86、14.73、17.47、23.03、25.94、28.31 ± 0.2 度。另外，所述晶型具有基本上如附图 3 所示的 X-射线粉末衍射光谱。

在另一个实施方案中，对于其中 R 为甲基的式 I 化合物的晶型，其 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2 θ 值：约 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 ± 0.2 度。所述 X 射线粉末衍射光谱还可具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2 θ 值：约 16.14、17.48、20.02、25.17、26.36、28.30、34.13 ± 0.2 度。另外，所述晶型具有基本上如附图 4 所示的 X-射线粉末衍射光谱。

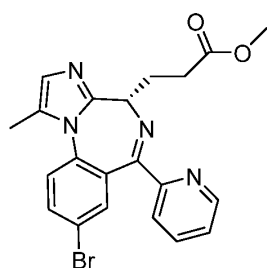
在一个实施方案中，对于其中 R 为乙基的式 I 化合物的晶型，其 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2 θ 值：约 6.87、7.38、9.53、13.65、18.71、22.13、22.67、25.10、27.25、29.30 ± 0.2 度。所述 X 射线粉末衍射光谱还可具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2 θ 值：约 14.96、15.43、20.23、20.67、21.13、23.52、28.22、31.26 ± 0.2 度。另外，所述晶型具有基本上如附图 5~8 之一所示的 X-射线粉末衍射光谱。

在一个实施方案中，对于其中 R 为乙基的式 I 化合物的晶型，其 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2 θ 值：约 7.41、9.24、12.71、13.64、15.06、18.30、18.72、21.59、22.18、25.74 ± 0.2 度。所述 X 射线粉末衍射光谱还可具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2 θ 值：约 9.52、11.69、20.90、22.60、23.65、24.26、26.40、28.43、29.35 ± 0.2 度。另外，所述晶型具有基本上如附图 9 所示的 X-射线粉末衍射光谱。

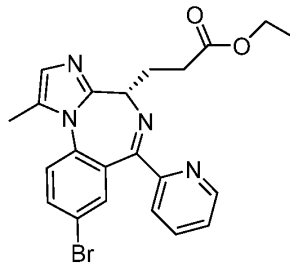
在另一个实施方案中，对于其中 R 为乙基的式 I 化合物的晶型，其 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2 θ 值：约 6.84、7.37、9.53、13.66、22.63、25.57、29.28、31.26 ± 0.2 度。所述 X 射线粉末衍射光谱还可具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2 θ 值：约 15.43、19.07、22.16、34.25 ± 0.2 度。另外，所述晶型具有基本上如附图 10~13 之一所示的 X-射线粉末衍射光谱。

根据本发明的另一个方面，其提供制备根据本发明的上述式 I 的苯二氮卓类衍生物的盐

酸盐的晶型的方法, 包括以下步骤: 将以下式 II-1 或 II-2 的苯二氮卓衍生物游离碱溶于有机溶剂 1 中, 加入其中 $[H^+]$ 与游离碱等摩尔的 HCl 供给物 A, 在-20 至 60℃、优选-10 至 30℃的温度下成盐, 将该粗品盐脱色后, 于-60 至 80℃、优选-20 至 60℃的温度下在结晶溶剂 1 中结晶, 得到所述式 I 的苯并二氮杂卓衍生物的盐酸盐的晶型。



式II-1



式II-2

在根据此方面的一个实施方案中, 所述有机溶剂 1 为醇类溶剂, 如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇; 酯类溶剂, 如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯; 酮类溶剂, 如丙酮、丁酮; 或者它们的混合物。

在根据此方面的一个实施方案中, 所述 HCl 供给物 A 为氨基酸盐酸盐, 如甘氨酸盐酸盐、丙氨酸盐酸盐、缬氨酸盐酸盐; HCl-无水醇溶液, 即干燥 HCl 气体的醇类溶液, 如干燥 HCl-甲醇溶液、干燥 HCl-乙醇溶液、干燥 HCl-异丙醇溶液; 或可以生成 HCl 的溶液 B, 如乙酰氯-甲醇溶液、乙酰氯-乙醇溶液、丙酰氯-乙醇溶液、乙酰氯-异丙醇溶液。

在根据此方面的一个实施方案中, 所述 HCl 供给物 A 为氨基酸盐酸盐, 且所述苯二氮卓衍生物盐酸盐的晶型中含有的氨基酸量为 0%~8% (w/w)。

在根据此方面的一个实施方案中, 所述 HCl 供给物 A 为 HCl-无水醇溶液或者可以生成 HCl 的溶液 B, 且所述苯二氮卓衍生物游离碱与该 HCl 供给物 A (以 $[H^+]$ 计) 的物质的量比 (摩尔比) 为 1:0.4~1; 所述 HCl 供给物 A 为氨基酸盐酸盐, 且所述苯二氮卓衍生物游离碱与氨基酸盐酸盐的物质的量比 (摩尔比) 为 1:1~10。

在根据此方面的一个实施方案中, 所述结晶溶剂 1 包括醇类溶剂, 如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇; 醚类溶剂, 如乙醚、异丙醚、二氧六环、甲基叔丁基醚; 酯类溶剂, 如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯; 酮类溶剂, 如丙酮、丁酮; 烷烃类溶剂, 如正戊烷、己烷、庚烷、石油醚; 卤代烷烃, 如二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷; 以及它们的组合。

根据本发明的另一个方面, 其提供一种药物组合物, 包含根据本发明的上述式 I 的苯二氮卓类衍生物的盐酸盐的晶型、以及药物学可接受的赋形剂、载体和/或其他辅料。

根据本发明所述的晶型以及药物组合物, 都可用作静脉麻醉药物。

根据本发明的再一个方面, 其提供麻醉的方法, 其包括向有此需要的个体静脉内给药有效量的根据本发明的上述式 I 的苯二氮卓类衍生物的盐酸盐的晶型, 或者包含该晶型的药物组合物。

本发明提供的苯二氮卓类衍生物的盐酸盐的晶型, 既可提高苯二氮卓类衍生物的稳定性和消除苯二氮卓类衍生物磺酸盐在生产和储存过程中带来磺酸酯类强基因毒性杂质的可能, 且具有更为优异的麻醉效应, 更有利于临床使用。

另外, 本发明提供如式 I 的苯二氮卓类衍生物盐酸盐, 这类盐酸盐与相应的磺酸盐比: 1) 稳定性好, 不易产生水解产物; 2) 在生产或长期储存过程中不会产生磺酸酯类强基因毒性的杂质; 3) 麻醉持续时间和醒后开始行走时间更短, 个体差异小, 具有重要的临床意义。

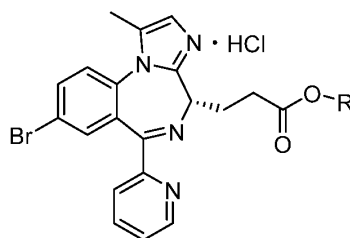
以下将参考附图对本发明进行更为详细的说明。

附图说明

- 图 1: 其中 R 为甲基的式 I 化合物乙醇合物的单晶分子结构;
 图 2: 其中 R 为乙基的式 I 化合物乙醇合物的单晶分子结构;
 图 3: 其中 R=CH₃ 的式 I 化合物结晶 (CNS-7056A2017120401) 的 X-射线粉末衍射图谱;
 图 4: 其中 R=CH₃ 的式 I 化合物结晶 (CNS-7056AG20171225) 的 X-射线粉末衍射图谱;
 图 5: 其中 R=CH₂CH₃ 的式 I 化合物结晶 (EL-001A2017120401) 的 X-射线粉末衍射图谱;
 图 6: 其中 R=CH₂CH₃ 的式 I 化合物结晶 (EL-001A2017120801) 的 X-射线粉末衍射图谱;
 图 7: 其中 R=CH₂CH₃ 的式 I 化合物结晶 (EL-001A20180105) 的 X-射线粉末衍射图谱;
 图 8: 其中 R=CH₂CH₃ 的式 I 化合物结晶 (EL-001A2018010801) 的 X-射线粉末衍射图谱;
 图 9: 其中 R=CH₂CH₃ 的式 I 化合物结晶 (EL-001A20180130) 的 X-射线粉末衍射图谱;
 图 10: 其中 R=CH₂CH₃ 的式 I 化合物结晶 (EL-001AG2017121801) 的 X-射线粉末衍射图谱;
 图 11: 其中 R=CH₂CH₃ 的式 I 化合物结晶 (EL-001AG2017122101) 的 X-射线粉末衍射图谱;
 图 12: 其中 R=CH₂CH₃ 的式 I 化合物结晶 (EL-001AG2017122702LJ) 的 X-射线粉末衍射图谱; 以及
 图 13: 其中 R=CH₂CH₃ 的式 I 化合物结晶 (EL-001AG2018010201) 的 X-射线粉末衍射图谱。

具体实施方式

本发明提供苯二氮卓类衍生物盐酸盐具有如下的通式 I 和其乙醇合物的晶体结构,



式 I

其中, R 为甲基或乙基。

根据本发明的一个实施方案, R 为甲基时, 本发明提供的苯二氮卓盐酸盐乙醇合物结晶包含具有以下晶胞参数: $a = 7.6929(6) \text{ \AA}$, $b = 11.9174(10) \text{ \AA}$, $c = 13.2096(11) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 96.904(1)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 。也可以用其如图 1 的结构, 表 1 所示的参数, 表 2、表 3、表 4 所示的结构坐标以及表 5、表 6 所示的键长和角度来进一步表征。

根据本发明的一个实施方案, R 为乙基时, 本发明提供的苯二氮卓盐酸盐乙醇合物结晶包含具有以下晶胞参数: $a = 7.3774(1) \text{ \AA}$, $b = 12.7332(2) \text{ \AA}$, $c = 27.1779(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 。也可以用其如图 2 的结构, 表 7 所示的结构参数, 表 8、表 9、表 10 所示的结构坐标以及表 11、表 12 所示的键长和角度来进一步表征。

根据本发明的一个实施方案，R 为甲基时，式 I 化合物中氯离子的含量为 6.71~7.52% (w/w)。

根据本发明的一个实施方案，R 为乙基时，式 I 化合物中氯离子的含量为 6.51~7.31% (w/w)。

5 本发明提供的苯二氮卓类衍生物盐酸盐为结晶盐，并提供它们的晶体结构及 X-射线粉末衍射数据和图谱。

根据本发明的一个实施方案，R 为甲基，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射光谱在约 6.81、8.93、13.39、19.38、21.23、22.42、24.20、27.31 $\pm$ 0.2 有特征吸收，可以用位于约 8.11、9.86、14.73、17.47、23.03、25.94、28.31 $\pm$ 0.2 度 2 θ 的 X-射线粉末衍射光谱，或如附图 3 所示的 X-射线粉末衍射光谱进一步表征。

10 根据本发明的一个实施方案，R 为甲基，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射光谱在约 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 有特征吸收，可以用位于约 16.14、17.48、20.02、25.17、26.36、28.30、34.13 $\pm$ 0.2 度 2 θ 的 X-射线粉末衍射光谱，或如附图 4 所示的 X-射线粉末衍射光谱进一步表征。

15 根据本发明的一个实施方案，R 为乙基，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射光谱在约 6.87、7.38、9.53、13.65、18.71、22.13、22.67、25.10、27.25、29.30 $\pm$ 0.2 有特征吸收，可以用位于约 14.96、15.43、20.23、20.67、21.13、23.52、28.22、31.26 $\pm$ 0.2 度 2 θ 的 X-射线粉末衍射光谱或如附图 5~8 所示的 X-射线粉末衍射光谱进一步表征。

20 根据本发明的一个实施方案，R 为乙基，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射光谱在约 7.41、9.24、12.71、13.64、15.06、18.30、18.72、21.59、22.18、25.74 $\pm$ 0.2 有特征吸收，可以用位于约 9.52、11.69、20.90、22.60、23.65、24.26、26.40、28.43、29.35 $\pm$ 0.2 度 2 θ 的 X-射线粉末衍射光谱或如附图 9 所示的 X-射线粉末衍射光谱进一步表征。

25 根据本发明的一个实施方案，R 为乙基，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射光谱在约 6.84、7.37、9.53、13.66、22.63、25.57、29.28、31.26 $\pm$ 0.2 有特征吸收，可以用位于约 15.43、19.07、22.16、34.25 $\pm$ 0.2 度 2 θ 的 X-射线粉末衍射光谱或如附图 10~13 所示的 X-射线粉末衍射光谱进一步表征。

根据本发明的第二方面，其提供制备苯二氮卓衍生物盐酸盐及其晶型的制备方法：将苯并二氮卓衍生物游离碱溶于有机溶剂 1，加入苯二氮卓类衍生物游离碱等摩尔的 HCl 供给物 A，在 -20~60 $^{\circ}$ C 成盐，得到粗品，粗品脱色后，于 -60-80 $^{\circ}$ C 在结晶溶剂 1 中，结晶，得到苯二氮卓衍生物的盐酸盐。

30 根据本发明的一个实施方案，所述有机溶剂 1 为醇类溶剂（例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇等）、酯类溶剂（例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯等）、酮类溶剂（例如丙酮、丁酮等），或者它们的混合物。

35 根据本发明的一个实施方案，所述 HCl 供给物 A 为氨基酸盐酸盐（如甘氨酸盐酸盐、丙氨酸盐酸盐、缬氨酸盐酸盐等）、HCl-无水醇溶液（即干燥 HCl 气体的醇类溶液，如干燥 HCl-甲醇溶液、干燥 HCl-乙醇溶液）、可以生成 HCl 的溶液 B（如乙酰氯-甲醇溶液、乙酰氯-乙醇溶液等）。

40 根据本发明的一个实施方案，当 HCl 供给物 A 为氨基酸盐酸盐时，苯二氮卓衍生物盐酸盐中含有的氨基酸量为 0%~8% (w/w)。

根据本发明的一个实施方案，当 HCl 供给物 A 为氨基酸盐酸盐时，苯二氮卓衍生物（以游离碱计）与氨基酸盐酸盐的物质的量比为 1:1~10；当 HCl 供给物 A 为 HCl-无水醇溶液或者可以生成 HCl 的溶液 B 时，苯二氮卓衍生物（以游离碱计）与酸（以 HCl 计）物质的量比为 1:0.4~1。

45 根据本发明的一个实施方案，所述成盐温度为 -20~60 $^{\circ}$ C，优选 -10-30 $^{\circ}$ C；结晶温度为

-60-80℃，优选-20-60℃。

根据本发明的一个实施方案，所述结晶溶剂 1 包括醇类溶剂（例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇等）、醚类溶剂（例如乙醚、异丙醚、二氧六环、甲基叔丁基醚、异丙醚等）、酯类溶剂（例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯等）、
5 酮类溶剂（例如丙酮、丁酮等）、烷烃类溶剂（例如戊烷、己烷、庚烷、石油醚等）、卤代烷烃（如二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷等）以及它们的组合。

根据本发明的第三方面，其提供本发明的苯二氮卓类衍生物盐酸盐以及药物组合物，它们可用作静脉麻醉药物。

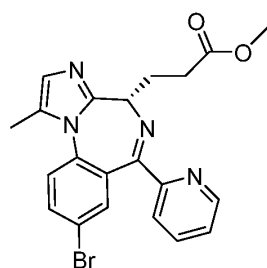
所述药物组合物包含根据本发明的上述式 I 的苯二氮卓类衍生物的盐酸盐的晶型、以及
10 任选存在的药理学可接受的赋形剂、载体和/或其他辅料。所述赋形剂和/或载体例如包括：甘露醇、山梨醇、木糖醇、蔗糖、乳糖、葡萄糖、糊精、麦芽糖、麦芽糖醇、麦芽糖糊精、赤藓糖醇、海藻糖、葡萄糖酸钙、硫酸钙、氯化钠、甘氨酸、水解明胶、人血白蛋白等中的一种或多种。所述组合物还可选地包括其他辅料，如 pH 调节剂、稳定剂、止痛剂、抑菌剂
15 等。所述 pH 调节剂例如包括：盐酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、磷酸二氢铵、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸氢二铵、磷酸钠、磷酸钾、磷酸铵、硫酸氢钠、硫酸氢钾、硫酸氢铵、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氨水、枸橼酸、枸橼酸二氢钠、枸橼酸二氢钾、枸橼酸二氢铵、枸橼酸氢二钠、枸橼酸氢二
20 钾、枸橼酸氢二铵、枸橼酸氢钾钠、枸橼酸钠、枸橼酸钾、枸橼酸铵、乳酸、乳酸钠、乳酸钾、乳酸铵、苹果酸、苹果酸钠、苹果酸钾、苹果酸、苹果酸氢钠、苹果酸氢钾、苹果酸氢
25 铵、苹果酸钾钠、酒石酸、酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、酒石酸氢铵、酒石酸钾钠、维生素 C、维生素 C 钠、海藻酸、海藻酸钠、琥珀酸、琥珀钠、琥珀钾、琥珀酸铵、琥珀氢钠、琥珀氢
钾、琥珀酸氢铵、琥珀酸钾钠、醋酸、醋酸钠、醋酸钾、醋酸铵、氨基酸及其盐类等中的一种或多种。所述稳定剂例如包括：亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、维生素
30 C、巯基乙酸钠、甘氨酸、半胱氨酸、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸钙钠等中的一种或多种。所述止痛剂例如包括：苯甲醇、三氯叔丁醇等中的一种或多种。所述抑菌剂例如包括：苯甲醇、三氯叔丁醇、苯甲酸及其盐类、山梨酸及其盐类、尼泊金酯类等中的一种或多种。

根据本发明的第四方面，其提供麻醉方法，其包括向患者静脉内给药一定剂量的本发明的苯二氮卓类衍生物盐酸盐以及药物组合物。

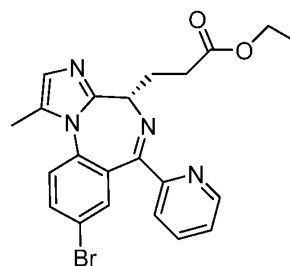
30 根据本发明的第五方面，其提供本发明的苯二氮卓类衍生物盐酸盐在制备静脉麻醉药物中的用途。

为了使本发明的目的和技术方案更加清楚，下面对本发明的实施例进行详细的描述。要说明的是，以下实施例只用于对本发明进行进一步的说明，而不能理解为对本发明保护范围的限制。本领域的技术人员根据本发明的上述内容做出的一些非本质的改进和调整均属于本
35 发明的保护范围。

根据本发明的制备方法中涉及到的苯二氮卓类衍生物游离碱（式 II-1、式 II-2）的制备在 PCT/CN2015/084770 和 WO0069836 中都有公开，其整体内容在此并入作为参考。



式II-1



式II-2

实验所用的测试仪器

X-射线粉末衍射谱：仪器型号：Bruker D8 FOCUS X-射线粉末衍射仪；射线：Cu 靶；扫描方式：0/20；扫描范围：3~60°；电压：40KV；电流：40mA。

A. 式 II-1 化合物的盐酸盐（其中 R 为甲基的式 I 化合物）的制备

A-1：以 HCl-无水醇溶液作为 HCl 供给物 A

实施例 1：使用 HCl-无水甲醇溶液

于 13℃下，将式 II-1 的化合物（1.8g，4mmol）溶于无水甲醇（6ml）中，然后向其中滴加无水甲醇-HCl（HCl 含量 9.29%）1.57g（HCl 摩尔量为 4mmol）。该混合物反应 0.5h，然后滴加 MTBE（54ml），并再反应 0.5h。反应混合物进行过滤，滤饼用 30ml 无水甲醇溶清，于 50℃脱色 0.5h，然后过滤。滤液进行浓缩，而残余物用无水甲醇（14ml）在 50℃溶清，滴加甲基叔丁基醚（7ml），溶液浑浊，搅拌 0.5h，滴加 MTBE（98ml），滴毕，降温至 -10℃搅拌 1h，过滤。滤饼用乙醚（30ml）打浆 1.5h，然后过滤。滤饼进行干燥，得白色固体 1.62g，收率 90%，纯度：99.57%，m.p:173-175℃。氯离子含量理论值：7.45%（w/w），实测值 7.42%（w/w）。X-射线粉末衍射图谱见附图 3。

A-2：以氨基酸盐酸盐作为 HCl 供给物 A

实施例 2：使用甘氨酸盐酸盐

60℃下，将甘氨酸盐酸盐（2.46g，22mmol）置于无水甲醇（50ml）中。在 5min 内向上述混合物中滴加含有式 II-1 化合物（5g，11mmol）的无水甲醇溶液（15ml），并反应 0.5h。该反应混合物降温至 -20℃并在该温度下冷冻过夜，然后过滤。滤液进行浓缩，而残余物用无水甲醇（50ml）溶清，于 55-60℃脱色 0.5h，然后过滤。滤液进行浓缩，而残余物在 60℃下用无水甲醇（20ml）溶清，向其中滴加甲基叔丁基醚（140ml），滴毕，冷却至室温，并搅拌过夜，然后过滤。所得的固体进行干燥，得目标物。氯离子含量理论值：7.45%（w/w），实测值 7.38%（w/w）。X-射线粉末衍射图谱见附图 4。

实施例 3：使用缬氨酸盐酸盐

以式 II-1 化合物和缬氨酸盐酸盐为原料(摩尔比为 1:1.5)，参照实施例 2 的操作，可以制得目标物。氯离子含量理论值：7.45%（w/w），实测值 6.94%（w/w）。

实施例 4：使用丙氨酸盐酸盐

以式 II-1 化合物和丙氨酸盐酸盐为原料(摩尔比为 1:3)，参照实施例 2 的操作，可以制得目标物。氯离子含量理论值：7.45%（w/w），实测值 6.81%（w/w）。

A-3: 以可以生成 HCl 的溶液 B 作为 HCl 供给物 A

实施例 5: 使用乙酰氯-无水甲醇溶液

以式 II-1 化合物和乙酰氯-无水甲醇溶液为原料(乙酰氯和式 II-1 化合物的摩尔比为 1:1), 参照实施例 1 的操作, 在 20℃ 结晶, 可制得目标物。氯离子含量理论值: 7.45% (w/w), 实
5 测值 7.52% (w/w)。

实施例 6: 其中 R 为甲基的式 I 化合物的乙醇合物的单晶的制备与结构表征

将实施例 1 制得的式 I 化合物用乙醇和甲基叔丁基醚重结晶, 于室温下静置 4 天, 收集
结晶。所得的晶体进行 X-射线单晶衍射实验, 其晶体参数如以下表 1-6 所示。

10

表 1: 其中 R 为甲基的式 I 化合物的乙醇合物的晶体数据和结构细化数据

Bond precision: 1-0 = 0.0032 Å		Wavelength=0.71073	
Cell:	a=7.6629(6) alpha=90	b=11.8176(10) beta=96.806(1)	c=13.2096(11) gamma=90
Temperature:	293 K		
Volume	Calculated	Reported	
Space group	P 21	P 21 21 1	
Cell group	P 21	P 21b	
Molecular formula	C21 H20 Br N4 O2	C21 H20 Br N4 O2	
Empirical formula	C21 H20 Br N4 O2	C21 H20 Br N4 O2	
Mr	521.83	521.83	
Mr, g cm-3	1.841	1.841	
Z	2	2	
Mr (calc)	1.855	1.852	
ρcalc	2.000	2.000	
ρmeas	2.000	2.000	
μ, K, max	10.15, 17	10.15, 17	
θmax	50.01 (2.537)	50.01 (2.537)	
θmin		0.853 (0.746)	
Correction method	Reported	Reported	
AbnCorr	MULTI-SCAN	MULTI-SCAN	
Data completeness	1.00 (0.73)	1.00 (0.73)	
Rreflections	0.0204 (0.026)	0.0204 (0.026)	
S	0.855	0.855	
Npar	223	223	

表 2: 其中 R 为甲基的式 I 化合物的乙醇合物的非氢原子坐标 (x 10⁴) 和
等效各向同性位移参数 (Å² x 10³) 数据

15

原子编号	x	y	z	U(eq)
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)

注: $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

表 3: 其中 R 为甲基的式 I 化合物的乙醇合物的非氢原子各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) 数据

原子编号	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)

表 4: 其中 R 为甲基的式 I 化合物的乙醇合物的氢原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) 数据

氢原子编号	x	y	z	U(eq)
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

表 5: 其中 R 为甲基的式 I 化合物的乙醇合物的键长 ($\text{\AA}$) 和键角 ($^\circ$) 数据

键	键长 $\text{\AA}$ (键角 $^\circ$)	键	键长 $\text{\AA}$ (键角 $^\circ$)
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)

表 6: 其中 R 为甲基的式 I 化合物的乙醇合物的键扭角 (°) 数据

键	扭角 (°)	键	扭角 (°)
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)		

B: 式 II-2 化合物的盐酸盐 (其中 R 为乙基的式 I 化合物) 的制备**B-1: 以可以生成 HCl 的溶液 B 作为 HCl 供给物 A****实施例 7: 使用乙酰氯-无水乙醇溶液**

于 13℃ 下, 将式 II-2 的化合物 (1.38g, 3mmol) 溶于无水乙醇 (5ml) 中, 然后向其中
5 滴加含乙酰氯 (3mmol) 的无水乙醇溶液 (5ml), 反应过夜。接着向上述反应混合物中滴加
MTBE (45ml), 并反应 0.5h, 然后过滤。滤饼用 30ml 无水乙醇溶清, 并于 50℃ 脱色 0.5h,
然后过滤。滤液进行浓缩, 而残余物用无水乙醇 (12ml) 在 50℃ 下溶清, 然后向其中滴加
MTBE (6ml), 溶液浑浊, 并搅拌 0.5h。向上述混合物中滴加 MTBE (82ml), 滴毕, 降温
至 -8℃ 并搅拌 1h, 然后过滤。滤饼用乙醚 (25ml) 打浆 1.5h, 然后过滤。滤饼进行干燥,
10 得白色固体 1.3g, 收率 92%, 纯度: 99.73%, m.p: 160-163℃。氯离子含量理论值: 7.24% (w/w),
实测值 7.31% (w/w)。结晶的 X-射线粉末衍射图谱见附图 5。

实施例 8: 使用乙酰氯-异丙醇溶液

以式 II-2 化合物和乙酰氯-无水异丙醇溶液为原料 (摩尔比为 1:1), 参照实施例 7 的操作,
15 在 20℃ 结晶, 可制得目标物。结晶的 X-射线粉末衍射图谱见附图 6。氯离子含量理论值:
7.24% (w/w), 实测值 7.21% (w/w)。

B-2: 以 HCl-无水醇溶液作为 HCl 供给物 A**实施例 9: 使用 HCl-无水乙醇溶液**

20 于 13℃ 下, 将式 II-2 化合物 (1.38g, 3mmol) 溶于无水乙醇 (5ml) 中, 然后向其中滴
加无水乙醇-HCl (HCl 含量 8.87%) 1.2g (HCl 摩尔量为 3mmol), 并反应 0.5h。接着向该反
应混合物中滴加 MTBE (45ml), 并反应 0.5h, 然后过滤。滤饼用 30ml 无水乙醇溶清, 于
50℃ 脱色 0.5h, 然后过滤。滤液进行浓缩, 而残余物用无水乙醇 (12ml) 在 50℃ 溶清, 并
向其中滴加 MTBE (60ml), 溶液浑浊, 搅拌 0.5h, 再向其中滴加 MTBE (82ml)。滴毕,
25 降温至 -8℃ 搅拌 1h, 该混合物进行过滤, 而滤饼用乙醚 (25ml) 打浆 1.5h, 然后过滤。滤
饼进行干燥, 得白色固体 1.3g, 收率 92%, 纯度: 99.89%, m.p: 162-165℃。氯离子含量理
论值: 7.24% (w/w), 实测值 7.15% (w/w)。结晶的 X-射线粉末衍射图谱见附图 7。

参照实施例 9 的操作, 可以制得另一批次的其中 R 为乙基的式 I 化合物的晶体, 其结晶
的 X-射线粉末衍射图谱见附图 8。

实施例 10: 使用 HCl-无水乙醇溶液

参照实施例 9 的操作, 结晶溶剂乙醇: 甲基叔丁基醚=1:7 (v/v), 可以得到其中 R 为乙
基的式 I 化合物的晶体。氯离子含量理论值: 7.24% (w/w), 实测值 7.19% (w/w)。其结晶
的 X-射线粉末衍射图谱见附图 9。

B-3. 以氨基酸盐酸盐作为 HCl 供给物 A**实施例 11: 使用甘氨酸盐酸盐**

60℃ 下, 将甘氨酸盐酸 (2.46g, 22mmol) 置于无水乙醇 (50ml) 中, 然后在 5min 内
向其中滴加含有式 II-2 化合物 (5g, 11mmol) 的无水乙醇溶液 (15ml), 并使其反应 0.5h。
40 该反应混合物降温至 -20℃ 并冷冻过夜, 然后过滤。滤液进行浓缩, 而残余物用无水乙醇
(50ml) 溶清, 于 55-60℃ 脱色 0.5h, 过滤, 滤液浓缩, 残余物在 60℃ 下用无水乙醇 (20ml)
溶清, 滴加甲基叔丁基醚 (140ml), 滴毕, 冷却至室温, 搅拌过夜, 过滤。滤饼进行干燥,
得目标物。氯离子含量理论值: 7.24% (w/w), 实测值 6.82% (w/w)。其结晶的 X-射线粉
末衍射图谱见附图 10。

参照实施例 11 的操作，可以制得另一批次的其中 R 为乙基的式 I 化合物的晶体，其结晶的 X-射线粉末衍射图谱见附图 11。

实施例 12：使用甘氨酸盐酸盐

- 5 60℃下，将甘氨酸盐酸盐（2.46g，22mmol）置于无水乙醇（50ml）中，然后在 5min 内，向其中滴加含有式 II-2 化合物（5g，11mmol）的无水乙醇溶液（15ml），并反应 0.5h。降温至-20℃并冷冻过夜，然后过滤。滤液进行浓缩，而残余物用无水乙醇（50ml）溶清，并于 55-60℃脱色 0.5h，然后过滤。滤液进行浓缩，而残余物在 60℃下用无水乙醇（25ml）溶清，并向其中滴加乙酸乙酯（240ml）。滴毕，冷却至-40℃，搅拌 2h，过滤。残余物在 50℃下用无水乙醇（25ml）溶清，向其中滴加甲基叔丁基醚（150ml），滴毕，降温至室温，搅拌 1h，过滤。滤饼进行干燥，得目标物。氯离子含量理论值：7.24%（w/w），实测值 7.02%（w/w）。其结晶的 X-射线粉末衍射图谱见附图 12。
- 10

参照实施例 12 的操作，可以制得另一批次的其中 R 为乙基的式 I 化合物的晶体，其结晶的 X-射线粉末衍射图谱见附图 13。

15

实施例 13：以缬氨酸盐酸盐制备其中 R 为乙基的式 I 化合物

以式 II-2 化合物和缬氨酸盐酸盐为原料（摩尔比为 1:1.5），参照实施例 11 的操作，以乙醇和异丙醚为结晶溶剂，于-10℃结晶，得目标物。氯离子含量理论值：7.24%（w/w），实测值 6.74%（w/w）。

20

实施例 14：其中 R 为乙基的式 I 化合物的制备

以式 II-2 化合物和丙氨酸盐酸盐为原料（摩尔比为 1:3），参照实施例 11 的操作，可以制得目标物。氯离子含量理论值：7.24%（w/w），实测值 6.63%（w/w）。

25 实施例 15：其中 R 为乙基的式 I 化合物的晶体的制备与结构表征

将实施例 9 制得的 II-2 盐酸盐用乙醇和甲基叔丁基醚重结晶，于室温静置 4 天，收集结晶，进行 X-射线单晶衍射实验，晶体参数如以下表 7-12 所示。

表 7: 其中 R 为乙基的式 I 化合物的乙醇合物的晶体数据和结构细化数据

Wood precision:	C-C = 0.0051 Å	Wavelength:	Mo Kα1 0.71073 Å
Cell:	a=7.3774 (3)	b=12.7322 (2)	c=27.1778 (4)
	alpha=90	beta=90	gamma=90
Temperature:	150 K		
	Calculated	Reported	
Volume	2553.04 (8)	2553.04 (4)	
Space group	P 21 21 21	P 21 21 21	
Hall group	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab	
Society formula	C22 H22 Br N4 O2	C22 H22 Br N4 O2	
Syn formula	C22 H22 Br N4 O2	C22 H22 Br N4 O2	
M _r	535.85	535.85	
D _x , g cm ⁻³	1.394	1.394	
Z	4	4	
M ₀ (mm ⁻¹)	3.419	3.419	
F(000)	1164.0	1164.0	
F(000) ^a	1165.42		
h, k, l max	8, 15, 33	8, 15, 33	
N _{ref}	5191 [5073]	4825	
Tmin, Tmax		0.276, 1.006	
Tmin ^a			
Correction method: θ	Reported T limits: Tmin=0.275 Tmax=1.000		
AbsCorr = MULTI-SCAN			
Data completeness = 1.56/0.99	Theta (max) = 24.052		
R (reflections) = 0.0303 (453)	wR (reflections) = 0.0795 (4625)		
S = 1.035	N _{parm} = 342		

表 8：其中 R 为乙基的式 I 化合物的乙醇合物的非氢原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) 数据

原子编号	x	y	z	U(eq)
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)

注: U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^j tensor.

表 9: 其中 R 为乙基的式 I 化合物的乙醇合物非氢原子各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) 数据

原子编号	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)

5

表 10: 其中 R 为乙基的式 I 化合物的乙醇合物氢原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) 数据

氢原子编号	x	y	z	U(eq)
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

表 11: 其中 R 为乙基的式 I 化合物的乙醇合物键长 (Å) 和键角 (°) 数据

键	键长 Å (键角°)	键	键长 Å (键角°)
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)

表 12: 其中 R 为乙基的式 I 化合物的乙醇合物键扭角 (°) 数据

键	扭角 (°)	键	扭角 (°)
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)

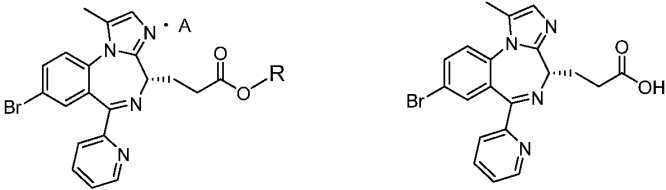
实施例 16: 苯二氮卓衍生物盐酸盐稳定性实验

- 5 选取在上述实施例中制备的式 I 化合物, 包装后放置在 40℃、RH75%和 25℃、RH60%两个条件下进行加速稳定性试验和长期稳定性试验, 分别考察组合物在 6 个月内的降解产物 (CNS-7054) 变化情况, 结果如下表 13 所示。

表 13：苯二氮卓衍生物盐酸盐稳定性实验数据

R	氨基酸含量	CNS-7054 变化情况	
		加速实验 (40℃、RH75%)	长期实验 (25℃、RH60%)
甲基	无	未增加	未增加
甲基	2%甘氨酸	未增加	未增加
甲基	3%甘氨酸	未增加	未增加
甲基	4%甘氨酸	未增加	未增加
甲基	5%丙氨酸	增加 0.01%	未增加
甲基	4%缬氨酸	增加 0.01%	未增加
乙基	无	未增加	未增加
乙基	1.7%甘氨酸	未增加	未增加
乙基	2.8%甘氨酸	未增加	未增加
乙基	4.5%甘氨酸	未增加	未增加
乙基	4%丙氨酸	增加 0.01%	未增加
乙基	5%丙氨酸	增加 0.01%	未增加
乙基	4%缬氨酸	增加 0.01%	未增加

另外，使用根据现有技术的磺酸盐制成的冻干制剂，在加速实验和长期实验中，均有部分降解为羧酸（CNS-7054）并释放出醇，变化情况见下表 14。



苯二氮卓衍生物磺酸盐

CNS-7054

其中 R 为甲基或乙基；A 为苯磺酸、对甲苯磺酸。

表 14：苯二氮卓衍生物磺酸盐稳定性实验数据

R	A	类别	CNS-7054	
			加速实验 (40℃、RH75%)	长期实验 (25℃、RH60%)
甲基	苯磺酸	原料药	1 个月增加 0.07%	3 个月增加 0.04%
甲基	苯磺酸	冻干制剂	1 个月增加 0.37%	3 个月增加 0.35%
甲基	对甲苯磺酸	原料药	1 个月增加 0.1%	3 个月增加 0.1%
甲基	对甲苯磺酸	冻干制剂	1 个月增加 0.25%	3 个月增加 0.2%
乙基	苯磺酸	原料药	1 个月增加 0.05%	3 个月增加 0.03%
乙基	苯磺酸	冻干制剂	1 个月增加 0.3%	3 个月增加 0.26%
乙基	对甲苯磺酸	原料药	1 个月增加 0.2%	3 个月增加 0.1%
乙基	对甲苯磺酸	冻干制剂	1 个月增加 0.25%	3 个月增加 0.15%

由以上数据，可以看出本发明提供的苯二氮卓衍生物磺酸盐，稳定性好，不会生成降解产物（CNS-7054），不会生成具有基因毒性的杂质。

5

实施例 17：苯二氮卓衍生物磺酸盐 KM 种小鼠 ED₅₀ 和 LD₅₀ 的测定

采用序贯法测定苯二氮卓衍生物磺酸盐 KM 种小鼠催眠 ED₅₀ 及 LD₅₀ 值。取健康合格的雄性 KM 种小鼠，n=10~20。通过尾静脉注射药物，5 秒钟匀速注完；实验前经初步预试找出能导致动物催眠（或死亡）的大致剂量，作为正式实验时的中间剂量，采用 0.8 的组间距，往上往下分别再设 2-3 个剂量组。正式实验时首先从中间剂量开始给药，当动物被麻倒（或死亡）时，则降低一个剂量给药，若动物未被麻倒（或死亡），至增大一个剂量给药，至到出现 3-4 个反复为至，分别以翻正反射消失或死亡为指标测定 ED₅₀ 值及 LD₅₀ 值。通过 LD₅₀ 及 ED₅₀ 值计算治疗指数（TI 指数= ED₅₀/ LD₅₀）。实验结果如下表 15 所示。

10

15

表 15：苯二氮卓衍生物磺酸盐 KM 种小鼠 ED₅₀ 和 LD₅₀ 数据

编号	R	酸	氨基酸含量	ED ₅₀ (mg/kg, 95% 置信区间)	LD ₅₀ (mg/kg, 95% 置信区间)	TI
1	甲基	HCl	无	35.20 (32.41~38.39)	217.48 (192.55~245.23)	6.2
2	甲基	HCl	3%甘氨酸	36.26 (33.57~40.11)	224.82 (198.12~252.72)	6.2
3	乙基	HCl	无	13.21 (10.68~16.32)	205.78 (187.43~226.14)	15.6
4	乙基	HCl	2.8%甘氨酸	13.53 (11.11~16.95)	211.73 (193.08~232.18)	15.6
阳性对照 1	甲基	苯磺酸	无	40.64 (37.21~44.40)	270.09 (237.72~306.88)	6.6
阳性对照 2	乙基	苯磺酸	无	15.62 (13.14~18.56)	263.14 (223.77~309.44)	16.8

由以上数据，可以看出本发明提供的苯二氮卓衍生物磺酸盐的治疗指数较苯磺酸盐没有

明显差异，安全性良好。

实施例 18：苯二氮卓衍生物盐酸盐与磺酸盐 KM 种小鼠 2*ED₅₀ 麻醉药效学实验（n=20）

5 KM 种小鼠，雌雄各半，每组 20 只；给药剂量为 2*ED₅₀，尾静脉注射，5 秒钟匀速注完，记录小鼠翻正反射消失的时间（诱导时间）、恢复时间（持续期）和行走时间。实验结果如下表 16 所示。

表 16：苯二氮卓衍生物盐酸盐与磺酸盐 KM 种小鼠 2*ED₅₀ 麻醉药效学实验数据

编号	R	酸	氨基酸含量	剂量 (2*ED ₅₀)	诱导时间 (s)	持续时间 (s)	持续时间大于 10min 动物数	行走时间 (s)	行走时间大于 1min 动物数
1	甲基	HCl	无	70.40mg/kg	17.8±2.06	674.3±354.28	5/20	508.95±510.89	8/20
2	甲基	HCl	3%甘氨酸	72.52 mg/kg	17.7±2.12	673.3±348.53	5/20	510.41±512.25	8/20
3	乙基	HCl	无	26.42 mg/kg	17.28 ±2.04	462.75±179.82	4/20	66.53 ±149.76	3/20
4	乙基	HCl	2.8%甘氨酸	27.06 mg/kg	17.35 ±2.13	459.75±184.15	4/20	67.75 ±155.35	3/20
阳性对照 1	甲基	苯磺酸	无	81.28 mg/kg	17.6±1.93	692.3 ±399.15	9/20	514.95±525.16	17/20
阳性对照 2	乙基	苯磺酸	无	31.24 mg/kg	17.1±2.00	443.75±247.86	7/20	192.9 ±268.98	10/20

10 由以上数据，可以看出：

1、R 为乙基的苯二氮卓衍生物在麻醉持续时间和行走时间均优于 R 为甲酯的苯二氮卓衍生物，且有统计学差异。

2、R 为乙基的苯二氮卓衍生物，动物麻醉时间超过 10min 的发生率，磺酸盐为 35%，盐酸盐为 20%；动物行走时间超过 1min 的发生率，磺酸盐为 50%，盐酸盐为 15%，说明盐

15 酸较磺酸盐药代动力学性质更稳定，受个体差异影响小。

3、R 为甲基的苯二氮卓衍生物，动物麻醉时间超过 10min 的发生率，磺酸盐为 45%，盐酸盐为 25%；动物行走时间超过 1min 的发生率，磺酸盐为 85%，盐酸盐为 40%，说明盐

20 酸较磺酸盐药代动力学性质更稳定，受个体差异影响小。

总结：本发明提供的苯二氮卓衍生物盐酸盐较磺酸盐具有更稳定的药代动力学性质，受个体差异的影响小。