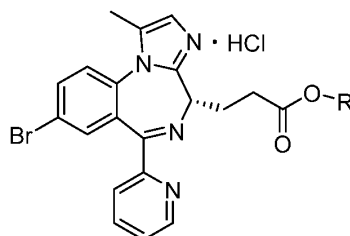


权利要求书

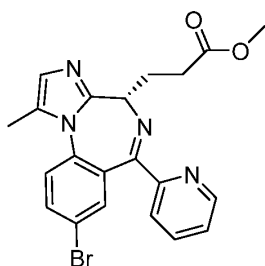
1. 具有如下式 I 的苯二氮卓类衍生物的盐酸盐或其乙醇合物的晶型，



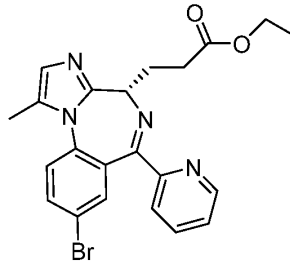
式 I

- 5 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： $a = 7.3774(1) \text{ \AA}$ ， $b = 12.7332(2) \text{ \AA}$ ， $c = 27.1779(4) \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 90^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ 。
- 10 2. 如权利要求 1 所述的晶型，其中 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；以及其中 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。
3. 如权利要求 1 所述的晶型，其中 R 为甲基，且式 I 化合物中氯离子的含量为 6.71~7.52% (w/w)；以及其中 R 为乙基，且式 I 化合物中氯离子的含量为 6.51~7.31% (w/w)。
- 15 4. 如权利要求 1 所述的晶型，其中 R 为甲基，其 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2θ 值：约 6.81、8.93、13.39、19.38、21.23、22.42、24.20、27.31 ± 0.2 度；或者所述 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2θ 值：约 8.11、9.86、14.73、17.47、23.03、25.94、28.31 ± 0.2 度；或者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。
- 20 5. 如权利要求 1 所述的晶型，其中 R 为甲基，其 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2θ 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；或者所述 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2θ 值：约 16.14、17.48、20.02、25.17、26.36、28.30、34.13 ± 0.2 度；或者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。
- 25 6. 如权利要求 1 所述的晶型，其中 R 为乙基，其 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2θ 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；或者所述 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2θ 值：约 14.96、15.43、20.23、20.67、21.13、23.52、28.22、31.26 ± 0.2 度；或者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。
- 30 7. 如权利要求 1 所述的晶型，其中 R 为乙基，其 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2θ 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；或者所述 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2θ 值：约 9.52、11.69、20.90、22.60、23.65、24.26、26.40、28.43、29.35 ± 0.2 度；或者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。
- 35 8. 如权利要求 1 所述的晶型，其中 R 为乙基，其 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2θ 值：约 6.84、7.37、9.53、13.66、22.63、25.57、29.28、31.26 ± 0.2 度；或者所述 X 射线粉末衍射光谱具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的以下 2θ 值：约 15.43、19.07、22.16、34.25 ± 0.2 度；或者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。

9. 制备如权利要求 1-8 之一所述的晶型的方法, 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 $-20\sim 60^\circ\text{C}$ 成盐, 将该粗品盐脱色后, 于 $-60\sim 80^\circ\text{C}$ 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

5

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述有机溶剂 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。

10 11. 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述 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。

12. 如权利要求 11 所述的方法, 其中所述 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 $0\%\sim 8\%$ (w/w)。

13. 如权利要求 11 所述的方法, 其中所述 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 $1:0.4\sim 1$; 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 $1:1\sim 10$ 。

20 14. 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述成盐温度为 -10 至 30°C ; 以及所述结晶温度为 -20 至 60°C 。

15. 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述结晶溶剂 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。

16. 药物组合物, 其包含如权利要求 1-8 之一所述的晶型、以及药学可接受的赋形剂、载体和/或其他辅料。

17. 如权利要求 1-8 之一所述的晶型或如权利要求 16 所述的药物组合物, 其是用作静脉麻醉药物。

30 18. 如权利要求 1-8 之一所述的晶型在制备静脉麻醉药物中的用途。