(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102256494 A
(43)申请公布日 2011.11.23

(21)申请号 200980150666.2

(22)申请日 2009.12.17

(30)优先权数据
61/138490 2008.12.17 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.06.16

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2009/068609 2009.12.17

(87)PCT申请的公布数据
WO2010/080558 EN 2010.07.15

(71)申请人 阿纳科制药公司
地址 美国加利福尼亚州
申请人 葛兰素史密丝克莱恩有限责任公司

(72)发明人 C. 惠勒 D. 托德 P. 陈
B. A. 诺尔顿

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 马崇德 林毅斌

(51)Int.Cl.
A01N 55/08(2006.01)
A61K 31/69(2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 29 页 附图 19 页

(54)发明名称

(S)-3-氨甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并[C][1,2]氧杂硼杂环戊-1-醇的多晶型物

(57)摘要

本发明尤其提供了(S)-3-氨甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊-1-醇的盐酸盐的多晶型物。

CN 102256494 A

1. 晶体多晶型物，其特征为：具有基本上列于表 1 中的任何° 2θ 值，± 0.2° 2θ：

位置 [° 2θ]	d 间距 [Å]
12.1	7.3
14.2	6.2
18.2	4.9
19.2	4.6
20.1	4.4
21.0	4.2
21.9	4.1
22.7	3.9
24.3	3.7
26.6	3.4
27.6	3.2
30.9	2.9
31.5	2.8
34.7	2.6
39.5	2.3

（表 1）。

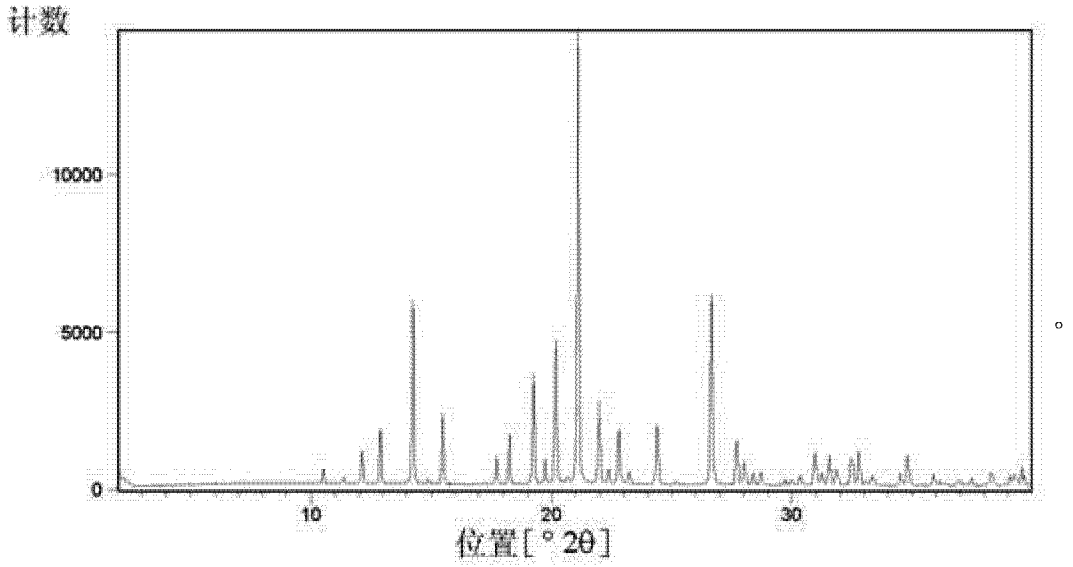
2. 权利要求 1 的晶体多晶型物，其包括表 1 所描述的任何 4 个峰，± 0.2° 2θ。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的晶体多晶型物，其包括表 1 所描述的任何 7 个峰，± 0.2° 2θ。

4. 权利要求 1-3 的任一项的晶体多晶型物，其包括表 1 所描述的任何 10 个峰，± 0.2° 2θ。

5. 权利要求 1-4 的任一项的晶体多晶型物，其包括表 1 所描述的所有峰，± 0.2° 2θ。

6. (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的晶体多晶型物，其特征为：具有基本上 XRPD 图 1 的任何峰，± 0.2° 2θ：



。

(XRPD图1)

7. (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的晶体多晶型物，依据 X 射线结晶学分析，其具有基本上为下列值的晶体参数：

晶系：正交

空间群： $P2_12_12_1$

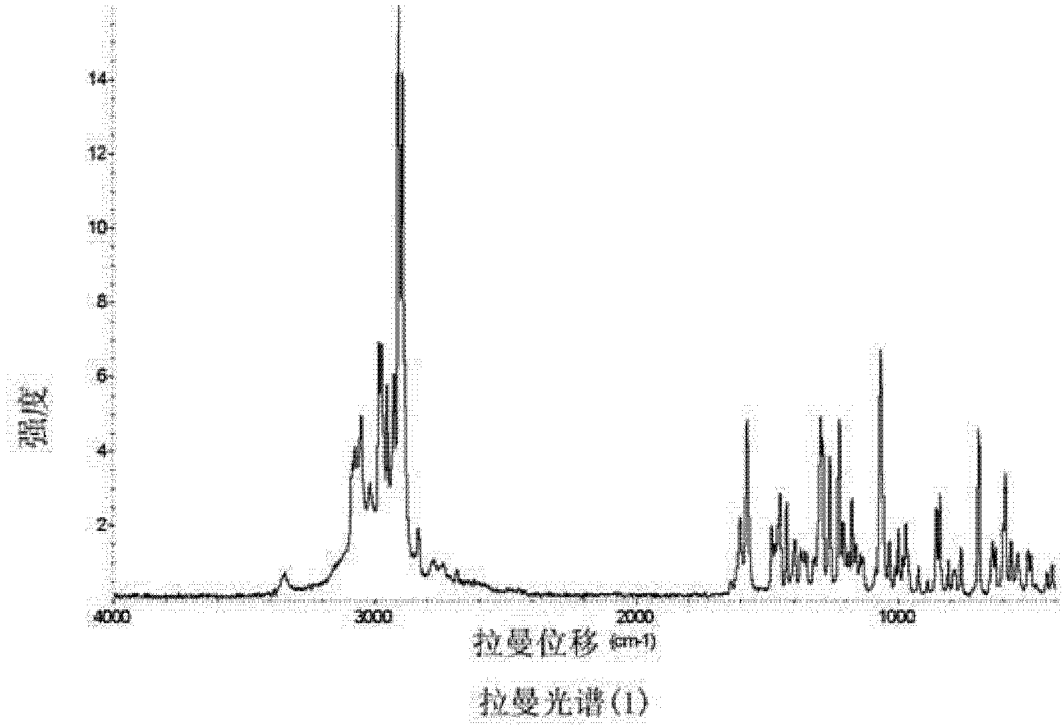
晶体尺寸： a=9.1045(2)Å, b=10.3107(2)Å, c=14.5988(3)Å

α =90.00° , β =90.00° , γ =90.00°

体积： 1370.44(5)Å^3

Z，计算密度： 4, 1.326 g cm^{-3}。

8. (S)-3-氨甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧杂硼-1-醇的盐酸盐的晶体多晶型物，其特征为：具有拉曼光谱(1)的任何峰，±50 波数(cm^{-1})：



拉曼光谱(1)

9. 权利要求 8 的晶体多晶型物，在大约 2800 和大约 3200 cm^{-1}±50 波数之间具有多个峰，另外的多个峰在大约 1600 和大约 600 cm^{-1}±50 波数之间，在大约 1800 和大约 2200 cm^{-1}±50 波数之间实质上不存在峰。

10. 一种药物组合物，其包含：

a) 按照权利要求 1-9 的任一项的晶体多晶型物；和

b) 至少一种赋形剂或载体。

11. 治疗患有疾病的动物的疾病的方法，包括：

给予动物治疗有效量的权利要求 1-10 的任一项的晶体多晶型物，

其中所述疾病与细菌有关。

12. 权利要求 10 的方法，其中细菌是革兰氏阴性细菌。

13. 权利要求 10 的方法，其中细菌选自：奈瑟菌属(*Neisseria* species)，埃希氏杆菌属(*Escherichia* species)，志贺氏菌属(*Shigella* species)，沙门菌属(*Salmonella* species)，耶尔森氏菌属(*Yersinia* species)，克雷伯氏杆菌属(*Klebsiella* species)，变形杆菌属(*Proteus* species)，肠杆菌属(*Enterobacter* species)，沙雷氏菌属(*Serratia*

species)，弧菌属 (*Vibrio* species)，弯曲杆菌属 (*Campylobacter* species)，幽门螺旋菌属 (*Helicobacter* species)，假单胞菌属 (*Pseudomonas* species)，畸形菌属 (*Bacteroides* species)，嗜血杆菌属 (*Haemophilus* species)，博代杆菌属 (*Bordetella* species)，军团杆菌属 (*Legionella* species)，弗朗西斯氏菌属 (*Francisella* species)，布鲁氏菌属 (*Brucella* species)，巴斯德氏菌属 (*Pasteurella* species)，加德纳菌属 (*Gardnerella* species)，螺旋菌属 (*Spirochetes* species)，衣原体属 (*Chlamydia* species) 和立克次氏体属 (*Rickettsiae* species)。

14. 权利要求 10 的方法，其中疾病选自 :脑膜炎，淋病，耳炎，外耳道炎，毛囊炎，腹泻，尿路感染，败血症，HAP，菌血症，心内膜炎，胃肠炎，伤寒，supsis，心内膜炎，窦炎，腺鼠疫，肠热病，医院获得的感染，皮肤和皮肤结构感染，肺炎，霍乱，慢性胃炎，骨髓炎，烧伤感染，角膜感染，牙周病，吸入性肺炎，会厌炎，脓毒性关节炎，软下疳，阴道炎，百日咳，庞蒂亚克热，兔热病，布氏杆茵病，梅毒，Lyme 疾病，衣原体疾病，蜱热，斑疹伤寒，气管支气管炎，走动型肺炎，尿道炎，肾盂肾炎，腹内感染，发热性中性白细胞减少，骨盆感染，菌血症和败血病。

15. 权利要求 10 的方法，其中疾病是肺炎。

16. 晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HCl4 形式。

17. 晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HCl3 形式。

18. 晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HCl2 形式。

19. 晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HCl1 形式。

20. 制备上述晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HCl4、HCl3、HCl2、HCl1 形式的方法。

(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [C][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的多晶型物

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求美国临时专利申请 61/138,490(2008 年 12 月 17 日申请) 的权益,其中对于所有目的将每一文献以其整体加入作为参考。

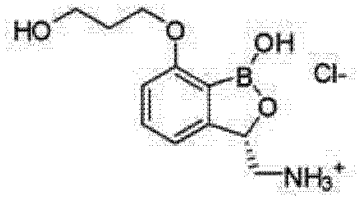
[0002] 发明背景

将物质存在一种以上结晶形式的能力定义为多晶型现象,并且这些不同的结晶形式称为“多晶型变体”或“多晶型物”。通常,多晶型现象由物质的分子改变其结构或形成不同的分子间和分子内部相互作用的能力所引起,尤其是氢键,其可以反映在各种多晶型物的晶格中的不同原子排列中。

[0003] 一种物质的不同多晶型物具有不同的晶格能量,由此,它们显示了固态的各种物理性能,例如,形式,密度,熔点,颜色,稳定性,溶解速率,碾磨容易程度,形成颗粒能力,压缩性等等,其在药物中可以是药学形式的制剂、它们的稳定性、溶解性和生物利用率,以及相应地它们的作用。

[0004] 药物的多晶型是各学科专家队伍的研究目标 [J. Haleblian, W. McCrone, J. Pharm. Sci. 58(1969)911; L. Borka, Pharm. Acta Helv. 66(1991)16; M. Kuhnert-Brandstatter, Pharmazie 51(1996)443; H. G. Brittain, J. Pharm. Sci. 86(1997)405; W. H. Streng, DDT 2(1997)415; K. Yoshii, Chem. Pharm. Bull. 45(1997)338, 等等]。对多晶型现象的良好认识代表对整个药物开发过程的重要观点结果的先决条件。由此,在判定生产药物的固态形式和在剂量大小、稳定性、溶解性和预测作用方面,重要的是,确定存在的所有固态形式 (在市场上,可以找到一些计算机程序,例如 >>Polymorph<<as a module of>>Cerius2<<program, MSI Inc., USA) 和确定其每一个的物理 - 化学性能。只有基于这些测定,才可以选择最合适的多晶型物,用于开发目标性能的药物制剂。

[0005] 在美国专利申请 12/142,692 中公开了化合物 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐形式,其具有下列化学结构 :



已经表明,(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇有希望作为抗菌剂,尤其针对格兰氏阴性病原体。与相同化合物的稳定性较差的形式相比,转变为这种化合物的能够提高其物理和 / 或化学稳定性的固体形式,可以得到显著的优点。本发明有利地提供了一个或多个那些优点,并且进一步提供了相关的优点。

[0006] 本发明概述

本发明尤其提供了 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼

杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的晶体多晶型物。

[0007] 附图的简要说明

图 1A 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC11) 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0008] 图 1B 列出了图 1A 的 XRPD 图中峰的 2θ 值。

[0009] 图 2 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC12) 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。用补充分析 (包括拉曼光谱和热分析) 表明多晶型 HC12 是两个多晶型物 HC13 和 HC14 的混合物。

[0010] 图 2B 列出了图 2A 的 XRPD 图中峰的 2θ 值。

[0011] 图 3 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC13) 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0012] 图 3B 列出了图 3A 的 XRPD 图中峰的 2θ 值。

[0013] 图 4A 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC14) 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0014] 图 4B 列出了图 4A 的 XRPD 图中峰的 2θ 值。

[0015] 图 5 比较了 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的游离碱形式与多晶型 HC11 和 HC14。

[0016] 图 6 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC14) 的拉曼光谱分析。

[0017] 图 7 是使用按照实施例 2 方法 A 制备的多晶型 HC14 的样品所得到的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC14) 的另一个 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0018] 图 8A 是使用按照实施例 2 方法 B 制备的多晶型 HC14 的样品所得到的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC14) 的另一个 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0019] 图 8B 列出了图 8A 的 XRPD 图中峰的 2θ 和 d 间距值。

[0020] 图 9 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC14) 的差示扫描量热 (DCS) 热像图。

[0021] 图 10 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC14) 的热重分析仪 (TGA) 热像图。

[0022] 图 11 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC13) 的拉曼光谱分析。

[0023] 图 12A 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC13) 的第二个 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0024] 图 12B 列出了图 12A 的 XRPD 图中峰的 2θ 和 d 间距值。

[0025] 图 13 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC13) 的差示扫描量热 (DCS) 热像图。

[0026] 图 14 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC13) 的热重分析仪 (TGA) 热像图。

[0027] 图 15 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC12) 的拉曼光谱分析。

[0028] 图 16A 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC12) 的第二个 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0029] 图 16B 列出了图 16A 的 XRPD 图中峰的 2θ 和 d 间距值。

[0030] 图 17 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐 (称为多晶型 HC12) 的 DSC 热像图。

[0031] 图 18 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的新多晶型物 (称为多晶型 HC15) 的傅立叶变换式红外 (FT-IR) 光谱分析。

[0032] 本发明的详细说明

I. 定义和缩写

本文所用的缩写通常具有其在化学和生物学领域内的常规含义。

[0033] 使用下列缩写 : aq.- 含水的 ;equiv- 当量 ;Rt- 室温 ;mp- 熔点 ;B_2pin_2 - 二 (戊酰) 二硼 ;O/N- 过夜 ;sat. - 饱和 ;dppf - 1,1'- 二 (二苯基膦基) 二茂铁 ;USP- 美国药典 ;MTBE- 甲基叔丁基醚。

[0034] 本文使用的“本发明的多晶型物”是指本文讨论的多晶型物以及这些多晶型物的晶体溶剂化物和结晶水合物。

[0035] 本发明的化合物还可以在构成这种化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,可以用放射性同位素将化合物放射性同位素示踪,例如氚 (^{3}H),碘 -125(^{125}I) 或碳 14(^{14}C)。本发明化合物的所有同位素变体,无论是放射性的或非放射性的,都包括在本发明范围内。

[0036] 术语“可药用载体”或“可药用赋形剂”是指可合适递送有效量的本文所定义活性剂的任何制剂或载体介质,其不会妨碍活性剂的生物活性的效果,而且对宿主或患者是充分无毒的。代表性的载体包括水,油 (植物和矿物油),膏用底物,洗剂基质,软膏基质,等等。这些基质包括悬浮剂,增稠剂,渗透增强剂,等等。它们的制剂在化妆品和局部药物领域为大家所熟知。涉及载体的其它信息可以在 Remington : The Science and Practice of Pharmacy,21st Ed.,Lippincott,Williams & Wilkins(2005) 中得到,将其结合到本文中作为参考。

[0037] 术语“可药用添加剂”是指药物制剂领域已知或使用的防腐剂、抗氧化剂、香料、乳化剂、染料和赋形剂,其不会过度地妨碍活性剂的生物活性的效果,而且对宿主或患者是充分无毒的。用于局部制剂的添加剂在本领域众所周知,并且可以加入到局部组合物中,只要它们是可药用的并且对上皮细胞或它们的功能无害即可。进一步的,它们不应该导致组合物稳定性的降低。例如,惰性填料,抗刺激剂,增粘剂,赋形剂,香料,遮光剂,抗氧化剂,胶凝剂,稳定剂,表面活性剂,软化剂,着色剂,防腐剂,缓冲剂,其它渗透增强剂,及本领域已知的局部或透皮递送制剂的其它常规组分。

[0038] 术语“赋形剂”通常已知是指用于配制药物组合物 (有效用于目标用途) 的载体、稀释剂和 / 或赋形剂。

[0039] *II. 简介*

已经发现，特异性多晶型的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐可以提供一个或多个优点。本文以及在美国专利申请 12/142,692（将其结合到本文中作为参考）中已描述了 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的合成。

[0040] 可以理解，描述在本申请中的多晶型物是结晶形式。因此，术语‘多晶型物’和‘晶体多晶型物’是同等的。

[0041] 此外，已经发现，根据在 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的合成期间可以应用的条件，盐酸盐出现不同的变体：多晶型物 HC11、HC12、HC13 和 HC14。

[0042] 在示范性的实施方案中，本发明提供本发明的多晶型物。在示范性的实施方案中，本发明提供了本文描述的多晶型物。在示范性的实施方案中，本发明提供了本文所描述的多晶型物的晶体溶剂化物。在示范性的实施方案中，本发明提供了本文所描述的多晶型物的结晶水合物。在示范性的实施方案中，本发明提供了多晶型 HC14 的晶体溶剂化物。在示范性的实施方案中，本发明提供了多晶型 HC14 的结晶水合物。在示范性的实施方案中，本发明提供了两种本发明多晶型物的组合物。在示范性的实施方案中，本发明提供了三种本发明多晶型物的组合物。在示范性的实施方案中，本发明提供了四种本发明多晶型物的组合物。在示范性的实施方案中，本发明提供了两种本文所描述多晶型物的组合物，其中一种多晶型物是多晶型 HC14。在示范性的实施方案中，本发明提供了三种本发明多晶型物的组合物，其中一种多晶型物是多晶型 HC14。在示范性的实施方案中，本发明提供了四种本发明多晶型物的组合物，其中一种多晶型物是多晶型 HC14。

[0043] 按照实施例 5 中提供的的详细内容，收集多晶型 HC11((S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐）的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 数据。多晶型 HC11 的 XRPD 图和它的 2-theta(2θ) 值示于图 1A 和 1B 中。在示范性的实施方案中，依据 XRPD 分析，本发明提供了多晶型 HC11，其具有任何 10 个、任何 9 个、任何 8 个、任何 7 个、任何 6 个、任何 5 个、任何 4 个、任何 3 个、任何 2 个或任何 1 个示于图 1A 和 1B 中的峰，± 2° 2θ，± 1.7° 2θ，± 1.5° 2θ，± 1.2° 2θ，± 1.0° 2θ，± 0.9° 2θ，± 0.8° 2θ，± 0.7° 2θ，± 0.6° 2θ，± 0.5° 2θ，± 0.4° 2θ，± 0.3° 2θ，± 0.2° 2θ，或 ± 0.1° 2θ。

[0044] (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的另一个多晶型物（称为多晶型 HC12）的 XRPD 图和它的 2-theta(2θ) 值示于图 2A 和 2B 中。对多晶型 HC12 进行其它分析之后，确定该多晶型物是多晶型 HC13 和多晶型 HC14 的混合物。

[0045] (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的另一个多晶型物（称为多晶型 HC13）的 XRPD 图和它的 2-theta(2θ) 值示于图 3A 和 3B 中。在示范性的实施方案中，依据 XRPD 分析，本发明提供了多晶型 HC13，其具有任何 10 个、任何 9 个、任何 8 个、任何 7 个、任何 6 个、任何 5 个、任何 4 个、任何 3 个、任何 2 个或任何 1 个示于图 3A 和 3B 中的峰，± 2° 2θ，± 1.7° 2θ，± 1.5° 2θ，± 1.2° 2θ，± 1.0° 2θ，± 0.9° 2θ，± 0.8° 2θ，± 0.7° 2θ，± 0.6° 2θ，± 0.5° 2θ，± 0.4° 2θ，± 0.3° 2θ，± 0.2° 2θ，或 ± 0.1° 2θ。

[0046] (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的另一个多晶型物 (称为多晶型 HC14) 的 XRPD 图和它的 2-theta(2θ) 值示于 4A 和 4B 中。其它的研究,包括单晶形式筛选,验证 HC14 是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 .HCl 的最稳定的多晶型物。在示范性的实施方案中,依据 XRPD 分析,本发明提供了多晶型 HC14,其具有任何 10 个、任何 9 个、任何 8 个、任何 7 个、任何 6 个、任何 5 个、任何 4 个、任何 3 个、任何 2 个或任何 1 个示于图 1A 和 1B 中的峰,± 2° 2θ, ± 1.7° 2θ, ± 1.5° 2θ, ± 1.2° 2θ, ± 1.0° 2θ, ± 0.9° 2θ, ± 0.8° 2θ, ± 0.7° 2θ, ± 0.6° 2θ, ± 0.5° 2θ, ± 0.4° 2θ, ± 0.3° 2θ, ± 0.2° 2θ, 或 ± 0.1° 2θ。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 XRPD 分析,其具有任何 10 个示于图 4A 和 4B 中的峰, ± 2° 2θ, ± 1.7° 2θ, ± 1.5° 2θ, ± 1.2° 2θ, ± 1.0° 2θ, ± 0.9° 2θ, ± 0.8° 2θ, ± 0.7° 2θ, ± 0.6° 2θ, ± 0.5° 2θ, ± 0.4° 2θ, ± 0.3° 2θ, ± 0.2° 2θ, 或 ± 0.1° 2θ。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 XRPD 分析,其具有任何 10 个示于图 4A 和 4B 中的峰, ± 1.0° 2θ。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 XRPD 分析,其具有任何 10 个示于图 4A 和 4B 中的峰,± 0.5° 2θ。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 XRPD 分析,其具有任何 8 个示于图 4A 和 4B 中的峰, ± 1.0° 2θ。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 XRPD 分析,其具有任何 8 个示于图 4A 和 4B 中的峰, ± 0.5° 2θ。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 XRPD 分析,其具有任何 5 个示于图 4A 和 4B 中的峰, ± 1.0° 2θ。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 XRPD 分析,其具有任何 3 个示于图 4A 和 4B 中的峰,± 1.0° 2θ。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 XRPD 分析,其具有任何 3 个示于图 4A 和 4B 中的峰, ± 0.5° 2θ。

[0047] (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇的游离碱形式与多晶型 HC11 和 HC14 的比较示于图 5 中。在实施例 4 至 8 中说明和讨论了多晶型 HC14 的拉曼光谱 (图 6)、其它 XRPD 分析 (图 7、8A 和 8B)、差示扫描量热 (DCS)(图 9) 和热重分析 (TGA)(图 10)。按照实施例 2 方法 A 和 B 与实施例 4 制备用于这些分析的多晶型 HC14。

[0048] 在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型物,依据 X 射线结晶学分析,其具有与本文所描述的晶体参数类似的晶体参数。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型物,依据 X 射线结晶学分析,其具有正交晶系。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 X 射线结晶学分析,其具有正交晶系。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型物,依据 X 射线结晶学分析,其具有 $P2_12_12_1$ 空间群。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 X 射线结晶学分析,其具有 $P2_12_12_1$ 空间群。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型物,依据 X 射线结晶学分析,其具有晶体尺寸 :a= 大约 9.1045(2)Å, b= 大约 10.3107(2)Å, c= 大约 14.5988(3)Å, α 大约 90.00°, β = 大约 90.00°, γ = 大约 90.00°。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型 HC14,依据 X 射线结晶学分析,其具有晶体尺寸 :a= 大约 9.1045(2)Å, b= 大约 10.3107(2)Å, c= 大约 14.5988(3)Å, α 大约 90.00°, β = 大约 90.00°, γ = 大约 90.00°。在示范性的实施方案中,本发明提供了多晶型物,依据 X 射线结晶学分析,其具有晶体体积 1370.44(5)$Å^3$。在示范性的实施方案中,本

发明提供了多晶型 HCl4，依据 X 射线结晶学分析，其具有晶体体积 1370.44(5)Å^3。在示范性的实施方案中，本发明提供了多晶型物，依据 X 射线结晶学分析，其分别具有大约 4 和大约 1.326 g cm^{-3} 的 Z 和计算密度值。在示范性的实施方案中，本发明提供了多晶型 HCl4，依据 X 射线结晶学分析，其分别具有大约 4 和大约 1.326 g cm^{-3} 的 Z 和计算密度值。在示范性的实施方案中，本发明提供了多晶型物，依据 X 射线结晶学分析，其具有基本上为下列值的晶体参数：

晶系：正交

空间群： $P2_12_12_1$

晶体尺寸： a=9.1045(2)Å，b=10.3107(2)Å，c=14.5988(3)Å

α=90.00°，β=90.00°，γ=90.00°

体积： 1370.44(5)Å^3

Z，计算密度： 4，1.326 g cm^{-3}。

[0049] 在示范性的实施方案中，本发明提供了多晶型物，依据拉曼光谱分析，其具有基本上如本文所描述的峰，例如在图 6（使用 Nicolet NXR 9650 FT- 拉曼光谱仪得到的傅立叶变换式红外光谱，分辨率 4 cm^{-1}，用 Nd:YVO4 激光（λ=1064 nm）激发）中。在示范性的实施方案中，本发明提供了多晶型物，依据拉曼光谱分析，其具有任何 15 个、任何 14 个、任何 13 个、任何 12 个、任何 10 个、任何 11 个、任何 9 个、任何 8 个、任何 7 个、任何 6 个、任何 5 个、任何 4 个、任何 3 个、任何 2 个或任何 1 个峰，这些峰基本上具有选自下列的波 数（cm^{-1}）：3076.4，3054.6，2987.4，2975.5，2954.2，2928.0，2909.8，2896.0，1578.6，1298.2，1291.6，1263.0，1226.8，1068.9，694.9，±50 波数，±45 波数，±40 波数，±35 波数，±30 波数，±25 波数，±20 波数，±15 波数，±10 波数，或 ±5 波数。在相关的具体实施方案中，所描述的全部列出的峰或其任何下位组足以表征多晶型 HCl4。一个具体实施方案提供了多晶型物，其具有上面列出的 10 或更多个峰的拉曼光谱波数（cm^{-1}）。另一个具体实施方案提供了多晶型物，其具有上面列出的 7 或更多个峰的光谱波数（cm^{-1}）。另一个具体实施方案提供了多晶型物，其具有上面列出的 5 或更多个峰的光谱波数（cm^{-1}）。又另一个具体实施方案提供了多晶型物，其具有上面列出的 4 或更多个峰的光谱波数（cm^{-1}）。

[0050] 在另一个示范性的实施方案中，本发明提供了多晶型物，其基本上具有如图 4A、7 或 8A 的任一个图所描述的 XRPD 图。在另一个示范性的实施方案中，本发明提供了多晶型物，其基本上具有列于图 8B 的峰和相应的 d 间距值。在具体实施方案中，提供了多晶型物，其具有选自下列的 XRPD 峰：任何 15 个，任何 14 个，任何 13 个，任何 12 个，任何 11 个，任何 10 个，任何 9 个，任何 8 个，任何 7 个，任何 6 个，任何 5 个，任何 3 个和 2 个或任何 1 个峰，这些峰基本上具有选自下列的 2θ 值：12.1，14.2，18.2，19.2，20.1，21.0，21.9，22.7，24.3，26.6，27.6，30.9，31.5，34.7 或 39.5。在更具体实施方案中，提供了多晶型物，其具有列于图 8B 的全部峰或其任何下位组。在另一个具体实施方案中，提供了多晶型物，其具有上列和 / 或图 8A 所示或列于 8B 中的任何 10 个或更多个峰、或任何 7 个或更多个峰、或任何 5 个或更多个峰、或任何 4 个或更多个峰的 XRPD 2θ 值。在相关具体实施方案中，多晶型物可以具有任何 1 个或更多个列于图 8B 中的 d 间距。

[0051] 已经发现，通过选择合适的反应条件，可以有意地制备这些不同的变体。

[0052] 在示范性的实施方案中，通过由含有大约 11 mg/ml 或更大浓度的 (S)-3- 氨甲

基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的溶液的蒸发和 / 或重结晶来制备多晶型物。在示范性的实施方案中，(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇 • HCl 的浓度大约为 15 mg/ml 或更大。在示范性的实施方案中，(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇 •HCl 的浓度大约为 20 mg/ml 或更大。在示范性的实施方案中，(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇 •HCl 的浓度大约为 22 mg/ml 或更大。在示范性的实施方案中，(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇 •HCl 的浓度大约为 11 mg/ml 至大约 30 mg/ml。在示范性的实施方案中，按照上述任一个段落，(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇 •HCl 的浓度大约为 15 mg/ml 至大约 50 mg/ml。在示范性的实施方案中，按照上述任一个段落，(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇 • HCl 的浓度大约为 15mg/ml 至大约 500 mg/ml。在示范性的实施方案中，溶液包括醇。在示范性的实施方案中，溶液包括甲醇。在示范性的实施方案中，溶液包括乙醇。在示范性的实施方案中，溶液包括脂肪族化合物。在示范性的实施方案中，溶液包括戊烷。

[0053] 已经发现，可以通过选择具体反应条件而以结晶形式得到的 HCl4 多晶型物，能够提供一个或多个本文提及的优点。相应地，在一方面，本发明涉及 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的多晶型 HCl4。当相比于 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的其它多晶型物时，(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的多晶型 HCl4 显示出提高的稳定性。在示范性的实施方案中，稳定性是物理稳定性。在示范性的实施方案中，稳定性是化学稳定性。

[0054] 按照另一个方面，本发明涉及制备 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HCl4 多晶型物的纯化形式的方法。

[0055] 在另一个方面，本发明提供了治疗患有疾病的动物的疾病的方法，包括：给予该动物治疗有效量的本文所描述的多晶型物，由此治疗疾病。在示范性的实施方案中，疾病与细菌有关。在示范性的实施方案中，细菌是革兰氏阴性细菌。在示范性的实施方案中，革兰氏阴性细菌选自：奈瑟菌属 (*Neisseria* species)，埃希氏杆菌属 (*Escherichia* species)，志贺氏菌属 (*Shigella* species)，沙门菌属 (*Salmonella* species)，耶尔森氏菌属 (*Yersinia* species)，克雷伯氏杆菌属 (*Klebsiella* species)，变形杆菌属 (*Proteus* species)，肠杆菌属 (*Enterobacter* species)，沙雷氏菌属 (*Serratia* species)，弧菌属 (*Vibrio* species)，弯曲杆菌属 (*Campylobacter* species)，幽门螺旋菌属 (*Helicobacter* species)，假单胞菌属 (*Pseudomonas* species)，畸形菌属 (*Bacteroides* species)，嗜血杆菌属 (*Haemophilus* species)，博代杆菌属 (*Bordetella* species)，军团杆菌属 (*Legionella* species)，弗朗西斯氏菌属 (*Francisella* species)，布鲁氏菌属 (*Brucella* species)，巴斯德氏菌属 (*Pasteurella* species)，加德纳菌属 (*Gardnerella* species)，螺旋菌属 (*Spirochetes* species)，衣原体属 (*Chlamydia* species)，立克次氏体属 (*Rickettsiae* species)。在示范性的实施方案中，细菌是肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*) 和脲支原体 (*Ureaplasma urealyticum*)。在示范性的实施方案中，疾病选自：脑膜炎，淋病，耳炎，外耳道炎，毛囊炎，腹泻，尿路感染，败血症，HAP，菌血症，心内膜炎，胃

肠炎，伤寒，supsis，心内膜炎，窦炎，腺鼠疫，肠热病，医院获得的感染，皮肤和皮肤结构感染，肺炎，霍乱，慢性胃炎，骨髓炎，烧伤感染，角膜感染，牙周病，吸入性肺炎，会厌炎，脓毒性关节炎，软下疳，阴道炎，百日咳，庞蒂亚克热，兔热病，布氏杆菌病，梅毒，Lyme 疾病，衣原体疾病，蜱热，斑疹伤寒，气管支气管炎，走动型肺炎，尿道炎，肾盂肾炎，腹内感染，发热性中性白细胞减少，骨盆感染，菌血症和败血病。在示范性的实施方案中，疾病是肺炎。在示范性的实施方案中，多晶型物是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的多晶型 HC14。在示范性的实施方案中，多晶型物具有基本上与本文所描述的那些 X 射线结晶值类似的 X 射线结晶值。在示范性的实施方案中，多晶型物具有基本上与本文所描述的拉曼光谱值类似的拉曼光谱值。在示范性的实施方案中，多晶型物具有基本上与本文所描述的 X 射线粉末衍射图类似的 X 射线粉末衍射图。

[0056] 本发明的进一步方面涉及药物组合物，其包含 ： a)(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的多晶型物，和 b) 至少一种赋形剂或载体。在示范性的实施方案中，多晶型物是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的多晶型 HC14。在示范性的实施方案中，多晶型物具有基本上与本文所描述的那些 X 射线结晶值类似的 X 射线结晶值。在示范性的实施方案中，多晶型物具有基本上与本文所描述的拉曼光谱值类似的拉曼光谱值。在示范性的实施方案中，多晶型物具有基本上与本文所描述的 X 射线粉末衍射图类似的 X 射线粉末衍射图。这种药物组合物可有效用于治疗涉及细菌的疾病。在示范性的实施方案中，本文描述了多晶型物。在示范性的实施方案中，本文描述了细菌。在示范性的实施方案中，本文描述了疾病。

[0057] 本发明的进一步方面涉及 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 •HCl 的多晶型物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于治疗细菌病，在这种细菌病中，使用对细菌的亮氨酰 tRNA 合成酶显示亲合性的化合物可以具有治疗益处。

[0058] 本发明的进一步方面涉及 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HC14 多晶型物用于制备药物组合物的用途。

[0059] 尤其是，本发明涉及 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HC14 多晶型物用于制备药物的用途，该药物用于治疗本文所描述的疾病。在示范性的实施方案中，该疾病与革兰氏阴性细菌有关。

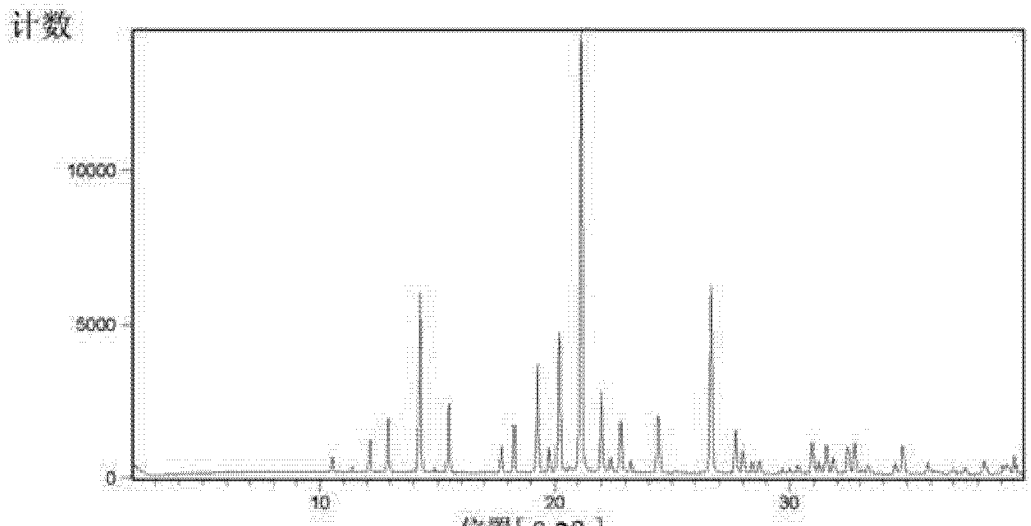
[0060] 按照本发明的特别优选的是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HC14 多晶型物用于制备药物的用途，该药物用于治疗本文选择的疾病。

[0061] 作为本发明的进一步特征，提供了药物组合物，其包含 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 •HCl 的多晶型物作为活性组分加上至少一种药物载体。为了给予药物，可以将 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 •HCl 的多晶型物结合进常规的固体、液体、软膏、乳膏、混悬剂或喷雾形式的药物制剂中。组合物可以例如以适合于口服、直肠、肠胃外给药或鼻吸入的形式存在，优选形式包括 :例如，胶囊剂，片剂，包衣片剂，安瓿剂，栓剂和鼻喷雾剂。可以将活性组分结合进通常用于药物组合物的赋形剂或载体中，例如，滑石粉，阿拉伯胶，乳糖，

凝胶，硬脂酸镁，玉米淀粉，水或非水赋形剂，聚乙烯吡咯烷酮，半合成的脂肪酸的甘油酯，氯化苄烷铵，磷酸钠，EDTA，聚山梨酸酯 80。将组合物有利地配制在剂量单元中，每个剂量单元适合于提供单剂量的活性组分。每个剂量单元可以方便地含有 0.01 mg 至 100 mg，优选 0.1 至 50 mg。

[0062] 本文下面概述了示范性的实施方案。

[0063] 一个具体实施方案提供了 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的多晶型物，其以具有 XRPD 图 (1) 的任何峰为特征：



(XRPD图1)

另一个具体实施方案提供了多晶型物，其包括 XRPD 图 1 中所描述的任何 4 个峰。还另一个示范性的实施方案提供了多晶型物，其包括 XRPD 图 1 中所描述的任何 7 个峰。一个更具体实施方案提供了多晶型物，其包括 XRPD 图 1 中所描述的任何 10 个峰。还另一个更具体实施方案提供了多晶型物，其包括 XRPD 图 1 中所描述的所有峰。

[0064] 另一个示范性的实施方案提供了 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的多晶型物，其中该多晶型物的特点在于：具有列于表 1 中的任何 2θ 值，± 2° 2θ，± 1.7° 2θ，± 1.5° 2θ，± 1.2° 2θ，± 1.0° 2θ，± 0.9° 2θ，± 0.8° 2θ，± 0.7° 2θ，± 0.6° 2θ，± 0.5° 2θ，± 0.4° 2θ，± 0.3° 2θ，± 0.2° 2θ，或 ± 0.1° 2θ：

位置[°2θ.]	d 间距[Å]
12.1	7.3
14.2	6.2
18.2	4.9
19.2	4.6
20.1	4.4
21.0	4.2
21.9	4.1
22.7	3.9
24.3	3.7
26.6	3.4
27.6	3.2
30.9	2.9
31.5	2.8
34.7	2.6
39.5	2.3

(表 1)

另一个示范性的实施方案提供了 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的多晶型物，其中该多晶型物的特点在于 ：具有列于表 2 中的任何 2θ 值，± 2° 2θ，± 1.7° 2θ，± 1.5° 2θ，± 1.2° 2θ，±1.0° 2θ，± 0.9° 2θ，± 0.8° 2θ，± 0.7° 2θ，± 0.6° 2θ，± 0.5° 2θ，± 0.4° 2θ，± 0.3° 2θ，± 0.2° 2θ，或 ± 0.1° 2θ ：

位置[°2θ.]
12.1
14.2
18.2
19.2
20.1
21.0
21.9
22.7
24.3
26.6
27.6
30.9
31.5
34.7
39.5

(表 2)

还另一个示范性的实施方案提供了 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的多晶型物，依据 X 射线结晶学分析，其具有基本上为下列值的晶体参数：

晶系：正交

空间群： $P2_12_12_1$

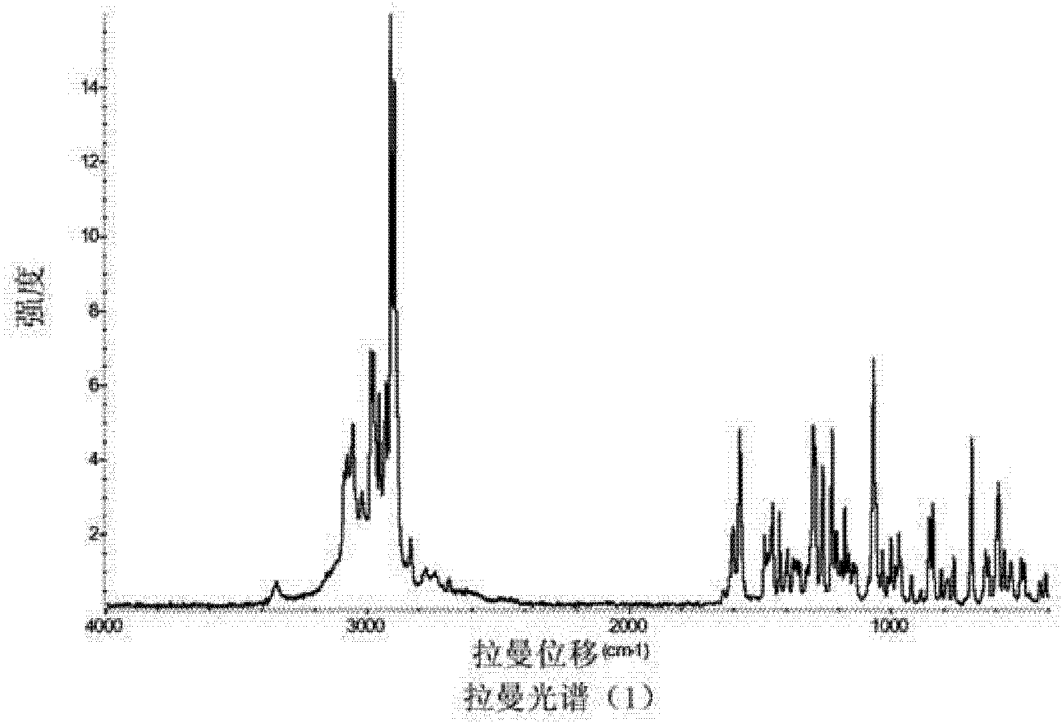
晶体尺寸： a=9.1045(2)Å, b=10.3107(2)Å, c=14.5988(3)Å

α =90.00° , β =90.00° , γ =90.00°

体积： 1370.44(5)Å^3

Z，计算密度： 4, 1.326 g cm^{-3}。

[0065] 另一个示范性的实施方案提供了 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的多晶型物，其以具有拉曼光谱 (1) 的任何峰为特征：



拉曼光谱 (1)

又一个示范性的实施方案提供了药物组合物，其包含所描述的多晶型物和至少一种赋形剂或载体。

[0066] 另一个示范性的实施方案供了治疗患有所述疾病的动物的疾病的方法，包括：给予该动物治疗有效量为了本文所描述的多晶型物，其中所述疾病与细菌有关。

[0067] 又一个示范性的实施方案提供了治疗患有所描述疾病的动物的疾病的方法，其中细菌是革兰氏阴性细菌。

[0068] 在另一个示范性的实施方案中，提供了治疗患有所述疾病的动物的疾病的方法，其中细菌选自：奈瑟菌属 (*Neisseria* species)，埃希氏杆菌属 (*Escherichia* species)，志贺氏菌属 (*Shigella* species)，沙门菌属 (*Salmonella* species)，耶尔森氏菌属 (*Yersinia* species)，克雷伯氏杆菌属 (*Klebsiella* species)，变形杆菌属 (*Proteus* species)，肠杆菌属 (*Enterobacter* species)，沙雷氏菌属 (*Serratia* species)，弧菌属 (*Vibrio* species)，弯曲杆菌属 (*Campylobacter* species)，幽门螺旋菌属 (*Helicobacter*

species)，假单胞菌属 (*Pseudomonas* species)，畸形菌属 (*Bacteroides* species)，嗜血杆菌属 (*Haemophilus* species)，博代杆菌属 (*Bordetella* species)，军团杆菌属 (*Legionella* species)，弗朗西斯氏菌属 (*Francisella* species)，布鲁氏菌属 (*Brucella* species)，巴斯德氏菌属 (*Pasteurella* species)，加德纳菌属 (*Gardnerella* species)，螺旋菌属 (*Spirochetes* species)，衣原体属 (*Chlamydia* species) 和立克次氏体属 (*Rickettsiae* species)。

[0069] 还另一个示范性的实施方案提供了治疗患有所述疾病的动物的疾病的方法，其中疾病选自：脑膜炎，淋病，耳炎，外耳道炎，毛囊炎，腹泻，尿路感染，败血症，HAP，菌血症，心内膜炎，胃肠炎，伤寒，supsis，心内膜炎，窦炎，腺鼠疫，肠热病，医院获得的感染，皮肤和皮肤结构感染，肺炎，霍乱，慢性胃炎，骨髓炎，烧伤感染，角膜感染，牙周病，吸入性肺炎，会厌炎，脓毒性关节炎，软下疳，阴道炎，百日咳，庞蒂亚克热，兔热病，布氏杆菌病，梅毒，Lyme 疾病，衣原体疾病，蜱热，斑疹伤寒，气管支气管炎，走动型肺炎，尿道炎，肾盂肾炎，腹内感染，发热性中性白细胞减少，骨盆感染，菌血症和败血病。

[0070] 又一个示范性的实施方案提供了治疗患有所述疾病的动物的疾病的方法，其中疾病是肺炎。

[0071] 另一个示范性的实施方案提供了晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl，HCl4 形式。另一个示范性的实施方案提供了晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 •HCl，HCl3 形式。另一个示范性的实施方案提供了晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl，HCl2 形式。另一个示范性的实施方案提供了晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 •HClHCl，HCl1 形式。还另一个示范性的实施方案提供了制备上述晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 •HCl 的 HCl4、HCl3、HCl2、HCl1 形式的方法。

[0072] 本文下面概述了其它示范性的实施方案。

[0073] 在示范性的实施方案中，本发明是晶体多晶型物，其特征为：具有基本上列于表 1 中的任何° 2θ 值 ± 0.2° 2θ：

位置[°2θ]	d 间距[Å]
12.1	7.3
14.2	6.2
18.2	4.9
19.2	4.6
20.1	4.4
21.0	4.2
21.9	4.1
22.7	3.9
24.3	3.7
26.6	3.4
27.6	3.2
30.9	2.9
31.5	2.8
34.7	2.6
39.5	2.3

(表 1)

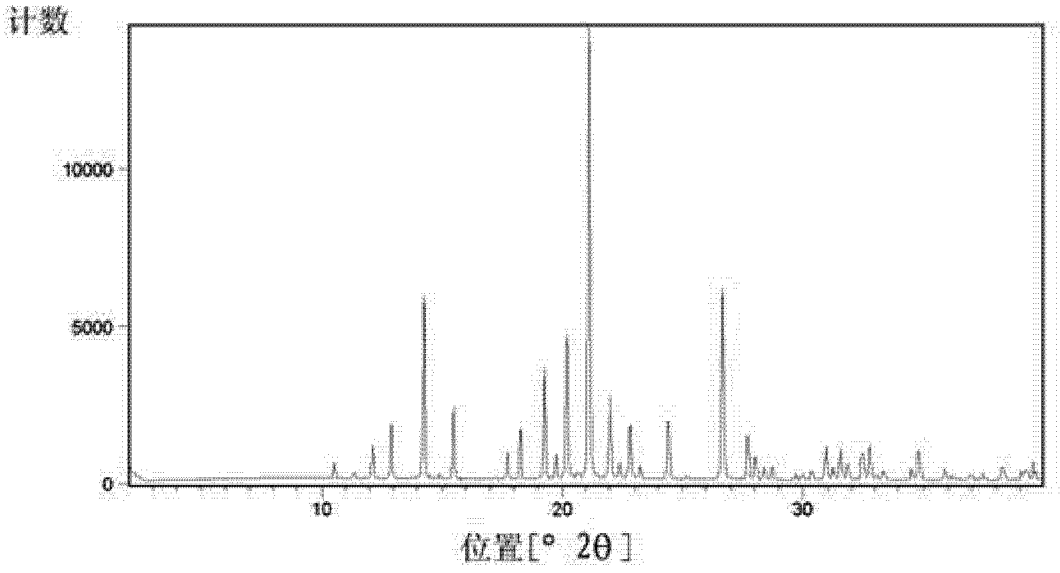
在示范性的实施方案中，按照上述段落，包括表 1 所描述的任何 4 个峰，± 0.2° 2θ。

[0074] 在示范性的实施方案中，按照任何上述段落，包括表 1 所描述的任何 7 个峰，± 0.2° 2θ。

[0075] 在示范性的实施方案中，按照任何上述段落，包括表 1 所描述的任何 10 个峰，± 0.2° 2θ。

[0076] 在示范性的实施方案中，按照任何上述段落，包括表 1 所描述的所有峰，± 0.2° 2θ。

[0077] 在示范性的实施方案中，本发明是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇的盐酸盐的晶体多晶型物，其特征为 :具有基本上 XRPD 图 1 的任何峰，± 0.2° 2θ



(XRPD图1)

在示范性的实施方案中，本发明是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇的盐酸盐的晶体多晶型物，依据 X 射线结晶学分析，其具有基本上为下列值的晶体参数：

晶系：正交

空间群： $P2_12_12_1$

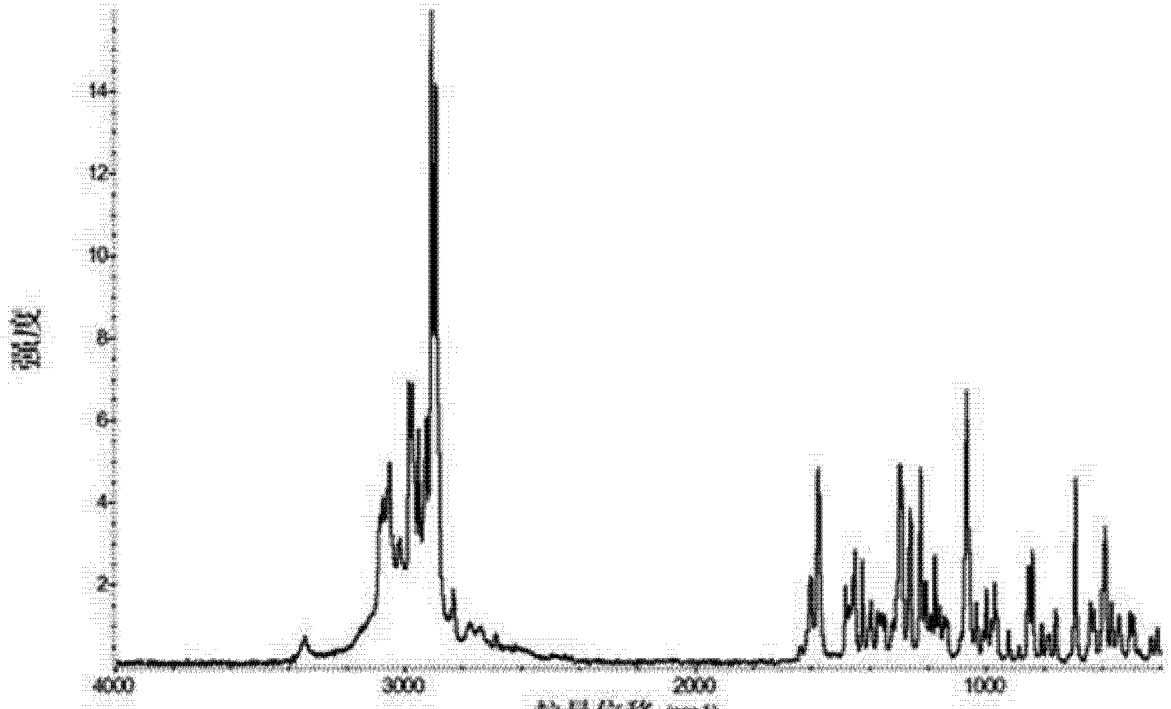
晶体尺寸： a=9.1045(2)Å, b=10.3107(2)Å, c=14.5988(3)Å

α =90.00° , β =90.00° , γ =90.00°

体积： 1370.44(5)$Å^3$

Z，计算密度： 4, 1.326 g cm^{-3}。

[0078] 在示范性的实施方案中，本发明是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇的盐酸盐的晶体多晶型物，其特征为 ：具有拉曼光谱 (1) 的任何峰，±50 波数 (cm^{-1}) ：



拉曼光谱(1)

在示范性的实施方案中,按照上述段落,其中晶体多晶型物在大约 2800 和大约 3200 cm^{-1}(±50 波数)之间具有多个峰,另外的多个峰在大约 1600 和大约 600 cm^{-1}(±50 波数)之间,且在大约 1800 和大约 2200 cm^{-1}(±50 波数)之间实质上不存在峰。

[0079] 在示范性的实施方案中,按照任何上述段落,其中晶体多晶型物在大约 2800 和大约 3200 cm^{-1}(±50 波数,±45 波数,±40 波数,±35 波数,±30 波数,±25 波数,±20 波数,±15 波数,±10 波数和 ±5 波数)之间具有多个峰。

[0080] 在示范性的实施方案中,按照任何上述段落,其中晶体多晶型物在大约 1600 和大约 600 cm^{-1}(±50 波数,±45 波数,±40 波数,±35 波数,±30 波数,±25 波数,±20 波数,±15 波数,±10 波数和 ±5 波数)之间具有多个峰。

[0081] 在示范性的实施方案中,按照任何上述段落,其中晶体多晶型物在大约 1800 和大约 2200 cm^{-1}(±50 波数,±45 波数,±40 波数,±35 波数,±30 波数,±25 波数,±20 波数,±15 波数,±10 波数和 ±5 波数)之间实质上不存在峰。

[0082] 在示范性的实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含:a) 按照任何上述段落的晶体多晶型物;和 b) 至少一种赋形剂或载体。

[0083] 在示范性的实施方案中,本发明提供了治疗患有疾病的动物的疾病的方法,包括:给予动物治疗有效量的任何上述段落的晶体多晶型物,其中所述疾病与细菌有关。

[0084] 在示范性的实施方案中,按照上述段落,其中细菌是革兰氏阴性细菌。

[0085] 在示范性的实施方案中,按照任何上述段落,其中细菌选自:奈瑟菌属(*Neisseria* species),埃希氏杆菌属(*Escherichia* species),志贺氏菌属(*Shigella* species),沙门菌属(*Salmonella* species),耶尔森氏菌属(*Yersinia* species),克雷伯氏杆菌属(*Klebsiella* species),变形杆菌属(*Proteus* species),肠杆菌属(*Enterobacter* species),沙雷氏菌属(*Serratia* species),弧菌属(*Vibrio* species),弯曲杆菌

属 (*Campylobacter* species)，幽门螺旋菌属 (*Helicobacter* species)，假单胞菌属 (*Pseudomonas* species)，畸形菌属 (*Bacteroides* species)，嗜血杆菌属 (*Haemophilus* species)，博代杆菌属 (*Bordetella* species)，军团杆菌属 (*Legionella* species)，弗朗西斯氏菌属 (*Francisella* species)，布鲁氏菌属 (*Brucella* species)，巴斯德氏菌属 (*Pasteurella* species)，加德纳菌属 (*Gardnerella* species)，螺旋菌属 (*Spirochetes* species)，衣原体属 (*Chlamydia* species) 和立克次氏体属 (*Rickettsiae* species)。

[0086] 在示范性的实施方案中，按照任何上述段落，其中疾病选自：脑膜炎，淋病，耳炎，外耳道炎，毛囊炎，腹泻，尿路感染，败血症，HAP，菌血症，心内膜炎，胃肠炎，伤寒，supsis，心内膜炎，窦炎，腺鼠疫，肠热病，医院获得的感染，皮肤和皮肤结构感染，肺炎，霍乱，慢性胃炎，骨髓炎，烧伤感染，角膜感染，牙周病，吸入性肺炎，会厌炎，脓毒性关节炎，软下疳，阴道炎，百日咳，庞蒂亚克热，兔热病，布氏杆茵病，梅毒，Lyme 疾病，衣原体疾病，蜱热，斑疹伤寒，气管支气管炎，走动型肺炎，尿道炎，肾盂肾炎，腹内感染，发热性中性白细胞减少，骨盆感染，菌血症和败血病。

[0087] 在示范性的实施方案中，按照任何上述段落，其中疾病是肺炎。

[0088] 在示范性的实施方案中，本发明是晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl，HCl4 形式。

[0089] 在示范性的实施方案中，本发明是晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl，HCl3 形式。

[0090] 在示范性的实施方案中，本发明是晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl，HCl2 形式。

[0091] 在示范性的实施方案中，本发明是晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl，HCl1 形式。

[0092] 在示范性的实施方案中，本发明是制备本文所描述的晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HCl4、HCl3、HCl2、HCl1 形式的方法。

[0093] 在示范性的实施方案中，本发明是制备任何上述段落所描述的晶体 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 的 HCl4、HCl3、HCl2、HCl1 形式的方法。

[0094] 通过下列实施例，进一步举例说明本发明。该实施例不定义或限制本发明的范围。

实施例

[0095] 所有使用的溶剂是商业产品，并且不用进一步纯化就可以使用。反应典型地使用无水溶剂、在 N_2 的惰性气氛中进行。

[0096] 在 Water 600 Controller 系统 (带有 Waters 717 加上自动取样器和 Waters 2996 光二极管矩阵检测器) 上进行 HPLC 分析。使用的柱是 ACE C_{18}，5μm，4.6×150 mm。应用线性梯度，起始于 95% A(A ： 0.1% H_3PO_4/ 水)，终止于 90% B(B ： MeCN)，经过 6 分钟，而后在 90% B 下保持，直到 10 分钟为止。然后用 3 分钟将柱再平衡至 95:5，总运行时间为 20 分钟。柱温是在室温下，流速为 1.0 mL/min。从 200-400 nm 扫描二极管阵列检测器。对于要求基线扣除的高纯度样品，应用线性梯度，起始于 99% A(A ： 0.1% H_3PO_4/ 水)，终止于

90% B(B ： MeCN)，经过 15 分钟。然后用 3 分钟将柱再平衡至 99% A，总运行时间为 23 分钟。柱温是在室温下，流速为 1.0 mL/min。从 200-400 nm 扫描二极管阵列检测器。临近在要确定纯度的样品之前，运行空白 MeOH 样品，然后将其扣除，得到减去基线的色谱。

[0097] 在 Alugram®（硅胶 60 F_{254}）（得自于 Mancherey-Nagel）上进行薄层色谱 (TLC)，典型地使用 UV，可观察斑点。在某些情况下，还使用其它的显像法。在这些情况下，用碘（如下形成：将大约 1 g I_2 加入到 10 g 硅胶中，并彻底混合）、香草醛（如下形成：将大约 1 g 香草醛溶解在 100 mL 10% H_2SO_4 中）、高锰酸钾（如下形成：将 1.5 g $KMnO_4$ 和 10 g K_2CO_3 溶解在 1.25 mL NaOH 和 200 mL 水中）、茚三酮（商业上得自于 Aldrich）或魔术色（如下形成：将 25 g $(NH_4)_6Mo_7O_{24}\cdot 4H_2O$、5 g $(NH_4)_2Ce(IV)(NO_3)_6$ 充分混合在 450 mL 水和 50 mL 浓 H_2SO_4 中）使 TLC 板显影，观察化合物。按照与 Still 等人所公开技术的类似技术，典型地使用 40-63μm(230-400 目）硅胶（得自于 Silicycle）预先形成快速色谱。用于快速色谱或薄层色谱 (TLC) 的典型的溶剂是 $CHCl_3$/MeOH、CH_2Cl_2/MeOH、EtOAc/MeOH 和己烷 /EtOAc 混合物。在 Biotage® 上进行反相快速色谱，使用 Biotage C_{18} 柱和水 /MeOH 梯度（典型地用 5% MeOH/ 水至 90% MeOH/ 水洗脱）。

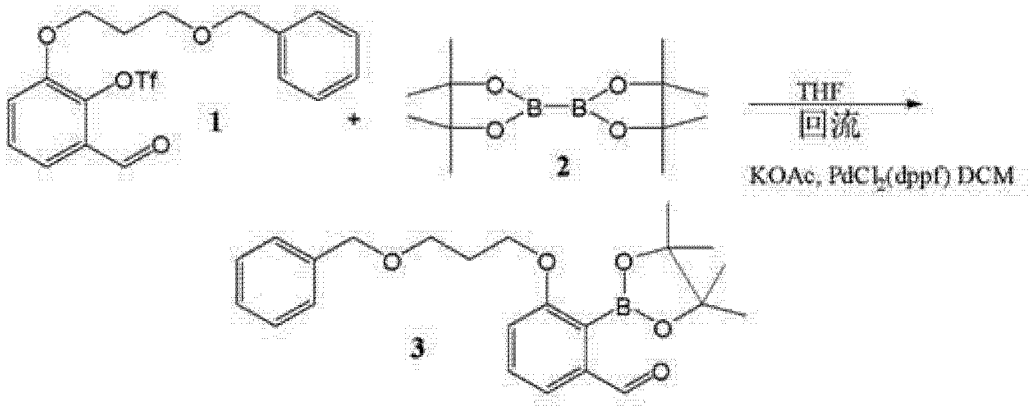
[0098] 在 Waters 制备 LC 4000 系统（使用 Waters 2487 二极管阵列）上或在 Waters LC Module 1 plus 上进行制备色谱。使用的柱是 Waters×Terra Prep C_{18}, 5μm, 30 × 100 mm、Phenomenex Luna C_{18}, 5μm, 21.6 × 250 mm 或 Phenomenex Gemini C_{18}, 5μm, 100 × 30 mm。使用 MeCN/ 水（水含有 0.1% TFA、0.1% AcOH、0.1% HCO_2H 或 0.1% NH_4OAc）的窄梯度，以大约 20 mL / min 的流速洗脱化合物，总运行时间在 20-30 分钟之间。

[0099] 使用的起始原料得自于商业渠道，或按照文献方法制备，并且具有按照那些报道的试验数据。6- 氨基苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1(3H)- 醇 (C50)，例如，可以按照美国专利申请 12/142,692 以及美国专利公开 US20060234981 和 US20070155699 所描述的方法合成。

[0100] 实施例 1

(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇和其盐酸盐多晶型物的合成

1 至 3 的转化



在 22 升 3 颈圆底烧瓶中，在氮气氛围中，装入 870.0 g 的 1、636.0 g 二（戊酰）二硼 2、415.0 g KOAc、94.0 g $PdCl_2(dppf)\cdot DCM$ 和 7.5 升 THF。将得到的混合物在氮气氛围中搅拌大约 30 分钟。从 18℃的起始温度，将该混合物加热至回流。在 1 小时 15 分钟时，达到

回流温度 (63℃)。将该混合物回流过夜。回流大约 15 小时之后,取出混合物的样品,并进行 HPLC 分析,以便检查反应完成情况。反应没有完成,因此继续回流。再回流大约 4 小时之后,HPLC 确定反应完成 (≤ 1% 1)。

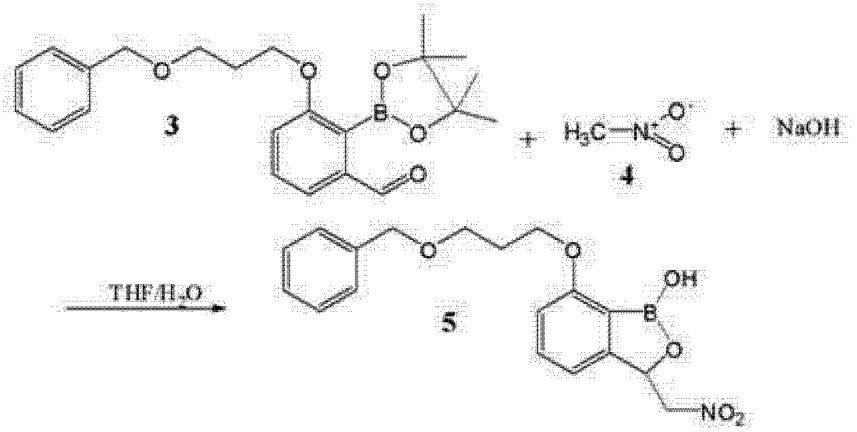
[0101] 将反应混合物冷却至室温 (T ～ 25℃),并加入 150 g 硅藻土。搅拌该混合物大约 1 小时。在带有滤纸的陶瓷漏斗上过滤反应混合物。用 3 x 1 升 THF 洗涤固体 (直到滤液清澈并且固体是白色或灰白色为止)。固体主要是 KOAc 及在反应期间形成的其它不溶性盐副产物。目标产物溶解在滤液中。

[0102] 使用旋转蒸发 (Rotavap)(浴温 ≤45℃),从滤液中除去溶剂,直到剩余粘稠黑色油为止。

[0103] 将黑色油再溶解在大约 600 mL 乙酸乙酯中。加入硅藻土 (180 g),并搅拌混合物。通过加入漏斗,用大约 20-30 分钟,向该搅拌混合物中加入 8 升己烷。黑色焦油类物质沉淀,并通过提高过滤效率的硅藻土进行吸收。将混合物搅拌度过周末,而后在带有 GF 纸的漏斗上过滤。用 3x100 mL 的 90/10(vol/vol) 己烷 / 乙酸乙酯洗涤固体。

[0104] *使用旋转蒸发 (Rotavap),浴温保持低于 40℃,浓缩 (stripped) 滤液,得到油。3 的产率 : 960 g。HPLC 纯度是 76.8%。*

[0105] *3 至 5 的转化*



方法 :

在 22 升 3 颈圆底烧瓶中加入 86.0 g NaOH 和 2.75 升 USP 水。在冰浴中,将该溶液冷却至 10℃或更低。通过加入漏斗慢慢地加入硝基甲烷 4(384.0 g),同时保持 15℃或更低的温度。加入 4 大约用了 20 分钟。将得到的混合物搅拌大约 10 分钟。通过加入漏斗将 3(960 g) 和 2.75 升 THF 的溶液加入到该混合物中。加入用了大约 1.5 小时。加入开始时的温度是 8℃,加入结束时的温度是 10℃。当加入完成时,从冰浴中取出混合物,并升温至室温。

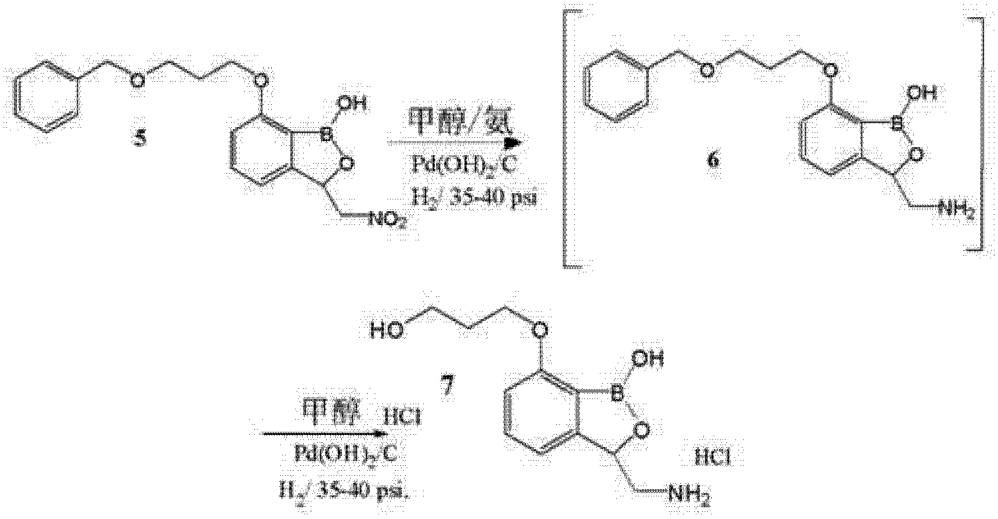
[0106] 加入 3 起始原料完毕后,搅拌反应混合物大约 9 小时之后,HPLC 表明反应完成 (≤1% %5)。将反应混合物冷却至 15℃或更低,并用 4.5 升 USP 水、而后 6 升 MTBE 淬灭。将 2M HCl 溶液加入到反应混合物中,调节 pH 值至 pH ～ 2(pH 值调节需要大约 1200 mL 2M HCl 溶液)。将反应混合物静置,直到水层和有机层分离为止。用 6x4 升 USP 水洗涤有机层,并除去频哪醇杂质。用大约 500 g 硫酸钠将有机层干燥过夜。过滤混合物,除去硫酸钠,除去溶剂,产生油 (旋转蒸发温度 ≤40℃)。粗品 5 的产率 : 815 g。HPLC 纯度是 42.4%。

[0107] 使用 6”玻璃柱 (GGC-5)(填充 10 kg 硅胶 / 二氯甲烷) 对粗品进行层析。用溶剂梯度 100% 二氯甲烷 (～ 40 升) → 95:5 二氯甲烷 /MTBE(65 升) 洗脱柱。收集“好”馏份,

除去溶剂，产生油（旋转蒸发温度≤40℃），得到 710 g 琥珀色油。HPLC 纯度是 55.8%。将粗品油溶解在 500 mL MTBE 中。将己烷 (500 mL) 加入到溶液中，并在室温下将该溶液搅拌 2 天。从溶液中沉淀出产物，而后过滤，并用 50:50 MTBE/ 己烷 (3x200 mL) 洗涤。将产物在真空烘箱中、在 40℃干燥。产率是 354 g。HPLC 纯度是 69%。

[0108] 为了提高纯度，用 MTBE 将 354 g 重结晶。5 的产率：第一批是 176 g 黄色固体。HPLC 纯度是 98.6%。从母液中分离出第二批物质。将大约 460 g 母液加载到 6" 玻璃柱（填充 10 kg 硅胶 / 二氯甲烷）上。用 100% 二氯甲烷（～ 60 升）→ 97.5:2.5 二氯甲烷 /MTBE(60 升）洗脱柱。收集"好的"馏份，除去溶剂，产生油 / 固体。使固体在己烷中再次形成浆液，过滤，并用己烷洗涤。将产物在 40℃真空干燥。5 的产率：第二批是 155.6 g。HPLC 纯度是 95.2%。

[0109] *5 的氢化产生 7*



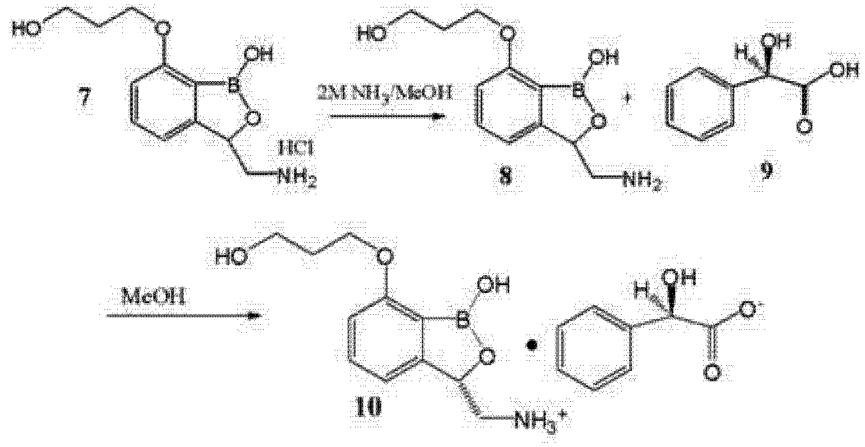
将下列物质加入到 25 加仑反应器（反应器 R-21）中：331 g 的 5，144 g 20% $Pd(OH)_2/C$ 和 20 升 2M NH_3/ 甲醇溶液。该反应的溶剂体积基于在 25 加仑反应器中的最小搅拌体积。将该反应器加压，并用氮气吹扫三次。将该混合物在 35-40 psi H_2 下氢化，同时使循环冷水通过反应器夹套。大约 17 小时之后，通过 HPLC 分析，证明反应完成。通过柱 (2 微米）将反应混合物过滤到 R-20（第二个 25 加仑玻璃衬反应器）中。然后用大约 5 升甲醇冲洗 R-21，并将冲洗液通过滤筒转移至 R-20 中。将混合物真空剥离（温度≤40℃），得到油。用 3x10 升 MTBE 滴定残余物，每次除去过量的 NH_3，得到油。将油再溶解在～ 0.65M HCl/ 甲醇溶液中。将溶液转回到 R-21 中，并向该反应器中装入 72 g 20% $Pd(OH)_2/C$ 催化剂。用氮气吹扫该反应器三次。将该混合物在 35-40 psi H_2 下氢化，同时使循环冷水通过反应器夹套。大约 3 小时之后，通过 HPLC 分析，证明反应完成。通过柱 (2 微米）将反应混合物过滤到 R-20 中。用大约 5 升甲醇冲洗 R-21，并将冲洗的甲醇通过滤筒进入至 R-20 中。在整个过程的各个点送检样品，测 %Pd，以便确定 Pd 除去的效果，并确保批料可以通过 %Pd 标准。用 25 g 硫醇氧化硅处理滤液，并在室温下搅拌过夜。通过 2 微米滤筒将该混合物过滤到 20 升玻璃烧瓶中。

[0110] 使用旋转蒸发（温度≤40℃）将滤液剥离，得到油。当剥离时，晶体开始形成。将甲醇 (300 mL) 加入到油中，并在室温下将该混合物搅拌过夜。得到结晶产物的浓浆液。将大约 2 升 MTBE 加入到该浆液中，并将该混合物冷却至大约 10-15℃，历时大约 2 小时。过滤

固体，用 3x750 mL MTBE 洗涤，并抽干，直到收集物质并放在托盘上为止。在 T=40℃将固体真空干燥。第一批的数量是 174.0 g。HPLC 纯度是 97.9%。

[0111] 从母液中得到第二批晶体。第二批的产率是 23.8 g。HPLC 纯度是 87.9%。

[0112] *通过 10 的结晶来分离 7 的 S 异构体*



方法：

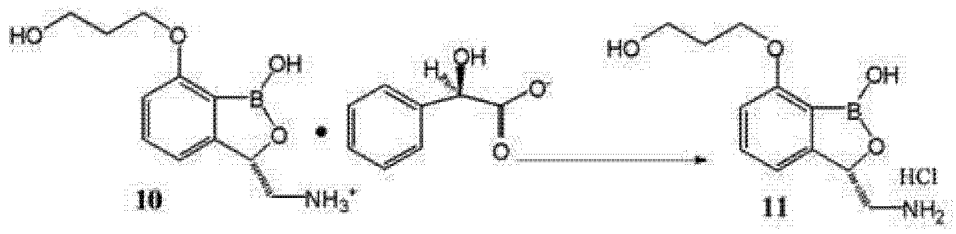
在 5 升 3 颈圆底烧瓶中，将 196.3 g 外消旋 7 HCl 溶解在足够的甲醇中，达到完全溶解（大约 2.5 升）。搅拌该溶液，并加入硫醇氧化硅 (24 g)。在室温下继续搅拌大约 3 小时。通过 GF 纸过滤混合物，除去氧化硅。用 100 mL MeOH 洗涤氧化硅两次。对溶液取样，分析 %Pd。将滤液冷却至大约 10-15℃。慢慢地加入 2M NH_3/ 甲醇溶液 (740 mL)，同时保持温度 ≤25℃。最终混合物的 pH 值大约是 12（石蕊试纸）。通过旋转蒸发（温度 ≤40℃），将溶液剥离，得到浓浆液。用 3x400 mL 乙醇 SDA-3A 滴定剥离的残余物，除去过量的 NH_3。将溶液剥离，每次加入乙醇之后，得到浓浆液。将 EtOH SDA-3A(1200ml) 加入到得到的浆液中，并搅拌大约 30 分钟。将其它的 1500 mL 甲醇加入到混合物中。搅拌溶液 30 分钟。通过 GF 纸过滤混合物，除去不溶性盐，而后用 3x300mL MeOH 洗涤。收集盐，干燥，质量平衡（大约 64.2 g)。将清澈滤液剥离，得到固体 / 浆液（旋转蒸发，温度 ≤40℃）。将剥离的 7 游离碱溶解在 1850 mL 甲醇中。得到澄清溶液。

[0113] 将 108.8 g R-(-)- 扁桃酸的 400 ml 甲醇溶液加入到 7 游离碱溶液中。温度大约是 25℃。使得到的溶液结晶过夜。为了提高 10 的产率，使混合物沉积，并将澄清溶液转入旋转蒸发烧瓶中，剥离至原始体积的大约一半体积。将洗提溶液转回到拥有沉淀晶体的原始烧瓶中，并在室温下搅拌该混合物过夜。过滤该溶液，用 3x300 mL 甲醇洗涤，然后在 40℃真空干燥。10 的产率： 40.0 g。HPLC 纯度是 99.7%。

[0114] *得到 18.0 g 的第二批和 51.9 g 的第三批。*

[0115] *10 至 11 的转化：*

制备 HCl1 形式



方法：

向 1000 mL 圆底烧瓶中加入 500 mL 1M HCl 溶液和 39.6 g 的 10。搅拌该混合物大约 5 分钟，而后加入 350 ml MTBE。将得到的混合物大力搅拌，直到所有的固体溶解并且得到双相混合物为止。通过 GF 纸过滤混合物，除去不溶性颗粒。在分液漏斗中分开各层，并除去有机层。用 5x350 mL MTBE 洗涤水层，除去所有的扁桃酸。除去有机层。用 HPLC 检验水层的样品，以便确定扁桃酸的除去状况。将水层放在冷冻干燥器 (FD-1 Virtis Freezemobile 25ES) 中。起始温度是 19℃。大约 2 小时之后，将产物冷冻，温度大约是 -45℃。将搁板温度升至 -20℃。大约 3 天之后，搁板温度升至 0℃。4 小时之后，搁板温度升至 20℃。额外 4.5 小时之后，搁板温度升至 30℃。在 30℃的搁板温度下大约 16.5 小时之后，从冷冻干燥器中取出产物，并装在 Nalgene 瓶中。11 的产率： 28.5 g。

[0116] (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的游离碱的制备方法

将 35.05 g Amberlyst A26 OH 树脂 (交换容量： 4.4 meq./g 化合物) 加入到 175 mL 甲醇 / 水 (95/5, v/v) 中，并保持过夜。然后通过过滤回收树脂，并用 175 mL 甲醇 / 水 (95/5, v/v) 洗涤。

[0117] 将 3.9 g(14.28 mmol) 数量的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐溶解在 70 mL 甲醇 / 水 (95/5,v/v) 中。使此溶液与 39 g 树脂接触。使 HCl 盐和树脂保持接触 1 小时，以便进行交换，而后过滤树脂。

[0118] 在真空条件下，在室温下 (RT)，使用旋转蒸发器，从上述得到的溶液中蒸发分离 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的游离碱的固体。

[0119] 实施例 2

制备 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 • HCl 盐形式的方法

制备 HCl2 形式

将大约 4 mg 游离碱 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇溶解在 0.4 mL 甲醇 / 水 (95/5,v/v) 中。加入盐酸水溶液 (37% 浓度)，使 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇以与盐酸的摩尔比是 1:1.1。然后使溶液升温 (10℃ /min) 至 60℃，并在 60℃保持 1 小时。然后将溶液冷却至 5℃ (20℃ / 小时)，而后在 5℃老化 48 小时。然后在室温下真空蒸发溶剂 (在 500 mbar 下 17.5 小时，而后在 200 mbar 下 72 小时)，直到干燥为止。

[0120] *HCl2 形式的重结晶*

通过 HCl2 形式从乙醇 / 水 (95/5, v/v) 中重结晶，还得到 HCl2 形式。在该方法中，将大约 4 mg 数量的 HCl2 盐形式溶解在大约 1 mL 乙醇 / 水 (95/5,v/v) 中。然后使溶液升温 (10℃ /min) 至 60℃，并在 60℃保持 1 小时。然后将溶液冷却至 5℃ (20℃ / 小时)，而后在 5℃老化 48 小时。然后在室温下真空蒸发溶剂 (在 500 mbar 下 17.5 小时，而后在 200 mbar 下 72 小时)，直到干燥为止。

[0121] HCl3 形式的制备

将大约 4 mg(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环

戊 -1- 醇的 HCl2 形式溶解在 0.4 mL 戊烷中。然后使溶液升温 (10℃ /min) 至 60℃，并在 60℃保持 1 小时。然后将溶液冷却至 5℃ (20℃ / 小时)，而后在 5℃老化 48 小时。然后在室温下真空蒸发溶剂 (在 500 mbar 下 17.5 小时，而后在 200 mbar 下 72 小时)，直到干燥为止。

[0122] HCl3 形式的另一种制备法

将大约 4 mg(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的 HCl2 形式溶解在 0.4 mL 四氢呋喃中。然后使溶液升温 (10℃ /min) 至 60℃，并在 60℃保持 1 小时。然后将溶液冷却至 5℃ (20℃ / 小时)，而后在 5℃老化 48 小时。然后在室温下真空蒸发溶剂 (在 500 mbar 下 17.5 小时，而后在 200 mbar 下 72 小时)，直到干燥为止。

[0123] HCl3 形式的另一种制备法

将大约 4 mg(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的 HCl2 形式溶解在 0.4 mL 丙酮中。然后使溶液升温 (10℃ /min) 至 60℃，并在 60℃保持 1 小时。然后将溶液冷却至 5℃ (20℃ / 小时)，而后在 5℃老化 48 小时。然后在室温下真空蒸发溶剂 (在 500 mbar 下 17.5 小时，而后在 200 mbar 下 72 小时)，直到干燥为止。

[0124] *HCl4 形式的制备 - 方法 A*

将大约 59 mg 游离碱 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇溶解在 2.5 mL 甲醇 / 水 (95/5,v/v) 中。加入盐酸水溶液 (37% 浓度)，使 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇以与盐酸的摩尔比是 1:1.1。然后使系统升温 (10℃ /min) 至 60℃，并在 60℃保持 1 小时。此后，将该系统冷却至 5℃ (20℃ / 小时)，而后在 5℃老化 48 小时。然后在室温下真空蒸发溶剂 (在 200mbar 下 66.5 小时，而后在 1 mbar 下 7.3 小时)，直到干燥为止。

[0125] *HCl4 形式的重结晶 - 方法 A*

通过将 HCl4 形式从戊烷中重结晶，还得到 HCl4 形式。在该方法中，将大约 59 mg 数量的 HCl4 盐形式溶解在大约 2.5 mL 戊烷中。然后使溶液升温 (10℃ /min) 至 60℃，并在 60℃保持 1 小时。然后将溶液冷却至 5℃ (20℃ / 小时)，而后在 5℃老化 48 小时。然后在室温下真空蒸发溶剂 (在 200mbar 下 66.5 小时，而后在 1 mbar 下 7.3 小时)，直到干燥为止。

[0126] *HCl4 形式的制备 - 方法 B*

将异丙醇 (50.3kg) 与冷冻干燥的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇 (2.37kg) 一起加入到清洁的反应器中。将该混合物加热至回流 (～ 82℃)，并用 30 分钟的时间向反应器中装入水 (5.85kg)。将反应混合物回流搅拌 55 分钟，并将第二份的水加入到反应器 (0.5kg) 中，产生澄清溶液。通过 0.2 微米筒式过滤器将该热溶液过滤到第二个反应器中。将滤液加热至回流，并通过常压蒸馏将溶液减少到其原始体积的 25%。停止加热，使混合物自然地冷却至 25℃，而后，将其搅拌 12 小时。通过漏斗过滤来分离产物，用异丙醇 (3.5kg) 洗涤，通过柜式干燥机在 40℃在至少 26 英寸真空下干燥 22 小时。

[0127] 实施例 3

稳定性研究

将 HC11 多晶型物（硬的松散物料）放在密闭的琥珀色瓶中，并在环境条件下保存。四个月以后，打开该瓶，硬松散物料变成自由流动的粉末。对该自由流动的粉末进行 XRPD。自由流动粉末的 XRPD 与 HC14 形式的参比 XRPD 的相似性表明，自由流动的粉末是 HC14 形式。该结果表明，在储存期间，初始的 HC11 形式转变为 HC14 形式。该结果表明，HC14 是比 HC11 更稳定的多晶型物。比较游离碱形式、多晶型 HC11 和多晶型 HC14 的 XRPD 数据提供于图 5 中。

[0128] 实施例 4

制备多多晶型物 HC11 形式、HC12 形式、HC14 形式和 HC15 形式的其它方法包括使用形式筛选过程。筛选的原料是 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐的非溶剂化形式。这是在筛选中产生的主要形式，并是在室温下最稳定的形式。在总共 48 个溶剂 / 溶剂混合物中，使用下列四种不同的结晶模式进行筛选。溶剂包括 :水，甲醇，1- 丙醇，硝基甲烷，乙腈，二甲亚砜，丙酮，2- 丁酮，二氯甲烷，乙酸甲酯，4- 甲基 -2- 氯仿，乙酸乙酯，氯苯，四氢呋喃，1,4- 二噁烷，异丙醚，甲苯，环己烷，庚烷，1- 丁醇，2- 丙醇，三氟乙醇，碳酸二甲酯，甲基叔丁基醚，乙酸异丙酯，乙醇，1- 甲氧基 -2- 丙醇，环己酮，二甲基甲酰胺，2- 甲氧基乙基醚，甲醇 : 5vol% 水，乙腈 : 5vol% 水，丙酮 : 5vol% 水，四氢呋喃 : 5vol% 水，2- 丙醇 : 5vol% 水，甲醇 : 10vol% 水，乙腈 : 10vol% 水，丙酮 : 10vol% 水，四氢呋喃 : 10vol% 水，二噁烷 : 10vol% 水，2- 丙醇 : 10vol% 水，异丙醇 + 10% 二甲亚砜，乙腈 + 10% 二甲亚砜和 n- 甲基吡咯烷酮。

[0129] 在选择溶剂过程中，还进行蒸汽扩散。使用的四种结晶模式是 :

- 浆液的温度 - 循环熟化
- 室温溶液的快速冷却
- 溶液的室温蒸发
- 溶剂 / 反溶剂组合物的蒸汽扩散

特征 :

将筛选的所有样品分离，并用拉曼光谱进行分析。然后基于拉曼光谱匹配，将样品分组。利用其它分析技术 (视情况而定)(XPRD, DSC, TG-IR, PLM, 等等)，进一步分析每个组的代表性样品。

[0130] *筛选结果*

基于拉曼和 XPRD 分析，温度 - 循环、快速冷却和蒸汽扩散样品形成单个组 (A 组 / 输入物). 大部分蒸发的样品也产生 A 组。然而，基于拉曼分析，由蒸发和蒸发按比例放大实验产生五个其它的组 (B 组，C 组，D 组，E 组和 F 组)。选择这些组，进一步分析和 / 或扩大规模。

[0131] B 组是用硝基甲烷进行的蒸发实验，产率极低 (<3 mg)。通过拉曼、XPRD 和 DSC 分析该样品。对 TG-IR(热重 - 红外光谱) 存在的样品不充分。建立六个按比例放大实验，每个产生非晶形的或油状固体。XPRD 数据与任何已知形式都不匹配，存在异常大的低角度峰。剩余的晶种 (带有输入物) 用于硝基甲烷中的竞争性熟化实验。一周之后，拉曼分析匹配 A 组 (多晶型 HC14)。

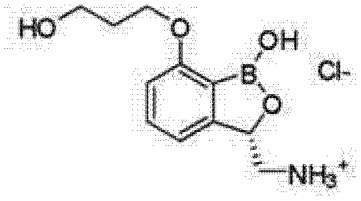
[0132] C 组是由丙酮和 2- 丁酮两个蒸发实验产生的，产率极低 (<1 mg)。通过拉曼分析该样品，对于进一步分析，样品不充分。建立总共十四个按比例放大实验，七个在丙酮中，七个在 2- 丁酮中。丙酮实验产生 A 组 (多晶型 HC14) 或非晶形的 / 油状固体。大部分 2- 丁酮实验产生新的组，E 组。由于 C 组的按比例放大实验不成功，所以，剩余晶种 (带有输入物) 用于丙酮中的竞争性熟化实验。一周之后，拉曼分析匹配 A 组 (多晶型 HC14)。

[0133] D 组 (新确定的多晶型物，称为多晶型 HC15) 是由非常缓慢的蒸发实验产生的 (用丙酮与 20% 水)，产率良好 (～ 20 mg)。拉曼分析该样品，其不稳定并转变为 E 组 (多晶型 HC13)。

[0134] 通过拉曼、XPRD、DSC 和 TG-IR 分析 E 组。通过 TG-IR 初始看到损失 6.4% 水 (1.0 eq)，一周之后，重复 TG 实验，显示损失 4.9% 水 (0.8 eq)。在丙酮 / 水混合物中再产生 D/E 组形式的三个尝试不成功，并且产生 A 组 (多晶型 HC14)。

[0135] F 组是由 2- 丁酮中的一些蒸发按比例放大实验产生的，产率极低 (<0.5 mg)。通过拉曼、XPRD 和 DSC 分析该样品。对 TG-IR 样品不充分。然而，Raman、XPRD 和 DSC 数据的精细分析强烈地说明，F 组是 A 组 (多晶型 HC14) 和 E 组 (多晶型 HC13) 的混合物。

[0136] 单晶数据证明，HC14 多晶型物是非溶剂化物，并且结晶为如下所示的非环化结构。



[0137] 实施例 5

X 射线粉末衍射 (XRPD) 收集信息

使用高通量 XRPD 装置，得到 XRPD 图。将板固定在配备 Hi-Star 面积检测器的 Bruker GADDS 衍射器上。使用山嵛酸银 (Silver Behenate) 校正 XRPD 平台的长的 d 间距，使用刚玉 (Corundum) 校正短的 d 间距。

[0138] 在室温下，在 1.5° 和 41.5° 之间的 2θ 区域，使用单色 CuKα 辐射进行数据收集。收集每个孔的衍射图，每帧曝光时间 90 秒。该 XRPD 图不应用本底扣除或曲线修匀。

[0139] 在 XRPD 分析期间使用的载体材料对 X- 射线是透明的，并且对背景只稍微有点影响。

[0140] 实施例 6

单晶 X 射线

对 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼 -1- 醇的盐酸盐的两个样品进行单晶结构分析。在配备共焦光学系统的 Rigaku Rapid II 上、用 Cu*K*α 辐射 (λ=1.54184 Å) 进行初步检定和数据收集。在 LINUX PC 上，使用 SHELX97 进行精化 (Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.*, 2008, *A64*, 112)。

[0141] 使用在范围 7° < *θ* < 66° 内的 9176 反射的安装角，由最小二乘法修正得到晶胞常数和数据收集的取向矩阵 [CrystalClear: *An Integrated Program for the Collection and Processing of Area Detector Data*, Rigaku Corporation, © 1997-2002]。利用程序 XPREP[Bruker, XPREP in SHELXTL v. 6.12., Bruker AXS Inc.,

Madison, WI, USA, 2002],确定空间群。

[0142] *结构解析和精化*

使用 PLATON[Spek, A. L. *PLATON. Molecular Graphics Program*. Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 2008. Spek, A. L, *J. Appl. Cryst*. 2003, 36, 7]的正负交替反转法[Oszlanyi G., Suto,A. Acta Cryst,2004,A60,134],通过直接法解析结构。

[0143] 由“International Tables for Crystallography”[International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1992, Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4]获得散射因数。

[0144] *结果和讨论*

正交晶胞参数和计算的体积是：a=9.1045(2)Å，b=10.3107(2)Å，c=14.5988(3)Å，α=90.00°，β=90.00°，γ=90.00°，V=1370.44(5)Å^3。在(S)-3-氨甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊-1-醇的盐酸盐的晶体结构中，不对称单元的式量是273.53 amu•(不对称单元)$^{-1}$，Z=4，产生1.326 g cm^{-3}的计算密度。测定的空间群是$P2_12_12_1$。通过0.027(2.7%)的R-值可以表明，所得到结构的质量很高。通常，在0.02至0.06范围内的R-值指的是大部分确实测定的结构[Glusker, Jenny Pickworth; Trueblood, Kenneth N. *Crystal Structure Analysis: A Primer*, 2nd ed.; Oxford University press: New York, 1985; p.87]。

[0145] (S)-3-氨甲基-7-(3-羟基-丙氧基)-3H-苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊-1-醇的盐酸盐的晶体数据和数据收集参数提供于下面的X射线单晶表中：

化学式：	$C_{11}H_{17}BClNO_4$
式量：	273.53
空间群：	$P2_12_12_1$(No. .19)
a, Å：	9.1045(2)
b, Å：	10.3107(2)
c, Å：	14.5988(3)
V, Å^3：	1370.44(5)
Z：	4
d_{calc}, g cm^{-3}：	1.326
晶体尺寸，mm：	0.22x0.14x0.12
温度，K：	150.
辐射（波长，Å）：	Cu K_a(1.54184)
单色仪：	石墨
线性绝对系数，mm^{-1}：	2.552
应用的吸收修正：	实验(empirical)[a]
透射因数：min, max	0.481, 0.736
衍射器：	Nonius KappaCCD
h, k, l 范围：	-10 至 10 -12 至 12 -17 至 16

2θ 范围,度： 14.33-133.20

马赛克性,度： 1.25

使用的程序： SHELXTL

F_{000}： 576.0

重量：

$1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0405P)^2+0.0000P]$,其中 $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$

收集的数据： 9176

独特的数据： 2305

R_{int}： 0.054

用于精化的数据： 2305

用于 R- 因子计算的截断值： $F_o^2>2.0\sigma(F_o^2)$

$I>2.0\sigma(I)$ 的数据： 2233

变量数目： 183

在最后循环中的最大位移 / 有效标准偏差(esd)： 0.00

$R(F_o)$： 0.027

$R_w(F_o^2)$： 0.072

适合度： 1.090

绝对结构测定：Flack 参数[b](0.009(12))

Hooft 参数[c](0.012(8))

Friedel 覆盖范围 :92%

---

[a] CrystalClear: *An Integrated Program for the Collection and Processing of Area Detector Data*, Rigaku Corporation, © 1997-2002.

[b]. Flack, H. D. *Acta Cryst.*, 1983 *A39*, 876.

[c] Hooft, R.W.W., Straver, L.H., and Spek, A.L. *J. Appl. Cryst.*, 2008, *41*, 96.

实施例 7

单晶样品的 X 射线粉末衍射 (XRPD)

对实施例 6 所描述的 X 射线单晶样品进行 X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析。X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析使用配备 CPS(弯曲安置感光) 检测器 (具有 120° 的 2θ 范围) 的 Inel XRG-3000 衍射器。使用 Cu-K*a* 辐射,起始于大约 4° 2θ,分辨率为 0.03° 2θ,收集实时数据。电子管电压和电流分别设置为 40 kV 和 30 mA。单色仪狭缝设置在 5 mm 乘 160μm。从 2.5-40° 2θ 显示图。通过将样品填充到薄壁的玻璃毛细管中来制备分析样品。将每个毛细管固定到机械化的测角仪头上,在数据采集期间使毛细管可以自旋。将样品分析 300 秒钟。使用硅参考标准进行仪器校准。按照 cGMP 标准,在 SSCI Inc. 上收集实验的 XRPD 图。

[0146] HCl4 形式

图 7 和 8A 表示两个不同的实验 XRPD 图,收集用两种不同制备法得到的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇盐酸盐。

[0147] 图 7 是所收集的按照实施例 2 方法 A 制备的多晶型 HCl4 样品的 XRPD 图。

[0148] 使用如实施例 2 方法 B 所述制备的多晶型 HCl4 的样品，得到示于图 8A 的 X 射线粉末衍射图案，并且使用 PANalytical X'Pert Pro 衍射器获得。将样品轻轻地压平到零背景的硅嵌入式样品座上。与 CuKα 辐射源和 40 kV 和 45 mA 的发电机功率一起使用 2 至 40 度的连续 2θ 扫描范围。使用 0.017 度 / 步的 2θ 步长，步进时间为 20.0 秒钟。在 30 rpm 下转动样品。在室温下和环境湿度下进行实验。图 8B 列出了在 2θ ± 0.2 度 2θ 处的峰和 d 间距值，其表征了图 8A 所示的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl4。在示范性的实施方案中，全部列出的峰或其下位组，可以足以表征 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl4。

[0149] 实施例 8

差示扫描量热法

仪器： TA 仪器热分析系统，Model DSC Q100

关键工作参数：

模块 -DSC 标准池 FC

方法 - 匀变

盘：密闭的铝盘

吹扫气体：氮气，40 mL/min

Cell# FC-00615

方法 1 ：在 25.00℃平衡

方法 2 ： 15.00℃ /min 匀变至 300.00℃。

[0150] *HCl4 形式*

图 9 表示 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇的盐酸盐样品的 DSC 热像图。

[0151] 使用如上所指出的 TA 仪器 Q100 差示扫描量热计，获得 DSC 热像图。将实施例 2 方法 B 制备的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl4 的样品准确地直接称到铝 DSC 盘中。通过用手加压将盘密封，并将盘的每个部分压在一起（亦称松散的压板构造）。以 15℃ / 分钟的速度使温度匀变。测定具有 178.1℃的起始的吸热转换，并与分解状况相联系。

[0152] 图 10 表示使用 TA 仪器 Q500 热重分析仪获得的 TGA 热像图。将样品盘称重，并将实施例 2 方法 -B 制备的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl4 的样品放置在盘中。以 15℃ / 分钟的速度使温度匀变。在 162 和 214℃之间观察到 6.4% 的逐步重量损失，其与可逆性化学变化造成的水损失相关联。超过 214℃时，观察到进一步分解。

[0153] *HCl3 形式*

HCl3 形式显示出与水合结晶形式一致的特性，这是由于它在低于 100℃时显示出重量损失，与逸出的水相符合。

[0154] *制备方法：*

将含有 20% 水（体积）的异丙醇溶液加入到含有大约 25mg 多晶型 HCl4 的管形瓶中。维持温度在 0 和 40℃之间循环时，将得到的混合物搅拌 48 小时以上。过滤分离溶液，并蒸

干。确定新分离的产物是 HCl5 形式。将 HCl5 形式保存在密封管形瓶中至少 7 天，其转化为 HCl3 形式。

[0155] 图 11 表示记录在 Nicolet NXR 9650 FT- 拉曼光谱仪上的 FT- 拉曼光谱，分辨率为 4 cm^{-1}，用 Nd:YVO4 激光（λ=1064 nm）激发。HCl3 形式在下列波数（cm^{-1}）处显现出峰：33049.9，2962.2，2941.8，2918.2，1583.3，1297.9，1247.4，1066.5，870.4，686.1，530.5，316.2，228.5，161.4，137.1。在示范性的实施方案中，全部列出的峰或其下位组，可以足以表征 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl3。

[0156] 另外，使用 PANalytical X'Pert Pro 衍射器，获得实施例 2 制备的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl3 的 X 射线粉末衍射图。将样品轻轻地压平到零背景的硅嵌入式样品座上。与 CuKα 辐射源和 40 kV 和 45 mA 的发电机功率一起使用 2 至 40 度的连续 2θ 扫描范围。使用 0.017 度 / 步的 2θ 步长，步进时间为 20.0 秒钟。在 30 rpm 下转动样品。在室温下和环境湿度下进行实验。图 12B 列出在度 2θ ± 0.2 度 2θ 处的峰和 d 间距值（埃），其表征了如图 12A 的 XRPD 图所示的 HCl3 形式。在示范性的实施方案中，全部列出的峰或其下位组，可以足以表征 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl3。

[0157] 使用 TA 仪器 Q100 差示扫描量热计，获得 DSC 热像图。将上述制备的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl3 的样品准确地直接称到铝 DSC 盘中。通过用手加压将盘密封，并将盘的每个部分压在一起（亦称松散的压板（lid)构造）。以 15℃ / 分钟的速度使温度匀变。测定在 75 和 102℃显现最小化的宽的吸热转换。DSC 热像图示于图 13 中。

[0158] 使用 TA 仪器 Q500 热重分析仪，获得多晶型 HCl3 的 TGA 热像图。将样品盘称重，并将上述制备的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl3 的样品放置在盘中。以 15℃ / 分钟的速度使温度匀变。在 27 和 104℃之间观察到 4.7% 的重量损失，将其与脱水造成的水损失相关联。超过 214℃时，观察到进一步分解。TGA 热像图图示于图 14 中。

[0159] *HCl2 形式*

制备方法：

用 HCl4 形式将 2- 丁酮溶液 (10mL) 饱和。将该饱和溶液转移到 20mL 闪烁管中，并使内含物在环境条件下、在实验室通风柜中蒸发。在油的存在下，蒸发导致形成痕量的白色沉淀。通过真空过滤分离白色沉淀，显现的 pXRD 图与 HCl2 形式一致。图 15 表示记录在 Nicolet NXR 9650 FT- 拉曼光谱仪上的 FT- 拉曼光谱，分辨率为 4 cm^{-1}，用 Nd:YVO4 激光（λ=1064 nm）激发。HCl2 形式在下列波数（cm^{-1}）处显现出峰：3051.4，2954.9，2941.2，2910.4，1604.2，1580.8，1453.3，1297.9，1262.8，1247.3，1226.8，1167.6，1068.4，686.7，597.2。在示范性的实施方案中，全部列出的峰或其下位组，可以足以表征 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl2。图 16A 表示上述制备的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl2 的 X 射线粉末衍射图，使用 PANalytical X'Pert Pro 衍射器获得。将样品轻轻地压平到零背景的硅嵌入式样品座上。与 CuKα 辐射源和 40 kV 和 45 mA 的发电机功率

一起使用 2 至 40 度的连续 2θ 扫描范围。使用 0.017 度 / 步的 2θ 步长，步进时间为 20.0 秒钟。在 30 rpm 下转动样品。在室温下和环境湿度下进行实验。图 16B 列出了在 2θ ± 0.2 度 2θ 处的峰和 d 间距值，其表征 HCl2 形式，如图 16A 所示。在示范性的实施方案中，全部列出的峰或其下位组，可以足以表征 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl2。

[0160] 图 17 表示使用 TA 仪器 Q100 差示扫描量热计获得的 DSC 热像图。将上述制备的 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl2 的样品准确地直接称到铝 DSC 盘中。通过用手加压将盘密封，并将盘的每个部分压在一起 (亦称松散的压板 (lid) 构造)。以 15℃ / 分钟的速度使温度匀变。测得具有 49.5℃的起始的吸热转换和 31.9 J/g 的焓。测得具有 135.8℃的起始的其它吸热线和 156.4 J/g 的焓。

[0161] *HCl5 形式*

当在室温下保存时，HCl5 形式不稳定，转变成 HCl3 形式。

[0162] *制备方法：*

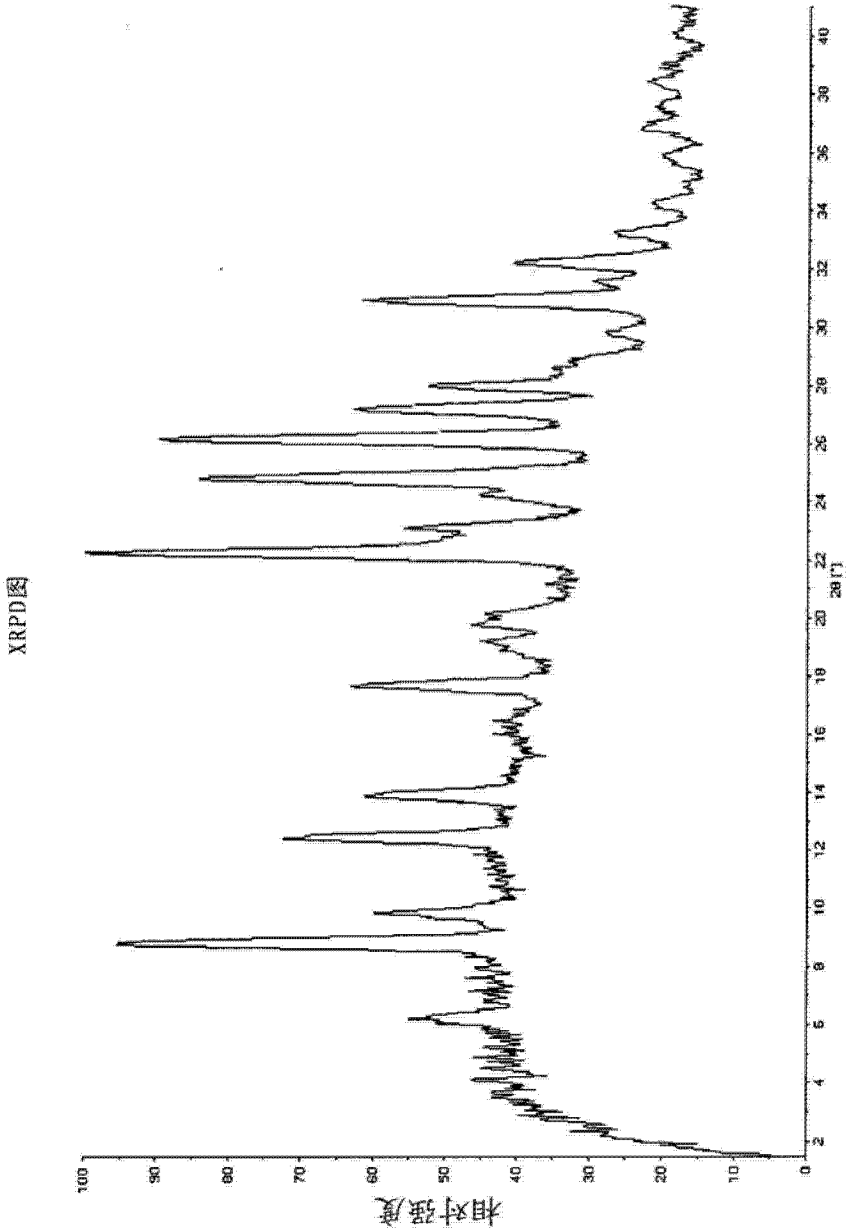
将含有 10% 水 (体积) 的异丙醇溶液加入到含有大约 25mg(S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl4 的管形瓶中。使温度在 0 和 40℃之间循环，同时将得到的混合物搅拌 48 小时。过滤分离溶液，并蒸干。确定新分离的产物是新的结晶形式 (HCl5 形式)。

[0163] 图 18 表示记录在 Nicolet NXR 9650 FT- 拉曼光谱仪上的多晶型 HCl5 的 FT- 拉曼光谱，分辨率为 4 cm^{-1}，用 Nd:YVO4 激光 (λ =1064 nm) 激发。HCl5 形式在下列波数 (cm^{-1}) 处显现出峰： 2931.0,2917.7,2896.2,1583.8,1474.0,1302.6,1062.0,685.6,546.4,493.3,294.0,262.2,206.8,180.9,140.4。在示范性的实施方案中，全部列出的峰或其下位组，可以足以表征 (S)-3- 氨甲基 -7-(3- 羟基 - 丙氧基)-3H- 苯并 [c][1,2] 氧杂硼杂环戊 -1- 醇多晶型 HCl5。

[0164] 应该理解，本发明包括本文所描述的方面与所有其它合适方面和 / 或示范性实施方案的所有组合。

[0165] 当然，本文所描述的实施例和实施方案仅仅是说明性的目的，可以向本领域技术人员建议其各种变体或变化，并且它们包括在本申请的精神和范围以及附加权利要求的范围之内。对于所有目的，本文中引用的所有出版物、专利和专利申请以其整体引入本文中作为参考。

A

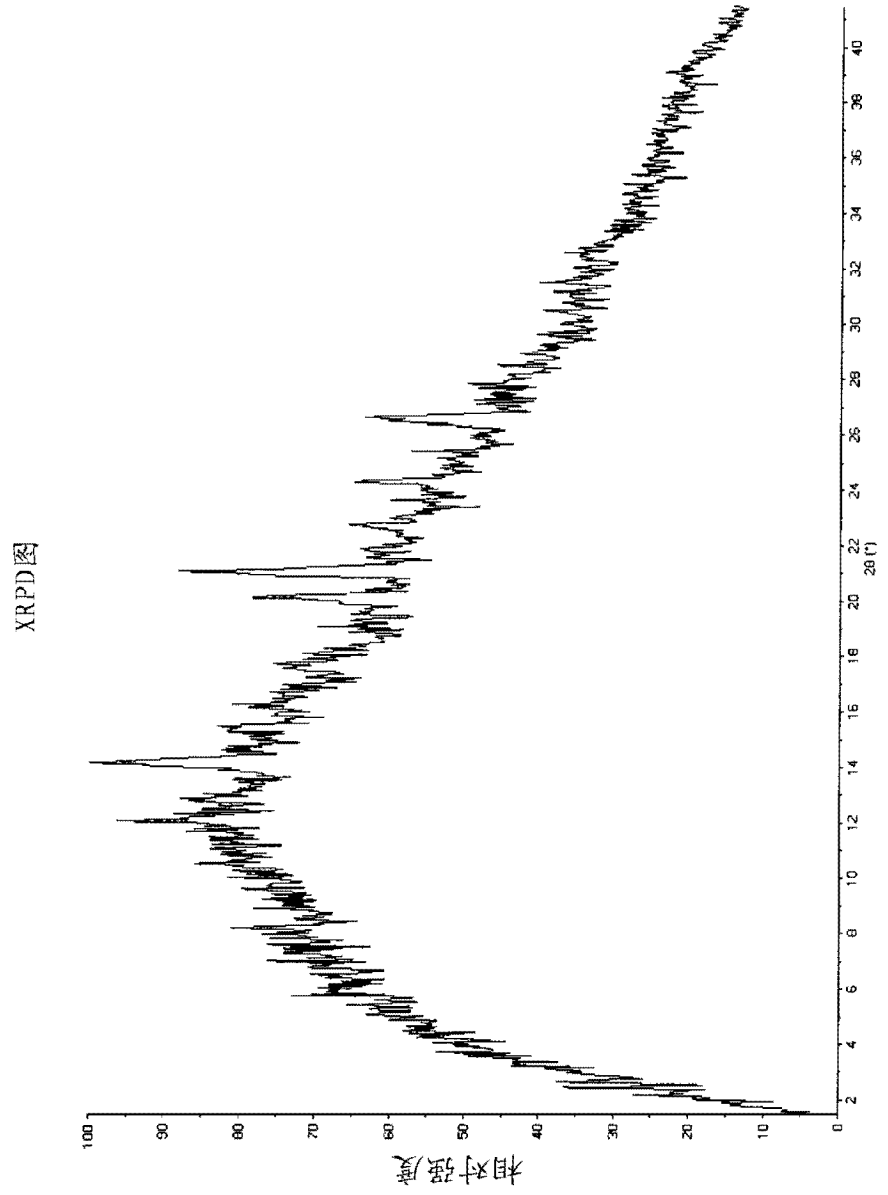


B

角度 (2θ)	6.2	8.8	9.8	12.4	13.9	17.7	22.3	23.1	24.3	24.8	26.1	27.2	28.0	30.9	32.2	33.2

图 1

A



B

角度 (2θ)	14.1	20.2	21.1	26.6

图 2

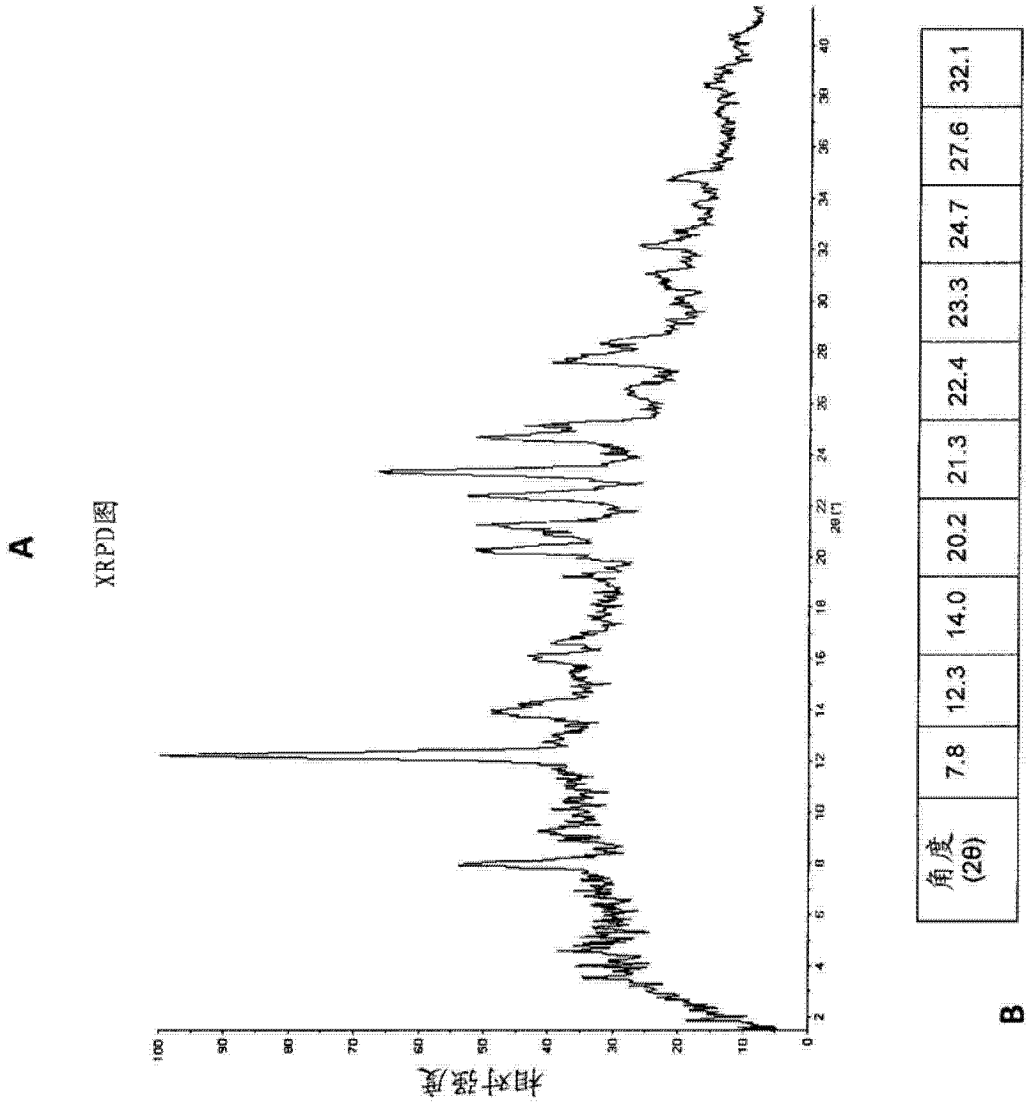
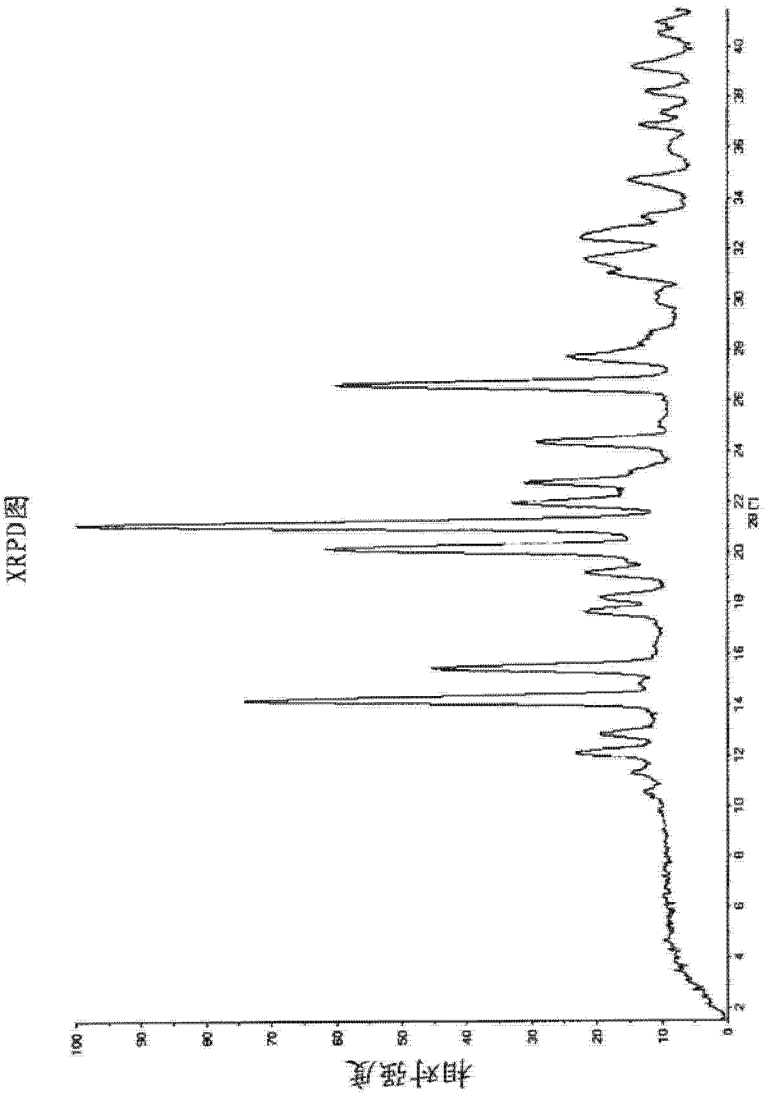


图 3

A



B

角度 (2θ)													
	12.1	12.8	14.2	15.5	17.7	18.2	19.2	20.2	21.1	22.0	22.8	24.4	26.6	27.7	31.6	32.5

图 4

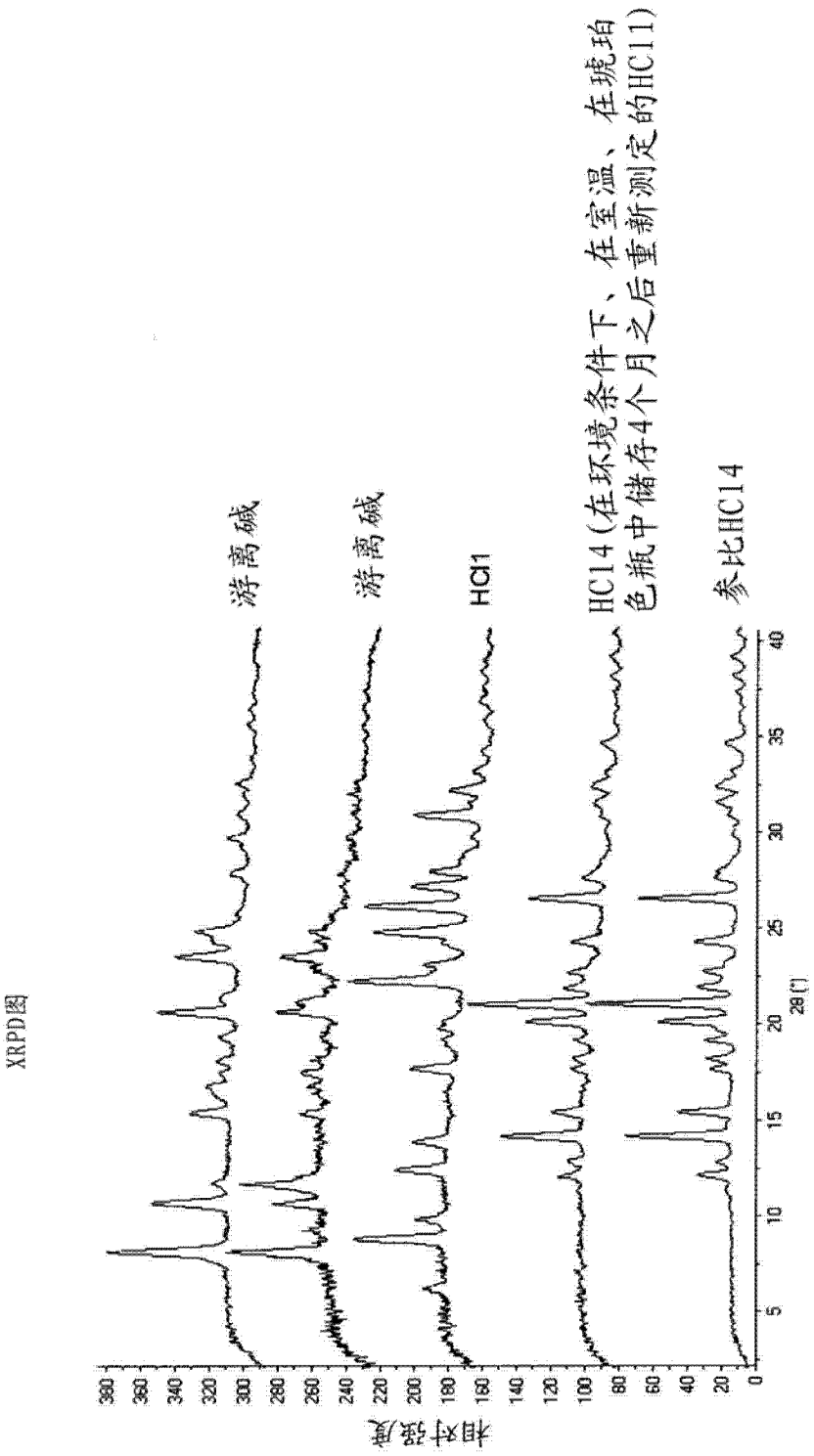

XRPD图
游离碱
游离碱
HCl1
HC14(在环境条件下、在室温、在琥珀色瓶中储存4个月之后重新测定的HC11)
参比HC14
相对强度
2θ[°]

图 5

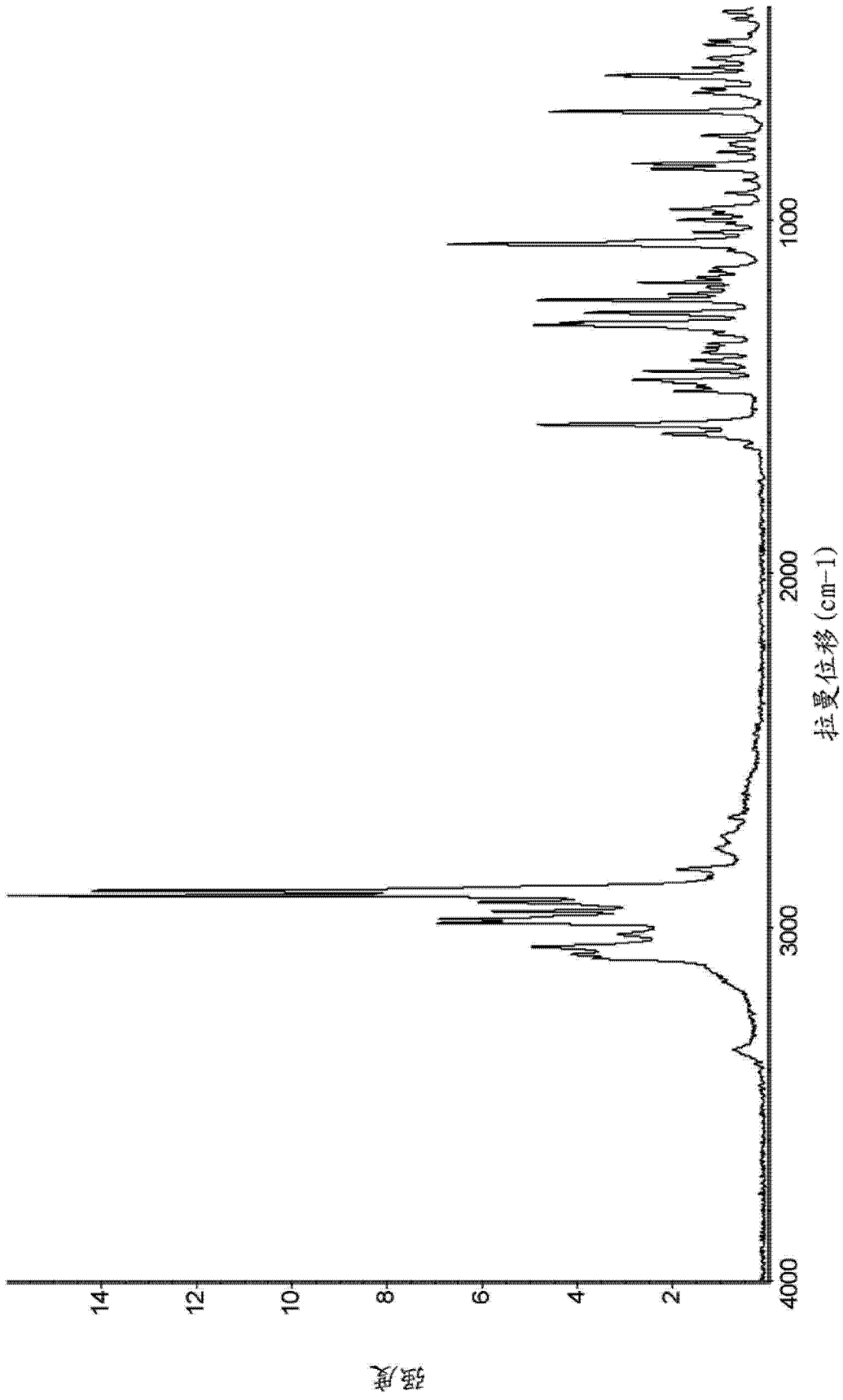


图 6

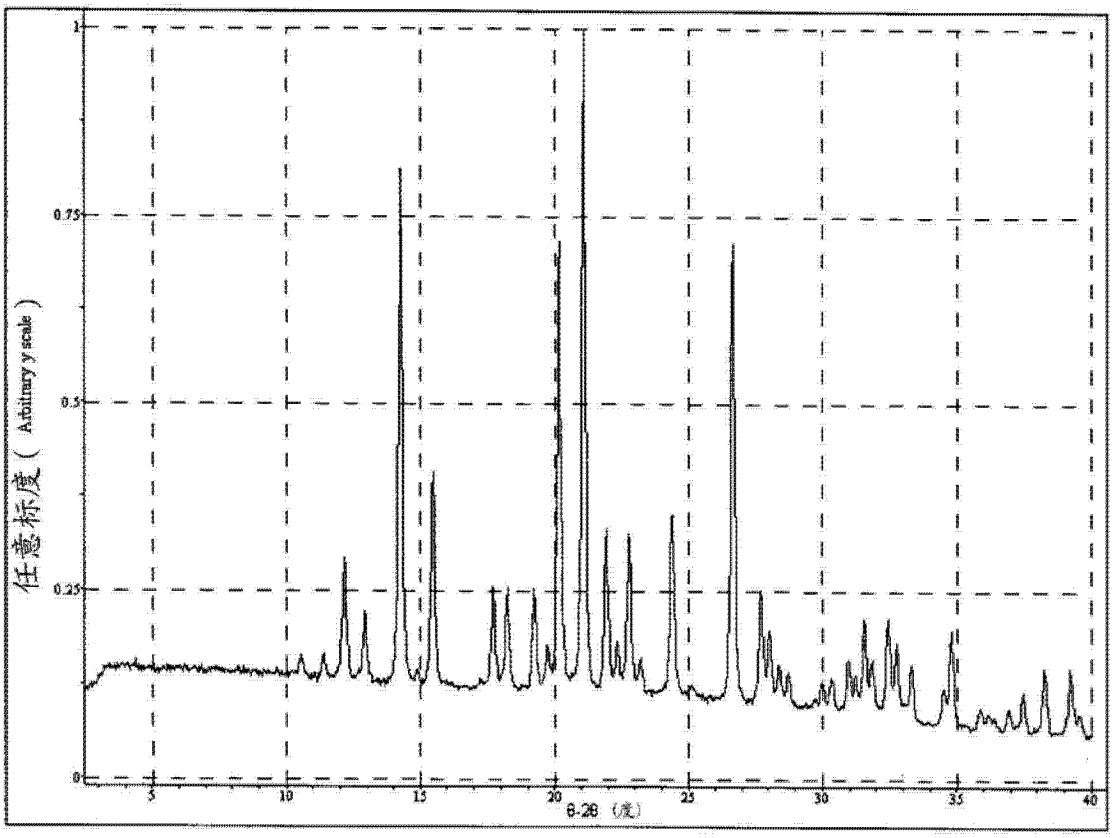


图 7

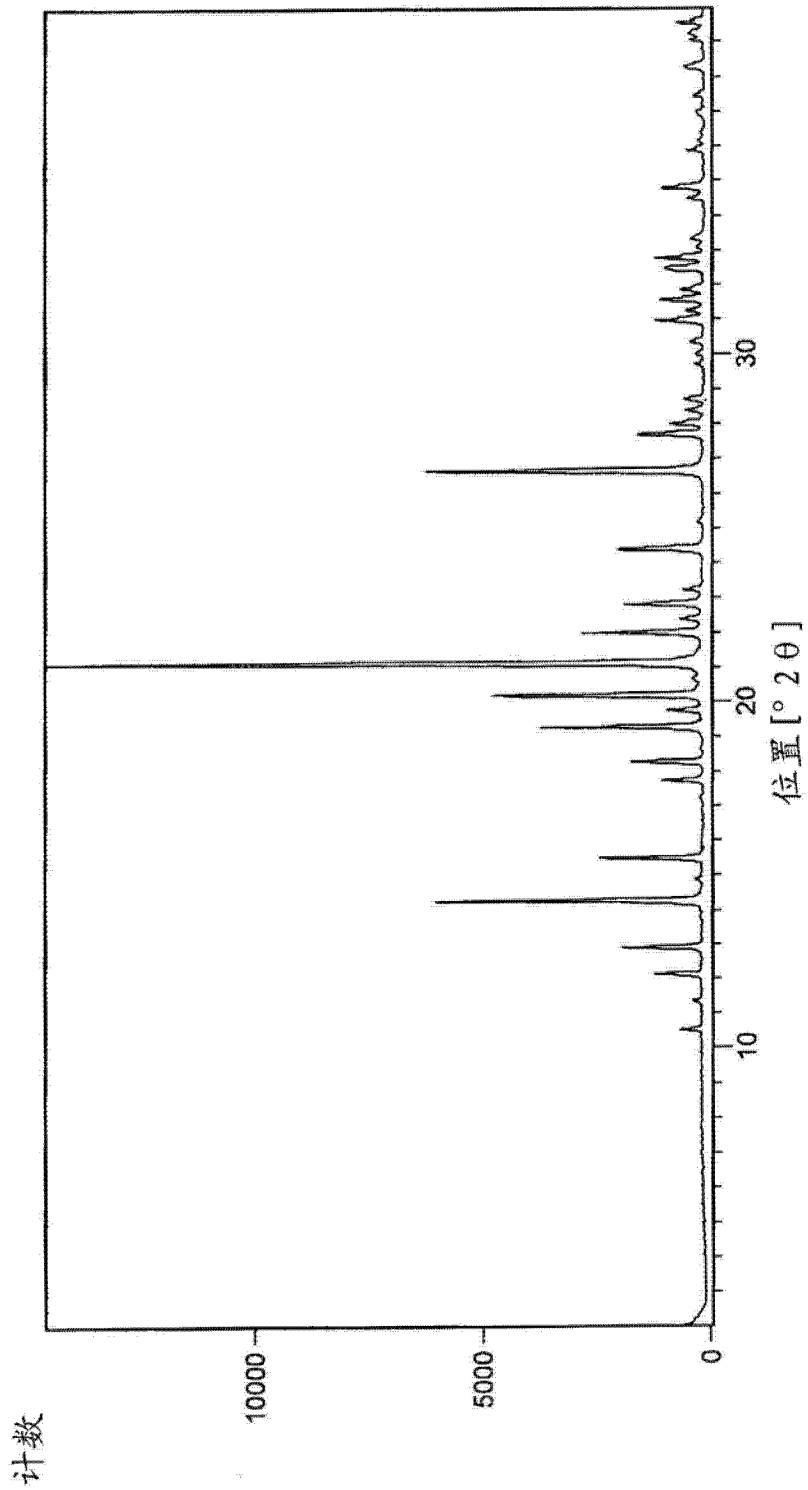


图 8A

HCl4 位置 [°2Th.]	d-间距 [A]
12.1	7.3
14.2	6.2
18.2	4.9
19.2	4.6
20.1	4.4
21.0	4.2
21.9	4.1
22.7	3.9
24.3	3.7
26.6	3.4
27.6	3.2
30.9	2.9
31.5	2.8
34.7	2.6
39.5	2.3

图 8B

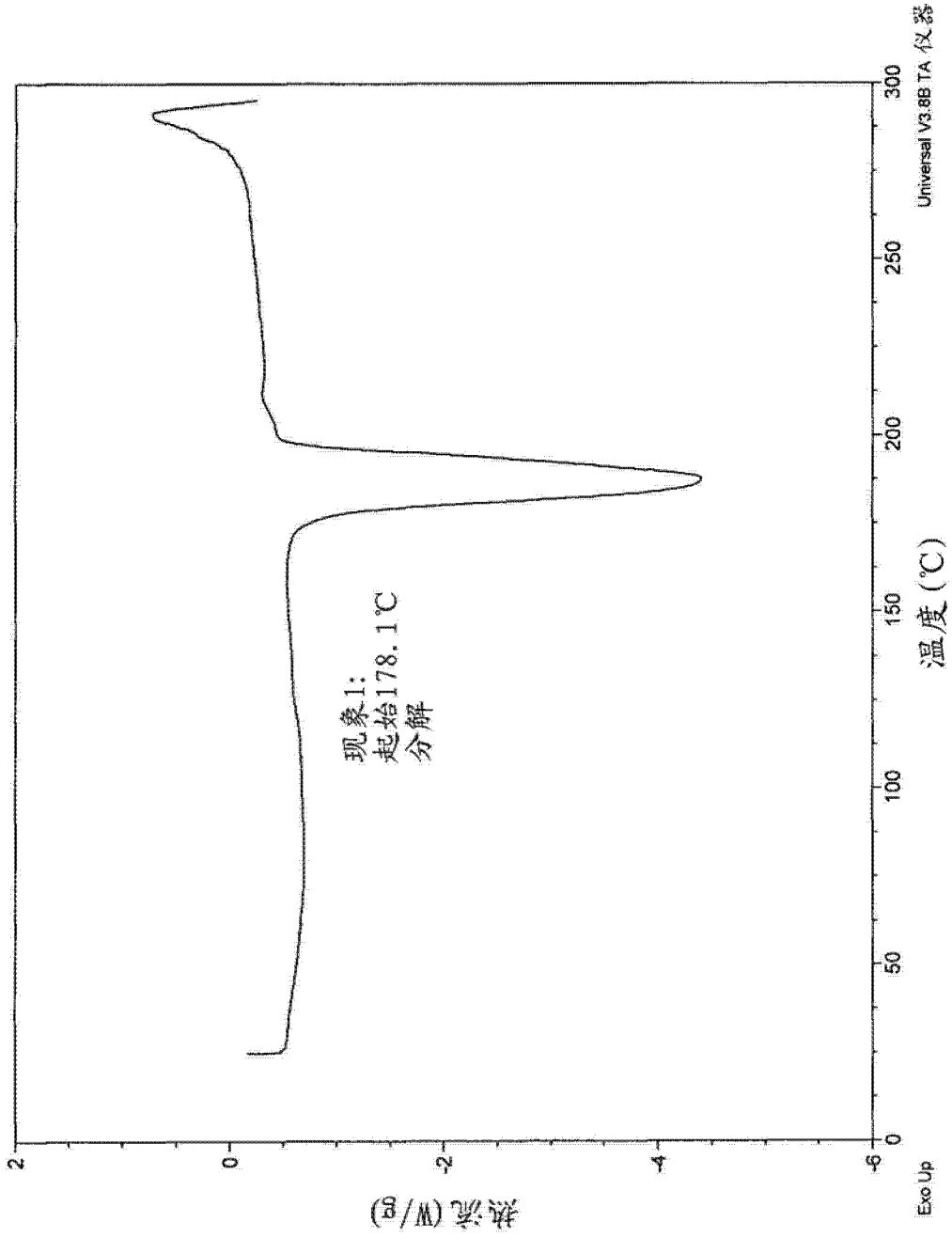

现象1:
起始178.1℃
分解
热流(W/g)
温度(℃)
Exo Up
Universal V3.8B TA 仪器
2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
300

图 9

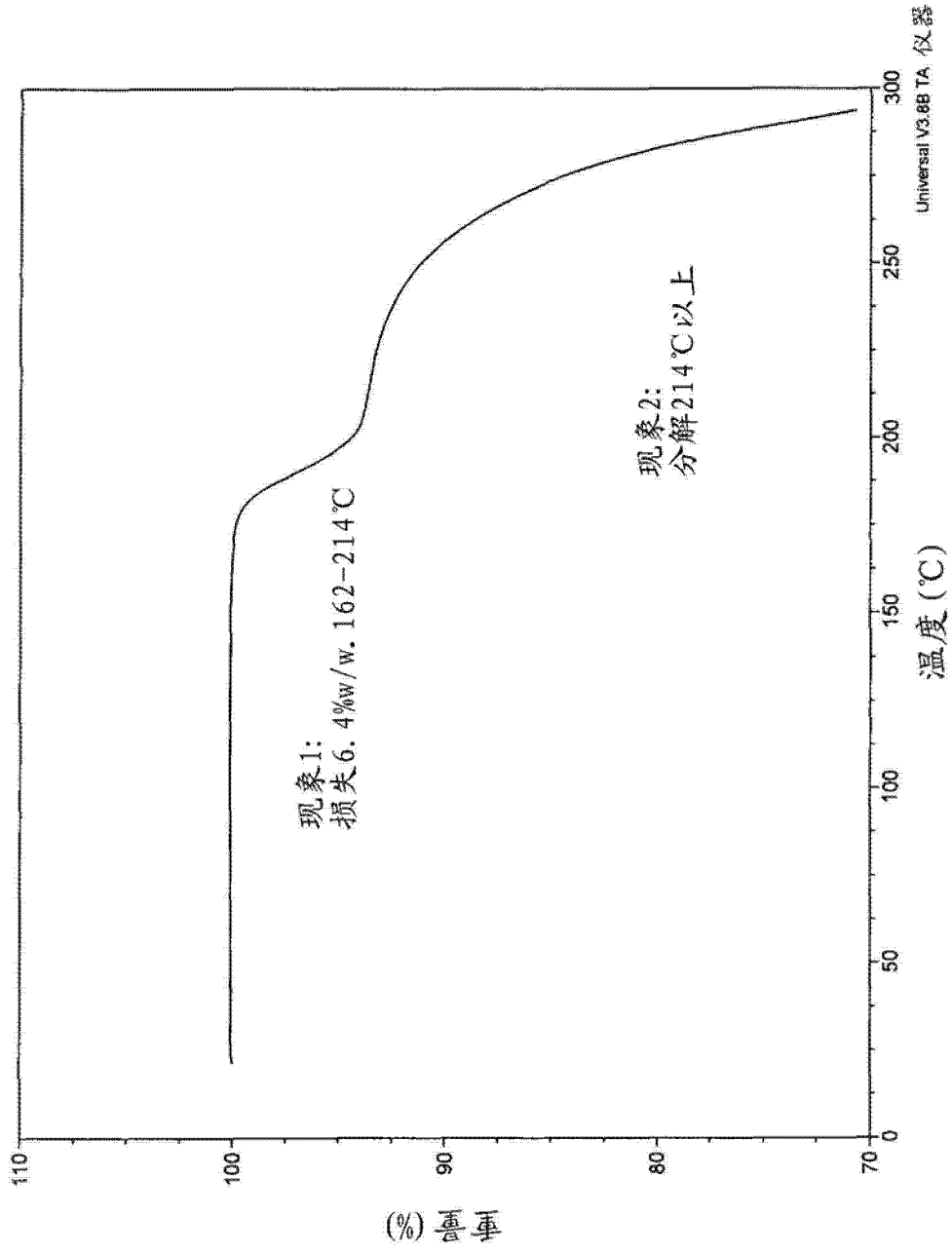

Universal V3.6B TA 仪器
温度 (℃)
重量 (%)
现象1:
损失6.4%w/w. 162-214℃
现象2:
分解214℃以上
110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300

图 10

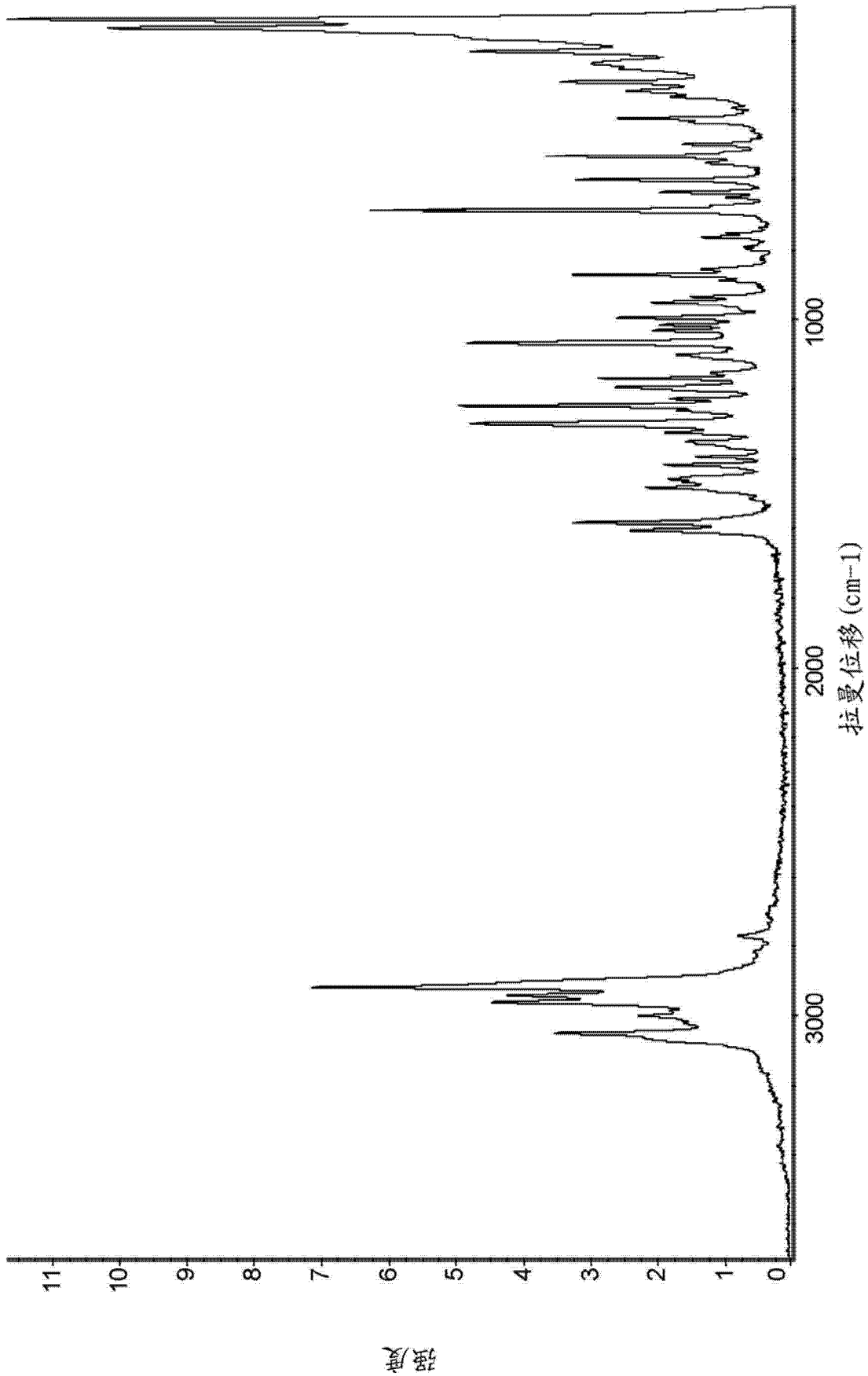


图 11

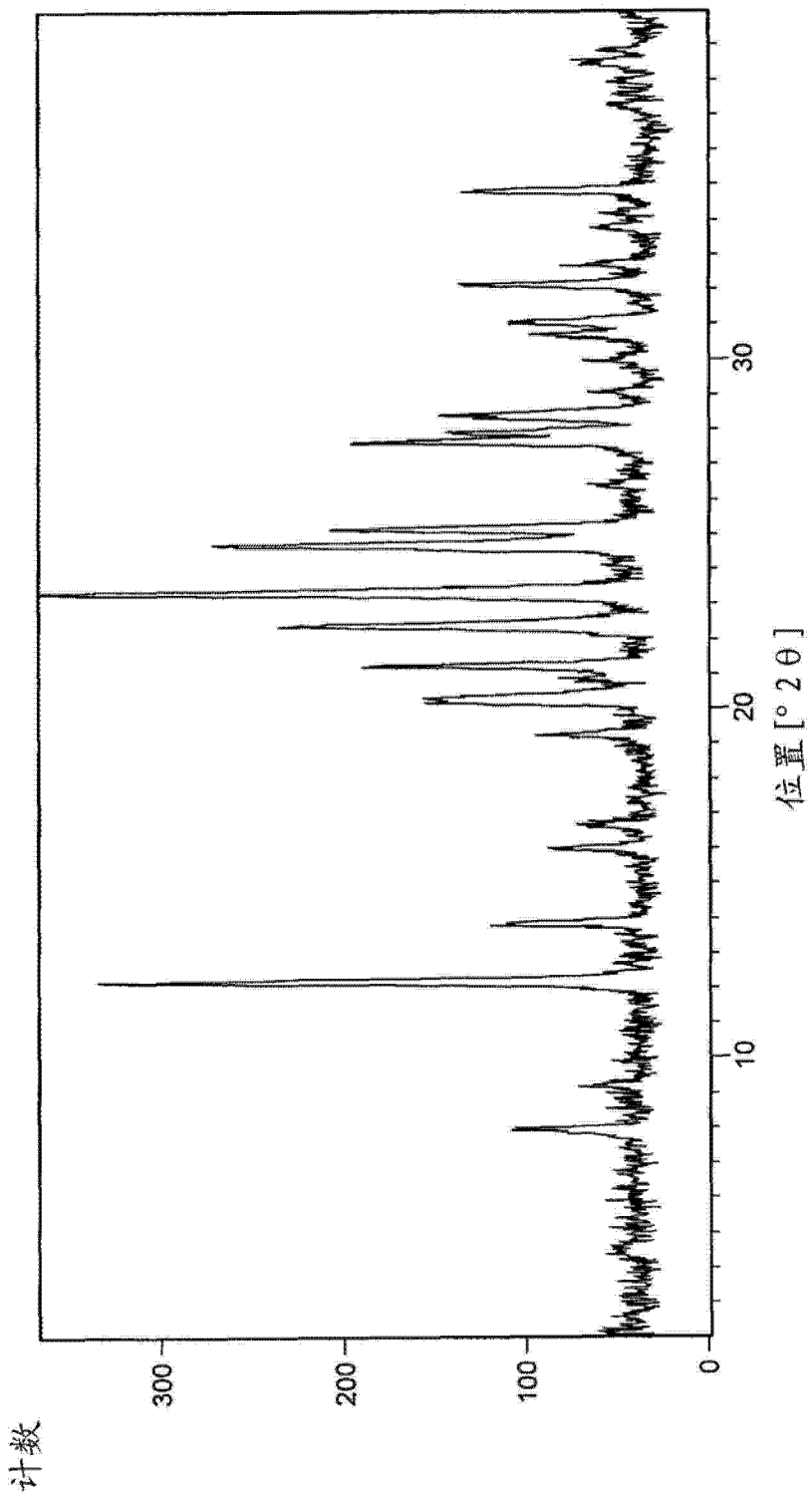


图 12A

形式HC13 位置[°2Th.]	d-间距[A]
8.0	11.1
12.2	7.3
13.8	6.4
20.2	4.4
21.2	4.2
22.4	4.0
23.3	3.8
24.7	3.6
25.2	3.5
27.7	3.2
27.9	3.2
28.4	3.1
31.1	2.9
32.2	2.8
34.9	2.6

图 12B

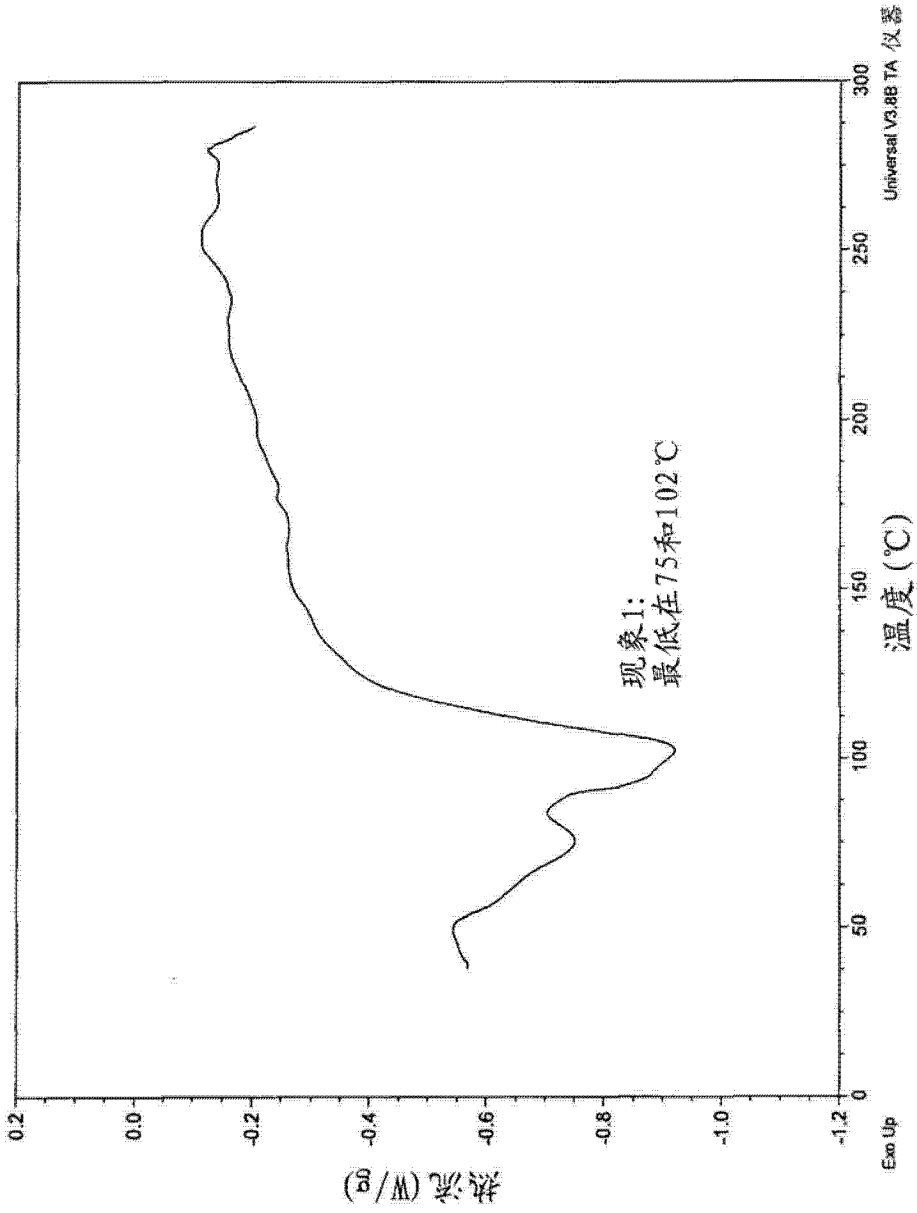


图 13

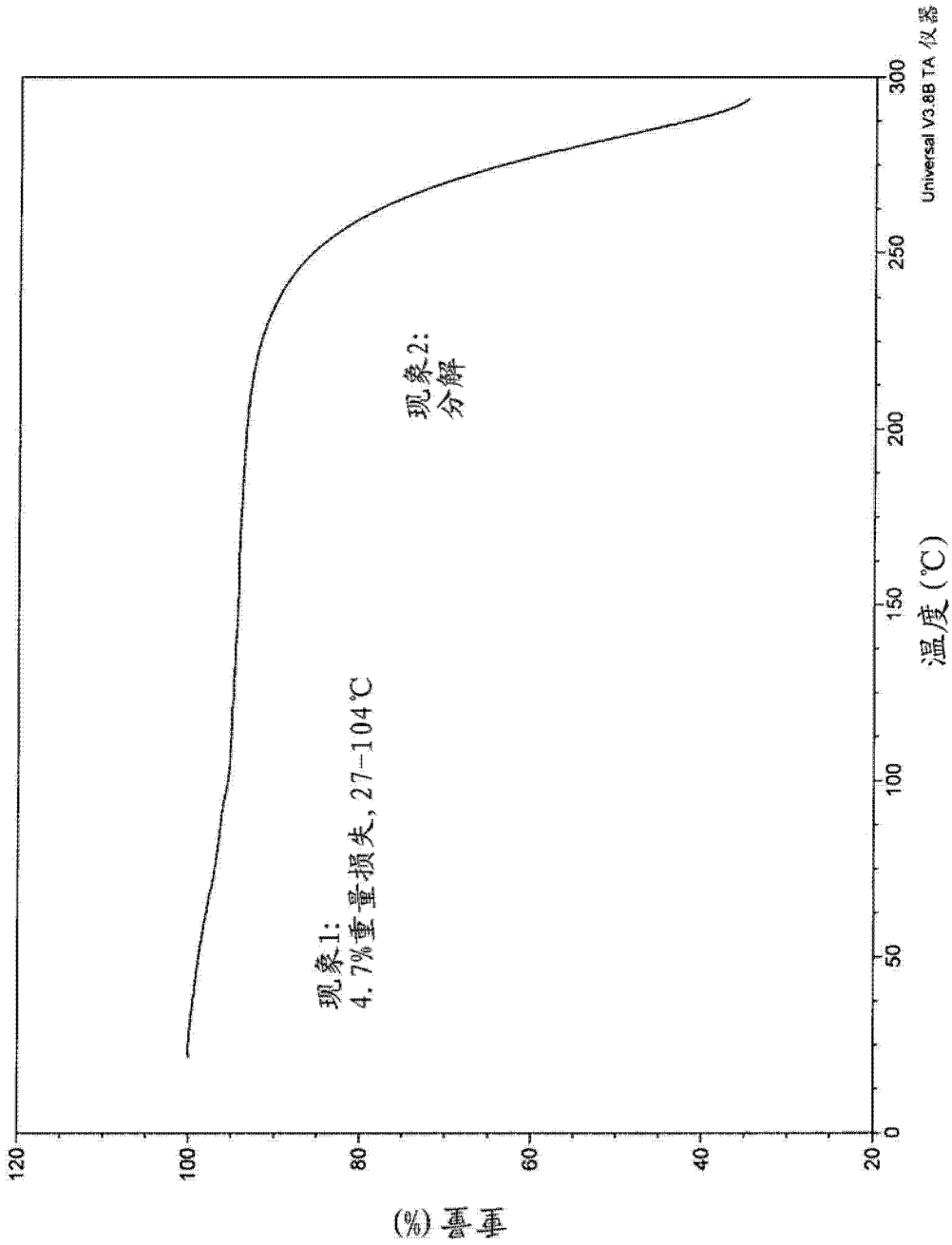


图 14

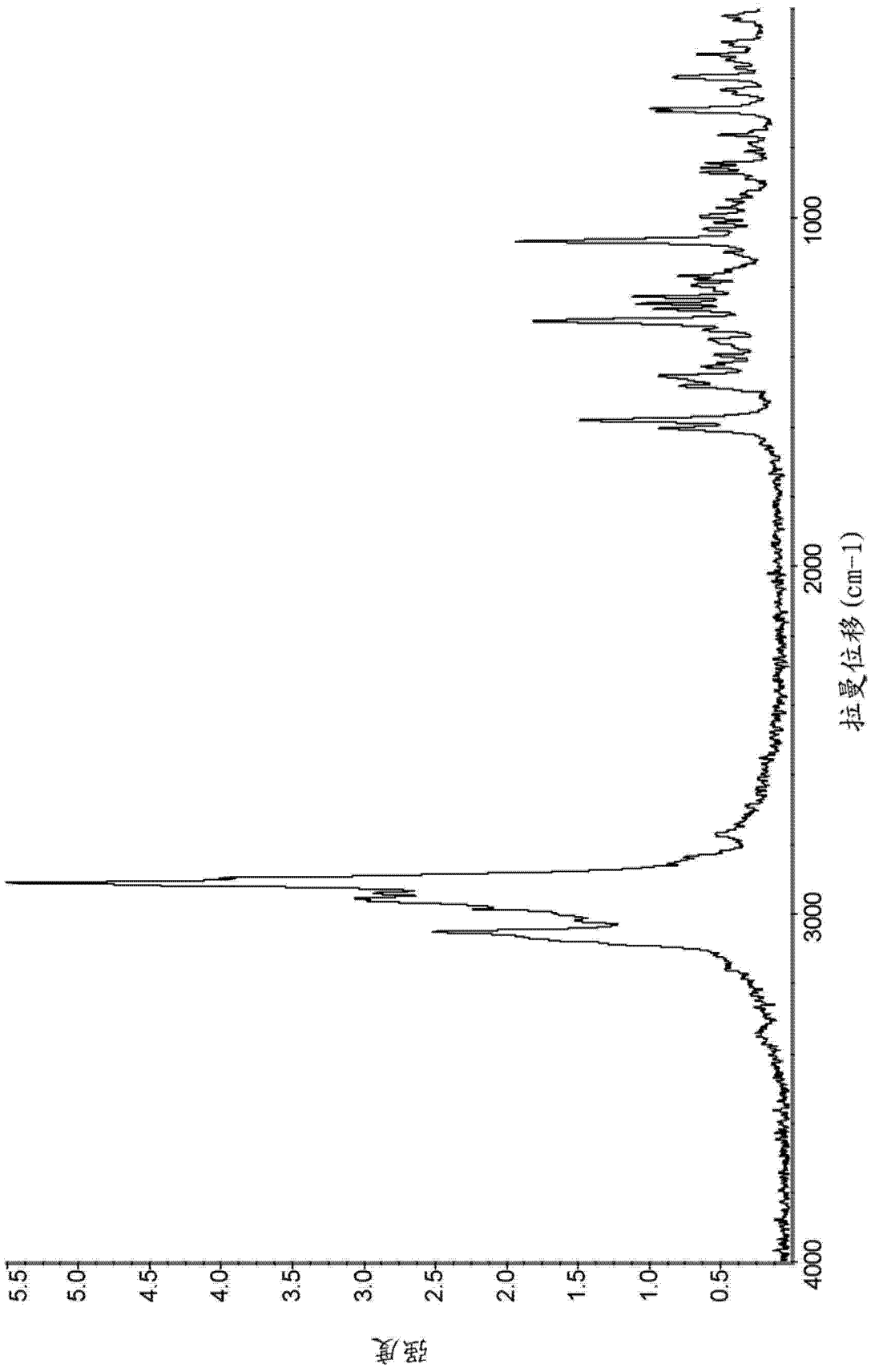


图 15

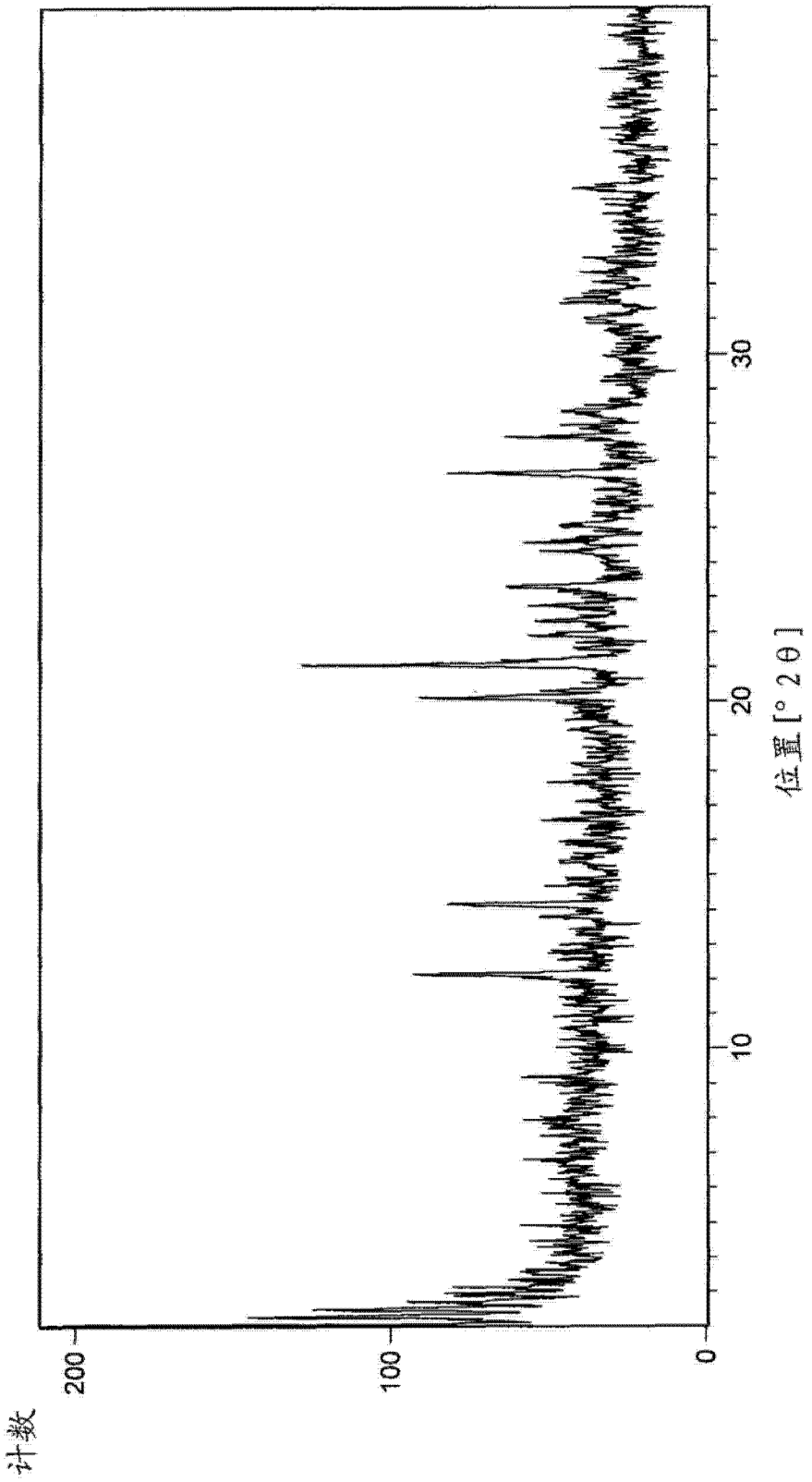


图 16A

HCl2 位置 [°2Th.]	d-间距 [A]
12.1	7.3
14.2	6.2
20.1	4.4
21.1	4.2
21.9	4.1
23.3	3.8
25.1	3.5
26.6	3.4
27.6	3.2

图 16B

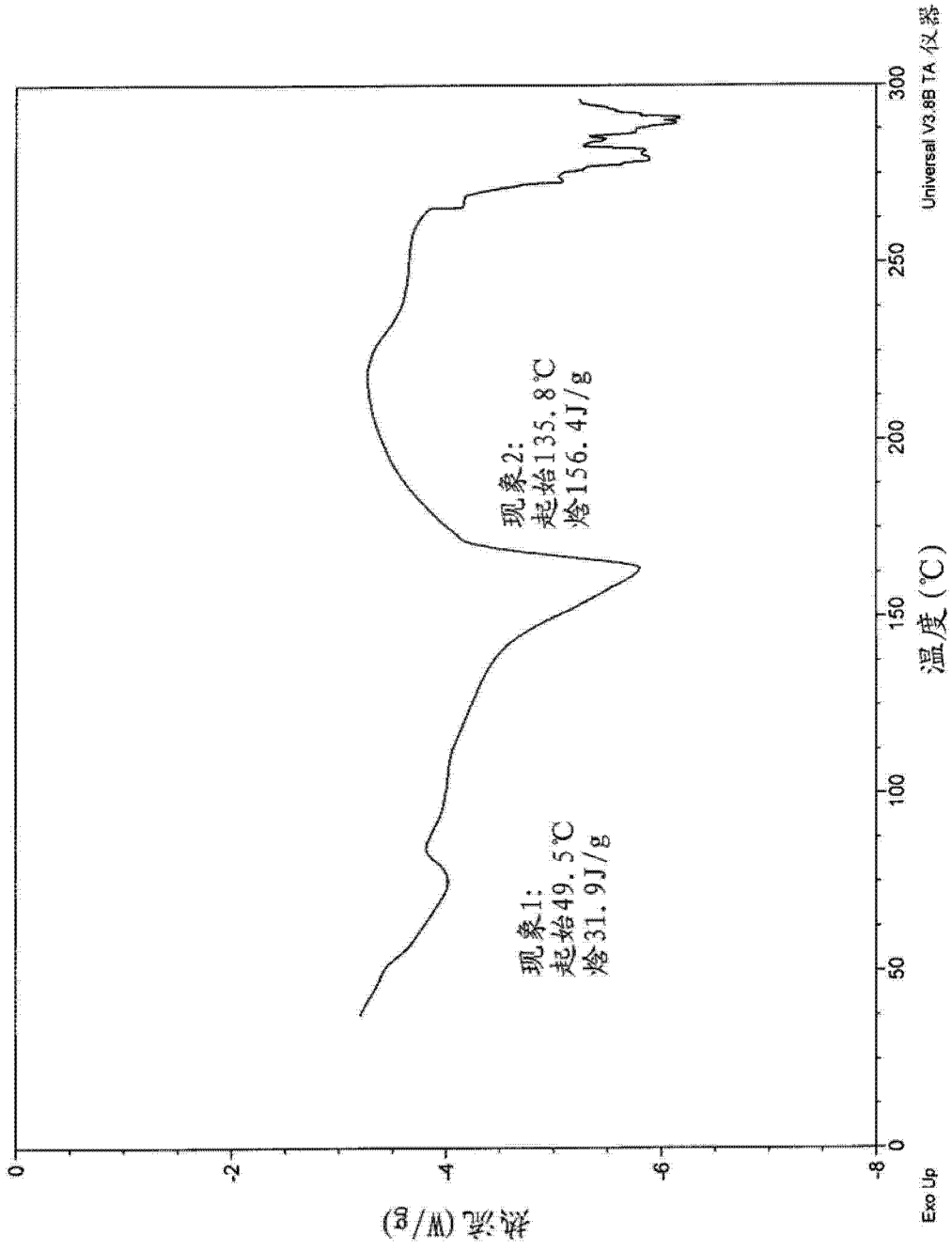

现象2:
起始135.8℃
焓156.4J/g
现象1:
起始49.5℃
焓31.9J/g
热流 (W/g)
温度 (℃)
Exo Up
Universal V3.8B TA 仪器
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300

图 17

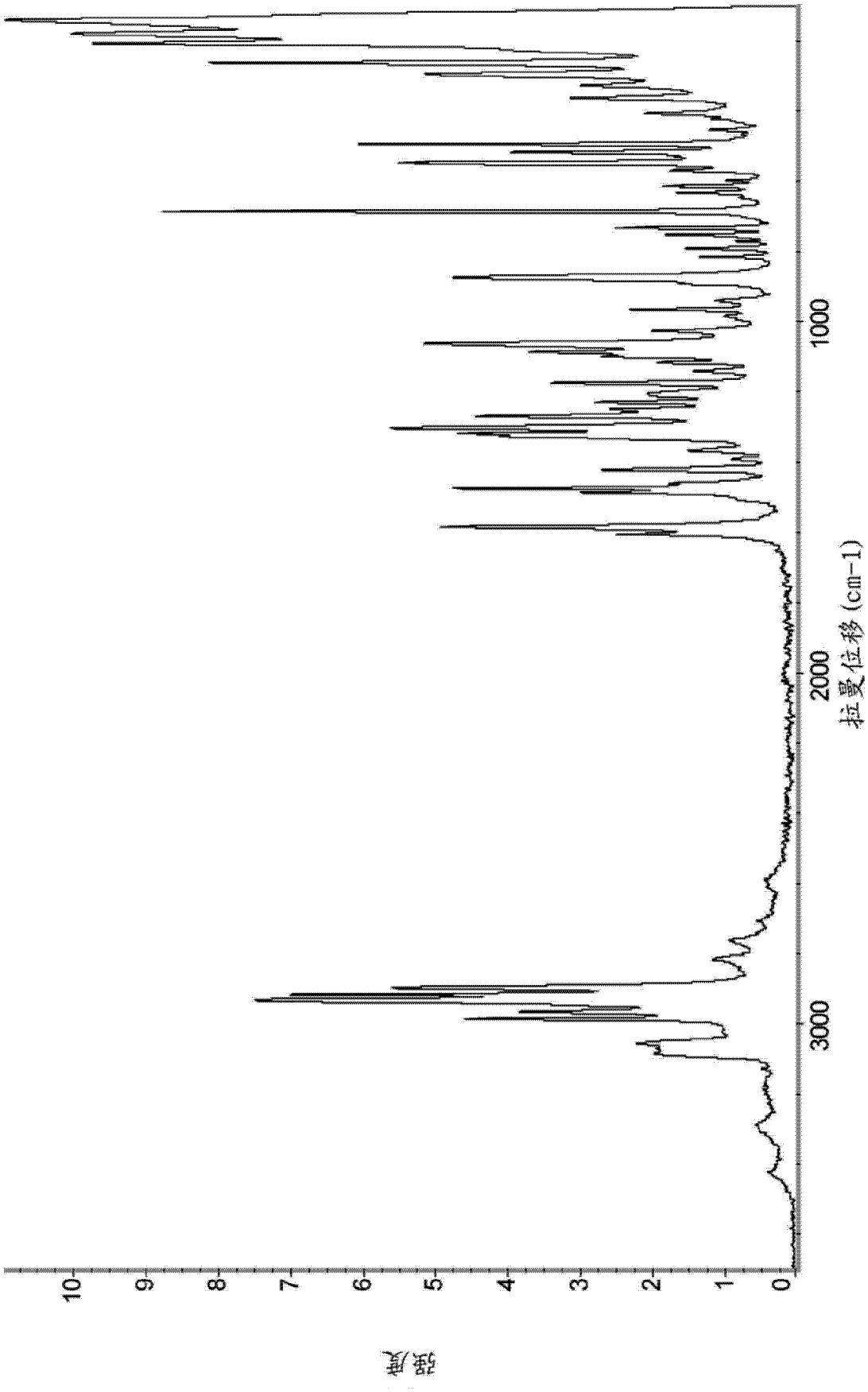


图 18