(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1997621 B
(45)授权公告日 2011.06.15

(21)申请号 200580021661.1
(22)申请日 2005.06.27
(30)优先权数据
04015091.4 2004.06.28 EP
(85)PCT申请进入国家阶段日
2006.12.28
(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2005/006884 2005.06.27
(87)PCT申请的公布数据
WO2006/000441 EN 2006.01.05
(73)专利权人 格吕伦塔尔有限公司
地址 德国阿兴
(72)发明人 A·费希尔 H·布施曼 M·格鲁斯 D·里施克
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 王颖煜 李连涛
(51)Int.Cl.
C07C 215/54(2006.01)
A61P 13/00(2006.01)
A61K 31/135(2006.01)
(56)对比文件
EP 0693475 B,1996.01.24, 全文.
审查员 张靖

权利要求书 2 页 说明书 31 页

(54)发明名称

(-)-(1R,2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基)-苯酚盐酸盐的晶形

(57)摘要

本发明涉及(-)-(1R,2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基)-苯酚盐酸盐的新的晶形、其制备方法、使用方法以及包含其的药物组合物。

CN 1997621 B

1. (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A，当使用 Cu Kα 放射线测量时，该晶形 A 的 X- 射线图的数据基本如下表所示：

峰序号	1	2	3	4	5	6	7	8	9
°2θ	9.07	10.11	14.51	15.08	15.39	15.69	15.96	16.62	17.00
峰序号	10	11	12	13	14	15	16	17	18
°2θ	18.24	18.88	20.00	20.39	21.66	22.54	24.27	25.03	25.47
峰序号	19	20	21	22	23	24	25	26	27
°2θ	25.84	26.04	26.94	27.29	27.63	28.33	28.72	29.09	29.29
峰序号	28	29	30	31	32				
°2θ	29.76	30.37	30.74	31.70	34.37				

2. 根据权利要求 1 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A，其特征在于所述基本晶胞具有单斜晶的形式。

3. 制备晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的方法，通过将晶形 B 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐溶解于丙酮、乙腈或异丙醇中，使所述溶液结晶以及分离晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶体。

4. 根据权利要求 3 的制备晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的方法，其特征在于在所述方法进行期间，所述温度保持在 +40℃以下。

5. 根据权利要求 4 所述的方法，其特征在于在所述方法进行期间，所述温度保持在 +25℃以下。

6. 根据权利要求 3 的方法，其特征在于通过将晶型 B 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐溶解于乙腈，搅拌所述溶液，通过过滤去除不溶性残余物以及蒸发溶剂使得晶型 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐结晶。

7. 根据权利要求 3 的方法，其特征在于在高于室温而不超过 80℃的温度下，将晶形 B 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐溶解于异丙醇，在完全溶解之后，停止加热并在第一冷却阶段加入晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶种，以及此后将所述混合物冷却到≤ 15℃。

8. 根据权利要求 7 所述的方法，其中，在高于 65℃而不超过 80℃的温度下，将晶形 B 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐溶解于异丙醇，在完全溶解之后，停止加热并在第一冷却阶段加入晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶种，以及此后冷却所述混合物到≤ 15℃。

9. 根据权利要求 7 所述的方法，其中，在加入晶种后，将所述混合物冷却到≤ 10℃。

10. 根据权利要求 7 所述的方法，其中，在加入晶种后，将所述混合物冷却至≤ 5℃。

11. 根据权利要求 3-10 任一项的方法，其特征在于将所得到的晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐再溶解于丙酮、乙腈或异丙醇

中，任选地加以过滤从而去除任何不溶性残余物以及，任选地在通过蒸发减少溶剂的量之后，使其结晶。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其特征在于将所得到的晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐再溶解于已经在第一步骤中使用的溶剂中。

13. 根据权利要求 3-10 任一项的方法，其特征在于在所述最后结晶步骤中，所述温度保持在≤ 15℃。

14. 根据权利要求 13 所述的方法，其特征在于在所述最后结晶步骤中，所述温度保持在≤ 10℃。

15. 根据权利要求 13 所述的方法，其特征在于在所述最后结晶步骤中，所述温度保持在≤ 5℃。

16. 制备 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A 的方法，其特征在于在 24 小时至 168 小时之间将晶型 B 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐冷却至 -4℃到 -80℃之间的温度。

17. 根据权利要求 16 的方法，其特征在于所述冷却温度在 -10℃到 -60℃之间。

18. 根据权利要求 17 的方法，其特征在于所述冷却温度在 -15℃到 -50℃之间。

19. 根据权利要求 17 的方法，其特征在于所述冷却温度在 -25℃到 -40℃之间。

20. 根据权利要求 16 的方法，其特征在于所述冷却进行的时间在 24 小时到 120 小时之间

21. 根据权利要求 20 的方法，其特征在于所述冷却进行的时间在 24 小时到 72 小时之间。

22. 根据权利要求 20 的方法，其特征在于所述冷却进行的时间在 24 小时到 48 小时之间。

23. 制备 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A 的方法，该方法的特征在于 :将晶型 B 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐与活性碳一同溶解于乙腈中，加热该溶液到沸点，通过过滤去除活性碳，在 40℃以下的温度搅拌该溶液，通过过滤去除不溶性残余物以及去除部分溶剂，使晶型 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐结晶，再将由此得到的晶体溶解在乙腈中，通过过滤去除不溶性残余物以及去除部分溶剂，使晶型 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐结晶。

24. 药物组合物，其包含作为活性成分的根据权利要求 1 所述的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A 及至少一种适宜的添加剂和 / 或辅料。

25. 根据权利要求 1-2 所述的晶形 A 在制备治疗疼痛或尿失禁的药物中的用途。

(-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形

[0001] 本发明涉及 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的固体晶形、其制备方法、使用方法、作为镇痛药的用途以及包含其的药物组合物。

[0002] 疼痛治疗在医学上具有很大的重要性。目前，辅助性疼痛治疗广为全世界所需。在大量的科学著作中记载了对于疼痛状况的靶向治疗的迫切需求，所述疼痛状况的靶向治疗是有益于患者的，认为其是对患者进行的成功且令人满意的疼痛治疗，近些年来在应用镇痛药或关于伤害感受的基础研究领域发表了许多这样的科学著作。

[0003] 本发明的基本目的在于提供可用于治疗疼痛的新的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐固体形式。

[0004] 美国专利号 6,248,737、6,344,558 以及欧洲专利 EP 693 475 B1 公开了该物质并且在实施例 25 中公开了 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的合成。尽管所报道的构型在 US6,248,737 中是 (-)-(1R,2S) 以及在 US6,344,558 和 EP 693475 B1 中是 (-)-(1S,2S)，但通过 X- 射线衍射证实在实施例 25 中的结构图所示的 1R,2R 构型是正确的。

[0005] 目前已经意外地发现，可以按可重复的方法制备两种不同晶形的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐。本发明提供了一种新的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐晶型 (晶型 A)，其不同于已知的通过 US6,248,737、US6,344,558 以及 EP693475 B1 在实施例 25 中所述方法得到的晶型 (晶型 B)。该 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的新晶型 A 在周围环境中很稳定，因此可用于制备药物组合物。

[0006] 所述 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的新晶形 A 可以通过 X- 射线粉末衍射加以确认。所述 X- 射线衍射 (“XRPD”) 图的峰值表示于表 1。

[0007] 当在室温下用 Cu K_α 放射线进行粉末衍射测量时，以强度表征的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶型 A 的最重要 X- 射线谱线 (2θ 值) 显示以下的一个或组合，为 14.5±0.2,18.2±0.2,20.4±0.2,21.7±0.2 及 25.5±0.2。

[0008] 为区分 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A 和形式 B，考察在 X- 射线衍射图中的特征峰是更为便利的，所述特征峰即，例如，在 2θ 值处具有足够强度的谱线，在该处晶型 B 不显现具有显著强度的谱线。当在室温下用 CuK_α 放射线测量时，对于晶型 A，在粉末衍射图中的这些特征 X- 射线谱线 (2θ 值) 为 :15.1±0.2、16.0±0.2、18.9±0.2、20.4±0.2、22.5±0.2、27.3±0.2、29.3±0.2 及 30.4±0.2。

[0009] 另一种确认 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A 的方法是红外光谱。晶型 A 的红外光谱与晶型 B 相比较的峰值表示于表 2。

[0010] 在红外光谱中，(-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚

盐酸盐晶形 A 的特征表现为以下红外谱带的组合：3180±4cm^{-1}、2970±4cm^{-1}、2695±4cm^{-1}、2115±4cm^{-1}、1698±4cm^{-1}、1462±4cm^{-1}、1032±4cm^{-1} 和 / 或 972±4cm^{-1}。

[0011] 也可使用拉曼技术来确认 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A。尤其是在介于 800cm^{-1} 到 200cm^{-1} 之间的范围，也可通过拉曼显微方法方便地加以应用。

[0012] (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶型 A 的晶体结构分析显示是具有以下基本晶胞参数（边长及角度）的单斜系晶体：

[0013] a：7,11Å

[0014] b：11,62Å

[0015] c：17,43Å

[0016] β :95,0°

[0017] 所述晶形 A 的晶体的基本晶胞体积为 1434±5Å^3 以及计算密度为 1.20±0.01g/cm^3。

[0018] 本发明进一步涉及 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A 的制备方法。

[0019] 所述方法开始于根据美国专利号 6,248,737 或 6,344,558 或欧洲专利 EP 693475B1 制备的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 B，它们在此引入作为参考。

[0020] 在所述方法的一个实施方案中，通过以下方法制备 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A：在丙酮、乙腈或异丙醇中溶解 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 B，任选地继之以过滤，使所述溶液结晶并分离 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A，优选再次过滤。

[0021] 如果所用到的是丙酮或乙腈，在该过程进行期间优选所述温度保持低于 +40℃，更优选低于 +25℃，尤其在过滤之后。进一步地，在该过程中每 ml 溶剂所溶解的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐优选是 5mg 到 1mg，更优选 2.5mg 到 1.4mg，尤其是 2.0mg 到 1.4mg。

[0022] 在所述方法的另一个实施方案中，通过以下方法制备 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A：将晶型 B 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐溶解于乙腈，搅拌所述溶液，通过过滤去除不溶性残余物以及蒸发溶剂使得晶型 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐结晶

[0023] 如果晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶种是可得到的，则优选使用异丙醇。所使用的异丙醇优选每体积含有约 0.5％的水。所述晶形 B 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐在异丙醇中的溶解在高于室温的温度下进行，优选高于 65℃但不超过 80℃。在完全溶解之后，停止加热并在第一冷却阶段期间加入晶种。此后将所得到的混合物冷却到≤ 15℃，优选≤ 10℃，以及特别是≤ 5℃。

[0024] 任选地，可以通过蒸发减少溶剂，优选在蒸发器中减压蒸发。在蒸发之后，优选所述溶液剩余的体积应不小于在所述过程开始时体积的 20％。任选地，也可以在最初制备的溶液中添加活性碳。

[0025] 在本发明的一个优选实施方案中，将通过上述方法得到的晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐再溶解于丙酮、乙腈或异丙醇中，优选溶解于已经在第一步骤中所用的溶剂中，任选地加以过滤从而去除任何不溶性残余物以及，任选在通过蒸发减少溶剂的量之后，使其结晶。

[0026] 在最后的结晶步骤中优选将温度保持在≤ 15℃，更优选≤ 10℃以及尤其是≤ 5℃。

[0027] 在根据本发明的方法的进一步实施方案中，通过在 24h 到 168h 将晶形 B 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐冷却到 -4℃到 -80℃的温度从而制备固态的晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐。在该方法中所述冷却温度推荐在 -10℃到 -60℃之间，优选在 -15℃到 -50℃之间，尤其是在 -25℃到 -40℃之间以及所述冷却进行的时间在 24h 到 120h 之间，优选在 24h 到 72h 之间，尤其在 24h 到 48h 之间。

[0028] 本发明进一步涉及一种 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的新的晶形 A，其是通过下列步骤可得到的：将晶型 B 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐与活性碳一同溶解于乙腈，加热该溶液到沸点，通过过滤去除活性碳，在 40℃以下的温度搅拌该溶液，通过过滤去除不溶性残余物以及去除部分溶剂使晶型 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐结晶，再将如此得到的晶体溶解于乙腈中，通过过滤去除不溶性残余物，并去除部分溶剂，使晶型 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐结晶。

[0029] 根据本发明的晶形 A 具有与形式 B 相同的药物活性，但在外界环境条件下是更为稳定的。其可以有利地用作药物组合物中的活性成分。

[0030] 因此，本发明进一步涉及一种包含根据本发明的晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐作为活性成分以及至少一种适当的添加剂和 / 或辅料的药物组合物。

[0031] 根据本发明的这种药物组合物除了晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐，还包含一或多种适当的添加剂和 / 或辅料例如载体材料、填充剂、溶剂、稀释剂、着色剂和 / 或粘合剂，以及可以以可注射溶液、滴剂或饮剂 (juices) 的形式作为液体药物制剂，以颗粒剂、片剂、丸剂、贴片、胶囊剂、膏剂或气雾剂的形式作为半固体药物制剂加以给药。所述辅料等及其用量的选择取决于所述药物是口服给药、经 口腔给药 (per orally)、肠胃外给药、静脉内给药、腹膜内给药、皮内给药、肌内给药、鼻内给药、口腔给药 (buccally)、直肠给药或是局部给药例如对皮肤、粘膜或眼睛给药。口服使用的适当制剂形式为片剂、糖衣丸、胶囊、颗粒剂、液滴剂、饮剂以及糖浆，而肠胃外给药、局部给药及吸入给药的适当形式为溶液、混悬液、易于可复水的干制剂以及喷雾剂。以储存形式、溶解形式或膏剂形式的形式 A，任选地加入促进皮肤渗透的试剂，是适宜的经皮给药的制剂。可提供口服或经皮给药的制剂形式以实现根据本发明的晶形 A 的延缓

释放。原则上，可以向根据本发明的药物中加入为本领域技术人员所知的进一步的活性组分。

[0032] 对于根据本发明的晶形 A 的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的优选制剂记载于 PCT 申请 WO03/035054，其在此引入作为参考。

[0033] 给患者服用的活性组分的量根据患者的体重、应用的类型、药物适应症以及病况的严重程度而变化。通常给予 0.005-1000mg/kg，优选 0.05-5mg/kg 的根据本发明的晶形 A。

[0034] 优选地，根据本发明的晶形 A 可用于治疗疼痛或治疗尿失禁。因此，本发明也涉及根据本发明的晶形 A 在治疗疼痛或治疗尿失禁中的用途。

[0035] 另外，本发明涉及一种使用足够量的根据本发明的晶形 A 治疗疾病的方法，尤其是疼痛或尿失禁。

[0036] 以下实施例将对本发明进一步加以说明但不是对其的限制。

[0037] 实施例 1 :制备晶型 A 的基本方法

[0038] 所述基本方法是对于 50ml 的量适用的。

[0039] 将 1.9g 根据欧洲专利 EP 693 475 B1 的实施例 25 制备的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐装入 50ml 具有带导流片的三桨叶悬挂式搅拌器的圆底玻璃容器中。

[0040] 加入 25ml 异丙醇和 0.5％ (v/v) 水

[0041] 以 800rpm 搅拌

[0042] 加热到 80℃

[0043] 保温同时搅拌 10 分钟

[0044] 冷却到 65℃

[0045] 加入 0.056g 晶种 (平均 Sq.Wt.CL ＝ 58μm^2，中值 No Wt.CL ＝ 22μm)

[0046] 经 1h 冷却到 0℃

[0047] 通过 PTFE 过滤柱 (5μm 孔径) 过滤浆液

[0048] 在略微抽真空下干燥固体材料直到恒重 (大约 24h)

[0049] 以所得到的干燥固体材料重复相同的操作

[0050] 实施例 2 :晶型 A(1) 的制备

[0051] 根据欧洲专利 EP 693 475 B1 的实施例 25 制备 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐。通过轻微加热至 40℃和 / 或在定轨振荡器上搅拌 30min，将由此合成的 32.2mg(-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐溶于 20ml 丙酮。接着通过具有 0.20μm 筛孔的尼龙针筒式滤器过滤该溶液并通过缓慢蒸发溶剂使得该溶液结晶。生成 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A，其通过 X- 射线粉末衍射及拉曼显微分析证实。

[0052] 实施例 3 :晶型 A(2) 的制备

[0053] 根据欧洲专利 EP 693 475 B1 的实施例 25 制备 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐。如果必要，通过搅拌例如 30min，将 32.2mg 由此合成的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐溶于 20ml 丙酮。接着使用具有 0.20μm 筛孔的尼龙针筒式滤器过滤该溶液并通过缓慢蒸发溶剂使得该

溶液结晶。在所述溶解之后的步骤以及包括所述溶解的步骤中，不允许所述温度升到+25℃之上。生成 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A，其通过 X- 射线粉末衍射及拉曼显微分析证实。

[0054] 实施例 4 :晶型 A(3) 的制备

[0055] 根据欧洲专利 EP 693 475 B1 的实施例 25 制备 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基 氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐。在 250ml 烧瓶中将 350mg 由此合成的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐溶于 50ml 乙腈。将该混合物在加热到 37℃ ±1℃的水浴中搅拌 1.5h。通过过滤去除任何不溶性残余物。在 70-80mbar 和 30℃ ±1℃水浴温度下的旋转蒸发器上去除所述透明溶液 35ml。通过抽真空过滤所沉淀的固体化合物。生成 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A，其通过 X- 射线粉末衍射及拉曼显微分析证实。

[0056] 实施例 5 :晶型 A(4) 的制备

[0057] 根据欧洲专利 EP 693 475 B1 的实施例 25 制备 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐。将由此合成的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐在 -40℃存放 72h。生成 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 A，其通过 X- 射线粉末衍射及拉曼显微分析证实。

[0058] 实施例 6 :晶型 A(5) 的制备

[0059]

$C_{14}H_{24}ClNO$
Mol. Wt.: 257,80

$C_{14}H_{24}ClNO$
Mol. Wt.: 257,80

[0060] 根据欧洲专利 EP 693 475 B1 的实施例 25 制备 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐。将 370mg 由此合成的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐加入在 100ml 烧瓶中的 40ml 乙腈及 100mg 活性碳中并加热到沸点。通过纸滤器将活性碳从所述热溶液中滤掉并在 150±10mbar 及 50℃下在旋转蒸发器中将所述滤液浓缩到大约 10ml 的体积。在室温下缓慢旋转所述溶液 30 分钟。接着让所述溶液在室温下放置 30 分钟然后在 4℃下放置 1 小时。通过玻璃滤器 将所述晶体抽真空过滤 (产量 276mg)。

[0061] 在室温下将 266mg 该晶体溶解于 45ml 乙腈中，通过过滤去除不溶性残余物并在旋转蒸发器中在 35-40℃在常压下旋转所述溶液 1.5h。然后将所述溶液在 50℃及 150±10mbar 下浓缩到大约 10ml 的体积，以及然后在室温下缓慢旋转 30 分钟。接着让该烧瓶在 4℃放置 12h。

[0062] 通过玻璃滤器将所沉淀的固体抽真空过滤并将其在空气中干燥。

[0063] 产量 :151mg(相对于所使用的提出物，理论值为 40.8%)，白色微晶固体形式

[0064] 实施例 7 :晶型 B(1) 的制备

[0065] 根据欧洲专利 EP 693 475 B1 的实施例 25 制备 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐。生成 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 B,其通过 X- 射线粉末衍射及拉曼显微分析证实。

[0066] 实施例 8 :晶型 B(2) 的制备

[0067] 将根据实施例 1-5 之一制备的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐研磨至少 20min。然后将其在烘箱中保持在 130℃下 80min。生成 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 B,其通过 X- 射线粉末衍射及拉曼显微分析证实。

[0068] 实施例 9 :晶型 B(3) 的制备

[0069] 将根据实施例 1-5 之一制备的 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐低温研磨 (cryogrinded) 至少 15min。然后将其在 TGA 中保持在 125℃下 30min。生成 (-)-(1R,2R)-3-(3- 二甲基氨基 -1- 乙基 -2- 甲基丙基)- 苯酚盐酸盐的晶形 B,其通过 X- 射线粉末衍射及拉曼显微分析证实。

[0070] 实施例 10 :晶型 A(1) 和 B(1) 的 X- 射线粉末衍射图

[0071] 使用配备有曲线锗单色器 (curved germanium monochromator) 和线性位置灵敏探测器 (linear position sensitive detector) 的 STOE Stadi P 传导粉末衍射仪进行粉末数据采集。将经十分细致研磨过的粉末制成扁平的样品。作为射线源,使用在 50kV 和 30mA 产生单色化 Cu $K\alpha_1$ (λ =1.54051Å) 放射线的铜 X- 射线管。用于所述测量的 2θ 区域为 5° -40° 。所用的步长按 2θ 为 0.02 度。在 23±1° 的温度下采集数据。

[0072] 所述晶型 A 的 X- 射线图和所述晶型 B 的 X- 射线图的数据示于表 1。

[0073] 表 1 :

[0074] 峰以及相对强度表 (° 2θ,I/I1 值为 10 及以上的峰)

[0075]

峰序号	A	I/I1	B	I/I1
1	9.07	10	14.58	100
2	10.11	9	14.94	9
3	14.51	100	15.42	19
4	15.08	24	15.76	27
5	15.39	11	16.05	8
6	15.69	22	16.77	14
7	15.96	24	18.01	60
8	16.62	13	19.60	39
9	17.00	20	20.18	27
10	18.24	63	20.98	19
11	18.88	28	21.43	14
12	20.00	23	21.99	65
13	20.39	47	23.71	4
14	21.66	47	24.73	43
15	22.54	41	25.10	14
16	24.27	28	25.71	21
17	25.03	13	26.29	10
18	25.47	43	26.81	5
19	25.84	20	27.76	20

20	26.04	27	28.19	39
21	26.94	13	29.20	12
22	27.29	29	29.86	13
23	27.63	28	30.28	5
24	28.33	20	30.58	6
25	28.72	12	31.15	22
26	29.09	12	32.41	6
27	29.29	21	32.91	5
28	29.76	11	33.17	6
29	30.37	23	34.34	6
30	30.74	11	35.88	9
31	31.70	14	36.29	7
32	34.37	11	39.08	9

[0076] *[0075]* 实施例 11 :晶型 A 和 B 的红外光谱

[0077] 所述中红外光谱在配备有碳硅棒源、Ge/KBr 分光镜以及氘化硫酸三甘氨酸 (deuterated triglycine sulfate, DTGS) 检测器的 Nicolet 860 型傅里叶变换红外分光光度计上获得。使用 Spectra-Tech, Inc. 的漫反射附件制样。每个光谱表示在 4cm^{-1} 的光谱分辨率下的 256co-added 扫描。然后使用校准镜在原位获得背景数据组。然后获得单个射线样品数据组。随后,通过两数据组相比获得 Log 1/R(R ＝反射率）谱。在使用时,用聚苯乙烯校准分光光度计（波长）。

[0078] 所述数据示于表 2。

[0079] 表 2 :

[0080] 红外峰值表

[0081]

晶型A		晶型B	
峰位 (cm^{-1})	强度 (log 1/R)	峰位 (cm^{-1})	强度 (log 1/R)
3180.4	1.878	3170.2	2.196
2970	1.856	3013.1	1.791
1462.1	1.848	2962.5	2.098
2695.2	1.841	2933.4	1.945
1600.9	1.838	2682	2.116
1281.6	1.771	1940.5	1.242
1378.3	1.763	1870.7	1.246
1219.9	1.754	1801.7	1.201
1181.2	1.748	1749.5	1.236
1503.6	1.743	1598.1	2.138
1256.5	1.734	1503.2	1.755
712.6	1.725	1451.5	2.164
879.8	1.713	1417.2	1.89
684.7	1.692	1396.3	1.843
798.7	1.681	1377.1	1.864
1313.6	1.673	1353.2	1.726
1005.1	1.655	1313.2	1.661
731.2	1.63	1280.7	1.977
1090.9	1.626	1254.8	1.973
810.2	1.622	1217.6	2.015
971.5	1.588	1177.5	1.868
842.6	1.576	1154.6	1.597
831.7	1.574	1136.4	1.431
1111.5	1.55	1111.3	1.512
1049.8	1.534	1090.3	1.625
1136.5	1.498	1065.9	1.425
461.3	1.476	1049.9	1.52
1065.8	1.457	1004.6	1.813
495.1	1.438	958.7	1.855
542.1	1.408	946.6	1.735
595.8	1.384	912.5	1.292
527.9	1.327	877.8	1.951
912.4	1.304	842.7	1.657
1032.4	1.3	831.4	1.664
416.9	1.287	810.7	1.715
1698.3	1.282	795.2	1.892
1940.5	1.279	730.6	1.855
1870.6	1.277	711.7	2.04
1749.4	1.268	683.4	1.917
1801.6	1.208	595.6	1.439
2115.5	1.061	542.1	1.497

[0082]

晶型A		晶型B	
峰位 (cm^{-1})	强度 (log 1/R)	峰位 (cm^{-1})	强度 (log 1/R)
		527.7	1.425
		495.1	1.663
		464.4	1.622
		416.7	1.439

[0083] 实施例 12：晶型 A 的单晶结构分析

[0084] 将具有 0.6×0.60×0.50mm 的近似尺寸的根据实施例 2-6 之一制备的 (-)-(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基)-苯酚盐酸盐的无色晶体按任意方向固定在玻璃纤维上。使用在配备有石墨晶体、入射波束单色器的 Enraf-Nonius CAD4 计算机控制的 kappa 轴衍射仪上的 Cu K_α 放射线 (1.54184Å)进行初步测定及数据采集。

[0085] 用于数据采集的晶胞常数 (Cell constants) 及取向矩阵 (orientation matrix) 从使用在 16° < θ < 24° 范围内的 25 个反射的设定角度的最小二乘法修正获得，其通过计算机控制的中心对角狭缝法测量。所述单斜晶胞参数及计算体积为：

[0086] a = 7.110(3)，b = 11.615(4)， c=17.425(6)Å，β = 95.00(3)，V=1433.5(10)$Å^3$。对于 Z = 4 和分子量为 257.79，所述计算密度为 1.20g·cm^{-3}。所述空间群被确定为 $P2_1$(No. 19)。

[0087] 在 -103±5℃的温度下使用 ω-θ 扫描技术采集数据。扫描速度在 4-20° / min(按 ω) 范围内变化。可变的扫描速度允许对于使用快扫描速度的强反射的快速数据采集以及对于使用慢扫描速度的弱反射确保良好的计数统计。在最大至 75.11° 的 2θ 范围采集数据。所述扫描范围 (按°) 以 θ 的函数加以确定从而对所述 Kα 双重线的分离予以修正。所述扫描宽度按下式计算：

[0088] θ 扫描宽度＝ 0.8+0.14tan θ

[0089] 通过扫描超过以及低于该范围的另外 25%进行移动晶体移动计数器背景值计数。因此，峰值计数时间与背景值计数时间之比为 2 ： 1。所述计 数器孔径也按 θ 的函数加以调节。所述水平孔径宽度为 2.4-2.5mm；所述垂直孔径设定在 4.0mm。

[0090] 表 3 中显示了在通常已知的、分子内距离的完全参考的“.cif”-文件中收集的晶型 A 的数据。

[0091] 表 3：

[0092] _audit_creation_method SHELXL-97

[0093] _chemical_name_systematic

[0094] ;

[0095] ?

[0096] ;

[0097] _chemical_name_common ?

[0098] _chemical_melting_point ?

[0099] _chemical_formula_moiety ?

[0100] _chemical_formula_sum

[0101] ' C14 H24 Cl N O'

[0102] _chemical_formula_weight 257.79

[0103] loop_

[0104] _atom_type_symbol

[0105] _atom_type_description

[0106] _atom_type_scat_dispersion_real

[0107] _atom_type_scat_dispersion_imag

[0108] _atom_type_scat_source

[0109] ' Cl' ' Cl' 0.3639 0.7018

[0110] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0111] ' O' ' O' 0.0492 0.0322

[0112] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0113] ' N' ' N' 0.0311 0.0180

[0114] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0115] ' C' ' C' 0.0181 0.0091

[0116] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0117] ' H' ' H' 0.0000 0.0000

[0118] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0119] _symmetry_cell_setting ?

[0120] _symmetry_space_group_name_H-M ?

[0121] loop_

[0122] _symmetry_equiv_pos_as_xyz

[0123] ' x,y,z'

[0124] ' -x,y+1/2,-z'

[0125] _cell_length_a 7.110(3)

[0126] _cell_length_b 11.615(4)

[0127] _cell_length_c 17.425(6)

[0128] _cell_angle_alpha 90.00

[0129] _cell_angle_beta 95.00(3)

[0130] _cell_angle_gamma 90.00

[0131] _cell_volume 1433.5(10)

[0132] _cell_formula_units_Z 4

[0133] _cell_measurement_temperature 170(2)

[0134] _cell_measurement_reflns_used ?

[0135] _cell_measurement_theta_min ?

[0136] _cell_measurement_theta_max ?

[0137] _exptl_crystal_description ?

[0138] _exptl_crystal_colour ?

[0139] _exptl_crystal_size_max ?

[0140] _exptl_crystal_size_mid ?

[0141] _exptl_crystal_size_min ?

[0142] _exptl_crystal_densi_tymeas ?

[0143] _exptl_crystal_density_diffrn 1.195

[0144] _exptl_crystal_density_method ' not measured'

[0145] _exptl_crystal_F_000 560

[0146] _exptl_absorpt_coefficient_mu 2.230

[0147] _exptl_absorpt_correction_type ?

[0148] _exptl_absorpt_correction_T_min ?

[0149] _exptl_absorpt_correction_T_max ?

[0150] _exptl_absorpt_process_details ?

[0151] _exptl_special_details

[0152] ;

[0153] ?

[0154] ;

[0155] _diffrn_ambient_temperature 170(2)

[0156] _diffrn_radiation_wavelength 1.54184

[0157] _diffrn_radiation_type CuK\a

[0158] _diffrn_radiation_source ' fine-focus sealed tube '

[0159] _diffrn_radiation_monochromator graphite

[0160] _diffrn_measurement_device_type ?

[0161] _diffrn_measurement_method ?

[0162] _diffrn_detector_area_resol_mean ?

[0163] _diffrn_standards_number ?

[0164] _diffrn_standards_interval_count ?

[0165] _diffrn_standards_interval_time ?

[0166] _diffrn_standards_decay_% ?

[0167] _diffrn_reflns_number 4531

[0168] _diffrn_reflns_av_R_equivalents 0.0000

[0169] _diffrn_reflns_av_sigmaI/netI 0.0951

[0170] _diffrn_reflns_limit_h_min 0

[0171] _diffrn_reflns_limit_h_max 8

[0172] _diffrn_reflns_limit_k_min -14

[0173] _diffrn_reflns_limit_k_max 14

[0174] _diffrn_reflns_limit_l_min -21

[0175] _diffrn_reflns_limit_l_max 21

[0176] _diffrn_reflns_theta_min 4.58

[0177] _diffrn_reflns_theta_max 75.11

[0178] _reflns_number_total 4531

[0179] _reflns_number_gt 4051

[0180] _reflns_threshold_expression ＞2sigma(I)

[0181] _computing_data_collection ?

[0182] _computing_cell_refinement ?

[0183] _computing_data_reduction ?

[0184] _computing_structure_solution ′ SHELXS-86(Sheldrick,1990)′

[0185] _computing_structure_refinement ′ SHELXL-97(Sheldrick,1997)′

[0186] _computing_molecular_graphics ?

[0187] _computing_publication_material ?

[0188] _修饰的特别细节

[0189] ;

[0190] F^2^对所有反射的修饰。加权的R因子WR和间隙公差(fit)S的质量因数 基于F^2^。F^2^＞2ε(F^2^)仅用于计算R因子(gt)等。并且与选择用于修饰的反射无关。基于F^2^的R因子统计学上约为基于F的R因子的两倍大,且基于ALL数据的R因子甚至更大。

[0191] _refine_ls_structure_factor_coef Fsqd

[0192] _refine_ls_matrix_type full

[0193] _refine_ls_weighting scheme calc

[0194] _refine_ls_weighting_details

[0195] ′ calc w = 1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.1109P)^2^+0.1653P]where P = (Fo^2^+2Fc^2^)/3′

[0196] _atom_sites_solution_primary direct

[0197] _atom_sites_solution_secondary difmap

[0198] _atom_sites_solution_hydrogens geom

[0199] _refine_ls_hydrogen_treatment mixed

[0200] _refine_ls_extinction_method none

[0201] _refine_ls_extinction_coef ?

[0202] _refine_ls_abs_structure_details

[0203] ′ Flack H D(1983),Acta Cryst.A39,876-881′

[0204] _refine_ls_abs_structure_Flack 0.027(19)

[0205] _refine_ls_number_reflns 4531

[0206] _refine_ls_number_parameters 323

[0207] _refine_ls_number_restraints 1

[0208] _refine_ls_R_factor_all 0.0643

[0209] _refine_ls_R_factor_gt 0.0588

[0210] _refine_ls_wR_factor_ref 0.1673

[0211] _refine_ls_wR_factor_gt 0.1629

[0212] _refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.035

[0213] _refine_ls_restrained_S_all 1.035

[0214] _refine_ls_shift/su_max 0.003

[0215] _refine_ls_shift/su_mean 0.000

[0216] loop_

[0217] _atom_site_label

[0218] _atom_site_type_symbol

[0219] _atom_site_fract_x

[0220] _atom_site_fract_y

[0221] _atom_site_fract_z

[0222] _atom_site_U_iso_or_equiv

[0223] _atom_site_adp_type

[0224] _atom_site_occupancy

[0225] _atom_site_symetry_multiplicity

[0226] _atom_site_calc_flag

[0227] _atom_site_refinement_flags

[0228] _atom_site_disorder_assembly

[0229] _atom_site_disorder_group

[0230] C11 Cl 0.21479(13) 0.35406(8) 0.98781(6) 0.0288(2) uani 11d...

[0231] C12 Cl 0.72788(13) 0.25508(8) 0.50890(6) 0.0280(2) uani 11d...

[0232] O1 O -0.0588(5) 0.5289(3) 0.90769(18) 0.0362(7) Uani 11d...

[0233] H1 H -0.038(15) 0.457(10) 0.918(5) 0.11(3) Uiso 11d...

[0234] N1 N 0.0822(4) 0.3979(3) 0.49638(17) 0.0220(6) Uani 11d...

[0235] H1A H -0.0096 0.3523 0.5133 0.026 Uiso 11 calc R..

[0236] O2 O 0.4799(4) 0.0769(3) 0.57952(16) 0.0364(7) Uani 11d...

[0237] H2 H 0.531(14) 0.131(9) 0.551(5) 0.10(3) Uiso 11d...

[0238] N2 N 0.5722(5) 0.2083(3) 1.0053(2) 0.0269(7) Uani 11d...

[0239] H2A H 0.4770 0.2536 0.9841 0.032 Uiso 11 calc R..

[0240] C1 C 0.2263(6) 0.3215(4) 0.4667(2) 0.0331(10) Uani 11d...

[0241] H1A H 0.1737 0.2848 0.4189 0.043 Uiso 11 calc R..

[0242] H1B H 0.2630 0.2622 0.5051 0.043 Uiso 11 calc R..

[0243] H1C H 0.3374 0.3671 0.4564 0.043 Uiso 11 calc R..

[0244] C2 C -0.0085(6) 0.4736(4) 0.4336(2) 0.0313(9) Uani 11d...

[0245] H2A H 0.0838 0.5299 0.4182 0.041 Uiso 11 calc R..

[0246] H2B H -0.1162 0.5141 0.4525 0.041 Uiso 11 calc R..

[0247] H2C H -0.0523 0.4261 0.3891 0.041 Uiso 11 calc R..

[0248] C3 C 0.1580(5) 0.4713(3) 0.5628(2) 0.0224(7) Uani 11d...

[0249] H3A H 0.0525 0.5130 0.5827 0.029 Uiso 11 calc R..

[0250] H3B H 0.2438 0.5287 0.5439 0.029 Uiso 11 calc R..

[0251] C4 C 0.2627(5) 0.4056(3) 0.6291(2) 0.0207(7) Uani 11d...

[0252] H4 H 0.3700 0.3668 0.6086 0.027 Uiso 11 calc R..

[0253] C5 C 0.1401(6) 0.3130(4) 0.6613(2) 0.0290(8) Uani 11d...

[0254] H5A H 0.2110 0.2747 0.7048 0.038 Uiso 11 calc R..

[0255] H5B H 0.1040 0.2563 0.6210 0.038 Uiso 11 calc R..

[0256] H5C H 0.0262 0.3484 0.6788 0.038 Uiso 11 calc R..

[0257] C6 C 0.3437(5) 0.4902(3) 0.6925(2) 0.0218(7) Uani 11d...

[0258] H6 H 0.4100 0.4422 0.7324 0.028 Uiso 11 calc R..

[0259] C7 C 0.4927(5) 0.5729(4) 0.6656(2) 0.0272(8) Uani 11d...

[0260] H7A H 0.4328 0.6227 0.6252 0.035 Uiso 11 calc R..

[0261] H7B H 0.5381 0.6223 0.7090 0.035 Uiso 11 calc R..

[0262] C8 C 0.6603(6) 0.5138(4) 0.6351(3) 0.0378(10) Uani 11d...

[0263] H8A H 0.7580 0.5710 0.6270 0.049 Uiso 11 calc R..

[0264] H8B H 0.6204 0.4761 0.5860 0.049 Uiso 11 calc R..

[0265] H8C H 0.7111 0.4561 0.6723 0.049 Uiso 11 calc R..

[0266] C9 C 0.1930(5) 0.5552(3) 0.7326(2) 0.0213(7) Uani 11d...

[0267] C10 C 0.1188(6) 0.6603(3) 0.7050(2) 0.0249(8) Uani 11d...

[0268] H10 H 0.1604 0.6936 0.6577 0.032 Uiso 11 calc R..

[0269] C11 C -0.0137(6) 0.7175(3) 0.7448(2) 0.0281(8) Uani 11d...

[0270] H11 H -0.0656 0.7908 0.7248 0.036 Uiso 11 calc R..

[0271] C12 C -0.0739(6) 0.6733(4) 0.8117(2) 0.0278(8) Uani 11d...

[0272] H12 H -0.1670 0.7153 0.8392 0.036 Uiso 11 calc R..

[0273] C13 C -0.0019(6) 0.5686(4) 0.8404(2) 0.0265(8) Uani 11d...

[0274] C14 C 0.1313(5) 0.5102(3) 0.8001(2) 0.0234(8) Uani 11d...

[0275] H14 H 0.1819 0.4364 0.8198 0.030 Uiso 11 calc R..

[0276] C20 C 0.7093(7) 0.2841(5) 1.0502(3) 0.0414(11) Uani 11d...

[0277] H20A H 0.6484 0.3193 1.0927 0.054 Uiso 11 calc R..

[0278] H20B H 0.7521 0.3445 1.0166 0.054 Uiso 11 calc R..

[0279] H20C H 0.8179 0.2384 1.0710 0.054 Uiso 11 calc R..

[0280] C21 C 0.4877(7) 0.1235(5) 1.0570(3) 0.0410(11) Uani 11d...

[0281] H21A H 0.4403 0.1642 1.1006 0.053 Uiso 11 calc R..

[0282] H21B H 0.5842 0.0677 1.0760 0.053 Uiso 11 calc R..

[0283] H21C H 0.3833 0.0830 1.0281 0.053 Uiso 11 calc R..

[0284] C22 C 0.6542(6) 0.1458(3) 0.9408(2) 0.0248(8) Uani 11d...

[0285] H22A H 0.5532 0.1026 0.9118 0.032 Uiso 11 calc R..

[0286] H22B H 0.7472 0.0900 0.9629 0.032 Uiso 11 calc R..

[0287] C23 C 0.7484(5) 0.2230(3) 0.8856(2) 0.0221(7) Uani 11d...

[0288] H23 H 0.8433 0.2688 0.9162 0.029 Uiso 11 calc R..

[0289] C24 C 0.6086(6) 0.3070(4) 0.8447(2) 0.0290(8) Uani 11d...

[0290] H24A H 0.5114 0.2639 0.8133 0.038 Uiso 11 calc R..

[0291] H24B H 0.6755 0.3580 0.8115 0.038 Uiso 11 calc R..

[0292] H24C H 0.5491 0.3530 0.8830 0.038 Uiso 11 calc R..

[0293] C25 C 0.8541(5) 0.1512(3) 0.8274(2) 0.0201(7) Uani 11d...

[0294] H25 H 0.9081 0.2070 0.7933 0.026 Uiso 11 calc R..

[0295] C26 C 1.0222(6) 0.0857(4) 0.8681(2) 0.0283(8) Uani 11d...

[0296] H26A H 1.0938 0.1379 0.9040 0.037 Uiso 11 calc R..

[0297] H26B H 0.9748 0.0224 0.8982 0.037 Uiso 11 calc R..

[0298] C27 C 1.1528(6) 0.0374(4) 0.8118(3) 0.0356(10) Uani 11d...

[0299] H27A H 1.0856 -0.0210 0.7794 0.046 Uiso 11 calc R..

[0300] H27B H 1.2632 0.0024 0.8403 0.046 Uiso 11 calc R..

[0301] H27C H 1.1941 0.0997 0.7792 0.046 Uiso 11 calc R..

[0302] C28 C 0.7250(5) 0.0740(3) 0.7756(2) 0.0220(7) Uani 11d...

[0303] C29 C 0.6682(5) -0.0349(3) 0.7991(2) 0.0238(8) Uani 11d...

[0304] H29 H 0.7118 -0.0637 0.8505 0.031 Uiso 11 calc R..

[0305] C30 C 0.5507(5) -0.1019(3) 0.7501(2) 0.0263(8) Uani 11d...

[0306] H30 H 0.5114 -0.1776 0.7677 0.034 Uiso 11 calc R..

[0307] C31 C 0.4871(6) -0.0654(3) 0.6769(2) 0.0260(8) Uani 11d...

[0308] H31 H 0.4048 -0.1144 0.6428 0.034 Uiso 11 calc R..

[0309] C32 C 0.5427(6) 0.0430(4) 0.6529(2) 0.0258(8) Uani 11d...

[0310] C33 C 0.6604(5) 0.1116(4) 0.7018(2) 0.0240(8) Uani 11d...

[0311] H33 H 0.6986 0.1876 0.6842 0.031 Uiso 11 calc R..

[0312] loop_

[0313] _atom_site_aniso_label

[0314] _atom_site_aniso_U_11

[0315] _atom_site_aniso_U_22

[0316] _atom_site_aniso_U_33

[0317] _atom_site_aniso_U_23

[0318] _atom_site_aniso_U_13

[0319] _atom_site_aniso_U_12

[0320] Cl1 0.0230(5) 0.0271(5) 0.0358(5) -0.0027(4) -0.0009(3) 0.0042(3)

[0321] Cl2 0.0231(4) 0.0250(4) 0.0353(5) -0.0018(4) -0.0017(3) -0.0047(3)

[0322] O1 0.0351(18) 0.0412(18) 0.0333(16) 0.0069(14) 0.0084(13) 0.0127(14)

[0323] N1 0.0190(15) 0.0277(16) 0.0181(14) 0.0011(12) -0.0043(11) -0.0050(12)

[0324] O2 0.0330(17) 0.052(2) 0.0214(13) 0.0053(14) -0.0109(11) -0.0124(15)

[0325] N2 0.0224(17) 0.0311(17) 0.0272(16) 0.0015(14) 0.0018(13) 0.0078(14)

[0326] C1 0.029(2) 0.044(2) 0.0261(19) -0.0056(18) 0.0013(16) 0.0060(18)

[0327] C2 0.025(2) 0.041(2) 0.0259(18) 0.0107(17) -0.0083(15) -0.0045(17)

[0328] C3 0.0200(18) 0.0203(17) 0.0259(17) 0.0015(14) -0.0042(14) -0.0042(13)

[0329] C4 0.0188(18) 0.0229(17) 0.0198(16) -0.0007(14) -0.0019(13) 0.0026(14)

[0330] C5 0.033(2) 0.0253(19) 0.0280(19) 0.0018(15) -0.0032(16) -0.0035(16)

[0331] C6 0.0174(18) 0.0263(18) 0.0203(16) -0.0021(14) -0.0064(13) 0.0059(14)

[0332] C7 0.0176(19) 0.030(2) 0.032(2) -0.0103(17) -0.0063(14) 0.0003(15)

[0333] C8 0.020(2) 0.040(2) 0.054(3) -0.011(2) 0.0051(18) -0.0026(18)

[0334] C9 0.0175(18) 0.0256(18) 0.0194(16) -0.0055(14) -0.0067(13) 0.0009(14)

[0335] C10 0.0233(19) 0.0245(18) 0.0257(18) 0.0002(15) -0.0039(14) 0.0005(14)

[0336] C11 0.023(2) 0.0279(19) 0.032(2) 0.0003(16) -0.0088(15) 0.0054(15)

[0337] C12 0.0196(19) 0.031(2) 0.032(2) -0.0052(17) -0.0005(15) 0.0054(15)

[0338] C13 0.022(2) 0.033(2) 0.0236(17) 0.0001(16) -0.0024(14) 0.0030(16)

[0339] C14 0.0202(18) 0.0237(19) 0.0250(18) 0.0001(15) -0.0051(14) 0.0046(14)

[0340] C20 0.040(3) 0.051(3) 0.032(2) -0.012(2) -0.0028(19) -0.001(2)

[0341] C21 0.039(3) 0.049(3) 0.037(2) 0.010(2) 0.0164(19) 0.010(2)

[0342] C22 0.027(2) 0.0229(18) 0.0249(18) -0.0006(15) 0.0024(15) 0.0020(15)

[0343] C23 0.0209(18) 0.0224(17) 0.0221(17) -0.0019(14) -0.0027(13) 0.0025(13)

[0344] C24 0.032(2) 0.0271(19) 0.0274(19) 0.0020(16) -0.0009(16) 0.0077(16)

[0345] C25 0.0148(16) 0.0245(17) 0.0200(16) 0.0009(14) -0.0032(12) 0.0011(13)

[0346] C26 0.0207(19) 0.033(2) 0.0301(19) -0.0017(17) -0.0040(15) 0.0065(16)

[0347] C27 0.025(2) 0.039(2) 0.043(2) 0.001(2) 0.0045(17) 0.0067(18)

[0348] C28 0.0179(18) 0.0271(18) 0.0209(17) -0.0011(15) 0.0006(13) 0.0049(14)

[0349] C29 0.0215(19) 0.0248(18) 0.0251(17) -0.0013(15) 0.0014(14) 0.0032(14)

[0350] C30 0.024(2) 0.0218(18) 0.033(2) -0.0042(16) 0.0055(15) -0.0009(15)

[0351] C31 0.0188(19) 0.031(2) 0.0283(19) -0.0104(16) 0.0013(14) -0.0021(15)

[0352] C32 0.0212(19) 0.035(2) 0.0213(17) -0.0022(15) 0.0023(14) -0.0019(16)

[0353] C33 0.0173(18) 0.0299(19) 0.0246(18) 0.0005(15) 0.0014(13) -0.0043(14)

[0354] _geom_ 的特别细节

[0355] ;

[0356] 所有的 esds(除了在两个 l.s. 平面之间的两面角中的 esd) 都使用全协方差矩阵估算。在估算距离、角度和扭转角的 esds 时单独考虑晶胞的 esds ;晶胞参数中 esds 间的关联仅仅当由晶体对称性对其定义时才使用。近似的(各向同性的)对晶胞 esds 的处理用于估算涉及 l.s. 平面的 esds。

[0357] ;

[0358] loop_

[0359] _geom_bond_atom_site_label_1

[0360] _geom_bond_atom_site_label_2

[0361] _geom_bond_distance

[0362] _geom_bond_site_symmetry_2

[0363] _geom_bond_publ_flag

[0364] O1 C13 1.355(5). ?

[0365] O1 H1 0.86(11). ?

[0366] N1 C1 1.482(5). ?

[0367] N1 C3 1.499(5). ?

[0368] N1 C2 1.504(5). ?

[0369] N1 H1A 0.9100. ?

[0370] O2 C32 1.374(5). ?

[0371] O2 H2 0.90(9). ?

[0372] N2 C20 1.485(6). ?

[0373] N2 C21 1.495(6). ?

[0374] N2 C22 1.497(5). ?

[0375] N2 H2A 0.9100. ?

[0376] C1 H3A 0.9801. ?

[0377] C1 H1B 0.9801. ?

[0378] C1 H1C 0.9801. ?

[0379] C2 H2A 0.9801. ?

[0380] C2 H2B 0.9801. ?

[0381] C2 H2C 0.9801. ?

[0382] C3 C4 1.524(5). ?

[0383] C3 H3A 0.9800. ?

[0384] C3 H3B 0.9800. ?

[0385] C4 C5 1.522(5). ?

[0386] C4 C6 1.553(5). ?

[0387] C4 H4 0.9800. ?

[0388] C5 H5A 0.9801. ?

[0389] C5 H5B 0.9801. ?

[0390] C5 H5C 0.9801. ?

[0391] C6 C9 1.528(5). ?

[0392] C6 C7 1.533(6). ?

[0393] C6 H6 0.9800. ?

[0394] C7 C8 1.511(6). ?

[0395] C7 H7A 0.9800. ?

[0396] C7 H7B 0.9800. ?

[0397] C8 H8A 0.9801. ?

[0398] C8 H8B 0.9801. ?

[0399] C8 H8C 0.9801. ?

[0400] C9 C14 1.392(5). ?

[0401] C9 C10 1.398(5). ?

[0402] C10 C11 1.386(6). ?

[0403] C10 H10 0.9800. ?

[0404] C11 C12 1.376(6). ?

[0405] C11 H11 0.9800. ?

[0406] C12 C13 1.395(6). ?

[0407] C12 H12 0.9800. ?

[0408] C13 C14 1.402(5). ?

[0409] C14 H14 0.9800. ?

[0410] C20 H20A 0.9801. ?

[0411] C20 H20B 0.9801. ?

[0412] C20 H20C 0.9801. ?

[0413] C21 H21A 0.9801. ?

[0414] C21 H21B 0.9801. ?

[0415] C21 H21C 0.9801. ?

[0416] C22 C23 1.513(5). ?

[0417] C22 H22A 0.9800. ?

[0418] C22 H22B 0.9800. ?

[0419] C23 C24 1.525(5). ?

[0420] C23 C25 1.556(5). ?

[0421] C23 H23 0.9800. ?

[0422] C24 H24A 0.9801. ?

[0423] C24 H24B 0.9801. ?

[0424] C24 H24C 0.9801. ?

[0425] C25 C28 1.523(5). ?

[0426] C25 C26 1.537(5). ?

[0427] C25 H25 0.9800. ?

[0428] C26 C27 1.517(5). ?

[0429] C26 H26A 0.9800. ?

[0430] C26 H26B 0.9800. ?

[0431] C27 H27A 0.9801. ?

[0432] C27 H27B 0.9801. ?

[0433] C27 H27C 0.9801. ?

[0434] C28 C33 1.397(5). ?

[0435] C28 C29 1.400(6). ?

[0436] C29 C30 1.382(6). ?

[0437] C29 H29 0.9800. ?

[0438] C30 C31 1.381(6). ?

[0439] C30 H30 0.9800. ?

[0440] C31 C32 1.395(6). ?

[0441] C31 H31 0.9800. ?

[0442] C32 C33 1.392(6). ?

[0443] C33 H33 0.9800. ?

[0444] loop
[0445] _geom_angle_atom_site_label_1
[0446] _geom_angle_atom_site_label_2
[0447] _geom_angle_atom_site_label_3
[0448] _geom_angle
[0449] _geom_angle_site_symmetry_1
[0450] _geom_angle_site_symmetry_3
[0451] _geom_angle_publ_flag
[0452] C13 O1 H1 116(6).. ?
[0453] C1 N1 C3 113.4(3).. ?
[0454] C1 N1 C2 111.2(3).. ?
[0455] C3 N1 C2 109.4(3).. ?
[0456] C1 N1 H1A 107.5.. ?
[0457] C3 N1 H1A 107.5.. ?
[0458] C2 N1 H1A 107.5.. ?
[0459] C32 O2 H2 127(6).. ?
[0460] C20 N2 C21 110.7(4).. ?
[0461] C20 N2 C22 113.7(3).. ?
[0462] C21 N2 C22 109.6(3).. ?
[0463] C20 N2 H2A 107.5.. ?
[0464] C21 N2 H2A 107.5.. ?
[0465] C22 N2 H2A 107.5.. ?
[0466] N1 C1 H1A 109.5.. ?
[0467] N1 C1 H1B 109.5.. ?
[0468] H1A C1 H1B 109.5.. ?
[0469] N1 C1 H1C 109.5.. ?
[0470] H1A C1 H1C 109.5.. ?
[0471] H1B C1 H1C 109.5.. ?
[0472] N1 C2 H2A 109.5.. ?
[0473] N1 C2 H2B 109.5.. ?
[0474] H2A C2 H2B 109.5.. ?
[0475] N1 C2 H2C 109.5.. ?
[0476] H2A C2 H2C 109.5.. ?
[0477] H2B C2 H2C 109.5.. ?
[0478] N1 C3 C4 114.8(3).. ?
[0479] N1 C3 H3A 108.6.. ?
[0480] C4 C3 H3A 108.6.. ?
[0481] N1 C3 H3B 108.6.. ?
[0482] C4 C3 H3B 108.6.. ?

[0483] H3A C3 H3B 107.6.. ?

[0484] C5 C4 C3 112.1(3).. ?

[0485] C5 C4 C6 111.9(3).. ?

[0486] C3 C4 C6 110.4(3).. ?

[0487] C5 C4 H4 107.4.. ?

[0488] C3 C4 H4 107.4.. ?

[0489] C6 C4 H4 107.4.. ?

[0490] C4 C5 H5A 109.5.. ?

[0491] C4 C5 H5B 109.5.. ?

[0492] H5A C5 H5B 109.5.. ?

[0493] C4 C5 H5C 109.5.. ?

[0494] H5A C5 H5C 109.5.. ?

[0495] H5B C5 H5C 109.5.. ?

[0496] C9 C6 C7 111.2(3).. ?

[0497] C9 C6 C4 114.0(3).. ?

[0498] C7 C6 C4 113.7(3).. ?

[0499] C9 C6 H6 105.7.. ?

[0500] C7 C6 H6 105.7.. ?

[0501] C4 C6 H6 105.7.. ?

[0502] C8 C7 C6 114.2(4).. ?

[0503] C8 C7 H7A 108.7.. ?

[0504] C6 C7 H7A 108.7.. ?

[0505] C8 C7 H7B 108.7.. ?

[0506] C6 C7 H7B 108.7.. ?

[0507] H7A C7 H7B 107.6.. ?

[0508] C7 C8 H8A 109.5.. ?

[0509] C7 C8 H8B 109.5.. ?

[0510] H8A C8 H8B 109.5.. ?

[0511] C7 C8 H8C 109.5.. ?

[0512] H8A C8 H8C 109.5.. ?

[0513] H8B C8 H8C 109.5.. ?

[0514] C14 C9 C10 118.7(3).. ?

[0515] C14 C9 C6 119.0(3).. ?

[0516] C10 C9 C6 122.2(3).. ?

[0517] C11 C10 C9 119.9(4).. ?

[0518] C11 C10 H10 120.0.. ?

[0519] C9 C10 H10 120.0.. ?

[0520] C12 C11 C10 121.3(4).. ?

[0521] C12 C11 H11 119.3.. ?

[0522] C10 C11 H11 119.3.. ?

[0523] C11 C12 C13 119.8(4).. ?

[0524] C11 C12 H12 120.1.. ?

[0525] C13 C12 H12 120.1.. ?

[0526] O1 C13 C12 118.6(4).. ?

[0527] O1 C13 C14 122.3(4).. ?

[0528] C12 C13 C14 119.0(4).. ?

[0529] C9 C14 C13 121.2(3).. ?

[0530] C9 C14 H14 119.4.. ?

[0531] C13 C14 H14 119.4.. ?

[0532] N2 C20 H20A 109.5.. ?

[0533] N2 C20 H20B 109.5.. ?

[0534] H20A C20 H20B 109.5.. ?

[0535] N2 C20 H20C 109.5.. ?

[0536] H20A C20 H20C 109.5.. ?

[0537] H20B C20 H20C 109.5.. ?

[0538] N2 C21 H21A 109.5.. ?

[0539] N2 C21 H21B 109.5.. ?

[0540] H21A C21 H21B 109.5.. ?

[0541] N2 C21 H21C 109.5.. ?

[0542] H21A C21 H21C 109.5.. ?

[0543] H21B C21 H21C 109.5.. ?

[0544] N2 C22 C23 114.4(3).. ?

[0545] N2 C22 H22A 108.7.. ?

[0546] C23 C22 H22A 108.7.. ?

[0547] N2 C22 H22B 108.7.. ?

[0548] C23 C22 H22B 108.7.. ?

[0549] H22A C22 H22B 107.6.. ?

[0550] C22 C23 C24 111.7(3).. ?

[0551] C22 C23 C25 111.3(3).. ?

[0552] C24 C23 C25 111.8(3).. ?

[0553] C22 C23 H23 107.3.. ?

[0554] C24 C23 H23 107.3.. ?

[0555] C25 C23 H23 107.3.. ?

[0556] C23 C24 H24A 109.5.. ?

[0557] C23 C24 H24B 109.5.. ?

[0558] H24A C24 H24B 109.5.. ?

[0559] C23 C24 H24C 109.5.. ?

[0560] H24A C24 H24C 109.5.. ?

[0561] H24B C24 H24C 109.5.. ?

[0562] C28 C25 C26 112.8(3).. ?

[0563] C28 C25 C23 113.7(3).. ?

[0564] C26 C25 C23 111.4(3).. ?

[0565] C28 C25 H25 106.1.. ?

[0566] C26 C25 H25 106.1.. ?

[0567] C23 C25 H25 106.1.. ?

[0568] C27 C26 C25 112.3(3).. ?

[0569] C27 C26 H26A 109.1.. ?

[0570] C25 C26 H26A 109.1.. ?

[0571] C27 C26 H26B 109.1.. ?

[0572] C25 C26 H26B 109.1.. ?

[0573] H26A C26 H26B 107.9.. ?

[0574] C26 C27 H27A 109.5.. ?

[0575] C26 C27 H27B 109.5.. ?

[0576] H27A C27 H27B 109.5.. ?

[0577] C26 C27 H27C 109.5.. ?

[0578] H27A C27 H27C 109.5.. ?

[0579] H27B C27 H27C 109.5.. ?

[0580] C33 C28 C29 118.2(4).. ?

[0581] C33 C28 C25 119.6(3).. ?

[0582] C29 C28 C25 122.2(3).. ?

[0583] C30 C29 C28 120.1(4).. ?

[0584] C30 C29 H29 120.0.. ?

[0585] C28 C29 H29 120.0.. ?

[0586] C31 C30 C29 122.0(4).. ?

[0587] C31 C30 H30 119.0.. ?

[0588] C29 C30 H30 119.0.. ?

[0589] C30 C31 C32 118.4(4).. ?

[0590] C30 C31 H31 120.8.. ?

[0591] C32 C31 H31 120.8.. ?

[0592] O2 C32 C31 117.4(4).. ?

[0593] O2 C32 C33 122.3(4).. ?

[0594] C31 C32 C33 120.3(4).. ?

[0595] C28 C33 C32 121.1(4).. ?

[0596] C28 C33 H33 119.5.. ?

[0597] C32 C33 H33 119.5.. ?

[0598] _diffrn_measured_fraction_theta_max 0.775

[0599] _diffrn_reflns_theta_full 75.11

[0600] _diffrn_measured_fraction_theta_full 0.775

[0601] _refine_diff_density_max 0.686

[0602] _refine_diff_density_min -0.696

[0603] _refine_diff_density_rms 0.072

[0604] 实施例 13：晶型 B 的单晶结构分析

[0605] 将具有 0.44×0.40×0.35mm 的近似尺寸的根据实施例 7-9 之一制备的 (-)-(1R,7R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-7-甲基丙基)-苯酚盐酸盐的无色碎块按任意方向固定在玻璃纤维上。使用在 Nonius KappaCCD 衍射仪上的 MoK_{α} (λ=0.71073Å)放射线进行初步测定和数据采集。

[0606] 对于数据采集的晶胞常量和取向矩阵从使用在 5 < θ < 27° 范围内的 6172 个反射的设定角度的最小二乘法修正获得。所述正交晶胞参数及计算体积为：a = 7.0882(3)，b = 11.8444(6)， c=17.6708(11)Å,V=1483.6(2)$Å^3$。对于 Z = 4 及分子量为 257.79，所述计算密度为 1.15g·cm^{-3}。来自 DENZO/SCALEPACK 的修正 mosaicity 为 0.68° （< 1 中等，< 2 差），这表明是中等的晶体品质。通过 ABSEN 程序确定所述空间群。从所述系统性存在的：

[0607] h00 h = 2n

[0608] 0k0 k = 2n

[0609] 00l l = 2n

[0610] 以及从随后的最小二乘法修正，确定所述空间群为 $P2_12_12_1$（编号 19）。

[0611] 在 343±1K 的温度下，采集最大 2θ 值至 55.0° 的数据。

[0612] 在表 3 中比较了实施例 12 和 13 所得到的数据：

[0613] 表 3：

[0614]

	晶型A(单斜晶系)	晶型B(正交晶系)
分子式	C14 H24 Cl N O	C14 H24 Cl N O
M.W. / g/mol	257,79	257,79
空间群	No. 4, $P2_1$	No. 19, $P2_12_12_1$
Z(单元编号)	4	4
a / Å	7,110(3)	7,0882(3)
b / Å	11,615(4)	11,8444(6)
c / Å	17,425(6)	17,6708(11)
α / °	90	90
β / °	95,00(3)	90
γ / °	90	90
基本晶胞体积 /$Å^3$	1434	1484
密度(计算) / g/cm^3	1.20	1.15

[0615] 表 4 中显示了在通常已知的、分子内距离的完全参考的“.cif”- 文件中收集的晶型 B 的数据。

[0616] 表 4 :

[0617] _audit_creation_method SHELXL-97

[0618] _chemical_name_systematic

[0619] ;

[0620] ?

[0621] ;

[0622] _chemical_name_common ?

[0623] _chemical_melting_point ?

[0624] _chemical_formula_moiety ?

[0625] _chemical_formula_sum

[0626] ' C14 H2 H22 Cl N O'

[0627] _chemical_formula_weight 257.79

[0628] loop_

[0629] _atom_type_symbol

[0630] _atom_type_description

[0631] _atom_type_scat_dispersion_real

[0632] _atom_type_scat_dispersion_imag

[0633] _atom_type_scat_source

[0634] ' C' ' C' 0.0033 0.0016

[0635] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0636] ' Cl' ' Cl' 0.1484 0.1585

[0637] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0638] ' O' ' O' 0.0106 0.0060

[0639] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0640] ' N' ' N' 0.0061 0.0033

[0641] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0642] ' H' ' H' 0.0000 0.0000

[0643] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0644] ' H' ' H' 0.0000 0.0000

[0645] ' International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

[0646] _symmetry_cell_setting ?

[0647] _symmetry_space_group_name_H-M ?

[0648] loop_

[0649] _symmetry_equiv_pos_as_xyz

[0650] ' x,y,z'

[0651] ' -x+1/2,-y,z+1/2'

[0652] ' -x,y+1/2,-z+1/2'

[0653] ' x+1/2,-y+1/2,-z'

[0654] _cell_length_a 7.0882(3)

[0655] _cell_length_b 11.8444(6)

[0656] _cell_length_c 17.6708(11)

[0657] _cell_angle_alpha 90.00

[0658] _cell_angle_beta 90.00

[0659] _cell_angle_gamma 90.00

[0660] _cell_volume 1483.56(13)

[0661] _cell_formula_units_Z 4

[0662] _cell_measurement_temperature 343(2)

[0663] _cell_measurement_reflns_used ?

[0664] _cell_measurement_theta_min ?

[0665] _cell_measurement_theta_max ?

[0666] _exptl_crystal_description ?

[0667] _exptl_crystal_colour ?

[0668] _exptl_crystal_size_max ?

[0669] _exptl_crystal_size_mid ?

[0670] _exptl_crystal_size_min ?

[0671] _exptl_crystal_density_meas ?

[0672] _exptl_crystal_density_diffrn 1.154

[0673] _exptl_crystal_density_method ' not measured'

[0674] _exptl_crystal_F_000 560

[0675] _exptl_absorpt_coefficient_mu 0.244

[0676] _exptl_absorpt_correction_type ?

[0677] _exptl_absorpt_correction_T_min ?

[0678] _exptl_absorpt_correction_T_max ?

[0679] _exptl_absorpt_process_details ?

[0680] _exptl_special_details

[0681] ;

[0682] ?

[0683] ;

[0684] _diffrn_ambient_temperature 343(2)

[0685] _diffrn_radiation_wavelength 0.71073

[0686] _diffrn_radiation_type MoK\a

[0687] _diffrn_radiation_source ' fine-focus sealed tube'

[0688] _diffrn_radiation_monochromator graphite

[0689] _diffrn_measurement_device_type ?

[0690] _diffrn_measurement_method ?

[0691] _diffrn_detector_area_resol_mean ?

[0692] _diffrn_standards_number ?

[0693] _diffrn_standards_interval_count ?

[0694] _diffrn_standards_interval_time ?

[0695] _diffrn_standards_decay_% ?

[0696] _diffrn_reflns_number 3207

[0697] _diffrn_reflns_av_R_equivalents 0.0000

[0698] _diffrn_reflns_av_sigmaI/netI 0.0554

[0699] _diffrn_reflns_limit_h_min -9

[0700] _diffrn_reflns_limit_h_max 9

[0701] _diffrn_reflns_limit_k_min -15

[0702] _diffrn_reflns_limit_k_max 15

[0703] _diffrn_reflns_limit_l_min -22

[0704] _diffrn_reflns_limit_l_max 22

[0705] _diffrn_reflns_theta_min 5.04

[0706] _diffrn_reflns_theta_max 27.49

[0707] _reflns_number_total 3207

[0708] _reflns_number_gt 2527

[0709] _reflns_threshold_expression ＞2sigma(I)

[0710] _computing_data_collection ?

[0711] _computing_cell_refinement ?

[0712] _computing_data_reduction ?

[0713] _computing_structure_solution ' SHELXS-97(Sheldrick,1990)'

[0714] _computing_structure_refinement ' SHELXL-97(Sheldrick,1997)'

[0715] _computing_molecular_graphics ?

[0716] _computing_publication_material ?

[0717] _修饰的特别细节

[0718] ;

[0719] F^2^对所有反射的修饰。加权的R因子WR和间隙公差(fit)S的质量因数基于F^2^。F^2^＞2ε(F^2^)仅用于计算R因子(gt)等。并且与选择用于修饰的反射无关。基于F^2^的R因子统计学上约为基于F的R因子的两倍大,且基于ALL数据的R因子甚至更大。

[0720] ;

[0721] _refine_ls_structure_factor_coef Fsqd

[0722] _refine_ls_matrix_type full

[0723] _refine_ls_weighting_scheme calc

[0724] _refine_ls_weighting_details

[0725] ' calc w = 1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.0664P)^2^+0.0700P]where P = (Fo^2^+2Fc^2^)/3'

[0726] _atom_sites_solution_primary direct

[0727] _atom_sites_solution_secondary difmap

[0728] _atom_sites_solution_hydrogens geom

[0729] _refine_ls_hydrogen_treatment mixed

[0730] _refine_ls_extinction_method SHELXL

[0731] _refine_ls_extinction_coef 0.033(7)

[0732] _refine_ls_extinction_expression

[0733] ' Fc^ * ^ = kFc[1+0.001xFc^2^\1^3^/sin(2\q)]^-1/4^'

[0734] _refine_ls_abs_structure_details

[0735] ' Flack H D(1983),Acta Cryst.A39,876-881'

[0736] _refine_ls_abs_structure_Flack -0.03(8)

[0737] _refine_ls_number_reflns 3207

[0738] _refine_ls_number_parameters 167

[0739] _refine_ls_number_restraints 0

[0740] _refine_ls_R_factor_all 0.0598

[0741] _refine_ls_R_factor_gt 0.0440

[0742] _refine_ls_wR_factor_ref 0.1246

[0743] _refine_ls_wR_factor_gt 0.1137

[0744] _refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.012

[0745] _refine_ls_restrained_S_all 1.012

[0746] _refine_ls_shift/su_max 0.001

[0747] _refine_ls_shift/su_mean 0.000

[0748] loop_

[0749] _atom_site_label

[0750] _atom_site_type_symbol

[0751] _atom_site_fract_x

[0752] _atom_site_fract_y

[0753] _atom_site_fract_z

[0754] _atom_site_U_iso_or_equiv

[0755] _atom_site_adp_type

[0756] _atom_site_occupancy

[0757] _atom_site_symetry_multiplicity

[0758] _atom_site_calc_flag

[0759] _atom_site_refinement_flags

[0760] _atom_site_disorder_assembly

[0761] _atom_site_disorder_group

[0762] Cl Cl 0.79778(8) -0.19590(5) 0.76458(4) 0.0741(2) Uani 11d...

[0763] O33 O 0.4870(3) 0.0085(2) 0.34428(12) 0.0944(7) Uani 11d...

[0764] H33 H 0.516(4) 0.066(2) 0.329(2) 0.080(10) Uiso 11d ...

[0765] N6 N 0.5522(3) 0.15710(17) 0.75449(11) 0.0635(5) Uani 11d...

[0766] H6 H 0.471(3) 0.1983(17) 0.7365(13) 0.054(6) Uiso 11d...

[0767] C1 C 1.1558(4) -0.0160(3) 0.5596(2) 0.0984(9) Uani 11d...

[0768] H1A H 1.0962 -0.0753 0.5313 0.148 Uiso 11calc R..

[0769] H1B H 1.2620 -0.0460 0.5867 0.148 Uiso 11 calc R..

[0770] H1C H 1.1980 0.0419 0.5256 0.148 Uiso 11 calc R..

[0771] C2 C 1.0168(3) 0.0333(2) 0.61491(17) 0.0746(7) Uani 11d...

[0772] H2A H 1.0815 0.0871 0.6472 0.090 Uiso 11 calc R..

[0773] H2B H 0.9682 -0.0266 0.6469 0.090 Uiso 11 calc R..

[0774] C3 C 0.8514(3) 0.09247(19) 0.57579(13) 0.0585(5) Uani 11d...

[0775] H3 H 0.9079 0.1455 0.5398 0.070 Uiso 11 calc R..

[0776] C4 C 0.7395(3) 0.16542(17) 0.63274(13) 0.0585(5) Uani 11d...

[0777] H4 H 0.8312 0.2119 0.6602 0.070 Uiso 11 calc R..

[0778] C5 C 0.6394(3) 0.09217(18) 0.69087(13) 0.0635(5) Uani 11d...

[0779] H5A H 0.5415 0.0492 0.6655 0.076 Uiso 11 calc R..

[0780] H5B H 0.7293 0.0388 0.7117 0.076 Uiso 11 calc R..

[0781] C6 C 0.4611(5) 0.0782(3) 0.80888(19) 0.0960(9) Uani 11d...

[0782] H6A H 0.3594 0.0393 0.7842 0.144 Uiso 11 calc R..

[0783] H6B H 0.4128 0.1200 0.8512 0.144 Uiso 11 calc R..

[0784] H6C H 0.5524 0.0243 0.8264 0.144 Uiso 11 calc R..

[0785] C7 C 0.6834(5) 0.2342(3) 0.79430(17) 0.0952(9) Uani 11d...

[0786] H7A H 0.7907 0.1923 0.8120 0.143 Uiso 11 calc R..

[0787] H7B H 0.6200 0.2680 0.8366 0.143 Uiso 11 calc R..

[0788] H7C H 0.7246 0.2922 0.7601 0.143 Uiso 11 calc R..

[0789] C31 C 0.7273(3) 0.01306(18) 0.52863(12) 0.0569(5) Uani 11d...

[0790] C32 C 0.6643(3) 0.04721(19) 0.45831(13) 0.0613(5) Uani 11d...

[0791] H32 H 0.6984 0.1181 0.4403 0.074 Uiso 11 calc R..

[0792] C33 C 0.5509(3) -0.0219(2) 0.41378(14) 0.0679(6) Uani 11d...

[0793] C34 C 0.5050(3) -0.1291(2) 0.43950(16) 0.0735(7) Uani 11d...

[0794] H34 H 0.4325 -0.1772 0.4097 0.088 Uiso 11 calc R..

[0795] C35 C 0.5679(4) -0.1637(2) 0.50977(16) 0.0750(7) Uani 11d...

[0796] H35 H 0.5352 -0.2351 0.5274 0.090 Uiso 11 calc R..

[0797] C36 C 0.6782(3) -0.09456(19) 0.55416(14) 0.0658(6) Uani 11d...

[0798] H36 H 0.7200 -0.1195 0.6012 0.079 Uiso 11 calc R ..

[0799] C41 C 0.6029(4) 0.2461(2) 0.59309(16) 0.0802(7) Uani 11d...

[0800] H41A H 0.5030 0.2036 0.5700 0.120 Uiso 11 calc R..

[0801] H418 H 0.6693 0.2879 0.5549 0.120 Uiso 11 calc R..

[0802] H41C H 0.5506 0.2975 0.6295 0.120 Uiso 11 calc R..

[0803] loop_

[0804] _atom_site_aniso_label

[0805] _atom_site_aniso_U_11

[0806] _atom_site_aniso_U_22

[0807] _atom_site_aniso_U_33

[0808] _atom_site_aniso_U_23

[0809] _atom_site_aniso_U_13

[0810] _atom_site_aniso_U_12

[0811] C1 0.0707(3) 0.0656(3) 0.0860(4) 0.0046(3) -0.0013(3) -0.0128(3)

[0812] O33 0.1018(14) 0.1073(16) 0.0741(13) 0.0123(12) -0.0167(10) -0.0428(12)

[0813] N6 0.0630(10) 0.0682(10) 0.0594(12) 0.0060(8) 0.0034(9) 0.0149(9)

[0814] C1 0.0675(14) 0.106(2) 0.122(3) -0.0124(19) 0.0145(15) 0.0174(15)

[0815] C2 0.0520(11) 0.0864(16) 0.0854(17) -0.0006(13) -0.0005(11) 0.0117(11)

[0816] C3 0.0520(10) 0.0639(11) 0.0597(12) 0.0054(9) 0.0044(9) -0.0018(9)

[0817] C4 0.0619(11) 0.0541(10) 0.0594(12) 0.0039(8) -0.0006(9) 0.0009(8)

[0818] C5 0.0679(12) 0.0575(11) 0.0650(13) 0.0048(10) 0.0092(11) 0.0092(10)

[0819] C6 0.1016(19) 0.100(2) 0.087(2) 0.0228(17) 0.0333(17) 0.0144(17)

[0820] C7 0.0951(18) 0.118(2) 0.0731(17) -0.0210(15) -0.0121(16) -0.0001(18)

[0821] C31 0.0529(9) 0.0585(11) 0.0592(12) 0.0021(9) 0.0123(9) 0.0037(9)

[0822] C32 0.0597(11) 0.0633(12) 0.0609(13) 0.0000(9) 0.0078(10) -0.0083(9)

[0823] C33 0.0645(11) 0.0813(15) 0.0578(13) -0.0030(11) 0.0069(10) -0.0135(12)

[0824] C34 0.0689(13) 0.0707(14) 0.0809(17) -0.0113(13) 0.0153(12) -0.0161(11)

[0825] C35 0.0866(15) 0.0585(12) 0.0799(17) 0.0007(11) 0.0238(14) -0.0033(12)

[0826] C36 0.0717(13) 0.0584(11) 0.0672(13) 0.0039(10) 0.0129(12) 0.0062(11)

[0827] C41 0.0963(17) 0.0707(14) 0.0734(16) 0.0141(12) 0.0053(14) 0.0239(13)

[0828] _geom_ 的特别细节

[0829] ;

[0830] 所有的 esds(除了在两个 l.s. 平面之间的两面角中的 esd) 都使用全协方差矩阵估算。在估算距离、角度和扭转角的 esds 时单独考虑晶胞的 esds ;晶胞参数中 esds 间的关联仅仅当由晶体对称性对其定义时才使用。近似的(各向同性的)对晶胞 esds 的处理用于估算涉及 l.s. 平面的 esds。

[0831] loop_

[0832] _geom_bond_atom_site_label_1

[0833] _geom_bond_atom_site_label_2

[0834] _geom_bond_distance

[0835] _geom_bond_site_symmetry_2

[0836] _geom_bond_publ_flag

[0837] O33 H33 0.76(3). ?

[0838] O33 C33 1.358(3). ?

[0839] N6 H6 0.82(2). ?

[0840] N6 C7 1.481(4). ?

[0841] N6 C6 1.488(3). ?

[0842] N6 C5 1.496(3). ?

[0843] C1 C2 1.505(4). ?

[0844] C2 C3 1.531(3). ?

[0845] C3 C31 1.534(3). ?

[0846] C3 C4 1.546(3). ?

[0847] C4 C5 1.520(3). ?

[0848] C4 C41 1.530(3). ?

[0849] C31 C32 1.381(3). ?

[0850] C31 C36 1.396(3). ?

[0851] C32 C33 1.391(3). ?

[0852] C33 C34 1.387(4). ?

[0853] C34 C35 1.382(4). ?

[0854] C35 C36 1.377(4). ?

[0855] loop_

[0856] _geom_angle_atom_site_label_1

[0857] _geom_angle_atom_site_label_2

[0858] _geom_angle_atom_site_label_3

[0859] _geom_angle

[0860] _geom_angle_site_symmetry_1

[0861] _geom_angle_site_symmetry_3

[0862] _geom_angle_publ_flag

[0863] H33 O33 C33 118(3).. ?

[0864] H6 N6 C7 104.9(15).. ?

[0865] H6 N6 C6 108.8(16).. ?

[0866] C7 N6 C6 110.7(2).. ?

[0867] H6 N6 C5 107.8(16).. ?

[0868] C7 N6 C5 114.5(2).. ?

[0869] C6 N6 C5 110.0(2).. ?

[0870] C1 C2 C3 112.7(3).. ?

[0871] C2 C3 C31 113.8(2).. ?

[0872] C2 C3 C4 110.8(2).. ?

[0873] C31 C3 C4 113.71(16).. ?

[0874] C5 C4 C4 1111.75(18).. ?

[0875] C5 C4 C3 111.13(17).. ?

[0876] C41 C4 C3 112.08(19).. ?

[0877] N6 C5 C4 114.03(18).. ?

[0878] C32 C31 C36 118.5(2).. ?

[0879] C32 C31 C3 119.66(19).. ?

[0880] C36 C31 C3 121.8(2).. ?

[0881] C31 C32 C33 121.6(2).. ?

[0882] O33 C33 C34 117.5(2).. ?

[0883] O33 C33 C32 123.2(2).. ?

[0884] C34 C33 C32 119.3(2).. ?

[0885] C35 C34 C33 119.3(2).. ?

[0886] C36 C35 C34 121.2(2).. ?

[0887] C35 C36 C31 120.0(2).. ?

[0888] _diffrn_measured_fraction_theta_max 0.977

[0889] _diffrn_reflns_theta_full 27.49

[0890] _diffrn_measured_fraction_theta_full 0.977

[0891] _refine_diff_density_max 0.265

[0892] _refine_diff_density_min -0.202

[0893] _refine_diff_density_rms 0.061

[0894] 实施例 14 :晶型 A 和 B 的拉曼光谱

[0895] 使用拉曼光谱测定法研究晶型 A 和 B。所使用的拉曼分光计为 BrukerRaman FT 100。所述拉曼显微镜为 Renishaw 1000 系统,20×Obj.,长焦距,二极管激光器 785nm。拉曼光谱测定法能够清楚地区分晶型 A 和 B。两种晶型的光谱之间的差异表现在全光谱范围 (3200-50cm^{-1}),但在 800-200cm^{-1} 范围内的差异最为显著。

[0896] 通过拉曼显微术研究了所述样品。两种晶型的光谱也是可区别的。在此,采用的光谱波数范围为 2000-100cm^{-1}。

[0897] 实施例 16 :可变温度 X- 射线粉末衍射实验

[0898] 进行可变温度 X- 射线粉末衍射实验,由此从晶型 A 产生晶型 B。在该实验期间,从 40 到 50℃,晶型 A 转变为晶型 B。该结果是可逆的,在较低温度下,晶型 B 转变为晶型 A。