



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112805065 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 05

(21) 申请号 201980058119.5

(22) 申请日 2019.09.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112805065 A

(43) 申请公布日 2021.05.14

(30) 优先权数据
20185743 2018.09.06 FI

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.03.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/FI2019/050629 2019.09.05

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/049217 EN 2020.03.12

(73) 专利权人 奥瑞基尼肿瘤有限公司
地址 印度班加罗尔

(72) 发明人 D·乔奈蒂斯 O·卡亚雷宁

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
专利代理师 杨春刚 黄革生

(51) Int.Cl.
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2013053983 A1, 2013.04.18

审查员 高韩伶

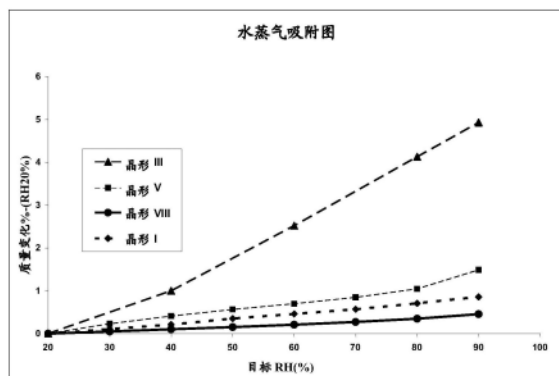
权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称

磺酰胺结构的激酶抑制剂的新盐酸盐形式

(57) 摘要

本发明涉及N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(I)的新盐酸盐形式。化合物(I)是FGFR/VEGFR激酶家族的选择性抑制剂,并可用于治疗癌症。



1. N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(I)的盐酸盐的晶形,特征为包含在4.7、14.2、16.1、18.0、21.2、23.5和26.5度 2θ 的峰的X-射线粉末衍射图谱。

2. 根据权利要求1所述的晶形,特征为包含在4.7、9.4、14.2、16.1、16.9、18.0、18.5、19.0、21.2、23.5、24.0、24.4、25.3、26.5、27.5和29.5度 2θ 的峰的X-射线粉末衍射图谱。

3. 根据权利要求1所述的晶形,其是一水合物。

4. 制备根据权利要求1-3中任何一项所述的晶形的方法,其包含

(i) 在升高的温度下,在盐酸和甲酸存在下,将N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺溶解在水和2-丙醇的混合物中,

(ii) 冷却所述混合物,和

(iii) 分离结晶产物。

5. 药物剂型,其包含根据权利要求1-3中任何一项所述的晶形。

6. 根据权利要求1-3中任何一项所述的晶形在制备用于治疗以FGFR信号传导异常为特征的癌症的药物中的用途。

7. 根据权利要求6的用途,其中以FGFR信号传导异常为特征的癌症是多发性骨髓瘤、胃癌、子宫内膜癌、前列腺癌、乳腺癌、胆管癌和尿道上皮癌。

磺酰胺结构的激酶抑制剂的新盐酸盐形式

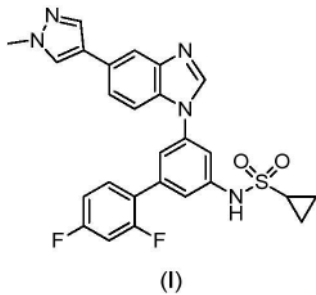
技术领域

[0001] 本发明涉及N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(I)的新盐酸盐形式,及其制备。此外,本发明涉及包含所述新盐形式的药物组合物。

[0002] 发明背景

[0003] WO 2013/053983中公开了式(I)化合物N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺及其衍生物。式(I)化合物是FGFR/VEGFR激酶家族的选择性抑制剂,并可用于治疗各种癌症,特别是已报道其中异常FGFR信号传导的癌症,例如多发性骨髓瘤、胃癌、子宫内膜癌、前列腺癌、乳腺癌、胆管癌和尿路上皮癌。

[0004]



[0005] 在生理pH范围内,化合物(I)几乎不溶于水,并且口服给药后具有非常低的生物利用度。化合物(I)也是较差的成盐剂,并且在生理pH范围内似乎是中性的。尝试用各种酸例如柠檬酸、L-苹果酸、甲磺酸、琥珀酸和L-酒石酸以及碱例如氢氧化钾、氢氧化钠、L-精氨酸和乙酸镁制备盐。然而,根本不形成盐或者所述盐是化学或物理上不稳定的。因此,对于研发具有改善的生物利用度、用于化合物(I)口服给药的稳定药物产品,形成盐似乎不是有希望的方法。

[0006] 发明简述

[0007] 现已发现化合物(I)可以以盐酸盐形式存在,这适合用于生产稳定的药物产品,并且在口服给药后,所述药物产品显示增加的水溶性和显著改善的生物利用度。具体地讲,发现盐酸盐的晶体多晶型形式,其在各种生产和储存条件下,在化学和物理上是稳定的,具有低的吸湿性,可以以一致的方式获得,并且不是有机溶剂合物形式,使其特别适合作为药物成分。

[0008] 因此,一方面,本发明提供N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(I)的盐酸盐。

[0009] 另一方面,本发明提供N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(I)的结晶盐酸盐。

[0010] 另一方面,本发明提供晶形1的N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(I)的盐酸盐。

[0011] 另一方面,本发明提供晶形3的N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(I)的盐酸盐。

[0012] 另一方面,本发明提供晶形5的N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(I)的盐酸盐。

[0013] 另一方面,本发明提供晶形8的N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(I)的盐酸盐。另一方面,所述晶形8是一水合物形式的。

[0014] 另一方面,本发明提供任何上述化合物,其用于治疗以FGFR信号传导异常为特征的癌症,特别是多发性骨髓瘤、胃癌、子宫内膜癌、前列腺癌、乳腺癌、胆管癌和尿道上皮癌。

[0015] 仍在另一方面,本发明提供用于治疗以FGFR信号传导异常为特征的癌症的方法,特别是多发性骨髓瘤、胃癌、子宫内膜癌、前列腺癌、乳腺癌、胆管癌和尿道上皮癌,所述方法包含向需要其的个体施用治疗有效量的任何上述化合物。

[0016] 附图简述

[0017] 图1显示实施例1中得到的化合物(I)盐酸盐的晶形1的X-射线粉末衍射图谱。

[0018] 图2显示实施例2中得到的化合物(I)盐酸盐的晶形3的X-射线粉末衍射图谱。

[0019] 图3显示实施例3中得到的化合物(I)盐酸盐的晶形5的X-射线粉末衍射图谱。

[0020] 图4显示实施例4中得到的化合物(I)盐酸盐的晶形8的X-射线粉末衍射图谱。

[0021] 发明详述

[0022] 本发明提供N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(I)的盐酸盐。具体地讲,本发明提供晶体形式的化合物(I)的盐酸盐。

[0023] 已通过X-射线粉末衍射(XRPD)研究表征化合物(I)盐酸盐的晶形1、3、5和8。

[0024] 因此,一方面,本发明提供化合物(I)的盐酸盐的晶形1,其具有包含在大约4.6、9.6、18.7、19.2、23.5、25.0和26.9度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射图谱。

[0025] 另一方面,本公开书提供化合物(I)的盐酸盐的晶形3,其具有包含在大约7.2、9.2、11.6、16.1、18.5、25.9和27.9度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射图谱。

[0026] 另一方面,本公开书提供化合物(I)的盐酸盐的晶形5,其具有包含在大约8.3、9.5、18.5、19.8、21.1、23.9、25.1和27.4度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射图谱。

[0027] 另一方面,本公开书提供化合物(I)的盐酸盐的晶形8,其具有包含在大约4.7、14.2、16.1、18.0、21.2、23.5和26.5度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射图谱。另一方面,所述晶形8是一水合物形式的。

[0028] 还在另一方面,本公开书提供化合物(I)的盐酸盐的晶形1,其具有包含在大约4.6、9.6、11.6、12.6、14.4、16.2、17.4、18.7、19.2、22.5、23.1、23.5、25.0、26.9和27.2度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射图谱。另一方面,还将晶形1通过图1所示的X-射线粉末衍射图谱进行表征。

[0029] 还在另一方面,本公开书提供化合物(I)的盐酸盐的晶形3,其具有包含在大约7.2、9.2、11.6、15.8、16.1、18.5、21.2、22.5、23.6、24.4、25.9和27.9度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射图谱。另一方面,还将晶形3通过图2所示的X-射线粉末衍射图谱进行表征。

[0030] 还在另一方面,本公开书提供化合物(I)的盐酸盐的晶形5,其具有包含在大约8.3、9.5、12.6、14.0、15.5、17.7、18.5、19.8、20.4、21.1、23.9、25.1、27.4和29.6度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射图谱。另一方面,还将晶形5通过图3所示的X-射线粉末衍射图谱进

行表征。

[0031] 还在另一方面,本公开书提供化合物(I)的盐酸盐的晶形8,其具有包含在大约4.7、9.4、14.2、16.1、16.9、18.0、18.5、19.0、21.2、23.5、24.0、24.4、25.3、26.5、27.5和29.5度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射图谱。另一方面,还将晶形8通过图4所示的X-射线粉末衍射图谱进行表征。另一方面,所述晶形8是一水合物。

[0032] 在室温下,利用填充铜的X射线管(45kV x 40mA)作为X射线源,固定的 1° 防散射狭缝,具有10mm辐射长度的程序控制发散狭缝,以及实时多条检测器X'celerator,用X射线粉末衍射仪PANalytical X'Pert PRO测量XRPD。数据收集以 0.017° 步进、 $0.1^\circ/s$ 的扫描速度、 $3-40^\circ 2\theta$ 范围进行。

[0033] 化合物(I)的盐酸盐的上述晶形通常以溶剂化形式(水合物)获得。晶形的水含量可以根据所用的条件而以不同的比例变化。因此,各晶形可以在其晶格结构内掺入化学计量或非化学计量的水分子。晶形可包含至多5个分子的水/分子化合物(I)的盐酸盐,其以不同的水合状态出现,包括半水合物、一水合物、二水合物和三水合物晶体、中间水合物晶体及其混合物。具体地讲,该比例可以是大约0.5分子至大约5分子水/1分子化合物(I)的盐酸盐,更特别是大约1分子至大约3分子水/1分子化合物(I)的盐酸盐。

[0034] 化合物(I)的盐酸盐的晶形1可以通过使化合物(I)与盐酸水溶液和丙酮的混合物接触,并分离结晶产物而适当地制备。具体地讲,化合物(I)的盐酸盐的晶形1可以例如通过搅拌含有化合物(I)以及丙酮和HCl水溶液的混合物的浆液(slurry)来制备。适当地使用等摩尔量的HCl和化合物(I)。例如,可将丙酮和37% HCl水溶液的混合物用作液相。丙酮与37% HCl水溶液的比例例如可以是500:1至300:1,例如400:1。将浆液在大约室温下适当搅拌足以将化合物(I)转化为其盐酸盐形式1的一段时间,例如1~3天。可以将盐酸盐的晶形1例如通过过滤回收并减压干燥。

[0035] 化合物(I)的盐酸盐的晶形3可以通过使化合物(I)与盐酸水溶液和乙醇的混合物接触,并分离结晶产物而适当地制备。具体地讲,化合物(I)的盐酸盐的晶形3可以例如通过搅拌含有化合物(I)以及乙醇和HCl水溶液的混合物的浆液来制备。适当地使用等摩尔量的HCl和化合物(I)。例如,可将乙醇和37% HCl水溶液的混合物用作液相。乙醇与37% HCl水溶液的比例例如可以是200:1至50:1,例如90:1。将浆液在大约室温下适当搅拌足以将化合物(I)转化为其盐酸盐形式1的一段时间,例如16h~2天。可以将盐酸盐的晶形3例如通过过滤回收并减压干燥。

[0036] 化合物(I)的盐酸盐的晶形5可以通过在水存在下,研磨化合物(I)的盐酸盐的任何晶形,并分离结晶产物而适当地制备。已发现相对少量的水是足够的。例如,已发现水与化合物(I)盐酸盐(任何晶形)的重量比1:1是适当的。将该混合物适当地例如在球磨机中,于大约室温下研磨足以将化合物(I)的盐酸盐的初始晶形转化为晶形5的一段时间,例如15min至16h。可以将盐酸盐的晶形5例如通过减压干燥研磨材料而回收。

[0037] 可以通过下述方法,适当地制备化合物(I)的盐酸盐的晶形8,所述方法包含(i)在升高的温度下,盐酸和甲酸存在下,将化合物(I)溶解在水和2-丙醇的混合物中;(ii)冷却所述混合物,和(iii)分离结晶产物。具体地讲,化合物(I)的盐酸盐的晶形8可以如下制备:在盐酸例如30% HCl水溶液和甲酸存在下,在升高的温度下例如在 $50\sim 70^\circ\text{C}$,优选在 $55\sim 65^\circ\text{C}$ 下,将化合物(I)溶解于水和2-丙醇的混合物中。水与2-丙醇的比例适当地是大约1:1,并

且相对于化合物(I),HCl的摩尔量适当地为1.5当量。甲酸与30% HCl水溶液的比例适当地为15:1至10:1,例如12:1。趁热将溶液适当过滤。此后,可以添加更多的水/2-丙醇混合物(适当地再次为大约1:1的比例),同时将温度保持在55~65℃。如果需要,可以任选地将溶液接种。可以再次添加更多的水/2-丙醇混合物(适当地再次为大约1:1的比例),同时将温度保持在55~65℃。搅拌混合物,并将其在数小时内例如历经4~10小时冷却至大约室温。可以将混合物进一步冷却至0~10℃,然后搅拌大约1h。可以将晶形8例如通过过滤分离,洗涤并在常压或减压和升高的温度下适当地在40~60℃例如在50℃下干燥。该方法产生通常为一水合物的晶形8。

[0038] 或者,可以通过将化合物(I)溶解于四氢呋喃中,并向所述混合物中加入酸化的醚(1N HCl的乙醚溶液)来获得晶形8。将沉淀的固体例如通过过滤回收,并例如通过干燥空气吹扫过夜干燥。

[0039] 可以将化合物(I)的盐酸盐的晶形与本领域已知的赋形剂一起配制成药物剂型例如片剂、胶囊剂、散剂或混悬剂。

[0040] 通过下述非限制性实施例进一步解释说明本发明。

[0041] 实施例1.N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺盐酸盐晶形1的制备

[0042] 将200.9mg N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺和15ml丙酮合并于20ml小瓶中。向小瓶中加入1ml酸化的丙酮(195.9mg 37% HCl水溶液与丙酮混合,至5ml总体积)。所述大约是1当量的HCl。将浆液在室温下磁力搅拌3天。通过真空过滤回收得到的固体,并储存在玻璃瓶中。

[0043] 实施例2.N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺盐酸盐晶形3的制备

[0044] 将2.9995g N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺和49ml无水乙醇置于125ml爱伦美氏(Erlenmeyer)烧瓶中。向烧瓶中加入0.998ml酸化的乙醇(17.604g 37% HCl水溶液与无水乙醇混合,至30ml总体积)。所述大约是1当量的HCl。将浆液在室温下磁力搅拌过夜。通过真空过滤回收得到的固体,并储存在玻璃瓶中。

[0045] 实施例3.N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺盐酸盐晶形5的制备

[0046] 将102.1mg N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺盐酸盐晶形3置于塑料研磨杯中,随后加入0.1ml水。将不锈钢球加到杯子中。将杯子放在Retsch Mill上,并以100%的功率研磨20min。从研磨杯上刮下所得固体,并储存在玻璃瓶中。

[0047] 实施例4.N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺盐酸盐晶形8的制备

[0048] 在烧杯中,将125.4mg N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺溶解于60ml四氢呋喃中。向烧杯中加入248 μ l酸化的醚(1N HCl的乙醚溶液)。所述大约是1当量的HCl。固体立即沉淀。将干燥空气吹扫到烧杯中,过夜。从烧杯中刮出产生的固体,并储存在玻璃小瓶中。

[0049] 实施例5. N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺盐酸盐晶形8的制备(替代方法)

[0050] 向填充惰性气体(N₂)的烧瓶中,加入水(23.5ml)、2-丙醇(23.5ml)、甲酸(66ml)和盐酸(5.21ml,30w-%,1.5当量)。向所述溶液中,加入N-(2',4'-二氟-5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙烷磺酰胺(18.9g)。将混合物加热至60±5℃。将溶液趁热精炼(polish)过滤。向滤液中加入60ml水和2-丙醇的1:1混合物,同时将温度保持于60±5℃。将该溶液接种,随后再加入70ml水/2-丙醇的1:1混合物,同时将温度保持于60±5℃。将混合物搅拌30min,然后在数小时内将混合物冷却至20±5℃。将该物质进一步冷却至5±5℃并搅拌1h,然后通过过滤分离。将滤饼用异丙醇(50ml)洗涤,并在50℃的真空干燥器中干燥,得到17.88g(93.0%)为一水合物的晶形8。

[0051] 实施例6.不同水分活度条件下晶形的稳定性

[0052] 在浆液实验中,研究在不同水分活度条件下的晶形稳定性,其中在HCl存在以维持酸性条件,于室温下在水和甲醇的混合物中将晶形1和3搅拌3天。结果见表1中。

[0053] 表1.不同水分活度条件下晶形的稳定性

原料	溶剂 ^a	水分活度	得到的晶形
晶形 1	MeOH	0	晶形 3
	4.7% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.17	晶形 3
	10% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.31	晶形 3
	16% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.44	晶形 3 + 晶形 8
	26.6% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.59	晶形 3 + 晶形 8
	45.2% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.75	晶形 8
	71.5% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.88	晶形 5
晶形 3	MeOH	0	晶形 3
	4.7% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.17	晶形 3
	10% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.31	晶形 3
	16% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.44	晶形 3 + 晶形 8
	26.6% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.59	晶形 3 + 晶形 8
	45.2% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.75	晶形 8
	71.5% H ₂ O 的 MeOH 溶液	0.88	晶形 5

[0054] a.MeOH是甲醇,将80μl HCl的MeOH溶液加入到各样品中

[0056] 结果表明:在较低水分活度条件下(环境至大约0.3),晶形3是优选的;在中等水分活度条件(大约0.4至大约0.8)条件下,晶形8是优选的;并且在较高水分活度(大约0.9)条件下,晶形5是优选的。

[0057] 实施例7.不同储存条件下晶形3和8的长期稳定性

[0058] 研究不同储存条件下晶形3和8的长期稳定性。条件是a) 25℃/RH 60%,在密封容器中;b) 40℃/RH 75%,在密封容器中;c) 40℃/RH 75%,在开口容器中;和d) 25℃/RH 100%,在开口容器中。结果见表2中。

[0059] 表2.不同储存条件下晶形3和8的长期稳定性

储存条件	晶形 3	晶形 8
25 °C/RH 60%, 密封	高达 36 个月是稳定的	高达最少 36 个月是稳定的
40 °C/RH 75%, 密封	高达 12 个月是稳定的	高达最少 6 个月是稳定的
40 °C/RH 75%, 开口	1 天后变成晶形 8	高达最少 1 个月是稳定的
25 °C/RH 100%, 开口	1 周后变成晶形 5	高达最少 2 个月是稳定的

[0061] 晶形8在所有存储条件下均显示良好的稳定性,而晶形3在开口存储条件下40°C/RH 75%和25°C/RH 100%分别变为晶形8和5。

[0062] 实施例8.吸湿性(动态蒸气吸附)

[0063] 使用DVS-1动态蒸气吸附设备(Surface Measurement Systems Ltd,伦敦,UK)评价晶形1、3、5和8的吸湿性。使5~10mg量的各晶形在20%RH下平衡。在T=25°C下,于30%、40%、50%、60%、70%、80%和90%RH下记录质量变化(%)。各点的平衡条件为 $dm/dt \leq 0.0003$ 。

[0064] 结果见图5中。晶形1、5和8在20%~90%RH下显示特别低的吸湿性,晶形8实际上是不吸湿的。

[0065] 实施例9.热重分析(TGA)

[0066] 在TGA设备(TA Instruments)上收集晶形1、3、5和8的TGA热分析图。通过顶空质谱法(Agilent GS系统)分析每次运行中回收的气体。该测量允许记录C1离子快速蒸发(歧化)开始的温度。

[0067] 基于TGA测量,确定晶形1、3、5和8的歧化起始温度。结果见表3。晶形8显示出对歧化的最高热稳定性。

[0068] 表3.晶形歧化的起始温度

晶形	歧化起始温度(°C)
1	148
3	171
5	145
8	187

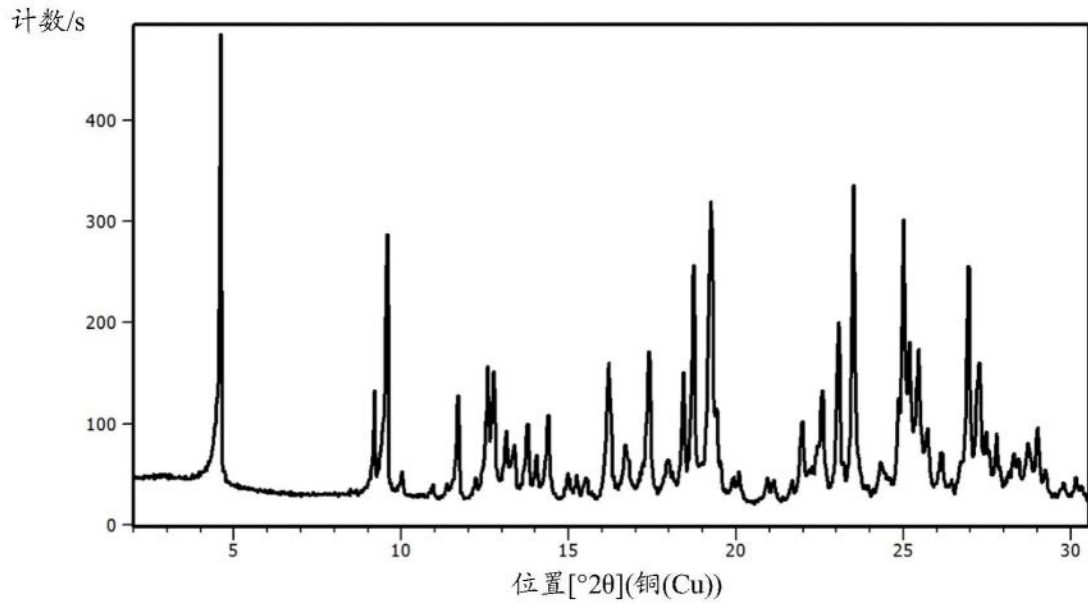


图1.晶形1 XRPD

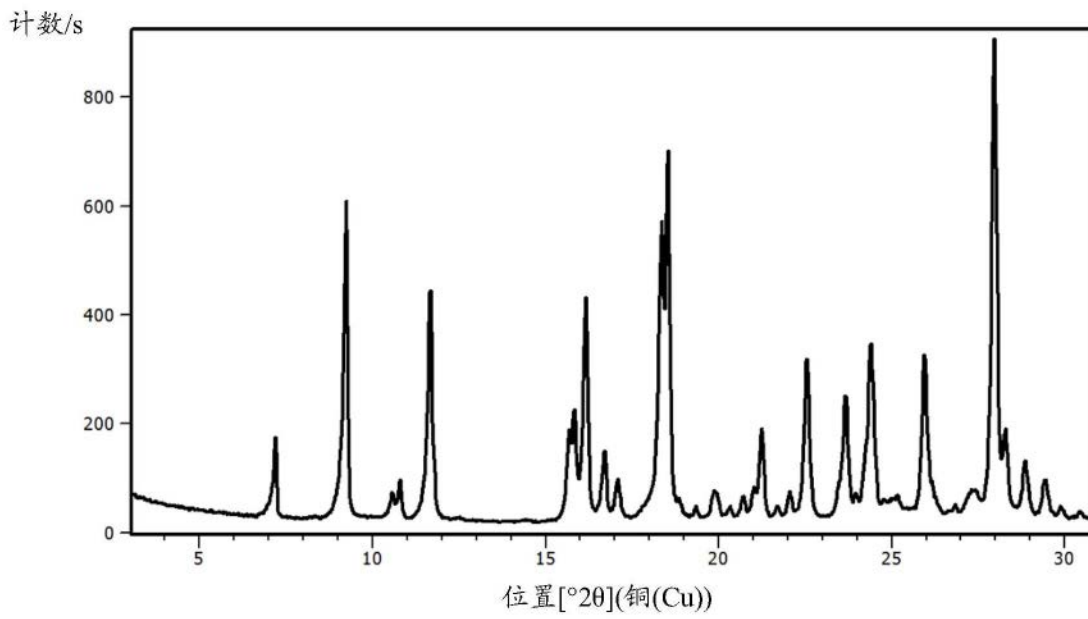


图2.晶形3 XRPD

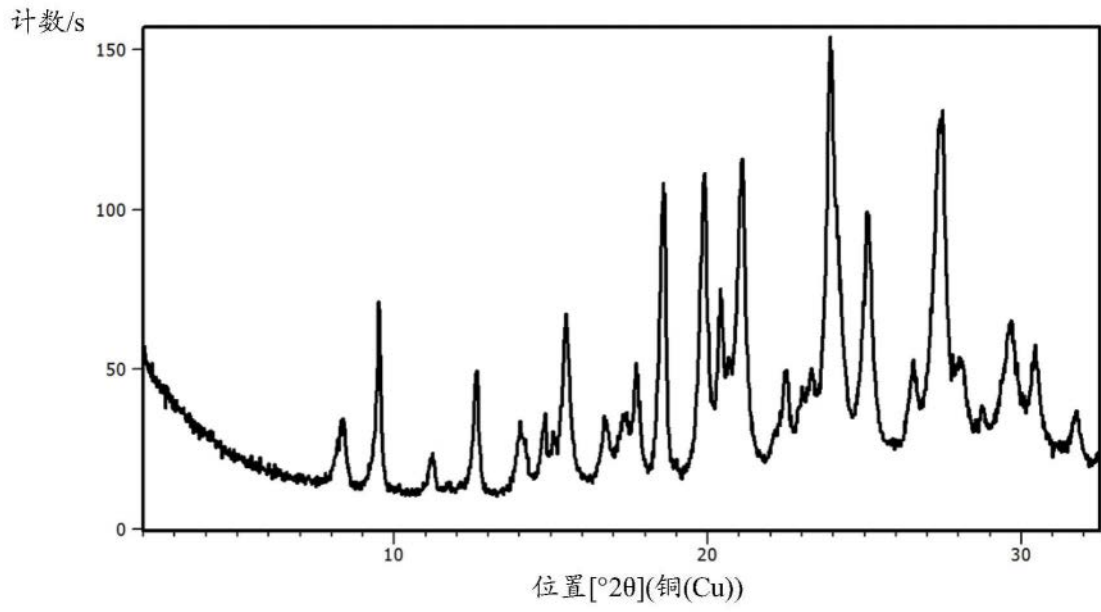


图3.晶形5 XRPD

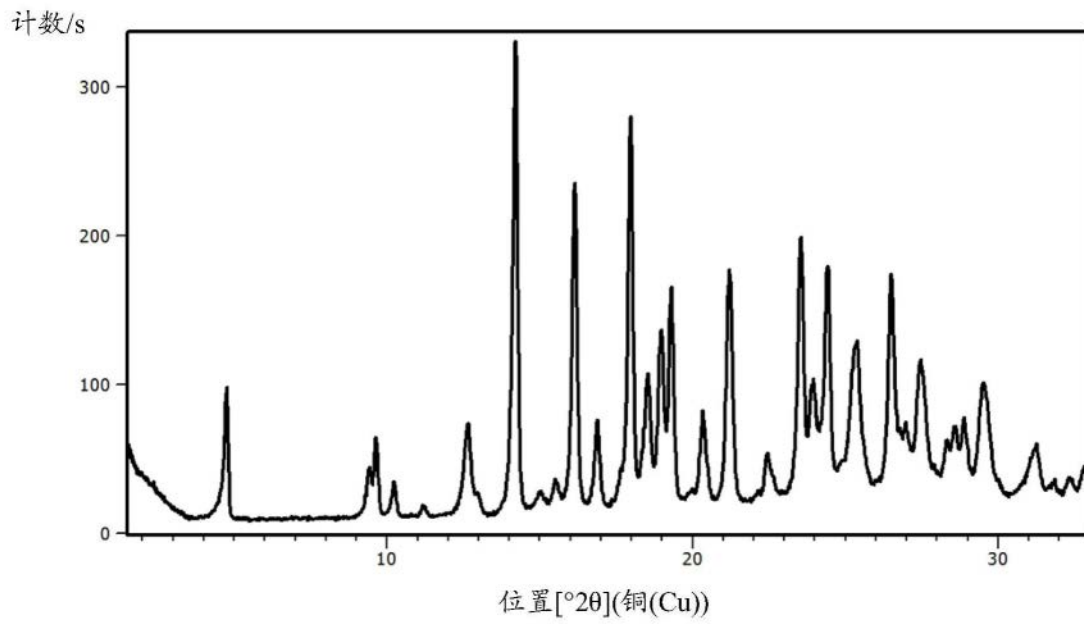


图4.晶形8 XRD

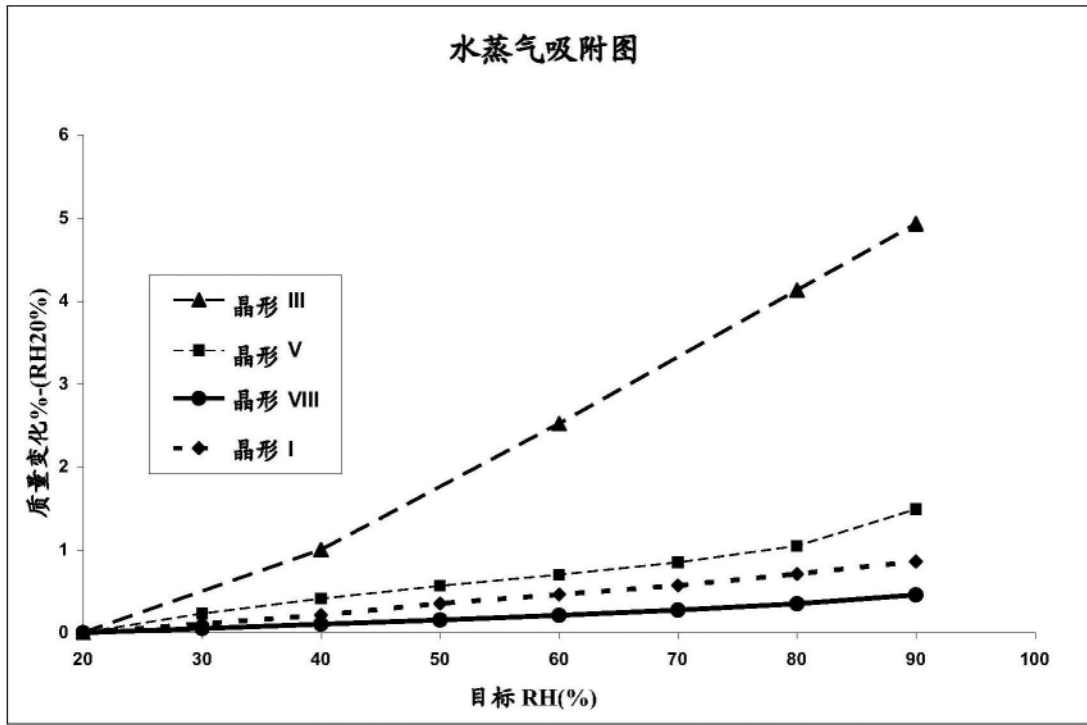


图5.