

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D417/12

A61K 31/506

A61P 3/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02804386.3

[43] 公开日 2005 年 11 月 9 日

[11] 公开号 CN 1694881A

[22] 申请日 2002.1.21 [21] 申请号 02804386.3

[30] 优先权

[32] 2001.1.31 [33] ES [31] P200100273

[86] 国际申请 PCT/IB2002/000229 2002.1.21

[87] 国际公布 WO2002/060899 英 2002.8.8

[85] 进入国家阶段日期 2003.7.31

[71] 申请人 维塔实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗纳

[72] 发明人 J·C·戴尔卡斯特罗内托

F·玛奎拉斯奥伦德里兹

E·德雷蒙艾莫特

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 11 页

[54] 发明名称 新的用作抗糖尿病药的噻唑烷二酮
的盐和它的多晶型物以及获得它们
的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种新的 5-(4-{2-(6-甲氧基-噻唑-4-基)-甲基-氨基-乙氧基}-苄基)-噻唑烷-2,4-二酮的盐及其多晶型物,所述化合物具有高降血糖活性,因而可能用于治疗 and/or 预防糖尿病 and/or 其它糖尿病固有的变化或并发症,如高血糖 or 高血脂。本发明还涉及它的制备方法。

ISSN 1008-4274

1. 5-(4-{2-[(6-甲氧基-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙氧基}-苜基)-噻唑烷-2,4-二酮的钠盐。

2. 如权利要求1所要求的化合物的多晶型物,其特征在于它的X射线粉末衍射图如图4所示。

3. 如权利要求1所要求的化合物的多晶型物,其特征在于它的X射线粉末衍射图如图5所示。

4. 如权利要求1所要求的化合物的多晶型物,其特征在于它的X射线粉末衍射图如图6所示。

5. 如权利要求1所要求的化合物的制备方法,其特征在于它包括使5-(4-{2-[(6-甲氧基-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙氧基}-苜基)-噻唑烷-2,4-二酮与碱性的钠离子(Na^+)源反应。

6. 如权利要求5所要求的方法,其特征在于该钠离子源为氢氧化钠、醇钠或氢化钠。

7. 如权利要求2所要求化合物的制备方法,其特征在于它包括:

a) 在有机溶剂或溶剂混合物中,在回流下,制备如权利要求1所要求的化合物的溶液,并冷却至室温,或

b) 室温下,在甲醇或乙醇中,制备权利要求1所要求的化合物的饱和溶液,并冷却至低于室温的温度,或

c) 在水或甲醇中,制备权利要求1所要求的化合物的溶液,并将其倾入一种非增溶溶液,或

d) 使在异丙醇中的5-(4-{2-[(6-甲氧基-嘧啶-4-基)-甲基-氨

基]-乙氧基}-苄基)-噻唑烷-2,4-二酮的溶液与碱性的钠离子源、优选氢氧化钠回流反应，并缓慢冷却至低于室温的温度，
然后回收溶剂中的多晶型物。

8. 如权利要求3所要求的化合物的制备方法，其特征在于它包括：

a) 在水或醇中制备如权利要求1所要求的化合物的溶液，并通过在大气压和室温下蒸发而除去溶剂，或

b) 在醇中制备制备权利要求1所要求的化合物的溶液，并通过在低压和30-80℃的温度范围下蒸发而除去溶剂。

9. 如权利要求4所要求的化合物的制备方法，其特征在于它包括在水中制备权利要求1所要求的化合物的溶液，并通过在低压和40-80℃的温度范围下除去溶剂。

10. 包含治疗有效量的权利要求1-4之任一项的化合物和适量的至少一种赋形剂的药物组合物。

11. 权利要求1-4之任一项定义的化合物，所述化合物用作抗高血糖药和/或抗高脂血药和/或胰岛素增敏剂。

12. 如权利要求1-4之任一项定义的化合物单独或与一种或多种抗糖尿病药如磺酰脲、双胍、 α -葡糖苷酶抑制剂、 β -激动剂或胰岛素组合用于制备治疗和/或预防高血糖和/或高脂血和/或治疗与胰岛素耐受性有关的并发症如高血压、高尿酸血或其它心血管、代谢和内分泌疾病的药物的用途。

新的用作抗糖尿病药的噻唑烷二酮的盐和它的 多晶型物以及获得它们的方法

发明领域

本发明涉及一种新的噻唑烷的盐及其多晶型物，所述化合物具有高降血糖活性，因而可能用于治疗 and/或预防糖尿病和/或其它糖尿病固有的变化或并发症，如高血糖或高脂血。

本发明还涉及一种用于制备该新的噻唑烷二酮的盐及其多晶型物的方法。

发明背景

西班牙专利申请 9902533 公开了表现出高降血糖活性并因而可能用于治疗 and/或预防糖尿病和/或其它糖尿病固有的变化或并发症，如高血糖或高脂血的噻唑烷二酮化合物。

这些化合物中值得关注的是化合物 5-(4-{2-[(6-甲氧基嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙氧基}-苄基)-噻唑烷-2,4-二酮(下文称为化合物 I)，该化合物在该申请中描述为游离碱的形式。游离碱形式的化合物 I 存在稳定性和溶解度的问题，因而使其不能被适宜地纯化和处理。

该文献目录包括通过形成对应的酸，优选马来酸的盐而改进与式 I 的化合物结构相似的噻唑烷二酮的水溶性和固体形式的稳定性的描述(WO 9405659)。

但是，化合物 I 不与酸如酒石酸或柠檬酸形成盐，而它与盐酸和马来酸的对应的盐不具有理想的水溶性，且在该溶液中稳定性不好。

令人惊奇的是，本发明的作者发现一种新的式 I 的化合物的盐，这种盐具有高水溶性(高于 1 mg/ml)和良好的稳定性。有利地，本发明的新盐的目的是使它的纯化不带来吸湿性和形成溶剂化物的问题，这种特征赋予它用于工业制剂和使用的显著优点。新盐还表现出比游离碱更好

的口服吸收曲线。

发明描述

本发明的目的是 5-(4-{2-[(6-甲氧基-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙氧基}-苄基)-噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(下文称为钠盐)。

本发明的目的还是以下所示三种钠盐的多晶型物:

a)一种钠盐的多晶型物(下文称为多晶型物 I),其特征在于在使用 Cu K α 照射时它提供与图 4 一致的 X 射线粉末衍射图。该衍射图的多个显著峰的位置如表 1 所示。

多晶型物 I 提供如下 IR 光谱: 在 3009、2990、2915 和 2904 nm 处提供以下特征性谱带,而在 1427、1226、1026、553 nm 处强度弱(见图 1)。

表 1

角度 2θ [°]	d 值 [Å]	HK1 指数
3.16±0.10	28.0±0.1	001
6.31±0.05	14.01±0.05	002
9.47±0.05	9.33±0.05	003
15.78±0.05	5.61±0.05	110
18.19±0.05	4.87±0.05	014
19.39±0.05	4.57±0.05	20-3
20.68±0.05	4.29±0.05	114
22.47±0.05	3.96±0.05	211
29.92±0.05	2.98±0.05	20-8

b)一种钠盐的多晶型物(下文称为多晶型物 II),其特征在于在使用 Cu K α 照射时它提供与图 5 一致的 X 射线粉末衍射图。该衍射图的多

个显著峰的位置如表 2 所示。

表 2

角度 2θ [°]	d 值 [Å]
2.96 ± 0.10	29.9 ± 0.1
5.92 ± 0.05	14.93 ± 0.05
8.87 ± 0.05	9.97 ± 0.05
13.58 ± 0.05	6.52 ± 0.05
15.95 ± 0.05	5.55 ± 0.05
16.41 ± 0.05	5.40 ± 0.05
21.55 ± 0.05	4.12 ± 0.05
26.13 ± 0.05	3.41 ± 0.05

c) 一种钠盐的多晶型物(下文称为多晶型物 III), 其特征在于在使用 Cu K α 照射时它提供与图 6 一致的 X 射线粉末衍射图。该衍射图的多显著峰的位置如表 3 所示。

表 3

角度 2θ [°]	d 值 [Å]
3.14 ± 0.10	28.1 ± 0.1
6.25 ± 0.05	14.13 ± 0.05
9.40 ± 0.05	9.41 ± 0.05
14.43 ± 0.05	6.13 ± 0.05
15.79 ± 0.05	5.61 ± 0.05
16.52 ± 0.05	5.36 ± 0.05
18.05 ± 0.05	4.91 ± 0.05

多晶型物 II(见图 2)和 III(见图 3)的 IR 光谱清楚地表明在 1200-1185 nm 和 570-550 nm 之间的谱带强度的差别(见图 10 和 11)。虽然可以分辨光谱上的小小的差别,但 IR 技术对于相互区别多晶型物 II 和 III 来说不是非常准确的,虽然它确实将这两种多晶型物与多晶型物 I 区别开。

多晶型物 I 是单斜晶的。其有机阴离子具有一个手性中心,且在多晶物 I 中存在两个对映异构体。钠阳离子被四个氧原子、两个氮原子和一个属于 5 个阴离子的 1,3-噻唑烷-2,4-二酮片断的硫原子包围。它们中的两个通过氮和一个氧形成四元螯合物。钠的配位多面体是高度扭曲的五角形双锥体。离子在晶体中以与平面平行的层的形式排列(001)。层的中心由被 1,3-噻唑烷-2,4-二酮片断包围的钠阳离子组成。阴离子的尾部被移至此中心部分的任一侧(见图 8)。

本发明的目的还是一种用于制备钠盐的方法。所述钠盐可以通过使 5-(4-{2-[(6-甲氧基-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙氧基}-苄基)-噻唑烷-2,4-二酮与碱性的钠离子源(Na^+),如氢氧化钠、醇钠、氢化钠在适宜的溶剂中反应而制备。

本发明的目的还是一种用于制备多晶型物 I 的方法。多晶型物 I 可以通过沉淀或结晶制备。因此,一种制备本发明的多晶物 I 的方法包括:

- a) 在有机溶剂或溶剂混合物中,在回流下,制备一种钠盐溶液,并冷却至室温,或
- b) 室温下,在甲醇或乙醇中,制备钠盐的饱和溶液,并冷却至低于室温的温度,或
- c) 在水或甲醇中,制备一种钠盐的溶液,并将其倾入一种非增溶溶液(insolubilising solution)中,或
- d) 使在异丙醇中的 5-(4-{2-[(6-甲氧基-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙氧基}-苄基)-噻唑烷-2,4-二酮的溶液与碱性的钠离子源、优选氢氧化钠回流反应,并缓慢冷却至低于室温的温度,

然后分离溶剂中的多晶型物。

本发明的目的还是一种用于制备多晶型物 II 的方法。多晶型物可

以蒸发制备。因此一种用于制备本发明的多晶物 II 的方法包括:

a) 在水或醇中制备钠盐的溶液, 并通过在大气压和室温下蒸发而除去溶剂, 或

b) 在醇中制备制备钠盐的溶液, 并通过在低压和 30-80℃ 的温度范围下蒸发而除去溶剂。

本发明的目的还是一种用于制备多晶型物 III 的方法。多晶型物可以蒸发水溶液而制备。因此一种用于制备本发明的多晶物 III 的方法包括制备在水中的钠盐溶液, 并通过在低压和 40-80℃ 的温度范围下除去溶剂。

化合物 (I) 如西班牙专利申请 9902533 所述制备, 本文引用该文献的内容作为参考。

本发明的目标化合物提供高血糖和高脂活性。

因此本发明提供用作治疗有效物质的钠盐和称为多晶型物 I、II 和 III 的多晶型物, 特别是可用于治疗和/或预防高血糖和/或高脂血和/或用于治疗与胰岛素耐受性有关的并发症, 如高血压、高尿酸血和其它心血管、代谢和内分泌疾病。

本发明的目标化合物可以单独或与一种或多种抗糖尿病药如磺酰脲、双胍、 α -葡糖苷酶抑制剂、 β -激动剂或胰岛素一起使用。

因此, 本发明另一方面提供钠盐和称为多晶型物 I、II 和 III 的多晶型物, 所述化合物单独或一种或多种抗糖尿病药一起用于制备治疗和/或预防高血糖和/或高脂血和/或治疗与胰岛素耐受性有关的并发症, 如高血压、高尿酸血和其它心血管、代谢和内分泌疾病的药物。

本发明的目标化合物可以单独施用, 优选作为包含至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物施用。

根据此, 本发明提供一种包含钠盐和它的称为多晶型物 I、II 和 III 的多晶型物以及治疗有效和适量的至少一种赋形剂的药物组合物。

本发明提供的组合物可以通过任何适宜的途径施用, 但优选口服和肠道外施用。

用于肠道外或局部施用的组合物可以是注射溶液、输液、栓剂或透

皮系统。用于口服的药物组合物可以是固体，例如通过常规方法和药学上可接受的赋形剂制备的片剂或胶囊；或者由常规方法和药学上可接受的添加剂制备的液体，例如水溶液或油溶液、糖浆、酞剂、乳液或悬浮剂。

片剂和胶囊是优选的给药形式。

根据常规制药实践，赋形剂可以包括稀释剂、崩解剂、湿润剂、润滑剂、着色剂、调味剂或其它常规助剂。

例如，典型的赋形剂包括微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁或月桂基硫酸钠。

附图说明

图 1 表示多晶型物 I 的 IR 光谱。y-轴表示透光百分率，而 X 轴代表以 cm^{-1} 表示的频率。

图 2 表示多晶型物 II 的 IR 光谱。

图 3 表示多晶型物 III 的 IR 光谱。

图 4 表示多晶型物 I 的 X 射线粉末衍射图。y-轴表示计数，而 X 轴表示角度 2θ

图 4 表示多晶型物 II 的 X 射线粉末衍射图。

图 5 表示多晶型物 II 的 X 射线粉末衍射图。

图 6 表示多晶型物 III 的 X 射线粉末衍射图。

图 7 表示三幅多晶型物 I、II 和 III 的各自的 X 射线粉末衍射图，以便于对其进行比较，其中 PI 代表多晶型物 I、PII 代表多晶型物 II，而 PIII 代表多晶型物 III。

图 8 表示多晶型物 I 的基本单元的内容。

图 9 表示在 2700 和 3150 cm^{-1} 之间所包括区域的放大的多晶型物 I 的 IR 光谱。

图 10 表示在 2700 和 3150 cm^{-1} 之间所包括区域的放大的多晶型物 II 的 IR 光谱。

图 11 表示在 2700 和 3150 cm^{-1} 之间所包括区域的放大的多晶型物

III 的 IR 光谱。

实验部分

以下通过对本发明进行非限制性解释，概述以下实施例。

合成实施例

实施例 1:

5-(4-(2-(6-甲氧基-嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐

向在 60ml 95% EtOH 中的 12.0 g 5-(4-(2-(6-甲氧基-嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的悬浮液滴加在 6.0ml 95% EtOH 和 3.6ml 的混合物中的 1.4g NaOH 的溶液。一旦完成加入，将混合物于室温下搅拌 2 小时。

将混合物冷却至 0-5℃，搅拌 1 小时并过滤。在烘箱中于 40℃ 下干燥固体。得到标题产物。产率：90.8%。

得到的大部分产物对应于多晶型物 I。

¹H-NMR 光谱 (200 MHz, D₂O, δ ppm, TMS): 8.0 (s, 1H, 嘧啶)/7.0 (d, 2H, 苯环)/6.65 (d, 2H, 苯环)/5.6 (s, 1H, 嘧啶)/4.4 (dxd, 1H, 噻唑烷二酮)/4.0 (sc, 2H, CH₂O)/3.7 (sc, 2H, NCH₂)/3.7 (s, 3H, OCH₃)/3.2 (dxd, 1H, CH₂桥)/2.85 (s, 3H, NCH₃)/2.8 (dxd, 1H, CH₂桥)。

实施例 2:

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 I)

将 11.5g 在实施例 1 中得到的产物悬浮在 46ml IPA 中。将混合物搅拌并回流加热。然后滴加水至溶解(12 ml)。停止加热并将混合物搅拌数小时。将其冷却至 0-5℃。将其搅拌 1 小时并过滤。在烘箱中于 40℃ 下干燥固体。得到 9.7 g 标题产物。回收率：84.3%。

熔点：大约在 240℃ 下分解。

IR 光谱(KBr) (多晶型物 I)：3000-3050 (t CH ar.)/2900-3000 (t CH al.)/1670, 1600 (t C=N)/1560 (t C=O)/1540, 1510 (t C=C ar.)/1230 (t C-O)。

X-射线光谱：与多晶型物 I 的衍射图一致。

实施例 3：

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 I)

将 0.1 g 实施例 1 中得到的产物溶于 3ml 水。在搅拌和室温下将溶液立即倾入 30ml 丙酮。

将其静置。过滤并将沉淀产物干燥得到标题化合物。

X-射线光谱：与多晶型物 I 的衍射图一致。

实施例 4-8：

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 I)

将 0.1-0.3 g 实施例 1 得到的产物溶于 10ml 乙醇。在搅拌和室温下将溶液立即倾入 100ml 下述的溶剂：

实施例	溶剂
4	四氢呋喃
5	丙酮
6	乙酸乙酯
7	氯仿
8	甲苯

将其静置。过滤并将沉淀产物干燥得到标题化合物。

X-射线光谱：在所有情况下得到多晶型物 I 的衍射图。

实施例 9-19：

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 I)

在回流下将实施例 1 得到的产物溶于一种溶剂。将所得的溶液缓慢地冷却并搅拌至室温。将所得的固体过滤并干燥得到标题产物。

下表表示所用的实施例 1 的产物的数量以及体积和所用的溶剂或溶剂混合物。

实施例	实施例 1 产物数量(g)	溶剂	V _{溶剂}
9	0.52	甲醇	20
10	0.48	乙醇	124
11	0.32	异丙醇	232
12	0.41	水:丙酮	1.2:10
13	1.51	水:异丙醇	3.5:20
14	0.40	甲醇:丙酮	15:20
15	0.50	甲醇:乙酸乙酯	20:20
16	0.16	乙醇:丙酮	15:15
17	0.17	乙醇:乙酸乙酯	37:37
18	0.21	乙醇:THF	31:31
19	0.40	乙醇:甲苯	73:20

X-射线光谱：在所有情况下得到多晶型物 I 的衍射图。

实施例 20：

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 I)

制备在乙醇中的实施例 1 得到的产物的饱和溶液。

将溶液冷却至 2℃。

48 小时后，将结晶产物过滤并干燥得到标题产物。

X-射线光谱：与多晶型物 I 的衍射图一致。

实施例 21：

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 I)

制备在甲醇中的实施例 1 得到的产物的饱和溶液。

将溶液冷却至 2℃。

48 小时后，将结晶产物过滤并干燥得到标题产物。

X-射线光谱：与多晶型物 I 的衍射图一致。

实施例 22：

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 I)

制备在乙醇中的实施例 1 得到的产物的饱和溶液。

将溶液冷却至 -3℃。

48 小时后，将结晶产物过滤并干燥得到标题产物。

X-射线光谱：与多晶型物 I 的衍射图一致。

实施例 23：

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 I)

将 12.0 g 5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮悬浮在 48ml 异丙醇中。将混合物搅拌并加热回流。将在 12ml 水中的 1.36 g NaOH 的溶液逐滴加入。一旦加入完成，逐滴加入 2ml 水。然后悬浮液变成溶液。停止加热。将混合物搅拌直至其达到室温，在此期间它再次变成悬浮液。然后将其冷却至 0-5℃，搅拌 1

小时并过滤。在烘箱中于 40℃ 下将固体干燥。得到 9.9g 产物。

产率：78.1%。

熔点：大约在 240 ℃ 下分解。

IR 光谱(KBr) (多晶型物 I)：3000-3050 (t CH ar.)/2900-3000 (t CH al.)/1670, 1600 (t C=N)/1560 (t C=O)/1540, 1510 (t C=C ar.)/1230 (t C-O)。

X-射线光谱：与多晶型物 I 的衍射图一致。

实施例 24：

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 II)

将 0.15 g 实施例 1 得到的产物溶于 5ml 水。

室温下在结晶小皿中将溶剂蒸发得到标题产物。

IR 光谱(KBr)：与图 2 一致。

X-射线光谱：与多晶型物 II 的衍射图一致。

实施例 25：

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 II)

将 0.15 g 实施例 1 得到的产物溶于 20ml 甲醇。

室温下在结晶小皿中将溶剂蒸发得到标题产物。

X-射线光谱：与多晶型物 II 的衍射图一致。

实施例 26：

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 II)

将 0.15 g 实施例 1 得到的产物溶于 180ml 乙醇。

室温下在结晶小皿中将溶剂蒸发得到标题产物。

X-射线光谱：与多晶型物 II 的衍射图一致。

实施例 27:

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 II)

将 0.5 g 实施例 1 得到的产物溶于 50ml 甲醇。

在低压并保持浴温为 50℃ 的条件下除去溶剂得到标题产物。

X-射线光谱: 与多晶型物 II 的衍射图一致。

实施例 28:

5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 II)

将 0.5 g 实施例 1 得到的产物溶于 500ml 乙醇。

在低压并保持浴温为 50℃ 的条件下除去溶剂得到标题产物。

X-射线光谱: 与多晶型物 II 的衍射图一致。

实施例 29:

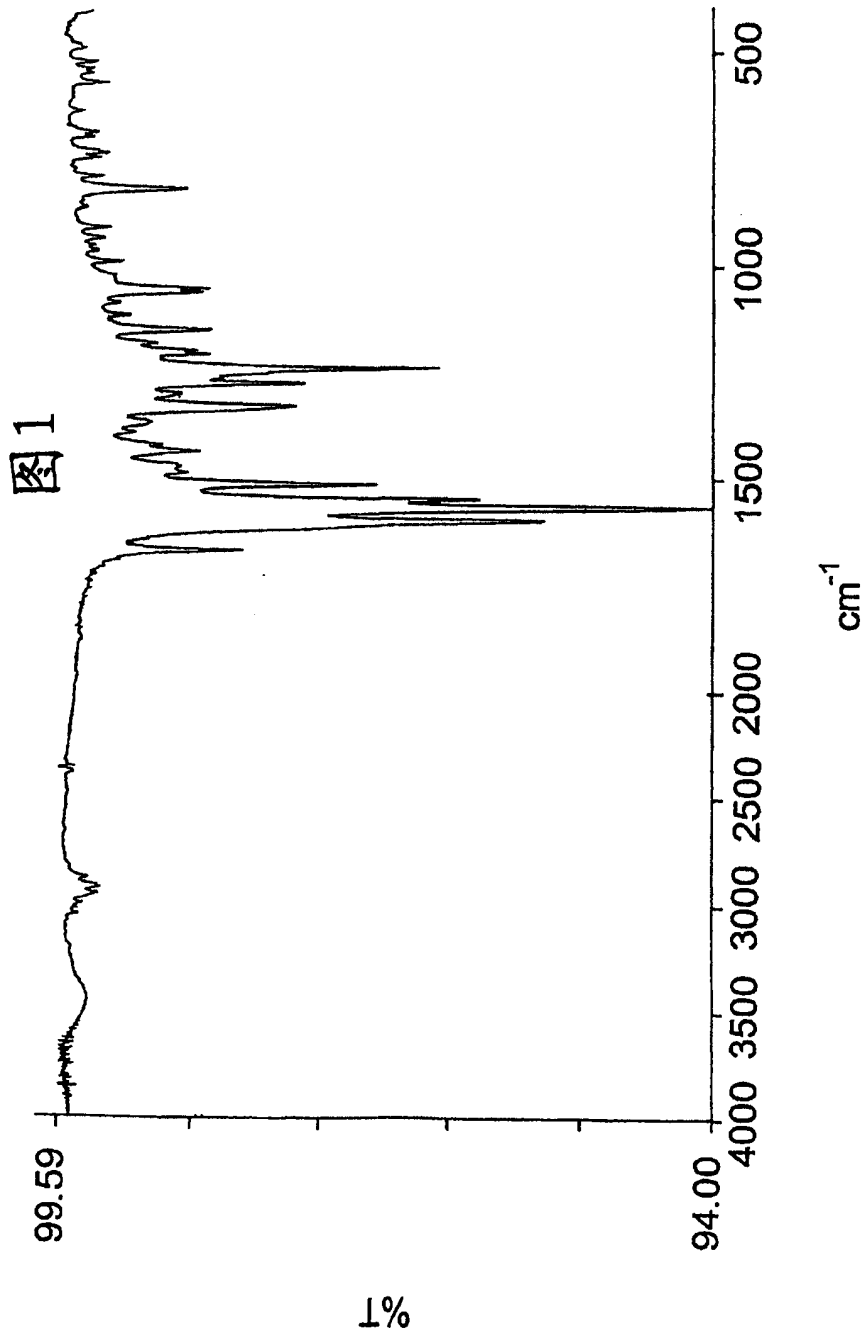
5-(4-(2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮的钠盐(多晶型物 III)

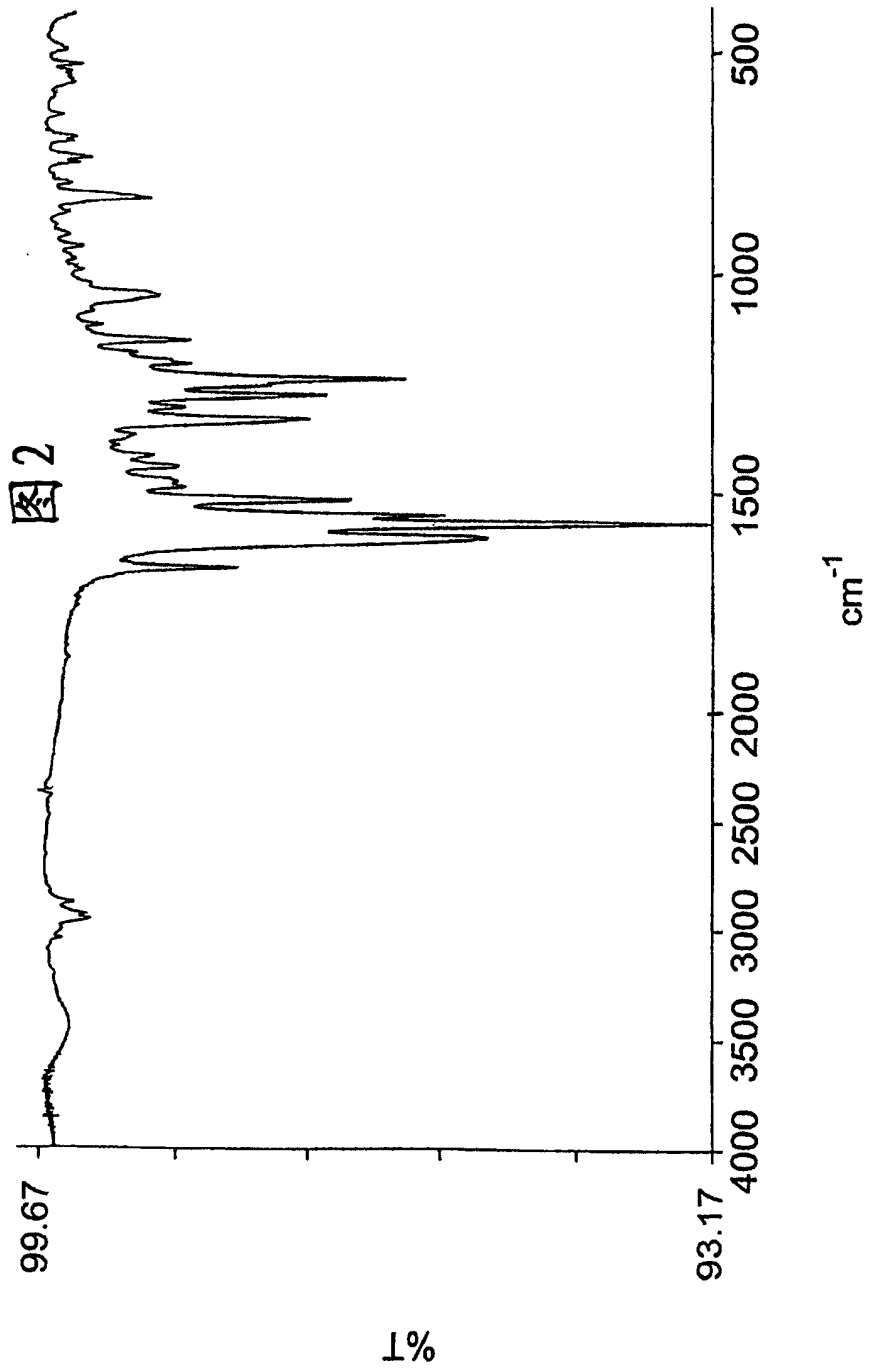
将 0.5 g 实施例 1 得到的产物溶于 0.5ml 水。

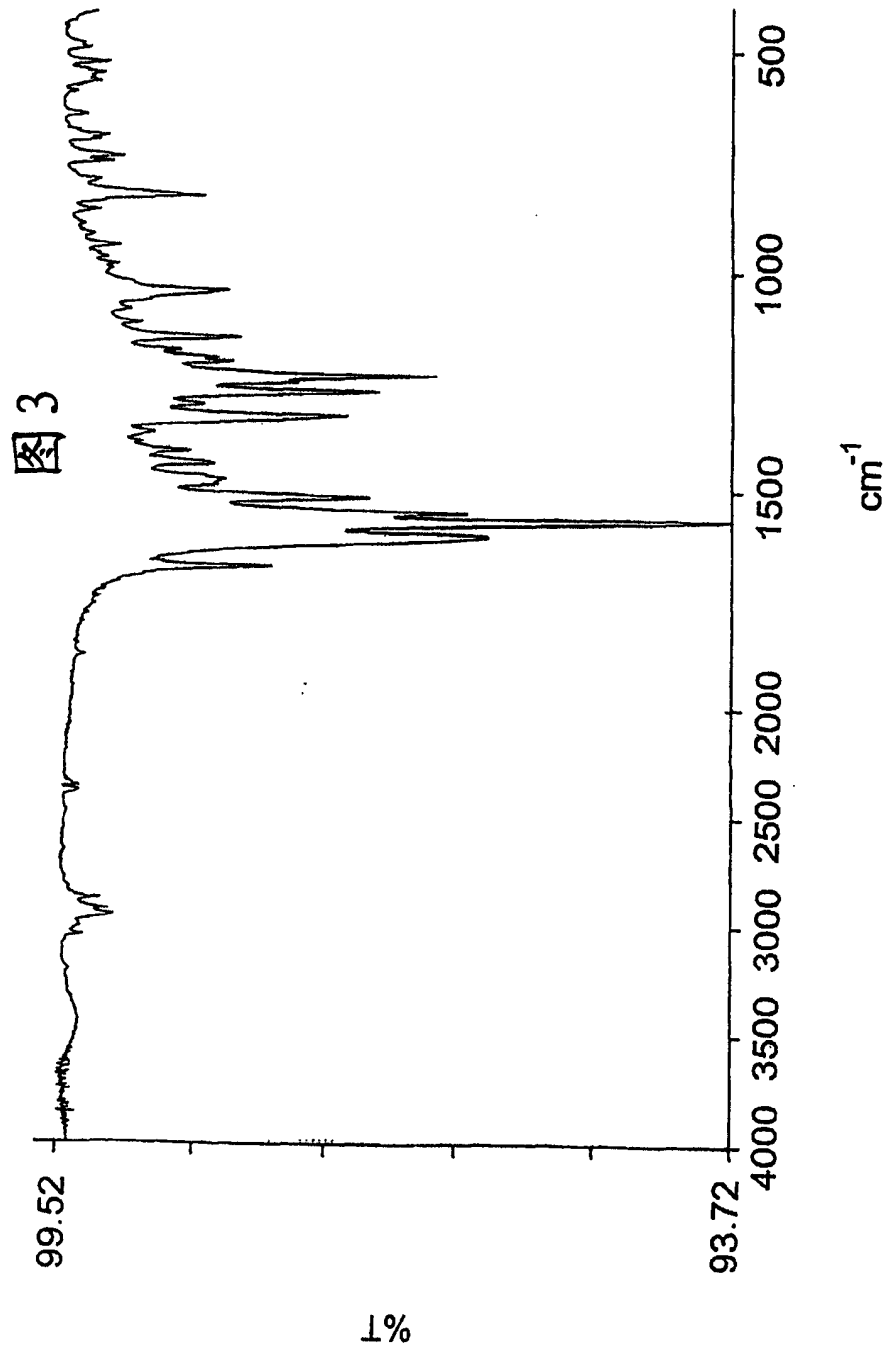
在低压并保持浴温为 70℃ 的条件下除去溶剂得到标题产物。

IR 光谱(KBr): 与图 3 一致。

X-射线光谱: 与多晶型物 III 的衍射图一致。







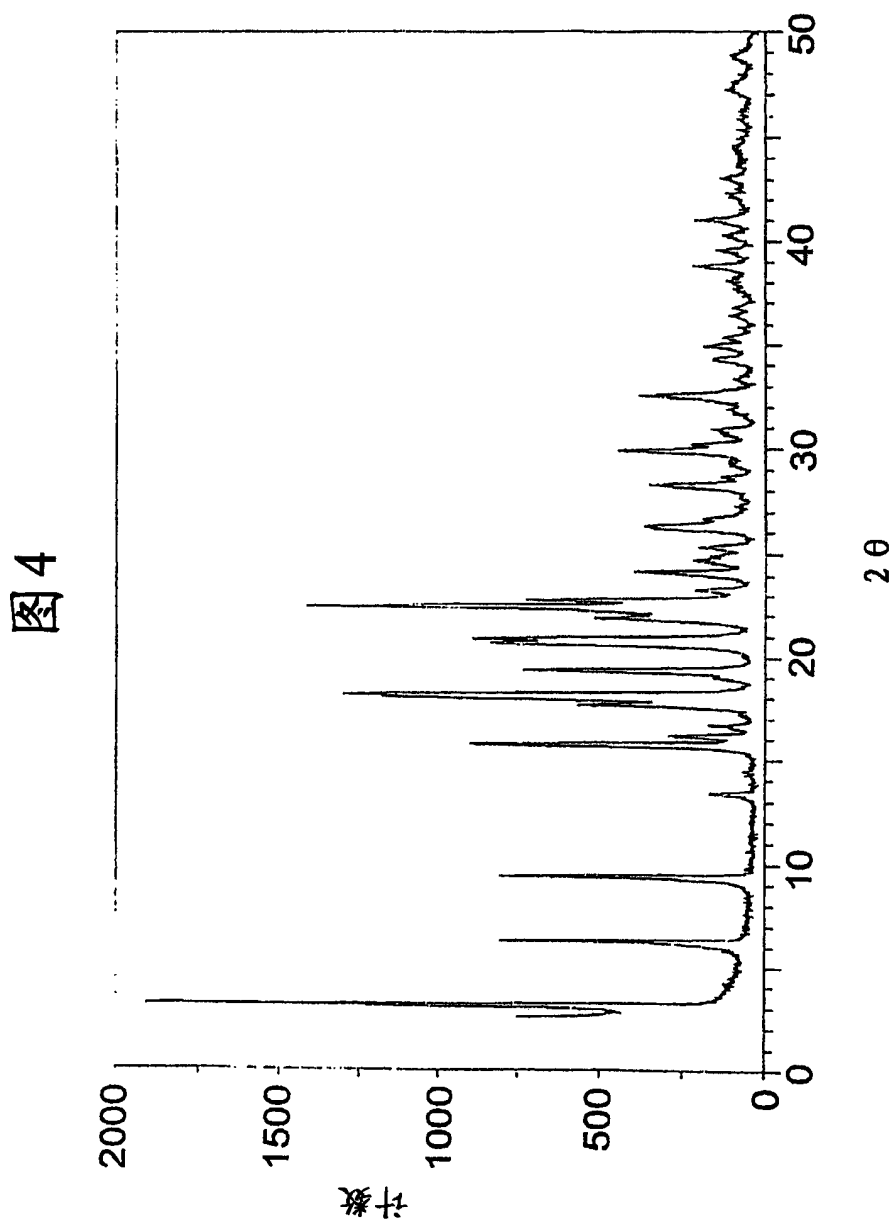


图5

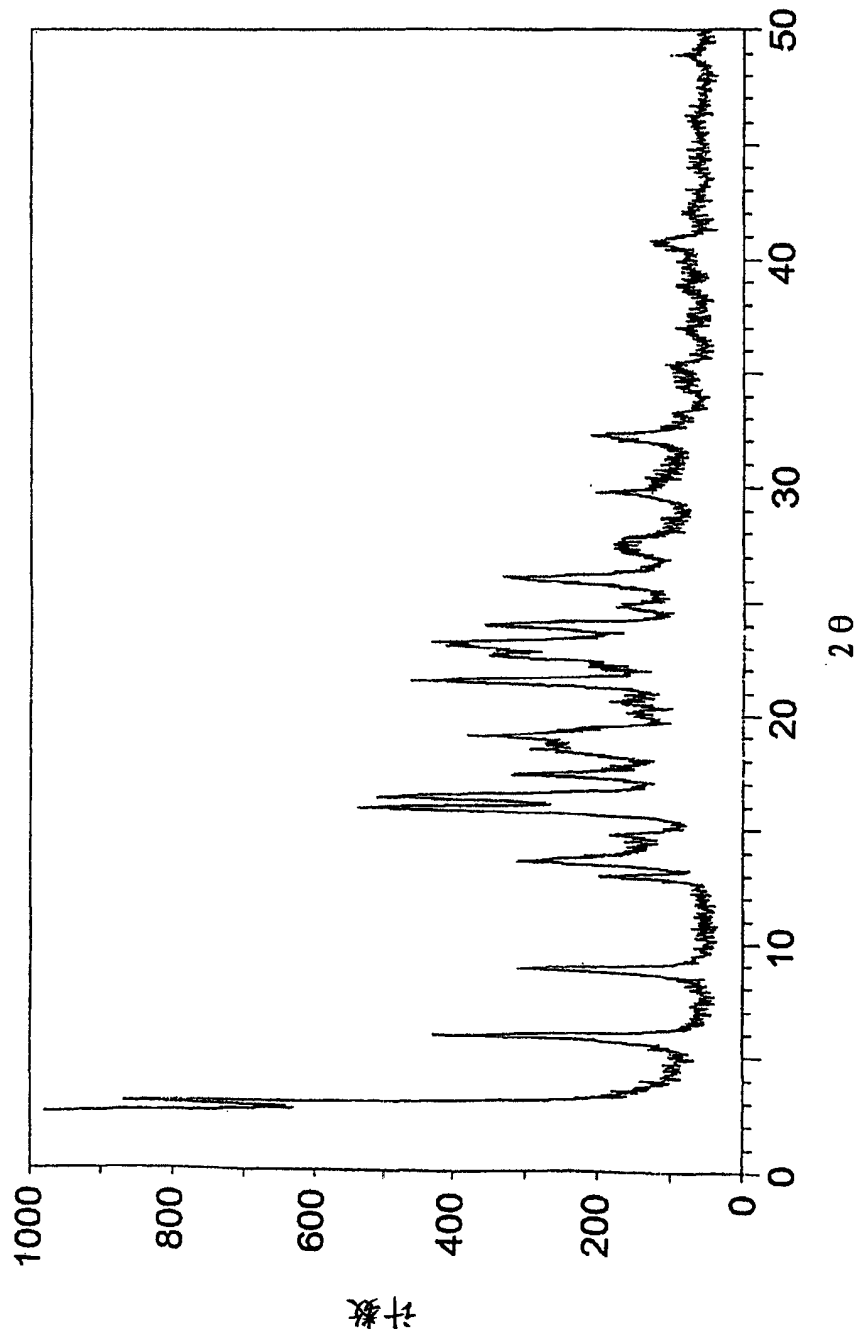


图6

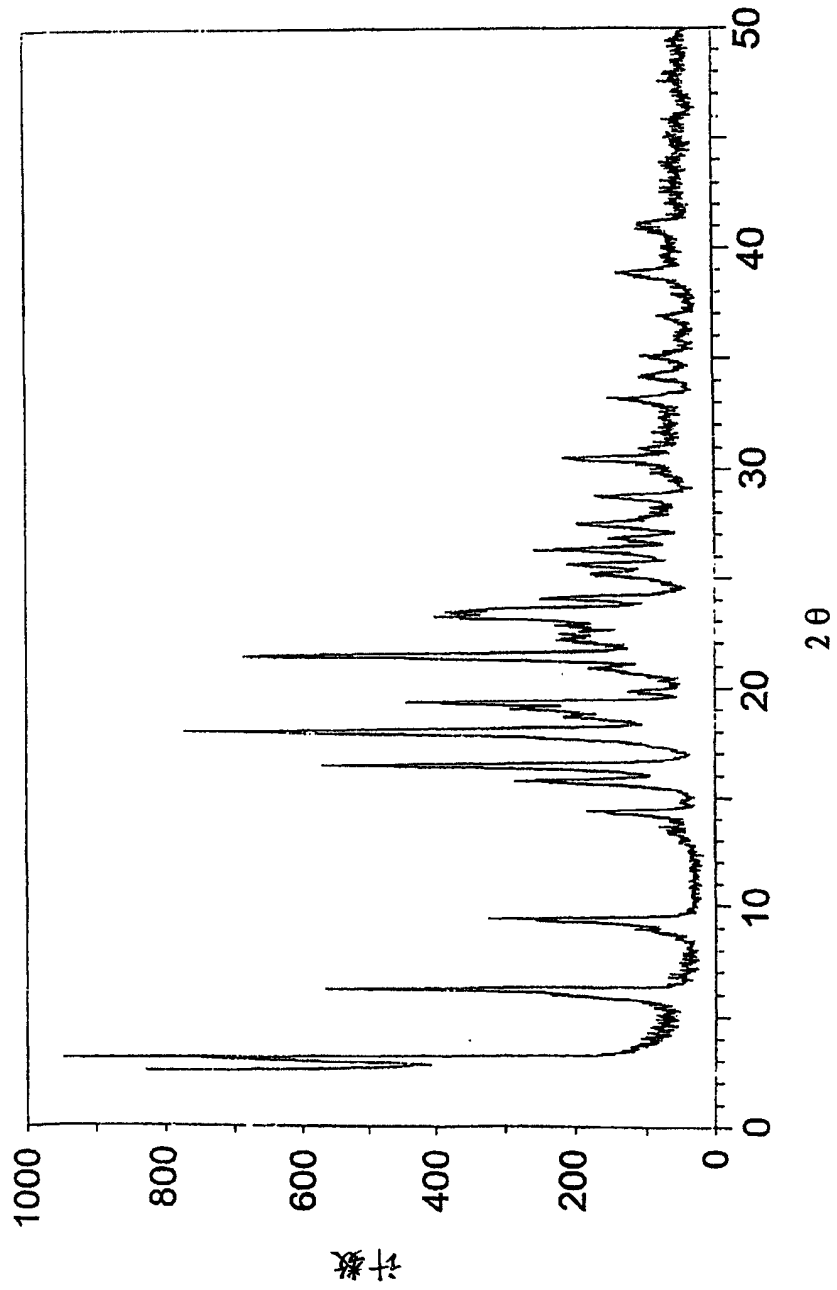
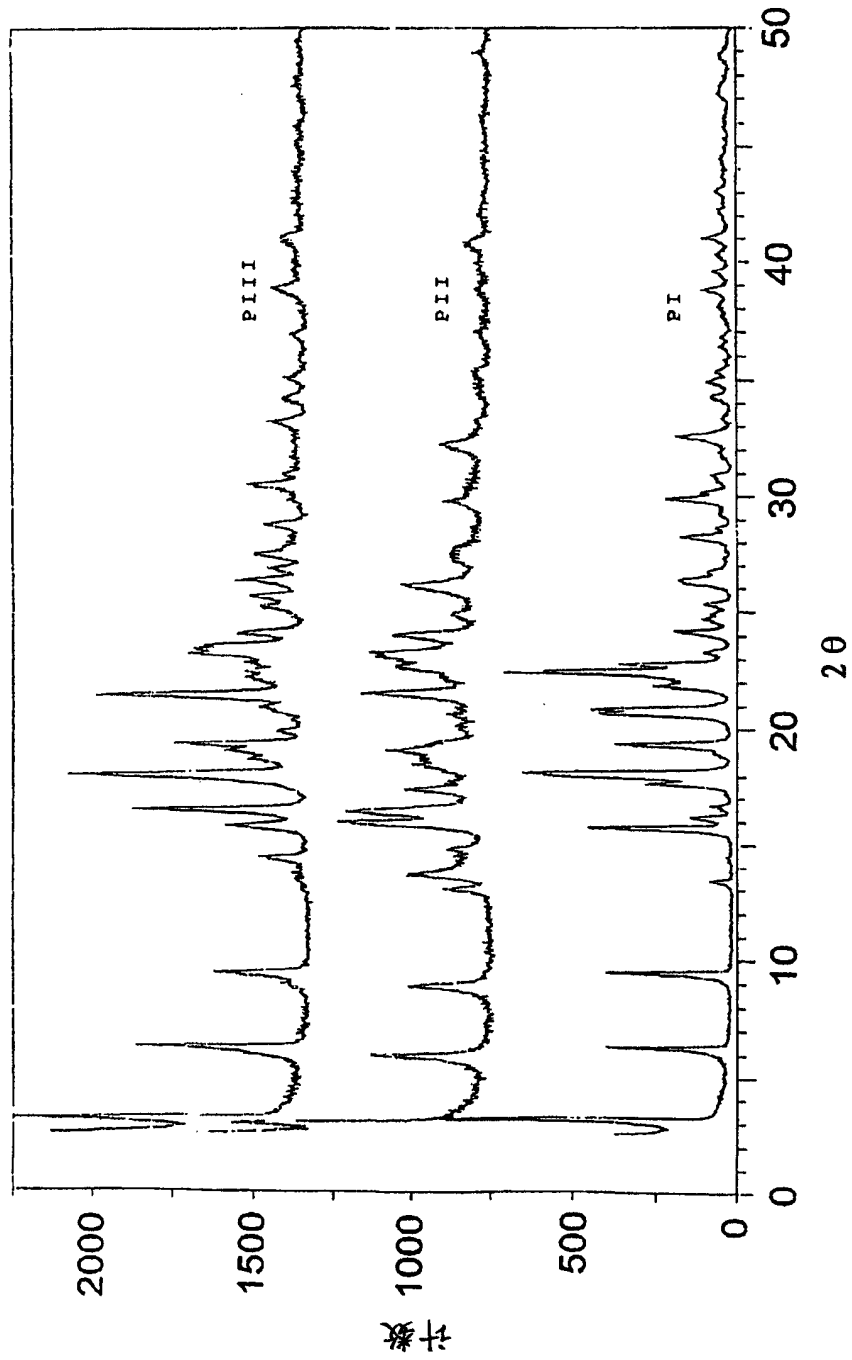


图7



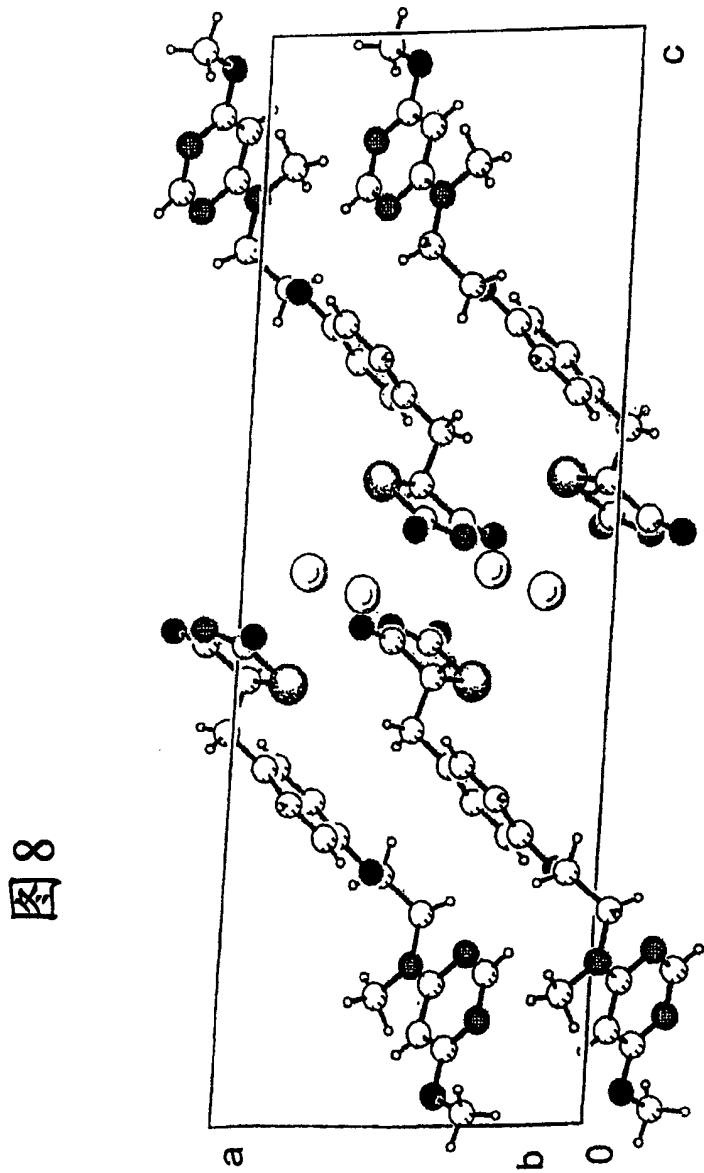


图9

