

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02812226.7

[51] Int. Cl.

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100384841C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/28 (2006.01)

[22] 申请日 2002.6.5 [21] 申请号 02812226.7

[30] 优先权

[32] 2001.6.19 [33] EP [31] 01113647.0

[86] 国际申请 PCT/EP2002/006153 2002.6.5

[87] 国际公布 WO2002/102794 英 2002.12.27

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.18

[73] 专利权人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 A·巴特 B·赫尔弗特

S·诺恩费尔德 H·克尼尔

M·巴特尔斯 S·鲁道夫

H·波切尔

[56] 参考文献

US5532241A 1996.7.2

审查员 赵步真

[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 张 敏

权利要求书 1 页 说明书 40 页 附图 46 页

[54] 发明名称

1 - [4 - (5 - 氰基吡啶 - 3 - 基) 丁基] - 4 -
(2 - 氨基甲酰 - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 哌嗪盐酸
盐的多晶型物

[57] 摘要

本发明涉及新的 1 - [4 - (5 - 氰基吡啶 - 3 - 基) 丁基] - 4 - (2 - 氨基甲酰 - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 哌嗪盐酸盐结晶变型、1 - [4 - (5 - 氰基吡啶 - 3 - 基) 丁基] - 4 - (2 - 氨基甲酰 - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 哌嗪二盐酸盐结晶变型和无定形 1 - [4 - (5 - 氰基吡啶 - 3 - 基) 丁基] - 4 - (2 - 氨基甲酰 - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 哌嗪盐酸盐，它们特别适合于制备固体药物，该药物用于治疗或预防抑郁症、焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、与精神作用物质有关的精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、纤维肌痛、睡眠障碍、精神病样精神障碍、脑梗塞、紧张、高血压治疗中的副作用、脑部病症、慢性疼痛、肢端肥大症、性腺机能减退、继发性经闭、经

前期综合征和不需要的产后泌乳。

1、化合物，它是 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氧基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐脱水物的结晶变型，其 XRD 图数据的特征峰为：

No.	d(Å)	2θ	I/I ₀
1	9,732	9,08	22
2	6,885	12,85	10
3	6,102	14,50	22
4	5,246	16,89	9
5	4,695	18,89	100
6	4,344	20,43	20
7	4,088	21,72	12
8	3,615	24,61	67
9	3,258	27,35	17
10	3,164	28,18	12

2、药物组合物，包含根据权利要求 1 的化合物。

3、根据权利要求 1 的化合物制造药物的用途，该药物用于治疗 and 预防抑郁症、焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、与精神作用物质有关的精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、纤维肌痛、睡眠障碍、精神病样精神障碍、脑梗塞、紧张、高血压治疗中的副作用、脑部病症、慢性疼痛、肢端肥大症、性腺机能减退、继发性经闭、经前期综合征和不需要的产后泌乳。

1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-
苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的多晶型物

发明领域

本发明涉及新颖的化合物、制备它们的方法和它们在治疗医学病症中的用途。

发明背景

从美国专利 US 5,532,241 和 WO 00/72832 已知 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪、它的生理学上可接受的盐 (US 5,532,241 第 7 栏第 30 至 58 行)、可以制备它/它们的方法 (US 5,532,241 实施例 4) 和它们在治疗某些医学病症中的用途。US 5,532,241 的实施例 4 描述了 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备, 首先使 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-羧基苯并呋喃-5-基)-哌嗪与 2-氯-1-甲基吡啶鎓甲磺酸盐在 N-甲基吡咯烷中反应, 然后与干燥的 NH₃ 反应。经过常规的后处理, 得到游离碱 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-羧基苯并呋喃-5-基)-哌嗪。在加热下将 700mg 碱溶于 30ml 2-丙醇, 然后用 0.1n HCl 的 2-丙醇溶液 (Merck-Art. No. 1.00326) 处理, 直至盐酸盐的沉淀完全。滤出沉淀, 用二乙基醚洗涤, 在室温下干燥, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐, 熔点 269-272°C。该文献在别处没有清楚地教导将会生成 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的新晶型或不同晶型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的新溶剂化物或水合物的方法的任何替代途径或改进。前面熔点为 269-272°C 的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐是无定形 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐、结晶的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃

-5-基)-哌嗪盐酸盐与游离碱 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪的混合物。

药物化合物的某些结晶性、即形态学形态可能有助于开发适合的剂型，因为如果形态学形态在临床和稳定性研究中没有保持恒定，所使用或测量的确切剂量可能在两个批次之间没有可比性。一旦制备了有实用性的化合物，重要的是认识在每种剂型中所呈现的形态学形态，以确保制备方法使用同一种形态，在每份剂量中包括等量药物。因此，势在必行的是确保单一形态学形态或一些已知形态学形态的组合是存在的。另外，某些形态学形态可能表现增强了的热力学稳定性，可能比其他形态学形态更适合于包括在药物制剂中。

发明概述

现已发现制备 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的纯晶体的方法。此外，已经惊人地发现 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪二盐酸盐、六种（五种 + 二盐酸盐 XIII）新的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐形态、三种新的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐水合物形态、六种新的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐溶剂化物形态和纯的无定形 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐以及它们的制备方法。这些形态在下文中分别被称为 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XIII、XIV、XV 和 XVI。在本说明书中，术语“形态”一般用作术语“变型”或“结晶变型”的同义词。

因此，本发明提供 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐溶剂化物的结晶变型(crystalline modifications)和它们治疗与预防抑郁症、焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、与精神作用物质有关的精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、纤维肌痛、睡眠障碍、精神病样精神障碍、脑梗塞、紧张、高血压治疗中的副作用、脑部病症、慢性疼痛、肢端肥大症、性腺机能减退、继

发性经闭、经前期综合征和不需要的产后泌乳的用途。

本发明此外提供 1-[4-(5-氟基吲哚-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐水合物的结晶变型和它们治疗与预防抑郁症、焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、与精神作用物质有关的精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、纤维肌痛、睡眠障碍、精神病样精神障碍、脑梗塞、紧张、高血压治疗中的副作用、脑部病症、慢性疼痛、肢端肥大症、性腺机能减退、继发性经闭、经前期综合征和不需要的产后泌乳的用途。

本发明还提供 1-[4-(5-氟基吲哚-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐脱水物的结晶变型和它们治疗与预防抑郁症、焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、与精神作用物质有关的精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、纤维肌痛、睡眠障碍、精神病样精神障碍、脑梗塞、紧张、高血压治疗中的副作用、脑部病症、慢性疼痛、肢端肥大症、性腺机能减退、继发性经闭、经前期综合征和不需要的产后泌乳的用途。

本发明另外涉及 1-[4-(5-氟基吲哚-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪二盐酸盐的结晶变型和它治疗与预防抑郁症、焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、与精神作用物质有关的精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、纤维肌痛、睡眠障碍、精神病样精神障碍、脑梗塞、紧张、高血压治疗中的副作用、脑部病症、慢性疼痛、肢端肥大症、性腺机能减退、继发性经闭、经前期综合征和不需要的产后泌乳的用途。

本发明另外涉及纯的无定形 1-[4-(5-氟基吲哚-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐和它治疗与预防抑郁症、焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、与精神作用物质有关的精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、纤维肌痛、睡眠障碍、精神病样精神障碍、脑梗塞、紧张、高血压治疗中的副作用、脑部病症、慢性疼痛、肢端肥大症、性腺机能减退、继发性经闭、经前期综合征和不需要的产后泌乳的用途。

附图的简要说明

- 图 1 是 I 型的 IR 吸收光谱。
图 2 是 II 型的 IR 吸收光谱。
图 3 是 XV 型的 IR 吸收光谱。
图 4 是 XI 型的 IR 吸收光谱。
图 5 是 XIV 型的 IR 吸收光谱。
图 6 是 V 型的 IR 吸收光谱。
图 7 是 VI 型的 IR 吸收光谱。
图 8 是 VIII 型的 IR 吸收光谱。
图 9 是 IV 型的 IR 吸收光谱。
图 10 是 III 型的 IR 吸收光谱。
图 11 是 VII 型的 IR 吸收光谱。
图 12 是 I 型的 X-射线衍射图。
图 13 是 II 型的 X-射线衍射图。
图 14 是 XV 型的 X-射线衍射图。
图 15 是 X 型的 X-射线衍射图。
图 16 是 XI 型的 X-射线衍射图。
图 17 是 XIV 型的 X-射线衍射图。
图 18 是 V 型的 X-射线衍射图。
图 19 是 VI 型的 X-射线衍射图。
图 20 是 VIII 型的 X-射线衍射图。
图 21 是 IV 型的 X-射线衍射图。
图 22 是 III 型的 X-射线衍射图。
图 23 是 VII 型的 X-射线衍射图。
图 24 是 IX 型的 X-射线衍射图。
图 25 是 XIII 型的 X-射线衍射图。
图 26 是 XVI 型的 X-射线衍射图。
图 27 是 III、IV 和 VII 型的能量/温度图。
图 28 是 I 型的热分析图。

- 图 29 是 II 型的热分析图。
图 30 是 III 型的热分析图。
图 31 是 IV 型的热分析图。
图 32 是 V 型的热分析图。
图 33 是 VI 型的热分析图。
图 34 是 VII 型的热分析图。
图 35 是 VIII 型的热分析图。
图 36 是 IX 型的热分析图。
图 37 是 XI 型的热分析图。
图 38 是 XIV 型的热分析图。
图 39 是 XV 型的热分析图。
图 40 是 XIV 型的拉曼光谱。
图 41 是 XI 型的拉曼光谱。
图 42 是 V 型的拉曼光谱。
图 43 是 IV 型的拉曼光谱。
图 44 是 III 型的拉曼光谱。
图 45 是 II 型的拉曼光谱。
图 46 是 I 型的拉曼光谱。

发明的详细说明

现已发现, 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并咪唑-5-基)-咪唑盐酸盐能够生成溶剂化物的结晶变型。这类溶剂化物的实例包括水的溶剂化物; 醇的溶剂化物, 例如甲醇、乙醇、丙-1-醇或丙-2-醇; 有机酯的溶剂化物, 例如乙酸乙酯; 腈的溶剂化物, 例如乙腈; 酮的溶剂化物, 例如丙酮和丁酮; 醚的溶剂化物, 例如四氢呋喃; 氯代烃的溶剂化物, 例如氯仿; 和烃的溶剂化物, 例如正庚烷或甲苯。优选的溶剂化物是与极性溶剂形成的, 优选水、醇、有机酯、腈、酮和醚。

优选地, 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并咪唑-5-基)-咪唑盐酸盐与丙酮、四氢呋喃、甲醇、乙酸乙酯或正庚烷生成溶剂化

物的结晶变型，这意味着所结合的溶剂与 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐一起构成晶体结构。溶剂与 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐的摩尔比可以各不相同，这是本领域技术人员已知的。优选地，摩尔比在 0.25:1 至 2.5:1 之间，更优选地在 0.5:1 至 1:1 之间，最优选 1:1（正庚烷溶剂化物 1/15:1）。

应当理解的是，本发明的溶剂化物可能含有未结合的水，也就是不是结晶水的水。

优选的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐溶剂化物的形态包括：

a) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐与丙酮的溶剂化物 I 型（如下文所定义的）；

b) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢咪唑的溶剂化物 II 型（如下文所定义的）；

c) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢咪唑的溶剂化物 XV 型（如下文所定义的）；

d) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢咪唑的溶剂化物 X 型（如下文所定义的）；

e) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐与甲醇的溶剂化物 XI 型（如下文所定义的）；

f) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐与正庚烷的溶剂化物 XIV 型（如下文所定义的）。

一般而言，本发明的具体结晶形态具有某些优于按照 US 5,532,241 所得产物的优点。其中，最重要的优点是：

降低了吸湿性，

在压片过程中具有更好的压缩性，

延长了保存期限，

具有更好的热力学稳定性，也就是对抗热和湿度的稳定性，

具有更好的对日光、即 UV 光的耐受性，

增加了堆积密度,
提高了溶解度,
在两个批次之间保持恒定的生物利用度特征,
在压片过程中具有更好的流动与操控性质,
提高了颜色稳定性,
在制备过程中具有更好的过滤性质。

因此, 利用本发明的结晶形态, 有可能得到盖仑制剂, 提高了两个批次之间的均质性、稳定性、纯度和均匀性。

根据本发明的 I 型具有图 1 所示特征性 IR 吸收光谱和图 12 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计(Bruker AXS D5000)按透过模式(Cu K α 1, PSD)测量的。IR 吸收光谱是在 Bruker IFS48 上、在 $4000 - 400\text{cm}^{-1}$ 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2cm^{-1} 。样品的制备一般是进行 KBr 压片。光谱另外含有 1709cm^{-1} 的特异性丙酮吸收峰。

借助热分析, 在 30 至 350°C 的范围内测量, 可以进一步表征 I 型。图 28 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920)和 TGA (TA Instruments TGA 2950)测量结果。I 型在 50°C 与 180°C 之间显示去溶剂化过程。热重量分析显示 10 重量%至 11 重量%丙酮的存在 (1:1 溶剂化物的理论值为 10.82 重量%)。DSC 测量结果表明在 200°C 与 260°C 之间相变为 VII 型。热分析表明所得 VII 型在 280°C 与 290°C 之间融化。丙酮与 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐在所述结晶变型中的摩尔比为 1:1, 这意味着本发明化合物的 I 型结晶变型是 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐一丙酮化物。

本发明还提供制备根据本发明的上述 I 型的方法, 包含:

- (1)将 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪分散在丙酮中,
- (2)在 30°C 与丙酮的沸点之间, 优选在 40°C 与 50°C 之间温度下, 加入 1N 盐酸, 转化 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-

基)-哌嗪碱为盐酸盐,

(3)在室温下沉淀出 I 型,

(4)借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐丙酮化物, 在室温真空中干燥。

作为替代选择, I 型可以根据这样的方法制备, 包括:

(1)将 III 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐悬浮在丙酮中, III 型在后面将有详细描述,

(2)在室温下搅拌几小时或几天, 优选 10 至 20 天,

(3)借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的溶剂化物, 在室温真空中干燥。

根据本发明的 II 型具有图 2 所示特征性 IR 吸收光谱和图 13 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计(Bruker AXS D5000)按透过模式(Cu K α 1, PSD)测量的。IR 吸收光谱是在 Bruker IFS48 上、在 $4000 - 400\text{cm}^{-1}$ 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2cm^{-1} 。图中所示光谱是转化为透过率的。

借助热分析, 在 30 至 350°C 的范围内测量, 可以进一步表征 II 型。图 29 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920)和 TGA (TA Instruments TGA 2950)测量结果。II 型在 120°C 与 180°C 之间显示去溶剂化过程。热重量分析显示 13 重量%至 14 重量% THF 的存在(1:1 溶剂化物的理论值为 13.11 重量%)。DSC 测量结果表明在 200°C 与 260°C 之间相变为 VII 型。热分析表明所得 VII 型在 280°C 与 290°C 之间融化。四氢呋喃与 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在所述结晶变型中的摩尔比为 1:1, 这意味着本发明化合物的 II 型结晶变型是 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的一溶剂化物。

本发明还提供制备根据本发明的上述 II 型的方法, 包含:

(1)将 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪分散在四氢呋喃中,

(2)加入 1N 盐酸, 转化 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并

呋喃-5-基)-哌嗪碱为盐酸盐, 温度在 10°C 与 60°C 之间, 优选在 20°C 与 30°C 之间,

(3)在-10°C 与 10°C 之间沉淀出 II 型,

(4)借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的溶剂化物, 在室温真空中干燥。

作为替代选择, II 型可以根据这样的方法制备, 包括:

(1)将 III 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐悬浮在四氢呋喃中, III 型在后面将有详细描述,

(2)在室温下搅拌几小时或几天, 优选 15 至 30 天,

(3)借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐丙酮化物, 在室温真空中干燥。

根据本发明的 XV 型具有图 3 所示特征性 IR 吸收光谱和图 14 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS D5000)按透过模式(Cu K α 1, PSD)测量的。IR 吸收光谱是在 Bruker IFS48 上、在 4000 - 400cm⁻¹ 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2cm⁻¹。图中所示光谱是转化为透过率的。

借助热分析, 在 30 至 350°C 的范围内测量, 可以进一步表征 XV 型。图 39 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920)和 TGA (TA Instruments TGA 2950)测量结果。XV 型在 75°C 与 180°C 之间显示去溶剂化过程。热重量分析显示 13 重量%至 14 重量% THF 的存在(1:1 溶剂化物的理论值为 13.11 重量%)。DSC 测量结果表明在 200°C 与 260°C 之间相变为 VII 型。热分析表明 VII 型在 280°C 与 290°C 之间熔化。四氢呋喃与 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在所述结晶变型中的摩尔比为 1:1, 这意味着本发明化合物的 XV 型结晶变型是 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的一溶剂化物。

本发明还提供制备根据本发明的上述 XV 型的方法, 包含:

(1)将 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪分散在四氢呋喃中,

(2)加入 1N 盐酸, 转化 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪碱为盐酸盐, 温度在 -10°C 与 10°C 之间, 优选在 -5°C 与 $+5^{\circ}\text{C}$ 之间,

(3)在室温下沉淀出 XV 型,

(4)借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的溶剂化物, 在室温真空中干燥。

根据本发明的 X 型具有图 15 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计(Bruker AXS D5000)按透过模式($\text{Cu K}\alpha 1$, PSD)测量的。

四氢呋喃与 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在所述结晶变型中的摩尔比为 0.5:1, 这意味着本发明化合物的 X 型结晶变型是 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的半溶剂化物。

本发明还提供制备根据本发明的上述 X 型的方法, 包含:

(1)将 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪分散在四氢呋喃中,

(2)加入 1N 盐酸, 转化 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪碱为盐酸盐, 温度在 10°C 与 40°C 之间, 优选在 20°C 与 30°C 之间,

(3)在室温下沉淀出 X 型,

(4)借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的溶剂化物, 在最高 80°C 的温度下干燥。

根据本发明的 XI 型具有图 4 所示特征性 IR 吸收光谱和图 16 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计(Bruker AXS D5000)按透过模式($\text{Cu K}\alpha 1$, PSD)测量的。IR 吸收光谱是在 Bruker IFS48 上、在 $4000 - 400\text{cm}^{-1}$ 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2cm^{-1} 。图中所示光谱是转化为透过率的。

借助热分析, 在 30 至 350°C 的范围内测量, 可以进一步表征 XI

型。图 37 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920) 和 TGA (TA Instruments TGA 2950) 测量结果。XI 型在 75°C 与 150°C 之间显示去溶剂化过程。热重量分析显示 6 重量%至 7 重量%甲醇的存在 (1:1 溶剂化物的理论值为 6.28 重量%)。DSC 测量结果表明在 200°C 与 260°C 之间相变为 VII 型。热分析表明所得 VII 型在 280°C 与 290°C 之间熔化。甲醇与 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在所述结晶变型中的摩尔比为 1:1, 这意味着本发明化合物的 XI 型结晶变型是 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与甲醇的一溶剂化物。

本发明还提供制备根据本发明的上述 XI 型的方法, 包括:

- (1) 将 VI 型 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐悬浮在甲醇中, VI 型在后面将有详细描述, 温度在 55°C 与甲醇的沸点之间,
- (2) 冷却反应混合物至 -40°C 与 -10°C 之间的温度, 优选至 -30°C,
- (3) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐甲醇化物, 在室温真空中干燥。

根据本发明的 XIV 型具有图 5 所示特征性 IR 吸收光谱和图 17 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS D5000) 按透过模式 (Cu K α 1, PSD) 测量的。IR 吸收光谱是在 Bruker IFS48 上、在 4000 - 400 cm^{-1} 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2 cm^{-1} 。图中所示光谱是转化为透过率的。

借助热分析, 在 30 至 350°C 的范围内测量, 可以进一步表征 XIV 型。图 38 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920) 和 TGA (TA Instruments TGA 2950) 测量结果。XIV 型在 75°C 与 150°C 之间显示去溶剂化过程。热重量分析显示 1 重量%至 3 重量%正庚烷的存在 (15:1 溶剂化物的理论值为 1.37 重量%, 10:1 溶剂化物的理论值为 2.05 重量%)。正庚烷与 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在所述结晶变型中的摩尔比在 1:10 与 1:15 之间, 这意味着本发明化合物的 XIV 型结晶变型是 1-[4-(5-氟基咪唑-3-

基)-丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与正庚烷的溶剂化物。DSC 测量结果表明在 80°C 与 120°C 之间和 200°C 与 260°C 之间有相变。热分析表明所得 VII 型在 280°C 与 290°C 之间熔化。

本发明还提供制备根据本发明的上述 XIV 型的方法，包括：

- (1) 将 III 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐悬浮在正庚烷中，III 型在后面将有详细描述，
- (2) 在室温下搅拌几小时或几天，优选 15 至 30 天，
- (3) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与正庚烷的溶剂化物，在室温真空中干燥。

另外，已经发现 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐能够生成水合物的结晶变型。优选地，水与 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的摩尔比在 0.25:1 至 2.5:1 之间，更优选地在 0.5:1 至 1:1 之间，最优选为 1:1。

应当理解，本发明的水合物可能含有未结合的水，也就是不是结晶水的水。

优选的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐水合物的形态包括：

- a) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐一水合物 V 型（如下文所定义的）；
- b) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 VI 型（如下文所定义的）；
- c) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐半水合物 VIII 型（如下文所定义的）。

根据本发明的 V 型具有图 6 所示特征性 IR 吸收光谱和图 18 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计(Bruker AXS D5000)按透过模式(Cu K α 1, PSD)测量的。IR 吸收光谱是在 Bruker IFS48 上、在 4000 - 400 cm^{-1} 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2 cm^{-1} 。样品的制备一般是进行 KBr 压片。

借助热分析, 在 30 至 350°C 的范围内测量, 可以进一步表征 V 型。图 32 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920) 和 TGA (TA Instruments TGA 2950) 测量结果。V 型在 25°C 与 100°C 之间显示脱水过程。热重量分析显示 3 重量%至 4 重量%水的存在 (1:1 溶剂化物的理论值为 3.63 重量%)。DSC 测量结果表明在 200°C 与 260°C 之间相变为 VII 型。热分析表明所得 VII 型在 280°C 与 290°C 之间熔化。

根据本发明的 V 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐一水合物在其高湿度条件下的溶解度方面具有惊人的优点。所得到的根据本发明的 V 型是无色固体物质, 为充分确定的晶体形式。

本发明还提供制备根据本发明的上述 V 型的方法, 包括:

- (1) 将 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐分散在四氢咪唑中,
- (2) 向盐酸盐加入含水盐酸, 转化 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪碱为盐酸盐,
- (3) 在室温下沉淀出 V 型,
- (4) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐一水合物, 在室温真空中干燥。

作为替代选择, V 型还可以根据这样的方法制备, 包括:

- (1) 在 5 至 10 倍量水中搅拌 IV 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐, IV 型在后面将有详细描述,
- (3) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐一水合物, 在室温真空中干燥, 直至 V 型一水合物的生成, 没有过量的水。

作为替代选择, V 型还可以根据这样的方法制备, 包括:

- (1) 在水中搅拌 XIII 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪二盐酸盐, XIII 型在后面将有详细描述,
- (3) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐一水合物, 在室温真空中干燥。

根据本发明的 VI 型具有图 7 所示特征性 IR 吸收光谱和图 19 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS D5000) 按透过模式 (Cu K α 1, PSD) 测量的。IR 吸收光谱是在 Bruker IFS48 上、在 $4000 - 400\text{cm}^{-1}$ 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2cm^{-1} 。样品的制备一般是进行 KBr 压片。

借助热分析, 在 30 至 350°C 的范围内测量, 可以进一步表征 VI 型。图 33 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920) 和 TGA (TA Instruments TGA 2950) 测量结果。VI 型在 25°C 与 100°C 之间显示脱水过程。热重量分析显示 6 重量%至 7 重量%水的存在 (1:1.75 溶剂化物的理论值为 6.19 重量%)。DSC 测量结果表明在 200°C 与 260°C 之间相变为 VII 型。热分析表明所得 VII 型在 280°C 与 290°C 之间熔化。

本发明还提供制备根据本发明的上述 VI 型的方法, 包括:

- (1) 在水中搅拌 IV 型 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐, IV 型在后面将有详细描述, 其中盐与水的相对比例在 1:5 与 1:10 之间,
- (3) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐倍半水合物, 在室温真空中干燥。

作为替代选择, VI 型可以根据这样的方法制备, 包括:

- (1) 在水中搅拌上述 II 型 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐一小时,
- (3) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐倍半水合物, 在室温真空中干燥。

根据本发明的 VIII 型具有图 8 所示特征性 IR 吸收光谱和图 20 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS D5000) 按透过模式 (Cu K α 1, PSD) 测量的。IR 吸收光谱是在 Bruker IFS48 上、在 $4000 - 400\text{cm}^{-1}$ 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2cm^{-1} 。样品的制备一般是进行 KBr 压片。

借助热分析, 在 30 至 350°C 的范围内测量, 可以进一步表征 VIII

型。图 35 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920) 和 TGA (TA Instruments TGA 2950) 测量结果。VIII 型在 25°C 与 125°C 之间显示脱水过程。热重量分析显示 1 重量%至 2 重量%水的存在 (1:0.5 溶剂化物的理论值为 1.85 重量%)。DSC 测量结果表明所得 IX 型在 268°C 左右熔化。热分析表明所得 VII 型在 280°C 与 290°C 之间熔化。

本发明还提供制备根据本发明的上述 VIII 型的方法, 包括:

- (1) 在水中搅拌上述 VI 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐达 12 小时以上,
- (2) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐半水合物, 在室温真空中干燥。

作为替代选择, VIII 型可以根据这样的方法制备, 包括:

- (1) 在水中搅拌上述 II 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 12 小时,
- (2) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐半水合物, 在室温真空中干燥。

另外, 已经发现 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐生成脱水物(anhydrides)的结晶变型。

应当认为, 本发明的脱水物可能含有未结合的水, 也就是不是结晶水的水。

优选的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐脱水物的形态包括:

- a) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 IV 型 (如下文所定义的);
- b) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 III 型 (如下文所定义的);
- c) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 VII 型 (如下文所定义的);
- d) 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 IX 型 (如下文所定义的)。

根据本发明的 IV 型具有图 9 所示特征性 IR 吸收光谱和图 21 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS D5000) 按透过模式 (Cu K α 1, PSD) 测量的。IR 吸收光谱是在 Bruker IFS48 上、在 $4000 - 400\text{cm}^{-1}$ 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2cm^{-1} 。样品的制备一般是进行 KBr 压片。

借助热分析, 在 30 至 350°C 的范围内测量, 可以进一步表征 IV 型。图 31 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920) 和 TGA (TA Instruments TGA 2950) 测量结果。DSC 测量结果表明在 200°C 与 260°C 之间相变为 VII 型。热分析表明所得 VII 型在 280°C 与 290°C 之间熔化。

由于它的结晶性质, 根据本发明的 IV 型 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐在其溶解度和在药学加工成固体剂型方面具有惊人的优点。IV 型在水中的溶解度为 $0.328\mu\text{g/ml}$ 。所得到的根据本发明的 IV 型是无色固体物质, 为充分确定的晶体形式。

如图 27 所示, 在较高的温度下, 例如 $>100^\circ\text{C}$, IV 型是最稳定的形态。

本发明还提供制备根据本发明的上述 IV 型的方法, 包含:

- (1) 将 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪分散在四氢咪唑中,
- (2) 在 20 与 30°C 之间的温度下加入含水盐酸, 转化 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪碱为盐酸盐,
- (3) 在室温下沉淀出 V 型,
- (4) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐一水合物 V 型,
- (5) 在 85 至 90°C 真空中干燥 V 型, 得到 IV 型。

作为替代选择, IV 还可以根据这样的方法制备, 包括:

- (1) 在 55 与 65°C 之间的温度下干燥 XI 型 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐一甲醇化物, 得到 IV 型。

这种特定的多晶型物形态（本文称为“IV型”）具有优于其他结晶形态的性质，更适合于包括在药物制剂中。

根据本发明的 III 型具有图 10 所示特征性 IR 吸收光谱和图 22 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS D5000) 按透过模式 (Cu K α 1, PSD) 测量的。IR 吸收光谱是在 Bruker IFS48 上、在 4000 - 400cm⁻¹ 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2cm⁻¹。样品的制备一般是进行 KBr 压片。

借助热分析，在 30 至 350°C 的范围内测量，可以进一步表征 III 型。图 30 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920) 和 TGA (TA Instruments TGA 2950) 测量结果。DSC 测量结果表明在 200°C 与 260°C 之间相变为 VII 型。热分析表明所得 VII 型在 280°C 与 290°C 之间熔化。

由于它的结晶性质，根据本发明的 III 型 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐在室温下是最稳定的形态，这意味在室温下热力学稳定的形态（图 27）。所得到的根据本发明的 III 型是无色固体物质，为充分确定的晶体形式。

本发明还提供制备根据本发明的上述 III 型的方法，包括：

- (1) 将 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪分散在四氢咪唑中，
- (2) 加入 1N 盐酸，转化 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪碱为盐酸盐，温度在 10°C 与 40°C 之间，优选地在 20°C 与 30°C 之间，
- (3) 在室温下沉淀出 II 型，
- (4) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并咪唑-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢咪唑的溶剂化物，
- (5) 在至少 100°C 的真空中干燥 II 型，得到 III 型。

根据本发明的 VII 型具有图 11 所示特征性 IR 吸收光谱和图 23 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS D5000) 按透过模式 (Cu K α 1, PSD) 测量的。IR 吸收光谱

是在 Bruker IFS48 上、在 $4000 - 400\text{cm}^{-1}$ 的光谱范围内测量的。光谱分辨率为 2cm^{-1} 。样品的制备一般是进行 KBr 压片。

借助热分析，在 30 至 350°C 的范围内测量，可以进一步表征 VII 型。图 34 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920) 和 TGA (TA Instruments TGA 2950) 测量结果。DSC 测量结果表明纯 VII 型的熔点为 288°C 。

VII 型是根据本发明的 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的高温形态。所得到的根据本发明的 VII 型是无色固体物质，为充分确定的晶体形式。

本发明还提供制备根据本发明的上述 VII 型的方法，包括：

(1) 在至少 200°C 的温度下，优选 250°C ，使上述 IV 型 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐回火 30 分钟。

根据本发明的 IX 型具有图 24 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS D5000) 按透过模式 ($\text{Cu K}\alpha 1$, PSD) 测量的。

借助热分析，在 30 至 350°C 的范围内测量，可以进一步表征 IX 型。图 36 显示 DSC (TA Instruments DSC 2920) 和 TGA (TA Instruments TGA 2950) 测量结果。DSC 测量结果表明 IX 型在 267°C 下熔化，然后重结晶为 VII 型。热分析结果表明所得 VII 型在 280°C 与 290°C 之间熔化。

所得到的根据本发明的 IX 型是无色固体物质，为充分确定的晶体形式。

本发明还提供制备根据本发明的上述 IX 型的方法，包括：

(1) 在 90°C 与 110°C 之间的温度下，干燥上述 VIII 型 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐，得到 IX 型。

另外，已经发现 1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪二盐酸盐生成结晶变型。

应当理解，本发明的二盐酸盐可能含有未结合的水，也就是不是结晶水的水。

优选的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪二盐酸盐形态是 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪二盐酸盐 XIII 型 (如下文所定义的)。

根据本发明的 XIII 型 (二盐酸盐) 具有图 25 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS D5000) 按透过模式 (Cu K α 1, PSD) 测量的。

所得到的根据本发明的 XIII 型是无色固体物质, 为充分确定的晶体形式。

本发明还提供制备根据本发明的上述 XIII 型的方法, 包括:

- (1) 将 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪分散在有机溶剂中, 后者选自四氢呋喃、乙醇、异丙醇或其与水的混合物组成的组,
- (2) 在 20 与 30°C 之间的温度下加入 2N 或浓盐酸, 转化 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪碱为盐酸盐,
- (3) 在室温下沉淀出 XIII 型,
- (4) 借助过滤回收所沉淀的 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪二盐酸盐 XIII 型,
- (5) 在室温真空中干燥 XIII 型。

优选地, 本发明的溶剂化物是具有致密的结晶结构的晶型, 这使活性成分原料能够被容易地加工成最终的剂型。

另外, 已经发现了 XVI 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐。

根据本发明的 XVI 型具有图 26 所示特征性 X-射线衍射图样。XRD 图样是利用 X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS D5000) 按透过模式 (Cu K α 1, PSD) 测量的。

本发明还提供制备根据本发明的上述 XVI 型的方法, 包括:

- (1) 将 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐溶于摩尔比为 1:1 的乙腈与水中,
- (2) 冷冻干燥或喷雾干燥过夜, 得到 XVI 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁

基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐。

类似地，可以在其他水可混溶性有机溶剂（四氢呋喃、醇、N-甲基吡咯烷酮）与水的混合物中进行所述冷冻干燥过程。

另外，已经发现了 1-[4-(5-氯基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的纯无定形形态。

已经发现，由于溶解度和生物利用度性质，II型和VIII型可用作延续释放制剂的成分。II型尤其可用作延续释放制剂的成分。

这些形态的 1-[4-(5-氯基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐或二盐酸盐分别以 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XIII、XIV、XV 和 XVI 型表示，它们在下文中都被称为“本发明产物”，可以用于治疗和预防下列病症：抑郁症，包括重症抑郁症和心境障碍亚型；青春期抑郁症，焦虑症，包括一些焦虑症亚型，选自伴有和/或没有广场恐怖的惊恐性障碍、广场恐怖症、强迫观念与行为系列障碍、社会恐怖症、特殊的恐怖症（包括新奇事物恐怖症）、创伤后应激反应障碍、急性应激反应适应症或泛化性焦虑症；双相性精神障碍；躁狂；痴呆，包括阿尔茨海默氏病和多发性梗塞；与精神作用物质有关的精神障碍；性功能障碍，包括早泄；进食障碍，包括神经性食欲缺乏和神经性食欲过盛和/或肥胖；纤维肌痛；慢性疼痛；睡眠障碍，包括睡眠障碍和嗜眠症；精神病样精神障碍，象精神病、精神分裂症或分裂情感性精神障碍；脑梗塞，象中风和脑缺血；CNS障碍，例如紧张。它们还可用于治疗高血压治疗（例如用 α -甲基多巴）中的副作用，预防和治疗脑部病症，内分泌学和妇科学疾病，例如治疗肢端肥大症、性腺机能减退、继发性经闭、经前期综合征或不需要的产后泌乳。这些病症在本文中称为“所述病症”。

本发明进一步提供包含本发明产品的药物组合物或药物。药物组合物可以包含另外一种或多种常规的辅料和/或载体。

因而，本发明的产物可以被配制常规的给药剂型，包括经口和肠胃外的给药剂型。片剂或胶囊剂是优选的制剂。它们可以借助常规的混合过程制备，并使用常规的辅料和载体，以及粘合剂、崩解剂、

矫味剂等。剂量相当于 US 5,532,241 所述。

另外，本发明涉及含有至少一种本发明产物的药物组合物治疗病症的用途。

下列组合物是优选的：

包含 IV 型和 V 型的组合物。

包含 IV 型和 V 型的组合物，二者的摩尔比为约 100 比 1 至 10 比 1。

包含活性成分的药物制剂，活性成分基本上由 IV 型与 V 型的混合物组成。

包含活性成分的药物制剂，活性成分基本上由 IV 型与 V 型的混合物组成，二者的摩尔比为约 100 比 1 至 10 比 1。

包含 I 型和/或 III 型和/或 VIII 型的延续释放制剂也是优选的。

此外，本发明涉及本发明产品制造药物的用途，该药物用于治疗 and 预防病症，例如抑郁症、青春期抑郁、焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、与精神作用物质有关的精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、纤维肌痛、慢性疼痛、睡眠障碍、精神病样精神障碍、脑梗塞、紧张、高血压治疗中的副作用、脑部病症、慢性疼痛、肢端肥大症、性腺机能减退、继发性经闭、经前期综合征和不需要的产后泌乳。

本发明进一步提供治疗和/或预防任何一种或多种所述病症的方法，该方法在需要时对患者给以有效和/或预防量的本发明产品。

优选地，所治疗的所述病症是抑郁、焦虑症，更优选为社会焦虑症、惊恐性障碍、泛化性焦虑症、创伤后应激反应障碍和/或强迫观念与行为障碍。

因此，本发明进一步涉及药物制剂，包含这种多晶型物作为活性成分的药物制剂，还涉及这种多晶型物及其制剂在某些病症治疗中的用途。

关于某些疾病的治疗，可能需要采用本发明的特定结晶形态以及其它药理活性成分。将被领会到的是，本发明的化合物可以与其它治疗剂一起构成联合制剂，同时、分开或先后使用以减轻呕吐。这类联

合制剂例如可以是双包装的形式。

毋庸赘述，相信本领域技术人员借助前面的说明能够在最完整的程度上利用本发明。优选的具体实施方式和实施例因此被解释为仅供例证，无论如何也不限制其余公开内容。在上下文中引用的所有申请、专利和出版物的完整公开内容都结合在此作为参考。

实施例

实施例 1:

I 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

方法 1:

将 1g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪溶于 80ml 丙酮。使溶液的温度达到 50°C，向反应混合物加入 0.5ml 1N 盐酸。搅拌 2 至 3 分钟后，将反应混合物冷却至室温，有沉淀出现。对所沉淀的晶体进行抽吸过滤。在室温真空中干燥至恒重，得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐丙酮化物 I 型。

方法 2:

将 2.25g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 III 型分散在 200ml 丙酮中。搅拌 14 天后，过滤回收所沉淀的晶体，在室温真空中干燥至恒重，得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐丙酮化物 I 型，它呈现图 1 的 IR 吸收光谱和图 12 的 X-射线衍射光谱。

实施例 2:

II 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

方法 1:

将 1g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪溶于 46.6g 四氢呋喃，向反应混合物加入 2.2g 1N 盐酸。沉淀和搅拌 30 分钟后，对所沉淀的晶体进行抽吸过滤。在室温真空中干燥至恒重，

得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的一溶剂化物 II 型, 它呈现图 2 的 IR 吸收光谱和图 13 的 X-射线衍射光谱。

方法 2:

将 3g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 III 型分散在 400ml 四氢呋喃中。搅拌 20 天后, 过滤回收所沉淀的晶体。在室温真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的溶剂化物 II 型。

实施例 3:

XV 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

在 0°C 下, 向 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的四氢呋喃(200ml)溶液(碱与四氢呋喃的摩尔比 = 1:48)加入 10ml 1N 盐酸。搅拌 30 分钟后, 过滤回收所沉淀的晶体。在室温真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的溶剂化物 XV 型, 它呈现图 3 的 IR 吸收光谱和图 14 的 X-射线衍射光谱。

实施例 4:

X 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

将 8.6g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪溶于四氢呋喃, 在 35 - 37°C 下, 在 30 分钟内向该溶液加入 19.4ml 1N 盐酸和 7.4ml 水。搅拌 5 小时后, 有沉淀出现, 进行抽吸过滤。在室温真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与四氢呋喃的溶剂化物 X 型, 它呈现图 15 的 X-射线衍射光谱。

实施例 5:

XI 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌

噻吩酸盐的制备

在 60°C 下, 将 3g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-噻吩酸盐 IV 型分散在 500ml 甲醇中。将反应混合物冷却至 -30°C, 有沉淀出现。在室温下对所沉淀的晶体进行抽吸过滤。在真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-噻吩酸盐甲醇化物 XI 型, 它呈现图 4 的 IR 吸收光谱和图 16 的 X-射线衍射光谱。

实施例 6:

XIV 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-噻吩酸盐的制备

将 3.6g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-噻吩酸盐 III 型分散在 75ml 正庚烷中。搅拌 3 周后, 在室温下对所沉淀的晶体进行抽吸过滤。在真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-噻吩酸盐与正庚烷的溶剂化物 XIV 型, 它呈现图 5 的 IR 吸收光谱和图 17 的 X-射线衍射光谱。

实施例 7:

V 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-噻吩酸盐的制备

方法 1:

向 1g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-噻吩的 32.6g 四氢呋喃溶液加入 2.1g 盐酸(37 重量%)。搅拌后, 对所沉淀的晶体进行抽吸过滤。在室温真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-噻吩酸盐水合物 V 型, 它呈现图 6 的 IR 吸收光谱和图 18 的 X-射线衍射光谱。

方法 2:

将 2.25g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰-苯并呋喃-5-基)-噻吩酸盐 IV 型分散在 10 至(bis)20g 水中。搅拌 24 至 48 小时后, 过滤回收晶体, 在室温真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-

基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐水合物 V 型。

方法 3:

将 10g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪二盐酸盐 XIII 型分散在 1L 水中。搅拌 48 小时后, 过滤回收晶体, 在室温真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐水合物 V 型。

实施例 8:

VI 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

方法 2:

将 10g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 II 型分散在 100ml 水中。搅拌 1 小时后, 过滤回收晶体, 在室温真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐水合物 VI 型。

实施例 9:

VIII 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

方法 1:

将 1g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 VI 型分散在 10ml 水中。搅拌 12 小时后, 过滤回收晶体, 在室温真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐水合物 VIII 型, 它呈现图 8 的 IR 吸收光谱和图 20 的 X-射线衍射光谱。

方法 2:

将 10g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 II 型分散在 10 至 20g 水中。搅拌 1 小时以上后, 过滤回收晶体, 在室温真空中干燥至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氯甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐水合物 VIII 型 (搅拌约 1 小时后, 出现 VI 型, 它是中间体, 随后转化为 VIII 型)。

实施例 10:

IV 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

方法 1:

在 85 至 90°C 真空中干燥按照实施例 7 制备的 V 型至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 IV 型, 它呈现图 9 的 IR 吸收光谱和图 21 的 X-射线衍射光谱。

方法 2:

在 60°C 真空中干燥按照实施例 5 制备的 XI 型至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 IV 型。

实施例 11:

III 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

在 100 至 110°C 真空中干燥按照实施例 2 制备的 II 型至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 III 型, 它呈现图 10 的 IR 吸收光谱和图 22 的 X-射线衍射光谱。

实施例 12:

VII 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

在 250°C 下使按照实施例 10 制备的 IV 型回火 10 分钟, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 VII 型, 它呈现图 11 的 IR 吸收光谱和图 23 的 X-射线衍射光谱。

实施例 13:

IX 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

在 100 至 110°C 真空中干燥按照实施例 9 制备的 VIII 型至恒重, 得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氟甲酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 IX 型, 它呈现图 24 的 X-射线衍射光谱。

实施例 14:

XIII 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪二盐酸盐的制备

将 3g 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪溶于 100ml 四氢呋喃和 10ml 2N 或浓盐酸。搅拌 2 至 3 分钟后，对所沉淀的晶体进行抽吸过滤。在室温真空中干燥至恒重，得到 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪二盐酸盐 XIII 型，它呈现图 25 的特征 X-射线衍射光谱。

实施例 15:

XVI 型 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐的制备

方法 1: 冷冻干燥

将 500mg 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 IV 型、III 型、VII 型或 IX 型溶于 100ml 乙腈与 100ml 水的混合物。将溶液冷冻干燥过夜，得到 500mg 白色粉末，它呈现图 26 的特征 X-射线衍射光谱。

优点: 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在溶剂混合物中的溶解性好于在每种单独的溶剂中的溶解性。类似地，可以在其他水可混溶性有机溶剂（四氢呋喃、醇、N-甲基吡咯烷酮）与水的混合物中进行所述冷冻干燥过程。

方法 2:

b) 喷雾干燥

将 500mg 1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐 IV 型、III 型、VII 型或 IX 型溶于 100ml 乙腈与 100ml 水的混合物。将溶液喷雾干燥，得到 XVI 型。

实施例 16:

按照 Alex Avdeef 等人, Pharm. Pharmacol. Commun. 1998, 4, 165-178 和 Alex Avdeef 等人, Pharmaceutical Research 2000, 17, 85-89, 经由电位滴定法测量 II、III、IV、V、VI 和 VIII 型的溶解度

数据。

pSOLTM 溶解度测定仪，自动收集电位滴定数据，计算 pH-溶解度曲线，每隔 0.1pH 单位打印数值。可以在毫克、微克和纳克水平上测定内在溶解度。还提供了两个新概念流量因子特性(Flux Factor Profile)和剂量限度特性(Dose Limit Profile)。这两个概念与生物药学分类方案是一致的。

表 II:

溶解度数据，以 $\mu\text{g/ml}$ 表示

I 型	II 型	III 型	IV 型	V 型	VI 型	VIII 型
0.08	0.03	0.12	0.33	0.18	0.23	0.10

下面给出各结晶变型 IR 光谱中最相关的峰:

I 型

3459 (m), 3335 (w), 3271 (m), 3252 (w), 3202 (m), 3180 (m), 3148 (m),
3039 (w), 3009 (w), 2941 (m), 2868 (m), 2847 (m), 2660 (m), 2579 (m),
2487 (w), 2451 (m), 2212 (m), 1761 (w), 1711 (s), 1673 (s), 1617 (m), 1597
(s), 1577 (m), 1473 (m), 1468 (m), 1444 (m), 1423 (w), 1400 (m), 1364 (s),
1319 (w), 1302 (w), 1279 (w), 1265 (m), 1244 (w), 1225 (s), 1197 (w), 1184
(m), 1171 (m), 1136 (w), 1115 (m), 1100 (m), 1093 (sh), 1034 (w), 1013
(w), 973 (w), 956 (m), 939 (m), 925 (w), 881 (m), 864 (m), 841 (w), 832 (w),
821 (m), 801 (m), 762 (m), 738 (m), 730 (w), 689 (sh), 673 (m), 644 (m),
622 (w), 607 (w), 580 (w), 543 (w), 534 (w), 508 (m), 500 (m), 491 (m), 471
(w), 454 (w).

II 型

3458 (m), 3424 (sh), 3348 (w), 3277 (w), 3204 (m), 3184 (m), 3036 (w), 3008 (w), 2972 (sh), 2938 (m), 2863 (m), 2659 (m), 2597 (m), 2579 (m), 2556 (m), 2459 (m), 2210 (m), 1736 (w), 1677 (s), 1618 (m), 1601 (s), 1578 (m), 1552 (sh), 1474 (m), 1446 (m), 1402 (m), 1376 (m), 1368 (m), 1320 (m), 1302 (w), 1275 (w), 1262 (m), 1250 (m), 1221 (m), 1198 (w), 1186 (m), 1169 (m), 1156 (w), 1131 (w), 1116 (w), 1101 (w), 1065 (m), 1034 (w), 1011 (w), 974 (w), 955 (m), 941 (m), 925 (w), 913 (w), 881 (m), 859 (w), 833 (w), 817 (w), 809 (w), 800 (m), 762 (w), 739 (w), 694 (w), 676 (w), 640 (m), 607 (w), 583 (w), 542 (w), 506 (w), 495 (w), 455 (w).

III 型

3460 (m), 3337 (w), 3269 (m), 3257 (m), 3177 (m), 3145 (m), 3061 (m), 3033 (m), 3001 (w), 2936 (m), 2922 (sh), 2865 (m), 2837 (w), 2787 (w), 2655 (m), 2591 (m), 2457 (m), 2218 (m), 1674 (s), 1618 (m), 1598 (s), 1577 (m), 1473 (m), 1463 (m), 1453 (sh), 1445 (m), 1402 (m), 1380 (m), 1368 (m), 1356 (m), 1329 (m), 1320 (m), 1304 (w), 1284 (w), 1265 (m), 1256 (m), 1240 (m), 1226 (m), 1215 (m), 1186 (m), 1172 (m), 1124 (m), 1097 (m), 1088 (sh), 1059 (w), 1035 (w), 987 (w), 955 (m), 941 (m), 924 (w), 918 (sh), 879 (m), 853 (w), 835 (w), 809 (m), 800 (m), 784 (w), 762 (m), 736 (w), 677 (w), 659 (w), 629 (m), 608 (w), 581 (w), 544 (w), 495 (w), 478 (m), 454 (w).

IV 型

3437 (m), 3328 (w), 3273 (w), 3030 (m), 3006 (m), 2987 (m), 2938 (m), 2915 (m), 2875 (m), 2845 (m), 2660 (m), 2459 (m), 2222 (s), 1899 (w), 1670 (s), 1602 (s), 1577 (s), 1475 (m), 1444 (s), 1370 (s), 1320 (m), 1304 (m), 1281 (m), 1275 (m), 1249 (m), 1227 (s), 1186 (m), 1162 (m), 1141 (w), 1131 (w), 1112 (m), 1099 (w), 1082 (w), 1032 (w), 971 (w), 951 (m), 942 (m), 909 (w), 881 (m), 854 (w), 822 (m), 768 (w), 733 (w), 691 (w), 660 (w), 642 (w), 628 (w), 607 (w), 581 (w), 526 (m), 502 (w), 493 (w), 471 (w), 461 (w).

V 型

3483 (s), 3460 (s), 3222 (s), 3192 (m), 3007 (w), 2947 (m), 2864 (w), 2838 (w), 2784 (w), 2682 (m), 2606 (m), 2478 (w), 2461 (w), 2219 (m), 1669 (s), 1604 (s), 1575 (m), 1474 (m), 1461 (m), 1444 (m), 1402 (m), 1382 (m),

1371 (sh), 1362 (m), 1321 (w), 1304 (w), 1271 (m), 1263 (sh), 1247 (m),
1226 (m), 1185 (m), 1160 (m), 1137 (w), 1113 (m), 1101 (w), 1091 (w),
1082 (w), 1058 (w), 1048 (w), 1030 (w), 1008 (w), 972 (w), 954 (m), 942
(m), 917 (w), 883 (w), 857 (w), 822 (m), 815 (m), 767 (w), 739 (w), 682 (w),
661 (w), 641 (w), 624 (w), 591 (w), 583 (w), 529 (m), 499 (w).

VI 型

3410 (s), 3334 (sh), 3271 (s), 3217 (s), 3188 (s), 3172 (s), 3032 (sh), 2938
(m), 2915 (m), 2846 (m), 2675 (m), 2581 (m), 2539 (sh), 2449 (m), 2216
(s), 1670 (s), 1603 (s), 1593 (s), 1577 (s), 1470 (m), 1444 (s), 1397 (m),
1381 (s), 1369 (sh), 1350 (m), 1323 (m), 1304 (m), 1272 (m), 1247 (m),
1219 (s), 1187 (m), 1164 (m), 1132 (m), 1120 (m), 1099 (m), 1030 (w),
1008 (w), 983 (w), 960 (m), 942 (m), 920 (w), 887 (m), 854 (w), 838 (w),
815 (m), 776 (sh), 767 (w), 739 (w), 727 (sh), 677 (w), 655 (w), 635 (m),
607 (w), 542 (w), 530 (w), 499 (w), 472 (w), 426 (w).

VII 型

3480 (sh), 3459 (s), 3166 (m), 3146 (m), 3031 (m), 3007 (m), 2926 (m),
2870 (sh), 2853 (m), 2664 (m), 2570 (m), 2540 (sh), 2460 (m), 2221 (m),
1673 (s), 1613 (sh), 1592 (s), 1578 (sh), 1552 (m), 1475 (m), 1445 (m),
1398 (m), 1366 (m), 1319 (m), 1303 (m), 1275 (m), 1248 (m), 1226 (m),
1187 (m), 1177 (m), 1161 (m), 1133 (w), 1114 (w), 1101 (w), 1033 (w),
1009 (w), 973 (w), 952 (m), 942 (m), 925 (w), 919 (w), 882 (m), 855 (w),
823 (m), 815 (m), 769 (w), 735 (w), 690 (w), 642 (m), 627 (w), 608 (w), 581
(w), 571 (w), 559 (w), 547 (w), 501 (w).

VIII 型

3379 (m), 3342 (m), 3298 (m), 3234 (m), 3188 (s), 3141 (s), 3027 (w), 2938
(m), 2866 (w), 2844 (m), 2787 (w), 2729 (w), 2679 (m), 2598 (m), 2210 (s),
1658 (s), 1611 (s), 1576 (w), 1556 (m), 1472 (m), 1464 (m), 1443 (s), 1404
(s), 1385 (sh), 1369 (m), 1331 (sh), 1321 (m), 1302 (w), 1286 (w), 1264 (w),
1249 (m), 1230 (s), 1177 (m), 1162 (m), 1128 (w), 1117 (w), 1099 (w), 1084
(w), 1033 (w), 1008 (w), 971 (w), 958 (m), 941 (m), 926 (w), 917 (w), 898
(w), 882 (w), 870 (w), 857 (w), 836 (w), 826 (w), 803 (s), 767 (w), 733 (w),
687 (m), 655 (w), 641 (m), 618 (w), 599 (w), 554 (w), 535 (w), 503 (w), 493
(w), 470 (w), 439 (w).

XI 型

3415 (s), 3290 (m), 3282 (m), 3234 (s), 3196 (s), 3176 (s), 3005 (m), 2993 (m), 2938 (m), 2849 (m), 2678 (m), 2629 (m), 2592 (m), 2473 (m), 2457 (m), 2217 (s), 1680 (s), 1673 (s), 1608 (s), 1594 (sh), 1576 (s), 1474 (m), 1457 (sh), 1440 (s), 1427 (sh), 1401 (m), 1372 (m), 1365 (m), 1354 (m), 1321 (m), 1304 (sh), 1281 (m), 1263 (w), 1247 (m), 1236 (m), 1222 (s), 1185 (m), 1175 (m), 1169 (m), 1160 (sh), 1128 (m), 1121 (m), 1100 (m), 1086 (m), 1032 (w), 1019 (w), 978 (w), 958 (m), 942 (m), 921 (w), 893 (w), 884 (m), 856 (m), 813 (m), 775 (w), 764 (w), 739 (w), 731 (w), 699 (w), 673 (m), 658 (w), 634 (m), 608 (m), 567 (m), 544 (m), 535 (w), 502 (w), 492 (w), 476 (w), 466 (w), 455 (w).

XIV 型

3458 (s), 2923 (m), 2853 (m), 2696 (w), 2595 (w), 2456 (w), 2218 (m), 1674 (s), 1617 (m), 1598 (s), 1580 (sh), 1559 (sh), 1472 (m), 1445 (m), 1401 (m), 1383 (m), 1369 (m), 1321 (m), 1304 (w), 1263 (sh), 1240 (m), 1226 (m), 1216 (m), 1186 (m), 1169 (m), 1159 (m), 1123 (m), 1096 (m), 1057 (w), 1034 (w), 986 (w), 956 (m), 941 (m), 924 (w), 883 (w), 864 (w), 853 (m), 810 (m), 801 (m), 762 (m), 735 (m), 641 (w), 629 (m), 501 (m).

XV 型

3458 (s), 3281 (m), 3227 (m), 3187 (sh), 2935 (m), 2925 (sh), 2866 (w), 2701 (w), 2594 (w), 2455 (w), 2217 (m), 1675 (s), 1617 (m), 1598 (m), 1578 (m), 1472 (m), 1444 (m), 1401 (m), 1380 (m), 1369 (m), 1357 (sh), 1320 (w), 1303 (w), 1265 (m), 1241 (m), 1227 (m), 1215 (m), 1203 (w), 1186 (w), 1172 (m), 1123 (w), 1097 (w), 1087 (w), 1032 (w), 986 (w), 956 (w), 941 (m), 924 (w), 882 (w), 853 (w), 835 (w), 812 (w), 802 (w), 762 (w), 736 (w), 676 (w), 641 (w), 630 (w).

下面给出的是各结晶形式的拉曼光谱中最相关的峰, 估计的精确度为 $\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 。

I 型:

3128 (m), 3071 (m), 3044 (w), 3011 (w), 2993 (m), 2975 (m), 2956 (m), 2912 (m), 2868 (m), 2849 (m), 2214 (s), 1674 (m), 1618 (m), 1594 (s), 1578 (s), 1553 (m), 1475 (w), 1446 (m), 1400 (w), 1367 (m), 1347 (m), 1337 (m),

1322 (m), 1303 (m), 1282 (m), 1267 (m), 1244 (s), 1229 (m), 1184 (m),
1174 (m), 1138 (m), 1097 (m), 1052 (m), 1033 (m), 1014 (m), 974 (w), 957
(w), 940 (m), 925 (w), 914 (w), 881 (m), 836 (w), 818 (m), 794 (w), 783 (w),
767 (w), 753 (w), 729 (w), 693 (w), 674 (w), 658 (w), 644 (w), 625 (w), 608
(w), 587 (w), 581 (w), 540 (w), 503 (w), 492 (w), 477 (w), 443 (w), 438 (w),
407 (w), 380 (w), 328 (w), 298 (w), 268 (w), 252 (w), 230 (w), 211 (w).

II 型:

3128 (w), 3113 (w), 3068 (m), 3040 (w), 3031 (w), 2992 (m), 2974 (m),
2957 (m), 2905 (m), 2865 (m), 2850 (m), 2222 (m), 2210 (s), 1679 (m),
1617 (m), 1603 (s), 1579 (s), 1552 (m), 1476 (w), 1447 (m), 1404 (w), 1369
(m), 1358 (m), 1347 (m), 1323 (m), 1304 (m), 1277 (m), 1266 (m), 1245
(m), 1233 (w), 1220 (w), 1186 (m), 1176 (m), 1134 (w), 1102 (w), 1051 (m),
1033 (m), 1010 (w), 974 (w), 957 (w), 942 (m), 927 (w), 917 (w), 882 (m),
862 (w), 846 (w), 830 (m), 819 (m), 786 (w), 767 (w), 755 (w), 735 (w), 695
(w), 679 (w), 661 (w), 641 (w), 632 (w), 608 (w), 586 (w), 541 (w), 506 (w),
495 (w), 477 (w), 447 (w), 438 (w), 405 (w), 379 (w), 330 (w), 298 (w), 270
(w), 255 (w), 228 (w), 212 (m).

III 型:

3128 (w), 3087 (sh), 3061 (m), 2995 (m), 2984 (m), 2966 (m), 2957 (m),
2939 (m), 2916 (m), 2867 (m), 2790 (w), 2220 (s), 1675 (m), 1619 (s), 1595
(s), 1579 (s), 1554 (m), 1476 (w), 1446 (m), 1404 (w), 1376 (w), 1352 (m),
1328 (m), 1303 (m), 1285 (m), 1272 (m), 1266 (m), 1247 (s), 1228 (w),
1215 (w), 1170 (m), 1137 (w), 1098 (m), 1058 (w), 1034 (w), 989 (w), 957
(m), 942 (m), 924 (m), 884 (m), 858 (w), 839 (m), 826 (m), 783 (w), 752 (w),
731 (w), 702 (w), 678 (w), 659 (w), 628 (w), 609 (w), 581 (w), 563 (w), 546
(w), 496 (w), 482 (w), 469 (w), 444 (w), 409 (m), 367 (w), 352 (w), 328 (w),
285 (w), 264 (w), 249 (w), 212 (m).

IV 型:

3160 (w), 3145 (w), 3109 (m), 3073 (m), 3008(w), 2987 (m), 2973 (m), 2959
(w), 2936 (w), 2910 (m), 2870 (w), 2849 (m), 2797 (w), 2226 (s), 1665 (w),
1622 (m), 1588 (s), 1549 (m), 1478 (m), 1445 (m), 1410 (w), 1355 (m),
1346 (m), 1322 (m), 1277 (m), 1252 (m), 1189 (m), 1144 (w), 1116 (m),
1049 (w), 1034 (w), 1005 (w), 973 (w), 943 (m), 927 (w), 916 (w), 883 (m),

831 (m), 817 (w), 770 (w), 757 (w), 736 (w), 695 (w), 685 (w), 661 (w), 642 (w), 628 (w), 610 (w), 587 (w), 536 (w), 504 (w), 493 (w), 475 (w), 460 (w), 439 (w), 409 (w), 390 (w), 344 (w), 317 (w), 277 (w), 248 (w), 223 (w).

V 型:

3112 (w), 3091 (m), 3074 (m), 3028 (w), 3004 (w), 2081 (m), 2933 (w), 2919 (m), 2866 (w), 2841 (w), 2787 (w), 2222 (s), 1663 (w), 1618 (m), 1607 (m), 1577 (s), 1552 (m), 1478 (m), 1440 (m), 1406 (w), 1381 (m), 1358 (m), 1342 (m), 1321 (m), 1307 (m), 1276 (m), 1252 (m), 1235 (m), 1189 (m), 1143 (w), 1105 (w), 1092 (w), 1052 (w), 1012 (w), 974 (w), 944 (m), 927 (w), 918 (w), 885 (m), 860 (w), 847 (w), 830 (m), 771 (m), 757 (w), 736 (w), 696 (w), 684 (w), 660 (w), 642 (w), 626 (w), 610 (w), 583 (w), 541 (m), 501 (w), 478 (w), 441 (w), 410 (w), 381 (w), 323 (w), 302 (w), 282 (w), 239 (w), 226 (w).

XI 型:

3133 (m), 3094 (w), 3078 (m), 3060 (m), 3004 (w), 2989 (m), 2968 (m), 2943 (m), 2923 (w), 2897 (m), 2871 (w), 2852 (w), 2835 (w), 2221 (s), 1676 (m), 1613 (s), 1578 (s), 1544 (m), 1473 (m), 1447 (m), 1424 (m), 1401 (w), 1375 (m), 1353 (m), 1342 (m), 1325 (m), 1302 (m), 1279 (m), 1264 (m), 1246 (m), 1233 (m), 1222 (w), 1197 (w), 1186 (w), 1171 (m), 1130 (w), 1102 (w), 1078 (m), 1049 (w), 1018 (w), 983 (w), 959 (w), 942 (m), 923 (m), 886 (m), 857 (w), 838 (m), 817 (m), 765 (w), 749 (w), 733 (w), 698 (w), 673 (w), 658 (w), 634 (w), 627 (w), 609 (w), 566 (w), 546 (w), 535 (w), 503 (w), 492 (w), 481 (w), 467 (w), 440 (w), 432 (w), 406 (m), 366 (w), 354 (w), 327 (w), 285 (w), 241 (w).

XIV 型:

3128 (w), 3061 (m), 3002 (m), 2995 (m), 2983 (w), 2966 (m), 2957 (m), 2938 (m), 2914 (m), 2867 (m), 2219 (s), 1675 (m), 1619 (s), 1596 (s), 1579 (s), 1554 (m), 1475 (w), 1446 (m), 1404 (w), 1374 (w), 1352 (m), 1329 (w), 1322 (w), 1303 (m), 1285 (m), 1273 (m), 1265 (m), 1247 (m), 1228 (w), 1216 (w), 1204 (w), 1187 (w), 1170 (m), 1137 (w), 1098 (m), 1058 (w), 1034 (w), 989 (w), 958 (w), 942 (m), 924 (m), 884 (m), 858 (w), 840 (m), 825 (w), 782 (w), 752 (w), 732 (w), 701 (w), 678 (w), 657 (w), 629 (w), 609 (w), 581 (w), 563 (w), 546 (w), 536 (w), 496 (w), 482 (w), 469 (w), 443 (w),

409 (m), 397 (w), 367 (w), 328 (w), 319 (w), 286 (w), 265 (w), 248 (w), 212 (w).

表 III:

多晶型物的粉末 XRD 图数据

(每种多晶型物取 10 个特征峰进行评价。控制 XRD 仪器在 $2\theta \pm 0.1^\circ$)

I 型:

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	8,501	10,40	21
2	7,898	11,19	17
3	6,606	13,39	31
4	6,532	13,54	25
5	6,416	13,79	26
6	5,590	15,84	28
7	4,210	21,09	63
8	3,761	23,64	18
9	3,632	24,49	100
10	3,452	25,79	26

II 型:

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	8,426	10,49	29
2	7,541	11,73	25
3	6,742	13,12	41
4	6,119	14,46	33
5	5,455	16,24	39
6	4,592	19,32	30
7	4,425	20,05	26
8	4,083	21,75	54

9	3,782	23,50	100
10	3,380	26,35	37

III 型:

No.	d (Å)	2 θ	I/I ₀
1	15,165	5,82	32
2	8,034	11,00	27
3	5,944	14,89	27
4	5,224	16,96	23
5	5,089	17,41	15
6	4,932	17,97	18
7	4,195	21,16	23
8	4,029	22,05	35
9	3,520	25,28	100
10	3,181	28,03	16

IV 型:

No.	d (Å)	2 θ	I/I ₀
1	9,732	9,08	22
2	6,885	12,85	10
3	6,102	14,50	22
4	5,246	16,89	9
5	4,695	18,89	100
6	4,344	20,43	20
7	4,088	21,72	12
8	3,615	24,61	67
9	3,258	27,35	17
10	3,164	28,18	12

V 型:

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	9,466	9,34	14
2	8,166	10,83	15
3	6,807	13,00	20
4	6,569	13,47	12
5	4,742	18,70	16
6	4,563	19,44	100
7	4,416	20,09	32
8	4,231	20,98	12
9	3,503	25,41	64
10	3,408	26,13	14

VI 型:

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	9,762	9,05	29
2	8,841	10,00	17
3	6,780	13,05	52
4	4,250	20,89	42
5	4,177	21,26	100
6	3,888	22,85	37
7	3,846	23,11	20
8	3,766	23,61	41
9	3,724	23,87	17
10	3,594	24,76	20

VII 型:

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	8,472	10,43	18
2	6,336	13,97	10
3	5,476	16,17	10

4	4,893	18,12	9
5	4,664	19,01	100
6	4,236	20,96	30
7	3,676	24,19	10
8	3,609	24,65	71
9	3,561	24,99	8
10	3,071	29,05	16

VIII 型:

No.	d (Å)	2 θ	I/I ₀
1	7,656	11,55	18
2	6,672	13,26	34
3	6,538	13,53	20
4	5,721	15,48	20
5	5,244	16,89	54
6	4,700	18,87	25
7	4,475	19,82	45
8	4,330	20,49	34
9	3,745	23,74	100
10	3,240	27,50	20

IX 型:

No.	d (Å)	2 θ	I/I ₀
1	7,044	12,56	31
2	6,712	13,18	22
3	5,487	16,14	40
4	5,218	16,98	30
5	4,897	18,10	46
6	4,714	18,81	42
7	4,445	19,96	67
8	3,554	25,04	100

9	3,333	26,72	32
10	3,173	28,10	31

X 型:

No.	d (Å)	2 θ	I/I ₀
1	15,817	5,58	31
2	9,123	9,69	23
3	8,280	10,68	27
4	7,953	11,12	28
5	6,561	13,48	42
6	6,440	13,74	36
7	5,507	16,08	35
8	4,167	21,30	98
9	4,132	21,49	49
10	3,576	24,88	100

XI 型:

No.	d (Å)	2 θ	I/I ₀
1	10,348	8,54	39
2	7,077	12,50	25
3	6,717	13,17	28
4	4,778	18,56	23
5	4,599	19,28	34
6	4,490	19,76	100
7	4,239	20,94	51
8	4,186	21,21	18
9	3,504	25,40	66
10	3,391	26,26	69

XIII 型:

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	6,579	13,45	85
2	6,121	14,46	63
3	5,424	16,33	28
4	5,047	17,56	47
5	4,884	18,15	21
6	4,344	20,43	64
7	4,301	20,63	25
8	4,181	21,24	100
9	3,414	26,08	45
10	3,145	28,36	23

XIV 型:

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	15,012	5,88	29
2	7,980	11,08	20
3	5,182	17,10	24
4	4,886	18,14	100
5	4,189	21,19	20
6	3,999	22,21	24
7	3,494	25,47	64
8*			
9*			
10*			

*其它峰表现出<3 倍噪音的强度

XV 型:

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	16,422	5,38	27
2	9,225	9,58	55

3	8,281	10,68	38
4	6,430	13,76	66
5	5,541	15,98	44
6	3,985	22,29	65
7	3,782	23,50	43
8	3,592	24,77	60
9	3,389	26,28	100
10	3,358	26,52	30

XVI 型:

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	11,249	7,85	36
2	10,139	8,71	46
3	8,348	10,59	100
4	4,555	19,47	31
5	4,201	21,13	51
6	3,955	22,46	50
7	3,749	23,72	40
8	3,629	24,51	87
9	3,325	26,79	44
10	2,817	31,74	44

图1

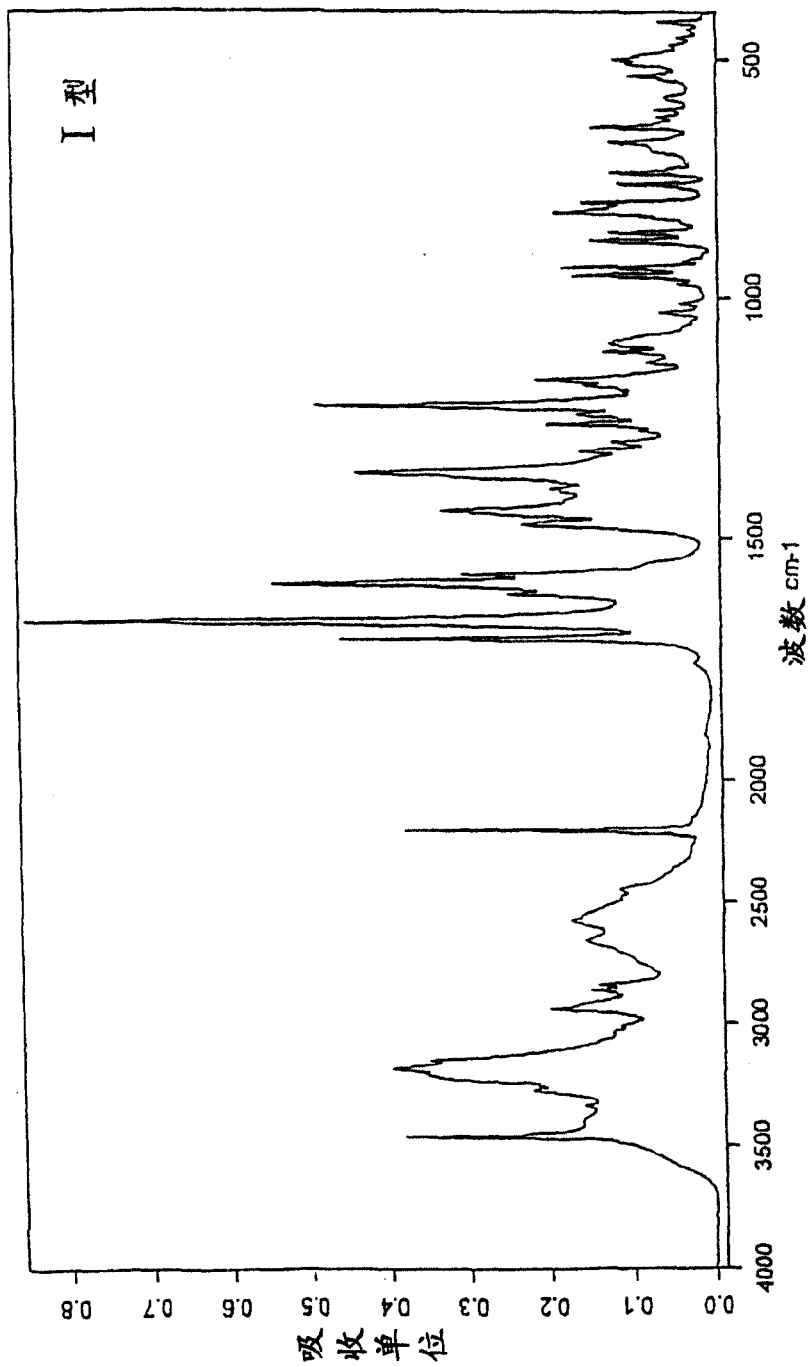


图2

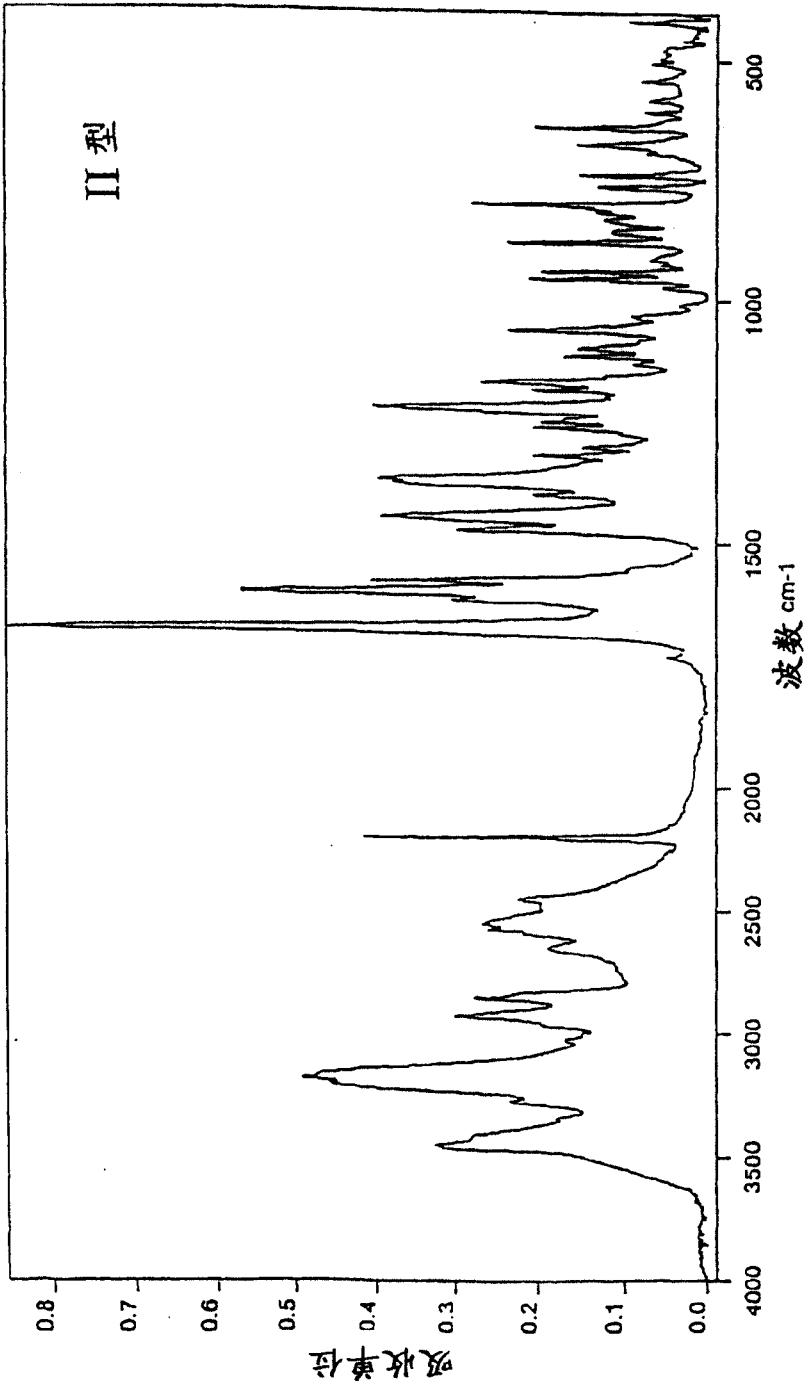


图3

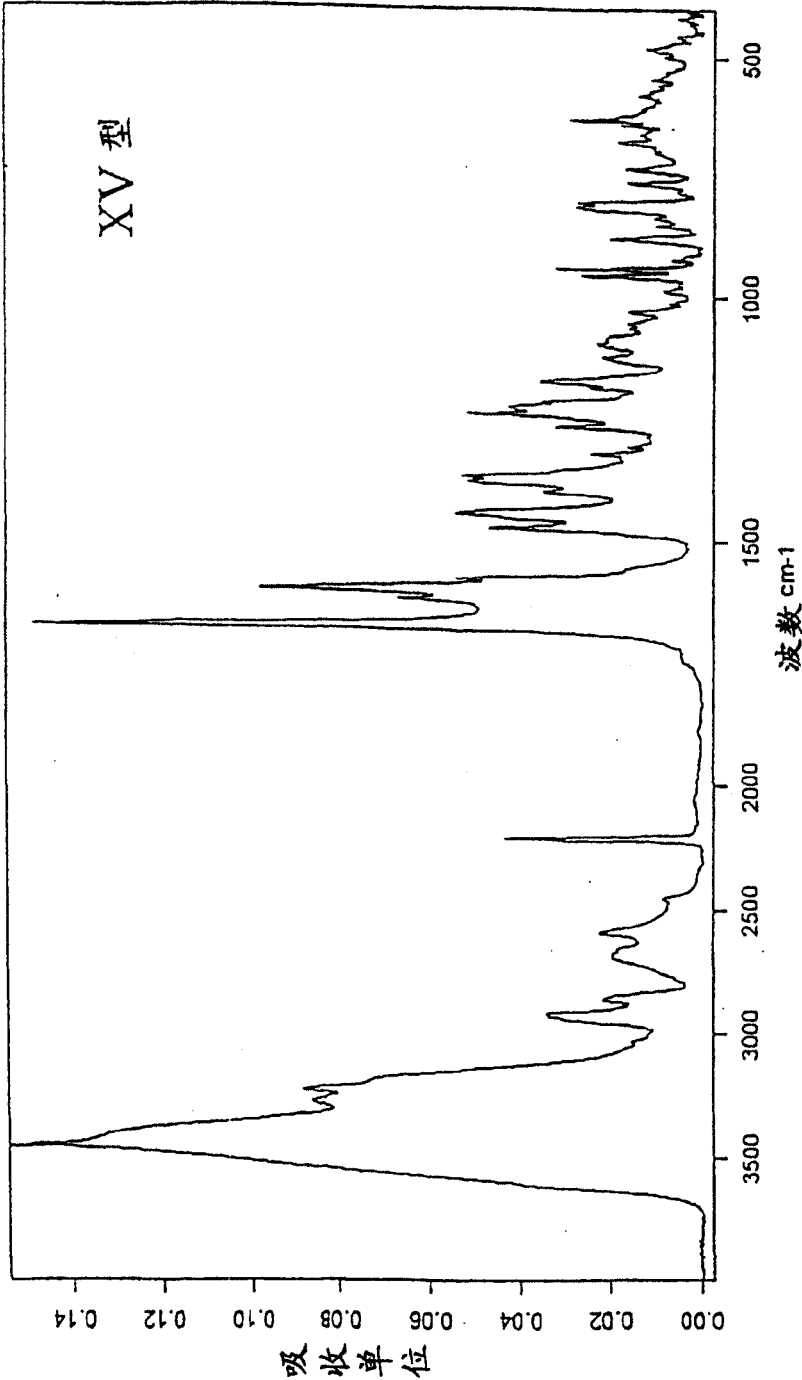


图4

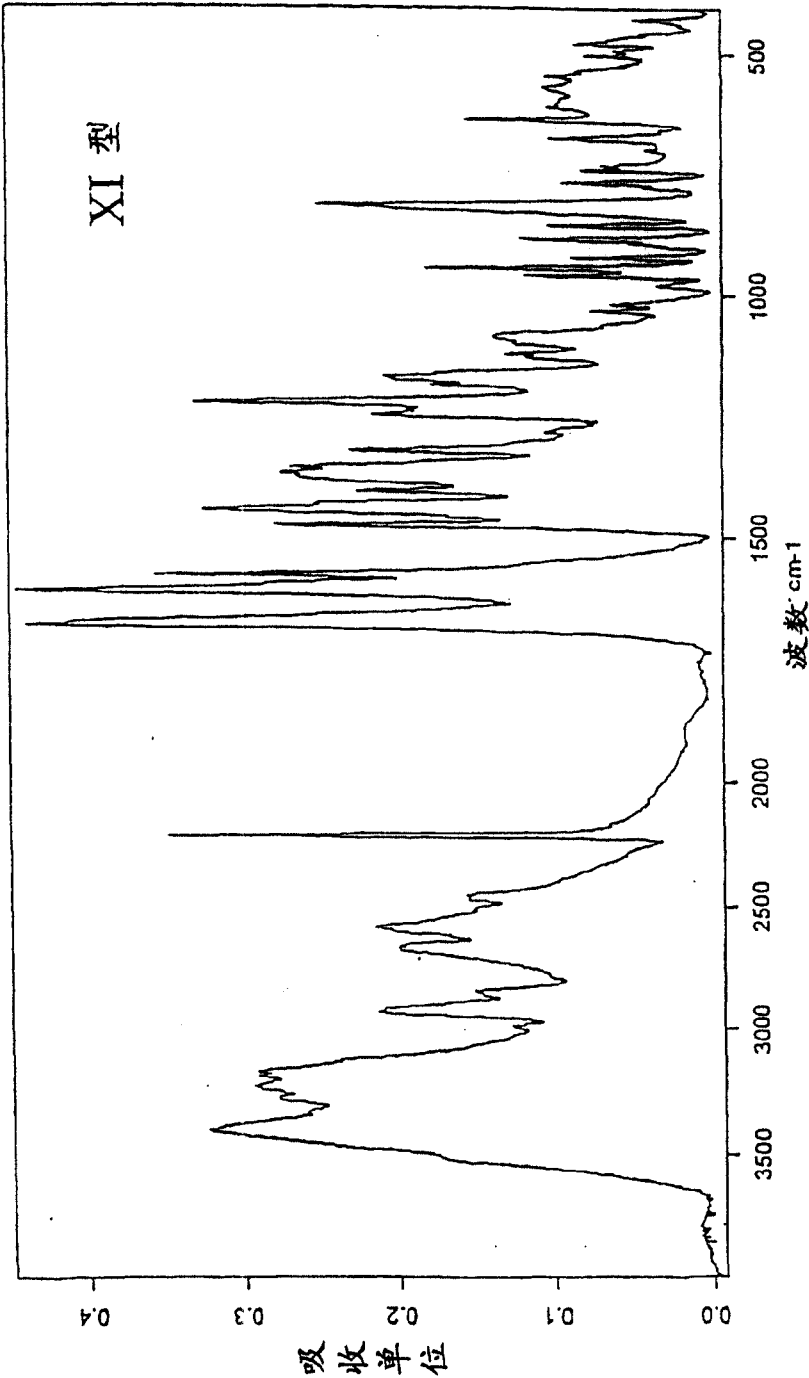


图5

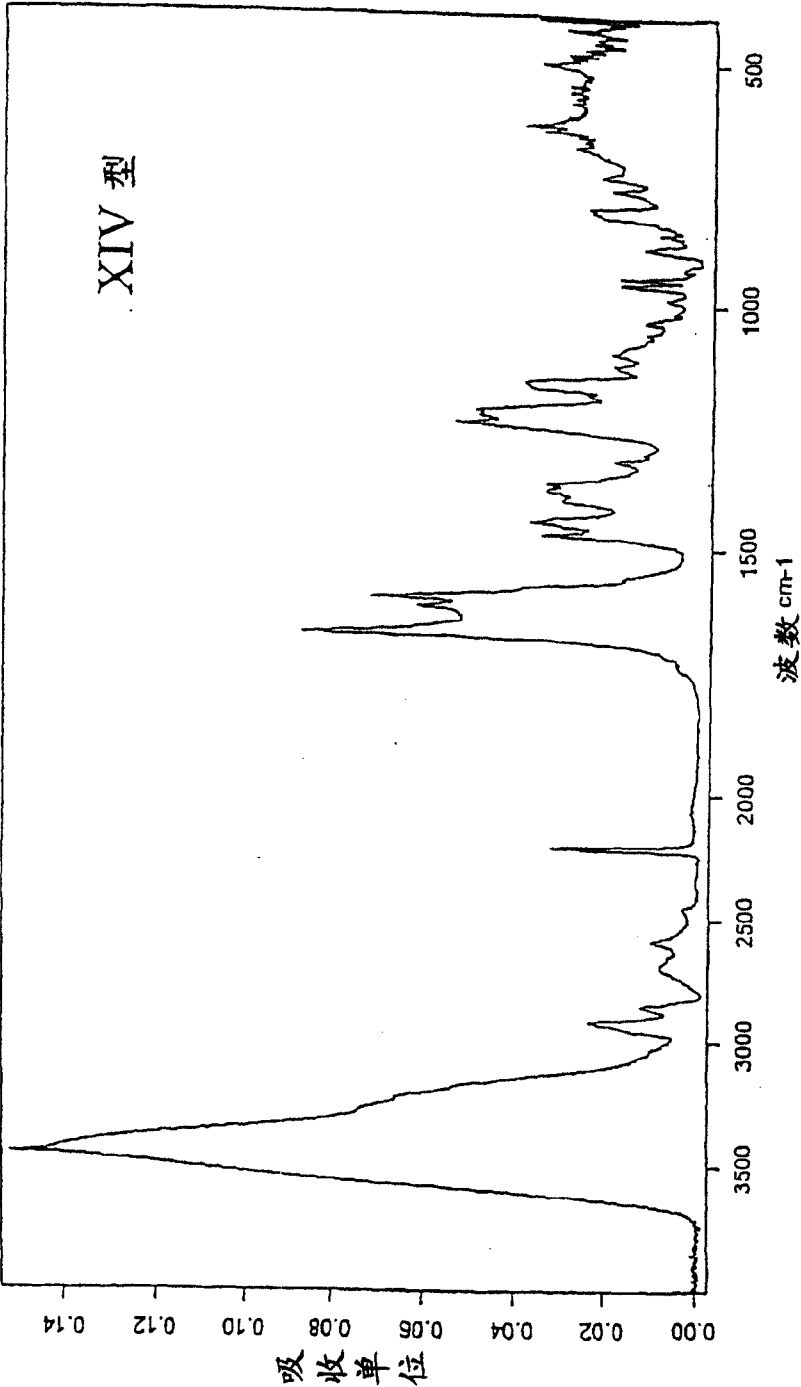


图6

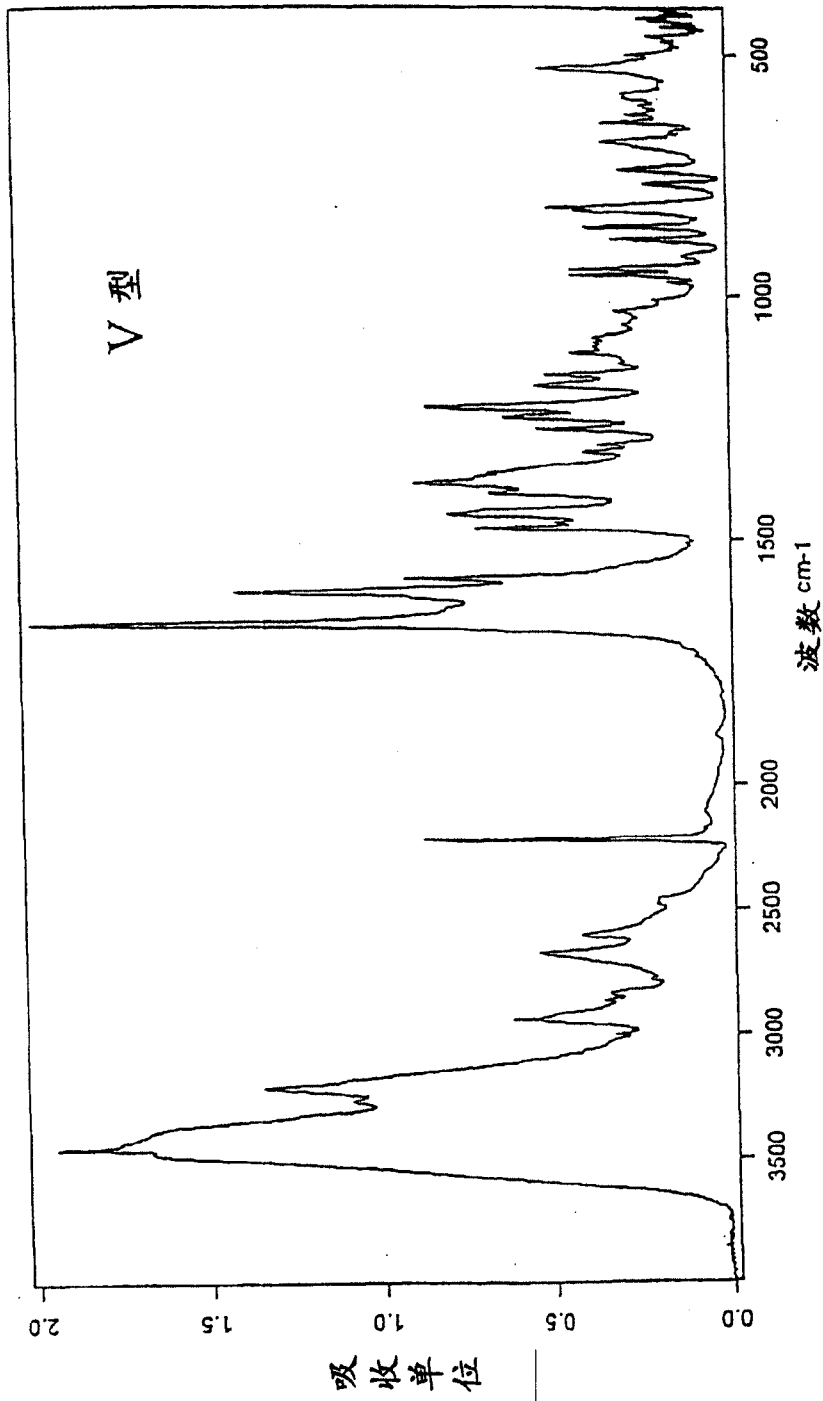


图7

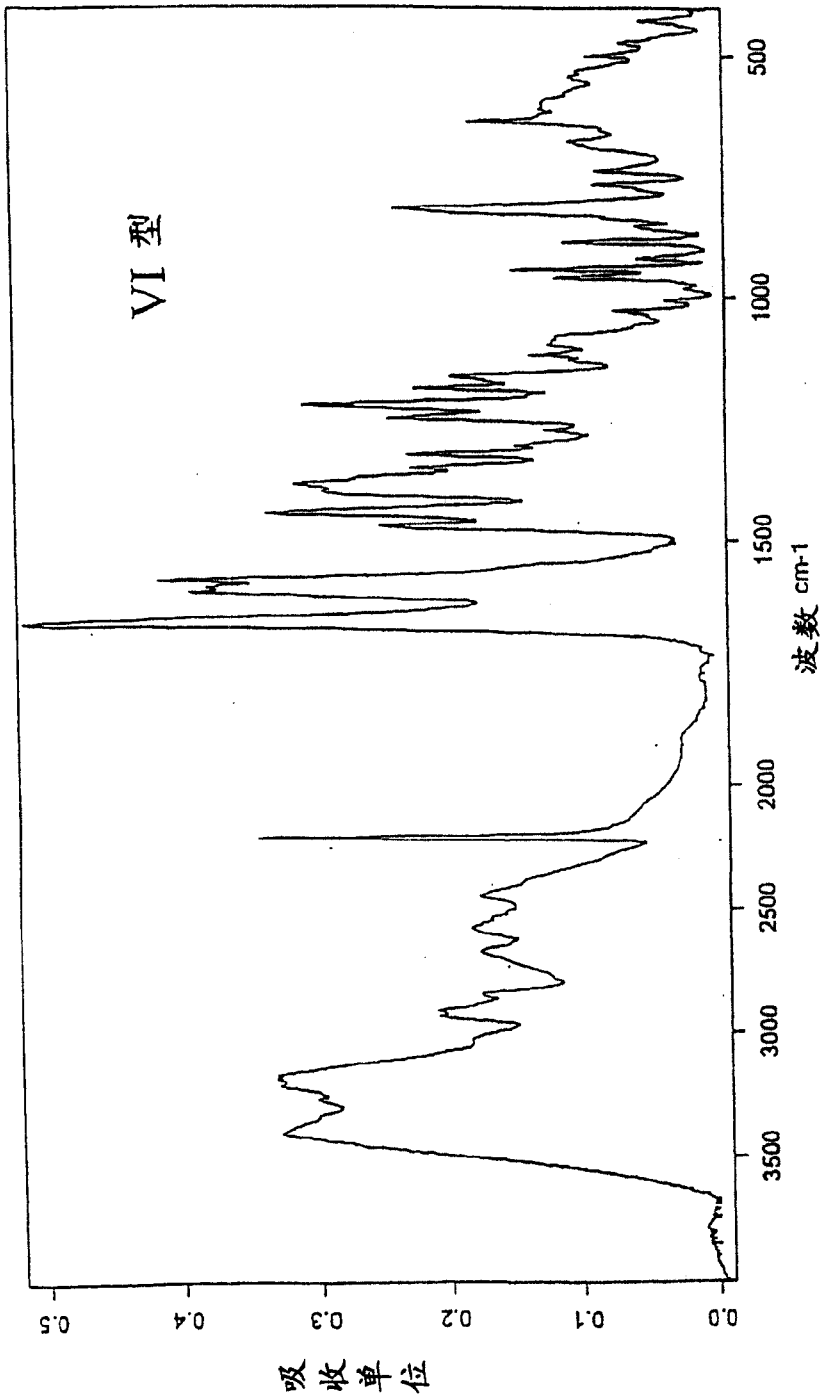
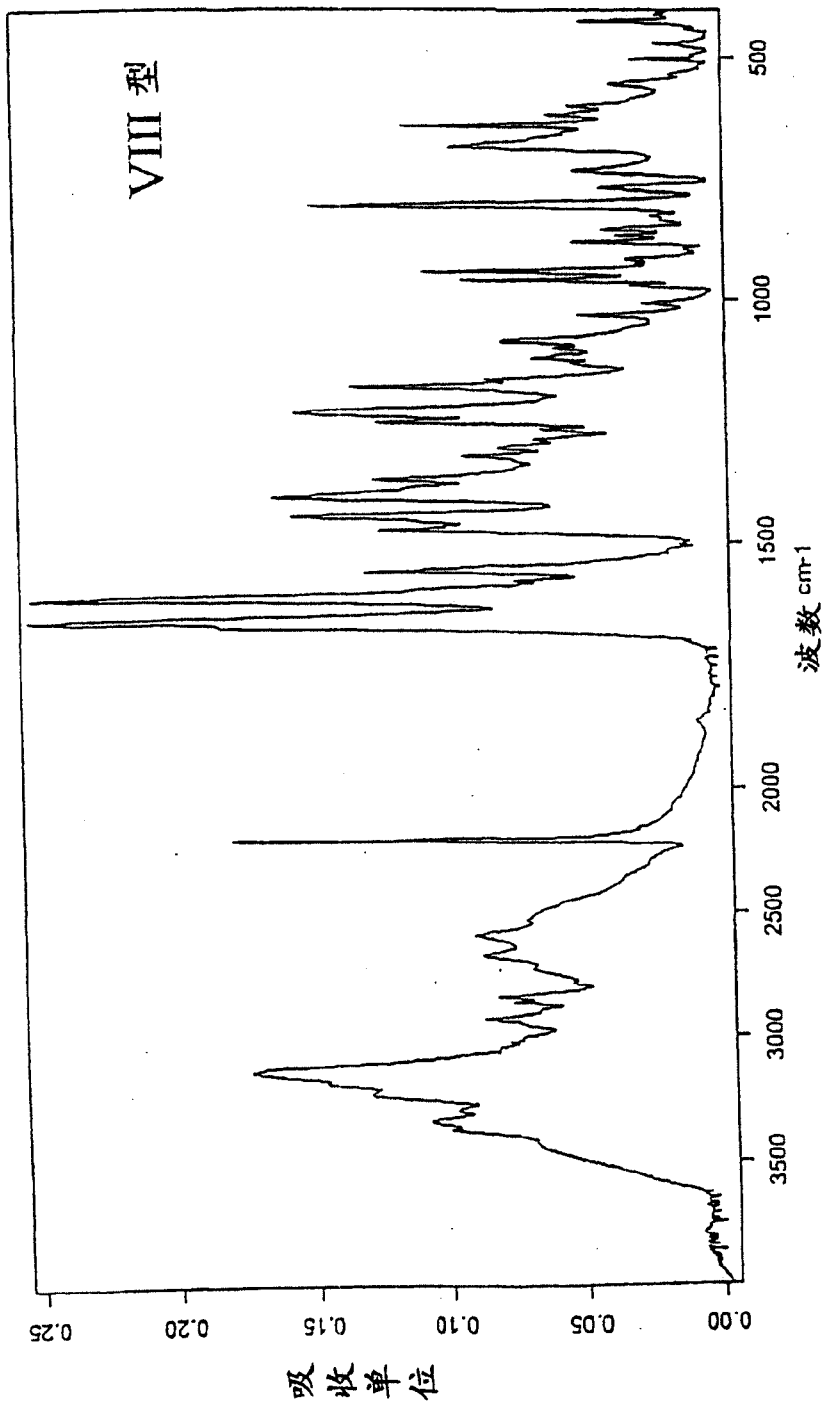


图 8



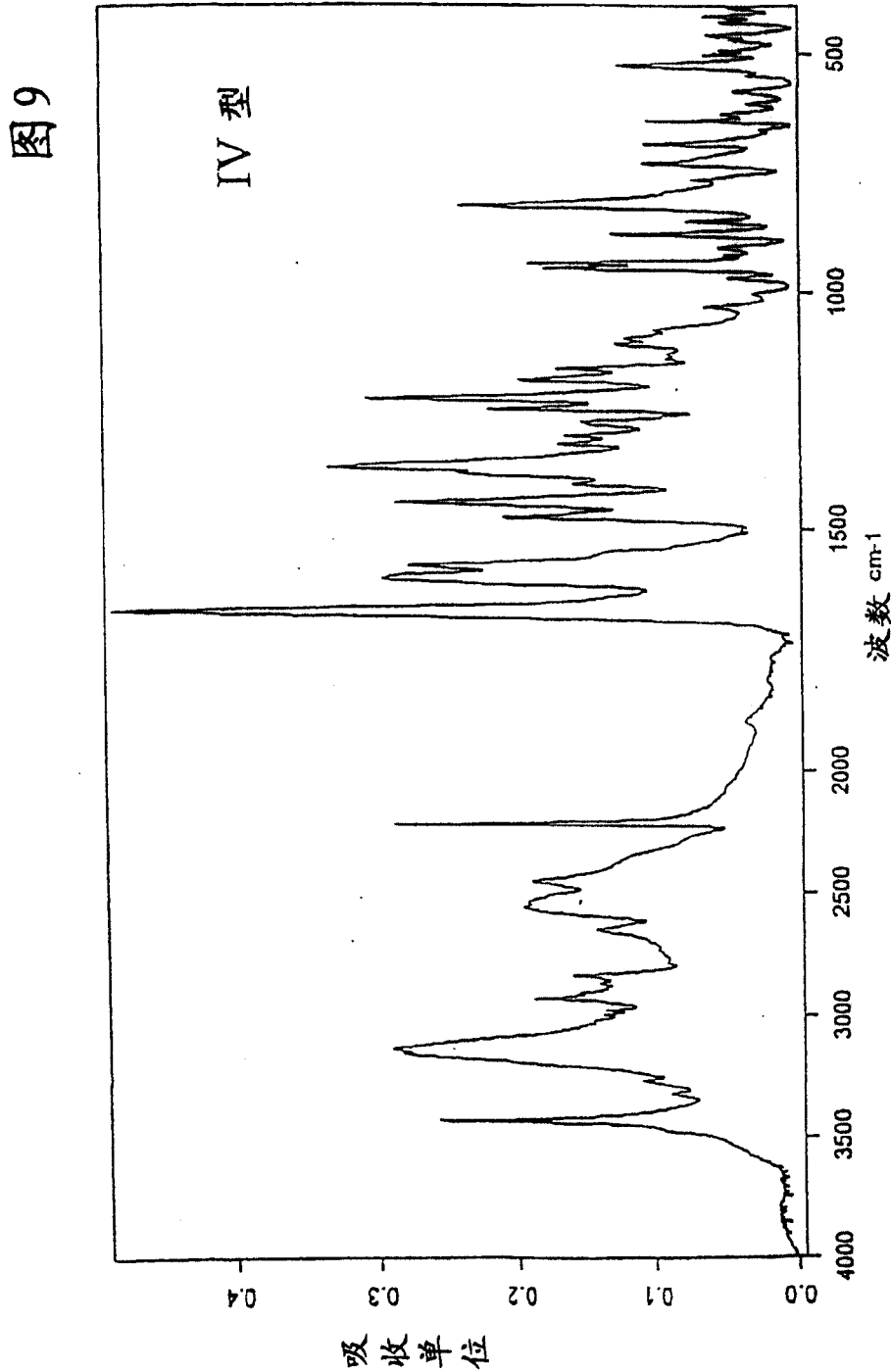


图10

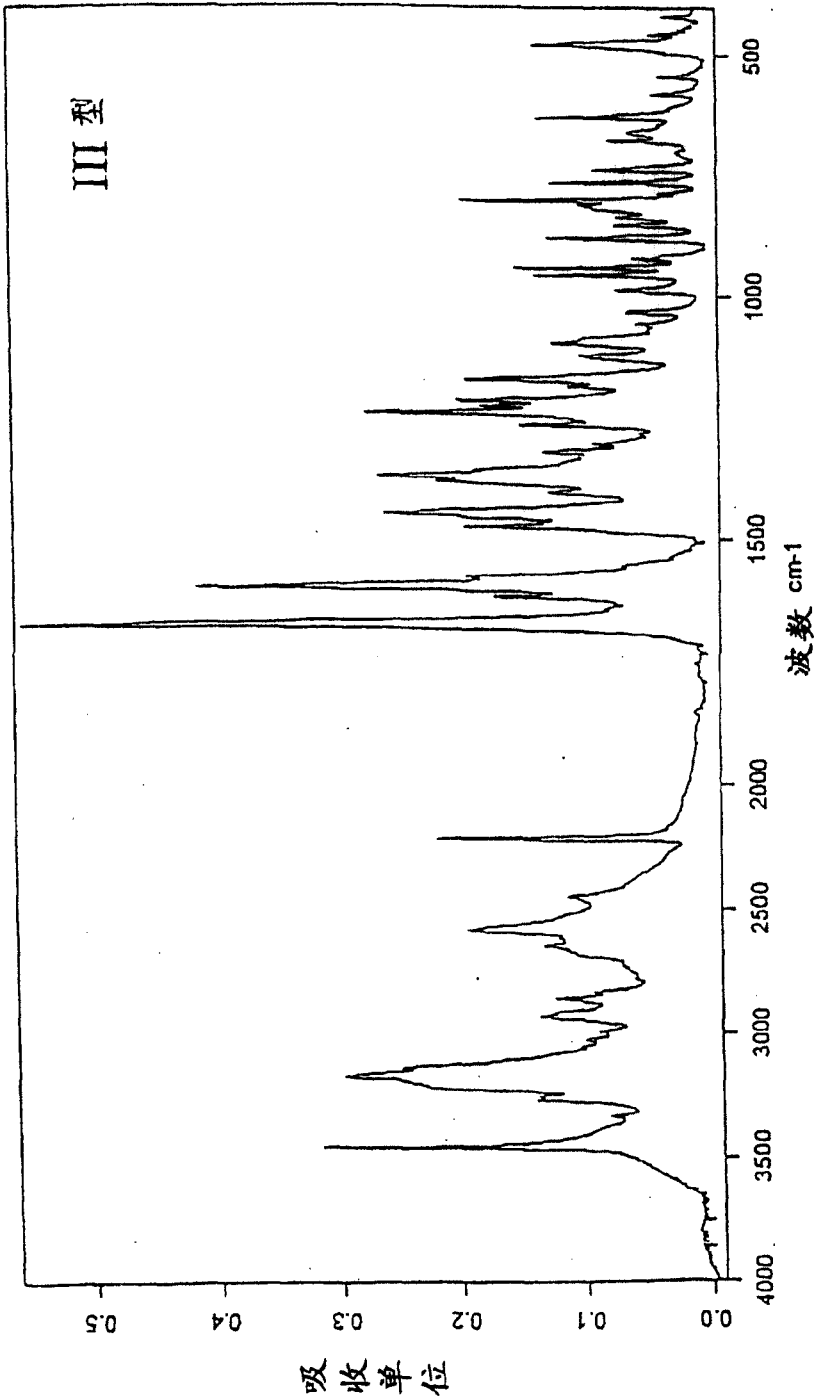


图11

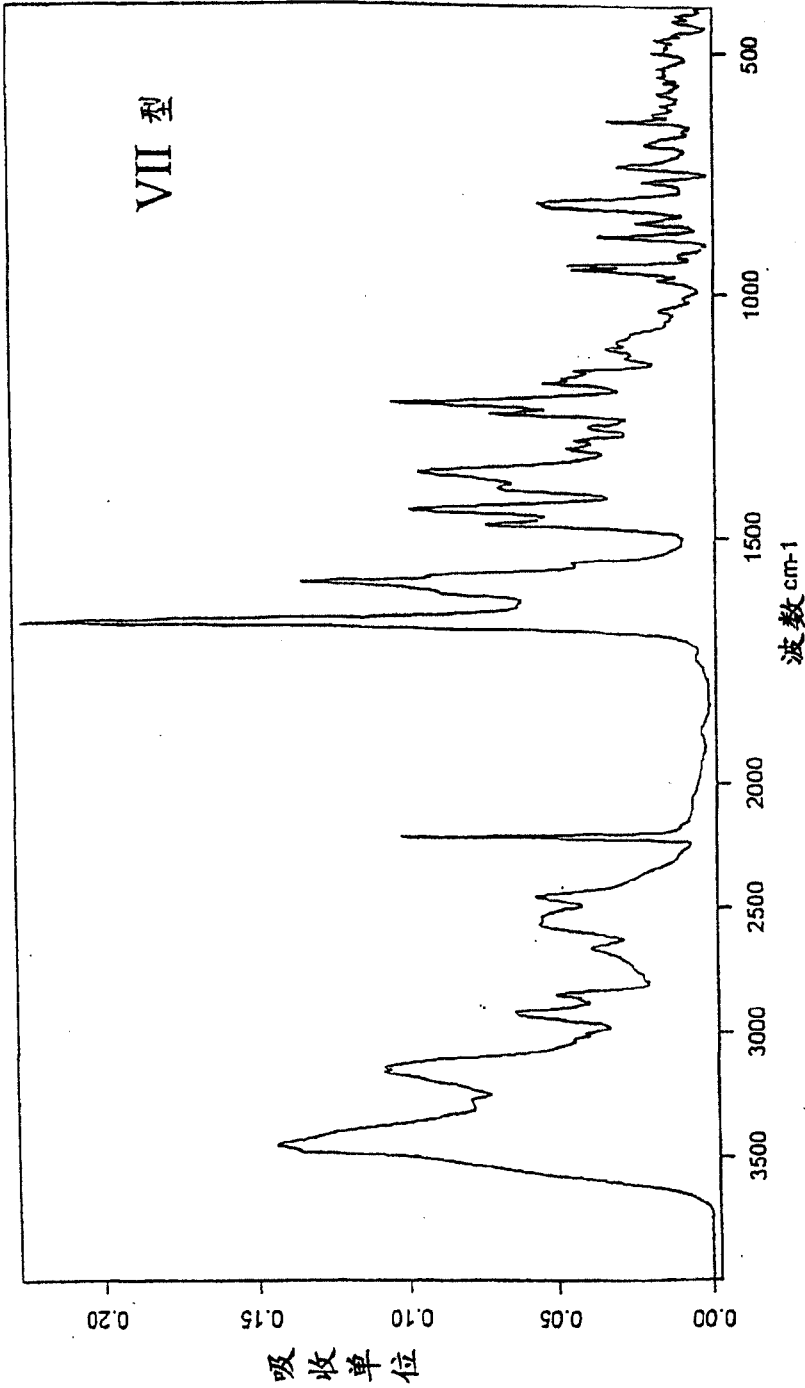


图12

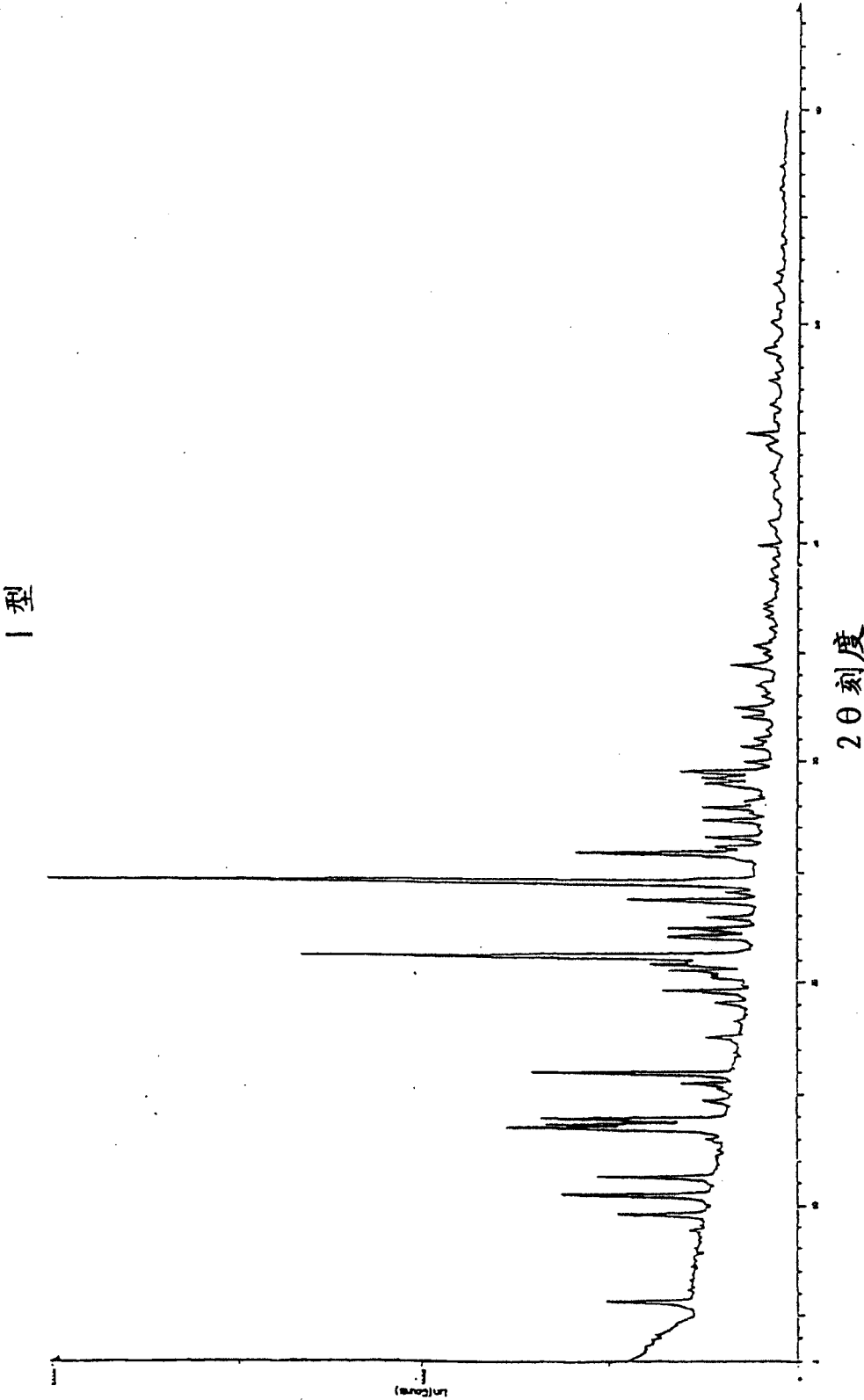


图13

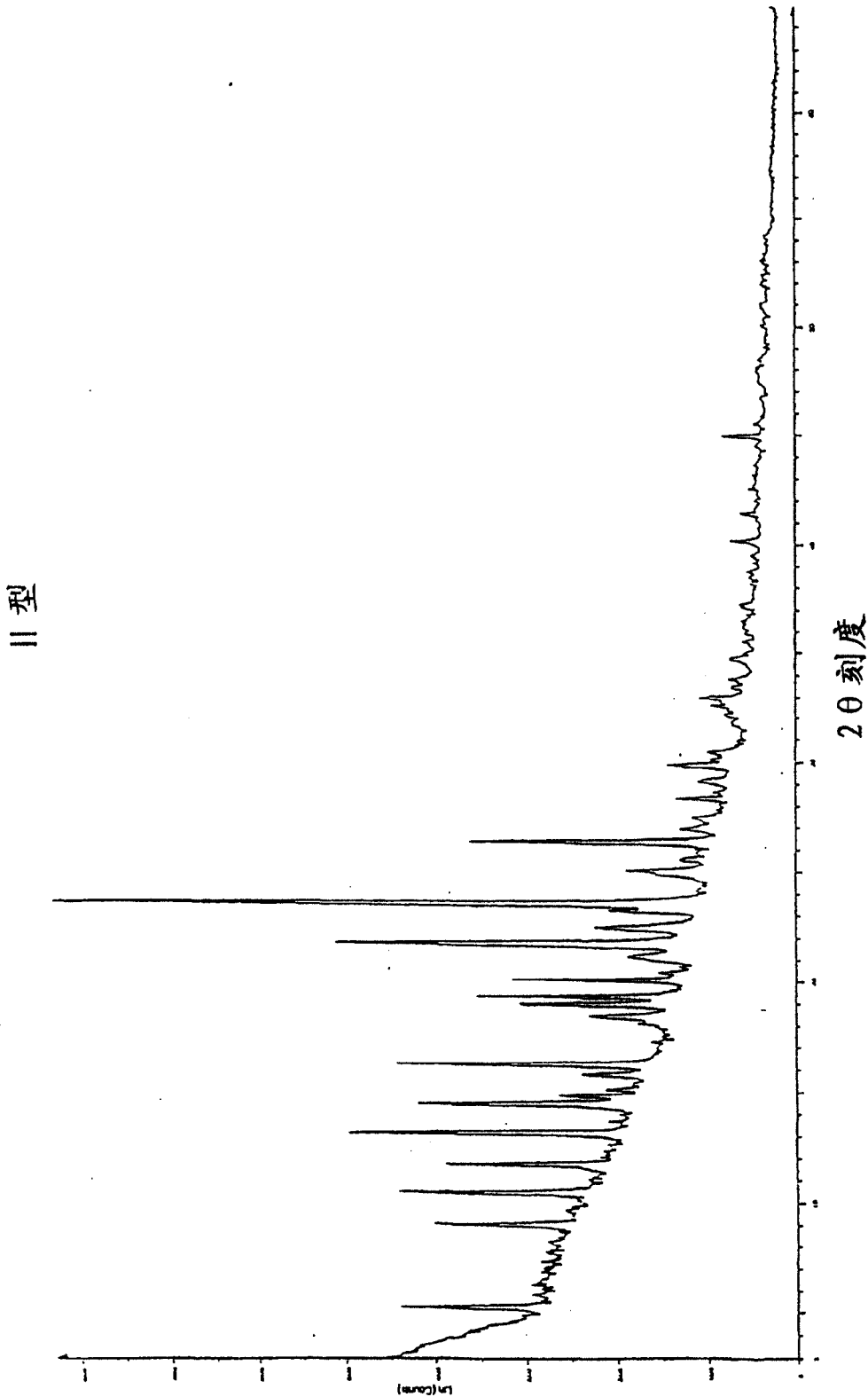


图14

XV 型

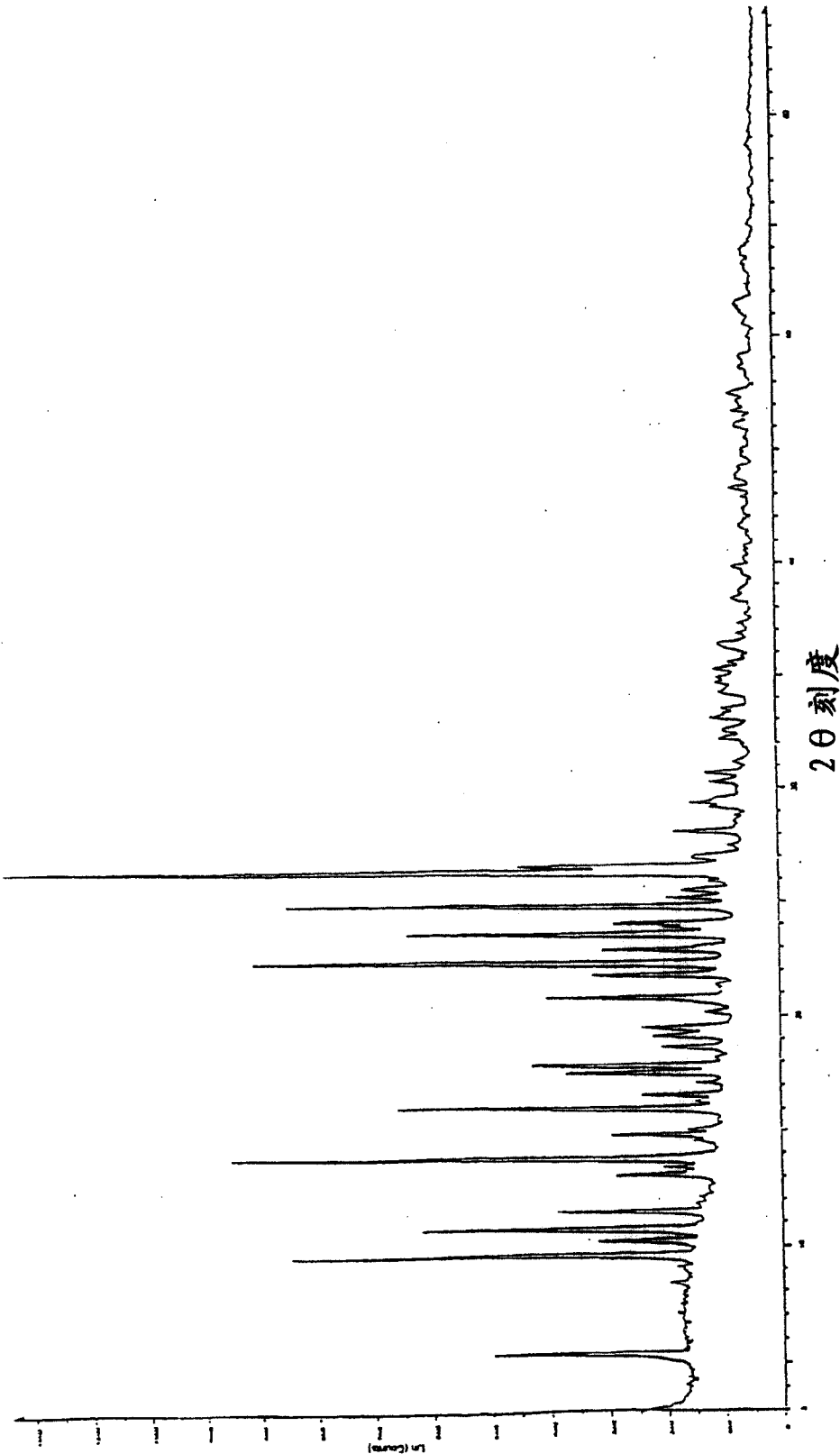


图15

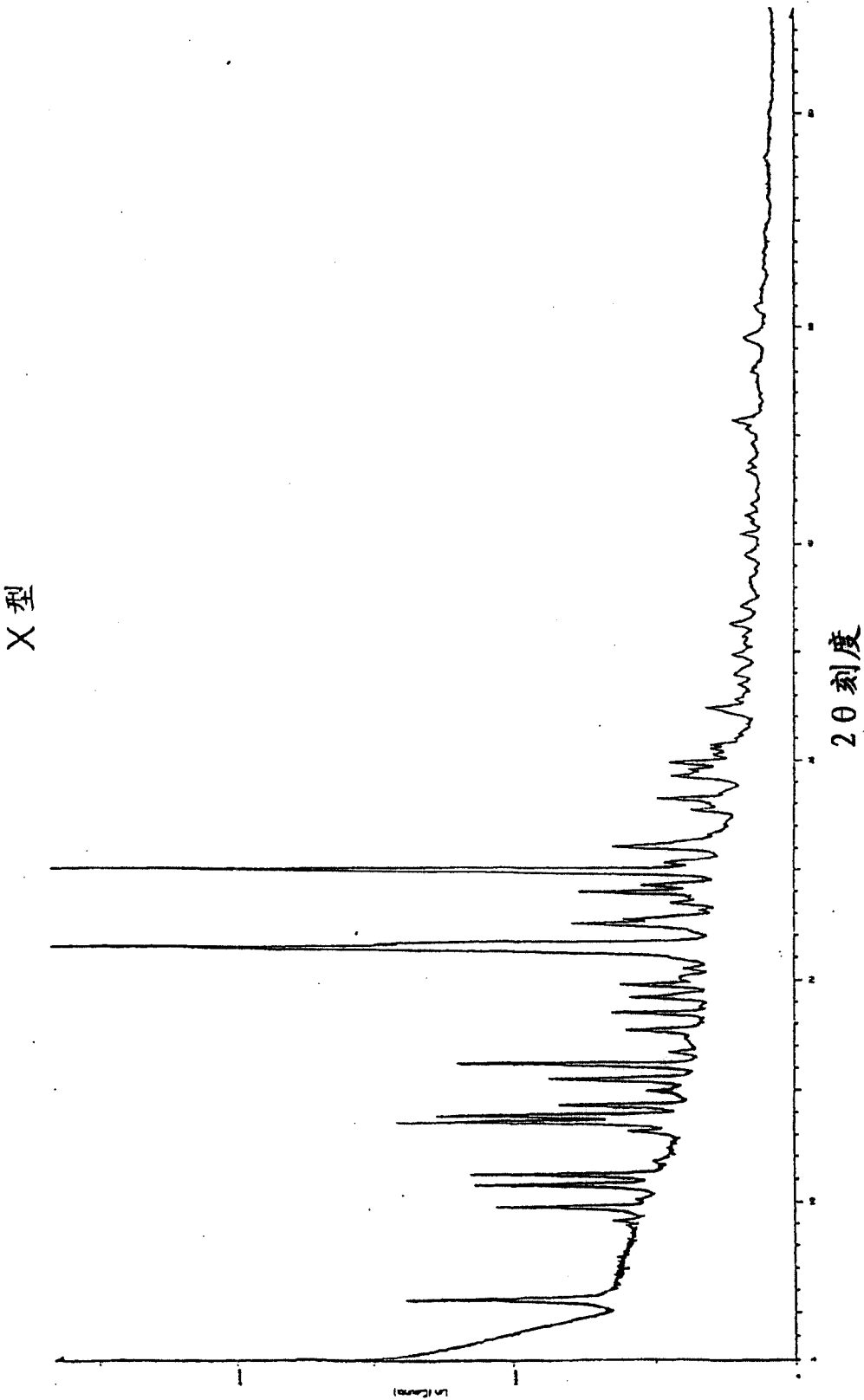


图16

XI 型

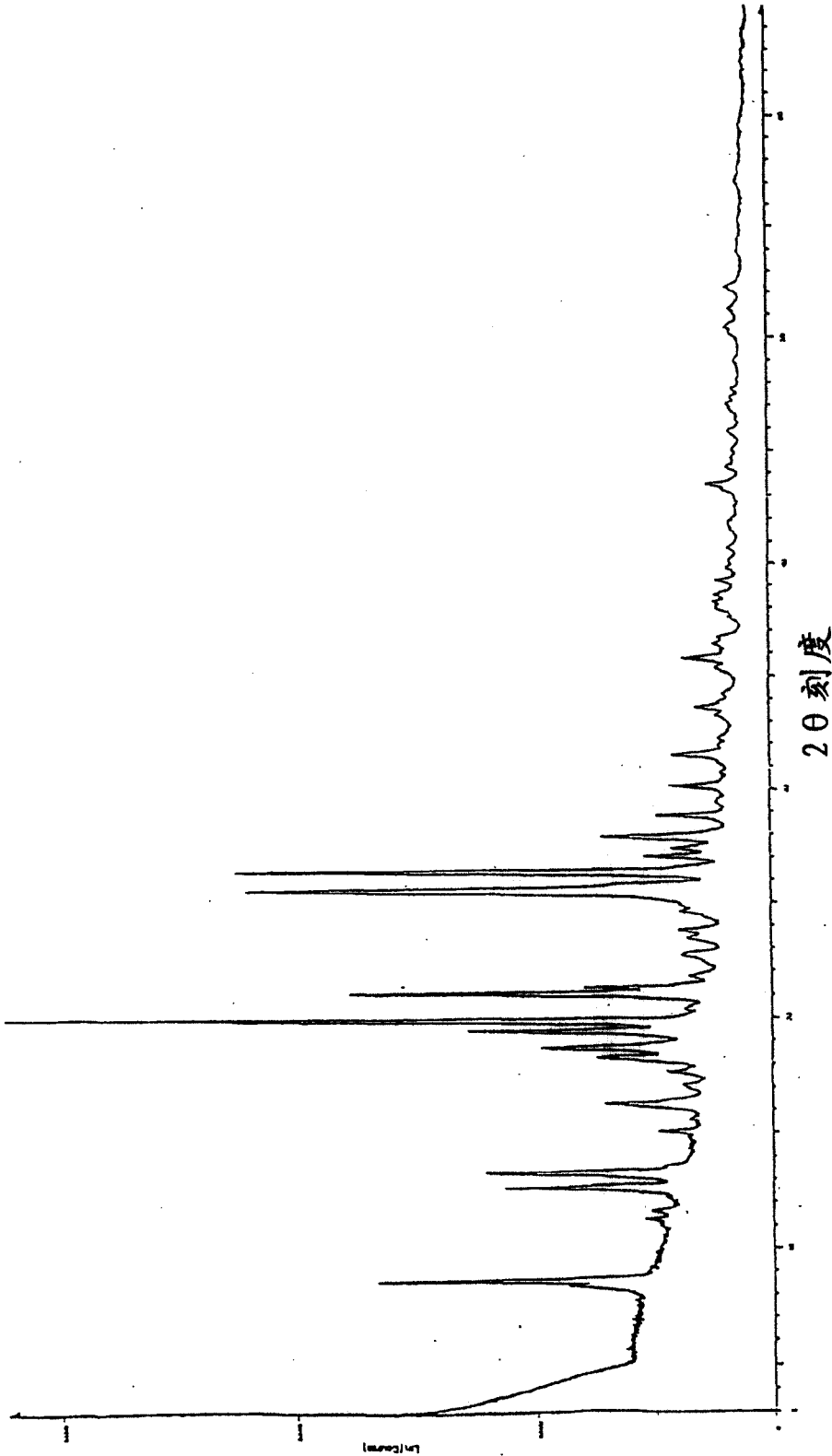
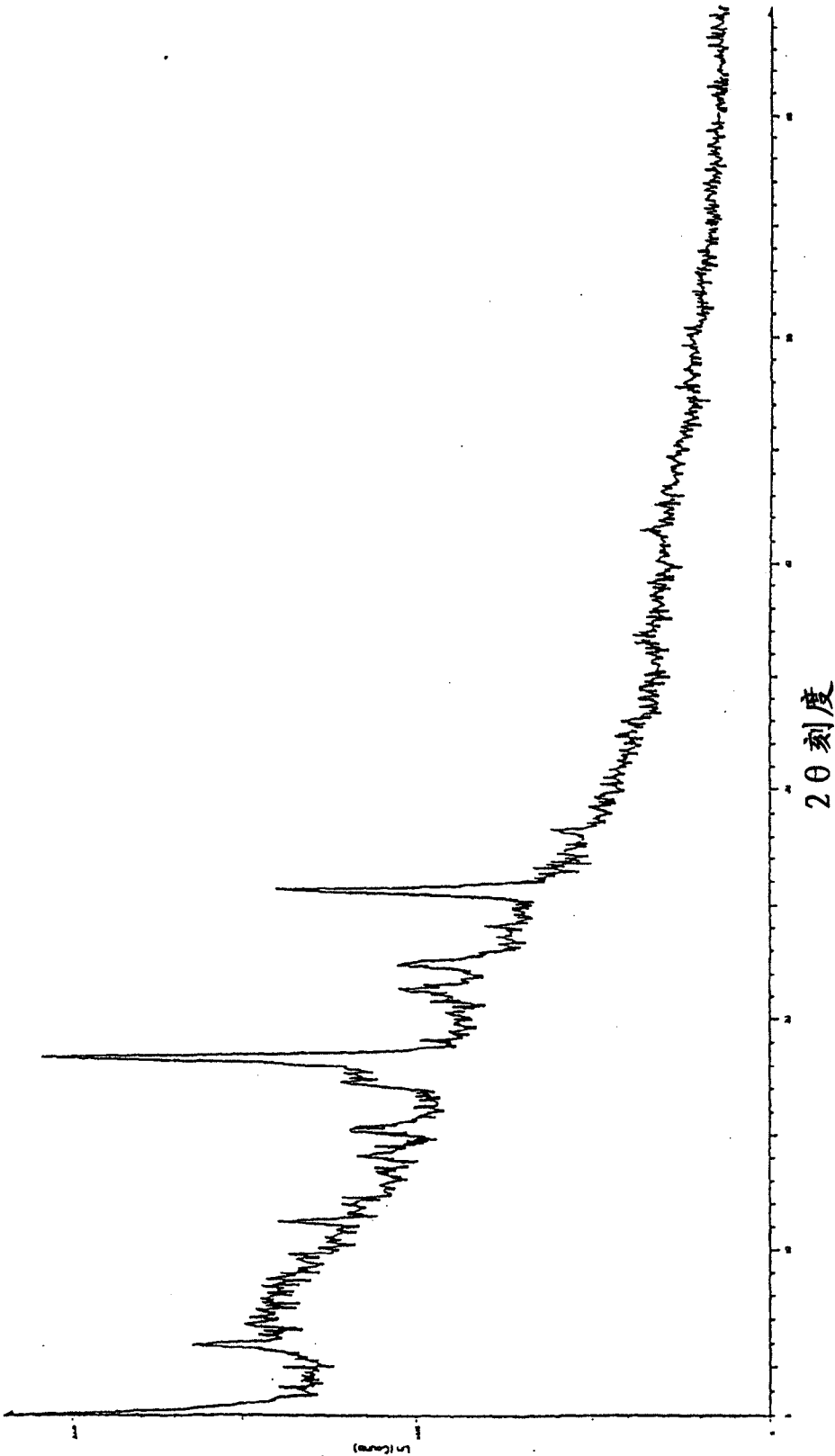


图17

XIV 型



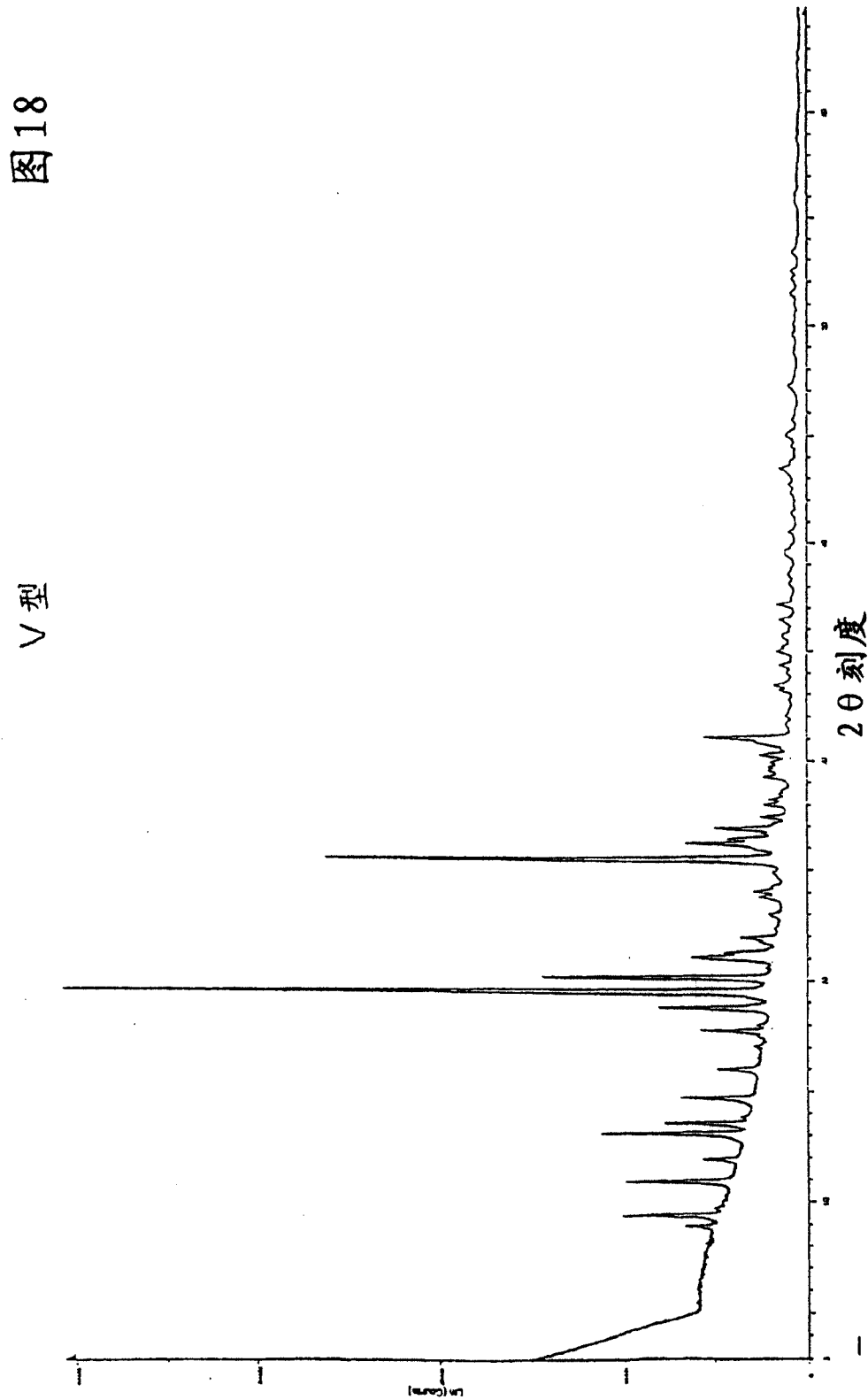
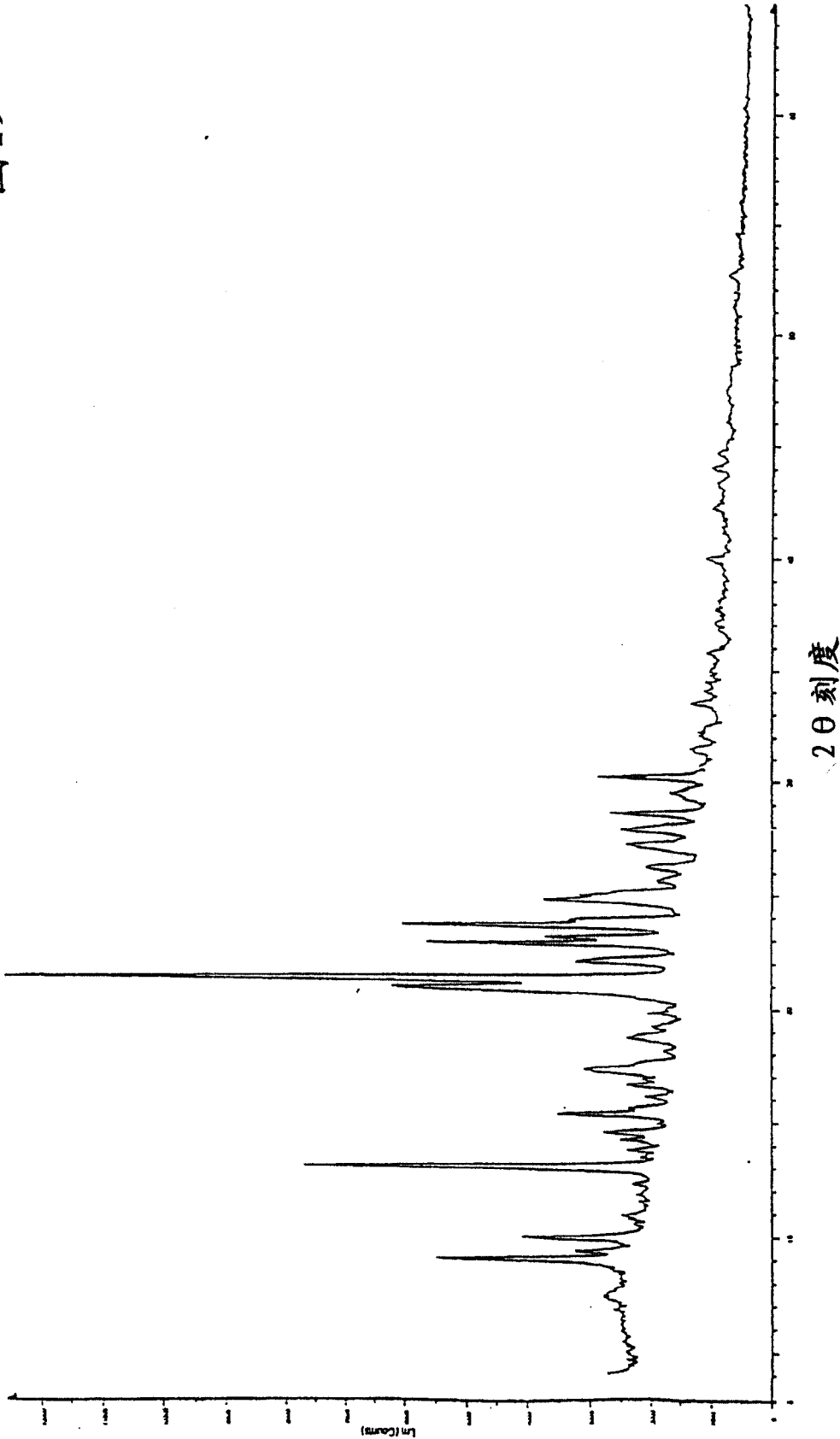
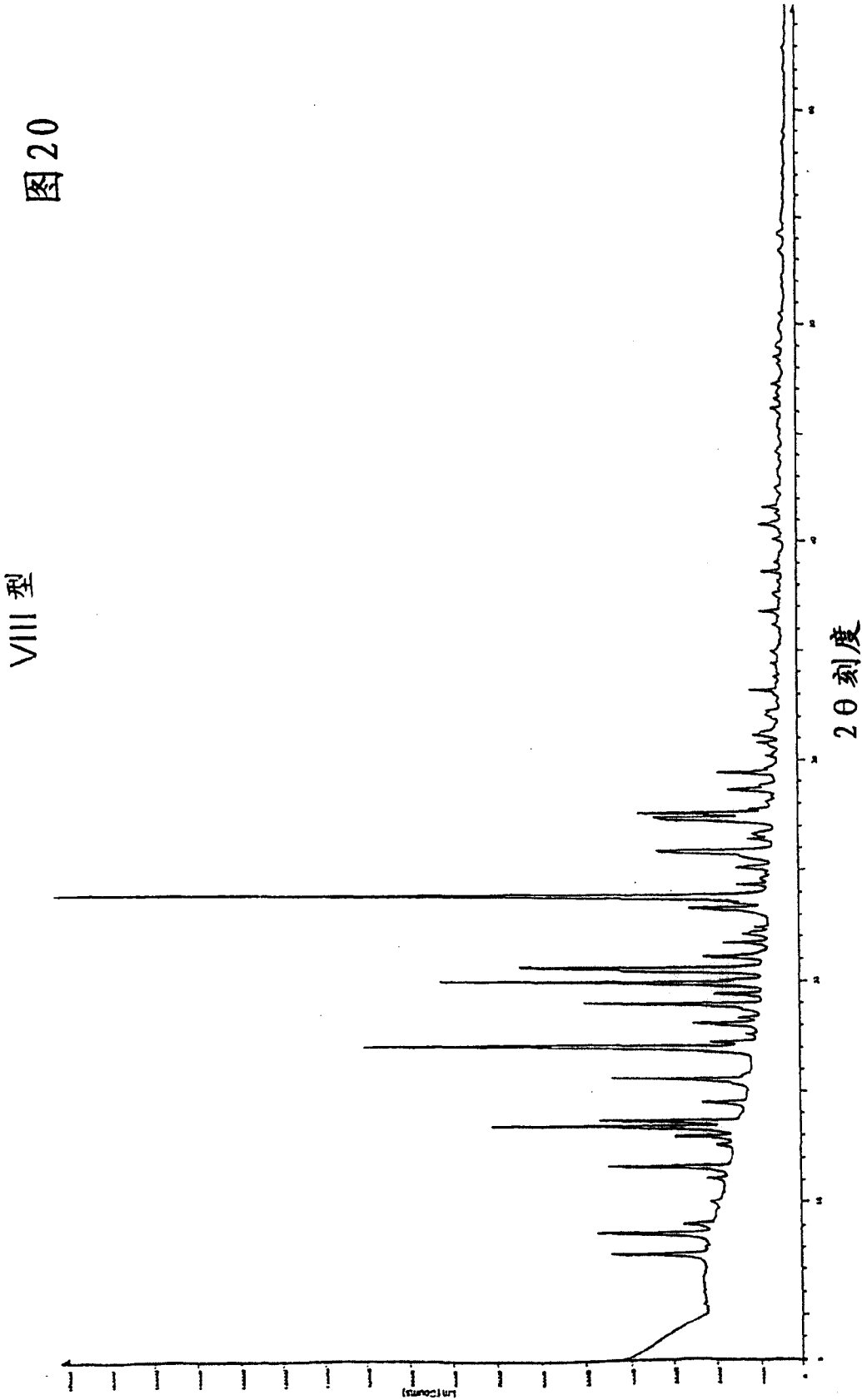
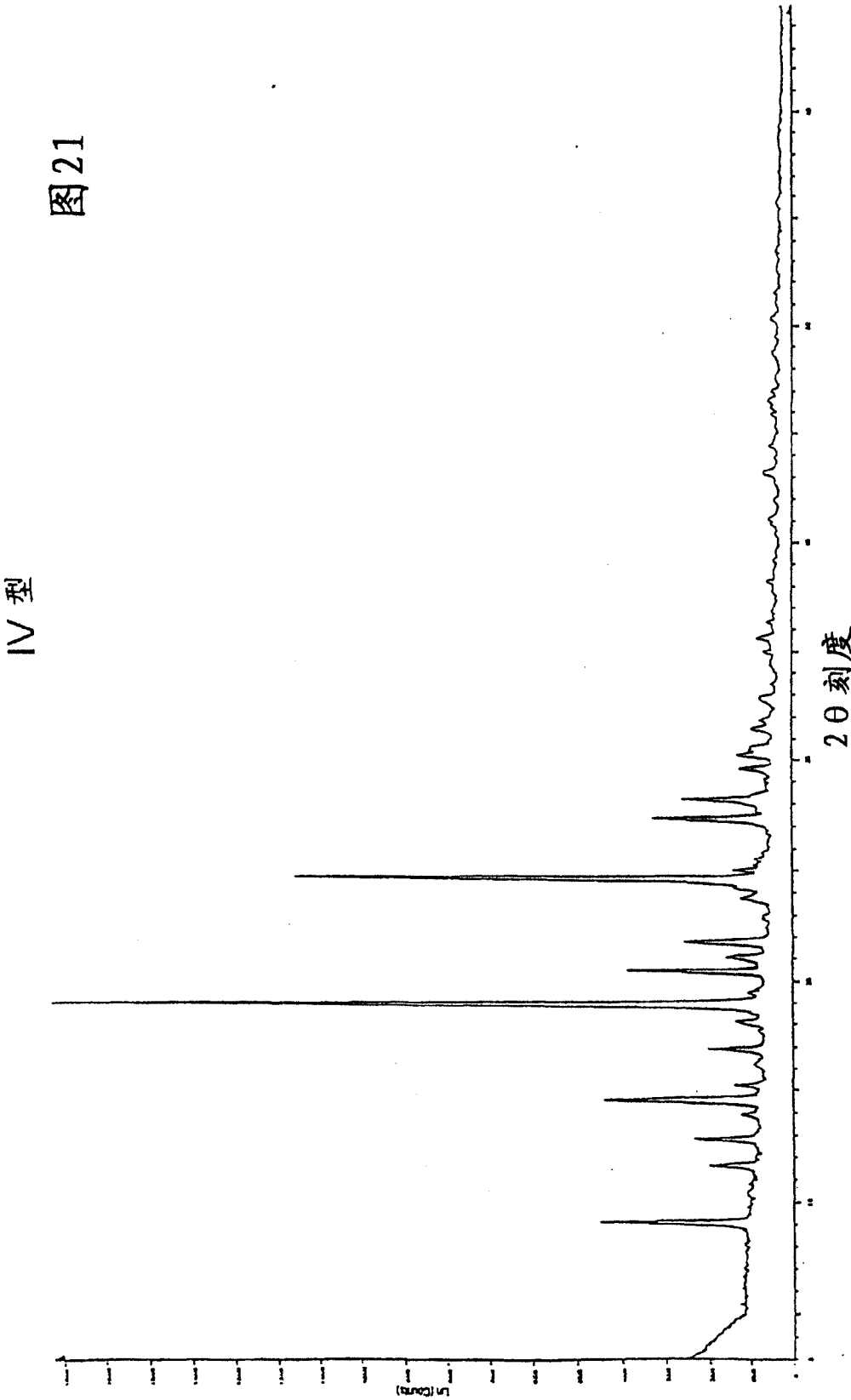


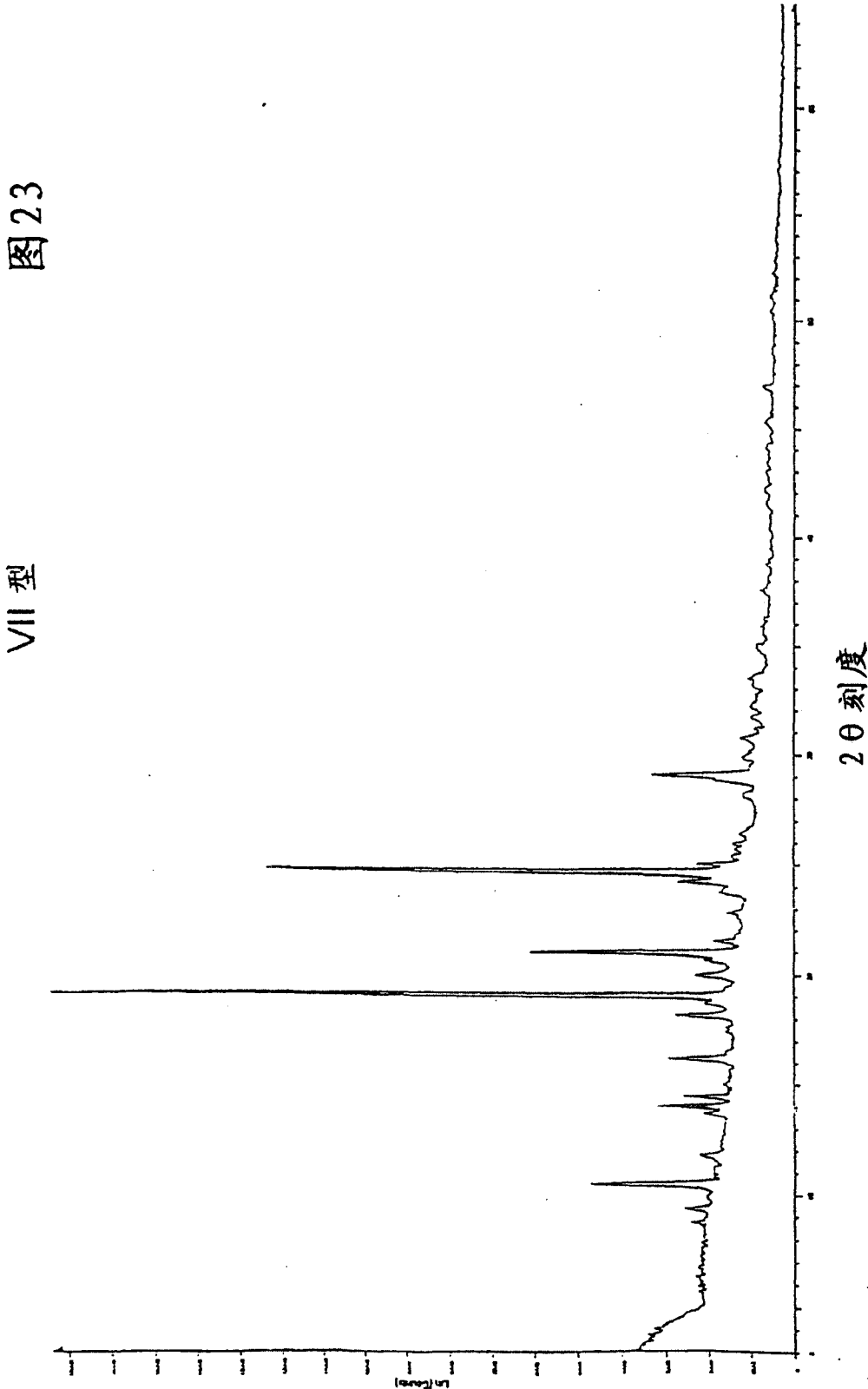
图19

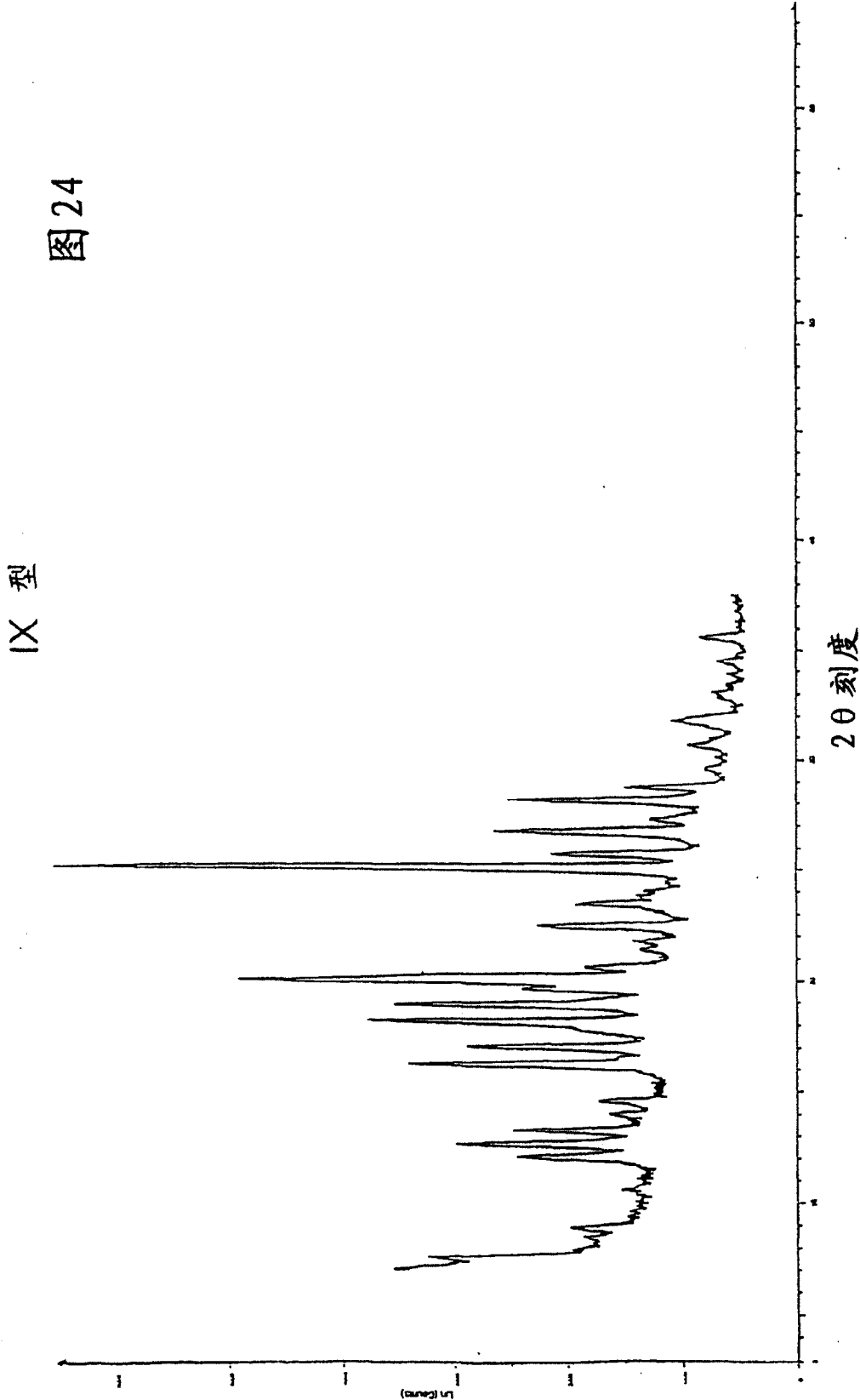
VI 型

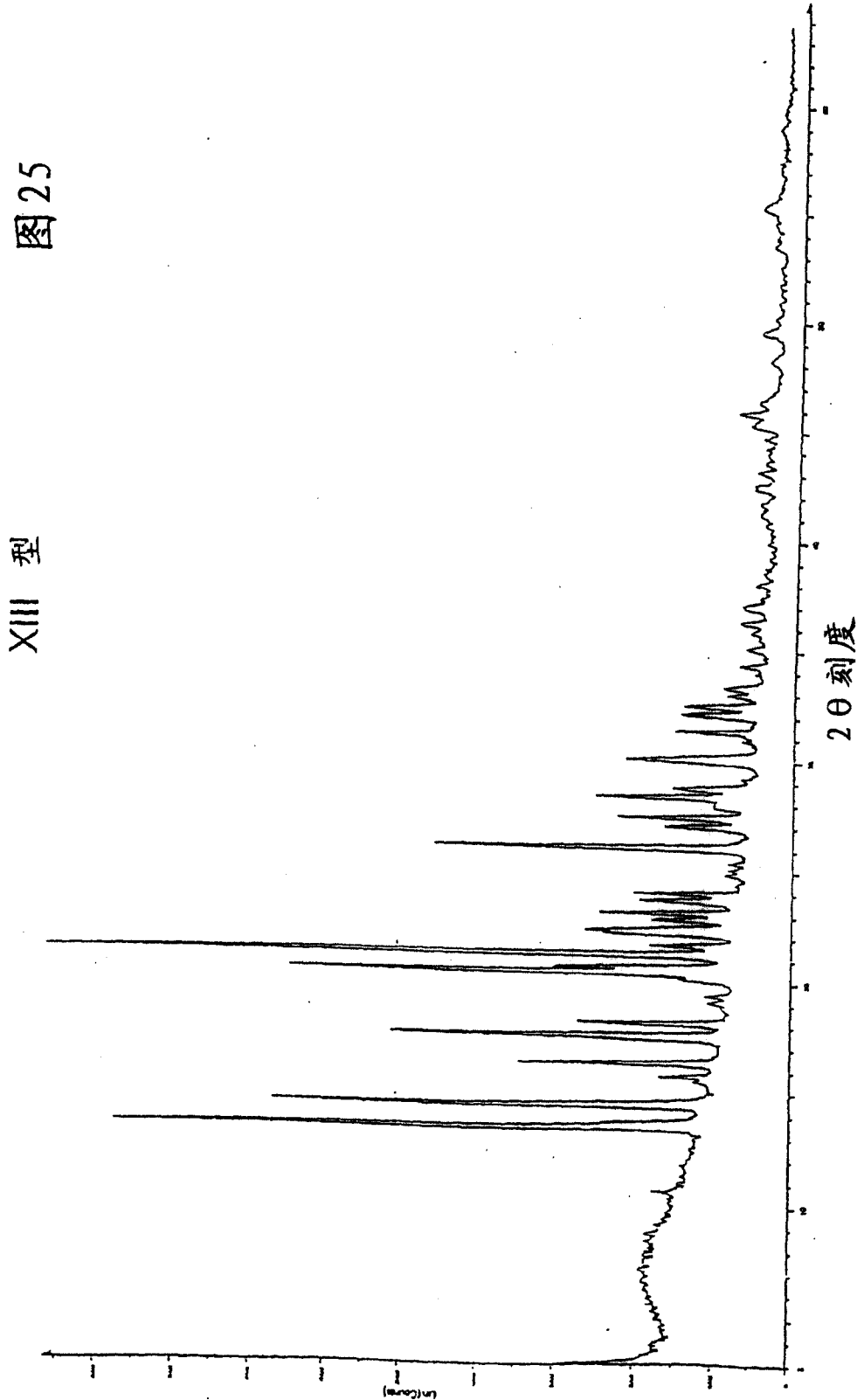












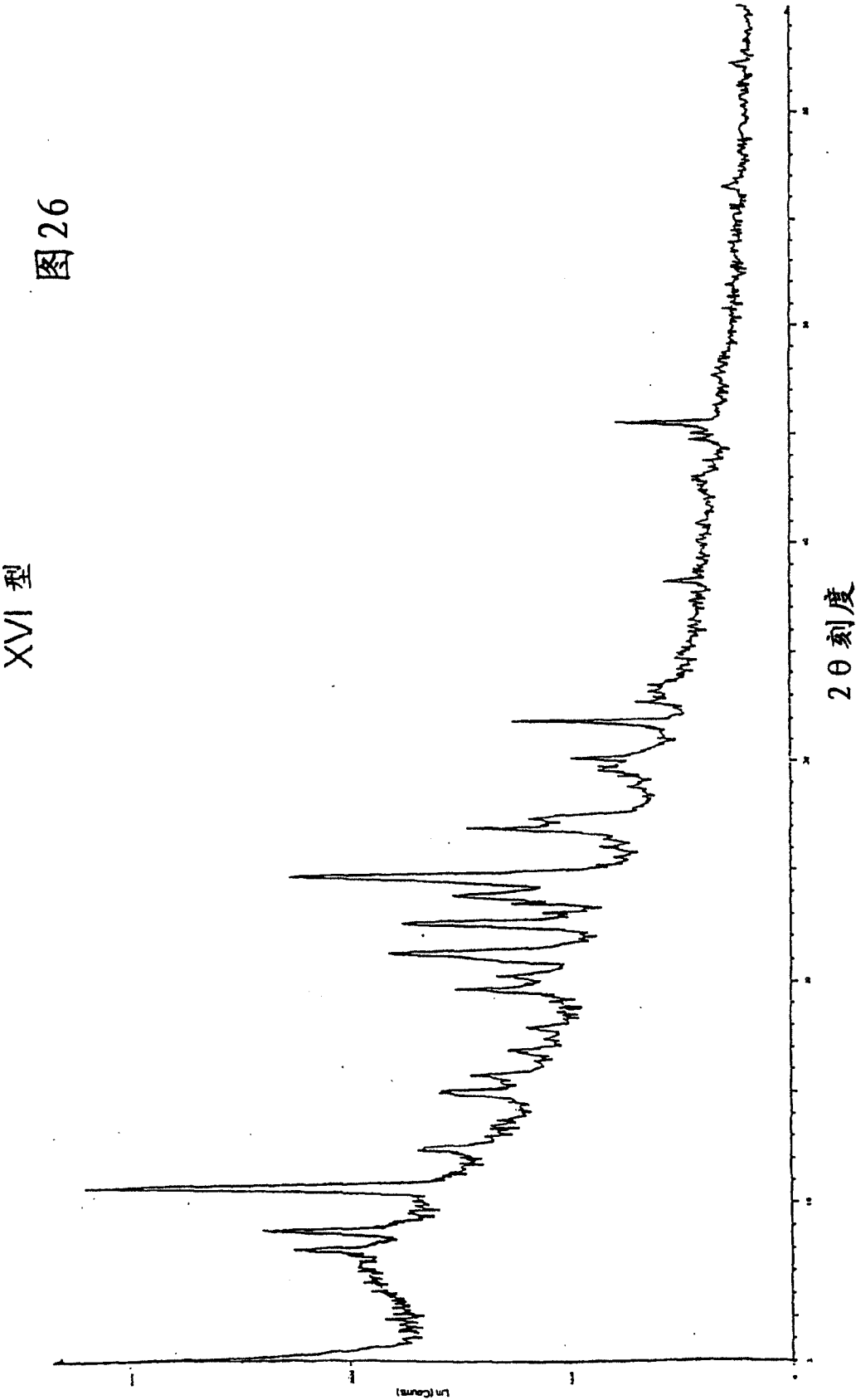
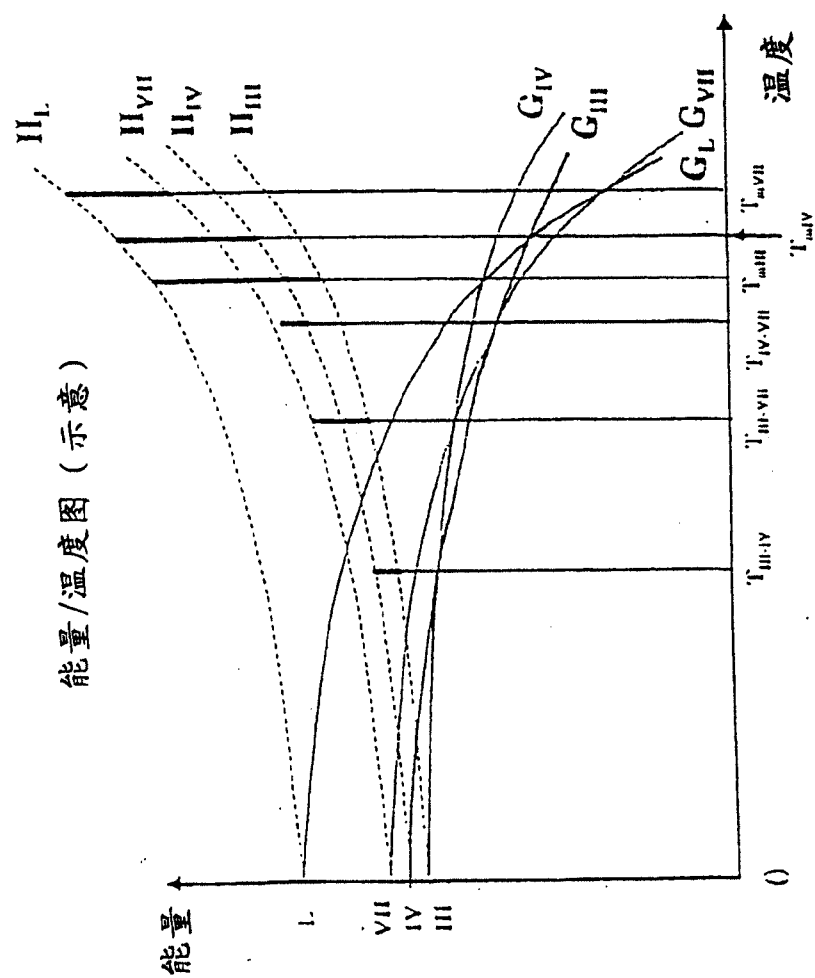
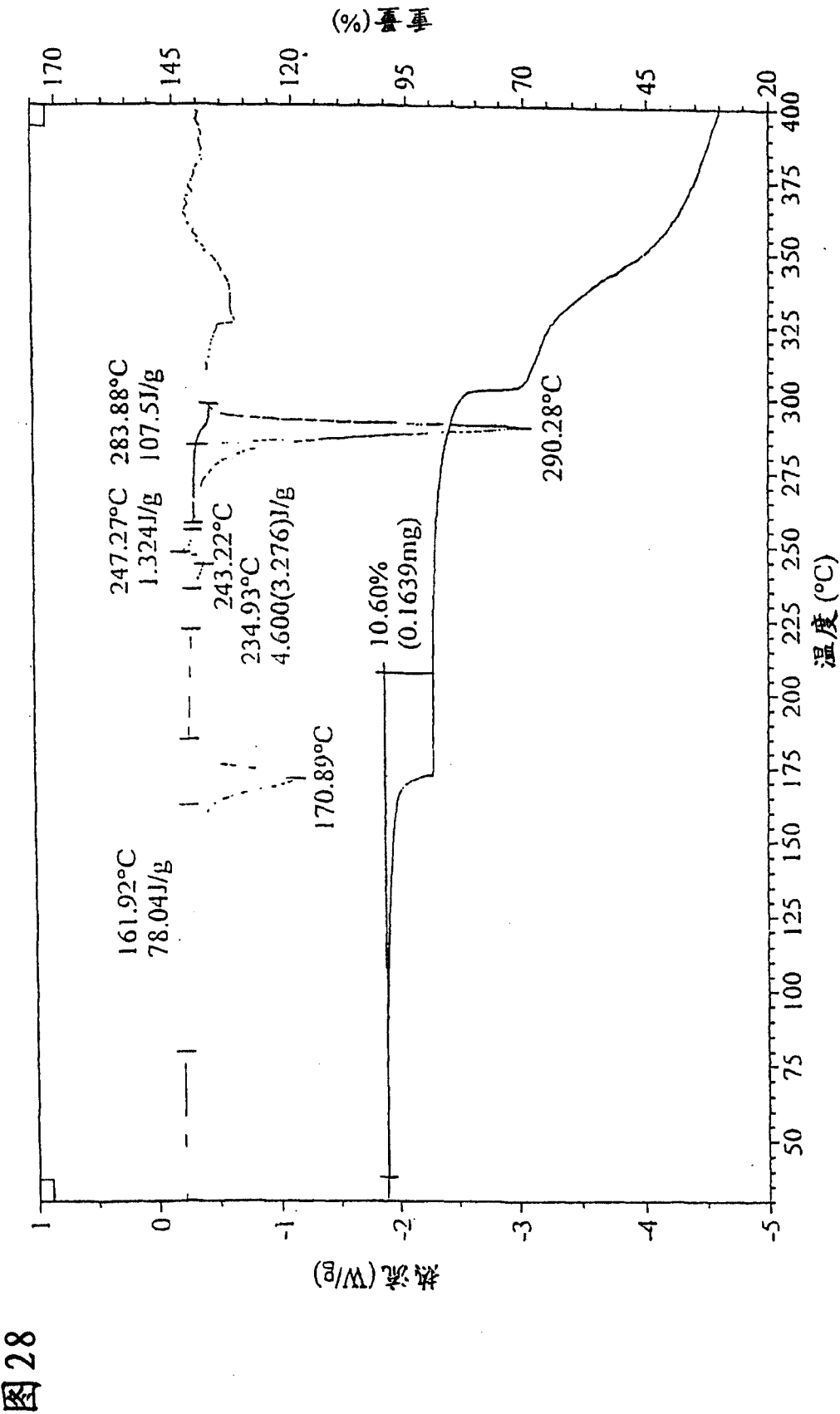
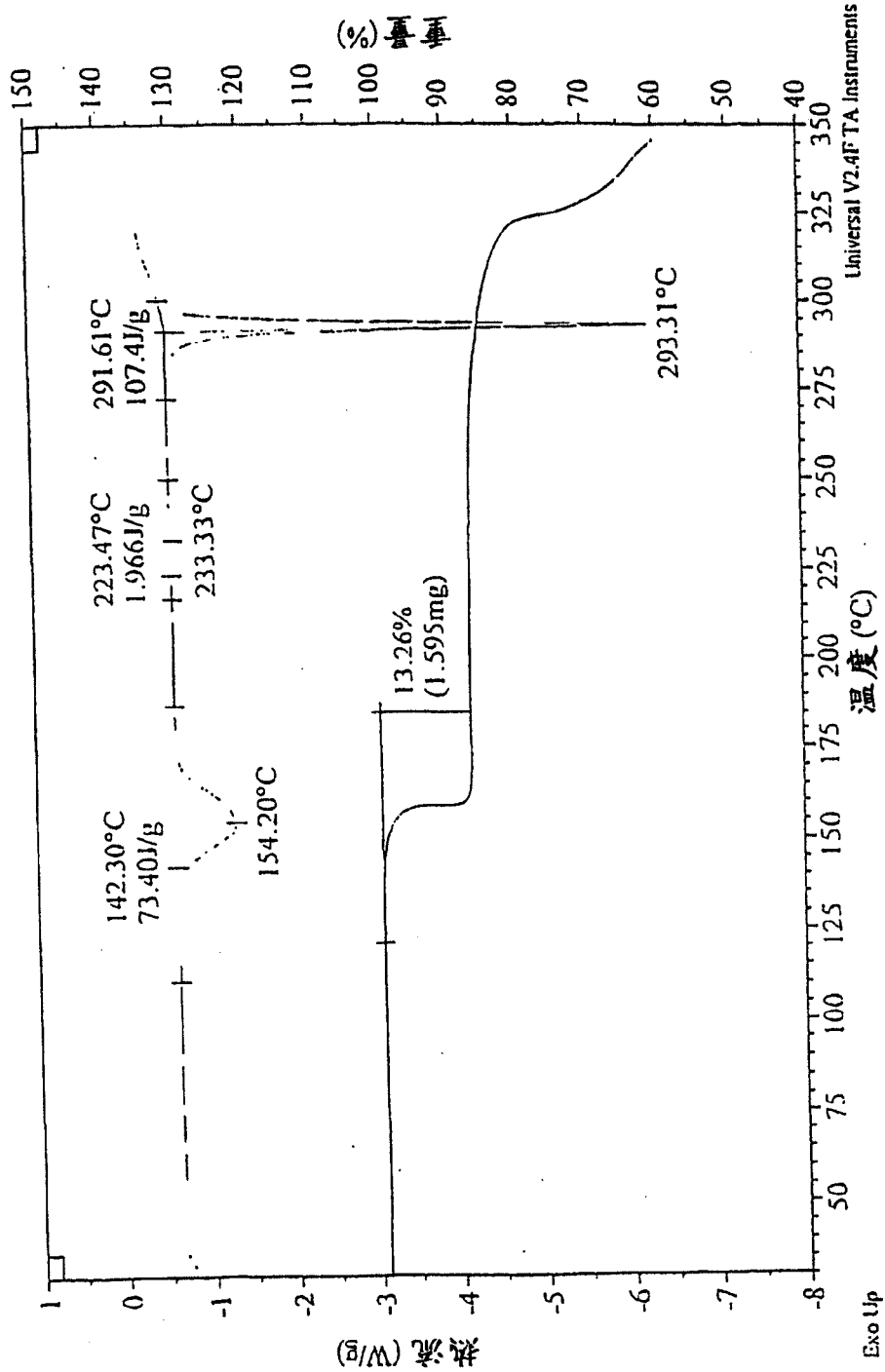


图 27



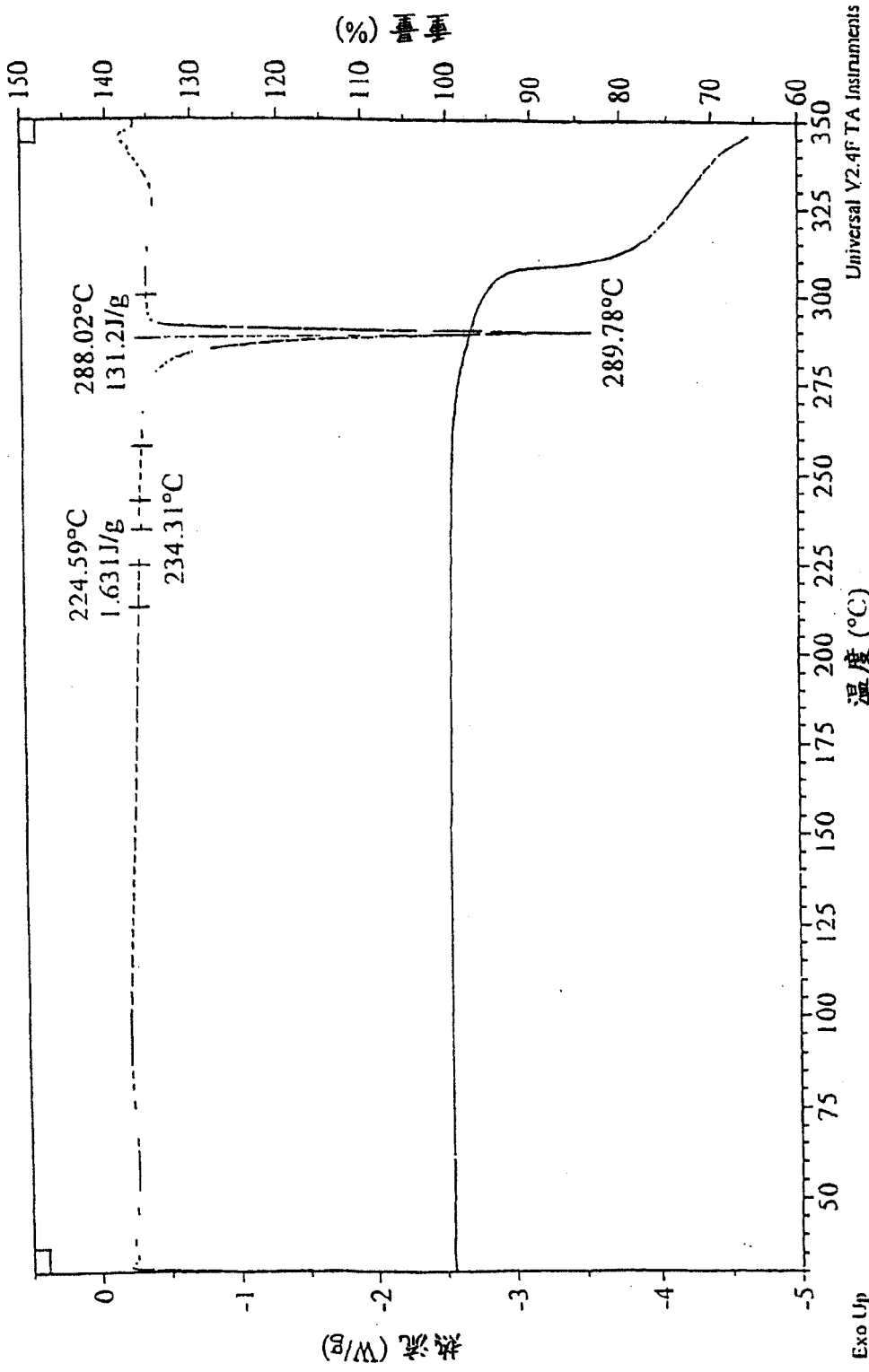


EMD 68843 I型 (丙酮溶剂化物)



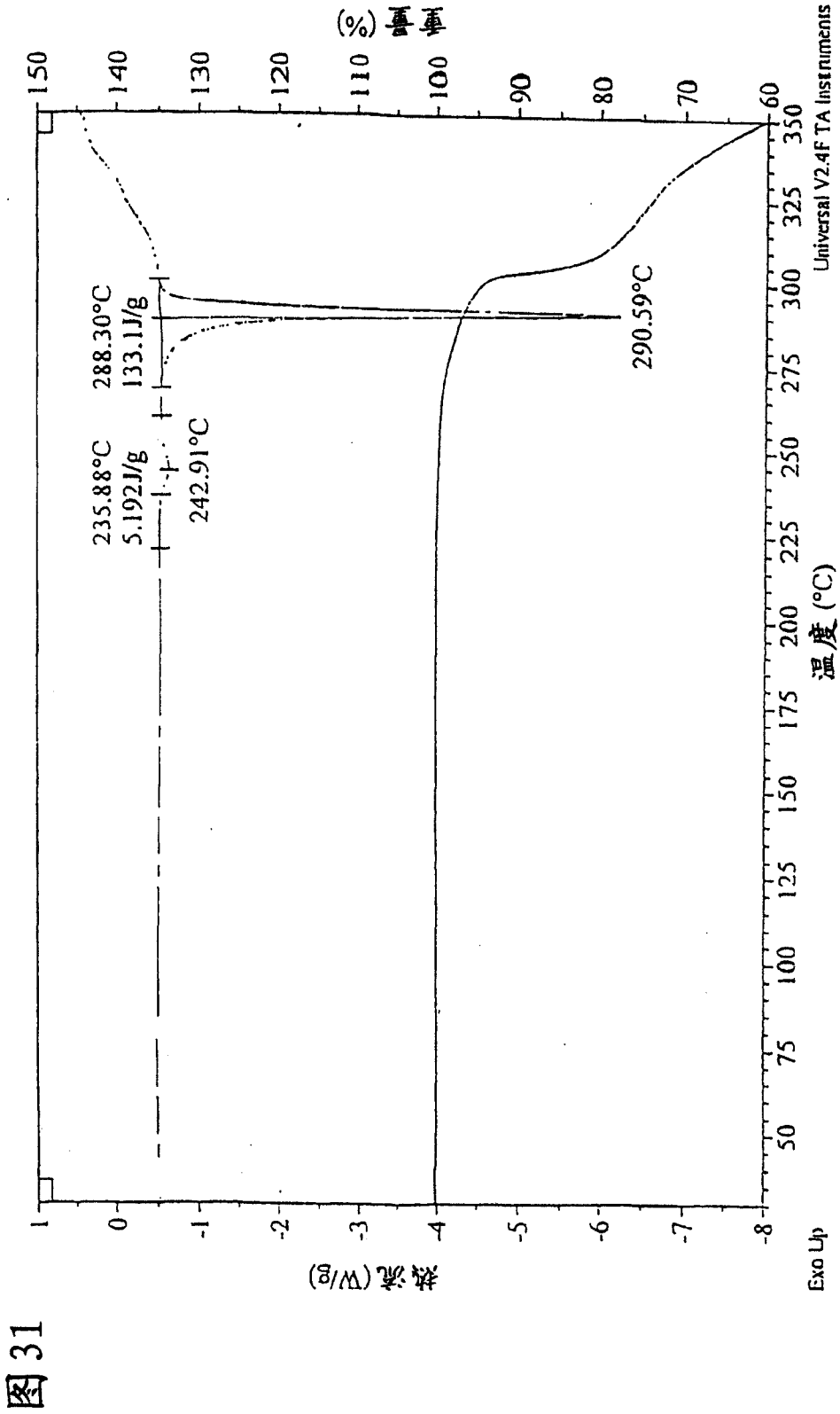
EMD 68843 II 型 (THF 溶剂化物)

图 29



EMD 68843 III 型

图 30



EMD 68843 IV型

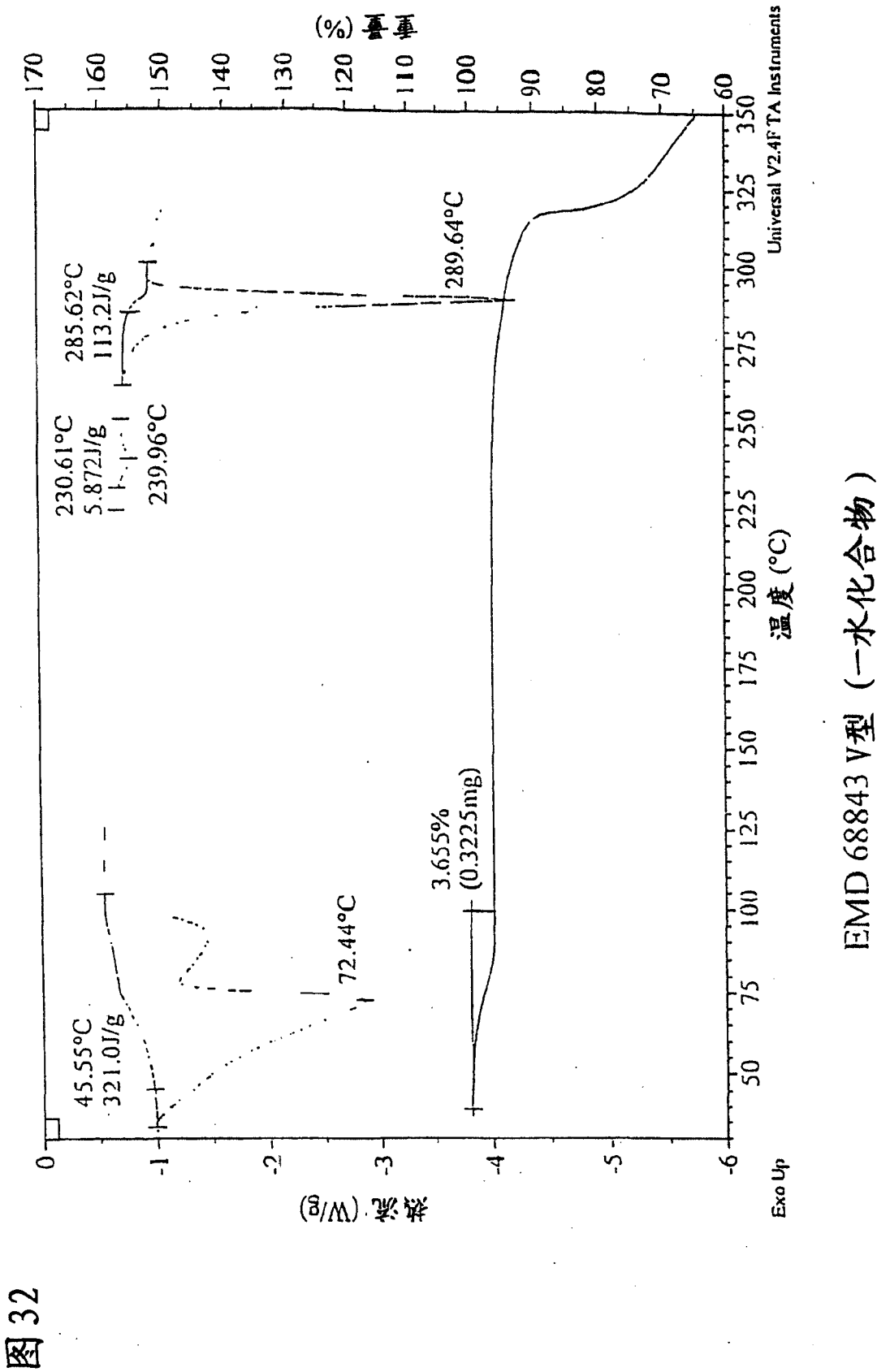
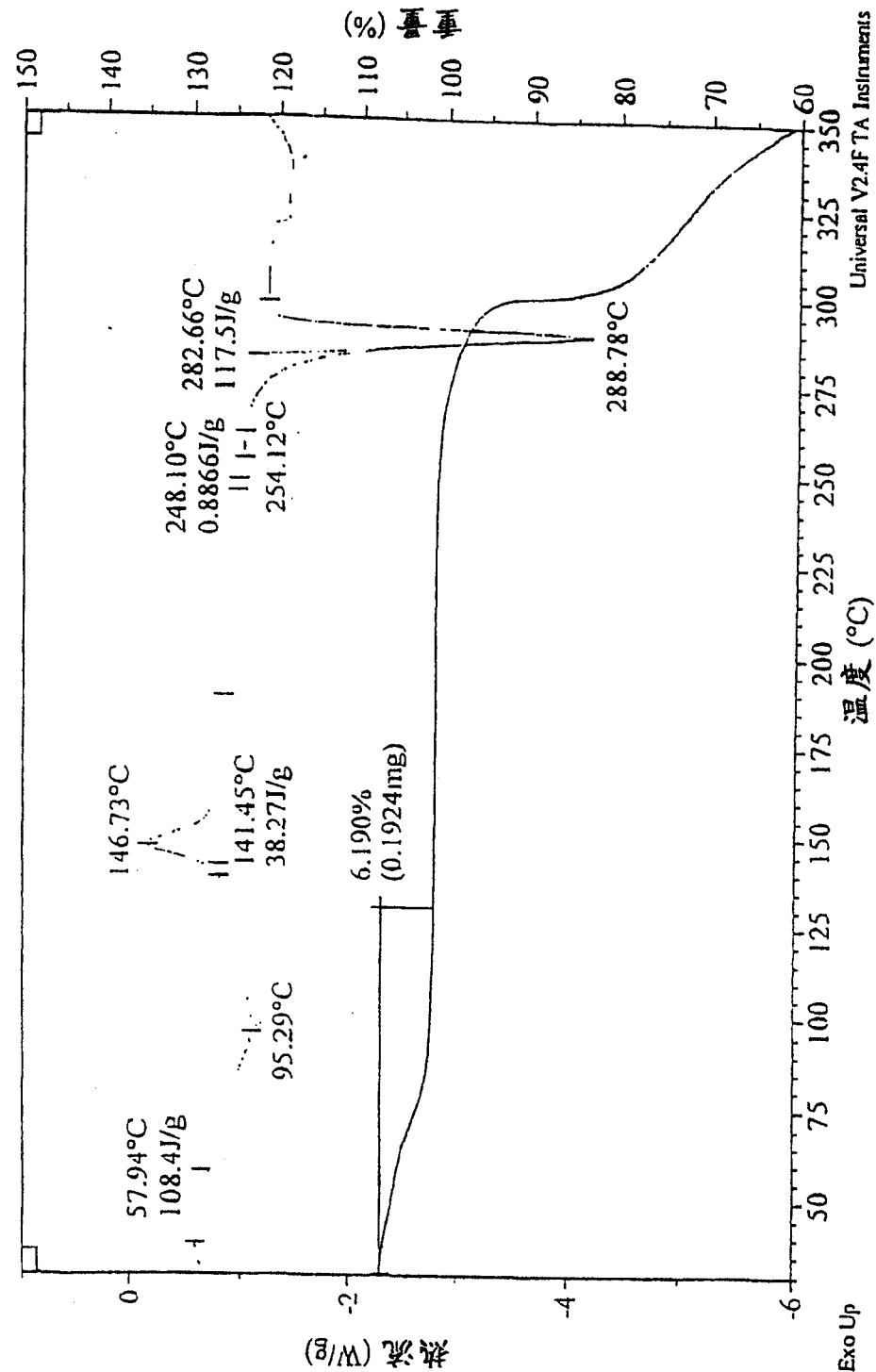
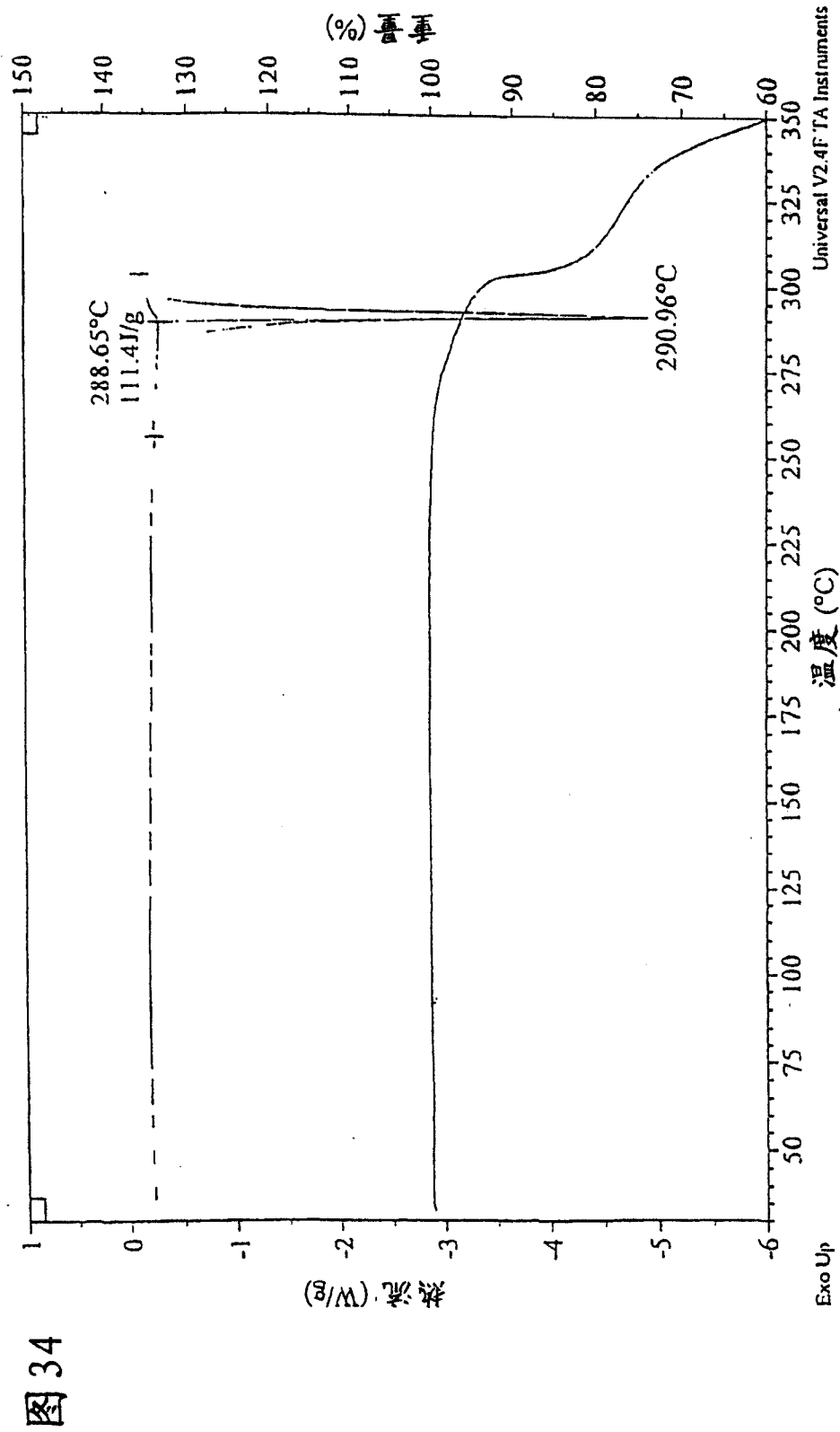


图 33

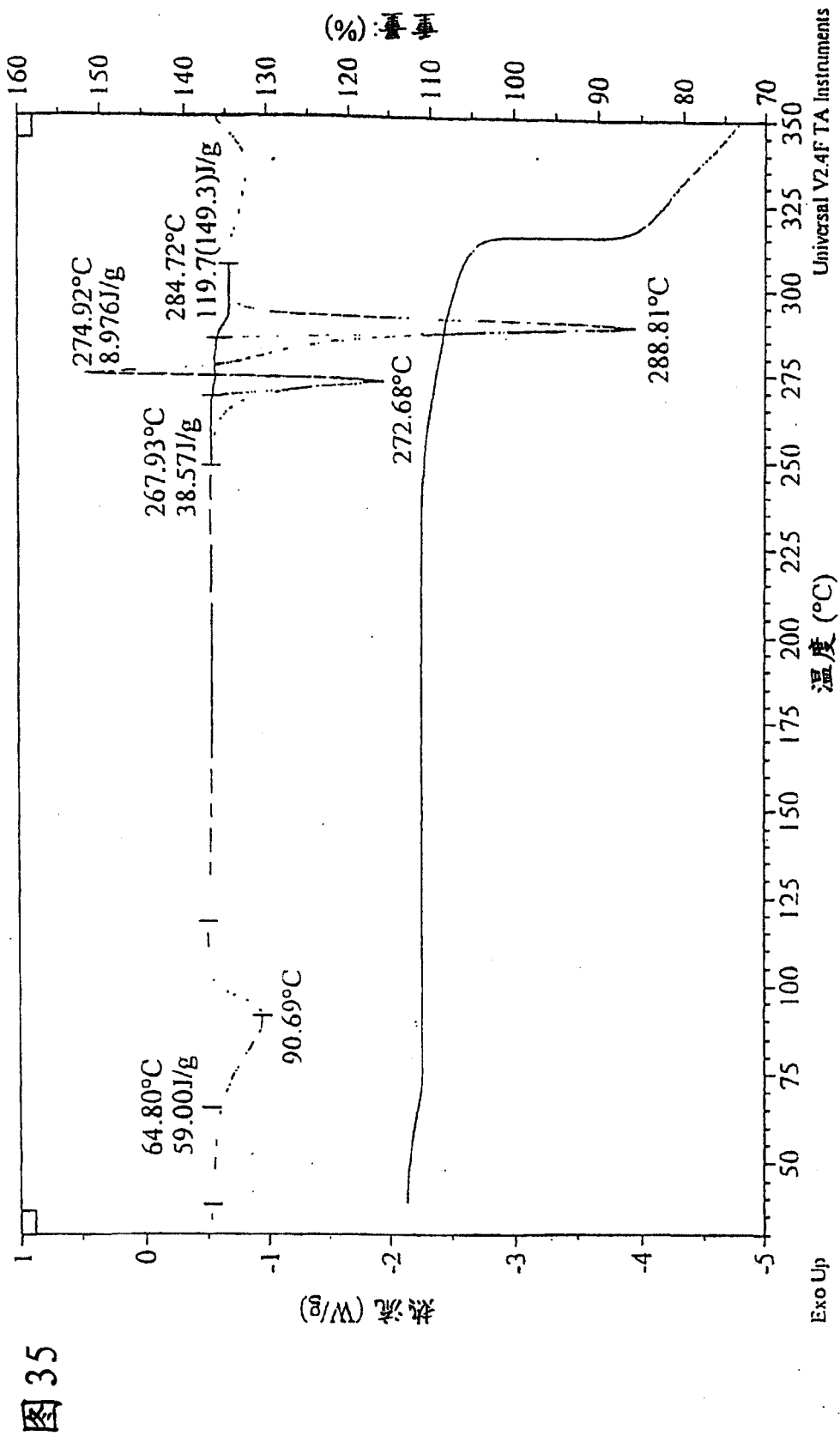


EMD 68843 VI 型 (1.75 水合物)

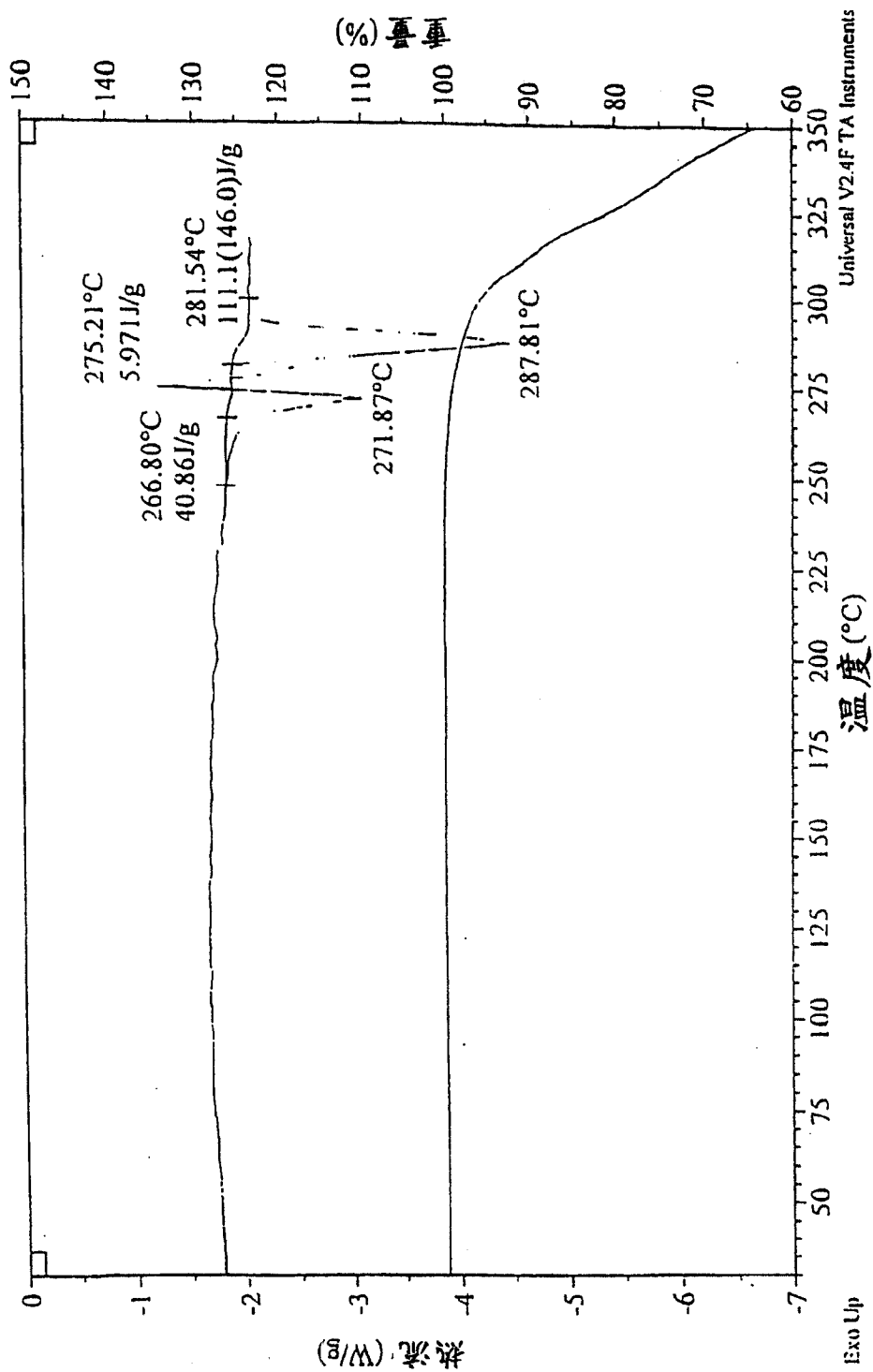


EMD 68843 VII型

图 34

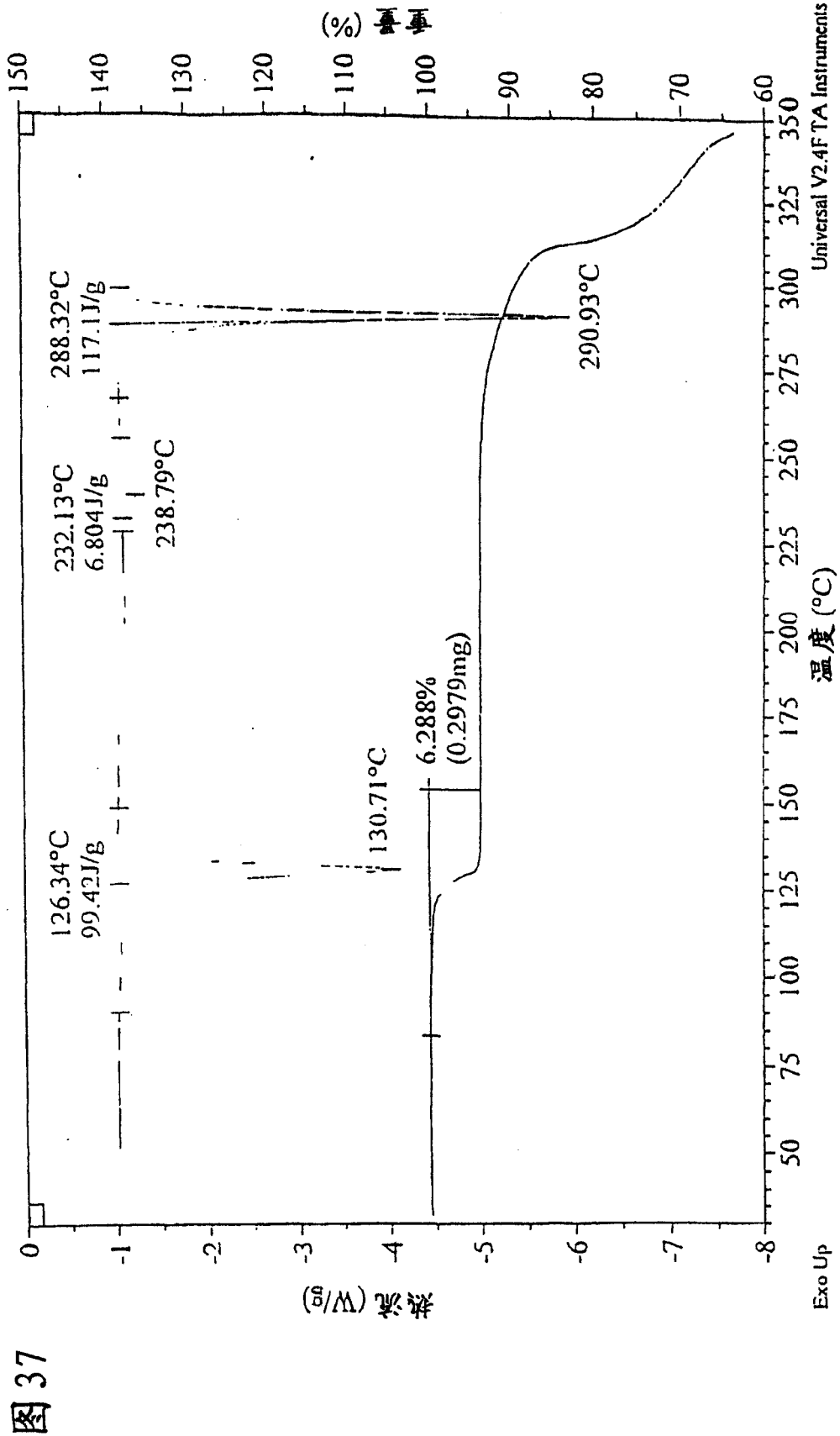


EMD 68843 VIII型 (半水合物)

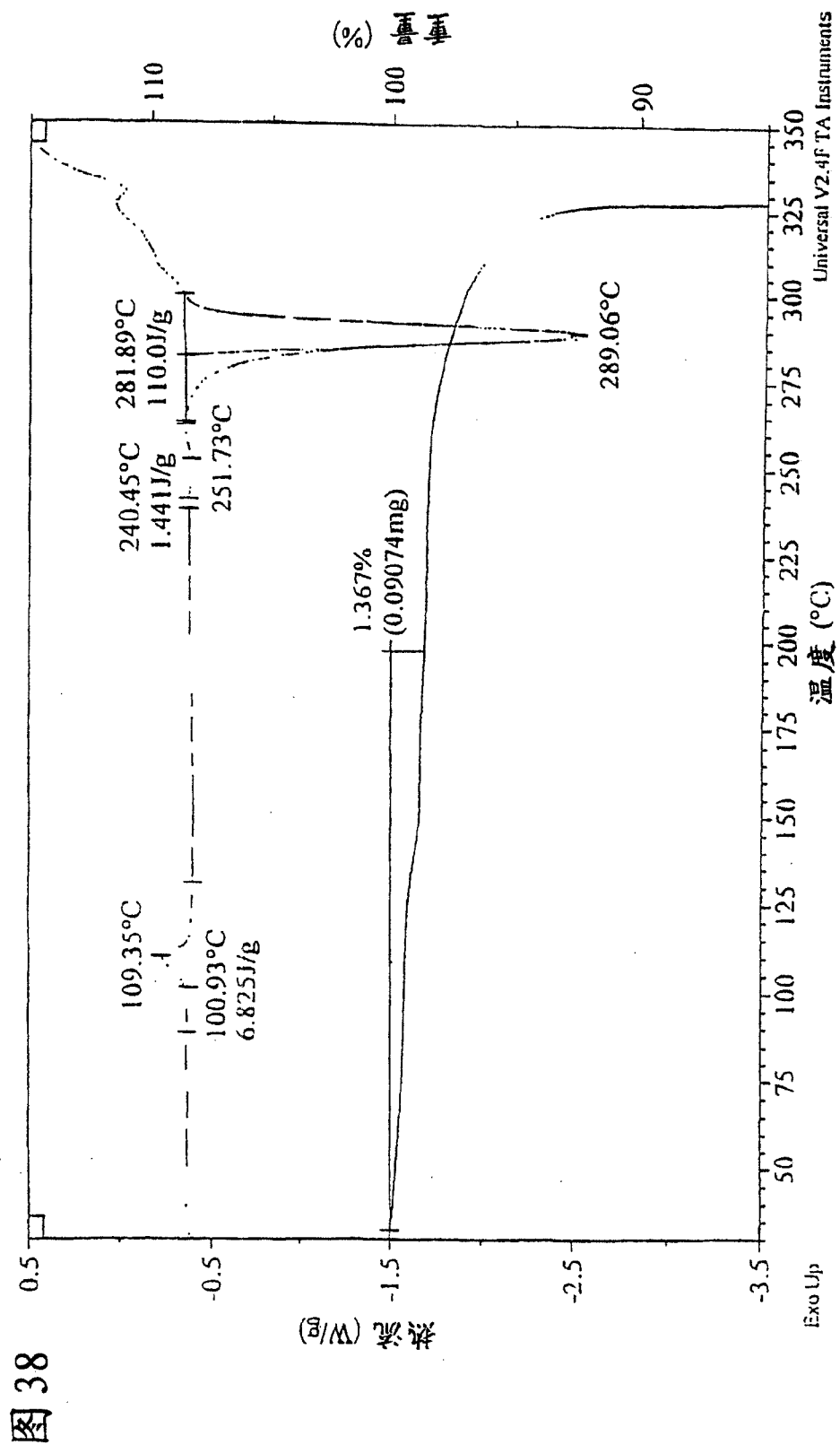


EMD 68843 IX 型

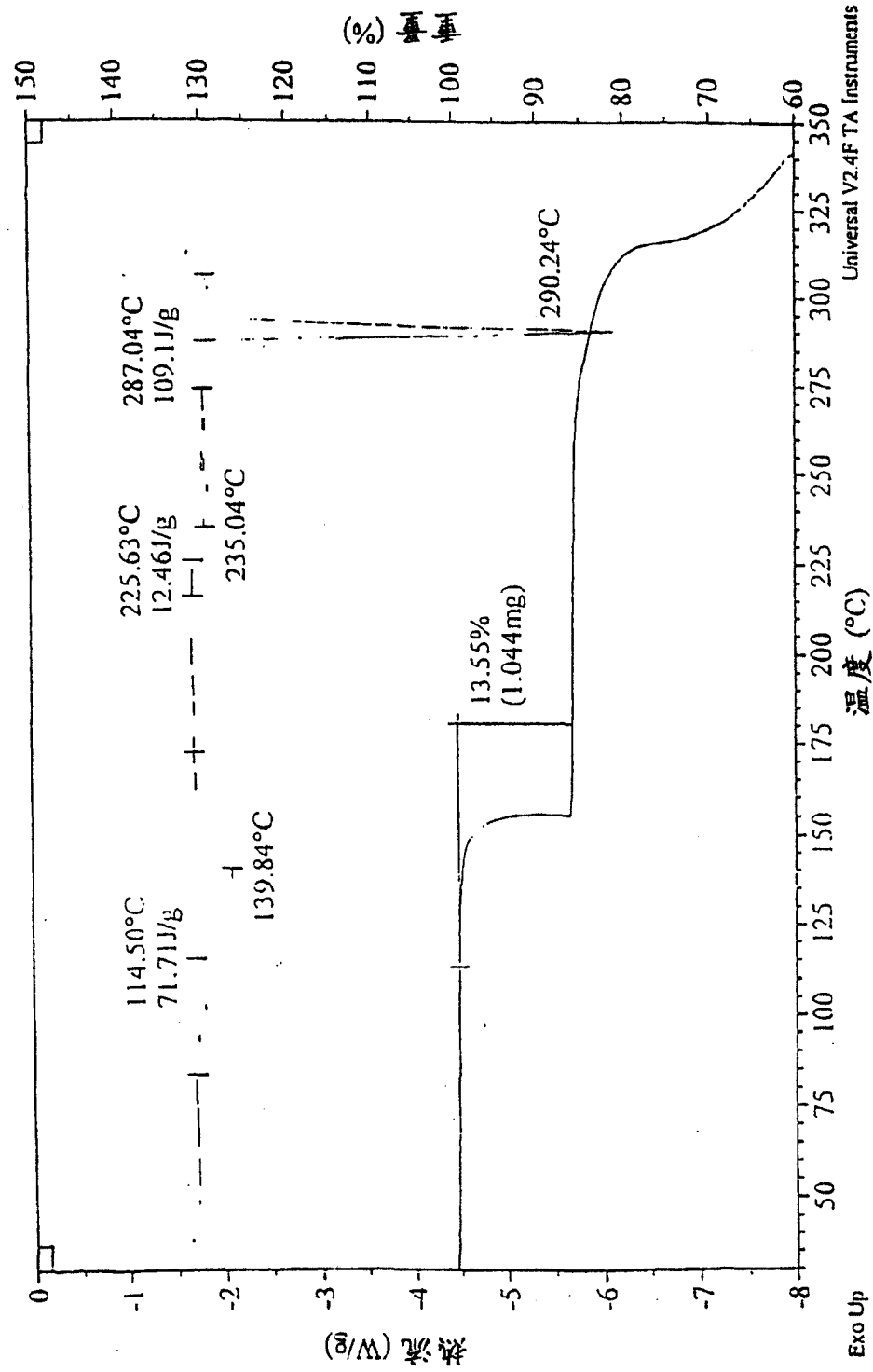
图 36



EMD 68843 XI 型 (甲醇溶剂化物)



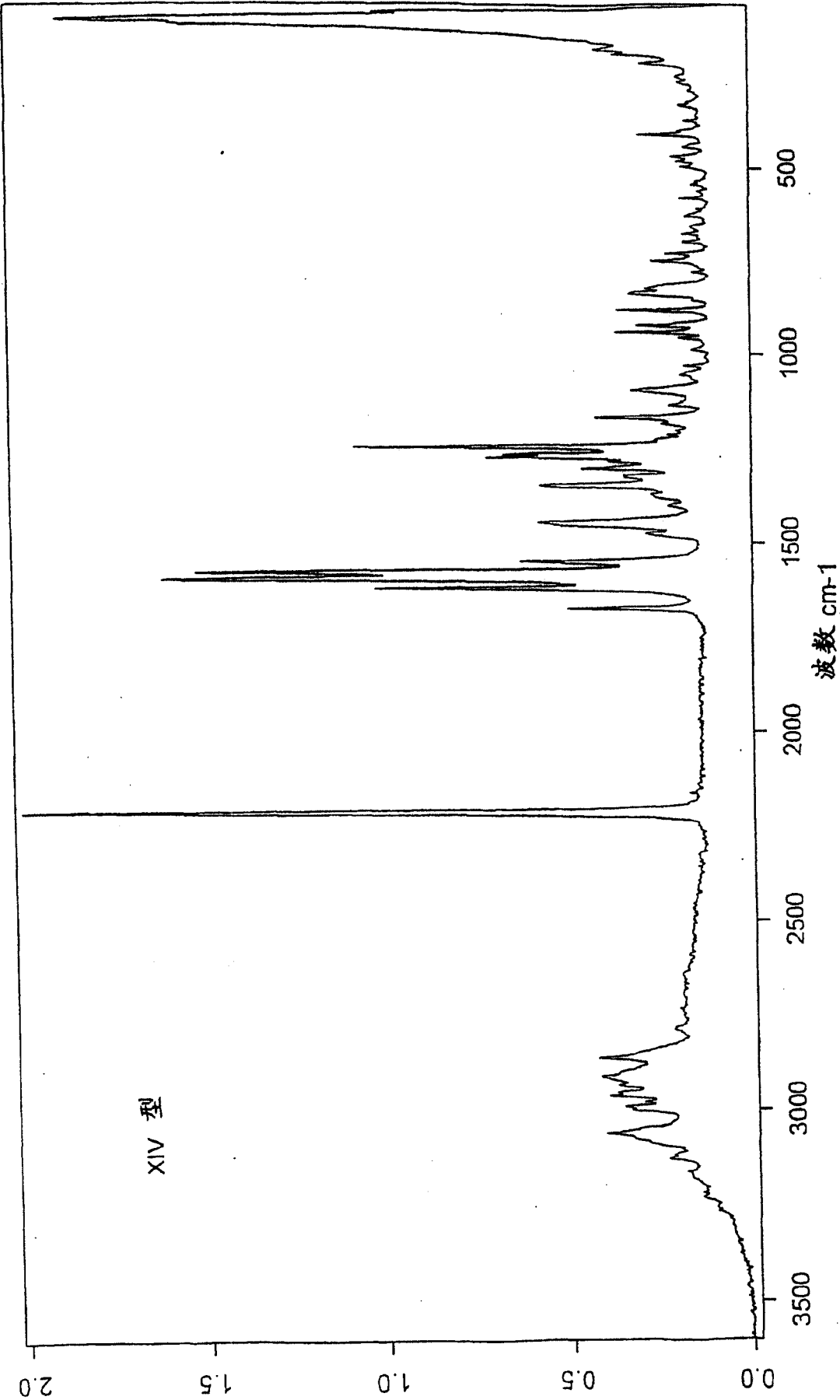
EMD 68843 XIV 型 (正庚烷溶剂化物)

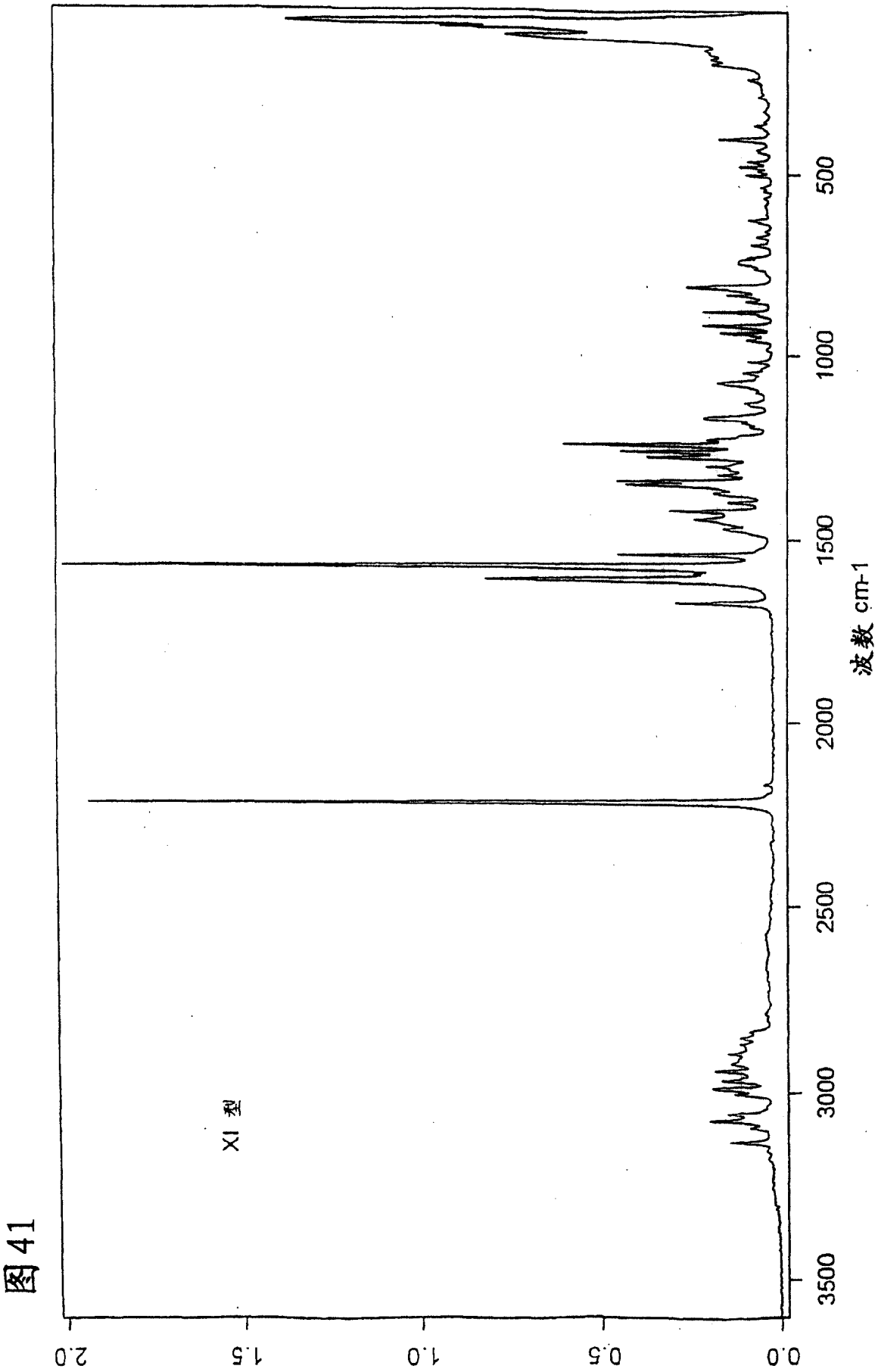


EMD 68843 XV 型 (THF 溶剂化物)

图 39

图 40





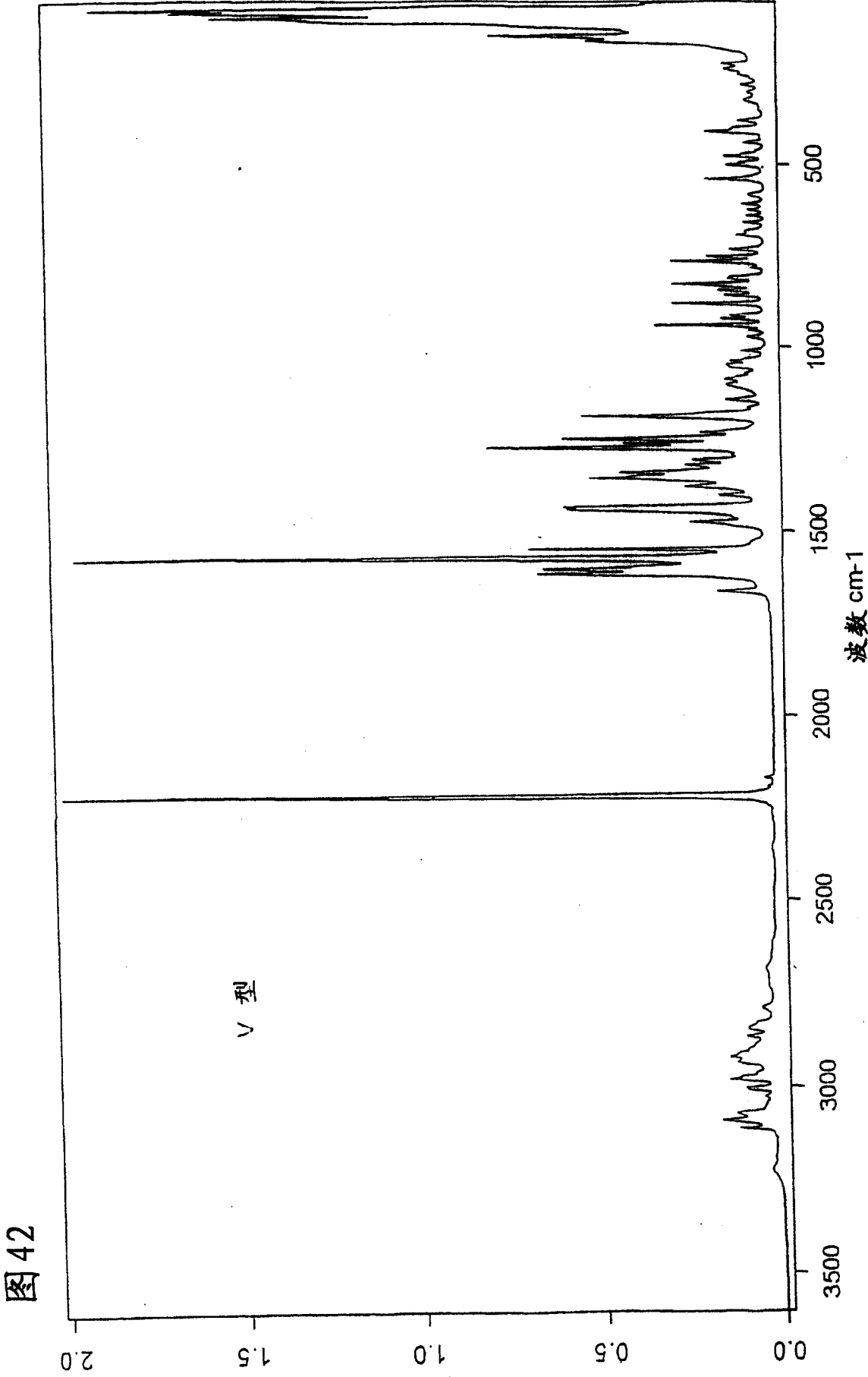


图43

