

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年8月8日 (08.08.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/160271 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/075434

(22) 国际申请日: 2024年2月2日 (02.02.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310093824.7 2023年2月2日 (02.02.2023) CN

(71) 申请人: 江苏豪森药业集团有限公司 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。上海翰森生

物医药科技有限公司 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区 (上海) 自由贸易试验区金科路3728号11幢, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 杨诗怡 (YANG, Shiyi); 中国上海市浦东新区 (上海) 自由贸易试验区金科路3728号11幢, Shanghai 201203 (CN)。许炜 (XU, Wei); 中国上海市浦东新区 (上海) 自由贸易试验区金科路3728号11幢, Shanghai 201203 (CN)。 员临松 (GUO, Linsong); 中国上海市浦东新区 (上海) 自由贸易试验区金科路3728号11幢, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层, Beijing 100738 (CN)。

(54) Title: SALT AND CRYSTAL FORM OF CYCLOALKENE COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种环烯类化合物的盐、晶型及其制备方法和应用

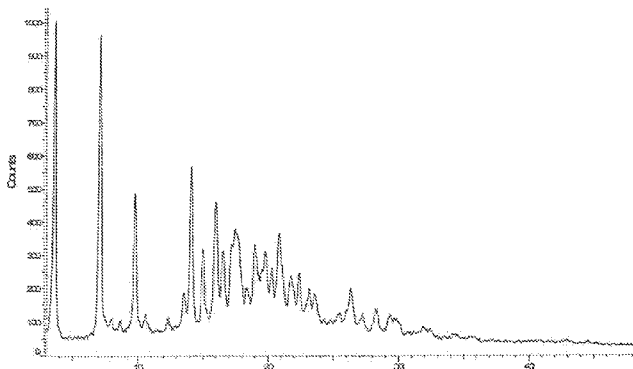
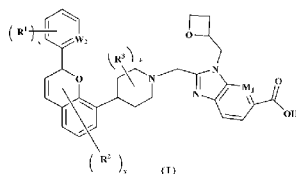


图6



(57) Abstract: A salt and a crystal form of a cycloalkene compound, and a preparation method therefor and the use thereof. Specifically, a salt and a crystal form of a compound as represented by general formula (I), a preparation method, and a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the salt, and the use thereof as a regulator in the preparation of a drug for treating metabolic diseases and related diseases.

(57) 摘要: 涉及一种环烯类化合物的盐、晶型及其制备方法和应用。具体涉及一种具有通式 (I) 所示化合物盐及晶型、制备方法和含有治疗有效量的该盐型的药物组合物, 及其作为调节剂在制备治疗代谢疾病及相关疾病的药物中的应用。

[见续页]



WO 2024/160271 A1

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种环烯类化合物的盐、晶型及其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于生物医药领域，具体涉及一种环烯类化合物的盐、晶型及其制备方法和应用。

背景技术

10 糖尿病（diabetes mellitus）是一种常见的内分泌代谢疾病，由多种原因引起代谢紊乱而导致多系统、多脏器损害。发病率高，全球大约有 4.25 亿名糖尿病患者，中国的糖尿病发病率约为 10%，其中 II 型糖尿病占 90%，而且患病率仍在增加，患病年龄日趋年轻化。

15 目前针对 II 型糖尿病的治疗已有多类药物上市，包括胰岛素、双胍类、胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide 1, GLP-1）受体激动剂、二肽基肽酶（DPP-IV）抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT-2）抑制剂、 α -糖苷酶抑制剂等，其中 GLP-1 受体激动剂最受关注。

20 GLP-1 是由人肠道 L 细胞分泌的一种肽类激素，其受体分布在胰岛细胞、多种胃肠道细胞、中枢神经系统以及外周神经系统的神经元中，GLP-1 受体激活后具有促进胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌、抑制食欲和延缓胃排空等生理作用。临床证据显示，对比其他降血糖药物，GLP-1 受体激动剂具有更好的降血糖效果，不容易出现低血糖等副作用。此外还具有额外的心血管收益，且可减少食物摄取和延缓胃排空，有利于控制体重。

25 目前已上市的 GLP-1 受体激动剂均为多肽类药物，大多需要皮下给药，患者的依从性不佳，而口服多肽的生物利用度非常低。所以开发口服小分子 GLP-1 受体激动剂存在着很大的临床需求。

30 目前尚无小分子 GLP-1 受体激动剂获批，已有 3 个小分子 GLP-1 受体激动剂进入临床研究阶段，如 Pfizer 公司开发的 PF-06882961 和 PF-07081532，vTv 公司开发的 TTP273，目前均处于临床 I/II 期研究阶段。其中 PF-06882961 在早期临床中展示了显著的降糖和降体重的效果，且安全性和多肽类 GLP-1 受体激动剂相似，预期未来可以为糖尿病、肥胖症、NASH 患者带来更多的治疗选择。

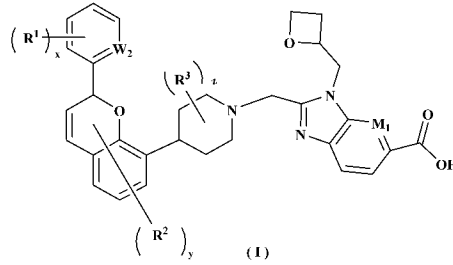
35 GLP-1 受体激动剂存在巨大的临床需求。成本更低，顺应性更佳口服小分子 GLP-1 受体激动剂有治疗多种代谢类疾病的潜力，具有广阔的市场前景。

PCT/CN2022/110017 中公开了一系列环烯类衍生物的多环化合物的结构，在后续的研发中，为了产物易于处理、过滤和干燥，寻求适合的便于储存、产品长期稳定的晶体，本发明对上述化合物的盐型进行了全面的研究。

发明内容

专利 PCT/CN2022/110017 所涉及的所有内容均以引证的方式添加到本发明中。

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示化合物或其立体异构体的碱式盐，化合物的结构如式(I)所示：



5

其中：

R¹ 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基；优选氢、氘、氟、氯、甲氧基或-OCD₃；

10

R² 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基；优选氢、氘、氟、氯或甲基；

R³ 各自独立地选自氢、氘或氟；优选氢；

15

M₁ 为 N 或 CH；优选为 CH；

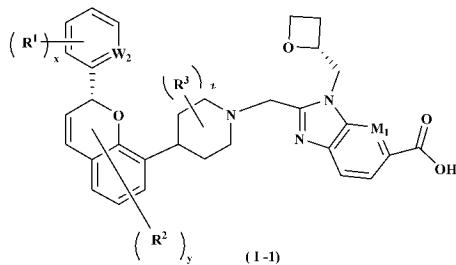
W₂ 为 N 或 CH；优选为 CH；

x、y 和 z 各自独立地为 0、1 或 2；

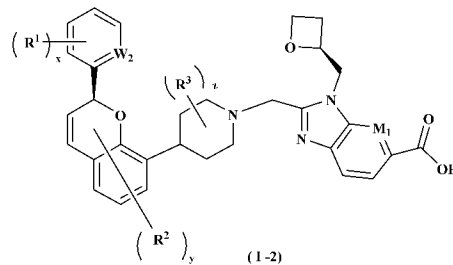
其中碱为有机碱或无机碱，有机碱选自二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇、葡甲胺、N-羟乙基吗啉、哌嗪、N-羟乙基吡咯烷、N,N-二苄基乙二胺、2-二乙基氨基乙醇、乙醇胺、甜菜碱、L-精氨酸、赖氨酸、苯乙胺、苄星青霉素、二甲基氨基乙醇、咪唑或其混合物；无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化锌、氨水或其混合物。

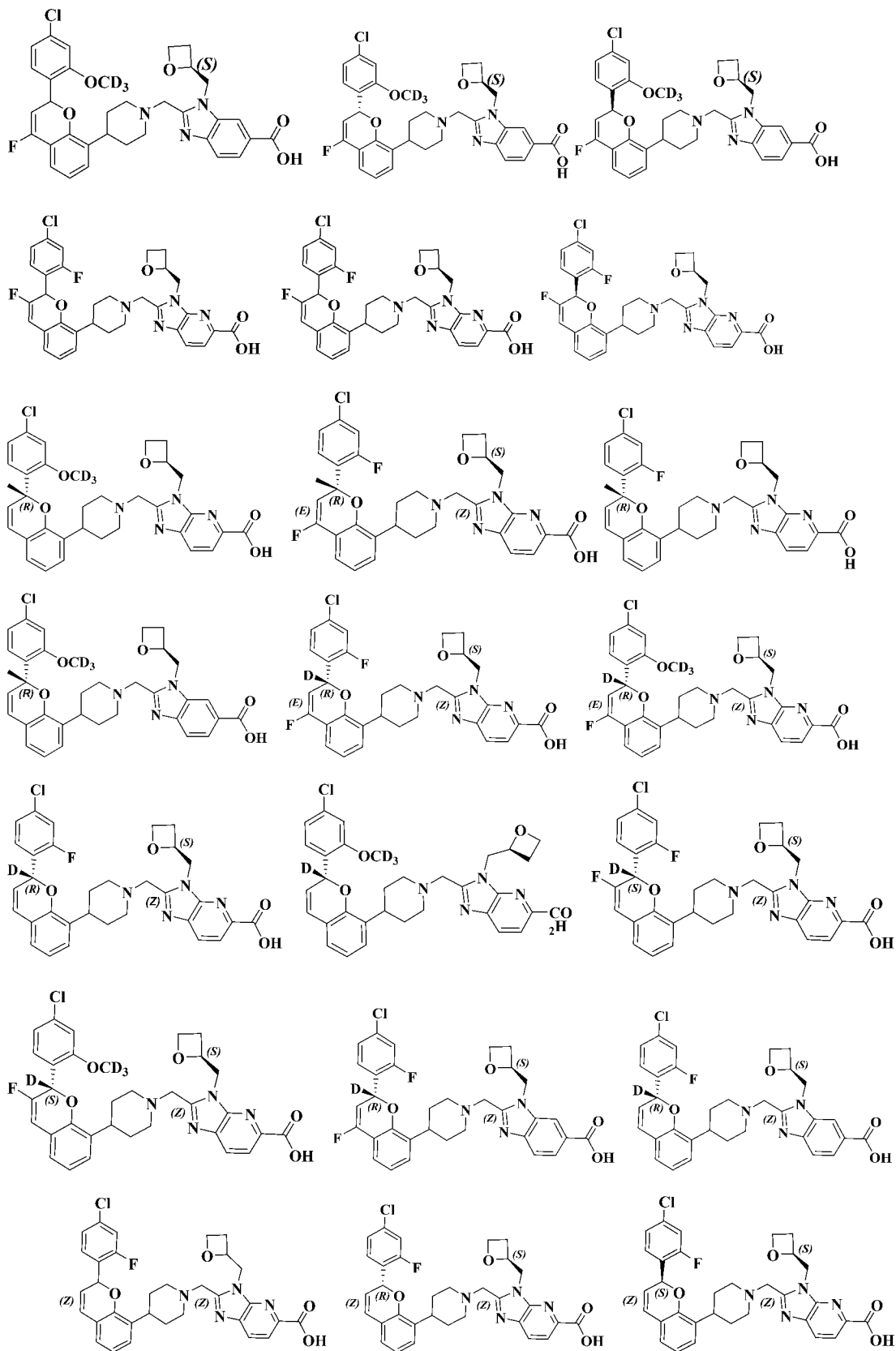
20

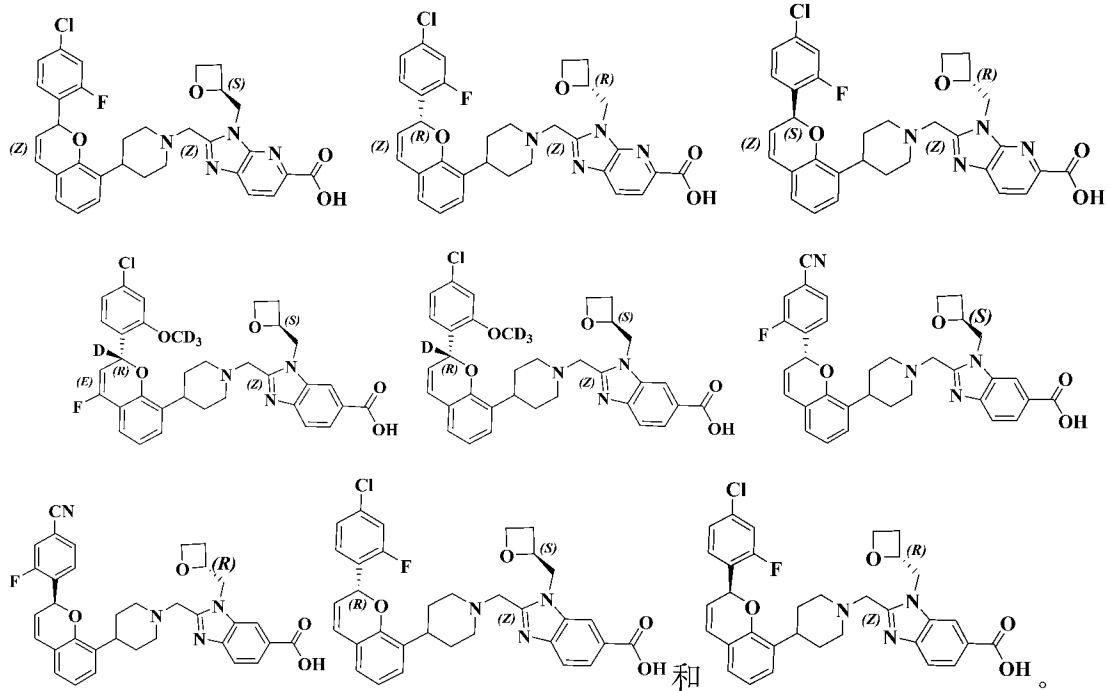
在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如下通式(I-1)~(I-4)所示：



25







其中碱为有机碱或无机碱，其中有机碱选自二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇或其混合物；无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或其混合物。

在本发明优选的实施方式中，提供一种 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的化合物或其立体异构体以及碱式盐，其中，所述化合物或其立体异构体以及碱式盐为氨丁三醇盐。

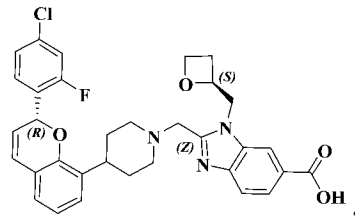
在本发明进一步优选的实施方式中，所述碱的个数为 0.5-3，优选 0.5、1、1.5、2、2.5 或 3，进一步优选 0.5、1、2 或 3，更一步优选 1。

在本发明某些实施方案中，所述晶型为 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的盐晶型，其中，所述晶型为无水晶型。

在本发明某些实施方案中，所述晶型为 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的盐晶型，其中，所述晶型为水合物，包含 0.2 到 3 个水，优选含有 0.5 个水、1 个水、2 个水或 3 个水。

在本发明某些实施方案中，所述水合物的水分子为管道水或结晶水。

在本发明优选的实施方式中，提供一种 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的化合物或其立体异构体以及碱式盐，化合物的结构如下：



在本发明某些实施方案中，所述晶型为 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的氨丁三醇盐 A，其中：

- 5 氨丁三醇盐晶型 A 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $9.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $10.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $11.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $14.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $14.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $14.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $15.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $15.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $18.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $18.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $19.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $20.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $20.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $21.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $22.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $23.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $25.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选的，包含其中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、10 15 处或 12 处有特征峰。

在本发明某些实施方案中，氨丁三醇盐晶型 A 的粉末 X 射线衍射图谱在 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 或 $15.1\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰；优选包含其中 2-4 处，更优选包含 3-4 处，最优选包含 4 处；任选的，进一步，还可以包含 2θ 为 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 或 $21.1\pm 0.2^\circ$ 中的一处 20 或多处特征峰，优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处；例如：

- 7.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.0 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 7.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、15.1 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 7.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.5 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 7.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 25 7.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.3 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 7.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 7.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.5 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 7.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.0 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 30 7.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、15.1 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 7.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ ；

- 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、18.7±0.2°、20.0±0.2°；
 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、19.3±0.2°、20.5±0.2°；
 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.5±0.2°、18.7±0.2°、20.5±0.2°；
 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、19.3±0.2°、20.5±0.2°；
 5 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、20.0±0.2°、21.1±0.2°；
 9.8±0.2°、14.0±0.2°、14.5±0.2°、18.7±0.2°、21.1±0.2°；
 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、14.5±0.2°、15.1±0.2°、18.7±0.2°；
 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、14.5±0.2°、18.7±0.2°、19.3±0.2°；
 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、18.7±0.2°、19.3±0.2°、20.0±0.2°；
 10 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、19.3±0.2°、20.5±0.2°、21.1±0.2°；
 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.5±0.2°、18.7±0.2°、20.5±0.2°、21.1±0.2°；
 7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、19.3±0.2°、20.5±0.2°、21.1±0.2°；
 7.7±0.2°、14.0±0.2°、14.5±0.2°、19.3±0.2°、20.0±0.2°、21.1±0.2°；
 9.8±0.2°、14.0±0.2°、14.5±0.2°、18.7±0.2°、19.3±0.2°、21.1±0.2°；
 15 更优选地，其粉末 X 射线衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 10.8±0.2°、11.6±0.2°、
 14.5±0.2°、18.0±0.2°、20.5±0.2°或 22.6±0.2°中的一处或多处衍射峰；优选至少包
 含其中任意 2-4 处，或者 5-6 处，进一步优选，包含其中任意 4 处或 6 处；例如：
 10.8±0.2°、11.6±0.2°、14.5±0.2°、18.0±0.2°；
 10.8±0.2°、11.6±0.2°、14.5±0.2°、20.5±0.2°；
 20 10.8±0.2°、11.6±0.2°、14.5±0.2°、22.6±0.2°；
 10.8±0.2°、11.6±0.2°、18.0±0.2°、20.5±0.2°；
 11.6±0.2°、14.5±0.2°、18.0±0.2°、20.5±0.2°；
 10.8±0.2°、11.6±0.2°、14.5±0.2°、18.0±0.2°、20.5±0.2°；
 10.8±0.2°、11.6±0.2°、14.5±0.2°、20.5±0.2°、22.6±0.2°；
 25 10.8±0.2°、11.6±0.2°、14.5±0.2°、18.0±0.2°、20.5±0.2°、22.6±0.2°；
 在本发明某些实施方案中，氨丁三醇盐晶型 A 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ
 为 9.8±0.2°和 14.0±0.2°处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 7.7±0.2°和 15.1±0.2°
 处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 18.7±0.2°、19.3±0.2°、20.0±0.2°和
 21.1±0.2°处具有特征峰；进一步优选地，还包含在 2θ 为 14.5±0.2°和 20.5±0.2°处
 30 具有特征峰；更进一步优选地，还包含在 10.8±0.2°、11.6±0.2°、18.0±0.2°和 22.6±0.2°
 中的一处或多处具有特征峰。

在本发明某些实施方案中，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 1 所示。

表 1

序号	氨丁三醇盐晶型 A 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ (±0.2 °)	d 值	峰高	比例 (%)
1	7.73	11.4281	580	76.5
2	9.819	9.0002	736	97.1
3	10.771	8.2072	202	26.6
4	11.584	7.6329	226	29.8
5	12.883	6.866	49	6.5
6	13.993	6.3237	758	100
7	14.527	6.0926	335	44.2
8	14.824	5.9708	138	18.2
9	15.065	5.8759	577	76.1
10	15.877	5.5773	101	13.3
11	16.467	5.3789	60	7.9
12	17.928	4.9436	190	25.1
13	18.74	4.7312	369	48.7
14	19.344	4.5848	562	74.1
15	19.952	4.4464	518	68.3
16	20.542	4.32	340	44.9
17	20.81	4.265	101	13.3
18	21.132	4.2006	409	54
19	21.698	4.0924	80	10.6
20	22.633	3.9254	228	30.1
21	23.258	3.8213	53	7
22	23.661	3.7572	192	25.3
23	24.821	3.5841	144	19
24	25.102	3.5446	238	31.4
25	25.674	3.4669	180	23.7
26	26.036	3.4195	78	10.3
27	26.852	3.3175	78	10.3
28	27.395	3.253	115	15.2
29	27.715	3.2161	92	12.1
30	28.548	3.1241	47	6.2
31	28.716	3.1063	67	8.8

32	31.449	2.8422	45	5.9
33	32.729	2.734	72	9.5
34	35.727	2.5111	46	6.1
35	39.274	2.2921	46	6.1

本发明所述的化合物的氨丁三醇盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 1 所示，其 DSC 图谱基本如图 2 所示，其 TGA 图谱基本如图 3 所示。

在本发明某些实施方案中，所述晶型为 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的氨丁三醇盐晶型 B，其氨丁三醇盐晶型 B 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $8.2\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $10.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $12.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $14.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $14.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $16.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $16.2\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $17.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $17.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $18.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $18.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $19.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $20.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $20.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $22.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $22.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $24.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选的，包含其中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、10 处或 12 处有特征峰。

在本发明某些实施方案中，氨丁三醇盐晶型 B 的粉末 X 射线衍射图谱在 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 或 $21.9\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰；优选包含其中 2-4 处，更优选包含 3-4 处，最优选包含 4 处；任选的，进一步，还可以包含 2θ 为 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 或 $22.1\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰，优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处；例如：

10.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 10.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.9 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 8.2 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.9 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 10.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 10.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 10.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、；
 10.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.9 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 10.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ ；
 8.2 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.7 \pm 0.2 $^\circ$ ；

- 10.1±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、18.7±0.2°、21.9±0.2°；
 8.2±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、18.7±0.2°、21.9±0.2°；
 10.1±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°；
 10.1±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°、21.9±0.2°；
 5 10.1±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°、19.7±0.2°；
 8.2±0.2°、10.1±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、21.9±0.2°；
 10.1±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°、21.9±0.2°；
 8.2±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°；
 10.1±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°、21.9±0.2°；
 10 8.2±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、18.7±0.2°、21.9±0.2°、22.1±0.2°；
 10.1±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°、19.7±0.2°；
 10.1±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°、21.9±0.2°、22.1±0.2°；
 10.1±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°、19.7±0.2°、22.1±0.2°；
 8.2±0.2°、10.1±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、21.9±0.2°；
 15 10.1±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°、21.9±0.2°、22.1±0.2°；
 8.2±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、14.8±0.2°、18.7±0.2°、22.1±0.2°；

更优选地，其粉末 X 射线衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 或 $20.9\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-4 处，或者 5-6 处，进一步优选，包含其中任意 4 处或 6 处；例如：

- 20 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ ；
 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ ；
 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ ；
 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ ；
 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ ；
 25 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ ；
 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ ；
 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ ；

- 在本发明某些实施方案中，氨丁三醇盐晶型 B 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $10.1\pm 0.2^\circ$ 和 $14.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 $18.7\pm 0.2^\circ$ 和 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 和 $22.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；进一步优选地，还包含在 2θ 为 $12.3\pm 0.2^\circ$ 和 $19.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更进一步优选地，还包含在 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.9\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。

在本发明某些实施方案中，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示

的 X-射线特征衍射峰如表 2 所示。

表 2

序号	氨丁三醇盐晶型 B 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (%)
1	8.198	10.7767	551	50
2	10.059	8.7865	770	69.8
3	12.307	7.1859	305	27.7
4	14.397	6.1471	1103	100
5	14.847	5.9618	570	51.7
6	15.964	5.5472	172	15.6
7	16.163	5.4792	154	14
8	16.405	5.3991	79	7.2
9	17.198	5.1517	90	8.2
10	17.536	5.0531	111	10.1
11	17.721	5.0008	106	9.6
12	18.267	4.8525	150	13.6
13	18.679	4.7464	639	57.9
14	19.731	4.4958	274	24.8
15	20.542	4.3201	551	50
16	20.869	4.2532	249	22.6
17	21.881	4.0586	752	68.2
18	22.085	4.0216	556	50.4
19	22.362	3.9724	124	11.2
20	23.134	3.8415	92	8.3
21	23.51	3.7809	79	7.2
22	24.7	3.6014	149	13.5
23	26.219	3.3962	60	5.4
24	27.053	3.2933	71	6.4
25	29.789	2.9967	90	8.2
26	32.987	2.7132	50	4.5
27	33.377	2.6823	63	5.7
28	34.286	2.6132	44	4

本发明所述化合物的氨丁三醇盐晶型 B, 其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 4 所示, 其 DSC 图谱基本如图 5 所示。

在本发明某些实施方案中, 所述晶型为 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的氨丁三醇盐晶型 C, 其氨丁三醇盐晶型 C 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $3.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $7.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $9.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $10.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $13.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $14.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $15.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $16.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $16.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $17.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $17.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $19.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $19.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $21.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $22.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $23.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $26.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $28.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰; 优选的, 包含其中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、10 处或 12 处有特征峰。

氨丁三醇盐晶型 C 的粉末 X 射线衍射图谱在 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 或 $16.0\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰; 优选包含其中 2-4 处, 更优选包含 3-4 处, 最优选包含 4 处; 任选的, 进一步, 还可以包含 2θ 为 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 或 $20.8\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰, 优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处;

$3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $15.0\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$;
 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $15.0\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$;
 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$;

- 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、17.6±0.2°、19.7±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、14.1±0.2°、17.1±0.2°、17.6±0.2°；
 3.6±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、17.1±0.2°、17.6±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、16.0±0.2°、17.1±0.2°；
 5 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、15.0±0.2°、17.1±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、16.5±0.2°、17.6±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、17.6±0.2°、19.7±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、15.0±0.2°、17.6±0.2°、19.7±0.2°；
 3.6±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、15.0±0.2°、16.0±0.2°、17.1±0.2°；
 10 3.6±0.2°、7.1±0.2°、14.1±0.2°、15.0±0.2°、17.1±0.2°、17.6±0.2°；
 9.7±0.2°、14.1±0.2°、15.0±0.2°、16.0±0.2°、17.1±0.2°、20.8±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、16.0±0.2°、17.1±0.2°、20.8±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、15.0±0.2°、17.1±0.2°、19.7±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、16.5±0.2°、17.6±0.2°、19.7±0.2°；
 15 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、17.1±0.2°、17.6±0.2°、19.7±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、17.6±0.2°、19.7±0.2°、20.8±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、9.7±0.2°、15.0±0.2°、17.6±0.2°、19.7±0.2°、20.8±0.2°；
 3.6±0.2°、7.1±0.2°、14.1±0.2°、15.0±0.2°、17.1±0.2°、17.6±0.2°、20.8±0.2°；
 更优选地，其粉末 X 射线衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 13.5±0.2°、17.1±0.2°、
 20 19.0±0.2°、19.7±0.2°、21.8±0.2°或 26.4±0.2°中的一处或多处衍射峰；优选至少包
 含其中任意 2-4 处，或者 5-6 处，进一步优选，包含其中任意 4 处或 6 处；例如：
 13.5±0.2°、17.1±0.2°、19.0±0.2°、19.7±0.2°；
 13.5±0.2°、17.1±0.2°、19.0±0.2°、21.8±0.2°；
 13.5±0.2°、17.1±0.2°、19.0±0.2°、26.4±0.2°；
 25 17.1±0.2°、19.0±0.2°、21.8±0.2°、26.4±0.2°；
 13.5±0.2°、17.1±0.2°、19.0±0.2°、21.8±0.2°、26.4±0.2°；
 13.5±0.2°、17.1±0.2°、19.0±0.2°、19.7±0.2°、21.8±0.2°；
 17.1±0.2°、19.0±0.2°、19.7±0.2°、21.8±0.2°、26.4±0.2°；
 13.5±0.2°、17.1±0.2°、19.0±0.2°、19.7±0.2°、21.8±0.2°、26.4±0.2°；
 30 在本发明某些实施方案中，氨丁三醇盐晶型 C 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ
 为 3.6±0.2°和 7.1±0.2°处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 9.7±0.2°和 14.1±0.2°
 处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 15.0±0.2°、16.0±0.2°、16.5±0.2°、17.6±0.2°
 和 20.8±0.2°处具有特征峰；进一步优选地，还包含在 2θ 为 17.1±0.2°和 19.7±0.2°
 处具有特征峰；更进一步优选地，还包含在 13.5±0.2°、19.0±0.2°、21.8±0.2°和

26.4±0.2°中的一处或多处具有特征峰；

在本发明某些实施方案中，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 3 所示。

表 3

氨丁三醇盐晶型 C 的 XRPD 射线衍射数据	
序号	2 θ (±0.2 °)
1	3.638
2	7.059
3	9.72
4	10.57
5	13.506
6	14.077
7	14.951
8	15.964
9	16.512
10	17.138
11	17.605
12	18.942
13	19.672
14	20.846
15	21.781
16	22.327
17	23.121
18	23.603
19	26.361
20	28.328
21	29.445
22	29.746
23	31.937
24	32.498
25	35.67

5

本发明所述化合物的氨丁三醇盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 6

所示，其 DSC 图谱基本如图 7 所示，其 TGA 图谱基本如图 8 所示。

在本发明某些实施方案中，所述氨丁三醇盐晶型 C 为无水合物晶型。

在本发明某些实施方案中，所述晶型为 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的氨丁三醇盐晶型 D，其氨丁三醇盐晶型 D 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $7.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $9.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $10.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $11.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $13.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $14.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $14.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $15.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $15.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $15.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $17.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $18.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $19.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $20.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $20.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $21.2\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $21.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰，或者在 2θ 为 $23.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选的，包含其中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、10 处或 12 处有特征峰。

在本发明某些实施方案中，氨丁三醇盐晶型 D 的粉末 X 射线衍射图谱在 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 或 $14.0\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰；优选包含其中 2-4 处，更优选包含 3-4 处，最优选包含 4 处；任选的，进一步，还可以包含 2θ 为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 或 $20.0\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰，优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处；例如：

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ ；
25 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ ；
 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ ；
30 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ ；
 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ ；

7.4±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、17.9±0.2°、18.8±0.2°；

9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°、17.9±0.2°；

7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°、17.9±0.2°；

7.4±0.2°、9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、19.3±0.2°、20.0±0.2°；

5 7.4±0.2°、7.7±0.2°、9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°；

7.4±0.2°、9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°、18.8±0.2°；

7.4±0.2°、9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、17.9±0.2°、18.8±0.2°；

7.4±0.2°、9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、18.8±0.2°、20.0±0.2°；

7.4±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、17.9±0.2°、18.8±0.2°、20.0±0.2°；

10 9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°、17.9±0.2°、18.8±0.2°；

7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°、17.9±0.2°、20.0±0.2°；

更优选地，其粉末 X 射线衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 或 $21.2\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-4 处，或者 5-6 处，进一步优选，包含其中任意 4 处或 6 处；例如：

15 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ ；

$14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ ；

$14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ ；

$14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ ；

$14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ ；

20 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ ；

$14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ ；

$14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ ；

在本发明某些实施方案中，氨丁三醇盐晶型 D 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $9.8\pm 0.2^\circ$ 和 $14.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 $7.4\pm 0.2^\circ$ 和 $13.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 和 $20.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；进一步优选地，还包含在 2θ 为 $17.9\pm 0.2^\circ$ 和 $19.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更进一步优选地，还包含在 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 和 $21.2\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。

30 在本发明某些实施方案中，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 4 所示。

表 4

序号	氨丁三醇盐晶型 D 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (I%)

1	7.351	12.0165	238	51.6
2	7.746	11.4043	214	46.4
3	9.835	8.9855	318	69
4	10.773	8.2057	128	27.8
5	11.582	7.6342	107	23.2
6	13.144	6.7301	280	60.7
7	13.978	6.3305	461	100
8	14.542	6.0863	199	43.2
9	14.809	5.9769	104	22.6
10	15.051	5.8816	225	48.8
11	15.437	5.7354	151	32.8
12	15.778	5.6121	216	46.9
13	16.406	5.3986	98	21.3
14	17.87	4.9594	229	49.7
15	18.758	4.7267	271	58.8
16	19.346	4.5844	220	47.7
17	19.971	4.4423	264	57.3
18	20.511	4.3265	201	43.6
19	21.235	4.1806	215	46.6
20	21.782	4.0769	166	36
21	22.653	3.922	125	27.1
22	23.323	3.8108	176	38.2
23	23.664	3.7567	111	24.1
24	24.587	3.6178	65	14.1
25	25.138	3.5396	116	25.2
26	25.675	3.4668	117	25.4
27	26.424	3.3702	76	16.5
28	27.418	3.2503	65	14.1
29	27.735	3.2138	55	11.9
30	28.78	3.0994	51	11.1

本发明所述化合物的氨丁三醇盐晶型 D, 其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 9 所示, 其 DSC 图谱基本如图 10 所示。

在本发明某些实施方案中, 所述晶型为 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的氨丁三醇盐晶型 E, 其氨丁三醇盐晶型 E 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $4.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $6.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $8.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $9.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $13.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $14.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $17.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $18.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $18.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $20.2\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $20.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $21.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $22.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $23.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $23.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $25.2\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰; 优选的, 包含其中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、10 处或 12 处有特征峰。

在本发明某些实施方案中, 氨丁三醇盐晶型 E 的粉末 X 射线衍射图谱在 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 或 $18.9\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰; 优选包含其中 2-4 处, 更优选包含 3-4 处, 最优选包含 4 处; 任选的, 进一步, 还可以包含 2θ 为 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 或 $22.4\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰, 优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处; 例如:

- 20 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$;
 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$;
 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$;
 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$;
 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.7\pm 0.2^\circ$;
25 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$;
 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$;
 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$;
 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.7\pm 0.2^\circ$;
 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$;
30 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$;
 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$;
 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.7\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$;
 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$;
 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$;

6.3±0.2°、8.6±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°；

6.3±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、17.7±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°；

4.3±0.2°、6.3±0.2°、13.6±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°、20.5±0.2°；

4.3±0.2°、6.3±0.2°、8.6±0.2°、13.6±0.2°、18.9±0.2°、20.5±0.2°；

5 4.3±0.2°、6.3±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、18.9±0.2°、20.5±0.2°；

4.3±0.2°、6.3±0.2°、13.6±0.2°、17.7±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°；

4.3±0.2°、6.3±0.2°、13.6±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°、20.5±0.2°；

4.3±0.2°、8.6±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°；

6.3±0.2°、8.6±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、18.9±0.2°、22.4±0.2°；

10 6.3±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、17.7±0.2°、18.9±0.2°、22.4±0.2°；

更优选地，其粉末 X 射线衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°、21.4±0.2°或 21.9±0.2°中的一处或多处衍射峰；优选至少包含其中任意 2-4 处，或者 5-6 处，进一步优选，包含其中任意 4 处或 6 处；例如：

9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°；

15 9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、21.4±0.2°；

9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、21.9±0.2°；

9.3±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°、21.4±0.2°；

9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°、21.4±0.2°；

9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、21.4±0.2°、21.9±0.2°；

20 14.1±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°、21.4±0.2°、21.9±0.2°；

9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°、21.4±0.2°、21.9±0.2°；

在本发明某些实施方案中，氮丁三醇盐晶型 E 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 6.3±0.2°和 13.6±0.2°处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 4.3±0.2°和 18.9±0.2°处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 8.6±0.2°、17.7±0.2°、20.2±0.2°和 22.4±0.2°处具有特征峰；进一步优选地，还包含在 2θ 为 14.1±0.2°和 20.5±0.2°处具有特征峰；更进一步优选地，还包含在 9.3±0.2°、18.5±0.2°、21.4±0.2°和 21.9±0.2°中的一处或多处具有特征峰。

在本发明某些实施方案中，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角和晶面间距 d 值表示的 X-射线特征衍射峰如表 5 所示。

30

表 5

序号	氮丁三醇盐晶型 E 的 XRPD 射线衍射数据			
	2θ (±0.2°)	d 值	峰高	比例 (I%)
1	4.284	20.6084	249	90.2

2	6.315	13.9837	268	97.1
3	8.579	10.2983	110	39.9
4	9.267	9.5358	61	22.1
5	13.648	6.4829	276	100
6	14.094	6.2787	95	34.4
7	17.722	5.0006	131	47.5
8	18.515	4.7882	99	35.9
9	18.859	4.7016	192	69.6
10	20.177	4.3974	172	62.3
11	20.503	4.3281	109	39.5
12	21.41	4.1468	85	30.8
13	21.878	4.0591	81	29.3
14	22.448	3.9573	175	63.4
15	23.383	3.8012	88	31.9
16	23.872	3.7244	104	37.7
17	25.167	3.5357	57	20.7

本发明所述化合物的氨丁三醇盐晶型 E，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 11 所示，其 DSC 图谱基本如图 12 所示。

在本发明进一步优选的实施方式中，以上所述晶型为含溶剂的晶型，其中所述的溶剂选自水、甲醇、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、乙醇、88%丙酮、2-甲基-四氢呋喃、二氯甲烷、1,4-二氧六环、苯、甲苯、异丙醇、正丁醇、异丁醇、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、正丙醇、叔丁醇、2-丁酮、3-戊酮、正庚烷、甲酸乙酯、醋酸异丙酯、环己烷、甲基叔丁基醚或异丙醚。

在本发明进一步优选的实施方式中，其中，所述溶剂的个数为为 0.2-3，优选 0.2、0.5、1、1.5、2、2.5 或 3，更优选 0.5、1、2 或 3。

本发明还提供一种制备通式 (I) 所示化合物的化合物或其立体异构体以及碱式盐的方法，具体包括如下步骤：

- 1) 称取适量的自由酸，用良性溶剂溶解；
- 2) 称取适量的反离子碱，用有机溶剂溶解；反离子碱的量优选 1.0~1.5 当量；
- 3) 把上述两种溶液合并，搅拌析出或滴加不良溶剂后搅拌析出；

4) 快速离心或静置挥干得目标产物;

其中:

所述的良性溶剂选自丙酮、四氢呋喃、甲酸乙酯、乙酸乙酯、2-甲基-四氢呋喃、2-丁酮、正丁醇、1,4-二氧六环、异丁醇、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、正丙醇或叔丁醇; 优选 2-甲基-四氢呋喃、乙酸乙酯、2-丁酮、丙酮或甲酸乙酯;

所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、正己烷、石油醚、苯、甲苯、氯仿、乙腈、四氯化碳、二氯乙烷、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、庚烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、1,4-二氧六环、叔丁醇或 N, N-二甲基甲酰胺; 优选甲醇、乙醇或乙腈; 上述良性溶剂和有机溶液使用时需互溶;

所述的不良溶剂选自庚烷、甲基叔丁基醚、环己烷、甲苯、异丙醚、乙酸乙酯; 优选甲基叔丁基醚、异丙醚;

所述的反离子碱为有机碱或无机碱, 有机碱选自二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇、葡甲胺、N-羟乙基吗啉、哌嗪、N-羟乙基吡咯烷、N,N-二苄基乙二胺、2-二乙基氨基乙醇、乙醇胺、甜菜碱、L-精氨酸、赖氨酸、苄乙苄胺、苄星青霉素、二甲基氨基乙醇、咪唑或其混合物; 优选二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇或其混合物; 进一步优选氨丁三醇; 无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化锌、氨水或其混合物, 优选氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或其混合物。

本发明还提供一种制备通式 (I) 所示化合物的化合物或其立体异构体以及碱式盐的方法, 具体包括如下步骤:

1) 称取适量的自由酸, 用不良溶剂混悬;

2) 称取适量的反离子碱, 用有机溶剂溶解; 反离子碱的量优选 1.0~1.5 当量;

3) 将上述两种溶液合并搅拌溶解, 继续搅拌;

4) 快速离心或静置挥干得目标产物;

其中:

所述的不良性溶剂选自乙醇、乙酸乙酯、甲酸乙酯、异丙醇、醋酸异丙酯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、甲醇、乙腈、氯苯、苯、甲苯、正丁醇、异丁醇或 3-戊酮; 优选乙醇、乙酸乙酯、异丙醇、醋酸异丙酯。

所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、正己烷、石油醚、苯、甲苯、氯仿、乙腈、四氯化碳、二氯乙烷、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、庚烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、1,4-二氧六环、叔丁醇或 N, N-二甲基甲酰胺; 优选甲醇、乙醇或乙腈; 上述良性溶剂和有机溶液使用

时需互溶；

所述的反离子碱为有机碱或无机碱，有机碱选自二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇、葡甲胺、N-羟乙基吗啉、哌嗪、N-羟乙基吡咯烷、N,N-二苄基乙二胺、2-二乙基氨基乙醇、乙醇胺、甜菜碱、L-精氨酸、赖氨酸、苯乙苄胺、苜蓿青霉素、二甲基氨基乙醇、咪唑或其混合物；优选二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇或其混合物；进一步优选氨丁三醇；无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化锌、氨水或其混合物，优选氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或其混合物。

本发明还提供一种制备通式 (I) 所示化合物的化合物或其立体异构体以及碱式盐的方法，具体包括如下步骤：

1) 称取适量的化合物的碱式盐，用不良溶剂混悬，悬浮密度优选为 50~200mg/mL；

2) 将所得混悬液在一定温度下振摇一定时间，温度优选 25~50℃，时间优选 1 天~15 天；

3) 将以上混悬液快速离心，去除上清液，剩余固体放入真空干燥箱中烘干至恒重得到目标产物；

其中：

所述的不良性溶剂选自二氯甲烷、1,4-二氧六环、乙腈、氯苯、苯、甲苯、丙酮、乙酸乙酯、水、88%丙酮、醋酸异丙酯、3-戊酮、甲酸乙酯、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、异丙醇、正丁醇、异丁醇、正丙醇、甲基叔丁基醚、正庚烷、叔丁醇或 2-丁酮。

本发明另一目的在于，提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述所述化合物或其立体异构体以及盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明提供的实施例，包含治疗有效量的碱式盐或其晶型，所述治疗有效量选自 0.0001-99%、0.0001-95%、0.0001-90%、0.0001-85%、0.0001-80%、0.0001-75%、0.0001-70%、0.001-60%、0.001-55%、0.01-50%、0.01-40%、0.01-30%、0.01-20%、0.01-10%或 0.01-5%。

本发明进一步涉及任一所示的通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备 GLP-1 受体激动剂药物中的应用。

本发明进一步涉及通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗代谢性相关疾病的药物中的应用，其中所述代谢性相关疾病选自糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎相关疾病或由糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎引起的其他相关疾病。

本发明进一步涉及通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗代谢疾病及相关疾病的药物中的方法。

5 本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗治疗代谢性相关疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式所示的化合物其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况的方法，该疾病状况包括但不限于与 GLP-1 受体调节剂有关的状况。

10 本发明还涉及治疗哺乳动物中的代谢疾病性相关疾病的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

附图说明

图 1 为氨丁三醇盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 2 为氨丁三醇盐晶型 A 的 DSC 图示。

15 图 3 为氨丁三醇盐晶型 A 的 TGA 图示。

图 4 为氨丁三醇盐晶型 B 的 XRPD 图示。

图 5 为氨丁三醇盐晶型 B 的 DSC 图示。

图 6 为氨丁三醇盐晶型 C 的 XRPD 图示。

图 7 为氨丁三醇盐晶型 C 的 DSC 图示。

20 图 8 为氨丁三醇盐晶型 C 的 TGA 图示。

图 9 为氨丁三醇盐晶型 D 的 XRPD 图示。

图 10 为氨丁三醇盐晶型 D 的 DSC 图示。

图 11 为氨丁三醇盐晶型 E 的 XRPD 图示。

图 12 为氨丁三醇盐晶型 E 的 DSC 图示。

25

具体实施方式

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

30 本发明中，烷基是指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊

35

基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。

烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基；所述羟基取代的烷基可为2-羟基异丙基、1-羟基乙基。

本发明中，烷氧基是指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述，优选含有1至8个碳原子的烷基，更优选1至6个碳原子的烷基，最更优选1至3个碳原子的烷基。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基；

烷氧基的非限制性实例还包括：丙-2-氧基等。

本发明中，卤代烷基指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。卤代烷基的非限制性实施例包括：三氟甲基、三氟乙基；

卤代烷基的非限制性实施例还包括：二氟甲基、1,1,2,2-四氟乙基、全氟乙基等。

本发明中，卤代烷氧基是指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义；

所述卤代烷氧基可为全卤代或部分卤代，卤代的个数可为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10等；卤素优选为F、Cl、Br、I；例如可为三氟甲氧基、二氟甲氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、全氟乙氧基等。

本发明中，羟烷基是指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

本发明中，卤代烷基是指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

本发明中，卤代烷氧基是指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

5 “氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

10 “DMSO”指二甲基亚砷。

“LDA”指二异丙基胺基锂。

“DMAP”指 4-二甲氨基吡啶。

“EtMgBr”指乙基溴化镁。

“HOSu”指 N-羟基琥珀酰亚胺。

15 “EDCI”指 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

“IPA”指异丙醇。

“MeOH”指甲醇。

“EtOH”指乙醇。

“Acetone”指丙酮。

20 “MEK”指丁酮。

“2-Me-THF”指 2-甲基四氢呋喃。

“BuOH”指丁醇。

“Dioxane”指二氧六环。

“DMF”指 N、N-二甲基甲酰胺。

25 “DIPEA”指 N，N-二异丙基乙胺。

“HEPES”指 4-羟乙基哌嗪乙磺酸。

“Tris”指氨丁三醇。

30 “X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的

可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有自由氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“立体异构”包含几何异构(顺反异构)、旋光异构、构象异构三类。

5 如本文所使用，化合物的名称旨在涵盖所有可能存在的异构体形式，包括该化合物的立体异构体(例如，对映异构体、非对映异构体、外消旋体或外消旋混合物及其任何混合物)。

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

10 “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

X-射线粉末衍射图谱(XRPD)，是指实验观测到的衍射图或源自其的参数，
15 通过峰位置(横坐标)及峰强度(纵坐标)表征 X-射线粉末衍射图谱。本领域技术人员能够理解，其中的实验误差取决于仪器的条件、样品的准备和样品的纯度。特别是，本领域技术人员公知，X 射线衍射图通常会随着仪器的条件而有所改变，本领域技术人员应理解 XRPD 合适的误差容限可以为： $2\theta \pm 0.5^\circ$ ； $2\theta \pm 0.4^\circ$ ； $2\theta \pm 0.3^\circ$ ； $2\theta \pm 0.2^\circ$ 。特别需要指出的是，X 射线衍射图的相对强度也可能随着
20 实验条件的变化而变化，所以峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。另外，由于样品高度等实验因素的影响，会造成峰角度的整体偏移，通常允许一定的偏移。因而，本领域技术人员可以理解的是，任何具有与本发明图谱的特征峰相同或相似的晶型均属于本发明的范畴之内。

“TGA”是指热重分析(TGA)实验。

25 “DSC”是指差示扫描量热法(DSC)实验。

“HPLC”是指高效液相色谱(HPLC)实验。

“PK”是指药物代谢动力学(PK)实验。

“KF”是指卡尔费休水分测定(KF)实验。

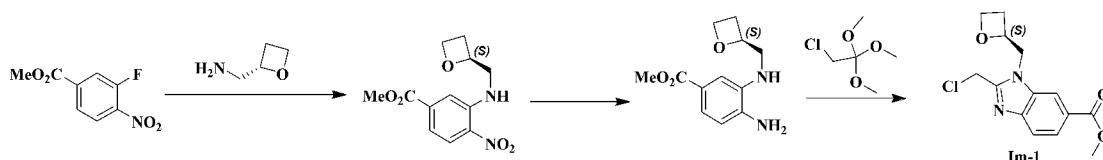
以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

30

实施例

以下实施例用于解释本发明，但不应认为这些实施例限制本发明的范围。如果本发明实施例中具体说明实验方法的具体条件，则一般按照原料和产品生产厂家的常规条件或推荐条件。没有指明具体来源的试剂为市售可得的常规试剂。

中间体 Im-1

((*S*)-2-(氯甲基)-1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲基酯)的合成

5

第一步

(S)-4-硝基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯

在 50 mL 反应瓶中将 3-氟-4-(1-((6-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氧代)环丙基)苯甲腈(2 g, 10.04 mmol), K_2CO_3 (2.78 g, 20.08 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL), 然后加入(*S*)-噁丁环-2-基甲胺(874 mg, 10.04 mmol), 反应液在室温下搅拌 12 小时。停止反应, 加入水(20 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(15 mL \times 2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物(*S*)-4-硝基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯 (2.0 g, 黄色固体), 产率: 74.8%。

MS m/z (ESI): 267.0 [M+1].

15

第二步

(S)-4-氨基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯

(S)-4-硝基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯 (3 g, 11.27 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 然后加入 10% Pd/C (300 mg), 氢气置换三次, 搅拌反应 3 小时。反应液过滤, 有机相干燥后旋干得到标题产物(*S*)-4-氨基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯 (2.6 g, 黄色固体), 产率: 97.7%。

MS m/z (ESI): 237.1 [M+1].

20

第三步

(S)-2-(氯甲基)-1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲基酯

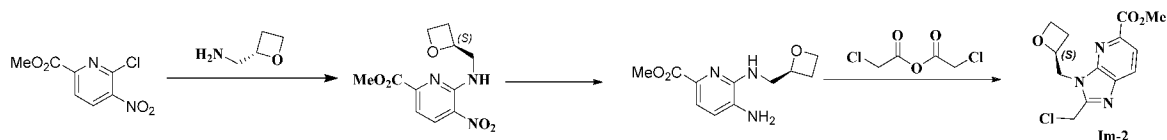
在 50 mL 反应瓶中将(*S*)-4-硝基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯(2 g, 8.46 mmol), 对甲苯磺酸(86 mg, 499.41 μ mol)溶于四氢呋喃(100 mL), 然后加入 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(1.3 g, 8.41 mmol), 反应液在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。停止反应, 冷至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物(*S*)-2-(氯甲基)-1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲基酯 (Im-1) (1.3 g, 黄色固体), 产率: 52.0%。

30

MS m/z (ESI): 295.0 [M+1].

中间体 Im-2

((*S*)-2-(氯甲基)-3-((噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-d]吡啶-5-甲酸甲酯)的合成



第一步

(S)-5-硝基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯

- 5 以 6-氯-5-硝基-2-吡啶甲酸甲酯为原料，参考中间体 Im-1 步骤一，得到标题产物(S)-5-硝基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯。

MS m/z (ESI): 268.1 [M+1].

第二步

(S)-5-胺基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯。

- 10 以(S)-5-硝基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯为原料，参考中间体 Im-1 步骤二，得到标题产物(S)-5-胺基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯。

MS m/z (ESI): 238.1 [M+1].

第三步

((S)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-d]吡啶-5-甲酸甲酯

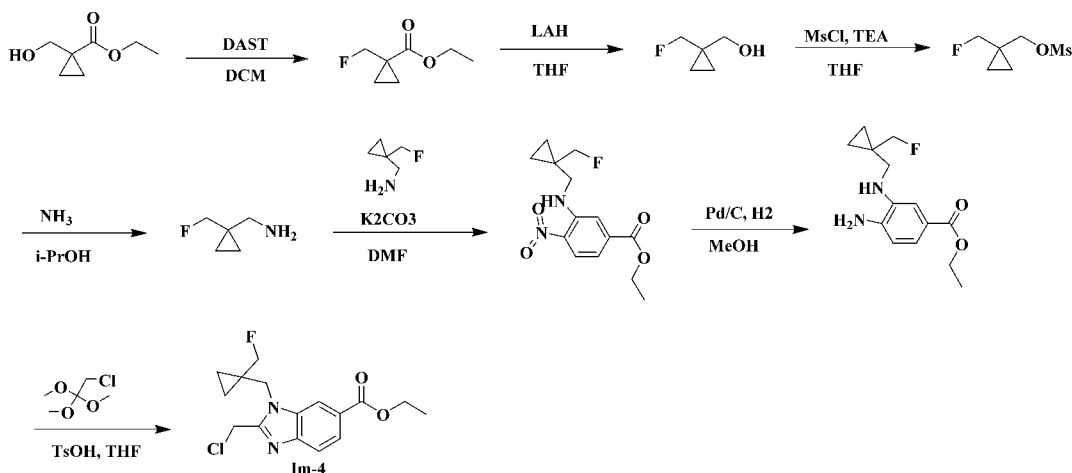
- 15 室温下，将(S)-5-胺基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯(340 mg, 1.43 mmol)溶解于四氢呋喃 (5 mL)，然后滴加氯乙酸酐(257.27 mg, 1.50 mmol)的四氢呋喃 (5 mL)溶液，室温搅拌 30 分钟，然后加热至 60°C，反应 2 小时，冷却至室温，LCMS 指示反应结束。反应液用乙酸乙酯稀释 (30 mL)，然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (15mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤 (15mL×3)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到标题产物((S)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-d]吡啶-5-甲酸甲酯 (Im-2) (黄色油状物, 0.4 g)，产率：94.4%，该粗产物直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 296.1 [M+1].

25

中间体 Im-3

2-(氯甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸乙酯的合成



第一步

1-(氟甲基)环丙烷-1-羧酸乙酯

5 将 1-(羟甲基)环丙羧酸乙酯(7 g, 48.55 mmol)溶于 DCM(100 mL)中,在-78 °C 下,向其中加入 DAST (8.61 g, 53.41 mmol)。反应体系自然升至室温,搅拌 16 小时。反应完毕后,向其中加入水 50 mL,用二氯甲烷(50 mL×2)萃取,饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×2),无水硫酸钠干燥后,浓缩得标题产物 1-(氟甲基)环丙烷-1-羧酸乙酯(6.5 g, 黄色油状物),产率: 91.6%。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.52 (dd, 1.5 Hz, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.05 – 0.95 (m, 2H)。

第二步

1-(氟甲基)环丙基甲醇

15 将 1-(氟甲基)环丙烷-1-羧酸乙酯(6.5 g, 44.47 mmol)溶于 THF (60 mL),在冰水浴中,向其中加入 LiAlH_4 (2.53 g, 66.71 mmol)。反应体系自然升至室温,搅拌 16 小时。反应完毕后,向其中加入十水硫酸钠 15 g 淬灭反应,经过滤,浓缩,得标题产物 1-(氟甲基)环丙基甲醇(3.5 g, 黄色油状物),产率: 75.6%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.36 (d, 2H), 3.58 (s, 2H), 0.60 (m, 4H)。

第三步

(1-(氟甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯

20 将 1-(氟甲基)环丙基甲醇(1.3 g, 12.49 mmol)溶于 DCM(30 mL)中,在冰水浴中向其中滴加甲磺酰氯(1.86 g, 16.23 mmol, 1.26 mL)以及三乙胺(2.53 g, 24.97 mmol, 3.48 mL)。反应体系在 20 °C 搅拌。待反应完毕后,滴加饱和 NaHCO_3 (10 mL)淬灭反应,经过二氯甲烷(20 mL×3)萃取,饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,得粗品(1-(氟甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯(2.0 g, 浅黄色油状),产率: 87.0%。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 0.81 – 0.72 (m, 4H)。

第四步

(1-(氟甲基)环丙基)甲胺

将(1-(氟甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯(1.0 g, 5.49 mmol)溶于 NH₃/i-PrOH (10 mL)中,反应体系在微波 60 °C下, 加热 6 小时。反应完毕后, 浓缩, 得标题产物
5 (1-(氟甲基)环丙基)甲胺(600 mg, 黄色油状物)。粗品直接用于下一步反应。

第五步

3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸乙酯

将 3-氟-4-硝基苯甲酸乙酯(1.24 g, 5.82 mmol)溶于 DMF(30 mL)中, 向其中加入(1-(氟甲基)环丙基)甲胺(600 mg, 5.82 mmol)以及 K₂CO₃(1.61 g, 11.64 mmol)。反
10 应体系在 20 °C下, 搅拌四小时。反应完毕后, 向其中加水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸乙酯(1.2 g, 淡黄色固体), 产率: 69.6%。

15 MS m/z (ESI): 297.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.42 (d, 2H), 1.41 (t, 3H), 0.76 (m, 4H).

第六步

4-氨基-3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯

20 将 3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸乙酯(1.2 g, 4.05 mmol)溶于 MeOH (30 mL)中, 向其中加入 Pd/C (200 mg, 10% purity)。反应体系抽换氢气三次后, 置于 20 °C下搅拌 2 小时。反应结束后, 经硅藻土过滤, 滤液浓缩, 得标题产物 4-氨基-3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯(1.0 g, 黄色固体), 产率: 92.7%。

25 MS m/z (ESI): 267.1 [M+1].

第七步

2-(氯甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸乙酯

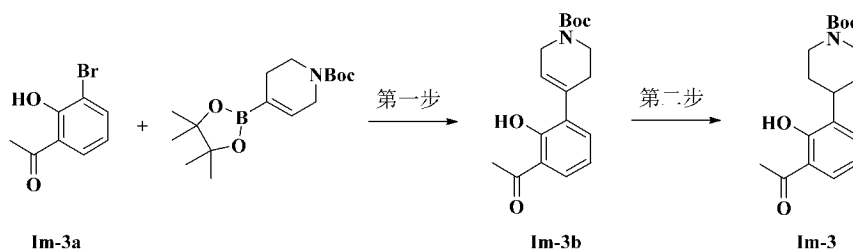
将 4-氨基-3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯(1.0 g, 3.76 mmol)溶于 MeCN(30 mL)中, 向其中加入对甲苯磺酸(193.99 mg, 1.13 mmol)以及 2-氯
30 -1,1,1-三甲氧基乙烷(1.16 g, 7.51 mmol)。反应体系在油浴 60 °C下, 搅拌 4 小时。待反应完毕后, 浓缩, 得粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到 2-(氯甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸乙酯 (700 mg, 黄色固体), 产率: 57.4%。

MS m/z (ESI): 325.1 [M+1].

35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 8.04(d,1H), 7.81 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (q, 2H), 4.03 (d, 2H), 1.43 (t, 3H), 0.92 – 0.82 (m, 4H)。

中间体 Im-4

叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯



5

第一步

叔-丁基 4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯

将 1-(3-溴-2-羟基苯基)乙烷-1-酮 **Im-4a** (20 g, 0.09 mol)、叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(32 g, 0.10 mol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (7.6 g, 9.40 mmol)、无水碳酸钾(39 g, 0.28 mol)溶于 250 mL 二氧六环和水(4:1)的混合溶剂中。将反应加热至 100 °C, 搅拌反应 8 小时。停止反应, 将反应液冷却至环境温度, 反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物, 得到标题产物叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯 **Im-4b** (26 g, 无色油状物), 产率: 88.1%。

15

MS m/z (ESI): 318.1 [M+1].

第二步

叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯

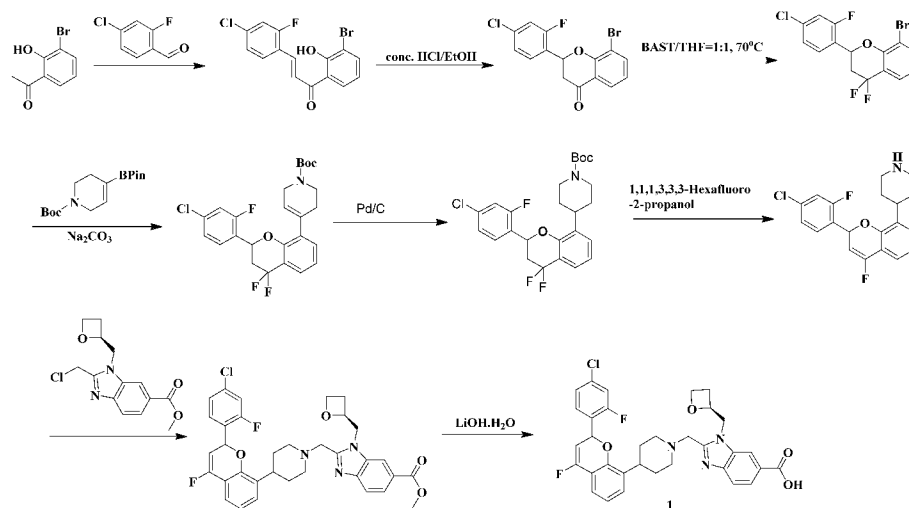
将叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯 **Im-4b** (26 g, 0.08 mol)、Pd/C (2.6 g, 10% wt.)分散于甲醇(300 mL)中, 通入氢气 3 次, 排出空气。将反应液搅拌反应 12 小时。停止反应, 将反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物, 得到标题产物叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **Im-4** (25 g, 白色固体), 产率: 95.6%。

25

MS m/z (ESI): 320.1 [M+1].

实施例 1

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



第一步

(E)-1-(3-溴-2-羟基-苯基)-3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-烯-1-酮

向 1-(3-溴-2-羟基-苯基)乙酮(13 g, 60.45 mmol), 4-氯-2-氟-苯(甲)醛 (10.06 g, 63.48 mmol)的乙醇(125 mL), 水(200 mL)溶液中加入四硼酸十水合钠(45.97 g, 66.50 mmol), 然后在 90°C 搅拌 12 小时, 冷却, 过滤, 滤饼水洗, 滤饼烘干, 得到标题产物*(E)*-1-(3-溴-2-羟基-苯基)-3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-烯-1-酮(20 g, 黄色固体), 产率: 93.0%。

MS m/z (ESI): 354.9 [M+1]

第二步

8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)色烷-4-酮

将*(E)*-1-(3-溴-2-羟基-苯基)-3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-烯-1-酮(2 g, 5.62 mmol), 浓盐酸(4 mL)的乙醇(10 mL)溶液在微波条件下 110 摄氏度搅拌 20 小时, 冷却, 旋干, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)色烷-4-酮 (1.8 g, 黄色固体), 产率: 90.0%。

MS m/z (ESI): 355.0 [M+1]

第三步

8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷

向 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)色烷-4-酮(1.8 g, 5.06 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-硫烷基)乙胺(10 mL), 然后在 70°C 搅拌 12 小时, 冷却, 加水淬灭反应, 二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL×2)和饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷(400 mg, 黄色固体), 产率:

20.9%。

MS m/z (ESI): 377.0 [M+1]

第四步

4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷-8-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

5 将 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷 (400 mg, 1.06 mmol), 叔-丁基
4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯 (360.32 mg,
1.17 mmol), 碳酸钠 (280.71 mg, 2.65 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化
钯(77.44 mg, 105.94 μmol), 1,4-二氧六环 (10 mL), 水 (2 mL)的混合物在氮气保
护下 100°C 搅拌 2 小时, 冷却, 加水, 二氯甲烷(10 mL \times 2)萃取, 有机相用饱和
氯化钠溶液洗涤(20 mL \times 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 用硅胶柱色谱法以
10 洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 4-[2-(4-氯-2-氟-苯
基)-4,4-二氟-色烷-8-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯 (450 mg, 黄色油状
物), 产率 88.5%。

MS m/z (ESI): 480.1 [M+1]

第五步

15 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷-8-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯

将 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷-8-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁
基酯(450 mg, 937.66 μmol), 钯碳(80 mg, 10%),乙酸乙酯(30 mL)的混合物氢气置
换三次, 搅拌反应 5 小时。过滤, 旋干, 得到标题产物 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-
二氟-色烷-8-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(380 mg, 淡黄色油状物), 产率: 84.1%

20 MS m/z (ESI): 482.2 [M+1]

第六步

4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]哌啶

25 将 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷-8-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(340 mg,
705.49 μmol), 六氟异丙醇(10 mL)的混合物在微波条件下 80°C 搅拌 4 小时, 冷却,
滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物
得到标题产物 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]哌啶(40 mg, 无色油状物),
产率: 15.7%。

MS m/z (ESI): 362.1 [M+1]

第七步

30 2-[[4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]-1-哌啶基]甲基]-3-[[1-(氟甲基)
环丙基]甲基]苯并咪唑-5-甲酸甲酯

将 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]哌啶(40 mg, 110.55 μmol), Im-1
(46.68 mg, 143.72 μmol), 碳酸钾 (61.03 mg, 442.22 μmol), 乙腈(5 mL)的混合物在
50°C 搅拌 3 小时, 冷却, 加 5 mL 水, 二氯甲烷 (20 mL \times 3) 萃取, 有机相用饱

和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 2-[[4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]-1-哌啶基]甲基]-3-[[1-(氟甲基)环丙基]甲基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (30 mg, 无色油状物), 产率: 43.7%。

5 MS m/z (ESI): 620.2 [M+1]

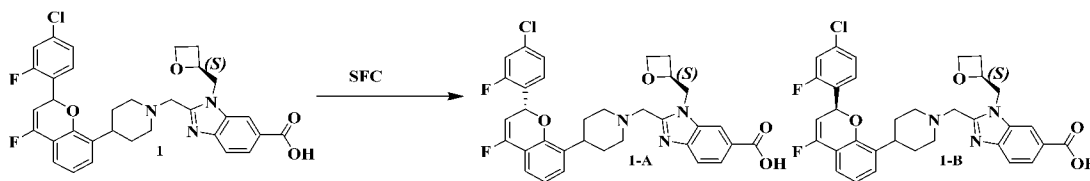
第八步

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

10 将 2-[[4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]-1-哌啶基]甲基]-3-[[1-(氟甲基)环丙基]甲基]苯并咪唑-5-甲酸甲酯(30 mg, 48.38 μmol), 氢氧化锂单水合物 (20 mg, 476.62 μmol), 甲醇(2 mL), 水 (2 mL), 四氢呋喃 (3 mL)的混合物在室温搅拌 12 小时, 加甲酸调节 pH=6, 旋干, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸 (20 mg, 白色固体), 产率: 68.2%。

MS m/z (ESI): 606.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



20

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸 (1-A)

MS m/z (ESI): 606.2 [M+1].

25 2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸 (1-B)

MS m/z (ESI): 606.2 [M+1].

实施例 2

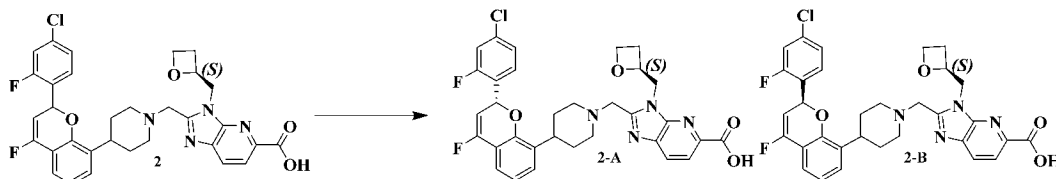
30 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

将 Im-1 替换为 Im-2, 参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-

色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI): 607.2 [M+1].

5 将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性拆分得到



2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 2-A)

10 MS m/z (ESI): 607.2 [M+1].

2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 2-B)

MS m/z (ESI): 607.2 [M+1].

15

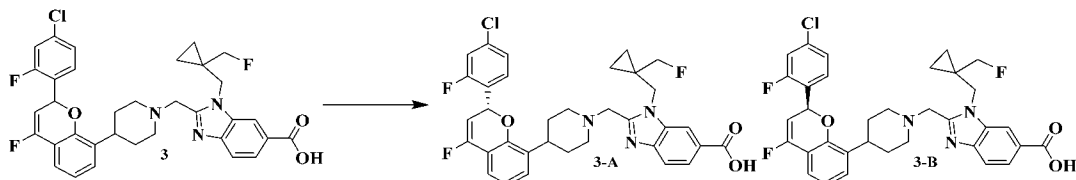
实施例 3

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

20 将 Im-1 替换为 Im-3, 参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



25

(R)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 3-A)

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

30 (S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 3-B)

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

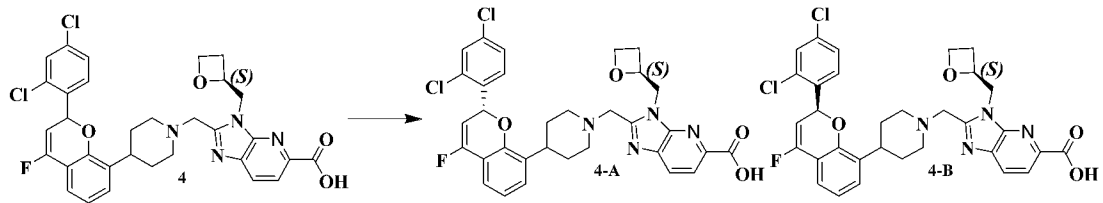
实施例 4

2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

5 以 4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶和 Im-2 为原料, 参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

10 将 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性分离得到



2-((4-((R)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 4-A)

15 MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

2-((4-((S)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 4-B)

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

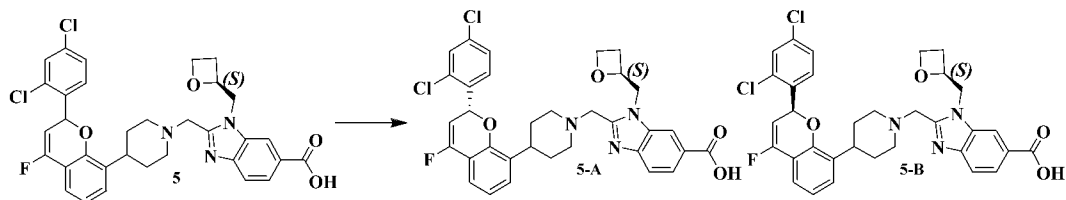
实施例 5

20 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

25 以 4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶和 Im-1 为原料, 参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI):622.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



30

2-((4-((R)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环

环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 5-A)

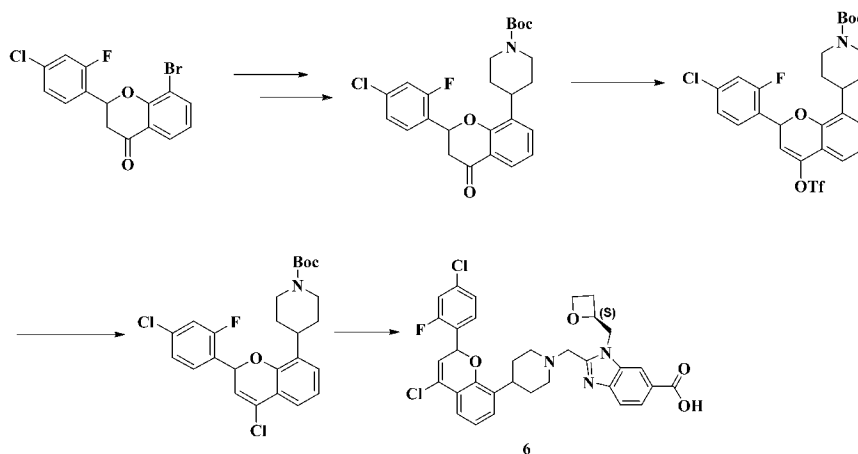
MS m/z (ESI):622.2 [M+1].

2-((4-((S)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 5-B)

5 MS m/z (ESI):622.2 [M+1].

实施例 6

2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



10

第一步

叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-羰基色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯

以 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-4-酮为原料,参考实施例 1 第四步和第五步得到产品叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-羰基色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯。

15 MS m/z (ESI): 460.1[M+1].

第二步

叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯

20 将叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-羰基色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯 (1 g, 2.17 mmol)溶于 20 mL THF 中, -78℃下加入双三甲基硅基胺基锂(2.4 mL, 2.40 mmol), 反应 1 小时。-78℃下加入 2-[N,正双(三氟甲烷磺酰)氨基]-5-氯吡啶(0.94 g, 2.4 mmol)的 THF (20 mL) 溶液, 缓慢升至室温搅拌 5 小时。加入碳酸氢钠(10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-(((三氟甲

25

基)磺酰)氧代)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯 (456 mg, 产率: 35.5%)。

MS m/z (ESI): 592.1[M+1].

第三步

叔-丁基 4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯

将叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯 (0.5 g, 0.84 mmol) 溶于 10 mL DMA/THF (v:v = 1:3) 中, 加入四水醋酸镍 (24.8 mg, 0.1 mmol), Zn 粉 (10 mg, 0.16 mmol), 1,5-环辛二稀 (11 mg, 0.1 mmol) 和氯化锂 (53 mg, 1.3 mmol), 氮气保护下室温反应 16 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到叔-丁基 4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯 (241 mg, 产率: 60.0%)。

10 MS m/z (ESI): 478.1[M+1].

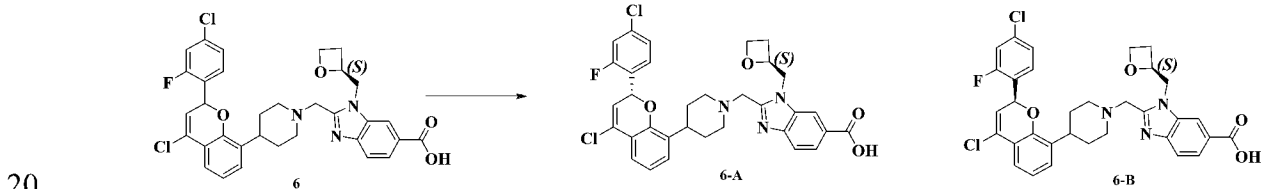
第四步

2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

15 以叔-丁基 4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯和 **Im-1** 为原料参考实施例 1 第六步到第八步得到产品 2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 622.1[M+1].

将 2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸进行拆分得到产品



2-((4-((R)-4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 6-A)

MS m/z (ESI): 622.1[M+1].

25 2-((4-((S)-4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 6-B)。

MS m/z (ESI): 622.1[M+1].

实施例 7

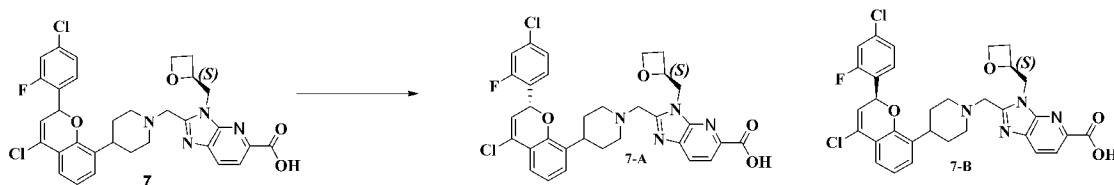
30 2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以叔-丁基 4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯和 Im-2 为原料, 参考实施例 1 第六步到第八步得到产品 2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-

色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸。

MS m/z (ESI): 623.1[M+1].

5 将 2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸进行拆分得到产品



2-((4-((R)-4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 7-A)

10 MS m/z (ESI): 623.1[M+1].

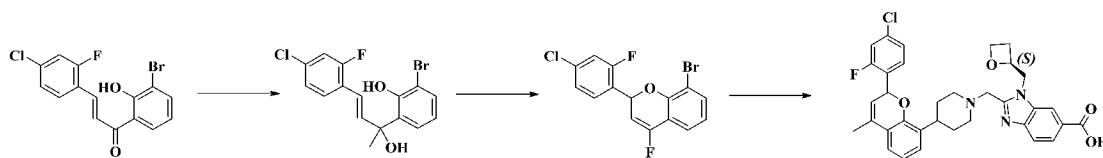
2-((4-((S)-4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 7-B)。

MS m/z (ESI): 623.1[M+1].

15

实施例 8

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



20

第一步

(E)-2-溴-6-(4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基丁-3-烯-2-基)苯酚

25 将(E)-1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮 (1 g, 2.81 mmol) 溶于 30 mL THF 中, 0°C 下加入甲基溴化镁 (7 mL, 7 mmol), 缓慢升至室温搅拌 3 小时。加入氯化铵(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到得到(E)-2-溴-6-(4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基丁-3-烯-2-基)苯酚 (831 mg, 产率: 79.6%)。

MS m/z (ESI): 370.9 [M+1].

第二步

30

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯

将(E)-2-溴-6-(4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基丁-3-烯-2-基)苯酚 (0.5 g, 1.34 mmol) 溶于 15 mL 硝基甲烷中, 加入(2,3,4,5-四氟苯基)硼酸 (52 mg, 0.26 mmol), 60°C

下搅拌 16 小时。加入水(10 mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2),无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2*H*-色烯(326 mg, 产率: 68.0%)。

5 MS m/z (ESI): 356.9 [M+1].

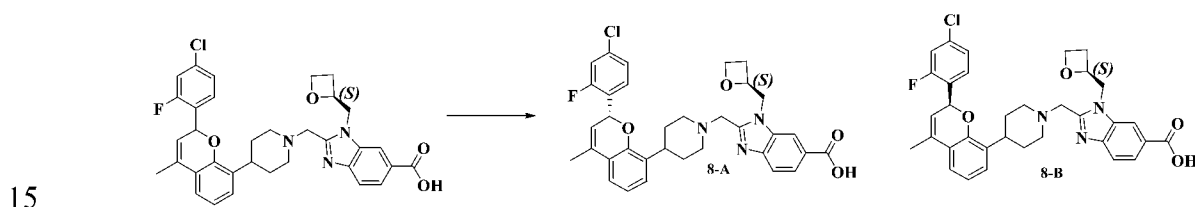
第三步

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸

10 以 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2*H*-色烯为原料参考实施例 1 第四步,第五步,第七步和第八步得到产物 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 602.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸进行拆分得到产品



2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 8-A)

MS m/z (ESI): 602.2 [M+1].

20 2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 8-B)。

MS m/z (ESI): 602.2 [M+1].

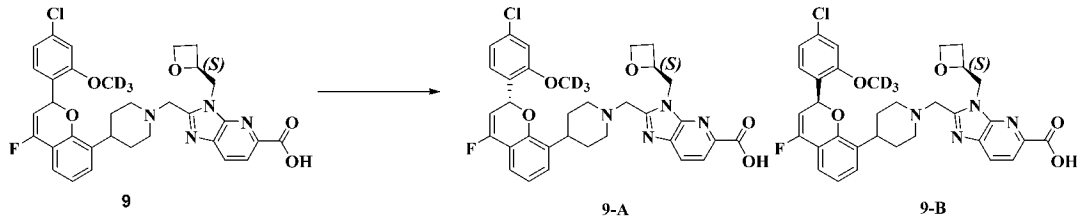
实施例 9

25 2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基- d_3)苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-羧酸

30 以 4-氯-2-(甲氧基- d_3)苯(甲)醛为原料,参考实施例 2 得到产品 2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基- d_3)苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-羧酸。

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基- d_3)苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-羧酸手性分离得到



2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 9-A)

5 MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 9-B)

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

10

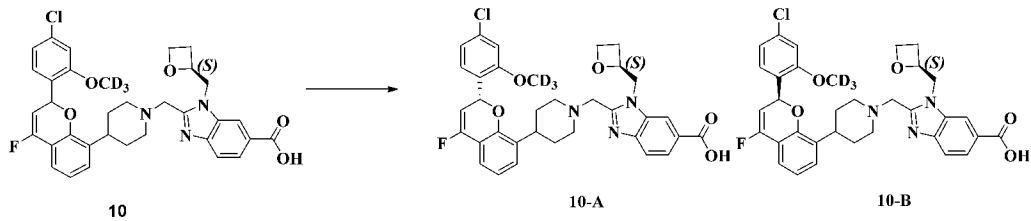
实施例 10

2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

15 以 4-氯-2-(甲氧基-d3)苯(甲)醛为原料，参考实施例 1 得到产品 2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 621.2[M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



20

2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 10-A)

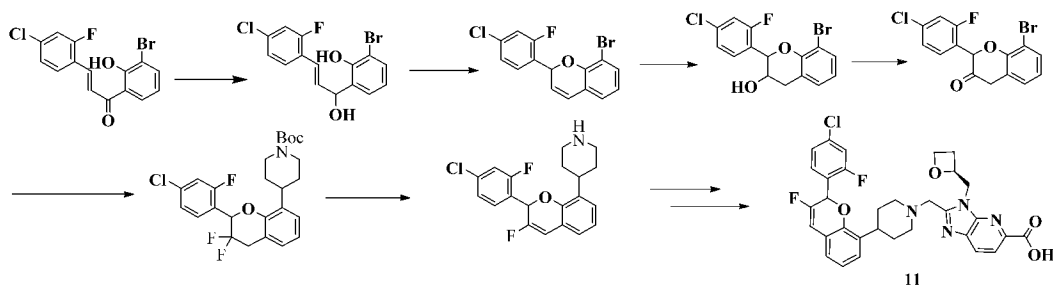
MS m/z (ESI): 621.2 [M+1].

25 2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 10-B)

MS m/z (ESI): 621.2 [M+1].

实施例 11

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



第一步

5 (E)-2-溴-6-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)苯酚

将(E)-1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮(500 mg, 1.41 mmol)溶于甲醇(15 mL)中,加入硼氢化钠(64 mg, 1.69 mmol),室温搅拌2小时,加水淬灭反应,二氯甲烷(30 mL×3)萃取,饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物,得到(E)-2-溴-6-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)苯酚(454 mg, 产率: 90.0%)

MS m/z (ESI): 356.9[M+1].

第二步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯

15 将(E)-2-溴-6-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)苯酚(300 mg, 0.84 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中,加入对甲苯磺酸(29 mg, 0.17 mmol),室温搅拌2小时,加水淬灭反应,二氯甲烷(30 mL×3)萃取,饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物,得到(8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯(200 mg, 产率: 70.1%)

MS m/z (ESI): 338.9[M+1].

第三步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-醇

25 将(8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯(200 mg, 0.59 mmol)溶于THF(10 mL)中,加入硼烷的THF溶液(0.71 mL, 0.71 mmol),0°C搅拌1小时,加2mL水,随后加入NaOH(71 mg, 1.77 mmol)和0.1 mL过氧化氢溶液,40°C搅拌2h。加10 mL水淬灭反应,二氯甲烷(30 mL×3)萃取,饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物,得到8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-醇(63 mg, 产率:

30 29.8%)

MS m/z (ESI): 356.9[M+1].

第四步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-酮

将 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-醇(500 mg, 1.40 mmol) 溶于 DCM(20 mL) 中, 加入戴斯-马丁氧化剂(0.71 mL, 1.67 mmol), 0°C 搅拌 1 小时。加 10 mL 水淬灭反应, 二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物, 得到 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-酮 (448 mg, 产率: 89.9%)

10 MS m/z (ESI): 354.9[M+1].

第五步

叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3,3-二氟色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯

以 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-酮为原料参考实施例 1 第三到第五步得产品叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3,3-二氟色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯

15 MS m/z (ESI): 482.2[M+1].

第六步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶

以叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3,3-二氟色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯为原料参考实施例 1 第六步得产品 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶

20 MS m/z (ESI): 362.1[M+1].

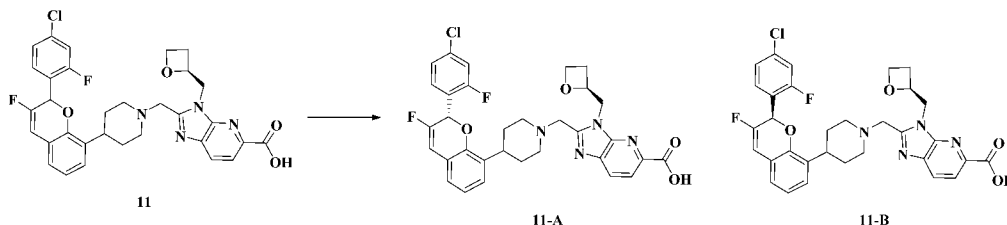
第七步

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

25 以 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶为原料参考实施例 1 第七步和第八步得产品 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI): 607.1[M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性拆分



30

2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 11-A)

MS m/z (ESI): 607.1 [M+1].

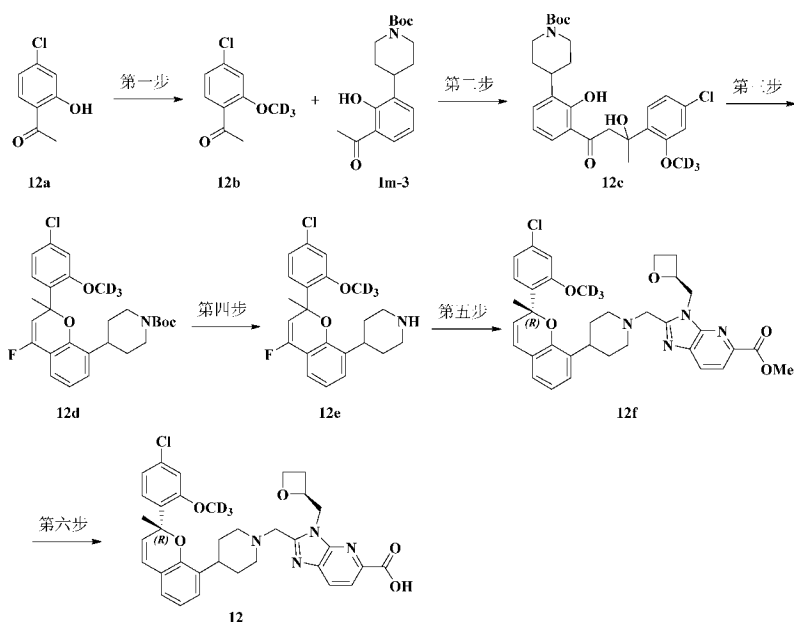
2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (实施例 11-B)

MS m/z (ESI): 607.1 [M+1].

5

实施例 12

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



10

第一步

1-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)乙烷-1-酮

将 1-(4-氯-2-羟基苯基)乙烷-1-酮 **12a** (15 g, 87.93 mmol)、氘代碘甲烷(16.57 g, 114.31 mmol)、无水碳酸钾(36.46 g, 0.26 mol)分散于 DMF (150 mL)中。将反应液加热至 50 °C, 剧烈搅拌反应 12 小时。停止反应, 将反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物, 得到标题产物 1-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)乙烷-1-酮 **12b** (15 g), 产率: 90.9%。

MS m/z (ESI): 188.1 [M+1].

第二步

叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯

20

将叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **Im-4** (25 g, 79.94 mmol)溶于四氢呋喃(300 mL)中。将该溶液置于干冰/乙醇浴中冷却, 向其中缓慢加入 LiHMDS (18.4 mL, 0.184 mol, 1 M 的 THF 溶液), 加完后搅拌反应 30 分钟。将

1-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)乙烷-1-酮 **12b** (15 g, 79.94 mmol)溶于 THF (30 mL)中, 将此溶液缓慢滴加至前述反应也中, 维持干冰/乙醇浴温度搅拌反应 40 分钟。停止反应, 撤去干冰/乙醇浴, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (300 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠洗涤(500 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物, 得到标题产物叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **12c** (31 g), 产率: 76.5%。

MS m/z (ESI): 507.2 [M+1].

第三步

10 叔丁基-4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯

将叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **12c** (2.00 g, 4.07 mmol)、BAST (10 mL)溶于 DMF (10 mL)中, 随后向该反应液中加入乙醇(20 μ L), 搅拌反应 4 小时。停止反应, 将反应液缓慢加入至冰水中淬灭, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并有机相, 用水洗涤(100 mL), 用饱和碳酸氢钠洗涤(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物, 得到标题产物叔丁基-4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯 **12d** (750 mg), 产率: 38.7%。

20 MS m/z (ESI): 491.2 [M+1].

第四步

4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶

将叔丁基-4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯 **12d** (750 mg, 1.53 mmol)、三氟化硼乙醚(543 mg, 3.83 mmol)、粉末状 4 Å 分子筛(750 mg)分散于二氯甲烷(10 mL)中, 维持 0 °C 搅拌反应 3 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应。将该混合物经硅藻土过滤, 静置滤液, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(20 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷和甲醇纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶 **12e** (490 mg), 产率: 82.1%。

30 MS m/z (ESI): 391.2 [M+1].

第五步

甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯

将 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶 **12e** (490 mg, 1.25 mmol)、甲基(S)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **Im-2** (371 mg, 1.25 mmol)、无水碳酸钾(518 mg, 3.75 mmol)分散于乙腈 (8 mL)中。将反应液加热至 50 °C, 剧烈搅拌反应 3 小时。停止反应, 将反应液冷却至室温, 将其经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系乙酸乙酯纯化所得残余物, 再将纯化所得样品送手性 HPLC 制备分离, 得到标题产物甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **12f** (210 mg), 产率: 26.5%。

10 MS m/z (ESI): 632.2 [M+1].

第六步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

15 将甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **12f** (210 mg, 332.19 μ mol)、氢氧化锂(133 mg, 3.32 mmol)溶于 9 mL THF、水和甲醇(4:4:1)的混合溶剂中, 搅拌反应 3 小时。停止反应, 加甲酸调节 pH = 6, 减压浓缩反应液, 制备 HPLC 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **12** (170 mg), 产率: 82.8%。

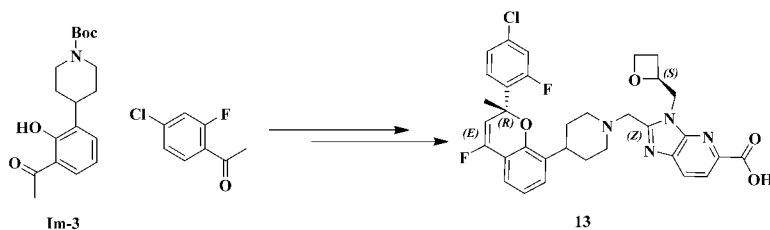
20 MS m/z (ESI): 618.2 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 – 7.97 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 6.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 14.9, 6.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 14.9, 3.1 Hz, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 4.25 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.61 – 2.41 (m, 3H), 1.85 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.68 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.9 Hz, 1H).

30

实施例 13

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



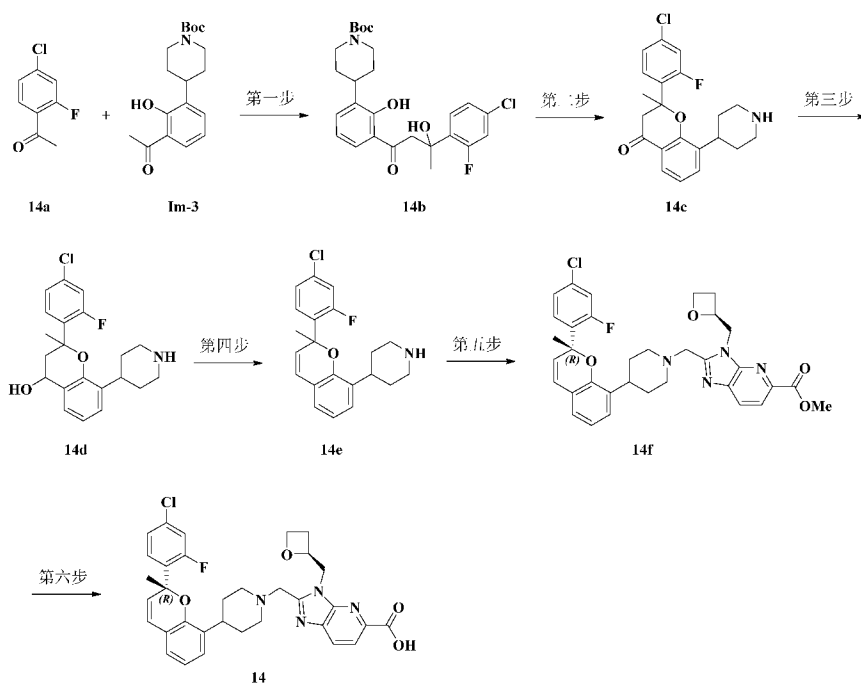
以 4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **Im-4** 和 1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮为原料，参考实施例 12 第二至第六步得到 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **13**。

MS m/z (ESI):621.2 [M+1].

实施例 14

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

10



第一步

叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯

15

参照实施例 **13** 的合成方法，投料 1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮 **14a** (5 g, 28.97 mmol)、**Im-4** (9.25 g, 28.97 mmol)、LiHMDS (66.6 mL, 66.63 mmol)、THF (100 mL) 得到标题产物叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **17b** (7.60 g)，产率：53.3%。

MS m/z (ESI): 492.2 [M+1].

第二步

2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-酮

将叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯
5 **14b** (5 g, 10.16 mmol)、对甲苯磺酸(5.25 g, 30.48 mmol)溶于甲苯(50 mL)。将反应液加热至 100 °C, 搅拌反应 5 小时。停止反应, 将反应液冷却至室温, 向其中加 2 M 氢氧化钠溶液淬灭反应, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷和甲醇纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-酮 **14c** (2.36 g), 产率: 62.1%。
10

MS m/z (ESI): 374.1 [M+1].

第三步

2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-醇

将 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-酮 **14c** (2 g, 5.35 mmol)溶于
15 甲醇(30 mL)。冰浴下, 向该溶液中缓慢分批加入硼氢化钠(396 mg, 10.70 mmol), 加完后撤去冰浴, 使反应液自然升温至环境温度反应 2 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用 1 M 氢氧化钠溶液调 pH = 10, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-醇 **14d** (1.88 g), 产率:
20 93.5%, 该化合物不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 376.1 [M+1].

第四步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶

将 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-醇 **14d** (1.50 g, 3.99 mmol)、
25 对甲苯磺酸(2.06 g, 11.97 mmol)溶于甲苯(20 mL)。将反应液加热至 100 °C, 搅拌反应 30 分钟。停止反应, 将反应液冷却至室温, 向其中加 2 M 氢氧化钠溶液淬灭反应, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶 **14e** (1.02 g), 产率: 71.4%, 该化合物不经纯化, 直接用于下一步反应。
30

MS m/z (ESI): 358.1 [M+1].

第五步

甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯

参照实施例 13 第五步的合成方法, 投料 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶 **14e** (500 mg, 1.40 mmol)、甲基(S)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **Im-2** (413 mg, 1.40 mmol)、无水碳酸钾(580 mg, 4.20 mmol)、乙腈(10 mL), 得到标题产物甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **17f** (263 mg), 产率: 30.5%。

MS m/z (ESI): 617.2 [M+1].

第六步

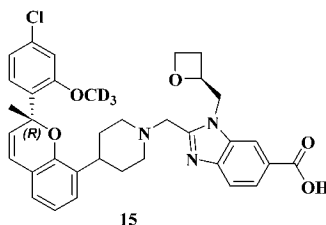
2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

参照实施例 13 第六步的合成方法, 投料甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **14f** (100 mg, 162 μ mol)、氢氧化锂(39 mg, 1.62 mmol), 得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **14** (76 mg), 产率: 77.8%。

MS m/z (ESI): 603.2 [M+1].

实施例 15

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



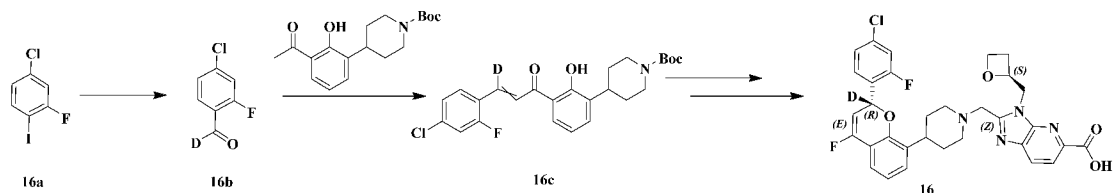
参考实施例 12 的合成方法, 以 **Im-1** 为起始物, 得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 617.3 [M+1].

实施例 16

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

30



第一步

4-氯-2-氟< α -2H>苯(甲)醛

4-氯-2-氟-1-碘-苯 (5 g, 19.50 mmol) 和甲苯(50 mL)加入到 100mL 烧瓶中，
 5 在-30°C 下加入异丙醇氯化镁 (12.9 mL, 3M, 38.99 mmol)，反应液在-20°C 下反
 应 2h。然后 N,N-二甲基甲酰胺-D7 (3.12 g, 38.99 mmol) 加入到反应液中，继续
 0°C 反应 1 小时。停止反应，反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭，加水 (50 mL)，
 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤，无水硫酸
 10 钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得
 残余物得到标题产物 4-氯-2-氟< α -2H>苯(甲)醛 **16b** (2.7 g)，产率：86.79%。

MS m/z (ESI): 160.0 [M+1].

第二步

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯
 4-氯-2-氟< α -2H>苯(甲)醛 **16b** (1.5 g, 9.40 mmol)，4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌
 15 啶-1-羧酸叔丁基酯 **Im-4** (3.00 g, 9.40 mmol) 和四氢呋喃 (40 mL) 加入到 100
 mL 烧瓶中，在 0°C 下加入氢化钠 (1.13 g, 28.20 mmol, 60% purity)，然后反应
 液在 25°C 下反应 3h。停止反应，反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭，加水(20 mL)，
 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤，无水硫酸
 20 钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得
 残余物得到标题产物 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-
 羧酸叔丁基酯 **16c** (3 g)，产率：69.23%。

MS m/z (ESI): 461.1 [M+1].

第三步

2-(((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-
 25 噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯
16c 为原料，参考实施例 36 第三至第六步的合成方法得到 2-(((4-((R)-2-(4-氯-2-
 氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪
 唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **16**。

30 MS m/z (ESI):608.1 [M+1].

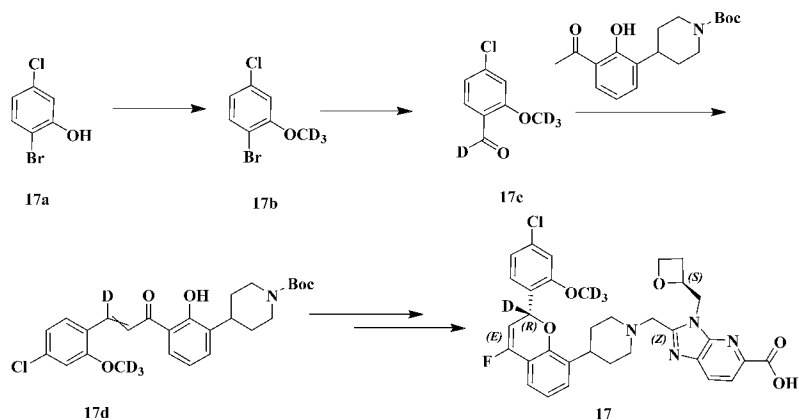
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.41
 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.24 –7.15 (m, 2H), 6.96(t, 1H), 5.67 (d, 1H), 5.20 – 5.11 (m,

1H), 4.88 – 4.79 (m, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.25 – 2.07 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 1H).

5

实施例 17

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



10

第一步

1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯

以 2-溴-5-氯苯酚 **17a** 为原料, 参考实施例 36 第一步的合成方法得到 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯 **17b**。

MS m/z (ESI):223.9 [M+1].

15

第二步

4-氯-2-(甲氧基-d3) α-2H>苯(甲)醛

以 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯 **17b** 为原料, 参考实施例 16 第一步的合成方法得到 4-氯-2-(甲氧基-d3) α-2H>苯(甲)醛 **17c**。

MS m/z (ESI):175.0 [M+1].

20

第三步

4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯

以 4-氯-2-(甲氧基-d3) α-2H>苯(甲)醛 **17c** 为原料, 参考实施例 16 第二步的合成方法得到 4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶

25 -1-羧酸叔丁基酯 **17d**。

MS m/z (ESI):476.2 [M+1].

第四步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲

基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **17d** 为原料, 参考实施例 12 第三至第六步的合成方法得到

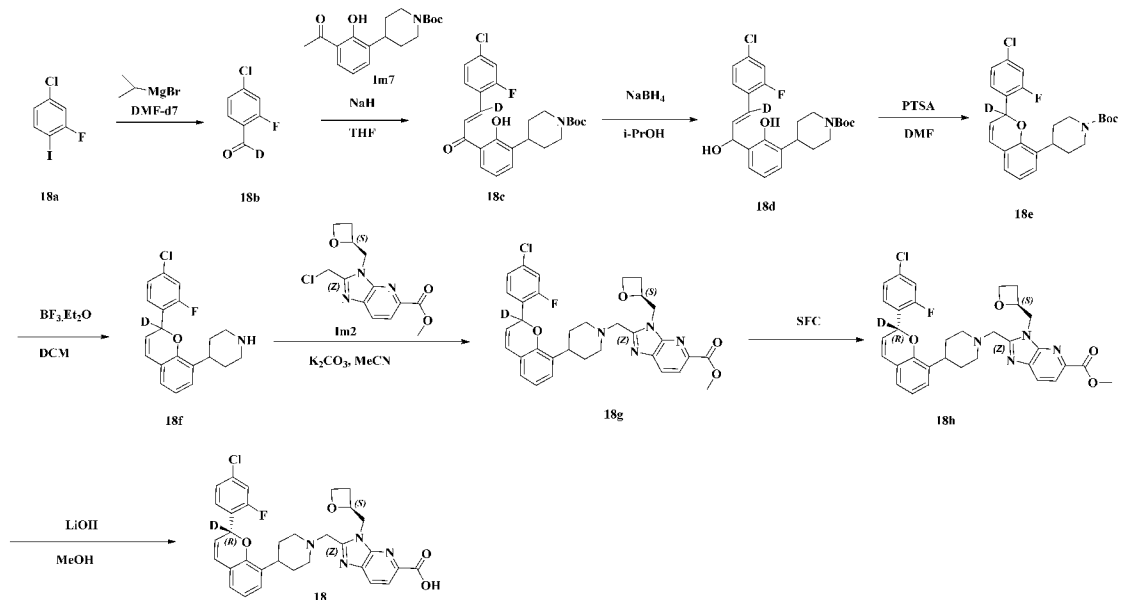
2-(((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **17**。

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 5.36 (d, 1H), 5.29 – 5.24 (m, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.82 – 4.75 (m, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.37 (m, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.59 – 1.52 (m, 1H).

实施例 18

2-(((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



20

第一步

4-氯-2-氟- α -2H-苯(甲)醛

4-氯-2-氟-1-碘-苯 **18a** (5 g, 19.50 mmol) 和甲苯(50 mL)加入到 100mL 烧瓶中, 在 -30°C 下加入异丙醇氯化镁 (12.9 mL, 3M, 38.99 mmol), 反应液在 -20°C 下反应 2h。然后 N,N-二甲基甲酰胺-D7 (3.12 g, 38.99 mmol) 加入到反应液中, 继续 0°C 反应 1 小时。停止反应, 反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 加水 (50 mL),

用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 4-氯-2-氟< α -2H>苯(甲)醛 **18b** (2.7 g), 产率: 86.79%。

MS m/z (ESI): 160.0 [M+1].

5

第二步

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 4-氯-2-氟< α -2H>苯(甲)醛 **18b** (1.5 g, 9.40 mmol), 4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **Im-4** (3.00 g, 9.40 mmol) 和四氢呋喃 (40 mL) 加入到 100 mL 烧瓶中, 在 0°C 下加入氢氧化钠 (1.13 g, 28.20 mmol, 60% purity), 然后反应液在 25°C 下反应 3h。停止反应, 反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 加水(20 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **18c** (3 g), 产率: 69.23%。

10

15

MS m/z (ESI): 461.1 [M+1].

第三步

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **18c** (3 g, 6.51 mmol)和异丙醇 (50 mL)加入到 250 mL 烧瓶中, 在 0°C 下加入硼氢化钠 (369.33 mg, 9.76 mmol)。然后反应液在 20°C 反应 3 小时。停止反应, 反应液用水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得标题产物 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **18d** (3 g), 产率: 99.56%。

20

MS m/z (ESI): 463.1 [M+1].

25

第四步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **18d** (3 g, 6.48 mmol)和N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL)加入到 100 mL 烧瓶中, 在 25°C 下加对甲苯磺酸 (1.67 g, 9.72 mmol)。然后反应液在 50°C 反应 4 小时。停止反应, 反应液用水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得标题产物 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **18e** (1.7 g), 产率: 58.96%。

30

MS m/z (ESI): 445.1 [M+1].

35

第五步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **18e** (1.7 g, 3.82 mmol) 和二氯甲烷(25 mL)加入到 100mL 烧瓶中, 在 0°C 下加入 4A 分子筛 (1.7 g) 和三氟化硼乙醚 (1.36 g, 9.55 mmol)。然后反应液在 0°C 下反应 2 小时。停止反应, 反应液用饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 淬灭, 加水 (10 mL), 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到标题产物 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶 **18f** (1.3 g), 产率: 98.67%。

MS m/z (ESI): 345.1 [M+1]

10

第六步

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶 **18f** (1.3 g, 3.77 mmol) 和乙腈 (15 mL)加入到 100mL 烧瓶中, 在 25°C 下加入碳酸钾 (1.04 g, 7.54 mmol) 和 (S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **Im2** (1.11 g, 3.77 mmol)。然后反应液在 25°C 下反应 10 小时。停止反应, 反应液用水溶液 (10 mL) 淬灭, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **18g** (1.7 g,) , 产率: 74.65%。

20

MS m/z (ESI): 604.2 [M+1]

第七步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

25

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **18g** 手性拆分得到 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **18h**。

30

拆分条件: D-H 4.6*250

Hexane:EtOH:MeOH:DEA=70:15:15:0.1%

F=1mL T=35° C

第八步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **18h** (100 mg, 165.54 μmol) 和甲醇(2 mL)加入到 25mL 烧瓶中, 将氢氧化锂 (39.64 mg, 1.66 mmol) 溶于水 (1 mL) 中在 25°C 下滴加入到反应液中。然后反应液在 25°C 下反应 1 小时。停止反应, 反应液用甲酸淬灭 (0.1 mL), 加水 (2 mL), 用二氯甲烷(2 mL \times 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (2 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 用 prep-HPLC 纯化所得残余物得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **18** (70 mg), 产率: 71.66%。

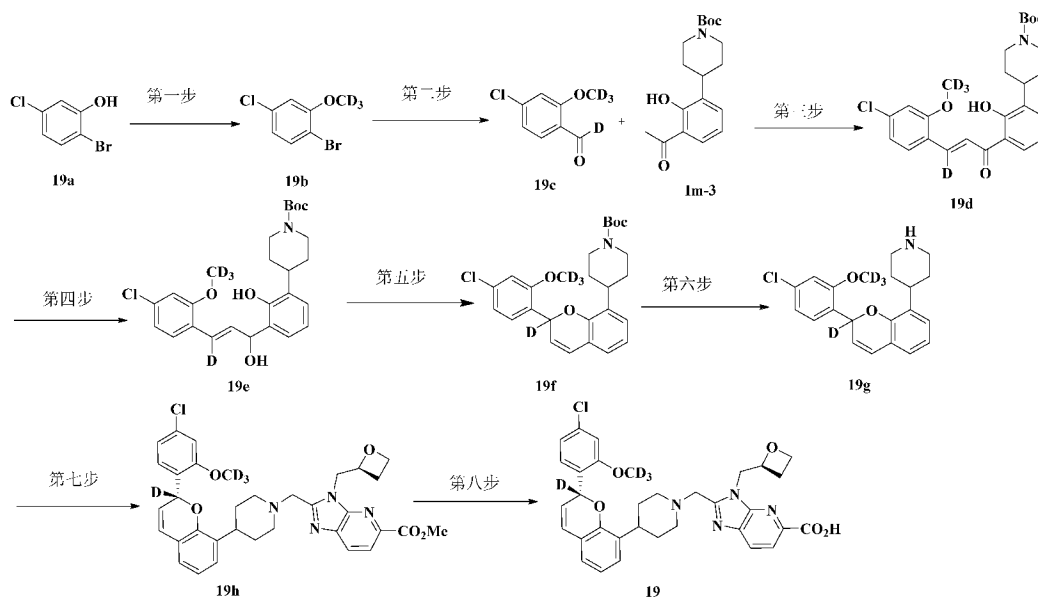
MS m/z (ESI): 590.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.18 – 5.11 (m, 1H), 4.87 – 4.80 (m, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.77 – 2.61 (m, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 1H).

20

实施例 19

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



第一步

1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯

将 2-溴-5-氯苯酚 **19a** (10 g, 48.20 mmol)、氘代碘甲烷(10.48 g, 72.30 mmol)、无水碳酸钾(13.33 g, 96.41 mol)分散于 DMF (100 mL)中。将反应液加热至 50 °C, 剧烈搅拌反应 12 小时。停止反应, 将反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物, 得到标题产物 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯 **19b** (10 g), 产率: 92.5%。

MS m/z (ESI): 223.9 [M+1].

第二步

4-氯-2-(甲氧基-d3)苯甲醛-d

10 将 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯 **19b** (1.6 g, 7.13 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 抽换氮气后, 在-78 °C下向其中缓慢滴加 *n*-BuLi (2.5 M, 3.42 mL)。滴加完毕后, 在-78 °C下维持搅拌 1 小时, 然后向其中滴加 N,N-二甲基甲酰胺-D7 (856.71 mg, 10.69 mmol)。反应体系继续搅拌 3 小时并自然升至室温。向其中缓慢滴加饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭反应后, 乙酸乙酯萃取(30 mL X 3), 饱和食盐水洗涤(30 mL X 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得白色固体 4-氯-2-(甲氧基-d3)-苯甲醛-d **19c** (1.2 g, 6.87 mmol), 产率: 96.42%。

MS m/z (ESI): 175.0 [M+1].

第三步

20 叔-丁基 (E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯

将 4-氯-2-(甲氧基-d3)-苯甲醛-d **19c** (700 mg, 4.01 mmol)以及叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **1m-4** (1.28 g, 4.01 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中, 在冰水浴中, 向其中分批加入氢氧化钠(481.05 mg, 12.03 mmol, 60% purity)。反应体系先在冰水浴中搅拌 0.5 小时后, 置于室温 20 °C 下, 搅拌 2.5 小时。待反应完毕后, 滴水(20 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取(30 mL x 3), 饱和食盐水洗涤(30 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品。粗品用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化得到标题产物叔-丁基(E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **19d** (1.5 g)。产率: 78.6%

30 MS m/z (ESI): 476.2 [M+1].

第四步

叔-丁基 (E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯

将叔-丁基(E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基

苯基)哌啶-1-羧酸酯 **19d** (1.4 g, 2.94 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 在室温中, 向其中分批次加入硼氢化钠(333.82 mg, 8.82 mmol)。反应体系在室温下, 搅拌 2 小时。待反应完毕后, 滴加水(20 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取(30 mL x 3), 饱和食盐水洗涤(30 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得标题产品叔-丁基
5 (E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **19e** (1.4 g)。

MS m/z (ESI): 478.2 [M+1].

第五步

叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸酯
10 将叔-丁基 (E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **19e** (1.40 g, 2.93 mmol,)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 向其中加入对甲基苯磺酸(151.62 mg, 880.49 μ mol)。反应体系在室温下搅拌 3 小时。待反应完毕后, 直接浓缩溶剂得粗品。粗品用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化得到标题产物叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基
15 -2-d)哌啶-1-羧酸酯 **19f** (600 mg, 1.30 mmol), 产率 44.4%

MS m/z (ESI): 460.2 [M+1].

第六步

4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶
将叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸酯
20 **19f** (260 mg, 565.22 μ mol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 在冰水浴中向其中加入 4A^o 分子筛(260 mg)以及三氟化硼乙醚(240.66 mg, 1.70 mmol)。反应体系在冰水浴中继续搅拌 1 小时。待反应完毕后滴加饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)淬灭反应, 二氯甲烷萃取(20 mL x 3), 饱和食盐水洗涤(20 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶 **19g** (200 mg)。

25 MS m/z (ESI): 360.2 [M+1].

第七步

甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯
30 将 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶 **19g** (200 mg, 555.74 μ mol, crude), (S)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **Im-2** (180.17 mg, 611.31 μ mol)以及碳酸钾(230.42 mg, 1.67 mmol)溶于乙腈(10 mL)中。反应体系置于油浴 60 °C 下搅拌 4 小时。待反应完毕后, 加水(10 mL)稀释反应液, 乙酸乙酯萃取(20 mL x 3), 饱和食盐水洗涤(20 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品。粗品用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙

酯纯化，再将纯化所得样品送手性 HPLC 制备分离，得到标题产物甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **19h** (100 mg, 161.5 μmol)，产率：29.1%。

5 MS m/z (ESI): 619.2 [M+1].

第八步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

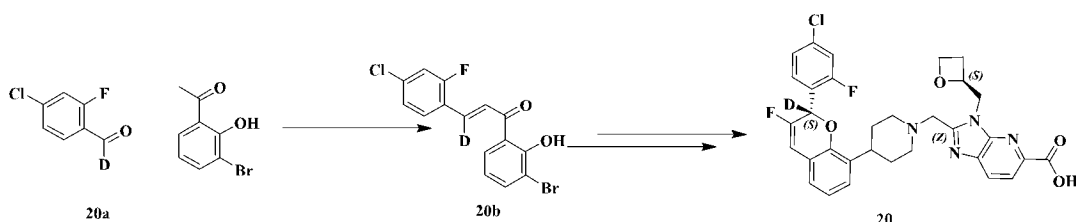
将甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **19h** (100 mg, 161.5 μmol)、氢氧化锂(38.8 mg, 1.62 mmol)溶于 9 mL THF、水和甲醇(4:4:1)的混合溶剂中，搅拌反应 3 小时。停止反应，加甲酸调节 pH = 6，减压浓缩反应液，制备 HPLC 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **19** (60 mg)，产率：61.5%。

MS m/z (ESI): 605.2 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 1H), 4.86 – 4.77 (m, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.87 – 2.81 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.47 – 2.45 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 2H).

实施例 20

25 2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



30

第一步

1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d

以 4-氯-2-氟< α -2H>苯(甲)醛 **20a** 和 1-(3-溴-2-羟基苯基)乙烷-1-酮为原料, 参考实施例 1 第一步的合成方法得到 1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d **20b**。

MS m/z (ESI):355.9 [M+1].

5

第二步

2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d **20b** 为原料, 参考实施例 11 的合成方法得到 2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **20**。

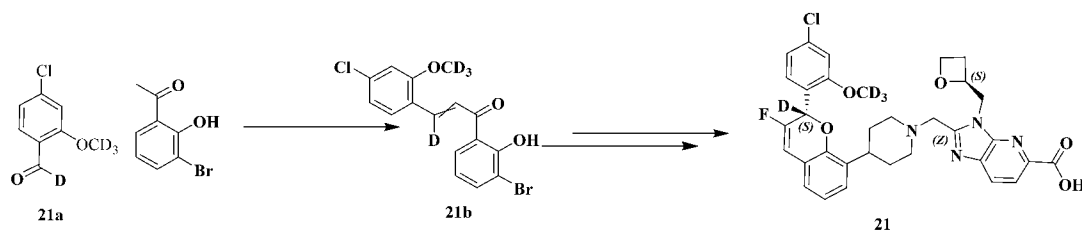
10

MS m/z (ESI):608.1 [M+1].

实施例 21

2-((4-((S)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

15



第一步

20

1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d

以 4-氯-2-(甲氧基-d3) < α -2H>苯(甲)醛 **21a** 和 1-(3-溴-2-羟基苯基)乙烷-1-酮为原料, 参考实施例 1 第一步的合成方法得到 1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d **21b**。

MS m/z (ESI):371.0 [M+1].

25

第二步

2-((4-((S)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

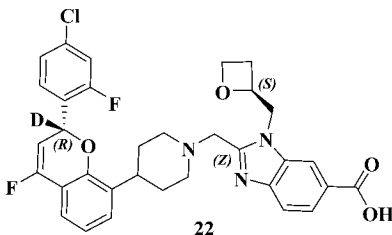
以 1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d **21b** 为原料, 参考实施例 11 的合成方法得到 2-((4-((S)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **21**。

30

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

实施例 22

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



5

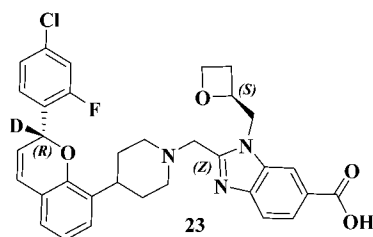
以中间体 Im1 为原料参考实施例 16 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 607.2 [M+1].

10

实施例 23

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



15

以中间体 Im1 为原料参考实施例 18 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 589.2 [M+1].

20

实施例 24

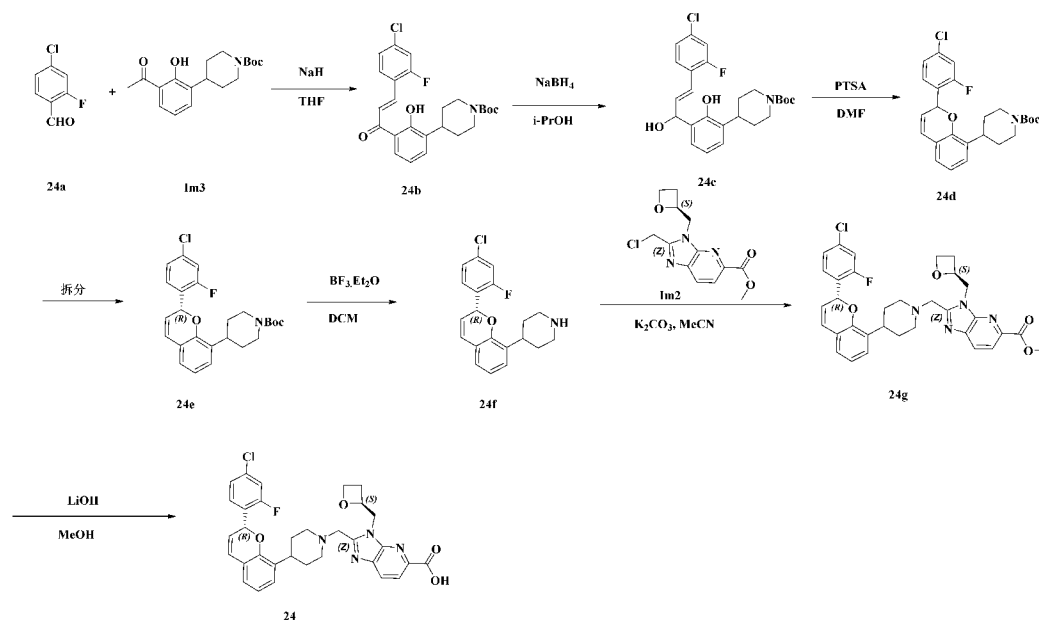
2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

方法一

参考实施例 18 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸。

25

方法二



第一步

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

- 5 4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **Im4** (20.3 g, 63.56 mmol) 和四氢呋喃(300 mL)加入到 1000 mL 烧瓶中, 在 0°C 下冷却 10 分钟, 加入氢氧化钠 (7.63 g, 190.67 mmol, 60% purity)。然后 4-氯-2-氟苯甲醛 **24a** (10.08 g, 63.56 mmol) 溶于 THF (100 mL) 并通过恒压滴液漏斗持续 20 分钟缓慢滴入反应液中。加毕
- 10 后, 升至 25°C 反应 2 小时。停止反应, 反应液用饱和氯化铵水溶液(200 mL)淬灭, 加水 (50 mL), 用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 加入乙酸乙酯 (60 mL), 打浆 (搅拌 15 分钟), 过滤, 滤饼以石油醚 (30 mL) 洗涤, 干燥, 得标题产物 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **24b** (15.2 g), 产率: 52.00%。

- 15 MS m/z (ESI): 460.1 [M+1].

第二步

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

- 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **24b** (25 g, 54.36 mmol)和异丙醇 (500 mL)加入到 1000 mL 烧瓶中, 在 0°C 下加入硼氢化钠 (3.08 g, 81.53 mmol)。然后反应液在 20°C 反应 3 小时。停止反应, 反应液用水(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得标题产物 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **24c** (25 g), 产率: 99.56%。

MS m/z (ESI): 462.1 [M+1].

第三步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **24c**
5 (25 g, 54.12 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺 (300 mL)加入到 500 mL 烧瓶中,在 25°C
下加对甲苯磺酸 (13.98 g, 81.18 mmol)。然后反应液在 50°C 反应 4 小时。停止反
应,反应液用水(200 mL)淬灭,用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取,有机相用饱和氯化
钠溶液 (200 mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,用硅胶柱色谱法以洗
10 脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得标题产物 4-(2-(4-氯-2-氟苯
基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **24d** (13 g), 产率: 54.11%。

MS m/z (ESI): 444.1 [M+1].

第四步

(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

将 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **24d** 手性分离得到
15 (R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **24e**

拆分条件

OD-H 4.6*150

Hexane: IPA :DEA =90 :10 :0.1%

F=1mL T=35° C

20 MS m/z (ESI): 444.1 [M+1].

第五步

(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶

(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **24e** (2.55 g, 5.74
mmol) 和二氯甲烷(50 mL)加入到 100mL 烧瓶中,在 0°C 下加入 4A 分子筛(2.55
25 g) 和三氟化硼乙醚 (2.04 g, 14.36 mmol) 。然后反应液在 0°C 下反应 2 小时。
停止反应,反应液用饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 淬灭,加水 (10 mL),用二
氯甲烷(20 mL×3)萃取,有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤,无水硫酸钠干
燥,过滤,旋干,得到标题产物(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶 **24f**
(1.97 g,), 产率: 100%。

30 MS m/z (ESI): 344.1 [M+1]

第六步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁
烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶 **24f** (1.97 g, 5.73 mmol) 和乙腈

(50 mL)加入到 100mL 烧瓶中，在 25°C 下加入碳酸钾 (1.58 g, 11.46 mmol) 和 (S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **Im2** (1.69 g, 5.73 mmol)。然后反应液在 25°C 下反应 10 小时。停止反应，反应液用水溶液 (20 mL) 淬灭，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **24g** (3.1 g,)，产率：89.71%。

MS m/z (ESI): 603.2 [M+1]

10

第七步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

15

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **24g** (3.1 g, 5.14 mmol) 和甲醇 (25 mL) 加入到 100mL 烧瓶中，将氢氧化锂 (1.23 g, 51.40 mmol) 溶于水 (10 mL) 中在 25°C 下滴加入到反应液中。然后反应液在 25°C 下反应 1 小时。停止反应，反应液用甲酸淬灭 (1 mL)，加水 (20 mL)，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用 prep-HPLC 制备纯化所得残余物得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **24** (2.1 g,)，产率：69.35%。

20

MS m/z (ESI): 589.1 [M+1]

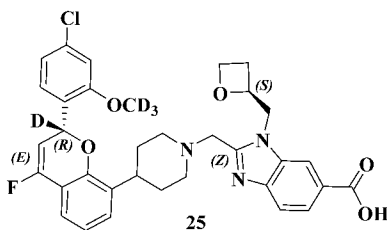
25

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.85 – 4.81 (m, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.57 – 2.38 (m, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H).

30

实施例 25

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



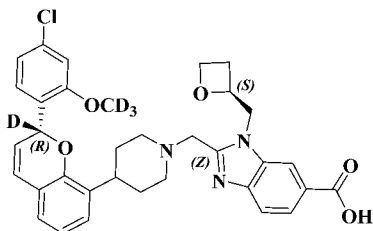
参考实施例 17 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

5

实施例 26

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

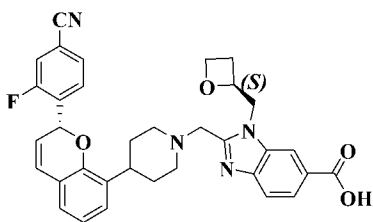


10 参考实施例 19 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 604.2 [M+1].

实施例 27

15 2-((4-((R)-2-(4-氰基-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



20 以 4-氰基-2-氟苯甲醛和中间体 Im-1 为原料参考实施例 18 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氰基-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 579.2 [M+1].

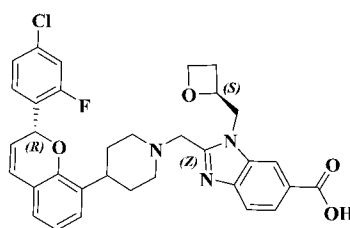
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.75

(dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.93 (dd, 1H), 5.11 – 5.00 (m, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.83 – 2.62 (m, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.23 – 2.02 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 2H).

5

实施例 28

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



10 以 Im-1 为原料参考实施例 24 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 588.2 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.23 – 6.19 (m, 1H), 5.83 (dd, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.85 – 4.80 (m, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 2H), 4.48 – 4.41 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.94 – 2.77 (m, 3H), 2.55 – 2.46 (m, 1H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 2H).

20

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

一、 本发明化合物刺激人 GLP1 受体稳转细胞株产生 cAMP 能力的测定

1. 实验目的:

25 该测试例的目的是测试化合物激活细胞表面人 GLP-1 受体的能力。激动后刺激生成 AMP 的 EC_{50} 表征化合物对人 GLP-1 受体的激活能力。

2. 实验试剂和仪器:

2.1 实验仪器:

酶标仪(BioTek Synergy H1);

30 移液器(Eppendorf & Rainin)。

2.2 实验试剂:

DMEM/F12 培养基购自 Gibco, 货号 11330032;

酪蛋白购自 Sigma, 货号 C3400;

384 孔板购自 Sigma, 货号 CLS4514;

IBMX 购自 Sigma, 货号 I7018;

5 Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit 购自 Cisbio, 货号 62AM4PEC。

3. 实验方法:

从液氮罐中取出冻存的人 GLP1 受体稳转细胞株 CHO-K1/GLP-1R/CRE-luc, 放入 37°C 水浴锅中快速融化, 用 DMEM/F12 培养基重悬, 离心后清洗一遍细胞, 使用实验缓冲液即含 0.1% 酪蛋白的 DMEM/F12 培养基重悬, 使用实验缓冲液调整细胞密度, 以 2500 个细胞/5 μ L/孔的密度铺于 384 孔板, 然后每孔加入 2.5 μ L 缓冲液配制的 IBMX 工作液, IBMX 终浓度为 0.5mM, 以及 2.5 μ L 梯度稀释的化合物样品 (1000 nM 起始, 3 倍稀释, 11 个浓度), 1000rpm 离心 1min, 震荡 30 秒混匀, 室温静置孵育 30 分钟。使用 Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit 进行检测, 将 cAMP-d2 和 Anti-cAMP-Eu³⁺-Cryptate 分别用 cAMP Lysis & Detection Buffer 稀释 20 倍混匀。每孔加入 5 μ L 稀释后的 cAMP-d2 溶液, 再加入 5 μ L 稀释后的 Anti-cAMP- Eu³⁺-Cryptate 溶液, 震荡 30 秒混匀, 室温避光孵育 1 小时。使用 Biotek Synergy H1 酶标仪进行 HTRF 的信号读取, 激发波长为 320 nm, 发射波长为 620 nm 和 665 nm。

4. 实验数据处理方法:

20 计算信号比值 (665nm/620nm*10,000), 并在 GraphPad Prism 6 中将信号比值与样品浓度使用四参数方程进行非线性拟合, 得出 EC₅₀ 值。

5. 实验结果:

表 1

实施例	EC50 (nM)
1	0.13
2-A	0.07
9-A	0.07
10-A	0.05
16	0.1
17	0.04
18	0.07
19	0.05
23	0.08
24	0.03

25	0.08
27	0.05
28	0.06

6. 实验结论

通过以上方案得出，本发明实施例化合物刺激人 GLP1 受体稳转细胞株产生 cAMP 的实验中，显示出良好的生物活性。

5 二、本发明化合物单次给药对 GLP-1R 人源化小鼠腹腔糖耐量的影响

1. 试验目的：

评价本发明化合物单次给药在 GLP-1R 人源化 C57BL/6 小鼠的腹腔糖耐量 (ipGTT) 实验中对血糖变化的影响。

2. 实验材料：

10 C57BL/6_hGLP-1R, 雄性, 5-8 周; 超净工作台; 电子天平; 活力型血糖仪; 葡萄糖。

3 实验操作及数据处理：

3.1、实验前一天，根据动物体重进行随机分组，每组 5 只。所有动物撤去粮食过夜禁食，至给药时禁食 16 h 以上；

15 3.2、使用纯水配制 0.2 g/mL 的葡萄糖溶液，经 0.22 μm 滤膜过滤后备用；

3.3、测试当天，给药前通过剪尾法依次测量每只动物血糖值，记为 Baseline 值；

20 血糖测试方法：将小鼠置于保定器内，用酒精棉球消毒尾尖部位，然后用剪刀剪去少许尾尖，弃去第 1 滴血后，将第 2 滴血滴至准备好的血糖试纸上检测血糖值；

3.4、根据动物体重进行给药并记录每只动物给药时间。给药 1 h 后，依次测量每只动物的血糖值，记为 0 min 血糖值；

3.5、随后根据当天体重，立即腹腔注射纯水或葡萄糖溶液，体积为 10 mL/kg，葡萄糖剂量为 2 g/kg；

25 3.6、在纯水或葡萄糖溶液注射 15、30、60、90 和 120 min 后分别测量每只小鼠的血糖值并记录时间和数据；

3.7、测试结束后，所有动物恢复进食。

3.8、数据处理：

绘制血糖 (BG)-时间曲线，并计算血糖-时间曲线下面积，计算公式：

30
$$AUC (mmol/L.hr) = (BG_0 + BG_{15}) \times 0.25/2 + (BG_{15} + BG_{30}) \times 0.25/2 + (BG_{30} + BG_{60}) \times 0.5/2 + (BG_{60} + BG_{90}) \times 0.5/2 + (BG_{90} + BG_{120}) \times 0.5/2。$$

注：BG₀、BG₁₅、BG₃₀、BG₆₀、BG₉₀ 和 BG₁₂₀ 分别代表给糖前 (0 min)、

给糖后 15、30、60、90 和 120 min 时的血糖值。

根据每个时间点的平均血糖值和血糖 AUC 计算各时间点和 AUC 的血糖下降率，计算公式：血糖下降率=(给药组血糖/AUC-模型对照组血糖/AUC)/模型对照组血糖/AUC×100%。

5 4 实验结果:

化合物	剂量 (mg/kg)	动物数量	血糖 AUC 下降率%
Vehicle	-	5	-
实施例 17	0.3	5	53.09
实施例 18	0.3	5	56.79
实施例 19	0.3	5	46.57
实施例 24	0.3	5	62.89

5. 实验结论

根据上述实验结果可以看出，本发明实施例化合物能够有效地降低小鼠血糖。

10 三、本发明化合物长期给药对高脂饲料喂养的GLP-1R人源化小鼠体重和摄食的影响

1. 实验目的:

该测试目的在于评价化合物长期给药对高脂饲料喂养的GLP-1R人源化C57BL/6小鼠的体重和摄食的影响。

2. 实验试剂和仪器

15 C57BL/6_hGLP-1R, 雄性, 5-8周; 60%高脂饲料 (HFD); 超净工作台; 电子天平。

3. 实验方法

20 3.1 高脂饲料开始喂养当天, 将 C57BL/6 小鼠根据体重随机分成两组, 第一组为 Blank, 7 只, 喂养正常对照饲料, 剩余动物为造模组, 喂养高脂饲料, 持续到实验终点。

25 3.2 HFD 喂养第 8 周, 将造模组动物根据体重随机分组, 每组 7 只, 第一组为 Vehicle 组(Vehicle: 0.5%CMC-Na+1%Tween 80), 给予溶媒; 剩余组为给药组; 给药方案: 口服给予相应化合物, 给药周期为 14 天, 每天一次, 给药剂量为 10mg/kg, 给药体积为 10 mL/kg。Blank 组继续喂养正常饲料, 不做任何给药操作。

3.3 给药当天定义为 Day 0。

3.4 每次给药时, 动物进行称重并记录数据, 根据体重进行口服给药, 给药体积为 10 mL/kg。

3.5 从实验第 0 天开始，每三天一次，测量各组小鼠摄食量，具体为每次称重给药后更换饲料并记录添加和剩余量。

3.6 Day 14 终点当天，根据分组顺序依次安乐死所有小鼠，解剖取出肝脏并称重。

5 4. 实验数据处理及统计分析

对给药后小鼠的体重和体重变化率进行汇总和统计分析。体重变化率计算： $(BW_t - BW_0) / BW_0 \times 100\%$ 。BW_t 表示实验第 t 天的小鼠体重，BW₀ 表示实验第 0 天的小鼠体重。

10 摄食量计算：(添加量 (g) - 剩余量 (g)) / 每笼动物数量，累计摄食量为给药期间每只动物每天摄食量的总和。

实验数据用 GraphPad Prism 软件分析。两组之间比较采用 t-test 方法检验。三组或多组间比较用 one-way ANOVA 方法检验。

5. 实验结果

化合物	剂量 (mg/kg)	体重 (g)-D0			体重 (g)-D10			体重变化(%)-D10
		Mean	±	SEM	Mean	±	SEM	Mean
Vehicle	-	28.52	±	0.54	28.28	±	0.58	-0.84%
实施例 17	10	28.54	±	0.37	26.20	±	0.36	-8.19%
实施例 16	10	28.40	±	0.67	26.01	±	0.85	-8.49%
实施例 18	10	28.54	±	0.46	26.04	±	0.42	-8.75%

15

化合物	剂量 (mg/kg)	体重 (g)-D0			体重 (g)-D10			体重变化(%)-D10
		Mean	±	SEM	Mean	±	SEM	Mean
Vehicle	-	28.09	±	0.81	28.23	±	0.75	0.55%
实施例 19	10	28.37	±	1.06	26.57	±	1.14	-6.37%
实施例 24	10	28.23	±	0.37	25.85	±	0.44	-8.44%
实施例 28	10	28.34	±	0.46	25.65	±	0.77	-9.53%

6. 实验结论

根据上述实验结果可以看出，本发明实施例化合物长期给药对高脂饲料喂养的 GLP-1R 人源化 C57BL/6 小鼠具有较好地降体重效果。

20

四、SD 大鼠药代动力学测定

1. 研究目的：

以 SD 大鼠为受试动物，研究以下化合物实施例，在 50 mg/kg 剂量下口服给药在大鼠体内血浆的药代动力学行为。

2. 试验方案

2.1 试验药品：

5 溶媒配方：0.5%CMC-Na(1%吐温 80)；
本发明实施例，自制。

2.2 试验动物：

SD 大鼠每组 3 只，雄性。

2.3 给药：

10 SD 大鼠每组 3 只，雄性，禁食一夜后分别 PO，剂量为 50 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

2.4 样品采集：

大鼠给药前和给药后，在 0、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时，采用颈静脉采血 0.2mL，置于 EDTA-K₂ 试管中，4℃ 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，
15 于-80℃保存，给药后 4 h 进食。

2.5 样品处理：

1) 血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

2) 取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

20 2.6 液相分析

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 质谱条件：AB Sciex API 4000 质谱仪
- 色谱柱：phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm
- 移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为甲醇
- 流速：1.0 mL/min
- 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到。

4. 试验结果

化合物	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng/mL*h)	AUC _{0-∞} (ng/ml*h)	t _{1/2} (h)
实施例 2-A	2.0	7157	35755	35838	3.1
实施例 16	1.0	2303	10311	10831	2.0
实施例 24	2.0	6403	19084	19114	3.8
实施例 27	1.0	9397	12550	12555	1.6
实施例 28	0.5	7980	21532	21556	2.0

5. 实验结论:

从表中大鼠药代实验结果可以看出, 50 mg/kg 剂量下, 本发明实施例化合物表现出良好的代谢性质, 暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{max} 都表现良好。

盐及晶型研究

1.1 实验仪器

1.1.1 物理化学检测仪器的一些参数

XRPD	仪器型号	BRUKER D8 ADVANCE
	衍射线	CuK (40 kV, 25 mA)
	扫描速率	0.02°/S (2θ 值)
	扫描范围	4° ~ 40° (2θ 值)
DSC	仪器型号	NETZSCH DSC 214 polyma
	吹扫气	氮气
	吹扫速度	40 mL/min
	升温速率	10 °C /min
	温度范围	25~350 °C
	盘类型	铝盘
TGA	仪器型号	NETZSCH TG 209 Tarsus
	吹扫气	氮气
	吹扫速度	40 mL/min
	升温速率	10 °C /min
	温度范围	室温 ~400 °C
	盘类型	Al ₂ O ₃

1.2 仪器和液相分析条件

1.2.1 仪器与设备

仪器名称	型号
分析天平	METTLER TOLEDO XA105
纯水机	Milli-Q Plus, Millipore
高效液相色谱仪	Agilent1260
泵	Agilent G1311B
进样器	G1329B
柱温箱	G1316A
检测器	G1315D

1.2.2 色谱条件

仪器	Agilent 1260	
流动相 A	A: 0.05% TFA in H ₂ O	
流动相 B	B: 0.05%TFA in ACN	
流速	1.0 mL/min	
进样量	3 μ L	
色谱柱	Waters X-bridge C18 (150*4.6mm,3.5 μ m)	
柱温	25°C	
检测波长	225nm	
梯度 (min)	A%	B%
0.00	60	40
8.00	20	80
12.00	20	80
12.01	60	40
15.00	60	40

5

化合物盐型制备

2. 化合物盐型晶型筛选

2.1 化合物盐型筛选

2.1.1 实验目的:

选择不同的反离子碱, 通过合适的结晶方法, 检测哪些反离子碱可以形成化合物盐。

2.1.2 实验步骤:

5 1) 仪器和设备

名称	型号	来源
分析天平	XA105	METTLER TOLEDO
超声波清洗仪	SK5200LHC	上海科导超声仪器
移液枪	Eppendorf (50mL,100 μ L)	Eppendorf

2) 操作程序

3. 游离酸的盐型筛选

3.1 溶剂 ACN 体系盐型筛选

10 称量化合物 28 共 181.82mg, 加入 2.4ml 的 ACN, 成球, 粘壁, 超声及加热溶不清, 加入 400ul 水, 超声, 粘壁固体逐渐溶解, 配成 Stock 溶液, 轻微浑浊, 有少许机械杂质, 每份 245ul (折算为 15.91mg 化合物), 再分别加入 1.1 当量的碱溶液 (29.8ul), 具体如下表所示。室温过夜后, 析出固体。得到固体的检测 XRD。

15 得到 2-3 结晶度较好。DSC 显示 2-3 可能为溶剂合物或水合物。TGA 进一步说明 2-3 在低温脱水或脱溶剂。

ACN 体系盐型筛选结果

序号	反离子碱	Stock/ul	反离子酸/ul	加碱后现象	室温过夜	加 ACN	挥干	加 EA 打浆	XRD
2-1	1mol/L 氢氧化钠-水溶液	245	29.8	变红, 溶清	溶清	成油	成油	固体	
2-2	1mol/L 氢氧化钾-水溶液	245	29.8	变红, 溶清	溶清	成油	成油	固体	
2-3	1mol/L 氨丁三醇-水溶液	245	29.8	溶清	固体	/	/	/	Form A

实验结果表明, ACN 体系盐型筛选结果得到氨丁三醇盐晶型 A。

对 2-3 样品进行 H-NMR 分析，以判断是否成盐 (Tris)，结果显示因为 Tris 的亚甲基化学位移与水的化学位移可能有重叠，且羟基的 H 在 H-NMR 不出峰，所以无法通过 H-NMR 判断是否成 Tris 盐。

5 用 HPLC-DAD 测游离态含量，以确定是否成盐。如下表所示，两个 Tris 盐样品的游离态百分含量平均值为 80.58%，最接近于结合 1 分子 Tris、1 分子水的游离态理论百分含量，由此初步判断 Tris 盐为结合 1 分子水的水合物。

化合物 28 的 Tris 盐 HPLC-DAD 定量结果

样品	sample 1	sample 2
测定化合物中游离碱百分含量	81.91	79.25
结合 1 分子 Tris 的游离态理论百分含量	82.93	
结合 1 分子 Tris、1 分子水的游离态理论百分含量	80.88	
结合 1 分子 Tris、1 分子乙腈的游离态理论百分含量	78.40	
结合 1 分子 Tris、1 分子乙腈、1 分子水的游离态理论百分含量	76.56	
结合 1 分子 Tris、1 分子水的水理论百分含量	2.48	

备注：

sample 1: ACN-H₂O-Tris (晶型 A)

10 sample 2: MeOH- Tris-Evap-EA Slurry (晶型 A)

继续用 HPLC-ELSD 测游离态含量，以确定成盐比例。方法如下表所示，结果表明，两个 Tris 盐样品的 Tris 百分含量平均值为 16.13%，最接近于结合 1 分子 Tris、1 分子水的 Tris 理论百分含量。

HPLC-ELSD 定量测定方法条件

流动相	A: 75mM 醋酸铵 (pH4.80) ; B: 乙腈
色谱柱	ZIC HILIC (150*4.6mm, 5um)
柱温	40°C
ELSD 温度	40°C
压力	3.5bar

比例	70%B (v/v)
运行时间	10min

化合物 28 的 Tris 盐 HPLC-ELSD 定量结果

样品	sample 1	sample 2
测定化合物中 Tris 胺百分含量	15.76	16.57
结合 1 分子 Tris 的盐中 Tris 的理论百分含量	17.07	
结合 1 分子 Tris、1 分子水的盐中 Tris 的理论百分含量	16.64	

备注:

sample 1: ACN-H₂O-Tris (晶型 A)

5 sample 2: MeOH- Tris-Evap-EA Slurry (晶型 A)

结合 DSC 谱图和 TGA 谱图在 80 度之前失重 (ACN-TRIS) 大约 2%，与结合 1 分子 Tris、1 分子水的 Tris 盐中水的理论百分含量相当，进一步判断 Tris 盐晶型 A 为一水合物。

10 3.2 溶剂 DCM 体系盐型筛选

称量化合物 28 共 147.31mg，加入 2.2ml 的 DCM，配成 Stock 溶液，溶解完全，每份 200ul (折算为 13.39 mg 化合物)，置于 40 度挥发至干，然后分别加入如下溶剂(各 200ul)溶解，再分别加入 1.1 当量 1mol/L 的氨丁三醇水溶液(25.1uL)，扎孔挥干，现象如下表所示。

15 DCM 体系盐型筛选结果

序号	溶剂	加溶剂后现象	加 Tris 后现象	室温挥干	加 EA 打浆	XRD
3-4	Acetone	溶清	溶清	成油	固体	晶型 C
3-5	MEK	溶清	溶清	成油	固体	晶型 C
3-6	2-Me-THF	溶清	溶清	成油	固体	晶型 C
3-8	1-BuOH	溶清	溶清	成油	固体	晶型 C
3-9	2-BuOH	溶清	浑浊，成油	成油	固体	晶型 C

3-10	Dioxane	溶清	浑浊, 成油	成油	固体	晶型 E
------	---------	----	--------	----	----	------

实验结果表明, DCM 体系盐型筛选结果得到氨丁三醇盐晶型 C 和 E。

3.3 溶剂 ACN-H₂O 体系盐型筛选

- 5 称量化合物 28 27.69mg, 加入 ACN:H₂O=6: 1 (v/v), 400ul, 油状粘壁, 40 度逐渐溶解, 加入 1.1eq 的 1mol/L 的氨丁三醇水溶液, 51.8ul, 溶清, 40 度保持 3h, 未析出固体, 室温搅拌也未析出, 超声 1~2min 后, 暴析, 固化, 补加 200ul 的 ACN:H₂O=6: 1 (v/v), 室温搅拌 3h, 过滤, 40 度真空烘干过夜, 然后做相应的表征。样品 XRD 图谱显示得到氨丁三醇盐晶型 D, DSC 谱图显示 Tris 盐的
- 10 晶型 A 类似, 为一水合物。

4、不同盐型制备方法

(1) 氨丁三醇盐晶型 A 的制备

- 15 称取 15.91mg 游离酸, 加入 245uL 的乙腈: 水=6: 1 (v/v), 超声轻微浑浊, 有少许机械杂质, 加入 1.1 当量 1mol/L 的氨丁三醇的水溶液 (29.8ul), 室温过夜后, 析出固体, 快速离心, 去除上清液, 固体在 40℃条件下真空干燥至恒重, 得到氨丁三醇盐晶型 A, 经检测分析, 其具有如图 1 所示的 XRPD 图、如图 2 所示的 DSC 图以及如图 3 所示的 TGA 图。

20 (2) 氨丁三醇盐晶型 B 的制备

取适量的氨丁三醇盐晶型 A, 用 TGA 加热样品至 88 度, 并保持 2min, 冷却至室温, 得到氨丁三醇盐晶型 B, 经检测分析, 其具有如图 4 所示的 XRPD 图、如图 5 所示的 DSC 图。

25 (3) 氨丁三醇盐晶型 C 的制备

- 称量游离态 229.54mg, 加入 0.4ml 丙酮, 超声溶清, 加 1.6ml 的甲醇, 室温溶清, 40 度加 0.527ml (1.1eq) 0.815mol/L 的 Tris 的乙醇-水 (18.44%质量分数的水) 溶液, 溶清, 加异丙醚 5ml, 轻微浑浊, 40 度保持 30min 后, 析出很多, 补加异丙醚 3ml, 40 度保持过夜, 得到性状较好的固体。降至室温后, 快速离心,
- 30 去除上清液, 固体在 40℃条件下真空干燥至恒重, 得到氨丁三醇盐晶型 C, 经检测分析, 其具有如图 6 所示的 XRPD 图、如图 7 所示的 DSC 图以及如图 8 所示的 TGA 图。

(4) 氨丁三醇盐晶型 D 的制备

称量游离态 27.69mg, 加入 ACN:H₂O=6: 1 (v/v), 400ul, 油状粘壁, 40 度逐渐溶解, 加入 1.1eq 的 1mol/L 的氨丁三醇水溶液, 51.8ul, 溶清, 40 度保持 3h, 未析出固体, 室温搅拌也未析出, 超声 1~2min 后, 暴析, 固化, 补加 200ul 的 ACN:H₂O=6: 1 (v/v), 室温搅拌 3h, 快速离心, 去除上清液, 固体在 40℃ 条件下真空干燥至恒重, 得到氨丁三醇盐晶型 D, 经检测分析, 其具有如图 9 所示的 XRPD 图、如图 10 所示的 DSC 图。

10 (5) 氨丁三醇盐晶型 E 的制备

称取游离态 13.39mg, 加入 200uL 二氧六环, 溶解, 加入 1.1 当量 1mol/L 的氨丁三醇水溶液 (25.1uL), 浑浊, 油状, 扎孔挥干, 成油, 加 200ul 的乙酸乙酯, 40 度打浆 2 天, 转为固体, 降至室温后, 快速离心, 去除上清液, 固体在 40℃ 条件下真空干燥至恒重, 得到氨丁三醇盐晶型 E。经检测分析, 其有如下如图 11 所示的 XRPD 图、如图 12 所示的 DSC 图。

5. 晶型热力学稳定实验

5.1 实验目的:

通过多晶筛选试验, 找到热力学比较稳定的盐晶型。

20 5.2 实验方案:

5.2.1 氨丁三醇盐晶型 C 为起始原料

取 10 mg 氨丁三醇盐晶型 C, 分别加 200ul 溶剂, 40 度打浆 2 天, 离心, 固体置于 40 度真空烘干过夜, 然后做 XRD 等相应的表征, 结果显示见下表, 得到固体的 XRD 显示都为晶型 C, 表明氨丁三醇盐晶型 C 的晶型很稳定。

25

序号	溶剂	溶剂体积 ul	打浆 2 天现象	XRD
13-1	EA	200	固体	晶型 C
13-2	IPAC	200	固体	晶型 C
13-3	MTBE	200	固体	晶型 C
13-4	IPE	200	固体	晶型 C
13-6	Heptane	200	固体	晶型 C

13-7	hexane	200	固体	晶型 C
13-8	EtOH	200	固体	晶型 C
13-9	IPA	200	固体	晶型 C
13-10	water	200	溶清（补加样品依然溶清）	

6. 氨丁三醇盐晶型 C 溶解度测定

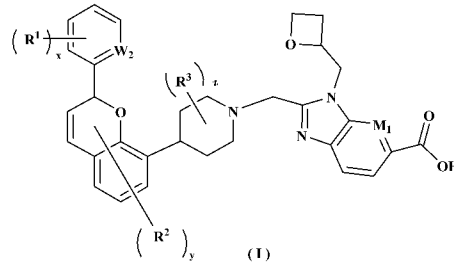
称量 1~2 mg 的化合物 28 到 1.5mL 的液相小瓶中, 然后分别加入 1 mL 的 pH 缓冲液、人工模拟胃液 (FaSSGF)、禁食人工模拟肠液 (FaSSIF)、非禁食人工模拟肠液 (FeSSIF)、和纯水, 置于恒温振荡仪上过夜, 温度为 37 度, 24 小时后将样品溶液用 0.45 μm 混合水纤滤膜过滤后取续滤液, 用 HPLC 测试其含量, HPLC 检测方法参见 1.2 章节溶液稳定性分析方法。化合物在缓冲溶液介质中的溶解度如下表所示。

氨丁三醇盐晶型 C 在不同 pH 缓冲液中的溶解度结果

氨丁三醇盐	介质	溶解度 mg/ml
晶型 C	USP Buffer pH 7.4	0.2539
	FaSSIF	0.4782
	FeSSIF	0.7560
	H ₂ O	0.0664

权利要求书:

1. 一种通式 (I) 所示化合物或其立体异构体的碱式盐, 化合物的结构如下所示:



5

其中:

R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基;

10 R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基;

R^3 各自独立地选自氢、氘或卤素;

M_1 为 N 或 CH;

W_2 为 N 或 CH;

15 x、y 和 z 各自独立地为 0、1 或 2;

其中碱为有机碱或无机碱, 有机碱选自二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇、葡甲胺、N-羟乙基吗啉、哌嗪、N-羟乙基吡咯烷、N,N-二苄基乙二胺、2-二乙基氨基乙醇、乙醇胺、甜菜碱、L-精氨酸、赖氨酸、苯乙苄胺、苜蓿青霉素、二甲基氨基乙醇、咪唑或其混合物; 无机碱选自氢氧化

20 钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化锌、氨水或其混合物。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其立体异构体的碱式盐, 其特征在于,

R_1 为各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲氧基或 $-OCD_3$;

R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯或甲基;

25 R^3 各自独立地选自氢;

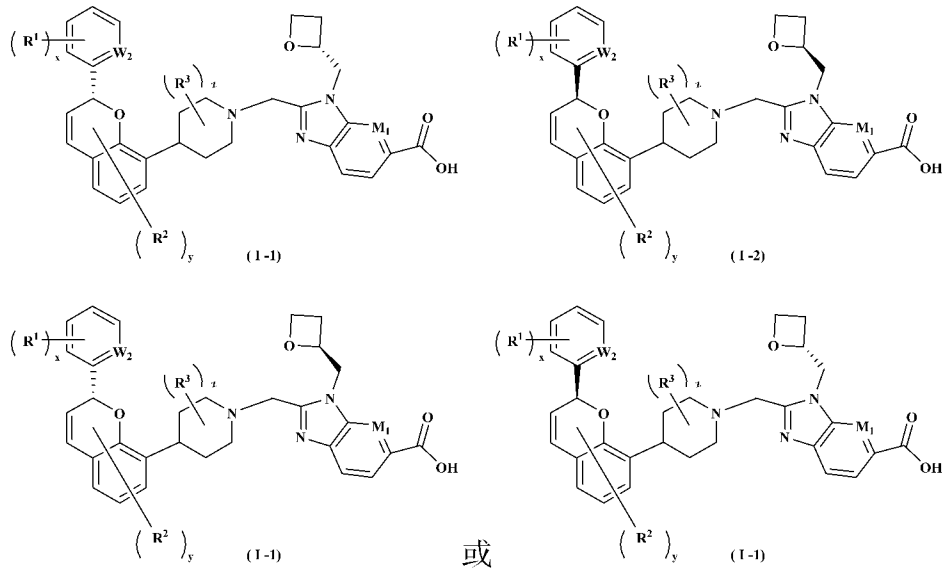
M_1 为 CH;

W_2 为 CH; 和

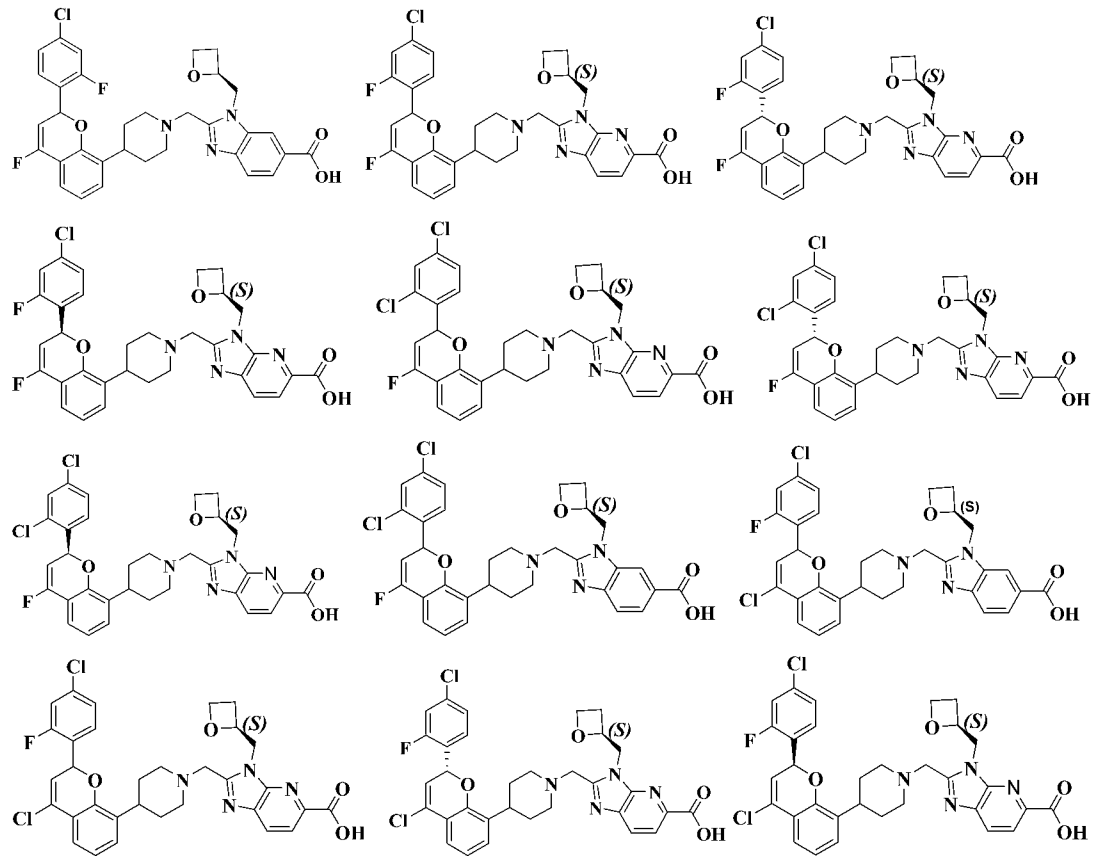
x、y 和 z 各自独立地为 0、1 或 2。

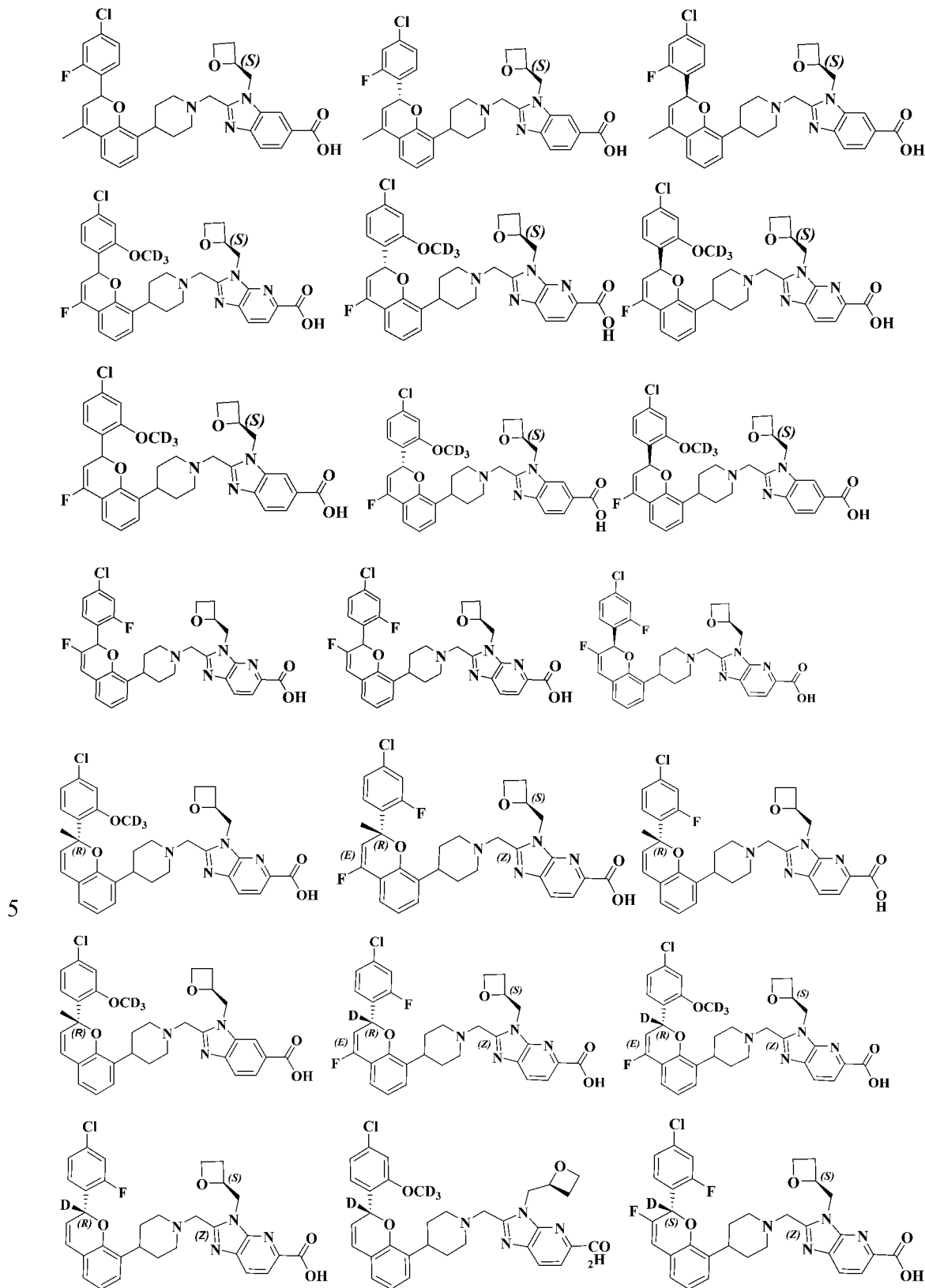
30 3. 根据权利要求 1 所述化合物或其立体异构体的碱式盐, 其特征在于, 所

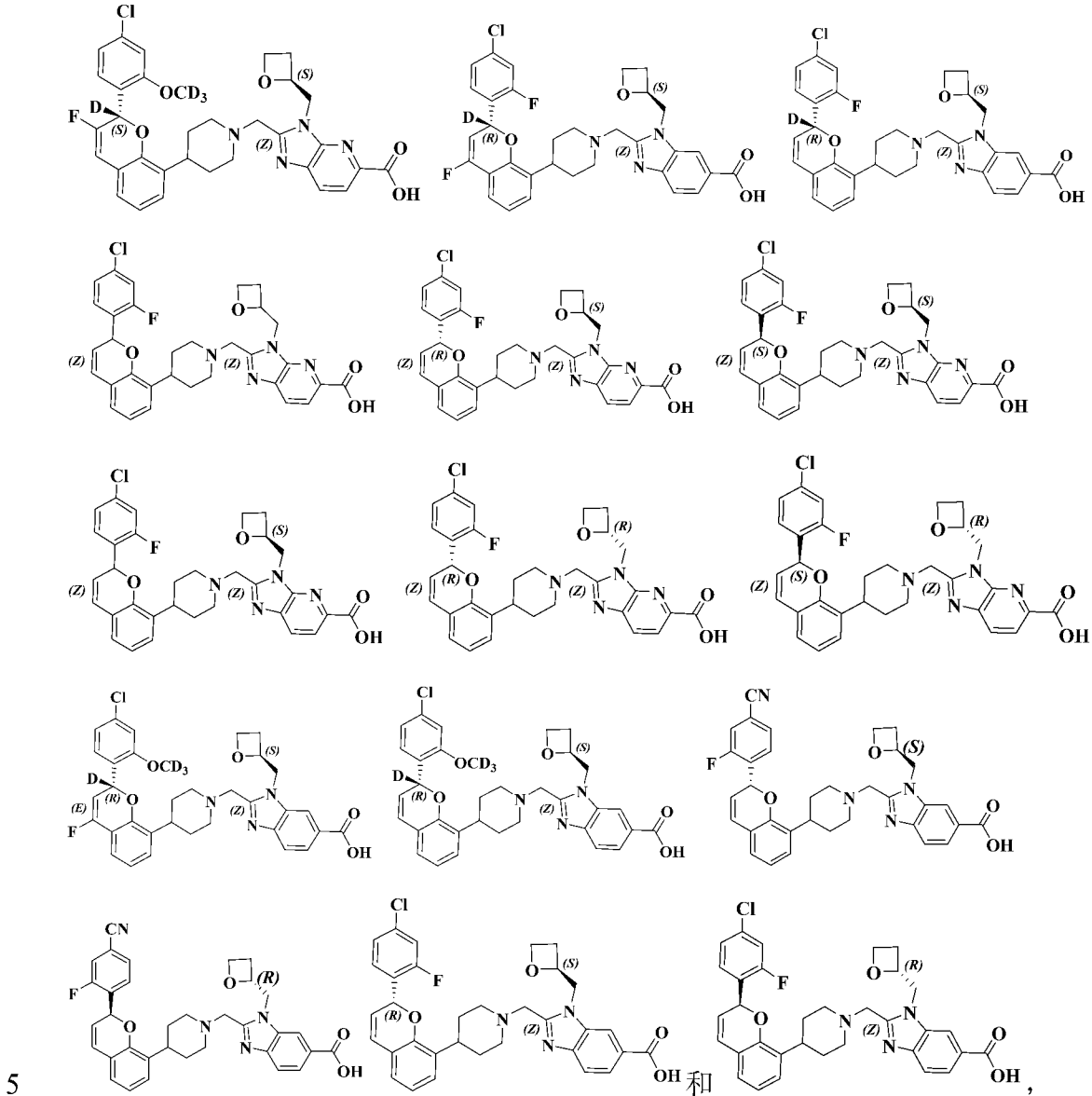
述化合物进一步如下通式 (I-1) ~ (I-4) 所示:



5 4. 根据权利要求 1-3 所述化合物或其立体异构体的碱式盐, 其特征在于, 所述通式选自以下化合物:







其中碱为有机碱或无机碱，其中有机碱选自二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇或其混合物；无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或其混合物。

10 5. 根据权利要求 4 所述化合物的碱式盐，其中化合物为 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸，其中有机碱选自二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇或其混合物；无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或其混合物。

15 6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述化合物的碱式盐，其特征在于，碱的个数为 0.5-3，优选 0.5、1、1.5、2、2.5 或 3，进一步优选 0.5、1、2 或 3，更进一步优

选 1。

7. 根据权利要求 1-5 任意一项所述化合物的碱式盐, 其特征在于, 所述的碱式盐为水合物或无水物, 优选无水物;

5 当碱式盐为水合物时, 水的个数为 0.2-3, 优选 0.2、0.5、1、1.5、2、2.5 或 3, 更优选 0.5、1、2 或 3。

8. 根据权利要求 4 所述化合物的碱式盐, 其中 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-
10 羧酸的碱式盐为晶型。

9. 根据权利要求 8 所述化合物的碱式盐, 其中 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的碱式盐晶型选自氨丁三醇盐晶型 A-E, 其中:

15 氨丁三醇盐晶型 A 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $9.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $10.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $11.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $14.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $14.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $14.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $15.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $15.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $18.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $18.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $19.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $20.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $20.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $21.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $22.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $23.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $25.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰; 优选的, 包含其中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、
20 10 处或 12 处有特征峰;

氨丁三醇盐晶型 B 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $8.2\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $10.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $12.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $14.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $14.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $16.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $16.2\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $17.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $17.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $18.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $18.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $19.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $20.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $20.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $22.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为 $22.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰, 或者在 2θ 为

24.7±0.2°处具有特征峰；优选的，包含其中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、10 处或 12 处有特征峰；

5 氨丁三醇盐晶型 C 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 3.6±0.2°处具有特征峰，
或者在 2θ 为 7.1±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 9.7±0.2°处具有特征峰，或者
在 2θ 为 10.6±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 13.5±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ
为 14.1±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 15.0±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
16.0±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 16.5±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
17.1±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 17.6±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
19.0±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 19.7±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
10 20.8±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 21.8±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
22.3±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 23.1±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
26.4±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 28.3±0.2°处具有特征峰；优选的，包含其
中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、10 处或 12 处有特征峰；

15 氨丁三醇盐晶型 D 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 7.4±0.2°处具有特征峰，
或者在 2θ 为 7.7±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 9.8±0.2°处具有特征峰，或者
在 2θ 为 10.8±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 11.6±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ
为 13.1±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 14.0±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
14.5±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 15.1±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
15.4±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 15.8±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
20 17.9±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 18.8±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
19.3±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 20.0±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
20.5±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 21.2±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
21.8±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 23.3±0.2°处具有特征峰；优选的，包含其
中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、10 处或 12 处有特征峰；

25 氨丁三醇盐晶型 E 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 4.3±0.2°处具有特征峰，
或者在 2θ 为 6.3±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 8.6±0.2°处具有特征峰，或者
在 2θ 为 9.3±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 13.6±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ
为 14.1±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 17.7±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
18.5±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 18.9±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
30 20.2±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 20.5±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
21.4±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 21.9±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
22.4±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 23.4±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为
23.9±0.2°处具有特征峰，或者在 2θ 为 25.2±0.2°处具有特征峰；优选的，包含其
中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、10 处或 12 处有特征峰。

10. 根据权利要求 8 所述的氨丁三醇盐晶型，其特征在于，

氨丁三醇盐晶型 A 的粉末 X 射线衍射图谱在 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 或 $15.1\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰；优选包含其中 2-4 处，更优选包含 3-4 处，
5 最优选包含 4 处；任选的，进一步，还可以包含 2θ 为 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 或 $21.1\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰，优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处；

氨丁三醇盐晶型 B 的粉末 X 射线衍射图谱在 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 或 $21.9\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰；优选包含其中 2-4 处，更优选包含 3-4 处，
10 最优选包含 4 处；任选的，进一步，还可以包含 2θ 为 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 或 $22.1\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰，优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处；

氨丁三醇盐晶型 C 的粉末 X 射线衍射图谱在 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 或 $16.0\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰；优选包含其中 2-4 处，更优选包含
15 3-4 处，最优选包含 4 处；任选的，进一步，还可以包含 2θ 为 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 或 $20.8\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰，优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处；

氨丁三醇盐晶型 D 的粉末 X 射线衍射图谱在 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 或 $14.0\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰；优选包含其中 2-4 处，更优选包含 3-4 处，
20 最优选包含 4 处；任选的，进一步，还可以包含 2θ 为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 或 $20.0\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰，优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处；

氨丁三醇盐晶型 E 的粉末 X 射线衍射图谱在 $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 或 $18.9\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰；优选包含其中 2-4 处，更优选包含 3-4 处，
25 最优选包含 4 处；任选的，进一步，还可以包含 2θ 为 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 或 $22.4\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处特征峰，优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处。

11. 根据权利要求 8 所述的氨丁三醇盐晶型，其特征在于，

30 氨丁三醇盐晶型 A 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $9.8\pm 0.2^\circ$ 和 $14.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 和 $15.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 和 $21.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；进一步优选地，还包含在 2θ 为 $14.5\pm 0.2^\circ$ 和 $20.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更进一步优选地，还包含在 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $11.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 和 $22.6\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具

有特征峰；

氨丁三醇盐晶型 B 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $10.1\pm 0.2^\circ$ 和 $14.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 $18.7\pm 0.2^\circ$ 和 $21.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 和 $22.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；

5 进一步优选地，还包含在 2θ 为 $12.3\pm 0.2^\circ$ 和 $19.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更进一步优选地，还包含在 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.9\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰；

10 氨丁三醇盐晶型 C 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $3.6\pm 0.2^\circ$ 和 $7.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $14.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；进一步优选地，还包含在 2θ 为 $17.1\pm 0.2^\circ$ 和 $19.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更进一步优选地，还包含在 $13.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.0\pm 0.2^\circ$ 、 $21.8\pm 0.2^\circ$ 和 $26.4\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰；

15 氨丁三醇盐晶型 D 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $9.8\pm 0.2^\circ$ 和 $14.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 $7.4\pm 0.2^\circ$ 和 $13.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 和 $20.0\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；进一步优选地，还包含在 2θ 为 $17.9\pm 0.2^\circ$ 和 $19.3\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更进一步优选地，还包含在 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 和 $21.2\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰；

20 氨丁三醇盐晶型 E 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为 $6.3\pm 0.2^\circ$ 和 $13.6\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 $4.3\pm 0.2^\circ$ 和 $18.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 和 $22.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；进一步优选地，还包含在 2θ 为 $14.1\pm 0.2^\circ$ 和 $20.5\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更进一步优选地，还包含在 $9.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.4\pm 0.2^\circ$ 和 $21.9\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。

25

12. 根据权利要求 8 所述的氨丁三醇盐晶型，其特征在于，

晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示，优选地，晶型 A 具有如图 2 所示的 DSC 图谱，或者具有如图 3 所示的 TGA 图谱；

30 晶型 B 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为如图 4 所示，优选地，晶型 B 具有如图 5 所示的 DSC 图谱；

晶型 C 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为如图 6 所示，优选地，晶型 C 具有如图 7 所示的 DSC 图谱，或者具有如图 8 所示的 TGA 图谱；

晶型 D 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为如图 9 所示，优选地，晶型 D 具有

如图 10 所示的 DSC 图谱；

晶型 E 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ 为如图 11 所示，优选地，晶型 E 具有如图 12 所示的 DSC 图谱。

5 13. 根据权利要求 8 所述的氨丁三醇盐晶型，其特征在于，晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D 和晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱中相对峰强度为前十强的衍射峰位置分别与图 1、图 4、图 6、图 9 和图 11 对应位置衍射峰的 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.5^\circ$ ，优选 $\pm 0.2^\circ \sim \pm 0.3^\circ$ ，更优选 $\pm 0.2^\circ$ 。

10 14. 一种制备权利要求 1-13 任意一项所述化合物的碱式盐的方法，具体包括如下步骤：

- 1) 称取适量的自由酸，用良性溶剂溶解；
- 2) 称取适量的反离子碱，用有机溶剂溶解；反离子碱的量优选 1.0~1.5 当量；
- 3) 把上述两种溶液合并，搅拌析出或滴加不良溶剂后搅拌析出；

15 4) 快速离心或静置挥干得目标产物；

其中：

所述的良性溶剂选自丙酮、四氢呋喃、甲酸乙酯、乙酸乙酯、2-甲基-四氢呋喃、2-丁酮、正丁醇、1,4-二氧六环、异丁醇、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、正丙醇或叔丁醇；优选 2-甲基-四氢呋喃、乙酸乙酯、2-丁酮、
20 丙酮或甲酸乙酯；

所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、正己烷、石油醚、苯、甲苯、氯仿、乙腈、四氯化碳、二氯乙烷、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、庚烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、1,4-二氧六环、叔丁醇或 N, N-二甲基甲酰胺；优选甲醇、乙醇或乙腈；上述良性溶剂和有机溶液使用时
25 需互溶；

所述的不良溶剂选自庚烷、甲基叔丁基醚、环己烷、甲苯、异丙醚、乙酸乙酯；优选甲基叔丁基醚、异丙醚；

所述的反离子碱为有机碱或无机碱，有机碱选自二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇、葡甲胺、N-羟乙基吗啉、哌嗪、N-羟乙基吡咯烷、N,N-二苄基乙二胺、2-二乙基氨基乙醇、乙醇胺、甜菜碱、L-精氨酸、赖氨酸、苄乙苄胺、苜星青霉素、二甲基氨基乙醇、咪唑或其混合物；优选二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇或其混合物；进一步优选氨丁三醇；无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化锌、氨水或其混合物，优选氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或其混合物。
30

或者，

- 1) 称取适量的自由酸，用不良溶剂混悬；
- 2) 称取适量的反离子碱，用有机溶剂溶解；反离子碱的量优选 1.0~1.5 当量；
- 3) 将上述两种溶液合并搅拌溶解，继续搅拌；

5 4) 快速离心或静置挥干得目标产物；

其中：

所述的不良性溶剂选自乙醇、乙酸乙酯、甲酸乙酯、异丙醇、醋酸异丙酯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、甲醇、乙腈、氯苯、苯、甲苯、正丁醇、异丁醇或 3-戊酮；优选乙醇、乙酸乙酯、异丙醇、醋酸异丙酯。

10 所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、正己烷、石油醚、苯、甲苯、氯仿、乙腈、四氯化碳、二氯乙烷、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、庚烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、1,4-二氧六环、叔丁醇或 N,N-二甲基甲酰胺；优选甲醇、乙醇或乙腈；上述良性溶剂和有机溶液使用时需互溶；

15 所述的反离子碱为有机碱或无机碱，有机碱选自二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇、葡甲胺、N-羟乙基吗啉、哌嗪、N-羟乙基吡咯烷、N,N-二苄基乙二胺、2-二乙基氨基乙醇、乙醇胺、甜菜碱、L-精氨酸、赖氨酸、苄基苄胺、苄星青霉素、二甲基氨基乙醇、咪唑或其混合物；优选二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇或其混合物；进一步优选

20 氨丁三醇；无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化锌、氨水或其混合物，优选氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或其混合物。

或者，

1) 称取适量的化合物碱式盐，用不良溶剂混悬，悬浮密度优选为 50~200mg/mL；

25 2) 将所得混悬液在一定温度下振摇一定时间，温度优选 25~50℃，时间优选 1 天~15 天；

3) 将以上混悬液快速离心，去除上清液，剩余固体放入真空干燥箱中烘干至恒重得到目标产物；

其中：

30 所述的不良性溶剂选自二氯甲烷、1,4-二氧六环、乙腈、氯苯、苯、甲苯、丙酮、乙酸乙酯、水、88%丙酮、醋酸异丙酯、3-戊酮、甲酸乙酯、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、异丙醇、正丁醇、异丁醇、正丙醇、甲基叔丁基醚、正庚烷、叔丁醇或 2-丁酮。

15. 一种药物组合物,其含有治疗有效量的权利要求 1-14 中任一项所述化合物或其立体异构体的碱式盐或其晶型,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

5 16. 根据权利要求 1-14 任一项所述的化合物或其立体异构体的碱式盐或其晶型,以及权利要求 15 所述的药物组合物,其特征在于,包含治疗有效剂量的碱式盐或其晶型,所述治疗有效量包括 0.0001-99%、0.0001-95%、0.0001-90%、0.0001-85%、0.0001-80%、0.0001-75%、0.0001-70%、0.001-60%、0.001-55%、0.01-50%、0.01-40%、0.01-30%、0.01-20%、0.01-10%或 0.01-5%。

10

17. 如权利要求 1-14 中任一项所述化合物或其立体异构体的碱式盐或其晶型,或如权利要求 15 所述的药物组合物在制备 GLP-1 受体激动剂药物中的应用。

15 18. 根据权利要求 1~14 任一项所示的化合物或其立体异构体的碱式盐或其晶型,或权利要求 15 所述的药物组合物在制备治疗代谢性相关疾病的药物中的应用;优选地,所述的代谢性相关疾病选自糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎相关疾病或由糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎引起的其他相关疾病。

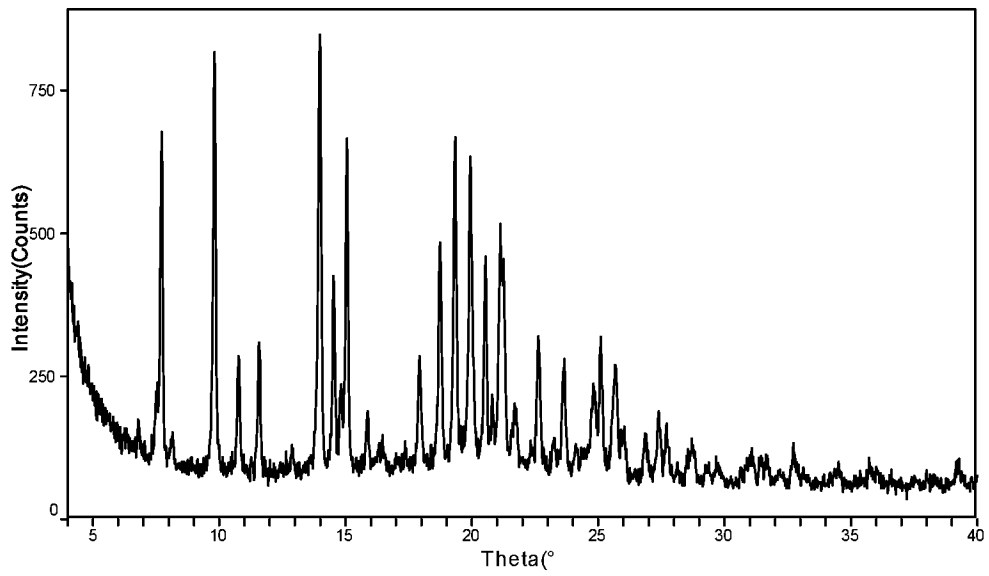


图 1

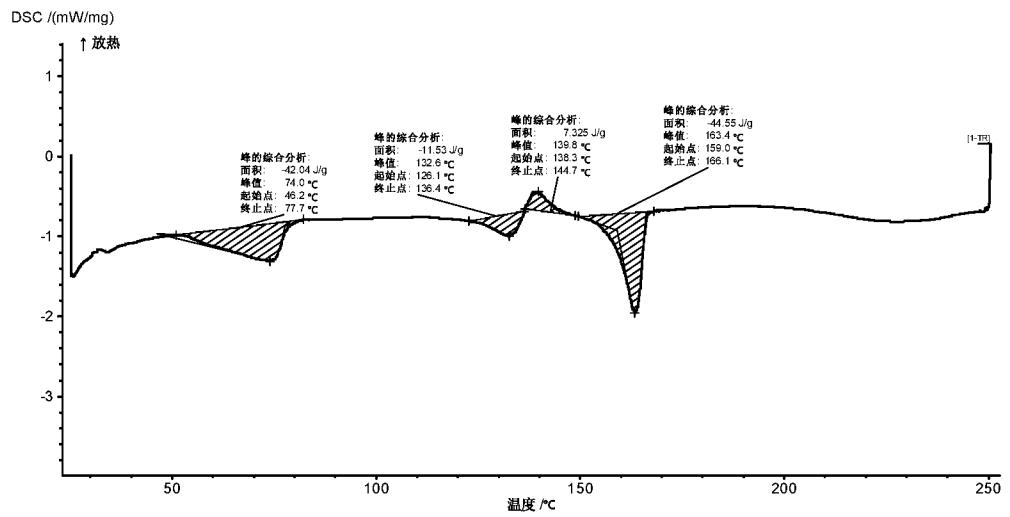


图 2

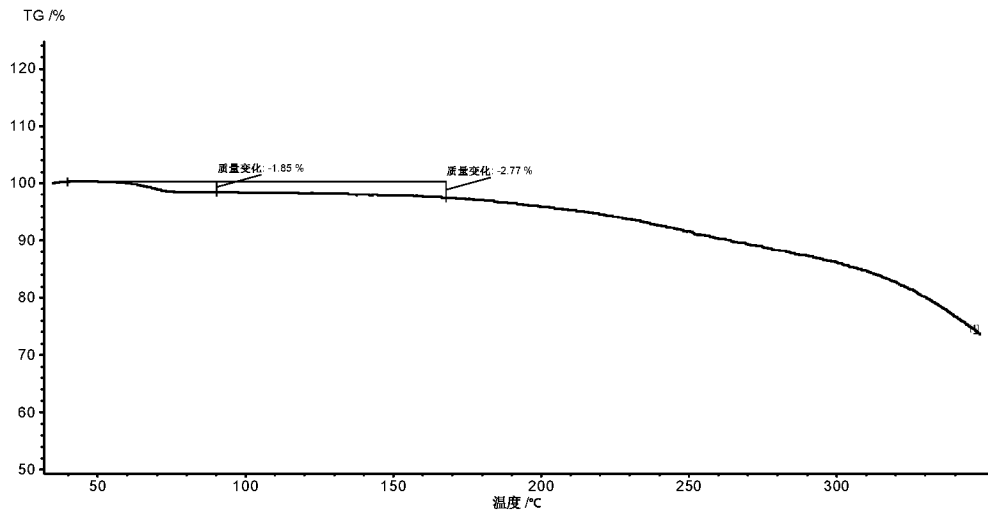


图 3

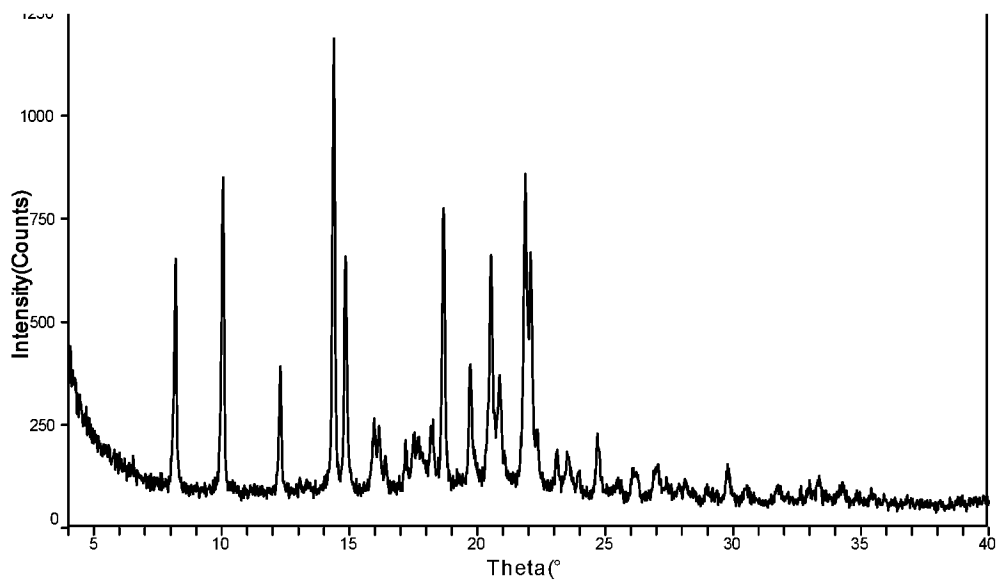


图 4

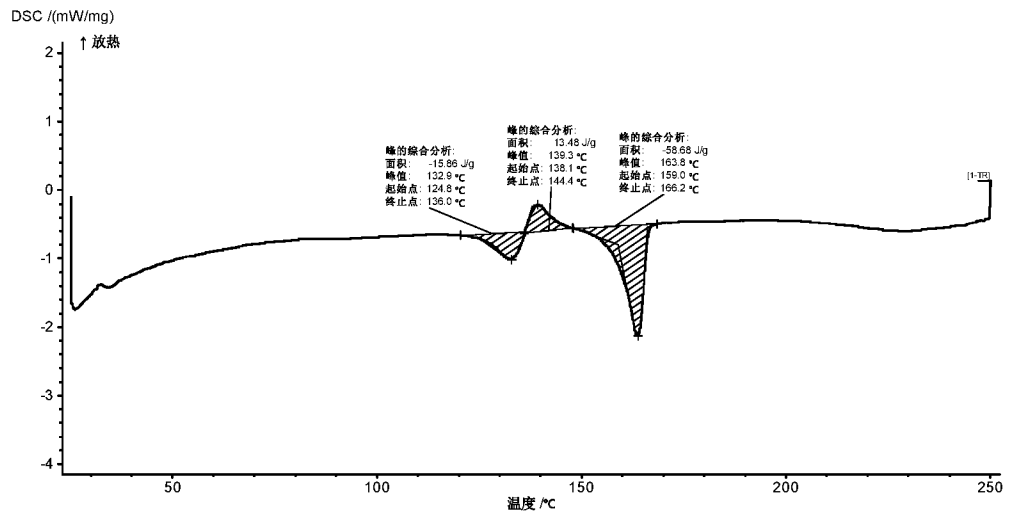


图 5

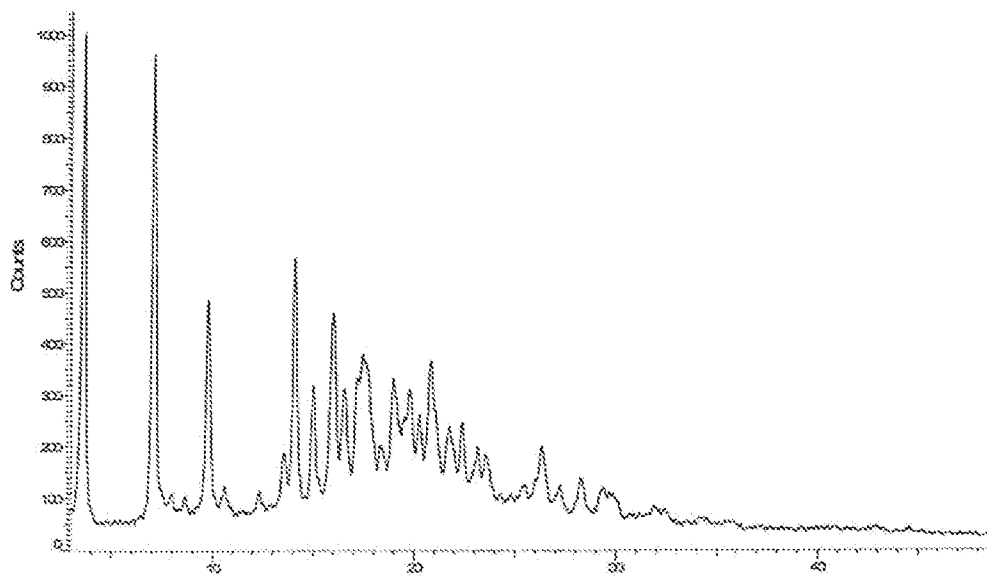


图 6

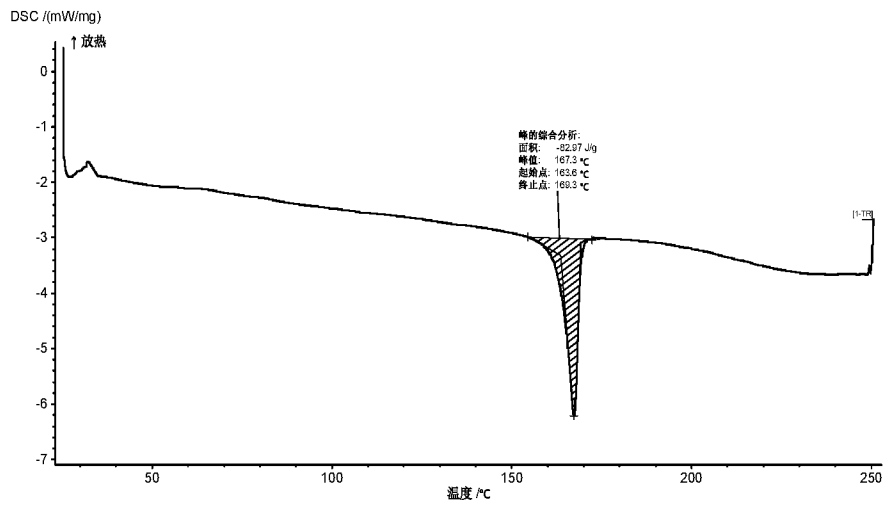


图 7

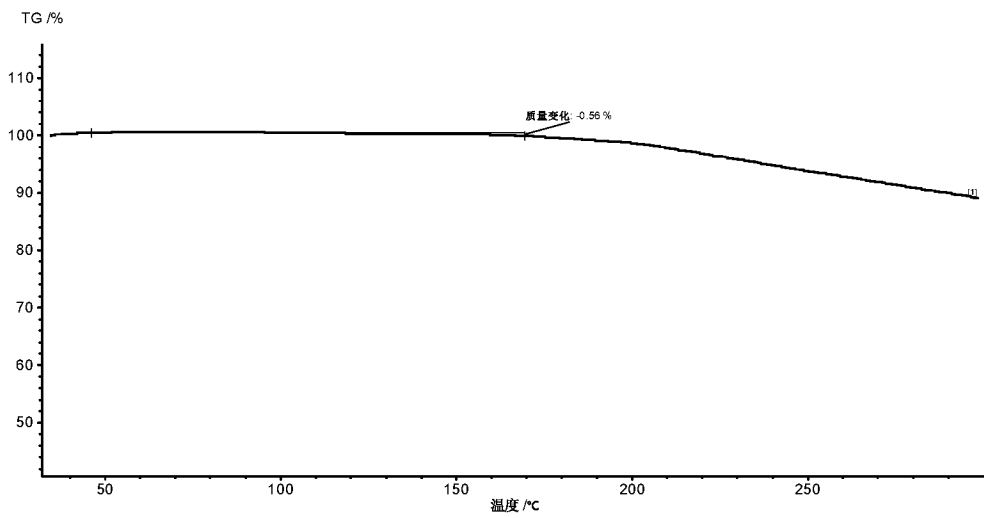


图 8

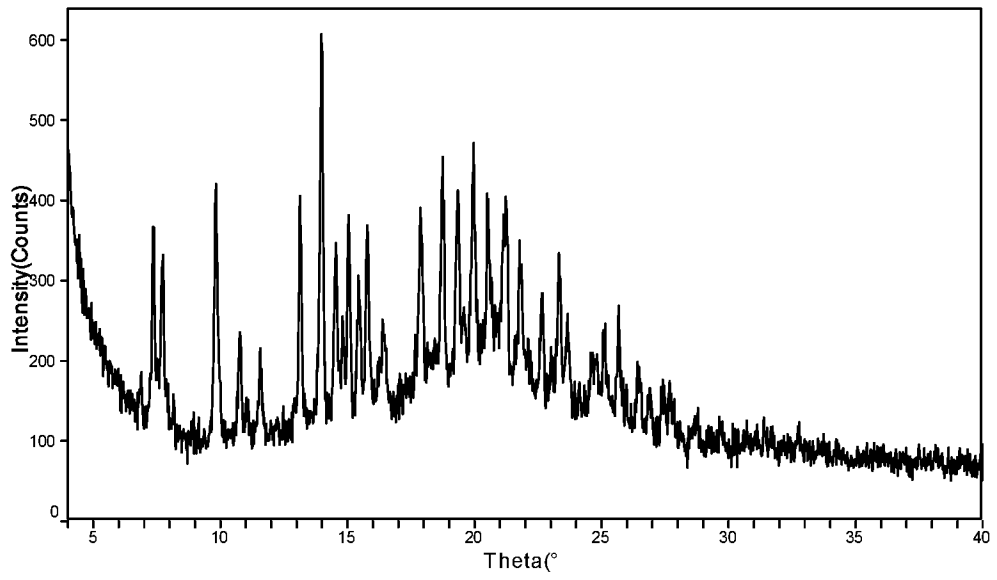


图 9

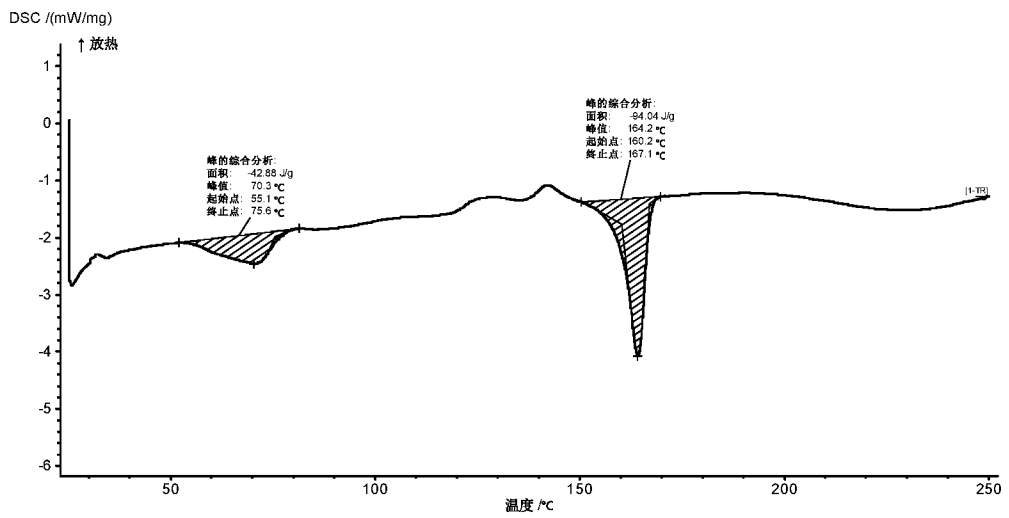


图 10

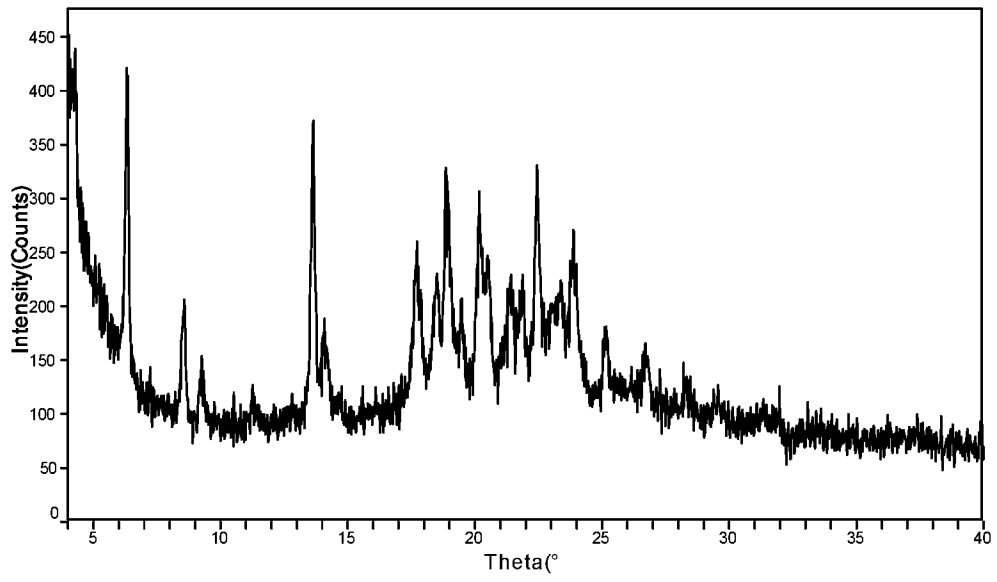


图 11

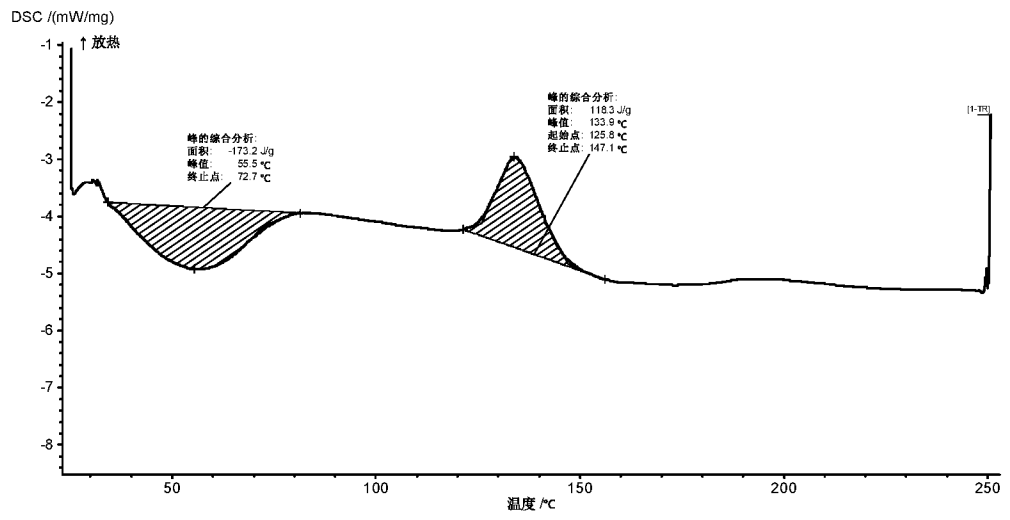


图 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/075434

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 405/14(2006.01)i; C07D 407/14(2006.01)i; A61K 31/435(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC:C07D,A61K,A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, WPABS, WPABSC, CAPLUS(STN), REGSITRY(STN), CNKI: 江苏豪森药业集团有限公司, 上海翰森生物医药科技有限公司, 胰高血糖素样肽, GLP, 苯并10D 吡喃, 色烯, 糖尿病, 肥胖, 脂肪肝, chromene, glucagon likepeptide, diabete?, obesity, fatty liver, steatohepatitis, structrue search.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022007979 A1 (JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 13 January 2022 (2022-01-13) claims 1-24 and 28-31, and description, page 65, paragraph 5, and page 79, embodiment 2	1-18
X	WO 2021018023 A1 (THE TITAN LEADING MED. TECH INC.) 04 February 2021 (2021-02-04) claims 1-11 and 14-15, and description, preparation, and embodiments	1-18
X	WO 2022040600 A1 (TERNS PHARMACEUTICALS, INC.) 24 February 2022 (2022-02-24) claims 36-75	1-18
PX	WO 2023011539 A1 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 09 February 2023 (2023-02-09) claims 1-15	1-18
A	CN 114805336 A (JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 29 July 2022 (2022-07-29) claims 1, 16, and 20-23, and description, embodiment 1	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 April 2024		Date of mailing of the international search report 26 April 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/075434

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 110325530 A (PFIZER INC.) 11 October 2019 (2019-10-11) claims 1-24	1-18
A	CN 112533674 A (PFIZER INC.) 19 March 2021 (2021-03-19) claims 1-20 and 40-43	1-18
A	WO 2020103815 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC.) 28 May 2020 (2020-05-28) claims 1-40	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/075434

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022007979	A1	13 January 2022	CA	3188891	A1	13 January 2022
				AU	2021306414	A1	04 May 2023
				KR	20230058660	A	03 May 2023
				TW	202220985	A	01 June 2022
				MX	2023001980	A	27 February 2023
				JP	2023539584	A	15 September 2023
				US	2023322756	A1	12 October 2023
				EP	4209490	A1	12 July 2023
				EP	4209490	A4	22 November 2023
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	2021018023	A1	04 February 2021	None			
WO	2022040600	A1	24 February 2022	JP	2023538408	A	07 September 2023
				PE	20231206	A1	17 August 2023
				TW	202227410	A	16 July 2022
				KR	20230074486	A	30 May 2023
				CL	2023000516	A1	30 October 2023
				IL	300795	A	01 April 2023
				AU	2021327397	A1	04 May 2023
				US	2022089578	A1	24 March 2022
				CA	3192601	A1	24 February 2022
				CO	2023003322	A2	10 July 2023
				US	2023322744	A1	12 October 2023
				EP	4199919	A1	28 June 2023
				BR	112023003168	A2	09 May 2023
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	2023011539	A1	09 February 2023	TW	202321227	A	01 June 2023
				CA	3227366	A1	09 February 2023
				IL	310400	A	01 March 2024
				AU	2022321506	A1	01 February 2024
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
CN	114805336	A	29 July 2022	None			
CN	110325530	A	11 October 2019	ECSP	19041071	A	30 June 2019
				UA	122035	C2	25 August 2020
				US	2019119255	A1	25 April 2019
				US	10669259	B2	02 June 2020
				US	2024034725	A1	01 February 2024
				UY	37514	A	31 July 2018
				MX	2019007077	A	01 August 2019
				IL	267288	A	29 August 2019
				IL	267288	B	30 June 2021
				PH	12019501360	A1	10 February 2020
				AR	110387	A1	27 March 2019
				LT	3555064	T	10 January 2023
				TW	201835066	A	01 October 2018
				TWI	713809	B	21 December 2020
				CL	2019001651	A1	04 October 2019
				US	2020255406	A1	13 August 2020
				US	10851081	B2	01 December 2020
				MA	56480	A	27 April 2022
				MA	56480	B1	30 December 2022
				MY	195385	A	18 January 2023
US	2018170908	A1	21 June 2018				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/075434

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 10208019 B2	19 February 2019
		AU 2017374860 A1	20 June 2019
		AU 2017374860 B2	02 September 2021
		EP 3555064 A1	23 October 2019
		EP 3555064 B1	23 November 2022
		EP 3555064 B9	01 March 2023
		KR 20190094433 A	13 August 2019
		KR 102314286 B1	21 October 2021
		JP 6637641 B1	29 January 2020
		JP 2020511411 A	16 April 2020
		FI 3555064 T3	31 January 2023
		JP 2020063287 A	23 April 2020
		JP 6982054 B2	17 December 2021
		US 2021047298 A1	18 February 2021
		US 11512070 B2	29 November 2022
		CO 2019006046 A2	19 June 2019
		PE 20191501 A1	22 October 2019
		HUE 060533 T2	28 March 2023
		ZA 201904616 B	26 May 2021
		BR 112019012211 A2	12 November 2019
		KR 20210127782 A	22 October 2021
		KR 102466418 B1	14 November 2022
		ES 2934789 T3	27 February 2023
		ES 2934789 T9	26 April 2023
		US 2023124938 A1	20 April 2023
		US 11802121 B2	31 October 2023
		DOP 2019000166 A	31 July 2019
		MD 3555064 T2	31 August 2023
		RU 2740135 C1	11 January 2021
		PT 3555064 T	20 January 2023
		CR 20190289 A	21 August 2019
		WO 2018109607 A1	21 June 2018
		CA 2988721 A1	16 June 2018
		CA 2988721 C	05 September 2023
		RS 63849 B1	31 January 2023
		RS 63849 B9	30 June 2023
		PL 3555064 T3	06 March 2023
		EA 201991193 A1	15 January 2020
		EA 037318 B1	11 March 2021
		DK 3555064 T3	12 December 2022
		DK 3555064 T5	01 May 2023
		SI 3555064 T1	28 February 2023
		CU 20190056 A7	03 January 2020
		CU 24573 B1	13 January 2022
		HRP 20221437 T1	03 February 2023
		GEP 20217265 B	25 June 2021
		-----	-----
CN	112533674 A	19 March 2021	US 2021163455 A1 03 June 2021
			SG 11202011465 QA 30 December 2020
			HRP 20230631 T1 29 September 2023
			ES 2949954 T3 04 October 2023

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/075434

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		ES 2949954 T9	23 November 2023
		EP 3806955 A1	21 April 2021
		EP 3806955 B1	31 May 2023
		EP 3806955 B9	23 August 2023
		CO 2020015305 A2	08 March 2021
		CY 1126097 T1	15 November 2023
		MX 2020013625 A	04 January 2022
		IL 279300 A	31 January 2021
		IL 279300 B1	01 July 2023
		IL 279300 B2	01 November 2023
		CU 20200099 A7	06 August 2021
		PH 12020552069 A1	31 May 2021
		NZ 770240 A	28 July 2023
		UA 124371 C2	01 September 2021
		KR 20210019529 A	22 February 2021
		KR 102542199 B1	13 June 2023
		US 2019382387 A1	19 December 2019
		US 10683281 B2	16 June 2020
		US 2019382388 A1	19 December 2019
		US 10676465 B2	09 June 2020
		CR 20200612 A	20 January 2021
		US 2024059679 A1	22 February 2024
		JP 6916968 B1	11 August 2021
		JP 2021521265 A	26 August 2021
		GEP 20237453 B	10 January 2023
		RU 2769715 C1	05 April 2022
		SI 3806955 T1	31 August 2023
		US 2019382384 A1	19 December 2019
		US 10934279 B2	02 March 2021
		ECSP 20078651 A	29 January 2021
		AU 2019285491 A1	17 December 2020
		AU 2019285491 B2	11 November 2021
		PT 3806955 T	20 July 2023
		RS 64323 B1	31 August 2023
		RS 64323 B9	29 December 2023
		NI 202000091 A	23 March 2021
		ZA 202007572 B	25 October 2023
		EP 4219487 A1	02 August 2023
		BR 112020024470 A2	02 March 2021
		UY 38261 A	31 January 2020
		WO 2019239319 A1	19 December 2019
		MD 3806955 T2	30 September 2023
		MD 3806955 T3	31 January 2024
		PL 3806955 T3	04 September 2023
		DK 3806955 T3	26 June 2023
		FI 3806955 T3	27 July 2023
		TW 202015679 A	01 May 2020
		TWI 707683 B	21 October 2020
		CL 2020003222 A1	30 April 2021
		CA 3045644 A1	13 December 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/075434

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				CA 3045644 C	16 January 2024
				PE 20211601 A1	18 August 2021
				LT 3806955 T	10 July 2023
				HUE 063074 T2	28 December 2023
WO	2020103815	A1	28 May 2020	SG 11202105241 YA	29 June 2021
				CU 20210042 A7	13 January 2022
				TW 202039458 A	01 November 2020
				AU 2019382642 A1	10 June 2021
				BR 112021009877 A2	17 August 2021
				JP 2022508203 A	19 January 2022
				CR 20210341 A	25 November 2021
				MX 2021006034 A	21 September 2021
				US 2022024901 A1	27 January 2022
				KR 20210106447 A	30 August 2021
				US 2020283424 A1	10 September 2020
				US 10844049 B2	24 November 2020
				PH 12021551165 A1	25 October 2021
				MA 54555 A	29 September 2021
				IL 283322 A	29 July 2021
				EP 3883928 A1	29 September 2021
				EP 3883928 A4	29 June 2022
				CA 3120499 A1	28 May 2020
				PE 20211871 A1	21 September 2021
				EA 202191432 A1	14 October 2021
				CO 2021008089 A2	09 September 2021
				CL 2021001332 A1	05 November 2021

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 405/14(2006.01)i; C07D 407/14(2006.01)i; A61K 31/435(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC:C07D,A61K,A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX,WPABS,WPABSC,CAPLUS(STN),REGSITRY(STN),CNKI:江苏豪森药业集团有限公司,上海翰森生物医药科技有限公司, 胰高血糖素样肽, GLP,苯并10D 吡喃, 色烯, 糖尿病, 肥胖, 脂肪肝, chromene,glucagon likepeptide, diabete?,obesity,fatty liver, steatohepatitis,structrue search.</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2022007979 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年1月13日 (2022 - 01 - 13) 权利要求1-24, 28-31, 说明书第65页第5段, 第79页实施例2</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021018023 A1 (济南泰达领创医药技术有限公司) 2021年2月4日 (2021 - 02 - 04) 权利要求1-11,14-15, 说明书制备实施例</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2022040600 A1 (TERNIS PHARMACEUTICALS,INC.) 2022年2月24日 (2022 - 02 - 24) 权利要求36-75</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2023011539 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2023年2月9日 (2023 - 02 - 09) 权利要求1-15</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 114805336 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年7月29日 (2022 - 07 - 29) 权利要求1,16,20-23, 说明书实施例1</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110325530 A (辉瑞大药厂) 2019年10月11日 (2019 - 10 - 11) 权利要求1-24</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2022007979 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年1月13日 (2022 - 01 - 13) 权利要求1-24, 28-31, 说明书第65页第5段, 第79页实施例2	1-18	X	WO 2021018023 A1 (济南泰达领创医药技术有限公司) 2021年2月4日 (2021 - 02 - 04) 权利要求1-11,14-15, 说明书制备实施例	1-18	X	WO 2022040600 A1 (TERNIS PHARMACEUTICALS,INC.) 2022年2月24日 (2022 - 02 - 24) 权利要求36-75	1-18	PX	WO 2023011539 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2023年2月9日 (2023 - 02 - 09) 权利要求1-15	1-18	A	CN 114805336 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年7月29日 (2022 - 07 - 29) 权利要求1,16,20-23, 说明书实施例1	1-18	A	CN 110325530 A (辉瑞大药厂) 2019年10月11日 (2019 - 10 - 11) 权利要求1-24	1-18
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	WO 2022007979 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年1月13日 (2022 - 01 - 13) 权利要求1-24, 28-31, 说明书第65页第5段, 第79页实施例2	1-18																					
X	WO 2021018023 A1 (济南泰达领创医药技术有限公司) 2021年2月4日 (2021 - 02 - 04) 权利要求1-11,14-15, 说明书制备实施例	1-18																					
X	WO 2022040600 A1 (TERNIS PHARMACEUTICALS,INC.) 2022年2月24日 (2022 - 02 - 24) 权利要求36-75	1-18																					
PX	WO 2023011539 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2023年2月9日 (2023 - 02 - 09) 权利要求1-15	1-18																					
A	CN 114805336 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年7月29日 (2022 - 07 - 29) 权利要求1,16,20-23, 说明书实施例1	1-18																					
A	CN 110325530 A (辉瑞大药厂) 2019年10月11日 (2019 - 10 - 11) 权利要求1-24	1-18																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年4月1日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年4月26日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>秦雪</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962164</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 112533674 A (辉瑞公司) 2021年3月19日 (2021 - 03 - 19) 权利要求1-20,40-43	1-18
A	WO 2020103815 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC.) 2020年5月28日 (2020 - 05 - 28) 权利要求1-40	1-18

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/075434

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022007979	A1	2022年1月13日	CA	3188891	A1	2022年1月13日
				AU	2021306414	A1	2023年5月4日
				KR	20230058660	A	2023年5月3日
				TW	202220985	A	2022年6月1日
				MX	2023001980	A	2023年2月27日
				JP	2023539584	A	2023年9月15日
				US	2023322756	A1	2023年10月12日
				EP	4209490	A1	2023年7月12日
				EP	4209490	A4	2023年11月22日
WO	2021018023	A1	2021年2月4日	无			
WO	2022040600	A1	2022年2月24日	JP	2023538408	A	2023年9月7日
				PE	20231206	A1	2023年8月17日
				TW	202227410	A	2022年7月16日
				KR	20230074486	A	2023年5月30日
				CL	2023000516	A1	2023年10月30日
				IL	300795	A	2023年4月1日
				AU	2021327397	A1	2023年5月4日
				US	2022089578	A1	2022年3月24日
				CA	3192601	A1	2022年2月24日
				CO	2023003322	A2	2023年7月10日
				US	2023322744	A1	2023年10月12日
				EP	4199919	A1	2023年6月28日
				BR	112023003168	A2	2023年5月9日
WO	2023011539	A1	2023年2月9日	TW	202321227	A	2023年6月1日
				CA	3227366	A1	2023年2月9日
				IL	310400	A	2024年3月1日
				AU	2022321506	A1	2024年2月1日
CN	114805336	A	2022年7月29日	无			
CN	110325530	A	2019年10月11日	ECSP	19041071	A	2019年6月30日
				UA	122035	C2	2020年8月25日
				US	2019119255	A1	2019年4月25日
				US	10669259	B2	2020年6月2日
				US	2024034725	A1	2024年2月1日
				UY	37514	A	2018年7月31日
				MX	2019007077	A	2019年8月1日
				IL	267288	A	2019年8月29日
				IL	267288	B	2021年6月30日
				PH	12019501360	A1	2020年2月10日
				AR	110387	A1	2019年3月27日
				LT	3555064	T	2023年1月10日
				TW	201835066	A	2018年10月1日
				TWI	713809	B	2020年12月21日
				CL	2019001651	A1	2019年10月4日
				US	2020255406	A1	2020年8月13日
				US	10851081	B2	2020年12月1日
				MA	56480	A	2022年4月27日
				MA	56480	B1	2022年12月30日
				MY	195385	A	2023年1月18日
				US	2018170908	A1	2018年6月21日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/075434

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 10208019 B2	2019年2月19日
		AU 2017374860 A1	2019年6月20日
		AU 2017374860 B2	2021年9月2日
		EP 3555064 A1	2019年10月23日
		EP 3555064 B1	2022年11月23日
		EP 3555064 B9	2023年3月1日
		KR 20190094433 A	2019年8月13日
		KR 102314286 B1	2021年10月21日
		JP 6637641 B1	2020年1月29日
		JP 2020511411 A	2020年4月16日
		FI 3555064 T3	2023年1月31日
		JP 2020063287 A	2020年4月23日
		JP 6982054 B2	2021年12月17日
		US 2021047298 A1	2021年2月18日
		US 11512070 B2	2022年11月29日
		CO 2019006046 A2	2019年6月19日
		PE 20191501 A1	2019年10月22日
		HUE 060533 T2	2023年3月28日
		ZA 201904616 B	2021年5月26日
		BR 112019012211 A2	2019年11月12日
		KR 20210127782 A	2021年10月22日
		KR 102466418 B1	2022年11月14日
		ES 2934789 T3	2023年2月27日
		ES 2934789 T9	2023年4月26日
		US 2023124938 A1	2023年4月20日
		US 11802121 B2	2023年10月31日
		DOP 2019000166 A	2019年7月31日
		MD 3555064 T2	2023年8月31日
		RU 2740135 C1	2021年1月11日
		PT 3555064 T	2023年1月20日
		CR 20190289 A	2019年8月21日
		WO 2018109607 A1	2018年6月21日
		CA 2988721 A1	2018年6月16日
		CA 2988721 C	2023年9月5日
		RS 63849 B1	2023年1月31日
		RS 63849 B9	2023年6月30日
		PL 3555064 T3	2023年3月6日
		EA 201991193 A1	2020年1月15日
		EA 037318 B1	2021年3月11日
		DK 3555064 T3	2022年12月12日
		DK 3555064 T5	2023年5月1日
		SI 3555064 T1	2023年2月28日
		CU 20190056 A7	2020年1月3日
		CU 24573 B1	2022年1月13日
		HRP 20221437 T1	2023年2月3日
		GEP 20217265 B	2021年6月25日
CN 112533674 A	2021年3月19日	US 2021163455 A1	2021年6月3日
		SG 11202011465 QA	2020年12月30日
		HRP 20230631 T1	2023年9月29日
		ES 2949954 T3	2023年10月4日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/075434

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		ES 2949954 T9	2023年11月23日
		EP 3806955 A1	2021年4月21日
		EP 3806955 B1	2023年5月31日
		EP 3806955 B9	2023年8月23日
		CO 2020015305 A2	2021年3月8日
		CY 1126097 T1	2023年11月15日
		MX 2020013625 A	2022年1月4日
		IL 279300 A	2021年1月31日
		IL 279300 B1	2023年7月1日
		IL 279300 B2	2023年11月1日
		CU 20200099 A7	2021年8月6日
		PH 12020552069 A1	2021年5月31日
		NZ 770240 A	2023年7月28日
		UA 124371 C2	2021年9月1日
		KR 20210019529 A	2021年2月22日
		KR 102542199 B1	2023年6月13日
		US 2019382387 A1	2019年12月19日
		US 10683281 B2	2020年6月16日
		US 2019382388 A1	2019年12月19日
		US 10676465 B2	2020年6月9日
		CR 20200612 A	2021年1月20日
		US 2024059679 A1	2024年2月22日
		JP 6916968 B1	2021年8月11日
		JP 2021521265 A	2021年8月26日
		GEP 20237453 B	2023年1月10日
		RU 2769715 C1	2022年4月5日
		SI 3806955 T1	2023年8月31日
		US 2019382384 A1	2019年12月19日
		US 10934279 B2	2021年3月2日
		ECSP 20078651 A	2021年1月29日
		AU 2019285491 A1	2020年12月17日
		AU 2019285491 B2	2021年11月11日
		PT 3806955 T	2023年7月20日
		RS 64323 B1	2023年8月31日
		RS 64323 B9	2023年12月29日
		NI 202000091 A	2021年3月23日
		ZA 202007572 B	2023年10月25日
		EP 4219487 A1	2023年8月2日
		BR 112020024470 A2	2021年3月2日
		UY 38261 A	2020年1月31日
		WO 2019239319 A1	2019年12月19日
		MD 3806955 T2	2023年9月30日
		MD 3806955 T3	2024年1月31日
		PL 3806955 T3	2023年9月4日
		DK 3806955 T3	2023年6月26日
		FI 3806955 T3	2023年7月27日
		TW 202015679 A	2020年5月1日
		TWI 707683 B	2020年10月21日
		CL 2020003222 A1	2021年4月30日
		CA 3045644 A1	2019年12月13日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/075434

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				CA	3045644	C	2024年1月16日
				PE	20211601	A1	2021年8月18日
				LT	3806955	T	2023年7月10日
				HUE	063074	T2	2023年12月28日
WO	2020103815	A1	2020年5月28日	SG	11202105241	YA	2021年6月29日
				CU	20210042	A7	2022年1月13日
				TW	202039458	A	2020年11月1日
				AU	2019382642	A1	2021年6月10日
				BR	112021009877	A2	2021年8月17日
				JP	2022508203	A	2022年1月19日
				CR	20210341	A	2021年11月25日
				MX	2021006034	A	2021年9月21日
				US	2022024901	A1	2022年1月27日
				KR	20210106447	A	2021年8月30日
				US	2020283424	A1	2020年9月10日
				US	10844049	B2	2020年11月24日
				PH	12021551165	A1	2021年10月25日
				MA	54555	A	2021年9月29日
				IL	283322	A	2021年7月29日
				EP	3883928	A1	2021年9月29日
				EP	3883928	A4	2022年6月29日
				CA	3120499	A1	2020年5月28日
				PE	20211871	A1	2021年9月21日
				EA	202191432	A1	2021年10月14日
				CO	2021008089	A2	2021年9月9日
				CL	2021001332	A1	2021年11月5日