



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118401518 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 26

(21) 申请号 202280084770.1

邵启云

(22) 申请日 2022.12.23

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

(66) 本国优先权数据

专利代理师 高晓莉

202111586541.3 2021.12.23 CN

(51) Int. Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

G07D 405/14 (2006.01)

2024.06.20

A61K 31/454 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 3/10 (2006.01)

PCT/CN2022/141407 2022.12.23

A61P 3/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/116879 ZH 2023.06.29

(71) 申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开

发区昆仑山路7号

申请人 上海恒瑞医药有限公司

(72) 发明人 徐谷军 陆伟栋 杨俊然 杜振兴

(54) 发明名称

一种GLP-1受体激动剂的结晶形式及其制备方法

(57) 摘要

GLP-1受体激动剂的结晶形式及其制备方法,所述激动剂是化合物2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸。

(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
2023 年 6 月 29 日 (29.06.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/116879 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 405/14 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/141407

(22) 国际申请日: 2022 年 12 月 23 日 (23.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202111586541.3 2021 年 12 月 23 日 (23.12.2021) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 徐谷军(XU, Gujun); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。陆伟栋(LU, Weidong); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。杨俊然(YANG, Junran); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。杜振兴(DU, Zhenxing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。邵启云(SHAO, Qiyun); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(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, 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, 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)。

根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF GLP-1 RECEPTOR AGONIST AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种 GLP-1 受体激动剂的结晶形式及其制备方法

(57) Abstract: A crystalline form of a GLP-1 receptor agonist and a preparation method therefor. The agonist is a compound 2-((4-((S)-3-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxane-5-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazole-6-carboxylic acid.

(57) 摘要: GLP-1 受体激动剂的结晶形式及其制备方法, 所述激动剂是化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸。



WO 2023/116879 A1

一种 GLP-1 受体激动剂的结晶形式及其制备方法

本申请要求申请日为 2021 年 12 月 23 日的中国专利申请 2021115865413 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

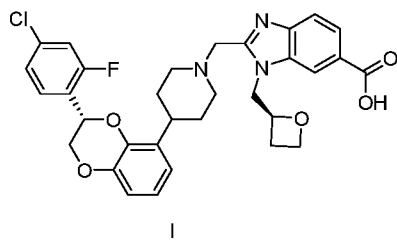
本公开属于药物领域，涉及一种 GLP-1 受体激动剂的可药用盐、结晶形式及其制备方法。

背景技术

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是下消化道 L-细胞分泌的一种肠降血糖素激素。GLP-1 通过与其广泛存在的特异性受体结合而发挥相应的作用，目前明确存在 GLP-1 受体的器官有胰岛细胞、胃肠、肺、脑、肾脏、下丘脑和心血管系统，肝脏、脂肪组织及骨骼肌中可能存在 GLP-1 受体。GLP-1 不仅作用于 β 细胞促进胰岛素分泌，同时还作用于 α 细胞抑制胰高血糖素分泌。正常糖耐量、糖耐量受损和 II 型糖尿病患者中，血清 GLP-1 水平一般没有明显的差异。但是进食后 β 细胞对 GLP-1 的应答存在缺陷，在一定条件下，持续输注 GLP-1 后这种应答反应明显增强。由于人体自身 GLP-1 的作用持续时间十分短暂（静脉注射 $t_{1/2} < 1.5$ 分钟），因此人体自身 GLP-1 并不适合用于糖尿病的临床治疗。

肽类 GLP-1 受体激动剂（如利拉鲁肽，艾塞那肽等）具有通过降低空腹和餐后葡萄糖以及改善 II 型糖尿病患者血糖的作用。然而，因为肽类 GLP-1 的口服生物利用度差，服用不便，所以高度期望具有良好口服生物利用度的小分子 GLP-1 受体的激动剂。

2-(((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸为一类新型的 GLP-1 受体激动活性（结构式如下，PCT/CN2021/115915），



作为药用活性成分的晶型往往影响到该药物的化学稳定性，结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶型结构的变化，有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般来说，无定形的药物产品没有规则的晶型结构，往往具有其它缺陷，比如产物稳定性较差，析晶较细，过滤较难，易结块，流动性差等。药物的多晶型对产品储存、生产及放大有不同的要求。因此，深入研究前述化合物的晶型，改善前述化合物的各方面性质是很有必要的。

发明内容

本公开提供了化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的无定型，其以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图没有明显特征峰。在一些实施方案中，所述无定型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在 0-40° 范围内没有明显特征峰。X-射线粉末衍射图如图 1 所示。

本公开还提供制备前述化合物无定型的方法，所述方法包括：将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与水混合，搅拌的步骤。

在某些实施方式中，本公开所述溶剂 1 所用体积 (μL) 可以为前述化合物质量 (mg) 的 1-200 倍，在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

另一方面，本公开还提供了化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 A 晶型。

在一些实施方案中，所述化合物的 A 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.587、10.216、11.812、18.204、23.404 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 A 晶型，在 9.587、10.216、11.812、12.645、13.956、15.488、17.541、18.204、19.462、23.404 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 A 晶型，在 7.654、9.587、10.216、11.812、12.645、13.956、15.488、16.503、17.541、18.204、19.462、20.041、20.697、21.477、21.812、22.615、23.404、24.533、26.618、28.168、29.406、31.044 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 A 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。

本公开还提供了制备前述化合物 A 晶型的方法，包括：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂 (1) 混合，搅拌溶解或加热溶解，

(b) 析晶，所述溶剂 (1) 选自正丙醇、硝基甲烷、四氢呋喃、异丙醇、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、乙腈、乙酸乙酯和正己烷中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述化合物 A 晶型的析晶方式为搅拌析晶，静止析晶、降温析晶、降温搅拌析晶或挥发析晶。

在一些实施方案中，制备前述化合物 A 晶型方法包括将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与四氢呋喃混合，搅拌溶解或加热溶解，挥发析晶。

在某些实施方案中，本公开所述溶剂（1）所用体积（ μL ）可以为前述化合物质量（mg）的 1-200 倍，在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

在某些实施方案中，本公开所述的制备方法还包括过滤、洗涤或干燥步骤。

本公开还提供了化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 B1 晶型。

在一些实施方案中，所述化合物的 B1 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.135、8.915、11.259、11.508、19.024、25.271 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 B1 晶型，在 8.135、8.915、10.507、11.259、11.508、12.223、16.751、19.024、22.736、25.271 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 B1 晶型，在 8.135、8.915、10.507、11.259、11.508、12.223、13.632、15.055、16.751、17.836、19.024、20.541、22.205、22.736、25.271、26.849 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 B1 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示。

本公开还提供了制备前述化合物 B1 晶型的方法，所述方法选自如下任一方法：

方法一：

（a）将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂（2）混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂选自异丙醇、异戊醇、1,2-二氯乙烷、丙酮、乙酸异丙酯、丙二醇甲醚、对二甲苯中的一种或多种，

（b）析晶；

或，方法二：

（a）将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂（3）混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂（3）为四氢呋喃，

（b）加入溶剂（4）析晶，所述溶剂（4）为水；

或，方法三：

（a）将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂（5）混合，所述溶液（5）选自二氧六环，

（b）搅拌打浆。

在一些实施方案中，所述化合物 B1 晶型的析晶方式为搅拌析晶，静止析晶、降温析晶、降温搅

拌析晶或挥发析晶。

在一些实施方案中，制备前述化合物 B1 晶型方法包括将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与丙酮混合，搅拌溶解或加热溶解，挥发析晶。

在某些实施方案中，本公开所述溶剂 (2)、(3)、(4) 和 (5) 所用体积 (μL) 可以为前述化合物质量 (mg) 的 1-200 倍，在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

本公开还提供了化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 B2 晶型。

在一些实施方案中，所述化合物的 B2 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.182、8.839、10.401、11.168、18.906 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 B2 晶型，在 8.182、8.839、10.401、11.168、11.679、13.714、18.906、20.245、21.895、25.134 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 B2 晶型，在 8.182、8.839、10.401、11.168、11.679、13.714、14.880、16.592、17.660、18.906、20.245、21.895、22.600、25.134 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 B2 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示。

本公开还提供了制备前述化合物 B2 晶型的方法，所述方法包括：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂 (6) 混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂 (6) 选自甲基异丁基酮，

(b) 析晶。

在一些实施方案中，所述化合物 B2 晶型的析晶方式为搅拌析晶，静止析晶、降温析晶、降温搅拌析晶或挥发析晶。

在某些实施方案中，本公开所述溶剂 (6) 所用体积 (μL) 可以为前述化合物质量 (mg) 的 1-200 倍，在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

本公开还提供了化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 B3 晶型。

在一些实施方案中，所述化合物的 B3 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 10.548、11.496、17.557、19.135、19.751、25.360 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 B3 晶型，在 10.548、11.269、11.496、17.557、18.103、19.135、19.751、20.605、22.767、25.360 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 B3 晶型，在 8.224、8.976、10.548、11.269、11.496、12.264、13.730、14.829、17.557、18.103、19.135、19.751、20.605、22.767、23.522、24.738、25.360、26.556、26.893 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 B3 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 5 所示。

本公开还提供了制备前述化合物 B3 晶型的方法，所述方法包括：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂 (7) 混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂 (7) 选自乙酸乙酯、二氯甲烷、10%水/丙酮中的一种或多种，

(b) 析晶。

在一些实施方案中，所述化合物 B3 晶型的析晶方式为搅拌析晶，静止析晶、降温析晶、降温搅拌析晶或挥发析晶。

在某些实施方案中，本公开所述溶剂 (7) 所用体积 (μL) 可以为前述化合物质量 (mg) 的 1-200 倍，在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

本公开还提供了化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 C 晶型。

在一些实施方案中，所述化合物的 C 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 10.094、11.511、17.378、20.113 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 C 晶型，在 10.094、11.511、15.875、17.378、17.763、18.573、20.113、22.925 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 C 晶型，在 5.470、10.094、11.511、12.138、14.975、15.875、17.378、17.763、18.573、19.413、20.113、22.925、23.881、26.177、28.163 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 C 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 6 所示。

本公开还提供了制备前述化合物 C 晶型的方法，所述方法选自如下任一方法：

方法 (一)：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂 (8) 混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂 (8) 选自甲苯，

(b) 析晶；

或，方法（二）：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂（9）混合，所述溶剂（9）选自乙酸异丙酯，

(b) 搅拌打浆。

在一些实施方案中，所述化合物 C 晶型的析晶方式为搅拌析晶，静止析晶、降温析晶、降温搅拌析晶或挥发析晶。

在某些实施方案中，本公开所述溶剂（8）和（9）所用体积（ μL ）可以为前述化合物质量（mg）的 1-200 倍，在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

本公开还提供了化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 D 晶型。

在一些实施方案中，所述化合物的 D 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 10.940、12.216、18.344、19.931、22.979 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 D 晶型，在 6.343、10.940、12.216、17.695、18.344、18.973、19.472、19.931、21.753、22.979、24.685 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 D 晶型，在 6.343、10.940、12.216、12.762、14.684、16.167、16.510、17.695、18.344、18.973、19.472、19.931、21.753、22.979、24.306、24.685、25.898 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 D 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 7 所示。

本公开还提供了制备前述化合物 D 晶型的方法，所述方法选自如下任一方法：

方法一：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂（10）混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂（10）选自 50%甲醇/水、50%乙腈/甲醇，

(b) 析晶；

或，方法二：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂（11）混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂（11）选自四氢呋喃或氯仿，

(b) 加入溶剂 (12)，析晶，所述溶剂 (12) 选自甲醇；

或，方法三：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂 (13) 混合，所述溶剂 (13) 选自甲醇，

(b) 搅拌打浆。

在一些实施方案中，所述化合物 D 晶型的析晶方式为搅拌析晶，静止析晶、降温析晶、降温搅拌析晶或挥发析晶。

在某些实施方案中，本公开所述溶剂 (11)、(12) 和 (13) 所用体积 (μL) 可以为前述化合物质量 (mg) 的 1-200 倍，在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

本公开还提供了化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 E 晶型。

在一些实施方案中，所述化合物的 E 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 11.591、17.645、19.060、20.066、20.667、26.987 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 E 晶型，在 9.261、10.735、11.591、13.946、17.645、18.291、19.060、20.066、20.667、26.987 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 E 晶型，在 8.245、8.738、9.261、10.735、11.591、12.056、13.946、14.925、16.922、17.645、18.291、19.060、20.066、20.667、22.474、24.608、26.987 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 E 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 8 所示。

本公开还提供了制备前述化合物 E 晶型的方法，所述方法选自如下任一方法：

方法一：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂 (14) 混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂 (14) 选自乙腈，

(b) 析晶；

或，方法二：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂 (15) 混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂 (15) 选自四氢呋喃，

(b) 加入溶剂 (16)，析晶，所述溶剂 (16) 选自乙腈。

在一些实施方案中，所述化合物 E 晶型的析晶方式为搅拌析晶，静止析晶、降温析晶、降温搅拌析晶或挥发析晶。

在某些实施方案中，本公开所述溶剂 (14)、(15) 和 (16) 所用体积 (μL) 可以为前述化合物质量 (mg) 的 1-200 倍，在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

本公开还提供了化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 F 晶型。

在一些实施方案中，所述化合物的 F 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.543、19.405、22.153 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 F 晶型，在 9.543、11.421、14.557、16.175、17.886、19.405、22.153、25.821 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述化合物的 F 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 9 所示。

本公开还提供了制备前述化合物 F 晶型的方法，所述方法选自如下任一方法：

方法一：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂 (17) 混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂 (17) 选自二甲亚砜，

(b) 析晶；

或，方法二：

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂 (18) 混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂 (18) 选自二甲亚砜，

(b) 加入溶剂 (19)，析晶，所述溶剂 (19) 选自水。

在一些实施方案中，所述化合物 F 晶型的析晶方式为搅拌析晶，静止析晶、降温析晶、降温搅拌析晶或挥发析晶。

在某些实施方案中，本公开所述溶剂 (17)、(18) 和 (19) 所用体积 (μL) 可以为前述化合物质量 (mg) 的 1-200 倍，在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

本公开还提供了化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-

1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的 G 晶型。

在一些实施方案中,所述化合物的 G 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图,在 9.096、11.107、17.239、17.744 处有特征峰。

在一些实施方案中,所述化合物的 G 晶型,在 6.120、9.096、11.107、12.302、13.387、17.239、17.744、22.984、23.981、25.879 处有特征峰。

在一些实施方案中,所述化合物的 G 晶型,在 6.120、9.096、9.519、11.107、12.302、13.387、14.833、17.239、17.744、20.302、20.905、22.416、22.984、23.342、23.981、25.879、28.791 处有特征峰。

在一些实施方案中,所述化合物的 G 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 10 所示。

本公开还提供了制备前述化合物 G 晶型的方法,所述方法包括:

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与溶剂 (20) 混合,搅拌溶解或加热溶解,所述溶剂 (20) 选自正丙醇,

(b) 析晶。

在一些实施方案中,所述化合物 G 晶型的析晶方式为搅拌析晶,静止析晶、降温析晶、降温搅拌析晶或挥发析晶。

在某些实施方案中,本公开所述溶剂 (20) 所用体积 (μL) 可以为前述化合物质量 (mg) 的 1-200 倍,在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

另外,本公开制备前述晶型的方法还包括过滤、洗涤或干燥中的一个或多个步骤。

本公开还提供了一种药物组合物,其含有前述 A、B1、B2、B3、C、D、E、F 或 G 晶型或由前述方法制备的 A、B1、B2、B3、C、D、E、F 和 G 晶型,和任选自药学上可接受的赋形剂中的药用辅料。

本公开还提供了一种药物组合物的制备方法,包括将前述 A、B1、B2、B3、C、D、E、F 或 G 晶型或由前述方法制备的 A、B1、B2、B3、C、D、E、F 和 G 晶型与药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

本公开还提供了前述的 A、B1、B2、B3、C、D、E、F 或 G 晶型或由前述方法制备的 A、B1、B2、B3、C、D、E、F 或 G 晶型或前述组合物在制备用于治疗或预防与 GLP-1 受体相关的疾病的药物中的用途。

本公开还提供了前述的 A、B1、B2、B3、C、D、E、F 或 G 晶型或由前述方法制备的 A、B1、B2、B3、C、D、E、F 或 G 晶型或前述组合物在制备用于治疗或预防糖尿病的药物中的用途。

本公开所述的“ 2θ 或 2θ 角度”是指衍射角, θ 为布拉格角, 单位为°或度; 每个特征峰 2θ 的误差范围为 ± 0.2 (包括超过 1 位小数的数字经过四舍五入后的情况), 可以为-0.20、-0.19、-0.18、-0.17、-0.16、-0.15、-0.14、-0.13、-0.12、-0.11、-0.10、-0.09、-0.08、-0.07、-0.06、-0.05、-0.04、-0.03、-0.02、-0.01、0.00、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20。

依据《中国药典》2015 年版四部中“9103 药物引湿性指导原则”中引湿性特征描述与引湿性增重的界定,

潮解: 吸收足量水分形成液体;

极具引湿性: 引湿增重不小于 15%;

有引湿性: 引湿增重小于 15%但不小于 2%;

略有引湿性: 引湿增重小于 2%但不小于 0.2%;

无或几乎无引湿性: 引湿增重小于 0.2%。

本公开中所述的“差示扫描量热分析或 DSC”是指在样品升温或恒温过程中, 测量样品与参考物之间的温度差、热流差, 以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化, 得到样品的相变信息。

本公开中所述干燥温度一般为 25°C~100°C, 优选 40°C~70°C, 可以常压干燥, 也可以减压干燥, 压强 <-0.08 MPa。

本公开中所述的“赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂或乳化剂。

本公开所述的“打浆”是指利用物质在溶剂中溶解性差, 但杂质在溶剂中溶解性好的特性进行纯化的方法, 打浆提纯可以去色、改变晶型或去除少量杂质。

本公开晶型制备方法中所用的起始原料可以是任意形式化合物, 具体形式包括但不限于: 无定形、任意晶型、水合物、溶剂合物等。

本公开中数值如有关物质含量为测定计算的数据, 不可避免存在一定程度的误差。一般而言, $\pm 10\%$ 均属于合理误差范围内。随其所用之处的上下文而有一定程度的误差变化, 该误差变化不超过 $\pm 10\%$, 可以为 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$, 优选 $\pm 5\%$ 。

本公开化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (以下统称为化合物 A) 参照 PCT/CN2021/115915 中方法制备获得, 并相关内容引用本文以示说明。

附图说明

图 1: 由实施例 1 制备的化合物 A 的无定形的 XRPD 图谱。

图 2: 由实施例 3 制备的化合物 A 的 A 晶型的 XRPD 图谱。

图 3: 由实施例 10 制备的化合物 A 的 B1 晶型的 XRPD 图谱。

图 4: 由实施例 15 制备的化合物 A 的 B2 晶型的 XRPD 图谱。

图 5: 由实施例 16 制备的化合物 A 的 B3 晶型的 XRPD 图谱。

图 6: 由实施例 22 制备的化合物 A 的 C 晶型的 XRPD 图谱。

图 7: 由实施例 23 制备的化合物 A 的 D 晶型的 XRPD 图谱。

图 8: 由实施例 28 制备的化合物 A 的 E 晶型的 XRPD 图谱。

图 9: 由实施例 29 制备的化合物 A 的 F 晶型的 XRPD 图谱。

图 10: 由实施例 32 制备的化合物 A 的 G 晶型的 XRPD 图谱。

具体实施方式

以下将结合实施例或实验例更详细地解释本公开内容, 本公开中的实施例或实验例仅用于说明本公开中的技术方案, 并非限定本公开中的实质和范围。

本公开中实验所用仪器的测试条件:

1、差示扫描量热仪(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

仪器型号: Mettler Toledo DSC 3+STAR System

吹扫气: 氮气; 氮气吹扫速度: 50 mL/min

升温速率: 10.0 °C/min

温度范围: 25-350°C或 25-300°C

2、X-射线粉末衍射谱(X-ray Powder Diffraction, XRPD)

仪器型号: BRUKER D8 Discover X-射线粉末衍射仪

射线: 单色 Cu-K α 射线($\lambda=1.5406$)

扫描方式: $\theta/2\theta$, 扫描范围(2θ 范围): 3~50°

电压: 40kV, 电流: 40mA

3、热重分析仪 (Thermogravimetric Analysis, TGA)

仪器型号: Mettler Toledo TGA2

吹扫气: 氮气; 氮气吹扫速度: 50 mL/min

升温速率: 10.0°C/min

温度范围: 30-350°C

4、DVS 为动态水分吸附

检测采用 Surface Measurement Systems advantage 2, 在 25°C, 湿度从 50%-95%-0%-95%-50%RH, 步进为 10%, 判断标准为每个梯度质量变化 dM/dT 小于 0.002%, TMAX 360min, 循环两圈。

5、实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷/甲醇体系, B: 正己烷/乙酸乙

酯体系。薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

6、化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10⁻⁶ (ppm)的单位给出。

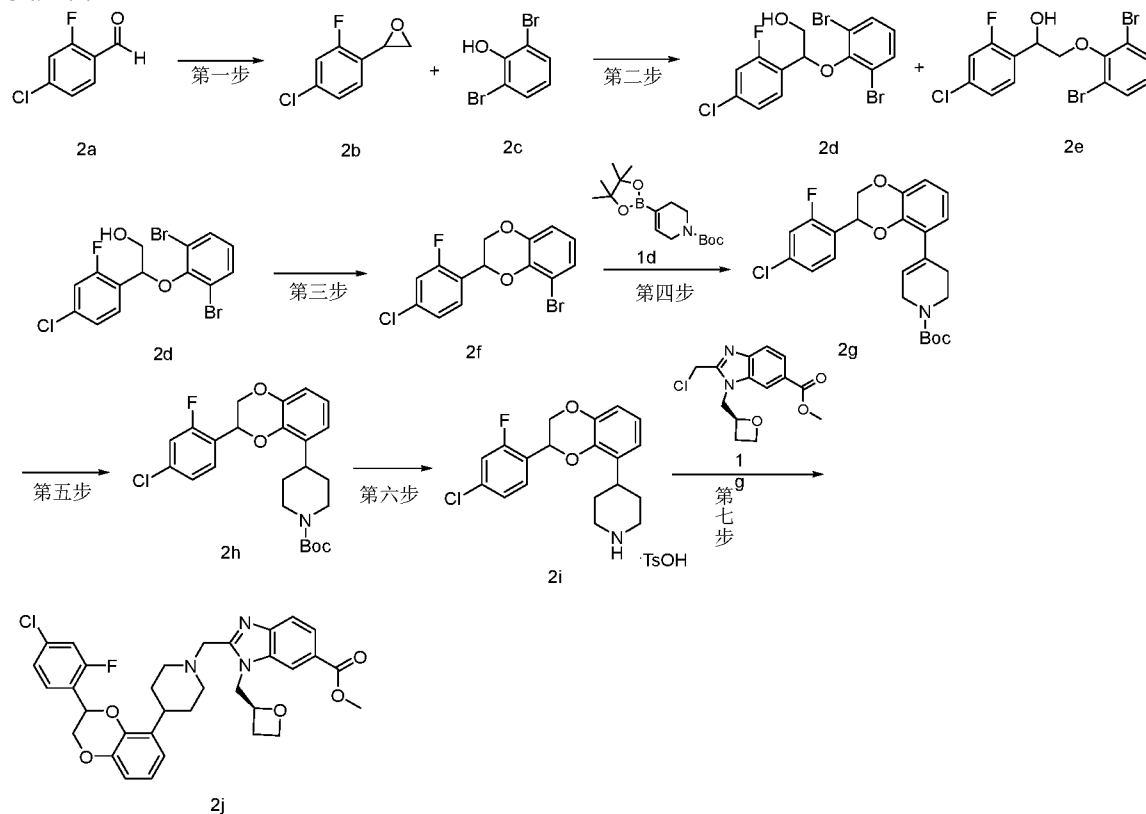
NMR 的测定是用 Bruker AVANCE NEO 500M, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

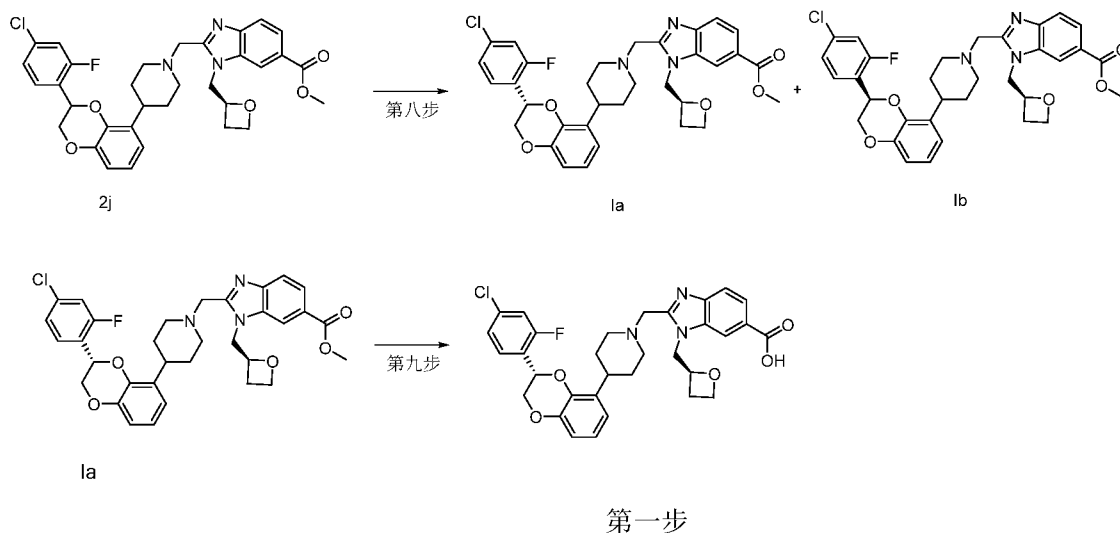
MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS)。waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)。THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)。

7、本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

8、HPLC 的测定使用安捷伦 1260DAD 高效液相色谱仪(ACE Excel C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Thermo Dionex Ultimate 3000 高压液相色谱仪(Waters Xbridge C18 150×4.6mm 色谱柱)。

实施例 1





2-(4-氯-2-氟苯基)环氧乙烷 **2b**

将叔丁醇钾(1.70 g, 15.14 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司)加到四氢呋喃(30 mL)中, 冰浴下加入三甲基碘化铊(3.09 g, 15.14 mmol, 阿达玛斯试剂有限公司), 搅拌 5 分钟。加入 4-氯-2-氟苯甲醛 **2a** (2.0 g, 12.61 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司), 过滤, 乙酸乙酯稀释(80 mL), 饱和氯化铵水溶液洗涤(30 mL×2), 饱和食盐水洗涤(30 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **2b** (650 mg, 产率: 29.9%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.05-7.13 (m, 3H), 4.01-4.15 (m, 1H), 3.17(dd, 1H), 3.75(dd, 1H)。

第二步

2-(4-氯-2-氟苯基)-2-(2,6-二溴苯氧基)乙醇 **2d**

1-(4-氯-2-氟苯基)-2-(2,6-二溴苯氧基)乙醇 **2e**

将化合物 **2b** (520 mg, 3.01 mmol), 2,6-二溴苯酚 **2c** (759 mg, 3.01 mmol, 梯希爱(上海)化成工业发展有限公司)混合后, 加入甲醇钠(16 mg, 0.30 mmol, 阿达玛斯试剂有限公司), 130℃ 下搅拌 2 小时。降温后, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **2d** (210 mg, 产率: 16.4%), 和化合物 **2e** (140 mg, 产率: 10.9%)。

2d MS m/z (ESI): 422.9 [M-1]。

2d ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.69 (t, 1H), 7.63(d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.59 (t, 1H), 5.02 (t, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H)。

2e ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64(d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.82-6.01 (m, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H)。

第三步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷 **2f**

将化合物 **2d** (595 mg, 1.40 mmol)溶于无水甲苯(8 mL)中, 依次加入 S-1,1'-联-2-萘酚(159 mg, 0.55 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司), 碘化亚铜(52 mg, 0.27 mmol, 中国医药集团上海化学试

剂有限公司), 碳酸铯(912 mg, 2.80 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司), 加热至回流, 搅拌 18 小时。降温, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **2f** (380 mg, 产率: 78.9%)。

MS m/z (ESI): 343.1 [M-1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (t, 1H), 5.58 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H)。

第四步

4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)

-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 **2g**

将化合物 **2f** (354 mg, 1.03 mmol), 化合物 **1d** (350 mg, 1.13 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司)溶于 24 mL 1,4-二氧六环和水(V/V = 5: 1)的混合溶液中, 加入碳酸钠(218 mg, 2.06 mmol), 四三苯基磷钼(119 mg, 1.03 mmol), 氮气保护下, 在 90℃ 搅拌 4 小时。冷至室温, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **2g** (410 mg, 产率: 89.2%)。

MS m/z (ESI): 390.1 [M-55]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (t, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.77-6.81 (m, 1H), 5.76-5.91 (m, 1H), 5.32-5.46 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H), 3.99-4.08 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.43-3.69 (m, 2H), 2.40-2.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

第五步

4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **2h**

将化合物 **2g** (220 mg, 0.49 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)和 1,2-二氯苯(0.5 mL, 梯希爱(上海)化成工业发展有限公司), 加入 10% 钯碳(50 mg, 0.47 mmol), 在室温下, 一个大气压氢气下氢化 1 小时, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **2h** (178 mg, 产率: 80.5%)。

MS m/z (ESI): 392.1 [M-55]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 5.35-5.45 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.09-4.33 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 2.99-3.11 (m, 1H), 2.67-2.90 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

第六步

4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶 对甲苯磺酸盐 **2i**

将化合物 **2h** (178 mg, 0.40 mmol)溶于乙酸乙酯(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(189 mg, 0.99 mmol), 60℃ 搅拌 2 小时。冷至室温, 减压浓缩后得到粗品标题产物 **2i** (206 mg), 产物不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 348.1 [M+1]。

第七步

2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 **2j**

将化合物 **1g** (175 mg, 0.59 mmol), **2i** (206 mg, 0.59 mmol) 溶于乙腈(10 mL), 加入碳酸钾(410 mg, 2.97 mmol), 60℃下搅拌 3 小时。过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **2j** (207 mg, 产率: 57.7%)。

MS m/z (ESI): 606.2 [M+1]。

第八步

2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 **1a**

2-((4-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 **1b**

将化合物 **2j** (830 mg, 1.37 mmol) 进行手性制备(分离条件: CHIRALPAK IG 250*20mm, 5μm(带保护柱); 流动相: Hexane/EtOH(0.1%DEA)=70/30(V/V), 流速: 20 mL/min), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到标题产物(415 mg、340 mg)。

单一构型化合物(较短保留时间 **1a**): MS m/z (ESI): 606.0 [M+1]; 手性 HPLC 分析: 保留时间 13.653 分钟。

单一构型化合物(较长保留时间 **1b**): MS m/z (ESI): 606.0 [M+1]; 手性 HPLC 分析: 保留时间 16.422 分钟。

第九步

2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 A)

将 **1a** (415 mg, 0.68 mmol) 溶于 36 mL 乙腈和水(V:V = 6:1)的混合溶剂中, 加入氢氧化锂一水合物(145 mg, 3.46 mmol), 40℃搅拌 18 小时。反应液冷却至室温, 柠檬酸水溶液 (1M) 调 pH 至 5~6, 乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 有机相减压浓缩后用高效液相色谱法(Gilson281, 色谱柱: Boston Phlex C18 150*30mm, 5μm; 流动相 1: 水(含 10 mmol/L 的碳酸氢铵); 流动相 2: 乙腈; 15 分钟梯度: 30%-50%, 流速: 30mL/min)纯化, 得到标题产物化合物 A(310 mg, 产率: 76.46 %)。

MS m/z (ESI): 592.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42-12.97 (brs, 1H), 8.20-8.28(m, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 6.70-6.90 (m, 3H), 5.40-7.49 (m, 1H), 5.01-5.13 (m, 1H), 4.72-4.84 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 1H), 4.39-4.51 (m, 2H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.33-2.44 (m,

1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 1H)。

测试例 1、GLP-1 受体激动活性评价

一、测试目的

本实验的目的是为了测试化合物分子对 GLP-1 受体的激动活性，根据 EC₅₀ 大小评价分子的体外活性。本实验使用 ONE-Glo™ 荧光素酶测试系统 (ONE-Glo™ Luciferase Assay System, Promega, E6110)，在化合物分子作用下，GLP-1R 下游信号通路被激活，引起 cAMP 水平升高，cAMP 与 CRE 结合可启动 CRE 下游荧光素酶基因的转录表达，荧光素酶与其底物反应可发出荧光，通过 ONE-Glo™ 试剂测定荧光信号反映化合物激动 GLP-1 受体的活性。

二、实验方法

构建 CHO-K1/CRE-luc/GLP-1 受体稳转细胞株 (GLP-1 受体质粒自建；CRE-luc 质粒 Promega E8471)。将 CHO-K1/CRE-luc/GLP-1 受体细胞消化，离心后重悬，单细胞悬液混匀，用细胞培养液 (DME/F-12+10%FBS) 调整活细胞密度至 2.5×10^5 cells/mL，以 90 μl/孔加入 96 孔细胞培养板 (Corning, #3903)。将培养板在培养箱培养 16 小时 (37°C, 5% CO₂)。

用 DMSO 溶解化合物，配制成初始浓度为 20mM 的存储液。小分子化合物的起始浓度为 0.2mM，3 倍稀释，稀释 10 个点，第 11 个点为 DMSO。另取一块 96 孔板，每孔加入 95 μl 的细胞培养液 (DME/F-12+10%FBS)，然后每孔加入 5 μl 不同浓度的待测样品，混匀，接着向细胞培养板中加入 10 μl/孔的不同浓度的待测样品，每个样品两复孔。将培养板在培养箱孵育 6 小时 (37°C, 5% CO₂)。取出 96 孔细胞培养板，向每孔加入 100 μl ONE-Glo™ 试剂，室温孵育 10 分钟。于酶标仪 (EnVision 2105, PE) 中，用酶标仪测定化学发光。

三、数据分析

用 Microsoft Excel, Graphpad Prism 5 对数据进行处理分析。得出化合物的 EC₅₀ 值。

表 1

化合物	EC ₅₀ (nM)	E _{max} %
A	0.74	103.02

实施例 2：化合物 A 的无定型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μL 水，室温打浆，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图没有明显特征峰，XRPD 谱图如图 1 所示，该产物为无定型。

实施例 3：化合物 A 的 A 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μL 正丙醇，60°C 下样品溶清，降温后析出，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 2 所示，其特征峰位置如表 2 所示，将其定义为 A 晶型。

DSC 谱图显示，吸热峰峰值 197.60°C。TGA 谱图显示，30-150°C失重 0.35%。

表 2

峰序号	2 θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	7.654	11.54175	24.6
2	9.587	9.21773	76.5
3	10.216	8.65141	64.3
4	11.812	7.48602	85.1
5	12.645	6.99499	53.0
6	13.956	6.34043	59.5
7	15.488	5.71666	32.9
8	16.503	5.36732	14.0
9	17.541	5.05178	34.1
10	18.204	4.86926	100.0
11	19.462	4.55749	48.1
12	20.041	4.42700	31.4
13	20.697	4.28805	20.9
14	21.477	4.13410	25.3
15	21.812	4.07140	12.3
16	22.615	3.92861	5.6
17	23.404	3.79792	70.4
18	24.533	3.62571	12.0
19	26.618	3.34613	18.0
20	28.168	3.16549	14.2
21	29.406	3.03493	20.6
22	31.044	2.87844	6.1

实施例 4：化合物 A 的 A 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 100 μ L THF，50°C-5°C循环升降温后无析出，样品室温挥发得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 5：化合物 A 的 A 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μ L 硝基甲烷，50°C-5°C循环升降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 6：化合物 A 的 A 晶型的制备

称取 2g 化合物 A，加入 50mL 正丙醇 65℃搅拌溶清，停止加热后缓慢降至 35℃下加入 5 mg 晶种搅拌，搅拌后固体析出，继续搅拌后转移至 2-8℃下搅拌过夜，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 7：化合物 A 的 A 晶型的制备

称取 30mg 化合物 A，分散于 0.3 mL 异丙醇中，溶液白色浑浊，室温打浆 3 天，过滤，收集滤饼，真空干燥，该产物为 A 晶型。

实施例 8：化合物 A 的 A 晶型的制备

称取 17g 化合物 A 的粗品，加入 180 mL 乙酸乙酯中，升温 80℃搅拌，搅拌过程中逐渐析出固体，缓慢滴加入 90 mL 正己烷，滴加完毕后，在 80℃搅拌 30 分钟，自然降至室温，再在冰浴下搅拌 30 分钟，过滤，收集滤饼，真空干燥，该产物为 A 晶型。

实施例 9：化合物 A 的 A 晶型的制备

称取 30mg 化合物 A，分散于 0.3 mL 乙酸异丙酯中，溶液白色浑浊，室温打浆 3 天，过滤，收集滤饼，真空干燥，该产物为 A 晶型。

实施例 10：化合物 A 的 B1 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500μL 丙酮，50℃下样品溶清，50℃-5℃循环升降温，挥发析晶。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 3 所示，其特征峰位置如表 3 所示，将其定义为 B1 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 129.48℃、140.82℃。TGA 谱图显示，30-160℃失重 4.62%。

表 3

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	8.135	10.85958	46.1
2	8.915	9.91088	40.9
3	10.507	8.41313	36.5
4	11.259	7.85263	77.1
5	11.508	7.68352	64.5
6	12.223	7.23554	32.1
7	13.632	6.49039	23.5
8	15.055	5.88013	2.5
9	16.751	5.28822	30.1
10	17.836	4.96907	29.1
11	19.024	4.66137	100.0
12	19.914	4.45498	18.2
13	20.541	4.32025	27.5
14	22.205	4.00029	23.2

15	22.736	3.90802	31.4
16	23.519	3.77967	11.9
17	24.110	3.68831	15.3
18	24.608	3.61480	13.2
19	25.271	3.52141	46.1
20	26.849	3.31790	26.9
21	31.479	2.83969	12.7
22	33.974	2.63663	7.4

实施例 11：化合物 A 的 B1 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μ L 异丙醇，降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B1 晶型。

实施例 12：化合物 A 的 B1 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μ L 异戊醇，降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B1 晶型。

实施例 13：化合物 A 的 B1 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 150 μ L THF，溶清，加水至 600 μ L 后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B1 晶型。

实施例 14：化合物 A 的 B1 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 100 μ L 1,2-二氯乙烷，降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B1 晶型。

实施例 15：化合物 A 的 B2 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 100 μ L 甲基异丁基酮，降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 4 所示，其特征峰位置如表 4 所示，将其定义为 B2 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 137.59 $^{\circ}$ C。TGA 谱图显示，30-160 $^{\circ}$ C 失重 9.27%。

表 4

峰序号	2 θ 值[$^{\circ}$ 或度]	d[$\text{\AA}$]	相对强度%
1	8.182	10.79687	26.8
2	8.839	9.99636	23.1
3	10.401	8.49870	27.6
4	11.168	7.91604	38.0
5	11.679	7.57135	19.1
6	13.714	6.45179	21.9
7	14.880	5.94899	11.8

8	16.592	5.33854	16.1
9	17.660	5.01800	5.4
10	18.906	4.69018	100.0
11	20.245	4.38291	28.4
12	21.895	4.05608	22.0
13	22.600	3.93119	18.2
14	23.175	3.83491	2.6
15	23.950	3.71262	8.6
16	25.134	3.54026	23.6
17	26.025	3.42103	0.7
18	28.783	3.09926	1.0

实施例 16：化合物 A 的 B3 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μ L 乙酸乙酯，溶清，搅拌后析出，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 5 所示，其特征峰位置如表 5 所示，将其定义为 B3 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 114.84 $^{\circ}$ C、146.66 $^{\circ}$ C。TGA 谱图显示，30-160 $^{\circ}$ C失重 2.08%。

表 5

峰序号	2 θ 值[$^{\circ}$ 或度]	d[$\text{\AA}$]	相对强度%
1	8.224	10.74250	31.6
2	8.976	9.84452	36.5
3	10.548	8.38013	87.2
4	11.269	7.84568	86.8
5	11.496	7.69111	100.0
6	12.264	7.21142	27.2
7	13.730	6.44439	20.7
8	14.829	5.96916	26.0
9	16.669	5.31414	10.2
10	17.557	5.04732	61.0
11	18.103	4.89643	42.7
12	19.135	4.63460	87.9
13	19.751	4.49135	72.0
14	20.605	4.30700	71.5
15	21.347	4.15897	11.9

16	22.246	3.99299	13.2
17	22.767	3.90268	47.3
18	23.522	3.77909	29.9
19	24.738	3.59607	35.0
20	25.360	3.50931	50.4
21	26.556	3.35389	36.2
22	26.893	3.31261	26.8
23	28.101	3.17286	14.7

实施例 17：化合物 A 的 B3 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 100 μ L 二氯甲烷溶清，降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B3 晶型。

实施例 18：化合物 A 的 B3 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 100 μ L 10%水/丙酮溶液溶清，降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B3 晶型。

实施例 19：化合物 A 的 B1 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μ L 乙酸异丙酯，溶清，搅拌后析出，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B1 晶型。

实施例 20：化合物 A 的 B1 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 100 μ L 丙二醇甲醚，50 $^{\circ}$ C-5 $^{\circ}$ C循环升降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B1 晶型。

实施例 21：化合物 A 的 B1 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 100 μ L 对二甲苯，50 $^{\circ}$ C-5 $^{\circ}$ C循环升降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B1 晶型。

实施例 22：化合物 A 的 C 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μ L 甲苯，室温打浆，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型，XRPD 谱图如图 6 所示，其特征峰位置如表 6 所示。

表 6

峰序号	2 θ 值[$^{\circ}$ 或度]	d[$\text{\AA}$]	相对强度%
1	5.470	16.14310	20.3
2	10.094	8.75591	49.5
3	11.511	7.68097	100.0
4	12.138	7.28566	27.3
5	14.975	5.91126	21.5

6	15.875	5.57795	37.7
7	17.378	5.09893	47.4
8	17.763	4.98926	30.1
9	18.573	4.77354	34.6
10	19.413	4.56869	27.7
11	20.113	4.41124	63.2
12	22.925	3.87615	31.7
13	23.881	3.72306	26.7
14	24.293	3.63152	10.2
15	26.177	3.40158	17.5
16	28.163	3.16606	17.7
17	28.717	3.10617	10.5
18	32.762	2.73133	3.2

实施例 23：化合物 A 的 D 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μ L 甲醇，室温打浆，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 7 所示，其特征峰位置如表 7 所示，将其定义为 D 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 190.72 $^{\circ}$ C。TGA 谱图显示，30-220 $^{\circ}$ C 失重 1.88%。

表 7

峰序号	2 θ 值[$^{\circ}$ 或度]	d[$\text{\AA}$]	相对强度%
1	6.343	13.92358	26.2
2	10.940	8.08076	100.0
3	12.216	7.23929	81.2
4	12.762	6.93106	11.3
5	14.108	6.27234	6.0
6	14.684	6.02784	13.4
7	16.167	5.47814	16.7
8	16.510	5.36508	10.3
9	17.695	5.00836	22.9
10	18.344	4.83242	98.7
11	18.973	4.67364	28.7
12	19.472	4.55500	25.7
13	19.931	4.45122	40.8

14	21.753	4.08237	34.6
15	22.979	3.86716	39.2
16	23.464	3.78836	9.8
17	24.025	3.70110	6.7
18	24.306	3.65900	11.2
19	24.685	3.60363	30.0
20	25.898	3.43751	16.3
21	26.582	3.35059	3.4
22	27.237	3.27149	8.5
23	29.077	3.06854	0.7
24	30.824	2.89855	3.3
25	33.069	2.70669	5.0

实施例 24：化合物 A 的 D 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μ L 甲醇:水=1:1 的混合溶液，50 $^{\circ}$ C-5 $^{\circ}$ C 循环升降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 25：化合物 A 的 D 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 150 μ L THF 溶解，加入甲醇至 800 μ L，析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 26：化合物 A 的 D 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μ L 乙腈: 甲醇=1:1 的混合溶液，50 $^{\circ}$ C-5 $^{\circ}$ C 循环升降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 27：化合物 A 的 D 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 50 μ L 氯仿溶解，加入甲醇至 800 μ L，析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 28：化合物 A 的 E 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 500 μ L 乙腈混合溶液，50 $^{\circ}$ C-5 $^{\circ}$ C 循环升降温后析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 8 所示，其特征峰位置如表 8 所示。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 118.74 $^{\circ}$ C、125.07 $^{\circ}$ C，将其定义为 E 晶型。TGA 谱图显示，30-170 $^{\circ}$ C 失重 3.50%。

表 8

峰序号	2 θ 值[$^{\circ}$ 或度]	d[$\text{\AA}$]	相对强度%
1	8.245	10.71477	11.5
2	8.738	10.11147	9.0
3	9.261	9.54200	15.3

4	10.735	8.23484	24.4
5	11.591	7.62824	32.8
6	12.056	7.33507	8.6
7	13.946	6.34511	12.0
8	14.925	5.93114	8.6
9	15.615	5.67044	1.8
10	16.486	5.37267	5.6
11	16.922	5.23533	9.3
12	17.645	5.02222	36.7
13	18.291	4.84642	16.8
14	19.060	4.65253	54.3
15	20.066	4.42151	100.0
16	20.667	4.29429	32.2
17	21.340	4.16027	1.6
18	22.474	3.95301	12.2
19	23.550	3.77474	6.6
20	24.608	3.61480	9.2
21	25.620	3.47417	7.9
22	26.987	3.30126	37.7
23	28.167	3.16563	7.4

实施例 29：化合物 A 的 E 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 150 μ L THF 溶解，加入乙腈至 800 μ L，析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 E 晶型。

实施例 30：化合物 A 的 F 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 50 μ L DMSO 溶解，加入水至 800 μ L，析出固体，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型，XRPD 谱图如图 9 所示，其特征峰位置如表 9 所示。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 111.89 $^{\circ}$ C。TGA 谱图显示，30-150 $^{\circ}$ C 失重 3.16%。

表 9

峰序号	2 θ 值[$^{\circ}$ 或度]	d[$\text{\AA}$]	相对强度%
1	9.543	9.26054	72.3
2	11.421	7.74124	41.9
3	14.557	6.08008	21.1

4	16.175	5.47532	23.6
5	17.886	4.95510	5.4
6	19.405	4.57054	100.0
7	22.153	4.00940	63.3
8	25.821	3.44759	36.3

实施例 31：化合物 A 的 F 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 50 μ L DMSO，50℃-5℃循环升降温后无析出，样品室温挥发得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 32：化合物 A 的 G 晶型的制备

称取 2g 化合物 A，加入 50 ml 正丙醇，65℃搅拌溶清，缓慢降至 5℃搅拌过夜，离心，固体 60℃真空干燥 1h。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 10 所示，其特征峰位置如表 10 所示，将其定义为 G 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 115.06℃、200.24℃。TGA 谱图显示，30-150℃失重 7.35%。

表 10

峰序号	2 θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	6.120	14.43058	23.4
2	7.360	12.00113	4.7
3	9.096	9.71391	56.6
4	9.519	9.28328	21.6
5	11.107	7.95964	47.9
6	12.302	7.18895	28.9
7	13.387	6.60877	28.9
8	14.833	5.96761	21.8
9	17.239	5.13982	100.0
10	17.744	4.99446	79.9
11	18.958	4.67741	9.0
12	19.627	4.51939	3.3
13	20.302	4.37059	15.0
14	20.905	4.24600	11.2
15	22.416	3.96309	22.0
16	22.984	3.86631	27.0
17	23.342	3.80789	14.7
18	23.981	3.70780	31.5

19	24.814	3.58524	4.5
20	25.104	3.54450	5.5
21	25.879	3.44008	24.3
22	28.791	3.09833	12.2
23	29.663	3.00926	2.1
24	30.304	2.94708	8.5

测试例 2：化合物 A 晶型的引湿性研究

采用 Surface Measurement Systems intrinsic DVS, 在 25℃, 考察湿度范围为 0%-95%, 步进为 10%, 判断标准为每个梯度质量变化 dM/dT 小于 0.002%, TMAX 360 min, 循环两圈。

表 11

供试品	0.0%RH-80.0%RH	晶型
化合物 A 的 A 晶型	0.65%	不变
化合物 A 的 D 晶型	1.95%	不变

测试例 3：化合物 A 晶型稳定性研究

将化合物 A 晶型样品敞口平摊放置, 分别考察在光照(4500Lux)、高温(40℃、60℃)、高湿(RH 75%、RH 92.5%)条件下样品的稳定性, 取样考察期为 30 天。

表 12. A 晶型稳定性数据

条件	时间 (天)	纯度%	晶型
起始	0	98.7	A
光照 (4500 Lux)	5	98.7	A
	10	98.7	A
	30	98.8	A
	30	98.8	A
40℃	5	98.8	A
	10	98.8	A
	30	98.8	A
60℃	5	98.8	A
	10	98.7	A
	30	98.8	A
75% RH	5	98.7	A
	10	98.7	A

	30	98.7	A
92.5% RH	5	98.8	A
	10	98.7	A
	30	98.8	A

表 13. D 晶型稳定性数据

条件	时间 (天)	纯度%	晶型
起始	0	98.5	D
光照 (4500 Lux)	5	98.5	D
	10	98.6	D
	30	98.6	D
40°C	5	98.4	D
	10	98.5	D
	30	98.5	D
60°C	5	98.5	D
	10	98.6	D
	30	98.6	D
75% RH	5	98.5	D
	10	98.6	D
	30	98.5	D
92.5% RH	5	98.6	D
	10	98.6	D
	30	98.5	D

实验结果显示化合物 A 晶型 A 和晶型 D 物理和化学稳定性良好。

测试例 4：长期/加速稳定性

将化合物 A 晶型样品用铝箔袋密封，分别放置 25°C/60%RH 和 40°C/75%RH 条件考察稳定性，结果如下所示。

表 14

样品	放置条件	纯度%				晶型
A 晶型		起始	1 月	3 月	6 月	/

	25°C/60%RH	99.5	99.5	99.5	99.5	不变
	40°C/75%RH		99.5	99.5	99.5	不变
D 晶型	放置条件	纯度%				晶型
		起始	1 月	2 月	3 月	/
	25°C/60%RH	98.5	98.6	98.6	98.5	不变
	40°C/75%RH		98.6	98.4	98.3	不变

实验结果表明，化合物 A 晶型 A 在长期加速条件下放置 6 个月，物理和化学稳定性良好。晶型 D 在长期加速条件下放置 3 个月，物理和化学稳定性良好。

权利要求

1. 化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的无定型，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图没有明显特征峰，优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

2. 化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 A 晶型，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.587、10.216、11.812、18.204、23.404 处有特征峰；优选在 9.587、10.216、11.812、12.645、13.956、15.488、17.541、18.204、19.462、23.404 处有特征峰；更优选在 7.654、9.587、10.216、11.812、12.645、13.956、15.488、16.503、17.541、18.204、19.462、20.041、20.697、21.477、21.812、22.615、23.404、24.533、26.618、28.168、29.406、31.044 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。

3. 化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 B1 晶型，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.135、8.915、11.259、11.508、19.024、25.271 处有特征峰；优选在 8.135、8.915、10.507、11.259、11.508、12.223、16.751、19.024、22.736、25.271 处有特征峰；更优选在 8.135、8.915、10.507、11.259、11.508、12.223、13.632、15.055、16.751、17.836、19.024、20.541、22.205、22.736、25.271、26.849 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示。

4. 化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 B2 晶型，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.182、8.839、10.401、11.168、18.906 处有特征峰；优选在 8.182、8.839、10.401、11.168、11.679、13.714、18.906、20.245、21.895、25.134 处有特征峰；更优选在 8.182、8.839、10.401、11.168、11.679、13.714、14.880、16.592、17.660、18.906、20.245、21.895、22.600、25.134 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示。

5. 化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 B3 晶型，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 10.548、11.496、17.557、19.135、19.751、25.360 处有特征峰；优选在 10.548、11.269、11.496、17.557、18.103、19.135、19.751、20.605、22.767、25.360 处有特征峰；更优选在 8.224、8.976、10.548、11.269、11.496、12.264、13.730、14.829、17.557、18.103、19.135、19.751、20.605、22.767、23.522、24.738、25.360、26.556、26.893 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 5 所示。

6. 化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 C 晶型，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的

X-射线粉末衍射图, 在 10.094、11.511、17.378、20.113 处有特征峰; 优选在 10.094、11.511、15.875、17.378、17.763、18.573、20.113、22.925 处有特征峰; 更优选在 5.470、10.094、11.511、12.138、14.975、15.875、17.378、17.763、18.573、19.413、20.113、22.925、23.881、26.177、28.163 处有特征峰; 最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 6 所示。

7. 化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 D 晶型, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 10.940、12.216、18.344、19.931、22.979 处有特征峰; 优选在 6.343、10.940、12.216、17.695、18.344、18.973、19.472、19.931、21.753、22.979、24.685 处有特征峰; 更优选在 6.343、10.940、12.216、12.762、14.684、16.167、16.510、17.695、18.344、18.973、19.472、19.931、21.753、22.979、24.306、24.685、25.898 处有特征峰; 最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 7 所示。

8. 化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 E 晶型, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 11.591、17.645、19.060、20.066、20.667、26.987 处有特征峰; 优选在 9.261、10.735、11.591、13.946、17.645、18.291、19.060、20.066、20.667、26.987 处有特征峰; 更优选在 8.245、8.738、9.261、10.735、11.591、12.056、13.946、14.925、16.922、17.645、18.291、19.060、20.066、20.667、22.474、24.608、26.987 处有特征峰; 最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 8 所示。

9. 化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 F 晶型, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 9.543、19.405、22.153 处有特征峰; 优选在 9.543、11.421、14.557、16.175、17.886、19.405、22.153、25.821 处有特征峰; 更优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 9 所示。

10. 化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 G 晶型, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 9.096、11.107、17.239、17.744 处有特征峰; 优选在 6.120、9.096、11.107、12.302、13.387、17.239、17.744、22.984、23.981、25.879 处有特征峰; 更优选在 6.120、9.096、9.519、11.107、12.302、13.387、14.833、17.239、17.744、20.302、20.905、22.416、22.984、23.342、23.981、25.879、28.791 处有特征峰; 最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 10 所示。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的晶型, 其特征在于所述 2θ 值误差范围为 ± 0.2 。

12. 制备权利要求 1-11 任一项所述的 A、B1、B2、B3、C、D、E、F 或 G 晶型的制备方法, 选自如下任一方法,

方法一:

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂混合, 搅拌溶解或加热溶解,

(b) 析晶;

或, 方法二:

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂混合, 搅拌溶解或加热溶解,

(b) 加入第二溶剂, 析晶;

或, 方法三:

(a) 将化合物 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸与溶剂混合,

(b) 搅拌打浆。

13. 一种药物组合物, 含有权利要求 1-11 任一项所述的晶型或由权利要求 12 所述的方法制备得到的晶型, 和任选自药学上可接受的赋形剂。

14. 一种药物组合物的制备方法, 包括将权利要求 1-11 任一项所述的晶型或由权利要求 12 所述的方法制备得到的晶型与药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

15. 权利要求 1-11 任一项所述的晶型或由权利要求 12 所述的方法制备得到的晶型或权利要求 13 所述的组合物在制备用于治疗或预防与 GLP-1 受体相关的疾病的药物中的用途。

16. 权利要求 1-11 任一项所述的晶型或由权利要求 12 所述的方法制备得到的晶型或权利要求 13 所述的组合物在制备用于治疗或预防糖尿病的药物中的用途。

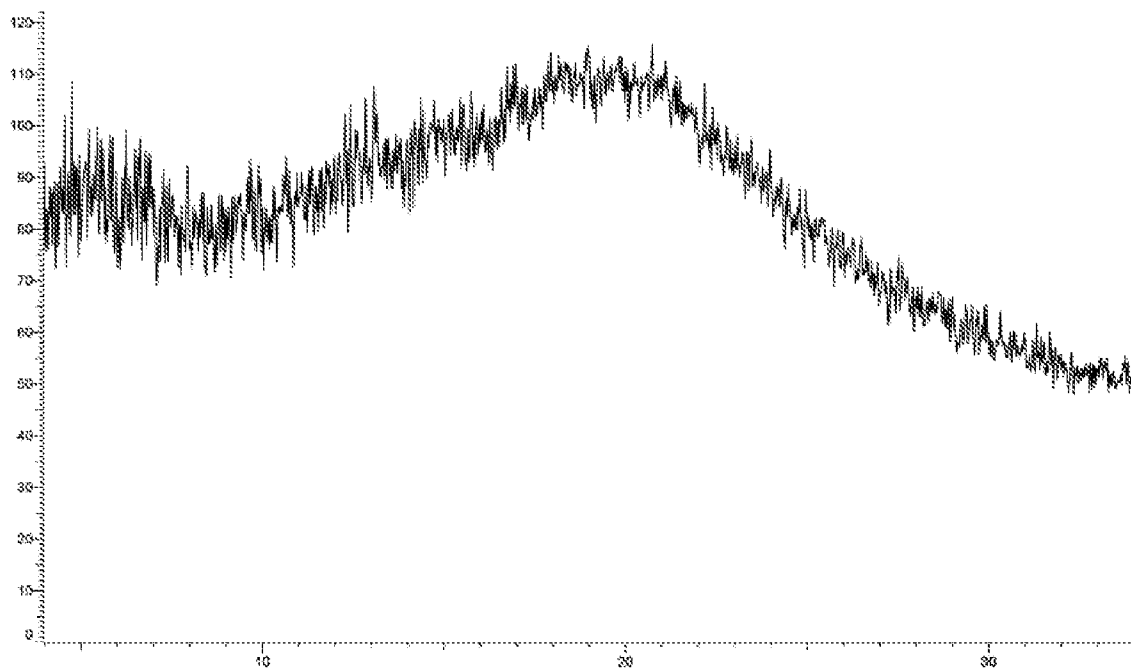


图 1

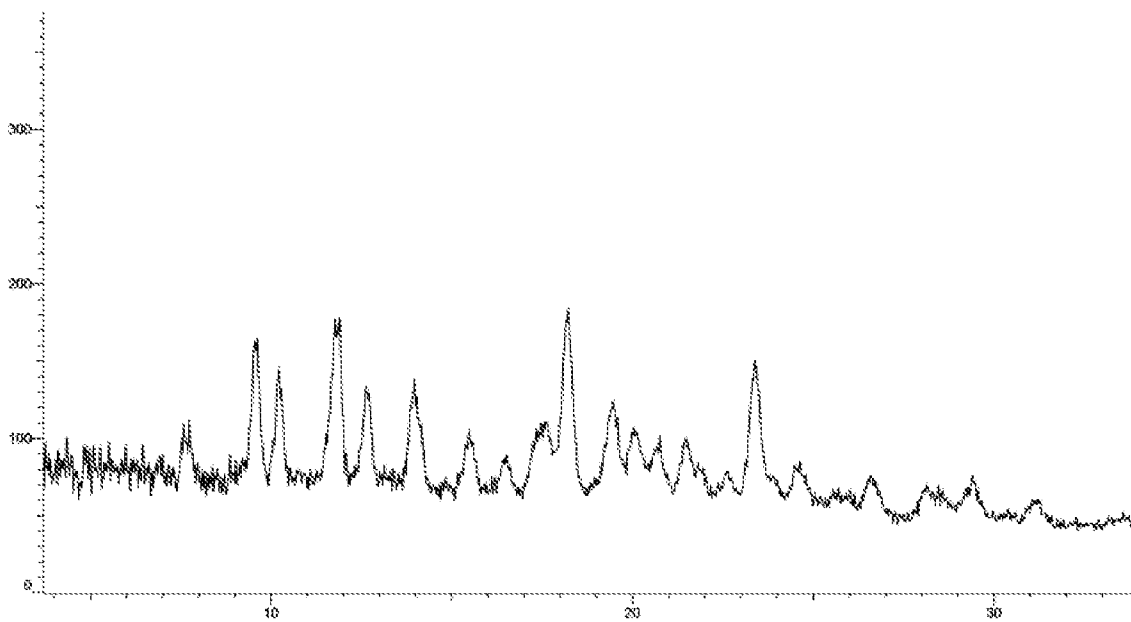


图 2

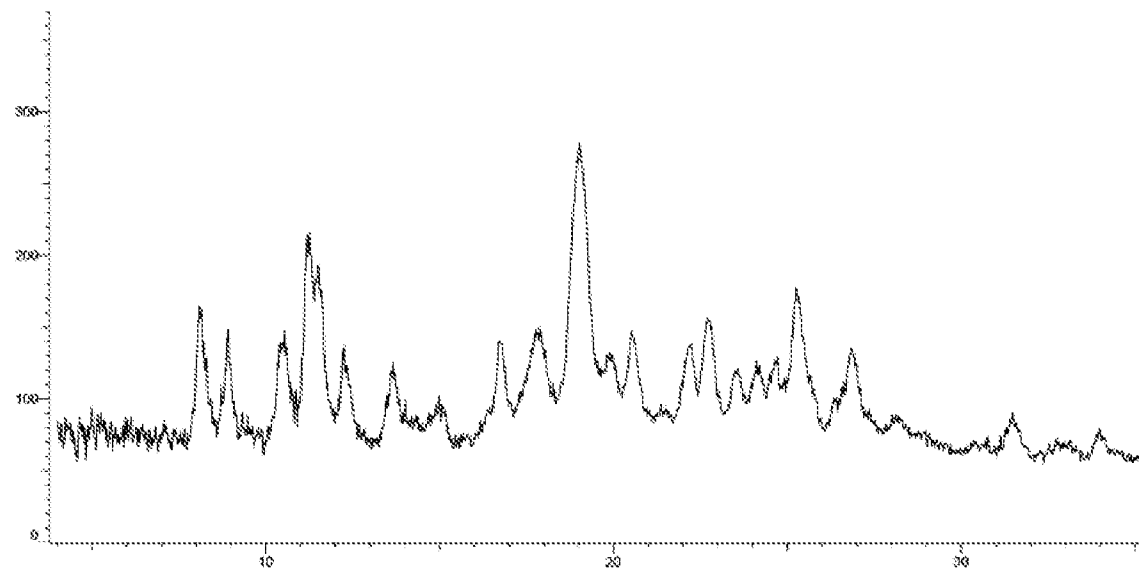


图 3

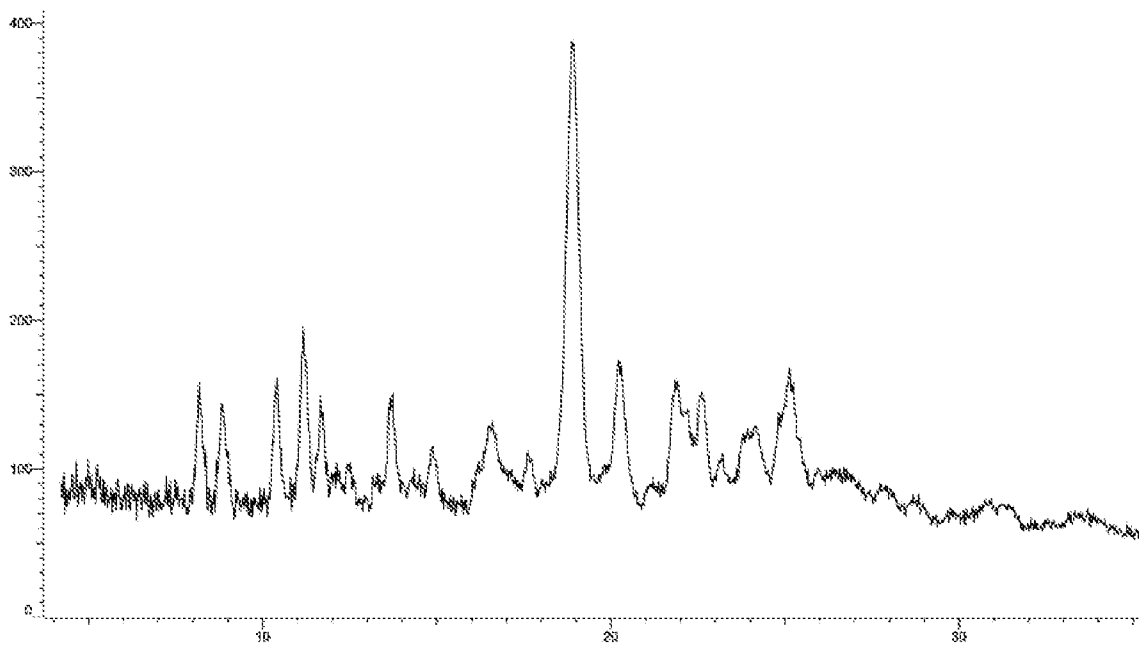


图 4

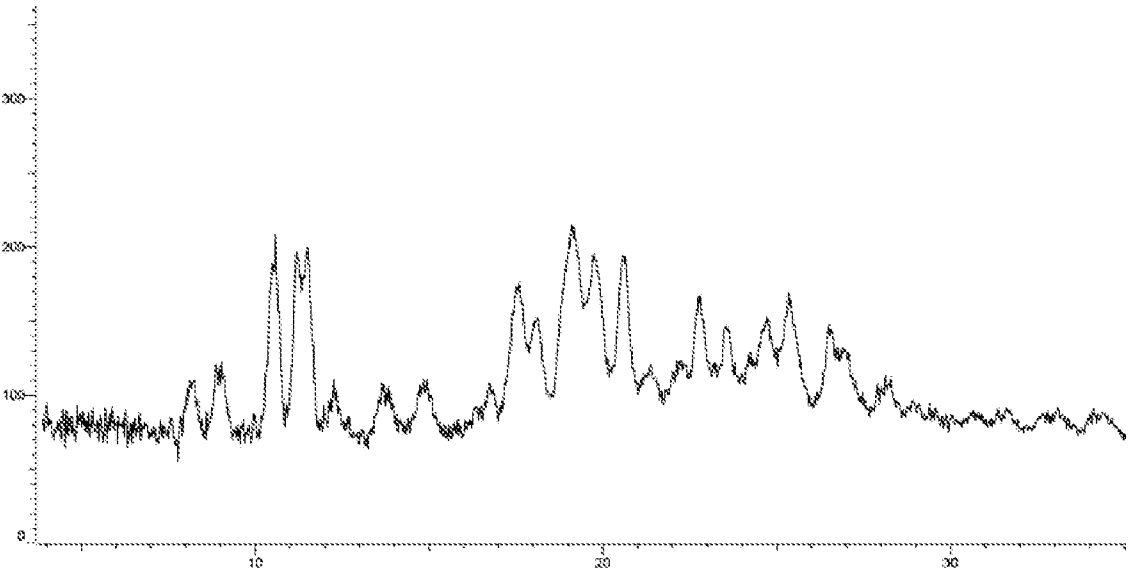


图 5

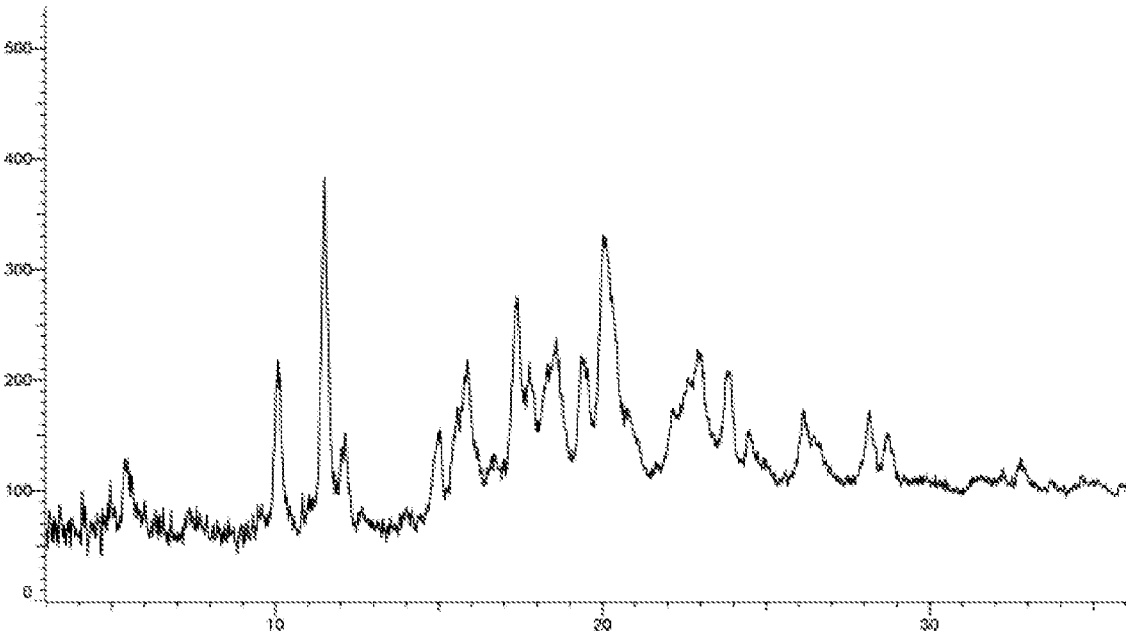


图 6

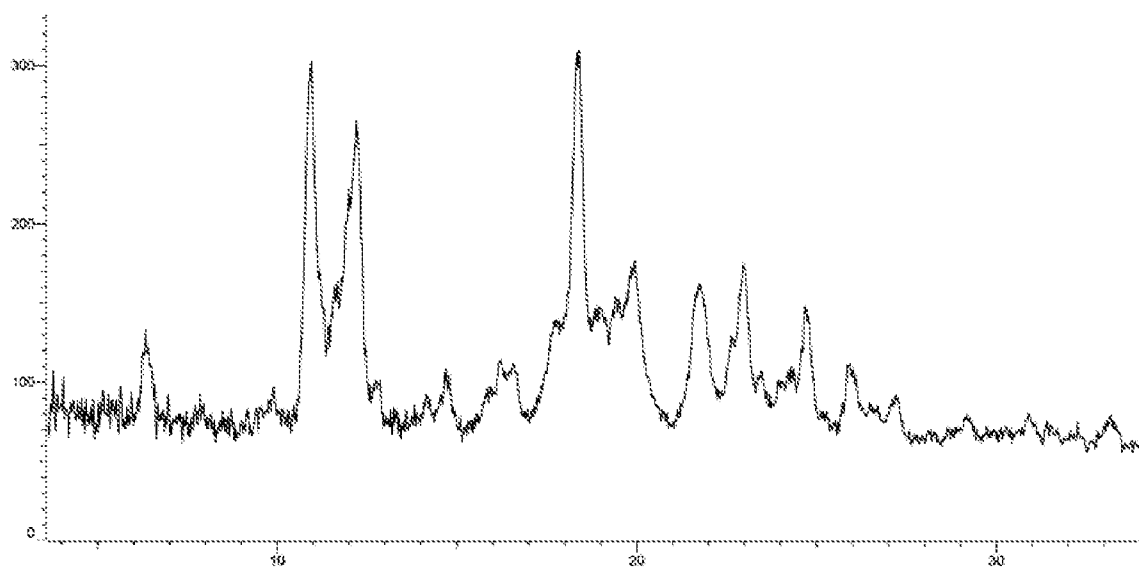


图 7

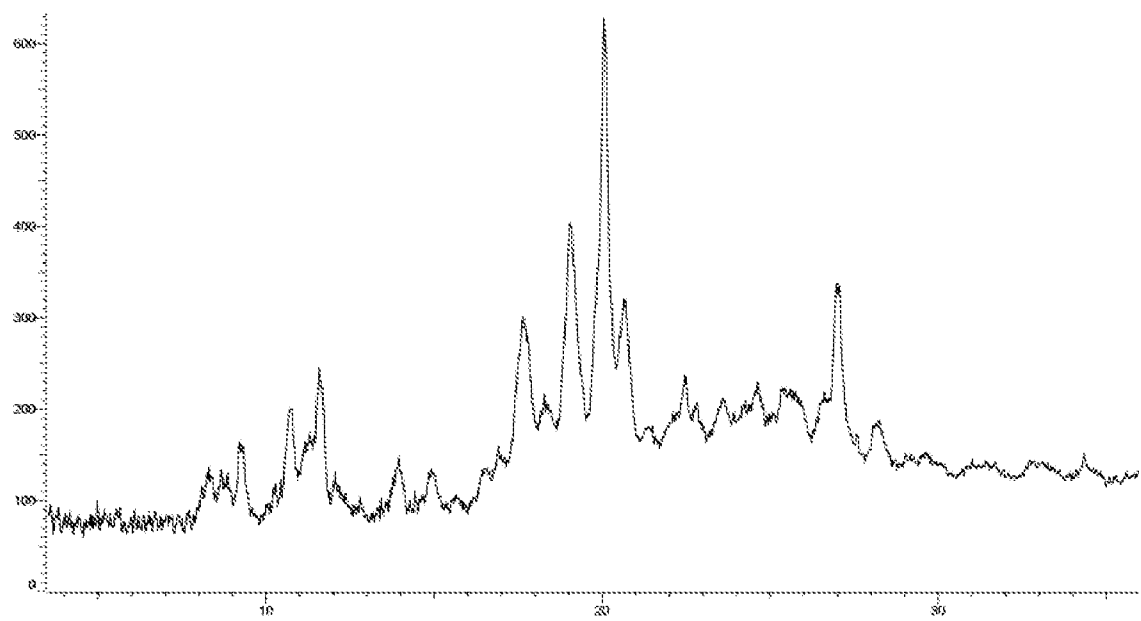


图 8

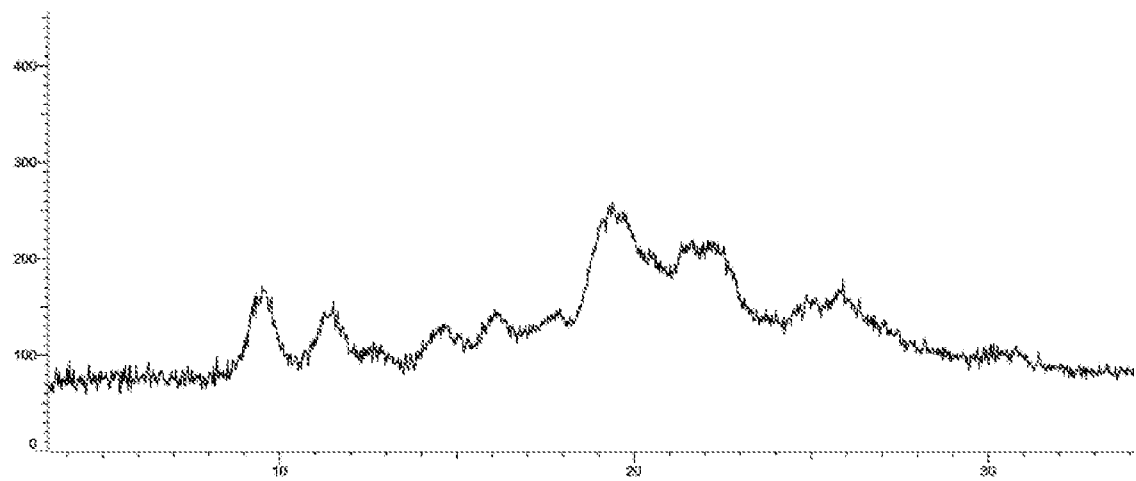


图 9

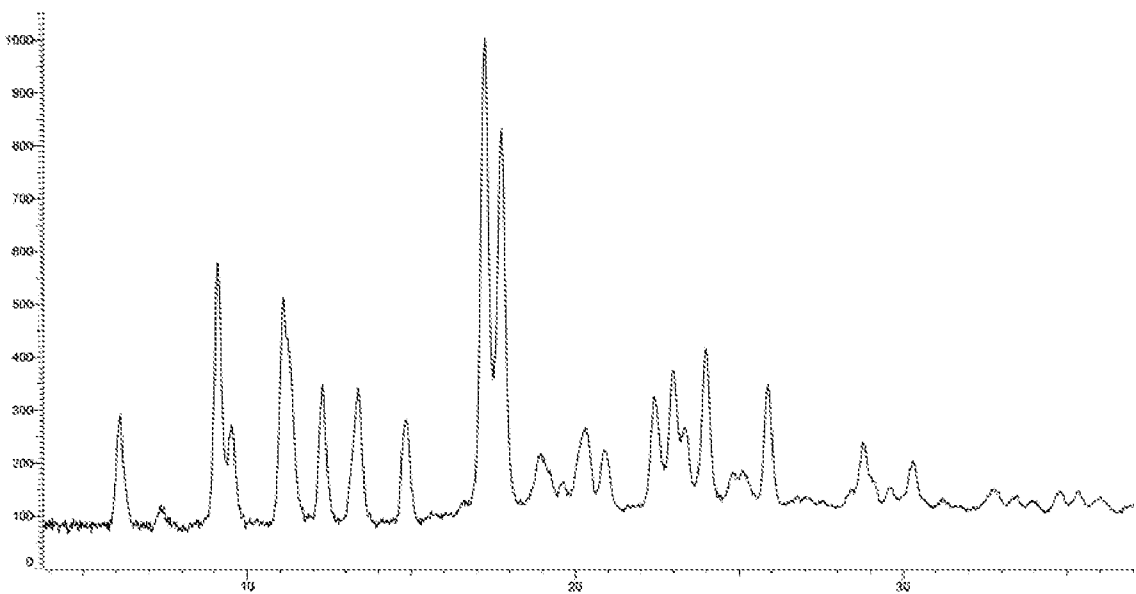


图 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/141407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D405/14(2006.01)i;A61K31/454(2006.01)i;A61P3/10(2006.01)i;A61P3/00(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)

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)

STN (REGISTRY, CAPLUS), WPI, CNPAT, CNKI, 胰高血糖素样肽, 糖尿病, 晶体, 结晶, GLP, crystal, STN中的结构式检索, structural formula search in STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 112533674 A (PFIZER INC.) 19 March 2021 (2021-03-19) abstract, claims 7-39, and description, pages 80-81	1-16
A	WO 2021196949 A1 (HANGZHOU ZHONGMEIHUADONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 October 2021 (2021-10-07) abstract, and claims 1-5	1-16
A	WO 2021242817 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC. et al.) 02 December 2021 (2021-12-02) abstract, and claims 1-37	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

06 March 2023

Date of mailing of the international search report

13 March 2023

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/141407

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112533674	A	19 March 2021	SG	11202011465	QA	30 December 2020
				US	2021163455	A1	03 June 2021
				CO	2020015305	A2	08 March 2021
				EP	3806955	A1	21 April 2021
				IL	279300	A	31 January 2021
				CU	20200099	A7	06 August 2021
				PH	12020552069	A1	31 May 2021
				UA	124371	C2	01 September 2021
				KR	20210019529	A	22 February 2021
				CR	20200612	A	20 January 2021
				US	2019382387	A1	19 December 2019
				US	10683281	B2	16 June 2020
				US	2019382388	A1	19 December 2019
				US	10676465	B2	09 June 2020
				JP	6916968	B1	11 August 2021
				JP	2021521265	A	26 August 2021
				RU	2769715	C1	05 April 2022
				ECSP	20078651	A	29 January 2021
				US	2019382384	A1	19 December 2019
				US	10934279	B2	02 March 2021
				AU	2019285491	A1	17 December 2020
				AU	2019285491	B2	11 November 2021
				NI	202000091	A	23 March 2021
				UY	38261	A	31 January 2020
				BR	112020024470	A2	02 March 2021
				WO	2019239319	A1	19 December 2019
				CL	2020003222	A1	30 April 2021
				TW	202015679	A	01 May 2020
				TWI	707683	B	21 October 2020
				MA	52882	A	21 April 2021
				PE	20211601	A1	18 August 2021
				CA	3045644	A1	13 December 2019
WO	2021196949	A1	07 October 2021	EP	4130005	A1	08 February 2023
				TW	202200594	A	01 January 2022
WO	2021242817	A1	02 December 2021	AU	2021281237	A1	19 January 2023
				TW	202210473	A	16 March 2022

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/141407

A. 主题的分类

C07D405/14 (2006.01) i; A61K31/454 (2006.01) i; A61P3/10 (2006.01) i; A61P3/00 (2006.01) i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

STN (REGISTRY, CAPLUS), WPI, CNPAT, CNKI, 胰高血糖素样肽, 糖尿病, 晶体, 结晶, GLP, crystal, STN中的结构式检索

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) 摘要, 权利要求7-39, 说明书第80-81页	1-16
A	WO 2021196949 A1 (HANGZHOU ZHONGMEIHUADONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2021年10月7日 (2021 - 10 - 07) 摘要, 权利要求1-5	1-16
A	WO 2021242817 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC., 等) 2021年12月2日 (2021 - 12 - 02) 摘要, 权利要求1-37	1-16

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“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)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“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

“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

“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

“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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2023年3月6日

国际检索报告邮寄日期

2023年3月13日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10)62019451

授权官员

原悦

电话号码 (+86) 010-53962235

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/141407

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)
CN	112533674	A	2021年3月19日	SG	11202011465	QA	2020年12月30日
				US	2021163455	A1	2021年6月3日
				CO	2020015305	A2	2021年3月8日
				EP	3806955	A1	2021年4月21日
				IL	279300	A	2021年1月31日
				CU	20200099	A7	2021年8月6日
				PH	12020552069	A1	2021年5月31日
				UA	124371	C2	2021年9月1日
				KR	20210019529	A	2021年2月22日
				CR	20200612	A	2021年1月20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
				JP	6916968	B1	2021年8月11日
				JP	2021521265	A	2021年8月26日
				RU	2769715	C1	2022年4月5日
				ECSP	20078651	A	2021年1月29日
				US	2019382384	A1	2019年12月19日
				US	10934279	B2	2021年3月2日
				AU	2019285491	A1	2020年12月17日
				AU	2019285491	B2	2021年11月11日
				NI	202000091	A	2021年3月23日
				UY	38261	A	2020年1月31日
				BR	112020024470	A2	2021年3月2日
				WO	2019239319	A1	2019年12月19日
				CL	2020003222	A1	2021年4月30日
				TW	202015679	A	2020年5月1日
				TWI	707683	B	2020年10月21日
				MA	52882	A	2021年4月21日
				PE	20211601	A1	2021年8月18日
				CA	3045644	A1	2019年12月13日
WO	2021196949	A1	2021年10月7日	EP	4130005	A1	2023年2月8日
				TW	202200594	A	2022年1月1日
WO	2021242817	A1	2021年12月2日	AU	2021281237	A1	2023年1月19日
				TW	202210473	A	2022年3月16日