



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 116710446 B

(45) 授权公告日 2024.10.18

(21) 申请号 202180082321.9

A61P 25/00 (2006.01)

(22) 申请日 2021.10.13

A61P 13/12 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 3/04 (2006.01)

申请公布号 CN 116710446 A

A61P 3/06 (2006.01)

(43) 申请公布日 2023.09.05

A61P 1/16 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 35/00 (2006.01)

PCT/CN2020/120814 2020.10.14 CN

A61P 9/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 9/10 (2006.01)

2023.06.07

A61P 9/12 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 9/04 (2006.01)

PCT/CN2021/123387 2021.10.13

A61P 3/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 19/02 (2006.01)

W02022/078352 EN 2022.04.21

A61P 19/10 (2006.01)

(73) 专利权人 上海齐鲁锐格医药研发有限公司

A61P 11/00 (2006.01)

地址 201210 中国(上海)自由贸易试验区

A61P 19/06 (2006.01)

张江1206号10幢

A61P 27/12 (2006.01)

(72) 发明人 钟文革 郭巍 Z·J·李 姜夏伟

A61P 15/10 (2006.01)

陈鹏源

A61P 17/06 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

A61P 1/04 (2006.01)

11105

A61P 1/00 (2006.01)

专利代理人 张文辉

A61P 29/00 (2006.01)

(51) Int.Cl.

A61P 25/30 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

## (56) 对比文件

A61P 3/10 (2006.01)

CN 106109469 A, 2016.11.16

A61P 5/50 (2006.01)

WO 2019239371 A1, 2019.12.19

(54) 发明名称

审查员 彭诚诚

GLP-1R激动剂的晶型及其用途

权利要求书3页 说明书25页 附图10页

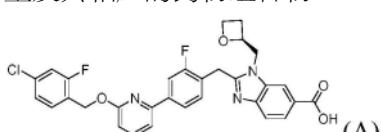
(57) 摘要

公开了由以下结构式表示的化合物(A)的晶型及其相应的药物组合物。质和物理测量表征。还公开了制备特定晶型的方法。本公开还提供治疗或预防受试者中的疾病或状况的方法,所述疾病或状况例如2型糖尿病、前驱糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎和心血管疾病。

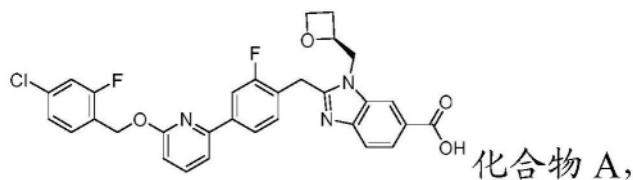
CN 116710446 B

公开了由以下结构式表示的化合物(A)的晶型及其相应的药物组合物。

晶型通过各种性



1. 化合物A的晶型I,



其特征在于包含 $2\theta$ 为 $4.9^\circ$ 、 $11.4^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $12.7^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $18.3^\circ$ 和 $21.5^\circ \pm 0.2$ 处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。

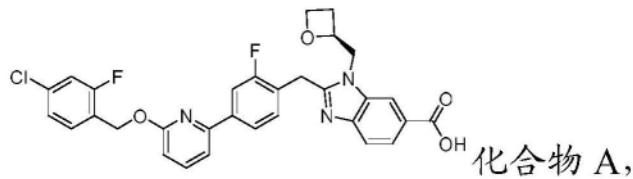
2. 权利要求1所述的晶型I, 其中所述X射线粉末衍射图进一步包含 $2\theta$ 为 $15.8^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 和 $23.0^\circ \pm 0.2$ 处的一个或多个峰。

3. 权利要求1所述的晶型I, 其中所述X射线粉末衍射图包含 $2\theta$ 为 $4.9^\circ$ 、 $11.4^\circ$ 、 $11.8^\circ$ 、 $12.7^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $18.3^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 和 $23.0^\circ \pm 0.2$ 处的峰。

4. 权利要求1-3中任一项所述的晶型I, 其特征在于 $200 \pm 3^\circ\text{C}$ 的差示扫描量热计(DSC)峰相变温度。

5. 权利要求1-3中任一项所述的晶型I, 其中至少90重量%的化合物A为晶型I。

6. 化合物A的晶型II,



其特征在于包含 $2\theta$ 为 $4.9^\circ$ 、 $11.4^\circ$ 、 $12.0^\circ$ 、 $12.9^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 和 $20.4^\circ \pm 0.2$ 处的峰的X射线粉末衍射图。

7. 权利要求6所述的晶型II, 其中所述X射线粉末衍射图不包含 $2\theta$ 为 $18.1^\circ$ 和/或 $21.5^\circ \pm 0.2$ 处的峰。

8. 权利要求6所述的晶型II, 其中所述X射线粉末衍射图进一步包含 $2\theta$ 为 $7.7^\circ$ 和 $25.9^\circ \pm 0.2$ 处的一个或多个峰。

9. 权利要求6所述的晶型II, 其特征在于包含 $2\theta$ 为 $4.9^\circ$ 、 $7.7^\circ$ 、 $11.4^\circ$ 、 $12.0^\circ$ 、 $12.9^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $20.4^\circ$ 和 $25.9^\circ \pm 0.2$ 处的峰的X射线粉末衍射图。

10. 权利要求6-9中任一项所述的晶型II, 其特征在于 $205 \pm 3^\circ\text{C}$ 的差示扫描量热计(DSC)峰相变温度。

11. 权利要求6-9中任一项所述的晶型II, 其中至少90重量%的化合物A为晶型II。

12. 化合物A的晶型III,



其特征在于包含 $2\theta$ 为 $9.8^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $14.2^\circ$ 、 $17.3^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $24.7^\circ$ 、和 $27.7^\circ \pm 0.2$ 处的峰的X射线粉末衍射图。

13. 权利要求12所述的晶型III, 其中所述晶型III特征在于包含 $2\theta$ 为 $9.8^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、

13.3°、14.2°、17.3°、18.1°、24.7°、26.3°和27.7°±0.2处的峰的X射线粉末衍射图。

14. 权利要求12-13中任一项所述的晶型III,其特征在于204±3℃的差示扫描量热计(DSC)峰相变温度。

15. 权利要求12-13中任一项所述的晶型III,其中所述晶型III是水合物。

16. 权利要求12-13中任一项所述的晶型III,其中至少90重量%的化合物A为晶型III。

17. 药物组合物,其包含权利要求1-16中任一项所述的化合物A的晶型和药学上可接受的载体。

18. 治疗有效量的权利要求1-16中任一项所述的化合物A的晶型或化合物A的晶型的药物组合物在制备GLP-1R激动剂药物中的用途,所述药物用于在有此需要的受试者中治疗疾病或状况,其中所述疾病或状况是饮食异常、代谢综合征、皮肤和结缔组织病症或认知受损,所述饮食异常为暴食综合征、神经性贪食症及综合征型肥胖症。

19. 治疗有效量的权利要求1-16中任一项所述的化合物A的晶型或化合物A的晶型的药物组合物在制备GLP-1R激动剂药物中的用途,所述药物用于在有此需要的受试者中治疗疾病或状况,其中所述疾病或状况是肥胖症、经前综合征、葡萄糖代谢受损、短肠综合征、克罗恩病、肠易激综合征或多囊卵巢综合征。

20. 治疗有效量的权利要求1-16中任一项所述的化合物A的晶型或化合物A的晶型的药物组合物在制备GLP-1R激动剂药物中的用途,所述药物用于在有此需要的受试者中治疗疾病或状况,其中所述疾病或状况是I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病前期、成人隐匿性自身免疫性糖尿病、营养不良相关糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抵抗、损伤的葡萄糖耐受性、糖尿病性神经病、肾疾病、糖尿病性视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪囤积、睡眠呼吸暂停、使用其它药剂引起的体重增加、对糖的过度渴求、血脂异常、高胰岛素血症、非酒精性脂肪性肝病、纤维化、肝硬化、肝细胞癌、外周血管疾病、高血压、内皮功能障碍、中风、创伤性脑损伤、间歇性跛行、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、骨质疏松症、帕金森病、左心室肥大、黄斑变性、白内障、短暂性缺血性发作、血管再狭窄、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍、银屑病、足溃疡、高apo B脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、炎症性肠病、药物滥用成瘾或酒精成瘾。

21. 治疗有效量的权利要求1-16中任一项所述的化合物A的晶型或化合物A的晶型的药物组合物在制备GLP-1R激动剂药物中的用途,所述药物用于在有此需要的受试者中治疗疾病或状况,其中所述疾病或状况是Ib型糖尿病、早发性II型糖尿病、青年发作性非典型糖尿病、青年成年型糖尿病、肝胰岛素抵抗、糖尿病性肾病、非酒精性脂肪性肝炎、冠状动脉疾病、血管顺应性受损、充血性心力衰竭、心肌梗塞、出血性中风、缺血性中风、肺动脉高血压、血管成形术后的再狭窄、餐后脂血症、外周动脉疾病、肾小球硬化、慢性肾衰竭、心绞痛、血栓形成、空腹血糖受损状况或结肠炎。

22. 治疗有效量的权利要求1-16中任一项所述的化合物A的晶型或化合物A的晶型的药物组合物在制备GLP-1R激动剂药物中的用途,所述药物用于在有此需要的受试者中治疗疾病或状况,其中所述疾病或状况是动脉粥样硬化、X综合征或溃疡性结肠炎。

23. 权利要求20所述的用途,其中所述疾病是I型糖尿病。

24. 权利要求20所述的用途,其中所述疾病是II型糖尿病。

25. 权利要求19所述的用途,其中所述疾病是肥胖症。

26. 权利要求20所述的用途,其中所述疾病是阿尔茨海默病。
27. 权利要求20所述的用途,其中所述疾病是帕金森病。
28. 权利要求20所述的用途,其中所述疾病是高血糖症。
29. 权利要求20所述的用途,其中所述疾病是非酒精性脂肪肝病。
30. 权利要求21所述的用途,其中所述疾病是非酒精性脂肪性肝炎。
31. 治疗有效量的权利要求1-16中任一项所述的化合物A的晶型或化合物A的晶型的药物组合物在制备GLP-1R激动剂药物中的用途,所述药物用于在有此需要的受试者中治疗疾病或状况,其中所述疾病或状况是心血管疾病。

## GLP-1R激动剂的晶型及其用途

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年10月14日提交的国际专利申请号PCT/CN2020/120814的优先权权益。上述申请的全部内容通过引用并入本文。

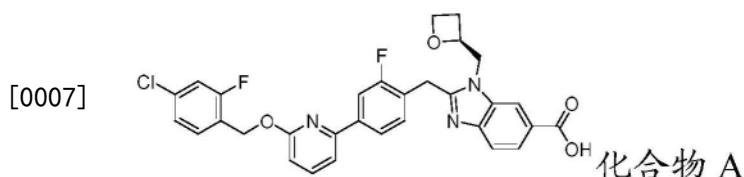
### 背景技术

[0003] GLP-1是一种30氨基酸长的肠降血糖素激素,由肠中的L细胞响应食物的摄入而分泌。GLP-1已显示以生理和葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌,减少胰高血糖素分泌,抑制胃排空,降低食欲,并刺激 $\beta$ 细胞增殖。在非临床实验中,GLP-1通过刺激对葡萄糖依赖性胰岛素分泌重要的基因的转录和通过促进 $\beta$ 细胞新生来促进持续的 $\beta$ 细胞能力(Meier et al., Biodrugs. 17 (2): 93-102, 2013)。

[0004] 在健康个体中,GLP-1通过刺激胰腺的葡萄糖依赖性胰岛素分泌,导致外周葡萄糖吸收增加,从而在调节餐后血糖水平中起重要作用。GLP-1还抑制胰高血糖素分泌,导致肝葡萄糖输出减少。此外,GLP-1延迟胃排空并且减慢小肠运动,从而延迟食物吸收。在患有T2DM的人中,GLP-1的正常餐后升高不存在或降低(Vilsboll et al., Diabetes. 50:609-613, 2001)。

[0005] Hoist (Physiol. Rev. 87:1409, 2007) 和Meier (Nat. Rev. Endocrinol. 8:728, 2012) 描述了GLP-1受体激动剂,例如GLP-1、利拉鲁肽(liraglutide)和exendin-4,具有3种主要的药理学活性,通过降低空腹和餐后血糖(FPG和PPG)来改善T2DM患者中的血糖控制:(i) 增加葡萄糖依赖性胰岛素分泌(改善的第一和第二阶段),(ii) 高血糖状况下胰高血糖素抑制活性,(iii) 胃排空速率的延迟,从而导致膳食来源的葡萄糖的延迟吸收。

[0006] 国际专利申请号PCT/CN2020/084203公开了高效的GLP-1激动剂,其全部教导通过引用并入本文。其中公开的一种激动剂(本文称为“化合物A”)的结构如下所示:



[0008] 化合物A的化学名称为(S)-2-(4-((4-氯-2-氟苯基)氧基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-1-(氧杂环丁-2基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

[0009] 药学活性剂(例如化合物A)的成功开发通常需要鉴定固体形式,所述固体形式具有使得能够在合成后容易地分离和纯化的性质,适合于大规模生产,能够在最小的水吸收、分解或转化为其它固体形式的情况下以延长的时间段储存,适于配制并且在施用于受试者后能够容易地吸收(例如,可溶于水和胃液)。

### 发明内容

[0010] 现在还发现化合物A游离酸的三种新晶型,其可在明确定义的条件下获得以提供所需的晶型(参见实施例2和5-7)。这四种形式具有高熔点。其中,化合物A游离酸的晶型I是

轻微吸湿的，并且在60°C/加盖和40°C/75%RH(开放)下物理和化学稳定12天，

[0011] 在一方面，本公开提供化合物A游离酸的晶型I。

[0012] 在另一方面，本公开提供化合物A游离酸的晶型II。

[0013] 在另一方面，本公开提供化合物A游离酸的晶型III。

[0014] 在另一方面，本公开提供化合物A游离酸的晶型IV。

[0015] 在另一个方面，本公开提供了药物组合物，其包含化合物A游离酸的晶型I(或化合物A游离酸的晶型II或化合物A游离酸的晶型III)和药学上可接受的载体。

[0016] 本公开提供了治疗心血管代谢疾病和相关疾病的方法，将治疗有效量的本文公开的晶型(晶型I、II、III或IV)或相应的药物组合物施用于需要这种治疗的受试者。

[0017] 本公开还提供了本公开的晶型(晶型I、II、III或IV)或包含其的其药物组合物在本公开上述的任何方法中的用途。在一个实施方案中，提供了本公开的晶型(晶型I、II、III或IV)或包含其的其药物组合物，其用于本文所述的本公开的任何方法中。在另一个实施方案中，提供了本公开的晶型(晶型I、II、III或IV)或包含其的其药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于本公开所述的任何方法。

[0018] 本公开还提供制备化合物A及其晶型(形式I、II、III或IV)的方法。

[0019] 应当理解，本公开的任何实施方案，包含仅在实施例或权利要求中，或者仅在说明书的一个部分中描述的那些，可以与本公开的一个或多个其他实施方案组合，其程度使得这样的组合没有明确被放弃或是不适当的。

## 附图说明

[0020] 图1显示化合物A游离酸的晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)图(pattern)。

[0021] 图2显示化合物A游离酸的晶型I的热重分析(TGA)热谱图(thermogram)和差示扫描量热分析(DSC)热谱图。

[0022] 图3显示化合物A游离酸的晶型I的动态蒸气吸附(Dynamic Vapor Sorption,DVS)结果。

[0023] 图4显示化合物A游离酸的晶型II的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0024] 图5显示化合物A游离酸的晶型II的热重分析(TGA)热谱图和差示扫描量热分析(DSC)热谱图。

[0025] 图6显示化合物A游离酸的晶型III的X-射线粉末衍射(XRPD)图。

[0026] 图7显示化合物A游离酸的晶型III的热重分析(TGA)热谱图和差示扫描量热分析(DSC)热谱图。

[0027] 图8显示化合物A游离酸的晶型IV的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0028] 图9显示化合物A游离酸的晶型IV的差示扫描量热分析(DSC)热谱图。

[0029] 图10显示化合物A游离酸的晶型IV的热重分析(TGA)热谱图。

## 具体实施方式

[0030] 本公开涉及化合物A游离酸的新晶型。

[0031] “水合形式”是指化合物A游离酸的晶型，其中水与化合物(A)游离酸以化学计量比(例如化合物A:水的摩尔比为1:1、1:1.5或1:2)结合作为固体或晶体的整体部分。“未水合

形式”是指如下的形式,其在水与化合物A的游离酸之间没有化学计量比,并且水基本上不(例如,通过Karl Fischer分析,小于10重量%)在固体形式中存在。本公开内容中公开的新固体形式包含水合形式和未水合形式。

[0032] 如本文所用,“晶体”是指具有晶体结构的固体,其中单个分子具有高度均一的规则三维构造。

[0033] 所公开的结晶化合物A游离酸可以是单晶型的晶体或不同单晶型的晶体的混合物。单晶型是指化合物A游离酸是单晶或多个晶体,其中每个晶体具有相同的晶型。

[0034] 对于本文公开的化合物A游离酸的晶型,至少特定重量百分比的化合物A游离酸为单晶型。具体的重量百分比包含85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%,或者按重量计70% - 75%、75% - 80%、80% - 85%、85% - 90%、90% - 95%、95% - 100%、70 - 80%、80 - 90%、90 - 100%的重量百分比的化合物A游离酸为单晶型。应理解,这些值和范围之间的所有值和范围都意味着被本公开所涵盖。

[0035] 当将结晶化合物A游离酸定义为化合物A游离酸的一种特定晶型的特定百分比时,剩余部分由无定形形式和/或不同于一种或多种规定的特定晶型的晶型构成。单晶型的实例包含化合物A游离酸的I型、化合物A游离酸的II型、化合物A游离酸III型和化合物A游离酸IV型,其通过本文所讨论的一种或多种性质表征。

[0036] 化合物A具有手性中心。本文公开的化合物A游离酸的晶型,相对于其它立体异构体(即立体异构体的重量与所有立体异构体的重量的比),具有至少80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%的纯度。

[0037] 化合物A游离酸晶型I的表征

[0038] 在一个实施方案中,1:1化合物A游离酸是单晶型I型,其通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图包含在 $2\theta$ 为11.4°、12.7°、18.1°和18.3°±0.2处的峰。在另一个实施方案中,I型通过X-射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图进一步包含在 $2\theta$ 为4.9°、11.8°和21.5°±0.2处的一个或多个峰。在另一个实施方案中,I型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图进一步包含在 $2\theta$ 为15.8°、18.8°和23.0°±0.2处的一个或多个峰。在另一个实施方案中,I型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图包含在 $2\theta$ 为4.9°、11.4°、11.8°、12.7°、15.8°、18.1°、18.3°、18.8°、21.5°和23.0°±0.2处的峰。在另一个实施方案中,I型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图与图1基本上类似。

[0039] 在另一个实施方案中,化合物A游离酸的I型通过200±3°C(例如199.7°C)的差示扫描量热计(DSC)峰相变温度表征。

[0040] 化合物A游离酸晶型II的表征

[0041] 在一个实施方案中,化合物A游离酸是单晶型II型,其通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图包含在 $2\theta$ 为11.4°、12.0°、12.9°、18.6°和20.4°处的峰。在另一个实施方案中,II型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图进一步包含在 $2\theta$ 为25.9°±0.2处的峰。在另一个实施方案中,II型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图进一步包含在 $2\theta$ 为4.9°、7.7°、15.8°和25.9°±0.2处的一个或多个峰。在另一个实施方案中,II型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图包含在 $2\theta$ 为4.9°、7.7°、

11.4°、12.0°、12.9°、15.8°、18.6°、20.4°和25.9°处的峰。在另一个实施方案中,II型通过X射线粉末衍射图表征,其中X射线粉末衍射图不包含在2θ为18.1°±0.2处的峰。在另一个实施方案中,II型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图不包含在2θ为21.5°±0.2处的峰。在另一个实施方案中,II型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图与图4基本上类似。

[0042] 在另一个实施方案中,化合物A游离酸的II型通过205±3°C(例如204.6°C)的差示扫描量热计(DSC)峰相变温度表征。

[0043] 化合物A游离酸晶型III的表征

[0044] 在一个实施方案中,化合物A游离酸是单晶型III型,其通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图包含在2θ为9.8°、13.3°、17.3°和18.1°处的峰。在另一个实施方案中,III型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图进一步包含在2θ为11.7°、14.2°、24.7°、26.3和27.7°±0.2处的一个或多个峰。在另一个实施方案中,III型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图包含在2θ为9.8°、11.7°、13.3°、14.2°、17.3°、18.1°、24.7°、26.3°和27.7°处的峰。在另一个实施方案中,III型是水合物。化合物A:水的摩尔比为1:1和1:2之间,例如1:1.5。在另一个实施方案中,III型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图与图6基本上类似。

[0045] 在另一个实施方案中,化合物A游离酸的III型通过204±3°C(例如204.4°C)的差示扫描量热计(DSC)峰相变温度表征。

[0046] 化合物A游离酸晶型IV的表征

[0047] 在一个实施方案中,化合物A游离酸是单晶型IV型,其通过X-射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图包含在2θ为10.8°、11.8°、13.2°、17.8°、18.6°和19.7°处的峰。在另一个实施方案中,IV型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图进一步包含在2θ为10.8°、11.8°、13.2°、17.8°、18.6°、19.7°、22.9°和26.6°±0.2处的一个或多个峰。在另一个实施方案中,IV型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图包含在2θ为10.8°、11.8°、13.2°、17.8°、18.6°、19.7°、22.9°、26.6°、28.2°和28.4°处的峰。在另一个实施方案中,IV型是脱水物(anhydride)。在另一个实施方案中,IV型通过X射线粉末衍射图表征,所述X射线粉末衍射图与图8基本上类似。

[0048] 在另一个实施方案中,化合物A游离酸的IV型通过差示扫描量热计(DSC)峰相变温度196±3°C(例如196.8°C)表征。

[0049] 在晶体学领域中众所周知的是,对于任何给定的晶型,由于诸如温度变化、样品位移和内标的存在或不存在等因素,角峰位置可以略有变化。在本公开中,角峰位置的可变性在2θ为±0.2。此外,由于在XRPD分析的样品制备中微晶尺寸和非随机微晶取向的差异,给定晶型的相对峰强度可以变化。本领域公知的是,这种可变性将解释上述因素,而不妨碍晶型的明确鉴定。

[0050] 药物组合物

[0051] 在另一个实施方案中,本文公开了药物组合物。这种药物组合物包含本文所述的化合物A游离酸的晶型和药学上可接受的载体。也可以存在其它药理学活性物质。

[0052] 如本文所用,“药学上可接受的载体”包含任何和所有生理上相容的溶剂、分散介质、包衣材料、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。药学上可接受的载体的实例

包含水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、右旋糖、甘油、乙醇等及其组合中的一种或多种，并且组合物中可以包含等渗剂，例如糖、氯化钠或多元醇诸如甘露醇或山梨醇。药学上可接受的物质，如润湿剂或少量的辅助物质，诸如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂，其增强抗体或抗体部分的保存期限或有效性。

[0053] 本公开的组合物可以是多种形式。这些包含例如液体、半固体和固体剂型，诸如液体溶液（例如，可注射和可输注溶液）、分散剂或悬浮剂、片剂、丸剂、粉剂、脂质体和栓剂。形式取决于意图的施用方式和治疗应用。

[0054] 典型的组合物是可注射或可输注的溶液的形式，诸如类似于那些通常用于用抗体的人被动免疫的组合物。一种施用方式是胃肠外（例如静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内）。在另一个实施方案中，通过静脉内输注或注射施用抗体。在另一个实施方案中，通过肌肉内或皮下注射施用抗体。

[0055] 固体剂型的口服施用可以例如以离散单位存在，诸如硬或软胶囊、丸剂、扁囊剂、锭剂（lozenge）或片剂，各自含有预定量的至少一种本公开的化合物。在另一个实施方案中，口服施用可以以粉末或颗粒形式。在另一个实施方案中，口服剂型是舌下的，例如，诸如锭剂。在这种固体剂型中，上述任何一个式的化合物通常与一种或多种佐剂组合。这样的胶囊或片剂可以含有控释制剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包含缓冲剂或可以用肠溶包衣制备。

[0056] 在另一个实施方案中，口服施用可以是液体剂型。用于口服施用的液体剂型包含例如药学上可接受的乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆剂和酏剂，其含有本领域常用的惰性稀释剂（例如水）。这样的组合物还可以包含佐剂，例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、调味剂（例如甜味剂）和/或香味剂。

[0057] 在另一个实施方案中，本公开包含胃肠外剂型。

[0058] “胃肠外施用”包含例如皮下注射、静脉内注射、腹膜内、肌肉内注射、胸骨内注射和输注。可注射制剂（即无菌可注射水性或油性悬浮液）可根据已知的，使用合适的分散剂、润湿剂和/或悬浮剂来配制。

[0059] 在另一个实施方案中，本公开包含局部剂型。

[0060] “局部施用”包含，例如，经皮施用，如通过经皮贴片或离子电渗装置，眼内施用，或鼻内或吸入施用。用于局部施用的组合物还包含例如局部凝胶、喷雾、软膏和乳膏。局部制剂可以包含增强活性成分通过皮肤或其它受影响区域的吸收或渗透的化合物。当本公开的化合物通过经皮装置施用时，将使用储库（reservoir）和多孔膜类型或固体基质种类的贴片来完成施用。用于此目的的典型制剂包含凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、乳膏、软膏、粉化粉末（dusting powder）、敷料、泡沫、膜、皮肤贴剂、速溶片、植入物、海绵、纤维、绷带和微乳液。也可以使用脂质体。典型的载体包含醇、水、矿物油、液体凡士林、白凡士林、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可以掺入渗透增强剂-参见例如Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci., 88:955-958, 1999。

[0061] 适用于眼的局部施用的制剂包含例如滴眼剂，其中本公开的化合物溶于或悬浮于合适的载体中。适用于眼或耳施用的典型制剂可以是在等渗的、pH调节的无菌盐水中微粉化悬浮液或溶液的滴剂形式。适用于眼和耳施用的其它制剂包含软膏、生物可降解（即可吸收的凝胶海绵、胶原）和非生物可降解的（即硅酮）植入物、速溶片、透镜（lenses）以及微粒

或囊系统,诸如niosomes或脂质体。聚合物如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸,纤维素聚合物如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素,或杂多糖聚合物如gelan胶,可以与防腐剂如苯扎氯铵共同掺入。这样的制剂也可以通过离子电渗疗法递送。

[0062] 对于鼻内施用或通过吸入施用,本公开的化合物可方便地以溶液或悬浮液的形式递送,通过使用合适的推进剂,从由患者挤压或泵送的泵喷雾容器中,或者作为气溶胶喷雾呈现,从加压容器或喷雾器中递送。适于鼻内施用的制剂通常以干粉形式(单独,作为混合物,例如,与乳糖的干混物,或作为混合组分颗粒,例如,与磷脂如磷脂酰胆碱混合)从干粉吸入器施用,或作为气溶胶喷雾从加压容器、泵、喷剂(spray)、雾化器(优选使用电流体动力学的雾化器以产生细小喷雾)或喷雾器(nebulizer),通过使用或不使用合适的推进剂如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷施用。对于鼻内使用,粉末可包含生物粘附剂,例如壳聚糖或环糊精。

[0063] 在另一个实施方案中,本公开包含直肠剂型。这种直肠剂型可以是例如栓剂的形式。可可油是一种传统的栓剂基质,但也可以酌情使用各种替代品。

[0064] 也可以使用制药领域已知的其它载体材料和施用方式。本公开的药物组合物可以通过任何众所周知的药学技术来制备,例如有效的制剂和施用程序。

[0065] 关于有效制剂和施用程序的上述考虑是本领域公知的,并且描述于标准教科书中。药物制剂在以下中讨论,例如Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients(第3版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999。

#### [0066] 治疗方法

[0067] “受试者”是哺乳动物,优选是人类,但也可以是需要兽医治疗的动物,例如伴侣动物(例如狗、猫等)、农场动物(例如牛、绵羊、猪、马等)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0068] 用有效量的本公开的化合物对受试者的“治疗”方案可以由单次施用组成,或者包含一系列的应用。治疗期的长度取决于各种因素,诸如疾病的严重程度、受试者的年龄、本公开化合物的浓度和活性,或其组合。还应当理解,用于治疗或预防的化合物的有效剂量可以在特定治疗或预防方案的过程中增加或减少。通过本领域已知的标准诊断测定,可以产生剂量变化并变得明显。在某些情况下,可能需要长期施用。

[0069] 在一个方面,本公开提供了如本文所述的化合物A游离酸的晶型,其用于预防和/或治疗例如本文所讨论的心血管代谢疾病和相关疾病,包含T2DM、前驱糖尿病、NASH和心血管疾病。

[0070] 在另一方面,本公开提供了在需要这种预防和/或治疗的受试者中治疗疾病或状况的方法,对于所述疾病或状况,指示GLP-1R激动剂,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的化合物A游离酸的晶型。

[0071] 在另一方面,本公开提供如本文所述的化合物A游离酸的晶型在制备用于治疗疾病或状况的药物中的用途,对于所述疾病或状况指示GLP-1R激动剂。

[0072] 在另一方面,本公开提供如本文所述的化合物A游离酸的晶型,其用于治疗指示

GLP-1R激动剂的疾病或状况。

[0073] 在另一方面,本公开提供用于治疗疾病或状况的药物组合物,对于所述疾病或状况指示GLP-1R激动剂,所述药物组合物包含如本文所述的化合物A游离酸的晶型。

[0074] 本公开还提供了包含如本文所述的化合物A游离酸的晶型的药物组合物,其用于治疗和/或预防本文所讨论的心血管代谢疾病和相关疾病,包含T2DM、前驱糖尿病、NASH和心血管疾病。

[0075] 在另一个方面,本公开提供了如本文所述的化合物A游离酸的晶型,其用于治疗和/或治疗心血管代谢和相关疾病,其中包含糖尿病(T1D和/或T2DM,包含前驱糖尿病)、特发性T1D(1b型)、成人潜伏性自身免疫性糖尿病(LADA)、早发性T2DM(EOD)、青年发作性非典型糖尿病(YOAD)、青年成年型糖尿病(maturity onset diabetes of the young, Mody)、营养不良相关的糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、损伤的葡萄糖耐受性、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、肾疾病(例如急性肾病症、肾小管功能障碍、近端肾小管的促炎性改变)、糖尿病性视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、睡眠呼吸暂停、肥胖症(包含下丘脑性肥胖症和单基因肥胖症)和相关的合并症(例如,骨关节炎和尿失禁)、进食障碍(包含暴食综合征、神经性贪食症和综合征性肥胖症如Prader-Willi和Bardet-Biedl综合征)、使用其它试剂(如使用类固醇和抗精神病药)引起的体重增加、对糖的过度渴求、血脂异常(包含高脂血症、高甘油三酯血症、总胆固醇增加、高LDL胆固醇和低HDL胆固醇)、高胰岛素血症、NAFLD(包含相关疾病如脂肪变性、NASH、纤维化、肝硬化和肝细胞癌)、心血管疾病、动脉粥样硬化(包含冠状动脉疾病)、外周血管疾病、高血压、内皮功能障碍、血管顺应性受损、充血性心力衰竭、心肌梗塞(例如坏死和凋亡)、中风、出血性中风、缺血性中风、创伤性脑损伤、肺动脉高压(pulmonary hypertension)、血管成形术后的再狭窄、间歇性跛行、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、骨质疏松症、帕金森病、左心室肥大、外周动脉疾病、黄斑变性、白内障、肾小球硬化、慢性肾衰竭、代谢综合征、综合征X、经前期综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性缺血性发作、血管再狭窄、葡萄糖代谢受损、空腹血浆葡萄糖受损的状况、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织病症、银屑病、足溃疡、溃疡性结肠炎、高载脂蛋白B脂蛋白血症(hyper apo B lipoproteinemia)、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知受损、炎症性肠病、短肠综合征、克罗恩病、结肠炎、肠易激综合征、多囊卵巢综合征的预防或治疗,以及成瘾(例如酒精和/或药物滥用)的治疗。

[0076] 在某些实施方案中,疾病或病症是肥胖症、进食障碍、来自使用其它药剂的体重增加、对糖的过度渴求和血脂异常。

[0077] 在某些实施方案中,疾病或病症是肥胖症。

[0078] 在某些实施方案中,疾病或病症是前驱糖尿病。

[0079] 在某些实施方案中,疾病或病症是T2DM。

[0080] 在某些实施方案中,疾病或病症是NASH。

[0081] 在某些实施方案中,疾病或病症是NAFLD。

[0082] 在某些实施方案中,疾病或病症是心血管疾病,例如高血压。

[0083] 在另一个方面,本公开提供了在减少的 $\beta$ -抑制蛋白/抑制蛋白-2募集的情况下增强或刺激GLP-1R介导的cAMP信号传导的方法,包括施用本文所述的任一实施方案中所定义

的上述任一式(例如,式I、II-A、III-A和IV-A)的化合物、其溶剂化物或水合物。这部分地基于令人惊讶的发现,即与天然GLP-1R配体GLP-1相比,本公开的化合物虽然是GLP-1R介导的cAMP信号传导的完全激动剂,但却是 $\beta$ -抑制蛋白募集至活化的GLP-1R的部分激动剂,因为通过本公开的化合物对活化的GLP-1R的最大 $\beta$ -抑制蛋白募集低于GLP-1的最大 $\beta$ -抑制蛋白募集。用于cAMP信号传导的GLP-1R的此类部分和/或偏向性激动剂可以提供更持久的cAMP信号传导活性,以获得更好的功效和降低的副作用。

[0084] 因此,本公开的方法可以有利地用于治疗本文所述的任何疾病或状况,例如II型糖尿病(T2D)和相关疾病。

[0085] 在某些实施方案中,治疗引起血糖益处,而没有诸如恶心、呕吐或腹泻的GI副作用的伴随增加,或其增加至少降低。在某些实施方案中,治疗相比于具有正常或增强的 $\beta$ -抑制蛋白募集(例如通过GLP-1的 $\beta$ -抑制蛋白募集)的对照治疗具有更大的可耐受性。

[0086] 施用和给药

[0087] 通常,本公开的化合物以有效治疗本文所述状况的量施用。

[0088] 本公开的化合物通过任何合适的途径以适合于该途径的药物组合物的形式并且以对于预期治疗有效的剂量施用。本公开的化合物可以口服、直肠、阴道、胃肠外或局部施用。

[0089] 本公开的化合物可以口服施用。口服施用可以牵涉吞咽,从而使化合物进入胃肠道,或者可以采用使化合物直接从嘴进入血流的含服或舌下施用。

[0090] 在另一个实施方案中,本公开的化合物也可以直接施用到血流中、肌肉中或内脏中。胃肠外施用的合适方式包含静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内和皮下。胃肠外施用的合适装置包含针(包含微针)注射器、无针注射器和输注技术。

[0091] 在另一个实施方案中,本公开的化合物还可以局部施用至皮肤或粘膜,即,皮肤或经皮施用。在另一个实施方案中,本公开的化合物也可以鼻内施用或通过吸入施用。在另一个实施方案中,本公开的化合物可以直肠或阴道施用。在另一个实施方案中,本公开的化合物也可以直接施用至眼或耳。

[0092] 本公开的化合物和/或含有所述化合物的组合物的剂量方案基于各种因素,包含患者的类型、年龄、重量、性别和医学状况;状况的严重性;施用途径;以及所使用的特定化合物的活性。因此,剂量方案可以广泛变化。在一个实施方案中,本公开的化合物的总日剂量通常为约0.001至约100mg/kg(即,每kg体重的mg本公开的化合物),用于治疗本文所讨论的指示状况。在另一个实施方案中,本公开的化合物的总日剂量为约0.01至约30mg/kg,并且在另一个实施方案中,为约0.03至约10mg/kg,并且在又一个实施方案中,为约0.1至约3mg/kg。本公开化合物的施用在一天中重复多次(通常不超过4次)并不罕见。如果需要,每天多剂量通常可用于增加总日剂量。在某些实施方案中,患者是人,例如具有本文别处所述的可治疗的疾病适应症或病症之一的人。

[0093] 对于口服施用,组合物可以以片剂的形式提供,所述片剂含有0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、30.0、50.0、75.0、100、125、150、175、200、250和500毫克的活性成分,以对患者进行剂量的对症调整。药物通常含有约0.01mg至约500mg的活性成分,或者在另一个实施方案中,含有约1mg至约100mg的活性成分。以静脉内方式,在恒速输注期间,剂量可

以在约0.01至约10mg/kg/分钟的范围。

[0094] 根据本公开的合适的受试者或患者包含哺乳动物受试者,包含人或非人哺乳动物,例如灵长类动物、啮齿类动物(小鼠、大鼠、仓鼠、兔等)。在一个实施方案中,人是合适的受试者。人类受试者可以是任何性别和处于任何发育阶段。在某些实施方案中,人是小于18岁龄、15岁龄或约14岁龄、12岁龄、10岁龄或小于5岁龄的儿童。

[0095] 共施用

[0096] 本公开的化合物可以单独使用,或与其它治疗剂组合。本公开提供了如本文所定义的任何用途、方法或组合物,其中上文所述的任何一个式的任何实施方案的化合物,或所述化合物的药学上可接受的溶剂化物与本文所讨论的一种或多种其它治疗剂组合使用。

[0097] 两种或更多种化合物“组合”施用是指所有化合物在时间上足够接近地施用,使得每一种都可以在相同的时间范围内产生生物效应。一种试剂的存在可以改变其它化合物的生物效应。两种或多种化合物可以同时、并发或序贯施用。另外,同时施用可以通过在施用前混合化合物来进行,或者通过在相同的时间点但作为单独的剂型在相同或不同的施用部位施用化合物来进行。

[0098] 短语“并发施用”、“共施用”、“同时施用”和“同时地施用”是指化合物组合施用。

[0099] 在另一个实施方案中,本公开提供了治疗方法,其包含将本公开的化合物与一种或多种其它药物试剂组合施用,其中所述一种或多种其它药物试剂可选自本文所讨论的试剂。

[0100] 在一个实施方案中,本公开的化合物与抗糖尿病剂一起施用,所述抗糖尿病剂包括但不限于双胍(例如二甲双胍)、磺酰脲(例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、氯磺丙脲、甲磺氮草脲、乙酰苯磺酰环己脲、格列吡脲、格列美脲或格列吡嗪)、噻唑烷二酮(例如吡格列酮、罗格列酮或洛贝格列酮(lobeglitazone))、glitazar(例如saroglitazar、aleglitazar、muraglitazar或tesaglitazar)、美格列奈(例如那格列奈、瑞格列奈)、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂(例如,西他列汀、维达列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀(gemigliptin)、安格列汀(anagliptin)、替利格列汀(tenebigliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、杜托格列汀(dutogliptin)或奥格列汀(omarigliptin))、格列酮(例如,吡格列酮、罗格列酮、巴格列酮、来格列酮或洛贝格列酮(lobeglitazone))、钠-葡萄糖耦联转运体2(SGLT2)抑制剂(例如,恩格列净、卡格列净、达格列净、伊格列净、伊格列净、托格列净、依碳酸舍格列净、依碳酸瑞格列净或埃格列净)、SGLT1抑制剂、GPR40激动剂(FFAR1/FFA1激动剂,例如fasiglifam)、葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)及其类似物、 $\alpha$ 葡萄糖苷酶抑制剂(例如伏格列波糖、阿卡波糖或米格列醇),或胰岛素或胰岛素类似物,包括具体命名的试剂的药学上可接受的盐以及所述试剂和盐的药学上可接受的溶剂化物。

[0101] 在另一个实施方案中,本公开的化合物与抗肥胖剂一起施用,所述抗肥胖剂包括但不限于肽YY或其类似物、神经肽Y受体2型(NPYR2)激动剂、NPYR1或NPYR5拮抗剂、大麻素受体1型(CB1R)拮抗剂、脂肪酶抑制剂(例如,奥利司他)、人体胰岛新生肽(human proislet peptide,HIP)、黑皮质素受体4激动剂(例如,setmelanotide)、黑色素聚集激素受体1拮抗剂、法尼醇X受体(FXR)激动剂(例如奥贝胆酸)、唑尼沙胺、苯丁胺(单独或与托吡酯组合)、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂(例如bupropion)、阿片受体拮抗剂(例如纳曲酮

(naltrexone))、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂和阿片受体拮抗剂的组合(例如安非他酮和纳曲酮的组合)、GDF-15类似物、西布曲明、肠促胰酶肽激动剂、胰淀素及其类似物(例如普兰林肽)、瘦素及其类似物(例如metreleptin)、血清素能试剂(serotonergic agent)(例如lorcaserin)、甲硫氨酸氨肽酶2(MetAP2)抑制剂(例如beloranib或ZGN-1061)、苯二甲吗啉、二乙胺苯丙酮、苯非他明(benzphetamine)、SGLT2抑制剂(例如恩格列净、卡格列净、达格列净、伊格列净、伊格列净、托格列净、依碳酸舍格列净、依碳酸瑞格列净或埃格列净)、SGLT1抑制剂、双重SGLT2/SGLT1抑制剂、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)调节剂、AMP活化蛋白激酶(AMPK)活化剂、生物素、MAS受体调节剂或胰高血糖素受体激动剂(单独或与另一种GLP-1R激动剂组合,例如利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽、阿必鲁肽(albiglutide)、lixisenatide或semaglutide),包含具体命名的试剂的药学上可接受的盐以及所述试剂和盐的药学上可接受的溶剂化物。

[0102] 在另一个实施方案中,本公开的化合物与治疗NASH的试剂一起施用,所述试剂包含但不限于PF-05221304、FXR激动剂(例如,奥贝胆酸)、PPAR $\alpha$ / $\delta$ 激动剂(例如,elafibranor)、合成脂肪酸-胆汁酸缀合物(例如,aramcho1)、半胱天冬酶抑制剂(例如emricasan)、抗赖氨酰氧化酶同系物2(LOXL2)单克隆抗体(例如simtuzumab)、半乳凝素3抑制剂(例如GR-MD-02)、MAPK5抑制剂(例如GS-4997)、趋化因子受体2(CCR2)和CCR5的双重拮抗剂(例如cenicriviroc)、成纤维细胞生长因子21(FGF21)激动剂(例如BMS-986036)、白三烯D4(LTD4)受体拮抗剂(例如tipelukast)、烟酸类似物(例如ARI3037MO)、ASBT抑制剂(如volixibat)、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂(例如,NDI010976)、己酮糖激酶(KHK)抑制剂、二酰基甘油酰基转移酶2(DGAT2)抑制剂、CB1受体拮抗剂、抗CB1R抗体或凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂,包含具体命名的试剂的药学上可接受的盐以及所述试剂和盐的药学上可接受的溶剂化物。

[0103] 本公开的这些试剂和化合物可以与药学上可接受的媒介(如盐水、林格氏溶液、右旋糖溶液等)组合。具体的剂量方案,即剂量、时机和重复,将取决于具体的个体和该个体的病史。

[0104] 可接受的载体、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对接受者是无毒的,并且可以包含缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;盐,如氯化钠;包含抗坏血酸和甲硫氨酸的抗氧化剂;防腐剂(如十八烷基二甲基苯基氯化铵;六甲氯铵;苯扎氯铵、苯索氯铵;苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,例如血清白蛋白、明胶或Ig;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其它碳水化合物,包含葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂如EDTA;糖,例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;形成盐的反离子,例如钠;金属配合物(例如,Zn-蛋白配合物);和/或非离子表面活性剂,例如TWEEN<sup>TM</sup>、PLURONICS<sup>TM</sup>或聚乙二醇(PEG)。含有本公开的这些试剂和/或化合物的脂质体通过本领域已知的方法制备,例如美国专利No.4,485,045和4,544,545中所述的。具有增强的循环时间的脂质体在美国专利No.5,013,556中公开。特别有用的脂质体可以用包含磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG衍生的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物通过逆相蒸发法产生。通过限定孔径的过滤器挤出脂质体,以产生具有所需直径的脂质体。

[0105] 本公开的这些试剂和/或化合物也可以被截留在微胶囊中,所述微胶囊例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备,例如分别在胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)中或在粗乳液中的羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。这些技术在Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Mack Publishing (2000) 中公开。

[0106] 可使用缓释制剂。缓释制剂的合适示例包含固体疏水聚合物的半渗透性基质,其含有上述任一式的化合物,该基质为成形制品的形式,例如膜或微胶囊。缓释基质的示例包含聚酯、水凝胶(例如,聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯,或聚(乙烯醇))、聚乳酸(美国专利No.3,773,919)、L-谷氨酸和7-乙基-L-谷氨酸脂的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物,例如在LUPRON DEPOT<sup>TM</sup>(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)、乙酸异丁酸蔗糖酯和聚-D-(-)-3-羟基丁酸中使用的那些。

[0107] 用于静脉内施用的制剂必须是无菌的。这通过例如无菌过滤膜过滤来容易地实现。本公开的化合物通常被置于具有无菌进入孔的容器中,例如,具有可被皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶。

[0108] 合适的乳剂可以使用市售脂肪乳剂制备,例如Intralipid<sup>TM</sup>, Liposyn<sup>TM</sup>, Infonutrol<sup>TM</sup>, Lipofundin<sup>TM</sup>和Lipiphysan<sup>TM</sup>。活性成分可以溶解在预混合的乳剂组合物中,或者替代地其可以溶解在油(例如大豆油、红花油、棉籽油、芝麻油、玉米油或杏仁油)中,并在与磷脂(例如卵磷脂、大豆磷脂或大豆卵磷脂)和水混合后形成乳剂。应当理解,可以加入其它成分,例如甘油或葡萄糖,以调节乳剂的张力。合适的乳剂通常含有多达20%的油,例如5和20%之间。脂肪乳剂可包含0.1和1.0μm之间,特别是0.1和0.5μm之间的脂肪滴,并具有5.5至8.0范围的pH。

[0109] 乳剂组合物可以是通过将本公开的化合物与Intralipid<sup>TM</sup>或其组分(大豆油、卵磷脂、甘油和水)混合而制备的那些。

[0110] 用于吸入或吹入的组合物包含在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可以含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过口或鼻呼吸途径施用以获得局部或全身效应。优选在无菌的药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用气体来雾化。雾化溶液可以直接从雾化装置中吸入,或者雾化装置可以连接到面罩、帐篷或间歇正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从以适当方式递送制剂的装置施用,优选口或鼻施用。

[0111] 试剂盒

[0112] 本公开的另一方面提供了试剂盒,其包含上述化合物A游离酸的晶型或药物组合物,所述药物组合物包含本公开的上述化合物A游离酸的晶型。除了本公开的上述任何一式的化合物或其药物组合物之外,试剂盒还可以包含诊断剂或治疗剂。试剂盒还可以包含用于诊断或治疗方法的说明书。在一些实施方案中,试剂盒包含上述任一式的化合物或其药物组合物和诊断剂。在其它实施方案中,试剂盒包含上述任一式的化合物或其药物组合物。

[0113] 在另一个实施方案中,本公开包含适于在进行本文所述治疗方法中使用的试剂盒。在一个实施方案中,试剂盒含有第一剂型,所述第一剂型包含足以实施本公开方法的量的一种或多种本公开的化合物。在另一个实施方案中,试剂盒包含足以实施本公开方法的量的一种或多种本公开的化合物,以及用于该剂量的容器和用于该剂量的容器。

## [0114] 制备

[0115] 上述任何一式的化合物可以使用合成有机化学领域技术人员的一般常识,通过下述一般和特定方法制备。这些常识可以在标准参考书中找到,如Comprehensive Organic Chemistry, Ed. Barton and Ollis, Elsevier; Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Larock, John Wiley and Sons; 和 Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (由Wiley-Interscience出版)。本文所用的起始材料是市售的,或者可以通过本领域已知的常规方法制备。

[0116] 在上述任一式的化合物的制备中,应注意,本文所述的一些制备方法可能需要保护远端官能团(例如,上述任一式的前体中的伯胺、仲胺、羧基)。对这种保护的需要将根据远端官能团的性质和制备方法的条件而变化。本领域技术人员很容易确定对此类保护的需要。此类保护/去保护方法的用途也在本领域的技术范围内。关于保护基及其应用的一般描述,参见Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley& Sons, New York, 1991。

[0117] 例如,某些化合物含有伯胺或羧酸官能团,如果不加保护,它们可以干扰分子的其它位点的反应。因此,此类官能团可以被适当的保护基保护,该保护基可以在随后的步骤中被除去。用于胺和羧酸保护的合适保护基包含通常用于肽合成的那些保护基(例如用于胺的N-叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Cbz)和9-芴基亚甲氧基羰基(Fmoc),和用于羧酸的低级烷基或苄基酯),其在所述反应条件下通常不具有化学反应性,并且通常可以被除去而不会化学改变上述任何一个式的化合物中的其它官能团。

[0118] 下面描述的方案旨在提供用于制备本公开的化合物的方法论一般描述。本公开的一些化合物可以含有具有立体化学名称(R)或(S)的单个或多个手性中心。对于本领域技术人员显而易见的是,所有的合成转化都可以以类似的方式进行,无论材料是对映体富集的还是外消旋的。此外,使用众所周知的方法,例如本文和化学文献中所述的方法,可以在序列中的任何所需点发生对所需光学活性材料的分解。

[0119] 通过本文所述方法制备的胺化合物可以在极性非质子溶剂中的合适的碱存在下,用保护的2-溴乙酸酯/盐进行烷基化以提供化合物,所述合适的碱如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, NaH或LiHMDS,所述极性非质子溶剂例如但不限于DMF, DMAc, DMSO或NMP。可以进行标准的酯水解以提供酸。如果Pg<sup>2</sup>是叔丁基,可以使用标准的酸性去保护方法,例如TFA/DCM、HCl/1,4-二恶烷(dioxane)、HCl/EtOAc或其它合适的条件来提供酸。

## [0120] 实施例

[0121] 溶剂缩写列于下表中。

## [0122]

编号	溶剂	缩写
1	甲醇	MeOH
2	乙醇	EtOH
3	异丙醇	IPA
4	丁酮	MEK
5	丙酮	-
6	乙酸乙酯	EA
7	乙酸异丙酯	IPAC

8	甲基叔丁基醚	MTBE
9	水	-
10	二氯甲烷	DCM
11	乙腈	ACN
12	甲苯	Tol
13	四氢呋喃	THF
14	庚烷	Hept
15	二甲亚砜	DMSO

[0123] 分析条件

[0124] X射线粉末衍射 (XRPD)

[0125] 用X射线衍射仪 (PANalytical Empyrean) 鉴定XRPD图。该系统配备了PIXcel<sup>1D</sup>探测器。以0.013°2θ的步长 (step size) 从3到40°2θ扫描样品。管电压和电流分别为45kV和40mA。

参数	设置/值
X 射线波长	Cu: K- $\alpha$ ( $\lambda=1.5418\text{\AA}$ )
X 射线管设置	电压: 45 kV; 电流: 40 mA
扫描范围	3 至 40 deg
样品旋转速度	60 rpm
扫描速率	0.164 deg./s

[0127] 差示扫描量热法 (DSC)

[0128] 使用Discovery DSC 250 (TA Instruments, US) 进行DSC。将样品放入铝针孔密封盘中，并准确记录重量。然后以10°C/min的速率将样品从25°C加热至最终温度。

[0129] 热重分析 (TGA)

[0130] 在Discovery TGA55 (TA Instruments, US) 上进行TGA。将样品放入去皮铝盘中，自动称重，并插入TGA炉中。以10°C/min的速率将样品从室温加热至最终温度 (未设定重量稳定程序并用针孔盖住)。

[0131] 动态蒸气吸附 (DVS)

[0132] 在Vsorp动态水分吸附分析仪 (ProUmid GmbH&Co. KG, Germany) 上收集水分吸附/解吸数据。将样品放入去皮样品室中并自动称重。

[0133] 偏振光显微术 (PLM)

[0134] 使用偏光显微镜ECLIPSE LV100POL (Nikon, JPN) 进行光学显微术。

[0135] <sup>1</sup>H-核磁共振光谱学 (<sup>1</sup>H-NMR)

[0136] 使用配备有自动取样器 (Sample Xpress 60) 的Bruker AVANCE III HD 300/400 进行<sup>1</sup>H-NMR。

[0137] 高效液相色谱法 (HPLC)

[0138] 用Agilent HPLC 1260系列仪器进行HPLC分析。下表列出了稳定性和溶解度测试的HPLC方法。

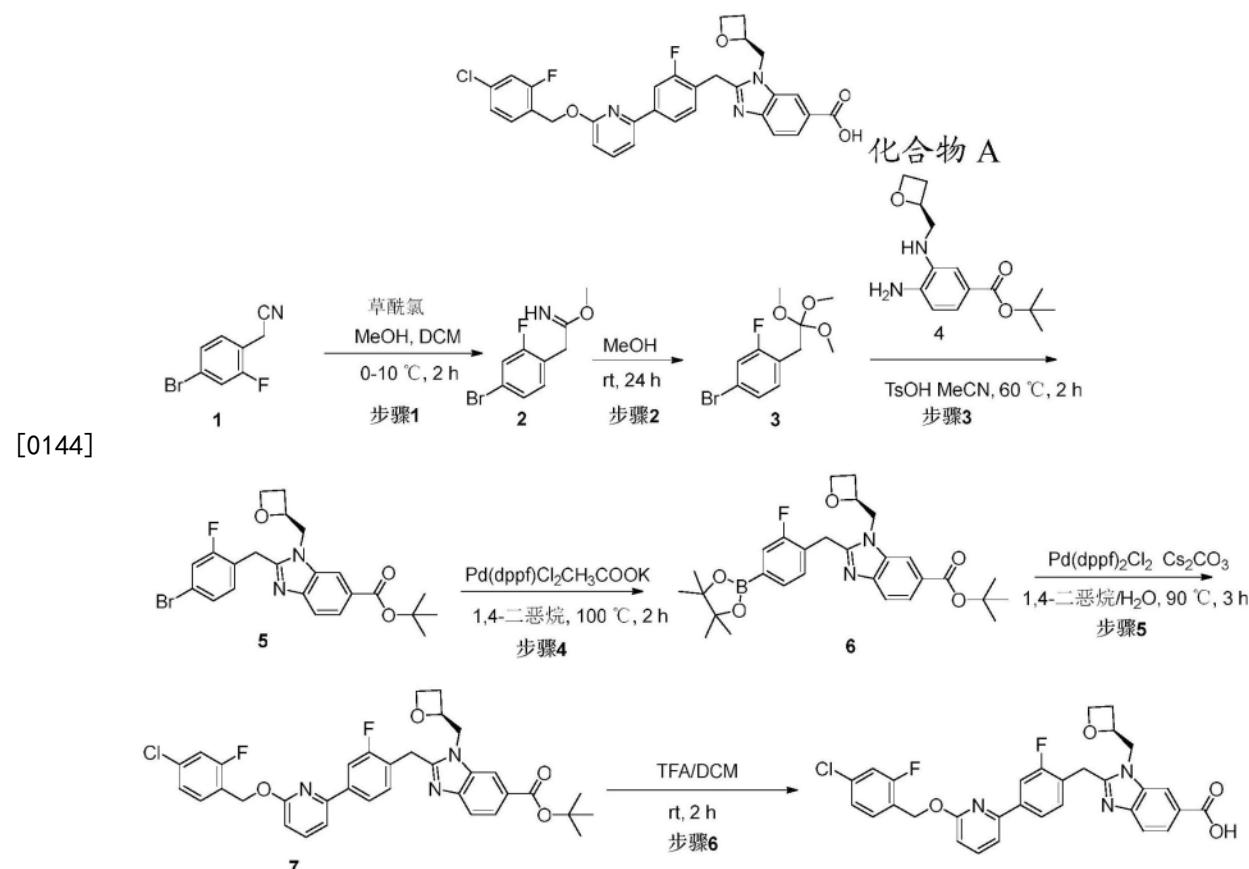
[0139] 稳定性和溶解度测试的HPLC方法

	柱	Atiantis® T3 4.6*150mm*3μm
	流动相	A: 水中的 0.05% TFA B: ACN
	梯度(T/B%)	0/10, 3/57, 12/59, 16/90, 16.1/10
[0140]	柱温	30 °C
	探测器	DAD; 254 nm
	流速	1.0 mL/min
	进样量	4 μL
	运行时间	16 分钟

[0141]	后时间(Post Time)	2 分钟
	稀释剂	EtOH

[0142] 实施例1. (S)-2-((4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物A)的合成

[0143] 制备方法A



[0146] 在0-10℃下,向搅拌的2-(4-溴-2-氟-苯基)乙腈(2.0g,9.34mmol)在MeOH(2.7mL)溶液中的溶液中加入DCM(10mL)。将反应混合物在0-10℃下搅拌并加入草酰氯(oxaly1 dichloride)(9.49g,74.75mmol,6.50mL)2小时,并在通过TLC判断的反应完成后,直接真空干燥得到粗产物2-(4-溴-2-氟-苯基)乙酰亚胺甲酯(methyl 2-(4-bromo-2-fluoro-phenyl)ethanimide)(2.2g,1.43mmol,产率15.3%)。LCMS:  $[M+H]^+ = 246$ ; HPLC保留时间(0.01% TFA)=1.14分钟。

[0147] 步骤2

[0148] 将2-(4-溴-2-氟-苯基)乙酰亚胺甲酯(4.5g,3.11mmol)在MeOH(20mL)中的混合物室温在N<sub>2</sub>保护下搅拌24h,直到反应完成,如通过LCMS指示。将反应混合物在具有PE的情况下通过硅藻土(Celite)垫过滤。真空干燥后,得到粗产物。加入PE,过滤出固体,得到滤液。重复几次,直到得不到固体。得到产物4-溴-2-氟-1-(2,2,2-三甲氧基乙基)苯(4.0g,2.87mmol,产率92.2%),为无色液体。HPLC保留时间(0.01% TFA)=1.89min。

[0149] 步骤3

[0150] 将4-溴-2-氟-1-(2,2,2-三甲氧基乙基)苯(2.10g,7.16mmol)、4-氨基-3-[(2S)-氧杂环丁-2-基]甲氨基]苯甲酸叔丁酯(1.00g,3.59mmol)、4-甲基苯磺酸(185.6mg,1.08mmol)在CH<sub>3</sub>CN(10mL)中的混合物在60℃在N<sub>2</sub>保护下搅拌2小时,直到反应完成,如通过LCMS指示。用EtOAc通过硅藻土垫过滤反应混合物,并将合并的有机层真空浓缩,用硅胶色谱(己烷/EtOAc=8:1)纯化,得到所需产物(S)-2-(4-溴-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸叔丁酯(1.13g,2.38mmol,产率66.2%),为浅黄色固体。

[0151] LCMS:  $[M+H]^+ = 475$ ; HPLC保留时间(10mMNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=2.05分钟。

[0152] 步骤4

[0153] 向(S)-2-(4-溴-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸叔丁酯(21.0g,44.18mmol)在1,4-二恶烷(30mL)中的悬浮液中加入4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane)(13.46g,53.01mmol)、环戊基(二苯基)膦二氯钯铁(cyclopentyl(diphenyl)phosphane dichloropalladium iron)(9.70g,13.25mmol)和乙酸钾(8.67g,88.36mmol,5.52mL)。将混合物在100℃在N<sub>2</sub>下搅拌2小时。在通过LCMS判断反应完成后,将反应混合物直接用于下一步骤。LCMS:  $[M+H]^+ = 523.0$ ; HPLC保留时间(10mMNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=2.17min。

[0154] 步骤5

[0155] (S)-2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸叔丁酯(80.0mg,52.07μmol)、2-溴-6-[(4-氯-2-氟-苯基)甲氧基]吡啶(24.7mg,78.10μmol)、碳酸二铯(dicesiumcarbonate)(50.9mg,156.20μmol)和环戊基(二苯基)膦二氯钯铁(3.81mg,5.21μmol)在1,4-二恶烷(8mL)H2O(1mL)中的混合物在90℃在N<sub>2</sub>下搅拌3小时。直到LCMS指示反应完成,将反应混合物在用DCM的情况下通过硅藻土垫过滤。真空浓缩合并的有机层,以得到所需粗产物(S)-2-(6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸叔丁酯(40mg,18.98μmol,产率36.5%),为浅黄色固体。LCMS:  $[M+H]^+ = 632$ ; HPLC

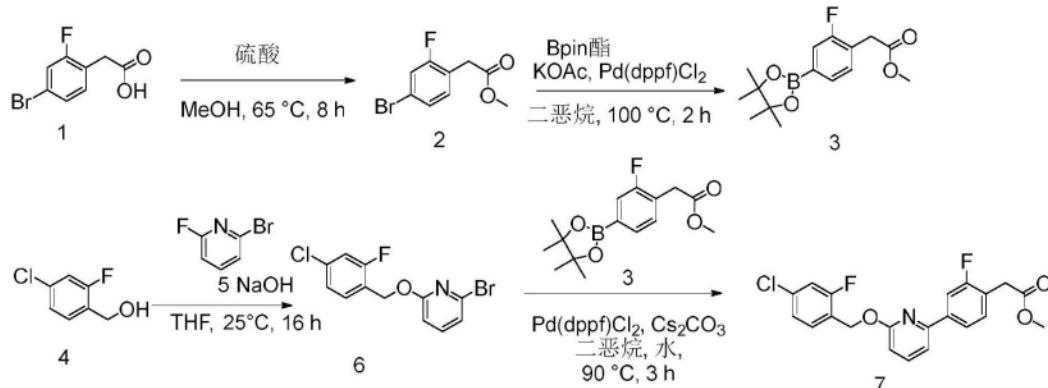
保留时间 (0.01% TFA) = 1.90分钟。

[0156] 步骤6

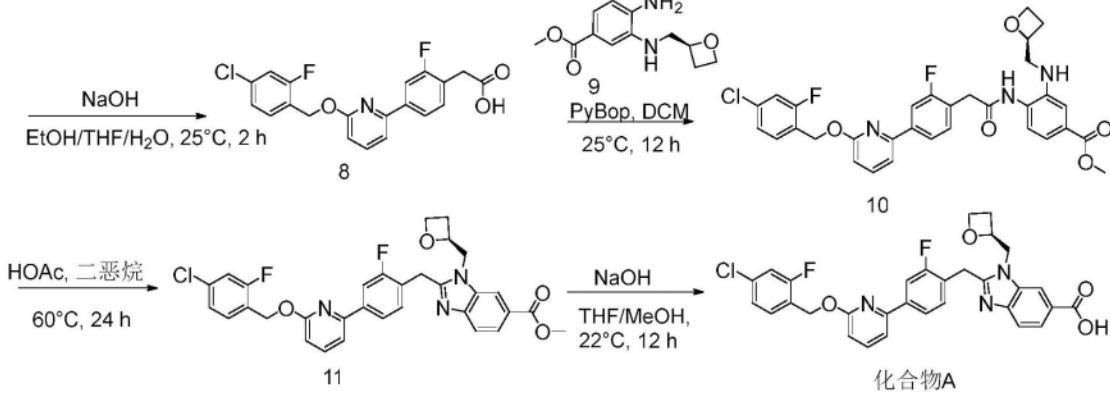
[0157] 将 (S)-2-((4-((4-氯-2-氟苄基) 氧基) 吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸叔丁酯 (40mg, 63.28 $\mu$ mol)、2,2,2-三氟乙酸 (36.08mg, 316.41 $\mu$ mol, 24.38 $\mu$ L) 在 DCM (8mL) 中的混合物室温在  $N_2$  下搅拌2小时, 直到 LCMS 指示反应完成, 将反应混合物在用 EtOAc 的情况下通过硅藻土垫过滤, 并且真空浓缩合并的有机层。反应完成后, 得到所需产物 (S)-2-((4-((4-氯-2-氟苄基) 氧基) 吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸 (4.1mg, 7.12 $\mu$ mol, 产率 11.3%) , 为浅白色固体。LCMS:  $[M+H]^+ = 575.8$ ; HPLC 保留时间 (10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.65分钟。

[0158]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8.25-8.24 (brs, 1H), 7.96-7.75 (m, 4H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.50 (dd,  $J$ =10.0, 2.0Hz, 1H), 7.43 (t,  $J$ =8.1Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$ =8.2, 1.8Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$ =8.2Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.04 (d,  $J$ =7.2Hz, 1H), 4.73 (dd,  $J$ =15.5, 7.0Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$ =13.0Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 2H), 4.37 (ddd,  $J$ =18.5, 11.9, 11.3Hz, 2H), 2.70 (dd,  $J$ =12.1, 6.1Hz, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H)。

[0159] 制备方法B



[0160]



[0161] 步骤1:

[0162] 在 5°C, 向 2-(4-溴-2-氟-苯基)乙酸 (100g, 429.12mmol) 在甲醇 (300mL) 中的溶液中添加硫酸 (11.5mL, 98% 纯度)。将溶液加热至回流8h。将混合物冷却至室温, 并且在 40°C 下减压浓缩溶剂至无明显馏出物, 用 EA (500mL) 稀释, 并用水 (200mL) 洗涤两次和用饱和  $NaHCO_3$  溶液洗涤以完全中和  $H_2SO_4$ 。用盐水洗涤合并的有机物, 并用  $Na_2SO_4$  和  $MgSO_4$  干燥。通过短的硅胶垫过滤有机层, 浓缩合并的有机滤液以得到所需的酯 (104g, 98.1%) , 无需进一步纯化。

[0163]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.25 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s, 1H)。

[0164] 步骤2:

[0165] 向三颈瓶中依次加入2- (4-溴-2-氟-苯基) 乙酸甲酯 (150g, 607.14mmol)、4,4,5,5-四甲基-2- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (185.01g, 728.57mmol)、乙酸钾 (119.17g, 1.21mol) 和环戊基(二苯基)膦二氯钯铁 (6.66g, 9.11mmol)。将瓶抽真空并用  $\text{N}_2$  充气两次。加入1,4-二恶烷 (750mL), 将混合物抽真空并充入  $\text{N}_2$  一次, 然后将其在100°C 加热2小时。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土垫过滤, 然后在35°C 真空浓缩至无明显馏出物。残余物用PE/EA=4/1 (600mL/150mL) 稀释并通过硅胶垫 (200目) 过滤, 用PE/EA=4/1 (360mL/90mL) 洗涤。将滤液浓缩至无明显馏出物, 得到粗品Bpin酯 (纯度上计算为158.9g, 89%产率), 不经进一步纯化直接使用。

[0166] LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294.9$

[0167] 步骤3:

[0168] 在  $\text{N}_2$  保护下, 在  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ , 向 (4-氯-2-氟-苯基) 甲醇 (100g, 622.77mmol) (1.0eq)、2-溴-6-氟-吡啶 (109.60g, 622.77mmol, 64.09mL) 在THF (500mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (32.38g, 809.60mmol, 15.20mL)。将混合物搅拌16小时。向体系中加入HOAc (0.3eq) 0.5小时。向系统中加入DMF (500mL) 并在40°C 真空浓缩至无明显馏出物。向体系中加入水 (500mL), 过滤, 用水 (300mL) 洗涤饼, 收集滤饼。将饼在  $45 \pm 5^\circ\text{C}$  真空干燥16小时。所得产物为灰白色至白色固体 (182.3g, 92.5%)。

[0169] LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317.6$

[0170] 步骤4:

[0171] 向三颈瓶中依次加入2-溴-6- [(4-氯-2-氟-苯基) 甲氧基] 吡啶 (171.0g, 0.54mol)、碳酸二铯 (352.1g, 1.1mol) 和环戊基(二苯基)膦; 二氯钯; 铁 (3.95g, 5.4mmol)。将瓶抽真空并用  $\text{N}_2$  充气两次。依次加入上述制备的Bpin酯在1,4-二恶烷 (780mL) 和水 (195mL) 中的溶液, 将混合物抽真空并用  $\text{N}_2$  充气一次, 然后将其在90°C 加热3小时。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土垫过滤。所得混合物用EtOAc (3x1000mL) 萃取。

[0172] 用盐水 (400mL) 洗涤合并的有机相, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并过滤。在真空下除去挥发物后, 用PE/EA=3/1 (600mL/200mL) 稀释残余物, 通过硅胶垫 (2W, 200目) 过滤, 用PE/EA=4/1 (800mL/200mL) 洗涤。浓缩滤液以获得粗酯用于进一步纯化。

[0173] LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403.7$

[0174] 步骤5:

[0175] 向搅拌的2- [4- [6- [(4-氯-2-氟-苯基) 甲氧基] -2-吡啶基] -2-氟-苯基] 乙酸甲酯 (150g, 371.47mmol) 在  $\text{THF}/\text{EtOH} = 900\text{mL}/300\text{mL}$  中的溶液中滴加氢氧化钠 (29.72g, 742.93mmol) 在水 (300mL) 中的溶液, 维持温度在25°C。将反应混合物在25°C 搅拌2小时, 然后在25°C 将其用HOAc (42.5mL) 在水 (300mL) 中的溶液处理。将所得悬浮液浓缩直至无明显蒸馏。过滤白色固体, 用水 ( $2 \times 600\text{mL}$ ) 洗涤, 用DMF/水=1/1 (450mL/450mL) 调浆, 得到所需的酸 (137.5g, 94.8%)。

[0176] LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389.7$

[0177] 步骤6:

[0178] 在10°C, 向搅拌的2- [4- [6- [(4-氯-2-氟-苯基) 甲氧基] -2-吡啶基] -2-氟-苯基]

乙酸(117.8g,272.00mmol)、4-氨基-3-[[2S)-氧杂环丁-2-基]甲氨基]苯甲酸甲酯(67.65g,272.00mmol)和苯并三唑-1-基氧基(三吡咯烷-1-基)鎔六氟磷酸盐/酯(162.78g,312.80mmol)在DCM(590mL)中的悬浮液中加入N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(52.73g,408.00mmol,71.06mL)在DCM(120mL)中的溶液。将反应混合物逐步升温至25℃并搅拌12小时,然后将其用5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(480mL)淬灭并搅拌2小时。用盐水(240mL)洗涤有机相,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤。将滤液通过硅胶垫(200目),用PE/EA=2/1(200mL/100mL)洗涤并在真空下浓缩。将残余物用PE/EA=3/1(300mL/100mL)调浆并过滤,得到氨基化产物(165.4g,90.0%)。

[0179] LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=607.7

[0180] 步骤7:

[0181] 将4-[[2-[4-[6-[(4-氯-2-氟-苯基)甲氧基]-2-吡啶基]-2-氟-苯基]乙酰基]氨基]-3-[[2S)-氧杂环丁-2-基]甲氨基]苯甲酸甲酯(15.8g,25.99mmol)在二恶烷(75mL)中的悬浮液加热至60℃以得到溶液。在60℃向该溶液中加入乙酸(7.80g,129.93mmol,7.43mL)在二恶烷(15mL)中的溶液。将所得溶液在60℃加热24小时,然后将其冷却到25℃并用5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(218mL)淬灭。将所得沉淀在二恶烷/水体系中浆化4小时并过滤以得到粗环化产物。从78℃冷却至25℃后,将粗产物在EtOAc/PE=1/2(50mL/100mL)中重结晶,得到纯产物(14.6g,95.2%)。

[0182] LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=589.7

[0183] 步骤8:

[0184] 向搅拌的2-[[4-[6-[(4-氯-2-氟-苯基)甲氧基]-2-吡啶基]-2-氟-苯基]甲基]-3-[[2S)-氧杂环丁-2-基]甲基]苯并咪唑-5-羧酸甲酯(20g,33.90mmol)在THF/MeOH=120mL/40mL中的溶液中滴加氢氧化钠在水中的溶液(40mL),维持温度在22℃。将反应混合物在22℃搅拌12小时,然后在22℃将其用HOAc(7.9mL)在水(40mL,2V)中溶液处理。过滤所得白色固体,用水(2×100mL)洗涤,并用THF/水=2/1(200mL/100mL)结晶,得到所需的酸化合物A(19.0g,97.3%)。将化合物A在丙酮中在22℃浆化48小时,过滤,然后在45±5℃真空干燥48小时以得到化合物A的I型。

[0185] LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=575.7

[0186] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (brs, 1H), 7.96-7.75 (m, 4H), 7.76-7.56 (m, 3H), 7.50 (dd, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.04 (d, 1H), 4.71 (dd, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.56-4.45 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.39-2.36 (m, 1H).

[0187] 实施例2.化合物A游离酸的晶型I的制备和表征

[0188] 2.1.1制备方法1

[0189] 将约300mg化合物A(无定形)的游离酸加入到12ml丙酮中以形成悬浮液。将悬浮液在20ml小瓶中在约20℃保持搅拌约40小时(磁力搅拌)。通过过滤收集固体,并在40℃真空干燥4小时。得到约250mg游离酸I型。

[0190] 2.1.2制备方法2

[0191] 将约20mg化合物A(无定形)的游离酸加入到1ml溶剂(丙酮、甲苯、乙醇或甲基叔丁基醚)中以制备悬浮液。将悬浮液在约20℃保持搅拌3天(磁力搅拌)。通过过滤收集固体样

品并获得I型。

[0192] 2.1.3制备方法3

[0193] 将约20mg化合物A(无定形)的游离酸加入到0.5ml甲乙酮中以制备悬浮液。将悬浮液在约22℃保持搅拌1周(磁力搅拌)。通过过滤收集固体样品并获得I型。

[0194] 2.1.4制备方法4

[0195] 将约20mg化合物A(无定形)的游离酸加入到0.5ml 2-甲基四氢呋喃中以制备悬浮液。将悬浮液在约22℃保持搅拌1周(磁力搅拌)。通过过滤收集固体样品并获得I型。

[0196] 2.1.5制备方法5

[0197] 将约20mg化合物A(无定形)的游离酸加入到0.5ml IPA中以制备悬浮液。将悬浮液在约50℃保持搅拌1周(磁力搅拌)。通过过滤收集固体样品并获得I型。

[0198] 2.2表征

[0199] 通过XRPD(图1), TGA、DSC(图2), DVS(图3)和<sup>1</sup>H-NMR对由制备方法1获得的产物进行表征。

[0200] 其显示游离酸I型是脱水物。通过<sup>1</sup>H-NMR检测不到有机溶剂。TGA在150℃之前没有显示明显的重量损失。DSC在200℃显示一个吸热峰,这与样品的熔化有关。DVS数据(图3)显示从0到80% RH和从0.6%到90% RH的约0.3%重量变化,表明游离酸I型是轻微吸湿的。DVS测试后,游离酸I型的晶型保持不变。游离酸I型的表征结果总结于表1中。XRPD峰总结于表2中。

[0201] 表1游离酸I型的表征结果

	样品	DSC, 吸热开始/峰 (℃), ΔH (J/g)	TGA wt 损失%/@T (℃)	DVS (0-80/90%RH)	注释
[0202]	游离酸 I型	198/200, 74	~0/RT – 150	~0.3/0.6 略有吸湿性	无有机溶剂

[0203] 表2.游离酸化合物A的晶型I的XRPD

I型	
2-θ	I%(高度)
4.865	37.1
6.360	10.8
7.648	9.4
9.736	16.4
11.377	41.4
11.797	55
12.730	89.8
14.608	10
15.303	6.1
15.763	18.1
18.073	100
18.323	61.6
18.822	24
19.557	12.4
20.594	8.6
21.527	29.5
21.932	6.3
23.011	23.9
23.339	20
24.810	15.9

[0204]

26.712	11.2
27.935	3.7
28.670	11.9
30.797	3.7
31.674	2.4
32.685	2
36.193	2
37.112	2.2
37.886	1.6

[0205]

[0206] 实施例3.化合物A游离酸的晶型I的溶解度测量

[0207] 游离酸I型的溶解度在生物相关介质(模拟胃液(SGF)、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)和进食状态模拟肠液(FeSSIF))中在37℃测试长达24小时。将约15mg样品称重到样品小瓶中,然后加入5.0mL生物相关介质以制备悬浮液。将制备的所有悬浮液在37℃用QQMSC-100摇动器以600rpm摇动。在0.5、2和24小时,将约1000μL的每种悬浮液过滤并稀释,然后通过HPLC分析滤液以测试溶解度。测量滤液的pH,并通过XRPD分析滤饼。

[0208] 游离酸I型不溶于SGF。溶解度研究表明,在0.5小时,FaSSIF和FeSSIF中的游离酸浓度为约5和10μg/mL。在溶解度研究后,游离酸I型的XRPD图没有改变。结果总结在表3中。

[0209] 表3在生物相关介质中的溶解度测试结果

样品	介质	溶解度(μg/mL)			XRPD (24 h)	pH (0 h)	pH (24 h)
		0.5 h	2 h	24 h			
[0210] 游离酸 I 型	SGF	ND	ND	ND	未改变	1.20	0.93
	FeSSIF	10	17	11	未改变	4.99	4.95
	FaSSIF	5	6	15	未改变	6.50	6.45

[0211] 实施例4. 化合物A游离酸的晶型I的固态稳定性研究

[0212] 将约25mg游离酸I型置于60℃/加盖和40℃/75%RH(开放)条件长达12天。在第0天和第7天,将样品溶解在稀释剂中以制备用于HPLC纯度分析的0.5mg/mL溶液。在第12天通过XRPD分析固体样品以检查晶型。

[0213] 结果总结在表4中。游离酸I在60℃/加盖和40℃/75%RH下物理和化学稳定12天。

[0214] 表4稳定性评价结果

样品	初始纯度 (面积 %)	纯度-1 周(面积 %)		XRPD-12 天	
		60 ℃/加 盖, 1 周	40 ℃ /75%RH, 1 周	40℃ /75%RH	60 ℃/加 盖
游离酸 I 型	99.58	99.54	99.56	未改变	未改变

[0216] 实施例5. 化合物A游离酸的晶型II的制备和表征

[0217] 5.1.1制备方法1

[0218] 将约20mg化合物A(无定形)的游离酸加入到1ml乙腈中以制备悬浮液。将悬浮液在约20℃保持搅拌3天。通过过滤收集固体样品并获得II型。

[0219] 5.1.2制备方法2

[0220] 将约20mg化合物A(无定形)的游离酸加入到0.5ml乙酸异丙酯中以制备悬浮液。将悬浮液在约50℃保持搅拌1周。通过过滤收集固体样品并获得II型。

[0221] 5.2表征

[0222] 通过XRPD(图4), TGA、DSC(图5), DVS和<sup>1</sup>H-NMR表征所获得的产物。

[0223] 其显示游离酸II型是脱水物。在100℃前几乎没有重量损失。检测到约205℃处的吸热峰,这与样品的熔化有关。XRPD峰总结在表5中。

[0224] 表5.游离酸化合物A晶型II的XRPD

II型	
2-θ	I%(高度)
4.877	27.7
7.700	9.2
9.698	12.6
11.416	28.8
11.954	45.4
12.887	62.1
14.608	7.9
15.382	4.9
15.802	18.4
18.598	76.3
18.914	13.4
19.492	7.6
20.411	100
23.207	11.5
23.995	4.2
24.455	13.4
25.215	1.5
25.938	11.7
26.66	1.8
27.185	2.2
28.183	2.8
30.519	1.8
31.070	3.1
31.649	2.8
36.653	3.9

- [0227] 实施例6. 化合物A游离酸的晶型III的制备和表征
- [0228] 6.1.1制备方法1
- [0229] 将约20mg化合物A(无定形)的游离酸加入到1mL甲醇中以制备悬浮液。将悬浮液在约20℃保持搅拌3天。通过过滤收集固体样品并获得III型。
- [0230] 6.1.2制备方法2
- [0231] 将约20mg化合物A(无定形)的游离酸加入到1mL水中以制备悬浮液。将悬浮液在约20℃保持搅拌3天。通过过滤收集固体样品并获得III型。
- [0232] 6.1.3制备方法3
- [0233] 将约20mg化合物A游离酸I型溶于0.2mL DMF中以获得澄清溶液。过滤后,将药物溶液滴加到1mL水中。通过过滤收集固体样品并获得III型。
- [0234] 6.2表征
- [0235] 通过XRPD(图6)、TGA、DSC(图7)和<sup>1</sup>H-NMR表征所获得的产物。
- [0236] 其显示游离酸III型是水合物。通过NMR仅检测到0.1% MeOH;在130℃之前存在约4.9%的重量损失(约1.6当量H<sub>2</sub>O),这可能是由于脱水所致。在DSC曲线中观察到多个热事件。检测到约160℃处的放热峰,随后是吸热峰,表明加热时发生了相变。XRPD峰总结在表6中。

[0237] 表6.游离酸化合物A晶型III的XRPD

III 型	
2-θ	I%(高度)
5.242	1.7
8.607	1.5
9.105	8.8
9.787	62.8
10.446	2.3
11.706	24.1
12.348	2.1
13.294	38.9
14.227	27.6
14.581	3.9
15.293	2.1
15.671	6.1
17.313	85
17.599	8.3
18.152	100
19.476	12.2
20.015	0.9
20.634	9.7
21.238	8.7
21.921	7.9
22.472	12.3
22.984	7.8
23.485	6.5
24.086	11.5
24.284	9.7
24.705	24.3
25.848	7.2
26.279	19.5
26.646	6.7
27.029	8.5
27.685	26.1
28.077	3.5
28.631	3.8
29.366	2.5
29.670	2.7
30.088	4.8
30.979	9.9
31.649	4.7
31.900	7
32.820	6.1
33.438	1.7
33.895	2
35.075	4.5
35.564	1.5

[0240]	35.956	2.2
	36.666	1.6
	37.375	1.3
	38.189	1.7

[0241] 实施例7. 化合物A游离酸的晶型IV的制备和表征

[0242] 7.1制备方法

[0243] 将约30mg的化合物游离酸A的I型加入到0.4mL EA中以制备悬浮液。将悬浮液在约50℃保持搅拌5天。通过过滤收集固体样品并获得IV型。

[0244] 7.2表征

[0245] 通过XRPD(图8), DSC(图9), TGA(图10)和<sup>1</sup>H-NMR表征所获得的产物。

[0246] 其显示游离酸IV型是脱水物。通过<sup>1</sup>H-NMR检测不到有机溶剂。TGA在150℃之前没有显示明显的重量损失。DSC在196.8℃显示一个吸热峰,这与样品的熔化有关。XRPD峰总结在表7中。

[0247] 表7. 游离酸化合物A晶型IV的XRPD

IV 型	
2-θ	I%(高度)
4.762	42.9
5.377	24.8
6.547	22.8
7.217	21.8
7.91	41.8
8.883	26.1
9.395	18
9.67	23.5
10.445	35.8
10.825	79.6
11.837	100
13.228	96.5
14.499	25
14.829	18.3
15.132	42.4
16.287	51.4
16.954	17.8
17.796	74.9
18.559	78.7
19.4	38.3
19.741	78.2

[0249]

20.804	54.1
21.422	40.4
21.988	31.6
22.92	69.5
23.406	19.3
24.938	17.2
25.716	19.4
26.345	43.5
26.623	67.7
28.21	45
28.42	45.3

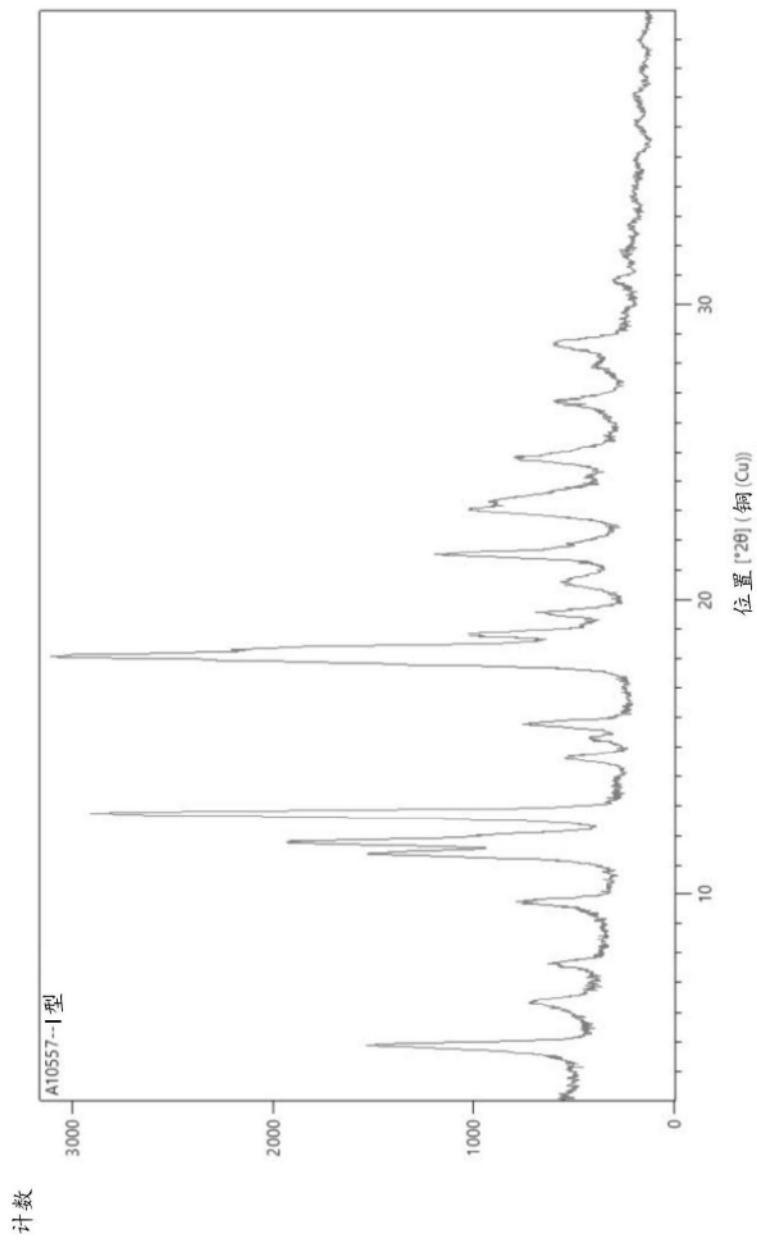


图1

M

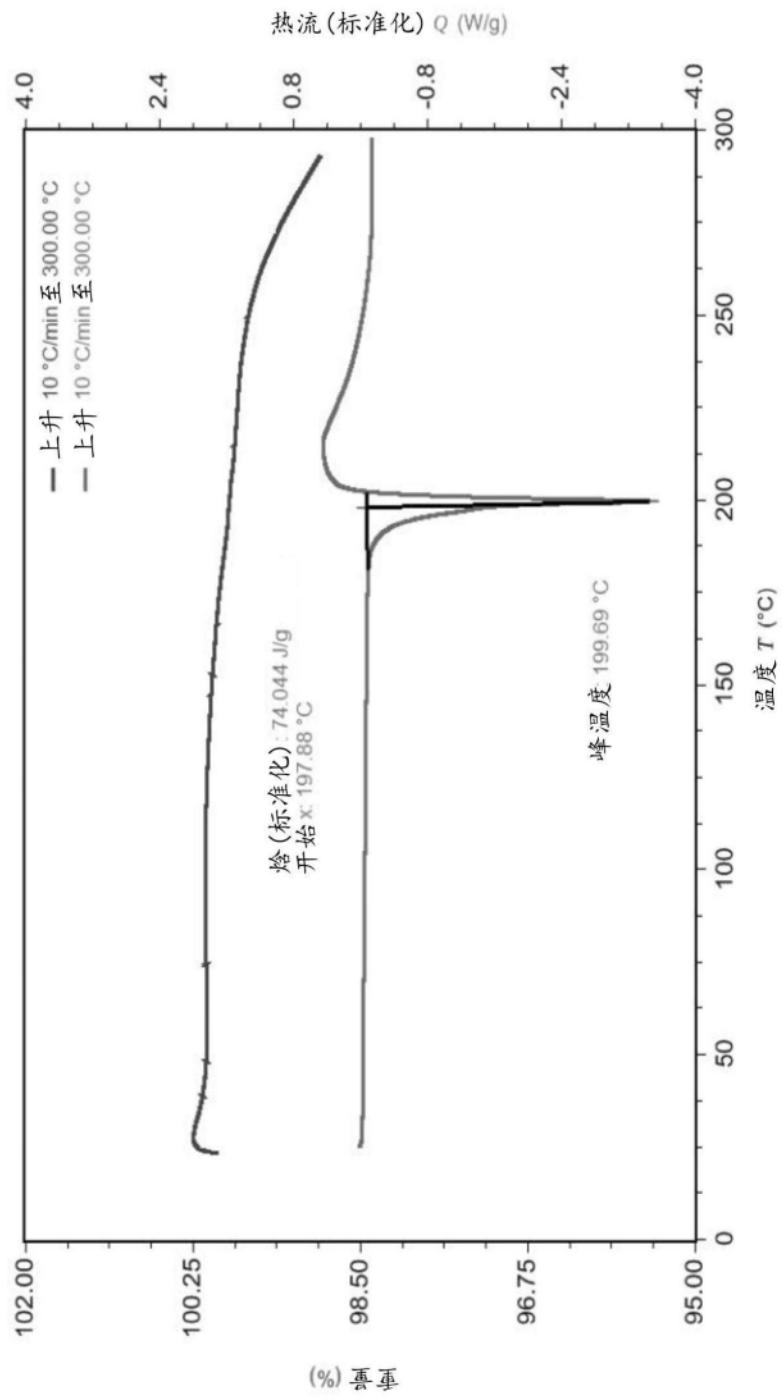


图2

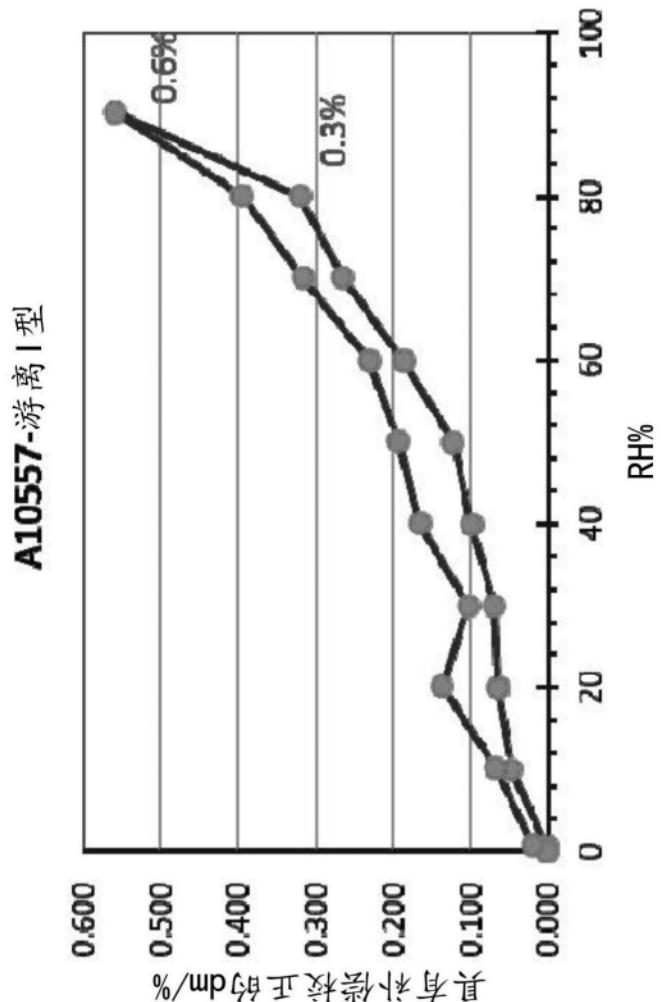


图3

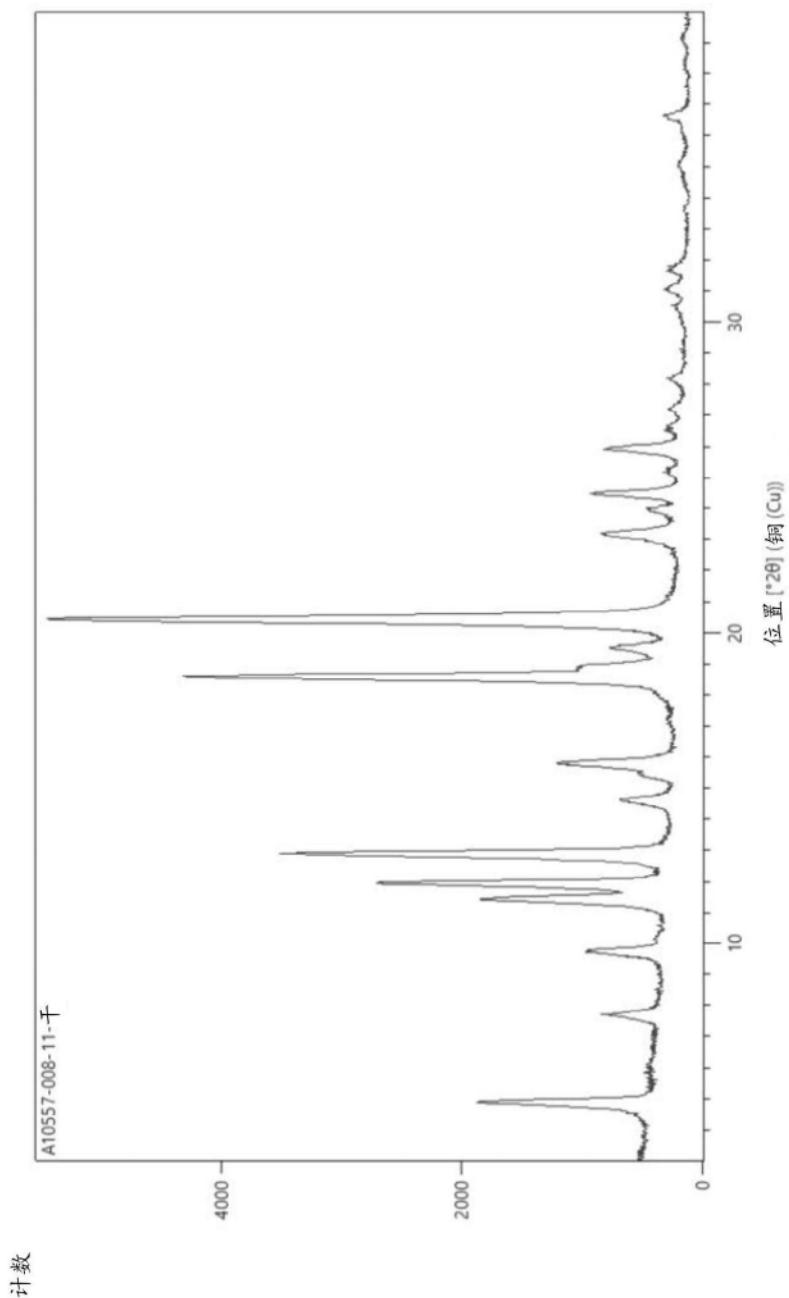


图4

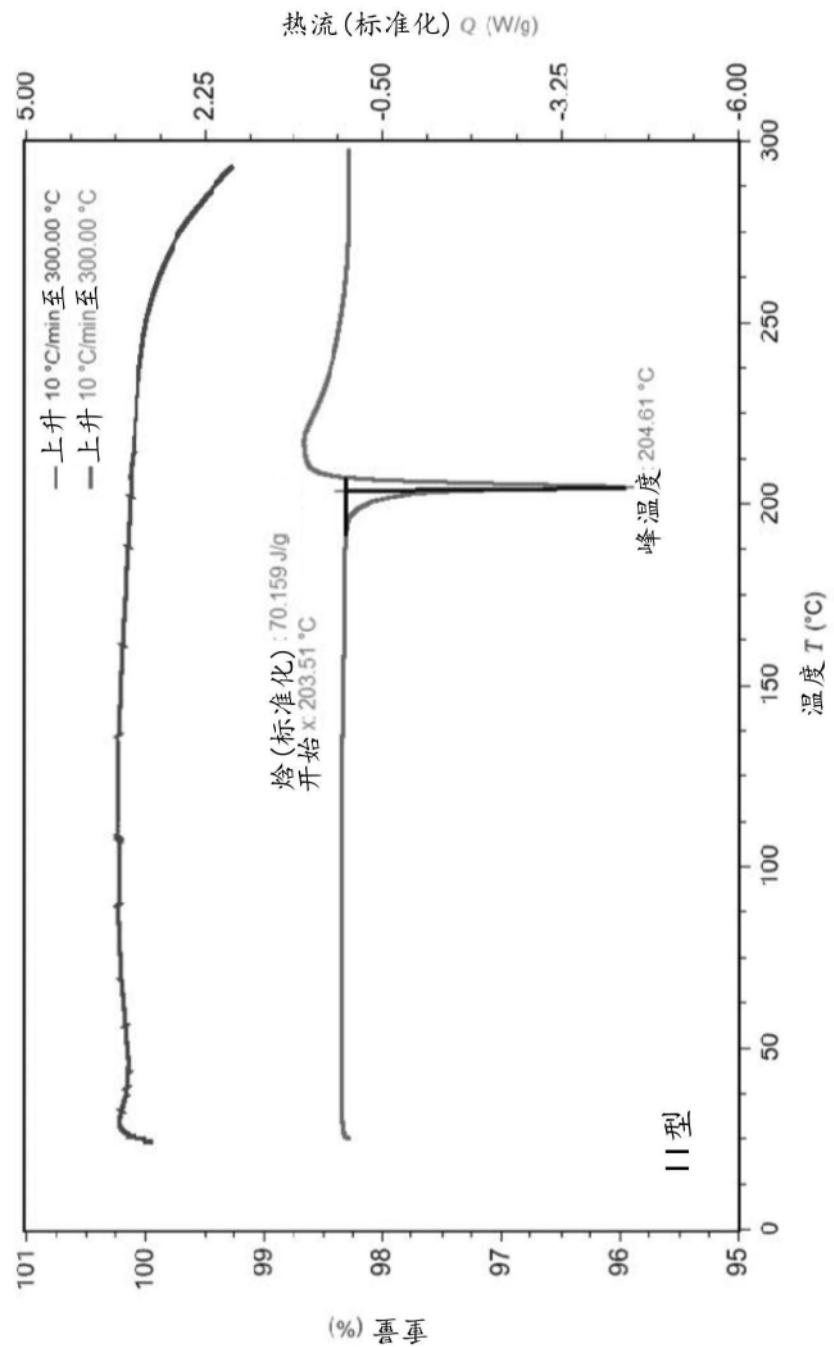


图5

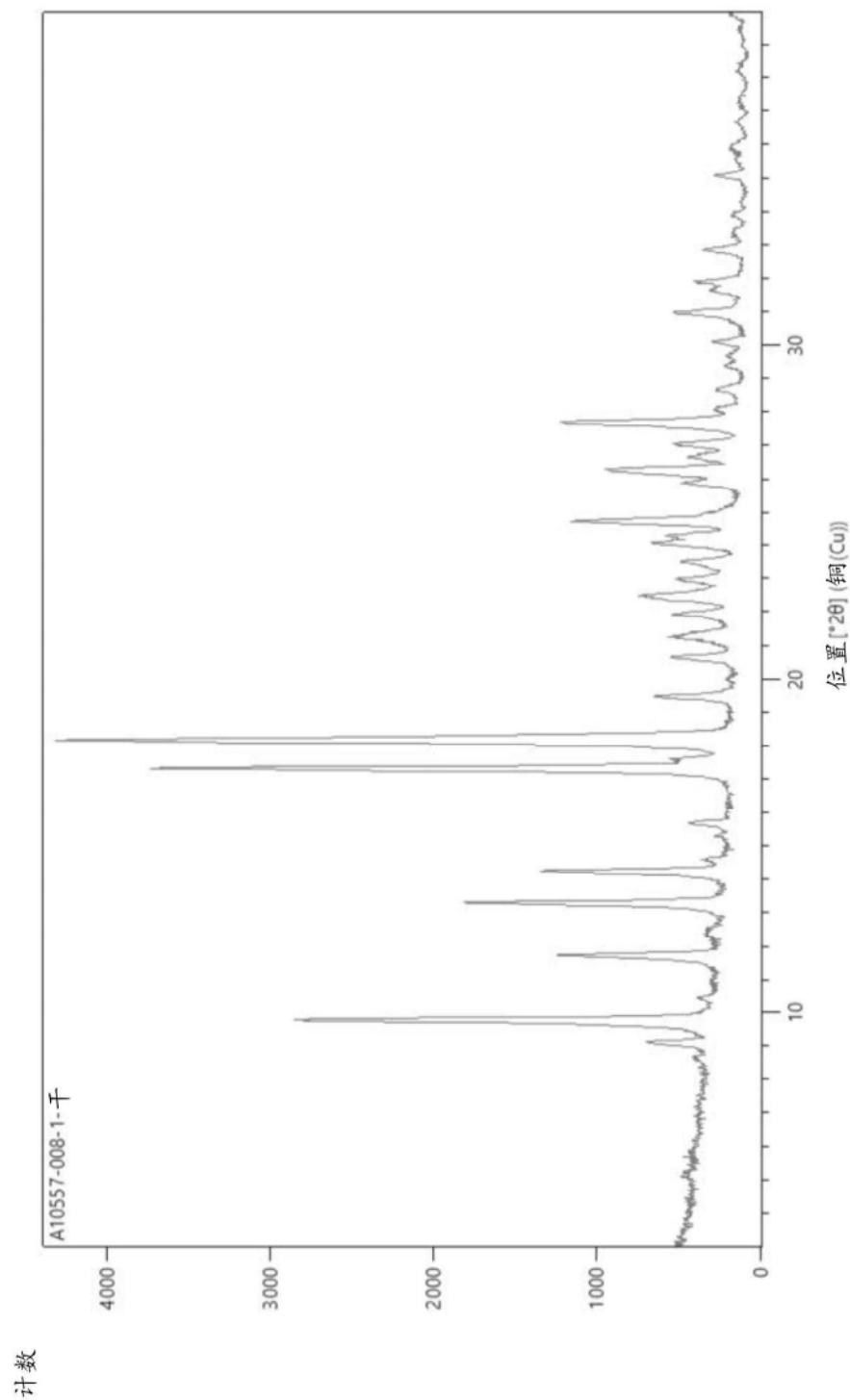


图6

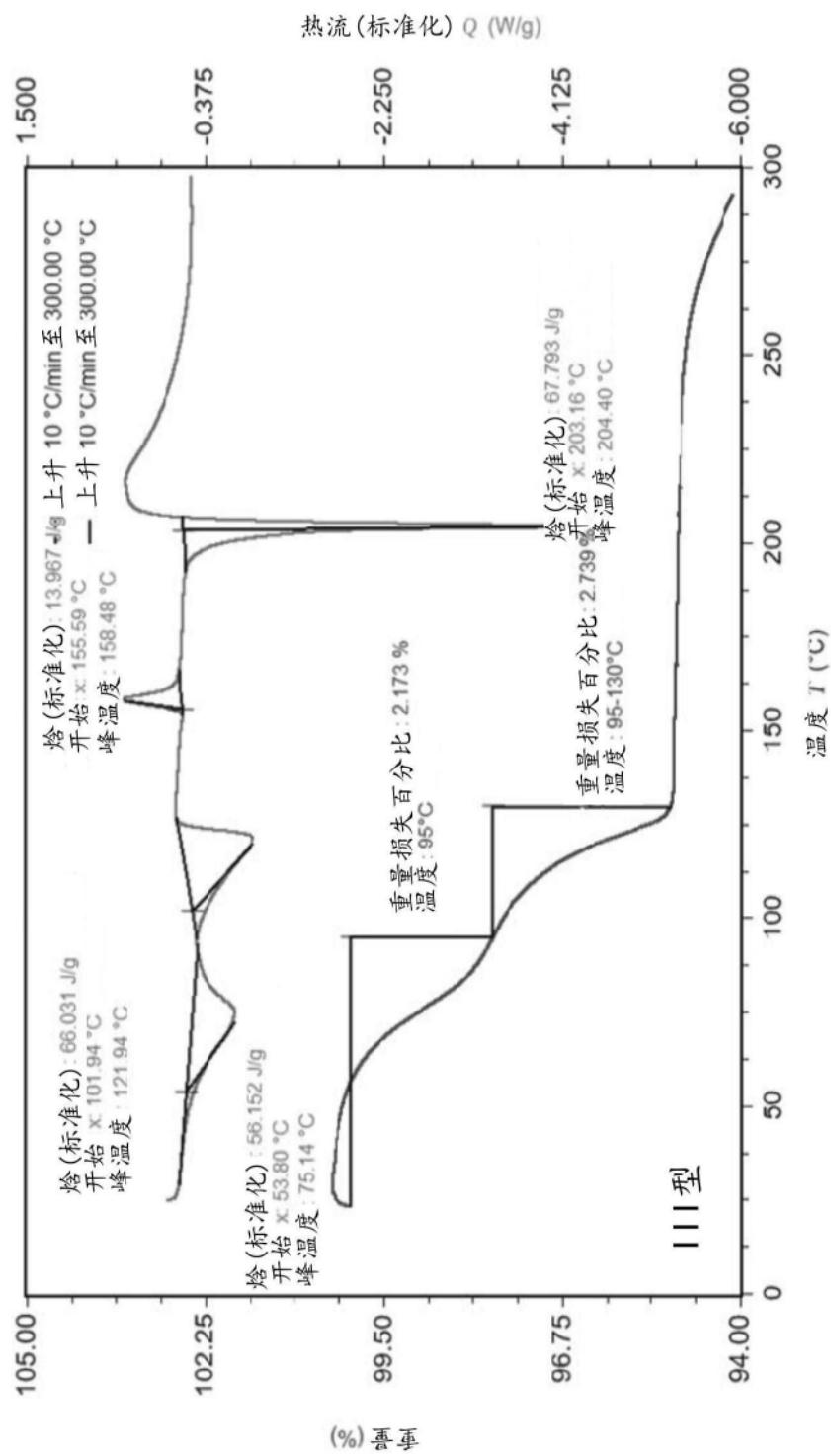


图7

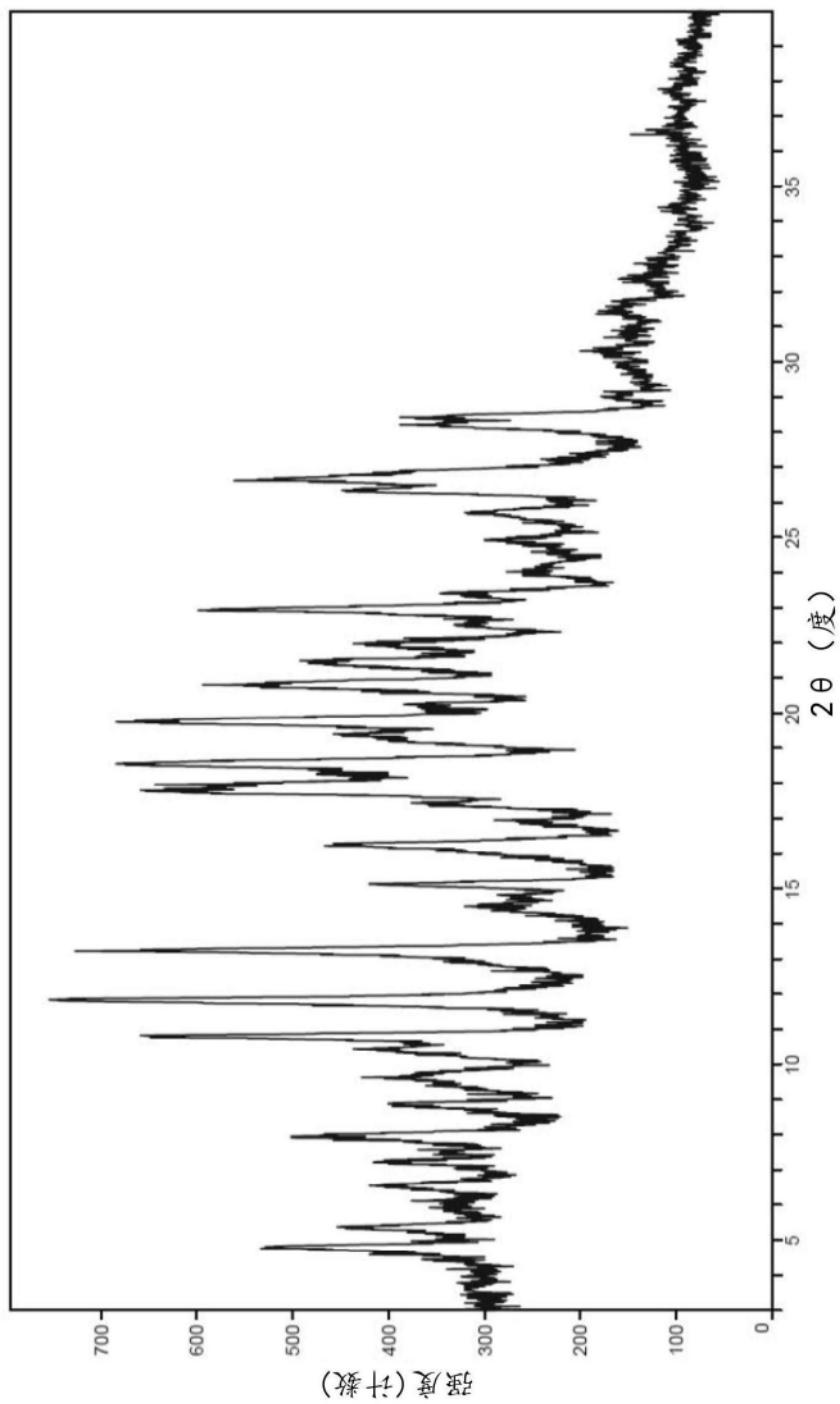
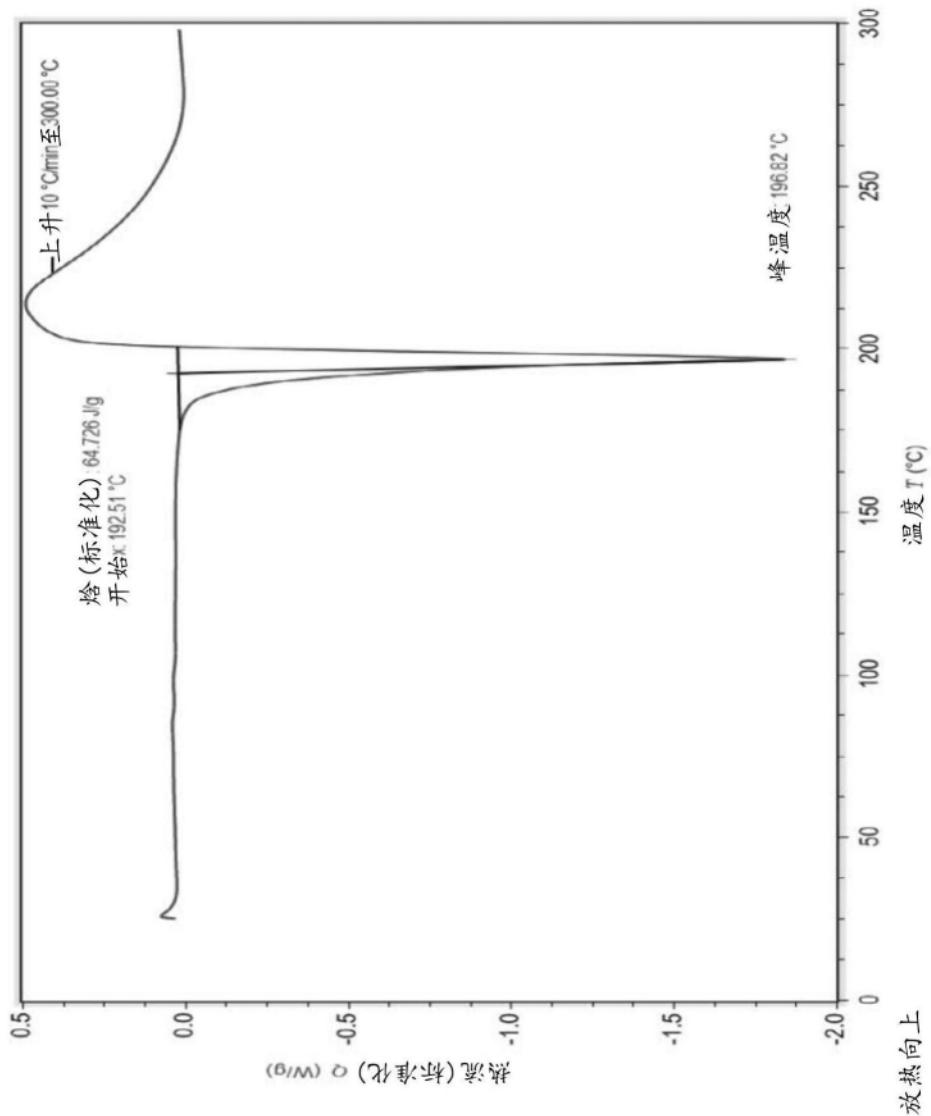


图8



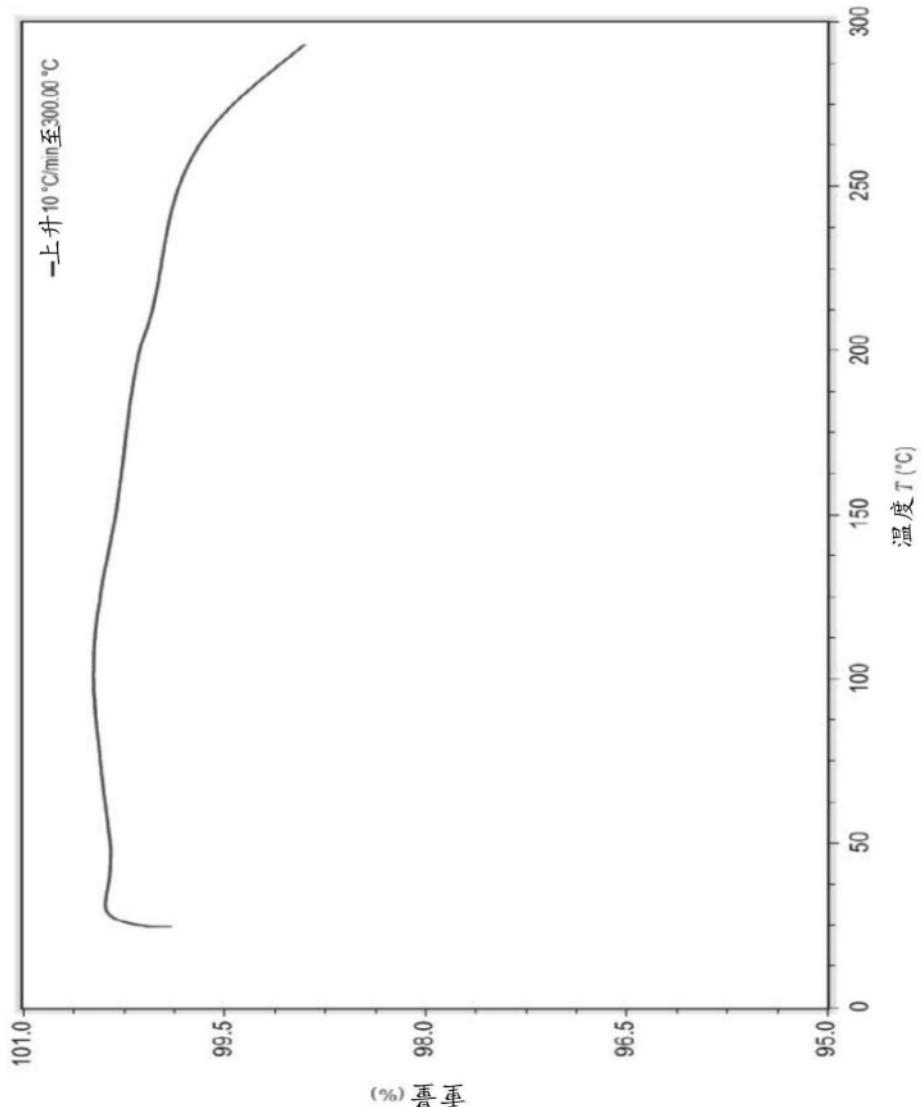


图10