

一种 GLP-1R 受体激动剂化合物盐、其晶型、其制备方法和应用

本申请要求申请日为 2023 年 4 月 21 日的中国专利申请 2023104355011 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

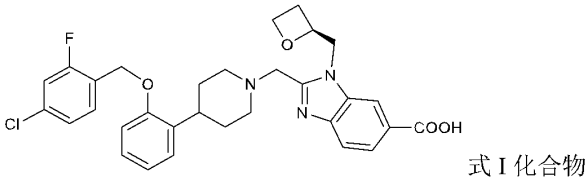
本发明涉及一种 GLP-1R 受体激动剂化合物盐、其晶型、其制备方法和应用，具体涉及 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐、其制备方法和应用。

背景技术

(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸是一种用于治疗代谢相关如糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝病、高血压等疾病的 GLP-1R 激动剂。

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是一种可以刺激胰岛素释放的内源性肠促胰岛素，与 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) B 类家族的 GLP-1 受体 (GLP-1R) 结合并激活，以发挥其调节功能。GLP-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 是人工合成的用于模拟 GLP-1 生理功能的药物。它与胰腺细胞的 GLP-1R 结合后，可葡萄糖依赖性地刺激胰岛素合成和分泌；减少胰高糖素释放；还可作用于中枢神经系统 GLP-1R，进而减少食物摄入；并通过促进棕色脂肪组织的生热作用和白色脂肪组织分解增加能量消耗；延迟胃排空。GLP-1RA 临床适用于成人 T2DM 患者，具有显著的降糖效果，同时兼有降低体重、收缩压，改善血脂紊乱的作用。GLP-1RA 可以单独使用或与其他降糖药联合使用。多项临床研究结果显示，在一种口服降糖药（二甲双胍、磺脲类）治疗失效后加用 GLP-1RA 有效。

在 2021 年 3 月 29 日提交的中国专利 CN202110334388 的实施例 3 制备式 I 化合物，式 I 化合物的结构如下：



其中，式 I 化合物为(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸，式 I 化合物的制备方法通过 CN202110334388 的实施例 3 制备。

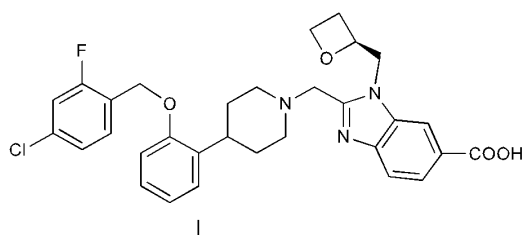
式 I 化合物用于治疗代谢相关疾病。所述代谢相关疾病选自葡萄糖耐受不良、高血糖症、血脂异常、1 型糖尿病 (T1DM)、2 型糖尿病 (T2DM)、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量降低 (IGT)、糖尿病性血脂异常、高脂血症，动脉硬化，动脉粥样硬化、高血压、肥胖症、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝炎、肝纤维化、肝硬化、嗜睡等疾病中的任一种。但式 I 化合物在室温或高温条件，稳定

性不佳，化合物固体性质不理想，如化合物研磨，加压或混合条件下，化合物稳定性和晶型都容易发生变化。因此，迫切需要通过新的方式，改进化合物性质，提高化合物的稳定性和药剂学上可加工性，为后续化合物的应用打下扎实基础。

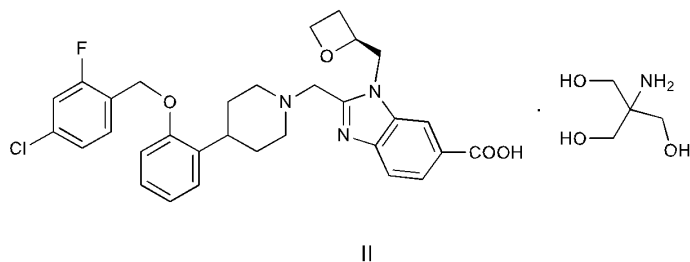
发明内容

本发明所要解决的技术问题是现有 GLP-1R 受体激动剂化合物固体形态少，稳定性差的缺陷。为此，本发明提供了一种 GLP-1R 受体激动剂化合物盐、其晶型、其制备方法和应用。本发明所提供的盐的晶型稳定性好，具有较好的药用前景。

本发明提供了一种式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物（式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐的溶剂合物）；



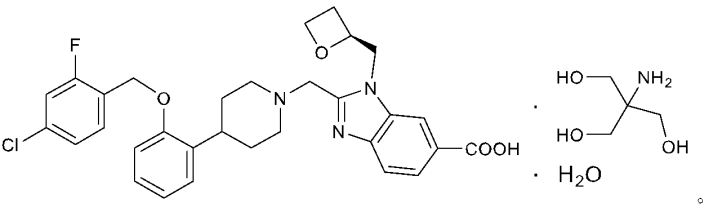
在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐，其为式 II 化合物，



在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐的溶剂合物中，所述溶剂为水或 1,4-二氧六环；所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐的溶剂合物中，所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐与所述溶剂的摩尔比优选为 1: (1-0.5)，例如所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐与所述水的摩尔比为 1: 1，又如，所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐与所述 1,4-二氧六环的摩尔比为 1: 0.5。

本发明提供了一种式 II 化合物一水合物的晶型 A，其使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 $4.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.7\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.7\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述式 II 化合物一水合物的结构为：



优选地，所述式 II 化合物一水合物的单晶为正交晶系（orthorhombic）。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在以下一处或多处有衍射峰：14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 21.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 4.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、10.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 21.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有衍射峰。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如表 1 所示的衍射峰：

表 1

序号	2 θ 角	d	相对峰强度
1	4.114 $^\circ$	21.46041 Å	19.8%
2	8.295 $^\circ$	10.65090 Å	91.1%
3	10.703 $^\circ$	8.25895 Å	80.6%
4	12.388 $^\circ$	7.13911 Å	100.0%
5	14.151 $^\circ$	6.25379 Å	64.9%
6	14.941 $^\circ$	5.92472 Å	65.2%
7	15.954 $^\circ$	5.55077 Å	31.3%
8	16.566 $^\circ$	5.34683 Å	13.9%
9	17.086 $^\circ$	5.18547 Å	16.0%
10	17.948 $^\circ$	4.93836 Å	18.9%
11	18.429 $^\circ$	4.81041 Å	17.4%
12	19.019 $^\circ$	4.66256 Å	36.0%
13	19.916 $^\circ$	4.45440 Å	19.7%
14	20.248 $^\circ$	4.38230 Å	21.0%
15	20.530 $^\circ$	4.32259 Å	48.4%
16	20.768 $^\circ$	4.27354 Å	94.2%
17	21.362 $^\circ$	4.15615 Å	40.2%
18	21.868 $^\circ$	4.06113 Å	70.7%
19	22.405 $^\circ$	3.96502 Å	28.4%

20	23.059 °	3.85389 Å	18.2%
21	23.528 °	3.77811 Å	12.6%
22	23.874 °	3.72426 Å	22.6%
23	24.612 °	3.61423 Å	5.5%
24	25.081 °	3.54767 Å	23.8%
25	25.383 °	3.50611 Å	14.5%
26	25.899 °	3.43736 Å	42.5%
27	26.264 °	3.39049 Å	30.7%
28	26.667 °	3.34010 Å	18.2%
29	27.176 °	3.27878 Å	4.8%
30	27.646 °	3.22405 Å	11.1%
31	27.968 °	3.18764 Å	4.4%
32	28.847 °	3.09251 Å	7.2%
33	29.734 °	3.00219 Å	20.1%
34	30.268 °	2.95045 Å	2.4%
35	30.988 °	2.88351 Å	8.4%
36	31.535 °	2.83476 Å	8.1%
37	32.098 °	2.78633 Å	11.5%
38	32.770 °	2.73066 Å	2.7%
39	33.246 °	2.69269 Å	1.9%
40	34.317 °	2.61104 Å	9.7%
41	34.659 °	2.58607 Å	4.3%
42	35.356 °	2.53667 Å	9.7%
43	36.387 °	2.46713 Å	2.7%
44	37.305 °	2.40846 Å	4.9%
45	37.817 °	2.37704 Å	9.3%
46	38.537 °	2.33425 Å	2.8%
47	39.257 °	2.29310 Å	2.1%

。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射（XRPD）图谱基本如图 1 所示。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 的差示扫描量热（DSC）曲线在 129.98 $\pm$ 3°C 和 196.25 $\pm$ 3°C 处具有吸热峰。

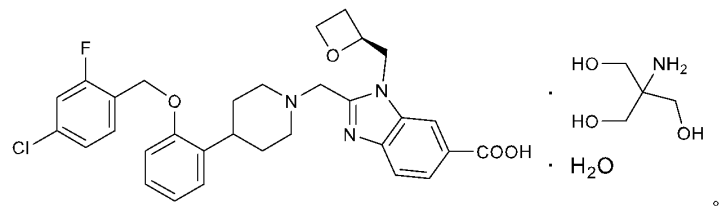
在一些实施方案中，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 的差示扫描量热曲线如图 2 所示。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 的热重分析曲线（TGA）在 30℃±3℃ 至 135℃±3℃ 温度范围内失重 2.468%。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 的热重分析曲线如图 3 所示。

在一些实施方式中，本发明提供了所述式 II 化合物一水合物的单晶，其具有如下晶胞参数：空间群 $P2_12_12_1$ ； $a=6.13580(4)\text{\AA}$ ， $\alpha=90^\circ$ ， $b=12.99957(8)\text{\AA}$ ， $\beta=90^\circ$ ， $c=42.4637(3)\text{\AA}$ ， $\gamma=90^\circ$ ，晶胞体积 $=3387.02(4)\text{\AA}^3$ ，晶胞内不对称单位数 $Z=4$ ，晶体密度为 1.379 mg/m^3 ；

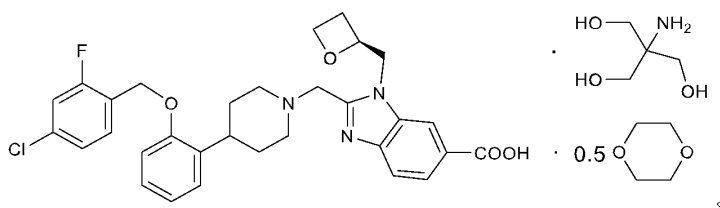
其中，所述式 II 化合物一水合物的结构为：



优选地，所述式 II 化合物一水合物的单晶为正交晶系（orthorhombic）。

本发明提供了一种式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B，其使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.4±0.2°、7.4±0.2°、11.2±0.2° 和 14.6±0.2° 处有衍射峰；

所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的结构为：



在一些实施方案中，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在以下一处或多处有衍射峰：8.2±0.2°、12.3±0.2°、13.7±0.2°、16.1±0.2°、20.0±0.2°、22.0±0.2°、22.5±0.2° 和 29.3±0.2°。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.4±0.2°、7.4±0.2°、8.2±0.2°、11.2±0.2°、12.3±0.2°、13.7±0.2°、14.6±0.2°、16.1±0.2°、20.0±0.2°、22.0±0.2°、22.5±0.2° 和 29.3±0.2° 处有衍射峰。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如表 2 所示的衍射峰：

表 2

序号	2 θ 角	d	相对峰强度
1	3.435 °	25.70386 Å	5.8%
2	7.436 °	11.87902 Å	35.0%
3	8.210 °	10.76082 Å	25.6%
4	8.923 °	9.90266 Å	10.4%

5	9.734 °	9.07927 Å	6.8%
6	11.232 °	7.87142 Å	8.5%
7	12.353 °	7.15933 Å	31.7%
8	13.769 °	6.42629 Å	6.7%
9	14.109 °	6.27207 Å	11.7%
10	14.602 °	6.06125 Å	13.4%
11	14.894 °	5.94310 Å	20.1%
12	16.133 °	5.48967 Å	42.0%
13	17.912 °	4.94809 Å	11.5%
14	20.063 °	4.42215 Å	31.5%
15	20.685 °	4.29067 Å	50.3%
16	22.002 °	4.03663 Å	100.0%
17	22.533 °	3.94269 Å	50.5%
18	23.628 °	3.76247 Å	9.8%
19	25.802 °	3.45007 Å	8.8%
20	29.387 °	3.03690 Å	15.7%
21	31.178 °	2.86638 Å	9.9%

。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射（XRPD）图谱基本如图 6 所示。

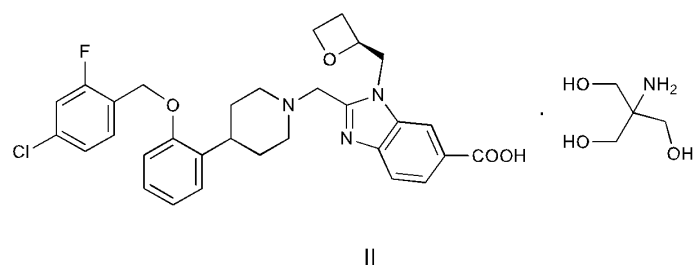
在一些实施方案中，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的差示扫描量热（DSC）曲线在 107.2°C $\pm$ 3°C 和 186.6°C $\pm$ 3°C 处具有吸热峰。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的差示扫描量热曲线如图 7 所示。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的热重分析曲线（TGA）在 33°C $\pm$ 3°C 至 150°C $\pm$ 3°C 温度范围内失重 2.029%。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的热重分析曲线如图 8 所示。

本发明提供了一种式 II 化合物的晶型 C，其使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.7 $\pm$ 0.2°、7.5 $\pm$ 0.2°、9.7 $\pm$ 0.2° 和 15.5 $\pm$ 0.2° 处有衍射峰；



在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在以下一处或多处有衍射峰：11.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.8 $\pm$ 0.2 和 29.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.8 $\pm$ 0.2 和 29.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有衍射峰。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如表 3 所示的衍射峰：

表 3

序号	2 θ 角	d	相对峰强度
1	3.722 $^\circ$	23.71970 Å	63.7%
2	7.544 $^\circ$	11.70969 Å	53.0%
3	8.211 $^\circ$	10.75927 Å	19.3%
4	9.742 $^\circ$	9.07174 Å	100.0%
5	11.335 $^\circ$	7.80031 Å	21.0%
6	12.330 $^\circ$	7.17280 Å	26.5%
7	14.468 $^\circ$	6.11713 Å	32.1%
8	14.768 $^\circ$	5.99349 Å	55.2%
9	15.599 $^\circ$	5.67635 Å	64.4%
10	17.280 $^\circ$	5.12770 Å	41.6%
11	17.708 $^\circ$	5.00461 Å	11.8%
12	19.738 $^\circ$	4.49433 Å	42.6%
13	20.374 $^\circ$	4.35536 Å	57.2%
14	20.556 $^\circ$	4.31726 Å	62.7%
15	21.880 $^\circ$	4.05882 Å	65.0%
16	29.519 $^\circ$	3.02364 Å	23.8%

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射（XRPD）图谱基本如图 9 所示。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 C 的差示扫描量热（DSC）曲线在 196.9°C $\pm$ 3°C 处具有吸热峰。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 C 的差示扫描量热曲线如图 10 所示。

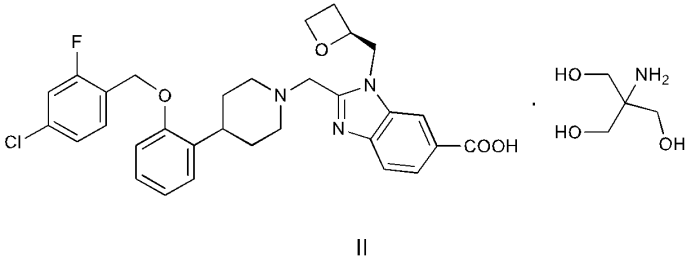
在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 C 的热重分析曲线（TGA）在 30°C $\pm$ 3°C 至 180°C $\pm$ 3°C 温度范围内没有失重。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 C 的热重分析曲线如图 11 所示。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 C 为无溶剂化合物的晶型。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 C 中无溶剂。

本发明提供了一种式 II 化合物的晶型 D，其使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.9 $\pm$ 0.2°、8.1 $\pm$ 0.2°、10.6 $\pm$ 0.2° 和 14.9 $\pm$ 0.2° 处有衍射峰；



在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在以下一处或多处有衍射峰：10.2 $\pm$ 0.2°、10.6 $\pm$ 0.2°、14.3 $\pm$ 0.2°、17.8 $\pm$ 0.2°、20.0 $\pm$ 0.2° 和 20.2 $\pm$ 0.2°。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.9 $\pm$ 0.2°、8.1 $\pm$ 0.2°、10.2 $\pm$ 0.2°、10.6 $\pm$ 0.2°、14.3 $\pm$ 0.2°、14.9 $\pm$ 0.2°、17.8 $\pm$ 0.2°、20.0 $\pm$ 0.2° 和 20.2 $\pm$ 0.2° 处有衍射峰。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如表 4 所示的衍射峰：

表 4

序号	2 θ 角	d	相对峰强度
1	3.959 °	22.29885 Å	94.9%
2	8.136 °	10.85780 Å	86.6%
3	10.245 °	8.62776 Å	64.7%
4	10.697 °	8.26398 Å	78.4%
5	14.334 °	6.17399 Å	47.7%
6	14.954 °	5.91937 Å	81.6%

7	15.904 °	5.56799 Å	35.8%
8	17.164 °	5.16195 Å	21.4%
9	17.898 °	4.95198 Å	40.1%
10	18.073 °	4.90432 Å	35.0%
11	20.091 °	4.41609 Å	61.8%
12	20.264 °	4.37868 Å	100.0%
13	21.600 °	4.11090 Å	68.3%
14	23.076 °	3.85110 Å	15.4%

。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射（XRPD）图谱基本如图 12 所示。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 D 的差示扫描量热（DSC）曲线在 178.3°C $\pm$ 3°C 和 194.0°C $\pm$ 3°C 处具有吸热峰。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 D 的差示扫描量热曲线如图 13 所示。

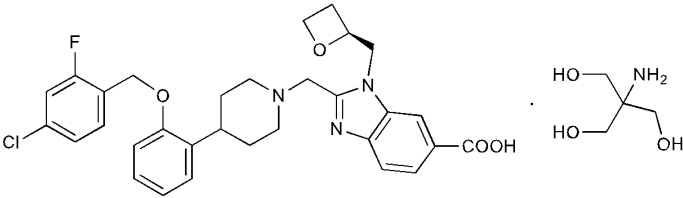
在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 D 的热重分析曲线（TGA）在 30°C $\pm$ 3°C 至 101°C $\pm$ 3°C 温度范围内失重 0.59%，在 140°C $\pm$ 3°C 至 180°C $\pm$ 3°C 温度范围内失重 0.81%。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 D 的热重分析曲线如图 14 所示。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 D 为无溶剂化合物的晶型。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 D 中无溶剂。

本发明提供了一种式 II 化合物的晶型 E，其使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.7 $\pm$ 0.2°、7.6 $\pm$ 0.2°、9.8 $\pm$ 0.2° 和 14.7 $\pm$ 0.2° 处有衍射峰；



II

。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 E 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在以下一处或多处有衍射峰：11.2 $\pm$ 0.2°、15.6 $\pm$ 0.2°、17.4 $\pm$ 0.2°、19.8 $\pm$ 0.2°、20.3 $\pm$ 0.2°、21.9 $\pm$ 0.2°、29.5 $\pm$ 0.2° 和 19.0 $\pm$ 0.2°。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 E 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.7 $\pm$ 0.2°、7.6 $\pm$ 0.2°、9.8 $\pm$ 0.2°、11.2 $\pm$ 0.2°、14.7 $\pm$ 0.2°、15.6 $\pm$ 0.2°、17.4 $\pm$ 0.2°、19.8 $\pm$ 0.2°、20.3 $\pm$ 0.2°、21.9 $\pm$ 0.2° 和 29.5 $\pm$ 0.2° 处有衍射峰。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 E 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍

射图具有如表 5 所示的衍射峰：

表 5

序号	2θ角	d	相对峰强度
1	3.725 °	23.70211 Å	48.7%
2	7.606 °	11.61356 Å	44.4%
3	9.834 °	8.98712 Å	100.0%
4	11.297 °	7.82653 Å	27.8%
5	13.430 °	6.58762 Å	5.9%
6	14.443 °	6.12784 Å	32.8%
7	14.722 °	6.01220 Å	68.7%
8	15.651 °	5.65749 Å	75.3%
9	17.416 °	5.08775 Å	43.8%
10	19.037 °	4.65818 Å	9.2%
11	19.892 °	4.45989 Å	58.3%
12	20.382 °	4.35373 Å	55.8%
13	21.980 °	4.04064 Å	46.1%
14	23.806 °	3.73464 Å	7.1%
15	26.722 °	3.33344 Å	4.8%
16	29.548 °	3.02073 Å	19.7%

。 在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 E 使用 Cu-Kα 辐射，其 X 射线粉末衍射（XRPD）图谱基本如图 15 所示。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 E 的差示扫描量热（DSC）曲线在 192.0℃±3℃ 处具有吸热峰。

在一些实施方案中，所述式 II 化合物的晶型 E 的差示扫描量热曲线如图 16 所示。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 E 的热重分析曲线（TGA）在 30℃±3℃ 至 160℃±3℃ 没有失重。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 E 的热重分析曲线如图 17 所示。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 E 为无溶剂化合物的晶型。

在一些实施方式中，所述式 II 化合物的晶型 E 中无溶剂。

本发明提供了一种式 II 化合物的晶型的制备方法，其包含以下步骤：

- （1）将上述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐和溶剂混合得到混合物；
 - （2）混合物过滤，干燥得所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐的晶型；
- 其中，所述溶剂为醇类溶剂（例如甲醇）时，得到的是式 II 化合物一水合物的晶型 A；

所述溶剂为 1, 4-二氧六环时, 得到的是式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B;

所述溶剂为四氢呋喃时, 得到的是式 II 化合物的晶型 C。

所述制备方法中, 所述混合可为搅拌混悬。

所述制备方法中, 步骤 (1) 所得混合物可为悬浊液。

所述制备方法中, 所述干燥为本领域常规, 例如为减压干燥或常压干燥。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物一水合物的晶型 A 时, 所述式 II 化合物与所述溶剂的质量体积比可为 1: (1~100) g/ml, 例如 1: 30 g/mL。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物一水合物的晶型 A 时, 所述混合温度可为 0-150℃, 例如所述混合温度为 20-80℃, 优选加热至回流。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物一水合物的晶型 A 时, 所述混合时间为本领域常规, 例如 2h。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物一水合物的晶型 A 时, 所述过滤可为室温下过滤, 例如将所述混合物冷却至室温后过滤。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 时, 所述式 II 化合物与所述溶剂的质量体积比可为 1: (10~50) g/ml, 例如 1: 20 g/ml。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 时, 所述混合温度可为室温, 所述室温为 20~30℃, 例如 25℃。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 时, 所述混合时间为本领域常规, 例如 24h。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 时, 所述混合操作为本领域常规, 例如搅拌。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 时, 所述过滤可为室温下过滤。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物的晶型 C 时, 所述式 II 化合物与所述溶剂的质量体积比可为 1: (5~20) g/ml, 例如 1: 10 g/ml。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物的晶型 C 时, 所述混合温度可为 45~55℃, 例如 25-50℃, 优选为 50℃。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物的晶型 C 时, 所述混合时间为本领域常规, 例如 48h。

所述制备方法中, 所得为式 II 化合物的晶型 C 时, 所述混合操作为本领域常规, 例如搅拌。

本发明提供了一种式 II 化合物的晶型 D 的制备方法, 其包含以下步骤, 将上述式 II 化合物的晶型 C 或式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 加热至 160℃, 时间 5~10min, 得到 (例如冷却后得到) 所述式 II 化合物的晶型 D。

本发明提供了一种式 II 化合物的晶型 E 的制备方法, 其包含以下步骤, 将上述式 II 化合物 1,4-

二氧六环溶剂合物的晶型 B 或式 II 化合物的晶型 C 加热至 80~100℃, 时间为 24-96h (例如 48h), 得到所述式 II 化合物的晶型 E。

所述式 II 化合物的晶型的制备方法还可进一步包含以下步骤:

步骤 (1a): 式 I 化合物与溶剂 A 混合得混合物 A;

步骤 (1b): 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇与溶剂 B 混合得混合物 B;

步骤 (1a) 和 (1b) 不分先后顺序;

步骤 (2): 所述混合物 A 和混合物 B 混合, 析晶, 过滤, 干燥得所述式 II 化合物。

所述步骤 (1a) 中, 所述溶剂 A 为本领域常规溶剂, 优选为醇类溶剂、酯类溶剂、醚类溶剂、酮类溶剂、氯代烃类溶剂、芳香烃类溶剂、腈类溶剂、烷烃类溶剂和含氮化合物溶剂中的一种或多种, 所述醇类溶剂例如为甲醇、乙醇或异丙醇, 所述醚类溶剂例如为甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃或 2-甲基四氢呋喃, 所述含氮化合物溶剂例如为 N-甲基吡咯酮, 所述酯类溶剂例如为甲酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯或乙酸异丙酯, 进一步优选地, 所述溶剂 A 为甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、正庚烷和乙酸乙酯的混合溶液、正庚烷和四氢呋喃的混合溶液、甲醇和水的混合溶液、丙酮和水的混合溶液、乙醇和水的混合溶液、四氢呋喃和水的混合溶液、“甲醇、水和二甲基亚砷的混合溶液”、“2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯和甲醇混合溶液”、“乙酸乙酯、四氢呋喃和水的混合溶液”或“乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃和水的混合溶液”。

较佳地, 所述步骤 (1a) 中, 所述溶剂 A 为醇类溶剂, 例如所述溶剂 A 为甲醇。

所述步骤 (1a) 中, 所述溶剂 A 为“2-甲基四氢呋喃, 乙酸乙酯和甲醇混合溶液”时, 2-甲基四氢呋喃, 乙酸乙酯和甲醇体积比可为 5: 5: 2。

所述步骤 (1a) 中, 所述式 I 化合物与所述溶液 A 的质量体积比为本领域常规, 优选为 10: (10~500) g/mL, 例如为 10: 200 g/mL。

所述步骤 (1a) 中, 所述混合温度为本领域常规, 例如 10~160℃, 优选为 20~30℃。

所述步骤 (1a) 中, 所述混合后可进一步过滤得所述混合物 A

所述步骤 (1b) 中, 所述溶剂 B 为本领域常规溶剂, 优选为水、醇类溶剂和含硫化合物溶剂中的一种或多种, 所述醇类溶剂例如为乙醇或甲醇、所述含硫化合物溶剂可为二甲基亚砷。

较佳地, 所述步骤 (1b) 中, 所述溶剂 B 为水。

所述步骤 (1b) 中, 所述 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇与溶剂 B 质量比为本领域常规, 例如 1: (1~260), 优选为 3.2: 800。

所述步骤 (2) 中, 所述混合为本领域常规, 例如所述混合物 B 滴入所述混合物 A。

所述步骤 (2) 中, 所述析晶温度为本领域常规温度, 例如 20~30℃。

所述步骤 (2) 中, 所述析晶时间为本领域常规, 一般以所述式 II 化合物不再析出即可, 例如所述混合时间为 1~24h, 例如为 12~24h。

所述步骤 (2) 中, 所述过滤可包含过滤、洗涤 (例如以所述溶液 A 和/或所述溶液 B 洗涤) 和调 pH (例如水洗至 pH 为 7~8) 步骤。

所述步骤(2)中,所述干燥为本领域常规,例如在 45℃下,真空干燥。

本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含上述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物(式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐的溶剂合物),和药学上可接受的载体;

优选地,所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物为上述式 II 化合物一水合物的单晶、式 II 化合物一水合物的晶型 A、式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B、式 II 化合物的晶型 C、式 II 化合物的晶型 D 或式 II 化合物的晶型 E。

本发明提供了一种上述药物组合物或上述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物(式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐的溶剂合物)在制备用于防治和/或治疗代谢相关疾病药物中的应用;

优选地,所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物为上述式 II 化合物一水合物的单晶、式 II 化合物一水合物的晶型 A、式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B、式 II 化合物的晶型 C、式 II 化合物的晶型 D 或式 II 化合物的晶型 E。

所述应用中,所述代谢相关疾病可选自葡萄糖耐受不良、高血糖症、血脂异常、1 型糖尿病(T1DM)、2 型糖尿病(T2DM)、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量降低(IGT)、糖尿病性血脂异常、高脂血症,动脉硬化,动脉粥样硬化、高血压、肥胖症、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝炎、肝纤维化、肝硬化和嗜睡中的任一种。

在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于:本发明所提供的 GLP-1R 受体激动剂化合物盐的稳定性好,固体性质优异,在加压,研磨和高湿条件下稳定,具有良好的药用前景。

附图说明

图 1 为式 II 化合物一水合物的晶型 A 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 2 为式 II 化合物一水合物的晶型 A 的差示扫描量热曲线。

图 3 为式 II 化合物一水合物的晶型 A 的热重分析曲线。

图 4 为式 II 化合物一水合物的单晶拟合 X 射线粉末衍射图谱。

图 5 为式 II 化合物一水合物的单晶结构。

图 6 为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 7 为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的差示扫描量热曲线。

图 8 为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的热重分析曲线。

图 9 为式 II 化合物的晶型 C 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 10 为式 II 化合物的晶型 C 的差示扫描量热曲线。

图 11 为式 II 化合物的晶型 C 的热重分析曲线。

图 12 为式 II 化合物的晶型 D 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 13 为式 II 化合物的晶型 D 的差示扫描量热曲线。

图 14 为式 II 化合物的晶型 D 的热重分析曲线。

图 15 为式 II 化合物的晶型 E 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 16 为式 II 化合物的晶型 E 的差示扫描量热曲线。

图 17 为式 II 化合物的晶型 E 的热重分析曲线。

图 18 为式 I 化合物晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 19 为式 I 化合物晶型 II 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 20 为式 I 化合物晶型 III 的 X 射线粉末衍射图谱。

图 21 为式 I 化合物晶型 I 压片研磨测试 X 射线粉末衍射图谱。

图 22 为式 I 化合物晶型 II 压片研磨测试 X 射线粉末衍射图谱。

图 23 为式 I 化合物晶型 III 压片研磨测试 X 射线粉末衍射图谱。

图 24 为式 II 化合物一水合物的晶型 A 压片测试 X 射线粉末衍射图谱。

图 25 为式 II 化合物一水合物的晶型 A 压片研磨测试 X 射线粉末衍射图谱。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本发明实施例中所使用的实际和采用的方法均是本领域的常规试剂和常规方法。本领域技术人员应当清楚，在下文中，如未特别说明，温度以摄氏度（℃）表示。操作温度在室温环境下进行，所示室温是 10-30℃。

仪器和方法：

运用多种检测分析方法对得到的反应样品进行了分析，其中

（1）X 射线衍射图由布鲁克仪器的 D2 Phaser 型采集获得，仪器参数如下：

		感应模式	步进测量
X 射线发射器	Cu,k-Alphal (λ=1.54184Å)	光管电压 (kV)	30
光管电流 (mA)	10	发散狭缝 (mm)	0.6
主光路轴向索拉狭缝 (°)	2.5	次级光路轴向索拉狭缝 (°)	2.5
探测器狭缝 (°)	5.827	防散射狭缝 (mm)	0
扫描轴	θs- θd	步长 (deg)	0.02

每步停留时间 (S)	0.2	扫描范围 (deg)	3-40
------------	-----	------------	------

(2) DSC

DSC 曲线由 TA 仪器的 DSC 250 型采集获得。称取样品至样品盘中，精密称定，记录重量，使用铝坩埚扎孔后测试。以 10 °C/min 的升温速率从 25 °C 升温至最终温度 300°C。

(3) TGA

TGA 曲线由 TA 仪器的 TGA 550 型采集获得。称取样品至样品盘中，敞口测试，以 10 °C/min 的升温速率从 40 °C 升温至 300°C。

(4) HPLC，测量参数见下表：

仪器	Agilent 1290 Infinity									
色谱柱	AGILENT ECLIPSE XDB-C18 Column 4.6X150mm ， 5um PN:993967-902									
进样体积	0.3 μL									
检测波长	220 nm									
进样浓度	2.0 mg/mL									
流动相	A: 0.1%HCOOH-水溶液 B: 0.1%HCOOH -乙腈溶液									
梯度（T/B%）	<table><tr><td>时间（min）</td><td>B%</td></tr><tr><td>0.00</td><td>10</td></tr><tr><td>5</td><td>100</td></tr><tr><td>15</td><td>100</td></tr></table>		时间（min）	B%	0.00	10	5	100	15	100
时间（min）	B%									
0.00	10									
5	100									
15	100									
柱温	25℃									
运行时间	15min									
流速	1.0 mL/min									
稀释剂	甲醇									

检测方法：

纯度测试：将待测样品溶于甲醇溶液中，采用 HPLC 测试样品纯度。

引湿性测试方法（DVS）：采用 SMS Intrinsic Plus 测定样品引湿性。称取样品至样品盘中，在 25 °C 下平衡至 dm/dt 小于 0.002%后，采用时间模式测定。湿度从 60%-90%-0%-90%-0%RH，每个梯度

的增量为 10% RH，每个湿度维持 1 小时。

可研磨性测试：将待测晶体化合物适量放入研钵中研磨 2min，5min 后分别检测其 XRPD。

可压性测试：分别将待测晶体化合物在 20mPa 压力下压成片然后检测 XRPD 结果。

溶解度测试：

称取约 10mg 晶型化合物加入 3ml 的水，震荡，维持温度 37 °C，24h 后取样，利用 HPLC 检测，计算其溶解度。

实施例 1：盐酸 (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐

将溶剂甲醇（20ml）加入烧瓶中，逐滴加入乙酰氯（1.53g），滴加完毕后，搅拌 1h，待用。

将(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（10g）（即式 I 化合物，制备方法同专利 CN202110334388 的实施例 3），加入甲醇（200ml）控温 20-30°C 搅拌，将上述甲醇溶液慢慢滴加至式 I 化合物的甲醇溶液中，加毕，搅拌 1h，滴加水（100ml），搅拌 3h 后过滤；过滤，滤饼用甲醇/水洗两次（50ml*2，2:1）。滤饼于 45°C，真空干燥至恒重，得到产品 9.1 g。1H NMR（400MHz CD₃OD）9.62-9.72（1H，m），8.12（1H，d），7.99-8.01（1H，dd），7.72-7.73（1H，d），7.45-7.48（1H，m），7.32-7.34（1H，dd），7.22-7.26（3H，m），7.09-7.12（1H，td），6.85-6.86（1H，dd），5.19-5.20（2H，d），4.55-4.60（1H，q），4.09-4.22（2H，ABq），3.94-3.96（1H，d），3.77-3.89（2H，m），3.06-3.20（4H，m），2.31-2.48（5H，m），2.22-2.29（1H，m）。

HPLC 纯度：94.74%。

实施例 2：(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸钠

将(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（2g）（制备方法同专利 CN202110334388 的实施例 3），加入二甲亚砜（1ml）控温 20-30°C 搅拌，滴加氢氧化钠溶液（3.75ml，1mol/L），搅拌条件下，滴加丙酮（20ml），搅拌 5h 后，抽滤，滤饼迅速以丙酮洗涤两次，后转移至烧瓶中减压抽干，得到类白色固体（1.5g）。1H NMR（400MHz CD₃OD）8.13（1H，m），8.09-8.10（1H，dd），7.74-7.76（1H，d），7.41-7.44（1H，ddt），7.31-7.32（1H，dd），7.23-7.26（3H，m），7.15-7.11（1H，m），6.85-6.87（1H，m），5.19-5.20（2H，d），4.55-4.60（1H，m），4.04-4.21（2H，ABq），3.77-3.88（2H，m），3.63（2H，s），2.85-2.95（3H，m），2.72-2.78（2H，m）。HPLC 纯度：99.90%。

实施例 3：2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇，(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐

将(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（制备方法同专利 CN202110334388 的实施例 3）10g，加入甲醇（200ml）控温 20-30°C 搅拌溶清，过滤；将三羟甲基氨基甲烷（3.2g）溶于水 800g 中，缓慢滴入上述反应液中，控温 20-30°C

搅拌，析出固体，搅拌 12-24 h；过滤，滤饼用甲醇/水洗两次（500ml*2，2:1），水洗至 pH 为 7~8。滤饼于 45°C，真空干燥至恒重，得到产品称重 11.0 g，即式 II 化合物。1H NMR（400MHz CD₃OD）8.21（1H，d），7.96-7.97（1H，dd），7.94-7.95（1H，d），7.50-7.61（1H，td），7.25-7.29（2H，m），7.20-7.22（2H，m），6.96-7.02（1H，dd），6.94-6.96（1H，t），5.12（1H，m），4.95（2H，s），4.85-4.89（2H，m），4.73-4.74（1H，m），4.63-4.70（1H，m），4.47-4.48（1H，m），3.67-4.46（2H，ABq），3.67（6H，s），2.96-3.02（3H，m），2.78-2.88（1H，m），2.48-2.58（1H，m）2.20-2.28（2H，m）1.75-1.80（4H，m）。HPLC 纯度：99.95%。

实施例 3-1： 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇，(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐

将(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（制备方法同专利 CN202110334388 的实施例 3）10g，加入四氢呋喃（400ml）控温 20-30°C 搅拌溶清，过滤；将三羟甲基氨基甲烷（2.1g）溶于水 150g 中，缓慢滴入上述反应液中，控温 20-30°C 搅拌，析出固体，搅拌 10-16 h；过滤，滤饼用四氢呋喃/水洗两次（80ml*2，3:1），水洗至 pH 为 7~8。滤饼于 45°C，真空干燥至恒重，得到产品称重 11.4 g，即式 II 化合物。

实施例 3-2： 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇，(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐

将(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（制备方法同专利 CN202110334388 的实施例 3）10g，加入 N-甲基吡咯酮（20ml）控温 120-150°C 搅拌溶清，过滤；将三羟甲基氨基甲烷（4.2g）溶于水 50g 中，缓慢滴入上述反应液中，控温 20-30°C 搅拌，析出固体，搅拌 10-16 h；过滤，滤饼用乙酸乙酯洗两次（30ml*2），水洗至 pH 为 7~8。滤饼于 45°C，真空干燥至恒重，得到产品称重 9.1 g，即式 II 化合物。

实施例 3-3： 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇，(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐

将(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（制备方法同专利 CN202110334388 的实施例 3）10g，加入 2-甲基四氢呋喃（50ml），乙酸乙酯（50ml），甲醇（20ml）控温 20-30°C 搅拌溶清，过滤；将三羟甲基氨基甲烷（2.1g）溶于水 30g 中，缓慢滴入上述反应液中，控温 20-30°C 搅拌，析出固体，搅拌 2-3 h；过滤，滤饼用乙酸乙酯洗两次（10ml*2），水洗至 pH 为 7~8。滤饼于 45°C，真空干燥至恒重，得到产品称重 11.9g，即式 II 化合物。

实施例 3-4： 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇，(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐

将(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（制备方法同专利 CN202110334388 的实施例 3）10g，加入乙醇（300ml）控温 78°C 搅拌溶清，过滤；将三羟甲基氨基甲烷（3.2g）溶于乙醇（100ml）中，缓慢滴入上述反应液中，控温 20-30°C

搅拌，析出固体，搅拌约 8 h；过滤，滤饼用乙醇洗两次（50ml*2）。滤饼 45℃，真空干燥至恒重，得到产品称重 12.0 g，即式 II 化合物。

转晶工艺

实施例 4: 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐（式 II 化合物）一水合物的晶型 A

将实施例 3 制备得到的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐（1g）加入甲醇（30ml）中，搅拌，加热回流 2h，自然冷却至室温，继续搅拌 2h，过滤得到固体，减压干燥至恒重，得到产品 0.80g，即为(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐（式 II 化合物）的一水合物的晶型 A。

式 II 化合物一水合物的晶型 A 的 XRPD 图谱解析数据如表 1 所示。

表 1

序号	2θ角	d	相对峰强度
1	4.114 °	21.46041 Å	19.8%
2	8.295 °	10.65090 Å	91.1%
3	10.703 °	8.25895 Å	80.6%
4	12.388 °	7.13911 Å	100.0%
5	14.151 °	6.25379 Å	64.9%
6	14.941 °	5.92472 Å	65.2%
7	15.954 °	5.55077 Å	31.3%
8	16.566 °	5.34683 Å	13.9%
9	17.086 °	5.18547 Å	16.0%
10	17.948 °	4.93836 Å	18.9%
11	18.429 °	4.81041 Å	17.4%
12	19.019 °	4.66256 Å	36.0%
13	19.916 °	4.45440 Å	19.7%
14	20.248 °	4.38230 Å	21.0%
15	20.530 °	4.32259 Å	48.4%
16	20.768 °	4.27354 Å	94.2%
17	21.362 °	4.15615 Å	40.2%
18	21.868 °	4.06113 Å	70.7%
19	22.405 °	3.96502 Å	28.4%
20	23.059 °	3.85389 Å	18.2%
21	23.528 °	3.77811 Å	12.6%

22	23.874 °	3.72426 Å	22.6%
23	24.612 °	3.61423 Å	5.5%
24	25.081 °	3.54767 Å	23.8%
25	25.383 °	3.50611 Å	14.5%
26	25.899 °	3.43736 Å	42.5%
27	26.264 °	3.39049 Å	30.7%
28	26.667 °	3.34010 Å	18.2%
29	27.176 °	3.27878 Å	4.8%
30	27.646 °	3.22405 Å	11.1%
31	27.968 °	3.18764 Å	4.4%
32	28.847 °	3.09251 Å	7.2%
33	29.734 °	3.00219 Å	20.1%
34	30.268 °	2.95045 Å	2.4%
35	30.988 °	2.88351 Å	8.4%
36	31.535 °	2.83476 Å	8.1%
37	32.098 °	2.78633 Å	11.5%
38	32.770 °	2.73066 Å	2.7%
39	33.246 °	2.69269 Å	1.9%
40	34.317 °	2.61104 Å	9.7%
41	34.659 °	2.58607 Å	4.3%
42	35.356 °	2.53667 Å	9.7%
43	36.387 °	2.46713 Å	2.7%
44	37.305 °	2.40846 Å	4.9%
45	37.817 °	2.37704 Å	9.3%
46	38.537 °	2.33425 Å	2.8%
47	39.257 °	2.29310 Å	2.1%

。

式 II 化合物一水合物的晶型 A 的表征数据如下表：

参数	方法	结果
X-射线衍射	3-40° (2θ)	高结晶度，见图 1；
热分析	DSC, 10 °C/min	129.98°C±3°C（起始温度：102.10°C，焓（归一化）：79.264 ±0.2J/g）、196.25°C±3°C（起始温度：192.33°C，焓值：63.349±0.2J/g）和 197.44°C±3°C（起始温度：173.24°C，

		焓值：6.2628±0.2J/g）处具有吸热峰见图 2； 放热向上。
热失重	TGA, 10°C/min	在 30~135°C 约有 2.468%的失重，见图 3；

所得式 II 化合物一水合物晶型 A 为式 II 化合物一水合物的单晶，其拟合 XRPD 图如图 4 所示，其单晶结构如图 5 所示，其主要晶体参数数据如下：

晶胞尺寸 mm ³	0.30×0.10×0.04 mm ³
靶标类型	CuKα (λ=1.54184)
晶系	正交晶系 (orthorhombic)
空间群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	6.13580 (4)
b/Å	12.99957 (8)
c/Å	42.4637 (3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
晶胞体积/Å ³	3387.02 (4)
单位晶胞中所含分子数	4
晶胞密度 g/cm ³	1.379
F (000)	1488.0
吸收相关因子 μ/mm ⁻¹	1.540
衍射指标范围(h/k/l)	-7≤h≤7, -15≤k≤15, -39≤l≤50
测量晶胞温度/K	149.99(10)
数据收集范围/°	7.112 至 133.2
结构精修因子 F ²	1.042
对于可观测衍射点的残次因子 R「I>=2σ(I)」	R ₁ =0.0239,wR ₂ =0.0629
对于可观测衍射点的残次因子 R「所有数据」	R ₁ =0.0243,wR ₂ =0.0632
精修后残余电子密度的峰值/谷值/ eÅ ⁻³	0.16/-0.17
衍射点收集/唯一	60146/5986[Rint=0.0502]
绝对构型参数	0.004(5)

。 **实施例 5:** 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐 (式 II 化合物) 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B

将实施例 3 制备得到的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸盐 (2g) 加入 1, 4-二氧六环 (40ml) 中, 室温搅拌 24h, 过滤得到固体, 减压干燥至恒重, 得到产品 1.90g (即式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B, 其中, 式 II 化合物与 1,4-二氧六环的摩尔比为 1:0.5)。¹H NMR (400MHz CD₃OD) 8.22 (1H, s), 7.95-7.97 (1H, dd), 7.60-7.62 (1H, d), 7.51-7.53 (1H, t), 7.27-2.29 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.01-7.05 (1H, d), 6.93-6.97 (1H, t), 5.27-5.30 (1H, m), 4.63-4.75 (2H, m), 4.47-4.49 (1H, m), 3.85-4.03 (2H, ABq), 3.67-3.68 (10H, m), 3.32-3.34 (4H, m), 2.94-3.06 (3H, m), 2.79-2.83 (1H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 1.73-1.82 (4H, m) HPLC 纯度: 99.99%。

式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的 XRPD 图谱解析数据如表 2 所示。

表 2

序号	2θ角	d	相对峰强度
1	3.435 °	25.70386 Å	5.8%
2	7.436 °	11.87902 Å	35.0%
3	8.210 °	10.76082 Å	25.6%
4	8.923 °	9.90266 Å	10.4%
5	9.734 °	9.07927 Å	6.8%
6	11.232 °	7.87142 Å	8.5%
7	12.353 °	7.15933 Å	31.7%
8	13.769 °	6.42629 Å	6.7%
9	14.109 °	6.27207 Å	11.7%
10	14.602 °	6.06125 Å	13.4%
11	14.894 °	5.94310 Å	20.1%
12	16.133 °	5.48967 Å	42.0%
13	17.912 °	4.94809 Å	11.5%
14	20.063 °	4.42215 Å	31.5%
15	20.685 °	4.29067 Å	50.3%
16	22.002 °	4.03663 Å	100.0%
17	22.533 °	3.94269 Å	50.5%
18	23.628 °	3.76247 Å	9.8%
19	25.802 °	3.45007 Å	8.8%
20	29.387 °	3.03690 Å	15.7%
21	31.178 °	2.86638 Å	9.9%

。

表 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的表征数据如下表:

参数	方法	结果
X-射线衍射	3-40° (2θ)	结晶度低, 见图 6;
热分析	DSC, 10 °C/min	107.23°C±3°C (起始温度: 91.64°C, 焓 (归一化): 4.2937 ± 0.2J/g) 和 186.64°C ± 3°C (起始温度: 169.74°C, 焓 (归一化): 1.5641±0.2J/g) 处具有吸热峰见图 7; 放热向上。
热失重	TGA, 10°C/min	在 33~150°C 约有 2.029%的失重, 见图 8;

实施例 6: 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐 (式 II 化合物) 的晶型 C

将实施例 3 制备得到的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐 (2g) 加入四氢呋喃 (20ml) 中, 25-50°C 搅拌 48h, 过滤得到固体, 减压干燥至恒重, 得到产品 2.10g (式 II 化合物的晶型 C)。1H NMR (400MHz DMSO-d6) 8.19 (1H, d), 7.79-7.81 (1H, dd), 7.51-7.60 (2H, m), 7.36-7.39 (1H, dd), 7.16-7.21 (2H, m), 7.07-7.09 (1H, dd), 6.92-6.96 (1H, td), 5.15 (2H, s), 5.06-5.15 (1H, m), 4.73-4.79 (2H, dd), 4.60-4.65 (1H, dd) 4.47-4.52 (1H, m), 4.34-4.39 (1H, m), 3.75-3.96 (2H, ABq), 3.55-3.61(m), 3.38 (6H, s), 2.96-2.99 (1H, d), 2.85-2.90 (2H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.38-2.45 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 1.54-1.71 (4H, m)。式 II 化合物的晶型 C 的 XRPD 图谱解析数据如表 3 所示。

表 3

序号	2θ角	d	相对峰强度
1	3.722 °	23.71970 Å	63.7%
2	7.544 °	11.70969 Å	53.0%
3	8.211 °	10.75927 Å	19.3%
4	9.742 °	9.07174 Å	100.0%
5	11.335 °	7.80031 Å	21.0%
6	12.330 °	7.17280 Å	26.5%
7	14.468 °	6.11713 Å	32.1%
8	14.768 °	5.99349 Å	55.2%
9	15.599 °	5.67635 Å	64.4%
10	17.280 °	5.12770 Å	41.6%

11	17.708 °	5.00461 Å	11.8%
12	19.738 °	4.49433 Å	42.6%
13	20.374 °	4.35536 Å	57.2%
14	20.556 °	4.31726 Å	62.7%
15	21.880 °	4.05882 Å	65.0%
16	29.519 °	3.02364 Å	23.8%

。

式 II 化合物的晶型 C 的表征数据如下表：

参数	方法	结果
X-射线衍射	3-40° (2θ)	中等结晶度，见图 9；
热分析	DSC, 10 °C/min	196.97°C±3°C（起始温度：190.27°C，焓（归一化）：72.307±0.2J/g）和 169.36°C±3°C（起始温度：162.20°C，焓（归一化）：6.6069±0.2J/g）处具有吸热峰见图 10； 放热向上。
热失重	TGA, 10°C/min	在 30-180°C 没有失重，见图 11；

。

实施例 7：2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐（式 II 化合物）的晶型 D

将实施例 5 或 6 制备得到的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐（0.50g，式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 或式 II 化合物的晶型 C）加热至 160℃，维持 5-10min，冷却后得到固体 0.46g（即式 II 化合物的晶型 D）。¹H NMR（400MHz CD₃OD）8.22（1H，s），7.95-7.97（1H，dd），7.60-7.62（1H，d），7.52-7.56（1H，t），7.27-7.30（2H，m），7.21-7.24（1H，dd），7.15-7.20（1H，td），7.02-7.04（1H，dd），6.93-6.97（1H，td），5.25-5.32（1H，qd），5.14（1H，s），4.71-4.75（1H，dd），4.62-4.67（1H，m），4.45-4.50（1H，m），3.90-4.03（2H，ABq），3.66（6H，s），2.95-3.06（4H，m），2.77-2.85（1H，m），2.50-2.59（1H，m），2.22-2.34（1H，m），1.71-1.81（4H，m）。HPLC 纯度：99.9%。

式 II 化合物的晶型 D 的 XRPD 图谱解析数据如表 4 所示。

表 4

序号	2θ角	d	相对峰强度
1	3.959 °	22.29885 Å	94.9%
2	8.136 °	10.85780 Å	86.6%
3	10.245 °	8.62776 Å	64.7%

4	10.697 °	8.26398 Å	78.4%
5	14.334 °	6.17399 Å	47.7%
6	14.954 °	5.91937 Å	81.6%
7	15.904 °	5.56799 Å	35.8%
8	17.164 °	5.16195 Å	21.4%
9	17.898 °	4.95198 Å	40.1%
10	18.073 °	4.90432 Å	35.0%
11	20.091 °	4.41609 Å	61.8%
12	20.264 °	4.37868 Å	100.0%
13	21.600 °	4.11090 Å	68.3%
14	23.076 °	3.85110 Å	15.4%

式 II 化合物的晶型 D 的表征数据如下表：

参数	方法	结果
X-射线衍射	3-40° (2θ)	结晶度低，见图 12；
热分析	DSC, 10 °C/min	178.35°C±3°C(起始温度：174.06°C，焓(归一化)：8.2915±0.2J/g) 和 194.04°C±3°C（起始温度：185.80°C，焓值：42.972±0.2J/g）处具有吸热峰见图 13； 放热向上。
热失重	TGA, 10°C/min	在 30-101°C 失重 0.597%，在 140-181°C 失重 0.812%，见图 14；

实施例 8： 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐 （式 II 化合物）的晶型 E

将实施例 5 或 6 制备得到的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐 (0.20g，式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 或式 II 化合物的晶型 C) 加热至 80-100°C，干燥 48h 后，得到固体 0.18g（即式 II 化合物的晶型 E）。¹H NMR (400MHz CD₃OD) 8.22 (1H, s), 7.95-7.97 (1H, dd), 7.60-7.62 (1H, d), 7.51-7.55 (1H, t), 7.27-7.30 (2H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, td), 7.01-7.04 (1H, dd), 6.93-6.97 (1H, td), 5.25-5.32 (1H, qd), 5.14 (1H, s), 4.71-4.75 (1H, dd), 4.62-4.67 (1H, m), 4.45-4.50 (1H, m), 3.90-4.03 (2H, ABq), 3.64 (6H, s), 2.94-3.06 (4H, m), 2.77-2.85 (1H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 1.75-1.81 (4H, m)。HPLC 纯度：99.9%

式 II 化合物的晶型 E 的 XRPD 图谱解析数据如表 5 所示。

表 5

序号	2θ角	d	相对峰强度
1	3.725 °	23.70211 Å	48.7%
2	7.606 °	11.61356 Å	44.4%
3	9.834 °	8.98712 Å	100.0%
4	11.297 °	7.82653 Å	27.8%
5	13.430 °	6.58762 Å	5.9%
6	14.443 °	6.12784 Å	32.8%
7	14.722 °	6.01220 Å	68.7%
8	15.651 °	5.65749 Å	75.3%
9	17.416 °	5.08775 Å	43.8%
10	19.037 °	4.65818 Å	9.2%
11	19.892 °	4.45989 Å	58.3%
12	20.382 °	4.35373 Å	55.8%
13	21.980 °	4.04064 Å	46.1%
14	23.806 °	3.73464 Å	7.1%
15	26.722 °	3.33344 Å	4.8%
16	29.548 °	3.02073 Å	19.7%

。

式 II 化合物的晶型 E 的表征数据如下表：

参数	方法	结果
X-射线衍射	3-40° (2θ)	结晶度低，见图 15；
热分析	DSC, 10 °C/min	192.09°C±3°C(起始温度：186.78°C，焓(归一化)：80.596±0.2J/g)，168.42°C±3°C（起始温度：158.30°C，焓（归一化）：8.9656±0.2J/g）处具有吸热峰见图 16；放热峰向上。
热失重	TGA, 10°C/min	在 30-160°C 没有失重，见图 17；

实施例 9: 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐（式 II 化合物）一水合物的晶型 A

将实施例 5 or 6 制备得到的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐 (0.20g) 加入正庚烷 (50ml) 中，搅拌，加热至 50°C，搅拌回流 96h，自然冷却至室温，继续搅拌 2h，过滤得到固体，减压干燥至恒

重，得到产品 0.18g，经确认为式 II 化合物一水合物的晶型 A，HPLC 纯度：99.8%

实施例 10: 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐（式 II 化合物一水合物的晶型 A）

将实施例 8 制备得到的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐（0.20g）在 25°C/90% RH 条件下，放置 4-5 天，称重 0.21g，经确认为式 II 化合物一水合物的晶型 A，HPLC 纯度：99.9%，

实施例 11: (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（式 I 化合物晶型 I）

将实施例 3 制备得到的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐（200mg）加入丙酮（1.2ml）中，加热至 50 °C，溶解后，冷却至 25 °C 左右，慢慢滴加水（0.5ml），室温搅拌 24h，过滤得到固体，减压干燥至恒重，得到式 I 化合物晶型 I：150mg。XRPD：见图 18。DSC：144.32-154.74 °C，吸热。

式 I 化合物的晶型 I 的 XRPD 衍射图谱解析数据如表 6 所示。

表 6

序号	2θ角	d	相对峰强度
1	5.642 °	15.65277 Å	15.8%
2	8.172 °	10.81009 Å	1.1%
3	9.359 °	9.44155 Å	3.7%
4	10.898 °	8.11189 Å	100.0%
5	11.850 °	7.46235 Å	3.3%
6	13.330 °	6.63690 Å	27.8%
7	14.189 °	6.23705 Å	2.2%
8	15.212 °	5.81966 Å	1.8%
9	16.130 °	5.49057 Å	3.3%
10	16.914 °	5.23780 Å	1.7%
11	17.454 °	5.07679 Å	14.0%
12	17.995 °	4.92552 Å	5.4%
13	18.734 °	4.73271 Å	1.7%
14	19.463 °	4.55716 Å	9.6%
15	20.356 °	4.35911 Å	19.1%
16	21.300 °	4.16801 Å	9.0%
17	22.162 °	4.00796 Å	9.3%

18	22.570 °	3.93636 Å	5.4%
19	23.450 °	3.79052 Å	10.9%
20	24.396 °	3.64567 Å	7.8%
21	25.000 °	3.55895 Å	13.0%
22	25.747 °	3.45731 Å	1.6%
23	26.448 °	3.36728 Å	2.2%
24	26.675 °	3.33912 Å	2.2%
25	27.513 °	3.23934 Å	2.3%
26	28.001 °	3.18398 Å	1.9%
27	29.455 °	3.02998 Å	2.8%
28	30.382 °	2.93961 Å	4.4%

。

实施例 12: (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (式 I 化合物晶型 II)

将实施例 3 制备得到的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐 (200mg) 加入四氢呋喃 (1ml) 和正庚烷 (2ml) 中, 加热至 50 °C, 搅拌 24h, 冷却至室温后, 过滤得到固体, 减压干燥至恒重, 得到式 I 化合物晶型 II: 180mg。XRPD: 见图 19。DSC: 111.96-129.32 °C, 吸热。

式 I 化合物的晶型 II 的 XRPD 衍射图谱解析数据如表 7 所示。

表 7

序号	2θ角	d	相对峰强度
1	5.061 °	17.44755 Å	1.2%
2	5.482 °	16.10720 Å	3.9%
3	6.334 °	13.94231 Å	2.6%
4	7.104 °	12.43314 Å	0.8%
5	9.194 °	9.61153 Å	2.2%
6	10.731 °	8.23753 Å	100.0%
7	12.310 °	7.18439 Å	14.6%
8	12.754 °	6.93504 Å	78.7%
9	13.145 °	6.72962 Å	18.9%
10	15.002 °	5.90076 Å	17.0%
11	15.569 °	5.68711 Å	8.7%

12	15.951 °	5.55163 Å	4.2%
13	17.291 °	5.12443 Å	2.9%
14	18.039 °	4.91342 Å	3.6%
15	18.730 °	4.73375 Å	3.5%
16	19.277 °	4.60073 Å	11.7%
17	19.620 °	4.52100 Å	26.4%
18	20.130 °	4.40772 Å	7.1%
19	20.611 °	4.30580 Å	9.1%
20	21.017 °	4.22356 Å	9.1%
21	21.671 °	4.09754 Å	8.6%
22	22.440 °	3.95889 Å	6.8%
23	23.253 °	3.82225 Å	5.9%
24	23.872 °	3.72458 Å	6.3%
25	24.260 °	3.66589 Å	7.7%
26	24.805 °	3.58650 Å	3.9%
27	26.864 °	3.31605 Å	1.5%
28	27.384 °	3.25434 Å	1.5%
29	30.189 °	2.95801 Å	2.2%
30	34.314 °	2.61124 Å	0.7%

。

实施例 13： (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（式 I 化合物晶型 III）

将实施例 3 制备得到的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇, (S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐(200mg)加入甲醇(1ml)和水(1ml)中, 25 °C, 搅拌 24h, 冷却至室温后, 过滤得到固体, 减压干燥至恒重, 得到式 I 化合物晶型 III: 163mg。XRPD: 见图 20。DSC: 101.13-121.83 °C, 吸热和 136.87-147.61 °C, 吸热。

所得式 I 化合物的晶型 III 为式 I 化合物的无水物的晶型。

式 I 化合物的晶型 III 的 XRPD 衍射图谱解析数据如表 8 所示。

表 8

序号	2θ角	d	相对峰强度
1	5.531 °	15.96573 Å	2.8%
2	6.576 °	13.42973 Å	7.0%

3	9.960 °	8.87373 Å	8.0%
4	10.535 °	8.39017 Å	13.5%
5	12.142 °	7.28332 Å	100.0%
6	13.155 °	6.72461 Å	6.5%
7	14.532 °	6.09039 Å	14.1%
8	15.201 °	5.82378 Å	7.8%
9	15.765 °	5.61690 Å	21.9%
10	16.399 °	5.40097 Å	10.5%
11	17.448 °	5.07852 Å	16.1%
12	18.985 °	4.67071 Å	8.4%
13	19.557 °	4.53551 Å	71.8%
14	20.005 °	4.43477 Å	55.1%
15	20.451 °	4.33925 Å	30.5%
16	21.217 °	4.18420 Å	49.2%
17	21.586 °	4.11344 Å	20.3%
18	22.282 °	3.98653 Å	12.5%
19	23.087 °	3.84931 Å	24.0%
20	23.492 °	3.78397 Å	41.8%
21	24.367 °	3.64995 Å	11.3%
22	24.665 °	3.60657 Å	40.3%
23	25.684 °	3.46570 Å	14.6%
24	26.512 °	3.35926 Å	11.5%
25	26.876 °	3.31461 Å	8.5%
26	27.994 °	3.18471 Å	6.5%
27	28.646 °	3.11377 Å	11.4%
28	29.367 °	3.03893 Å	3.5%
29	31.007 °	2.88177 Å	3.7%
30	32.856 °	2.72375 Å	9.1%
31	33.700 °	2.65739 Å	5.0%
32	34.498 °	2.59779 Å	4.5%
33	35.401 °	2.53355 Å	6.1%

34	37.509 °	2.39588 Å	5.4%
35	38.346 °	2.34545 Å	3.7%

效果测试 1:

测试实施例 1 所得盐酸(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐（式 I 化合物的盐酸盐）、实施例 2 所得(S)-2-((4-(2-((4-氯-2-氟苯甲基)氧)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸钠（式 I 化合物的钠盐）和实施例 4 所得式 II 化合物一水合物的晶型 A 的纯度和引湿性。

三种不同盐性质比较见表 9。

表 9

测试项目	式 I 化合物的盐酸盐	式 I 化合物的钠盐	式 I 化合物的氨丁三醇盐 (式 II 化合物一水合物的晶型 A)
药用晶型	晶型化合物	晶型化合物	晶型化合物水合物
纯度	94.71%	99.9%	99.95%
工艺可放大性	制备过程涉及盐酸等酸性条件，易降解，难放大	易吸潮，难放大	可结晶，易于放大
引湿性(80%RH)	-	极易吸潮，潮解	0.34% 略有引湿性

。

效果测试 2: 式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐的晶型对比

对比实施例 4~8 所得式 II 化合物一水合物的晶型 A、式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B、式 II 化合物的晶型 C、式 II 化合物的晶型 D 和式 II 化合物的晶型 E。

根据各晶型 X 射线粉末衍射图谱可知，式 II 化合物一水合物的晶型 A 的结晶度较高。并且，制备过程中发现，式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 和式 II 化合物的晶型 C 不稳定，制备过程易发生晶型转化，重现性差。式 II 化合物的晶型 D 和式 II 化合物的晶型 E 制备过程涉及加热，在高温条件下得到对应晶型，不宜放大生产（见表 10）。

表 10

测试项目	式 II 化合物一水合物的晶型 A	式II化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B	式 II 化合物的晶型 C	式 II 化合物的晶型 D	式 II 化合物的晶型 E
结晶度	高	低	中	低	低
工艺放大性	可结晶，易于放大	难重复，不易放大	难重复，不易放大	高温操作，无法放大	加热操作，无法放大

效果测试 3

测试实施例 11-13 所得式 I 所示化合物的晶型 I、晶型 II 和晶型 III、实施例 4 所得式 II 化合物一水合物的晶型 A 的可研磨性、可压性、引湿性和溶解度。

实施例 11 所得式 I 所示化合物的晶型 I 的 DVS 测试数据如表 11 所示。

表 11

起始温度	24.9 °C		
目标湿度 (% P/P ₀)	吸附	解析	滞后
0.0	0.019	0.013	
10.0	0.766	0.807	0.042
20.0	1.271	1.307	0.035
30.0	1.541	1.588	0.047
40.0	1.754	1.816	0.062
50.0	1.960	2.072	0.112
60.0	2.161	2.286	0.125
70.0	2.344	2.441	0.097
80.0	2.511	2.576	0.065
90.0	2.685	2.685	

实施例 4 所得式 II 化合物一水合物的晶型 A 的 DVS 测试数据如表 12 所示。

表 12

起始温度	24.9 °C		
目标湿度 (% P/P ₀)	吸附	解析	滞后
0.0		0.0000	
10.0		0.1080	
20.0		0.1542	
30.0		0.1894	
40.0		0.2213	
50.0		0.2553	
60.0	0.2896	0.2989	0.0002
70.0	0.3160	0.3213	0.0053
80.0	0.3426	0.3490	0.0064
90.0	0.3817	0.3817	
第二个循环			
0.0	0.0000	0.0112	
10.0	0.1025	0.1186	0.0161

20.0	0.1466	0.1641	0.0175
30.0	0.1814	0.1996	0.0182
40.0	0.2141	0.2286	0.0145
50.0	0.2443	0.2611	0.0167
60.0	0.2746	0.2923	0.0177
70.0	0.3043	0.3219	0.0176
80.0	0.3458	0.3457	0.0099
90.0	0.3759	0.3759	

化合物稳定性比较数据见表 13。

表 13

测试项目		式 I 化合物 ^a	式 I 化合物的晶型 I	式 I 化合物的晶型 II	式 I 化合物的晶型 III	式 II 化合物—水合物的晶型 A
药用晶型		无定形	晶型 1，无水物	晶型 2	晶型 3	一水合物
纯度 ^b	起始	99.15%，	99.27%	99.73%	99.25%	99.95%
	80°C (1 天)	70.18% ^c 无定形	91.81%	80.43% 变成无定形	83.43% 变成 无定形	99.35%保持 晶型
	60°C (7 天)	99.15%，	-	-	-	99.90%
	2-8°C (6 月)	82.49%	-	-	-	99.90%
可压性 (20Mp)		结晶度明显降低，无定形化	晶型 I，结晶度明显降低	晶型 II，结晶度明显降低	晶型 III，结晶度无明显降低	晶型不变
可研磨性 (研钵 5min)		无定形，纯度下降 6.5%	99.25% 变成无定形	99.7% 变成无定形	98.65% 变成无定形	晶型不变，纯度未发生变化
结晶度		-	高	高	中	高
工艺可放大性			可结晶，易于放大	难重复，不易放大	难重复，不易放大	易于放大
引湿性 (80% RH)		0.25% (10-90% RH 线性可逆)	2.5% 具有强引湿性			0.34% (10-90% RH 线性可逆)
溶解度		小于 0.001mg/mL				0.06mg/mL

备注:

^a制备方法同专利 CN202110334388 的实施例 3。

^b纯度测试中,将样品放置在烘箱中,按表中设置温度,放置指定时间后测试纯度。

^c在 80°C 放置 30 天的结果。

由上表可知,式 I 化合物热稳定性差,加热或室温下会发生降解,且可加工性差,研磨压片降解明显。

其中,式 I 化合物的晶型 I、晶型 II 和晶型 III 可加工性差,如图 21、图 22、图 23 所示,与式 I 化合物的晶型 I、晶型 II 和晶型 III 相比,压片后的晶型 I、晶型 II 和晶型 III,研磨 5 分钟后的晶型 I、晶型 II 和晶型 III,研磨 2 分钟后的晶型 I、晶型 II 和晶型 III 均有不同程度结晶度降低的现象。与之相比,如图 24 和图 25 所示,式 II 化合物一水合物的晶型 A,经 20Mpa 第一次压片、20Mpa 第二次压片、40Mpa 下压片,与晶型 A 研磨 1 分钟、研磨 3 分钟、研磨 5 分钟后结晶度基本保持稳定,可见式 II 化合物一水合物的晶型 A 可加工性好。并且,式 II 化合物一水合物晶型 A 稳定,实验重现性好,具有良好的引湿性和溶解度,药用前景广阔。

测试实施例 4: 大鼠药代动力学评价

以大鼠为受试动物,测试了大鼠灌胃给予测试物后不同时刻血浆中药物浓度。研究本发明化合物在大鼠体内药物代谢动力学行为,评价其药物代谢特征。每组实施例选用 3 只体重相近的大鼠,口服给予剂量为 10mg/kg,单次给药。动物给药后在 15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h 时间点采集血液。采用 LC-MS/MS 分析方法检测血浆中化合物含量,方法的定量下限均为 20ng/mL 使用代谢动力学数据分析软件 WinNonlin 7.0 对血浆中的浓度数据进行统计,利用非房室模型法(NCA)计算药代参数。

实验药品: 实施例 4 所得式 II 化合物一水合物的晶型 A 及式 I 化合物(游离酸)。

药物配置:

取配制终浓度(以式 I 化合物含量计)分别为 1.0 mg/mL 的供试品用于口服给药,配制溶剂为 0.5% CMC Na 水溶液,配置完成后呈乳白色均一混悬液。

给药:大鼠禁食过夜(12 小时)后灌胃给药,给药剂量为 10mg/kg。

操作:大鼠灌胃给药,于给药前及给药后 15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h 尾静脉采血,置于肝素化样品管中,4°C,3500 转/分钟离心 10 分钟分离血浆,于-20°C 保存,给药后 2 小时进食。

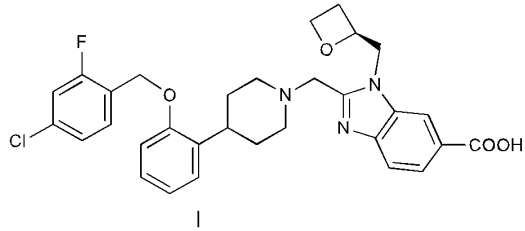
测定药物灌胃给药后大鼠血浆中待测化合物的含量:血浆样品室温解冻后分别加入 300μL(特非那定 200 ng/mL,乙腈)内标,涡旋混匀 1min 后,4°C,15400 转/min 条件下离心 10 min。取上清液 80%乙腈水稀释 20 倍后进样分析进样 LC/MS/MS 分析。

化合物	大鼠测试 (Rat PK) , 口服 (PO) , 10mg/kg				
	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
式 II 化合物一水合物晶型 A	0.410	410	765	772	1.59
式 I 化合物 (游离酸)	0.667	154	396	401	1.09

如上表所示，本发明中式 II 化合物一水合物晶型 A 比式 I 化合物（游离酸）具有明显更好口服吸收。

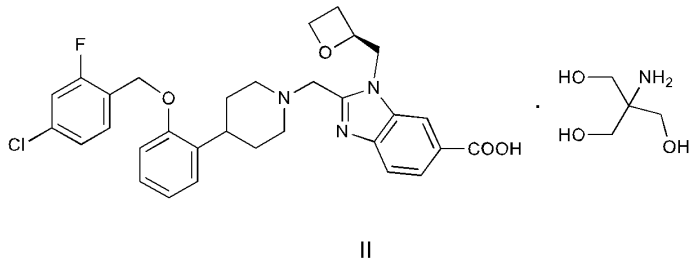
权利要求

1. 一种式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物；



2. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物，其特征在于，其满足如下一个或多个条件：

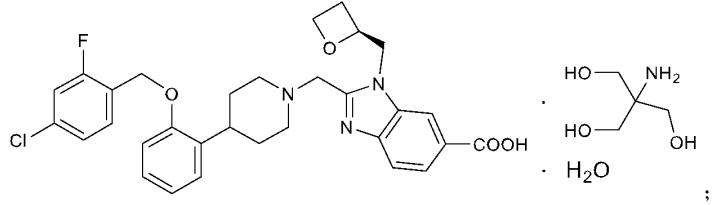
(1) 所述的式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐为式 II 化合物，



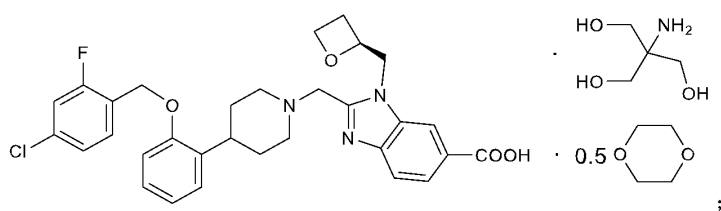
(2) 所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐的溶剂合物中，所述溶剂为水或 1,4-二氧六环；所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐的溶剂合物中，所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐与所述溶剂的摩尔比优选为 1：(1-0.5)，例如所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐与所述水的摩尔比为 1：1，又如，所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐与所述 1,4-二氧六环的摩尔比为 1：0.5。

3. 一种式 II 化合物或其溶剂合物的晶型，其特征在于，其为式 II 化合物一水合物的晶型 A、式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B、式 II 化合物的晶型 C、式 II 化合物的晶型 D 或式 II 化合物的晶型 E；

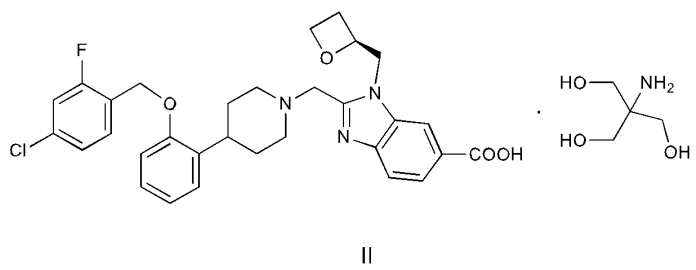
其中，所述式 II 化合物一水合物的结构为：



所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的结构为：



所述式 II 化合物的结构为：



所述式 II 化合物一水合物的晶型 A，其使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 $4.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.7\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.7\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B，其使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 $3.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $11.2\pm 0.2^\circ$ 和 $14.6\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述式 II 化合物的晶型 C，其使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 $3.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $15.5\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述式 II 化合物的晶型 D，其使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 $3.9\pm 0.2^\circ$ 、 $8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$ 和 $14.9\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

所述式 II 化合物的晶型 E，其使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 $3.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 和 $14.7\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。

4. 如权利要求 3 所述的式 II 化合物或其溶剂合物的晶型，其特征在于，所述式 II 化合物的晶型满足如下一个或多个条件：

(1) 所述式 II 化合物一水合物的晶型 A，其使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在以下一处或多处有衍射峰： $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 和 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；

优选地，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A，其使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 $4.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.7\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 和 $21.8\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰；

(2) 所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在以下一处或多处有衍射峰： $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.5\pm 0.2^\circ$ 和 $29.3\pm 0.2^\circ$ ；

优选地，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 $3.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $11.2\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、

16.1±0.2°、20.0±0.2°、22.0±0.2°、22.5±0.2°和 29.3±0.2°处有衍射峰；

(3) 所述式 II 化合物的晶型 C 使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在以下一处或多处有衍射峰：11.3±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、14.7±0.2°、17.2±0.2°、20.5±0.2°、21.8±0.2 和 29.5±0.2°；

优选地，所述式 II 化合物的晶型 C 使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.7±0.2°、7.5±0.2°、9.7±0.2°、11.3±0.2°、12.3±0.2°、14.4±0.2°、14.7±0.2°、15.5±0.2°、17.2±0.2°、20.5±0.2°、21.8±0.2 和 29.5±0.2° 处有衍射峰；

(4) 所述式 II 化合物的晶型 D 使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在以下一处或多处有衍射峰：10.2±0.2°、10.6±0.2°、14.3±0.2°、17.8±0.2°、20.0±0.2° 和 20.2±0.2°；

优选地，所述式 II 化合物的晶型 D 使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.9±0.2°、8.1±0.2°、10.2±0.2°、10.6±0.2°、14.3±0.2°、14.9±0.2°、17.8±0.2°、20.0±0.2° 和 20.2±0.2° 处有衍射峰；和

(5) 所述式 II 化合物的晶型 E 使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在以下一处或多处有衍射峰：11.2±0.2°、15.6±0.2°、17.4±0.2°、19.8±0.2°、20.3±0.2°、21.9±0.2°、29.5±0.2° 和 19.0±0.2°；

优选地，所述式 II 化合物的晶型 E 使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图在 3.7±0.2°、7.6±0.2°、9.8±0.2°、11.2±0.2°、14.7±0.2°、15.6±0.2°、17.4±0.2°、19.8±0.2°、20.3±0.2°、21.9±0.2° 和 29.5±0.2° 处有衍射峰。

5. 如权利要求 4 所述的式 II 化合物或其溶剂合物的晶型，其特征在于，所述式 II 化合物的晶型满足如下一个或多个条件：

(1) 所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 使用 Cu-Kα 辐射、以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如表 1 所示的衍射峰：

表 1

序号	2θ角	d	相对峰强度
1	4.114 °	21.46041 Å	19.8%
2	8.295 °	10.65090 Å	91.1%
3	10.703 °	8.25895 Å	80.6%
4	12.388 °	7.13911 Å	100.0%
5	14.151 °	6.25379 Å	64.9%
6	14.941 °	5.92472 Å	65.2%
7	15.954 °	5.55077 Å	31.3%
8	16.566 °	5.34683 Å	13.9%
9	17.086 °	5.18547 Å	16.0%
10	17.948 °	4.93836 Å	18.9%

11	18.429 °	4.81041 Å	17.4%
12	19.019 °	4.66256 Å	36.0%
13	19.916 °	4.45440 Å	19.7%
14	20.248 °	4.38230 Å	21.0%
15	20.530 °	4.32259 Å	48.4%
16	20.768 °	4.27354 Å	94.2%
17	21.362 °	4.15615 Å	40.2%
18	21.868 °	4.06113 Å	70.7%
19	22.405 °	3.96502 Å	28.4%
20	23.059 °	3.85389 Å	18.2%
21	23.528 °	3.77811 Å	12.6%
22	23.874 °	3.72426 Å	22.6%
23	24.612 °	3.61423 Å	5.5%
24	25.081 °	3.54767 Å	23.8%
25	25.383 °	3.50611 Å	14.5%
26	25.899 °	3.43736 Å	42.5%
27	26.264 °	3.39049 Å	30.7%
28	26.667 °	3.34010 Å	18.2%
29	27.176 °	3.27878 Å	4.8%
30	27.646 °	3.22405 Å	11.1%
31	27.968 °	3.18764 Å	4.4%
32	28.847 °	3.09251 Å	7.2%
33	29.734 °	3.00219 Å	20.1%
34	30.268 °	2.95045 Å	2.4%
35	30.988 °	2.88351 Å	8.4%
36	31.535 °	2.83476 Å	8.1%
37	32.098 °	2.78633 Å	11.5%
38	32.770 °	2.73066 Å	2.7%
39	33.246 °	2.69269 Å	1.9%
40	34.317 °	2.61104 Å	9.7%
41	34.659 °	2.58607 Å	4.3%
42	35.356 °	2.53667 Å	9.7%
43	36.387 °	2.46713 Å	2.7%

44	37.305 °	2.40846 Å	4.9%
45	37.817 °	2.37704 Å	9.3%
46	38.537 °	2.33425 Å	2.8%
47	39.257 °	2.29310 Å	2.1%

；

较佳的，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图谱基本如图 1 所示；

（2）所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 的差示扫描量热曲线在 129.98 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C 和 196.25 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C 处具有吸热峰；

较佳的，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 的差示扫描量热曲线如图 2 所示；

（3）所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 的热重分析曲线在 30 $^{\circ}$ C $\pm$ 3 $^{\circ}$ C 至 135 $^{\circ}$ C $\pm$ 3 $^{\circ}$ C 温度范围内失重 2.468%；

较佳的，所述式 II 化合物一水合物的晶型 A 的热重分析曲线如图 3 所示；

（4）所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如表 2 所示的衍射峰：

表 2

序号	2 θ 角	d	相对峰强度
1	3.435 °	25.70386 Å	5.8%
2	7.436 °	11.87902 Å	35.0%
3	8.210 °	10.76082 Å	25.6%
4	8.923 °	9.90266 Å	10.4%
5	9.734 °	9.07927 Å	6.8%
6	11.232 °	7.87142 Å	8.5%
7	12.353 °	7.15933 Å	31.7%
8	13.769 °	6.42629 Å	6.7%
9	14.109 °	6.27207 Å	11.7%
10	14.602 °	6.06125 Å	13.4%
11	14.894 °	5.94310 Å	20.1%
12	16.133 °	5.48967 Å	42.0%
13	17.912 °	4.94809 Å	11.5%
14	20.063 °	4.42215 Å	31.5%
15	20.685 °	4.29067 Å	50.3%
16	22.002 °	4.03663 Å	100.0%
17	22.533 °	3.94269 Å	50.5%

18	23.628 °	3.76247 Å	9.8%
19	25.802 °	3.45007 Å	8.8%
20	29.387 °	3.03690 Å	15.7%
21	31.178 °	2.86638 Å	9.9%

；

较佳的，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图谱基本如图 6 所示；

（5）所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的差示扫描量热曲线在 107.2°C $\pm$ 3°C 和 186.6°C $\pm$ 3°C 处具有吸热峰；

较佳的，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的差示扫描量热曲线如图 7 所示；

（6）所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的热重分析曲线在 33°C $\pm$ 3°C 至 150°C $\pm$ 3°C 温度范围内失重 2.029%；

较佳的，所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 的热重分析曲线如图 8 所示；

（7）所述式 II 化合物的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如表 3 所示的衍射峰：

表 3

序号	2 θ 角	d	相对峰强度
1	3.722 °	23.71970 Å	63.7%
2	7.544 °	11.70969 Å	53.0%
3	8.211 °	10.75927 Å	19.3%
4	9.742 °	9.07174 Å	100.0%
5	11.335 °	7.80031 Å	21.0%
6	12.330 °	7.17280 Å	26.5%
7	14.468 °	6.11713 Å	32.1%
8	14.768 °	5.99349 Å	55.2%
9	15.599 °	5.67635 Å	64.4%
10	17.280 °	5.12770 Å	41.6%
11	17.708 °	5.00461 Å	11.8%
12	19.738 °	4.49433 Å	42.6%
13	20.374 °	4.35536 Å	57.2%
14	20.556 °	4.31726 Å	62.7%
15	21.880 °	4.05882 Å	65.0%
16	29.519 °	3.02364 Å	23.8%

；

较佳的，所述式 II 化合物的晶型 C 使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图谱基本如图 9 所示；

(8) 所述式 II 化合物的晶型 C 的差示扫描量热曲线在 196.9°C $\pm$ 3°C 处具有吸热峰；

较佳的，所述式 II 化合物的晶型 C 的差示扫描量热曲线如图 10 所示；

(9) 所述式 II 化合物的晶型 C 的热重分析曲线在 30°C $\pm$ 3°C 至 180°C $\pm$ 3°C 温度范围内没有失重；

较佳的，所述式 II 化合物的晶型 C 的热重分析曲线如图 11 所示；

(10) 所述式 II 化合物的晶型 C 为无溶剂合物的晶型；

(11) 所述式 II 化合物的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如表 4 所示的衍射峰：

表 4

序号	2 θ 角	d	相对峰强度
1	3.959 °	22.29885 Å	94.9%
2	8.136 °	10.85780 Å	86.6%
3	10.245 °	8.62776 Å	64.7%
4	10.697 °	8.26398 Å	78.4%
5	14.334 °	6.17399 Å	47.7%
6	14.954 °	5.91937 Å	81.6%
7	15.904 °	5.56799 Å	35.8%
8	17.164 °	5.16195 Å	21.4%
9	17.898 °	4.95198 Å	40.1%
10	18.073 °	4.90432 Å	35.0%
11	20.091 °	4.41609 Å	61.8%
12	20.264 °	4.37868 Å	100.0%
13	21.600 °	4.11090 Å	68.3%
14	23.076 °	3.85110 Å	15.4%

；

较佳的，所述式 II 化合物的晶型 D 使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图谱基本如图 12 所示；

(12) 所述式 II 化合物的晶型 D 的差示扫描量热曲线在 178.3°C $\pm$ 3°C 和 194.0°C $\pm$ 3°C 处具有吸热峰；

较佳的，所述式 II 化合物的晶型 D 的差示扫描量热曲线如图 13 所示；

(13) 所述式 II 化合物的晶型 D 的热重分析曲线在 30°C $\pm$ 3°C 至 101°C $\pm$ 3°C 温度范围内失重 0.59%，在 140°C $\pm$ 3°C 至 180°C $\pm$ 3°C 温度范围内失重 0.81%；

较佳的，所述式 II 化合物的晶型 D 的热重分析曲线如图 14 所示；

(14) 所述式 II 化合物的晶型 D 为无溶剂合物的晶型；

(15) 所述式 II 化合物的晶型 E 使用 Cu-K α 辐射、以 2 θ 角表示的 X 射线粉末衍射图具有如表 5 所示的衍射峰：

表 5

序号	2 θ 角	d	相对峰强度
1	3.725 °	23.70211 Å	48.7%
2	7.606 °	11.61356 Å	44.4%
3	9.834 °	8.98712 Å	100.0%
4	11.297 °	7.82653 Å	27.8%
5	13.430 °	6.58762 Å	5.9%
6	14.443 °	6.12784 Å	32.8%
7	14.722 °	6.01220 Å	68.7%
8	15.651 °	5.65749 Å	75.3%
9	17.416 °	5.08775 Å	43.8%
10	19.037 °	4.65818 Å	9.2%
11	19.892 °	4.45989 Å	58.3%
12	20.382 °	4.35373 Å	55.8%
13	21.980 °	4.04064 Å	46.1%
14	23.806 °	3.73464 Å	7.1%
15	26.722 °	3.33344 Å	4.8%
16	29.548 °	3.02073 Å	19.7%

；

较佳的，所述式 II 化合物的晶型 E 使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图谱基本如图 15 所示；

(16) 所述式 II 化合物的晶型 E 的差示扫描量热曲线在 192.0℃ $\pm$ 3℃ 处具有吸热峰；

较佳的，所述式 II 化合物的晶型 E 的差示扫描量热曲线如图 16 所示；

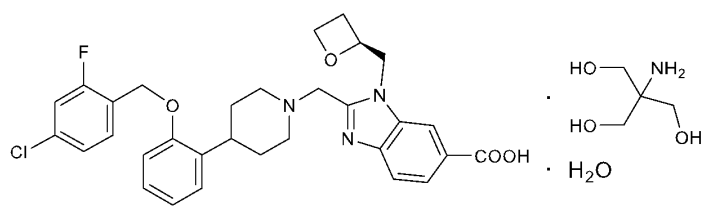
(17) 所述式 II 化合物的晶型 E 的热重分析曲线在 30℃ $\pm$ 3℃ 至 160℃ $\pm$ 3℃ 没有失重；

较佳的，所述式 II 化合物的晶型 E 的热重分析曲线如图 17 所示；和

(18) 所述式 II 化合物的晶型 E 为无溶剂化合物的晶型。

6. 一种式 II 化合物一水合物的单晶，其特征在于，其具有如下晶胞参数：空间群 P2₁2₁2₁；a=6.13580(4)Å， α =90°，b=12.99957(8)Å， β =90°，c=42.4637(3)Å， γ =90°，晶胞体积=3387.02(4)Å³，晶胞内不对称单位数 Z=4，晶体密度为 1.379 mg/m³；

其中，所述式 II 化合物一水合物的结构为：



优选地，所述式 II 化合物一水合物的单晶为正交晶系。

7. 一种如权利要求 3~5 中任一项所述的式 II 化合物或其溶剂合物的晶型的制备方法，其特征在于，其包含以下步骤：

(1) 将如权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐和溶剂混合得到混合物；

(2) 混合物过滤，干燥得所述式 II 化合物或其溶剂合物的晶型；

其中，

所述溶剂为醇类溶剂时，得到的是式 II 化合物一水合物的晶型 A；

所述溶剂为 1, 4-二氧六环时，得到的是式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B；

所述溶剂为四氢呋喃时，得到的是式 II 化合物的晶型 C；

优选地，所述制备方法满足如下一个或多个条件：

(1) 所述制备方法中，所述醇类溶剂为甲醇；

(2) 所述制备方法中，所述混合为搅拌混悬；

(3) 所述制备方法中，步骤 (1) 所得混合物为悬浊液；

(4) 所述制备方法中，所述干燥为减压干燥或常压干燥；

(5) 所述制备方法中，所得为式 II 化合物一水合物的晶型 A 时，所述式 II 化合物与所述溶剂的质量体积比为 1: (1~100) g/ml，例如 1: 30 g/mL；

(6) 所述制备方法中，所得为式 II 化合物一水合物的晶型 A 时，所述混合温度为 0-150℃，例如所述混合温度为 20-80℃，优选加热至回流；

(7) 所述制备方法中，所得为式 II 化合物一水合物的晶型 A 时，所述过滤为室温下过滤，例如将所述混合物冷却至室温后过滤；

(8) 所述制备方法中，所得为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 时，所述式 II 化合物与所述溶剂的质量体积比为 1: (10~50) g/ml，例如 1: 20 g/ml；

(9) 所述制备方法中，所得为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 时，所述混合温度为室温，所述室温为 20~30℃，例如 25℃；

(10) 所述制备方法中，所得为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 时，所述混合操作为搅拌；

(11) 所述制备方法中，所得为式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 时，所述过滤为室温下过滤；

(12) 所述制备方法中，所得为式 II 化合物的晶型 C 时，所述式 II 化合物与所述溶剂的质量体

积比为 1: (5~20) g/ml, 例如 1: 10 g/ml;

(13) 所述制备方法中, 所得为式 II 化合物的晶型 C 时, 所述混合温度为 45~55℃, 例如 25-50℃, 优选为 50℃; 和

(14) 所述制备方法中, 所得为式 II 化合物的晶型 C 时, 所述混合操作为搅拌。

8. 如权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法还进一步包含以下步骤:

步骤 (1a): 式 I 化合物与溶剂 A 混合得混合物 A;

步骤 (1b): 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇与溶剂 B 混合得混合物 B;

步骤 (1a) 和 (1b) 不分先后顺序;

步骤 (2): 所述混合物 A 和混合物 B 混合, 析晶, 过滤, 干燥得所述式 II 化合物;

优选地, 所述制备方法满足如下一个或多个条件:

(1) 所述步骤 (1a) 中, 所述溶剂 A 为醇类溶剂、酯类溶剂、醚类溶剂、酮类溶剂、氯代烃类溶剂、芳香烃类溶剂、腈类溶剂、烷烃类溶剂和含氮化合物溶剂中的一种或多种, 所述醇类溶剂例如为甲醇、乙醇或异丙醇, 所述醚类溶剂例如为甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃或 2-甲基四氢呋喃, 所述含氮化合物溶剂例如为 N-甲基吡咯酮, 所述酯类溶剂例如为甲酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯或乙酸异丙酯, 进一步优选地, 所述溶剂 A 为甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、正庚烷和乙酸乙酯的混合溶液、正庚烷和四氢呋喃的混合溶液、甲醇和水的混合溶液、丙酮和水的混合溶液、乙醇和水的混合溶液、四氢呋喃和水的混合溶液、“甲醇、水和二甲基亚砜的混合溶液”、“2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯和甲醇混合溶液”、“乙酸乙酯、四氢呋喃和水的混合溶液”或“乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃和水的混合溶液”;

更进一步地, 所述步骤 (1a) 中, 所述溶剂 A 为醇类溶剂, 例如所述溶剂 A 为甲醇;

(2) 所述步骤 (1a) 中, 所述式 I 化合物与所述溶液 A 的质量体积比为 10: (10~500) g/mL, 例如为 10: 200 g/mL;

(3) 所述步骤 (1a) 中, 所述混合温度为 10~160℃, 优选为 20~30℃;

(4) 所述步骤 (1a) 中, 所述混合后进一步过滤得所述混合物 A;

(5) 所述步骤 (1b) 中, 所述溶剂 B 为水、醇类溶剂和含硫化合物溶剂中一种或多种, 所述醇类溶剂例如为乙醇或甲醇、所述含硫化合物溶剂可为二甲基亚砜;

优选地, 所述步骤 (1b) 中, 所述溶剂 B 为水;

(6) 所述步骤 (1b) 中, 所述 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇与溶剂 B 质量比为 1: (1~260), 优选为 3.2: 800;

(7) 所述步骤 (2) 中, 所述混合为所述混合物 B 滴入所述混合物 A;

(8) 所述步骤 (2) 中, 所述析晶温度为 20~30℃;

(9) 所述步骤 (2) 中, 所述过滤包含过滤、洗涤和调 pH 步骤;

(10) 所述步骤 (2) 中, 所述干燥为 45℃, 真空干燥; 和

(11) 所述步骤 (1a) 中, 所述溶剂 A 为“2-甲基四氢呋喃, 乙酸乙酯和甲醇混合溶液”时, 2-

甲基四氢呋喃，乙酸乙酯和甲醇体积比为 5: 5: 2。

9. 一种如权利要求 3~5 中任一项所述式 II 化合物的晶型 D 的制备方法，其特征在于，其包含以下步骤，将如权利要求 3~5 中任一项所述式 II 化合物的晶型 C 或如权利要求 3~5 中任一项所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 加热至 160℃，时间 5~10min，得到所述式 II 化合物的晶型 D。

10. 一种如权利要求 3~5 中任一项所述式 II 化合物的晶型 E 的制备方法，其特征在于，其包含以下步骤，将如权利要求 3~5 中任一项所述式 II 化合物 1,4-二氧六环溶剂合物的晶型 B 或式 II 化合物的晶型 C 加热至 80~100℃，时间为 24~96h，得到所述式 II 化合物的晶型 E。

11. 一种药物组合物，其特征在于，其包含如权利要求 1 或 2 中任一项所述的式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物，和药学上可接受的载体；

优选地，所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物为如权利要求 6 所述的式 II 化合物一水合物的单晶或如权利要求 3~5 中任一项所述的式 II 化合物或其溶剂合物的晶型。

12. 一种如权利要求 11 所述的药物组合物或如权利要求 1 或 2 中任一项所述的式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物在制备用于防治和/或治疗代谢相关疾病药物中的应用；

优选地，所述式 I 化合物的 2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐或其溶剂合物为如权利要求 6 所述的式 II 化合物一水合物的单晶或如权利要求 3~5 中任一项所述的式 II 化合物或其溶剂合物的晶型；

所述应用中，所述代谢相关疾病可选自葡萄糖耐受不良、高血糖症、血脂异常、1 型糖尿病、2 型糖尿病、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量降低、糖尿病性血脂异常、高脂血症，动脉硬化，动脉粥样硬化、高血压、肥胖症、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝炎、肝纤维化、肝硬化和嗜睡中的任一种。