

一种环烯类化合物的盐、晶型及其制备方法和应用

技术领域

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

背景技术

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

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

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

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

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

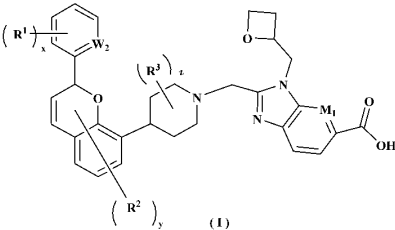
35 GLP-1 受体激动剂存在巨大的临床需求。成本更低，顺应性更佳口服小分子 GLP-1 受体激动剂有治疗多种代谢类疾病的潜力，具有广阔的市场前景。

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

发明内容

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

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



其中：

$R^1$  各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  卤代烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  氘代烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基；优选氢、氘、氟、氯、甲氧基或-OCD3；

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

$R^3$  各自独立地选自氢、氘或氟；优选氢；

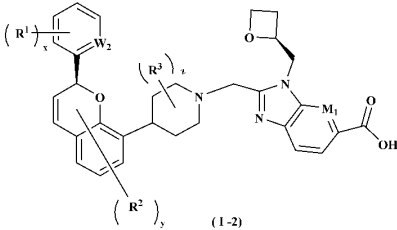
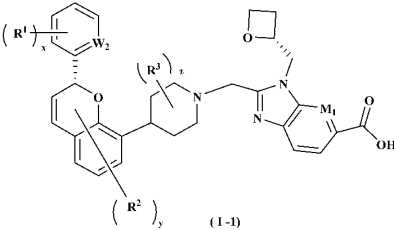
$M_1$  为 N 或 CH；优选为 CH；

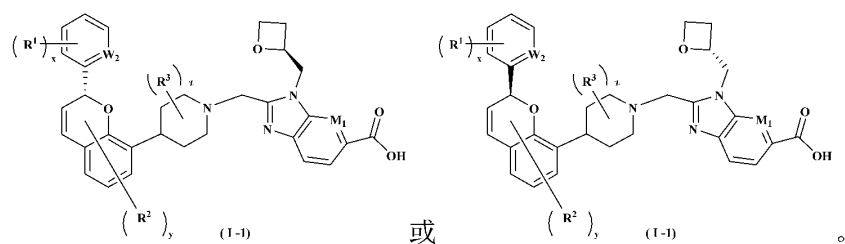
$W_2$  为 N 或 CH；优选为 CH；

x、y 和 z 各自独立地为 0、1 或 2；

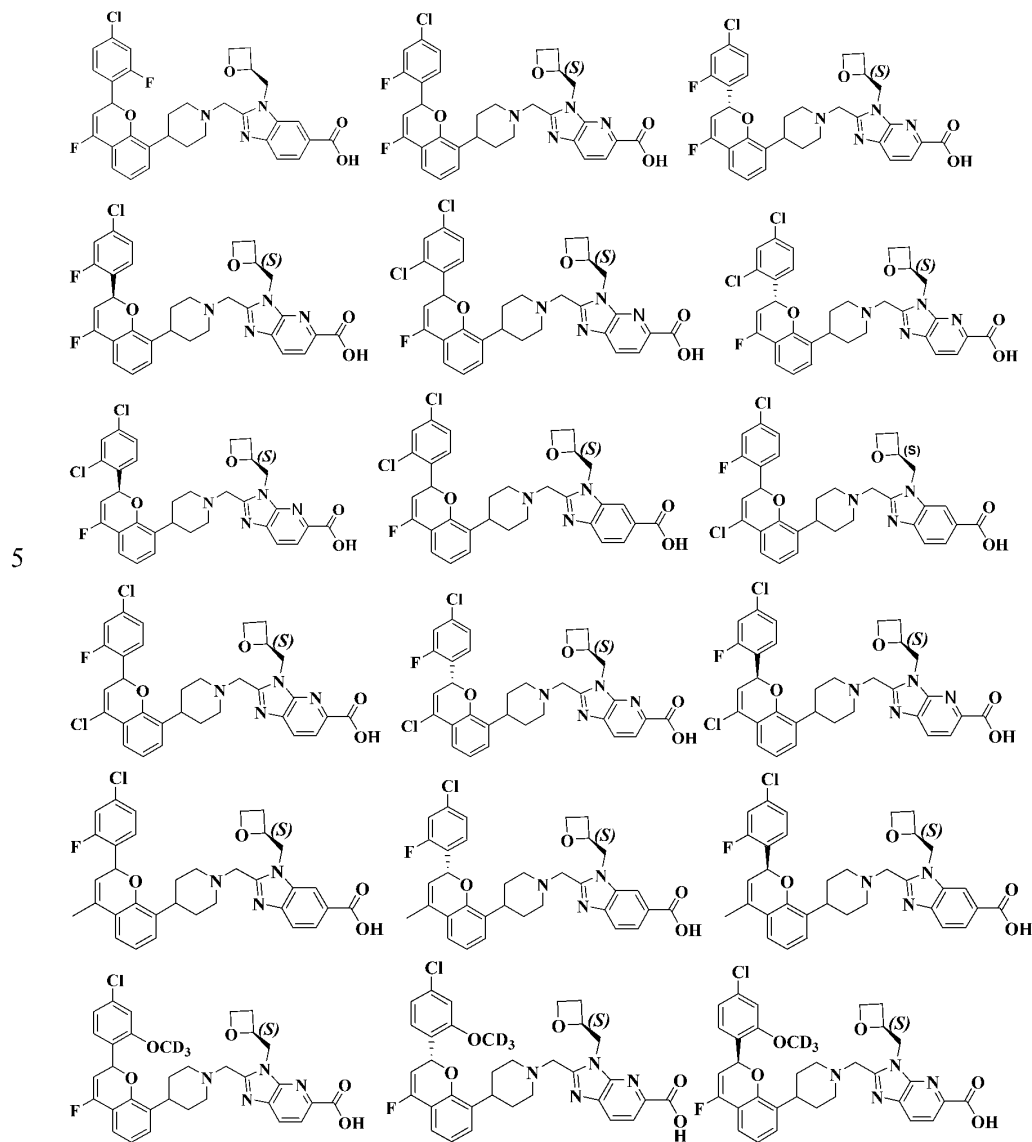
其中碱为有机碱或无机碱，有机碱选自二乙胺、二乙醇胺、三乙胺、三乙醇胺、氢氧化胆碱、氨丁三醇、葡甲胺、N-羟乙基吗啉、哌嗪、N-羟乙基吡咯烷、N,N-二苄基乙二胺、2-二乙基氨基乙醇、乙醇胺、甜菜碱、L-精氨酸、赖氨酸、苄乙苄胺、苄星青霉素、二甲基氨基乙醇、咪唑或其混合物；无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化锌、氨水或其混合物。

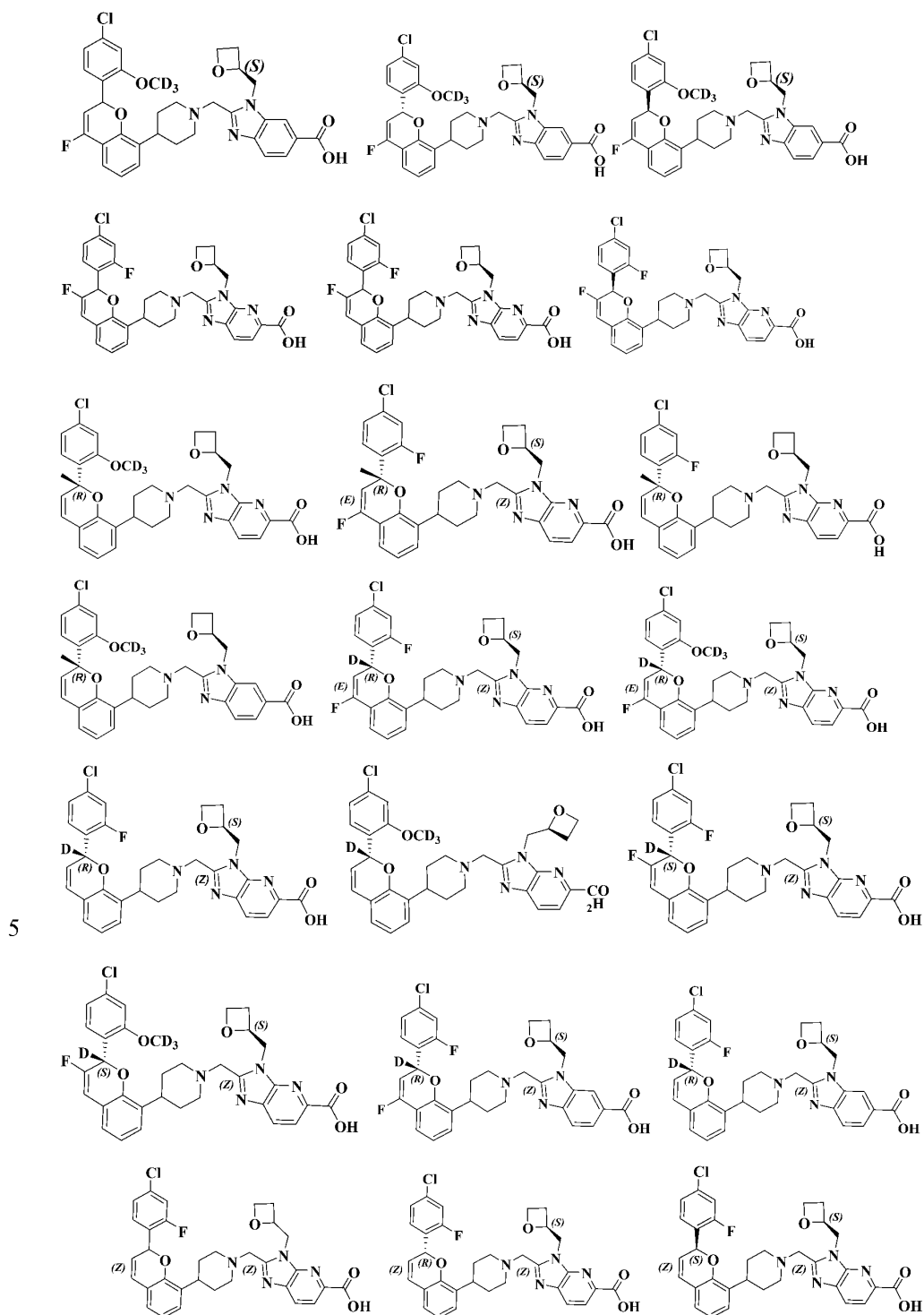
在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如下通式(I-1)~(I-4)所示：

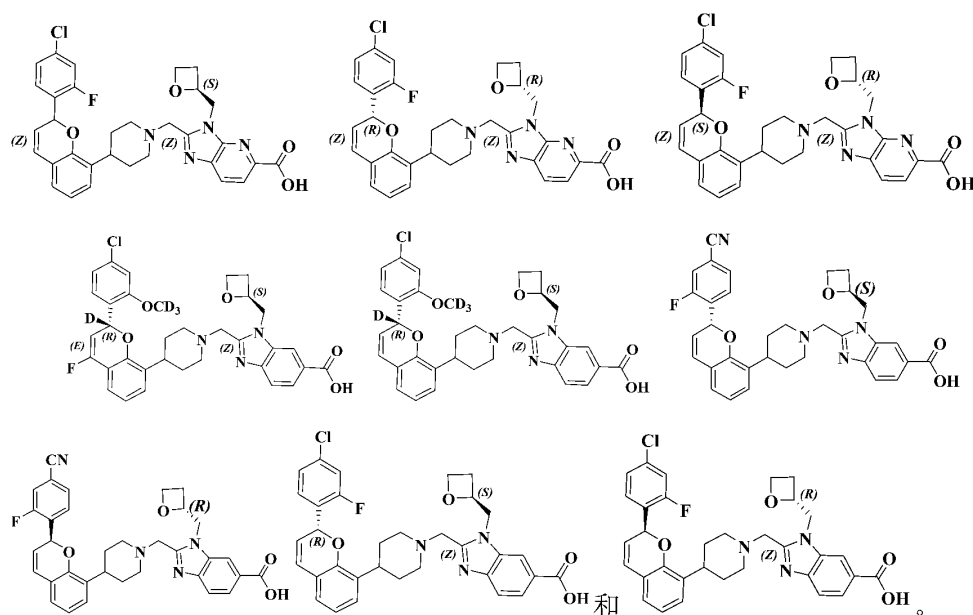




在本发明某些实施方案中，所述通式 (I) 选自以下化合物：







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

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

10 氨丁三醇盐。

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

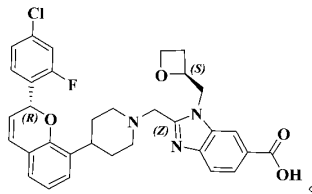
在本发明某些实施方案中，所述晶型为 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的盐晶型，其中，所述晶型为无水晶型。

15

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

20 在本发明某些实施方案中，所述水合物的水分子为管道水或结晶水。

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



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

- 5 氨丁三醇盐晶型 A 的粉末 X 射线衍射图谱在  $2\theta$  为  $7.7\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $9.8\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $10.8\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $11.6\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $14.0\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $14.5\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $14.8\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $15.1\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $15.9\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $18.0\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $18.7\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $19.3\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $20.0\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $20.5\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $21.1\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $22.6\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $23.7\pm0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $25.1\pm0.2^\circ$  处具有特征峰；优选的，包含其中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、10 15 处或 12 处有特征峰。

在本发明某些实施方案中，氨丁三醇盐晶型 A 的粉末 X 射线衍射图谱在  $7.7\pm0.2^\circ$ 、 $9.8\pm0.2^\circ$ 、 $14.0\pm0.2^\circ$  或  $15.1\pm0.2^\circ$  中的一处或多处特征峰；优选包含其中 2-4 处，更优选包含 3-4 处，最优选包含 4 处；任选的，进一步，还可以包含  $2\theta$  为  $14.5\pm0.2^\circ$ 、 $18.7\pm0.2^\circ$ 、 $19.3\pm0.2^\circ$ 、 $20.0\pm0.2^\circ$ 、 $20.5\pm0.2^\circ$  或  $21.1\pm0.2^\circ$  中的一处 20 或多处特征峰，优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处；例如：

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

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

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

表 1

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

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

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

在本发明某些实施方案中，所述晶型为 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯  
5 -8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸的氨丁  
三醇盐晶型 B，其氨丁三醇盐晶型 B 的粉末 X 射线衍射图谱在  $2\theta$  为  $8.2\pm 0.2^\circ$  处  
具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $10.1\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $12.3\pm 0.2^\circ$  处具  
有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $14.4\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $14.8\pm 0.2^\circ$  处具有  
特征峰，或者在  $2\theta$  为  $16.0\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $16.2\pm 0.2^\circ$  处具有特  
10 征峰，或者在  $2\theta$  为  $17.5\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $17.7\pm 0.2^\circ$  处具有特征  
峰，或者在  $2\theta$  为  $18.3\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $18.7\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，  
或者在  $2\theta$  为  $19.7\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $20.5\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或  
者在  $2\theta$  为  $20.9\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $21.9\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或者  
在  $2\theta$  为  $22.1\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$  为  $22.4\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰，或者在  $2\theta$   
15 为  $24.7\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰；优选的，包含其中任选的 2 处、4 处、6 处、8 处、  
10 处或 12 处有特征峰。

在本发明某些实施方案中，氨丁三醇盐晶型 B 的粉末 X 射线衍射图谱在  
 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$  或  $21.9\pm 0.2^\circ$  中的一处或多处特征峰；优选包含其  
中 2-4 处，更优选包含 3-4 处，最优选包含 4 处；任选的，进一步，还可以包含  
20  $2\theta$  为  $8.2\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$  或  $22.1\pm 0.2^\circ$  中的一处  
或多处特征峰，优选包含其中 2 处、3 处、4 处或 6 处；例如：

- 10.1 $\pm 0.2^\circ$ 、14.4 $\pm 0.2^\circ$ 、18.7 $\pm 0.2^\circ$ ；
- 10.1 $\pm 0.2^\circ$ 、14.4 $\pm 0.2^\circ$ 、18.7 $\pm 0.2^\circ$ 、21.9 $\pm 0.2^\circ$ ；
- 8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、14.4 $\pm 0.2^\circ$ 、18.7 $\pm 0.2^\circ$ 、21.9 $\pm 0.2^\circ$ ；
- 25 10.1 $\pm 0.2^\circ$ 、12.3 $\pm 0.2^\circ$ 、14.4 $\pm 0.2^\circ$ 、18.7 $\pm 0.2^\circ$ ；
- 10.1 $\pm 0.2^\circ$ 、14.4 $\pm 0.2^\circ$ 、14.8 $\pm 0.2^\circ$ 、18.7 $\pm 0.2^\circ$ ；
- 10.1 $\pm 0.2^\circ$ 、14.4 $\pm 0.2^\circ$ 、18.7 $\pm 0.2^\circ$ 、19.7 $\pm 0.2^\circ$ 、；
- 10.1 $\pm 0.2^\circ$ 、12.3 $\pm 0.2^\circ$ 、14.4 $\pm 0.2^\circ$ 、21.9 $\pm 0.2^\circ$ ；
- 10.1 $\pm 0.2^\circ$ 、14.4 $\pm 0.2^\circ$ 、14.8 $\pm 0.2^\circ$ 、18.7 $\pm 0.2^\circ$ ；
- 30 8.2 $\pm 0.2^\circ$ 、12.3 $\pm 0.2^\circ$ 、14.4 $\pm 0.2^\circ$ 、18.7 $\pm 0.2^\circ$ ；

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

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

- 20 12.3±0.2°、16.0±0.2°、16.2±0.2°、18.3±0.2°；  
12.3±0.2°、16.0±0.2°、16.2±0.2°、19.7±0.2°；  
12.3±0.2°、16.0±0.2°、16.2±0.2°、20.9±0.2°；  
12.3±0.2°、16.2±0.2°、18.3±0.2°、19.7±0.2°；  
12.3±0.2°、16.0±0.2°、16.2±0.2°、18.3±0.2°、19.7±0.2°；  
25 12.3±0.2°、16.0±0.2°、16.2±0.2°、18.3±0.2°、20.9±0.2°；  
16.0±0.2°、16.2±0.2°、18.3±0.2°、19.7±0.2°、20.9±0.2°；  
12.3±0.2°、16.0±0.2°、16.2±0.2°、18.3±0.2°、19.7±0.2°、20.9±0.2°；

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

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

的 X-射线特征衍射峰如表 2 所示。

表 2

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

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

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

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

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

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

26.4±0.2°中的一处或多处具有特征峰；

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

表 3

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

5

本发明所述化合物的氨丁三醇盐晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱基本如图 6

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

在本发明某些实施方案中，所述氨丁三醇盐晶型 C 为无水合物晶型。

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

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

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ ；

$9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ ；

$7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ ；

$7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ ；

- 5

7.4±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、17.9±0.2°、18.8±0.2°；  
9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°、17.9±0.2°；  
7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°、17.9±0.2°；  
7.4±0.2°、9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、19.3±0.2°、20.0±0.2°；  
7.4±0.2°、7.7±0.2°、9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°；  
7.4±0.2°、9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°、18.8±0.2°；  
7.4±0.2°、9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、17.9±0.2°、18.8±0.2°；  
7.4±0.2°、9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、18.8±0.2°、20.0±0.2°；  
7.4±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、17.9±0.2°、18.8±0.2°、20.0±0.2°；
- 10

9.8±0.2°、13.1±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°、17.9±0.2°、18.8±0.2°；  
7.7±0.2°、9.8±0.2°、14.0±0.2°、15.1±0.2°、17.9±0.2°、20.0±0.2°；  
更优选地，其粉末 X 射线衍射图谱任选还包含位于 2θ 为 14.5±0.2°、15.4±0.2°、  
15.8±0.2°、17.9±0.2°、19.3±0.2°或 21.2±0.2°中的一处或多处衍射峰；优选至少包  
含其中任意 2-4 处，或者 5-6 处，进一步优选，包含其中任意 4 处或 6 处；例如：
- 15

14.5±0.2°、15.4±0.2°、15.8±0.2°、17.9±0.2°；  
14.5±0.2°、15.4±0.2°、15.8±0.2°、19.3±0.2°；  
14.5±0.2°、15.4±0.2°、15.8±0.2°、21.2±0.2°；  
14.5±0.2°、15.8±0.2°、17.9±0.2°、21.2±0.2°；  
14.5±0.2°、15.4±0.2°、15.8±0.2°、17.9±0.2°、19.3±0.2°；
- 20

14.5±0.2°、15.4±0.2°、15.8±0.2°、19.3±0.2°、21.2±0.2°；  
14.5±0.2°、15.4±0.2°、15.8±0.2°、17.9±0.2°、21.2±0.2°；  
14.5±0.2°、15.4±0.2°、15.8±0.2°、17.9±0.2°、19.3±0.2°、21.2±0.2°；
- 25

在本发明某些实施方案中，氨丁三醇盐晶型 D 的粉末 X 射线衍射图谱在 2θ  
为 9.8±0.2°和 14.0±0.2°处具有特征峰；优选地，还包含在 2θ 为 7.4±0.2°和 13.1±0.2°  
处具有特征峰；更优选地，还包含在 2θ 为 7.7±0.2°、15.1±0.2°、18.8±0.2°和 20.0±0.2°  
处具有特征峰；进一步优选地，还包含在 2θ 为 17.9±0.2°和 19.3±0.2°处具有特征  
峰；更进一步优选地，还包含在 14.5±0.2°、15.4±0.2°、15.8±0.2°和 21.2±0.2°中  
的一处或多处具有特征峰。
- 30

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

表 4

| 序号 | 氨丁三醇盐晶型 D 的 XRPD 射线衍射数据 |     |    |        |
|----|-------------------------|-----|----|--------|
|    | 2 θ （±0.2 ° ）           | d 值 | 峰高 | 比例（I%） |

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

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

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

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

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

- 6.3±0.2°、8.6±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°；  
6.3±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、17.7±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°；  
4.3±0.2°、6.3±0.2°、13.6±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°、20.5±0.2°；  
4.3±0.2°、6.3±0.2°、8.6±0.2°、13.6±0.2°、18.9±0.2°、20.5±0.2°；  
5 4.3±0.2°、6.3±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、18.9±0.2°、20.5±0.2°；  
4.3±0.2°、6.3±0.2°、13.6±0.2°、17.7±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°；  
4.3±0.2°、6.3±0.2°、13.6±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°、20.5±0.2°；  
4.3±0.2°、8.6±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、18.9±0.2°、20.2±0.2°；  
6.3±0.2°、8.6±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、18.9±0.2°、22.4±0.2°；  
10 6.3±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、17.7±0.2°、18.9±0.2°、22.4±0.2°；

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

- 9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°；  
15 9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、21.4±0.2°；  
9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、21.9±0.2°；  
9.3±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°、21.4±0.2°；  
9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°、21.4±0.2°；  
9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、21.4±0.2°、21.9±0.2°；  
20 14.1±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°、21.4±0.2°、21.9±0.2°；  
9.3±0.2°、14.1±0.2°、18.5±0.2°、20.5±0.2°、21.4±0.2°、21.9±0.2°；

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

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

30

表 5

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

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

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

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

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

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

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

4) 快速离心或静置挥干得目标产物;

其中:

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

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

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

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

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

1) 称取适量的自由酸, 用不良溶剂混悬;

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

3) 将上述两种溶液合并搅拌溶解, 继续搅拌;

4) 快速离心或静置挥干得目标产物;

其中:

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

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

时需互溶；

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

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

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

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

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

其中：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 附图说明

图 1 为氨丁三醇盐晶型 A 的 XRPD 图示。

图 2 为氨丁三醇盐晶型 A 的 DSC 图示。

图 3 为氨丁三醇盐晶型 A 的 TGA 图示。

图 4 为氨丁三醇盐晶型 B 的 XRPD 图示。

图 5 为氨丁三醇盐晶型 B 的 DSC 图示。

图 6 为氨丁三醇盐晶型 C 的 XRPD 图示。

图 7 为氨丁三醇盐晶型 C 的 DSC 图示。

图 8 为氨丁三醇盐晶型 C 的 TGA 图示。

图 9 为氨丁三醇盐晶型 D 的 XRPD 图示。

图 10 为氨丁三醇盐晶型 D 的 DSC 图示。

图 11 为氨丁三醇盐晶型 E 的 XRPD 图示。

图 12 为氨丁三醇盐晶型 E 的 DSC 图示。

### 具体实施方式

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

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

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

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

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

烷氧基的非限制性实例还包括：丙-2-氧基等。

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

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

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

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

本发明中，羟烷基是指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

本发明中，卤代烷基是指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

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

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

5 “氨基”指-NH<sub>2</sub>。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

“THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

10 “DMSO”指二甲基亚砷。

“LDA”指二异丙基胺基锂。

“DMAP”指 4-二甲氨基吡啶。

“EtMgBr”指乙基溴化镁。

“HOSu”指 N-羟基琥珀酰亚胺。

15 “EDCI”指 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

“IPA”指异丙醇。

“MeOH”指甲醇。

“EtOH”指乙醇。

“Acetone”指丙酮。

20 “MEK”指丁酮。

“2-Me-THF”指 2-甲基四氢呋喃。

“BuOH”指丁醇。

“Dioxane”指二氧六环。

“DMF”指 N、N-二甲基甲酰胺。

25 “DIPEA”指 N，N-二异丙基乙胺。

“HEPES”指 4-羟乙基哌嗪乙磺酸。

“Tris”指氨丁三醇。

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

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

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

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

“立体异构”包含几何异构(顺反异构)、旋光异构、构象异构三类。

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

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

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

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

      “TGA”是指热重分析(TGA)实验。

25       “DSC”是指差示扫描量热法(DSC)实验。

      “HPLC”是指高效液相色谱(HPLC)实验。

      “PK”是指药物代谢动力学(PK)实验。

      “KF”是指卡尔费休水分测定(KF)实验。

      以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

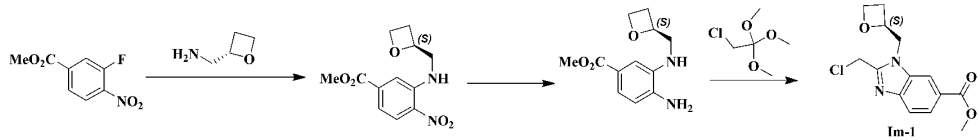
30

**实施例**

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

中间体 Im-1

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



5

第一步

(S)-4-硝基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯

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

15

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

第二步

(S)-4-氨基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯

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

20

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

第三步

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

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

30

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

中间体 Im-2

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



第一步

(S)-5-硝基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯

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

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

第二步

(S)-5-胺基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯。

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

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

第三步

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

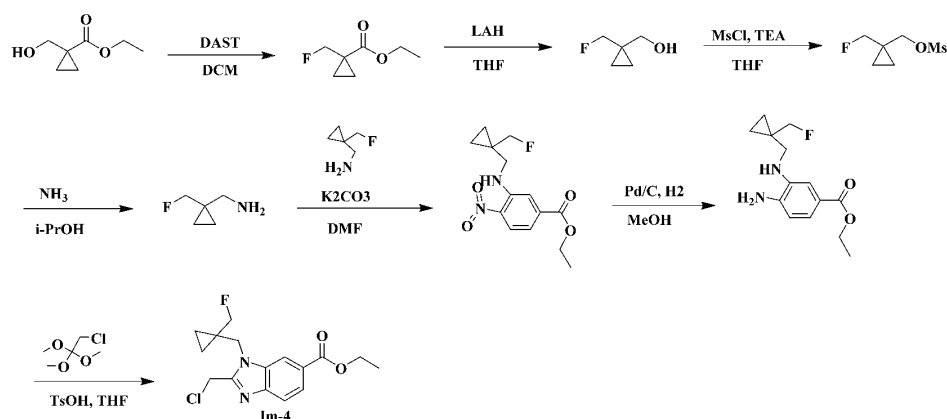
15 室温下，将(S)-5-胺基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯(340 mg, 1.43 mmol)溶解于四氢呋喃 (5 mL)，然后滴加氯乙酸酐(257.27 mg, 1.50 mmol) 的四氢呋喃 ( 5 mL)溶液，室温搅拌 30 分钟，然后加热至 60°C，反应 2 小时，冷却至室温，LCMS 指示反应结束 。反应液用乙酸乙酯稀释 (30 mL)，然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (15mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤 (15mL×3)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到标题产物((S)-2-(氯甲基)-3-((噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-d]吡啶-5-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

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

25

中间体 Im-3

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



### 第一步

#### 1-(氟甲基)环丙烷-1-羧酸乙酯

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

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.52 (dd, 1.5 Hz, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.05 – 0.95 (m, 2H)。

### 第二步

#### 1-(氟甲基)环丙基甲醇

15 将 1-(氟甲基)环丙烷-1-羧酸乙酯(6.5 g, 44.47 mmol)溶于 THF (60 mL), 在冰水浴中, 向其中加入  $\text{LiAlH}_4$  (2.53 g, 66.71 mmol)。反应体系自然升至室温, 搅拌 16 小时。反应完毕后, 向其中加入十水硫酸钠 15 g 淬灭反应, 经过滤, 浓缩, 得标题产物 1-(氟甲基)环丙基甲醇(3.5 g, 黄色油状物), 产率: 75.6%。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.36 (d, 2H), 3.58 (s, 2H), 0.60 (m, 4H)。

### 第三步

#### (1-(氟甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯

20 将 1-(氟甲基)环丙基甲醇(1.3 g, 12.49 mmol)溶于 DCM(30 mL)中, 在冰水浴中向其中滴加甲磺酰氯(1.86 g, 16.23 mmol, 1.26 mL)以及三乙胺(2.53 g, 24.97 mmol, 3.48 mL)。反应体系在 20 °C 搅拌。待反应完毕后, 滴加饱和  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) 淬灭反应, 经过二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗品(1-(氟甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯(2.0 g, 浅黄色油状), 产率: 87.0%。

25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.32 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 0.81 – 0.72 (m, 4H)。

## 第四步

## (1-(氟甲基)环丙基)甲胺

将(1-(氟甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯(1.0 g, 5.49 mmol)溶于 NH<sub>3</sub>/i-PrOH (10 mL)中,反应体系在微波 60 °C下, 加热 6 小时。反应完毕后, 浓缩, 得标题产物  
5 (1-(氟甲基)环丙基)甲胺(600 mg, 黄色油状物)。粗品直接用于下一步反应。

## 第五步

## 3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸乙酯

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

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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.42 (d, 2H), 1.41 (t, 3H), 0.76 (m, 4H).

## 第六步

## 4-氨基-3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯

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

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

## 第七步

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

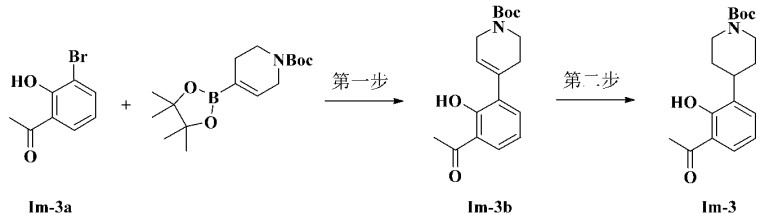
将 4-氨基-3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯(1.0 g, 3.76 mmol)溶于 MeCN(30 mL)中, 向其中加入对甲苯磺酸(193.99 mg, 1.13 mmol)以及 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(1.16 g, 7.51 mmol)。反应体系在油浴 60 °C下, 搅拌 4 小时。  
30 待反应完毕后, 浓缩, 得粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到 2-(氯甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸乙酯 (700 mg, 黄色固体), 产率: 57.4%。

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

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

中间体 Im-4

叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯



5

第一步

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

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

15

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

第二步

叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯

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

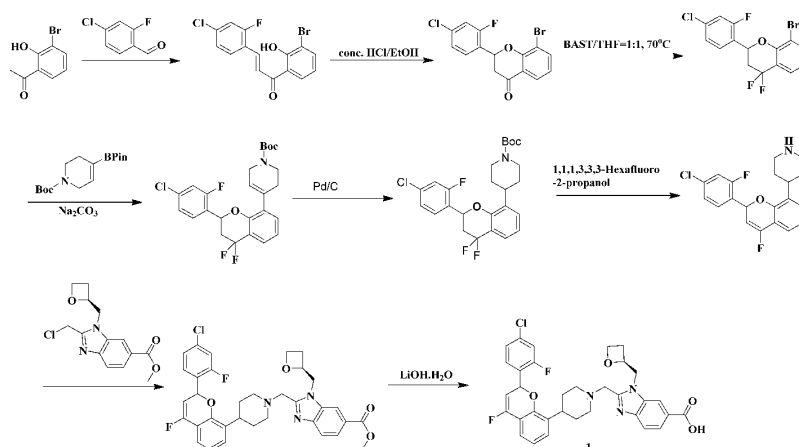
20

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

25

实施例 1

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



### 第一步

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

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

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

### 第二步

#### 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)色烷-4-酮

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

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

### 第三步

#### 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷

向 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)色烷-4-酮(1.8 g, 5.06 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-硫烷基)乙胺(10 mL), 然后在 70°C 搅拌 12 小时, 冷却, 加水淬灭反应, 二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL×2)和饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷(400 mg, 黄色固体), 产率: 20.9%。

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

## 第四步

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

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

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

## 第五步

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

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

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

## 第六步

## 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]哌啶

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

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

## 第七步

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

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

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

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

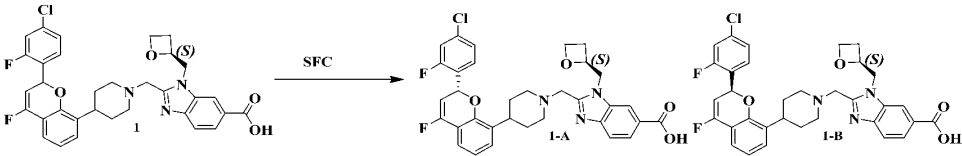
第八步

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

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

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

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



20

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

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

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

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

实施例 2

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

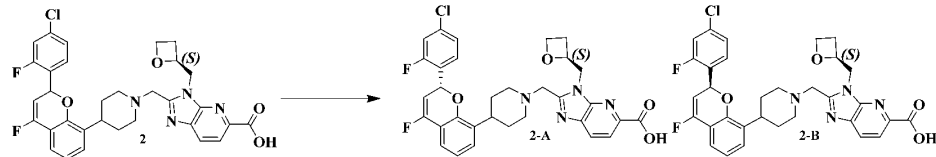
30

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

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

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

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



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

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

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

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

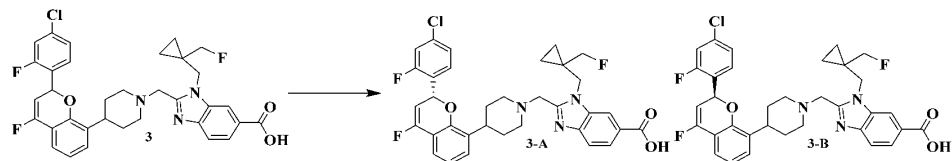
15 实施例 3

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

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

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

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



25

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

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

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

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

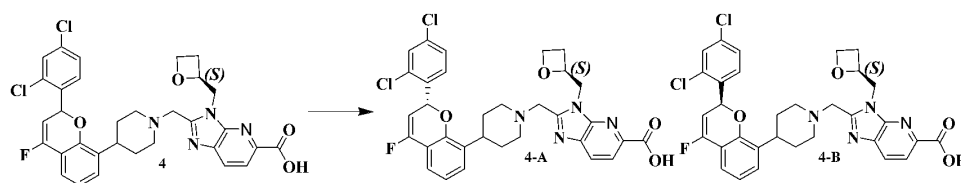
## 实施例 4

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

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

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

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



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

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

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

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

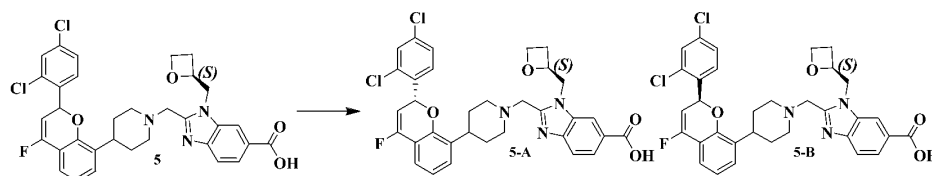
## 实施例 5

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

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

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

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



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

环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 5-A)

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

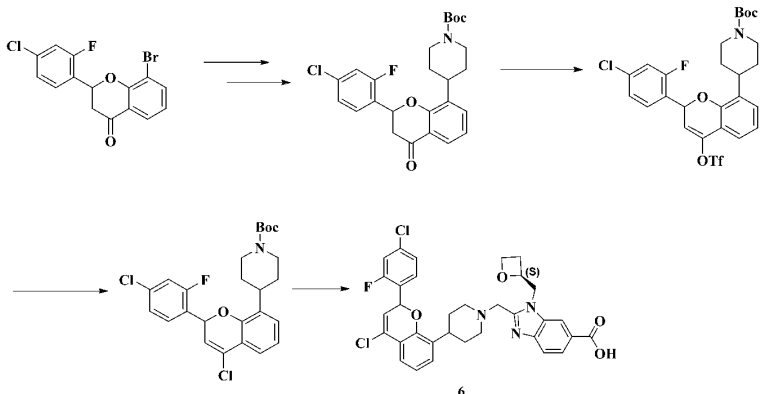
2-((4-((S)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁

环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 5-B)

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

实施例 6

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



10

第一步

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

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

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

第二步

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

将叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-羧基色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯 (1 g, 2.17  
20 mmol)溶于 20 mL THF 中, -78℃下加入双三甲基硅基胺基锂(2.4 mL, 2.40 mmol),  
反应 1 小时。 -78℃下加入 2-[N,正双(三氟甲烷磺酰)氨基]-5-氯吡啶 (0.94 g, 2.4  
mmol) 的 THF (20 mL) 溶液, 缓慢升至室温搅拌 5 小时。加入碳酸氢钠(10 mL)  
淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液洗涤(20  
mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石  
25 油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-(((三氟甲  
基)磺酰)氧代)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯 (456 mg, 产率: 35.5%)。

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

第三步

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

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

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

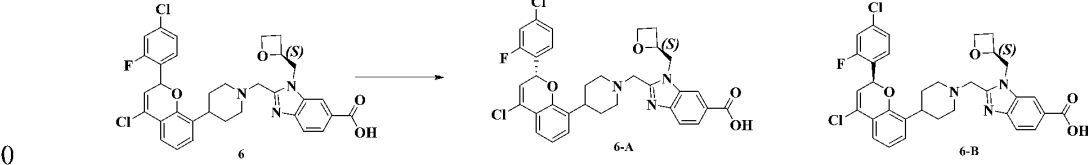
第四步

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

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

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

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



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

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

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

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

实施例 7

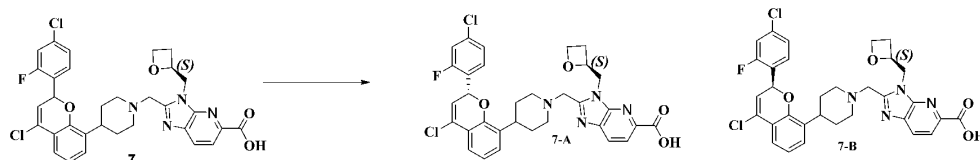
30 2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

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

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

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

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



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

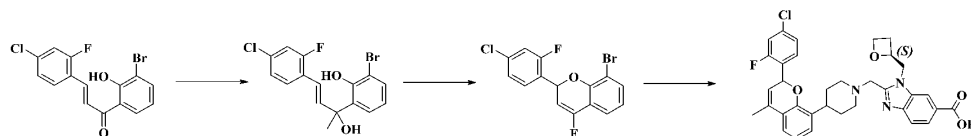
10 MS m/z (ESI): 623.1[M+1].

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

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

15 实施例 8

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



20 第一步

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

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

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

第二步

30 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯

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

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

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

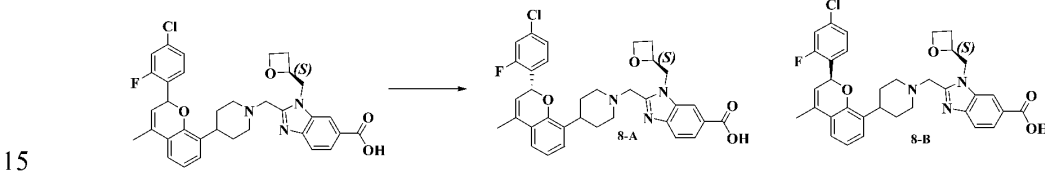
第三步

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

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

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

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



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

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

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

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

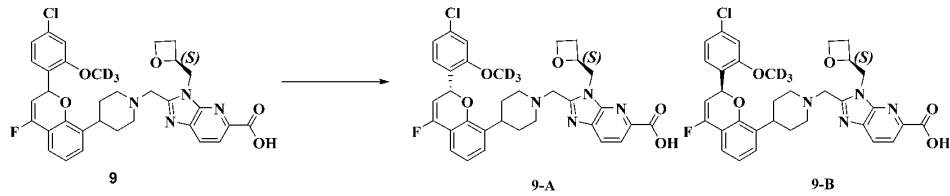
实施例 9

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

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

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

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



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

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

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

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

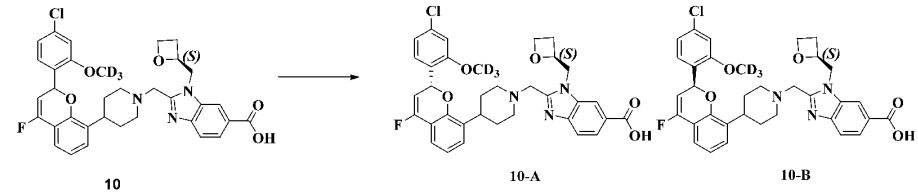
10 实施例 10

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

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

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

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



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

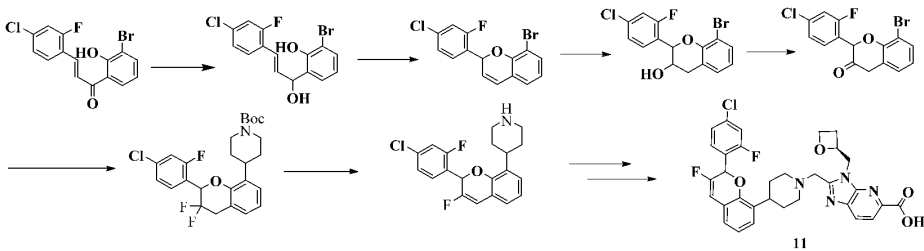
MS m/z (ESI): 621.2 [M+1].

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

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

实施例 11

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



第一步

5 (E)-2-溴-6-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)苯酚

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

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

第二步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯

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

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

第三步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-醇

25 将(8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯(200 mg, 0.59 mmol)溶于THF(10 mL)中,加入硼烷的THF溶液(0.71 mL, 0.71 mmol),0°C搅拌1小时,加2mL水,随后加入NaOH(71 mg, 1.77 mmol)和0.1 mL过氧化氢溶液,40°C搅拌2h。加10 mL水淬灭反应,二氯甲烷(30 mL×3)萃取,饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物,得到8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-醇(63 mg, 产率: 29.8%)

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

第四步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-酮

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

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

第五步

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

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

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

第六步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶

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

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

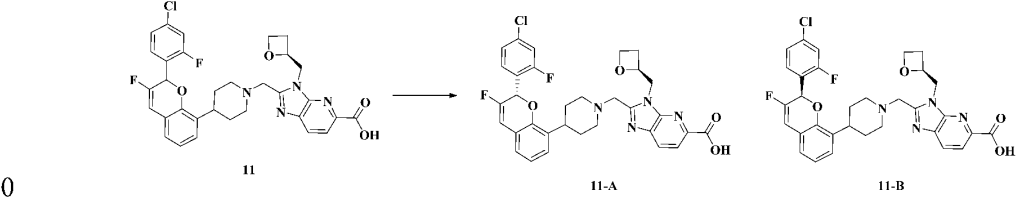
第七步

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

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

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

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



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

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

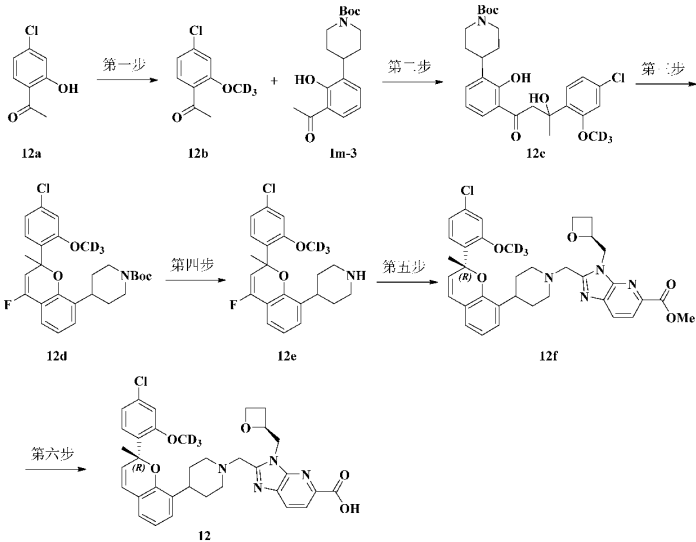
2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (实施例 11-B)

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

5

实施例 12

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



10

第一步

1-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)乙烷-1-酮

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

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

第二步

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

20

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

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

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

### 第三步

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

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

20      MS m/z (ESI): 491.2 [M+1].

### 第四步

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

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

30      MS m/z (ESI): 391.2 [M+1].

### 第五步

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

将 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶 **12e** (490 mg, 1.25 mmol)、甲基(S)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **Im-2** (371 mg, 1.25 mmol)、无水碳酸钾(518 mg, 3.75 mmol)分散于乙腈 (8 mL)中。将反应液加热至 50 °C, 剧烈搅拌反应 3 小时。停止反应, 将反应液  
 5 冷却至室温, 将其经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 乙酸乙酯纯化所得残余物, 再将纯化所得样品送手性 HPLC 制备分离, 得到标题产物甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **12f** (210 mg), 产率: 26.5%。  
 10 MS m/z (ESI): 632.2 [M+1].

### 第六步

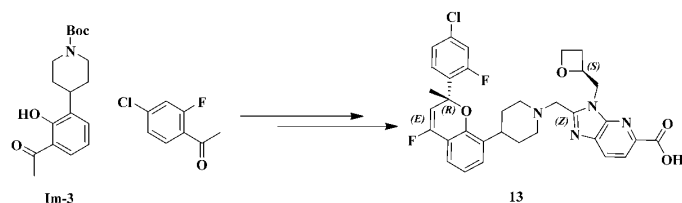
2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸  
 15 将甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **12f** (210 mg, 332.19  $\mu$ mol)、氢氧化锂(133 mg, 3.32 mmol)溶于 9 mL THF、水和甲醇(4:4:1)的混合溶剂中, 搅拌反应 3 小时。停止反应, 加甲酸调节 pH = 6, 减压浓缩反应液, 制备 HPLC 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并  
 20 [4,5-b]吡啶-5-羧酸 **12** (170 mg), 产率: 82.8%。  
 MS m/z (ESI): 618.2 [M+1].

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

30

### 实施例 13

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

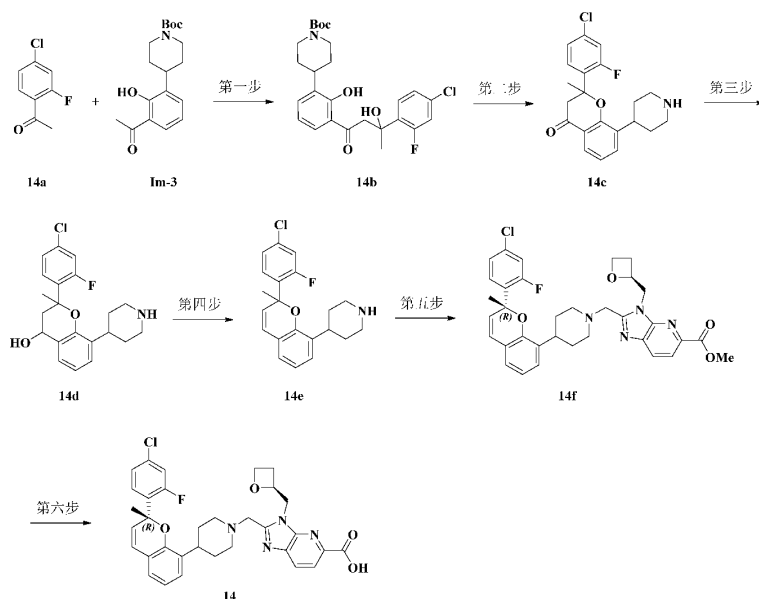


以 4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **Im-4** 和 1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮为原料, 参考实施例 12 第二至第六步得到 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **13**。

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

#### 实施例 14

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



#### 第一步

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

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

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

## 第二步

### 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-酮

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

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

## 第三步

### 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-醇

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

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

## 第四步

### 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶

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

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

## 第五步

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

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

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

第六步

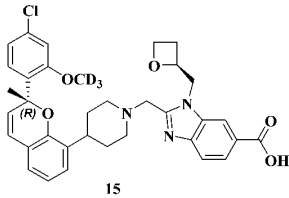
2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

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

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

实施例 15

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

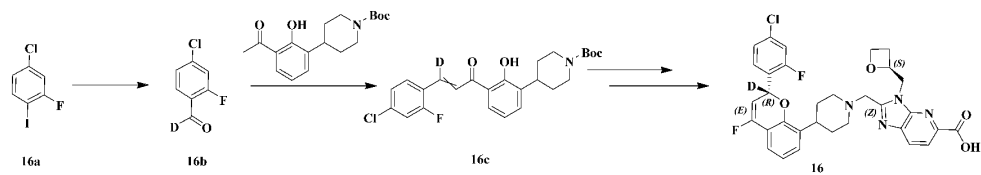


参考实施例 12 的合成方法, 以 **Im-1** 为起始物, 得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

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

实施例 16

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



第一步

4-氯-2-氟< $\alpha$ -2H>苯(甲)醛

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

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

第二步

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

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

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

第三步

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

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

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

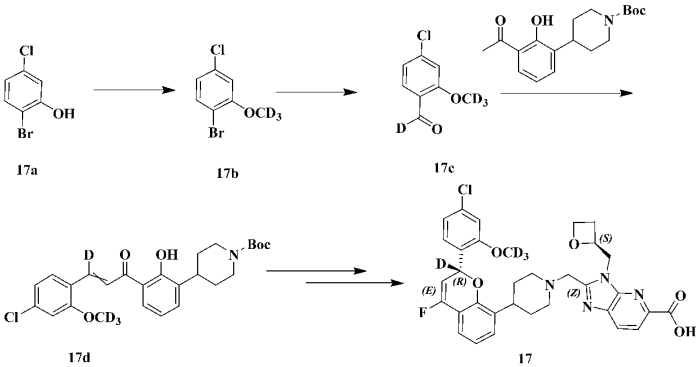
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.10 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.41  
(t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.96(t, 1H), 5.67 (d, 1H), 5.20 – 5.11 (m,

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

5

实施例 17

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



10

第一步

1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯

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

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

15

第二步

4-氯-2-(甲氧基-d3) <α-2H>苯(甲)醛

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

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

20

第三步

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

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

25 -1-羧酸叔丁基酯 **17d**。

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

第四步

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

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

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

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

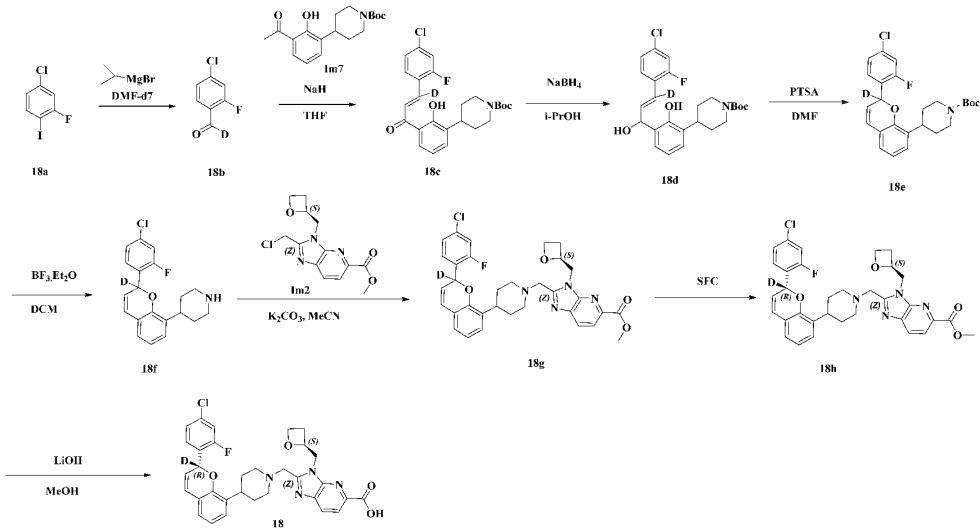
5 基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **17**。

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

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

实施例 18

15 2-(((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



20

第一步

4-氯-2-氟- $\alpha$ -2H-苯(甲)醛

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

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

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

5

## 第二步

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

15

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

## 第三步

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

20

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

25

## 第四步

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

30

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

35

## 第五步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶

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

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

第六步

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

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶 **18f** (1.3 g, 3.77 mmol) 和乙腈 (15 mL)加入到 100mL 烧瓶中, 在 25°C 下加入碳酸钾 (1.04 g, 7.54 mmol) 和 (S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **1m2** (1.11 g, 3.77 mmol) 。然后反应液在 25°C 下反应 10 小时。停止反应, 反应液用水溶液 (10 mL) 淬灭, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 2-(((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **18g** (1.7 g), 产率: 74.65%。

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

第七步

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

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

拆分条件: D-H 4.6\*250  
Hexane:EtOH:MeOH:DEA=70:15:15:0.1%  
F=1mL T=35° C

第八步

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

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

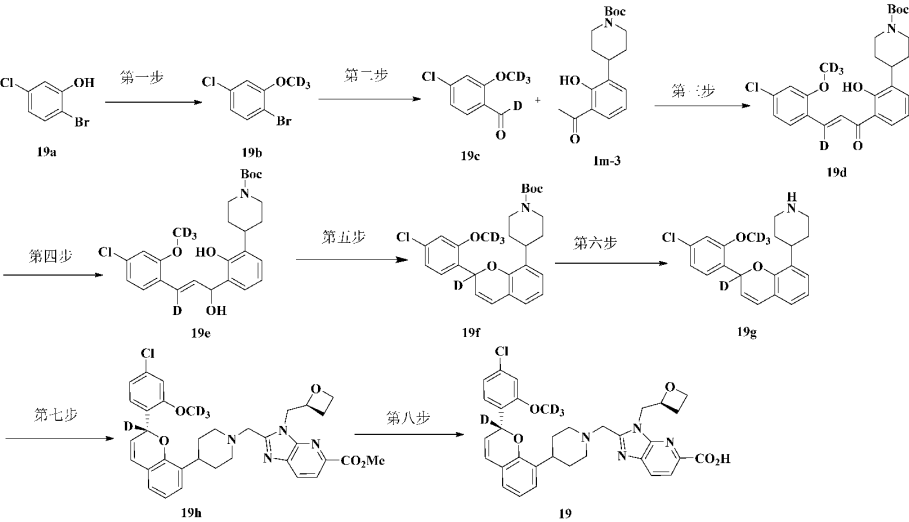
MS m/z (ESI): 590.2 [M+1]

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

20

实施例 19

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



## 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯

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

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

## 第二步

## 4-氯-2-(甲氧基-d3)苯甲醛-d

10 将 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯 **19b** (1.6 g, 7.13 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 抽换氮气后, 在-78 °C下向其中缓慢滴加 *n*-BuLi (2.5 M, 3.42 mL)。滴加完毕后, 在-78 °C下维持搅拌 1 小时, 然后向其中滴加 N,N-二甲基甲酰胺-d7 (856.71 mg, 10.69 mmol)。反应体系继续搅拌 3 小时并自然升至室温。向其中缓慢滴加饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭反应后, 乙酸乙酯萃取(30 mL X 3), 饱和食盐水洗涤(30 mL X 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得白色固体 4-氯-2-(甲氧基-d3)-苯甲醛

15 4-氯-2-(甲氧基-d3)-苯甲醛-d **19c** (1.2 g, 6.87 mmol) , 产率: 96.42%。

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

## 第三步

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

20 将 4-氯-2-(甲氧基-d3)-苯甲醛-d **19c** (700 mg, 4.01 mmol)以及叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **Im-4** (1.28 g, 4.01 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中, 在冰水浴中, 向其中分批加入氢化钠(481.05 mg, 12.03 mmol, 60% purity) 。反应体系先在冰水浴中搅拌 0.5 小时后, 置于室温 20 °C 下, 搅拌 2.5 小时。待

25 反应完毕后, 滴加水(20 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取(30 mL x 3), 饱和食盐水洗涤(30 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品。粗品用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化得到标题产物叔-丁基(E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **19d** (1.5 g)。产率: 78.6%

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

## 第四步

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

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

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

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

#### 第五步

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

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

#### 第六步

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

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

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

#### 第七步

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

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

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

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

第八步

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

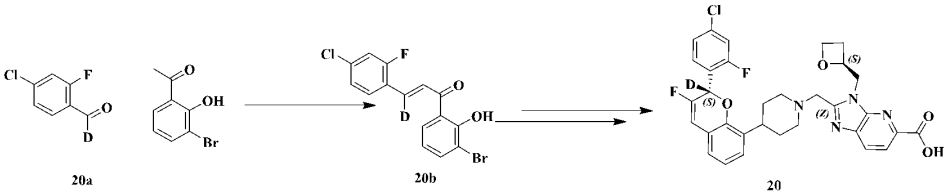
将甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **19h** (100 mg, 161.5  $\mu$ mol)、氢氧化锂(38.8 mg, 1.62 mmol)溶于 9 mL THF、水和甲醇(4:4:1)的混合溶剂中，搅拌反应 3 小时。停止反应，加甲酸调节 pH = 6，减压浓缩反应液，制备 HPLC 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-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

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

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

实施例 20

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



30

第一步

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

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

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

5

第二步

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

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

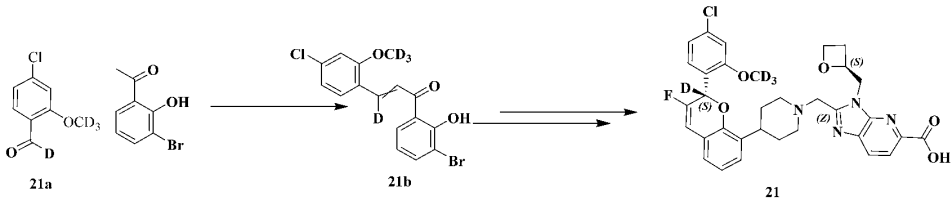
10

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

实施例 21

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

15



第一步

20

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

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

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

25

第二步

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

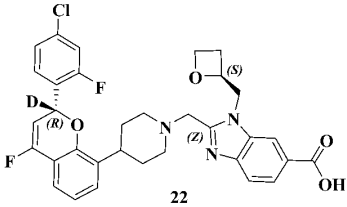
以 1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d **21b** 为原料, 参考实施例 11 的合成方法得到 2-((4-((S)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **21**。

30

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

实施例 22

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



5

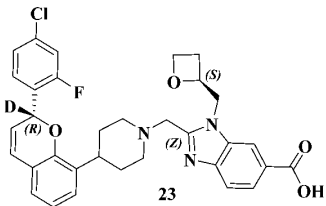
以中间体 Im1 为原料参考实施例 16 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

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

10

实施例 23

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



15

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

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

20

实施例 24

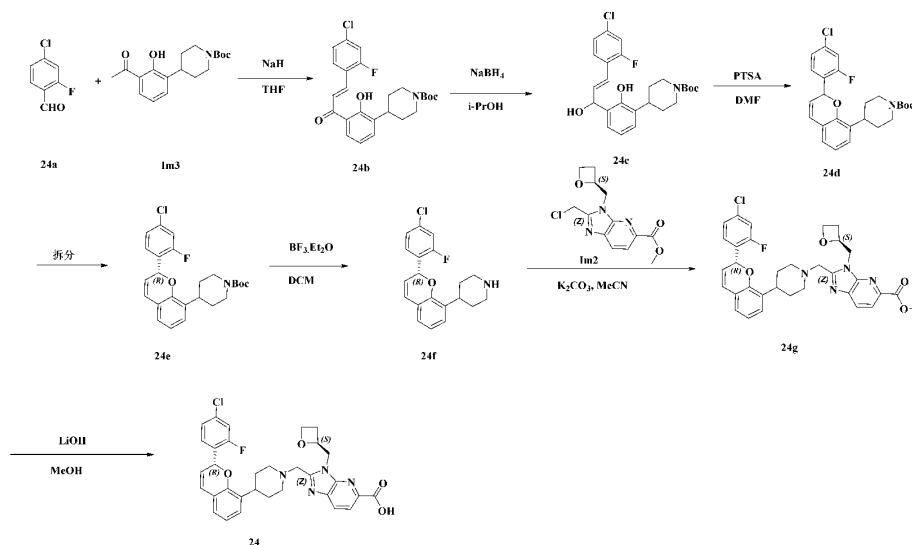
2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

方法一

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

25

## 方法二



## 第一步

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

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

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

## 第二步

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

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

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

### 第三步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

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

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

### 第四步

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

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

OD-H 4.6\*150

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

F=1mL T=35° C

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

### 第五步

(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶

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

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

### 第六步

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

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

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

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

10

## 第七步

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

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

20

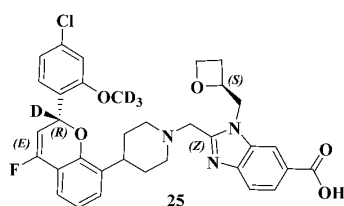
MS m/z (ESI): 589.1 [M+1]

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

30

## 实施例 25

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



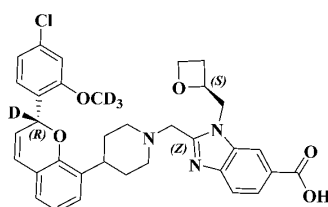
参考实施例 17 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

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

5

### 实施例 26

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

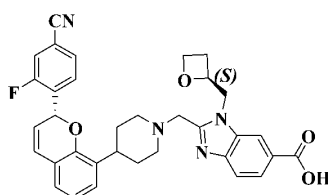


10 参考实施例 19 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

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

### 实施例 27

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



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

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

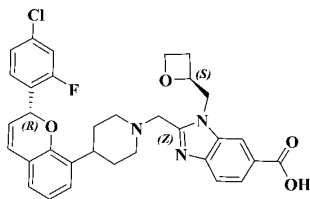
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.75

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

5

实施例 28

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



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

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

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

20

生物学测试评价

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

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

1. 实验目的：

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

2. 实验试剂和仪器：

2.1 实验仪器：

酶标仪(BioTek Synergy H1);

30 移液器(Eppendorf & Rainin)。

2.2 实验试剂：

- DMEM/F12 培养基购自 Gibco, 货号 11330032;  
酪蛋白购自 Sigma, 货号 C3400;  
384 孔板购自 Sigma, 货号 CLS4514;  
IBMX 购自 Sigma, 货号 I7018;
- 5Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit 购自 Cisbio, 货号 62AM4PEC。
3. 实验方法:  
从液氮罐中取出冻存的人 GLP1 受体稳转细胞株 CHO-K1/GLP-1R/CRE-luc, 放入 37℃ 水浴锅中快速融化, 用 DMEM/F12 培养基重悬, 离心后清洗一遍细胞, 使用实验缓冲液即含 0.1%酪蛋白的 DMEM/F12 培养基重悬, 使用实验缓冲液调  
10整细胞密度, 以 2500 个细胞/5μL/孔的密度铺于 384 孔板, 然后每孔加入 2.5μL 缓冲液配制的 IBMX 工作液, IBMX 终浓度为 0.5mM, 以及 2.5μL 梯度稀释的化合物样品 (1000 nM 起始, 3 倍稀释, 11 个浓度), 1000rpm 离心 1min, 震荡 30 秒混匀, 室温静置孵育 30 分钟。使用 Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit 进行检测, 将 cAMP-d2 和 Anti-cAMP-Eu<sup>3+</sup>-Cryptate 分别用 cAMP Lysis & Detection Buffer  
15稀释 20 倍混匀。每孔加入 5 μL 稀释后的 cAMP-d2 溶液, 再加入 5 μL 稀释后的 Anti-cAMP- Eu<sup>3+</sup>-Cryptate 溶液, 震荡 30 秒混匀, 室温避光孵育 1 小时。使用 Biotek Synergy H1 酶标仪进行 HTRF 的信号读取, 激发波长为 320 nm, 发射波长为 620 nm 和 665 nm。  
4. 实验数据处理方法:  
20计算信号比值 (665nm/620nm\*10,000), 并在 GraphPad Prism 6 中将信号比值与样品浓度使用四参数方程进行非线性拟合, 得出 EC<sub>50</sub> 值。  
5. 实验结果:

表 1

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

|    |      |
|----|------|
| 25 | 0.08 |
| 27 | 0.05 |
| 28 | 0.06 |

6. 实验结论

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

5       二、本发明化合物单次给药对 GLP-1R 人源化小鼠腹腔糖耐量的影响

1. 试验目的：

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

2. 实验材料：

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

3 实验操作及数据处理：

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

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

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

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

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

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

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

3.7、测试结束后，所有动物恢复进食。

3.8、数据处理：

绘制血糖 (BG)-时间曲线，并计算血糖-时间曲线下面积，计算公式：

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

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

给糖后 15、30、60、90 和 120 min 时的血糖值。

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

54 实验结果：

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

5. 实验结论

根据上述实验结果可以看出，本发明实施例化合物能够有效地降低小鼠血糖。

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

101. 实验目的：

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

2. 实验试剂和仪器

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

3. 实验方法

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

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

3.3 给药当天定义为 Day 0。

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

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

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

54. 实验数据处理及统计分析

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

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

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

5. 实验结果

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

15

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

6. 实验结论

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

20

四、SD 大鼠药代动力学测定

1. 研究目的：

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

2. 试验方案

2.1 试验药品：

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

2.2 试验动物：

SD 大鼠每组 3 只，雄性。

2.3 给药：

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

2.4 样品采集：

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

2.5 样品处理：

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

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

20 2.6 液相分析

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

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

3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到。

4. 试验结果

| 化合物     | tmax(h) | Cmax(ng/mL) | AUC0-t(ng/mL*h) | AUC0-∞<br>(ng/ml*h) | t1/2(h) |
|---------|---------|-------------|-----------------|---------------------|---------|
| 实施例 2-A | 2.0     | 7157        | 35755           | 35838               | 3.1     |
| 实施例 16  | 1.0     | 2303        | 10311           | 10831               | 2.0     |
| 实施例 24  | 2.0     | 6403        | 19084           | 19114               | 3.8     |
| 实施例 27  | 1.0     | 9397        | 12550           | 12555               | 1.6     |
| 实施例 28  | 0.5     | 7980        | 21532           | 21556               | 2.0     |

5. 实验结论：

从表中大鼠药代实验结果可以看出，50 mg/kg 剂量下，本发明实施例化合物 5 表现出良好的代谢性质，暴露量 AUC 和最大血药浓度 C<sub>max</sub> 都表现良好。

盐及晶型研究

1.1 实验仪器

1.1.1 物理化学检测仪器的一些参数

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

1.2 仪器和液相分析条件

1.2.1 仪器与设备

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

1.2.2 色谱条件

|         |                                       |    |
|---------|---------------------------------------|----|
| 仪器      | Agilent 1260                          |    |
| 流动相 A   | A: 0.05% TFA in H2O                   |    |
| 流动相 B   | B: 0.05%TFA in ACN                    |    |
| 流速      | 1.0 mL/min                            |    |
| 进样量     | 3μL                                   |    |
| 色谱柱     | Waters X-bridge C18 (150*4.6mm,3.5um) |    |
| 柱温      | 25°C                                  |    |
| 检测波长    | 225nm                                 |    |
| 梯度（min） | A%                                    | B% |
| 0.00    | 60                                    | 40 |
| 8.00    | 20                                    | 80 |
| 12.00   | 20                                    | 80 |
| 12.01   | 60                                    | 40 |
| 15.00   | 60                                    | 40 |

5 化合物盐型制备

2. 化合物盐型晶型筛选

2.1 化合物盐型筛选

2.1.1 实验目的：

选择不同的反离子碱，通过合适的结晶方法，检测哪些反离子碱可以形成化合物盐。

2.1.2 实验步骤：

5 1) 仪器和设备

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

2) 操作程序

3. 游离酸的盐型筛选

3.1 溶剂 ACN 体系盐型筛选

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

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

ACN 体系盐型筛选结果

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

实验结果表明，ACN 体系盐型筛选结果得到氨丁三醇盐晶型 A。

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

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

化合物 28 的 Tris 盐 HPLC-DAD 定量结果

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

备注：

sample 1：ACN-H<sub>2</sub>O-Tris（晶型 A）

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

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

HPLC-ELSD 定量测定方法条件

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

|      |           |
|------|-----------|
| 比例   | 70%B（v/v） |
| 运行时间 | 10min     |

化合物 28 的 Tris 盐 HPLC-ELSD 定量结果

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

备注：

sample 1：ACN-H<sub>2</sub>O-Tris （晶型 A）

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

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

10 3.2 溶剂 DCM 体系盐型筛选

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

15 DCM 体系盐型筛选结果

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

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

实验结果表明，DCM 体系盐型筛选结果得到氨丁三醇盐晶型 C 和 E。

3.3 溶剂 ACN-H<sub>2</sub>O 体系盐型筛选

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

4、不同盐型制备方法

(1) 氨丁三醇盐晶型 A 的制备

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

20 (2) 氨丁三醇盐晶型 B 的制备

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

25 (3) 氨丁三醇盐晶型 C 的制备

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

(4) 氨丁三醇盐晶型 D 的制备

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

(5) 氨丁三醇盐晶型 E 的制备

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

5. 晶型热力学稳定实验

5.1 实验目的：

通过多晶筛选试验，找到热力学比较稳定的盐晶型。

5.2 实验方案：

5.2.1 氨丁三醇盐晶型 C 为起始原料

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

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

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

6. 氨丁三醇盐晶型 C 溶解度测定

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

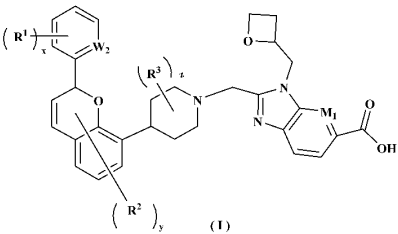
氨丁三醇盐晶型 C 在不同 pH 缓冲液中的溶解度结果

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

10

权利要求书:

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



5

其中:

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

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

$R^3$  各自独立地选自氢、氘或卤素;

$M_1$  为 N 或 CH;

$W_2$  为 N 或 CH;

15 x、y 和 z 各自独立地为 0、1 或 2;

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

20 钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化锌、氨水或其混合物。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其立体异构体的碱式盐, 其特征在于,

$R_1$  为各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲氧基或  $-OCD_3$ ;

$R^2$  各自独立地选自氢、氘、氟、氯或甲基;

25  $R^3$  各自独立地选自氢;

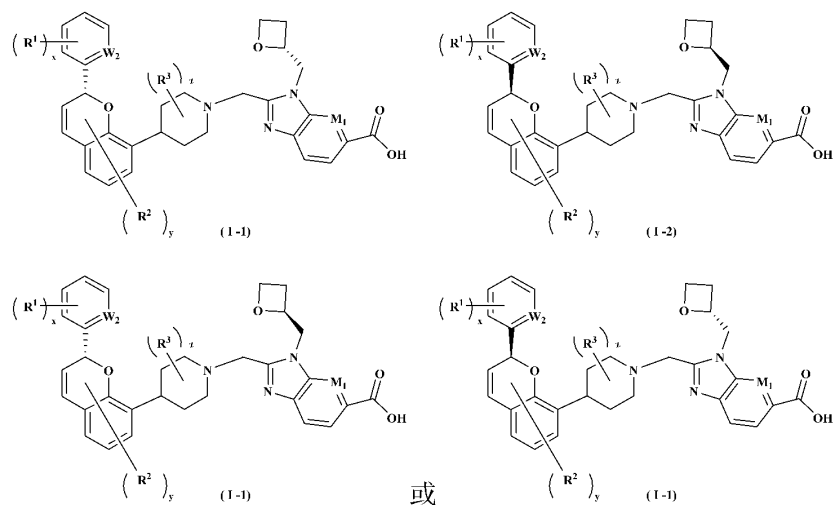
$M_1$  为 CH;

$W_2$  为 CH; 和

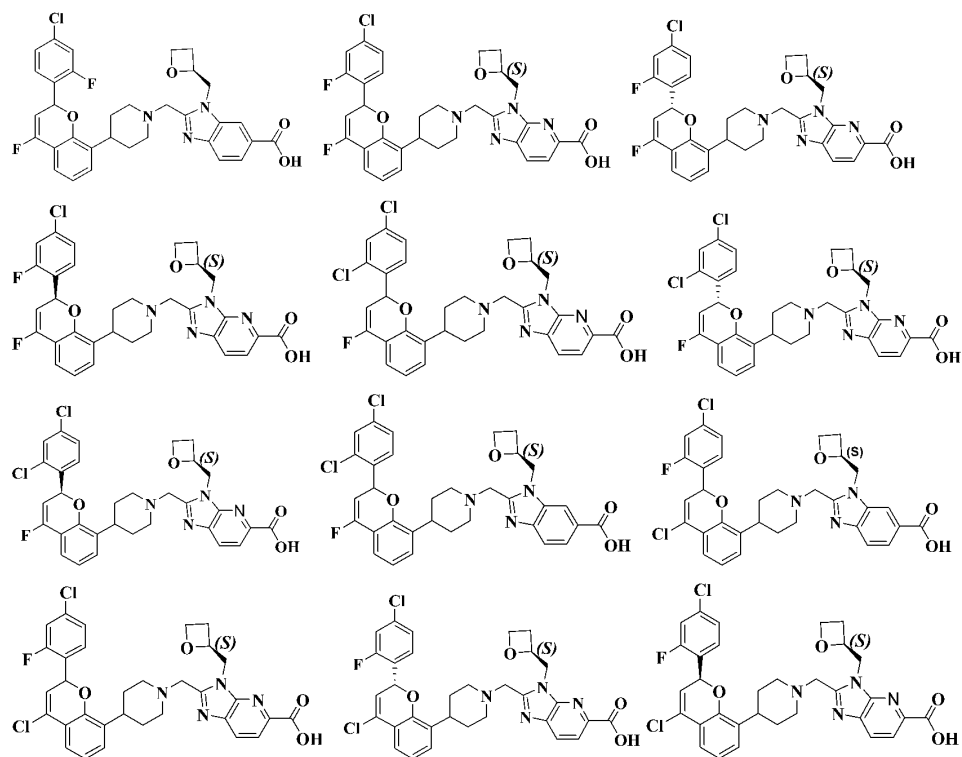
x、y 和 z 各自独立地为 0、1 或 2。

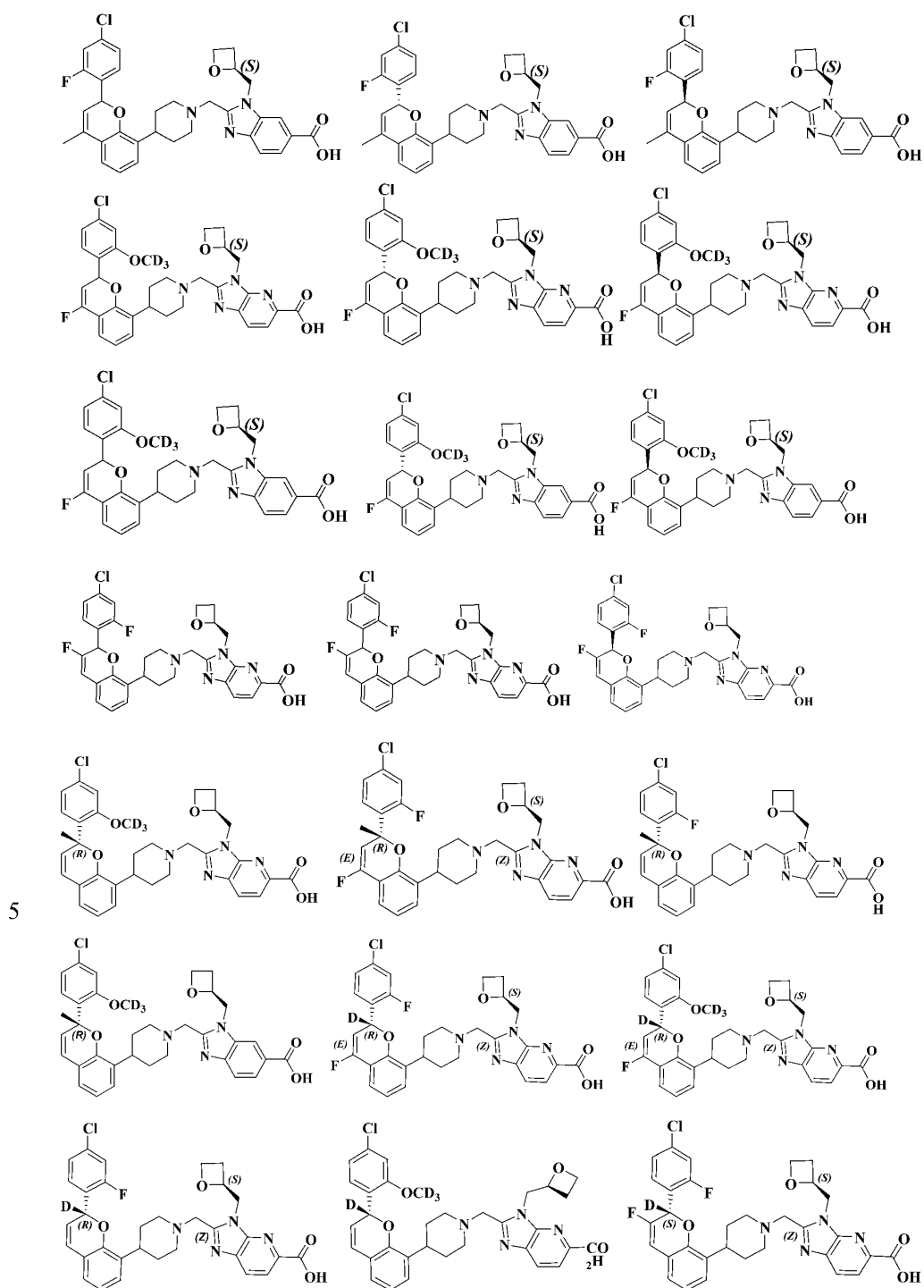
30 3. 根据权利要求 1 所述化合物或其立体异构体的碱式盐, 其特征在于, 所

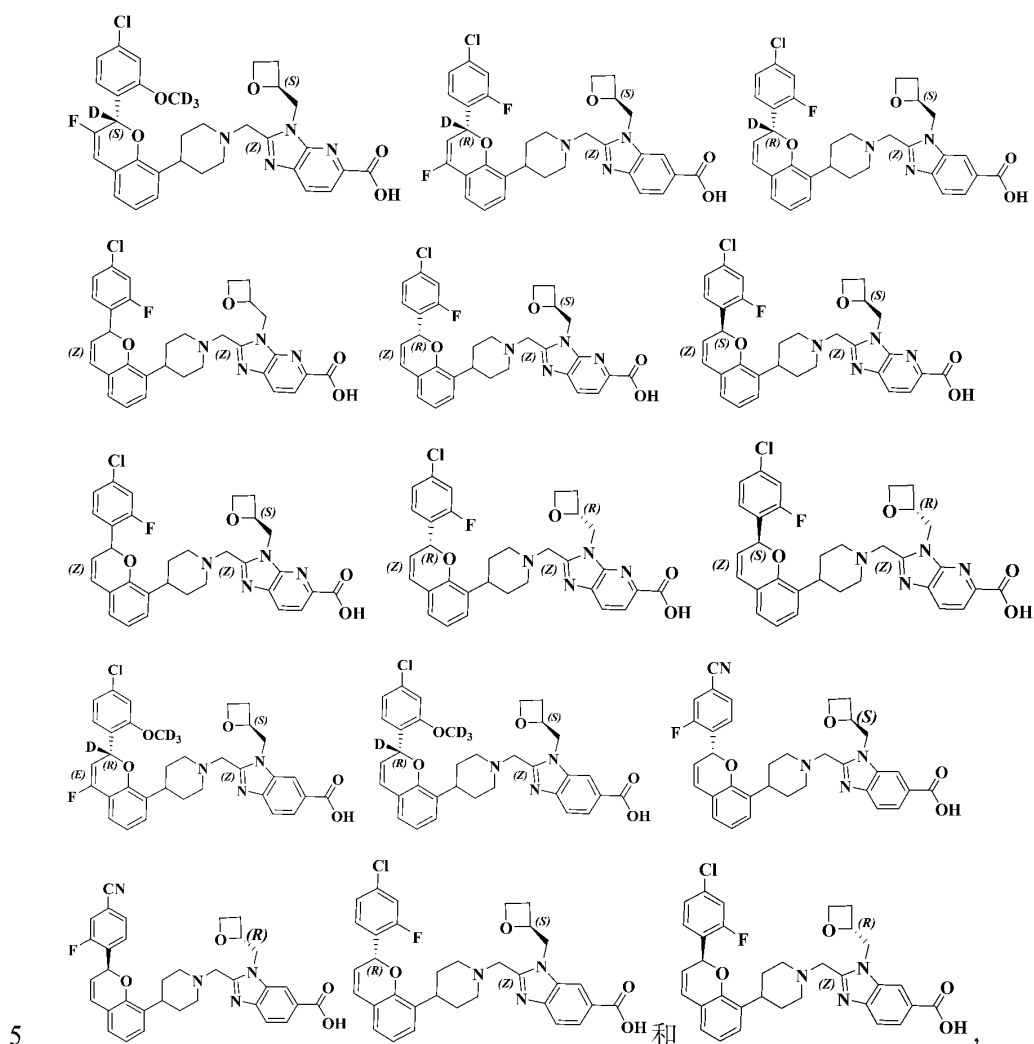
述化合物进一步如下通式 (I-1) ~ (I-4) 所示:



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







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

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

15

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

选 1。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. 根据权利要求 8 所述的氨丁三醇盐晶型，其特征在于，

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

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

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

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

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

11. 根据权利要求 8 所述的氨丁三醇盐晶型，其特征在于，

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

有特征峰；

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

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

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

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

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

25

12. 根据权利要求 8 所述的氨丁三醇盐晶型，其特征在于，

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

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

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

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

如图 10 所示的 DSC 图谱；

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

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

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

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

- 15           4) 快速离心或静置挥干得目标产物；

其中：

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

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

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

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

或者，

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

5       4) 快速离心或静置挥干得目标产物；

其中：

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

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

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

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

或者，

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

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

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

其中：

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

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

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

10

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

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