

一种GLP-1R激动剂化合物的多晶型物及其制备方法与用途

本申请要求享有于2022年9月6日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为2022110964440，名称为“一种GLP-1R激动剂化合物的多晶型物及其制备方法与用途”的在先申请的优先权。该在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明属于医药化学领域，具体涉及一种GLP-1R激动剂化合物的多晶型物及其制备方法和用途。

背景技术

糖尿病是由于人体胰岛素分泌(相对或绝对)不足或者胰岛素作用障碍导致的以高血糖为特征的慢性疾病。根据国际糖尿病-联盟(International diabetes federation, IDF)最新颁布的第九版世界糖尿病地图显示，2019年全球约有4.63亿成人(20-79岁)患糖尿病，预计到2030年糖尿病患者人数将达到5.78亿。若按照此趋势持续下去，2045年全球将有7亿糖尿病患者。因此，糖尿病已成为21世纪全球范围内面临的最为严峻的社会健康问题之一。

目前已有各种药理学方法用来治疗高血糖症及伴随发生的T2DM(Hamp等，人，《美国抗糖尿病药物的使用(Use of Antidiabetic Drugs in the U.S.)》，2003-2012, Diabetes Care 37:1367-1374, 2014)。这些方法可分成六个主要类别，每个类别是通过不同的主要机制起作用。

胰岛素促分泌素，包含磺酰脲类、二肽基肽酶IV(PP-IV)抑制剂以及类升糖素肽-1受体(GLP-1R)激动剂，其通过在胰腺β细胞上作用而提高胰岛素分泌。磺酰脲的功效及耐受性有限，引起增重且常诱发低血糖症。DP-IV抑制剂的功效有限。市场上销售的GLP-1R激动剂是经皮下注射给药的肽，利拉鲁肽被批准用于治疗肥胖症。

双胍(例如甲福明(metformin))被认为主要通过降低肝脏葡萄糖生产而起作用，双胍常引起胃肠不适及乳酸中毒，进一步限制了其用途。

α-葡萄糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖(acarbose))会降低肠道葡萄糖吸收。这些药剂常引起胃肠不适。

噻唑烷二酮(thiazolidinedione)(例如匹格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone))是在肝、肌肉及脂肪组织的特定受体上起作用。它们调节脂质代谢且随后增强这些组织对胰岛素作用的反应。常使用这些药物可能导致增重且可能诱发水肿及贫血。

胰岛素单独或与上述药剂组合而用于更严重的病例，且常使用也可能导致增重且带有低血糖症风险。

钠-葡萄糖连结的转运蛋白共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂(例如达格列净(dapagliflozin)、恩格列净(empagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、依格列净(ertugliflozin))抑制葡萄糖在肾脏中的再吸收且从而降低血液中的葡萄糖含量这种新兴药物类别可能与酮酸中毒及尿道感染相关联。

然而，除了GLP-1R激动剂及SGLT2抑制剂之外，所述药物的功效有限且未解决最重要的问题:β细胞功能衰退及相关的肥胖症。因此需要具有较少副作用且方便投药的更有效的药物介入。

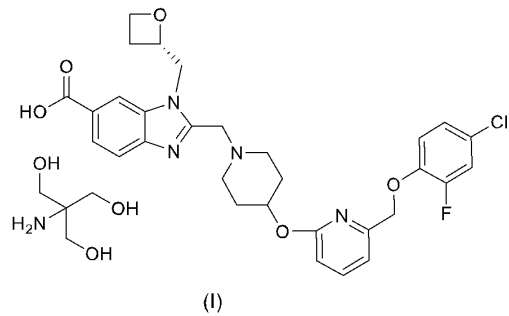
GLP-1是肠内L细胞在反应食物摄取时所分泌的30个氨基酸长度的肠促胰岛素激素。已显示GLP-1以生理及葡萄糖依赖性方式刺激胰岛素分泌、降低升糖素分泌、抑制胃排空、降低食欲及刺激β细胞增生。在非临床试验中，GLP-1通过刺激对葡萄糖依赖性胰岛素分泌重要的基因转录及通过促进β细胞新生而促进持续的β细胞能力(Meier等人，《生物药物(Biodrugs.))》17(2):93-102, 2013)

在健康的个体中，GLP-1通过刺激胰腺的葡萄糖依赖性胰岛素分泌，从而使末梢的葡萄糖吸收增加而引起调节餐后血糖含量的重要作用。GLP-1还抑制升糖素分泌，使得肝脏葡萄糖排出量降低。另外，GLP-1延迟胃排空及减慢小肠运动而延迟食物吸收。在患有T2DM的人中，餐后GLP-1不会正常上升或上升量减少(Vilsboll等人，《糖尿病(diabetes.))》50: 609-613, 2001)。

科学研究已经对GLP-1的结构进行相应的改造和修饰，以增加其半衰期进而延长体内生物学效应。然而，目前临床上投入使用的长效GLP-1类似物如利拉鲁肽、艾塞那肽等均为多肽，频繁多次注射给药导致患者的依从性较差，因此小分子GLP-1R激动剂的开发将从提高患者的依从性、用药方便性以及降低药物副作用的目的出发，具有广阔的临床市场前景。

杭州德睿智药科技有限公司(Mindrak AI Ltd.)研发了一类结构新颖的具有GLP-1R强效激动活性的小分子化合物，其中化学名称为(S)-2-(4-(6-(4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 氨丁三醇盐(1:1)的式(I)结构的化合物具有强效的GLP1R受体激动

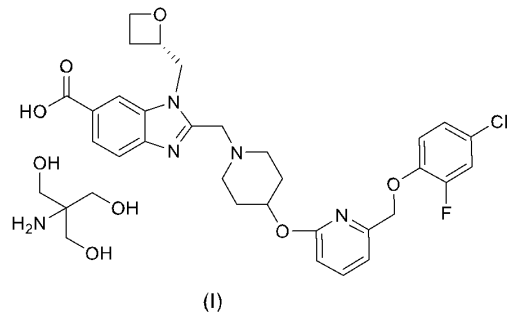
活性和良好的成药性，其结构如下：



药物的固体形态的成功开发通常要具有合成后能方便地分离与纯化的固体形态，可适用于工业化生产，能以较长的期限保存并最低限度的吸收水分、分解或转化为其他固体形态，并适用于给药后个体能迅速地吸收的剂型（如能溶解于水以及胃液中）等性质，为满足临床研究以及上市药物制剂需要，迫切需要开发一种能够方便分离纯化，适合工业化生产，具有稳定的物理化学性质的药物晶体形态。

发明内容

为了解决现有技术存在的问题，本发明的第一方面，提供了一种如下所示化合物 I 的多晶型物；



根据本发明的是实施方案，所述多晶型物为化合物 I 的无溶剂合物晶型、水合物晶型、溶剂合物晶型或亚稳晶型。

根据本发明的实施方案，所述无溶剂合物晶型可以为如下晶型 A、B、C；所述水合物晶型可以为如下晶型 D；所述溶剂合物晶型可以为如下晶型 E、F、G、H、I；所述亚稳晶型可以为如下晶型 J、K、L、M、N。

本发明提供化合物 I 的晶型 A，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $7.42\pm0.2^\circ$ 、 $3.68\pm0.2^\circ$ 、 $21.85\pm0.2^\circ$ 和 $18.75\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰。

根据本发明，所述晶型 A 优选还包括位于 $9.29\pm0.2^\circ$ 、 $16.71\pm0.2^\circ$ 、 $11.18\pm0.2^\circ$ 、 $15.32\pm0.2^\circ$ 和 $14.94\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰。

根据本发明，所述晶型 A 更优选还包括位于 $27.81\pm0.2^\circ$ 、 $17.00\pm0.2^\circ$ 、 $19.81\pm0.2^\circ$ 、 $11.80\pm0.2^\circ$ 、 $25.69\pm0.2^\circ$ 和 $17.43\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰。

优选地，所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图具有如表 1 所示的衍射角（ 2θ ），其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ 。

表 1

2θ ($^\circ$)	强度 %	2θ ($^\circ$)	强度 %
3.68	51.4	19.81	6.5
7.42	100.0	20.94	1.9
9.29	13.0	21.85	27.3
11.18	12.1	22.98	1.5
11.80	6.3	23.80	2.2
14.45	4.3	25.69	5.7
14.94	8.7	27.81	6.7
15.32	9.3	28.73	3.4

15.65	3.4	30.07	2.1
16.71	12.8	32.14	1.1
17.00	6.5	33.43	1.5
17.43	4.9	33.93	2.4
18.75	26.1		

优选地，所述晶型 A 具有如表 1 所示的 X-射线粉末衍射强度。
 优选地，所述晶型 A 具有基本如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图。
 优选地，所述晶型 A 的 DSC 分析在加热至峰值温度 174.82℃附近出现吸热峰。
 优选地，所述晶型 A 具有基本如图 2 所示的 DSC 图谱。
 优选地，所述晶型 A 具有基本如图 3 所示的 TGA 图。

本发明提供化合物 I 的晶型 B，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $7.07 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.45 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.26 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 B 优选进一步还包括位于 $11.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.26 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.28 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.35 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 B 更优选进一步还包括位于 $15.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.54 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.76 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.65 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，优选地，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图具有如表 2 所示的衍射角 (2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表 2

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
5.58	2.4	22.65	7.3
7.07	100.0	23.28	11.3
9.02	2.1	23.72	4.0
10.81	6.4	24.23	7.8
11.20	13.0	24.62	2.7
12.43	0.9	25.18	1.4
13.26	12.4	25.65	6.6
14.18	1.9	26.17	8.9
14.45	33.7	26.67	3.2
14.76	7.5	27.01	2.0
15.26	27.0	27.33	1.6
15.56	2.3	27.51	1.5
15.72	9.4	28.23	2.7
16.54	7.8	29.18	5.1
16.77	4.0	30.45	6.4
17.51	2.3	30.86	2.1
18.17	12.7	31.50	0.7
18.64	0.7	32.01	1.2
19.25	38.8	32.83	0.8
19.54	6.1	33.56	2.7
19.75	2.6	33.94	2.4
20.07	0.8	35.00	1.7
20.53	4.4	36.43	1.4
20.96	3.3	37.05	2.5
21.35	10.3	37.87	0.6
22.09	5.3	38.79	2.0
22.32	5.4		

优选地，所述的晶型 B 具有如表 2 所示的 X-射线粉末衍射强度。
 优选地，所述晶型 B 具有基本如图 4 所示的 X 射线粉末衍射图。
 优选地，所述晶型 B 的 DSC 分析在加热至峰值温度 160.15℃附近出现吸热峰。
 优选地，所述晶型 B 具有基本如图 5 所示的 DSC 图谱。
 优选地，所述晶型 B 具有基本如图 6 所示的 TGA 图。

本发明提供化合物 I 的晶型 C，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $10.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $5.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.28 \pm 0.2^\circ$ 和 $14.49 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 C 优选进一步还包括位于 $15.37 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.77 \pm 0.2^\circ$ 、 $3.11 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.46 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 C 更优选进一步还包括位于 $16.38 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.22 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.03 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.82 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.00 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.15 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，优选地，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图具有如表 3 所示的衍射角 (2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ 。

表 3

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.11	16.8	19.77	20.1
3.60	11.0	20.02	8.5
5.40	11.2	20.45	7.5
5.80	29.1	20.82	13.6
6.91	6.1	21.08	9.4
8.07	7.9	21.42	8.2
8.80	7.6	21.99	10.1
9.00	6.0	22.62	9.0
9.29	3.4	22.77	9.1
9.88	9.1	23.20	12.0
10.90	100.0	23.93	6.8
12.46	4.4	24.21	12.0
12.95	23.8	24.46	16.6
13.57	10.8	24.87	3.6
13.79	3.4	25.22	14.3
14.18	7.2	25.83	6.4
14.29	9.4	26.45	3.2
14.49	26.1	26.67	5.2
14.68	6.7	26.96	7.4
14.94	5.0	28.15	5.2
15.37	25.1	28.63	3.0
15.95	8.2	28.81	5.6
16.38	15.7	30.11	2.1
16.63	6.5	30.34	3.4
18.00	13.2	31.34	1.9
18.15	12.6	32.04	2.0
18.69	8.3	34.83	2.9
19.03	13.9	35.25	2.6
19.28	27.5	36.37	2.0
19.57	8.7		

优选地，所述晶型 C 具有如表 3 所示的 X-射线粉末衍射强度。

优选地，所述晶型 C 具有基本如图 7 所示的 X 射线粉末衍射图。

优选地，所述晶型 C 的 DSC 分析在加热至峰值温度 160.99°C 和 170.25°C 附近出现吸热峰。

优选地，所述晶型 C 具有基本如图 8 所示的 DSC 图谱。

优选地，所述晶型 C 具有基本如图 9 所示的 TGA 图。

本发明提供化合物 I 的水合物晶型 D，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $7.71 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.96 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.34 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.38 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 D 优选进一步还包括位于 $23.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.42 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.30 \pm 0.2^\circ$ 和 $3.81 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 D 更优选进一步还包括位于 $21.54 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.40 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.96 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.78 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.29 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，优选地，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图具有如表 4 所示的衍射角(2 θ)，其中所述 2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ 。

表 4

2 θ ($^\circ$)	强度%	2 θ ($^\circ$)	强度%
3.81	23.9	21.91	9.7
7.08	2.1	22.55	18.1
7.71	100.0	23.30	79.6
8.21	4.1	24.27	4.8
9.32	1.8	24.68	7.7
10.96	94.0	25.40	17.4
11.60	36	25.91	2.5
12.34	85.6	26.96	17.4
14.30	24.1	27.54	11.4
15.46	3.4	28.24	2.0
15.78	17.2	28.73	4.9
16.03	7.8	28.96	5.3
16.42	58.1	29.35	9.3
17.80	6.8	29.88	3.9
18.58	3.3	31.81	5.9
19.38	81.6	32.41	11.1
19.85	4.7	35.53	8.1
20.29	3.7	36.95	2.1
20.90	6.3	37.59	3.0
21.29	13.6	38.72	4.7
21.54	18.4		

优选地，所述晶型 D 具有如表 4 所示的 X-射线粉末衍射强度。
 优选地，所述晶型 D 具有基本如图 10 所示的 X 射线粉末衍射图。
 优选地，所述晶型 D 的 DSC 分析在加热至峰值温度 62.09 $^\circ\text{C}$ 、79.77 $^\circ\text{C}$ 和 173.12 $^\circ\text{C}$ 附近出现吸热峰。
 优选地，所述晶型 D 具有基本如图 11 所示的 DSC 图谱。
 优选地，所述晶型 D 具有基本如图 12 所示的 TGA 图谱。

本发明提供化合物 I 的三氯甲烷溶剂合物晶型 E，其 X-射线粉末衍射图包括位于 18.84 $\pm 0.2^\circ$ 、7.26 $\pm 0.2^\circ$ 、22.92 $\pm 0.2^\circ$ 和 9.35 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2 θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 E 优选进一步还包括位于 22.05 $\pm 0.2^\circ$ 、18.36 $\pm 0.2^\circ$ 、6.21 $\pm 0.2^\circ$ 、3.60 $\pm 0.2^\circ$ 和 16.98 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2 θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 E 更优选进一步还包括位于 12.50 $\pm 0.2^\circ$ 、34.99 $\pm 0.2^\circ$ 、16.11 $\pm 0.2^\circ$ 、20.51 $\pm 0.2^\circ$ 、19.57 $\pm 0.2^\circ$ 和 17.57 $\pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2 θ) 处的峰；

根据本发明，优选地，所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图具有如表 5 所示的衍射角(2 θ)，其中所述 2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ 。

表 5

2 θ ($^\circ$)	强度%	2 θ ($^\circ$)	强度%
3.60	21.9	20.51	13.9
6.21	34.6	20.92	3.3
7.26	78.8	22.05	37.7
9.35	55.3	22.92	59.1
10.12	1.7	23.53	4.8
11.04	2.0	23.95	1.9
12.50	16.4	24.36	4.4
14.18	4.4	24.81	2.1
15.11	1.6	25.23	2.1
15.66	3.7	26.12	1.8
16.11	14.2	26.94	1.7
16.61	6.3	28.48	5.4

16.98	20.7	29.09	2.7
17.57	9.6	29.37	2.0
18.01	1.9	29.64	1.7
18.36	35.2	31.69	4.8
18.84	100.0	32.27	2.0
19.57	11.4	33.41	7.6
19.90	7.1	34.99	15.3

优选地，所述晶型 E 具有如表 5 所示的 X-射线粉末衍射强度。

优选地，所述晶型 E 具有基本如图 13 所示的 X 射线粉末衍射图。

优选地，所述晶型 E 的 DSC 分析在加热至峰值温度 137.77℃, 159.79℃和 175.44℃附近出现吸热峰。

优选地，所述晶型 E 具有基本如图 14 所示的 DSC 图谱。

优选地，所述晶型 E 具有基本如图 15 所示的 TGA 图谱。

本发明提供化合物 I 的 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物晶型 F, 其 X-射线粉末衍射图包括位于 $6.60\pm0.2^\circ$, $19.57\pm0.2^\circ$, $5.89\pm0.2^\circ$ 和 $14.96\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;

根据本发明，所述晶型 F 优选进一步还包括位于 $25.69\pm0.2^\circ$, $3.27\pm0.2^\circ$, $17.49\pm0.2^\circ$, $19.32\pm0.2^\circ$ 和 $16.89\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;

根据本发明，所述晶型 F 更优选进一步还包括位于 $16.01\pm0.2^\circ$, $18.07\pm0.2^\circ$, $21.13\pm0.2^\circ$, $22.46\pm0.2^\circ$, $15.48\pm0.2^\circ$ 和 $27.29\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;

根据本发明，优选地，所述晶型 F 的 X-射线粉末衍射图具有如表 6 所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$;

表 6

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.27	34.5	21.83	8.5
5.89	37.2	22.24	15.3
6.60	100.0	22.46	19.8
7.24	9.7	23.24	13.0
8.86	15.5	24.03	9.2
9.10	3.9	24.61	8.5
9.66	13.8	25.01	14.4
11.82	11.8	25.69	35.5
12.15	12.6	27.29	17.6
13.28	16.4	27.54	14.4
14.64	5.3	28.90	3.0
14.96	36.2	29.35	3.7
15.48	19.6	29.35	3.7
16.01	25.8	29.97	3.6
16.89	28.0	30.25	7.8
17.49	34.3	31	4.9
18.07	24.4	31.30	3.6
18.52	11.8	32.82	4.0
19.32	32.8	33.05	5.2
19.57	38.1	33.37	3.0
20.18	4.5	33.76	5.2
21.13	23.3	37.25	2.4
21.42	12.5	39.32	2.7

优选地，所述晶型 F 具有如表 6 所示的 X-射线粉末衍射强度。

优选地，所述晶型 F 具有基本如图 16 所示的 X 射线粉末衍射图。

优选地，所述晶型 F 的 DSC 分析在加热至峰值温度 72.65℃, 95.65℃, 127.81℃和 159.14℃附近出现吸热峰。

优选地，所述晶型 F 具有基本如图 17 所示的 DSC 图谱。

优选地，所述晶型 F 具有基本如图 18 所示的 TGA 图。

本发明提供化合物 I 的 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物晶型 G, 其 X-射线粉末衍射图包括位于 $3.50\pm0.2^\circ$ 、 $6.97\pm0.2^\circ$ 、 $13.91\pm0.2^\circ$ 和 $22.19\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;

根据本发明, 所述晶型 G 优选进一步还包括位于 $31.61\pm0.2^\circ$ 、 $18.11\pm0.2^\circ$ 、 $20.55\pm0.2^\circ$ 、 $18.97\pm0.2^\circ$ 和 $15.76\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;

根据本发明, 所述晶型 G 更优选进一步还包括位于 $28.52\pm0.2^\circ$ 、 $35.16\pm0.2^\circ$ 、 $20.86\pm0.2^\circ$ 、 $16.36\pm0.2^\circ$ 、 $26.02\pm0.2^\circ$ 和 $17.18\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;

根据本发明, 优选地, 所述晶型 G 的 X-射线粉末衍射图具有如表 7 所示的衍射角(2θ), 其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$

表 7

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.50	100.0	20.55	14.0
6.97	98.6	20.86	9.0
10.16	6.1	22.19	28.8
11.06	5.1	23.43	2.9
11.49	2.8	23.88	6.0
13.91	35.2	24.27	3.5
14.41	5.2	26.02	8.2
14.92	2.3	27.09	6.1
15.76	11.9	27.48	4.0
16.36	8.7	27.99	5.3
16.91	3.9	28.52	11.0
17.18	6.5	30.27	5.1
17.80	4.8	31.61	18.4
18.11	17.3	33.11	3.4
18.97	13.9	35.16	9.7
19.71	3.9	38.80	2.5

优选地, 所述晶型 G 具有如表 7 所示的 X-射线粉末衍射强度。

优选地, 所述晶型 G 具有基本如图 19 所示的 X 射线粉末衍射图。

优选地, 所述晶型 G 的 DSC 分析在加热至峰值温度 109.95°C 和 166.02°C 附近出现吸热峰。

优选地, 所述晶型 G 具有基本如图 20 所示的 DSC 图。

优选地, 所述晶型 G 具有基本如图 21 所示的 TGA 图。

本发明提供化合物 I 的四氢呋喃溶剂合物晶型 H, 其 X-射线粉末衍射图包括位于 $3.29\pm0.2^\circ$ 、 $3.71\pm0.2^\circ$ 、 $19.71\pm0.2^\circ$ 和 $19.24\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;

根据本发明, 所述晶型 H 优选进一步还包括位于 $7.46\pm0.2^\circ$ 、 $13.12\pm0.2^\circ$ 、 $23.08\pm0.2^\circ$ 、 $22.73\pm0.2^\circ$ 和 $6.60\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;

根据本发明, 所述晶型 H 更优选进一步还包括位于 $10.73\pm0.2^\circ$ 、 $11.43\pm0.2^\circ$ 、 $22.05\pm0.2^\circ$ 、 $9.82\pm0.2^\circ$ 、 $25.34\pm0.2^\circ$ 和 $16.83\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;

根据本发明, 优选地, 所述晶型 H 的 X-射线粉末衍射图具有如表 8 所示的衍射角(2θ), 其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$

表 8

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.29	100.0	17.67	4.6
3.71	92.5	19.24	67.6
6.60	22.9	19.71	80.8
7.46	63.0	22.05	11.8
9.82	9.2	22.73	40.5
10.73	22.4	23.08	48.1
11.43	18.1	25.34	8.5
13.12	52.5	26.43	3.1
15.03	4.2	27.66	2.7
15.88	3.0	29.39	2.0

16.49	3.4	31.10	2.2
16.83	7.2	35.51	1.7

优选地，所述晶型 H 具有如表 8 所示的 X-射线粉末衍射强度。
优选地，所述晶型 H 具有基本如图 22 所示的 X 射线粉末衍射图。
优选地，所述晶型 H 的 DSC 分析在加热至峰值温度 82.80℃和 174.84℃附近出现吸热峰。
优选地，所述晶型 H 具有基本如图 23 所示的 DSC 图谱。
优选地，所述晶型 H 具有基本如图 24 所示的 TGA 图。

本发明提供化合物 I 的乙醇溶剂合物晶型 I，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $18.97\pm0.2^\circ$ 、 $10.71\pm0.2^\circ$ 、 $16.19\pm0.2^\circ$ 和 $22.67\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；

根据本发明，所述晶型 I 优选进一步还包括位于 $12.79\pm0.2^\circ$ 、 $15.13\pm0.2^\circ$ 、 $17.99\pm0.2^\circ$ 、 $22.52\pm0.2^\circ$ 和 $23.94\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；

根据本发明，所述晶型 I 更优选进一步还包括位于 $16.53\pm0.2^\circ$ 、 $24.99\pm0.2^\circ$ 、 $21.85\pm0.2^\circ$ 、 $19.28\pm0.2^\circ$ 、 $26.69\pm0.2^\circ$ 和 $24.38\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；

根据本发明，优选地，所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图具有如表 9 所示的衍射角（ 2θ ），其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 9

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
5.30	6.6	22.67	31.8
6.36	1.4	22.87	13.3
6.94	12.2	23.16	5.0
8.77	4.6	23.46	5.5
10.71	92.6	23.94	16.6
11.25	3.3	24.38	13.6
11.77	1.8	24.99	15.4
12.38	1.6	25.71	8.7
12.79	29.5	25.94	4.5
13.24	8.7	26.31	4.6
13.92	5.5	26.69	14.1
14.20	3.9	27.16	4.0
14.56	10.8	27.83	6.9
15.13	25.0	28.44	4.8
15.40	4.5	28.75	2.6
16.19	35.0	29.13	2.2
16.53	15.4	29.92	3.2
17.08	2.1	30.34	2.6
17.35	2.5	31.12	1.3
17.61	6.7	31.38	1.9
17.99	22.5	31.95	3.9
18.97	100.0	32.29	1.7
19.28	14.1	32.88	2.5
19.87	12.6	33.36	1.6
20.20	13.1	33.74	1.2
20.57	2.9	34.98	1.8
21.07	12.2	35.92	1.9
21.27	9.4	36.42	1.9
21.70	9.5	37.31	1.4
21.85	14.6	38.45	1.3
22.52	19.7	39.21	1.9

优选地，所述晶型 I 具有如表 9 所示的 X-射线粉末衍射强度。
优选地，所述晶型 I 具有基本如图 25 所示的 X 射线粉末衍射图。
优选地，所述晶型 I 的 DSC 分析在加热至峰值温度 136.10℃和 160.74℃附近出现吸热峰。
优选地，所述晶型 I 具有基本如图 26 所示的 DSC 图谱。

优选地，所述晶型 I 具有基本如图 27 所示的 TGA 图。

本发明提供化合物 I 的亚稳晶型 J，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $7.22\pm0.2^\circ$ 、 $3.54\pm0.2^\circ$ 、 $15.99\pm0.2^\circ$ 和 $19.34\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 J 优选进一步还包括位于 $22.77\pm0.2^\circ$ 、 $18.33\pm0.2^\circ$ 、 $17.80\pm0.2^\circ$ 、 $10.93\pm0.2^\circ$ 和 $22.07\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 J 更优选进一步还包括位于 $33.38\pm0.2^\circ$ 、 $27.77\pm0.2^\circ$ 、 $29.53\pm0.2^\circ$ 、 $9.95\pm0.2^\circ$ 、 $20.16\pm0.2^\circ$ 和 $25.56\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，优选地，所述晶型 J 的 X-射线粉末衍射图具有如表 10 所示的衍射角 (2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 10

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
3.54	63.8	21.30	2.1
7.22	100.0	22.07	5.9
9.95	3.6	22.77	11.3
10.93	6.7	23.63	2.0
12.95	1.9	24.20	2.1
14.61	1.7	24.79	2.8
14.86	2.4	25.56	2.9
15.99	20.5	27.77	4.5
16.81	2.6	28.85	1.3
17.80	9.0	29.53	4.0
18.33	10.3	30.91	2.2
19.34	15.6	33.38	5
20.16	3.6	39.45	1.0

优选地，所述晶型 J 具有如表 10 所示的 X-射线粉末衍射强度。

优选地，所述晶型 J 具有基本如图 28 所示的 X 射线粉末衍射图。

本发明提供化合物 I 的亚稳晶型 K，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $6.13\pm0.2^\circ$ 、 $7.19\pm0.2^\circ$ 、 $3.56\pm0.2^\circ$ 和 $22.63\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 K 优选进一步还包括位于 $18.56\pm0.2^\circ$ 、 $12.34\pm0.2^\circ$ 、 $16.83\pm0.2^\circ$ 、 $9.31\pm0.2^\circ$ 和 $26.20\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 K 更优选进一步还包括位于 $19.63\pm0.2^\circ$ 、 $20.26\pm0.2^\circ$ 、 $23.72\pm0.2^\circ$ 、 $17.40\pm0.2^\circ$ 、 $34.48\pm0.2^\circ$ 和 $24.21\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，优选地，所述晶型 K 的 X-射线粉末衍射图具有如表 11 所示的衍射角 (2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 11

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
3.56	35.1	21.68	6.1
6.13	100.0	22.00	3.1
7.19	39.3	22.63	31.4
9.31	12.1	23.20	2.5
11.51	2.2	23.72	8.4
12.34	17.9	24.21	7.8
14.06	5.0	24.99	3.0
14.53	4.9	26.20	10.1
15.62	5.6	28.48	5.9
16.83	17.6	29.53	3.4
17.40	8.3	30.11	2.7
17.79	2.6	31.26	7.4
18.56	21.7	31.94	2.0
19.12	3.8	34.48	8.1
19.63	9.9	35.53	2.3

20.26	8.5	38.75	1.9
20.82	7.7		

优选地，所述晶型 K 具有如表 11 所示的 X-射线粉末衍射强度。
优选地，所述晶型 K 具有基本如图 29 所示的 X 射线粉末衍射图。

本发明提供化合物 I 的亚稳晶型 L，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $8.04\pm0.2^\circ$ 、 $14.49\pm0.2^\circ$ 、 $19.75\pm0.2^\circ$ 和 $15.95\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 L 优选进一步还包括位于 $18.70\pm0.2^\circ$ 、 $20.85\pm0.2^\circ$ 、 $4.00\pm0.2^\circ$ 、 $23.27\pm0.2^\circ$ 和 $12.40\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 L 更优选进一步还包括位于 $16.22\pm0.2^\circ$ 、 $15.58\pm0.2^\circ$ 、 $14.27\pm0.2^\circ$ 、 $12.13\pm0.2^\circ$ 、 $15.43\pm0.2^\circ$ 和 $17.69\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，优选地，所述晶型 L 的 X-射线粉末衍射图具有如表 12 所示的衍射角 (2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 12

$2\theta (^\circ)$	强度 %	$2\theta (^\circ)$	强度 %
4.00	29.7	21.54	16.0
8.04	100.0	22.78	6.9
9.02	9.9	23.27	29.4
9.29	8.1	23.63	9.6
10.84	4.8	24.36	17.2
12.13	18.7	24.89	7.2
12.40	25.8	25.46	6.2
13.79	13.3	26.10	3.2
14.27	20.0	26.96	5.9
14.49	77.0	28.07	7.2
15.43	18.5	28.51	5.3
15.58	20.7	28.86	2.5
15.95	47.5	29.69	2.8
16.22	24.6	31.43	5.4
16.84	3.9	31.82	2.7
17.39	3.9	32.08	3.9
17.69	17.2	32.35	2.4
18.17	14.6	35.24	4.4
18.70	47.5	36.07	2.4
19.75	63.9	37.30	1.9
20.31	8.5	38.44	2.3
20.85	37.2		

优选地，所述晶型 L 具有如表 12 所示的 X-射线粉末衍射强度。
优选地，所述晶型 L 具有基本如图 30 所示的 X 射线粉末衍射图。

本发明提供化合物 I 的亚稳晶型 M，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $19.96\pm0.2^\circ$ 、 $12.72\pm0.2^\circ$ 、 $7.92\pm0.2^\circ$ 和 $11.12\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 M 优选进一步还包括位于 $16.54\pm0.2^\circ$ 、 $3.95\pm0.2^\circ$ 、 $21.66\pm0.2^\circ$ 、 $24.01\pm0.2^\circ$ 和 $22.69\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 M 更优选进一步还包括位于 $14.45\pm0.2^\circ$ 、 $11.92\pm0.2^\circ$ 、 $15.93\pm0.2^\circ$ 、 $20.98\pm0.2^\circ$ 、 $23.59\pm0.2^\circ$ 和 $6.61\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，优选地，所述晶型 M 的 X-射线粉末衍射图具有如表 13 所示的衍射角 (2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 13

$2\theta (^\circ)$	强度 %	$2\theta (^\circ)$	强度 %
3.95	55.2	22.69	27.5
6.61	7.2	23.10	2.8
7.92	67.6	23.59	8.3

9.49	3.7	24.01	35.2
9.98	2.2	24.69	3.9
11.12	65.9	26.12	2.9
11.92	20.5	26.49	3.7
12.72	84.2	26.72	6.1
13.84	2.5	27.33	2.8
14.45	26.4	27.79	6.1
14.80	2.5	29.12	3.7
15.93	10.3	30.22	5.2
16.54	56.6	32.74	3.9
17.77	2.8	32.96	4.5
18.21	7.1	33.17	4.0
19.96	100.0	36.42	2.1
20.98	8.8	36.78	2.8
21.66	42.7	39.08	1.7

优选地，所述晶型 M 具有如表 13 所示的 X-射线粉末衍射强度。

优选地，所述晶型 M 具有基本如图 31 所示的 X 射线粉末衍射图。

本发明提供化合物 I 的亚稳晶型 N，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $10.92 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.37 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.34 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.46 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 N 优选进一步还包括位于 $12.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.93 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.04 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.43 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.26 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，所述晶型 N 更优选进一步还包括位于 $5.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.75 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.87 \pm 0.2^\circ$ 和 $14.94 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

根据本发明，优选地，所述晶型 N 的 X-射线粉末衍射图具有如表 14 所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ ；

表 14

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
5.43	13.3	23.70	2.4
6.93	17.2	23.93	1.2
7.42	2.0	24.23	5.6
8.85	9.7	24.50	5.3
10.75	12.7	25.26	14.4
10.92	100.0	25.83	3.7
12.95	21.6	26.10	1.5
14.20	12.0	26.47	2.7
14.71	1.4	26.78	4.6
14.94	10.1	27.09	2.9
15.37	48.2	27.66	1.7
16.20	10.1	28.17	2.0
16.43	15.4	28.63	6.6
16.68	3.8	28.88	2.6
17.87	11.0	29.67	1.3
18.04	15.7	30.29	4.0
19.07	9.7	31.32	1.9
19.34	27.8	32.33	1.6
19.59	8.2	32.72	2.2
20.04	3.7	33.00	1.4
20.46	23.1	34.36	1.9
21.15	8.7	34.82	1.2
21.63	8.4	35.26	2.1
22.01	7.4	35.98	1.8
22.65	3.8	36.29	1.5
23.12	12.0	39.17	3.6

23.42	3.0		
-------	-----	--	--

优选地，所述晶型 N 具有如表 14 所示的 X-射线粉末衍射强度。

优选地，所述晶型 N 具有基本如图 32 所示的 X 射线粉末衍射图。

本发明第二方面提供一种前述化合物 I 的多晶型物的制备方法，选自如下制备方法：

步骤 1：将化合物 I 溶解或分散在溶剂中；

步骤 2：0~50℃搅拌析晶；或者，向化合物澄清溶液中加入反溶剂析出；或者，缓慢挥发该化合物的澄清溶液；

作为进一步优选的方案，所述溶剂为水、有机溶剂或其混合溶剂，所述有机溶剂选自醇类、氯代烷烃、酮类、醚类、环醚类、酯类、烷烃类、环烷烃类、苯类、酰胺类、亚砷类有机溶剂或其混合物；优选的，所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙腈、丙酮、甲乙酮、甲基异丁酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、三氯甲烷、三氯乙烷、四氯化碳、甲基叔丁基醚、环戊基甲醚、2-甲氧基乙醚、异丙醚、乙醚、正庚烷、正己烷、异辛烷、戊烷、环己烷、环戊烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯或其混合物。

本发明第三方面提供一种药物组合物，包括前述化合物 I 的多晶型物中的至少一种及可药用的载体。

本发明第四方面提供一种前述化合物 I 的多晶型物在制备治疗代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病药物中的应用。

本发明第五方面提供一种前述化合物 I 的多晶型物，其用作治疗代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病的药物。

本发明第六方面提供一种前述化合物 I 的多晶型物，其用作治疗 T1D、T2DM、糖尿病前期、特发性 T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、肝脏胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、肾疾病、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪细胞囤积、睡眠窒息症、肥胖症、进食障碍、使用其它药剂导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常症、高胰岛素血症、NAFLD、NAS、纤维变性、硬化、肝细胞癌、心血管疾病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、外周血管疾病、高血压、内皮功能障碍、受损的血管顺应性、充血心力衰竭、心肌梗塞、中风、出血性中风、缺血性中风、创伤性脑损伤、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、骨质疏松症、帕金森病、左心室肥大、外周动脉疾病、黄斑变性、白内障、肾小球硬化、慢性肾衰竭、代谢综合征、综合征XI、经前综合征、心绞痛、血栓症、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、血管再狭窄、葡萄糖代谢不良、受损的空腹血糖病况、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织异常、牛皮癣、足部溃疡、溃疡性结肠炎、高 apoB 脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知功能受损、炎症肠病、短肠征、克隆病、结肠炎、肠易激综合征、多囊性卵巢综合征的预防或治疗及成瘾的治疗的药物。

作为优选的方案，前述化合物 I 的多晶型物，其用作治疗 T1D、T2DM、糖尿病前期、特发性 T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、肝脏胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、肥胖症、进食障碍、使用其它药剂导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常症、高胰岛素血症的药物。

本发明还提供一种治疗疾病的方法，包括向有此需要的个体施用治疗有效量的前述化合物I的多晶型物或所述药物组合物中的至少一种。

根据本发明的实施方案，所述疾病选自代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病。

根据本发明的实施方案，所述疾病选自T1D、T2DM、糖尿病前期、特发性T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、肝脏胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、肾疾病、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪细胞囤积、睡眠窒息症、肥胖症、进食障碍、使用其它药剂导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常症、高胰岛素血症、NAFLD、NAS、纤维变性、硬化、肝细胞癌、心血管疾病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、外周血管疾病、高血压、内皮功能障碍、受损的血管顺应性、充血心力衰竭、心肌梗塞、中风、出血性中风、缺血性中风、创伤性脑损伤、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、骨质疏松症、帕金森病、左心室肥大、外周动脉疾病、黄斑变性、白内障、肾小球硬化、慢性肾衰竭、代谢综合征、综合征XI、经前综合征、心绞痛、血栓症、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、血管再狭窄、葡萄糖代谢不良、受损的空腹血糖病况、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织异常、牛皮癣、

足部溃疡、溃疡性结肠炎、高apoB脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知功能受损、炎性肠病、短肠征、克隆病、结肠炎、肠易激综合征、多囊性卵巢综合征。

有益效果

本发明提供了化合物 I 的多晶型物及其制备方法，具有稳定性好、流动性好、易于粉碎等优点，更适合用于临床制剂开发。本发明提供的制备方法：工艺简洁、易于实施，反应条件温和，产品收率高。此外，不需要多次纯化，操作安全环保，有利于多晶型的工业化生产，能够满足临床药物制剂开发需要，具有非常重要的临床应用价值，有望加速开发成新一代 GLP-1R 小分子激动剂。

附图说明

图1显示了本发明的化合物I的晶型A的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2 θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图2显示了本发明的化合物I的晶型A的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

图3显示了本发明的化合物I的晶型A的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

图4显示了本发明的化合物I的晶型B的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2 θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图5显示了本发明的化合物I的晶型B的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

图6显示了本发明的化合物I的晶型B的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

图7显示了本发明的化合物I的晶型C的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2 θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图8显示了本发明的化合物I的晶型C的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

图9显示了本发明的化合物I的晶型C的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

图10显示了本发明的化合物I的水合物晶型D的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2 θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图11显示了本发明的化合物I的水合物晶型D的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

图12显示了本发明的化合物I的水合物晶型D的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

图13显示了本发明的化合物I的三氯甲烷溶剂合物的晶型E的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2 θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图14显示了本发明的化合物I的三氯甲烷溶剂合物的晶型E的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

图15显示了本发明的化合物I的三氯甲烷溶剂合物的晶型E的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

图16显示了本发明的化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型F的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2 θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图17显示了本发明的化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型F的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

图18显示了本发明的化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型F的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

图19显示了本发明的化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型G的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2 θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图20显示了本发明的化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型G的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

图21显示了本发明的化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型G的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

图22显示了本发明的化合物I的四氢呋喃溶剂合物的晶型H的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2 θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图23显示了本发明的化合物I的四氢呋喃溶剂合物的晶型H的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

图24显示了本发明的化合物I的四氢呋喃溶剂合物的晶型H的TGA图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

图25显示了本发明的化合物I的乙醇溶剂合物的晶型I的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2 θ 值(度)，纵坐标表示峰强度。

图26显示了本发明的化合物I的乙醇溶剂合物的晶型I的DSC图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示热流(mW)。

图 27 显示了本发明的化合物 I 的乙醇溶剂合物的晶型 I 的 TGA 图。横坐标表示温度(°C)，纵坐标表示重量(%)。

图28显示了本发明的化合物I的亚稳晶型J的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2θ值(度)，纵坐标表示峰强度。

图29显示了本发明的化合物I的亚稳晶型K的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2θ值(度)，纵坐标表示峰强度。

图30显示了本发明的化合物I的亚稳晶型L的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2θ值(度)，纵坐标表示峰强度。

图31显示了本发明的化合物I的亚稳晶型M的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2θ值(度)，纵坐标表示峰强度。

图32显示了本发明的化合物I的亚稳晶型N的X-射线粉末衍射图。横坐标表示2θ值(度)，纵坐标表示峰强度。

图33显示了本发明的的化合物I的晶型A的DVS图。横坐标表示相对湿度(%),纵坐标表示重量变化(%)。

术语定义与说明

除非有相反陈述,下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时,旨在指代其对应的商品或其活性成分。

“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。

本文所用的“多晶型物”是指具有相同化学组成但构成该晶体的分子、原子和/或离子的不同空间排列的晶型。尽管多晶型物具有相同的化学组成,但它们的堆积和几何排列不同,并可能表现出不同的物理性质,如熔点、形状、颜色、密度、硬度、可变形性、稳定性、溶解度、溶出速率和类似性质。根据他们的温度-稳定性关系,两种多晶型物可以是单变性或互变性的。对于单变性体系,在温度变化时,两种固相之间的相对稳定性保持不变。相反,在互变性体系中,存在一个过渡温度,在此两种相的稳定性转换(Theory and Origin of Polymorphism in "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" (1999) ISBN: 0-8247-0237)。这种化合物以不同晶体结构存在的现象被称作药物多晶型现象。

本发明的各种结晶结构可以使用本领域普通技术人员已知的各种分析技术彼此区分。这类技术包括但不限于,X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)和/或热重分析法(TGA)。

本文所用的术语“室温”或“RT”是指 20 至 25 °C(68-77°F)的环境温度。

本文所使用的关于 X 射线衍射峰位置的术语“基本上相同的”意指考虑典型的峰位置和强度可变性。例如,本领域技术人员将理解,峰位置(2θ)将由于 XRPD 仪器不同,而造成测量值有所变化,有时这种变化达有时多达 0.2°。此外,本领域技术人员将理解,XRPD 样品制样方法,XRPD 仪器,样品结晶度,样品用量以及晶体择优取向等因素将导致样品 XRPD 衍射图中相对峰强度的改变。

本发明的中间体化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的,所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物,有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

下面会通过实施例具体描述本发明,这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

本发明所使用的所有溶剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。

在无特殊说明的情况下,本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下,溶剂为干燥溶剂,温度单位为摄氏度(°C)。

方法和材料

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)来确定的。NMR 位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker avance-400MHz 核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-d₆)或氘代甲醇(MeOD-d₄),内标为四甲基硅烷(TMS),化学位移是以 10-6ppm)作为单位。

HPLC 的测定使用 Agilent 1260 高效液相色谱仪或效能相当的高效液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱或效能相当的色谱柱)。

化合物 I 的多晶型物通过 X 射线粉末衍射图来表征。在具有使用 Cu K α 辐射以反射方式操作 Bruker D8 Advance 粉末衍射仪上采集所述盐的 X 射线粉末衍射图。该仪器采用 Cu K α 照射(40 kV, 40 mA), 于室温下使用 SSD160-2 探测器进行。扫描范围在 2 θ 区间自 3 $^{\circ}$ 至 40 $^{\circ}$, 扫描速度为 0.1s/step。使用 DIFFRAC.MEA.CENTER 软件, 分析衍射图。

XRPD 样品的制备, 通过是将样品至于单晶硅片上, 用玻璃片或等效物压样品粉末以确保样品的表面平坦并有适当的高度。然后将样品支架放入 Bruker D8 Advance 仪器, 并使用上文描述的仪器参数采集 X 射线粉末衍射图。由包括以下的多种因素产生与这类 X 射线粉末衍射分析结果相关的测量差异: (a) 样品制备物(例如样品高度)中的误差, (b) 仪器误差, (c) 校准差异, (d) 操作人员误差(包括在测定峰位置时出现的那些误差), 和 (e) 物质的性质(例如优选的定向误差)。校准误差和样品高度误差经常导致所有峰在相同方向中的位移。一般地说, 这个校准因子将使测量的峰位置与预期的峰位置一致并且可以在预期的 2 θ 值 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 的范围中。

用差示扫描量热法(DSC)表征化合物 I 的酸式盐或碱式盐的晶型的实验方法为, 取少量结晶型化合物 I 的多晶型物, 置于与仪器配套并可压盖的铝坩埚中, 装载样品后用铝盘压盖, 压盖后送入仪器检测。本专利中差示扫描量热法所有使用的仪器型号为 METTLER TOLEDO DSC 3, 扫描参数设置为采用氮气气氛, 升温速度为 10.0 k/min。

用热重分析法(TGA)表征化合物 I 的多晶型物的实验方法为, 取少量化合物 I 的多晶型物的粉末, 置于与仪器配套的氧化铝坩埚中, 装载样品后, 送入仪器检测。本专利中差示扫描量热法所有使用的仪器型号为 METTLER TOLEDO TGA 2, 扫描参数设置为采用氮气气氛, 升温速度为 10.0 k/min。

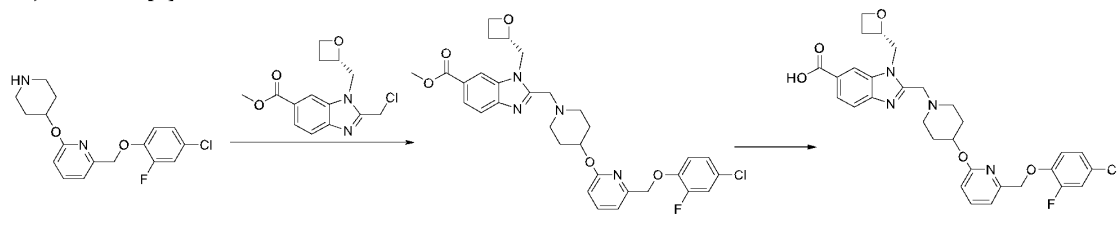
用动态水分吸附法(DVS)表征化合物 I 的酸式盐或碱式盐的实验方法为, 取少量化合物 I 的多晶型物粉末, 置于与仪器配套的精密样品盘中, 装载样品后, 送入仪器检测。本专利中动态水分吸附法所有使用的仪器型号为 Intrinsic PLUS, 实验参数设置为设定恒定温度为 25 $^{\circ}$ C, 单位时间的质量百分比变化率(dm/dt)=0.02%/min 作为达到平衡的判定标准, 程序湿度变化循环设置为, 初始相对湿度为 0%, 终点时相对湿度为 90%。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本发明的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解, 下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明, 而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

除非另有说明, 以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品, 或者可以通过已知方法制备。

实施例 1 (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 I 的游离态) 的制备



步骤一: (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成

将溶有 (S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (1.5 g, 5.1 mmol)、2-(4-氯-2-氟苯氧基)甲基-6-(哌啶-4-氧基)吡啶 (1.8 g, 5.5 mmol) 和碳酸钾 (1.8 g, 13.0 mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (80 mL) 混合溶液在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时, 然后用水 (100 mL) 淬火, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。用盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化残余物, 得到 (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (1.0 g, 收率: 33.5%)。

步骤二: (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成

向溶有 (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (1.0 g, 5.1 mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (80 mL) 溶液中加入 10 mL 水, 然后加入 10 mL 10% 氢氧化钠水溶液, 搅拌 1 小时, 用 10 mL 稀盐酸调节 pH 至 2-3, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。用盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化残余物, 得到 (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (1.0 g, 收率: 33.5%)。

1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.0 g, 1.7 mmol)的四氢呋喃/水(20 mL/20 mL)的混合溶液中添加氢氧化锂(0.13 g, 5.4 mmol),并在室温下搅拌混合物16小时。用甲酸将所得混合物调节至pH=5-6,在真空中除去溶剂。残留物通过反相快速柱层析纯化,得到(S)-2-(4-(6-(4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(0.69 g, 收率: 70.5%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.27(s, 1 H), 7.80(dd, *J*=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.72(t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.64(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.44(dd, *J*=11.2 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.28(t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.18(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.04(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.72(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.18(s, 2 H), 5.12-5.06(m, 1 H), 4.95-4.93(m, 1 H), 4.81-4.76(m, 1 H), 4.66-4.62(m, 1 H), 4.51-4.49(m, 1 H), 4.38-4.36(m, 1 H), 3.94(d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 3.78(d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 2.79-2.67(m, 2 H), 2.46-2.41(m, 1 H), 2.32(s, 2 H), 1.92-1.91(m, 2 H), 1.63-1.59(m, 2 H)。

实施例2 化合物I的晶型A的制备

将200 mg 化合物I的游离态和41.88mg 氨丁三醇加入到10 mL 异丙醇中,于室温搅拌3天,过滤,滤饼40°C烘箱烘干,得化合物的晶型A,对产物进行XRPD(图1)、DSC(图2)和TGA(图3)分析表征。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 8.20(s, 1 H), 7.94(dd, *J*=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.67-7.57(m, 2 H), 7.20-7.03(m, 4 H), 6.66(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.28-5.26(m, 1H), 5.13(s, 2 H), 5.05-5.03(m, 1 H), 4.90-4.86(m, 1 H), 4.73-4.62(m, 2 H), 4.47-4.45(m, 1 H), 4.02-3.89(m, 2 H), 3.64(s, 6 H), 2.81-2.77(m, 3 H), 2.52-2.42(m, 3 H), 2.01-1.99(m, 2 H), 1.78-1.76(m, 2 H)。

实施例3 化合物I的晶型B的制备

将200 mg 化合物I的晶型A悬浮于11 mL 甲醇/甲基叔丁基醚(7:4 v:v),于5°C搅拌16 h,过滤,滤饼50°C烘箱烘干,得化合物的晶型B,对产物进行XRPD(图4)、DSC(图5)和TGA(图6)分析表征。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 8.20(s, 1 H), 7.94(dd, *J*=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.67-7.57(m, 2 H), 7.21-7.03(m, 4 H), 6.67(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.28-5.27(m, 1H), 5.13(s, 2 H), 5.05-5.03(m, 1 H), 4.90-4.88(m, 1 H), 4.73-4.62(m, 2 H), 4.47-4.45(m, 1 H), 4.02-3.89(m, 2 H), 3.64(s, 6 H), 2.83-2.77(m, 3 H), 2.51-2.39(m, 3 H), 2.01-1.99(m, 2 H), 1.77-1.76(m, 2 H)。

实施例4 化合物I的晶型C的制备

将20 mg 化合物I的晶型A溶解在1 mL 甲醇中,过滤,滤液中加入2 mg 共聚维酮,置于室温缓慢挥发,所得固体于50°C干燥,得化合物的晶型C,对产物进行XRPD(图7)、DSC(图8)和TGA(图9)分析表征。

实施例5 化合物I的水合物晶型D的制备

将200 mg 化合物I的晶型A加入到9 mL 乙腈/水(6:1 v:v),于5°C搅拌24h,过滤,滤饼50°C烘箱烘干,得化合物的晶型D,对产物进行XRPD(图10)、DSC(图11)和TGA(图12)分析表征。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 8.20(s, 1 H), 7.94(dd, *J*=8.5 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.66-7.57(m, 2 H), 7.20-7.03(m, 4 H), 6.66(d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 5.27-5.26(m, 1H), 5.13(s, 2 H), 5.05-5.03(m, 1 H), 4.90-4.85(m, 1 H), 4.73-4.62(m, 2 H), 4.47-4.45(m, 1 H), 4.02-3.89(m, 2 H), 3.64(s, 6 H), 2.81-2.77(m, 3 H), 2.52-2.39(m, 3 H), 2.00-1.98(m, 2 H), 1.78-1.76(m, 2 H)。

实施例6 化合物I的三氯甲烷溶剂合物晶型E的制备

将20 mg 化合物I的晶型A悬浮于1.4 mL 三氯甲烷/三氟乙醇(6:1 v:v)中,于5°C搅拌16h,过滤,滤饼50°C烘箱烘干,得化合物的晶型E,对产物进行XRPD(图13)、DSC(图14)和TGA(图15)分析表征。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 8.20(s, 1 H), 7.94(dd, *J*=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.90(s, 0.8 H), 7.67-7.57(m, 2 H), 7.21-7.03(m, 4 H), 6.66(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.28-5.26(m, 1H), 5.13(s, 2 H), 5.05-5.03(m, 1 H), 4.90-4.86(m, 1 H), 4.73-4.62(m, 2 H), 4.47-4.45(m, 1 H), 4.02-3.89(m, 2 H), 3.64(s, 6 H), 2.81-2.77(m, 3 H), 2.54-2.42(m, 3 H), 2.00-1.98(m, 2 H), 1.78-1.76(m, 2 H)。

实施例7 化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物晶型F的制备

将20 mg 化合物I的晶型A悬浮于0.5 mL N-甲基吡咯烷酮/环戊基甲醚(1:5 v:v)中,于5°C搅拌3天,过滤,滤饼50°C烘箱烘干,得化合物的晶型F,对产物进行XRPD(图16)、DSC(图17)和TGA(图18)分析表征。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 8.20(s, 1 H), 7.94(dd, *J*=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.67-7.57(m, 2 H), 7.21-7.03(m, 4 H), 6.67(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.28-5.25(1H), 5.13(s, 2 H), 5.05-5.03(m, 1 H), 4.90-4.88(m, 1H), 4.73-4.62(m, 2 H), 4.47-4.45(m, 1 H), 4.02-3.89(m, 2 H), 3.64(s, 6 H), 3.46-3.42(m, 3.7 H), 2.82-2.80(m, 8.5 H), 2.51-2.33(m, 7 H), 2.07-1.99(m, 5.7 H), 1.78-1.76(m, 2 H)。

实施例8 化合物I的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物晶型G的制备

将200 mg 化合物I的晶型A溶解于2.0 mL N-甲基吡咯烷酮中,将该溶液滴加到15 mL 甲苯中,室温搅拌16小时,过滤,滤饼50°C烘箱烘干,得化合物的晶型G,对产物进行XRPD(图19)、DSC(图20)和TGA(图21)分析表征。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 8.20(s, 1 H), 7.94(dd, *J*=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H),

7.66-7.57 (m, 2 H), 7.21-7.03 (m, 4 H), 6.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 5.28-5.25 (1H), 5.12 (s, 2 H), 5.05-5.03 (m, 1 H), 4.73-4.62 (m, 2 H), 4.47-4.45 (m, 1 H), 4.02-3.88 (m, 2 H), 3.65 (s, 6 H), 3.44 (d, $J=7.2$ Hz, 3.5 H), 2.82-2.77 (m, 8 H), 2.51-2.33 (m, 6.5 H), 2.07-1.99 (m, 5.5 H), 1.77-1.76 (m, 2 H).

实施例 9 化合物 I 的四氢呋喃溶剂合物晶型 H 的制备

将 20 mg 化合物 I 的晶型 A 悬浮于 0.5 mL 四氢呋喃/水 (9:1 v:v) 中, 于 50°C 搅拌 2h 后, 降温至 5°C 搅拌 2h, 过滤, 滤饼 50°C 烘箱烘干, 得化合物的晶型 H, 对产物进行 XRPD(图 22)、DSC(图 23) 和 TGA(图 24) 分析表征。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.20 (s, 1 H), 7.94 (dd, $J=8.4$ Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.67-7.57 (m, 2 H), 7.21-7.03 (m, 4 H), 6.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 5.28-5.25 (1H), 5.13 (s, 2 H), 5.05-5.03 (m, 1 H), 4.73-4.62 (m, 2 H), 4.46-4.44 (m, 1 H), 4.02-3.89 (m, 2 H), 3.74-3.71 (m, 1.5 H), 3.64 (s, 6 H), 2.81-2.77 (m, 3 H), 2.53-2.42 (m, 3 H), 2.07-1.99 (m, 2 H), 1.88-1.85 (m, 1.5 H), 1.77-1.75 (m, 2 H).

实施例 10 化合物 I 的乙醇溶剂合物晶型 I 的制备

将 100 mg 化合物 I 的晶型 A 悬浮于 5 mL 乙醇/水 (98:2 v:v) 中, 于 5°C 搅拌 16h, 过滤, 滤饼 50°C 烘箱烘干, 得化合物的晶型 I, 对产物进行 XRPD(图 25)、DSC(图 26) 和 TGA(图 27) 分析表征。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.20 (s, 1 H), 7.94 (dd, $J=8.4$ Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.67-7.57 (m, 2 H), 7.21-7.03 (m, 4 H), 6.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 5.27-5.25 (m, 1H), 5.13 (s, 2 H), 5.05-5.03 (m, 1 H), 4.90-4.88 (m, 1 H), 4.73-4.62 (m, 2 H), 4.47-4.45 (m, 1 H), 4.02-3.89 (m, 2 H), 3.63 (s, 6 H), 3.60 (q, $J=8.0$ Hz, 1.8 H), 2.81-2.77 (m, 3 H), 2.52-2.42 (m, 3 H), 2.01-1.99 (m, 2 H), 1.78-1.76 (m, 2 H), 1.17 (t, $J=8.0$ Hz, 2.6 H).

实施例 11 化合物 I 的亚稳晶型 J 的制备

将 200 mg 化合物 I 的游离态和 42 mg 氨丁三醇, 加入 10 mL IPA 形成混悬液, 室温下搅拌约 3 天后, 抽滤, 所得滤饼即为化合物 I 的亚稳晶型 J, 对产物进行 XRPD(图 28) 分析表征。40°C 干燥 16 h 后, 晶型 J 会转晶为晶型 A。

实施例 12 化合物 I 的亚稳晶型 K 的制备

将 100 mg 化合物 I 的晶型 A 溶解于 1.0 mL DMF 中, 将该溶液滴加到 15 mL 丙酮中, 室温搅拌 16 h, 过滤, 所得滤饼即为化合物 I 的亚稳晶型 K, 对产物进行 XRPD(图 29) 分析表征。50°C 干燥 24 h 后, 晶型 K 会转晶为晶型 A。

实施例 13 化合物 I 的亚稳晶型 L 的制备

将 100 mg 化合物 I 的晶型 A 悬浮于 2.5 mL H₂O/EtOH (1:9 v:v) 中, 室温下搅拌约 3 天后, 过滤, 滤饼 50°C 干燥 16 h, 得化合物 I 的亚稳晶型 L, 对产物进行 XRPD(图 30) 分析表征。室温敞口放置约 16 h, 晶型 L 转晶为晶型 D。

实施例 14 化合物 I 的亚稳晶型 M 的制备

将 200 mg 化合物 I 的晶型 A 悬浮于 9 mL ACN/H₂O (6:1 v:v) 中, 于 5°C 下搅拌约 1 天, 过滤, 所得滤饼即为化合物 I 的亚稳晶型 M, 对产物进行 XRPD(图 31) 分析表征。室温真空干燥约 16 h, 晶型 L 转晶为晶型 D。

实施例 15 化合物 I 的亚稳晶型 N 的制备

将化合物 I 的晶型 C 以 10°C/min 加热至 80°C, 得到化合物 I 的亚稳晶型 N, 对产物进行 XRPD(图 32) 分析表征。50°C 干燥 16 h 后, 晶型 N 会转晶为晶型 B。

测试例 1 化合物 I 的多晶型在生物媒介中的平衡溶解度研究

对化合物 I 的游离态和化合物 I 的晶型 A 测试水(H₂O)、模拟空腹胃液(FaSSGF)、模拟空腹肠液(FaSSIF) 和模拟饱腹肠液(FeSSIF) 平衡溶解度。试验中, 将固体在对应缓冲液中配置成悬浮液(~10 mg/mL), 并在 37±2°C 下混合。24 小时后对悬浮液进行取样, 上清液过滤测定浓度。检测结果如下表所示:

固体形态	制备方法	溶液	平衡溶解度
化合物 I 的游离态	实施例 1	H ₂ O	0.19 mg/mL
		FaSSIF	0.05 mg/mL
		FeSSIF	0.16 mg/mL
化合物 I 的晶型 A	实施例 2	H ₂ O	0.44 mg/mL
		FaSSIF	0.11 mg/mL
		FeSSIF	0.45 mg/mL

从上述实验结果可以看出, 化合物 I 的晶型 A 在几种溶媒中的溶解性明显优于化合物 I 的游离态, 能够满足药物临床制剂开发的需要。因此, 化合物 I 游离态成盐后在溶解度和药物释放行为方面可以得到显著改善。

测试例 2 化合物 I 的多晶型的固态稳定性研究

对化合物 I 的游离态和化合物 I 的晶型 A 分别在长期(25℃/60%RH)、加速(40℃/75%RH)和高温(60℃, RH< 30%)条件下放置 7 天, 测试 HPLC 纯度及晶型变化, 考察固体稳定性, 结果如下表所示:

固态形态	起始纯度 (%)	25℃/60%RH, 7 天		40℃/75%RH, 7 天		60℃, 7 天	
		纯度(%)	晶型	纯度(%)	晶型	纯度(%)	晶型
化合物 I 的游离态	98.98	98.94	无定型	95.86	无定型	89.15	无定型
化合物 I 的晶型 A	99.30	99.18	晶型 A	99.17	晶型 A+晶型 D	98.83	晶型 A
化合物 I 的晶型 B	98.80	98.74	晶型 B	98.73	晶型 B	98.67	晶型 B
化合物 I 的晶型 I	98.44	98.41	晶型 I+晶型 B	98.47	晶型 I+晶型 B	98.48	晶型 I+晶型 B

从上述实验的纯度结果可以看出, 化合物I的游离态在长期条件下放置7天纯度无明显变化, 但在加速条件和高温条件下7天出现明显降解; 化合物I的晶型A、晶型B和晶型I在长期条件、加速和高温条件下放置7天纯度均无明显变化, 稳定性明显优于游离态。从晶型结果可以看出, 晶型A在长期和高温条件下放置7天晶型无变化, 在加速条件下放置7天有部分转变成晶型D; 晶型B在长期、加速和高温条件下放置7天晶型均无变化; 晶型I在长期、加速和高温条件下放置7天晶型均发生变化, 有部分转变成晶型B。

测试例 3 化合物 I 的多晶型的竞争实验研究

对化合物I的晶型 A 和晶型 B 分别在乙腈(室温和 50℃)和乙酸乙酯(室温和 50℃)进行了混悬竞争试验, 测试晶型变化, 结果如下表所示:

起始晶型	溶剂	温度	1 天结果	4 天结果	7 天结果
晶型 A 和晶型 B 的物理混合物	乙腈	室温	晶型 A	N/A	N/A
		50℃	晶型 A	N/A	N/A
	乙酸乙酯	室温	晶型 A+晶型 B	晶型 A+晶型 B	晶型 A+晶型 B
		50℃	晶型 A+晶型 B	晶型 A	N/A

从上述实验结果可以看出, 化合物I的晶型B在乙腈(室温和50℃)和乙酸乙酯(50℃)体系均转化为晶型A, 在乙酸乙酯体系室温搅拌7天仍为晶型A和晶型B的混晶, 但可以观察到晶型B有向晶型A转变的趋势, 表明在室温到50℃的范围内, 晶型A比晶型B具有更高的热力学稳定性。

测试例 4 化合物 I 的吸湿行为测试

本专利发明人按照动态水分吸附法, 评估 25℃ 下样品随湿度变化的稳定性风险, 对化合物 I 代表晶型 A 进行 DVS 测试, 评价化合物晶型的吸湿性, 化合物的晶型 A 的 DVS 图谱如图 33 所示, 所得结果如下表:

固态形态	80%RH 样品重量变化(%)	晶型是否变化	引湿性
化合物 I 的晶型 A	1.03	否	略有引湿性

从上述实验结果可以看出, 在 0-90%RH 的吸附曲线上, 在 80%RH 条件下, 化合物 I 的晶型 A 略有引湿性, 均未观察到固体形态变化。

测试例 5 SD 大鼠药物吸收实验

大鼠静脉给药: 健康 SD 大鼠, 以 D mg/kg 的剂量经大鼠尾静脉注射给予化合物 I 的游离态或晶型 A, 于给药前和给药后不同时间点采集血样, 分离制备血浆, 采用液相色谱-串联质谱法测定血浆中药物的浓度, 按非房室模型计算药代动力学参数。

其主要的药代动力学参数如下表所示:

化合物	剂量 D (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)
化合物 I 的游离态	1	3195	1281	3.89
化合物 I 的晶型 A	2	7640	2440	1.88

大鼠灌胃给药: 健康 SD 大鼠, 分别灌胃给予化合物 I 的游离态或晶型 A, 于给药后不同时间点采集血样, 分离制备血浆, 采用液相色谱-串联质谱法测定血浆中药物的浓度, 按非房室模型计算药代动力学参数。

其主要的药代动力学参数如下表所示:

化合物	剂量 D (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)
化合物 I 的游离态	5	0.50	600	1395	2.84
化合物 I 的晶型 A	5	0.25	847	2670	3.59

经剂量校正后，按 AUC_{0-t} 计算，化合物 I 的游离态灌胃给药的绝对生物利用度为 21.8%。晶型 A 灌胃给药的绝对生物利用度为 43.7%，其绝对生物利用度明显优于游离态，具有药代动力学优势。

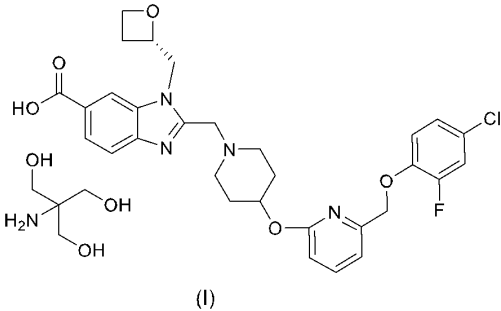
本发明化合物I的部分晶型的热分析汇总如下表：

晶型	DSC 吸热峰温度	TGA 分析	溶剂残留/溶剂合物
晶型 A	174.82°C	在 30-120°C失重 0.3514%	N/A
晶型 B	160.15°C	在 30-120°C失重 0.3229%	N/A
晶型 C	160.99°C和 170.25°C	在 30-120°C失重 0.3225%	N/A
晶型 D	62.09°C, 79.77°C和 173.12°C	在 30-120°C失重 3.5026%	1.5 水合物
晶型 E	137.77°C, 159.79°C和 175.44°C	在 30-180°C失重 11.4130%	单三氯甲烷溶剂合物
晶型 F	72.65°C, 95.65°C, 127.81°C, 159.14°C	在 30-160°C失重 20.1668%	二 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物
晶型 G	109.95°C和 166.02°C	在 30-170°C失重 18.8996%	1.5 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物
晶型 H	82.80°C和 174.84°C	在 30-130°C失重 4.5161%	0.5 四氢呋喃溶剂合物
晶型 I	136.10°C和 160.74°C	在 30-170°C失重 5.5631%	单乙醇溶剂合物

以上对本发明技术方案的实施方式进行了示例性的说明。应当理解，本发明的保护范围不局限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，本领域技术人员所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请权利要求书的保护范围之内。

权 利 要 求

1. 化合物 I 的多晶型物:



(I)

2. 根据权利要求 1 所述的多晶型物, 其特征在于, 所述多晶型物为式 (I) 化合物的无溶剂晶型, 其包括如下无溶剂晶型 A、B、C, 其中:
 所述晶型 A, 其 X-射线粉末衍射图包括位于 $7.42 \pm 0.2^\circ$; $3.68 \pm 0.2^\circ$; $21.85 \pm 0.2^\circ$ 和 $18.75 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰。
 优选还包括位于 $9.29 \pm 0.2^\circ$; $16.71 \pm 0.2^\circ$; $11.18 \pm 0.2^\circ$; $15.32 \pm 0.2^\circ$ 和 $14.94 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰。
 更优选还包括位于 $27.81 \pm 0.2^\circ$; $17.00 \pm 0.2^\circ$; $19.81 \pm 0.2^\circ$; $11.80 \pm 0.2^\circ$; $25.69 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.43 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰。
 优选地, 所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图具有如表 1 所示的衍射角(2θ), 其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

表 1

20 (°)	强度%	20 (°)	强度%
3.68	51.4	19.81	6.5
7.42	100.0	20.94	1.9
9.29	13.0	21.85	27.3
11.18	12.1	22.98	1.5
11.80	6.3	23.80	2.2
14.45	4.3	25.69	5.7
14.94	8.7	27.81	6.7
15.32	9.3	28.73	3.4
15.65	3.4	30.07	2.1
16.71	12.8	32.14	1.1
17.00	6.5	33.43	1.5
17.43	4.9	33.93	2.4
18.75	26.1		

优选地, 所述晶型 A 具有如表 1 所示的 X-射线粉末衍射强度;
 优选地, 所述晶型 A 具有基本如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图;
 优选地, 所述晶型 A 的 DSC 分析在加热至峰值温度 174.82°C 附近出现吸热峰;
 优选地, 所述晶型 A 具有基本如图 2 所示的 DSC 图谱;
 优选地, 所述晶型 A 具有基本如图 3 所示的 TGA 图;

所述晶型 B, 其 X-射线粉末衍射图包括位于 $7.07 \pm 0.2^\circ$; $19.25 \pm 0.2^\circ$; $14.45 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.26 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;
 优选进一步还包括位于 $11.20 \pm 0.2^\circ$; $18.17 \pm 0.2^\circ$; $13.26 \pm 0.2^\circ$; $23.28 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.35 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;
 更优选进一步还包括位于 $15.72 \pm 0.2^\circ$; $26.17 \pm 0.2^\circ$; $16.54 \pm 0.2^\circ$; $24.23 \pm 0.2^\circ$; $14.76 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.65 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰;
 优选地, 所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图具有如表 2 所示的衍射角(2θ), 其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

表 2

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
5.58	2.4	22.65	7.3
7.07	100.0	23.28	11.3
9.02	2.1	23.72	4.0
10.81	6.4	24.23	7.8
11.20	13.0	24.62	2.7
12.43	0.9	25.18	1.4
13.26	12.4	25.65	6.6
14.18	1.9	26.17	8.9
14.45	33.7	26.67	3.2
14.76	7.5	27.01	2.0
15.26	27.0	27.33	1.6
15.56	2.3	27.51	1.5
15.72	9.4	28.23	2.7
16.54	7.8	29.18	5.1
16.77	4.0	30.45	6.4
17.51	2.3	30.86	2.1
18.17	12.7	31.50	0.7
18.64	0.7	32.01	1.2
19.25	38.8	32.83	0.8
19.54	6.1	33.56	2.7
19.75	2.6	33.94	2.4
20.07	0.8	35.00	1.7
20.53	4.4	36.43	1.4
20.96	3.3	37.05	2.5
21.35	10.3	37.87	0.6
22.09	5.3	38.79	2.0
22.32	5.4		

优选地，所述的晶型 B 具有如表 2 所示的 X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型 B 具有基本如图 4 所示的 X 射线粉末衍射图；
优选地，所述晶型 B 的 DSC 分析在加热至峰值温度 160.15℃附近出现吸热峰；
优选地，所述晶型 B 具有基本如图 5 所示的 DSC 图谱；
优选地，所述晶型 B 具有基本如图 6 所示的 TGA 图；

所述晶型 C，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $10.90\pm0.2^\circ$ 、 $5.80\pm0.2^\circ$ 、 $19.28\pm0.2^\circ$ 和 $14.49\pm0.2^\circ$ 的衍射角（2θ）处的峰；

优选进一步还包括位于 $15.37\pm0.2^\circ$ 、 $12.95\pm0.2^\circ$ 、 $19.77\pm0.2^\circ$ 、 $3.11\pm0.2^\circ$ 和 $24.46\pm0.2^\circ$ 的衍射角（2θ）处的峰；

更优选进一步还包括位于 $16.38\pm0.2^\circ$ 、 $25.22\pm0.2^\circ$ 、 $19.03\pm0.2^\circ$ 、 $20.82\pm0.2^\circ$ 、 $18.00\pm0.2^\circ$ 和 $18.15\pm0.2^\circ$ 的衍射角（2θ）处的峰；

优选地，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图具有如表 3 所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 3

2θ (°)	强度%	2θ (°)	强度%
3.11	16.8	19.77	20.1
3.60	11.0	20.02	8.5
5.40	11.2	20.45	7.5
5.80	29.1	20.82	13.6
6.91	6.1	21.08	9.4
8.07	7.9	21.42	8.2
8.80	7.6	21.99	10.1
9.00	6.0	22.62	9.0
9.29	3.4	22.77	9.1

9.88	9.1	23.20	12.0
10.90	100.0	23.93	6.8
12.46	4.4	24.21	12.0
12.95	23.8	24.46	16.6
13.57	10.8	24.87	3.6
13.79	3.4	25.22	14.3
14.18	7.2	25.83	6.4
14.29	9.4	26.45	3.2
14.49	26.1	26.67	5.2
14.68	6.7	26.96	7.4
14.94	5.0	28.15	5.2
15.37	25.1	28.63	3.0
15.95	8.2	28.81	5.6
16.38	15.7	30.11	2.1
16.63	6.5	30.34	3.4
18.00	13.2	31.34	1.9
18.15	12.6	32.04	2.0
18.69	8.3	34.83	2.9
19.03	13.9	35.25	2.6
19.28	27.5	36.37	2.0
19.57	8.7		

优选地，所述晶型 C 具有如表 3 所示的 X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型 C 具有基本如图 7 所示的 X 射线粉末衍射图；
优选地，所述晶型 C 的 DSC 分析在加热至峰值温度 160.99℃和 170.25℃附近出现吸热峰；
优选地，所述晶型 C 具有基本如图 8 所示的 DSC 图谱；
优选地，所述晶型 C 具有基本如图 9 所示的 TGA 图。

3. 根据权利要求 1 所述的多晶型物，其特征在于，所述多晶型物为式 (I) 化合物的水合物晶型 D；

所述水合物晶型 D，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $7.71\pm0.2^\circ$ 、 $10.96\pm0.2^\circ$ 、 $12.34\pm0.2^\circ$ 和 $19.38\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选进一步还包括位于 $23.30\pm0.2^\circ$ 、 $16.42\pm0.2^\circ$ 、 $11.60\pm0.2^\circ$ 、 $14.30\pm0.2^\circ$ 和 $3.81\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

更优选进一步还包括位于 $21.54\pm0.2^\circ$ 、 $22.55\pm0.2^\circ$ 、 $25.40\pm0.2^\circ$ 、 $26.96\pm0.2^\circ$ 、 $15.78\pm0.2^\circ$ 和 $21.29\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选地，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图具有如表 4 所示的衍射角 (2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 4

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.81	23.9	21.91	9.7
7.08	2.1	22.55	18.1
7.71	100.0	23.30	79.6
8.21	4.1	24.27	4.8
9.32	1.8	24.68	7.7
10.96	94.0	25.40	17.4
11.60	36	25.91	2.5
12.34	85.6	26.96	17.4
14.30	24.1	27.54	11.4
15.46	3.4	28.24	2.0
15.78	17.2	28.73	4.9
16.03	7.8	28.96	5.3
16.42	58.1	29.35	9.3
17.80	6.8	29.88	3.9
18.58	3.3	31.81	5.9

19.38	81.6	32.41	11.1
19.85	4.7	35.53	8.1
20.29	3.7	36.95	2.1
20.90	6.3	37.59	3.0
21.29	13.6	38.72	4.7
21.54	18.4		

优选地，所述晶型 D 具有如表 4 所示的 X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型 D 具有基本如图 10 所示的 X 射线粉末衍射图；
优选地，所述晶型 D 的 DSC 分析在加热至峰值温度 62.09℃、79.77℃和 173.12℃附近出现吸热峰；
优选地，所述晶型 D 具有基本如图 11 所示的 DSC 图谱；
优选地，所述晶型 D 具有基本如图 12 所示的 TGA 图谱。

4. 根据权利要求 1 所述的多晶型物，其特征在于，所述多晶型物为式 (I) 化合物的溶剂合物晶型，其包括如下溶剂合物晶型 E、F、G、H、I，其中：

所述三氯甲烷溶剂合物的晶型 E，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $18.84\pm0.2^\circ$ 、 $7.26\pm0.2^\circ$ 、 $22.92\pm0.2^\circ$ 和 $9.35\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选进一步还包括位于 $22.05\pm0.2^\circ$ 、 $18.36\pm0.2^\circ$ 、 $6.21\pm0.2^\circ$ 、 $3.60\pm0.2^\circ$ 和 $16.98\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

更优选进一步还包括位于 $12.50\pm0.2^\circ$ 、 $34.99\pm0.2^\circ$ 、 $16.11\pm0.2^\circ$ 、 $20.51\pm0.2^\circ$ 、 $19.57\pm0.2^\circ$ 和 $17.57\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选地，所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图具有如表 5 所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 5

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
3.60	21.9	20.51	13.9
6.21	34.6	20.92	3.3
7.26	78.8	22.05	37.7
9.35	55.3	22.92	59.1
10.12	1.7	23.53	4.8
11.04	2.0	23.95	1.9
12.50	16.4	24.36	4.4
14.18	4.4	24.81	2.1
15.11	1.6	25.23	2.1
15.66	3.7	26.12	1.8
16.11	14.2	26.94	1.7
16.61	6.3	28.48	5.4
16.98	20.7	29.09	2.7
17.57	9.6	29.37	2.0
18.01	1.9	29.64	1.7
18.36	35.2	31.69	4.8
18.84	100.0	32.27	2.0
19.57	11.4	33.41	7.6
19.90	7.1	34.99	15.3

优选地，所述晶型 E 具有如表 5 所示的 X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型 E 具有基本如图 13 所示的 X 射线粉末衍射图；
优选地，所述晶型 E 的 DSC 分析在加热至峰值温度 137.77℃、159.79℃和 175.44℃附近出现吸热峰；
优选地，所述晶型 E 具有基本如图 14 所示的 DSC 图谱；
优选地，所述晶型 E 具有基本如图 15 所示的 TGA 图谱；

所述 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型 F，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $6.60\pm0.2^\circ$ 、 $19.57\pm0.2^\circ$ 、 $5.89\pm0.2^\circ$ 和 $14.96\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选进一步还包括位于 $25.69\pm0.2^\circ$ 、 $3.27\pm0.2^\circ$ 、 $17.49\pm0.2^\circ$ 、 $19.32\pm0.2^\circ$ 和 $16.89\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ)

处的峰；
更优选进一步还包括位于 $16.01\pm0.2^\circ$ 、 $18.07\pm0.2^\circ$ 、 $21.13\pm0.2^\circ$ 、 $22.46\pm0.2^\circ$ 、 $15.48\pm0.2^\circ$ 和 $27.29\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；
优选地，所述晶型 F 的 X-射线粉末衍射图具有如表 6 所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 6

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.27	34.5	21.83	8.5
5.89	37.2	22.24	15.3
6.60	100.0	22.46	19.8
7.24	9.7	23.24	13.0
8.86	15.5	24.03	9.2
9.10	3.9	24.61	8.5
9.66	13.8	25.01	14.4
11.82	11.8	25.69	35.5
12.15	12.6	27.29	17.6
13.28	16.4	27.54	14.4
14.64	5.3	28.90	3.0
14.96	36.2	29.35	3.7
15.48	19.6	29.35	3.7
16.01	25.8	29.97	3.6
16.89	28.0	30.25	7.8
17.49	34.3	31	4.9
18.07	24.4	31.30	3.6
18.52	11.8	32.82	4.0
19.32	32.8	33.05	5.2
19.57	38.1	33.37	3.0
20.18	4.5	33.76	5.2
21.13	23.3	37.25	2.4
21.42	12.5	39.32	2.7

优选地，所述晶型 F 具有如表 6 所示的 X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型 F 具有基本如图 16 所示的 X 射线粉末衍射图；
优选地，所述晶型 F 的 DSC 分析在加热至峰值温度 72.65°C 、 95.65°C 、 127.81°C 和 159.14°C 附近出现吸热峰；
优选地，所述晶型 F 具有基本如图 17 所示的 DSC 图谱；
优选地，所述晶型 F 具有基本如图 18 所示的 TGA 图；

所述 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物的晶型 G，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $3.50\pm0.2^\circ$ 、 $6.97\pm0.2^\circ$ 、 $13.91\pm0.2^\circ$ 和 $22.19\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；
优选进一步还包括位于 $31.61\pm0.2^\circ$ 、 $18.11\pm0.2^\circ$ 、 $20.55\pm0.2^\circ$ 、 $18.97\pm0.2^\circ$ 和 $15.76\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；
更优选进一步还包括位于 $28.52\pm0.2^\circ$ 、 $35.16\pm0.2^\circ$ 、 $20.86\pm0.2^\circ$ 、 $16.36\pm0.2^\circ$ 、 $26.02\pm0.2^\circ$ 和 $17.18\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；
优选地，所述晶型 G 的 X-射线粉末衍射图具有如表 7 所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 7

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.50	100.0	20.55	14.0
6.97	98.6	20.86	9.0
10.16	6.1	22.19	28.8
11.06	5.1	23.43	2.9
11.49	2.8	23.88	6.0
13.91	35.2	24.27	3.5
14.41	5.2	26.02	8.2

14.92	2.3	27.09	6.1
15.76	11.9	27.48	4.0
16.36	8.7	27.99	5.3
16.91	3.9	28.52	11.0
17.18	6.5	30.27	5.1
17.80	4.8	31.61	18.4
18.11	17.3	33.11	3.4
18.97	13.9	35.16	9.7
19.71	3.9	38.80	2.5

优选地，所述晶型 G 具有如表 7 所示的 X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型 G 具有基本如图 19 所示的 X 射线粉末衍射图；
优选地，所述晶型 G 的 DSC 分析在加热至峰值温度 109.95℃和 166.02℃附近出现吸热峰；
优选地，所述晶型 G 具有基本如图 20 所示的 DSC 图；
优选地，所述晶型 G 具有基本如图 21 所示的 TGA 图；
所述四氢呋喃溶剂合物的晶型 H，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $3.29\pm0.2^\circ$ 、 $3.71\pm0.2^\circ$ 、 $19.71\pm0.2^\circ$ 和 $19.24\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；
优选进一步还包括位于 $7.46\pm0.2^\circ$ 、 $13.12\pm0.2^\circ$ 、 $23.08\pm0.2^\circ$ 、 $22.73\pm0.2^\circ$ 和 $6.60\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；
更优选进一步还包括位于 $10.73\pm0.2^\circ$ 、 $11.43\pm0.2^\circ$ 、 $22.05\pm0.2^\circ$ 、 $9.82\pm0.2^\circ$ 、 $25.34\pm0.2^\circ$ 和 $16.83\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；
优选地，所述晶型 H 的 X-射线粉末衍射图具有如表 8 所示的衍射角（ 2θ ），其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 8

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.29	100.0	17.67	4.6
3.71	92.5	19.24	67.6
6.60	22.9	19.71	80.8
7.46	63.0	22.05	11.8
9.82	9.2	22.73	40.5
10.73	22.4	23.08	48.1
11.43	18.1	25.34	8.5
13.12	52.5	26.43	3.1
15.03	4.2	27.66	2.7
15.88	3.0	29.39	2.0
16.49	3.4	31.10	2.2
16.83	7.2	35.51	1.7

优选地，所述晶型 H 具有如表 8 所示的 X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型 H 具有基本如图 22 所示的 X 射线粉末衍射图；
优选地，所述晶型 H 的 DSC 分析在加热至峰值温度 82.80℃和 174.84℃附近出现吸热峰；
优选地，所述晶型 H 具有基本如图 23 所示的 DSC 图谱；
优选地，所述晶型 H 具有基本如图 24 所示的 TGA 图；
所述乙醇溶剂合物的晶型 I，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $18.97\pm0.2^\circ$ 、 $10.71\pm0.2^\circ$ 、 $16.19\pm0.2^\circ$ 和 $22.67\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；
优选进一步还包括位于 $12.79\pm0.2^\circ$ 、 $15.13\pm0.2^\circ$ 、 $17.99\pm0.2^\circ$ 、 $22.52\pm0.2^\circ$ 和 $23.94\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；
更优选进一步还包括位于 $16.53\pm0.2^\circ$ 、 $24.99\pm0.2^\circ$ 、 $21.85\pm0.2^\circ$ 、 $19.28\pm0.2^\circ$ 、 $26.69\pm0.2^\circ$ 和 $24.38\pm0.2^\circ$ 的衍射角（ 2θ ）处的峰；
优选地，所述晶型 I 的 X-射线粉末衍射图具有如表 9 所示的衍射角（ 2θ ），其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 9

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
5.30	6.6	22.67	31.8

6.36	1.4	22.87	13.3
6.94	12.2	23.16	5.0
8.77	4.6	23.46	5.5
10.71	92.6	23.94	16.6
11.25	3.3	24.38	13.6
11.77	1.8	24.99	15.4
12.38	1.6	25.71	8.7
12.79	29.5	25.94	4.5
13.24	8.7	26.31	4.6
13.92	5.5	26.69	14.1
14.20	3.9	27.16	4.0
14.56	10.8	27.83	6.9
15.13	25.0	28.44	4.8
15.40	4.5	28.75	2.6
16.19	35.0	29.13	2.2
16.53	15.4	29.92	3.2
17.08	2.1	30.34	2.6
17.35	2.5	31.12	1.3
17.61	6.7	31.38	1.9
17.99	22.5	31.95	3.9
18.97	100.0	32.29	1.7
19.28	14.1	32.88	2.5
19.87	12.6	33.36	1.6
20.20	13.1	33.74	1.2
20.57	2.9	34.98	1.8
21.07	12.2	35.92	1.9
21.27	9.4	36.42	1.9
21.70	9.5	37.31	1.4
21.85	14.6	38.45	1.3
22.52	19.7	39.21	1.9

优选地，所述晶型 I 具有如表 9 所示的 X-射线粉末衍射强度；
优选地，所述晶型 I 具有基本如图 25 所示的 X 射线粉末衍射图；
优选地，所述晶型 I 的 DSC 分析在加热至峰值温度 136.10°C 和 160.74°C 附近出现吸热峰；
优选地，所述晶型 I 具有基本如图 26 所示的 DSC 图谱；
优选地，所述晶型 I 具有基本如图 27 所示的 TGA 图。

5. 根据权利要求 1 所述的多晶型物，其特征在于，所述多晶型物为式 (I) 化合物的亚稳晶型，其包括如下晶型 J、K、L、M、N，其中：

所述亚稳晶型 J，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $7.22\pm0.2^\circ$ 、 $3.54\pm0.2^\circ$ 、 $15.99\pm0.2^\circ$ 和 $19.34\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选进一步还包括位于 $22.77\pm0.2^\circ$ 、 $18.33\pm0.2^\circ$ 、 $17.80\pm0.2^\circ$ 、 $10.93\pm0.2^\circ$ 和 $22.07\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

更优选进一步还包括位于 $33.38\pm0.2^\circ$ 、 $27.77\pm0.2^\circ$ 、 $29.53\pm0.2^\circ$ 、 $9.95\pm0.2^\circ$ 、 $20.16\pm0.2^\circ$ 和 $25.56\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选地，所述晶型 J 的 X-射线粉末衍射图具有如表 10 所示的衍射角 (2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 10

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.54	63.8	21.30	2.1
7.22	100.0	22.07	5.9
9.95	3.6	22.77	11.3
10.93	6.7	23.63	2.0
12.95	1.9	24.20	2.1
14.61	1.7	24.79	2.8

14.86	2.4	25.56	2.9
15.99	20.5	27.77	4.5
16.81	2.6	28.85	1.3
17.80	9.0	29.53	4.0
18.33	10.3	30.91	2.2
19.34	15.6	33.38	5
20.16	3.6	39.45	1.0

优选地，所述晶型 J 具有如表 10 所示的 X-射线粉末衍射强度；

优选地，所述晶型 J 具有基本如图 28 所示的 X 射线粉末衍射图；

所述亚稳晶型 K，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $6.13\pm0.2^\circ$ 、 $7.19\pm0.2^\circ$ 、 $3.56\pm0.2^\circ$ 和 $22.63\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选进一步还包括位于 $18.56\pm0.2^\circ$ 、 $12.34\pm0.2^\circ$ 、 $16.83\pm0.2^\circ$ 、 $9.31\pm0.2^\circ$ 和 $26.20\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

更优选进一步还包括位于 $19.63\pm0.2^\circ$ 、 $20.26\pm0.2^\circ$ 、 $23.72\pm0.2^\circ$ 、 $17.40\pm0.2^\circ$ 、 $34.48\pm0.2^\circ$ 和 $24.21\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选地，所述晶型 K 的 X-射线粉末衍射图具有如表 11 所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 11

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.56	35.1	21.68	6.1
6.13	100.0	22.00	3.1
7.19	39.3	22.63	31.4
9.31	12.1	23.20	2.5
11.51	2.2	23.72	8.4
12.34	17.9	24.21	7.8
14.06	5.0	24.99	3.0
14.53	4.9	26.20	10.1
15.62	5.6	28.48	5.9
16.83	17.6	29.53	3.4
17.40	8.3	30.11	2.7
17.79	2.6	31.26	7.4
18.56	21.7	31.94	2.0
19.12	3.8	34.48	8.1
19.63	9.9	35.53	2.3
20.26	8.5	38.75	1.9
20.82	7.7		

优选地，所述晶型 K 具有如表 11 所示的 X-射线粉末衍射强度。

优选地，所述晶型 K 具有基本如图 29 所示的 X 射线粉末衍射图。

所述亚稳晶型 L，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $8.04\pm0.2^\circ$ 、 $14.49\pm0.2^\circ$ 、 $19.75\pm0.2^\circ$ 和 $15.95\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选进一步还包括位于 $18.70\pm0.2^\circ$ 、 $20.85\pm0.2^\circ$ 、 $4.00\pm0.2^\circ$ 、 $23.27\pm0.2^\circ$ 和 $12.40\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

更优选进一步还包括位于 $16.22\pm0.2^\circ$ 、 $15.58\pm0.2^\circ$ 、 $14.27\pm0.2^\circ$ 、 $12.13\pm0.2^\circ$ 、 $15.43\pm0.2^\circ$ 和 $17.69\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选地，所述晶型 L 的 X-射线粉末衍射图具有如表 12 所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 12

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
4.00	29.7	21.54	16.0
8.04	100.0	22.78	6.9
9.02	9.9	23.27	29.4
9.29	8.1	23.63	9.6

10.84	4.8	24.36	17.2
12.13	18.7	24.89	7.2
12.40	25.8	25.46	6.2
13.79	13.3	26.10	3.2
14.27	20.0	26.96	5.9
14.49	77.0	28.07	7.2
15.43	18.5	28.51	5.3
15.58	20.7	28.86	2.5
15.95	47.5	29.69	2.8
16.22	24.6	31.43	5.4
16.84	3.9	31.82	2.7
17.39	3.9	32.08	3.9
17.69	17.2	32.35	2.4
18.17	14.6	35.24	4.4
18.70	47.5	36.07	2.4
19.75	63.9	37.30	1.9
20.31	8.5	38.44	2.3
20.85	37.2		

优选地，所述晶型 L 具有如表 12 所示的 X-射线粉末衍射强度。
优选地，所述晶型 L 具有基本如图 30 所示的 X 射线粉末衍射图。

所述亚稳晶型 M，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $19.96\pm0.2^\circ$ 、 $12.72\pm0.2^\circ$ 、 $7.92\pm0.2^\circ$ 和 $11.12\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选进一步还包括位于 $16.54\pm0.2^\circ$ 、 $3.95\pm0.2^\circ$ 、 $21.66\pm0.2^\circ$ 、 $24.01\pm0.2^\circ$ 和 $22.69\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

更优选进一步还包括位于 $14.45\pm0.2^\circ$ 、 $11.92\pm0.2^\circ$ 、 $15.93\pm0.2^\circ$ 、 $20.98\pm0.2^\circ$ 、 $23.59\pm0.2^\circ$ 和 $6.61\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选地，所述晶型 M 的 X-射线粉末衍射图具有如表 13 所示的衍射角(2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 13

$2\theta (^\circ)$	强度%	$2\theta (^\circ)$	强度%
3.95	55.2	22.69	27.5
6.61	7.2	23.10	2.8
7.92	67.6	23.59	8.3
9.49	3.7	24.01	35.2
9.98	2.2	24.69	3.9
11.12	65.9	26.12	2.9
11.92	20.5	26.49	3.7
12.72	84.2	26.72	6.1
13.84	2.5	27.33	2.8
14.45	26.4	27.79	6.1
14.80	2.5	29.12	3.7
15.93	10.3	30.22	5.2
16.54	56.6	32.74	3.9
17.77	2.8	32.96	4.5
18.21	7.1	33.17	4.0
19.96	100.0	36.42	2.1
20.98	8.8	36.78	2.8
21.66	42.7	39.08	1.7

优选地，所述晶型 M 具有如表 13 所示的 X-射线粉末衍射强度。
优选地，所述晶型 M 具有基本如图 31 所示的 X 射线粉末衍射图。

所述亚稳晶型 N，其 X-射线粉末衍射图包括位于 $10.92\pm0.2^\circ$ 、 $15.37\pm0.2^\circ$ 、 $19.34\pm0.2^\circ$ 和 $20.46\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选进一步还包括位于 $12.95\pm0.2^\circ$ 、 $6.93\pm0.2^\circ$ 、 $18.04\pm0.2^\circ$ 、 $16.43\pm0.2^\circ$ 和 $25.26\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

更优选进一步还包括位于 $5.43\pm0.2^\circ$ 、 $10.75\pm0.2^\circ$ 、 $14.20\pm0.2^\circ$ 、 $23.12\pm0.2^\circ$ 、 $17.87\pm0.2^\circ$ 和 $14.94\pm0.2^\circ$ 的衍射角 (2θ) 处的峰；

优选地，所述晶型 N 的 X-射线粉末衍射图具有如表 14 所示的衍射角 (2θ)，其中所述 2θ 角度的误差范围为 $\pm0.20^\circ$ ；

表 14

2θ ($^\circ$)	强度%	2θ ($^\circ$)	强度%
5.43	13.3	23.70	2.4
6.93	17.2	23.93	1.2
7.42	2.0	24.23	5.6
8.85	9.7	24.50	5.3
10.75	12.7	25.26	14.4
10.92	100	25.83	3.7
12.95	21.6	26.10	1.5
14.20	12.0	26.47	2.7
14.71	1.4	26.78	4.6
14.94	10.1	27.09	2.9
15.37	48.2	27.66	1.7
16.20	10.1	28.17	2.0
16.43	15.4	28.63	6.6
16.68	3.8	28.88	2.6
17.87	11.0	29.67	1.3
18.04	15.7	30.29	4.0
19.07	9.7	31.32	1.9
19.34	27.8	32.33	1.6
19.59	8.2	32.72	2.2
20.04	3.7	33.00	1.4
20.46	23.1	34.36	1.9
21.15	8.7	34.82	1.2
21.63	8.4	35.26	2.1
22.01	7.4	35.98	1.8
22.65	3.8	36.29	1.5
23.12	12.0	39.17	3.6
23.42	3.0		

优选地，所述晶型 N 具有如表 14 所示的 X-射线粉末衍射强度。

优选地，所述晶型 N 具有基本如图 32 所示的 X 射线粉末衍射图。

6. 权利要求 1-5 任一项所述多晶型物的制备方法，其特征在于，包括以下方法：

步骤 1：将化合物 I 溶解或分散在溶剂中；

步骤 2：0~50°C 搅拌析晶；或者，向化合物澄清溶液中加入反溶剂析出；或者，缓慢挥发该化合物的澄清溶液；

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于，所述溶剂为水、有机溶剂或其混合溶剂，所述有机溶剂选自醇类、氯代烷烃、酮类、醚类、环醚类、酯类、烷烃类、环烷烃类、苯类、酰胺类、亚砷类有机溶剂或其混合物；优选的，所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙腈、丙酮、甲乙酮、甲基异丁酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、三氯甲烷、三氯乙烷、四氯化碳、甲基叔丁基醚、环戊基甲醚、2-甲氧基乙醚、异丙醚、乙醚、正庚烷、正己烷、异辛烷、戊烷、环己烷、环戊烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯或其混合物。

8. 一种药物组合物，包括权利要求 1-5 任一项所述多晶型物中的至少一种及可药用的载体。

9. 权利要求 1-5 任一项多晶型物在制备治疗代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病

药物中的应用。

10. 根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病选自 T1D、T2DM、糖尿病前期、特发性 T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、肝脏胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、肾疾病、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪细胞囤积、睡眠窒息症、肥胖症、进食障碍、使用其它药剂导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常症、高胰岛素血症、NAFLD、NAS、纤维变性、硬化、肝细胞癌、心血管疾病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、外周血管疾病、高血压、内皮功能障碍、受损的血管顺应性、充血心力衰竭、心肌梗塞、中风、出血性中风、缺血性中风、创伤性脑损伤、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、骨质疏松症、帕金森病、左心室肥大、外周动脉疾病、黄斑变性、白内障、肾小球硬化、慢性肾衰竭、代谢综合征、综合征 XI、经前综合征、心绞痛、血栓症、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、血管再狭窄、葡萄糖代谢不良、受损的空腹血糖病况、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织异常、牛皮癣、足部溃疡、溃疡性结肠炎、高 apoB 脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知功能受损、炎症肠病、短肠征、克隆病、结肠炎、肠易激综合征、多囊性卵巢综合征。

11. 根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述代谢性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或转移性疾病选自 T1D、T2DM、糖尿病前期、特发性 T1D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、肝脏胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、肥胖症、进食障碍、使用其它药剂导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常症、高胰岛素血症。