

## 说明书

发明名称: 作为葡萄糖激酶激活剂的吡咯烷酮衍生物的固体形式

[0001] 本发明主张如下优先权:

[0002] CN202310245157.X, 申请日: 2023年03月13日。

### 发明领域

[0003] 本发明属于医药技术领域, 具体涉及作为葡萄糖激酶激活剂(Glucokinase Activator, GKA)的吡咯烷酮衍生物的固体形式, 尤其涉及(R)-3-(3-((S)-2-(4-(2-氯苯氧基)-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-4-甲基戊酰氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙基烟酸酯(化合物A)的游离态或其药学上可接受盐的晶型, 其药物组合物和制备方法, 以及所述晶型和药物组合物在制备用于治疗糖尿病及相关症状中的用途。

### 背景技术

[0004] 糖尿病已成为世界范围的普遍性疾病。根据中华医学会糖尿病学分会(CDS)第二十四次全国学术会议数据, 中国糖尿病患者全球最多, 成人糖尿病患者人数约1.298亿。糖尿病中, 2型糖尿病即非胰岛素依赖型糖尿病(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)占糖尿病患者的90%以上。2型糖尿病, 是一种由于胰岛素分泌障碍和胰岛素抵抗引起的人体血糖稳态平衡失调而导致的高血糖慢性代谢功能紊乱性疾病。

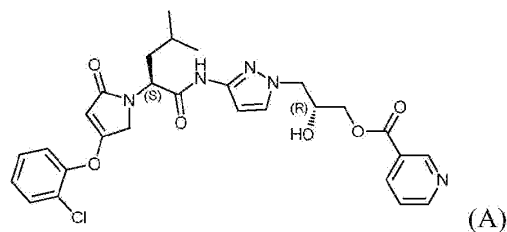
[0005] 葡萄糖激酶(Glucokinase, GK)在稳定人体血糖平衡中起着核心作用。GK作为血糖稳态中的葡萄糖传感器感应血糖变化, 调控信使控糖激素、胰岛素、胰高糖素以及GLP-1的分泌, 构成人体血糖稳态调控的传感系统。GK主要分布在肝脏中, 在肝脏中, 它根据血糖升高迅速将葡萄糖转化为肝糖原, 以进行储存, 同时降低血液中的葡萄糖水平。控糖激素控制的葡萄糖摄取时葡萄糖储备和空腹时葡萄糖供给, 构成人体血糖稳态调控。

[0006] 当葡萄糖激酶(GK)功能和表达受损, 传感器功能失调, 造成控糖激素早相分泌失调, 影响葡萄糖的摄取和输出, 造成餐后高血糖、餐前低血糖。控糖激素信

号指令异常，造成葡萄糖摄取和输出操作执行系统中关键蛋白的功能和表达异常，形成异常状态运行，形成2型糖尿病。

[0007] 葡萄糖激酶激活剂是针对GK这一靶点的特征进行开发的，其能够通过提高 $\alpha$ 细胞、 $\beta$ 细胞和L细胞对葡萄糖浓度变化的敏感性；改善葡萄糖调控的胰岛素、胰高血糖素和GLP-1的分泌功能。

[0008] 化合物A是本申请人开发的一种新的葡萄糖激酶激活剂，其化学名称为(R)-3-(3-((S)-2-(4-(2-氯苯氧基)-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-4-甲基戊酰氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙基烟酸酯(化合物A)，化学式为 $C_{28}H_{30}ClN_5O_6$ ，化学结构如下：



[0009] 化合物A为HMS5552的衍生物，可以在体内(尤其在小肠内)有效地转化(例如经历酶和/或化学转化)为HMS5552，从而被吸收后进入循环系统，从而实现治疗或预防某些代谢综合征疾病的目的。优选地，本发明化合物具有在胃液中稳定，并且可以在肠道、小肠细胞内有效地转化为HMS5552的特点。

[0010] 因此，本领域需要开发化合物A的游离态和盐型的固体形式(尤其是晶型)，以便满足药物制备、储藏和使用过程中对活性、药物稳定性、生物利用度等药物特性上的要求。

[0011] 发明概述

[0012] 在一方面，本发明提供了化合物A的游离态晶型。

[0013] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物A的游离态晶型A。

[0014] 在另一方面，本发明提供了化合物A的盐的晶型。在一个实施方案中，本发明提供了化合物A的无机酸盐的晶型；在另一个实施方案中，本发明提供了化合物A的有机酸盐的晶型。

- [0015] 在一个具体实施方案中，本发明提供了化合物A的盐酸盐晶型A；在另一个具体实施方案中，本发明提供了化合物A的盐酸盐晶型B；在另一个具体实施方案中，本发明提供了化合物A的盐酸盐晶型C。
- [0016] 在另一个具体实施方案中，本发明提供了化合物A的马来酸盐晶型A；在另一个具体实施方案中，本发明提供了化合物A的马来酸盐晶型B；在另一个具体实施方案中，本发明提供了化合物A的萘二磺酸盐晶型A；在另一个具体实施方案中，本发明提供了化合物A的草酸盐晶型A；在另一个具体实施方案中，本发明提供了化合物A的氢溴酸盐晶型A；在另一个具体实施方案中，本发明提供了化合物A的氢溴酸盐晶型B。
- [0017] 在另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含本发明所述的晶型和一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [0018] 在另一方面，本发明提供了本发明所述的晶型在制备用于治疗 and/或预防一种或多种选自以下疾病的药物中的用途：I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、胰岛素抵抗和代谢综合征。
- [0019] 在另一方面，本发明提供了本发明所述的晶型，其用于治疗 and/或预防一种或多种选自以下疾病：I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、胰岛素抵抗和代谢综合征。
- [0020] 在另一方面，本发明提供了一种在受试者中治疗 and/或预防疾病的方法，包括向所述受试者给药本发明所述的晶型，其中所述疾病选自以下一种或多种：I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、胰岛素抵抗和代谢综合征。
- [0021] 在另一方面，本发明提供了本发明所述的晶型或所述的药物组合物在制备用于治愈糖尿病、引起糖尿病缓解和/或消退糖尿病的药物中的用途。
- [0022] 在另一方面，本发明提供了本发明所述的晶型或所述的药物组合物，其用于治愈糖尿病、引起糖尿病缓解和/或消退糖尿病。

[0023] 在另一方面，本发明提供了一种在受试者中治愈糖尿病、引起糖尿病缓解和/或消退糖尿病的方法，包括向所述受试者给药本发明所述的晶型，或所述的药物组合物。

## 附图说明

[0024] 图1是起始原料样品的XRPD图。

[0025] 图2是起始原料样品的TGA/mDSC图。

[0026] 图3是化合物A与HMS5552在人工模拟胃液中的保留率/生成率-孵育时间对比图。

[0027] 图4是化合物A与HMS5552在人工模拟肠液中的保留率/生成率-孵育时间对比图。

[0028] 图5是HMS5552和化合物A在C57BL/6J小鼠中OGTT血糖-时间曲线和AUC<sub>0-120min</sub>对比图。图中，相比于溶媒对照组，★表示P<0.05，★★表示P<0.01；相比于HMS5552对应的剂量组，#表示P<0.05，##表示P<0.01。

[0029] 图6是HMS5552和化合物A在C57BL/6J小鼠中胰岛素水平(0min和15min)的对比图。图中，相比于溶媒对照组，★表示P<0.05，★★表示P<0.01；相比于HMS5552对应的剂量组，#表示P<0.05，##表示P<0.01。

[0030] 图7是游离态晶型A的XRPD图。

[0031] 图8是游离态晶型A的TGA/DSC图。

[0032] 图9是盐酸盐晶型A的XRPD图。

[0033] 图10是盐酸盐晶型A的TGA/DSC图。

[0034] 图11是马来酸盐晶型A的XRPD图。

[0035] 图12是马来酸盐晶型B的XRPD图。

[0036] 图13是马来酸盐晶型B的TGA/DSC图。

[0037] 图14是萘二磺酸盐晶型A的XRPD图。

[0038] 图15是萘二磺酸盐晶型A的TGA/DSC图。

[0039] 图16是草酸盐晶型A的XRPD图。

[0040] 图17是草酸盐晶型A的TGA/DSC图。

[0041] 图18是氢溴酸盐晶型A的XRPD图。

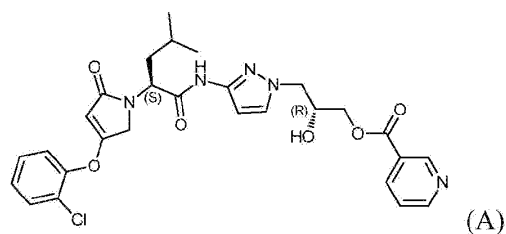
- [0042] 图19是氢溴酸盐晶型B的XRPD图。
- [0043] 图20是氢溴酸盐晶型B的TGA/DSC图。
- [0044] 图21是溶液结晶制备游离态晶型A的XRPD叠图。
- [0045] 图22是盐酸盐晶型B的XRPD图。
- [0046] 图23是盐酸盐晶型B的TGA/DSC图。
- [0047] 图24是盐酸盐晶型C的XRPD图。
- [0048] 图25是盐酸盐晶型C的TGA/DSC图。
- [0049] 图26和27是游离态晶型A和盐酸盐晶型B的DVS试验。
- [0050] 图28和29是游离态晶型A在不同pH及生物相关介质中的溶解稳定性试验前后的XRPD对比图。
- [0051] 图30–33是游离态晶型A在强制降解稳定性测试前后的XRPD对比图。
- [0052] 发明详述
- [0053] 定义
- [0054] 除非另有说明，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解相同的含义，但如有冲突，则以本说明书中的定义为准。
- [0055] 如说明书和权利要求书中所用，单数形式“一”、“一个”和“该(所述)”包括复数形式，除非上下文另有明确说明。
- [0056] 在说明书和权利要求书中使用的所有数值或表述在所有情形中均应理解被“约”修饰。术语“约”当指数量或数值范围时，意思是所指数量或者数值范围是试验变异性内(或统计学实验误差内)的近似值，因此该数量或者数值范围可以在所述数量或数值范围的例如 $\pm 10\%$ 、优选 $\pm 5\%$ 之间变化。
- [0057] 如本文所使用的，术语“基本上”是指考虑特定方法典型的可变性以及测量数值的标准误差。例如，关于X射线粉末衍射峰的位置，术语“基本上”是指考虑峰位置和强度的典型的可变性。本领域技术人员将认识到，峰位置( $2\theta$ )将显示出一些可变性，通常高达 $\pm 0.2^\circ$ 。此外，本领域技术人员将认识到，相对峰强度将显示设备间的可变性以及由于结晶度、优选取向、测试的样品表面以及本领域技术人员已知的其它因素而导致的可变性。类似地，差示扫描量热分析(Differential Scanning Calarmeutry,DSC)和热解重量分析(Thermogravimetric

Analysis, TGA)等测试也会因为设备间的可变性以及由于结晶度、优选取向、测试的样品表面以及本领域技术人员已知的其它因素而导致的可变性。通常DSC的误差范围为 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，优选 $\pm 4^{\circ}\text{C}$ ，优选 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ ，优选 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，优选 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，更优选 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ；TGA的误差范围为 $\pm 2.5\%$ ，优选 $\pm 2\%$ ，优选 $\pm 1.5\%$ ，优选 $\pm 1\%$ ，更优选 $\pm 0.5\%$ 。

- [0058] 本文使用的术语“结晶”和“晶型”是指具有规则重复排列的分子所构成的固体。结晶形式可以在热力学稳定性、物理参数、X射线结构和制备过程方面不同。
- [0059] 术语“无定型”是指分子无序排列所构成的固体。
- [0060] 本文使用的术语“溶剂合物”是指在晶格中具有通过非共价分子间结合的化学剂量或非化学剂量量的溶剂(如水、甲醇、乙酸乙酯等或者它们的混合物)的晶体形式。术语“水合物”是指其中溶剂为水的溶剂合物。
- [0061] 本文使用的术语“无水”是指含有如通过标准方法如卡尔-费歇尔(Karl Fisher analysis)所测定的小于约1%(w/w)吸附水分的结晶形式。
- [0062] 本说明书和权利要求中使用的“和/或”，应当理解为相关联的组分“二者择一或二者”，即组分在一些情况中联合存在而在另一些情况中分开存在。多个用“和/或”列出的组分应当以同样的方式理解，即“一种或多种”相关联的组分。除了“和/或”从句具体确定的组分，其它组分可任选地存在，无论与那些具体确定的组分相关还是不相关。因此，作为非限制性实例，提及“A和/或B”，当用于连接开放式结尾的文字如“包括”，在一个实施方案中，可仅指A(任选地包括除B外的组分)；在另一实施方案，可仅指B(任选地包括除A外的组分)；在再一实施方案中，指A和B(任选的包括其它组分)等。
- [0063] “可药用”或“药学上可接受”是指并非在生物学上或其它方面实质上不希望的物质，即，可将所述物质给药于个体，而不会导致任何不希望的生物作用或不会以有害的方式与包含这种物质的组合物的任何其它组分相互作用。
- [0064] 术语“可药用盐”是指不会对生物体造成显著刺激且保留化合物的生物学活性和性质的盐。

- [0065] 术语“可药用载体”是指不会对生物体造成显著刺激且不会消除所给予的化合物的生物学活性和性质的非活性成分。在本文中，“载体”和“赋形剂”具有相同含义。
- [0066] 术语“治疗有效量”是指足以提供希望的生物结果的试剂的量。该结果可为疾病的征兆、症状或原因的减少和/或减轻，或任何其它希望的生物系统的变化。例如，治疗用途的“治疗有效量”是指包含作为本发明活性成分的化合物的临床上显著减少疾病所需要的组合物的量。在任何个案中，适当的“治疗有效量”可由本领域普通技术人员使用常规实验来测定。因此，表达方式“治疗有效量”通常是指活性物质具有治疗效果时的量。
- [0067] 本申请使用的术语“治疗(treat)”与术语“预防(prevent)”、“减缓”同义，意在表示推迟疾病发展、防止疾病发展和/或降低将会发展或预期会发展的所述症状的严重性。因此，这些术语包括改善已有的疾病症状、预防另外的症状、改善或预防症状的潜在的代谢原因、抑制障碍或疾病，例如，阻止障碍或疾病的发展、减轻障碍或疾病、使障碍或疾病退行、减轻由疾病或障碍导致的病症，或使疾病或障碍的症状停止。
- [0068] 本申请使用的术语“受试者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人、非人灵长类如黑猩猩及其它猿类和猴类；农场动物如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟、鱼等。在本发明一个实施方案中，哺乳动物为人。术语“受试者”包括确诊患者，但所述“受试者”并不需要对医院、诊所或研究设备具有任何特殊的身份(如作为确诊的病人、研究参与者等)。
- [0069] 应当理解本文采用的术语用于描述具体实施方案的目的，而不意在进行限制。通过参考本发明的实施方案的以下详细描述和本文包括的实施例，可以更容易地理解本发明。此外，尽管在本发明的实践或试验中可以使用与本文描述的那些类似或等价的任何方法、装置和材料，但是下文描述了优选的方法、装置和材料。
- [0070] 化合物A及其晶型

[0071] 化合物, (R)-3-(3-((S)-2-(4-(2-氯苯氧基)-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-4-甲基戊酰氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙基烟酸酯, 在本文中称为化合物A, 或化合物A游离态, 具有下式:



[0072] 本发明涉及化合物A的结晶形式“化合物A晶型A”。在一些实施方案中, 这些化合物的晶型为无水合物。

[0073] 化合物A晶型A

[0074] 在一个实施方案中, 本发明提供了化合物A晶型A, 其为无水合物。

[0075] 在另一个实施方案中, 在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的晶型A的X射线粉末衍射图中, 至少包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰:  $8.5 \pm 0.2$ 、 $17.7 \pm 0.2$ 、 $18.0 \pm 0.2$ 和 $18.6 \pm 0.2$ 。在另一个实施方案中, 在所述X射线粉末衍射图中, 还包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰:  $10.1 \pm 0.2$ 、 $14.5 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 、 $20.6 \pm 0.2$ 、 $25.1 \pm 0.2$ 和 $25.7 \pm 0.2$ 。在另一个实施方案中, 在所述X射线粉末衍射图中, 还包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰:  $12.9 \pm 0.2$ 、 $15.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $23.2 \pm 0.2$ 和 $23.9 \pm 0.2$ 。在另一个实施方案中, 在所述X射线粉末衍射图中, 还包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰:  $11.2 \pm 0.2$ 、 $12.1 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $15.7 \pm 0.2$ 、 $19.6 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $28.6 \pm 0.2$ 和 $30.0 \pm 0.2$ 。

[0076] 在另一个实施方案中, 所述X射线粉末衍射图具有以下的特征峰:

| 角度 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ | 相对强度% |
|---------------------------------------------|-------|
| 8.54                                        | 97.6  |
| 10.05                                       | 36.1  |
| 11.23                                       | 13.8  |
| 12.10                                       | 20.5  |
| 12.91                                       | 25.9  |
| 14.19                                       | 28.0  |
| 14.48                                       | 36.3  |
| 15.25                                       | 21.7  |
| 15.67                                       | 7.4   |
| 17.72                                       | 97.9  |
| 18.02                                       | 100.0 |
| 18.55                                       | 78.1  |
| 19.55                                       | 12.9  |
| 20.17                                       | 37.3  |
| 20.60                                       | 45.3  |
| 21.24                                       | 5.8   |
| 22.01                                       | 25.1  |
| 23.16                                       | 19.0  |
| 23.94                                       | 21.6  |
| 25.09                                       | 30.8  |

|       |      |
|-------|------|
| 25.74 | 33.7 |
| 28.62 | 9.2  |
| 29.98 | 6.6  |

[0077] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图包含在表18中的 $2\theta$ 值处的一个或多个峰。在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图基本上如图7所示。

[0078] 在另一个实施方案中，所述晶型A在差示扫描量热分析中在 $135.5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 具有吸热峰。

[0079] 在另一个实施方案中，所述晶型A在热解重量分析中，在 $150^{\circ}\text{C}$ 时失重为 $1.36 \pm 0.5\%$ 。

[0080] 化合物A的盐及其晶型

[0081] 本发明涉及化合物A的多种盐，例如盐酸盐、马来酸盐、萘二磺酸盐、草酸盐和氢溴酸盐。

[0082] 本发明还涉及化合物A的多种盐的晶型，如“化合物A盐酸盐晶型A”、“化合物A盐酸盐晶型B”、“化合物A盐酸盐晶型C”、“化合物A马来酸盐晶型

A”、“化合物A马来酸盐晶型B”、“化合物A萘二磺酸盐晶型A”、“化合物A草酸盐晶型A”、“化合物A氢溴酸盐晶型A”和“化合物A氢溴酸盐晶型B”。

- [0083] 化合物A盐酸盐晶型A
- [0084] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物A盐酸盐晶型A。在另一个实施方案中，盐酸盐晶型A是无水合物。
- [0085] 在另一个实施方案中，在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的盐酸盐晶型A的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $4.1 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 和 $18.5 \pm 0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $8.1 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $22.1 \pm 0.2$ 和 $22.9 \pm 0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $12.2 \pm 0.2$ 、 $17.9 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 和 $24.9 \pm 0.2$ 。
- [0086] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图具有以下的特征峰：

| 角度 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ | 相对强度% |
|---------------------------------------------|-------|
| 4.06                                        | 86.1  |
| 8.11                                        | 30.3  |
| 10.61                                       | 36.7  |
| 11.89                                       | 39.2  |
| 12.18                                       | 23.0  |
| 15.27                                       | 66.8  |
| 15.66                                       | 19.5  |
| 16.28                                       | 12.1  |

|       |       |
|-------|-------|
| 16.68 | 20.0  |
| 17.89 | 29.9  |
| 18.45 | 100.0 |
| 19.45 | 12.6  |
| 20.41 | 15.7  |
| 21.51 | 23.7  |
| 22.14 | 32.6  |
| 22.94 | 32.0  |
| 23.75 | 5.8   |
| 24.94 | 26.0  |
| 26.89 | 21.1  |
| 27.53 | 11.9  |
| 28.23 | 9.8   |
| 30.64 | 6.5   |

- [0087] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图包含在表21中的 $2\theta$  值处的一个或多个峰。在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图基本上如图9所示。
- [0088] 在另一个实施方案中，所述盐酸盐晶型A在差示扫描量热分析中在 $125.9 \pm 2^\circ\text{C}$  和 $177.8 \pm 2^\circ\text{C}$  具有吸热峰。
- [0089] 在另一个实施方案中，所述盐酸盐晶型A在热解重量分析中，在 $150^\circ\text{C}$  时失重为  $4.91 \pm 0.5\%$ 。
- [0090] 化合物A盐酸盐晶型B
- [0091] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物A盐酸盐晶型B。在另一个实施方案中，盐酸盐晶型B是无水合物。
- [0092] 在另一个实施方案中，在使用 $\text{CuK}\alpha$  辐射得到的盐酸盐晶型B的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $2\theta$  表示的特征峰： $4.5 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$  和  $21.4 \pm 0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$  表示的特征峰： $11.1 \pm 0.2$  和  $21.7 \pm 0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$  表示的特征峰： $8.7 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.4 \pm 0.2$ 、 $15.1 \pm 0.2$  和  $23.2 \pm 0.2$ 。
- [0093] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图具有以下特征峰：

| 角度 °2θ±0.2 °2θ | 相对强度% |
|----------------|-------|
| 4.46           | 66.9  |
| 8.73           | 26.1  |
| 11.09          | 38.6  |
| 13.66          | 21.8  |
| 14.35          | 27.7  |
| 15.07          | 28.4  |
| 16.46          | 19.0  |

|       |       |
|-------|-------|
| 17.44 | 18.9  |
| 18.13 | 70.4  |
| 18.83 | 17.6  |
| 21.35 | 100.0 |
| 21.67 | 44.8  |
| 22.19 | 14.1  |
| 23.17 | 21.4  |
| 24.36 | 13.4  |
| 25.43 | 7.4   |
| 25.96 | 14.7  |
| 26.78 | 13.9  |
| 27.47 | 11.4  |
| 28.37 | 10.4  |
| 29.50 | 6.5   |
| 30.36 | 5.8   |
| 31.35 | 8.7   |
| 32.34 | 7.2   |
| 34.95 | 6.7   |

- [0094] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图包含在表44中的2 θ 值处的一个或多个峰。在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图基本上如图22所示。
- [0095] 在另一个实施方案中，所述盐酸盐晶型B在差示扫描量热分析中在123.1 ± 2℃、135.2 ± 2℃和187.5 ± 2℃具有吸热峰。
- [0096] 在另一个实施方案中，所述盐酸盐晶型B在热解重量分析中，在70℃时失重为1.32 ± 0.5%，在70–150℃时失重为5.32 ± 0.5%。
- [0097] 化合物A盐酸盐晶型C
- [0098] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物A盐酸盐晶型C。在另一个实施方案中，盐酸盐晶型C是无水合物。

[0099] 在另一个实施方案中，在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的盐酸盐晶型C的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $8.2\pm0.2$ 、 $10.6\pm0.2$ 、 $13.4\pm0.2$ 和 $20.2\pm0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $16.8\pm0.2$ 和 $17.7\pm0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $4.1\pm0.2$ 、 $8.8\pm0.2$ 和 $12.2\pm0.2$ 。

[0100] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图具有以下特征峰：

| 角度 $2\theta\pm0.2^\circ 2\theta$ | 相对强度% |
|----------------------------------|-------|
| 4.11                             | 24.8  |
| 8.16                             | 78.6  |
| 8.78                             | 28.8  |

|       |       |
|-------|-------|
| 10.61 | 100.0 |
| 12.24 | 32.4  |
| 12.52 | 17.6  |
| 13.41 | 71.0  |
| 15.05 | 16.2  |
| 16.78 | 48.8  |
| 17.72 | 57.7  |
| 19.06 | 8.8   |
| 20.22 | 60.2  |
| 21.52 | 18.1  |
| 24.64 | 19.7  |
| 26.66 | 20.6  |
| 27.73 | 21.7  |

。

[0101] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图包含在表45中的 $2\theta$ 值处的一个或多个峰。在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图基本上如图24所示。

[0102] 在另一个实施方案中，所述盐酸盐晶型C在差示扫描量热分析中在 $60.7\pm2^\circ\text{C}$ 、 $114.4\pm2^\circ\text{C}$ 和 $182.4\pm2^\circ\text{C}$ 具有吸热峰。

[0103] 在另一个实施方案中，所述盐酸盐晶型C在热解重量分析中，在 $80^\circ\text{C}$ 时失重为 $5.53\pm0.5\%$ ，在 $80\text{--}150^\circ\text{C}$ 时失重为 $6.72\pm0.5\%$ 。

[0104] 化合物A马来酸盐晶型A

- [0105] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物A马来酸盐晶型A。在另一个实施方案中，马来酸盐晶型A是无水合物。
- [0106] 在另一个实施方案中，在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的马来酸盐晶型A的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $6.0\pm 0.2$ 和 $18.4\pm 0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $10.4\pm 0.2$ 、 $15.9\pm 0.2$ 和 $17.4\pm 0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $6.9\pm 0.2$ 、 $12.0\pm 0.2$ 、 $21.2\pm 0.2$ 和 $21.8\pm 0.2$ 。
- [0107] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图具有以下特征峰：

| 角度 $^{\circ}2\theta\pm 0.2^{\circ}2\theta$ | 相对强度% |
|--------------------------------------------|-------|
| 6.01                                       | 100.0 |
| 6.92                                       | 12.6  |
| 10.41                                      | 18.6  |
| 12.01                                      | 12.2  |
| 15.93                                      | 17.4  |
| 17.38                                      | 30.8  |
| 18.42                                      | 57.6  |
| 19.46                                      | 8.1   |

|       |      |
|-------|------|
| 21.21 | 12.1 |
| 21.76 | 14.4 |
| 22.93 | 5.1  |

- [0108] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图包含在表22中的 $2\theta$ 值处的一个或多个峰。在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图基本上如图11所示。
- [0109] 化合物A马来酸盐晶型B
- [0110] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物A马来酸盐晶型B。在另一个实施方案中，马来酸盐晶型B是无水合物。
- [0111] 在另一个实施方案中，在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的马来酸盐晶型B的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $4.1\pm 0.2$ 、 $8.1\pm 0.2$ 、 $16.7\pm 0.2$ 和 $20.2\pm 0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $17.5\pm 0.2$ 和 $21.3\pm 0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述

X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $16.2\pm0.2$ 、 $20.4\pm0.2$ 、 $22.4\pm0.2$ 、 $24.1\pm0.2$ 、 $24.6\pm0.2$ 和 $26.5\pm0.2$ 。

[0112] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图具有以下特征峰：

| 角度 $2\theta\pm0.2^\circ 2\theta$ | 相对强度% |
|----------------------------------|-------|
| 4.08                             | 79.3  |
| 8.13                             | 94.1  |
| 10.50                            | 21.5  |
| 12.20                            | 27.7  |
| 13.31                            | 13.4  |
| 15.01                            | 21.4  |
| 16.24                            | 31.0  |
| 16.68                            | 72.3  |
| 17.54                            | 60.1  |
| 18.37                            | 12.5  |
| 20.17                            | 100.0 |
| 20.41                            | 34.0  |
| 21.34                            | 67.4  |
| 22.40                            | 34.6  |
| 22.69                            | 26.7  |
| 23.16                            | 13.7  |
| 24.14                            | 49.6  |
| 24.56                            | 30.9  |
| 25.97                            | 21.7  |
| 26.55                            | 34.4  |
| 27.59                            | 20.4  |
| 29.90                            | 15.4  |

[0113] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图包含在表23中的 $2\theta$ 值处的一个或多个峰。在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图基本上如图12所示。

[0114] 在另一个实施方案中，所述马来酸盐晶型B在差示扫描量热分析中在 $85.6\pm2^\circ\text{C}$ 具有吸热峰。

[0115] 在另一个实施方案中，所述马来酸盐晶型B在热解重量分析中，在 $120^\circ\text{C}$ 时失重为 $12.02\pm0.5\%$ 。

[0116] 化合物A萘二磺酸盐晶型A

[0117] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物A萘二磺酸盐晶型A。在另一个实施方案中，萘二磺酸盐晶型A是无水合物。

[0118] 在另一个实施方案中，在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的萘二磺酸盐晶型A的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $4.0 \pm 0.2$ 和 $13.7 \pm 0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $10.3 \pm 0.2$ 、 $15.5 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 和 $22.3 \pm 0.2$ 。

[0119] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图具有以下特征峰：

| 角度 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ | 相对强度% |
|---------------------------------------------|-------|
| 4.03                                        | 100.0 |
| 10.28                                       | 31.9  |
| 11.96                                       | 12.6  |
| 13.68                                       | 67.6  |
| 15.49                                       | 28.7  |
| 20.96                                       | 22.4  |
| 22.27                                       | 28.0  |
| 26.22                                       | 15.1  |

[0120] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图包含在表24中的 $2\theta$ 值处的一个或多个峰。在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图基本上如图14所示。

[0121] 在另一个实施方案中，所述萘二磺酸盐晶型A在差示扫描量热分析中在 $119.2 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $207.9 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 具有吸热峰。

[0122] 在另一个实施方案中，所述萘二磺酸盐晶型A在热解重量分析中，在 $150^{\circ}\text{C}$ 时失重为 $5.97 \pm 0.5\%$ 。

[0123] 化合物A草酸盐晶型A

[0124] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物A草酸盐晶型A。在另一个实施方案中，草酸盐晶型A是无水合物。

[0125] 在另一个实施方案中，在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的草酸盐晶型A的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $5.0 \pm 0.2$ 和 $15.0 \pm 0.2$ 。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $7.4 \pm 0.2$ 、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $19.3 \pm 0.2$ 、 $20.1 \pm 0.2$ 、 $25.2 \pm 0.2$ 和 $26.0 \pm 0.2$ 。

[0126] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图具有以下特征峰：

| 角度 °2θ±0.2 °2θ | 相对强度% |
|----------------|-------|
| 5.00           | 100.0 |
| 7.37           | 35.6  |
| 15.05          | 60.5  |
| 16.52          | 41.7  |
| 17.39          | 12.7  |
| 18.63          | 8.7   |
| 19.31          | 27.4  |
| 20.10          | 28.4  |
| 20.68          | 13.3  |
| 22.72          | 14.7  |
| 25.21          | 25.8  |
| 26.02          | 21.2  |

- [0127] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图包含在表25中的2 θ 值处的一个或多个峰。在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图基本上如图16所示。
- [0128] 在另一个实施方案中，所述草酸盐晶型A在差示扫描量热分析中在131.4 ± 2℃和192.8 ± 2℃具有吸热峰。
- [0129] 在另一个实施方案中，所述草酸盐晶型A在热解重量分析中，在150℃时失重为3.91 ± 0.5 %。
- [0130] 化合物A氢溴酸盐晶型A
- [0131] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物A氢溴酸盐晶型A。在另一个实施方案中，氢溴酸盐晶型A是无水合物。
- [0132] 在另一个实施方案中，在使用CuK<sub>α</sub>辐射得到的氢溴酸盐晶型A的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下° 2 θ 表示的特征峰：4.3 ± 0.2和8.3 ± 0.2。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下° 2 θ 表示的特征峰：12.4 ± 0.2、17.5 ± 0.2、17.9 ± 0.2、20.5 ± 0.2和21.3 ± 0.2。
- [0133] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图具有以下的特征峰：

| 角度 °2θ±0.2 °2θ | 相对强度% |
|----------------|-------|
| 4.26           | 42.7  |
| 8.29           | 100.0 |
| 10.63          | 5.4   |
| 12.42          | 29.3  |
| 14.81          | 19.3  |
| 16.53          | 11.4  |
| 16.86          | 19.9  |
| 17.53          | 26.9  |
| 17.90          | 22.6  |
| 20.50          | 32.3  |
| 21.31          | 35.0  |
| 22.52          | 9.6   |
| 22.96          | 9.1   |
| 24.60          | 9.8   |
| 24.96          | 12.8  |

- [0134] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图包含在表26中的2 θ 值处的一个或多个峰。在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图基本上如图18所示。
- [0135] 化合物A氢溴酸盐晶型B
- [0136] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物A氢溴酸盐晶型B。在另一个实施方案中，氢溴酸盐晶型B是无水合物。
- [0137] 在另一个实施方案中，在使用CuK<sub>α</sub>辐射得到的氢溴酸盐晶型B的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下° 2 θ 表示的特征峰：4.1 ± 0.2、8.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、18.4 ± 0.2和24.4 ± 0.2。在另一个实施方案中，在所述X射线粉末衍射图中，还包括位于以下° 2 θ 表示的特征峰：17.8 ± 0.2、20.3 ± 0.2、21.3 ± 0.2、22.0 ± 0.2和22.8 ± 0.2。
- [0138] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图具有以下的特征峰：

| 角度 °2θ±0.2 °2θ | 相对强度% |
|----------------|-------|
| 4.05           | 100.0 |
| 8.10           | 69.4  |
| 10.57          | 17.3  |
| 12.14          | 19.9  |
| 12.74          | 16.7  |
| 13.54          | 14.6  |
| 15.05          | 74.2  |
| 15.43          | 18.4  |
| 16.23          | 19.8  |
| 17.84          | 27.2  |
| 18.45          | 82.8  |
| 19.27          | 12.0  |

|       |      |
|-------|------|
| 20.35 | 37.7 |
| 21.33 | 24.5 |
| 22.02 | 33.6 |
| 22.77 | 32.0 |
| 23.65 | 12.8 |
| 24.44 | 55.0 |
| 26.84 | 14.5 |
| 30.65 | 12.9 |

- [0139] 在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图包含在表27中的2 θ 值处的一个或多个峰。在另一个实施方案中，所述X射线粉末衍射图基本上如图19所示。
- [0140] 在另一个实施方案中，所述氢溴酸盐晶型B在差示扫描量热分析中在101.6 ± 2℃和113.3 ± 2℃具有吸热峰。
- [0141] 在另一个实施方案中，所述氢溴酸盐晶型B在热解重量分析中，在90℃时失重为4.59 ± 0.5 %。
- [0142] 药物组合和/或药物组合物
- [0143] 本发明的晶型可单独使用或与其他治疗剂组合使用，以治疗各种病况或疾病。本发明的晶型及其他治疗剂可同时给药(在同一剂型中或在分开剂型中)或依序给药。
- [0144] 在一个实施方案中，与本发明的晶型组合的其他治疗剂为降血糖药物。

- [0145] 在另一实施方案中，提供了一种药物组合物，包括本发明的晶型；和任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [0146] 治疗和/或预防疾病的用途
- [0147] 本发明又一个实施方案涉及本发明的晶型或其药物组合物在制备药物中的用途。具体而言：
- [0148] 本发明的具体实施方案涉及使用本发明的晶型或其药物组合物在制备治疗和/或预防下列疾病及医学病症，尤其是一种或多种选自选自I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、胰岛素抵抗和代谢综合征的药物中的用途。
- [0149] 本发明的又一具体实施方案涉及使用本发明的晶型或其药物组合物在制备用于治愈糖尿病、引起糖尿病缓解或消退糖尿病的药物中的用途。
- [0150] 治疗和/或预防疾病的方法
- [0151] 本发明又一个实施方案，涉及治疗和/或预防一种或多种选自I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、胰岛素抵抗和代谢综合征的疾病的方法，包括向受试者施用治疗有效量的本发明的晶型；或，向所述受试者施用治疗有效量的含有该晶型的药物组合、药物组合物。
- [0152] 本发明的治疗和/或预防糖尿病及其相关疾病的方法中：
- [0153] -预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍：I型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、高血压症、超重、肥胖症、胰岛素抵抗和代谢综合征；或
- [0154] -治愈糖尿病、引起糖尿病缓解或消退糖尿病；或
- [0155] -改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c；或
- [0156] -预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成2型糖尿病；或
- [0157] -预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍：糖尿病并发症，例如白内障及微血管及大血管疾病，例如肾病、视网膜

病变、神经病变、学习和记忆受损、神经变性或认知障碍、心血管或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉硬化、高血压、内皮功能障碍、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常及血管再狭窄；或

- [0158] -降低体重和/或身体脂肪、或预防体重和/或身体脂肪增加、或促进体重和/或身体脂肪的降低；或
- [0159] -预防、减缓、延迟或治疗胰腺 $\beta$ 细胞退化和/或胰腺 $\beta$ 细胞功能降低，和/或改善和/或恢复或保护胰腺 $\beta$ 细胞功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能；或
- [0160] -预防、减缓、延迟或治疗由肝脏或异位脂肪异常蓄积引起的疾病或病症；或
- [0161] -保持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗；或
- [0162] -预防移植后新发作的糖尿病(NODAT)和/或移植后的代谢综合征(PTMS)、减缓其进展、延迟或治疗这些病症；或
- [0163] -预防、延迟或减少NODAT和/或PTMS相关并发症，包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡；或
- [0164] -治疗高尿酸血症及高尿酸血症相关病症。
- [0165] 在本发明的一个优选方案中，所述疾病包括I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、胰岛素抵抗和代谢综合征。
- [0166] 根据另一个实施方案，本发明还提供了通过口服给药需要所述治疗的受试者治疗有效量的本发明的晶型或其药物组合物治疗II型糖尿病的方法。在一种实施方案中，需要所述治疗的受试者是人类。在另一实施方案中，药物组合物为片剂的形式。
- [0167] 根据另一个实施方案，本发明还提供了在向所述受试者施用治疗有效量的本发明的晶型；或，向所述受试者施用治疗有效量的含有所述晶型的药物组合物治疗的同时或相继，施用一种或多种其他组合药物治疗的方法。
- [0168] 本发明的式(A)化合物、药物组合物可以每日一次(QD)、每日两次(BID)或者每日三次(TID)给药。

实施例

- [0169] 本文所用的材料或试剂为可购买到的或由本领域通常已知的合成方法制备。
- [0170] 以下实施例进一步描述和说明了在本发明范围内的实施方案。但本发明并不局限于实施例，在本发明的技术基础上做出的若干修改和替换均属于本发明的保护范围。
- [0171] 以下实施例中，可采用表1所示缩写含义。
- [0172] 表1、缩写含义表

| 缩写          | 含义                                                                               |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| DMF         | N,N-二甲基甲酰胺                                                                       |
| HATU        | 2-(7-氯杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐                                               |
| HMS5552     | (S)-2-(4-(2-氯苯氧基)-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-N-(1-((R)-2,3-二羟基丙基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲基戊酰胺 |
| MeOH        | 甲醇                                                                               |
| EtOH        | 乙醇                                                                               |
| IPA         | 异丙醇                                                                              |
| Acetone     | 丙酮                                                                               |
| MIBK        | 甲基异丁基酮                                                                           |
| EtOAc       | 乙酸乙酯                                                                             |
| IPAc        | 乙酸异丙酯                                                                            |
| MTBE        | 甲基叔丁基醚                                                                           |
| THF         | 四氢呋喃                                                                             |
| 2-MeTHF     | 2-甲基四氢呋喃                                                                         |
| Cyclohexane | 环己烷                                                                              |

|                   |             |
|-------------------|-------------|
| 1,4-Dioxane       | 1,4-二氧六环    |
| ACN               | 乙腈          |
| DCM               | 二氯甲烷        |
| CHCl <sub>3</sub> | 三氯甲烷        |
| Toluene           | 甲苯          |
| n-Heptane         | 正庚烷         |
| DMSO              | 二甲基亚砷       |
| DMAc              | N,N-二甲基乙酰胺  |
| NMP               | N-甲基-2-吡咯烷酮 |
| H <sub>2</sub> O  | 水           |

- [0173] 晶型的一般鉴定方法
- [0174] 1、X射线粉末衍射(XRPD)
- [0175] 使用PANalytical生产的X射线粉末衍射分析仪，具体采集参数如下表所示。

|               |                                                                                                                 |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 型号            | 设定值                                                                                                             |
| X 射线          | Cu, K $\alpha$ ,<br>K $\alpha$ 1 (Å):1.540598, K $\alpha$ 2 (Å):1.544426<br>K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1 强度比: 0.50 |
| X 射线光管设定      | 45 kV, 40 mA                                                                                                    |
| 发散狭缝          | 1/8°                                                                                                            |
| 扫描模式          | 连续                                                                                                              |
| 扫描范围(°2Thcta) | 3-40                                                                                                            |
| 每步扫描时间(s)     | 46.7                                                                                                            |
| 扫描步长(°2Theta) | 0.0263                                                                                                          |
| 测试时间          | 约 5 min                                                                                                         |

- [0176] 2、热重分析(TGA)、差热扫描量热(DCS)
- [0177] 使用TA 5500热重分析仪采集TGA，使用TA 2500差示扫描量热仪采集DCS，具体采集参数如下表所示。

|              |                  |              |
|--------------|------------------|--------------|
| 参数           | TGA              | DSC          |
| 方法           | 线性升温             | 线性升温         |
| 样品盘          | 铝盘，敞开            | 铝盘，压盖/不压盖    |
| 温度范围         | 室温-设置终点温度参考具体的图谱 | 25 °C-设置终点温度 |
| 扫描速率(°C/min) | 10               | 10           |
| 保护气体         | 氮气               | 氮气           |

- [0178] 3、调制差示扫描量热(mDSC)
- [0179] 使用TA 2500差示扫描量热仪采集mDSC，具体采集参数如下表所示。

|      |                  |
|------|------------------|
| 参数   | 设定值              |
| 测试模式 | 常规 mDSC          |
| 振幅   | 1.0 °C           |
| 调制周期 | 60 s             |
| 扫描速率 | 3.0 °C/min       |
| 保护气体 | 氮气， 50.00 mL/min |

- [0180] 4、液态氢谱核磁(Solution <sup>1</sup>H NMR)
- [0181] 液态氢谱核磁谱图在Bruker 400M核磁共振仪上采集，DMSO-d6作为溶剂。
- [0182] 5、超高效液相色谱/离子色谱(UPLC/IC)
- [0183] 试验中浓度测试是由Waters H-Class超高效液相色谱仪测试，离子的成盐摩尔比测试是由离子色谱测试，分析条件如下表。
- [0184] 超高效液相色谱测试条件

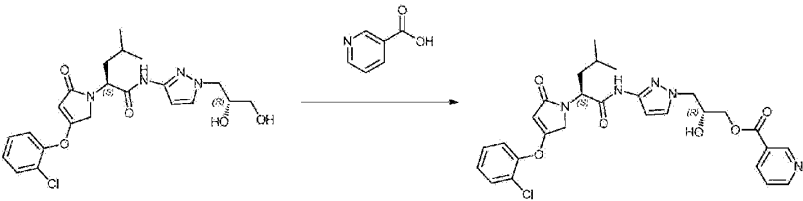
|       |                                   |
|-------|-----------------------------------|
| 液相色谱仪 | Waters H-Class, 具备 PDA 检测器        |
| 色谱柱   | Waters BEH C18, 50×2.1 mm, 1.7 μm |
| 流动相   | A: 0.1% TFA 的 H <sub>2</sub> O 溶液 |
|       | B: 0.1% TFA 的 ACN 溶液              |
|       | 时间(分钟)      %B                    |
|       | 0.0                10             |
|       | 3.0                90             |
|       | 4.0                90             |
| 运行时间  | 4.1                10             |
|       | 6.0                10             |
| 运行时间  | 6.0 min                           |
| 流动相流速 | 1.0 mL/min                        |
| 进样体积  | 2 μL                              |
| 检测波长  | UV at 254 nm                      |
| 柱温    | 40 °C                             |
| 进样器温度 | RT                                |
| 稀释剂   | ACN/H <sub>2</sub> O (1:1, v/v)   |

[0185]     离子色谱仪测试条件

|       |                                         |
|-------|-----------------------------------------|
| 离子色谱仪 | ThermoFisher ICS-1100                   |
| 色谱柱   | IonPac AS18 Analytical Column, 250*4 mm |
| 流动相   | 25 mM NaOH                              |
| 进样体积  | 25 μL                                   |
| 流速    | 1.0 mL/min                              |
| 温度    | 35 °C                                   |
| 柱温    | 35 °C                                   |

|      |        |
|------|--------|
| 电流   | 80 mA  |
| 运行时间 | 16 min |

[0186]     实施例1：化合物A的制备



[0187]     合成步骤：

[0188]     将1.73g(14.1mmol,1.3eq.)烟酸溶于DMF中，0℃下加入4.19g(32.4mmol,3.0eq.)二异丙基乙胺和5.34g HATU(14.0mmol,1.3eq.)，0℃下搅拌反应30分钟，然后分批加入5.0g(10.8mmol,1.0eq.)化合物HMS5552。室温下搅拌反应20h。加水淬灭反

应，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩，制备色谱纯化得3.3g化合物A(产率53.7%,粉棕色固体)。

- [0189] 对化合物A进行X射线粉末衍射和TGA/mDSC分析(热解重量分析/调制差示扫描量热分析)，发现其为无定形(图1)，TGA/mDSC结果(图2)显示样品加热至150℃时有6.06%的失重，其玻璃化转变温度为32.8℃(中间温度)。
- [0190] MS[M+H]<sup>+</sup>:568.11; <sup>1</sup>H-NMR(d<sup>6</sup>-DMSO,400MHz): δ 10.81(s,1H),9.16(s,1H),8.82-8.84(dJ=4.52,1H),8.32-8.34(dJ=8.00,1H),7.62-7.66(tJ=8.78,2H),7.57-7.60(dd,J1=7.88,J2=4.68,1H),7.52-7.54(dJ=8.04,1H),7.45-7.49(tJ=7.72,1H),7.35-7.39(tJ=7.62,1H),6.45(s,1H),5.40-5.60(br,1H),4.89-4.92(dd,J1=10.60,J2=4.72,1H),4.80(s,1H),4.60-4.64(dJ=18.44,1H),4.012-4.29(m,6H),1.68-1.80(m,1H),1.48-1.62(m,1H),1.32-1.50(m,1H),0.94-0.95(dJ=6.52,3H),0.90-0.92(dJ=6.52,3H)。
- [0191] 实施例2：化合物A在人工模拟胃液(SGF)中的稳定性实验
- [0192] 人工模拟胃液(SGF)的制备：取0.04g NaCl和0.064g胃蛋白酶，溶于0.14mL盐酸中，加水至20mL。供试溶液的pH约为1.20±0.05。
- [0193] 化合物A工作溶液的制备：将5 μL浓度30mM的化合物A储备溶液加入745 μL DMSO中，得到200 μM化合物A工作溶液。
- [0194] 1)取2 μL浓度200 μM化合物A工作溶液，加入到96孔深孔板中对应的T0、T60、T120、T360和T1440孔中(n=2)。
- [0195] 2)除T0外，分别取198 μL SGF溶液到前述各时间点(60、120、360和1440分钟)的样品孔中，使待测物终浓度为2 μM。该孵育体系中DMSO的终浓度为1%。
- [0196] 3)将样品在37℃、600rpm下孵育指定的时间。
- [0197] 4)将孵育相应时间点(60、120、360和1440分钟)的样品取出，立即与400 μL含200ng/mL内标甲苯磺丁脲的冰乙腈充分混合。
- [0198] 5)取出200 μL上清，并再次与400 μL含200ng/mL内标甲苯磺丁脲的冰乙腈充分混合。

- [0199] 6)T0样品的配制：取198 μ L SGF溶液到相应的孔中，与400 μ L含200ng/mL内标 甲苯磺丁脲的冰乙腈充分混合。然后取出200 μ L上清，并再次与400 μ L含200ng/mL内标甲苯磺丁脲的冰乙腈充分混合。
- [0200] 7)将所有样品在4℃、4000rpm下离心20分钟。
- [0201] 8)取出60 μ L上清与180 μ L超纯水充分混合，进行LC-MS/MS分析，测试供试 化合物和转化得到的化合物HMS5552浓度，并绘制保留率/生成率对孵育时间 图，以评价供试化合物在人工模拟胃液(SGF)中的稳定性。
- [0202] LC-MS/MS分析条件：
- [0203] LC:Shimadzu LC-30AD；
- [0204] MS:QTRAP 6500+；
- [0205] 自动进样器:CTC PAL；
- [0206] 流动相:A:0.1% 甲酸水溶液，B:0.1% 甲酸的乙腈溶液；
- [0207] 色谱柱:ACQUITY UPLC Protein BEH C4 300Å 2.1\*50mm Part No.186004495；
- [0208] 流速：600 μ L/min；
- [0209] 扫描模式：质谱多反应监测(MRM，multiple reaction monitoring,MRM)。
- [0210] 结果如表2、图3所示。
- [0211] 表2化合物A在人工模拟胃液中的稳定性数据

|       | 时间 (hr) | 化合物 A ( % ) | 母药 HMS5552 ( % ) |
|-------|---------|-------------|------------------|
| 化合物 A | 0       | 100.00      | 0.92             |
|       | 1       | 90.35       | 0.86             |
|       | 2       | 95.99       | 0.87             |
|       | 6       | 90.10       | 1.02             |
|       | 24      | 89.48       | 1.63             |

- [0212] 由表2和图3的结果可知，化合物A在人工模拟胃液中24小时保持良好的稳定 性，只有很少量的化合物A降解为母药HMS5552。
- [0213] 实施例3：化合物A在人工模拟肠液(SIF)中的稳定性实验
- [0214] 人工模拟肠液(SIF)的制备：取0.136g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>和0.2g胰酶，溶于水中，终体积为 20mL。供试溶液的pH约为6.80 ± 0.05。

- [0215] 化合物A工作溶液的制备：取10  $\mu$  L浓度10mM的化合物A储备溶液，加入490  $\mu$  L DMSO，得到200  $\mu$  M化合物A工作溶液。
- [0216] 1)取2  $\mu$  L浓度200  $\mu$  M工作溶液，加入到96孔深孔板中对应的T0、T60、T120、T360和T1440孔中(n=2)。
- [0217] 2)除T0外，分别取198  $\mu$  L SIF溶液到前述各时间点(60、120、360和1440分钟)的样品孔中，使待测物终浓度为2  $\mu$  M。该孵育体系中DMSO的终浓度为1%。
- [0218] 3)将样品在37℃、600rpm下孵育指定的时间。
- [0219] 4)将孵育相应时间点(60、120、360和1440分钟)的样品取出，立即与400  $\mu$  L含200ng/mL内标甲苯磺丁脲的冰乙腈充分混合。
- [0220] 5)取出200  $\mu$  L上清，并再次与400  $\mu$  L含200ng/mL内标甲苯磺丁脲的冰乙腈充分混合。
- [0221] 6)T0样品的配制：取198  $\mu$  L SIF溶液到相应的孔中，与400  $\mu$  L含200ng/mL内标甲苯磺丁脲的冰乙腈充分混合。然后取出200  $\mu$  L上清，并再次与400  $\mu$  L含200ng/mL内标甲苯磺丁脲的冰乙腈充分混合。
- [0222] 7)将所有样品在4℃、4000rpm下离心20分钟。
- [0223] 8)取出60  $\mu$  L上清与180  $\mu$  L超纯水充分混合，进行LC-MS/MS分析，测试化合物A和转化得到的化合物HMS5552浓度，并绘制保留率/生成率对孵育时间图，以评价化合物A在人工模拟肠液(SIF)中的稳定性。
- [0224] LC-MS/MS分析条件：
- [0225] LC:Shimadzu LC 30-AD；
- [0226] MS:API4000；
- [0227] 自动进样器:CTC PAL；
- [0228] 流动相:A:0.1%甲酸水溶液；B:0.1%甲酸的乙腈溶液；
- [0229] 色谱柱:ACQUITY UPLC BEH C18 1.7  $\mu$  m 2.1  $\times$  50mm Part No.186002350；
- [0230] 扫描模式：质谱多反应监测(MRM, multiple reaction monitoring,MRM)。
- [0231] 结果如表3和图4所示。
- [0232] 表3化合物A在人工模拟肠液中的稳定性数据

|       |         |           |                |
|-------|---------|-----------|----------------|
|       | 时间 (hr) | 化合物 A (%) | 母药 HMS5552 (%) |
| 化合物 A | 0       | 100.00    | 0.86           |
|       | 1       | 53.14     | 35.61          |
|       | 2       | 37.56     | 46.64          |
|       | 6       | 2.35      | 72.79          |
|       | 24      | 0.00      | 73.43          |

[0233] 由表3和图4的结果可知，化合物A在人工模拟肠液中出现明显降解，并且绝大部份转化为母药HMS5552。

[0234] 实施例4：化合物A在人肠S9模拟代谢实验

[0235] 磷酸盐缓冲溶液(PB)的制备：取73.21g的K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O(AR级)和10.78g的KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(AR级)，溶于超纯水中，终体积为4000mL，终浓度为100mM。使用H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/KOH调节pH，使最终溶液pH为7.40±0.10。

[0236] 化合物A工作溶液制备：取5 μL化合物A储备溶液(配制于DMSO中，浓度为10mM)，用995 μL乙腈稀释，得到溶于99%乙腈的浓度为50 μM的化合物A工作溶液。

[0237] 实验主要材料如表4所示，人肠S9(HIS9)溶液的制备组分参数如表5所示。

[0238] 表4实验主要材料

|                            |                                         |          |
|----------------------------|-----------------------------------------|----------|
| 材料                         | 型号                                      | 来源       |
| 人肠 S9 (HIS9)               | Cat. No.H0610.IS9(NP)<br>Lot No.1710039 | Xenotech |
| D-葡萄糖二酸-1,4-内酯<br>(100 mM) | S0375                                   | Sigma    |

[0239] 表5人肠S9溶液的制备组分参数

| 人肠 S9 混合物组分                | 体积 (μL) | 化合物 A 工作液浓度 | 终浓度      |
|----------------------------|---------|-------------|----------|
| HIS9 (4 mg-蛋白/mL)          | 675     | 1.0 mg/mL   | 0.5mg/mL |
| D-葡萄糖二酸-1,4-内酯<br>(100 mM) | 270     | 10 mM       | 5 mM     |
| 100 mM PB                  | 1755    | -           | -        |
| 总体积                        | 2700    | -           | -        |

[0240] 使用Apricot自动化移液工作站向所有反应板(空白、T0、T5、T15、T30、T45、T60)对应的孔中加入50 μL的人肠S9溶液。

[0241] 除了空白板，使用Apricot自动化工作站向所有96孔反应板(T0、T5、T15、T30、T45、T60)对应的孔中加入2 μL化合物A工作溶液。

- [0242] 使用Apricot自动化移液工作站，向各反应板(空白、T0、T5、T15、T30、T45、T60)对应的孔中加入48 μ L的磷酸盐缓冲溶液溶液，以启动反应。
- [0243] 各反应板在37℃下孵育，并开始计时。在对应的孵育结束时间到达后，使用Apricot自动化工作站，向各反应板对应的孔中加入300 μ L终止溶液(含200ng/mL内标甲苯磺丁脲的冰乙腈)，以终止反应。
- [0244] 封板，震荡10分钟，然后在4℃、4000rpm下离心20分钟。离心后，从每个反应板中取出100 μ L上清至对应的分析板中，并与300 μ L超纯水充分混合。
- [0245] 将各分析板密封，进行LC-MS/MS分析，测试化合物A和转化得到的化合物HMS5552的浓度，以评价化合物A在人肠S9中的代谢转化。
- [0246] LC-MS/MS分析条件：
- [0247] LC:Shimadzu LC 30-AD；
- [0248] MS:API4000；
- [0249] 自动进样器:CTC PAL；
- [0250] 流动相:A:0.1%甲酸水溶液；B:0.1%甲酸的乙腈溶液。
- [0251] 色谱柱:ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1 × 50mm Part No.186002350。
- [0252] 结果如表6所示。
- [0253] 表6化合物A的人肠S9模拟结果

|       | 时间<br>(min) | 人肠 S9       |                      |
|-------|-------------|-------------|----------------------|
|       |             | 化合物 A ( % ) | 母 药 HMS5552<br>( % ) |
| 化合物 A | 0           | 100         | 1.1                  |
|       | 5           | 0           | 80.0                 |
|       | 15          | 0           | 77.2                 |
|       | 30          | 0           | 79.8                 |
|       | 45          | 0           | 81.2                 |
|       | 60          | 0           | 90.5                 |

- [0254] 由表6的人肠S9模拟结果可知，化合物A在人肠S9中代谢良好，在5分钟即可完全代谢，转化为母药HMS5552。
- [0255] 实施例5：采用Caco-2细胞双向评估化合物A的渗透性的实验

- [0256] Caco-2细胞培养：将Caco-2细胞(购自美国典型培养物保藏中心，ATCC)接种于96孔培养板的聚乙烯膜(PET)上，接种浓度为 $1 \times 10^5$ 个细胞/ $\text{cm}^2$ 。每4天更换培养基，直到第21或28天汇合形成细胞单层。
- [0257] 转运体实验方法：实验中使用的转运体缓冲液为含10mM(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)(HEPES)的汉克氏(Hank's)平衡盐溶液(HBSS)，pH为 $7.40 \pm 0.05$ 。用纳多洛尔，美托洛尔和地高辛作为模型渗透物进行体外渗透性研究。待测化合物A为双向评估，测试浓度分别为2.00、10.0和30.0  $\mu\text{M}$  (n=2)。地高辛为双向评估，测试浓度为10.0  $\mu\text{M}$  (n=2)。纳多洛尔和美托洛尔为单向评估，测试浓度均为2.00  $\mu\text{M}$  (n=2)。该孵育体系中DMSO的终浓度调整至<1%。
- [0258] 具体步骤：
- [0259] 1)将培养板置于 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 、5%二氧化碳的湿度饱和的培养箱中孵育2小时，不需震荡。
- [0260] 2)孵育完成后，将所有样品与含有内标的乙腈混合后，于3200g下离心10分钟。
- [0261] 3)对于10.0  $\mu\text{M}$ 组和30.0  $\mu\text{M}$ 组的化合物A的T0和供给侧样品，用空白样本上清稀释10倍。
- [0262] 4)对于纳多洛尔和美托洛尔，取200  $\mu\text{L}$ 上清用600  $\mu\text{L}$ 超纯水稀释后，用于LC-MS/MS分析。
- [0263] 5)对于地高辛和测试化合物，取200  $\mu\text{L}$ 上清用200  $\mu\text{L}$ 超纯水稀释后，用于LC-MS/MS分析。
- [0264] 6)使用LC-MS/MS方法，用待测物与内标的峰面积比，定量测定起始溶液、供给侧溶液、接收侧溶液中的化合物A、母药HMS5552和对照化合物的浓度。
- [0265] 化合物渗透性实验结果如表7所示。
- [0266] 表7化合物A的渗透性实验结果

| 化合物 A 浓度( $\mu\text{M}$ ) | 平均表观渗透系数 $P_{\text{app}}$ ( $10^{-6} \text{ cm/s}$ ) |      | 外排比 | 平均回收率 (%) |      | 平均母药 HMS5552 转化率 (%) |     |
|---------------------------|------------------------------------------------------|------|-----|-----------|------|----------------------|-----|
|                           | A→B                                                  | B→A  |     | A→B       | B→A  | A→B                  | B→A |
| 2.00                      | 0.02977                                              | 11.9 | 401 | 52.9      | 87.1 | 26.5                 | 5.8 |
| 10.0                      | 0.03187                                              | 12.0 | 376 | 37.5      | 81.6 | 37.4                 | 5.6 |
| 30.0                      | 0.04322                                              | 11.9 | 276 | 37.6      | 82.2 | 26.8                 | 3.4 |

[0267] 表7的结果表明，化合物A从A侧到B侧的渗透性较低，而从B侧到A侧的渗透性高，提示化合物A很可能是外排转运蛋白的底物。

[0268] 实施例6：药代动力学研究

[0269] 2组SD雄性大鼠(HMS5552组和化合物A组各6只)，每组分成2小组(静脉推注组(IV)和灌胃组(PO))。分别单次静脉推注给予10mg/kg HMS5552或10mg/kg化合物A；或者单次灌胃给予30mg/kg HMS5552或30mg/kg化合物A。

[0270] 给药前和给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24h，通过颈静脉穿刺方式采集全血样品(约0.2mL)。所有血样立即转移至贴有标签的含4μL 0.5M K2-EDTA和10μL复合稳定剂的预冷商品化离心管中。样品离心前置置于湿冰中，并在采集后半小时内，4℃，3200g离心10分钟，吸取上清血浆，迅速置于干冰中，然后保存在-60℃或更低温度，用于LC-MS/MS分析。复合稳定剂的配方如表8所示：

[0271] 表8复合稳定剂配方

| 复合稳定剂组分           | 各组分储备液浓度 | 储备液溶媒 | 体积     | 各组分浓度  | 复合稳定剂与全血样品比例                              | 各组分终浓度 |
|-------------------|----------|-------|--------|--------|-------------------------------------------|--------|
| 柠檬酸               | 600 mM   | 水     | 0.5 mL | 150 mM | 1:20 (体积: 体积),<br>例如: 0.1mL 复合稳定剂+2 mL 全血 | 7.5 mM |
| 苯甲基磺酰氟<br>PMSF    | 400 mM   | DMSO  | 0.5 mL | 100 mM |                                           | 5 mM   |
| 氟化钠 NaF           | 400 mM   | 水     | 0.5 mL | 100 mM |                                           | 5 mM   |
| 二氯松<br>Dichlorvos | 400 mM   | 水     | 0.5 mL | 100 mM |                                           | 5 mM   |

[0272] 采用WinNonlin™ Version 6.3药动学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形法方法计算药动学参数，结果如表9所示。

[0273] 表9药代动力学研究结果

| 组别                                      | 第一组        |            | 第二组        |                     |            |              |
|-----------------------------------------|------------|------------|------------|---------------------|------------|--------------|
| 测试化合物                                   | HMS5552    |            | 化合物 A      |                     |            |              |
| 给药途径                                    | IV<br>(静脉) | PO<br>(口服) | IV<br>(静脉) | PO<br>(口服)          | IV<br>(静脉) | PO<br>(口服)   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                | /          | 2459       | /          | 0.973               | /          | 1346         |
| C <sub>max</sub> 比 (%，前药/母药)            | /          | /          | /          | 0.07                | /          | /            |
| C <sub>max</sub> 比 (%，前药转化的母药/第 1 组的母药) | /          | /          | /          | /                   | /          | 67.2**       |
| T <sub>max</sub> (h)*                   | /          | 1<br>[1-1] | /          | 0.25<br>[0.25-0.25] | /          | 1<br>[0.5-1] |
| AUC <sub>0-12h</sub> (h·ng/mL)          | 5049       | 7737       | 576        | 1.4                 | 3422       | 5063         |
| AUC <sub>inf</sub> (h·ng/mL)            | 5051       | 7758       | 577        | 2.05                | 3423       | 5069         |
| AUC 比 (%，前药/母药)                         | /          | /          | /          | 0.04                | /          | /            |
| AUC 比 (%，前药转化的母药/第 1 组的母药)              | /          | /          | /          | /                   |            | 80.2**       |
| CL (mL/min/kg)                          | 33.1       | /          | 290        | /                   | /          | /            |
| V <sub>d</sub> (L/kg)                   | 1.66       | /          | 2.49       | /                   | /          | /            |
| T <sub>1/2</sub> (h)*                   | 3.51       | 3.34       | 0.33       | /                   | 3.59       | 2.63         |
| 生物利用度 (%)                               | /          | 51.2       | /          | 0.08                | /          | /            |

★:T<sub>max</sub>是中值[最小值，最大值]；\*\*基于摩尔量换算(HMS5552和化合物A的分子量分别为462.93和568.03)。

- [0274] 表9结果表明，化合物A通过静脉注射在大鼠体内代谢非常快。口服给药时，化合物A的暴露(Cmax，Cmax比，AUC，AUC比)与化合物HMS5552相当。上述研究表明，在大鼠中，化合物A在胃肠道和肠细胞内转化为化合物HMS5552，从而被吸收后进入循环系统。
- [0275] 实施例7：药效学研究
- [0276] 在C57BL/6J小鼠中评价了化合物HMS5552和化合物A的降血糖作用。
- [0277] 实验方法
- [0278] 7组小鼠，每组8只。第1组小鼠经口给予溶媒作为对照，其他各组小鼠经口给予相应浓度的化合物A，给药体积为5mL/kg。化合物A给药组的低、中、高剂量水平相当于(等摩尔)HMS5552的给药剂量为5、15、40mg/kg。给药后1h进行

口服葡萄糖耐受试验(OGTT)，分别于给药前(-60min)、给糖前(0min)及给糖后15min、30min、60min、120min检测小鼠血糖；另外于给糖前(0min)及给糖后15min尾尖采血40  $\mu$  l收集血浆用于胰岛素(Insulin)检测。

[0279] 数据处理与统计分析

[0280] 所有的数据被录入到Excel文档中，血糖结果表示为mg/dL，并以MEAN  $\pm$  SEM的方式表示，多组间差异采用Graphpad Prism 8软件以单因素方差分析(One-way analysis of variance(ANOVA))或双因素方差分析(Two-way analysis of variance(ANOVA))Dunnett's方法进行比较，P值小于0.05时被认为在统计学上有显著性差异。

[0281] 实验结果

[0282] 体重：实验期间，各组小鼠体重相近，组间无明显差异。

[0283] OGTT结果详见图5。各组小鼠-60min(给药前)血糖相近，组间无明显差异。小鼠给予化合物HMS5552和化合物A后，各给药组小鼠0min(给糖前)血糖总体低于溶媒对照组，并有量效关系。给糖后，各组小鼠血糖明显上升，其中：HMS5552-40mg/kg组小鼠血糖在30min、60min、120min时明显低于溶媒对照组；化合物A-49.1mg/kg组小鼠血糖在15min、30min、60min、120min时明显低于溶媒对照组，且在30min、60min、120min时明显低于HMS5552-40mg/kg组。各给药组小鼠AUC<sub>0-120min</sub>均明显低于溶媒对照组，并有量效关系；另外化合物A的中、高剂量组小鼠AUC<sub>0-120min</sub>均明显低于化合物HMS5552对应剂量组。数据表明化合物A在小鼠上具有良好的降糖效果。

[0284] 小鼠胰岛素水平详见图6。溶媒对照组在0min和15min的胰岛素分别为 $0.13 \pm 0.02$  ( $\mu$ g/L)和 $0.50 \pm 0.05$  ( $\mu$ g/L)；HMS5552各剂量组小鼠胰岛素在0min和15min的胰岛素稍高于溶媒对照组，无明显差异；在0min时，化合物A高剂量组小鼠胰岛素明显高于溶媒对照组和HMS5552高剂量组；在15min时，化合物A-18.4mg/kg组、化合物A-49.1mg/kg组小鼠胰岛素明显高于溶媒对照组，化合物A-18.4mg/kg组明显高于HMS5552对应剂量组。

[0285] 本实验证明，本发明化合物A在C57BL/6J小鼠上有良好的降血糖作用。相比于化合物HMS5552，化合物A促进了更多的胰岛素分泌，产生了更大的降糖效果。

[0286] 实施例8：化合物A起始原料的溶解度测定

[0287] 选用21种单一溶剂及5种混合溶剂在室温下(RT,25±3℃)对无定形的化合物A起始原料进行了初步溶解度测定，步骤包括：称取约2mg的化合物A起始原料样品至3-mL小瓶中，再逐步加入相应溶剂，直至固体溶清；若加入2mL溶剂后样品仍未溶清，则不再增加溶剂。根据样品的质量、添加溶剂的体积计算出化合物A在相应溶剂中的溶解度范围，如下表10所示。

[0288] 表10起始原料样品在室温下的溶解度范围

| 溶剂                | 溶解度(mg/mL) | 溶剂(v/v)                        | 溶解度(mg/mL)  |
|-------------------|------------|--------------------------------|-------------|
| MeOH              | S>50.0     | DCM                            | S>44.0      |
| EtOH              | S>46.0     | n-Heptane                      | S<1.1       |
| IPA               | S>38.0     | Toluene                        | 20.0<S<40.0 |
| Acetone           | S>46.0     | DMAc                           | S>42.0      |
| MIBK              | S>40.0     | DMSO                           | S>44.0      |
| EtOAc             | S>48.0     | NMP                            | S>44.0      |
| IPAc              | S>44.0     | H <sub>2</sub> O               | S<1.1       |
| MTBE              | 5.3<S<10.5 | Cyclohexane                    | S<1.1       |
| THF               | S>40.0     | EtOH/H <sub>2</sub> O (1:2)    | 2.1<S<5.3   |
| 2-MeTHF           | S>42.0     | Acetone/H <sub>2</sub> O (1:2) | 5.3<S<10.5  |
| 1,4-Dioxane       | S>42.0     | EtOAc/n-Heptane (1:4)          | S<1.1       |
| ACN               | S>50.0     | 2-MeTHF/n-Heptane (1:4)        | S<1.0       |
| CHCl <sub>3</sub> | S>48.0     | Toluene/n-Heptane (1:1)        | 1.0<S<2.0   |

[0289] 实施例9：化合物A游离态的晶型筛选

[0290] 基于初步溶解度结果，以无定形的化合物A作为起始原料，运用包括室温悬浮搅拌、循环升降温、缓慢降温、缓慢挥发、气液渗透和反溶剂添加的筛选方法，共设置了50个多晶型筛选试验，具体试验方法及结果汇总于表11中。根据所得固体的XRPD结果，发现1种游离态晶型(晶型A)，基于物理表征结果，确定其为无水晶型。

[0291] 表11多晶型筛选试验结果汇总

| 实验方法   | 实验数量 | 结果                |
|--------|------|-------------------|
| 室温悬浮搅拌 | 12   | 无定形/成胶            |
| 循环升降温  | 8    | 无定形/成胶/成油         |
| 缓慢降温   | 6    | 游离态晶型 A/成胶        |
| 缓慢挥发   | 6    | 成胶/成油             |
| 气液渗透   | 7    | 成胶/成油             |
| 反溶剂添加  | 11   | 无定形/成胶            |
| 总计     | 50   | 游离态晶型 A/无定形/成胶/成油 |

[0292] 实施例9.1：室温悬浮搅拌

[0293] 称量每份约15mg的无定形起始原料至HPLC小瓶中，分别加入0.5mL表12中所列的溶剂，得到的浑浊液置于室温下磁力搅拌(1000rpm)约3天后，离心收集固体并进行XRPD测试。试验结果见表12，得到无定形及成胶样品。

[0294] 表12室温悬浮搅拌试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                      | 结果  |
|------|------------------------------|-----|
| A1   | EtOH/H <sub>2</sub> O (1:9)  | 成胶* |
| A2   | Acetone/n-Heptane (1:9)      | 成胶* |
| A3   | EtOAc/Cyclohexane (1:9)      | 成胶* |
| A4   | MTBE                         | 成胶* |
| A5   | n-Heptane                    | 无定形 |
| A6   | Toluene/Cyclohexane (1:4)    | 成胶* |
| A7   | H <sub>2</sub> O             | 成胶* |
| A8   | ACN/H <sub>2</sub> O (1:9)   | 成胶* |
| A9   | DCM/n-Heptane (1:9)          | 成胶* |
| A10  | 2-MeTHF/n-Heptane (1:9)      | 成胶* |
| A11  | DMSO/H <sub>2</sub> O (1:19) | 成胶* |
| A12  | THF/n-Heptane (1:9)          | 成胶* |

★：样品室温悬浮搅拌下成胶，经循环升降温处理后仍成胶。

[0295] 实施例9.2：循环升降温

[0296] 采用不同的溶剂体系共设置了8个循环升降温试验。称量每份约15mg的无定形起始原料至HPLC小瓶中，分别加入0.5mL表13中所列的溶剂，得到的悬浮液在温度循环下(将样品加热至50℃后以0.1℃/分钟的速率降温至5℃，然后重复这一循环，最后样品保持在5℃)，磁力搅拌(1000rpm)，离心收集固体并进行XRPD测试。试验结果见表13，得到无定形、成胶和成油样品。

[0297] 表13循环升降温试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                           | 结果   |
|------|-----------------------------------|------|
| A1   | EtOH/n-Heptane (1:9)              | 成胶*  |
| A2   | IPAc/n-Heptane (1:9)              | 无定形* |
| A3   | Acetone/H <sub>2</sub> O (1:9)    | 成胶   |
| A4   | MTBE/Cyclohexane (1:1)            | 成胶   |
| A5   | THF/H <sub>2</sub> O (1:9)        | 成胶   |
| A6   | CHCl <sub>3</sub> /n-Hexane (1:9) | 成胶   |
| A7   | DMAc/H <sub>2</sub> O (1:9)       | 成胶   |
| A8   | IPAc/H <sub>2</sub> O (1:4)       | 成油   |

★：样品在5℃下澄清，最终样品转至-20℃下搅拌得到。

[0298] 实施例9.3：缓慢降温

[0299] 采用不同的溶剂体系共设置了6个缓慢降温试验。称取每份约15mg的无定形起始原料于3-mL小瓶中，加入1.5 ~ 3.0mL表14中的溶剂，在50℃下搅拌平衡约2小时后过滤取上清液。将所得上清液放置在生化培养箱中，以0.1℃/分钟从50℃降温至5℃后并在5℃保持恒温。收集析出的固体并进行XRPD测试。试验结果见表14，缓慢降温试验得到游离态晶型A和成胶样品。

[0300] 表14缓慢降温试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                        | 结果              |
|------|--------------------------------|-----------------|
| A1   | EtOH/H <sub>2</sub> O (1:2)    | 成胶*             |
| A2   | Acetone/H <sub>2</sub> O (1:2) | 成胶 <sup>#</sup> |
| A3   | EtOAc/n-Heptane (1:1)          | 成胶*             |
| A4   | MTBE                           | 成胶*             |
| A5   | 2-MeTHF/n-Heptane (1:1)        | 游离态晶型 A**       |
| A6   | Toluene/n-Heptane (1:1)        | 成胶*             |

★：样品在5℃下有少量油滴，转至-20℃下放置后液体浑浊且成胶，转至室温敞口缓慢挥发。

<sup>#</sup>：样品在5℃下澄清，转至室温敞口缓慢挥发。

\*\*：样品在5℃下澄清，转至-20℃下放置后澄清，转至室温封口膜扎孔缓慢挥发。

[0301] 实施例9.4：缓慢挥发

[0302] 采用不同的溶剂体系共设置了6个缓慢挥发试验。称取约15mg的无定形起始原料至3-mL小瓶中，加入0.2 ~ 3.0mL表15中的溶剂溶解，用封口膜封住小瓶，并在上面扎4个针孔，放置在室温下缓慢挥发。收集所得固体并进行XRPD测试。试验结果如表15所示，得到成胶和成油样品。

[0303] 表15缓慢挥发试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                     | 结果 |
|------|-----------------------------|----|
| A1   | MeOH/H <sub>2</sub> O (4:1) | 成胶 |
| A2   | Acetone/n-Heptane (1:1)     | 成胶 |
| A3   | MTBE                        | 成胶 |
| A4   | Tolucnc                     | 成油 |
| A5   | 1,4-Dioxanc/n-Heptanc (1:1) | 成油 |
| A6   | IPAc/Cyclohexanc (1:1)      | 成胶 |

- [0304] 实施例9.5：气液渗透
- [0305] 采用不同的溶剂共设置了7个气液渗透试验。称取约15mg每份的无定形起始原料至3–mL小瓶中，加入0.4 ~ 0.5mL溶剂溶解，另取20–mL的小瓶向其中加入约3mL的反溶剂，将装有清液的3–mL小瓶敞口置于20–mL小瓶后，密封20–mL的小瓶并于室温下静置。收集得到的固体并进行XRPD测试。试验结果如表16所示，得到成胶和成油样品。
- [0306] 表16气液渗透试验小结

| 试验编号 | 溶剂          | 反溶剂              | 结果              |
|------|-------------|------------------|-----------------|
| A1   | MIBK        | n-Heptane        | 成胶*             |
| A2   | Toluene     | n-Heptane        | 成胶*             |
| A3   | 1,4-Dioxane | Cyclohexane      | 成胶*             |
| A4   | Toluene     | Cyclohexane      | 成胶*             |
| A5   | 1,4-Dioxane | H <sub>2</sub> O | 成胶*             |
| A6   | NMP         | H <sub>2</sub> O | 成油 <sup>#</sup> |
| A7   | DMSO        | H <sub>2</sub> O | 成胶*             |

★：样品经循环升降温处理后仍成胶。

#: 样品澄清，转至室温敞口缓慢挥发下得到。

- [0307] 实施例9.6：反溶剂添加
- [0308] 采用不同的溶剂共设置了11个反溶剂添加试验。分别称取约15mg的无定形起始原料加至20–mL的小瓶内，用0.2mL的溶剂(见表17)将固体完全溶解。向该澄清溶液中边搅拌(1000rpm)边滴加表17中的反溶剂，直至有固体析出，或当反溶剂总体积加至10mL后，无固体析出的样品在5℃下悬浮搅拌，澄清样品转移至–20℃下悬浮搅拌，仍澄清的样品转至室温挥发。分离析出的固体并进行XRPD测试，结果如表17所示，反溶剂添加试验得到无定形及成胶样品。
- [0309] 表17反溶剂添加试验小结

| 试验编号 | 溶剂      | 反溶剂              | 结果  |
|------|---------|------------------|-----|
| A1   | IPA     | n-Heptane        | 成胶* |
| A2   | IPA     | H <sub>2</sub> O | 无定形 |
| A3   | Acetone | n-Heptane        | 成胶* |
| A4   | Acetone | H <sub>2</sub> O | 无定形 |
| A5   | IPAc    | n-Heptane        | 成胶* |
| A6   | IPAc    | Cyclohexane      | 成胶* |
| A7   | 2-MeTHF | n-Heptane        | 成胶* |

|     |             |                  |     |
|-----|-------------|------------------|-----|
| A8  | 1,4-Dioxane | n-Heptane        | 成胶* |
| A9  | ACN         | H <sub>2</sub> O | 无定形 |
| A10 | NMP         | H <sub>2</sub> O | 无定形 |
| A11 | DMAc        | H <sub>2</sub> O | 无定形 |

★：样品经循环升降温处理后仍成胶。

- [0310]  综上，实施例9.1至9.6表明，在50个多晶型筛选实验中，游离态晶型A只在2-MeTHF/n-Heptane(1:1,v/v)体系中经缓慢降温后在室温缓慢挥发后得到。
- [0311]  实施例9.7：游离态晶型A的表征
- [0312]  XRPD分析
- [0313]  图7显示了化合物A游离态晶型A的XRPD图谱，其中主要峰的衍射角 $2\theta^\circ$ 、d间距和相对强度如表18所列。
- [0314]  表18游离态晶型A的XRPD寻峰数据

| 衍射角[°2θ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|----------|---------|---------|
| 8.5364   | 10.36   | 97.61   |
| 10.0516  | 8.80    | 36.10   |
| 11.2306  | 7.88    | 13.83   |
| 12.0951  | 7.32    | 20.51   |
| 12.9134  | 6.86    | 25.90   |
| 14.1911  | 6.24    | 28.05   |
| 14.4798  | 6.12    | 36.26   |
| 15.2469  | 5.81    | 21.69   |
| 15.6676  | 5.66    | 7.36    |
| 17.7236  | 5.00    | 97.89   |
| 18.0204  | 4.92    | 100.00  |
| 18.5540  | 4.78    | 78.14   |
| 19.5544  | 4.54    | 12.92   |
| 20.1656  | 4.40    | 37.27   |
| 20.5977  | 4.31    | 45.32   |
| 21.2390  | 4.18    | 5.76    |
| 22.0149  | 4.04    | 25.10   |
| 23.1577  | 3.84    | 19.04   |
| 23.9360  | 3.72    | 21.60   |
| 25.0882  | 3.55    | 30.76   |
| 25.7424  | 3.46    | 33.74   |
| 28.6172  | 3.12    | 9.16    |
| 29.9813  | 2.98    | 6.56    |

- [0315] DSC和TGA热分析
- [0316] TGA/DSC结果(图8)显示样品加热至150℃时有1.36%的失重，并在135.5℃(峰值温度)有1个吸热峰。由于游离态晶型A的TGA失重较小，且DSC图上仅观察到单一吸热信号，确定其为无水晶型。
- [0317] 实施例10：化合物A的盐型/共晶筛选
- [0318] 以无定形的化合物A作为起始原料，选用25种酸在4种溶剂体系中共设置了100个盐型/共晶筛选试验。筛选试验中共得到7种盐型晶型和1种游离态晶型(即游离态晶型A)。所有盐型通过X射线粉末衍射(XRPD)、热重分析(TGA)和差示扫描量热(DSC)进行表征，并通过液态氢谱核磁(<sup>1</sup>H NMR)或超高效液相色谱与离子色谱联用(UPLC/IC)确定成盐摩尔比。
- [0319] 将约15mg无定形原料与等摩尔比的相应酸在0.5mL的溶剂中室温搅拌3天，若得到固体则离心分离样品并对固体进行XRPD表征。结果汇总于表19中。
- [0320] 表19盐型筛选试验结果总结

| 序号 | 酸        | A: MTBE  | B: Toluene  | C: EtOAc/n-Heptane<br>(1:4, v/v) | D: EtOH/n-Heptane<br>(1:4, v/v) |
|----|----------|----------|-------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 1  | 盐酸       | 盐酸盐晶型 A  | 盐酸盐晶型 A     | 盐酸盐晶型 A <sup>#</sup>             | 盐酸盐晶型 A <sup>*</sup>            |
| 2  | 硫酸       | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成油**                            |
| 3  | 天门冬氨酸    | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 游离态晶型 A**                       |
| 4  | 马来酸      | 成胶**     | 马来酸盐晶型 B    | 成胶**                             | 成油**                            |
| 5  | 磷酸       | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成油**                            |
| 6  | 谷氨酸      | 游离态晶型 A  | 谷氨酸         | 游离态晶型 A <sup>#</sup>             | 谷氨酸**                           |
| 7  | 黏酸       | 成胶**     | 黏酸          | 成胶**                             | 成胶**                            |
| 8  | 酒石酸      | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成油**                            |
| 9  | 富马酸      | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 富马酸 <sup>#</sup>                |
| 10 | 柠檬酸      | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成油**                            |
| 11 | 苹果酸      | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成油**                            |
| 12 | 马尿酸      | 成胶**     | 马尿酸         | 成胶**                             | 游离态晶型 A <sup>#</sup>            |
| 13 | 乳酸       | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成油**                            |
| 14 | 抗坏血酸     | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成胶**                            |
| 15 | 琥珀酸      | 游离态晶型 A  | 成胶**        | 成胶**                             | 成胶**                            |
| 16 | 己二酸      | 成胶**     | 成胶**        | 游离态晶型 A**                        | 成油**                            |
| 17 | 癸二酸      | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成胶**                            |
| 18 | 乙酸       | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成油**                            |
| 19 | 1,5-萘二磺酸 | 无定形**    | 萘二磺酸盐晶型 A** | 成胶**                             | 萘二磺酸盐晶型 A**                     |
| 20 | 对甲苯磺酸    | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成油**                            |
| 21 | 甲磺酸      | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成胶**                            |
| 22 | 苯磺酸      | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成胶**                            |
| 23 | 草酸       | 低结晶度*    | 草酸盐晶型 A*    | 草酸盐晶型 A <sup>#</sup>             | 成油**                            |
| 24 | 苯甲酸      | 成胶**     | 成油**        | 成胶**                             | 成油**                            |
| 25 | 氩溴酸      | 氩溴酸盐晶型 A | 氩溴酸盐晶型 B    | 氩溴酸盐晶型 B                         | 氩溴酸盐晶型 B                        |
| 26 | 空白       | 成胶**     | 成胶**        | 成胶**                             | 成油**                            |

★：样品搅拌3天后略成胶，经过循环升降温搅拌处理10天后得到。

#：样品搅拌3天后略成胶，经过循环升降温搅拌处理15天后得到。

\*\*：样品搅拌3天后略成胶，经过循环升降温搅拌处理19天后得到。

[0321] 如表19所示，在盐型筛选试验中共得到7种盐型晶型和1种游离态晶型。对筛选得到的各盐型晶型和游离态晶型A进行XRPD、TGA、DSC、<sup>1</sup>H NMR或UPLC/IC表征。

[0322] 实施例10.1：盐酸盐晶型A

[0323] 盐酸盐晶型A由约15mg起始原料与等摩尔比的盐酸在MTBE中室温搅拌3天，离心分离后在室温真空干燥18小时得到。

[0324] XRPD分析

[0325] 图9显示了化合物A盐酸盐晶型A的XRPD图谱，其中主要峰的衍射角2θ°、d间距和相对强度如表20所列。

[0326] 表20盐酸盐晶型A的XRPD寻峰数据

| 衍射角[°2θ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|----------|---------|---------|
| 4.0636   | 21.74   | 86.11   |
| 8.1110   | 10.90   | 30.28   |
| 10.6058  | 8.34    | 36.71   |
| 11.8939  | 7.44    | 39.18   |
| 12.1781  | 7.27    | 22.96   |
| 15.2666  | 5.80    | 66.84   |
| 15.6573  | 5.66    | 19.52   |
| 16.2844  | 5.44    | 12.14   |
| 16.6797  | 5.32    | 19.99   |
| 17.8918  | 4.96    | 29.86   |
| 18.4527  | 4.81    | 100.00  |
| 19.4462  | 4.56    | 12.55   |
| 20.4121  | 4.35    | 15.66   |
| 21.5121  | 4.13    | 23.71   |
| 22.1424  | 4.01    | 32.60   |
| 22.9392  | 3.88    | 32.02   |
| 23.7499  | 3.75    | 5.78    |
| 24.9443  | 3.57    | 25.98   |
| 26.8884  | 3.32    | 21.10   |
| 27.5304  | 3.24    | 11.86   |
| 28.2329  | 3.16    | 9.77    |
| 30.6404  | 2.92    | 6.47    |

[0327] <sup>1</sup>H NMR分析

[0328] 盐酸盐晶型A的<sup>1</sup>H NMR数据如下：

[0329] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,d<sup>6</sup>-DMSO) δ 10.78(s,1H),9.20(d,J=2.08Hz,1H),8.87-8.89(dd,J<sub>1</sub>=5.00HzJ<sub>2</sub>=1.68Hz,1H),8.44-8.47(dt,J<sub>1</sub>=8.00HzJ<sub>2</sub>=2.00Hz,1H),7.68-7.71(dd,J<sub>1</sub>=7.96HzJ<sub>2</sub>=5.04Hz,1H),7.64-7.67(dd,J<sub>1</sub>=8.00HzJ<sub>2</sub>=1.40Hz,1H),7.62-7.63(d,J=2.28Hz,1H),7.51-7.54(dd,J<sub>1</sub>=8.12HzJ<sub>2</sub>=1.56Hz,1H),7.45-7.49(td,J<sub>1</sub>=7.68HzJ<sub>2</sub>=1.39Hz,1H),7.35-7.39(td,J<sub>1</sub>=7.64HzJ<sub>2</sub>=1.93Hz,1H),6.44(d,J=2.28Hz,1H),4.88-4.92(dd,J<sub>1</sub>=10.76HzJ<sub>2</sub>=4.96Hz,1H),4.80(s,1H),4.59-4.63(d,J=18.44Hz,1H),4.12-4.30(m,ov,7H),1.73-1.82(m,1H),1.56-1.60(m,1H),1.41-1.48(m,1H),0.93-0.95(d,J=6.56Hz,3H),0.90-0.91(d,J=6.56Hz,3H)。

[0330] DSC和TGA热分析

- [0331] TGA/DSC结果(图10)显示样品加热至150℃时有4.91%的失重，并在125.9℃和177.8℃(峰值温度)有2个吸热峰。盐酸盐晶型A加热至100℃后晶型不变，且室温至80℃的TGA失重较小，确定其为无水晶型。
- [0332] UPLC/IC
- [0333] UPLC/IC结果显示盐酸盐晶型A的摩尔比为1.0(酸/游离态)。IC结果显示加热至150℃后样品中氯离子含量为1.88wt%，对应酸碱摩尔比计算为0.3，因此推测80℃至150℃的TGA失重对应脱酸信号。
- [0334] 实施例10.2：马来酸盐晶型A
- [0335] 马来酸盐晶型A由约15mg起始原料与等摩尔比的马来酸在甲苯中室温搅拌3天得到。
- [0336] XRPD分析
- [0337] 图11显示了化合物A马来酸盐晶型A的XRPD图谱，其中主要峰的衍射角 $2\theta$ 、d间距和相对强度如表21所列。
- [0338] 表21马来酸盐晶型A的XRPD寻峰数据

| 衍射角[°2 $\theta$ ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|-------------------|---------|---------|
| 6.0101            | 14.71   | 100.00  |
| 6.9189            | 12.78   | 12.62   |
| 10.4123           | 8.50    | 18.64   |

| 衍射角[°2 $\theta$ ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|-------------------|---------|---------|
| 12.0135           | 7.37    | 12.17   |
| 15.9271           | 5.56    | 17.37   |
| 17.3842           | 5.10    | 30.76   |
| 18.4174           | 4.82    | 57.57   |
| 19.4609           | 4.56    | 8.06    |
| 21.2127           | 4.19    | 12.07   |
| 21.7575           | 4.08    | 14.37   |
| 22.9314           | 3.88    | 5.12    |

- [0339] 实施例10.3：马来酸盐晶型B
- [0340] 将上述马来酸盐晶型A室温真空干燥18小时后转为新晶型，命名为马来酸盐晶型B。
- [0341] XRPD分析

[0342] 图12显示了化合物A马来酸盐晶型B的XRPD图谱，其中主要峰的衍射角 $2\theta$ 、 $d$ 间距和相对强度如表22所列。

[0343] 表22马来酸盐晶型B的XRPD寻峰数据

| 衍射角[°2 $\theta$ ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|-------------------|---------|---------|
| 4.0753            | 21.68   | 79.26   |
| 8.1265            | 10.88   | 94.14   |
| 10.5018           | 8.42    | 21.46   |
| 12.1989           | 7.26    | 27.72   |
| 13.3130           | 6.65    | 13.41   |
| 15.0103           | 5.90    | 21.08   |
| 16.2444           | 5.46    | 30.99   |
| 16.6849           | 5.31    | 72.32   |
| 17.5445           | 5.06    | 60.06   |
| 18.3734           | 4.83    | 12.47   |
| 20.1676           | 4.40    | 100.00  |
| 20.4062           | 4.35    | 34.05   |
| 21.3429           | 4.16    | 67.40   |
| 22.4006           | 3.97    | 34.55   |
| 22.6907           | 3.92    | 26.72   |
| 23.1628           | 3.84    | 13.72   |
| 24.1386           | 3.69    | 49.59   |
| 24.5568           | 3.63    | 30.91   |
| 25.9706           | 3.43    | 21.67   |
| 26.5459           | 3.36    | 34.49   |
| 27.5939           | 3.23    | 20.49   |
| 29.8963           | 2.99    | 15.45   |

[0344]  $^1\text{H}$  NMR谱图显示马来酸盐晶型B中酸与游离态的摩尔比为1.2，甲苯与API摩尔比为0.2(约2.2wt%)

[0345] DSC和TGA热分析

[0346] TGA/DSC结果(图13)显示样品加热至120℃时有12.0%的失重，并在85.6℃(峰值温度)有1个吸热峰。

[0347] 实施例10.4： 萘二磺酸盐晶型A

[0348] 萘二磺酸盐晶型A由约15mg起始原料与等摩尔比的萘二磺酸盐在甲苯中室温搅拌3天，并经过循环升降温处理后，离心分离后室温真空干燥2小时得到。

[0349] XRPD分析

[0350] 图14显示了化合物A萘二磺酸盐晶型A的XRPD图谱，其中主要峰的衍射角 $2\theta$ 、 $d$ 间距和相对强度如表23所列。

[0351] 表23萘二磺酸盐晶型A的XRPD寻峰数据

| 衍射角[°2θ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|----------|---------|---------|
| 4.0252   | 21.95   | 100.00  |
| 10.2761  | 8.61    | 31.90   |
| 11.9617  | 7.40    | 12.57   |
| 13.6808  | 6.47    | 67.56   |
| 15.4877  | 5.72    | 28.71   |
| 20.9613  | 4.24    | 22.40   |
| 22.2682  | 3.99    | 28.03   |
| 26.2169  | 3.40    | 15.07   |

[0352] <sup>1</sup>H NMR 谱图显示萘二磺酸盐晶型A中酸碱摩尔比为1.0，残留甲苯与API的摩尔比为0.02(0.3wt%)。

[0353] DSC和TGA热分析

[0354] TGA/DSC结果(图15)显示样品加热至150℃时有6.0%的失重，在119.2℃和207.9℃(峰值温度)有2个吸热峰。

[0355] 实施例10.5：草酸盐晶型A

[0356] 草酸盐晶型A由约15mg起始原料与等摩尔比的草酸在甲苯中室温搅拌3天，经过循环升降温搅拌处理10天后，离心分离后在室温真空干燥3小时得到。

[0357] XRPD分析

[0358] 图16显示了化合物A草酸盐晶型A的XRPD图谱，其中主要峰的衍射角2θ°、d间距和相对强度如表24所列。

[0359] 表24草酸盐晶型A的XRPD寻峰数据

| 衍射角[°2θ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|----------|---------|---------|
| 5.0018   | 17.67   | 100.00  |
| 7.3700   | 12.00   | 35.55   |
| 15.0480  | 5.89    | 60.46   |
| 16.5219  | 5.37    | 41.72   |
| 17.3923  | 5.10    | 12.72   |
| 18.6326  | 4.76    | 8.67    |
| 19.3099  | 4.60    | 27.42   |
| 20.0972  | 4.42    | 28.35   |
| 20.6792  | 4.30    | 13.32   |
| 22.7159  | 3.91    | 14.72   |
| 25.2083  | 3.53    | 25.85   |
| 26.0154  | 3.43    | 21.20   |

- [0360] DSC和TGA热分析
- [0361] TGA/DSC结果(图17)显示样品加热至150℃时有3.9%的失重，在125.4℃(起始温度)和192.8℃(峰值温度)有2个吸热峰。
- [0362] UPLC/IC
- [0363] UPLC/IC结果显示草酸盐晶型A的摩尔比为1.1(配体/游离态)。
- [0364] 实施例10.6：氢溴酸盐晶型A
- [0365] 氢溴酸盐晶型A由约15mg起始原料与等摩尔比的氢溴酸在MTBE中室温搅拌3天得到。室温真空干燥18小时后转为游离态晶型A。
- [0366] XRPD分析
- [0367] 图18显示了化合物A氢溴酸盐晶型A的XRPD图谱，其中主要峰的衍射角 $2\theta$ 、d间距和相对强度如表25所列。
- [0368] 表25氢溴酸盐晶型A的XRPD寻峰数据

| 衍射角[°2 $\theta$ ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|-------------------|---------|---------|
| 4.2552            | 20.77   | 42.66   |

| 衍射角[°2 $\theta$ ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|-------------------|---------|---------|
| 8.2858            | 10.67   | 100.00  |
| 10.6343           | 8.32    | 5.38    |
| 12.4183           | 7.13    | 29.34   |
| 14.8106           | 5.98    | 19.32   |
| 16.5297           | 5.36    | 11.41   |
| 16.8559           | 5.26    | 19.87   |
| 17.5323           | 5.06    | 26.90   |
| 17.9040           | 4.95    | 22.59   |
| 20.4993           | 4.33    | 32.34   |
| 21.3131           | 4.17    | 35.04   |
| 22.5235           | 3.95    | 9.58    |
| 22.9553           | 3.87    | 9.11    |
| 24.6041           | 3.62    | 9.81    |
| 24.9613           | 3.57    | 12.75   |

- [0369] 实施例10.7：氢溴酸盐晶型B
- [0370] 氢溴酸盐晶型B由约15mg起始原料与等摩尔比的氢溴酸在甲苯中室温搅拌3天，离心分离后在室温真空干燥18小时得到。

- [0371] XRPD分析
- [0372] 图19显示了化合物A氢溴酸盐晶型B的XRPD图谱，其中主要峰的衍射角 $2\theta$ 、 $d$ 间距和相对强度如表26所列。
- [0373] 表26氢溴酸盐晶型B的XRPD寻峰数据

| 衍射角[°2 $\theta$ ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|-------------------|---------|---------|
| 4.0548            | 21.79   | 100.00  |
| 8.0954            | 10.92   | 69.38   |
| 10.5733           | 8.37    | 17.29   |
| 12.1371           | 7.29    | 19.94   |
| 12.7400           | 6.95    | 16.67   |
| 13.5450           | 6.54    | 14.61   |
| 15.0489           | 5.89    | 74.19   |
| 15.4264           | 5.74    | 18.36   |
| 16.2325           | 5.46    | 19.77   |
| 17.8422           | 4.97    | 27.20   |
| 18.4470           | 4.81    | 82.75   |
| 19.2677           | 4.61    | 12.01   |
| 20.3453           | 4.37    | 37.70   |
| 21.3334           | 4.17    | 24.51   |
| 22.0226           | 4.04    | 33.60   |
| 22.7663           | 3.91    | 32.00   |
| 23.6534           | 3.76    | 12.83   |
| 24.4377           | 3.64    | 54.97   |

| 衍射角[°2 $\theta$ ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|-------------------|---------|---------|
| 26.8442           | 3.32    | 14.52   |
| 30.6471           | 2.92    | 12.88   |

- [0374] DSC和TGA热分析
- [0375] TGA/DSC结果(图20)显示样品加热至90℃后失重4.6%，并在101.6和113.3℃(峰值温度)有2个吸热峰。
- [0376] UPLC/IC
- [0377] UPLC/IC结果显示氢溴酸盐晶型B的摩尔比为1.0(酸/游离态)。
- [0378] 实施例11：游离态晶型A的重复制备

[0379] 如实施例10所述，在盐型(共晶)筛选实验中，游离态晶型A也由化合物A起始原料与等摩尔比的琥珀酸在MTBE中室温搅拌3天，离心分离后室温真空干燥18小时得到。因此，使用该方法重复制备游离态晶型A。

[0380] 具体地，将约105mg起始原料与等摩尔比的琥珀酸在MTBE中室温搅拌3天，离心分离后室温真空干燥3小时得到。

[0381] <sup>1</sup>H NMR谱图显示游离态晶型A中未检测到琥珀酸信号，残留MTBE与API的摩尔比为0.08(1.2wt%)。

[0382] 此外，为研究游离态晶型A的工艺可开发性，尝试通过溶液结晶的方法制备游离态晶型A。

[0383] 具体地，称取约50mg无定形的化合物A起始原料于20mL小瓶中，加入表27中相应溶剂超声溶解固体，向瓶中加入共约5.0mg游离态晶型A晶种，并滴加反溶剂至析出固体，并继续在室温下悬浮搅拌3小时，测试湿样XRPD。样品搅拌过夜后，离心分离，室温敞口干燥，并测试干样XRPD。结果汇总于表27，XRPD叠图列于图21。结果显示Acetone/H<sub>2</sub>O和IPAc/n-Heptane体系中均得到游离态晶型A。

[0384] 表27溶液结晶制备游离态晶型A结果汇总

| 试验编号 | 批量    | 溶剂<br>(体积/mL) | 反溶剂<br>(体积/mL)         | 现象  | 结果      |
|------|-------|---------------|------------------------|-----|---------|
| A1   | 50 mg | Acetone (0.4) | H <sub>2</sub> O (1.2) | 成胶* | 游离态晶型 A |
| A2   | 50 mg | IPAc (0.6)    | n-Hcptane (2.0)        | 成胶* | 游离态晶型 A |

★：室温搅拌3小时后转为混悬液。

[0385] 实施例12：游离态其他晶型的筛选

[0386] 以游离态晶型A为起始原料，对化合物A展开进一步的多晶型筛选，以考察是否能得到其他潜在晶型，并确定相互转化关系。

[0387] 具体地，共设置了52个多晶型筛选试验，筛选方法包括气固渗透、室温和50℃悬浮搅拌、温度循环搅拌和研磨。根据分离出固体的X射线粉末衍射(XRPD)结果，未发现新晶型。

[0388] 实施例12.1：游离态晶型A的溶解度测定

[0389] 选用20种单一溶剂在室温下(RT, 25 ± 3℃)对游离态晶型A起始原料样品进行初步溶解度测定，步骤包括：称取约2mg的起始原料样品至3-mL小瓶中，再逐步加入相应溶剂，直至固体溶清；若加入2mL溶剂后样品仍未溶清，则不再增加溶剂。根据样品的质量、添加溶剂的体积计算出相应溶剂中的溶解度范围，如表28所示，并以此数据为基础，指导筛选试验中的溶剂选择。

[0390] 表28游离态晶型A在室温下的初步溶解度

| 溶剂      | 溶解度(mg/mL)  | 溶剂                | 溶解度(mg/mL)  |
|---------|-------------|-------------------|-------------|
| MeOH    | S>42.0      | 1,4-Dioxane       | S>40.0      |
| EtOH    | 20.0<S<40.0 | ACN               | 10.0<S<20.0 |
| IPA     | 5.0<S<10.0  | CHCl <sub>3</sub> | S>40.0      |
| Acetone | S>40.0      | DCM               | S>40.0      |
| MIBK    | 5.0<S<10.0  | n-Heptane         | S<1.1       |
| EtOAc   | 20.0<S<40.0 | Toluene           | S<1.0       |
| IPAc    | 5.0<S<10.0  | DMAc              | S>40.0      |
| MTBE    | S<1.0       | DMSO              | S>42.0      |
| THF     | S>40.0      | NMP               | S>40.0      |
| 2-MeTHF | 20.0<S<40.0 | H <sub>2</sub> O  | S<1.0       |

[0391] 实施例12.2：多晶型筛选

[0392] 以游离态晶型A作为起始原料，共设置了52个多晶型筛选试验，筛选方法包括气固渗透、室温和50℃悬浮搅拌、温度循环搅拌和研磨。具体试验方法及结果汇总于表29中。

[0393] 表29多晶型筛选试验结果汇总

| 实验方法       | 实验数量 | 结果         |
|------------|------|------------|
| 气固渗透       | 8    | 游离态晶型 A/成胶 |
| 室温悬浮搅拌     | 17   | 游离态晶型 A/成胶 |
| 50 °C 悬浮搅拌 | 13   | 游离态晶型 A    |
| 温度循环搅拌     | 12   | 游离态晶型 A    |
| 研磨         | 2    | 游离态晶型 A    |
| 总计         | 52   | 游离态晶型 A/成胶 |

[0394] 实施例12.2.1：气固渗透

[0395] 采用不同的溶剂共设置了8个气固渗透试验。称取约20mg的游离态晶型A于3-mL小瓶中，另在20-mL小瓶中加入约3.0mL表30中所列的溶剂，将3-mL小瓶敞口置于20-mL小瓶中后，将20-mL小瓶密封。室温下静置6天后收集固体并进行XRPD测试。试验结果如表30所示，得到成胶及游离态晶型A。

[0396] 表30气固渗透试验小结

| 试验编号 | 溶剂               | 结果      |
|------|------------------|---------|
| A1   | EtOH             | 游离态晶型 A |
| A2   | Acetone          | 游离态晶型 A |
| A3   | EtOAc            | 游离态晶型 A |
| A4   | THF              | 成胶*     |
| A5   | H <sub>2</sub> O | 游离态晶型 A |
| A6   | Toluene          | 游离态晶型 A |
| A7   | 1,4-Dioxane      | 成胶*     |
| A8   | DMSO             | 游离态晶型 A |

★：样品在室温下放置3天后溶清，转至室温下缓慢挥发得到成胶样品。

[0397] 实施例12.2.2：室温悬浮搅拌

[0398] 采用不同的溶剂体系共设置了17个室温悬浮搅拌试验。称量约20mg的游离态晶型A至HPLC玻璃小瓶中，分别加入0.5mL表31中所列的溶剂，得到的浑浊液置于室温下磁力搅拌(1000rpm)约3天后，离心收集固体并进行XRPD测试。试验结果见表31，得到成胶及游离态晶型A。

[0399] 表31室温悬浮搅拌试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v) | 结果      |
|------|---------|---------|
| A1   | IPA     | 游离态晶型 A |
| A2   | IPAc    | 游离态晶型 A |
| A3   | MTBE    | 游离态晶型 A |
| A4   | MIBK    | 游离态晶型 A |

|     |                                                         |                 |
|-----|---------------------------------------------------------|-----------------|
| A5  | n-Heptane                                               | 游离态晶型 A         |
| A6  | Toluene                                                 | 游离态晶型 A         |
| A7  | H <sub>2</sub> O                                        | 游离态晶型 A         |
| A8  | MeOH/H <sub>2</sub> O (1:9)                             | 游离态晶型 A         |
| A9  | Acetone/n-Heptane (1:9)                                 | 游离态晶型 A         |
| A10 | ACN/H <sub>2</sub> O (1:1)                              | 成胶*             |
| A11 | DCM/n-Heptane (1:9)                                     | 游离态晶型 A         |
| A12 | 2-MeTHF/MTBE (1:9)                                      | 游离态晶型 A         |
| A13 | DMSO/H <sub>2</sub> O (1:9)                             | 游离态晶型 A         |
| A14 | IPA/H <sub>2</sub> O (982:18, 水活度 a <sub>w</sub> ~0.2)  | 成胶 <sup>#</sup> |
| A15 | IPA/H <sub>2</sub> O (957:43, 水活度 a <sub>w</sub> ~0.4)  | 成胶 <sup>#</sup> |
| A16 | IPA/H <sub>2</sub> O (918:82, 水活度 a <sub>w</sub> ~0.6)  | 成胶 <sup>#</sup> |
| A17 | IPA/H <sub>2</sub> O (849:151, 水活度 a <sub>w</sub> ~0.8) | 成胶 <sup>#</sup> |

★：样品在室温下搅拌2天成油，转至5℃下搅拌1天成油，转至室温下缓慢挥发得到成胶样品。

<sup>#</sup>：样品在室温下搅拌2天澄清，转至5℃下搅拌1天澄清，转至室温下缓慢挥发得到成胶样品。

- [0400] 实施例12.2.3：50℃悬浮搅拌
- [0401] 采用不同的溶剂体系共设置了13个50℃悬浮搅拌试验。称量约20mg的游离态晶型A至HPLC玻璃小瓶中，分别加入0.5mL表32中所列的溶剂，得到的悬浮液在50℃下磁力搅拌(1000rpm)约3天后，离心收集固体并进行XRPD测试。试验结果见表32，得到游离态晶型A。
- [0402] 表32 50℃悬浮搅拌试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                            | 结果       |
|------|------------------------------------|----------|
| A1   | EtOH/H <sub>2</sub> O (1:4)        | 游离态晶型 A  |
| A2   | IPA                                | 游离态晶型 A* |
| A3   | MIBK                               | 游离态晶型 A  |
| A4   | MTBE                               | 游离态晶型 A  |
| A5   | n-Heptane                          | 游离态晶型 A  |
| A6   | H <sub>2</sub> O                   | 游离态晶型 A  |
| A7   | 2-MeTHF/n-Heptane (1:4)            | 游离态晶型 A  |
| A8   | EtOAc/Toluene (1:4)                | 游离态晶型 A  |
| A9   | ACN/MTBE (1:1)                     | 游离态晶型 A* |
| A10  | 1,4-Dioxane/MTBE (1:9)             | 游离态晶型 A  |
| A11  | THF/Toluene (1:9)                  | 游离态晶型 A  |
| A12  | CHCl <sub>3</sub> /n-Heptane (1:9) | 游离态晶型 A  |

|     |                             |         |
|-----|-----------------------------|---------|
| A13 | DMAc/H <sub>2</sub> O (1:9) | 游离态晶型 A |
|-----|-----------------------------|---------|

★：样品在50℃条件下搅拌3天澄清，转至5℃搅拌1天析出固体

- [0403] 实施例12.2.4：温度循环搅拌
- [0404] 采用不同的溶剂体系共设置了12个温度循环搅拌试验。称量约20mg的游离态晶型A至HPLC玻璃小瓶中，分别加入0.5mL表33中所列的溶剂，得到的悬浮液在温度循环下(将样品加热至50℃后以0.1℃/分钟的速率降温至5℃，然后重复这一循环，最后样品保持在5℃)磁力搅拌(1000rpm)，离心收集固体并进行XRPD测试。试验结果见表33，得到游离态晶型A。

[0405] 表33温度循环搅拌试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                    | 结果      |
|------|----------------------------|---------|
| A1   | MeOH/MTBE (1:4)            | 游离态晶型 A |
| A2   | IPA                        | 游离态晶型 A |
| A3   | MTBE                       | 游离态晶型 A |
| A4   | IPAc                       | 游离态晶型 A |
| A5   | ACN                        | 游离态晶型 A |
| A6   | Toluene                    | 游离态晶型 A |
| A7   | MIBK                       | 游离态晶型 A |
| A8   | THF/H <sub>2</sub> O (1:9) | 游离态晶型 A |
| A9   | NMP/H <sub>2</sub> O (1:9) | 游离态晶型 A |
| A10  | EtOAc/n-Heptane (1:4)      | 游离态晶型 A |
| A11  | THF/MTBE (1:9)             | 游离态晶型 A |
| A12  | Acetone/n-Heptane (1:4)    | 游离态晶型 A |

[0406] 实施例12.2.5：研磨

[0407] 采用不同的条件共设置了2个研磨试验。分别称取约20mg的游离态晶型A至钵中，分别加入20  $\mu$  L表34中的溶剂，手动研磨样品3~5分钟。收集所得固体并进行XRPD测试。试验结果如表34所示，得到游离态晶型A。

[0408] 表34研磨试验小结

| 试验编号 | 溶剂               | 结果      |
|------|------------------|---------|
| A1   | N/A              | 游离态晶型 A |
| A2   | H <sub>2</sub> O | 游离态晶型 A |

[0409] 综上，以游离态晶型A作为起始原料，共设置了52个多晶型筛选试验，根据分离出固体的XRPD结果，未发现新晶型。

[0410] 实施例13：盐酸盐晶型B的制备

[0411] 将5g化合物A溶解于100mL四氢呋喃中，室温下慢慢滴加2mL 6N盐酸。室温下继续搅拌过夜，过滤，用四氢呋喃洗涤，干燥，得化合物A的盐酸盐晶型B，产率98%。

[0412] 实施例14：盐酸盐晶型的进一步筛选

[0413] 以化合物A盐酸盐晶型B作为起始原料，共设置了50个多晶型筛选试验，筛选方法包括缓慢挥发、温度循环搅拌、研磨、室温和50℃悬浮搅拌和反溶剂添加。根据分离出固体的X射线粉末衍射(XRPD)结果，发现3种盐酸盐多晶型(盐酸盐晶型A/B/C)及游离态晶型A，并对其进行热重分析(TGA)、差示扫描量热(DSC)表征，通过离子色谱(IC)确定摩尔比。

[0414] 实施例14.1：盐酸盐晶型B的溶解度测定

[0415] 选用20种单一溶剂及6种混合溶剂在室温下(RT,25  $\pm$  3℃)对盐酸盐晶型B起始原料样品进行初步溶解度测定，步骤包括：称取约2mg的起始原料样品至3-mL小瓶中，再逐步加入相应溶剂，直至固体溶清；若加入2mL溶剂后样品仍未溶清，则不再增加溶剂。根据样品的质量、添加溶剂的体积计算出相应溶剂中的溶解度范围，如表35所示，并以此数据为基础，指导筛选试验中的溶剂选择。

[0416] 表35盐酸盐晶型B在室温下的初步溶解度

| 溶剂(v/v)                     | 溶解度(mg/mL)  | 溶剂(v/v)                    | 溶解度(mg/mL)  |
|-----------------------------|-------------|----------------------------|-------------|
| MeOH                        | S>36.0      | 1,4-Dioxane                | S<1.0       |
| EtOH                        | 10.0<S<20.0 | ACN                        | S<1.1       |
| IPA                         | S<1.1       | CHCl <sub>3</sub>          | S<1.1       |
| Acetone                     | S<1.0       | DCM                        | S<1.0       |
| MIBK                        | S<1.0       | n-Heptane                  | S<1.0       |
| EtOAc                       | S<1.0       | Toluene                    | S<1.0       |
| IPAc                        | S<1.0       | DMAc                       | S>40.0      |
| MTBE                        | S<1.0       | DMSO                       | S>42.0      |
| THF                         | S<1.1       | NMP                        | S>42.0      |
| 2-MeTHF                     | S<1.0       | H <sub>2</sub> O           | S<1.0       |
| ACN/H <sub>2</sub> O (1:1)  | S>40.0      | THF/H <sub>2</sub> O (1:1) | 20.0<S<40.0 |
| MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1) | 11.0<S<22.0 | IPA/H <sub>2</sub> O (1:1) | S>40.0      |
| EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1) | 22.0<S<44.0 | DMF/H <sub>2</sub> O (1:1) | 22.0<S<44.0 |

- [0417] 实施例14.2：多晶型筛选
- [0418] 以化合物A盐酸盐晶型B为起始原料，共设置了50个多晶型筛选试验，筛选方法包括缓慢挥发、温度循环搅拌、研磨、室温和50℃悬浮搅拌和反溶剂添加。共发现3种盐酸盐多晶型(盐酸盐晶型A/B/C)及游离态晶型A。具体试验方法及结果汇总于表36中。

[0419] 表36多晶型筛选试验结果汇总

| 实验方法     | 实验数量 | 结果                      |
|----------|------|-------------------------|
| 缓慢挥发     | 3    | 盐酸盐晶型 A/无定形             |
| 温度循环搅拌   | 9    | 盐酸盐晶型 A/B/游离态晶型 A       |
| 研磨       | 2    | 盐酸盐晶型 B/A+B             |
| 室温悬浮搅拌   | 14   | 盐酸盐晶型 A/B/游离态晶型 A       |
| 50℃ 悬浮搅拌 | 8    | 盐酸盐晶型 A/B/游离态晶型 A       |
| 反溶剂添加    | 14   | 盐酸盐晶型 A/C/游离态晶型 A/无定形   |
| 总计       | 50   | 盐酸盐晶型 A/B/C/游离态晶型 A/无定形 |

- [0420] 实施例14.2.1：缓慢挥发
- [0421] 采用不同的溶剂体系共设置了3个缓慢挥发试验。称取约20mg的起始原料至3–mL小瓶中，加入1.0~2.0mL的表37中的溶剂溶解(未溶清的使用0.45 μ m的PTFE滤头过滤)，用封口膜封住小瓶，并在上面扎4个针孔，放置在室温下缓慢挥发。收集所得固体并进行XRPD测试。试验结果如表37所示，得到盐酸盐晶型A及无定形。
- [0422] 表37缓慢挥发试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                    | 结果      |
|------|----------------------------|---------|
| A1   | EtOH                       | 盐酸盐晶型 A |
| A2   | THF/H <sub>2</sub> O (1:1) | 无定形     |
| A3   | ACN/H <sub>2</sub> O (1:1) | 无定形     |

- [0423] 实施例14.2.2：温度循环搅拌
- [0424] 采用不同的溶剂体系共设置了9个温度循环搅拌试验。称量约20mg的盐酸盐晶型B至HPLC玻璃小瓶中，分别加入0.5mL表38中所列的溶剂，得到的悬浮液在温度循环下(将样品加热至50℃后以0.1℃/分钟的速率降温至5℃，然后重复这一循环，最后样品保持在5℃)磁力搅拌(1000rpm)，离心收集固体并进行XRPD测试。试验结果见表38，得到盐酸盐晶型A/B及游离态晶型A。

[0425] 表38温度循环搅拌试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                        | 结果      |
|------|--------------------------------|---------|
| A1   | MeOH/MTBE (1:9)                | 盐酸盐晶型 A |
| A2   | IPA                            | 盐酸盐晶型 A |
| A3   | IPAc                           | 盐酸盐晶型 A |
| A4   | ACN                            | 盐酸盐晶型 A |
| A5   | Tolucnc                        | 盐酸盐晶型 A |
| A6   | Acetone/H <sub>2</sub> O (1:9) | 游离态晶型 A |
| A7   | THF                            | 盐酸盐晶型 B |
| A8   | NMP/H <sub>2</sub> O (1:9)     | 游离态晶型 A |
| A9   | EtOH/n-heptane (1:1)           | 盐酸盐晶型 A |

- [0426] 实施例14.2.3：研磨
- [0427] 采用不同的条件共设置了2个研磨试验。分别称取约20mg的盐酸盐晶型B至钵中，分别加入20 μ L的表39中的溶剂，手动研磨样品3~5分钟。收集所得固体并进行XRPD测试。试验结果如表39所示，得到盐酸盐晶型B和盐酸盐晶型A+B。

[0428] 表39研磨试验小结

| 试验编号 | 溶剂               | 结果        |
|------|------------------|-----------|
| A1   | N/A              | 盐酸盐晶型 B   |
| A2   | H <sub>2</sub> O | 盐酸盐晶型 A+B |

- [0429] 实施例14.2.4：室温悬浮搅拌
- [0430] 采用不同的溶剂体系共设置了14个室温悬浮搅拌试验。称量约20mg的盐酸盐晶型B至HPLC玻璃小瓶中，分别加入0.5mL表40中所列的溶剂，得到的浑浊液置于

室温下磁力搅拌(1000rpm)约3天后，离心收集固体并进行XRPD测试。试验结果见表40，得到盐酸盐晶型A/B和游离态晶型A样品。

[0431] 表40室温悬浮搅拌试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                                                 | 结果       |
|------|---------------------------------------------------------|----------|
| A1   | McOH/H <sub>2</sub> O (1:9)                             | 游离态晶型 A  |
| A2   | IPAc                                                    | 盐酸盐晶型 B  |
| A3   | MTBE                                                    | 盐酸盐晶型 A  |
| A4   | MIBK                                                    | 盐酸盐晶型 A  |
| A5   | DCM                                                     | 盐酸盐晶型 A  |
| A6   | Toluene                                                 | 盐酸盐晶型 A  |
| A7   | H <sub>2</sub> O                                        | 游离态晶型 A  |
| A8   | ACN                                                     | 盐酸盐晶型 A  |
| A9   | 2-MeTHF                                                 | 盐酸盐晶型 B  |
| A10  | DMSO/H <sub>2</sub> O (1:9)                             | 游离态晶型 A  |
| A11  | IPA/H <sub>2</sub> O (982:18, 水活度 a <sub>w</sub> ~0.2)  | 盐酸盐晶型 A  |
| A12  | IPA/H <sub>2</sub> O (957:43, 水活度 a <sub>w</sub> ~0.4)  | 盐酸盐晶型 A  |
| A13  | IPA/H <sub>2</sub> O (918:82, 水活度 a <sub>w</sub> ~0.6)  | 盐酸盐晶型 A  |
| A14  | IPA/H <sub>2</sub> O (849:151, 水活度 a <sub>w</sub> ~0.8) | 盐酸盐晶型 A* |

★：样品在室温下澄清，转至5℃下搅拌3天澄清，转至室温敞口缓慢挥发析出固体。

[0432] 实施例14.2.5：50℃悬浮搅拌

[0433] 采用不同的溶剂体系共设置了8个50℃悬浮搅拌试验。称量约20mg的盐酸盐晶型B至HPLC玻璃小瓶中，分别加入0.5mL表41中所列的溶剂，得到的悬浮液在50℃下磁力搅拌(1000rpm)约3天后，离心收集固体并进行XRPD测试。试验结果见表41，得到盐酸盐晶型A/B及游离态晶型A。

[0434] 表41 50℃悬浮搅拌试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                     | 结果      |
|------|-----------------------------|---------|
| A1   | EtOH/H <sub>2</sub> O (1:9) | 游离态晶型 A |
| A2   | Acetone                     | 盐酸盐晶型 A |
| A3   | EtOAc                       | 盐酸盐晶型 A |
| A4   | n-Heptane                   | 盐酸盐晶型 B |
| A5   | H <sub>2</sub> O            | 游离态晶型 A |
| A6   | THF                         | 盐酸盐晶型 B |
| A7   | 1,4-Dioxane                 | 盐酸盐晶型 B |
| A8   | CHCl <sub>3</sub>           | 盐酸盐晶型 A |

- [0435] 实施例14.2.6：反溶剂添加
- [0436] 采用不同的溶剂共设置了14个反溶剂添加试验。分别称取约20mg的起始原料加至20–mL的小瓶内，用0.8~1.4mL的溶剂(见表42)将固体完全溶解(未溶清样品使用0.45 μ m的PTFE滤头过滤得到澄清溶液)。向该澄清溶液中边搅拌(1000rpm)边滴加表42中的反溶剂，直至有固体析出，或当反溶剂总体积加至10mL后，无固体析出的样品在5℃下悬浮搅拌，澄清样品转移至–20℃下悬浮搅拌，若仍澄清则转移至室温挥发。分离析出的固体并进行XRPD测试，结果如表42所示，反溶剂添加试验得到盐酸盐晶型A/C、游离态晶型A和无定形。

[0437] 表42反溶剂添加试验小结

| 试验编号 | 溶剂(v/v)                    | 反溶剂              | 结果                   |
|------|----------------------------|------------------|----------------------|
| A1   | MeOH                       | H <sub>2</sub> O | 游离态晶型 A*             |
| A2   | MeOH                       | MTBE             | 盐酸盐晶型 A              |
| A3   | MeOH                       | IPA              | 盐酸盐晶型 A**            |
| A4   | MeOH                       | Toluene          | 盐酸盐晶型 A**            |
| A5   | MeOH                       | EtOAc            | 盐酸盐晶型 A              |
| A6   | ACN/H <sub>2</sub> O (1:1) | H <sub>2</sub> O | 游离态晶型 A              |
| A7   | ACN/H <sub>2</sub> O (1:1) | THF              | 盐酸盐晶型 C <sup>#</sup> |
| A8   | ACN/H <sub>2</sub> O (1:1) | IPA              | 盐酸盐晶型 A <sup>#</sup> |
| A9   | NMP                        | H <sub>2</sub> O | 游离态晶型 A*             |
| A10  | NMP                        | MTBE             | 盐酸盐晶型 A              |
| A11  | DMSO                       | H <sub>2</sub> O | 无定形*                 |
| A12  | DMSO                       | IPAc             | 游离态晶型 A**            |
| A13  | DMAc                       | H <sub>2</sub> O | 游离态晶型 A*             |
| A14  | DMAc                       | Toluene          | 盐酸盐晶型 A**            |

★：样品在室温下成胶，转至循环升降温(50℃~5℃，0.1℃/min)处理后成胶，转至室温敞口缓慢挥发析出固体。

#：样品在室温下澄清，转至5℃搅拌3天后澄清，转至室温敞口缓慢挥发析出固体。

\*\*：样品在室温下澄清，转至5℃搅拌3天后澄清，转至-20℃搅拌1天后澄清，转至室温敞口缓慢挥发析出固体。

- [0438] 实施例14.3：盐酸盐晶型B
- [0439] XRPD分析
- [0440] 图22显示了化合物A盐酸盐晶型B的XRPD图谱，其中主要峰的衍射角 $2\theta^\circ$ 、d间距和相对强度如表43所列。
- [0441] 表43盐酸盐晶型B的XRPD寻峰数据

| 衍射角[°2 $\theta$ ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|-------------------|---------|---------|
| 4.4605            | 19.81   | 66.94   |
| 8.7286            | 10.13   | 26.07   |
| 11.0927           | 7.98    | 38.57   |
| 13.6554           | 6.48    | 21.81   |
| 14.3530           | 6.17    | 27.70   |
| 15.0742           | 5.88    | 28.45   |
| 16.4625           | 5.38    | 18.96   |
| 17.4392           | 5.09    | 18.87   |

| 衍射角[°2θ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|----------|---------|---------|
| 18.1261  | 4.89    | 70.38   |
| 18.8298  | 4.71    | 17.61   |
| 21.3539  | 4.16    | 100.00  |
| 21.6675  | 4.10    | 44.82   |
| 22.1895  | 4.01    | 14.09   |
| 23.1699  | 3.84    | 21.40   |
| 24.3628  | 3.65    | 13.40   |
| 25.4251  | 3.50    | 7.40    |
| 25.9553  | 3.43    | 14.71   |
| 26.7822  | 3.33    | 13.92   |
| 27.4670  | 3.25    | 11.35   |
| 28.3711  | 3.15    | 10.41   |
| 29.4979  | 3.03    | 6.54    |
| 30.3649  | 2.94    | 5.76    |
| 31.3462  | 2.85    | 8.72    |
| 32.3419  | 2.77    | 7.22    |
| 34.9485  | 2.57    | 6.70    |

- [0442] DSC和TGA热分析
- [0443] TGA/DSC结果(图23)显示样品加热至70℃时有1.32%的失重，在70–150℃时有5.32%的失重，并在123.1℃、135.2℃和187.5℃(峰值温度)有3个吸热峰。结合盐酸盐晶型B加热至90℃后晶型不变，室温至70℃的TGA失重较小，确定其为无水晶型。
- [0444] IC
- [0445] IC结果显示加热至150℃后样品中氯离子含量为3.52wt%，对应酸碱摩尔比计算为0.6，因此推测TGA失重对应脱酸信号。
- [0446] 实施例14.4：盐酸盐晶型C
- [0447] XRPD分析
- [0448] 图24显示了化合物A盐酸盐晶型C的XRPD图谱，其中主要峰的衍射角 $2\theta^\circ$ 、d间距和相对强度如表44所列。
- [0449] 表44盐酸盐晶型C的XRPD寻峰数据

| 衍射角[°2θ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|----------|---------|---------|
| 4.1087   | 21.51   | 24.81   |
| 8.1552   | 10.84   | 78.55   |
| 8.7817   | 10.07   | 28.79   |
| 10.6086  | 8.34    | 100.00  |

| 衍射角[°2θ] | D 间距[Å] | 相对强度[%] |
|----------|---------|---------|
| 12.2389  | 7.23    | 32.40   |
| 12.5236  | 7.07    | 17.55   |
| 13.4135  | 6.60    | 71.00   |
| 15.0471  | 5.89    | 16.21   |
| 16.7792  | 5.28    | 48.77   |
| 17.7190  | 5.01    | 57.72   |
| 19.0603  | 4.66    | 8.76    |
| 20.2194  | 4.39    | 60.20   |
| 21.5208  | 4.13    | 18.11   |
| 24.6386  | 3.61    | 19.74   |
| 26.6633  | 3.34    | 20.56   |
| 27.7318  | 3.22    | 21.71   |

- [0450] DSC和TGA热分析
- [0451] TGA/DSC结果(图25)显示样品加热至80℃时有5.53%的失重，继续加热至150℃时有6.72%的失重，并在60.7℃、114.4℃和182.4℃(峰值温度)处有3个吸热峰。
- [0452] IC
- [0453] IC结果显示样品酸碱摩尔比为1.1。
- [0454] 为对盐酸盐晶型C的TGA失重进行研究，对其进行加热试验。XRPD结果显示盐酸盐晶型C加热至80℃并降至室温晶型发生改变，出现盐酸盐晶型A衍射峰，加热至150℃后样品融化。IC结果显示加热至150℃后样品中氯离子含量为2.69wt%，对应酸碱摩尔比计算为0.4，因此推测TGA失重对应脱酸信号。
- [0455] 实施例15：动态水吸附测试
- [0456] 对游离态晶型A和盐酸盐晶型B进行了动态水吸附测试(DVS试验(Dynamic Vapour Sorption test))。
- [0457] 取一定量粉末放入样品盘，用DVS按以下仪器方法评价样品的吸湿性:

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| 温度 ( °C )                 | 25                       |
| N <sub>2</sub> 流率(ml/min) | 200                      |
| dm/dt (%/min)             | 0.002                    |
| 最小平衡时间(min)               | 10                       |
| 最大平衡时间(min)               | 180                      |
| 相对湿度范围(%)                 | 湿度范围： 50%-95%-0%-95%-50% |

|  |                                                |
|--|------------------------------------------------|
|  | 增加或减少幅度： 10% (90%-0%-90%),<br>5% (90%-95%-90%) |
|--|------------------------------------------------|

[0458] DVS试验结果如表45所示。

[0459] 表45

| 晶型种类    | 80%RH 时的水分吸附量, % | 90%RH 时的水分吸附量, % | 95%RH 时的水分吸附量, % |
|---------|------------------|------------------|------------------|
| 游离态晶型 A | 0.3556           | 0.4782           | 0.6525           |
| 盐酸盐晶型 B | 0.455            | 0.625            | 1.046            |

[0460] 由表45和图26和图27可知，游离态晶型A在小于等于90%相对湿度条件下，引湿增重小于0.5%，95%的相对湿度条件下，引湿增重小于0.7%；盐酸盐晶型B在小于等于90%相对湿度条件下，引湿增重小于0.7%。

[0461] 因此，游离态晶型A和盐酸盐晶型B在吸湿性方面具有优势，适合于药物开发，能够满足生产运输储存的药用要求。

[0462] 实施例16：游离态晶型A在不同pH及生物相关介质中的溶解稳定性

[0463] 检测游离态晶型A在pH 1.0、1.2、3.0、4.5、5.0、6.8、7.0、7.4、9.0条件下，以及FaSSGF(pH 1.6)、FaSSIF(pH 6.5)、FeSSIF(pH 5.0)条件下的溶解度，并检测试验前后的XRPD，如图28和图29所示。结果显示，在上述所有试验条件下，游离态晶型A均没有发生晶型转变，因此晶型稳定。

[0464] 实施例17：游离态晶型A的强制降解稳定性测试(热，湿热和光照条件)

[0465] 将游离态晶型A置于以下不同条件下进行强制降解稳定性测试：

[0466] 称取约10mg样品粉末装入小瓶，分别置于50℃、80℃、40℃/75%RH(开放)条件下1天、2周和4周，然后进行热稳定性评估。

- [0467] 称取约10mg样品粉分别取透明瓶、琥珀瓶、透明瓶盖铝箔置于灯箱中放置10天，总照度 $1.2 \times 10^6 \text{Lux} \cdot \text{hr}$ ，近紫外能量不低于 $200 \text{w} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ ，用于光稳定性评价。
- [0468] 在每个时间点取样进行HPLC和XRPD测试，以评估化学和物理稳定性。
- [0469] 稳定性测试前后的XRPD对比图如图30-33所示。

| 试验条件 | 时间点   | 纯度, % |
|------|-------|-------|
| 初始   | 0h    | 99.10 |
| 50°C | 24 小时 | 99.08 |

| 试验条件       | 时间点   | 纯度, % |
|------------|-------|-------|
|            | 2 周   | 99.10 |
|            | 4 周   | 99.11 |
|            | 24 小时 | 99.12 |
|            | 2 周   | 99.12 |
| 80°C       | 4 周   | 99.14 |
|            | 24 小时 | 99.09 |
|            | 2 周   | 99.15 |
| 40°C/75%RH | 4 周   | 99.15 |
|            | 10 天  | 99.10 |
| 光照-透明瓶     | 10 天  | 99.17 |
| 光照-琥珀瓶     | 10 天  | 99.17 |
| 光照-透明瓶盖铝箔  | 10 天  | 99.17 |

- [0470] 由上表可知，在上述测试试验条件下，游离态晶型A的晶型均没有改变，而且纯度高。游离态晶型A具有优异的高温、湿热稳定性；同时，光照对游离态晶型A的稳定性没有影响。因此，游离态晶型A具有优异的强制降解稳定性。
- [0471] 实施例18：游离态晶型A的高温、高湿稳定性、光稳定性测试
- [0472] HPLC条件

|              |                                                                                  |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 色谱柱          | Agilent Poroshell 120 PheHex;4.6*150mm*2.7um                                     |
| 流动相 A        | 5mm NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> in H <sub>2</sub> O (pH 4.58) |
| 流动相 B        | ACN                                                                              |
| 波长           | 220nm                                                                            |
| 柱温 (°C)      | 40                                                                               |
| 进样器温度        | 5°C                                                                              |
| 稀释剂          | 0.1% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> in (THF: H <sub>2</sub> O=1:1)               |
| 流率 (ml/min)  | 1.0                                                                              |
| 进样体积(μl)     | 5                                                                                |
| 样品浓度 (mg/ml) | 0.5                                                                              |

| 流动梯度表    |        |        |
|----------|--------|--------|
| 时间 (min) | 流动相(%) | 流动相(%) |
| 0.00     | 65     | 35     |
| 14.00    | 55     | 45     |
| 18.00    | 15     | 85     |
| 22.00    | 15     | 85     |
| 23.00    | 65     | 35     |
| 28.00    | 停止     |        |

- [0473] (一)游离态晶型A的高温稳定性
- [0474] 称取约300mg游离态晶型A原料于皮式培养皿中，置于60℃烤箱内，不盖盖子，进行高温稳定性试验。所得样品分别在6天、14天和34天取样进行HPLC测试，结果如下表所示。

| 物质         | 0h    | 60℃<br>6 天 | 60℃<br>14 天 | 60℃<br>34 天 |
|------------|-------|------------|-------------|-------------|
| 纯度 (Area%) |       |            |             |             |
| 游离态晶型 A    | 98.17 | 99.03      | 99.11       | /           |

- [0475] 结论：样本在60℃条件下14天仍稳定。
- [0476] (二)游离态晶型A的高湿稳定性
- [0477] 称取约300mg游离态晶型A原料于皮式培养皿中，置于90%RH条件(饱和KNO<sub>3</sub>溶液干燥器)，不盖盖子，进行高湿稳定性试验。所得样品分别在6天、14天和34天取样进行HPLC测试，结果如下表所示。

| 物质         | 0<br>小时 | 90%RH<br>6 天 | 90%RH<br>14 天 | 90%RH<br>34 天 |
|------------|---------|--------------|---------------|---------------|
| 纯度 (Area%) |         |              |               |               |
| 游离态晶型 A    | 98.17   | 98.99        | 99.09         | /             |

- [0478] 结论：样本在90%相对湿度条件下14天仍稳定。
- [0479] (三)游离态晶型A的光稳定性
- [0480] 称取约300mg游离态晶型A原料于皮式培养皿中，置于阳光直射条件下，进行光稳定性试验。所得样品分别在4天和15天取样进行HPLC测试，结果如下表所示。

| 峰名称       | 0 小时  | 光稳定性<br>4 天 | 光稳定性<br>15 天 |
|-----------|-------|-------------|--------------|
| 纯度（Area%） |       |             |              |
| 游离态晶型 A   | 98.17 | 99.07       | 99.10        |

- [0481] 结论：样本在太阳光条件下15天仍稳定。
- [0482] 实施例19：盐酸盐晶型B的高温、高湿稳定性测试
- [0483] 分别称取约10mg盐酸盐晶型B原料于皮式培养皿中，置于如下表所示的条件下进行高温、高湿稳定性试验。

| 物质 | RT | 起始 | 60°C | 80°C |
|----|----|----|------|------|
|----|----|----|------|------|

|         | (min)  |           | 2 天   | 5 天   | 9 天   | 2 天   | 5 天   | 9 天   |
|---------|--------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|         |        | 纯度（Area%） |       |       |       |       |       |       |
| 盐酸盐晶型 B | 13.045 | 99.72     | 99.55 | 99.43 | 99.55 | 95.20 | 94.65 | 96.80 |

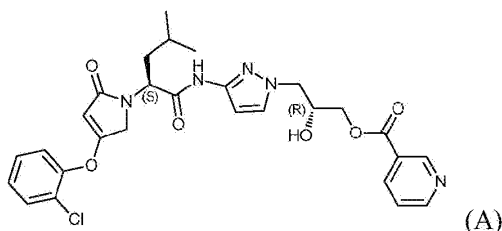
| 物质      | RT<br>(min) | 起始        | 25°C/75%RH |       |       | 40°C/75%RH |       |       |
|---------|-------------|-----------|------------|-------|-------|------------|-------|-------|
|         |             |           | 2 天        | 5 天   | 9 天   | 2 天        | 5 天   | 9 天   |
|         |             | 纯度（Area%） |            |       |       |            |       |       |
| 盐酸盐晶型 B | 13.045      | 99.72     | 99.72      | 99.56 | 99.64 | 99.67      | 99.38 | 99.33 |

- [0484] 结论：盐酸盐晶型B在高温和高湿条件下不如游离态晶型A稳定。
- [0485] 以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明的保护范围。

## 权利要求书

[权利要求 1]

式(A)化合物的晶型A:



其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $8.5 \pm 0.2$ 、 $17.7 \pm 0.2$ 、 $18.0 \pm 0.2$ 和 $18.6 \pm 0.2$ 。

[权利要求 2]

权利要求1的式(A)化合物的晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $10.1 \pm 0.2$ 、 $14.5 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 、 $20.6 \pm 0.2$ 、 $25.1 \pm 0.2$ 和 $25.7 \pm 0.2$ 。

[权利要求 3]

权利要求1或2的式(A)化合物的晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $12.9 \pm 0.2$ 、 $15.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $23.2 \pm 0.2$ 和 $23.9 \pm 0.2$ 。

[权利要求 4]

权利要求1-3中任一项的式(A)化合物的晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $11.2 \pm 0.2$ 、 $12.1 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $15.7 \pm 0.2$ 、 $19.6 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $28.6 \pm 0.2$ 和 $30.0 \pm 0.2$ 。

[权利要求 5]

权利要求1的式(A)化合物的晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，具有以下的特征峰：

| 角度 °2θ±0.2 °2θ | 相对强度% |
|----------------|-------|
| 8.54           | 97.6  |
| 10.05          | 36.1  |
| 11.23          | 13.8  |
| 12.10          | 20.5  |
| 12.91          | 25.9  |
| 14.19          | 28.0  |
| 14.48          | 36.3  |
| 15.25          | 21.7  |
| 15.67          | 7.4   |
| 17.72          | 97.9  |
| 18.02          | 100.0 |
| 18.55          | 78.1  |
| 19.55          | 12.9  |
| 20.17          | 37.3  |
| 20.60          | 45.3  |
| 21.24          | 5.8   |
| 22.01          | 25.1  |

|       |      |
|-------|------|
| 23.16 | 19.0 |
| 23.94 | 21.6 |
| 25.09 | 30.8 |
| 25.74 | 33.7 |
| 28.62 | 9.2  |
| 29.98 | 6.6  |

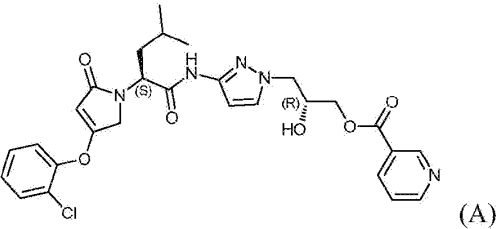
- [权利要求 6]

权利要求1的式(A)化合物的晶型A，其特征在于：其具有基本上如图7所示的X射线粉末衍射图。
- [权利要求 7]

权利要求1-6中任一项的式(A)化合物的晶型A，其特征还在于：在差示扫描量热分析中在135.5±2℃具有吸热峰。
- [权利要求 8]

权利要求1-7中任一项的式(A)化合物的晶型A，其特征还在于：在热解重量分析中，在150℃时失重为1.36±0.5%。
- [权利要求 9]

式(A)化合物的盐酸盐晶型A：



其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $4.1 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 和 $8.5 \pm 0.2$ 。

[权利要求 10] 权利要求9的式(A)化合物的盐酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $8.1 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $22.1 \pm 0.2$ 和 $2.9 \pm 0.2$ 。

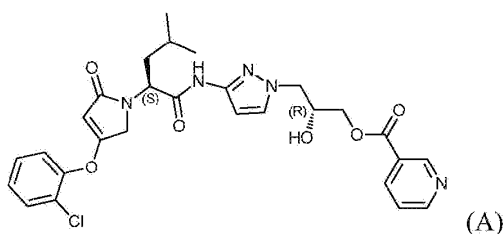
[权利要求 11] 权利要求9或10的式(A)化合物的盐酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $12.2 \pm 0.2$ 、 $17.9 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 和 $24.9 \pm 0.2$ 。

[权利要求 12] 权利要求9的式(A)化合物的盐酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，具有以下特征峰：

| 角度 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ | 相对强度% |
|---------------------------------------------|-------|
| 4.06                                        | 86.1  |
| 8.11                                        | 30.3  |
| 10.61                                       | 36.7  |
| 11.89                                       | 39.2  |
| 12.18                                       | 23.0  |
| 15.27                                       | 66.8  |

|       |       |
|-------|-------|
| 15.66 | 19.5  |
| 16.28 | 12.1  |
| 16.68 | 20.0  |
| 17.89 | 29.9  |
| 18.45 | 100.0 |
| 19.45 | 12.6  |
| 20.41 | 15.7  |
| 21.51 | 23.7  |
| 22.14 | 32.6  |
| 22.94 | 32.0  |
| 23.75 | 5.8   |
| 24.94 | 26.0  |
| 26.89 | 21.1  |
| 27.53 | 11.9  |
| 28.23 | 9.8   |
| 30.64 | 6.5   |

- [权利要求 13] 权利要求9的式(A)化合物的盐酸盐晶型A，其特征在于：其具有基本上如图9所示的X射线粉末衍射图。
- [权利要求 14] 权利要求9-13中任一项的式(A)化合物的盐酸盐晶型A，其特征还在于：在差示扫描量热分析中在 $125.9 \pm 2^\circ\text{C}$ 和 $177.8 \pm 2^\circ\text{C}$ 具有吸热峰。
- [权利要求 15] 权利要求9-14中任一项的式(A)化合物的盐酸盐晶型A，其特征还在于：在热解重量分析中，在 $150^\circ\text{C}$ 时失重为 $4.91 \pm 0.5\%$ 。
- [权利要求 16] 式(A)化合物的盐酸盐晶型B：



- 其特征在于：在使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $4.5 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 和 $21.4 \pm 0.2$ 。
- [权利要求 17] 权利要求16的式(A)化合物的盐酸盐晶型B，其特征在于：在使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $11.1 \pm 0.2$ 和 $21.7 \pm 0.2$ 。
- [权利要求 18] 权利要求16或17的式(A)化合物的盐酸盐晶型B，其特征在于：在使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $8.7 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.4 \pm 0.2$ 、 $15.1 \pm 0.2$ 和 $23.2 \pm 0.2$ 。
- [权利要求 19] 权利要求16的式(A)化合物的盐酸盐晶型B，其特征在于：在使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，具有以下的特征峰：

| 角度 °2θ±0.2 °2θ | 相对强度% |
|----------------|-------|
| 4.46           | 66.9  |
| 8.73           | 26.1  |
| 11.09          | 38.6  |
| 13.66          | 21.8  |
| 14.35          | 27.7  |
| 15.07          | 28.4  |
| 16.46          | 19.0  |
| 17.44          | 18.9  |
| 18.13          | 70.4  |
| 18.83          | 17.6  |
| 21.35          | 100.0 |
| 21.67          | 44.8  |
| 22.19          | 14.1  |
| 23.17          | 21.4  |
| 24.36          | 13.4  |
| 25.43          | 7.4   |
| 25.96          | 14.7  |
| 26.78          | 13.9  |
| 27.47          | 11.4  |
| 28.37          | 10.4  |
| 29.50          | 6.5   |
| 30.36          | 5.8   |
| 31.35          | 8.7   |
| 32.34          | 7.2   |
| 34.95          | 6.7   |

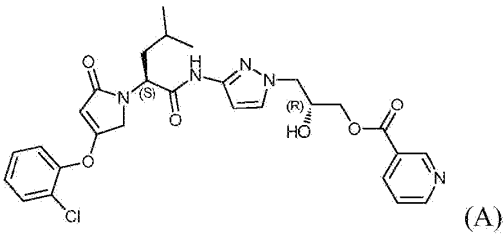
- [权利要求 20]

权利要求16的式(A)化合物的盐酸盐晶型B，其特征在于：其具有基本上如图22所示的X射线粉末衍射图。
- [权利要求 21]

权利要求16–20中任一项的式(A)化合物的盐酸盐晶型B，其特征在于：在差示扫描量热分析中在123.1 ± 2℃、135.2 ± 2℃和187.5 ± 2℃具有吸热峰。
- [权利要求 22]

权利要求16–21中任一项的式(A)化合物的盐酸盐晶型B，其特征在于：在热解重量分析中，在70℃时失重为1.32 ± 0.5%，在70–150℃时失重为5.32 ± 0.5%。
- [权利要求 23]

式(A)化合物的盐酸盐晶型C：



其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $8.2 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $13.4 \pm 0.2$ 和 $20.2 \pm 0.2$ 。

[权利要求 24] 权利要求23的式(A)化合物的盐酸盐晶型C，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $16.8 \pm 0.2$ 和 $17.7 \pm 0.2$ 。

[权利要求 25] 权利要求23或24的式(A)化合物的盐酸盐晶型C，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $4.1 \pm 0.2$ 、 $8.8 \pm 0.2$ 和 $12.2 \pm 0.2$ 。

[权利要求 26] 权利要求23的式(A)化合物的盐酸盐晶型C，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，具有以下特征峰：

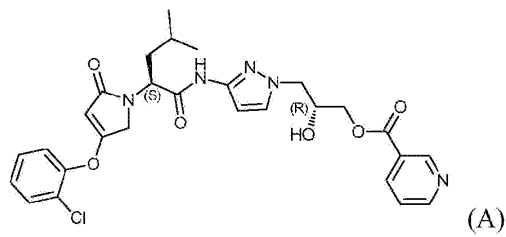
| 角度 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ | 相对强度% |
|---------------------------------------------|-------|
| 4.11                                        | 24.8  |
| 8.16                                        | 78.6  |
| 8.78                                        | 28.8  |
| 10.61                                       | 100.0 |
| 12.24                                       | 32.4  |
| 12.52                                       | 17.6  |
| 13.41                                       | 71.0  |
| 15.05                                       | 16.2  |
| 16.78                                       | 48.8  |
| 17.72                                       | 57.7  |
| 19.06                                       | 8.8   |
| 20.22                                       | 60.2  |
| 21.52                                       | 18.1  |
| 24.64                                       | 19.7  |
| 26.66                                       | 20.6  |
| 27.73                                       | 21.7  |

[权利要求 27] 权利要求23的式(A)化合物的盐酸盐晶型C，其特征在于：其具有基本上如图24所示的X射线粉末衍射图。

[权利要求 28] 权利要求23–27中任一项的式(A)化合物的盐酸盐晶型C，其特征在于：在差示扫描量热分析中在 $60.7 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $114.4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $182.4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 具有吸热峰。

[权利要求 29] 权利要求23–28中任一项的式(A)化合物的盐酸盐晶型C，其特征在于：在热解重量分析中，在 $80^{\circ}\text{C}$ 时失重为 $5.53 \pm 0.5\%$ ，在 $80\text{--}150^{\circ}\text{C}$ 时失重为 $6.72 \pm 0.5\%$ 。

[权利要求 30] 式(A)化合物的马来酸盐晶型A:



其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $6.0 \pm 0.2$ 和 $18.4 \pm 0.2$ 。

[权利要求 31] 权利要求30的式(A)化合物的马来酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $10.4 \pm 0.2$ 、 $15.9 \pm 0.2$ 和 $17.4 \pm 0.2$ 。

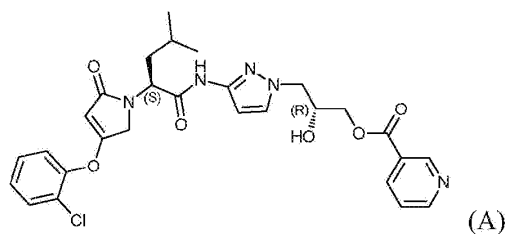
[权利要求 32] 权利要求30或31的式(A)化合物的马来酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $6.9 \pm 0.2$ 、 $12.0 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 和 $21.8 \pm 0.2$ 。

[权利要求 33] 权利要求30的式(A)化合物的马来酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，具有以下的特征峰：

| 角度 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ | 相对强度% |
|------------------------------------|-------|
| 6.01                               | 100.0 |
| 6.92                               | 12.6  |
| 10.41                              | 18.6  |
| 12.01                              | 12.2  |
| 15.93                              | 17.4  |
| 17.38                              | 30.8  |
| 18.42                              | 57.6  |
| 19.46                              | 8.1   |
| 21.21                              | 12.1  |
| 21.76                              | 14.4  |
| 22.93                              | 5.1   |

[权利要求 34] 权利要求30的式(A)化合物的马来酸盐晶型A，其特征在于：其具有基本上如图11所示的X射线粉末衍射图。

[权利要求 35] 式(A)化合物的马来酸盐晶型B:



其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $4.1 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 和 $20.2 \pm 0.2$ 。

[权利要求 36] 权利要求35的式(A)化合物的马来酸盐晶型B，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $17.5 \pm 0.2$ 和 $21.3 \pm 0.2$ 。

[权利要求 37] 权利要求35或36的式(A)化合物的马来酸盐晶型B，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2\theta$ 表示的特征峰： $16.2 \pm 0.2$ 、 $20.4 \pm 0.2$ 、 $22.4 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 、 $24.6 \pm 0.2$ 和 $26.5 \pm 0.2$ 。

[权利要求 38] 权利要求35的式(A)化合物的马来酸盐晶型B，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，具有以下的特征峰：

| 角度 $^{\circ}2\theta\pm0.2^{\circ}2\theta$ | 相对强度% |
|-------------------------------------------|-------|
| 4.08                                      | 79.3  |
| 8.13                                      | 94.1  |
| 10.50                                     | 21.5  |
| 12.20                                     | 27.7  |
| 13.31                                     | 13.4  |
| 15.01                                     | 21.4  |
| 16.24                                     | 31.0  |
| 16.68                                     | 72.3  |
| 17.54                                     | 60.1  |
| 18.37                                     | 12.5  |
| 20.17                                     | 100.0 |
| 20.41                                     | 34.0  |
| 21.34                                     | 67.4  |
| 22.40                                     | 34.6  |
| 22.69                                     | 26.7  |
| 23.16                                     | 13.7  |
| 24.14                                     | 49.6  |
| 24.56                                     | 30.9  |
| 25.97                                     | 21.7  |
| 26.55                                     | 34.4  |
| 27.59                                     | 20.4  |
| 29.90                                     | 15.4  |

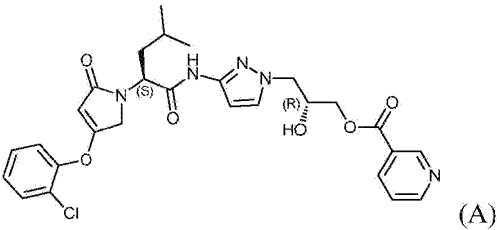
- [权利要求 39]

权利要求35的式(A)化合物的马来酸盐晶型B，其特征在于：其具有基本上如图12所示的X射线粉末衍射图。
- [权利要求 40]

权利要求35–39中任一项的式(A)化合物的马来酸盐晶型B，其特征在于：在差示扫描量热分析中在 $85.6\pm2^{\circ}\text{C}$ 具有吸热峰。
- [权利要求 41]

权利要求35–40中任一项的式(A)化合物的马来酸盐晶型B，其特征在于：在热解重量分析中，在 $120^{\circ}\text{C}$ 时失重为 $12.02\pm0.5\%$ 。
- [权利要求 42]

式(A)化合物的萘二磺酸盐晶型A：

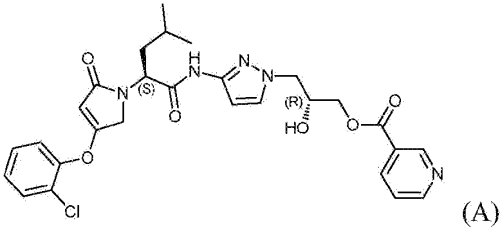


其特征在于：在使用CuK<sub>α</sub>辐射得到的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰： $4.0\pm0.2$ 和 $13.7\pm0.2$ 。

- [权利要求 43] 权利要求42的式(A)化合物的萘二磺酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $10.3 \pm 0.2$ 、 $15.5 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 和 $22.3 \pm 0.2$ 。
- [权利要求 44] 权利要求42的式(A)化合物的萘二磺酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，具有以下的特征峰：

| 角度 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ | 相对强度% |
|---------------------------------------------|-------|
| 4.03                                        | 100.0 |
| 10.28                                       | 31.9  |
| 11.96                                       | 12.6  |
| 13.68                                       | 67.6  |
| 15.49                                       | 28.7  |
| 20.96                                       | 22.4  |
| 22.27                                       | 28.0  |
| 26.22                                       | 15.1  |

- [权利要求 45] 权利要求42的式(A)化合物的萘二磺酸盐晶型A，其特征在于：其具有基本上如图14所示的X射线粉末衍射图。
- [权利要求 46] 权利要求42-45中任一项的式(A)化合物的萘二磺酸盐晶型A，其特征还在于：在差示扫描量热分析中在 $119.2 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $207.9 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 具有吸热峰。
- [权利要求 47] 权利要求42-46中任一项的式(A)化合物的萘二磺酸盐晶型A，其特征还在于：在热解重量分析中，在 $150^{\circ}\text{C}$ 时失重为 $5.97 \pm 0.5\%$ 。
- [权利要求 48] 式(A)化合物的草酸盐晶型A：



- 其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $5.0 \pm 0.2$ 和 $15.0 \pm 0.2$ 。
- [权利要求 49] 权利要求48的式(A)化合物的草酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示

的特征峰： $7.4 \pm 0.2$ 、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $19.3 \pm 0.2$ 、 $20.1 \pm 0.2$ 、 $25.2 \pm 0.2$ 和 $26.0 \pm 0.2$ 。

[权利要求 50] 权利要求48的式(A)化合物的草酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，具有以下特征峰：

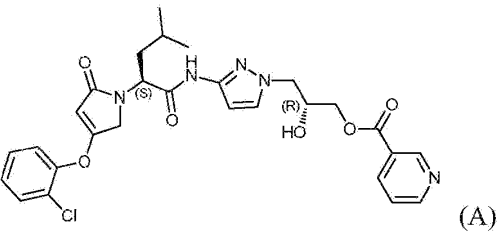
| 角度 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ | 相对强度% |
|------------------------------------|-------|
| 5.00                               | 100.0 |
| 7.37                               | 35.6  |
| 15.05                              | 60.5  |
| 16.52                              | 41.7  |
| 17.39                              | 12.7  |
| 18.63                              | 8.7   |
| 19.31                              | 27.4  |
| 20.10                              | 28.4  |
| 20.68                              | 13.3  |
| 22.72                              | 14.7  |
| 25.21                              | 25.8  |
| 26.02                              | 21.2  |

[权利要求 51] 权利要求48的式(A)化合物的草酸盐晶型A，其特征在于：其具有基本上如图16所示的X射线粉末衍射图。

[权利要求 52] 权利要求48–51中任一项的式(A)化合物的草酸盐晶型A，其特征在于：在差示扫描量热分析中在 $131.4 \pm 2^\circ\text{C}$ 和 $192.8 \pm 2^\circ\text{C}$ 具有吸热峰。

[权利要求 53] 权利要求48–52中任一项的式(A)化合物的草酸盐晶型A，其特征在于：在热解重量分析中，在 $150^\circ\text{C}$ 时失重为 $3.91 \pm 0.5\%$ 。

[权利要求 54] 式(A)化合物的氢溴酸盐晶型A：



其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，至少包括位于以下 $2\theta$ 表示的特征峰： $4.3 \pm 0.2$ 和 $8.3 \pm 0.2$ 。

[权利要求 55] 权利要求54的式(A)化合物的氢溴酸盐晶型A，其特征在于：在使用CuK $\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $2\theta$

表示的特征峰： $12.4 \pm 0.2$ 、 $17.5 \pm 0.2$ 、 $17.9 \pm 0.2$ 、 $20.5 \pm 0.2$ 和  
 $21.3 \pm 0.2$ 。

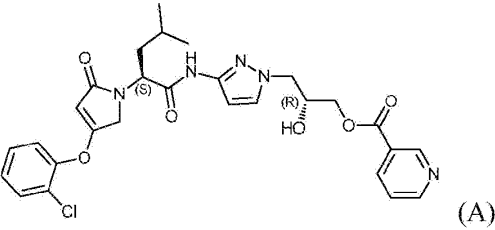
[权利要求 56] 权利要求54的式(A)化合物的氢溴酸盐晶型A，其特征在于：在使用  
 $\text{CuK}\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，具有以下的特征峰：

| 角度 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ | 相对强度% |
|------------------------------|-------|
| 4.26                         | 42.7  |
| 8.29                         | 100.0 |

|       |      |
|-------|------|
| 10.63 | 5.4  |
| 12.42 | 29.3 |
| 14.81 | 19.3 |
| 16.53 | 11.4 |
| 16.86 | 19.9 |
| 17.53 | 26.9 |
| 17.90 | 22.6 |
| 20.50 | 32.3 |
| 21.31 | 35.0 |
| 22.52 | 9.6  |
| 22.96 | 9.1  |
| 24.60 | 9.8  |
| 24.96 | 12.8 |

[权利要求 57] 权利要求54的式(A)化合物的氢溴酸盐晶型A，其特征在于：其具有  
基本上如图18所示的X射线粉末衍射图。

[权利要求 58] 式(A)化合物的氢溴酸盐晶型B：



其特征在于：在使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，至  
少包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$ 表示的特征峰： $4.1 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $15$   
 $.0 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 和 $24.4 \pm 0.2$ 。

[权利要求 59] 权利要求58的式(A)化合物的氢溴酸盐晶型B，其特征在于：在使  
用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ} 2 \theta$

表示的特征峰： $17.8 \pm 0.2$ 、 $20.3 \pm 0.2$ 、 $21.3 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 和  
 $22.8 \pm 0.2$ 。

[权利要求 60] 权利要求58的式(A)化合物的氢溴酸盐晶型B，其特征在于：在使用  
 $\text{CuK}\alpha$ 辐射得到的X射线粉末衍射图中，具有以下特征峰：

| 角度 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ | 相对强度% |
|---------------------------------------------|-------|
| 4.05                                        | 100.0 |
| 8.10                                        | 69.4  |
| 10.57                                       | 17.3  |
| 12.14                                       | 19.9  |
| 12.74                                       | 16.7  |
| 13.54                                       | 14.6  |
| 15.05                                       | 74.2  |
| 15.43                                       | 18.4  |
| 16.23                                       | 19.8  |
| 17.84                                       | 27.2  |

|       |      |
|-------|------|
| 18.45 | 82.8 |
| 19.27 | 12.0 |
| 20.35 | 37.7 |
| 21.33 | 24.5 |
| 22.02 | 33.6 |
| 22.77 | 32.0 |
| 23.65 | 12.8 |
| 24.44 | 55.0 |
| 26.84 | 14.5 |
| 30.65 | 12.9 |

[权利要求 61] 权利要求58的式(A)化合物的氢溴酸盐晶型B，其特征在于：其具有  
基本上如图19所示的X射线粉末衍射图。

[权利要求 62] 权利要求58–61中任一项的式(A)化合物的氢溴酸盐晶型B，其特征  
还在于：在差示扫描量热分析中在 $101.6 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $113.3 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 具有吸  
热峰。

[权利要求 63] 权利要求58–62中任一项的式(A)化合物的氢溴酸盐晶型B，其特征  
还在于：在热解重量分析中，在 $90^{\circ}\text{C}$ 时失重为 $4.59 \pm 0.5\%$ 。

[权利要求 64] 药物组合物，其包含权利要求1–63中任一项所述的晶型和一种或  
多种药学上可接受的赋形剂。

- [权利要求 65] 权利要求1-63中任一项所述的晶型或权利要求64所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防一种或多种选自以下疾病的药物中的用途：I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、胰岛素抵抗和代谢综合征。
- [权利要求 66] 权利要求1-63中任一项所述的晶型或权利要求64所述的药物组合物，其用于治疗 and/或预防一种或多种选自以下疾病：I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、胰岛素抵抗和代谢综合征。
- [权利要求 67] 在受试者中治疗和/或预防疾病的方法，包括向所述受试者给药权利要求1-63中任一项所述的晶型或权利要求64所述的药物组合物，其中所述疾病选自以下一种或多种：I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、胰岛素抵抗和代谢综合征。
- [权利要求 68] 权利要求1-63中任一项所述的晶型或权利要求64所述的药物组合物在制备用于治愈糖尿病、引起糖尿病缓解和/或消退糖尿病的药物中的用途。
- [权利要求 69] 权利要求1-63中任一项所述的晶型或权利要求64所述的药物组合物，其用于治愈糖尿病、引起糖尿病缓解和/或消退糖尿病。
- [权利要求 70] 在受试者中治愈糖尿病、引起糖尿病缓解和/或消退糖尿病的方法，包括向所述受试者给药权利要求1-63中任一项所述的晶型，或权利要求64所述的药物组合物。