(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118434730 A
(43)申请公布日 2024.08.02

(21)申请号 202280085412.2
(22)申请日 2022.12.23
(66)本国优先权数据
202111584574.4 2021.12.23 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/141418 2022.12.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/116882 ZH 2023.06.29
(71)申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号
申请人 上海恒瑞医药有限公司
(72)发明人 陆伟栋 徐谷军 杨俊然 邵启云 杜振兴 冯君 贺峰
(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
专利代理师 薛琦 王卫彬
(51)Int.Cl.
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)

(54)发明名称

一种GLP-1受体激动剂的可药用盐、结晶形式及其制备方法

(57)摘要

提供一种GLP-1受体激动剂的可药用盐、结晶形式及其制备方法。具体而言,提供了化合物2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的可药用盐及其结晶形式。

CN 118434730 A

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 6 月 29 日 (29.06.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/116882 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/141418

(22) 国际申请日: 2022 年 12 月 23 日 (23.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111584574.4 2021年12月23日 (23.12.2021) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(**JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 上海恒瑞医药有限公司(**SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 陆伟栋(**LU, Weidong**); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 徐谷军(**XU, Gujun**); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 杨俊然(**YANG, Junran**); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 邵启云(**SHAO, Qiyu**); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 杜振兴(**DU, Zhenxing**); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 冯君(**FENG, Jun**); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 贺峰(**HE, Feng**); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(**SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE**); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:
— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

WO 2023/116882 A1

(54) **Title:** PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT AND CRYSTALLINE FORM OF GLP-1 RECEPTOR AGONIST AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种GLP-1受体激动剂的可药用盐、结晶形式及其制备方法

(57) **Abstract:** Provided are a pharmaceutically acceptable salt and a crystalline form of a GLP-1 receptor agonist and a preparation method therefor. Specifically, provided are a pharmaceutically acceptable salt and a crystalline form of a compound 2-((4-((S)-3-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4] dioxane-5-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetane-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazole-6-formic acid.

(57) 摘要: 提供一种GLP-1受体激动剂的可药用盐、结晶形式及其制备方法。具体而言，提供了化合物2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的可药用盐及其结晶形式。

一种 GLP-1 受体激动剂的可药用盐、结晶形式及其制备方法

本申请要求申请日为 2021/12/23 的中国专利申请 2021115845744 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

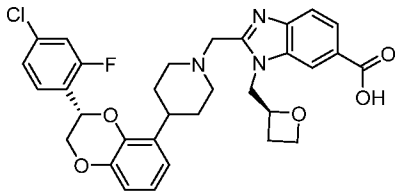
本公开属于药物领域，涉及一种 GLP-1 受体激动剂的可药用盐、结晶形式及其制备方法。

背景技术

胰高血糖素样肽-1（GLP-1）是下消化道 L-细胞分泌的一种肠降血糖素激素。GLP-1 通过与其广泛存在的特异性受体结合而发挥相应的作用，目前明确存在 GLP-1 受体的器官有胰岛细胞、胃肠、肺、脑、肾脏、下丘脑和心血管系统，肝脏、脂肪组积及骨骼肌中可能存在 GLP-1 受体。GLP-1 不仅作用于 β 细胞促进胰岛素分泌，同时还作用于 α 细胞抑制胰高血糖素分泌。正常糖耐量、糖耐量受损和 II 型糖尿病患者中，血清 GLP-1 水平一般没有明显的差异。但是进食后 β 细胞对 GLP-1 的应答存在缺陷，在一定条件下，持续输注 GLP-1 后这种应答反应明显增强。由于人体自身 GLP-1 的作用持续时间十分短暂（静脉注射 t1/2<1.5 分钟），因此人体自身 GLP-1 并不适合用于糖尿病的临床治疗。

肽类 GLP-1 受体激动剂（如利拉鲁肽，艾塞那肽等）具有通过降低空腹和餐后葡萄糖以及改善 II 型糖尿病患者血糖的作用。然而，因为肽类 GLP-1 的口服生物利用度差，服用不便，所以高度期望具有良好口服生物利用度的小分子 GLP-1 受体的激动剂。

2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸为一类新型的 GLP-1 受体激动活性（结构式如下，PCT/CN2021/115915），



I 。

美国食品药品监督管理局（FDA）批准的新分子实体中，有一半是药用盐。自从 1939 年第一种盐形式获得批准以来，盐类药物一直处于持续增长的轨迹。同时，成盐可改善药物某一些不理想的物理化学或生物学性质。开发出相对于 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸，在理化性质或药学性质方面具有更优异的性质的盐是具有重要意义的。

同时，鉴于固体药物晶型及其稳定性对其在临床治疗中的重要性，深入研究化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-

氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的可药用盐的多晶型，对开发适合工业生产且生物活性良好的药物也是具有重要意义。

发明内容

本公开提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的可药用盐。

在一些实施方案中，其中所述可药用盐选自氨丁三醇盐、铵盐、钾盐、精氨酸盐、钠盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、硫酸盐、苹果酸盐和盐酸盐。

在另一些实施方案中，其中化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与碱分子（阳离子）的化学配比 1:0.5～1:3，包括 1:0.5、1:1、1:2 或 1:3。

在一些实施方案中，其中化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与碱分子的化学配比 1:1 或 1:2。

在另一些实施方案中，其中化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与酸分子（酸根）的化学配比 1:0.5～1:3，包括 1:0.5、1:1、1:2 或 1:3。

在一些实施方案中，其中化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与酸分子的化学配比 1:1 或 1:2。

本公开另一方面还提供一种制备前述的可药用盐的方法，包括化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与酸成盐的步骤，或者化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与碱成盐的步骤。

在一些实施方案中，成盐反应所用溶剂选自甲醇、2-丁酮、乙酸乙酯、1,4-二氧六环、甲基异丁基酮、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二甲基亚砜、丙酮、乙腈、甲苯、乙酸异丙酯和水中的至少一种。

在另一些实施方案中，成盐反应所用溶剂的体积（μl）可以为前述化合物质量（mg）的 1-200 倍，在非限制性实施方案中可以为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200。在某些实施方式中，本公开所述的制备方法还包括离心、洗涤或干燥步骤。

本公开一方面提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的无定型，其以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图没有明显特征峰。

在一些实施方案中，化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的无定型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 A 晶型。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 A 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.850、13.789、16.148、22.138 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 A 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.850、9.982、13.789、16.148、22.138 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 A 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.850、9.982、12.697、13.789、15.763、16.148、18.016、19.016、22.138 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 A 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.850、8.051、9.982、12.697、13.789、14.704、14.990、15.763、16.148、18.016、19.016、20.109、22.138、25.712、27.909 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 A 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 B 晶型。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 B 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.144、10.511、12.290、20.632、21.699 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 B 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.144、10.511、12.290、13.996、14.665、20.632、21.699、24.74 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 B 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.144、10.511、12.290、13.996、14.665、15.607、16.520、18.883、20.632、21.699、23.741、24.743、26.055、27.035 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 B 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 C 晶型。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 C 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在

6.551、9.269、13.175、16.906 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 C 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.551、9.269、13.175、14.802、15.864、16.906、18.776、20.430、25.496 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 C 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.551、8.392、9.269、13.175、14.802、15.864、16.906、18.776、20.430、22.211、22.922、23.574、25.496、26.290 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 C 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 D 晶型。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 D 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 5.281、10.292、13.322、21.390 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 D 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 5.281、9.912、10.292、10.961、13.322、21.390、22.215、23.979、25.029、25.846 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 D 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 5.281、9.912、10.292、10.961、11.613、13.322、15.351、18.283、19.214、21.390、22.215、23.471、23.979、25.029、25.846、27.918、30.121 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 D 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 5 所示。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 E 晶型。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 E 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.821、10.035、12.653、13.727、14.787 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 E 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.821、10.035、12.653、13.727、14.787、16.081、16.648、18.571、20.151、22.204 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 E 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 6 所示。

本公开另一方面还提供了制备前述 A、B、C、D 或 E 晶型的方法，包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸、氨丁三醇和溶剂混合，搅拌溶解或加热溶解，（b）析晶。

在一些实施方案中，制备前述 A 晶型的方法，包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸、氨丁三醇和溶剂（1）混合，搅拌溶解或加热溶解，（b）析晶，所述溶剂（1）选自乙醇、乙

酸乙酯、甲基叔丁基醚或四氢呋喃、异丙醇、甲醇和水中的一种或多种。

在一些实施方案中，制备前述 B 晶型的方法，包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸、氨丁三醇和 10%水/丙酮溶剂混合，搅拌溶解或加热溶解，（b）析晶。

在一些实施方案中，制备前述 C 晶型的方法，包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 A 晶型和乙醇、丙酮、乙酸异丙酯、二氧六环、甲苯中的一种或多种溶剂混合，（b）析晶。

在一些实施方案中，制备前述 D 晶型的方法，包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸、氨丁三醇和甲醇、异丙醇一种或多种溶剂混合，搅拌溶解或加热溶解，（b）析晶。

在一些实施方案中，制备前述 E 晶型的方法，包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸、氨丁三醇和乙腈溶剂混合，搅拌溶解或加热溶解，（b）析晶。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 F 晶型。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 F 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.674、10.614、16.400、18.645 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 F 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.777、7.674、10.614、11.594、14.408、14.882、16.400、18.645 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 F 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.777、7.674、10.614、11.594、13.671、14.408、14.882、16.400、18.645、20.849、21.384、21.731、22.108、24.721、26.169、29.192 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述氨丁三醇盐的 F 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 7 所示。

本公开另一方面还提供制备氨丁三醇盐的 F 晶型的方法。在一些实施方案中，制备氨丁三醇盐的 F 晶型的方法，包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 A 晶型于 80℃/0%RH 下放置 96h 或 167℃干燥的步骤。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的钾盐的 α 晶型。

在一些实施方案中，所述钾盐的 α 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.564、11.515、14.683、19.607、20.391 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述钾盐的α晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.564、11.515、14.683、16.058、18.859、19.607、20.391、22.592、23.320、25.176 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述钾盐的α晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.564、11.515、14.683、16.058、17.033、18.859、19.607、20.391、21.064、22.592、23.320、24.449、25.176、25.933、27.080、27.708 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述钾盐的α晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 8 所示。

本公开还提供制备钾盐的α晶型的方法。在一些实施方案中，所述方法包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与溶剂（2）混合，加入氢氧化钾溶液，（b）打浆，所述溶剂（2）选自乙酸乙酯或甲基叔丁基醚中的一种或多种。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的钠盐的 I 晶型。

在一些实施方案中，所述钠盐的 I 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 5.257、5.806、6.795、10.106、12.203、20.693 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述钠盐的 I 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 9 所示。

本公开还提供制备钠盐的 I 晶型的方法。在一些实施方案中，所述方法包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与溶剂（3）混合，加入氢氧化钠溶液，（b）打浆，所述溶剂（3）选自甲醇或乙酸乙酯中的一种或多种。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的钠盐的 II 晶型。

在一些实施方案中，所述钠盐的 II 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.754、11.731、19.730 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述钠盐的 II 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 5.574、9.754、11.731、14.856、16.091、19.730、22.670 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述钠盐的 II 晶型以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 10 所示。

本公开还提供制备钠盐的 II 晶型的方法。在一些实施方案中，所述方法包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与溶剂（4）混合，加入氢氧化钠溶液，（b）析晶，所述溶剂（4）选自丙酮或乙腈中的一种或多种。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-

5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的葡甲胺盐的I晶型。

在一些实施方案中，所述葡甲胺盐的I晶型以衍射角2*θ*角度表示的X-射线粉末衍射图，在5.498、11.013、14.626、17.942处有特征峰。

在一些实施方案中，所述葡甲胺盐的I晶型以衍射角2*θ*角度表示的X-射线粉末衍射图，在5.498、8.901、11.013、14.626、17.942、19.454、22.668、25.696处有特征峰。

在一些实施方案中，所述葡甲胺盐的I晶型以衍射角2*θ*角度表示的X-射线粉末衍射图，在5.498、8.314、8.901、11.013、11.891、12.810、14.626、15.683、15.931、17.942、18.748、19.454、20.393、21.419、22.234、22.668、23.391、24.739、25.696处有特征峰。

在一些实施方案中，所述葡甲胺盐的I晶型以衍射角2*θ*角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图11所示。

本公开还提供制备葡甲胺盐的I晶型的方法。在一些实施方案中，所述方法包括（a）将化合物2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与乙腈混合，加入葡甲胺，（b）析晶。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的对甲苯磺酸盐的I晶型。

在一些实施方案中，所述对甲苯磺酸盐的I晶型以衍射角2*θ*角度表示的X-射线粉末衍射图，在5.453、5.884、8.063、12.925、16.071、19.778处有特征峰。

在一些实施方案中，所述对甲苯磺酸盐的I晶型以衍射角2*θ*角度表示的X-射线粉末衍射图，在5.453、5.884、8.063、12.925、13.825、15.399、16.071、18.231、19.778、21.917处有特征峰。

在一些实施方案中，所述对甲苯磺酸盐的I晶型以衍射角2*θ*角度表示的X-射线粉末衍射图，在5.453、5.884、8.063、12.925、13.825、15.399、16.071、16.560、17.066、18.231、19.778、20.861、21.917、23.898、26.744处有特征峰。

在一些实施方案中，所述对甲苯磺酸盐的I晶型以衍射角2*θ*角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图12所示。

本公开还提供制备对甲苯磺酸盐的I晶型的方法。在一些实施方案中，所述方法包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与乙腈混合，加入对甲苯磺酸，（b）析晶。

本公开一方面提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的酒石酸盐的无定型，其以衍射角2*θ*角度表示的X-射线粉末衍射图没有明显特征峰。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的酒石酸盐的I晶型。

在一些实施方案中，所述酒石酸盐的I晶型以衍射角2*θ*角度表示的X-射线粉末衍射图，在12.810、

18.824、21.890、24.472 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述酒石酸盐的I晶型以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图，在12.810、14.448、15.604、18.824、20.410、21.890、24.472 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述酒石酸盐的I晶型以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图，在9.342、10.132、10.858、11.272、12.810、14.448、15.604、18.824、20.410、21.890、24.472、27.880 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述酒石酸盐的I晶型以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图13所示。

本公开还提供制备酒石酸盐的I晶型的方法。在一些实施方案中，所述方法包括（a）将化合物2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与溶剂（5）混合，加入L-酒石酸，（b）析晶，所述溶剂（5）选自乙醇、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚中的一种或多种。

本公开一方面提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的苹果酸盐的无定型，其以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图没有明显特征峰。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的苹果酸盐的α晶型。

在一些实施方案中，所述苹果酸盐的α晶型以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图，在10.050、14.508、15.693、18.924、20.240 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述苹果酸盐的α晶型以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图，在10.050、10.818、11.213、12.871、14.508、15.693、18.924、20.240、21.829、24.396 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述苹果酸盐的α晶型以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图，在9.364、10.050、10.818、11.213、12.871、13.774、14.508、15.693、17.760、18.924、20.240、21.829、24.396、26.200、27.936、28.188 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述苹果酸盐的α晶型以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图14所示。

本公开还提供制备苹果酸盐的α晶型的方法。在一些实施方案中，所述方法包括（a）将化合物2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与溶剂（6）混合，加入苹果酸，（b）析晶，所述溶剂（6）选自乙酸乙酯或甲基叔丁基醚中的一种或多种。

本公开一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的盐酸盐的无定型，其以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图没有明显特征峰。

本公开另一方面还提供了化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的盐酸盐的 I 晶型。

在一些实施方案中，所述盐酸盐的 I 晶型以衍射角 2*θ* 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.939、14.333、14.933、17.523、18.480、20.134 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述盐酸盐的 I 晶型以衍射角 2*θ* 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.939、13.123、13.649、14.333、14.933、16.616、17.523、18.480、19.378、20.134、20.988、26.399、26.970 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述盐酸盐的 I 晶型以衍射角 2*θ* 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.939、12.267、13.123、13.649、14.333、14.933、16.616、17.523、18.480、19.378、20.134、20.988、22.377、23.002、24.477、25.322、26.399、26.970、27.609、30.822、33.760 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述盐酸盐的 I 晶型以衍射角 2*θ* 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 15 所示。

本公开还提供制备盐酸盐的 I 晶型的方法。在一些实施方案中，所述方法包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与水混合，加入盐酸，（b）析晶。

公开所述溶剂（1）、（2）、（3）、（4）、（5）和（6）所用体积（μl）可以为前述化合物质量（mg）的 1-200 倍，在非限制性实施方案中为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 或任意两数之间的值。

另外，本公开制备前述晶型的方法还包括过滤、洗涤或干燥中的一个或多个步骤。

本公开还提供了一种药物组合物，其含有前述可药用盐或其晶型，和任选自药学上可接受的赋形剂中的药用辅料。

本公开还提供了一种药物组合物的制备方法，包括将前述可药用盐或其晶型，与药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

本公开还提供了前述可药用盐或其晶型，或前述组合物在制备用于治疗或预防与 GLP-1 受体相关的疾病的药物中的用途。

本公开还提供了前述可药用盐或其晶型，或前述组合物在制备用于治疗或预防糖尿病的药物中的用途。

本公开所述的“2*θ* 或 2*θ* 角度”是指衍射角，*θ* 为布拉格角，单位为°或度；每个特征峰 2θ 的误差范围为±0.2（包括超过 1 位小数的数字经过四舍五入后的情况），可以为-0.20、-0.19、-0.18、-0.17、-0.16、-0.15、-0.14、-0.13、-0.12、-0.11、-0.10、-0.09、-0.08、-0.07、-0.06、-0.05、-0.04、-0.03、-0.02、-0.01、0.00、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20。

依据《中国药典》2015 年版四部中“9103 药物引湿性指导原则”中引湿性特征描述与引湿性增重的界定，

潮解：吸收足量水分形成液体；

极具引湿性：引湿增重不小于 15%；

有引湿性：引湿增重小于 15%但不小于 2%；

略有引湿性：引湿增重小于 2%但不小于 0.2%；

无或几乎无引湿性：引湿增重小于 0.2%。

本公开中所述的“差示扫描量热分析或 DSC”是指在样品升温或恒温过程中，测量样品与参考物之间的温度差、热流差，以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化，得到样品的相变信息。

本公开中所述干燥温度一般为 25℃~100℃，优选 40℃~70℃，可以常压干燥，也可以减压干燥，压强＜-0.08MPa。

本公开中所述的“赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂或乳化剂。

本公开所述的“打浆”是指利用物质在溶剂中溶解性差，但杂质在溶剂中溶解性好的特性进行纯化的方法，打浆提纯可以去色、改变晶型或去除少量杂质。

本公开晶型制备方法中所用的起始原料可以是任意形式化合物，具体形式包括但不限于：无定形、任意晶型、水合物、溶剂合物等。

本公开中数值如有关物质含量为测定计算的数据，不可避免存在一定程度的误差。一般而言，±10%均属于合理误差范围内。随其所用之处的上下文而有一定程度的误差变化，该误差变化不超过±10%，可以为±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%或±1%，优选±5%。

本公开化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（以下统称为化合物 A）参照 PCT/CN2021/115915 中方法制备获得，并将相关内容引用本文本以示说明。

附图说明

图 1：氨丁三醇盐的无定型的 XRPD 图谱。

图 2：氨丁三醇盐的 A 晶型的 XRPD 图谱。

图 3：氨丁三醇盐的 B 晶型的 XRPD 图谱。

图 4：氨丁三醇盐的 C 晶型的 XRPD 图谱。

图 5：氨丁三醇盐的 D 晶型的 XRPD 图谱。

图 6：氨丁三醇盐的 E 晶型的 XRPD 图谱。

图 7：氨丁三醇盐的 F 晶型的 XRPD 图谱。

图 8：钾盐的 α 晶型的 XRPD 图谱。

图 9：钠盐的 I 晶型的 XRPD 图谱。

图 10：钠盐的 II 晶型的 XRPD 图谱。

图 11：葡甲胺盐的 I 晶型的 XRPD 图谱。

图 12：对甲苯磺酸盐的 I 晶型的 XRPD 图谱。

图 13：酒石酸盐的 I 晶型的 XRPD 图谱。

图 14：苹果酸盐的 α 晶型的 XRPD 图谱。

图 15：盐酸盐的 I 晶型的 XRPD 图谱。

具体实施方式

以下将结合实施例或实验例更详细地解释本公开，本公开中的实施例或实验例仅用于说明本公开中的技术方案，并非限定本公开中的实质和范围。

本公开中所用试剂可通过商业途径获得。

本公开中实验所用仪器的测试条件：

1、差示扫描量热仪(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

仪器型号：Mettler Toledo DSC 3+STARe System

吹扫气：氮气；氮气吹扫速度：50 mL/min

升温速率：10.0 ℃/min

温度范围：25-350℃或 25-300℃

2、X-射线粉末衍射谱(X-ray Powder Diffraction, XRPD)

仪器型号：BRUKER D8 Discover X-射线粉末衍射仪

射线：单色 Cu-Kα 射线(λ=1.5406)

扫描方式：θ/2θ，扫描范围(2θ 范围)：3~50°

电压：40kV，电流：40mA

3、热重分析仪（Thermogravimetric Analysis，TGA）

仪器型号：Mettler Toledo TGA2

吹扫气：氮气；氮气吹扫速度：50 mL/min

升温速率：10.0℃/min

温度范围：30-350℃

4、DVS 为动态水分吸附

检测采用 Surface Measurement Systems advantage 2，在 25℃，湿度从 50% -95%-0%-95%-50%RH，步进为 10%，判断标准为每个梯度质量变化 dM/dT 小于 0.002%，TMAX 360min，循环两圈。

5、实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的

柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系。薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm～0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm～0.5 mm。硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

6、化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10-6 (ppm)的单位给出。

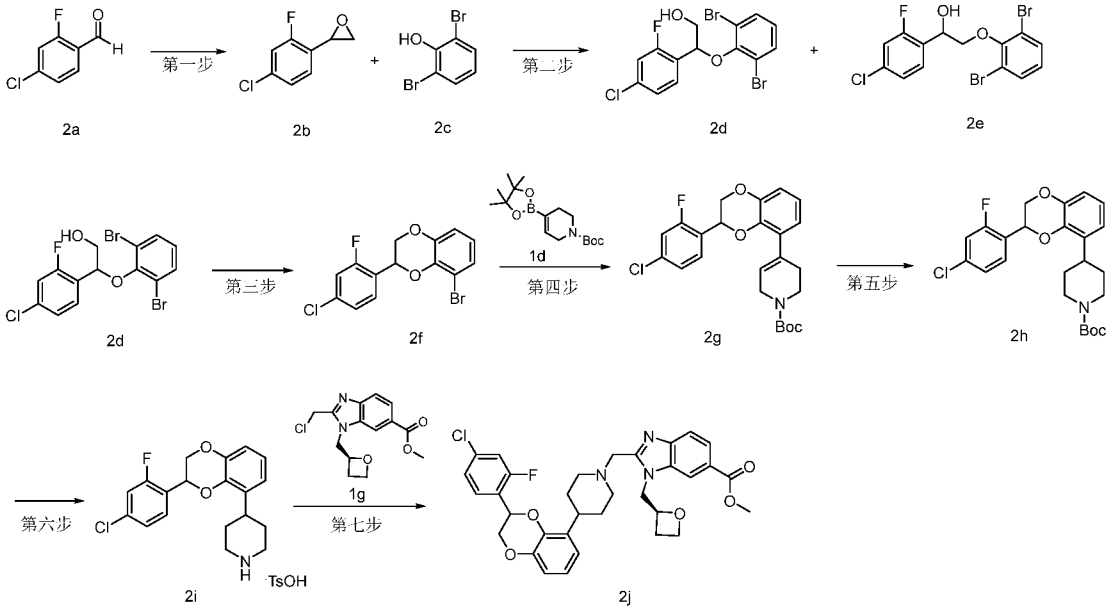
NMR 的测定是用 Bruker AVANCE NEO 500M，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d6)、氘代氯仿(CDCl3)、氘代甲醇(CD3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

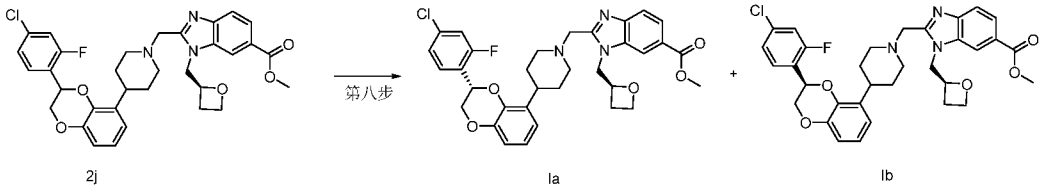
MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商：Agilent，MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS)。waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商：waters，MS 型号：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)。THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商：THERMO，MS 型号：THERMO Q Exactive)

7、本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶远化学科技(Accela ChemBio Inc) 、达瑞化学品等公司。

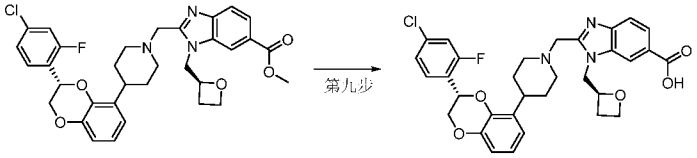
8、HPLC 的测定使用安捷伦 1260DAD 高效液相色谱仪(ACE Excel C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Thermo Dionex Ultimate 3000 高压液相色谱仪(Waters Xbridge C18 150×4.6mm 色谱柱)。

实施例 1：化合物 A 的制备以及活性测试





2j Ia Ib



Ia I

第一步

2-(4-氯-2-氟苯基)环氧乙烷 **2b**

将叔丁醇钾(1.70 g，15.14 mmol，韶远化学科技(上海)有限公司)加到四氢呋喃(30 mL)中，冰浴下加入三甲基碘化锍(3.09 g，15.14 mmol，阿达玛斯试剂有限公司)，搅拌 5 分钟。加入 4-氯-2-氟苯甲醛 **2a** (2.0 g，12.61 mmol，韶远化学科技(上海)有限公司)，过滤，乙酸乙酯稀释(80 ml)，饱和氯化铵水溶液洗涤(30 mL×2)，饱和食盐水洗涤(30 mL×2)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩除去溶剂，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **2b** (650 mg，产率：29.9 %)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05-7.13 (m, 3H), 4.01-4.15 (m, 1H), 3.17(dd, 1H), 3.75(dd, 1H)。

第二步

2-(4-氯-2-氟苯基)-2-(2,6-二溴苯氧基)乙醇 **2d**

1-(4-氯-2-氟苯基)-2-(2,6-二溴苯氧基)乙醇 **2e**

将化合物 **2b** (520 mg，3.01 mmol)，2,6-二溴苯酚 **2c** (759 mg，3.01 mmol，梯希爱(上海)化成工业发展有限公司)混合后，加入甲醇钠(16 mg，0.30 mmol，阿达玛斯试剂有限公司)，130℃下搅拌 2 小时。降温后，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **2d** (210 mg，产率：16.4%)，和化合物 **2e** (140 mg，产率：10.9%)。

2d MS m/z (ESI):422.9 [M-1]。

2d ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (t, 1H), 7.63(d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.59 (t, 1H), 5.02 (t, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H)。

2e ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64(d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.82-6.01 (m, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H)。

第三步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷 **2f**

将化合物 **2d** (595 mg，1.40 mmol)溶于无水甲苯(8 mL)中，依次加入 S-1,1'-联-2-萘酚(159 mg，0.55 mmol，韶远化学科技(上海)有限公司)，碘化亚铜(52 mg，0.27 mmol，中国医药集团上海化学试

剂有限公司)，碳酸铯(912 mg，2.80 mmol，韶远化学科技(上海)有限公司)，加热至回流，搅拌 18 小时。降温，减压浓缩除去溶剂，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **2f** (380 mg，产率：78.9%)。

MS m/z (ESI): 343.1 [M-1]。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (dd, 1H), 7.54(t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (t, 1H), 5.58 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H)。

第四步

4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)

-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯 **2g**

将化合物 **2f** (354 mg，1.03 mmol)，化合物 **1d** (350 mg，1.13 mmol，韶远化学科技(上海)有限公司)溶于 24 mL 1,4-二氧六环和水(V/V = 5：1)的混合溶液中，加入碳酸钠(218 mg，2.06 mmol)，四三苯基膦钯(119 mg，1.03 mmol)，氮气保护下，在 90℃搅拌 4 小时。冷至室温，过滤，减压浓缩除去溶剂，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **2g** (410 mg，产率：89.2%)。

MS m/z (ESI):390.1 [M-55]。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (t, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.77-6.81 (m, 1H), 5.76-5.91 (m, 1H), 5.32-5.46 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H), 3.99-4.08 (m, 2H)，3.97 (dd, 1H)，3.43-3.69 (m, 2H)，2.40-2.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

第五步

4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **2h**

将化合物 **2g** (220 mg，0.49 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)和 1,2-二氯苯(0.5 mL，梯希爱(上海)化成工业发展有限公司)，加入 10% 钯碳(50 mg，0.47 mmol)，在室温下，一个大气压氢气下氢化 1 小时，过滤，减压浓缩除去溶剂，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **2h** (178 mg，产率：80.5%)。

MS m/z (ESI):392.1[M-55]。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (t, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.82-6.88(m, 1H), 6.76-6.81(m, 2H), 5.35-5.45(m, 1H), 4.40(dd, 1H), 4.09-4.33 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 2.99-3.11 (m, 1H)，2.67-2.90 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

第六步

4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶 对甲苯磺酸盐 **2i**

将化合物 **2h** (178 mg，0.40 mmol)溶于乙酸乙酯(5 mL)中，加入对甲苯磺酸一水合物(189 mg，0.99 mmol)，60℃搅拌 2 小时。冷至室温，减压浓缩后得到粗品标题产物 **2i** (206 mg)，产物不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 348.1 [M+1]。

第七步

2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 **2j**

将化合物 **1g** (175 mg，0.59 mmol)，**2i** (206 mg，0.59 mmol)溶于乙腈(10 mL)，加入碳酸钾(410 mg，2.97 mmol)，60℃下搅拌 3 小时。过滤，减压浓缩除去溶剂，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **2j** (207 mg，产率：57.7%)。

MS m/z (ESI):606.2 [M+1]。

第八步

2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 **Ia**

2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 **Ib**

将化合物 **2j** (830 mg，1.37 mmol)进行手性制备(分离条件：CHIRALPAK IG 250*20mm, 5um(带保护柱)；流动相：Hexane/EtOH(0.1%DEA)=70/30(V/V)，流速：20 mL/min)，收集其相应组分，减压浓缩，得到标题产物(415 mg、340 mg)。

单一构型化合物(较短保留时间 **Ia**)：MS m/z (ESI): 606.0 [M+1]；手性 HPLC 分析：保留时间 13.653 分钟。

单一构型化合物(较长保留时间 **Ib**)：MS m/z (ESI): 606.0 [M+1]；手性 HPLC 分析：保留时间 16.422 分钟。

第九步

2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 **I**

将 **Ia** (415 mg，0.68 mmol)溶于 36 mL 乙腈和水(V:V = 6:1)的混合溶剂中，加入氢氧化锂一水合物(145 mg，3.46 mmol)，40℃搅拌 18 小时。反应液冷却至室温，柠檬酸水溶液 (1M) 调 pH 至 5~6，乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相减压浓缩后用高效液相色谱法(Gilson281，色谱柱：Boston Phlex C18 150*30mm, 5μm；流动相 1：水(含 10 mmol/L 的碳酸氢铵)；流动相 2：乙腈；15 分钟梯度：30%-50%，流速：30mL/mi)纯化，得到标题产物 **A**(310 mg，产率：76.46 %)。

MS m/z (ESI): 592.2 [M+1]。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42-12.97 (brs, 1H), 8.20-8.28(m, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 6.70-6.90 (m, 3H), 5.40-7.49 (m, 1H), 5.01-5.13 (m, 1H), 4.72-4.84 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 1H), 4.39-4.51 (m, 2H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 1H)。

测试例 1、GLP-1 受体激动活性评价

一、测试目的

本实验的目的是为了测试化合物分子对 GLP-1 受体的激动活性，根据 EC_{50} 大小评价分子的体外活性。本实验使用 ONE-Glo™荧光素酶测试系统（ONE-Glo™ Luciferase Assay System, Promega, E6110），在化合物分子作用下，GLP-1R 下游信号通路被激活，引起 cAMP 水平升高，cAMP 与 CRE 结合可启动 CRE 下游荧光素酶基因的转录表达，荧光素酶与其底物反应可发出荧光，通过 ONE-Glo™ 试剂测定荧光信号反映化合物激动 GLP-1 受体的活性。

二、实验方法

构建 CHO-K1/CRE-luc/GLP-1 受体稳转细胞株（GLP-1 受体质粒自建；CRE-luc 质粒 Promega E8471）。将 CHO-K1/CRE-luc/GLP-1 受体细胞消化，离心后重悬，单细胞悬液混匀，用细胞培养液（DME/F-12+10%FBS）调整活细胞密度至 2.5×10^5 cells/ml，以 90μl/孔加入 96 孔细胞培养板(Corning, #3903)。将培养板在培养箱培养 16 小时（37ºC，5% CO_2）。

用 DMSO 溶解化合物，配制成初始浓度为 20mM 的存储液。小分子化合物的起始浓度为 0.2mM，3 倍稀释，稀释 10 个点，第 11 个点为 DMSO。另取一块 96 孔板，每孔加入 95 μl 的细胞培养液（DME/F-12+10%FBS），然后每孔加入 5 μl 不同浓度的待测样品，混匀，接着向细胞培养板中加入 10 μl/孔的不同浓度的待测样品，每个样品两复孔。将培养板在培养箱孵育 6 小时（37ºC，5% CO_2）。取出 96 孔细胞培养板，向每孔加入 100 μl ONE-Glo™试剂，室温孵育 10 分钟。于酶标仪（EnVision 2105，PE）中，用酶标仪测定化学发光。

三、 数据分析

用 Microsoft Excel，Graphpad Prism 5 对数据进行处理分析。得出化合物的 EC_{50} 值，结果参见表 1。

表 1

化合物	EC_{50}(nM)	Emax%
A	0.74	103.02

实施例 2：化合物 A 的氨丁三醇盐的无定型

称取 15mg 化合物 A，加入 0.3mL 水，搅拌，加入 3.38mg 氨丁三醇，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心，上清液缓慢挥发得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为氨丁三醇盐的无定型，XRPD 谱图如图 1 所示。

实施例 3：化合物 A 的氨丁三醇盐的 A 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μl 乙醇，搅拌，加入氨丁三醇固体 2.23mg，搅拌，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 2 所示，其特征峰位置如表 2 所示，将其定为氨丁

三醇盐的 A 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 163.02℃、174.83℃。TGA 谱图显示，30-190℃失重 2.38%。

表 2

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	6.850	12.89457	100
2	8.051	10.97333	4.1
3	9.982	8.85433	9.7
4	12.697	6.96639	7.6
5	13.789	6.41715	27.4
6	14.704	6.01968	2.6
7	14.990	5.90531	2.9
8	15.763	5.61761	9.1
9	16.148	5.48451	12.8
10	18.016	4.91975	6.9
11	19.016	4.66326	6.9
12	20.109	4.41207	3.2
13	22.138	4.01217	13.9
14	23.868	3.72507	3.8
15	25.712	3.46204	4.6
16	27.909	3.19426	5.7
17	28.988	3.07781	3.5
18	31.535	2.83478	4.2
19	35.145	2.55140	2.7

实施例 4：化合物 A 的氨丁三醇盐的 A 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μl 乙酸乙酯，搅拌，加入氨丁三醇固体 2.23mg，搅拌，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为氨丁三醇盐的 A 晶型。

实施例 5：化合物 A 的氨丁三醇盐的 A 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μl 甲基叔丁基醚（MTBE），搅拌，加入氨丁三醇固体 2.23mg，搅拌，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为氨丁三醇盐的 A 晶型。

实施例 6：化合物 A 的氨丁三醇盐的 A 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μl 四氢呋喃/甲基叔丁基醚（THF:MTBE=1:2）的混合溶液，搅拌，加入氨丁三醇固体 2.23mg，搅拌，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为氨丁三

醇盐的 A 晶型。

实施例 7：化合物 A 的氨丁三醇盐的 A 晶型的制备

称取 150 mg 化合物 A，加入无水乙醇 3mL，加热至 75℃，滴加氨丁三醇（33.7 mg, 溶于 5mL 无水乙醇）的浑浊液，溶清，加入少量 A 晶型晶种（参照实施例 3 方法制备），搅拌析晶，降至室温搅拌，过滤，干燥。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为氨丁三醇盐的 A 晶型。

实施例 8：化合物 A 的氨丁三醇盐的 B 晶型的制备

称取 15mg 化合物 A，加入 0.4mL10%水-丙酮，搅拌，加入 3.38mg 氨丁三醇，溶清，放置 4℃下搅拌析出，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 3 所示，其特征峰位置如表 3 所示，将其定义为氨丁三醇盐的 B 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 128.76℃、160.93℃。TGA 谱图显示，30-140℃失重 3.39%。

表 3

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	8.144	10.84814	100
2	10.511	8.40946	9.2
3	12.290	7.19601	46.5
4	13.996	6.32238	7.9
5	14.665	6.03564	6.4
6	15.607	5.67317	4.9
7	16.520	5.36188	4.2
8	18.883	4.69583	3.9
9	20.632	4.30140	21.9
10	21.699	4.09225	20.7
11	23.741	3.74475	2.6
12	24.743	3.59538	5.5
13	26.055	3.41725	5.4
14	27.035	3.29553	1.4

实施例 9：化合物 A 的氨丁三醇盐的 C 晶型的制备

称取化合物的氨丁三醇盐晶型 A 样品 50 mg 于 1 mL 甲基叔丁基醚中，混悬液，室温搅拌 72 小时，过滤，收集滤饼，真空干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 4 所示，其特征峰位置如表 4 所示，将其定义为氨丁三醇盐的 C 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 158.9℃。TGA 谱图显示，30-150℃失重 5.50%。

表 4

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	6.551	13.48213	100.0
2	8.392	10.52791	12.1
3	9.269	9.53396	53.4
4	13.175	6.71450	58.2
5	14.802	5.98007	27.8
6	15.864	5.58188	20.8
7	16.906	5.24026	42.6
8	18.776	4.72233	39.7
9	20.430	4.34365	38.0
10	22.211	3.99915	12.8
11	22.922	3.87669	16.0
12	23.574	3.77095	10.6
13	25.496	3.49088	19.9
14	26.290	3.38714	9.9
15	26.770	3.32756	5.9
16	28.208	3.16109	4.7
17	29.846	2.99124	7.1
18	31.404	2.84630	5.2

实施例 10：化合物 A 的氨丁三醇盐的 C 晶型的制备

称取 50mg 化合物 A 的氨丁三醇盐的 A 晶型，加入 1ml 甲苯，混悬液室温搅拌 72h，过滤，收集滤饼真空干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为氨丁三醇盐的 C 晶型。

实施例 11：化合物 A 的氨丁三醇盐的 D 晶型的制备

称取 15mg 化合物 A，加入 0.3mL 甲醇，搅拌，加入 3.38mg 氨丁三醇，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 5 所示，其特征峰位置如表 5 所示，将其定义为氨丁三醇盐的 D 晶型。

表 5

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	5.281	16.72183	54.0
2	9.912	8.91689	35.8
3	10.292	8.58779	60.4
4	10.961	8.06570	29.8

5	11.613	7.61366	17.0
6	13.322	6.64067	100.0
7	15.351	5.76743	17.7
8	17.586	5.03916	7.6
9	18.283	4.84857	17.7
10	19.214	4.61564	18.0
11	19.890	4.46030	5.8
12	21.390	4.15078	58.6
13	22.215	3.99846	32.3
14	23.471	3.78721	8.4
15	23.979	3.70818	28.7
16	25.029	3.55493	21.1
17	25.846	3.44438	24.3
18	26.741	3.33110	7.4
19	27.232	3.27207	6.6
20	27.918	3.19320	11.2
21	29.536	3.02186	5.9
22	30.121	2.96451	13.0
23	30.550	2.92385	7.1
24	32.240	2.77436	0.7

实施例 12：化合物 A 的氨丁三醇盐的 D 晶型的制备

称取 1.5g 化合物 A 于 18mL 异丙醇中，加热至 75℃，滴加氨丁三醇水溶液(308 mg，溶于 0.77mL 水)，加入 6mL 异丙醇、12mL 甲醇，75℃搅拌半小时，析出固体，缓慢降温，室温搅拌 16h，冰浴下搅拌半小时，过滤，收集滤饼心，干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为氨丁三醇盐的 D 晶型。

实施例 13：化合物 A 的氨丁三醇盐的 E 晶型的制备

称取 60mg 化合物 A，加入 1ml 乙腈，加入 15.7 mg 的氨丁三醇固体，搅拌析晶，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 6 所示，其特征峰位置如表 6 所示，将其定义为氨丁三醇盐的 E 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 127.83℃、160.76℃。TGA 谱图显示，30-190℃失重 2.13%。

表 6

峰序号	**2θ 值[°或度]**	**d[Å]**	**相对强度%**

1	6.821	12.94824	100.0
2	10.035	8.80744	12.2
3	12.653	6.99062	12.2
4	13.727	6.44565	24.0
5	14.787	5.98596	13.1
6	16.081	5.50705	11.2
7	16.648	5.32081	11.5
8	18.571	4.77389	9.9
9	19.451	4.56002	7.0
10	20.151	4.40308	11.1
11	20.736	4.28024	4.0
12	22.204	4.00035	10.8
13	25.386	3.50570	1.9
14	27.774	3.20945	5.8
15	29.941	2.98196	4.7

实施例 14：化合物 A 的氨丁三醇盐的 F 晶型的制备

将化合物 A 的氨丁三醇盐 A 晶型样品于 80℃/0%RH 下放置 96h 或 167℃干燥。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 7 所示，其特征峰位置如表 7 所示，将其定义为氨丁三醇盐的 F 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 159.88℃、175.93℃。TGA 谱图显示，30-180℃失重 2.91%。

表 7

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	6.777	13.03260	15.1
2	7.674	11.51123	100.0
3	10.614	8.32815	27.1
4	11.594	7.62626	13.1
5	13.671	6.47190	5.5
6	14.408	6.14261	9.7
7	14.882	5.94792	18.4
8	16.400	5.40078	38.0
9	18.645	4.75531	69.7
10	20.849	4.25720	8.1
11	21.384	4.15185	7.6

12	21.731	4.08646	8.9
13	22.108	4.01748	8.0
14	23.021	3.86018	1.7
15	24.721	3.59845	7.3
16	26.169	3.40251	7.7
17	29.192	3.05676	7.9

实施例 15：化合物 A 的胺盐的无定型的制备

称取 15mg 化合物 A，加入 0.3mL 丙酮，搅拌，加入 2M 的氨水溶液 28μL，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心，上清液缓慢挥发得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，X-射线粉末衍射图没有明显特征峰，该产物为胺盐的无定型。

实施例 16：化合物 A 的钾盐的无定型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μL 四氢呋喃/叔丁基二甲醚（THF:MTBE=1:2）的混合溶液，再加入 2M 氢氧化钾水溶液 9.3μL，室温打浆，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，X-射线粉末衍射图没有明显特征峰，该产物为钾盐的无定型。

实施例 17：化合物 A 的钾盐的 α 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μL 乙酸乙酯，再加入 2M 氢氧化钾水溶液 9.3μL，室温打浆，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为钾盐的 α 晶型，XRPD 谱图如图 8 所示，其特征峰位置如表 8 所示。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 87.46℃、159.28℃、230.06℃。TGA 谱图显示，30-150℃失重 5.17%。

表 8

峰序号	**2θ 值[°或度]**	**d[Å]**	**相对强度%**
1	9.564	9.23983	100.0
2	11.515	7.67827	65.3
3	14.683	6.02808	36.4
4	16.058	5.51498	26.4
5	17.033	5.20130	14.1
6	17.945	4.93920	4.7
7	18.859	4.70181	17.9
8	19.607	4.52406	59.2
9	20.391	4.35171	40.2
10	21.064	4.21428	11.3
11	22.592	3.93261	28.9

12	23.320	3.81134	16.1
13	24.449	3.63787	12.9
14	25.176	3.53444	19.8
15	25.933	3.43297	13.6
16	27.080	3.29008	12.7
17	27.708	3.21692	13.3

实施例 18：化合物 A 的钾盐的 α 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μL 甲基叔丁基醚，再加入 2M 氢氧化钾水溶液 9.3μL，室温打浆，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为钾盐的 α 晶型。

实施例 19：化合物 A 的精氨酸盐的无定型的制备

称取 15mg 化合物 A，加入 0.3mL 甲醇，搅拌，加入 9.72mg 的精氨酸，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心，上清液缓慢挥发得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，X-射线粉末衍射图没有明显特征峰，该产物为精氨酸盐的无定型。

实施例 20：化合物 A 的钠盐的无定型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μL 甲基叔丁基醚，再加入 2M 氢氧化钠水溶液 9.3μL，室温打浆，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，X-射线粉末衍射图没有明显特征峰，该产物为钠盐的无定型。

实施例 21：化合物 A 的钠盐的 I 晶型的制备

称取 15 mg 化合物 A，加入 0.3ml 甲醇，加入 2M 氢氧化钠水溶液 28μL，搅拌溶解，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 9 所示，其特征峰位置如表 9 所示，将其定义为钠盐的 I 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 77.63℃、157.96℃、181.45℃、232.77℃。TGA 谱图显示，30-150℃失重 3.05%。

表 9

峰序号	**2θ 值[°或度]**	**d[Å]**	**相对强度%**
1	5.257	16.79552	100.0
2	5.806	15.20931	94.7
3	6.795	12.99734	57.6
4	10.106	8.74583	63.2
5	12.203	7.24689	54.3
6	20.693	4.28891	59.0

实施例 22：化合物 A 的钠盐的 I 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μL 乙酸乙酯，再加入 2M 氢氧化钠水溶液 9.3μL，未溶清，室温搅拌过夜，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为钠盐的 I 晶型。

实施例 23：化合物 A 的钠盐的 II 晶型的制备

称取 15 mg 化合物 A，加入 0.3ml 丙酮，加入 2M 氢氧化钠水溶液 28μL，搅拌溶解，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 10 所示，其特征峰位置如表 10 所示，将其定义为钠盐的 II 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 118.67℃、235.34℃。TGA 谱图显示，30-150℃失重 2.85%。

表 10

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	5.574	15.84162	65.2
2	9.754	9.06033	100.0
3	11.731	7.53794	85.6
4	14.856	5.95832	12.4
5	16.091	5.50357	12.0
6	19.730	4.49609	82.6
7	22.670	3.91923	5.7

实施例 24：化合物 A 的钠盐的 II 晶型的制备

称取 15 mg 化合物 A，加入 0.3ml 乙腈，搅拌不溶后加入 2M 氢氧化钠水溶液 14μL，溶解，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为钠盐的 II 晶型。

实施例 25：化合物 A 的葡甲胺盐的无定型的制备

称取 15mg 化合物 A，加入 0.3mL 甲醇，搅拌，加入 11.0mg 的葡甲胺，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心，上清液缓慢挥发得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，X-射线粉末衍射图没有明显特征峰，该产物为葡甲胺盐的无定型。

实施例 26：化合物 A 的葡甲胺盐的 I 晶型的制备

称取 15mg 化合物 A，加入 0.3mL 乙腈，搅拌，加入 5.5mg 的葡甲胺，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心，上清液缓慢挥发得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 11 所示，其特征峰位置如表 11 所示，将其定义为葡甲胺盐的 I 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 60.00℃、104.48℃。TGA 谱图显示，30-110℃失重 0.18%。

表 11

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	5.498	16.06202	100.0
2	8.314	10.62603	6.1
3	8.901	9.92698	11.4
4	11.013	8.02776	23.2

5	11.891	7.43643	6.3
6	12.810	6.90505	7.4
7	14.626	6.05172	22.3
8	15.683	5.64601	6.7
9	15.931	5.55878	9.0
10	17.942	4.93981	20.1
11	18.748	4.72941	4.5
12	19.454	4.55917	12.9
13	20.393	4.35126	9.6
14	21.419	4.14519	8.3
15	22.234	3.99506	7.5
16	22.668	3.91953	13.7
17	23.391	3.79994	8.0
18	23.936	3.71469	2.8
19	24.739	3.59590	7.5
20	25.696	3.46406	11.9
21	26.682	3.33824	4.7
22	33.209	2.69554	7.0

实施例 27：化合物 A 的乙醇胺盐的无定型的制备

称取 15mg 化合物 A，加入 0.3mL 甲醇，搅拌，加入 2M 的乙醇胺水溶液 28μL，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心，上清液缓慢挥发得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，X-射线粉末衍射图没有明显特征峰，该产物为乙醇胺盐的无定型。

实施例 28：化合物 A 的对甲苯磺酸盐的 I 晶型的制备

称取 15 mg 化合物 A，加入 0.3ml 乙腈搅拌不溶后加入 9.61mg 对甲苯磺酸，溶解，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心干燥得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 12 所示，其特征峰位置如表 12 所示，将其定义为对甲苯磺酸盐的 I 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 191.14℃。TGA 谱图显示，30-150℃失重 0.93%。

表 12

峰序号	**2θ 值[°或度]**	**d[Å]**	**相对强度%**
1	5.453	16.19243	97.8
2	5.884	15.00779	66.0
3	8.063	10.95652	67.8

4	12.925	6.84366	61.8
5	13.825	6.40024	41.8
6	15.399	5.74960	45.5
7	16.071	5.51041	59.5
8	16.560	5.34900	39.4
9	17.066	5.19150	25.2
10	18.231	4.86231	47.5
11	19.778	4.48533	100.0
12	20.861	4.25472	33.0
13	21.917	4.05212	54.6
14	23.898	3.72055	31.2
15	24.467	3.63525	12.8
16	26.744	3.33064	36.5
17	28.136	3.16898	22.4

实施例 29：化合物 A 的酒石酸盐的 I 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μL 乙醇，未溶清，再加入 2M L-酒石酸水溶液 9.3μL，搅拌，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 13 所示，其特征峰位置如表 13 所示，将其定义为酒石酸盐的 I 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 115.94℃、138.28℃。TGA 谱图显示，30-110℃失重 2.60%。

表 13

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	9.342	9.45908	12.3
2	10.132	8.72312	12.8
3	10.858	8.14155	13.7
4	11.272	7.84361	15.1
5	12.810	6.90483	44.8
6	14.448	6.12567	29.5
7	15.604	5.67430	28.0
8	18.824	4.71037	100.0
9	20.410	4.34785	29.1
10	21.890	4.05711	36.9
11	24.472	3.63456	39.4

12	27.880	3.19747	15.9

实施例 30：化合物 A 的酒石酸盐的 I 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μL 乙酸乙酯，再加入 2M L-酒石酸水溶液 9.3μL，搅拌，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为酒石酸盐的 I 晶型。

实施例 31：化合物 A 的酒石酸盐的 I 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μL 甲基叔丁基醚，再加入 2M L-酒石酸水溶液 9.3μL，搅拌，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为酒石酸盐的 I 晶型。

实施例 32：化合物 A 的硫酸盐的无定型的制备

称取 15mg 化合物 A，加入 0.3mL 乙腈，搅拌，加入 2M 硫酸 28μL，于 50℃-5℃以 0.8K/min 升降温 3 个循环，离心，上清液缓慢挥发得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，X-射线粉末衍射图没有明显特征峰，该产物为硫酸盐的无定型。

实施例 33：化合物 A 的苹果酸盐的 α 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μL 乙酸乙酯，未溶清，再加入 2M L-苹果酸水溶液 9.3μL，搅拌，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 14 所示，其特征峰位置如表 15 所示，将其定义为苹果酸盐的 α 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 56.15℃、98.97℃、126.79℃。TGA 谱图显示，30-130℃失重 1.75%。

表 14

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	9.364	9.43652	10.9
2	10.050	8.79438	48.7
3	10.818	8.17138	36.2
4	11.213	7.88494	38.3
5	12.871	6.87232	27.2
6	13.774	6.42394	17.4
7	14.508	6.10037	46.1
8	15.693	5.64245	46.3
9	17.760	4.99004	11.9
10	18.924	4.68576	100.0
11	20.240	4.38383	53.9
12	21.829	4.06820	39.9
13	24.396	3.64574	18.5
14	25.100	3.54504	4.8
15	26.200	3.39860	12.3

16	27.936	3.19122	12.1
17	28.188	3.16326	10.4
18	30.508	2.92776	4.8
19	30.983	2.88400	5.6

实施例 34：化合物 A 的苹果酸盐的 α 晶型的制备

称取 10mg 化合物 A，加入 200μL MTBE，再加入 2M L-苹果酸水溶液 9.3μL，搅拌，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为苹果酸盐的 α 晶型。

实施例 35：化合物 A 的盐酸盐的 I 晶型的制备

称取 100 mg 化合物 A，加入 1545μl 的 0.12 M 的盐酸水溶液，混悬液室温搅拌过夜，离心，干燥得固体。经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 15 所示，其特征峰位置如表 15 所示，将其定义为盐酸盐的 I 晶型。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 163.16℃。TGA 谱图显示，30-170℃失重 2.50%。

表 15

峰序号	**2θ 值[°或度]**	**d[Å]**	**相对强度%**
1	9.939	8.89213	72.0
2	12.267	7.20959	16.9
3	13.123	6.74112	32.2
4	13.649	6.48262	33.9
5	14.333	6.17479	74.2
6	14.933	5.92798	93.6
7	16.616	5.33109	30.7
8	17.523	5.05706	90.9
9	18.480	4.79725	100.0
10	19.378	4.57689	39.7
11	20.134	4.40665	60.8
12	20.988	4.22925	34.1
13	22.377	3.96978	24.6
14	23.002	3.86339	30.5
15	24.477	3.63378	29.8
16	25.322	3.51441	30.5
17	26.399	3.37349	58.0
18	26.970	3.30335	47.7
19	27.609	3.22828	17.3

20	30.822	2.89865	23.3
21	32.119	2.78450	6.4
22	33.760	2.65286	17.7
23	25.541	2.52388	7.1

测试例 2：化合物 A 的盐的晶型的引湿性研究

采用 Surface Measurement Systems intrinsic DVS，在 25℃，考察湿度范围为 0%-95%，步进为 10%，判断标准为每个梯度质量变化 dM/dT 小于 0.002%，TMAX 360 min，循环两圈。

表 16

供试品	0.0%RH-80.0%RH	晶型
氨丁三醇盐 A 晶型	5.02%	不变
氨丁三醇盐 D 晶型	2.45%	不变
氨丁三醇盐 E 晶型	7.27%	不变
酒石酸盐 I 晶型	1.44%	不变
苹果酸盐 α 晶型	2.45%	不变

测试例 3：化合物 A 的盐的晶型稳定性研究

将化合物 A 盐型样品敞口平摊放置，分别考察在光照(4500Lux)、高温(40℃、60℃)、高湿(RH 75%、RH 92.5%)条件下样品的稳定性，取样考察期为 30 天。

表 17. 氨丁三醇盐 A 晶型稳定性数据

条件	时间（天）	纯度%	晶型
起始	0	99.5	氨丁三醇盐 A 晶型
光照（4500 Lux）	7	98.9	不变
	14	97.6	不变
	30	90.8	不变
40℃	7	96.1	不变
	14	91.7	不变
	30	87.4	不变
60℃	7	93.5	不变
	14	88.6	不变
75% RH	7	99.4	不变
	14	99.4	不变
	30	99.3	不变

92.5% RH	7	99.3	不变
	14	99.0	不变
	30	98.6	不变

表 18. 氨丁三醇盐 D 晶型稳定性数据

条件	时间（天）	纯度%	晶型
起始	0	99.7	氨丁三醇盐 D 晶型
光照（4500 Lux）	7	99.6	不变
	14	99.6	不变
	30	99.6	不变
40℃	7	99.5	不变
	14	99.3	不变
	30	99.3	不变
60℃	7	99.4	不变
	14	99.1	不变
	30	99.0	不变
75% RH	7	99.7	不变
	14	99.6	不变
	30	99.6	不变
92.5% RH	7	99.5	不变
	14	99.4	不变
	30	99.0	不变

表 19. 氨丁三醇盐 E 晶型稳定数据

条件	时间（天）	纯度%	晶型
起始	0	98.3	氨丁三醇盐 E 晶型
光照（4500 Lux）	7	98.1	不变
	14	97.9	不变
	30	95.5	不变
40℃	7	96.0	不变
	14	93.6	不变

	30	85.0	不变
60℃	7	94.8	不变
	30	81.8	无定型
75% RH	7	98.3	不变
	14	98.4	不变
	30	98.3	不变
92.5% RH	7	98.2	不变
	14	98.2	不变
	30	98.1	无定型

表 20. 盐酸盐 I 晶型稳定性数据

条件	时间（天）	纯度%	晶型
起始	0	98.0	盐酸盐 I 晶型
光照（4500 Lux）	5	97.9	不变
	10	98.1	不变
	30	98.0	不变
40℃	5	98.0	不变
	10	98.1	不变
	30	97.8	不变
60℃	5	97.6	不变
	10	97.7	不变
	30	97.7	不变
75% RH	5	98.1	不变
	10	98.0	不变
	30	98.1	不变
92.5% RH	5	98.1	不变
	10	97.4	不变
	30	96.9	不变

表 21. 苹果酸盐 α 晶型稳定性数据

条件	时间（天）	纯度%	晶型

起始	0	99.0	苹果酸盐 α 晶型
光照（4500 Lux）	5	98.9	不变
	10	98.8	不变
	30	98.7	不变
40℃	5	98.7	不变
	10	98.6	不变
	30	97.2	不变
60℃	5	97.9	不变
	10	97.7	不变
	30	97.2	不变
75% RH	5	98.9	不变
	10	98.9	不变
	30	98.7	不变
92.5% RH	5	99.0	不变
	10	98.9	不变
	30	98.8	不变

表 22. 酒石酸盐 I 晶型稳定性数据

条件	时间（天）	纯度%	晶型
起始	0	98.8	酒石酸盐 I 晶型
光照（4500 Lux）	5	98.7	不变
	10	98.6	不变
	30	98.3	不变
40℃	5	98.4	不变
	10	98.1	不变
	30	97.6	不变
60℃	5	97.9	不变
	10	97.2	不变
	30	96.4	不变
75% RH	5	98.6	不变
	10	98.6	不变
	30	98.4	不变

92.5% RH	5	98.7	不变
	10	98.6	不变
	30	98.3	不变

结论：氨丁三醇盐 D 晶型、盐酸盐 I 晶型、苹果酸盐 α 晶型和酒石酸盐 I 晶型在影响因素条件下放置 30 天，物理和化学稳定性良好；氨丁三醇盐 A 晶型物理性质稳定，氨丁三醇盐 E 晶型在高温高湿条件下物理稳定性略差，氨丁三醇盐 A 晶型和 E 晶型在高温条件下化学稳定性略差，但均能满足后期成药的基本稳定性要求。

测试例 4：化合物 A 的盐的晶型的长期/加速稳定性

将盐型样品用铝箔袋密封，分别放置 25℃/60%RH 和 40℃/75%RH 条件考察稳定性。

表 23

	放置条件	纯度%				晶型
氨丁三醇盐 A 晶型		起始	1 月	2 月	3 月	/
	25℃/60%RH	99.8	99.7	99.8	99.8	不变
	40℃/75%RH		99.6	99.6	99.6	不变
氨丁三醇盐 D 晶型	放置条件	纯度%				晶型
		起始	1 月	2 月	3 月	/
	25℃/60%RH	99.7	99.7	/	99.7	不变
	40℃/75%RH		99.5	/	99.1	不变
氨丁三醇盐 E 晶型	放置条件	纯度%				晶型
		起始	1 月	2 月	3 月	/
	25℃/60%RH	98.3	98.2	98.3	98.1	不变
	40℃/75%RH		97.7	97.7	97.2	不变
盐酸盐 I 晶型	放置条件	纯度%				晶型
		起始	1 月	2 月	3 月	/
	25℃/60%RH	98.0	98.1	97.9	/	不变
	40℃/75%RH		97.8	97.8	/	不变
苹果酸盐 α 晶型	放置条件	纯度%				晶型
		起始	1 月	2 月	3 月	/
	25℃/60%RH	99.0	98.8	/	98.7	不变
	40℃/75%RH		98.3	/	97.1	不变

酒石酸盐 I 晶型	放置条件	纯度%				晶型
		起始	1 月	2 月	3 月	/
	25℃/60%RH	98.8	98.4	/	98.2	不变
	40℃/75%RH		97.4	/	96.4	不变

结论：长期/加速稳定性实验显示氨丁三醇盐 A 晶型、D 晶型和盐酸盐 I 晶型在长期加速条件下物理化学稳定性良好，氨丁三醇盐 E 晶型和酒石酸盐 I 晶型在长期条件下物理和化学稳定性良好。

权利要求

1. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的可药用盐，其中所述可药用盐选自氨丁三醇盐、铵盐、钾盐、精氨酸盐、钠盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、硫酸盐、苹果酸盐和盐酸盐。

2. 根据权利要求 1 所述的可药用盐，其中化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与碱分子或酸分子的化学配比 1:0.5～1:3，优选 1:0.5、1:1、1:2 或 1:3，最优选 1:1 或 1:2。

3. 制备权利要求 1 或 2 所述的可药用盐的方法，包括化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与酸成盐的步骤，或者化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸与碱成盐的步骤。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中成盐反应所用的溶剂选自甲醇、2-丁酮、乙酸乙酯、1,4-二氧六环、甲基异丁基酮、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二甲基亚砜、丙酮、乙腈、甲苯、乙酸异丙酯和水中的至少一种。

5. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 A 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.850、9.982、13.789、16.148、22.138 处有特征峰；优选在 6.850、9.982、12.697、13.789、15.763、16.148、18.016、19.016、22.138 处有特征峰；更优选在 6.850、8.051、9.982、12.697、13.789、14.704、14.990、15.763、16.148、18.016、19.016、20.109、22.138、25.712、27.909 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。

6. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 B 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.144、10.511、12.290、20.632、21.699 处有特征峰；优选在 8.144、10.511、12.290、13.996、14.665、20.632、21.699、24.743 处有特征峰；更优选在 8.144、10.511、12.290、13.996、14.665、15.607、16.520、18.883、20.632、21.699、23.741、24.743、26.055、27.035 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示。

7. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 C 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.551、9.269、13.175、16.906 处有特征峰；优选在 6.551、9.269、13.175、14.802、15.864、16.906、18.776、20.430、25.496 处有特征峰；更优选在 6.551、8.392、9.269、13.175、14.802、15.864、16.906、18.776、20.430、22.211、22.922、23.574、25.496、26.290 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示。

8. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 D 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 5.281、10.292、13.322、21.390 处有特征峰；优选在 5.281、9.912、10.292、10.961、13.322、21.390、22.215、23.979、25.029、25.846 处有特征峰；更优选在 5.281、9.912、10.292、10.961、11.613、13.322、15.351、18.283、19.214、21.390、22.215、23.471、23.979、25.029、25.846、27.918、30.121 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 5 所示。

9. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 E 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.821、10.035、12.653、13.727、14.787 处有特征峰；优选在 6.821、10.035、12.653、13.727、14.787、16.081、16.648、18.571、20.151、22.204 处有特征峰；更优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 6 所示。

10. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的氨丁三醇盐的 F 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.674、10.614、16.400、18.645 处有特征峰；优选在 6.777、7.674、10.614、11.594、14.408、14.882、16.400、18.645 处有特征峰；更优选在 6.777、7.674、10.614、11.594、13.671、14.408、14.882、16.400、18.645、20.849、21.384、21.731、22.108、24.721、26.169、29.192 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 7 所示。

11. 制备权利要求 4-10 任一项所述的 A、B、C、D 或 E 晶型的方法，包括（a）将化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸、氨丁三醇和溶剂混合，搅拌溶解或加热溶解，（b）析晶。

12. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的钾盐的 α 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的

X-射线粉末衍射图，在 9.564、11.515、14.683、19.607、20.391 处有特征峰；优选在 9.564、11.515、14.683、16.058、18.859、19.607、20.391、22.592、23.320、25.176 处有特征峰；更优选在 9.564、11.515、14.683、16.058、17.033、18.859、19.607、20.391、21.064、22.592、23.320、24.449、25.176、25.933、27.080、27.708 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 8 所示。

13. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的钠盐的 I 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 5.257、5.806、6.795、10.106、12.203、20.693 处有特征峰；优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 9 所示。

14. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的钠盐的 II 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.754、11.731、19.730 处有特征峰；更优选在 5.574、9.754、11.731、14.856、16.091、19.730、22.670 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 10 所示。

15. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的葡甲胺盐的 I 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 5.498、11.013、14.626、17.942 处有特征峰；优选在 5.498、8.901、11.013、14.626、17.942、19.454、22.668、25.696 处有特征峰；更优选在 5.498、8.314、8.901、11.013、11.891、12.810、14.626、15.683、15.931、17.942、18.748、19.454、20.393、21.419、22.234、22.668、23.391、24.739、25.696 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 11 所示。

16. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的对甲苯磺酸盐的 I 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 5.453、5.884、8.063、12.925、16.071、19.778 处有特征峰；优选在 5.453、5.884、8.063、12.925、13.825、15.399、16.071、18.231、19.778、21.917 处有特征峰；更优选在 5.453、5.884、8.063、12.925、13.825、15.399、16.071、16.560、17.066、18.231、19.778、20.861、21.917、23.898、26.744 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 12 所示。

17. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的酒石酸盐的 I 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表

示的 X-射线粉末衍射图，在 12.810、18.824、21.890、24.472 处有特征峰；优选在 12.810、14.448、15.604、18.824、20.410、21.890、24.472 处有特征峰；更优选在 9.342、10.132、10.858、11.272、12.810、14.448、15.604、18.824、20.410、21.890、24.472、27.880 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 13 所示。

18. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的苹果酸盐的 α 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 10.050、14.508、15.693、18.924、20.240 处有特征峰；优选在 10.050、10.818、11.213、12.871、14.508、15.693、18.924、20.240、21.829、24.396 处有特征峰；更优选在 9.364、10.050、10.818、11.213、12.871、13.774、14.508、15.693、17.760、18.924、20.240、21.829、24.396、26.200、27.936、28.188 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 14 所示。

19. 化合物 2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸的盐酸盐的 I 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.939、14.333、14.933、17.523、18.480、20.134 处有特征峰；优选在 9.939、13.123、13.649、14.333、14.933、16.616、17.523、18.480、19.378、20.134、20.988、26.399、26.970 处有特征峰；更优选在 9.939、12.267、13.123、13.649、14.333、14.933、16.616、17.523、18.480、19.378、20.134、20.988、22.377、23.002、24.477、25.322、26.399、26.970、27.609、30.822、33.760 处有特征峰；最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 15 所示。

20. 根据权利要求 5-19 任一项所述的晶型，其特征在于所述 2θ 值误差范围为±0.2。

21. 一种药物组合物，含有权利要求 1 或 2 所述的可药用盐或权利要求 5-20 任一项所述的晶型，和任选自药学上可接受的赋形剂。

22. 一种药物组合物的制备方法，包括将权利要求 5-20 任一项所述的晶型与药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

23. 权利要求 5-20 任一项所述的晶型或权利要求 21 所述的组合物在制备用于治疗或预防与 GLP-1 受体相关的疾病的药物中的用途。

24. 权利要求 5-20 任一项所述的晶型或权利要求 21 所述的组合物在制备用于治疗或预防糖尿病

的药物中的用途。

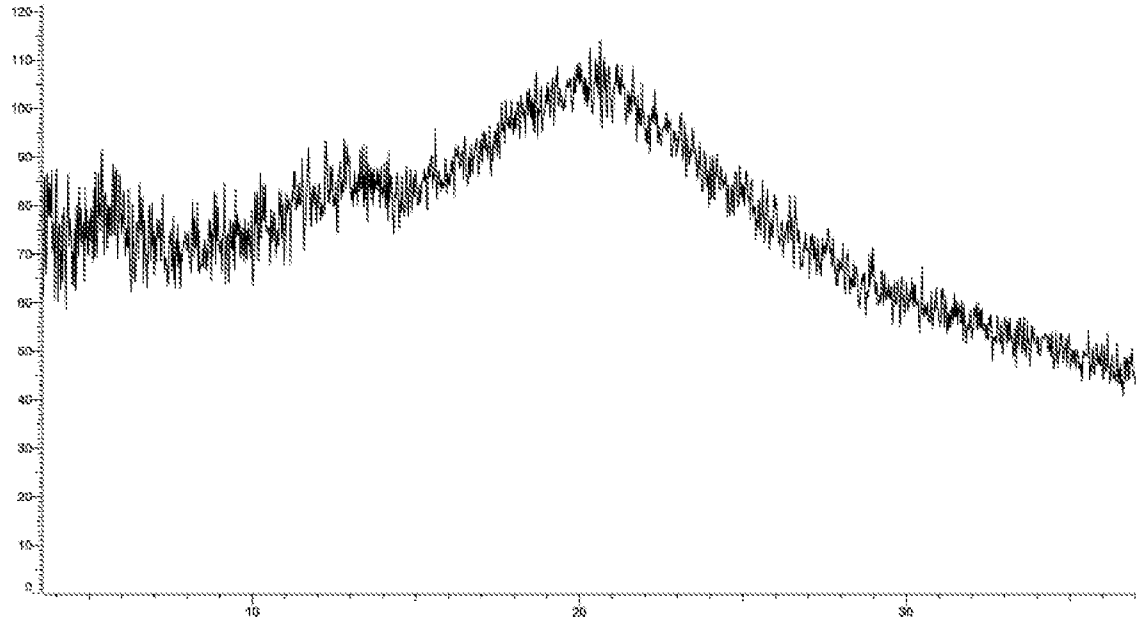


图 1

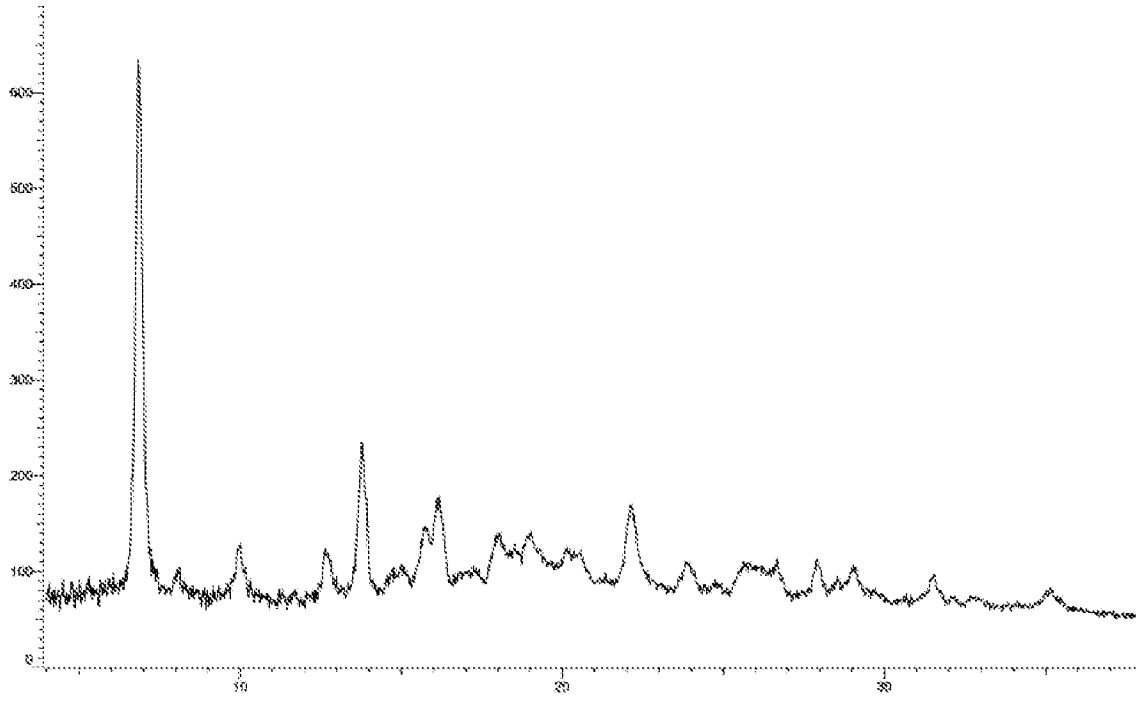


图 2

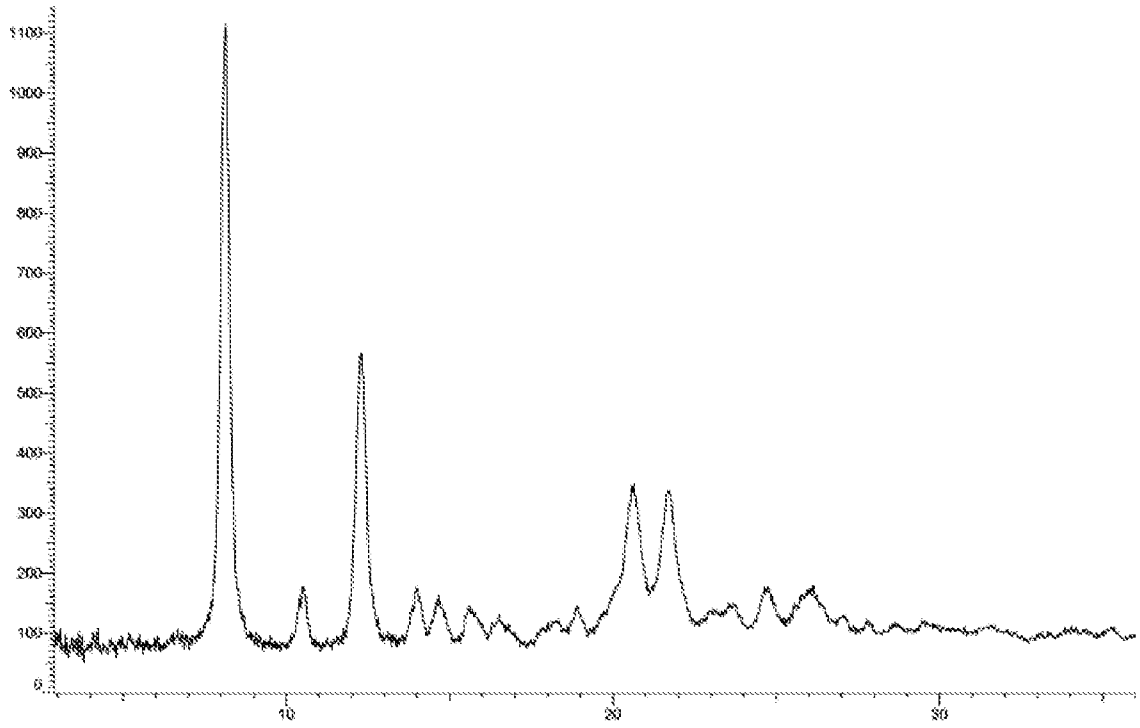


图 3

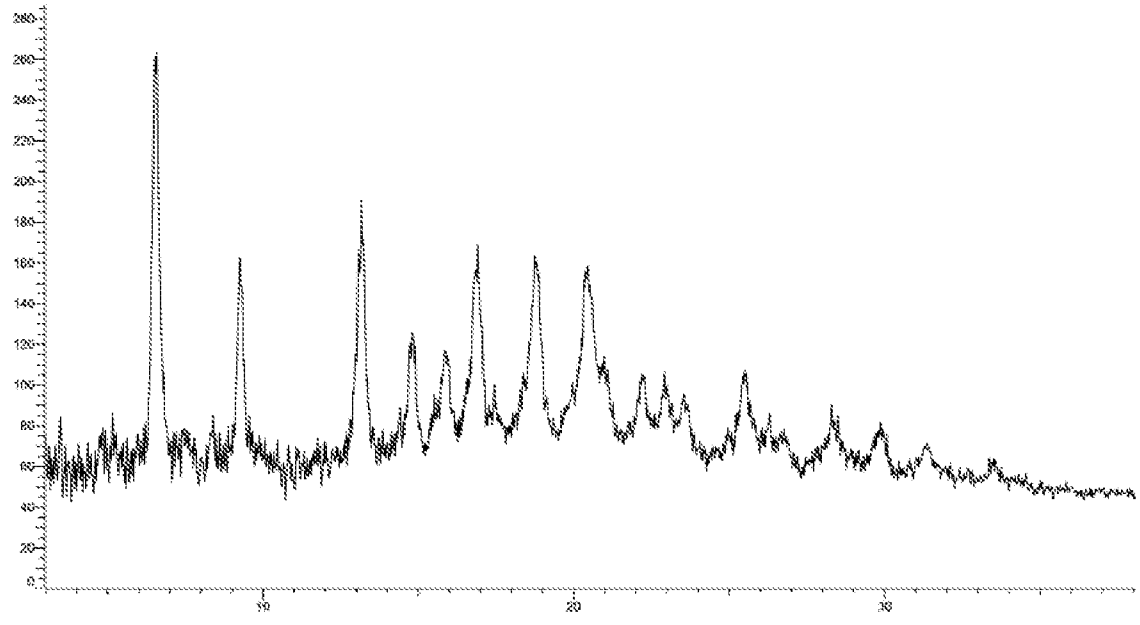


图 4

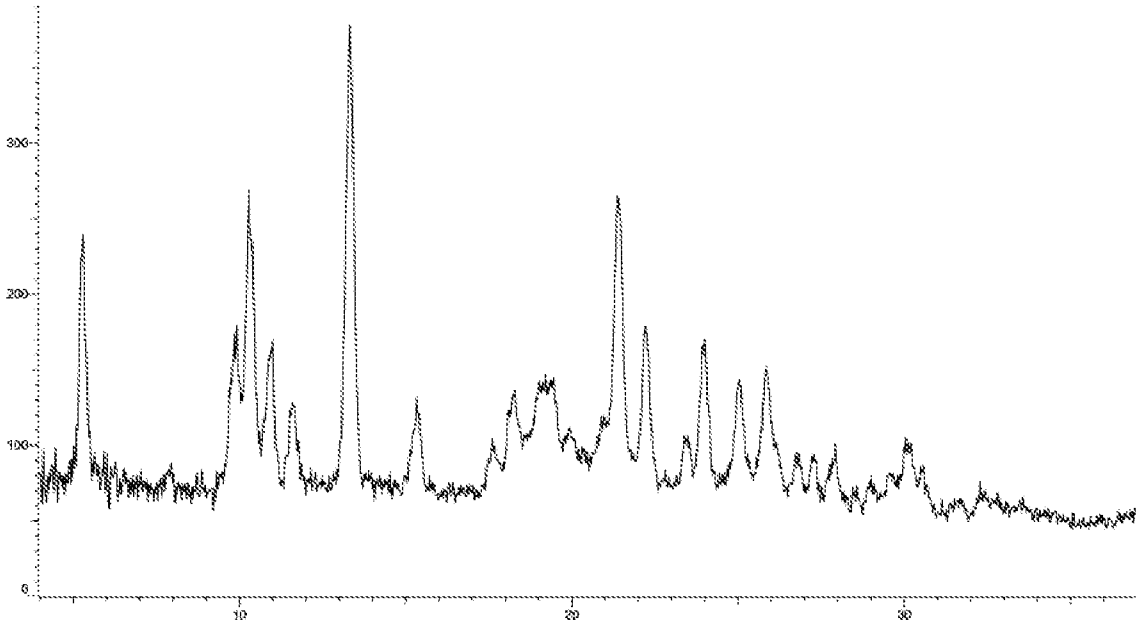


图 5

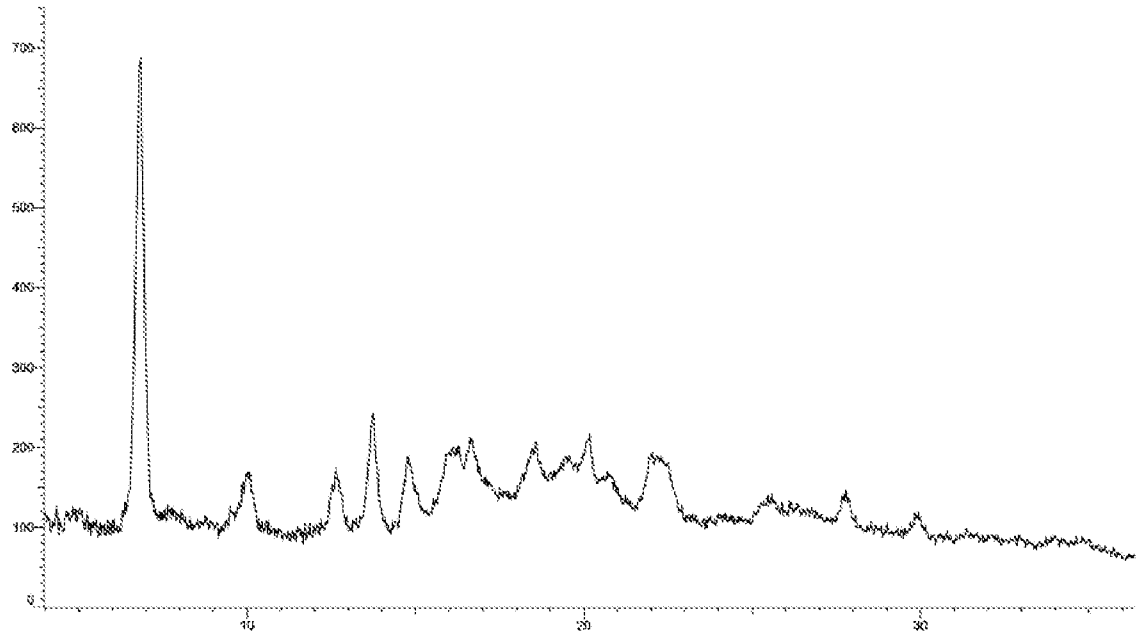


图 6

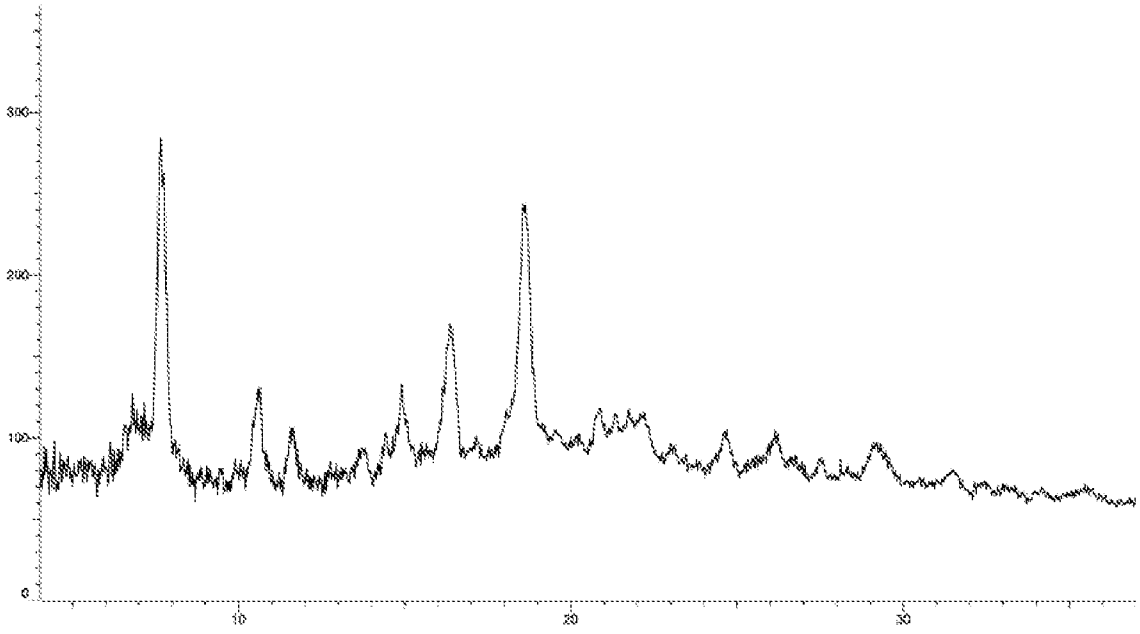


图 7

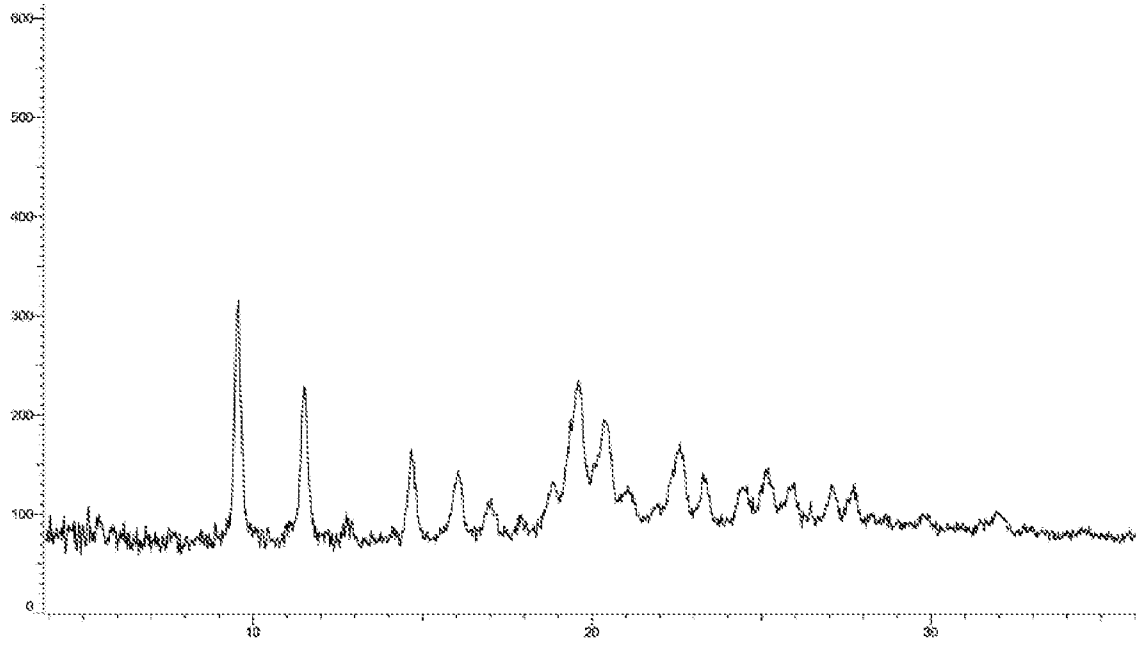


图 8

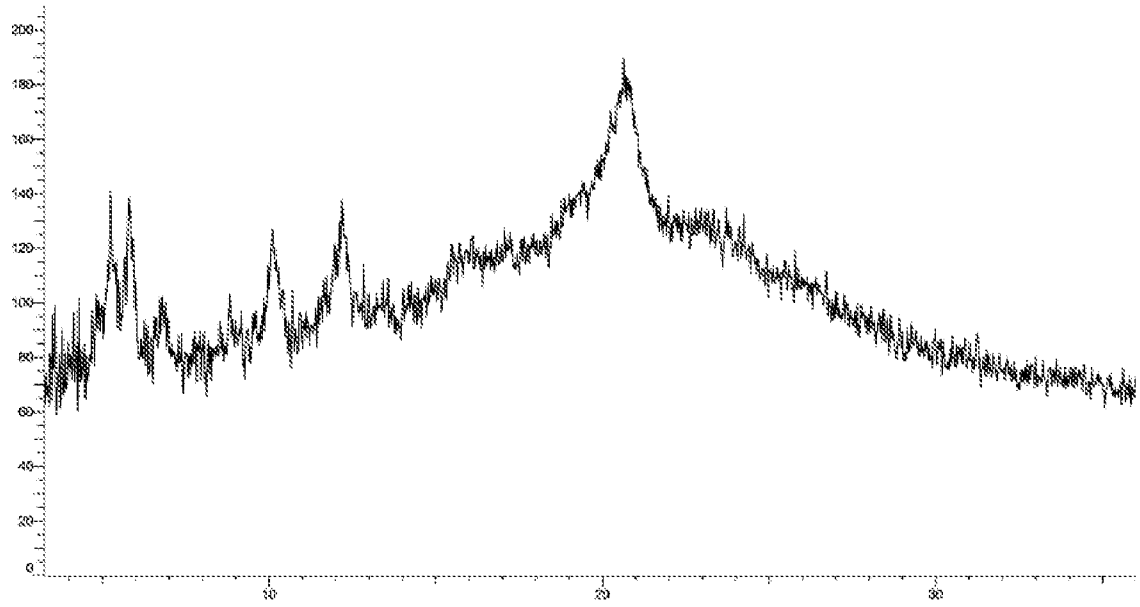


图 9

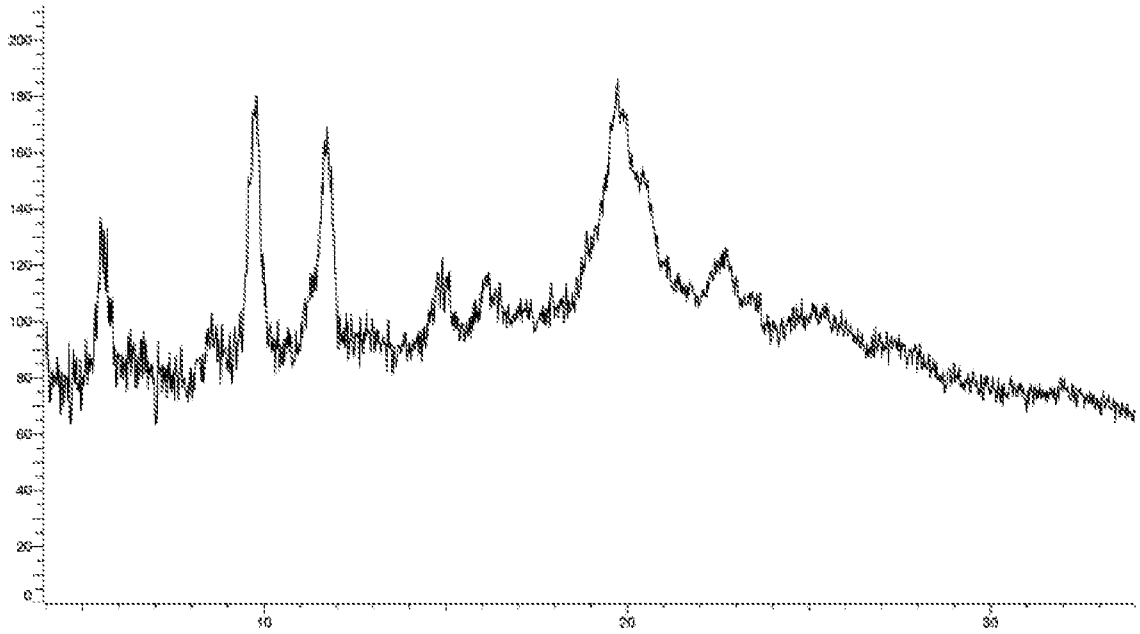


图 10

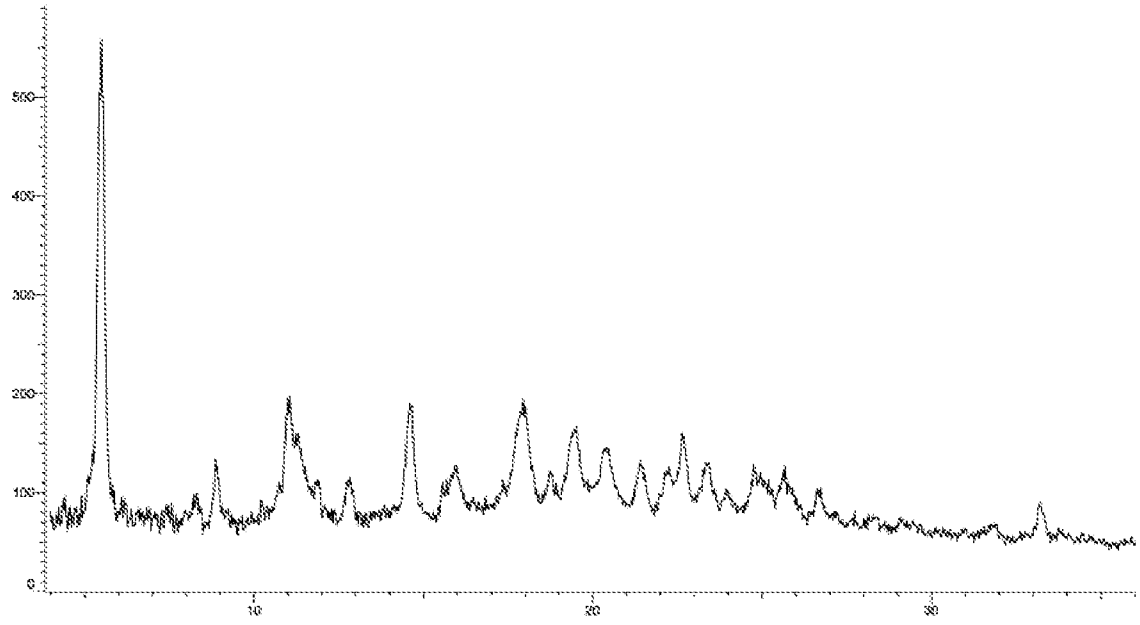

500
400
300
200
100
0
10
20
30

图 11

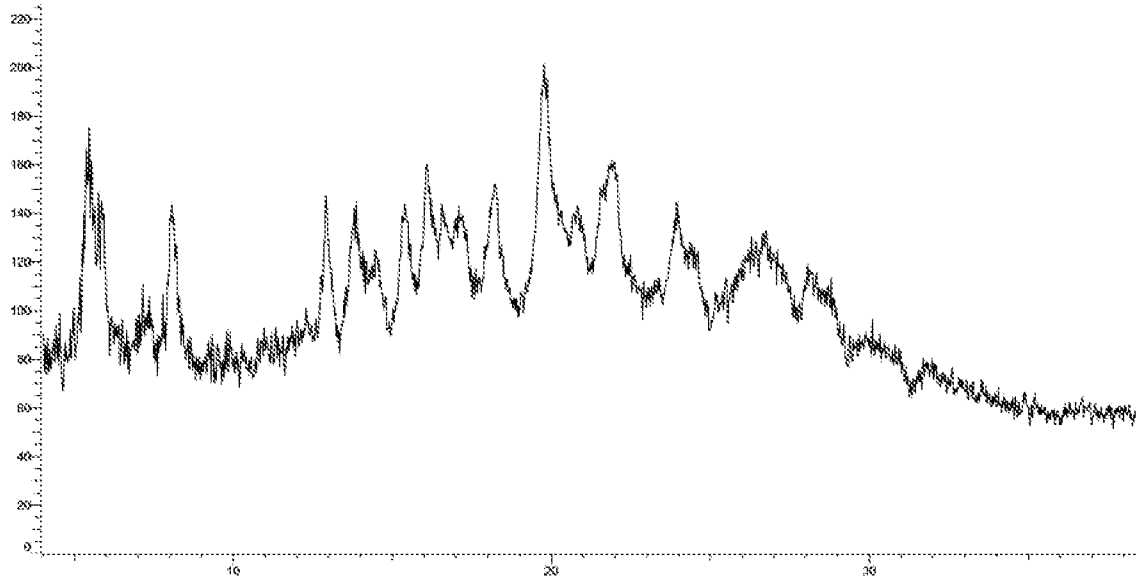

220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
10
20
30

图 12

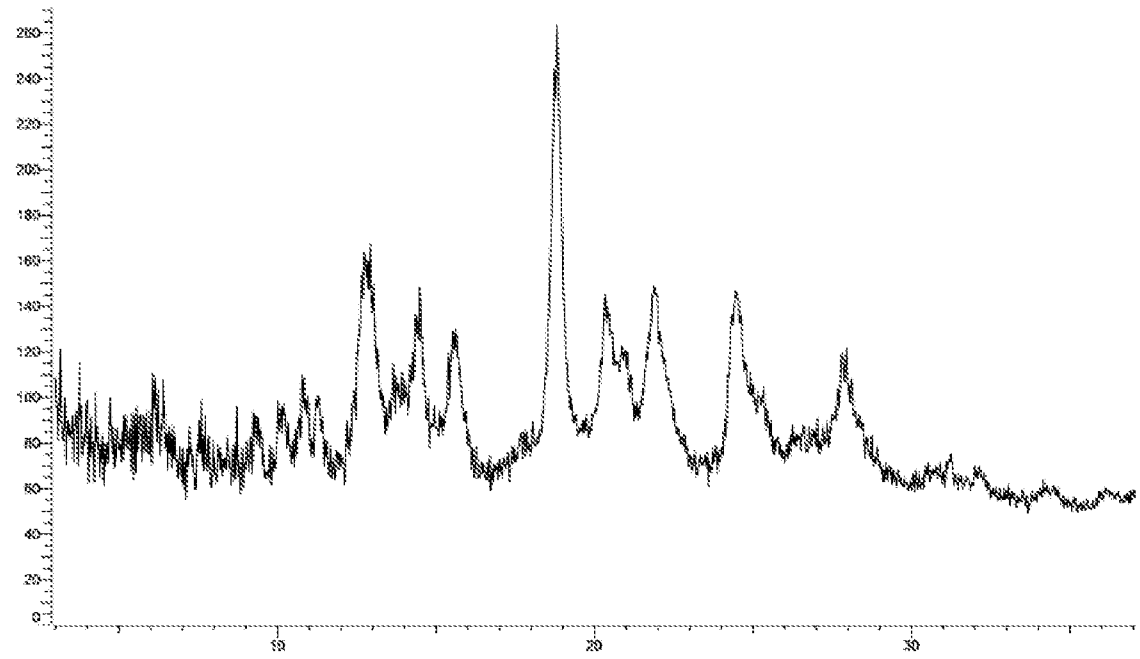


图 13

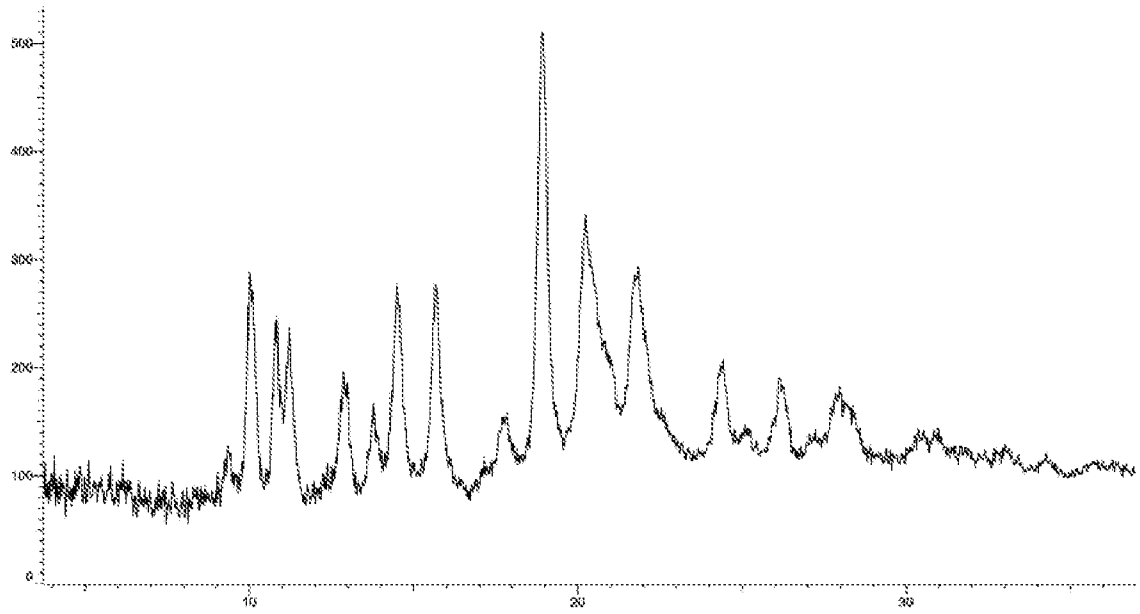


图 14

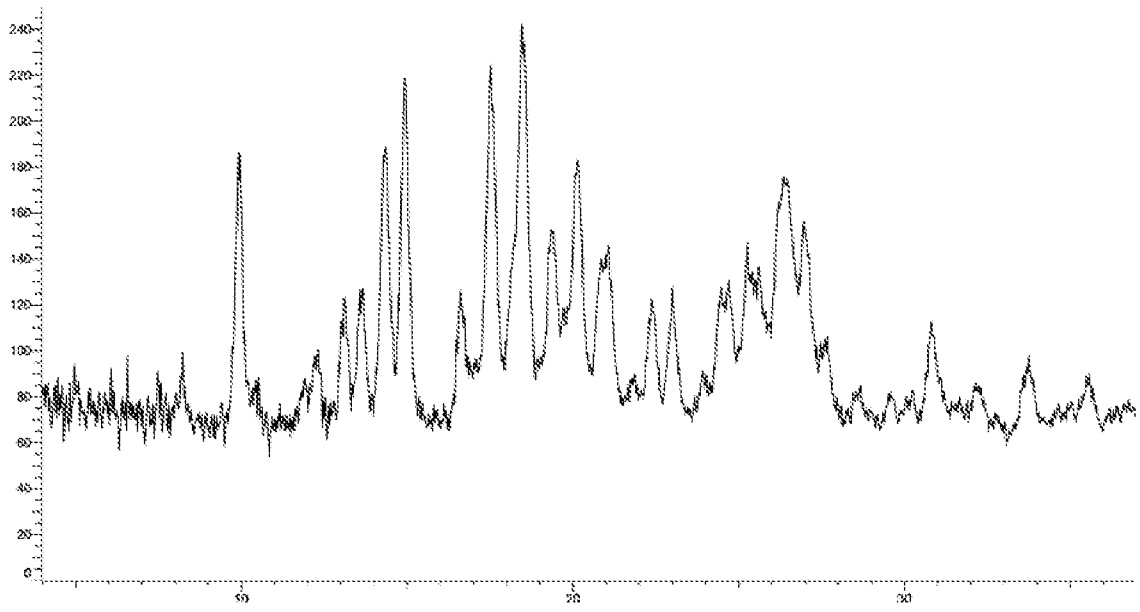


图 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/141418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D405/14(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i;A61K 31/497(2006.01)i;A61P 3/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, CNPAT, CNKI, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN); 恒瑞, GLP-1, 受体, 激动剂, 氧杂环丁烷, 哌啶, 二氧杂环己烷, 糖尿病, 晶体, 晶型, receptor, agonist, oxetane, piperidine, dioxane, diabetes, crystal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 113227068 A (SHANGHAI QILU RUIGE PHARMACEUTICAL R & D CO., LTD.) 06 August 2021 (2021-08-06) description, pages 3-11, 20-21, and 54-202	1-24
A	CN 112533674 A (PFIZER INC.) 19 March 2021 (2021-03-19) description, pages 1-4 and 11-15	1-24
A	WO 2021249492 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 16 December 2021 (2021-12-16) description, pages 2-3 and 24-37	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
04 February 2023	**16 February 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/141418

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 113227068 A	06 August 2021	SG 11202105241 YA	29 June 2021
		CU 20210042 A7	13 January 2022
		TW 202039458 A	01 November 2020
		BR 112021009877 A2	17 August 2021
		AU 2019382642 A1	10 June 2021
		JP 2022508203 A	19 January 2022
		WO 2020103815 A1	28 May 2020
		CR 20210341 A	25 November 2021
		US 2022024901 A1	27 January 2022
		KR 20210106447 A	30 August 2021
		US 2020283424 A1	10 September 2020
		US 10844049 B2	24 November 2020
		PH 12021551165 A1	25 October 2021
		MA 54555 A	29 September 2021
		IL 283322 A	29 July 2021
		EP 3883928 A1	29 September 2021
		EP 3883928 A4	29 June 2022
		CA 3120499 A1	28 May 2020
		PE 20211871 A1	21 September 2021
		EA 202191432 A1	14 October 2021
		CO 2021008089 A2	09 September 2021
		CL 2021001332 A1	05 November 2021
CN 112533674 A	19 March 2021	US 2021163455 A1	03 June 2021
		SG 11202011465 QA	30 December 2020
		EP 3806955 A1	21 April 2021
		CO 2020015305 A2	08 March 2021
		IL 279300 A	31 January 2021
		CU 20200099 A7	06 August 2021
		PH 12020552069 A1	31 May 2021
		KR 20210019529 A	22 February 2021
		UA 124371 C2	01 September 2021
		US 2019382387 A1	19 December 2019
		US 10683281 B2	16 June 2020
		CR 20200612 A	20 January 2021
		US 2019382388 A1	19 December 2019
		US 10676465 B2	09 June 2020
		JP 6916968 B1	11 August 2021
		JP 2021521265 A	26 August 2021
		RU 2769715 C1	05 April 2022
		US 2019382384 A1	19 December 2019
		US 10934279 B2	02 March 2021
		ECSP 20078651 A	29 January 2021
		AU 2019285491 A1	17 December 2020
		AU 2019285491 B2	11 November 2021
		NI 202000091 A	23 March 2021
		WO 2019239319 A1	19 December 2019
		BR 112020024470 A2	02 March 2021
		UY 38261 A	31 January 2020
		MA 52882 A	21 April 2021
		CL 2020003222 A1	30 April 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/141418

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		TW 202015679 A	01 May 2020
		TWI 707683 B	21 October 2020
		CA 3045644 A1	13 December 2019
		PE 20211601 A1	18 August 2021
WO 2021249492 A1	16 December 2021	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/141418

A. 主题的分类

C07D405/14(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i;A61K 31/497(2006.01)i;A61P 3/10(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

WPI, CNPAT, CNKI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN); 恒瑞, GLP-1, 受体, 激动剂, 氧杂环丁烷, 哌啶, 二氧杂环己烷, 糖尿病, 晶体, 晶型, receptor, agonist, oxetane, piperidine, dioxane, diabetes, crystal

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 113227068 A (上海齐鲁锐格医药研发有限公司) 2021年8月6日 (2021-08-06) 说明书第3-11，20-21，54-202页	1-24
A	CN 112533674 A (辉瑞公司) 2021年3月19日 (2021-03-19) 说明书第1-4，11-15页	1-24
A	WO 2021249492 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年12月16日 (2021-12-16) 说明书第2-3，24-37页	1-24

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年2月4日	2023年2月16日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	郭晓赟
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (+86) 010-53962336

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/141418

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	113227068	A	2021年8月6日	SG	11202105241	YA	2021年6月29日
				CU	20210042	A7	2022年1月13日
				TW	202039458	A	2020年11月1日
				BR	112021009877	A2	2021年8月17日
				AU	2019382642	A1	2021年6月10日
				JP	2022508203	A	2022年1月19日
				WO	2020103815	A1	2020年5月28日
				CR	20210341	A	2021年11月25日
				US	2022024901	A1	2022年1月27日
				KR	20210106447	A	2021年8月30日
				US	2020283424	A1	2020年9月10日
				US	10844049	B2	2020年11月24日
				PH	12021551165	A1	2021年10月25日
				MA	54555	A	2021年9月29日
				IL	283322	A	2021年7月29日
				EP	3883928	A1	2021年9月29日
				EP	3883928	A4	2022年6月29日
				CA	3120499	A1	2020年5月28日
				PE	20211871	A1	2021年9月21日
				EA	202191432	A1	2021年10月14日
				CO	2021008089	A2	2021年9月9日
				CL	2021001332	A1	2021年11月5日
CN	112533674	A	2021年3月19日	US	2021163455	A1	2021年6月3日
				SG	11202011465	QA	2020年12月30日
				EP	3806955	A1	2021年4月21日
				CO	2020015305	A2	2021年3月8日
				IL	279300	A	2021年1月31日
				CU	20200099	A7	2021年8月6日
				PH	12020552069	A1	2021年5月31日
				KR	20210019529	A	2021年2月22日
				UA	124371	C2	2021年9月1日
				US	2019382387	A1	2019年12月19日
				US	10683281	B2	2020年6月16日
				CR	20200612	A	2021年1月20日
				US	2019382388	A1	2019年12月19日
				US	10676465	B2	2020年6月9日
				JP	6916968	B1	2021年8月11日
				JP	2021521265	A	2021年8月26日
				RU	2769715	C1	2022年4月5日
				US	2019382384	A1	2019年12月19日
				US	10934279	B2	2021年3月2日
				ECSP	20078651	A	2021年1月29日
				AU	2019285491	A1	2020年12月17日
				AU	2019285491	B2	2021年11月11日
				NI	202000091	A	2021年3月23日
				WO	2019239319	A1	2019年12月19日
				BR	112020024470	A2	2021年3月2日
				UY	38261	A	2020年1月31日
				MA	52882	A	2021年4月21日
				CL	2020003222	A1	2021年4月30日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/141418

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		TW	202015679	A	2020年5月1日
		TWI	707683	B	2020年10月21日
		CA	3045644	A1	2019年12月13日
		PE	20211601	A1	2021年8月18日
WO 2021249492 A1	2021年12月16日		无		