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

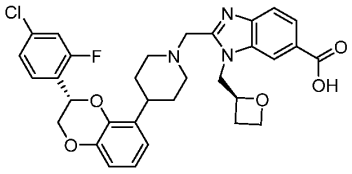
本公开属于药物领域，涉及一种 GLP-1 受体激动剂的可药用盐、结晶形式及其制备方法。

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。

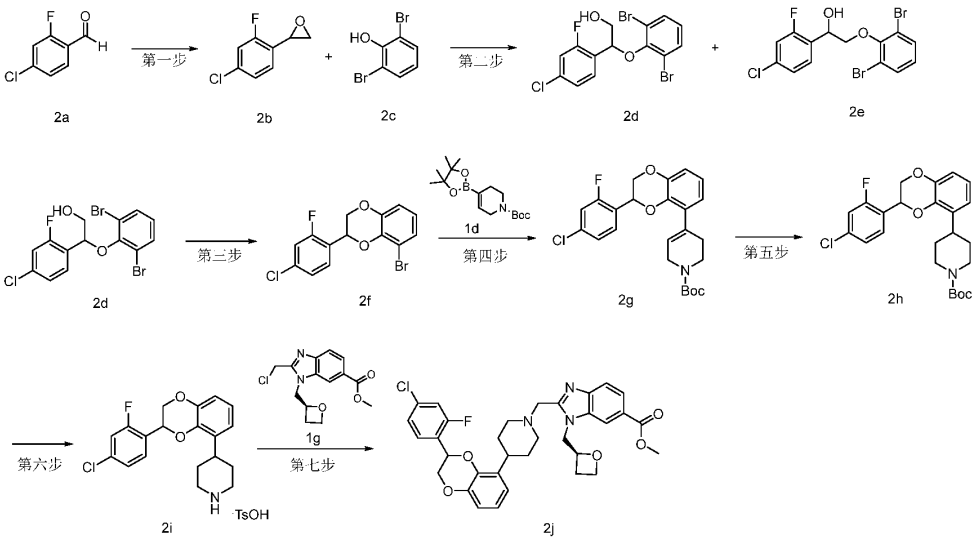
NMR 的测定是用 Bruker AVANCE NEO 500M，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d6)、氘代氯仿(CDCl3)、氘代甲醇(CD3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

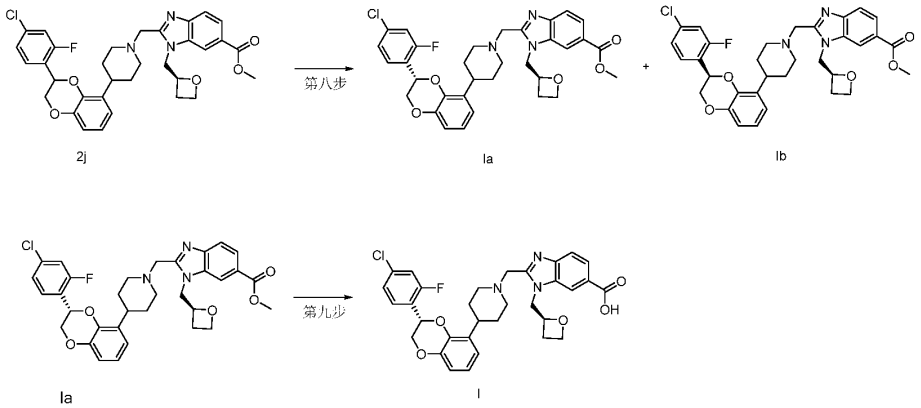
MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商：Agilent，MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS)。waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商：waters，MS 型号：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)。THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商：THERMO，MS 型号：THERMO Q Exactive)

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





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（37℃，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
	放置条件	纯度%				晶型
氨丁三醇盐D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
	放置条件	纯度%				晶型
氨丁三醇盐E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
	放置条件	纯度%				晶型
盐酸盐 I 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
	放置条件	纯度%				晶型
苹果酸盐α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。