(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
2024 年 11 月 14 日 (14.11.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/230805 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 207/08 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/092233

(22) 国际申请日: 2024 年 5 月 10 日 (10.05.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310529962.5 2023年5月11日 (11.05.2023) CN
202410340638.3 2024年3月25日 (25.03.2024) 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)。

(72) 发明人: 姚佳琪 (**YAO, Jiaqi**); 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)。 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)。 王捷 (**WANG, Jie**); 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)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (**GE CHENG & CO., LTD.**); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层, Beijing 100738 (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, MU, 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, SC, 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)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** CRYSTAL FORM OF LIPOPROTEIN COMPOUND AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种脂蛋白化合物晶型及其制备方法

(57) **Abstract:** The present disclosure relates to a crystal form of a lipoprotein compound and a preparation method therefor. Specifically, the present disclosure provides a crystal form of (2S)-3-(3-{[(2-3-[(2S)-2-carboxyl-2-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]ethyl]phenoxy}ethyl)(3-[(2S)-2-carboxyl-2-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]ethyl]phenyl}methyl)amino]methyl}phenyl)-2-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]propionic acid and a preparation method therefor.

(57) 摘要: 本公开涉及一种脂蛋白化合物晶型及其制备方法。具体而言，本公开提供(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的晶型及其制备方法。

WO 2024/230805 A1

一种脂蛋白化合物晶型及其制备方法

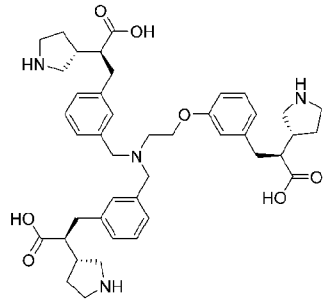
技术领域

本公开属于制药领域，涉及一种脂蛋白化合物晶型及其制备方法。

背景技术

脂蛋白（a）[Lp(a)]是一种类低密度脂蛋白的血脂颗粒，主要由富含胆固醇酯的内核和特有的载脂蛋白（a）[Apo(a)]组成，具有基因多态性和长期稳定的特点，在人群中呈偏态分布。有研究发现 Lp（a）升高与罹患心血管事件风险增加及相关血运重建有关。

PCT/CN2022/129479 公开了一类新型脂蛋白化合物，即(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸（化合物 A）



作为药用活性成分的晶型结构往往影响到该药物的化学和物理稳定性，结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶体结构的变化，有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般来说，无定型的药物产品没有规则的晶体结构，往往具有其它缺陷，比如产物稳定性较差，过滤较难，易结块，流动性差等。因此，研究其晶型对开发适合工业生产且生物活性良好的药物具有重要意义。

另一方面，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(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸，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。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(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙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

本公开一方面提供化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的 A 晶型,以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在8.343、18.020、21.028处有特征峰。

在一些实施方案中，所述 A 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在8.343、12.559、15.612、18.020、21.028处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述 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。

本公开一方面提供化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的 B 晶型,以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在7.794、15.530、19.456、20.559、21.500处有特征峰。

在一些实施方案中，所述 B 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在7.794、11.832、15.530、19.456、20.559、21.500、29.097处有特征峰。

在一些实施方案中，所述 B 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在7.794、11.832、12.642、15.530、19.456、20.559、21.500、29.097处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述 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。

本公开一方面提供化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的 C 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在8.547、8.847、13.567、15.576、19.169处有特征峰。

在一些实施方案中，所述 C 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在8.547、8.847、10.487、13.567、15.576、19.169处有特征峰。

在一些实施方案中，所述 C 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在8.547、8.847、10.487、13.567、15.576、19.169、21.973处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述 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。

本公开一方面提供化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的 D 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在13.834、16.316、20.830处有特征峰。

在一些实施方案中，所述 D 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在7.928、13.834、16.316、20.830处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述 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。

本公开一方面提供化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的 E 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在4.933、6.545、8.528、20.874、22.149处有特征峰。

在一些实施方案中，所述 E 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在

4.671、4.933、6.545、8.528、16.262、20.874、22.149处有特征峰。

在一些实施方案中，所述 E 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在4.671、4.933、6.545、8.528、13.037、15.017、16.262、20.874、22.149处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述 E 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图20所示。

进一步地，本公开所述化合物 A 的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，其中2θ 角度的误差范围为±0.2。

另一方面，本公开还提供制备前述化合物 A 的晶型的方法，选自如下任一方法，

方法一：

（a）将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与溶剂混合，搅拌溶解或加热溶解，

（b）析晶；

或，方法二：

（a）将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与溶剂混合，搅拌溶解或加热溶解，

（b）加入第二溶剂，搅拌；

或，方法三：

（a）将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与溶剂混合，

（b）搅拌。

在某些实施方案中，本公开所述前述化合物 A 的晶型制备方法还包析晶、过滤、洗涤或干燥中任一步骤。

在一些实施方案中，所述析晶包括但不限于搅拌析晶（溶析析晶、打浆析晶）和挥发析晶。

在一些实施方案中，所述干燥方式包括但不限于鼓风干燥、真空干燥。干燥温度一般为25℃~100℃，优选30℃~70℃，如40℃、50℃或60℃。

在一些实施方案中，制备前述化合物 C 晶型的方法，包括（a）将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与水、异丙醇、四氢呋喃、乙醇、丙酮、乙酸乙酯中的一种或多种溶剂混合，

（b）打浆析晶、过滤和干燥。

在一些实施方案中，制备前述化合物 E 晶型的方法，包括（a）将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与甲醇、乙酸

乙酯/乙醇（v/v=1:1），乙腈/甲醇（v/v=1:1）中的一种溶剂混合，

（b）打浆析晶、过滤和干燥。

另一方面，本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的可药用盐。

在一些实施方案中，其中所述可药用盐选自盐酸盐、琥珀酸盐、葡甲胺盐、马来酸盐、马尿酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、钠盐、钾盐和精氨酸盐。

在另一些实施方案中，其中化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与酸分子或碱分子的化学配比1:0.2～1:5，优选1:0.5、1:1、1:2、1:3或1:4。

在一些实施方案中，其中化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与酸分子的化学配比1:1~1:4。

在一些实施方案中，其中化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与碱分子的化学配比1:1~1:3。

一些实施方案提供化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐，其中化合物与 HCl 的化学配比1:1~1:3。

一些实施方案提供化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的马来酸盐，其中化合物与 HCl 的化学配比1:1。

一些实施方案提供化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的 L-酒石酸盐，其中化合物与 L-酒石酸的化学配比1:1。

一些实施方案提供化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的马来酸盐，其中化合物与马来酸的化学配比1:1。

一些实施方案提供化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的葡甲胺盐，其中化合物与葡甲胺的化学配比1:1~1:2。

本公开还提供制备前述可药盐的方法，所述方法包括化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与酸或碱成盐的步骤。

在一些实施方案中，成盐反应所用的酸选自但不限于 HCl、琥珀酸、马来酸、马尿酸、

硫酸、磷酸、甲磺酸、酒石酸、富马酸和柠檬酸。

在一些实施方案中，成盐反应所用的碱选自但不限于葡甲胺盐、氢氧化钠、氢氧化钾和精氨酸。

在一些实施方案中，成盐反应所用的溶剂选自乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、丙酮、甲醇、1，4-二氧六环、异丙醇、2-甲基四氢呋喃、乙二醇、水中的至少一种。

在某些实施方案中，本公开成盐的方法还包括过滤、洗涤或干燥中任一步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的钾盐 **α** 晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在5.544、8.016、19.356处有特征峰。

在一些实施方案中，所述钾盐 **α** 晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在5.544、8.016、19.356、21.537处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述钾盐 **α** 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。

本公开还提供制备前述化合物的钾盐 **α** 晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和乙醇混合，（b）加入氢氧化钾水溶液，搅拌的步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的精氨酸盐 α 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在8.191、10.598、15.844、18.447、20.119处有特征峰。

在一些实施方案中，所述精氨酸盐 a 晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在8.191、10.598、15.844、18.447、20.119、24.226处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述精氨酸盐 a 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。

本公开还提供制备前述化合物的精氨酸盐 a 晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和10%水/四氢呋喃混合，（b）加入精氨酸水溶液，搅拌的步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的钠盐 I 晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在13.831、18.556处有特征峰。

在一些实施方案中，所述钠盐 I 晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在7.834、13.831、16.194、18.556处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述钠盐 I 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。

本公开还提供制备前述化合物的钠盐I晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和10%水/四氢呋喃混合，（b）加入氢氧化钠溶液，搅拌的步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的葡甲胺盐a晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在5.361、5.879、7.118、8.069、8.827、19.069处有特征峰。

在一些实施方案中，所述葡甲胺盐a晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在5.361、5.879、7.118、8.069、8.827、9.748、16.230、19.069处有特征峰。

在一些实施方案中，所述葡甲胺盐a晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在5.361、5.879、7.118、8.069、8.827、9.748、13.795、16.230、19.069、21.864、26.223处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述葡甲胺盐a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。

本公开还提供制备前述化合物的葡甲胺盐a晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和乙醇混合，（b）加入葡甲胺水溶液，搅拌的步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的马来酸盐a晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在7.907、15.612、19.174、20.701处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述马来酸盐a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。

本公开还提供制备前述化合物的马来酸盐a晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和10%水/四氢呋喃混合，（b）加入马来酸水溶液，搅拌的步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的马尿酸盐a晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在5.551、9.410、13.522、14.534、19.956、21.337、22.945处有特征峰。

在一些实施方案中，所述马尿酸盐a晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在5.551、9.410、11.209、13.522、14.175、14.534、19.956、21.022、21.337、22.945处有特征峰。

在一些实施方案中，所述马尿酸盐 a 晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在5.551、9.410、11.209、13.522、14.175、14.534、16.709、19.956、21.022、21.337、22.945处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述马尿酸盐 a 晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图11所示。

本公开还提供制备前述化合物的马尿酸盐 a 晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和乙酸乙酯混合，（b）加入马尿酸水溶液，搅拌的步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的马尿酸盐 **β** 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在4.944、14.737、17.143、20.109处有特征峰。

在一些实施方案中，所述马尿酸盐 **β** 晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在4.944、9.978、14.737、17.143、20.109处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述马尿酸盐 **β** 晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图12所示。

本公开还提供制备前述化合物的马尿酸盐 **β** 晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和乙酸乙酯混合，（b）加入马尿酸水溶液，搅拌、干燥的步骤。本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐 **a** 晶型，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在6.385、13.533、16.203、21.244处有特征峰。

在一些实施方案中，所述盐酸盐 **a** 晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在6.385、8.530、13.533、16.203、21.244处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述盐酸盐 **a** 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。

在另一些实施方案中，所述盐酸盐 **a** 晶型中化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与 HCl 的化学配比1:1。

本公开还提供制备前述化合物的盐酸盐 **a** 晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和溶剂（1）混合，所述溶剂（1）选自甲醇、乙酸乙酯、1,4-二氧六环，（b）加入盐酸水溶液，搅拌的步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐b晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在8.059、10.359、19.412、20.726、21.843处有特征峰。

在一些实施方案中，所述盐酸盐b晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在8.059、10.359、16.017、17.806、19.412、20.726、21.843处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述盐酸盐b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。

在另一些实施方案中，所述盐酸盐b晶型中化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与HCl的化学配比1:1。

本公开还提供制备前述化合物的盐酸盐b晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和乙腈混合，（b）加入盐酸水溶液，搅拌的步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐c晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在9.395、11.238、13.495、20.153处有特征峰。

在一些实施方案中，所述盐酸盐c晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在9.395、11.238、13.495、20.153、21.169、23.125处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述盐酸盐c晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图15所示。

在另一些实施方案中，所述盐酸盐c晶型中化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与HCl的化学配比1:1。

本公开还提供制备前述化合物的盐酸盐c晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和10%水/四氢呋喃混合，（b）加入盐酸水溶液，搅拌的步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐d晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在8.128、12.995、14.962、16.354、20.401、23.032处有特征峰。

在一些实施方案中，所述盐酸盐d晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在8.128、12.216、12.995、14.962、16.354、19.268、20.401、23.032处有特征峰。

在一些实施方案中，所述盐酸盐d晶型，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，

在8.128、12.216、12.995、14.962、16.354、19.268、19.965、20.401、23.032、24.742处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述盐酸盐 d 晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图16所示。

在另一些实施方案中，所述盐酸盐 d 晶型中化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与 HCl 的化学配比1:1。

本公开还提供制备前述化合物的盐酸盐 d 晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和10%水/异丙醇混合，（b）加入盐酸水溶液，搅拌的步骤。

本公开还提供了化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐 e 晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在9.385、14.145、19.709、20.277、21.583处有特征峰。

在一些实施方案中，所述盐酸盐 e 晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在9.385、14.145、15.451、19.709、20.277、21.583、23.684处有特征峰。

在一些实施方案中，所述盐酸盐 e 晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在9.385、14.145、15.451、19.709、20.277、21.583、23.187、23.684、24.366处有特征峰。

在另一些实施方案中，所述盐酸盐 e 晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图17所示。

在另一些实施方案中，所述盐酸盐 e 晶型中化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与 HCl 的化学配比1:1。

本公开还提供制备前述化合物的盐酸盐 e 晶型的方法，包括将化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸和溶剂(2)混合，所述溶剂（2）选自10%水/异丙醇、乙腈、10%水/四氢呋喃、甲醇、异丙醇或其混合溶剂；（b）加入盐酸水溶液，搅拌、干燥的步骤。

进一步地，本公开所述化合物 A 可药用盐的晶型，以衍射角2θ角度表示的 X-射线粉末衍射图，其中2θ 角度的误差范围为±0.2。在某些实施方案中，本公开成晶型制备方法包括过滤（或离心过滤/离心）、洗涤或干燥中任一步骤。

在一些实施方案中，所述干燥方式包括但不限于鼓风干燥、真空干燥。干燥温度一般为25℃~100℃，优选30℃~70℃，如40℃、50℃或60℃。

另一方面，本公开还提供一种药物组合物，其包括前述晶型和药学上可接受的赋形剂。

本公开还提供一种药物组合物，由前述晶型和药学上可接受的赋形剂制备得到。

本公开还提供了一种药物组合物的制备方法，包括前述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，前述晶型或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗与LP(a)血浆水平升高相关的疾病或病症的药物中的用途。

本公开还提供了前述可药用盐，前述晶型或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗心血管疾病的药物中的用途。

本公开所述的“2θ 或 2θ 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±0.20（包括超过1位小数的数字经过四舍五入后的情况），具体为-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。

本公开中数值为仪器测量值或仪器测量后计算值，存在一定程度的误差，一般而言，正负10%均属于合理误差范围内。当然需要考虑该数值所用之处的上下文，例如，总杂质的含量，该数值为测量后误差变化不超过正负10%，可以为正负9%、正负8%、正负7%、正负6%、正负5%、正负4%、正负3%、正负2%或正负1%，优选正负5%。

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。

本公开中所述的“药学上可接受的赋形剂”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。

本公开所述的晶型包括但不限于化合物 A 的溶剂合物，所述的溶剂包括但不限于水。

附图说明

图1为化合物 A 的无定型 XRPD 谱图。

图2为化合物 A 的 A 晶型 XRPD 谱图。

图3为化合物 A 的 B 晶型 XRPD 谱图。

图4为化合物 A 的 C 晶型 XRPD 谱图。

图5为化合物 A 的 D 晶型 XRPD 谱图。图6为化合物 A 钾盐 α 晶型的 XRPD 谱图。

图7为化合物 A 精氨酸盐 a 晶型的 XRPD 谱图。

图8为化合物 A 钠盐晶型 I 的 XRPD 谱图。

图9为化合物 A 葡甲胺盐 a 晶型的 XRPD 谱图。

图10为化合物 A 马来酸盐 a 晶型的 XRPD 谱图。

图11为化合物 A 马尿酸盐 a 晶型的 XRPD 谱图。

图12为化合物 A 马尿酸盐 β 晶型的 XRPD 谱图。

图13为化合物 A 盐酸盐 a 晶型的 XRPD 谱图。

图14为化合物 A 盐酸盐 b 晶型的 XRPD 谱图。

图15为化合物 A 盐酸盐 c 晶型的 XRPD 谱图。

图16为化合物 A 盐酸盐 d 晶型的 XRPD 谱图。

图17为化合物 A 盐酸盐 e 晶型的 XRPD 谱图。

图18为化合物 A 盐酸盐(1:4)无定型的 XRPD 谱图。

图19为化合物 A 盐酸盐(1:1)无定型的 XRPD 谱图。

图20为化合物 A 的 E 晶型 XRPD 谱图。

具体实施方式

通过以下实施例和实验例进一步详细说明本公开。这些实施例和实验例仅用于说明性目的，并不用于限制本公开的范围。

实验所用仪器的测试条件：

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-400核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，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 15 Exactive)。

HPLC 的测定使用安捷伦1260DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6 mm 色谱柱)和 Thermo U3000高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6 mm 色谱柱)。

XRPD 为 X 射线粉末衍射检测：测定使用 BRUKER D8型 X 射线衍射仪进行，具体采集信息：Cu 阳极(40kV，40mA)，射线：单色 Cu-Ka 射线(l=1.5418Å)。扫描方式：$\theta/2\theta$，扫描范围：3-48°。

DSC 为差示扫描量热：测定采用 METTLER TOLEDO DSC 3+示差扫描量热仪，升温速率10℃/min，25-300℃或25-350℃，氮气吹扫速度 50 mL/min。

TGA 为热重分析：检测采用 METTLER TOLEDO TGA 2型热重分析仪，升温速率 10℃/min，温度具体范围参照相应图谱，氮气吹扫速度 50 mL/min。

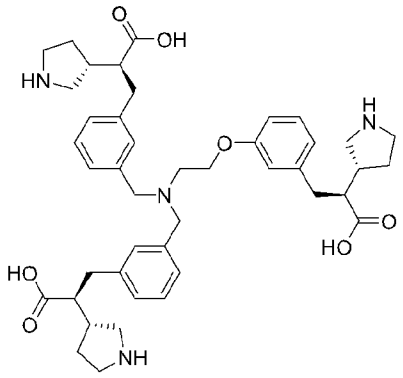
DVS 为动态水分吸附：采用 Surface Measurement Systems instrinsic，湿度从50%起，考察湿度范围为0%-95%，步进为10%，判断标准为每个梯度质量变化 dM/dT≤0.002%，TMAX 360 min，循环两圈。

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 30 科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司

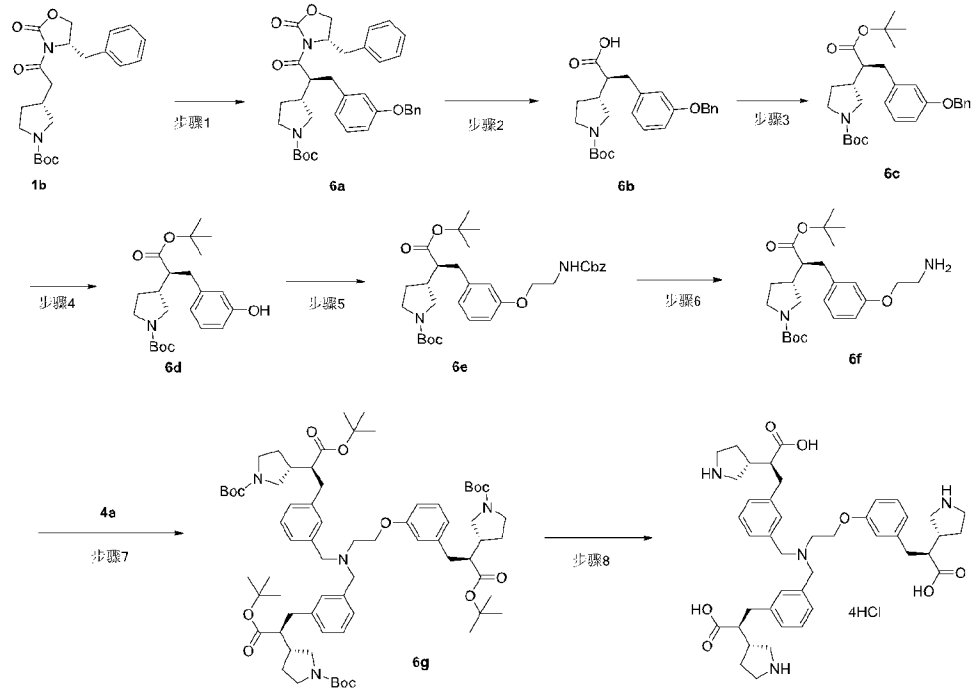
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，

B：正己烷/乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1



(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸四盐酸盐



步骤 1：(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(3-(苄氧基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯（**6a**）的制备

氮气氛下，将 **1b** (10.0 g, 25.74 mmol)溶于四氢呋喃 (10 mL)，降温至-30℃，滴加 1 M 双（三甲基硅基）酰胺锂四氢呋喃溶液(31 mL，31 mmol)，加完后反应 30 分钟；滴加 3-苄氧基溴苄 (8.56 g, 30.89 mmol)的四氢呋喃（15 mL）溶液，反应 1 小时，升温至 0℃-5℃反应过夜。加饱和氯化铵溶液（50 mL），甲基叔丁基醚萃取（50 mL×2），饱和氯化钠溶液洗涤（70 mL），无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残余物柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=4:1），得标题产物 **6a** (7.08g，产率：47.0%)。

步骤 2：(S)-3-(3-(苄氧基)苯基)-2-((R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)丙酸（**6b**）的制备

将 **6a** (7 g, 11.983 mmol)溶于四氢呋喃 (70 mL)，水 (35 mL)，加双氧水（30%） (4.07 g,

35.95 mmol)，氢氧化锂一水合物 (431 mg, 17.97 mmol)，室温反应过夜。2 M 氢氧化钠溶液调节 pH 至＞13，甲基叔丁基醚萃取（50 mL×2），水相用 2 M 盐酸溶液调节 pH 至＜3，甲基叔丁基醚萃取（50 mL×2），饱和氯化钠溶液洗涤（70 mL），无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，得产物 **6b** 粗品 3.11 g，产物不经纯化直接进行下一步反应。

步骤 3： (R)-3-((S)-3-(3-(苄氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯（**6c**）的制备

将上步粗品 **6b** (3.1 g, 7.29 mmol)溶于 2-甲基四氢呋喃 (60 mL)，后加 2-叔丁基-1,3-二异丙基异脲 (5.84 g, 29.14 mmol)，升温至 65℃反应过夜。过滤，滤液减压浓缩至干，所得残余物柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=5:1），得产物 **6c** (2.5 g, 两步产率：43.3%)。

步骤 4：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯（**6d**）的制备

氢气氛下，将 **6c** (2.5 g, 5.19 mmol)溶于 MeOH (40 mL)，加 Pd/C (0.80 g)，室温反应过夜，过滤，减压浓缩得产物 **6d** (1.78 g, 产率：87.6%)。

步骤 5：(R)-3-((S)-3-(3-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯（**6e**）的制备

将 **6d** (400 mg, 0.99 mmol)，N-(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯 (280 mg, 1.09 mmol)，碳酸铯 (803 mg, 2.47 mmol)加入到 N，N-二甲基甲酰胺 (8 mL)中，升温至 80℃反应 3 小时。加水（40 mL），乙酸乙酯萃取（30 mL×2），饱和氯化钠溶液洗涤（50 mL），无水硫酸钠干燥，过滤，加压浓缩得残余物，柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=8:1），得产物 **6e**（300 mg，产率 53.5%）。

步骤 6：(R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯（**6f**）的制备

氢气氛下，将 **6e** (300 mg, 0.528 mmol)溶于 MeOH (5 mL)，加 Pd/C (100 mg)，室温反应过夜。过滤，减压浓缩得到产物 **6f**（150 mg，产率 65.4%）。

步骤 7：(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯（**6g**）的制备

冰浴下，将 **6f** (150 mg, 0.35 mmol)和 **4a** (278.6 mg, 0.69 mmol)溶于异丙醇 (6 mL)，加 1 滴冰醋酸，保温反应 30 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (292.6 mg, 1.38 mmol)，缓慢升至室温，反应过夜。饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8-9，乙酸乙酯萃取（40 mL×2），饱和氯化钠溶液洗涤（60 mL），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品 480mg, 制备液相纯化得到产物 **6g**（250 mg，产率 59.9%）。

步骤 8： (2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸四盐酸盐的制备

将 **6g** (100 mg, 0.083 mmol)加入到 4 M 盐酸二氧六环溶液(4 mL)，室温搅拌过夜。倾出

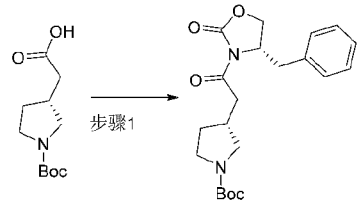
上清液，得固体，固体用乙酸乙酯洗涤，冻干，得标题产物（50mg，产率 68.5%）。经 X-射线粉末衍射检测，X-射线粉末衍射谱图无明显特征峰，如图 18 所示，定义为无定型。

MS m/z (ESI): 741.3[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.42-7.16 (m, 9H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.14-3.97 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 5H), 3.45-3.30 (m, 3H), 3.29-3.14 (m, 3H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.93-2.63 (m, 9H), 2.61-2.39 (m, 3H), 2.24-2.02 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 3H)。

取按上述实施例制备盐酸盐 1g，加入碳酸氢钠水溶液（4eq. 5.4mmol，约 0.45g 碳酸氢钠），搅拌 2-4 小时，经反相色谱柱 C18（乙腈/水为 1:9 至 1:1 梯度洗脱），冻干，得(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸（化合物 A）。经 X-射线粉末衍射检测，X-射线粉末衍射谱图无明显特征峰，如图 1 所示，定义为无定型。

中间体 **1b** 制备: (R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯（**1b**）的制备

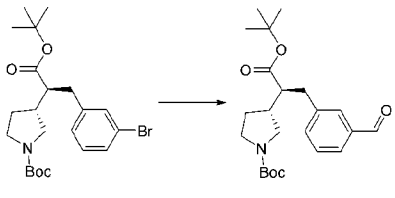


1a **1b**

将原料(R)-N-叔丁氧羰基-3-四氢吡咯乙酸 **1a**（9 g, 39 mmol）溶于无水四氢呋喃（100 mL），冷却至 0 ℃，加入三乙胺（13.6 mL, 98 mmol），0 ℃下搅拌反应 5 分钟。加入新戊酰氯（5.8 g，47.1 mmol），加入过程中温度不超过 10 ℃，搅拌反应 15 分钟后，加入氯化锂（1.9 g，47.1 mmol）和溶有(S)-4-苄基-2-噁唑烷酮（6.9 g，39 mmol）的四氢呋喃溶液（100 mL）。反应液升至室温，搅拌 24 小时。加入 2M 盐酸水溶液（500 mL），分离得到有机相，浓缩，剩余物经硅胶快速柱层析（石油醚/乙酸乙酯）纯化得到油状液体 **1b**（12.5 g, 收率 82 %）。

MS (ESI): m/z = 411.1 [M+Na]$^+$。

中间体 **4a** 制备：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯（**4a**）的制备



3a **4a**

将按照专利 WO2020247429 中 Preparation 16 制备的 **3a**，N-甲酰基糖精(428 mg，2.0 mmol)，醋酸钯(40 mg，0.2 mmol)，1,4-双(二苯基膦)丁烷(83 mg，0.2 mmol)，三乙基硅烷(0.24mL，1.5 mmol)加入微波反应管中，然后加入 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL)。置换氮气后，75°C反应过夜。LCMS 监测反应完成后，将反应液冷却至室温，离心过滤，滤液经反相快速柱层析（乙腈/水）纯化得到黄色油状 **4a**（270 mg，收率 76%）。

MS (ESI): m/z = 404.5 $[M+H]^+$。

测试例 1：化合物抑制 Lp(a)的组装活性测试

本公开利用双抗体 ELISA 方法检测 Apo(a)与 ApoB 蛋白的组装效率，抗体分别是 ApoB-Capture 抗体（Mabtech）和 Apo(a)-Detector 抗体（Abcam）；检测样本分别是人转基因 hApo(a)和 hApoB 小鼠的血浆，分别稀释 500 倍使用。

实验步骤：分别将等量的 Apo(a)和 ApoB 血清与梯度浓度稀释（最高浓度 100nM，3 倍梯度稀释）的待测化合物混合，将混合液放在 37°C培养箱里孵育 2 小时，然后加入终浓度为 150mM 的 EACA 终止反应。将反应后溶液加入预先包被 ApoB-Capture 抗体的 ELISA 检测板中，室温孵育 2 小时，然后利用洗涤液洗板 4 次；加入生物素标记的 Apo(a)-Detector 抗体，室温孵育 1 小时后，洗板并加入显色底物 TMB 溶液；室温孵育 15 分钟后，加入反应终止液，混匀后即刻用酶标仪检测 450nm 处的吸光值。最后，利用 GraphPad Prism 9 软件进行数据分析和 IC_{50} 的计算。

Apo(a)与 ApoB 蛋白组装的 0%抑制率对应着化合物浓度为 0（1%DMSO）时的 OD 值；Apo(a)与 ApoB 蛋白组装的 100%抑制率对应着只加 ApoB 蛋白溶液（hApoB 小鼠的血浆稀释液）时的 OD 值。IC_{50}= 0.41 nM。

测试例 2：比格犬体内药代动力学实验

以比格犬为受试动物，应用 LC/MS/MS 法测定比格犬灌胃给予本公开化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在比格犬体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

试验动物：每组健康 8~36 月雄性比格犬 2 条

药物配制：称取一定量药物，加生理盐水配成 2 mg/mL 的无色澄清溶液。

给药：比格犬禁食过夜后灌胃给药，参照物 1 和实施例 6 化合物给药剂量均为 10 mg/kg。

操作：比格犬灌胃给药本公开化合物，给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、24 小时由外周静脉穿刺采血约 0.6 mL，置于含 EDTA-K2 的试管中，4°C左右，2000 转每分钟离心 10 分钟分离得到血浆，于-75°C保存。

测定不同采血时间点比格犬血浆中待测化合物含量：取给药后各时刻采取的比格犬血浆 33 μL（30 μL 血浆和 3 μL 空白）加入到 18 μL 浓度为 6%的高氯酸溶液，涡旋混合 30 秒，4°C温度下，3900 转每分钟离心 15 分钟，然后加入含内标地塞米松的碱化后（氨水调 pH 为 10-11）乙腈溶液 200 μL 沉淀蛋白，涡旋混合 30 秒，4°C、3900 转每分钟离心 15 分钟，血浆样品取上清液，加水稀释 3 倍，取 8 μL 进行 LC/MS/MS 分析。

药代动力学参数结果

LC/MS/MS 分析检测血药浓度后，采用 WinNonlin 6.1 软件，非房室模型法计算药动学参数。本公开化合物的比格犬药代动力学参数如下表 1。

表 1 本公开化合物的比格犬口服药代动力学参数

编号	剂量	最大血药浓度	曲线下面积	半衰期
	mg/kg	Cmax (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	$T_{1/2}$ (h)
参照物 1	10	1628	22950	20.7
化合物 A 盐酸盐	10	2473	28594	18.3

结论：本公开化合物口服吸收更优，系统暴露量更佳，半衰期长，具有优异的药代动力学特征，口服给药具有明显优势。

参照物 1 为专利 CN114008021 中的实施例 1 化合物，按照专 CN114008021 中的实施例 1 的制备方法获得。

实施例 2：化合物 A 的 A 晶型的制备

取化合物 A（按照实施例 1 方法制备） 5mg，置于 93%RH 条件下放置。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为晶型 A，XRPD 谱图如图 2，其特征峰位置如表 2 所示

表 2

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	8.343	10.58956	100.0
2	12.559	7.04245	35.9
3	15.612	5.67143	59.4
4	18.020	4.91867	62.3
5	21.028	4.22142	78.7

实施例 3：化合物 A 的 B 晶型的制备

取化合物 A（按照实施例 1 方法制备） 100mg，加入 1.0 mL 水，室温打浆，离心后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 B 晶型，XRPD 谱图如图 3，其特征峰位置如表 3 所示。

表 3

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	7.794	11.33436	100.0
2	11.832	7.47343	10.2
3	12.642	6.99661	8.6
4	15.530	5.70108	17.3

5	19.456	4.55876	20.9
6	20.559	4.31652	35.8
7	21.500	4.12970	14.1
8	22.264	3.98982	9.7
9	26.589	3.34979	5.3
10	29.097	3.06652	11.1

实施例 4：化合物 A 的 C 晶型制备

将化合物 A（按照实施例 1 方法制备） 100 mg，加入 1.0 mL 水，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 C 晶型，XRPD 谱图如图 4，其特征峰位置如表 4 所示。

表 4

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	8.547	10.33686	85.7
2	8.847	9.98752	100.0
3	10.487	8.42855	14.0
4	13.567	6.52125	71.3
5	15.576	5.68459	35.4
6	19.169	4.62634	72.7
7	21.973	4.04195	12.6
8	27.025	3.29671	4.4

实施例 5：化合物 A 的 C 晶型制备

将化合物 A（按照实施例 1 方法制备） 10 mg，加入表 5 所示 0.1 mL 溶剂，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

表 5

NO.	溶剂	晶型
1	异丙醇	C晶型
2	乙醇	C晶型
3	丙酮	C晶型

实施例 6：化合物 A 的 C 晶型制备

将化合物 A（按照实施例 1 方法制备）5 mg，加入 0.3 mL 四氢呋喃/乙酸乙酯（v/v=2:1），加入 1.2mL 水，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

实施例 7：化合物 A 的 D 晶型制备

将化合物 A（按照实施例 1 方法制备） 50 mg，加入 0.5 mL 10%水/四氢呋喃，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图如图 5，其特征峰位置如表 6 所示，将该产物定义为游离态 D 晶型。

DSC 谱图显示，吸热峰峰值 65.77、256.41℃。TGA 在 31-221℃范围内失重 9.9%。

表 6

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	7.928	11.14316	25.7
2	13.834	6.39638	69.1
3	16.316	5.42826	71.6
4	20.830	4.26102	100.0

实施例 8：钾盐 α 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.2 mL 乙醇中，再加入 28 μL 2M 氢氧化钾水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为钾盐 α 晶型，XRPD 谱图如图 6，其特征峰位置如表 7 所示。

表 7

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	5.544	15.92719	42.50
2	8.016	11.02096	100.00
3	14.376	6.15604	17.30
4	19.356	4.58212	55.20
5	21.537	4.12282	42.20

实施例 9：精氨酸盐 a 晶型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 10%水/四氢呋喃中，再加入 14 μL 1M 精氨酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为精氨酸盐 a 晶型，XRPD 谱图如图 7，其特征峰位置如表 8 所示。

表 8

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	8.191	10.78557	79.60
2	10.598	8.34084	38.90
3	15.844	5.58906	47.60
4	18.447	4.80573	54.00

5	20.119	4.40998	100.00
6	23.536	3.77696	6.80
7	24.226	3.67084	26.40
8	28.333	3.14737	10.40

实施例 10：钠盐 I 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.2 mL 10%水/四氢呋喃中，再加入 8 μL 2M 氢氧化钠水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为钠盐 I 晶型，XRPD 谱图如图 8，其特征峰位置如表 9 所示。

表 9

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	7.834	11.27621	21.90
2	13.831	6.39745	36.10
3	16.194	5.46905	21.60
4	18.556	4.77773	100.00

实施例 11：葡甲胺盐 a 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.2 mL 乙醇中，再加入 57 μL 1M 葡甲胺水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为葡甲胺盐 a 晶型，XRPD 谱图如图 9，其特征峰位置如表 10 所示。

表 10

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	5.361	16.47269	100.00
2	5.879	15.02022	36.40
3	7.118	12.40899	57.90
4	8.069	10.94802	89.50
5	8.827	10.00990	75.40
6	9.748	9.06585	14.60
7	12.268	7.20870	7.30
8	13.795	6.41422	9.80
9	16.230	5.45688	15.90
10	17.866	4.96082	4.90
11	19.069	4.65035	50.10
12	21.864	4.06187	26.70

13	26.223	3.39564	15.40

实施例 12：钠盐无定型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 乙酸乙酯中，再加入 7 μL 2M 氢氧化钠水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图无明显特征峰，该产物为钠盐无定型。

实施例 13：精氨酸盐无定型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 乙酸乙酯中，再加入 14 μL 1M 精氨酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图无明显特征峰，该产物为精氨酸盐无定型。

实施例 14：葡甲胺盐无定型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 乙醇中，再加入 14 μL 1M 葡甲胺水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图无明显特征峰，该产物为葡甲胺盐无定型。

实施例 15：马来酸盐 a 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.2 mL 10%水/四氢呋喃中，再加入 14 μL 1M 马来酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为马来酸盐 a 晶型，XRPD 谱图如图 10，其特征峰位置如表 11 所示。

表 11

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	7.907	11.17270	37.30
2	15.612	5.67143	68.30
3	19.174	4.62514	67.60
4	20.701	4.28738	100.00

实施例 16：马尿酸盐α晶型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 乙酸乙酯中，再加入 14 μL 1M 马尿酸水溶液，室温打浆，离心，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为马尿酸盐α晶型，XRPD 谱图如图 11，其特征峰位置如表 12 所示。

表 12

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	4.791	18.43054	16.50

2	5.551	15.90653	33.40
3	9.410	9.39116	63.30
4	11.209	7.88730	35.00
5	11.663	7.58175	18.70
6	13.522	6.54303	100.00
7	14.175	6.24301	37.30
8	14.534	6.08960	38.60
9	15.249	5.80579	4.50
10	16.709	5.30164	29.20
11	18.118	4.89240	22.50
12	19.956	4.44563	58.60
13	21.022	4.22253	38.30
14	21.337	4.16091	75.30
15	22.945	3.87286	80.50
16	23.834	3.73037	24.90
17	25.062	3.55026	9.80
18	25.736	3.45876	13.50
19	26.770	3.32746	5.90
20	27.461	3.24533	9.30
21	29.280	3.04769	11.80
22	31.013	2.88124	13.90
23	35.166	2.54989	5.30

实施例 17：马尿酸盐 β 晶型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 乙酸乙酯中，再加入 14 μL 1M 马尿酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为马尿酸盐β晶型，XRPD 谱图如图 12，其特征峰位置如表 13 所示。

表 13

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	4.944	17.85824	38.60
2	9.978	8.85719	5.40
3	14.737	6.00603	100.00
4	17.143	5.16830	14.90
5	20.109	4.41218	61.70
6	24.335	3.65464	2.20

7	25.971	3.42807	3.80

实施例 18：硫酸盐无定型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 10%水/四氢呋喃中，再加入 8 μL 1.8M 硫酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图无特征峰，该产物为硫酸盐无定型。

实施例 19：磷酸盐无定型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 乙醇中，再加入 10 μL 1.5M 磷酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图无特征峰，该产物为磷酸盐无定型。

实施例 20：甲磺酸盐无定型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 乙醇中，再加入 9 μL 1.5M 甲磺酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图无特征峰，该产物为甲磺酸盐无定型。

实施例 21：马来酸盐无定型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 乙醇中，再加入 14 μL 1M 马来酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图无特征峰，该产物为马来酸盐无定型。

实施例 22：富马酸盐无定型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 乙醇中，再加入 21 μL 0.7M 富马酸甲醇溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图无特征峰，该产物为富马酸盐无定型。

实施例 23：柠檬酸盐无定型制备

将化合物 A 5 mg，加入 0.1 mL 乙醇中，再加入 14 μL 0.7M 柠檬酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，XRPD 谱图无特征峰，该产物为柠檬酸盐无定型。

实施例 24：盐酸盐（1:1）a 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.07 mL 甲醇中，再加入 9μL 5M 盐酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为盐酸盐 a 晶型，XRPD 谱图如图 13，其特征峰位置如表 14 所示。

DSC 谱图显示，吸热峰值 59.78、285.05℃。TGA 在 32-160℃范围内失重 4.4%。经离子色谱检测，氯离子含量为 4.75%。DVS 引湿性测试结果显示 80%RH 下吸湿增重 30%。

表 14

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	6.385	13.83068	100.0
2	8.530	10.35819	59.4
3	13.533	6.53794	81.6
4	16.203	5.46582	93.4
5	21.244	4.17895	86.6

实施例 25：盐酸盐（1:1）a 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.07 mL 乙酸乙酯中，再加入 9μL 5M 盐酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到目标产物。

实施例 26：盐酸盐（1:1）a 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.07 mL 1,4-二氧六环中，再加入 9μL 5M 盐酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到目标产物。

实施例 27：盐酸盐 b 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.07 mL 乙腈中，再加入 9μL 5M 盐酸水溶液，室温打浆，离心，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为盐酸盐 b 晶型，XRPD 谱图如图 14，其特征峰位置如表 15 所示。

表 15

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	8.059	10.96239	57.2
2	10.359	8.53307	24.3
3	14.666	6.03506	23.4
4	16.017	5.52904	32.9
5	17.295	5.12333	29.0
6	17.806	4.97742	38.3
7	19.412	4.56903	73.1
8	20.726	4.28219	80.3
9	21.843	4.06577	100.0
10	24.158	3.68113	23.2

实施例 28：盐酸盐（1:1）c 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.07 mL 10%水/四氢呋喃（v/v）中，再加入 9μL 5M 盐酸水溶液，室温打浆，离心得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为盐酸盐 c 晶型，XRPD 谱图如图 15，其特征峰位置如表 16 所示。

DSC 谱图显示，吸热峰峰值 70.77、114.11、147.43、227.41、282.72℃。TGA 在 32-122℃范围内失重 3.8%，在 122-225℃范围内失重 4.2%。

表 16

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	9.395	9.40614	94.4
2	11.238	7.86719	43.5
3	13.495	6.55608	100.0
4	20.153	4.40262	15.7
5	21.169	4.19363	7.3
6	23.125	3.84314	15.4

实施例 29：盐酸盐（1:1）d 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.07 mL 10%水/异丙醇中，再加入 9μL 5M 盐酸水溶液，室温打浆，离心得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为盐酸盐 d 晶型，XRPD 谱图如图 16，其特征峰位置如表 17 所示。

DSC 谱图显示，吸热峰峰值 97.05、117.48、142.73、284.01℃。TGA 在 33-138℃范围内失重 6.3%。

表 17

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	8.128	10.86874	66.6
2	12.216	7.23944	34.5
3	12.995	6.80723	37.3
4	13.683	6.46638	16.8
5	14.962	5.91638	36.4
6	16.354	5.41598	35.6
7	17.370	5.10140	22.3
8	18.272	4.85134	15.4
9	19.268	4.60292	51.0
10	19.965	4.44367	31.1
11	20.401	4.34972	63.1
12	21.319	4.16437	30.3

13	23.032	3.85840	100.0
14	24.103	3.68936	6.1
15	24.742	3.59554	40.7
16	26.134	3.40703	17.7
17	26.849	3.31793	8.5
18	28.053	3.17824	28.1
19	29.933	2.98268	10.4

实施例 30：盐酸盐（1:1）e 晶型制备

将化合物 A 100 mg，加入 0.6 mL 10%水/异丙醇中，再加入 27μL 5M 盐酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为盐酸盐 e 晶型，XRPD 谱图如图 17，其特征峰位置如表 18 所示。

DSC 谱图显示，吸热峰峰值 76.58、108.43、146.76、287.37℃。TGA 在 30-161℃范围内失重 6.1%。

经离子色谱检测，氯离子含量为 5.20%。DVS 引湿性测试结果显示 80%RH 下吸湿增重 18%。

表 18

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	9.385	9.41549	60.0
2	10.651	8.29936	20.0
3	12.305	7.18715	23.4
4	14.145	6.25639	84.1
5	15.451	5.73022	29.2
6	17.783	4.98362	14.5
7	19.094	4.64431	31.6
8	19.709	4.50077	62.2
9	20.277	4.37597	84.5
10	21.583	4.11415	100.0
11	23.187	3.83290	31.8
12	23.684	3.75368	36.8
13	24.366	3.65008	37.7
14	25.156	3.53723	12.3
15	25.908	3.43619	21.5
16	29.332	3.04250	13.8

实施例 31：盐酸盐 e 晶型制备

将化合物 A 10 mg，加入 0.6 mL 乙腈中，再加入 2.7μL 5M 盐酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到目标产物。

实施例 32：盐酸盐 e 晶型制备

将化合物 A 100 mg，加入 0.6 mL 10%水/四氢呋喃(v/v)中，再加入 27μL 5M 盐酸水溶液，室温打浆，离心，固体干燥后得到目标产物。

实施例 33：盐酸盐 e 晶型制备

将化合物 A 2g，加入 6.0 mL 水和 10.0mL 甲醇，加入 540μL 5M 盐酸水溶液，将溶液加入到 20.0 mL 异丙醇中，室温打浆，离心，固体干燥后得到目标产物。

实施例 34：盐酸盐（1:1）无定型制备

将化合物 A 的盐酸盐 d 晶型 125 mg，加入 2.5 mL 乙腈，室温打浆，离心，固体干燥后得到目标产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为一盐酸盐无定型，XRPD 谱图如图 19。

实施例 35：盐酸盐（1:4）无定型制备

将化合物 A 实施例 1 制备得到的四盐酸盐样品 5 mg，加入表 19 所示溶剂，室温打浆，观察析晶，如有固体出现，离心，干燥得固体产物。经 X-射线粉末衍射检测，相关数据如表 19 所示。

表 19

NO.	溶剂	晶型
1	0.05mL甲醇	胶状物
2	0.05mL H2O	胶状物
3	0.05mL 乙醇	胶状物
4	0.05mL 丙二醇甲醚	胶状物
5	1.0mL 异丙醇	无定型 [a]
6	1.0mL 丙酮	无定型
7	1.0mL 2-丁酮	无定型
8	1.0mL甲基异丁基酮	无定型
9	1.0mL 乙酸乙酯	无定型
10	1.0mL 甲基叔丁基醚	无定型
11	1.0mL 1，4-二氧六环	无定型
12	1.0mL 乙酸异丙酯	无定型
13	1.0mL 四氢呋喃	无定型
14	1.0mL 乙腈	无定型
15	1.0mL 二氯甲烷	无定型

16	1.0mL 正庚烷	无定型
17	0.05mL 10%水/甲醇	胶状物
18	0.05mL 7%水/乙醇	胶状物
19	0.05mL 10%水/丙酮	无定型
20	0.05mL 10%水/异丙醇	无定型
21	1.0mL异丙醚	无定型

注：a 样品的 XRPD 谱图如图 18，DVS 引湿性测试结果显示 80%RH 下吸湿增重 34%。

实施例 35：晶型 E 制备

取化合物 A（按照实施例 1 方法制备） 10mg，加入 0.5ml 甲醇，25℃打浆 4 天，固体离心、干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为晶型 E，XRPD 谱图如图 20，其特征峰位置如表 20 所示。

DSC 谱图显示，吸热峰峰值 247.23℃。TGA 在 36-90℃范围内失重 3.58%。

表 20

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	4.671	18.90274	24.6
2	4.933	17.89950	34.6
3	6.545	13.49321	100.0
4	8.528	10.36009	17.1
5	9.850	8.97281	3.8
6	13.037	6.78540	7.9
7	15.017	5.89478	11.0
8	16.262	5.44628	23.1
9	17.349	5.10735	7.0
10	18.549	4.77958	4.8
11	19.974	4.44171	8.0
12	20.874	4.25220	10.8
13	22.149	4.01024	14.2

实施例 36：晶型 E 制备

取化合物 A（按照实施例 1 方法制备） 10mg，加入 0.5ml 甲醇，50℃打浆 1 天，固体离心、干燥，得到目标产物。

实施例 37：晶型 E 制备

称取式（I）所示化合物约 10mg，溶于 0.5mL 乙酸乙酯/乙醇(v/v=1:1)中搅拌，反应液 25℃打浆 4 天，固体离心、干燥，得到目标产物。

实施例 38：晶型 E 制备

称取式（I）所示化合物约 10mg，溶于 0.5mL 乙腈/甲醇(v/v=1:1)中搅拌，反应液 25℃打浆 4 天，固体离心、干燥，得到目标产物。

实施例 39：晶型 E 制备

称取式（I）所示化合物约 10mg，溶于 0.5mL 乙腈/甲醇(v/v=1:1)中搅拌，反应液 50℃打浆 1 天，固体离心、干燥，得到目标产物。

测试例 3：长期加速试验

将前述化合物 A 盐酸盐（1:1）a 晶型、化合物 A 盐酸盐（1:1）e 晶型、化合物 A 盐酸盐（1:4）无定型和化合物 A 盐酸盐（1:1）无定型用铝箔袋密封，分别放置 25℃/60%RH 和 40℃/75%RH 条件考察稳定性。

表 21 盐酸盐（1:1）a 晶型长期/加速稳定性

条件	时间	纯度(%)	晶型
/	0 天	99.9	盐酸盐 a 晶型
25℃-60%RH	7 天	99.9	不变
	14 天	99.9	不变
	1 月	99.9	不变
	3 月	99.7	潮解
	6 月	98.5	潮解
40℃-75%RH	7 天	99.8	不变
	14 天	98.8	不变
	1 月	97.7	潮解
	3 月	95.2	潮解
	6 月	94.8	潮解

表 22 盐酸盐（1:1）e 晶型长期/加速稳定性

条件	时间	纯度(%)	晶型
/	0 天	99.9	盐酸盐 e 晶型
25℃-60%RH	7 天	99.9	不变
	14 天	99.9	不变
	1 月	99.9	不变
	3 月	99.9	不变
	6 月	99.9	不变
40℃-75%RH	7 天	99.9	不变
	14 天	99.9	不变
	1 月	99.9	不变
	3 月	99.9	不变
	6 月	99.9	不变

表 23 盐酸盐（1:4）无定型长期/加速稳定性

条件	时间	纯度(%)	晶型
/	0 天	99.8	无定型
25℃-60%RH	7 天	99.8	不变
	14 天	99.8	不变
	1 月	99.8	不变
	2 月	99.8	潮解
	3 月	99.8	潮解
	6 月	99.8	潮解
40℃-75%RH	7 天	99.8	不变
	14 天	99.8	不变
	1 月	99.8	潮解
	2 月	99.8	潮解
	3 月	99.8	潮解
	6 月	99.8	潮解

表 24 盐酸盐（1:1）无定型长期/加速稳定性

条件	时间	纯度(%)	晶型
/	0 天	98.8	无定型
25℃-60%RH	7 天	98.8	不变
	14 天	98.8	不变
	1 月	98.7	a 晶型
	2 月	98.6	a 晶型
	3 月	98.2	a 晶型
40℃-75%RH	7 天	98.3	a 晶型
	14 天	98.1	a 晶型
	1 月	97.6	a 晶型
	2 月	95.6	a 晶型
	3 月	95.3	a 晶型

结论：长期加速实验表明：在 25℃/60%RH 和 40℃/75%RH 条件下 6 个月盐酸盐（1:1）e 晶型的物理化学稳定性均良好，盐酸盐（1:1）a 晶型、盐酸盐（1:1）无定型和盐酸盐（1:4）无定型稳定性略差。

测试例 4：长期加速试验

将前述化合物 A 游离态 C 晶型用铝箔袋密封（充氮保护），分别放置 25℃/60%RH 和 40℃/75%RH 条件考察稳定性。

表 25 游离态 C 晶型长期/加速稳定性

条件	时间	纯度(%)	晶型
/	0 天	99.8	C 晶型
25℃-60%RH	7 天	99.8	不变
	14 天	99.8	不变
	1 月	99.8	不变
	3 月	99.7	不变
	6 月	99.7	不变
40℃-75%RH	7 天	99.8	不变
	14 天	99.8	不变
	1 月	99.8	不变
	3 月	99.3	不变
	6 月	99.3	不变

结论：长期加速实验表明：在 25℃/60%RH 和 40℃/75%RH 条件下 6 个月游离态 C 晶型的物理化学稳定性均良好。

权利要求书

1. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的A晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在8.343、18.020、21.028处有特征峰，优选在8.343、12.559、15.612、18.020、21.028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2所示。

2. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的B晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在7.794、15.530、19.456、20.559、21.500处有特征峰，优选在7.794、11.832、15.530、19.456、20.559、21.500、29.097处有特征峰，更优选在7.794、11.832、12.642、15.530、19.456、20.559、21.500、29.097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。

3. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的C晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在8.547、8.847、13.567、15.576、19.169处有特征峰，优选在8.547、8.847、10.487、13.567、15.576、19.169处有特征峰，更优选在8.547、8.847、10.487、13.567、15.576、19.169、21.973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。

4. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的D晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在13.834、16.316、20.830处有特征峰，优选在7.928、13.834、16.316、20.830处有特征峰，更以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图5所示。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的晶型，其特征在于所述2θ值误差范围为±0.2。

6. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的可药用盐，其特征在于，所述可药用盐选自盐酸盐、琥珀酸盐、葡甲胺盐、马来酸盐、马尿酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、钠盐、钾盐和精氨酸盐。

7. 根据权利要求6所述的可药用盐，其特征在于，化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基

-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与酸分子或碱分子的化学配比 1:0.2～1:5，优选 1:0.5、1:1、1:2、1:3 或 1:4。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的可药用盐，其特征在于，化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与 HCl 的化学配比 1:1、1:2 或 1:3。

9. 制备权利要求 6 或 7 所述的可药用盐的方法，其特征在于，包括化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与酸或碱成盐的步骤。

10. 根据权利要求6所述的方法，其特征在于，成盐反应所用的溶剂选自乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、丙酮、甲醇、1，4-二氧六环、2-甲基四氢呋喃、乙二醇、异丙醇、水中的至少一种。

11. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的钾盐 **α** 晶型，其特征在于，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在5.544、8.016、19.356处有特征峰，优选在5.544、8.016、19.356、21.537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。

12. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的精氨酸盐 a 晶型，其特征在于，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在8.191、10.598、15.844、18.447、20.119处有特征峰，优选在8.191、10.598、15.844、18.447、20.119、24.226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7所示。

13. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的钠盐 I 晶型，其特征在于，以衍射角2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在13.831、18.556处有特征峰，优选在7.834、13.831、16.194、18.556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8所示。

14. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷

-3-基]丙酸的葡甲胺盐a晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在5.361、5.879、7.118、8.069、8.827、19.069处有特征峰，优选在5.361、5.879、7.118、8.069、8.827、9.748、16.230、19.069处有特征峰，更优选在5.361、5.879、7.118、8.069、8.827、9.748、13.795、16.230、19.069、21.864、26.223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9所示。

15. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的马来酸盐a晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在7.907、15.612、19.174、20.701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10所示。

16. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的马尿酸盐a晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在5.551、9.410、13.522、14.534、19.956、21.337、22.945处有特征峰，优选在5.551、9.410、11.209、13.522、14.175、14.534、19.956、21.022、21.337、22.945处有特征峰，更优选在5.551、9.410、11.209、13.522、14.175、14.534、16.709、19.956、21.022、21.337、22.945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。

17. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的马尿酸盐**β**晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在4.944、14.737、17.143、20.109处有特征峰，优选在4.944、9.978、14.737、17.143、20.109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12所示。

18. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐**a**晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在6.385、13.533、16.203、21.244处有特征峰，优选在6.385、8.530、13.533、16.203、21.244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13所示。

19. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐**b**晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在8.059、10.359、19.412、20.726、21.843处有特征峰，优选在8.059、10.359、16.017、17.806、19.412、20.726、21.843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14所示。

20. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐 **c** 晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在9.395、11.238、13.495、20.153处有特征峰，优选在9.395、11.238、13.495、20.153、21.169、23.125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15所示。

21. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐 **d** 晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在8.128、12.995、14.962、16.354、20.401、23.032处有特征峰，优选在8.128、12.216、12.995、14.962、16.354、19.268、20.401、23.032处有特征峰，更优选在8.128、12.216、12.995、14.962、16.354、19.268、19.965、20.401、23.032、24.742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16所示。

22. 化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的盐酸盐 **e** 晶型，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在9.385、14.145、19.709、20.277、21.583处有特征峰，优选在9.385、14.145、15.451、19.709、20.277、21.583、23.684处有特征峰，更优选在9.385、14.145、15.451、19.709、20.277、21.583、23.187、23.684、24.366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17所示。

23. 根据权利要求10-22任一项所述的晶型，其特征在于所述2θ值误差范围为±0.2。

24. 根据权利要求18-22所述的晶型，其中化合物(2S)-3-(3-{[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸与HCl的化学配比1:1。

25. 一种药物组合物，其包括如权利要求1-5或10-23任一项所述的晶型，和药学上可接受的赋形剂。

26. 一种药物组合物，由如权利要求1-5或10-24任一项所述的晶型和药学上可接受的赋形剂制备得到。

27. 权利要求6或7所述的可药用盐，或权利要求1-5或10-24任一项所述的晶型，或权利

要求25或26所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与 LP(a)水平升高相关的疾病或病症的药物中的用途。

28. 权利要求 6 或 7 所述的可药用盐，或权利要求 1-5 或 10-24 任一项所述的晶型，或权利要求 25 或 26 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗心血管疾病的药物中的用途。

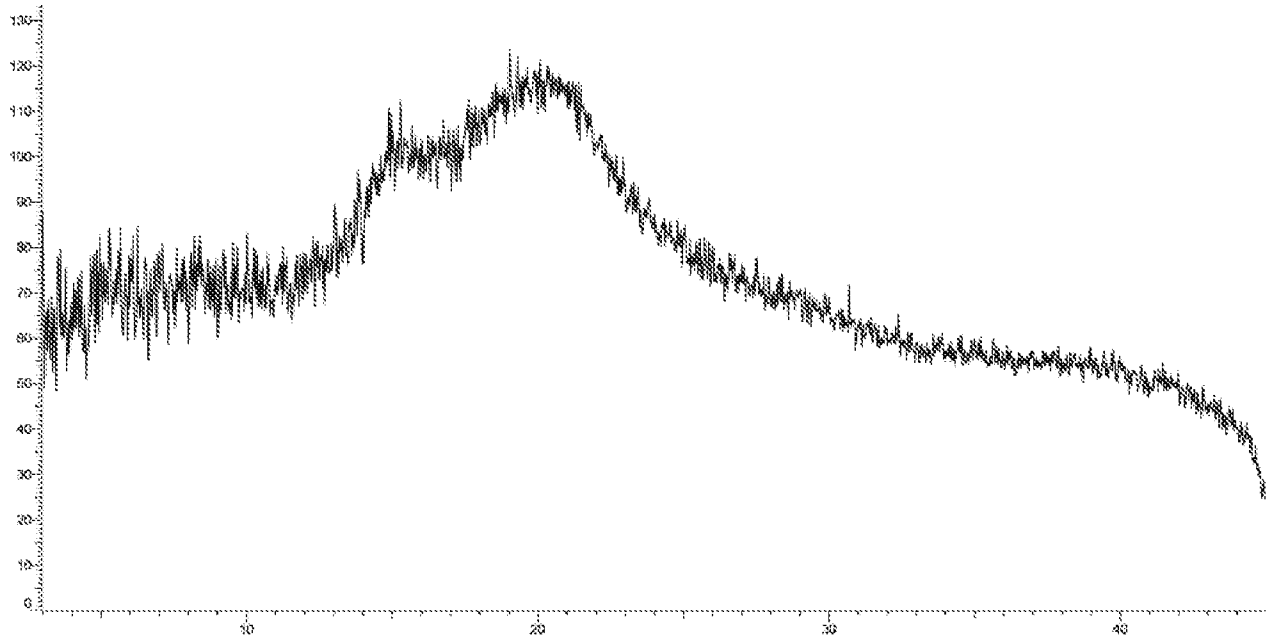


图 1

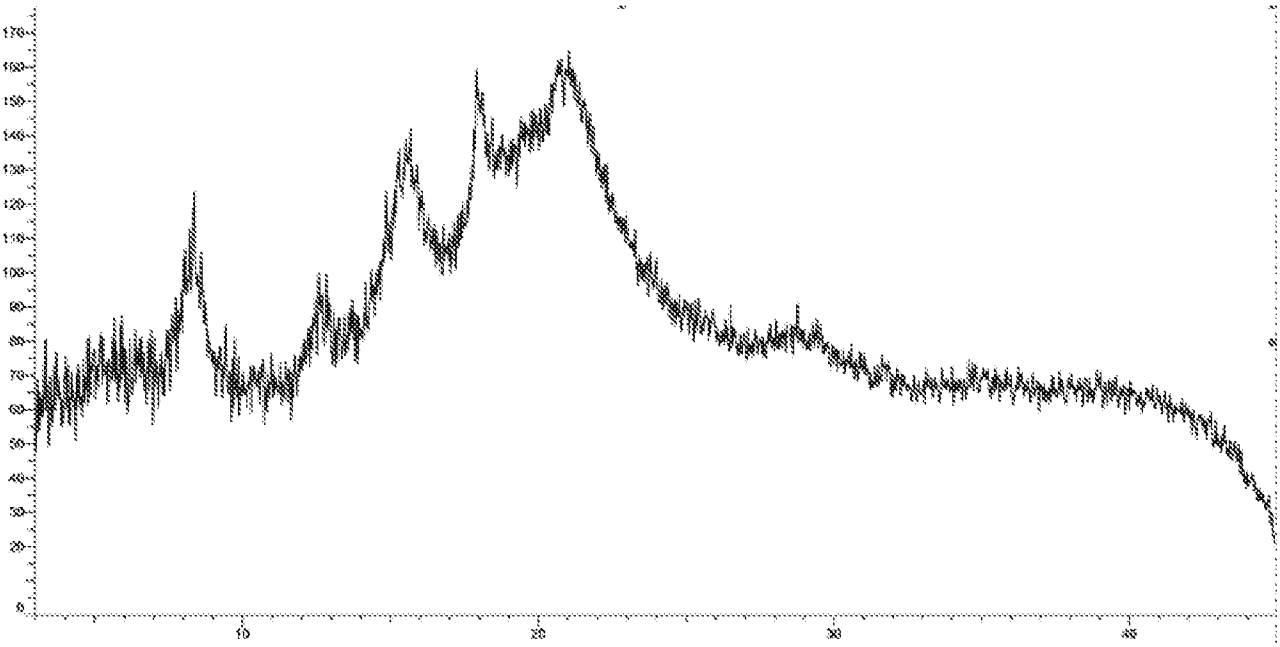


图 2

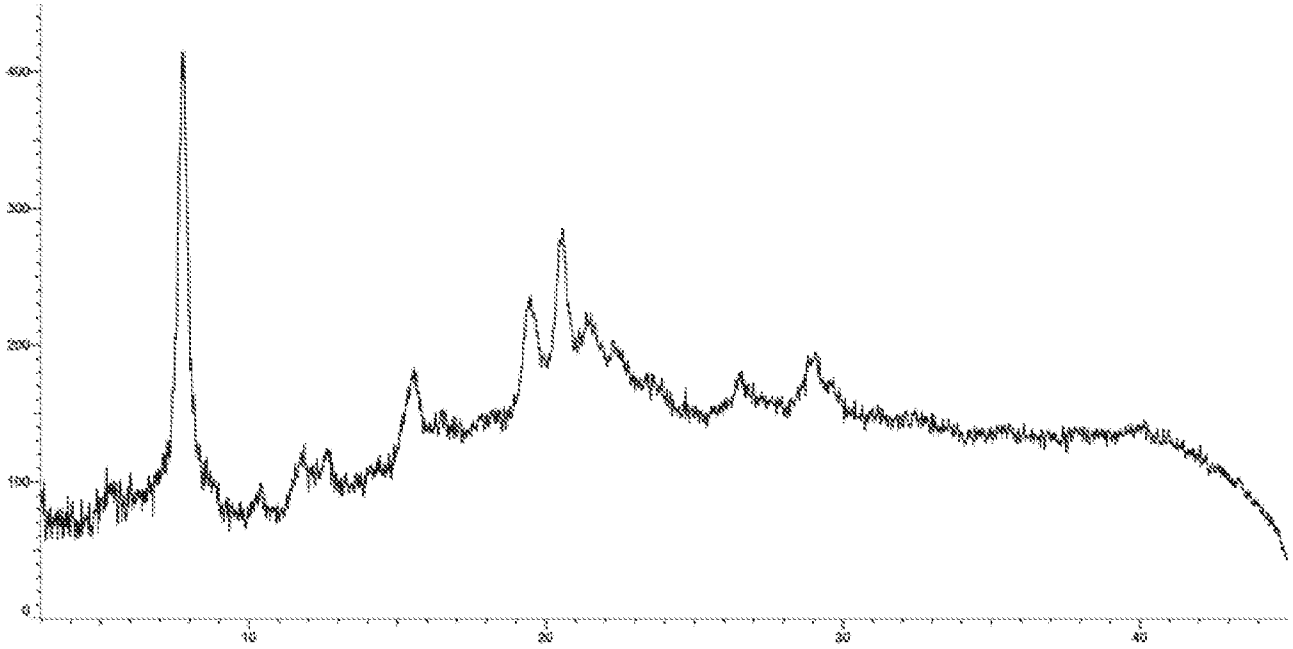


图 3

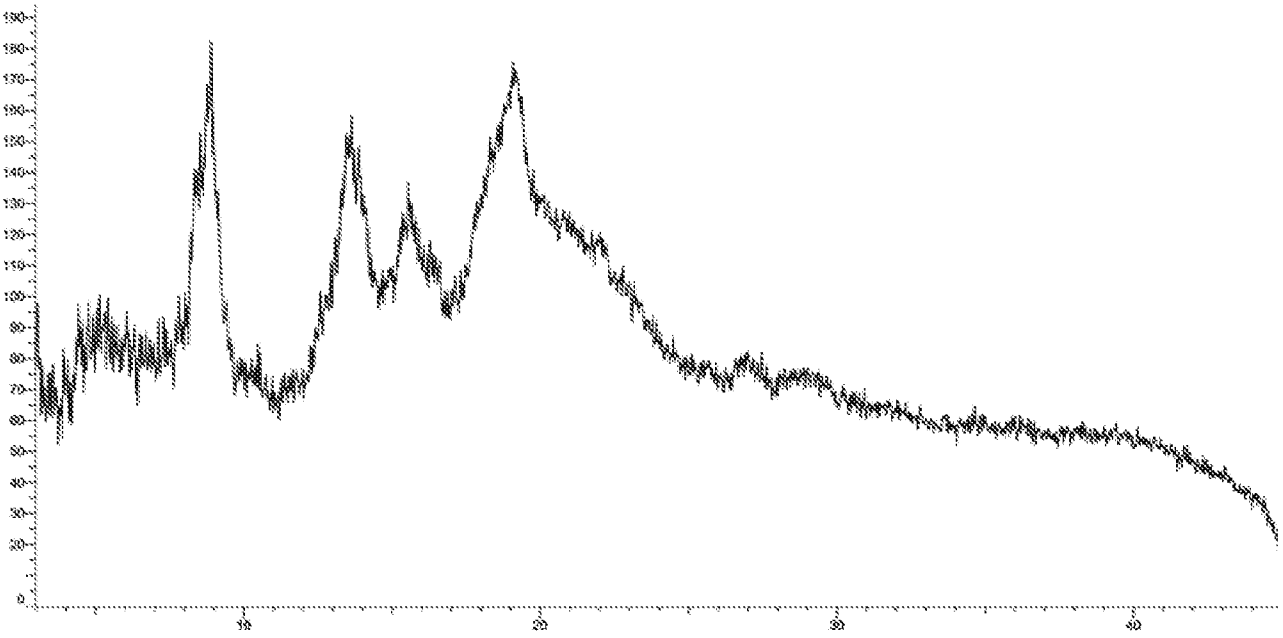


图 4

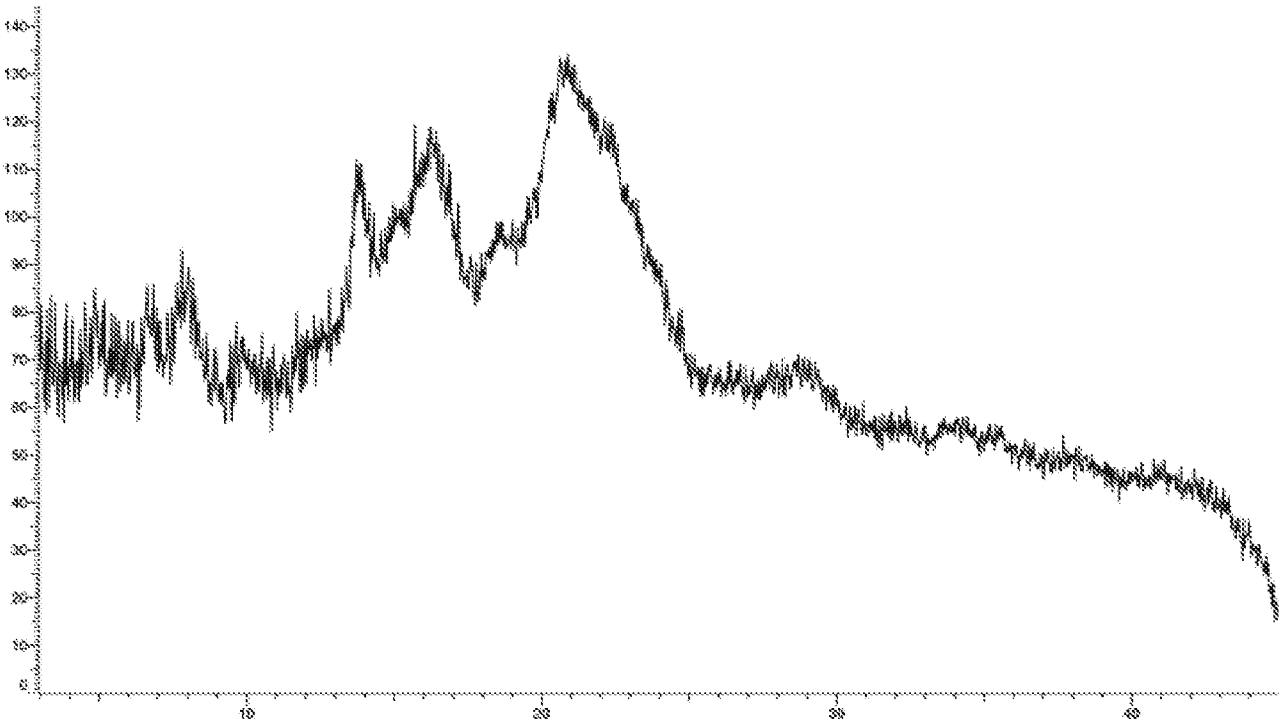


图 5

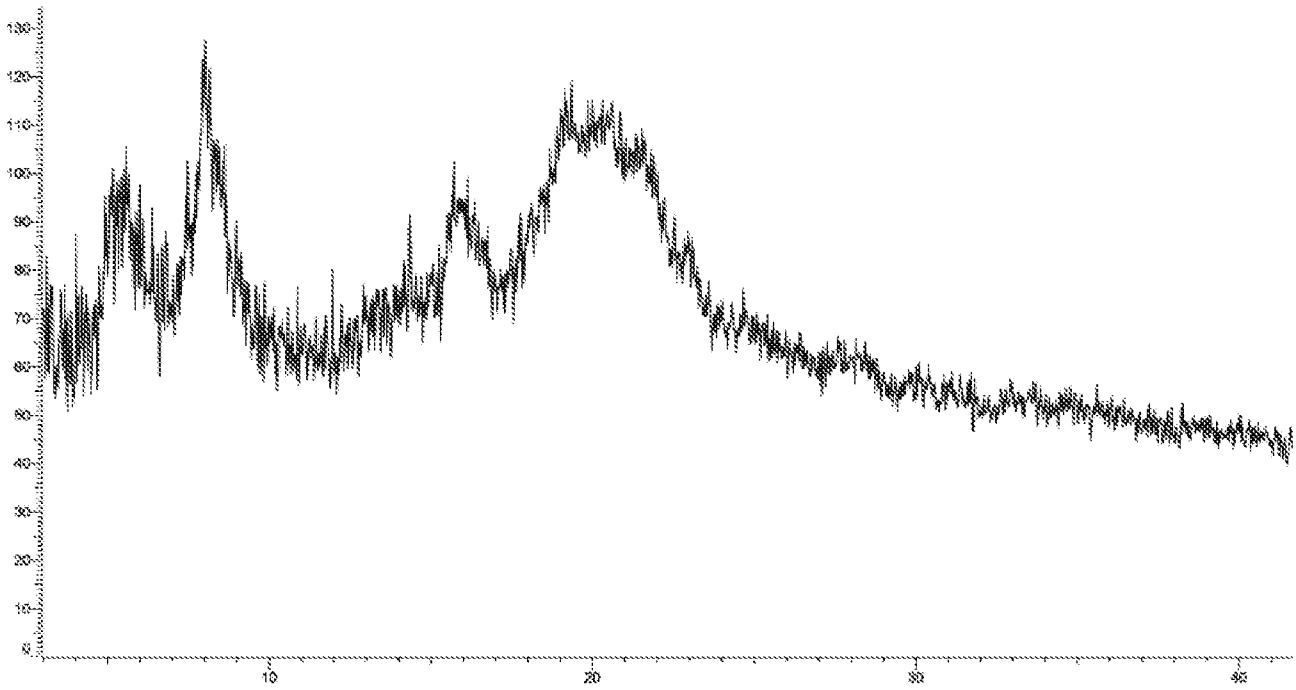


图 6

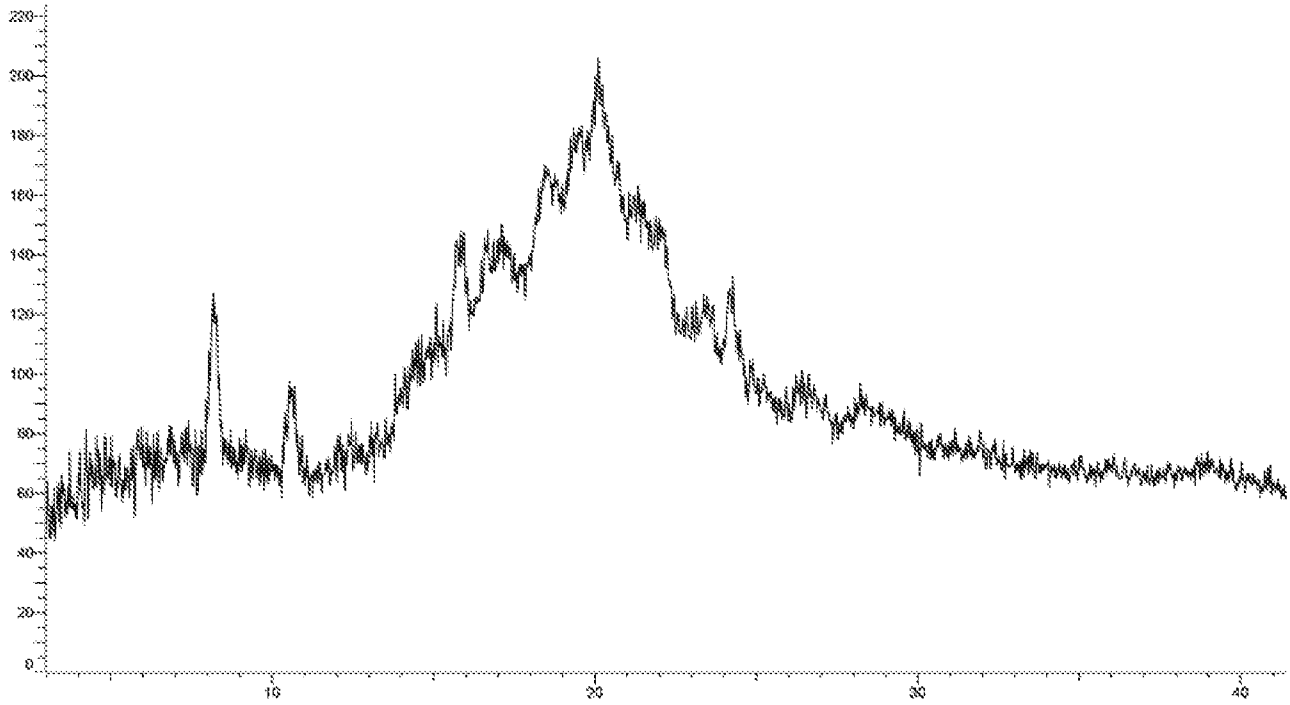


图 7

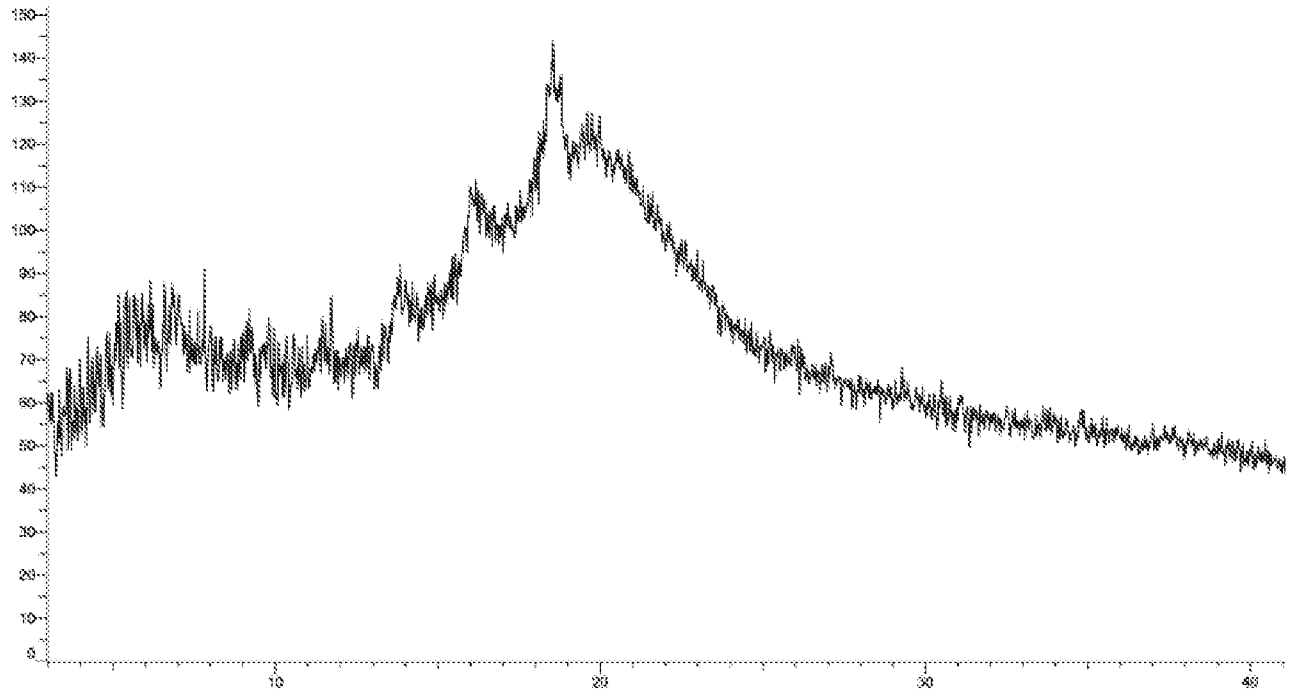


图 8

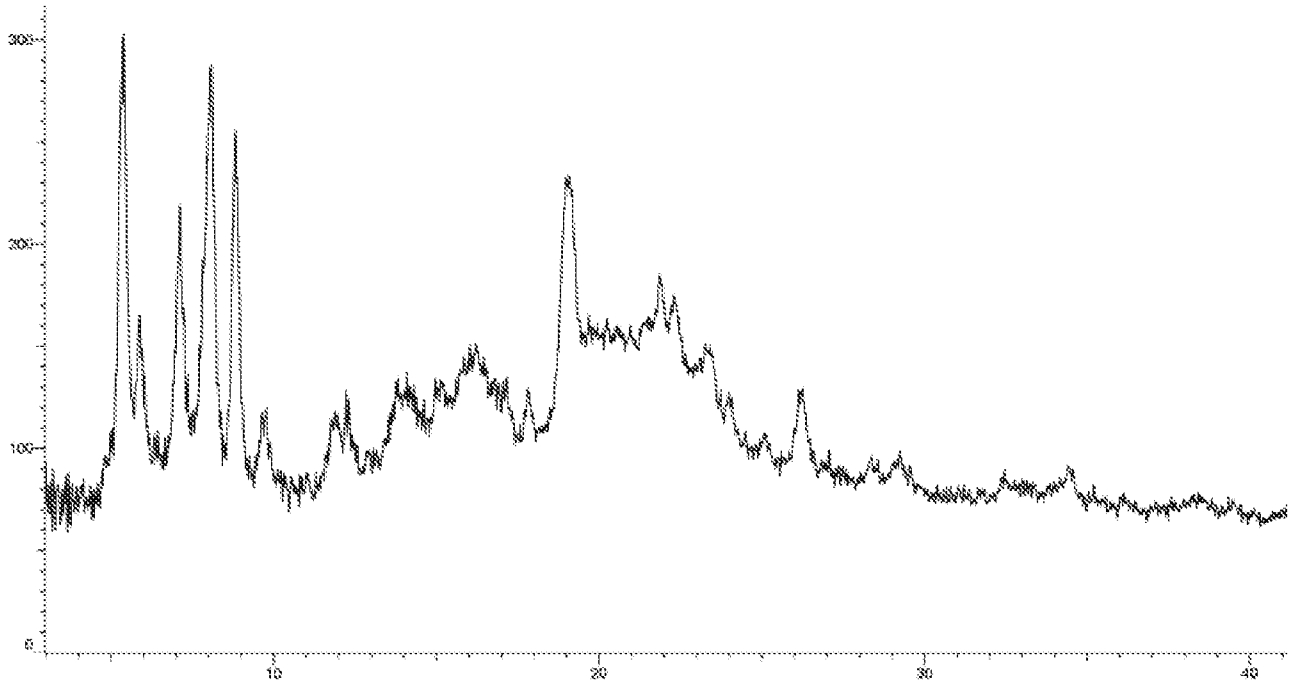


图 9

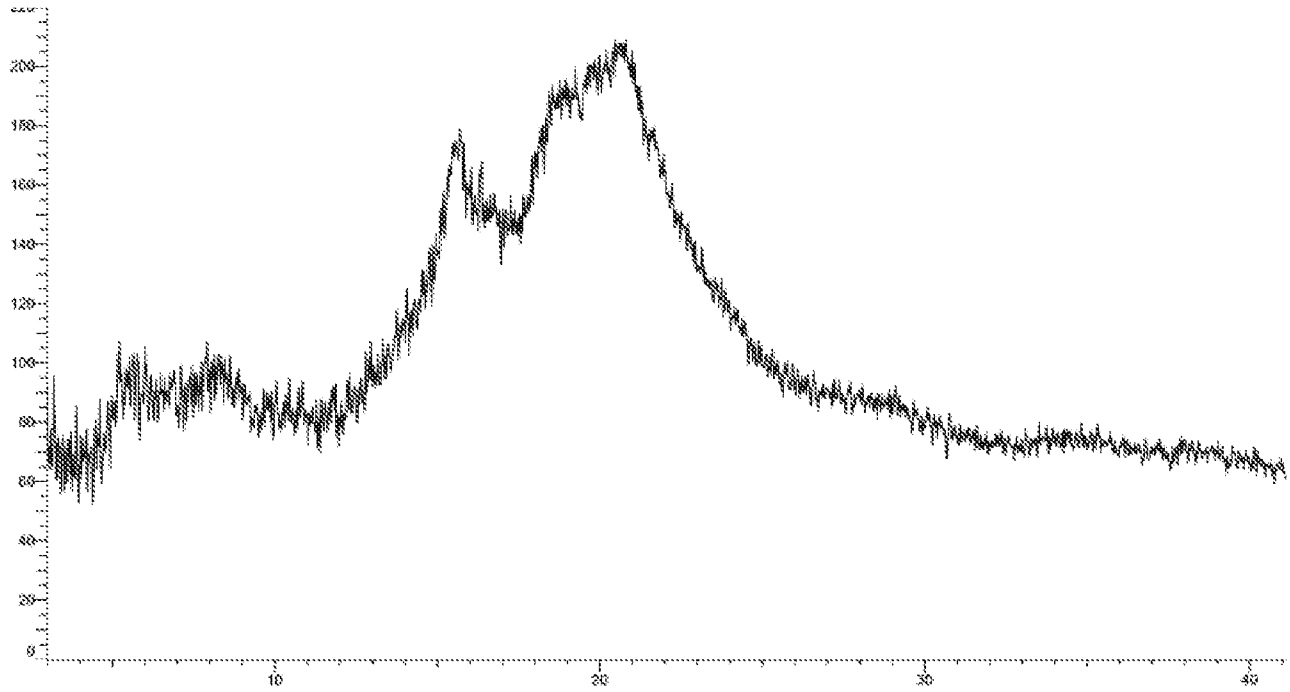


图 10

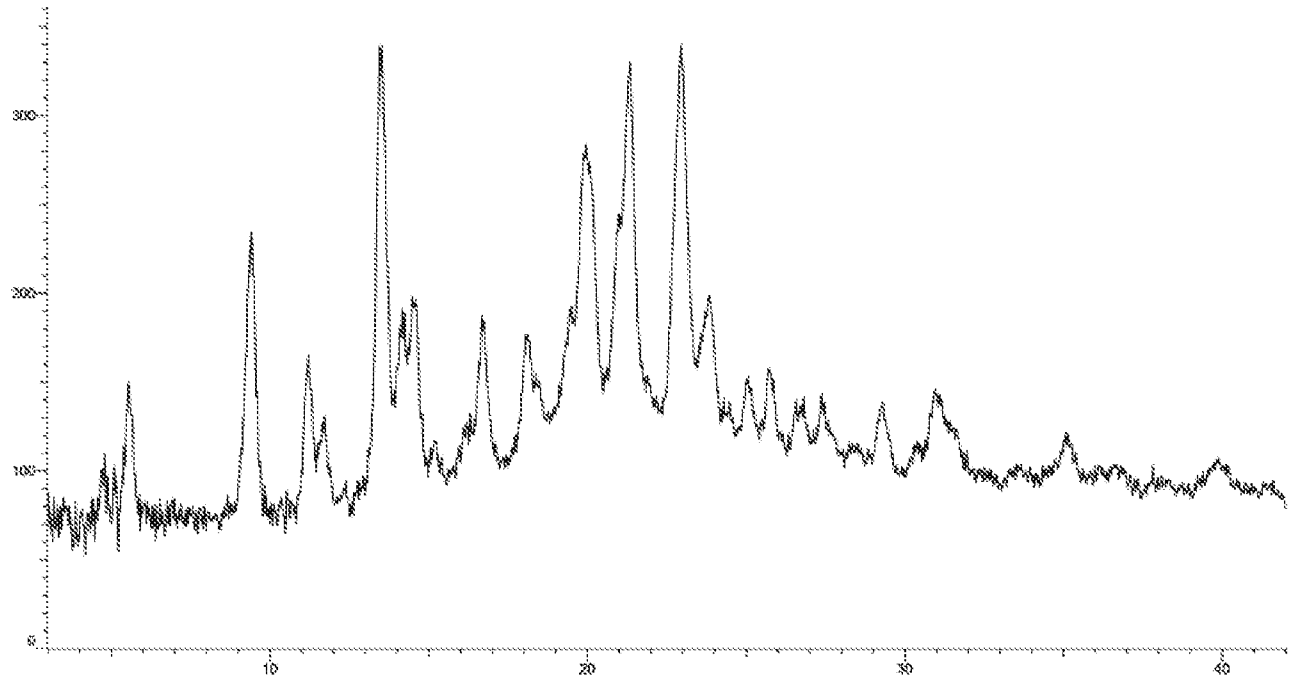


图 11

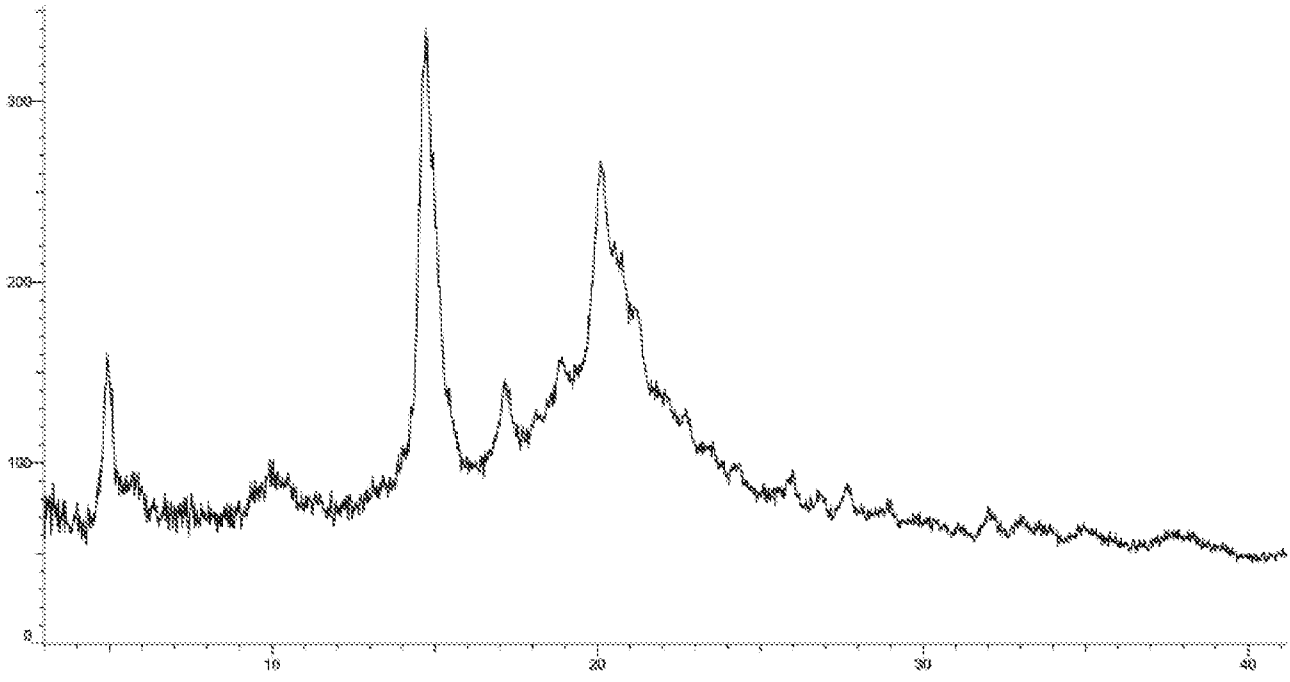


图 12

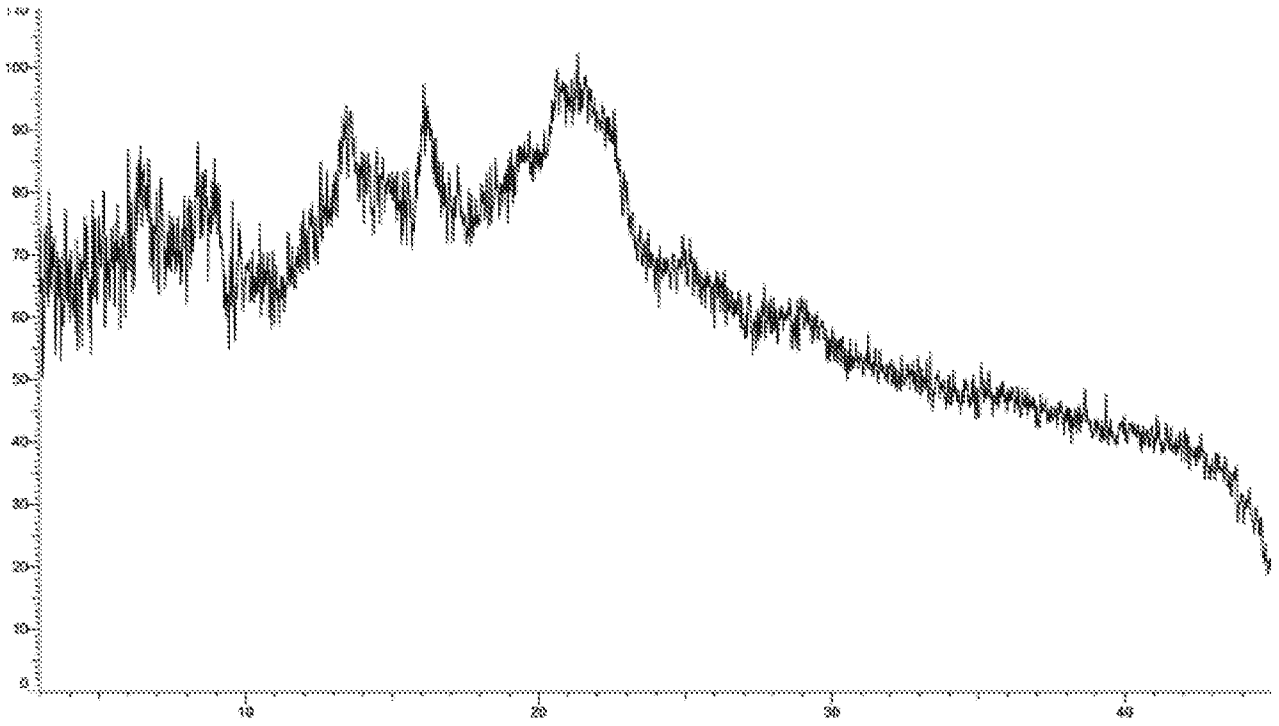


图 13

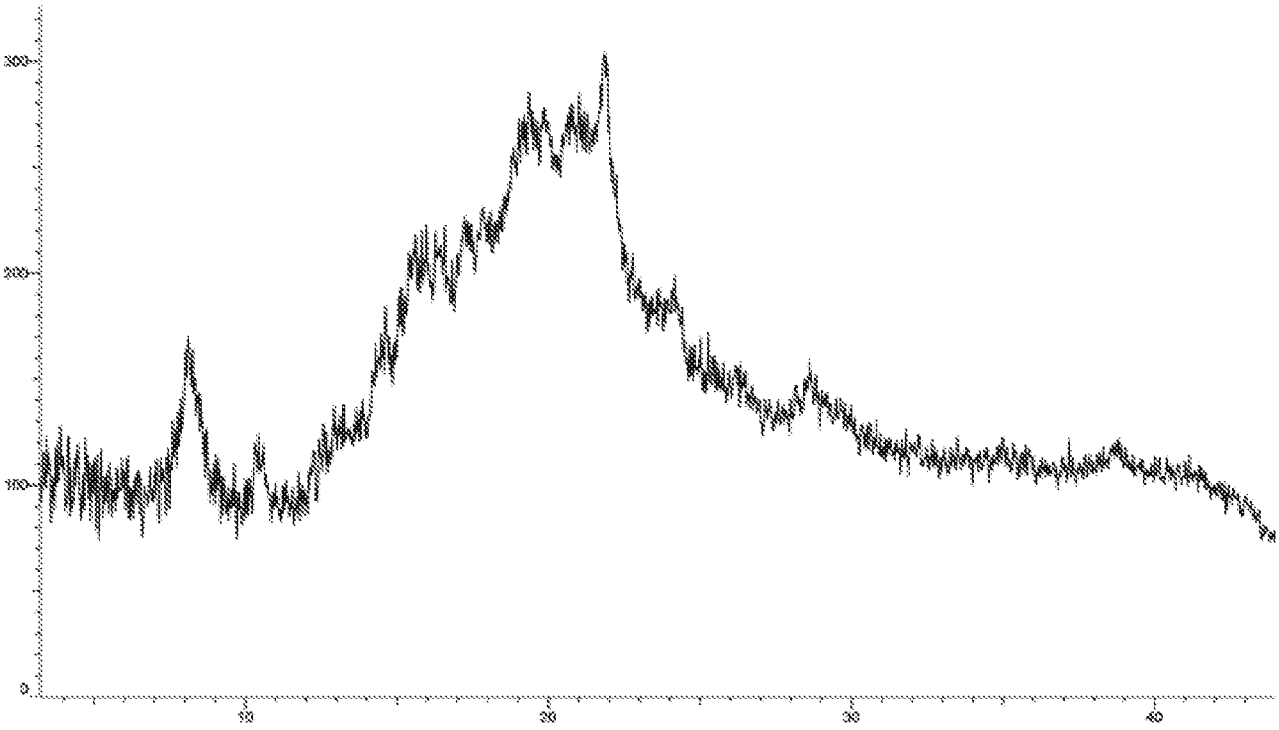


图 14

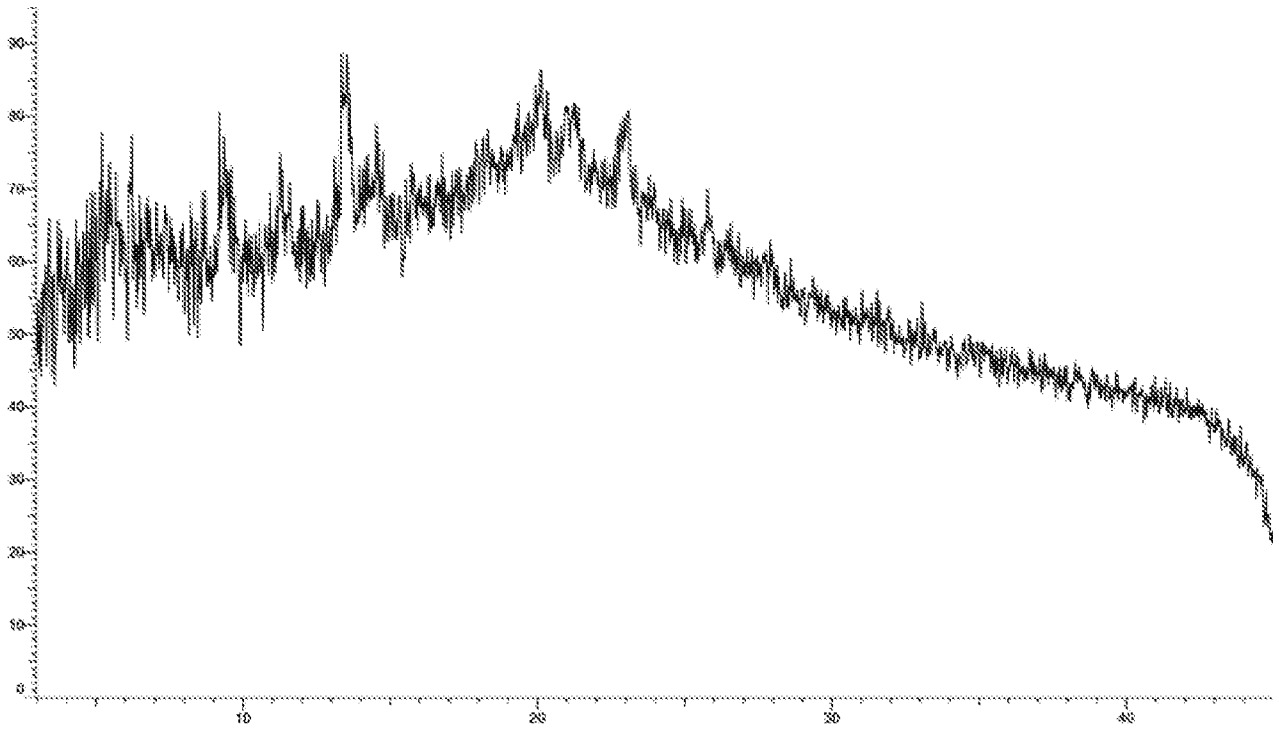


图 15

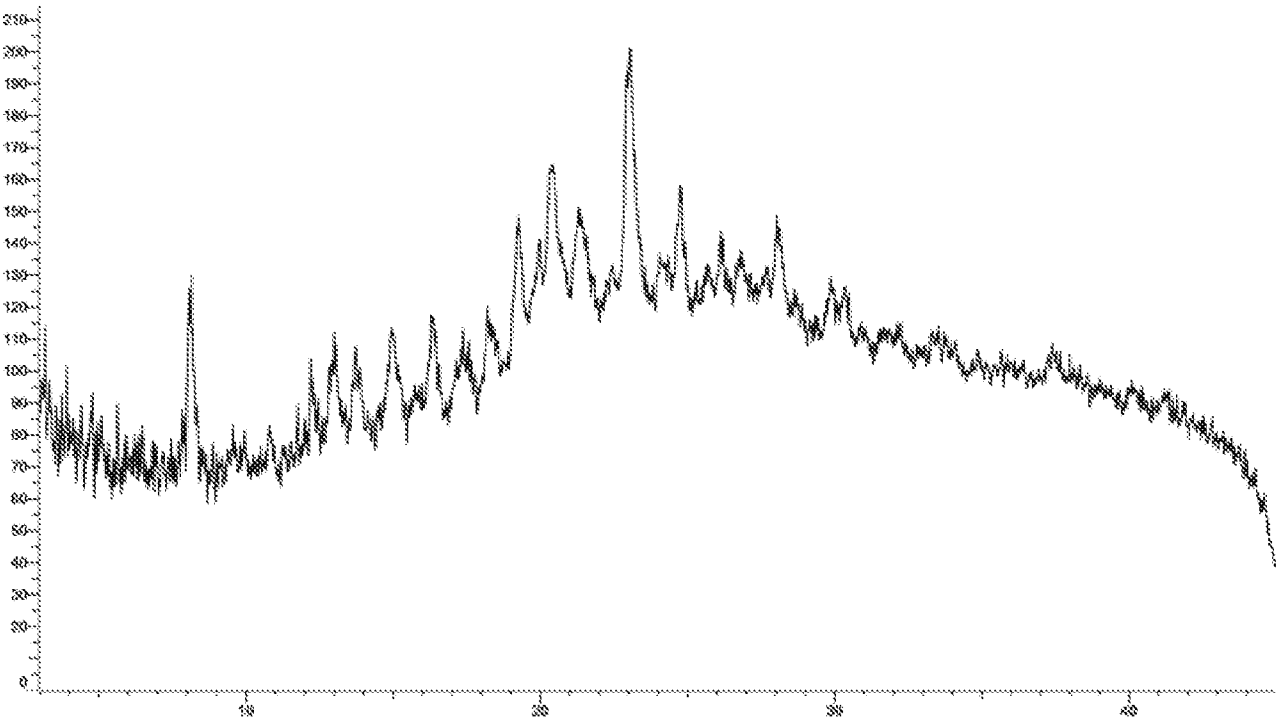


图 16

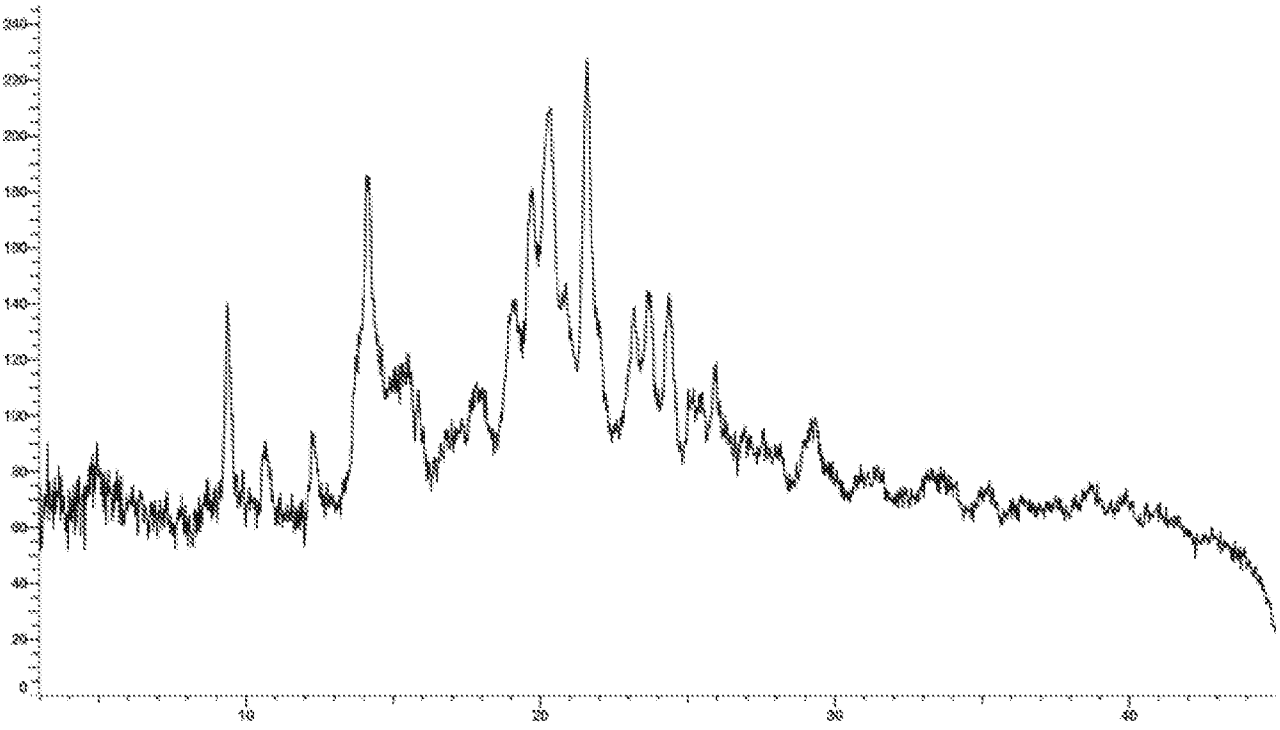


图 17

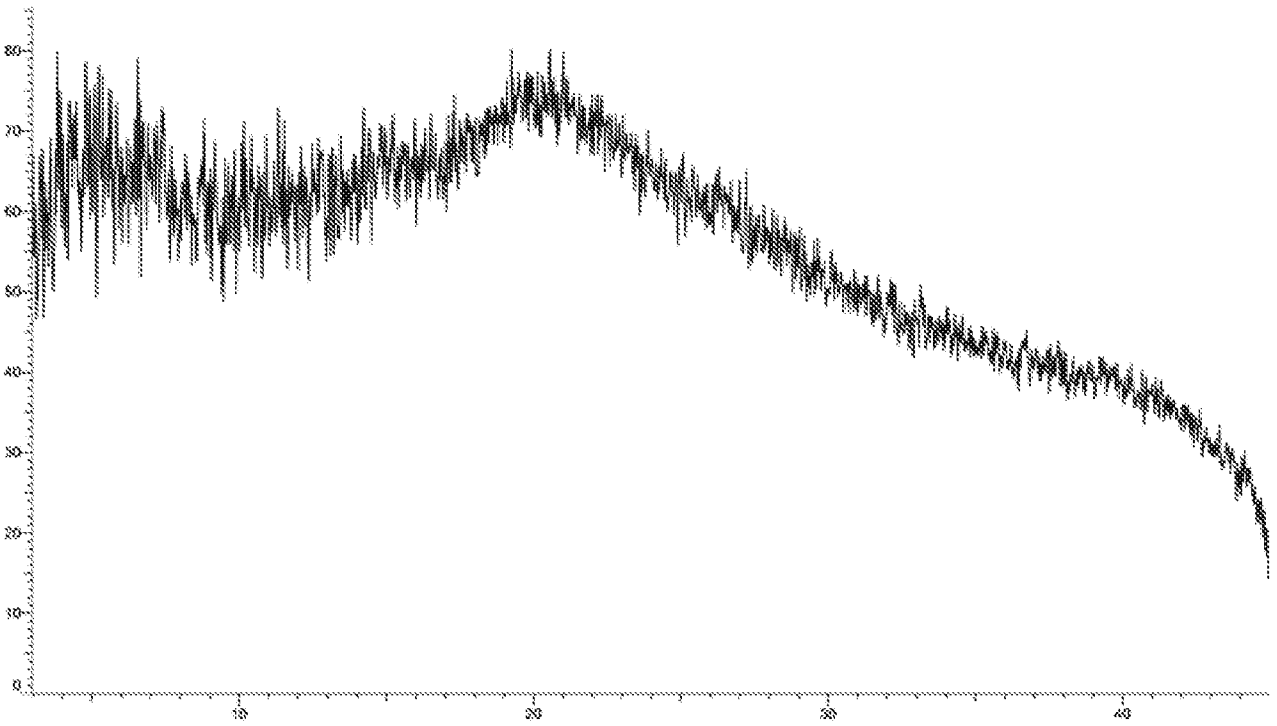


图 18

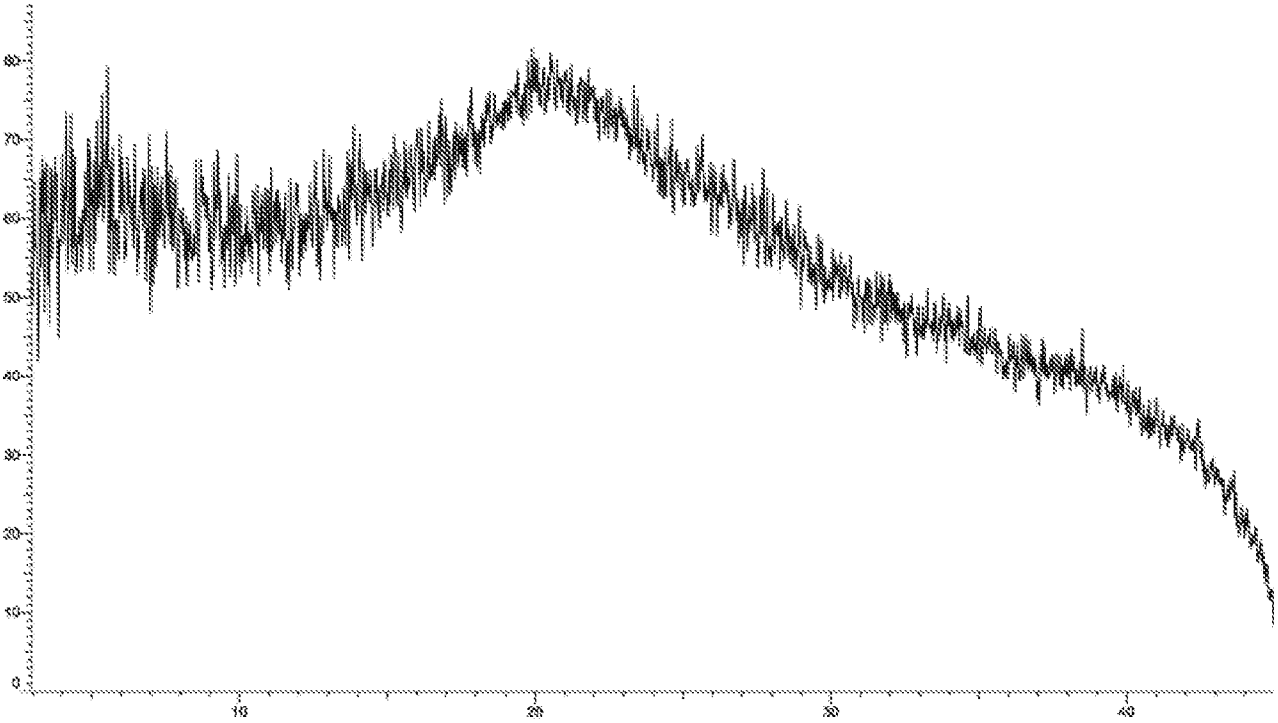


图 19

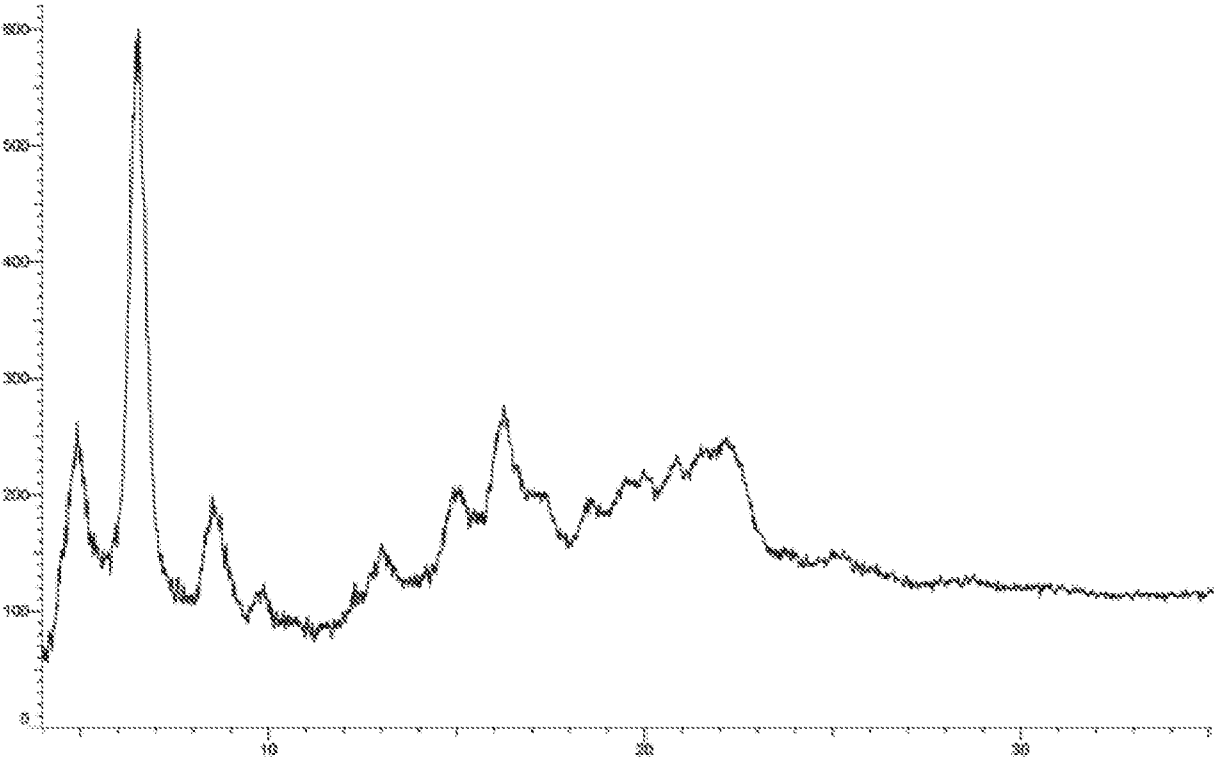


图 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/092233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/08(2006.01)i; A61K31/40(2006.01)i; A61P9/00(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)

CNABS, CNTXT, ENTXT, ISI web of knowledge, STN: 恒瑞医药, 脂蛋白化合物, 晶体, 晶型, HENGRUI PHARMACEUTICALS, LIPOPROTEIN, CRYSTAL, 结构式检索, structural formula search.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023078333 A1 (TUOJIE BIOTECH (SHANGHAI) CO., LTD.) 11 May 2023 (2023-05-11) embodiment 6, and claims 1-15	6-7, 10, 18-22, 25-28
A	WO 2020247429 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 10 December 2020 (2020-12-10) embodiments 1-2, and claims 1-25	1-5, 8-9, 11-17, 23-24
A	WO 2005068412 A1 (ESPERION THERAPEUTICS, INC. et al.) 28 July 2005 (2005-07-28) claims 1-57, and embodiments	1-28
A	WO 2005068410 A1 (ESPERION THERAPEUTICS, INC. et al.) 28 July 2005 (2005-07-28) claims 1-77, and embodiments	1-28

☐ 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
13 June 2024	**04 July 2024**

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**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/092233

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2023078333 A1	11 May 2023	CA 3235992 A1	11 May 2023
		AU 2022381258 A1	02 May 2024
		TW 202334116 A	01 September 2023
		WO 2023078333 A8	10 August 2023
WO 2020247429 A1	10 December 2020	AU 2020287599 A1	06 January 2022
		AU 2020287599 B2	19 October 2023
		ZA 202109251 B	24 April 2024
		IL 288174 A	01 January 2022
		CO 2021016295 A2	10 December 2021
		JOP 19 March 2021 A1	30 January 2023
		KR 20220018494 A	15 February 2022
		KR 102477481 B1	15 December 2022
		MA 56115 A	13 April 2022
		CL 2021003202 A1	09 September 2022
		MX 2021014913 A	18 January 2022
		ECSP 21088515 A	31 January 2022
		KR 20240014618 A	01 February 2024
		CR 02 June 2021 A	06 January 2022
		DOP 2021000254 A	16 January 2022
		US 2022169636 A1	02 June 2022
		SG 11202113244 UA	30 December 2021
		JP 2021191784 A	16 December 2021
		US 2021253559 A1	19 August 2021
		US 11286249 B2	29 March 2022
		CA 3140869 A1	10 December 2020
		JP 2021524498 A	13 September 2021
		JP 6940717 B2	29 September 2021
		KR 20230004890 A	06 January 2023
		KR 102629923 B1	30 January 2024
		EP 3980409 A1	13 April 2022
		EA 202193007 A1	25 March 2022
		BR 112021023347 A2	12 April 2022
		PE 20220134 A1	27 January 2022
WO 2005068412 A1	28 July 2005	JP 2007525408 A	06 September 2007
		US 2007155704 A1	05 July 2007
		US 7705177 B2	27 April 2010
		US 2014228439 A1	14 August 2014
		US 8975300 B2	10 March 2015
		BR 0318685 A	19 December 2006
		EP 1701931 A1	20 September 2006
		EP 1701931 B1	10 October 2018
		US 2012129930 A1	24 May 2012
		US 8642653 B2	04 February 2014
		US 2010137444 A1	03 June 2010
		US 8084498 B2	27 December 2011
		AU 2003304703 A1	03 August 2005
		CA 2549995 A1	28 July 2005
		CA 2549995 C	15 November 2011
WO 2005068410 A1	28 July 2005	AU 2003300438 A1	03 August 2005

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/092233

A. 主题的分类

C07D207/08(2006.01)i；A61K31/40(2006.01)i；A61P9/00(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））

CNABS, CNTXT, ENTXT, ISI web of knowledge, STN: 恒瑞医药，脂蛋白化合物，晶体，晶型，HENGRUI PHARMACEUTICALS，LIPOPROTEIN，CRYSTAL，结构式检索.

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
PX	WO 2023078333 A1 (上海拓界生物医药科技有限公司) 2023年5月11日 (2023 - 05 - 11) 实施例6，权利要求1-15	6-7、10、18-22、25-28
A	WO 2020247429 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2020年12月10日 (2020 - 12 - 10) 实施例1-2，权利要求1-25	1-5、8-9、11-17、23-24
A	WO 2005068412 A1 (ESPERION THERAPEUTICS, INC. 等) 2005年7月28日 (2005 - 07 - 28) 权利要求1-57，实施例	1-28
A	WO 2005068410 A1 (ESPERION THERAPEUTICS, INC. 等) 2005年7月28日 (2005 - 07 - 28) 权利要求1-77，实施例	1-28

☐ 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
2024年6月13日	2024年7月4日
ISA/CN的名称和邮寄地址 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	受权官员 吴宏霞 电话号码 (+86) 010-53962143

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/092233

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)
WO	2023078333	A1	2023年5月11日	CA	3235992	A1	2023年5月11日
				AU	2022381258	A1	2024年5月2日
				TW	202334116	A	2023年9月1日
				WO	2023078333	A8	2023年8月10日
WO	2020247429	A1	2020年12月10日	AU	2020287599	A1	2022年1月6日
				AU	2020287599	B2	2023年10月19日
				ZA	202109251	B	2024年4月24日
				IL	288174	A	2022年1月1日
				CO	2021016295	A2	2021年12月10日
				JOP	20210319	A1	2023年1月30日
				KR	20220018494	A	2022年2月15日
				KR	102477481	B1	2022年12月15日
				MA	56115	A	2022年4月13日
				CL	2021003202	A1	2022年9月9日
				MX	2021014913	A	2022年1月18日
				ECSP	21088515	A	2022年1月31日
				KR	20240014618	A	2024年2月1日
				CR	20210602	A	2022年1月6日
				DOP	2021000254	A	2022年1月16日
				US	2022169636	A1	2022年6月2日
				SG	11202113244	UA	2021年12月30日
				JP	2021191784	A	2021年12月16日
				US	2021253559	A1	2021年8月19日
				US	11286249	B2	2022年3月29日
				CA	3140869	A1	2020年12月10日
				JP	2021524498	A	2021年9月13日
				JP	6940717	B2	2021年9月29日
				KR	20230004890	A	2023年1月6日
				KR	102629923	B1	2024年1月30日
				EP	3980409	A1	2022年4月13日
				EA	202193007	A1	2022年3月25日
				BR	112021023347	A2	2022年4月12日
				PE	20220134	A1	2022年1月27日
WO	2005068412	A1	2005年7月28日	JP	2007525408	A	2007年9月6日
				US	2007155704	A1	2007年7月5日
				US	7705177	B2	2010年4月27日
				US	2014228439	A1	2014年8月14日
				US	8975300	B2	2015年3月10日
				BR	0318685	A	2006年12月19日
				EP	1701931	A1	2006年9月20日
				EP	1701931	B1	2018年10月10日
				US	2012129930	A1	2012年5月24日
				US	8642653	B2	2014年2月4日
				US	2010137444	A1	2010年6月3日
				US	8084498	B2	2011年12月27日
				AU	2003304703	A1	2005年8月3日
				CA	2549995	A1	2005年7月28日
				CA	2549995	C	2011年11月15日
WO	2005068410	A1	2005年7月28日	AU	2003300438	A1	2005年8月3日