



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0071022
(43) 공개일자 2021년06월15일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/56 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 231/56 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7012838</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년10월03일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년04월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/054534</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/072797
국제공개일자 2020년04월09일</p> <p>(30) 우선권주장
62/740,872 2018년10월03일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
테사로, 인코포레이티드
미국 메사추세츠 02451 월섬 스위트 3300 윈터 스트리트 1000</p> <p>(72) 발명자
스튜어트, 알리스테어, 제임스
미국 02451 메사추세츠주 월섬 스위트 3300 윈터 스트리트 노스 1000 테사로, 인코포레이티드 내 왕, 이
미국 02451 메사추세츠주 월섬 스위트 3300 윈터 스트리트 노스 1000 테사로, 인코포레이티드 내 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 오승현</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **나라파립 염**

(57) 요약

나라파립의 신규 염이 제공된다. 또한, 상기 염을 포함하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 그에 관한 방법 및 용도가 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/10 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

우, 조지

미국 02451 메사추세츠주 월섬 스위트 3300 윈터
스트리트 노스 1000 테사로, 인코포레이티드 내

인, 지엔귀

미국 02451 메사추세츠주 월섬 스위트 3300 윈터
스트리트 노스 1000 테사로, 인코포레이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 캄포레이트;
2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 만텔레이트; 및
2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 캄실레이트
로부터 선택되는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 염.

청구항 2

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트.

청구항 3

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태.

청구항 4

제3항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 6.5, 11.7, 13.4, 14.1, 14.5, 15.2, 16.2, 17.5, 18.0, 20.0, 20.4, 21.6, 22.3, 22.8, 24.0, 24.5, 26.9, 및 27.6도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 5

제3항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 11.7, 13.4, 15.2, 16.2, 17.5, 18.0, 20.0, 20.4, 21.6, 22.8, 및 24.0도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 6

제3항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 13.4, 15.2, 16.2, 17.5, 18.0, 20.0, 20.4, 21.6, 및 24.0도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 7

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 3에 따른 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 8

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트.

청구항 9

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태.

청구항 10

제9항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 6.5, 11.6, 13.4, 14.0, 14.5, 15.1, 16.2, 17.4, 18.9, 19.9, 20.2, 20.3, 21.5, 21.9, 22.2, 22.3, 23.9, 24.4, 및 26.9도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 11

제9항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 11.6, 13.4, 15.1, 16.2, 17.4, 19.9, 20.2, 20.3, 22.2, 22.3, 24.4, 및 26.9도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 12

제9항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 11.6, 15.1, 16.2, 17.4, 19.9, 20.2, 20.3, 22.3, 및 24.4도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 9에 따른 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 14

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트.

청구항 15

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태.

청구항 16

제15항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 4.3, 8.4, 8.6, 8.7, 12.4, 13.7, 14.1, 16.1, 16.4, 17.4, 18.4, 18.5, 21.5, 25.1, 27.3, 27.6, 27.7, 28.0, 및 28.7도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 17

제15항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 8.4, 8.6, 8.7, 13.7, 14.1, 16.4, 17.4, 18.4, 18.5, 21.5, 25.1, 27.3, 27.6, 27.7, 28.0, 및 28.7도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 18

제15항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 8.6, 8.7, 13.7, 16.4, 17.4, 18.4, 18.5, 21.5, 25.1, 27.3, 27.6, 28.0, 및 28.7도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 15에 따른 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 20

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트.

청구항 21

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태.

청구항 22

제21항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 6.7, 9.5, 11.1, 13.5, 14.3, 16.0, 16.4, 16.7, 16.9, 17.6, 20.3, 22.8, 23.7, 24.3, 24.6, 25.0, 25.2, 25.8, 및 26.8도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도

3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 23

제21항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 11.1, 13.5, 16.0, 16.4, 16.7, 17.6, 20.3, 23.7, 24.3, 24.6, 25.0, 25.2, 및 25.8도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 24

제21항에 있어서, Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 11.1, 13.5, 16.0, 16.4, 16.7, 17.6, 20.3, 23.7, 24.3, 및 24.6도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 22에 따른 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 26

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 경구 투여에 적합화된 제약 조성물.

청구항 28

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 경구 투여에 적합화된 제약 조성물.

청구항 30

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 경구 투여에 적합화된 제약 조성물.

청구항 32

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 경구 투여에 적합화된 제약 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물, 결정질 형태 또는 제약 조성물.

청구항 35

의약의 제조에서의, 제1항, 제2항, 제8항, 제14항 및 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 제3항 내지 제7항,

제9항 내지 제13항, 제15항 내지 제19항, 및 제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태, 또는 제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의 용도.

청구항 36

암, 졸중, 자가면역 당뇨병, 신경계 질환, 염증성 질환, 대사 질환 또는 심혈관 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 유효량의 제1항, 제2항, 제8항, 제14항 및 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 제3항 내지 제7항, 제9항 내지 제13항, 제15항 내지 제19항, 및 제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태, 또는 제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 암, 졸중, 자가면역 당뇨병, 신경계 질환, 염증성 질환, 대사 질환 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 암을 치료하는 방법인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 암이 *BRCA1* 및/또는 *BRCA2* 돌연변이와 연관된 것인 방법.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 상기 암이 *ATM*, *ATR*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L* 또는 *XRCC2*, 또는 그의 임의의 조합에서의 돌연변이와 연관된 것인 방법.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 화합물, 결정질 형태 또는 제약 조성물.

청구항 42

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항, 제2항, 제8항, 제14항 및 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 제3항 내지 제7항, 제9항 내지 제13항, 제15항 내지 제19항, 및 제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 또는 제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

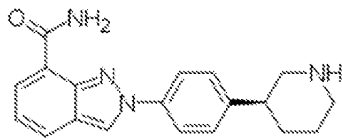
[0002] 본 출원은 2018년 10월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 62/740,872를 우선권 주장하며, 이 가출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 개시내용은 니라파립의 신규 염, 이러한 염을 포함하는 제약 조성물, 및 그의 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

[0005] 니라파립은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드에 대한 국제 일반명이며, 이는 하기 화학 구조를 갖는다:



("니라파립")

[0006]

[0007]

[0008]

니라파립의 합성 방법은 문헌 [Jones *et al.*, *J. Med. Chem.*, 52:7170-7185, 2009]에 기재되어 있다.

니라파립은 경구로 이용가능한 선택적 폴리 (ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 1 및 2 억제제이다. 니라파립은 각각 3.8 nM 및 2.1 nM의 IC₅₀으로 PARP-1 및 -2 억제를 나타내며, 전세포 검정에서, 이는 PARP 활성을 억제하고 (EC₅₀ = 4 nM), 돌연변이체 BRCA1 및 BRCA2를 갖는 암 세포의 증식을 억제한다 (10-100 nM 범위의 CC₅₀) (문헌 [Jones *et al.*, *J. Med. Chem.*, 52:7170-7185, 2009] 참조). 니라파립은 또한 비-BRCA1/2 HRR 유전자를 비롯한, 상동 재조합 복구 (HRR) 경로에 관여하는 특정 유전자에서의 결핍을 특징으로 하는 암을 치료하는 데 유용할 수 있다. 니라파립의 활성은 암 (특히 백금-기반 화학요법에 불응성인 암), 뿐만 아니라 줄종, 자가면역 당뇨병, 신경계 질환, 염증성 질환, 대사 질환 및 심혈관 질환 등의 상태를 비롯한 광범위한 상태를 치료할 수 있는 잠재력을 제공한다.

[0009]

최근, 니라파립은 백금-기반 화학요법에 대한 완전 반응 또는 부분 반응 후 재발성 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암을 갖는 성인 환자의 유지 또는 치료를 위해 승인되었다. 승인된 제품 (제줄라(ZEJULA)TM)은 100 mg 니라파립을 그의 1수화 토실레이트 염 (니라파립 토실레이트 1수화물) 형태로 함유하는 캡슐이다.

[0010]

약물 물질로서, 니라파립 토실레이트 1수화물 (즉, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 4-메틸벤젠설포네이트 수화물 1:1:1)은 낮은 수용해도를 갖는 백색 내지 회백색의 비-흡습성 결정질 고체이다. 니라파립 토실레이트 1수화물을 제조하는 방법은 PCT/US2018/029131에 기재된 것을 포함한다.

[0011]

니라파립 토실레이트 1수화물의 상업적 성공에도 불구하고, 특히 고체 (예를 들어, 경구) 제약 투여 형태로의 제제화를 위해, 바람직한 제약 특성을 갖는 니라파립의 추가의 형태들을 제공할 필요가 존재한다.

[0012]

놀랍게도, 본 발명에 이르러 니라파립의 캄포레이트, 만델레이트 및 캄실레이트 염은 개선된 수용해도, 낮은 흡습성 및/또는 우수한 안정성을 비롯한 그러한 바람직한 특성을 갖는다는 것이 밝혀졌다.

[0013]

따라서, 한 측면에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트, 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트로부터 선택되는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 염을 제공한다.

[0014]

측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트를 제공한다.

[0015]

측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트를 제공한다.

[0016]

측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태를 제공한다.

[0017]

측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1을 제공한다.

[0018]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 6.5, 11.7, 13.4, 14.1, 14.5, 15.2, 16.2, 17.5, 18.0, 20.0, 20.4, 21.6, 22.3, 22.8, 24.0, 24.5, 26.9, 및 27.6도 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.

[0019]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 11.7, 13.4, 15.2, 16.2, 17.5, 18.0, 20.0, 20.4, 21.6, 22.8, 및 24.0도 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.

- [0020] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 13.4, 15.2, 16.2, 17.5, 18.0, 20.0, 20.4, 21.6, 및 24.0도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.
- [0021] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 16.2, 17.5, 20.0, 13.4 및/또는 15.2 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 1개 이상의 XRPD 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.
- [0022] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 16.2, 17.5, 20.0, 13.4 및/또는 15.2 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 적어도 2개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0023] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 16.2, 17.5, 20.0, 13.4 및/또는 15.2 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 적어도 3개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0024] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 16.2, 17.5, 20.0, 13.4 및/또는 15.2 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 적어도 4개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0025] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 16.2, 17.5, 20.0, 13.4 및 15.2 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0026] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및/또는 18.0 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 1개 이상의 XRPD 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0027] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및/또는 18.0 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 2개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0028] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및/또는 18.0 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 3개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0029] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및/또는 18.0 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 4개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0030] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및 18.0 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0031] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 16.2, 17.5, 20.0, 13.4, 15.2, 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및 18.0 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0032] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 14.8, 18.0, 22.8, 및/또는 27.6 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 적어도 1개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0033] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 14.8, 18.0, 22.8, 및/또는 27.6 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 적어도 2개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0034] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 14.8, 18.0, 22.8, 및/또는 27.6 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서의 적어도 3개의 회절각을 포함하는 XRPD

패턴을 갖는다.

[0035] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 14.8, 18.0, 22.8, 및 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0036] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 16.2, 17.5, 20.0, 13.4, 15.2, 20.4, 21.6, 24.0, 11.7, 18.0, 22.8, 18.9, 14.5, 14.1, 14.8, 27.6, 26.9, 6.5, 22.3 및/또는 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0037] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 하기 표에 따른 2θ 값 ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 및 임의로 또한 상대 강도를 갖는 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다:

위치 [2θ]	상대 강도 [%]
6.5	15.9
11.7	28.9
13.4	51.5
14.1	21.1
14.5	23.1
14.8	20.6
15.2	48.6
16.2	100
17.5	91.3
18.0	26.6
18.9	25.4
20.0	59.9
20.4	41.2
21.6	35.0
22.3	15.8
22.8	26.0
24.0	30.3
24.5	13.6
26.9	17.4
27.6	17.9

[0038]

[0039] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 3에 따른 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0040] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 약 260°C 내지 약 270°C의 용점을 특징으로 한다.

[0041] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 약 264°C의 용점을 특징으로 한다.

[0042] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 용융의 개시 (흡열 피크)가 약 264°C이고/거나 최소 피크가 약 268°C인 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

[0043] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

[0044] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트

트의 결정질 형태는 약 3359 cm^{-1} , 약 1693 cm^{-1} 및 약 1649 cm^{-1} 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0045] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0046] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 약 25°C 에서 최대 약 90%의 상대 습도에서 약 0.3 중량% 이하의 물을 흡착하는 것을 특징으로 한다.

[0047] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 GVS 온도기록도를 특징으로 한다.

[0048] 측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트를 제공한다.

[0049] 측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태를 제공한다.

[0050] 측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1을 제공한다.

[0051] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 6.5, 11.6, 13.4, 14.0, 14.5, 15.1, 16.2, 17.4, 18.9, 19.9, 20.2, 20.3, 21.5, 21.9, 22.2, 22.3, 23.9, 24.4, 및 26.9도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.

[0052] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 11.6, 13.4, 15.1, 16.2, 17.4, 19.9, 20.2, 20.3, 22.2, 22.3, 24.4, 및 26.9도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.

[0053] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 11.6, 15.1, 16.2, 17.4, 19.9, 20.2, 20.3, 22.3, 및 24.4도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.

[0054] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3, 17.4, 16.2, 15.1 및/또는 $20.2 \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서의 1개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0055] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3, 17.4, 16.2, 15.1 및/또는 $20.2 \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서의 적어도 2개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0056] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3, 17.4, 16.2, 15.1 및/또는 $20.2 \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서의 적어도 3개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0057] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3, 17.4, 16.2, 15.1 및/또는 $20.2 \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서의 적어도 4개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0058] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3, 17.4, 16.2, 15.1 및 $20.2 \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0059] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및/또는 $22.2 \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서의 1개 이상의 회절각을 포함하는

XRPD 패턴을 갖는다.

- [0060] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및/또는 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 2개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0061] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및/또는 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 3개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0062] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및/또는 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 4개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0063] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0064] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3, 17.4, 16.2, 15.1, 20.2, 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0065] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 $16.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0066] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0067] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 16.0 및 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0068] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3, 17.4, 16.2, 15.1, 20.2, 24.4, 19.9, 11.6, 22.3, 22.2, 13.4, 16.0, 26.9, 6.5, 23.9, 18.9, 14.5, 14.0, 21.9 및/또는 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 1개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0069] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 하기 표에 따른 2θ 값 ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 및 임의로 또한 상대 강도를 갖는 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다:

위치 [°2θ]	상대 강도 [%]
6.5	16.7
11.6	22.6
13.4	19.2
14.0	11.2
14.5	12.8
15.1	48.2
16.0	17.4
16.2	48.7
17.4	61.0
18.9	15.3
19.9	29.8
20.2	34.9
20.3	100
21.5	10.9
21.9	11.0
22.2	19.8
22.3	20.3
23.9	15.9
24.4	31.3
26.9	17.0

[0070]

[0071]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0072]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 약 220℃ 내지 약 230℃의 용점을 특징으로 한다.

[0073]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 약 226℃의 용점을 특징으로 한다.

[0074]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 용융의 개시 (흡열 피크)가 약 226℃이고/거나 최소 피크가 약 230℃인 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

[0075]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 11에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

[0076]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 약 3367 cm⁻¹, 약 1693 cm⁻¹ 및 약 1648 cm⁻¹에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0077]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0078]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 약 25℃에서 최대 약 90%의 상대 습도에서 약 1 중량% 미만의 물을 흡착하는 것을 특징으로 한다.

[0079]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 12에 제시된 바와 같은 GVS 온도기록도를 특징으로 한다.

[0080]

측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만

텔레이트를 제공한다.

- [0081] 측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트를 제공한다.
- [0082] 측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태를 제공한다.
- [0083] 측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1을 제공한다.
- [0084] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 4.3, 8.4, 8.6, 8.7, 12.4, 13.7, 14.1, 16.1, 16.4, 17.4, 18.4, 18.5, 21.5, 25.1, 27.3, 27.6, 27.7, 28.0, 및 28.7도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.
- [0085] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 8.4, 8.6, 8.7, 13.7, 14.1, 16.4, 17.4, 18.4, 18.5, 21.5, 25.1, 27.3, 27.6, 27.7, 28.0, 및 28.7도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.
- [0086] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 8.6, 8.7, 13.7, 16.4, 17.4, 18.4, 18.5, 21.5, 25.1, 27.3, 27.6, 28.0 및 28.7도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.
- [0087] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 18.5, 16.4, 17.4, 8.6 및/또는 17.6 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서의 1개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0088] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 18.5, 16.4, 17.4, 8.6 및/또는 17.6 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서의 적어도 2개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0089] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 18.5, 16.4, 17.4, 8.6 및/또는 17.6 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서의 적어도 3개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0090] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 18.5, 16.4, 17.4, 8.6 및/또는 17.6 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서의 적어도 4개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0091] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 18.5, 16.4, 17.4, 8.6 및 17.6 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0092] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및/또는 13.7 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서의 1개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0093] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및/또는 13.7 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서의 2개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0094] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및/또는 13.7 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서의 3개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0095] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및/또는 13.7 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서의 4개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패

턴을 갖는다.

[0096] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0097] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 18.5, 16.4, 17.4, 8.6, 17.6, 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0098] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 18.5, 16.4, 17.4, 8.6, 17.6, 8.7, 18.4, 25.1, 27.6, 13.7, 8.4, 28.7, 28.0, 4.3, 21.5, 27.3, 14.1, 27.7, 12.4 및/또는 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0099] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 하기 표에 따른 2θ 값 ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 및 임의로 또한 상대 강도를 갖는 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다:

위치 [2θ]	상대 강도 [%]
4.3	22.3
8.4	27.0
8.6	57.9
8.7	48.3
12.4	17.4
13.7	31.9
14.1	19.9
16.1	17.0
16.4	99.2
17.4	75.9
17.6	52.5
18.4	44.4
18.5	100
21.5	22.2
25.1	39.0
27.3	20.3
27.6	35.9
27.7	19.0
28.0	22.5
28.7	24.8

[0100]

[0101] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 15에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0102] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 약 190°C 내지 약 200°C 의 용점을 특징으로 한다.

[0103] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 약 197°C 의 용점을 특징으로 한다.

[0104] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 용융 개시 (흡열 피크)가 약 197°C 이고/거나 최소 피크가 약 201°C 인 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

[0105] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 18에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

- [0106] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태는 약 3443 cm^{-1} , 약 3340 cm^{-1} , 약 1671 cm^{-1} 및 약 1638 cm^{-1} 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.
- [0107] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 14에 제시된 바와 같은 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.
- [0108] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 19에 제시된 바와 같은 DVS 온도기록도를 특징으로 한다.
- [0109] 측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트를 제공한다.
- [0110] 측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트를 제공한다.
- [0111] 측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태를 제공한다.
- [0112] 측면 및 실시양태에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 1을 제공한다.
- [0113] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 6.7, 9.5, 11.1, 13.5, 14.3, 16.0, 16.4, 16.7, 16.9, 17.6, 20.3, 22.8, 23.7, 24.3, 24.6, 25.0, 25.2, 25.8, 및 26.8도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.
- [0114] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 11.1, 13.5, 16.0, 16.4, 16.7, 17.6, 20.3, 23.7, 24.3, 24.6, 25.0, 25.2, 및 25.8도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.
- [0115] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 Cu K 방사선을 사용하여 측정 시 약 11.1, 13.5, 16.0, 16.4, 16.7, 17.6, 20.3, 23.7, 24.3, 및 24.6도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.
- [0116] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 16.0, 13.5, 17.6, 24.3 및/또는 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0117] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 16.0, 13.5, 17.6, 24.3 및/또는 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 2개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0118] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 16.0, 13.5, 17.6, 24.3 및/또는 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 3개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0119] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 16.0, 13.5, 17.6, 24.3 및/또는 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 4개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0120] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 16.0, 13.5, 17.6, 24.3 및 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0121] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및/또는 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

- [0122] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및/또는 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 2개 이상의 XRPD 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0123] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및/또는 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 3개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0124] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및/또는 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 4개 이상의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0125] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0126] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 16.0, 13.5, 17.6, 24.3, 24.6, 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0127] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 6.7, 16.4, 23.7 및/또는 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 XRPD 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0128] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 6.7, 16.4, 23.7 및/또는 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 2개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0129] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 6.7, 16.4, 23.7 및/또는 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 3개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0130] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 6.7, 16.4, 23.7 및 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0131] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 16.0, 13.5, 17.6, 24.3, 24.6, 11.1, 16.4, 23.7, 16.7, 20.3, 6.7, 25.2, 25.0, 25.8, 26.8, 22.8, 9.5, 16.9, 14.3 및/또는 $7.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 1개의 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0132] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 하기 표에 따른 2θ 값 ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 및 임의로 또한 상대 강도를 갖는 회절각을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다:

위치 [°2θ]	상대 강도 [%]
6.7	13.8
7.7	8.9
9.5	10.4
11.1	22.2
13.5	58.6
14.3	9.1
16.0	100
16.4	20.4
16.7	19.1
16.9	9.8
17.6	55.4
20.3	14.5
22.8	11.6
23.7	19.6
24.3	47.4
24.6	45.9
25.0	12.9
25.2	13.4
25.8	12.0
26.8	11.6

[0133]

[0134]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 22에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0135]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 약 235℃ 내지 약 245℃의 용점을 특징으로 한다.

[0136]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 약 239℃의 용점을 특징으로 한다.

[0137]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 용융 개시 (흡열 피크)가 약 235℃이고/거나 최소 피크가 약 246℃인 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

[0138]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 24에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

[0139]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 약 3467 cm⁻¹, 약 3306 cm⁻¹, 약 1724 cm⁻¹, 약 1660 cm⁻¹, 및 약 1611 cm⁻¹에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0140]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 실질적으로 도 21에 제시된 바와 같은 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0141]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 약 25℃에서 최대 약 90%의 상대 습도에서 약 2 중량% 미만의 물을 흡착하는 것을 특징으로 한다.

[0142]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 약 25℃에서 최대 약 90%의 상대 습도에서 약 1.3 중량%의 물을 흡착하는 것을 특징으로 한다.

[0143]

실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의

결정질 형태는 실질적으로 도 25에 제시된 바와 같은 GVS 온도기록도를 특징으로 한다.

- [0144] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여에 적합하다.
- [0145] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트의 결정질 형태, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여에 적합하다.
- [0146] 실시양태에서, 제약 조성물은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여에 적합하다.
- [0147] 실시양태에서, 제약 조성물은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여에 적합하다.
- [0148] 실시양태에서, 제약 조성물은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여에 적합하다.
- [0149] 실시양태에서, 제약 조성물은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여에 적합하다.
- [0150] 다른 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트, 또는 그의 제약 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트의 결정질 형태, 또는 그의 제약 조성물을 제공한다.
- [0151] 다른 측면에서, 본 발명은 의약의 제조에서의 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트, 또는 그의 제약 조성물의 용도를 제공한다. 실시양태에서, 본 발명은 의약의 제조에서의 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트의 결정질 형태, 또는 그의 제약 조성물의 용도를 제공한다.
- [0152] 다른 측면에서, 본 발명은 암, 졸중, 자가면역 당뇨병, 신경계 질환, 염증성 질환, 대사 질환 또는 심혈관 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 유효량의 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트, 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트, 또는 상기 정의된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 암, 졸중, 자가면역 당뇨병, 신경계 질환, 염증성 질환, 대사 질환 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 방법은 인간에게 유효량의 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트, 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트의 결정질 형태, 또는 상기 정의된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

- [0153] 실시양태에서, 방법은 암을 치료하는 방법이다.
- [0154] 실시양태에서, 암은 *BRCA1* 및/또는 *BRCA2* 돌연변이와 연관된다.
- [0155] 실시양태에서, 상기 암은 *ATM*, *ATR*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L* 또는 *XRCC2*, 또는 그의 임의의 조합에서의 돌연변이와 연관된다.
- [0156] 실시양태에서, 상기 암은 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암이다.
- [0157] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 방법에 사용하기 위한, 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만텔레이트, 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트, 또는 그의 상기 정의된 제약 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 상기 정의된 바와 같은 방법에 사용하기 위한, 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만텔레이트, 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트의 결정질 형태, 또는 그의 상기 정의된 제약 조성물이다.
- [0158] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만텔레이트, 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트, 또는 상기 기재된 제약 조성물의 용도를 제공한다. 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 상기 정의된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만텔레이트, 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트의 결정질 형태 또는 상기 기재된 제약 조성물의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0159] 도 1은 실시예 10에서 사용된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 토실레이트 1수화물에 대한 예시적인 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 2는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 3은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 4는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 24시간 동안 저장한 후의 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 5는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 시차 주사 열량측정 온도기록도를 나타낸다.
- 도 6은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 스캐닝 중량측정 증기 수축 온도기록도를 나타낸다.
- 도 7은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1의 가시광 현미경 영상을 나타낸다 (상단: 비-편광; 하단: 편광).
- 도 8은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S,3R)-(-)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 9는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S,3R)-(-)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 10은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 24시간 동안 저장한 후의 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S,3R)-(-)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 11은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S,3R)-(-)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 시차 주사 열량측정 열분석도를 나타낸다.

도 12는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S,3R)-(-)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 스캐닝 중량측정 증기 수착 온도기록도를 나타낸다.

도 13은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S,3R)-(-)-캄포레이트 염의 결정질 형태 1의 가시광 현미경 영상을 나타낸다 (상단: 비-편광; 하단: 편광).

도 14는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (R)-(-)-만텔레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 15는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (R)-(-)-만텔레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 16은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 24시간 동안 저장한 후의 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (R)-(-)-만텔레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 17은 단결정 X선 결정학에 의해 결정된 바와 같은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (R)-(-)-만텔레이트 염의 구조를 나타낸다.

도 18은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (R)-(-)-만텔레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 시차 주사 열량측정 열분석도를 나타낸다.

도 19는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (R)-(-)-만텔레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 동적 증기 수착 온도기록도를 나타낸다.

도 20은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (R)-(-)-만텔레이트 염의 결정질 형태 1의 가시광 현미경 영상을 나타낸다 (상단: 비-편광; 하단: 편광).

도 21은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S)-(+)-캄실레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 22는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S)-(+)-캄실레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 23은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 24시간 동안 저장한 후의 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S)-(+)-캄실레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 24는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S)-(+)-캄실레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 시차 주사 열량측정 온도기록도를 나타낸다.

도 25는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 (1S)-(+)-캄실레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 예시적인 스캐닝 중량측정 증기 수착 온도기록도를 나타낸다.

도 26은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 (1S)-(+)-캄실레이트 염의 결정질 형태 1 (니라파립)의 가시광 현미경 영상을 나타낸다 (상단: 비-편광; 하단: 편광).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0160] 본 개시내용의 구체적 실시양태가 이제 상세한 설명 및 실시예를 참조로 기재될 것이지만, 그러한 실시양태는 단지 예이며 단지 설명을 위한 것일 뿐, 본 개시내용의 원리의 적용을 나타낼 수 있는 많은 가능한 구체적 실시양태 중 소수에 불과하다는 것을 이해해야 한다. 본 개시내용의 이점을 고려할 때 다양한 변화 및 변형이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 첨부된 청구범위에 추가로 정의된 바와 같이 본 개시내용의 취지 및 범주 내에 있는 것으로 간주된다.

[0161] 정의

[0162] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 숙련자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있으나, 예시적인 방법, 장치 및 물질을 이

제 설명한다. 본원에 인용된 모든 기술 및 특허 간행물은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본원에서 어떠한 것도 본 발명이 선행 발명에 의한 상기 개시내용보다 선행할 권리를 가지지 않음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

- [0163] 본 개시내용의 실시는, 달리 나타내지 않는 한, 관련 기술분야의 기술 내에 있는 화학적 합성, 조직 배양, 면역학, 분자 생물학, 미생물학, 세포 생물학 및 제조용 DNA의 통상적인 기술을 사용할 것이다 (예를 들어 문헌 [Michael R. Green and Joseph Sambrook, Molecular Cloning; 4th ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press 2012] 참조).
- [0164] 범위를 포함한 수치 지정, 예를 들어 pH, 온도, 시간, 농도, 분자량 등은 적절한 경우에 0.1 또는 1.0의 증분만큼 (+) 또는 (-)로 달라지는 근사치이다. 항상 명백하게 언급되지는 않지만, 모든 수치 지정에는 용어 "약"이 선행한다는 것을 이해해야 한다. 또한, 항상 명백하게 언급되지는 않지만, 본원에 기재된 시약은 단지 예시적인 것일 뿐 그의 등가물이 관련 기술분야에 공지될 수 있음을 이해해야 한다.
- [0165] 본 명세서 및 청구범위에 사용되는 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 예를 들어, 용어 "세포"는 복수의 세포 (그의 혼합물 포함)를 포함한다. 구체적으로 언급되지 않는 한 또는 문맥으로부터 명확하지 않은 한, 본원에서 사용된 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 용어 "포함하는"은 "포함하지만, 이에 제한되지 않는"이라는 어구를 의미하는 것으로 본원에서 사용되고, 그와 상호교환가능하게 사용된다.
- [0166] 본원에서 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약" 및 "대략"은, 투여 형태 또는 조성물의 성분의 용량, 양 또는 중량 퍼센트와 관련하여 사용될 때, 명시된 용량, 양 또는 중량 퍼센트로부터 얻어지는 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 인식되는 용량, 양 또는 중량 퍼센트를 의미한다. 구체적으로, 용어 "약" 및 "대략"은, 이러한 맥락에서 사용될 때, 명시된 용량, 양 또는 중량 퍼센트의 15% 이내, 보다 구체적으로 10% 이내, 보다 구체적으로 5% 이내의 용량, 양 또는 중량 퍼센트를 고려한다. 본원에서 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약" 및 "대략"은 특정 고체 형태를 특정화하기 위해 제공되는 수치 또는 값의 범위, 예를 들어, 특정 온도 또는 온도 범위, 예컨대, 예를 들어, 용융, 탈수, 탈용매화 또는 유리 전이 온도를 기술하는 온도 또는 온도 범위; 질량 변화, 예컨대, 예를 들어, 온도 또는 습도의 함수로서의 질량 변화; 용매 또는 물 함량 (예를 들어, 질량 또는 백분율에 관하여); 또는 피크 위치 또는 회절각 (예를 들어, IR 또는 라만 분광법 또는 XRPD에 의한 분석)과 관련하여 사용되는 경우에, 값 또는 값의 범위가 특정 고체 형태를 여전히 설명하면서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 합리적인 것으로 여겨지는 정도까지 벗어날 수 있음을 나타낸다. 구체적으로, 용어 "약" 및 "대략"은, 이러한 맥락에서 사용될 때, 수치 또는 값의 범위가 언급된 값 또는 값의 범위의 20%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5%, 또는 0.25% 내에서 달라질 수 있음을 나타낸다. XRPD와 관련하여, 주어진 값은 그 자체로 명백하게 명시되지 않는 한 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 이다.
- [0167] 본원에서 사용되는 용어 "포함하는" 또는 "포함한다"는, 조성물 또는 방법이 언급된 요소를 포함하나 다른 것들을 배제하지는 않음을 의미하는 것으로 의도된다. 조성물 또는 방법을 정의하기 위해 사용되는 경우 "로 본질적으로 이루어진"은, 언급된 목적을 위한 조합에 임의의 본질적인 의미를 갖는 다른 요소를 배제하는 것을 의미한다. 따라서, 본원에서 정의된 바와 같은 요소로 본질적으로 이루어진 조성물은 단지 및 정제 방법으로부터의 오염물 및 제약상 허용되는 담체, 예컨대 포스페이트 완충 염수, 보존제 등은 배제하지 않을 것이다. "로 이루어진"은 다른 성분의 미량 초과 원소 및 본 개시내용의 조성물을 투여하기 위한 실질적 방법 단계 또는 조성물을 생성하거나 의도된 결과를 달성하기 위한 공정 단계를 배제하는 것을 의미한다. 이들 연결 용어 각각에 의해 정의된 실시양태는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본원에서 용어 "포함하는"의 사용은 용어 "포함하는"이 "본질적으로 이루어진" 또는 "이루어진"에 의해 대체되는 상응하는 언급을 포괄하고 개시하는 것으로 의도된다.
- [0168] 용어 "대상체"는 동물, 바람직하게는 인간 또는 비-인간을 비롯한 포유동물을 의미하는 데 사용된다. 용어 "환자" 및 "대상체"는 상호교환가능하게 사용될 수 있다.
- [0169] 본원에서 "투여하는"은 작용제가 대상체의 신체 내부에 있도록 하는 방식으로 대상체에게 작용제 또는 작용제를 함유하는 조성물을 제공하는 수단으로서 정의된다. 이러한 투여는 경구, 경피 (예를 들어 질, 직장, 또는 구강 점막에 의함), 주사 (예를 들어 피하, 정맥내, 비경구, 복강내, 또는 중추 신경계 내로), 또는 흡입 (예를 들어 경구 또는 비강)을 비제한적으로 포함하는 임의의 경로에 의해 이루어질 수 있다. 제약 제제는 물론 각각의 투여 경로에 적합한 형태로 제공된다.

- [0170] "치료 유효량" 또는 "유효량"은 약리학적 효과를 달성하기 위한 제약 작용제의 양이다. 용어 "치료 유효량"은 예를 들어 예방 유효량을 포함한다. 니라파립의 "유효량"은 과도한 유해 부작용 없이 원하는 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하는 데 필요한 양이다. 니라파립의 유효량은 특정한 환자 및 질환에 따라 통상의 기술자에 의해 선택될 것이다. "유효량" 또는 "치료 유효량"은, 니라파립의 대사, 대상체의 연령, 체중, 전신 상태, 치료할 상태, 치료할 상태의 중증도, 및 처방 의사의 판단의 차이로 인해 대상체마다 달라질 수 있는 것으로 이해된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정한 화합물 또는 제약 조성물의 투여에 의한 특정한 질환, 장애 또는 상태의 증상의 호전 또는 완화는 영구적인지 또는 일시적인지, 지속적인지 또는 과도적인지에 상관없이, 화합물 또는 조성물의 투여에 기인하거나 이와 관련된 중증도의 임의의 감소, 발병 지연, 진행의 지연, 또는 기간의 단축을 지칭한다.
- [0171] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 상태, 예를 들어 암 증상을 완화, 약화 또는 호전시키거나, 추가의 증상을 예방하거나, 증상의 기저 대사 원인을 호전 또는 예방하거나, 질환 또는 상태를 억제하거나, 예를 들어 질환 또는 상태의 발생을 중지시키거나, 질환 또는 상태를 완화시키거나, 질환 또는 상태의 퇴행을 유발하거나, 질환 또는 상태에 의해 유발된 상태를 완화시키거나, 또는 질환 또는 상태의 증상을 예방적으로 및/또는 치료적으로 중지시키는 것을 포함한다.
- [0172] 용어 "치료"와 관련하여 용어 "앓고 있는"은 환자 또는 개인이 질환을 갖는 것으로 진단되었거나 질환에 취약하다는 것을 지칭한다. 환자는 또한 그의 가족 혈통의 병력 또는 질환과 연관된 유전자 돌연변이의 존재로 인해 질환을 "앓을 위험이 있는" 것으로 언급될 수 있다. 질환의 위험이 있는 환자는 질환의 특징적인 병리상태의 전부 또는 일부가 아직 발생되지 않은 것이다.
- [0173] 본원에 사용된 "중량 퍼센트", "wt%", "중량 기준 퍼센트", "중량%" 및 그의 변형은 물질의 중량을 조성물의 총 중량으로 나누고 100을 곱한 것인 물질의 농도를 지칭한다.
- [0174] 본원에 사용된 용어 "무정형", "무정형 형태" 및 관련 용어는 해당 물질, 성분 또는 생성물이 X선 회절에 의해 결정 시 실질적으로 결정질이 아님을 의미한다. 특정 실시양태에서, 무정형 형태의 물질을 포함하는 샘플은 다른 무정형 형태 및/또는 결정 형태를 실질적으로 함유하지 않을 수 있다.
- [0175] 본원에 사용된 용어 "결정질" 및 관련 용어는, 물질, 성분, 생성물 또는 형태를 기재하는 데 사용된 경우에, 물질, 성분 또는 생성물이 X선 회절에 의해 결정된 바와 같이 실질적으로 결정질임을 의미한다 (예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 22nd ed., Pharmaceutical Press, 2012; The United States Pharmacopoeia, 30th ed., 2011] 참조).
- [0176] 본원에서 용어 "결정 형태", "결정질 형태" 및 관련 용어는 화학적 화합물을 포함하는 결정질 고체 형태를 지칭하고, 다형체, 용매화물, 수화물 또는 기타 분자 복합체, 염, 염의 용매화물, 염의 수화물, 또는 염의 기타 분자 복합체, 또는 그의 다형체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 특정한 단일-성분 또는 다중-성분 결정 형태를 지칭할 수 있다.
- [0177] 본원에서 용어 "다형체", "다형체 형태" 및 관련 용어는 동일한 분자, 분자들 또는 이온들을 포함하는 2종 이상의 결정 형태를 지칭한다. 상이한 다형체는 결정 격자 내의 분자 또는 이온의 배열 또는 입체형태의 결과로서, 예를 들어, 용융 온도, 용융열, 용해도, 용해 속도 및/또는 진동 스펙트럼 등의 상이한 물리적 특성을 가질 수 있다. 다형체에 의해 나타나는 물리적 특성의 차이는 저장 안정성, 압축성 및 밀도 (제제 및 생성물 제조에서 중요함), 및 용해 속도 (생체이용률에서 중요한 인자) 등의 제약 파라미터에 영향을 미친다. 안정성에서의 차이는 화학적 반응성에서의 변화 (예를 들어, 투여 형태가 1종의 다형체로 구성된 경우가 또 다른 다형체로 구성된 경우보다 더 빠르게 변색되게 하는 시차 산화) 또는 기계적 변화 (예를 들어, 동역학적으로 선호되는 다형체가 열역학적으로 보다 안정한 다형체로 전환됨에 따라, 저장 시 정제가 부스러짐) 또는 이들 양자 모두 (예를 들어, 1종의 다형체의 정제는 고습도에서 더욱 분해되기 쉬움)로부터 초래될 수 있다. 용해도/용해 차이의 결과로서, 극단적인 경우, 일부 다형성 전이는 효력의 결여를 야기하거나 또는 다른 극단적인 경우, 독성을 유발할 수 있고, 이는 원치 않는 부작용의 발생을 또는 원치 않는 부작용의 중증도의 변화를 높이거나 낮출 수 있다. 또한, 결정의 물리적 특성은 가공에서 중요할 수 있으며, 예를 들어, 한 다형체는 용매화물을 형성하기 더 쉬울 수 있고, 또는 여과 및 불순물 제거용 세척이 어려울 수 있다 (예를 들어 입자 형상 및 크기 분포가 다형체들 간에 상이할 수 있음).
- [0178] 본원에 언급된 반대이온 (특히 염 내의 음이온)이 1종 이상의 입체이성질체를 가지며 상기 반대이온의 특정한 입체화학이 언급되지 않은 경우, 언급은 반대이온의 모든 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포괄하는 것으로 의도

된다. 입체이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 형태 및 그의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 본원에서 입체화학적 명칭 없이 "만텔레이트"에 대해 언급된 경우 (R)- α -히드록시페닐아세트산, (S)- α -히드록시페닐아세트산 및 그의 혼합물 (그의 라세미 혼합물을 포함함)을 지칭하는 것으로 의도된다.

- [0179] 결정 형태 및 무정형 형태를 특징화하기 위한 기술은 열 중량측정 분석 (TGA), 융점, 시차 주사 열량측정 (DSC), X선 분말 회절측정법 (XRPD), 단결정 X선 회절측정법, 진동 분광분석법, 예를 들어 적외선 (IR) 및 라만 분광분석법, 고체-상태 및 용액 핵 자기 공명 (NMR) 분광분석법, 광학 현미경검사 (예를 들어 편광 현미경검사), 고온 스테이지 광학 현미경검사, 주사 전자 현미경검사 (SEM), 전자 결정학, 동적 중기 수착 (DVS), 및 정량 분석, 입자 크기 분석 (PSA), 표면적 분석, 용해도 연구 및 용해 연구를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 예시적인 실험 값은 본원에 기재된 예시적인 변형과 같은 해당 분야의 표준 측정에 따라 가변적일 수 있다.
- [0180] 결정질 형태가 하나 이상의 XRPD 회절각을 특징으로 하는 경우에, 달리 나타내지 않는 한, XRPD 패턴은 표준 조건 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같음) 하에 얻어지고, 2θ 값은 관련 기술분야의 표준 측정에 따라 가변적일 수 있는 것으로 이해해야 한다. 예를 들어, 본원에 언급된 2θ 값은 $\pm 0.2^\circ$ 만큼 가변적일 수 있다. 또한, 결정질 형태가 하나 이상의 명시된 XRPD 회절각을 특징으로 하는 경우, 이들 회절각은 전형적으로 회절도 내에서 적어도 1%의 상대 강도, 예를 들어 적어도 2%, 5% 또는 10% 상대 강도를 갖는 회절각을 나타낼 것이다.
- [0181] 본원에서 변수 또는 측면에 대한 실시양태의 언급은 임의의 단일 실시양태로서의 또는 임의의 다른 실시양태 또는 그의 일부와 조합된 실시양태를 포함한다.
- [0182] 본원에 제공된 조성물 및 방법은 본원에 제공된 다른 조성물 및 방법 중 임의의 하나 이상과 조합될 수 있다.
- [0183] 하기 약어가 본원에 사용된다:
- [0184] $^{\circ}\text{C}$ = 섭씨 온도
- [0185] DMSO = 디메틸 술폭시드
- [0186] DSC = 시차 주사 열량측정
- [0187] ESI = 전기분무 이온화
- [0188] FT-IR = 푸리에 변환-적외선 (분광분석법)
- [0189] GVS = 중량측정 중기 수착
- [0190] h = 시간
- [0191] HPLC = 고압 액체 크로마토그래피
- [0192] Hz = 헤르츠
- [0193] 2-MeTHF = 2-메틸테트라히드로푸란
- [0194] MHz = 메가헤르츠;
- [0195] min = 분
- [0196] MS = 질량 분광측정법
- [0197] NMR = 핵 자기 공명
- [0198] r_t / R_T = 실온
- [0199] SXRD = 단결정 X선 회절
- [0200] TBME = tert-부틸 메틸 에테르
- [0201] THF = 테트라히드로푸란
- [0202] 염
- [0203] 본 발명은 제약 제제에 대해, 예를 들어 개선된 수용해도, 낮은 흡습성 및/또는 우수한 안정성 등의 바람직한 특성을 갖는 약물 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립)의 신규 염 형태에

관한 것이다.

[0204] 따라서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립)의 캄포레이트, 만델레이트 또는 캄실레이트 염을 제공한다. 특히, 본 발명은, 예를 들어 하기에 상세히 기재된 바와 같은 결정질 형태의 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립)의 캄포레이트, 만델레이트 또는 캄실레이트 염을 제공한다.

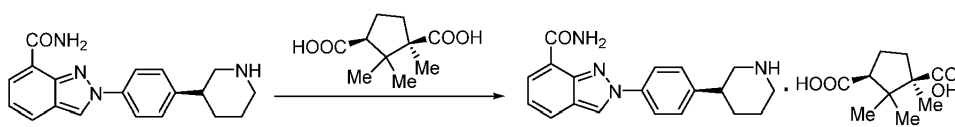
[0205] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립)의 염의 예시적인 결정질 형태가 또한 본원에 기재된다. 예시적인 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴이 또한 본원에 기재된다. 실시양태에서, XRPD 패턴은 Cu K 방사선을 사용하여 측정된다. 실시양태에서, XRPD 패턴은 본원에 기재된 바와 같은 특정 회절각 (피크)을 특징으로 한다.

[0206] *니라파립 캄포레이트*

[0207] 한 측면에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립)의 캄포레이트 염 ("니라파립 캄포레이트")을 제공한다. 바람직한 측면에서, 본 발명은 결정질 니라파립 캄포레이트를 제공한다.

[0208] 캄포레이트 염은 (1R,3S)-(+)-캄포레이트, (1S,3R)-(+)-캄포레이트, (+/-)-캄포레이트, 및 그의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0209] 한 실시양태에서, 캄포레이트는 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 (이하 "(+)-캄포레이트"로 지칭됨)이다. (+)-캄포레이트 염은 하기 구조를 갖는 (1R,3S)-(+)-캄포르산의 이온화된 형태를 포함한다:



[0210]

[0211] 이러한 측면에서 볼 때, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립) (+)-캄포레이트, 예를 들어 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립) (+)-캄포레이트의 결정질 형태를 제공한다. 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립) (+)-캄포레이트의 결정질 형태는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 형태 1 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립) (+)-캄포레이트를 포함한다.

[0212] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2°, 17.5°, 20.0°, 13.4° 및/또는 15.2°의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태는 16.2°, 17.5°, 20.0°, 13.4° 및/또는 15.2°의 2θ 값에서의 적어도 2개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2°, 17.5°, 20.0°, 13.4° 및/또는 15.2°의 2θ 값에서의 적어도 3개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2°, 17.5°, 20.0°, 13.4° 및/또는 15.2°의 2θ 값에서의 적어도 4개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0213] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 17.5°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° 및 17.5°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2°, 17.5° 및 20.0°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2°, 17.5°, 20.0° 및 13.4°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2°, 17.5°, 20.0°, 13.4° 및 15.2°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0214] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.4°, 21.6°, 24.0°, 11.7° 및/또는 18.0°의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.4°, 21.6°, 24.0°, 11.7° 및/또는 18.0°의 2θ 값에서의 적어도 2개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.4°, 21.6°, 24.0°, 11.7° 및/또는 18.0°의 2θ 값에서의 적

어도 3개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° 및/또는 18.0° 의 2θ 값에서의 적어도 4개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° 및 18.0° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0215] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° 및/또는 18.0° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° 및/또는 18.0° 의 2θ 값에서의 적어도 6개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° 및/또는 18.0° 의 2θ 값에서의 적어도 7개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° 및/또는 18.0° 의 2θ 값에서의 적어도 8개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° 및/또는 18.0° 의 2θ 값에서의 적어도 9개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0216] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° 및 20.4° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° 및 21.6° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° 및 24.0° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° 및 11.7° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° 및 18.0° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0217] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° , 18.0° , 22.8° , 18.9° , 14.5° , 14.1° 및 14.8° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° , 18.0° , 22.8° , 18.9° , 14.5° , 14.1° 및/또는 14.8° 의 2θ 값에서의 적어도 10개; 적어도 11개; 적어도 12개; 적어도 13개; 또는 적어도 14개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° , 18.0° , 22.8° , 18.9° , 14.5° , 14.1° 및 14.8° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

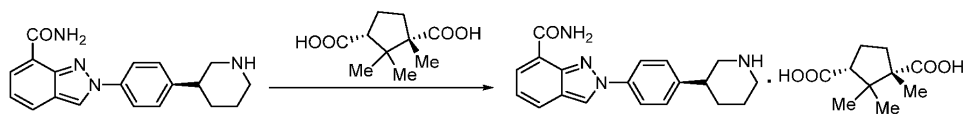
[0218] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° , 18.0° , 22.8° , 18.9° , 14.5° , 14.1° , 14.8° , 27.6° , 26.9° , 6.5° , 22.3° 및/또는 24.5° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° , 18.0° , 22.8° , 18.9° , 14.5° , 14.1° , 14.8° , 27.6° , 26.9° , 6.5° , 22.3° 및/또는 24.5° 의 2θ 값에서의 적어도 15개; 적어도 16개; 적어도 17개; 적어도 18개; 또는 적어도 19개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.2° , 17.5° , 20.0° , 13.4° , 15.2° , 20.4° , 21.6° , 24.0° , 11.7° , 18.0° , 22.8° , 18.9° , 14.5° , 14.1° , 14.8° , 27.6° , 26.9° , 6.5° , 22.3° 및 24.5° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0219] 임의의 상기 언급된 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 14.8° , 18.0° , 22.8° 및 27.6° 의 2θ 값에서의 1개 이상의 회절각을 함유할 수 있다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 14.8° , 18.0° , 22.8° 및/또는 27.6° 의 2θ 값에서의 적어도 2개의 회절각을 함유한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 14.8° , 18.0° , 22.8° 및/또는 27.6° 의 2θ 값에서의 적어도 3개의 회절각을

함유한다.

- [0220] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트 염의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 18.0° 및/또는 22.8° 의 2θ 값에서의 회절각을 함유한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트 염의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 14.8° , 18.0° 및 22.8° 의 2θ 값에서의 회절각을 함유한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트 염의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 18.0° , 22.8° 및 27.6° 의 2θ 값에서의 회절각을 함유한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트 염의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 14.8° , 18.0° , 22.8° 및 27.6° 의 2θ 값에서의 회절각을 함유한다.
- [0221] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 실질적으로 실시예 4의 표 1에 언급된 바와 같은 2θ 값 (및 임의로 상대 강도 값)을 갖는 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, XRPD 회절각의 위치는 표 1에 명시된 값의 $\pm 0.2000^\circ$ 2θ 내에 있고/거나 d-간격은 표 1에 명시된 값의 $\pm 0.20000 \text{ \AA}$ 또는 $\pm 0.10000 \text{ \AA}$ 내에 있다. 실시양태에서, 회절각의 높이 및/또는 면적은 표 1에 명시된 값의 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 내에 있다. 실시양태에서, 상대 강도는 표 1에 명시된 값의 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 내에 있다.
- [0222] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 3에 나타난 (또는 실질적으로 나타난 바와 같은) XRPD 패턴을 특징으로 한다.
- [0223] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 약 260°C 내지 약 270°C 의 융점을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 약 264°C 의 융점을 특징으로 한다.
- [0224] 예를 들어, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 용융 개시 (흡열 피크)가 약 264°C 이고/거나 최소 피크가 약 268°C 인 DSC 온도기록도를 특징으로 할 수 있다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 5에 나타난 바와 같은 (또는 실질적으로 나타난 바와 같은) DSC 온도기록도를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0225] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는, 예를 들어 본원에 기재된 FT-IR 방법을 사용하여 측정 시 약 3359 cm^{-1} 에서의 피크, 약 1693 cm^{-1} 에서의 피크 및 약 1649 cm^{-1} 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 2에 나타난 바와 같은 (또는 실질적으로 나타난 바와 같은) FT-IR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0226] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 흡습성이 아닌 것을 특징으로 한다. 흡습성은 예를 들어 GVS (예를 들어 하기 실시예에 기재된 바와 같은)에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 최대 90% 상대 습도에서 (예를 들어 25°C 에서) 1 중량% 미만의 물을 흡착하는 것을 특징으로 할 수 있다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 최대 90%의 상대 습도에서 (예를 들어 25°C 에서) 약 0.3 중량%의 물을 흡착하는 것을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 6에 제시된 (또는 실질적으로 도시된 바와 같은) GVS 온도기록도를 특징으로 할 수 있다.
- [0227] 실시양태에서, 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 상승된 온도 및/또는 습도 조건 하에 안정한 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0228] 실시양태에서, 실온 (예를 들어 약 25°C)에서 90% 상대 습도에 노출될 때 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 실질적으로 전부 (예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 약 100%)가 (예를 들어 XRPD에 의해 평가 시) 동일한 형태를 보유한다. 다른 실시양태에서, 상승된 온도 (예를 들어 약 30°C , 40°C , 50°C , 60°C 또는 75°C)에서 90% 상대 습도에 노출될 때 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 실질적으로 전부 (예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 약 100%)가 (예를 들어 XRPD에 의해 평가 시) 동일한 형태를 보유한다.
- [0229] 니라파립 (+)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 추가로 본원에 기재된 바와 같은 특징적인 안정성, 융점, FT-IR 스펙트럼, 주사 시차 열량측정 온도기록도, 중량측정 증기 수축 온도기록도 또는 XRPD 회절각 값의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있다.
- [0230] 실시양태에서, 염 내 니라파립 대 캄포르산의 몰비는 약 1:1이다.

[0231] 또 다른 실시양태에서, 캄포레이트는 (1S,3R)-(-)-캄포레이트 (이하 "(-)-캄포레이트"로 지칭됨)이다. (-)-캄포레이트 염은 하기 구조를 갖는 (1S,3R)-(-)-캄포르산의 이온화된 형태를 포함한다:



[0232]

[0233] 이러한 측면에서 보면, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (-)-캄포레이트, 예를 들어 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태를 제공한다. 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (-)-캄포레이트의 결정질 형태는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (-)-캄포레이트의 결정질 형태 1을 포함한다.

[0234] 실시양태에서, 결정질 형태 (결정질 형태 1) 니라파립 (-)-캄포레이트는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1° 및 20.2° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 결정질 형태 (결정질 형태 1) 니라파립 (-)-캄포레이트는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1° 및/또는 20.2° 의 2θ 값에서의 적어도 2개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 결정질 형태 (결정질 형태 1) 니라파립 (-)-캄포레이트는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1° 및/또는 20.2° 의 2θ 값에서의 적어도 3개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 결정질 형태 (결정질 형태 1) 니라파립 (-)-캄포레이트는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1° 및/또는 20.2° 의 2θ 값에서의 적어도 4개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0235] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° 및 17.4° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3°, 17.4° 및 16.2° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3°, 17.4° 및 15.1° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3°, 17.4°, 16.2° 및 15.1° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1° 및 20.2° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0236] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및 22.2° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및/또는 22.2° 의 2θ 값에서의 적어도 2개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및/또는 22.2° 의 2θ 값에서의 적어도 3개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및/또는 22.2° 의 2θ 값에서의 적어도 4개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태는 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및 22.2° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0237] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1°, 20.2°, 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및/또는 22.2° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1°, 20.2°, 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및/또는 22.2° 의 2θ 값에서의 적어도 6개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1°, 20.2°, 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및/또는 22.2° 의 2θ 값에서의 적어도 7개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1°, 20.2°, 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및/또는 22.2° 의 2θ 값에서의 적어도 8개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1°, 20.2°, 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및/또는 22.2° 의 2θ 값에서의 적어도 9개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0238] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3°, 17.4°, 16.2°, 15.1°, 20.2°, 24.4°, 19.9°, 11.6°, 22.3° 및/또는 22.2° 의 2θ 값에서의 적어도 10개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

20.2° 및 24.4° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° , 17.4° , 16.2° , 15.1° , 20.2° , 24.4° 및 19.9° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° , 17.4° , 16.2° , 15.1° , 20.2° , 24.4° , 19.9° 및 11.6° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° , 17.4° , 16.2° , 15.1° , 20.2° , 24.4° , 19.9° , 11.6° 및 22.3° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° , 17.4° , 16.2° , 15.1° , 20.2° , 24.4° , 19.9° , 11.6° , 22.3° 및 22.2° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0239] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° , 17.4° , 16.2° , 15.1° , 20.2° , 24.4° , 19.9° , 11.6° , 22.3° , 22.2° , 13.4° , 16.0° , 26.9° , 6.5° 및 23.9° 의 2 θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° , 17.4° , 16.2° , 15.1° , 20.2° , 24.4° , 19.9° , 11.6° , 22.3° , 22.2° , 13.4° , 16.0° , 26.9° , 6.5° 및/또는 23.9° 의 2 θ 값에서의 적어도 10개; 적어도 11개; 적어도 12개; 적어도 13개; 또는 적어도 14개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° , 17.4° , 16.2° , 15.1° , 20.2° , 24.4° , 19.9° , 11.6° , 22.3° , 22.2° , 13.4° , 16.0° , 26.9° , 6.5° 및 23.9° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0240] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° , 17.4° , 16.2° , 15.1° , 20.2° , 24.4° , 19.9° , 11.6° , 22.3° , 22.2° , 13.4° , 16.0° , 26.9° , 6.5° , 23.9° , 18.9° , 14.5° , 14.0° , 21.9° 및 21.5° 의 2 θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태는 20.3° , 17.4° , 16.2° , 15.1° , 20.2° , 24.4° , 19.9° , 11.6° , 22.3° , 22.2° , 13.4° , 16.0° , 26.9° , 6.5° , 23.9° , 18.9° , 14.5° , 14.0° , 21.9° 및/또는 21.5° 의 2 θ 값에서의 적어도 15개; 적어도 16개; 적어도 17개; 적어도 18개; 또는 적어도 19개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 20.3° , 17.4° , 16.2° , 15.1° , 20.2° , 24.4° , 19.9° , 11.6° , 22.3° , 22.2° , 13.4° , 16.0° , 26.9° , 6.5° , 23.9° , 18.9° , 14.5° , 14.0° , 21.9° 및 21.5° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0241] 임의의 상기 언급된 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 16.0° 및/또는 21.9° 의 2 θ 값에서의 회절각을 함유할 수 있다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 16.0° 의 2 θ 값에서 회절각을 함유한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 21.9° 의 2 θ 값에서 회절각을 함유한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 16.0° 및 21.9° 의 2 θ 값에서의 회절각을 함유한다.

[0242] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 실질적으로 실시예 4의 표 2에 언급된 바와 같은 2 θ 값 (및 임의로 상대 강도 값)을 갖는 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, XRPD 회절각의 위치는 표 2에 명시된 값의 $\pm 0.2000^\circ$ 2 θ 내에 있고/거나 d-간격은 표 2에 명시된 값의 $\pm 0.20000 \text{ \AA}$ 또는 $\pm 0.10000 \text{ \AA}$ 내에 있다. 실시양태에서, 회절각의 높이 및/또는 면적은 표 2에 명시된 값의 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 내에 있다. 실시양태에서, 상대 강도는 표 2에 명시된 값의 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 내에 있다.

[0243] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 9에 제시된 (또는 실질적으로 제시된 바와 같은) XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0244] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 약 220°C 내지 약 230°C의 용점을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 약 226°C의 용점을 특징으로 한다.

[0245] 예를 들어, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 용융 개시 (흡열 피크)가 약 226°C이고/거나 최소 피크가 약 230°C인 DSC 온도기록도를 특징으로 할 수 있다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 11에 제시된 바와 같은 (또는 실질적으로 제시된 바와 같은) DSC 온도기록도를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0246] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는, 예를 들어 본원에 기재된 FT-IR 방법을 사용하여 측정 시 약 3367 cm^{-1} 에서의 피크, 약 1693 cm^{-1} 에서의 피크 및 약 1648 cm^{-1} 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 8에 나타난 (또는 실질적으로 나타난 바와 같은) FT-IR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0247] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 흡습성이 아닌 것을 특징으로 한다. 흡습성은 예를 들어 GVS (예를 들어 하기 실시예에 기재된 바와 같음)에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 최대 90% 상대 습도에서 (예를 들어 25°C 에서) 1 중량% 미만의 물을 흡착하는 것을 특징으로 할 수 있다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 최대 90%의 상대 습도에서 (예를 들어 25°C 에서) 약 0.2 중량%의 물을 흡착하는 것을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 12에 제시된 (또는 실질적으로 제시된 바와 같은) GVS 온도기록도를 특징으로 할 수 있다.

[0248] 실시양태에서, 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 상승된 온도 및/또는 습도 조건 하에 안정한 것을 특징으로 할 수 있다.

[0249] 실시양태에서, 실온 (예를 들어 약 25°C)에서 90% 상대 습도에 노출될 때 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 실질적으로 전부 (예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 약 100%)가 (예를 들어 XRPD에 의해 평가 시) 동일한 형태를 보유한다. 다른 실시양태에서, 상승된 온도 (예를 들어 약 30°C , 40°C , 50°C , 60°C 또는 75°C)에서 90% 상대 습도에 노출될 때 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 실질적으로 전부 (예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 약 100%)가 (예를 들어 XRPD에 의해 평가 시) 동일한 형태를 보유한다.

[0250] 니라파립 (-)-캄포레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 추가로 본원에 기재된 바와 같은 특징적인 안정성, 융점, FT-IR 스펙트럼, 주사 시차 열량측정 온도기록도, 중량측정 증기 수축 온도기록도 또는 XRPD 회절각 값의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있다.

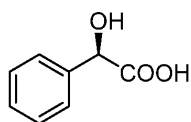
[0251] 실시양태에서, 염 내 니라파립 대 캄포르산의 몰비는 약 1:1이다.

[0252] *니라파립 만델레이트*

[0253] 또 다른 측면에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 만델레이트 염 ("니라파립 만델레이트")을 제공한다. 만델레이트 염은 만델산, α -히드록시페닐아세트산의 이온화된 형태를 포함한다. 바람직한 측면에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트의 결정질 형태를 제공한다.

[0254] 만델레이트 염은 (R)-(-)-만델레이트, (S)-(+)-만델레이트, (rac)-만델레이트, 및 그의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0255] 한 실시양태에서, 만델레이트는 (R)-(-)-만델레이트이다. (R)-(-)-만델레이트 염은 하기 구조를 갖는 (R)-(-)-만델산의 이온화된 형태를 포함한다:



[0256]

[0257] 이러한 측면에서 볼 때, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트, 예를 들어 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태를 제공한다. 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 형태 1 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트를 포함한다.

[0258] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5° , 16.4° , 17.4° , 8.6° 및/또는 17.6° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5° , 16.4° , 17.4° , 8.6° 및/또는 17.6° 의 2θ 값에서의 적어도 2개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파

립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6° 및/또는 17.6° 의 2θ 값에서의 적어도 3개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6° 및/또는 17.6° 의 2θ 값에서의 적어도 4개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0259] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태는 18.5° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.4° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5° 및 16.4° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5° , 16.4° 및 17.4° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5° , 16.4° , 17.4° 및 8.6° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5° , 16.4° , 17.4° , 8.6° 및 17.6° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0260] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 8.7° , 18.4° , 25.1° , 27.6° 및/또는 13.7° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 8.7° , 18.4° , 25.1° , 27.6° 및/또는 13.7° 의 2θ 값에서의 적어도 2개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 8.7° , 18.4° , 25.1° , 27.6° 및/또는 13.7° 의 2θ 값에서의 적어도 3개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 8.7° , 18.4° , 25.1° , 27.6° 및/또는 13.7° 의 2θ 값에서의 적어도 4개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태는 8.7° , 18.4° , 25.1° , 27.6° 및 13.7° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0261] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°, 27.6° 및/또는 13.7°의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°, 27.6° 및/또는 13.7°의 2θ 값에서의 적어도 6개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°, 27.6° 및/또는 13.7°의 2θ 값에서의 적어도 7개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°, 27.6° 및/또는 13.7°의 2θ 값에서의 적어도 8개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°, 27.6° 및/또는 13.7°의 2θ 값에서의 적어도 9개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0262] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6° 및 8.7°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7° 및 18.4°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°, 27.6°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°, 27.6° 및 13.7°의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0263] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°, 27.6°, 13.7°, 8.4°, 28.7°, 28.0°, 4.3° 및/또는 21.5°의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°, 27.6°, 13.7°, 8.4°, 28.7°, 28.0°, 4.3° 및/또는 21.5°의 2θ 값에서의 적어도 10개; 적어도 11개; 적어도 12개; 적어도 13개; 또는 적어도 14개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5°, 16.4°, 17.4°, 8.6°, 17.6°, 8.7°, 18.4°, 25.1°, 27.6°, 13.7°, 8.4°, 28.7°, 28.0°, 4.3° 및 21.5°의 2θ 값에서의

XRPD 회절각을 특징으로 한다.

- [0264] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5° , 16.4° , 17.4° , 8.6° , 17.6° , 8.7° , 18.4° , 25.1° , 27.6° , 13.7° , 8.4° , 28.7° , 28.0° , 4.3° , 21.5° , 27.3° , 14.1° , 27.7° , 12.4° 및/또는 16.1° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5° , 16.4° , 17.4° , 8.6° , 17.6° , 8.7° , 18.4° , 25.1° , 27.6° , 13.7° , 8.4° , 28.7° , 28.0° , 4.3° , 21.5° , 27.3° , 14.1° , 27.7° , 12.4° 및/또는 16.1° 의 2θ 값에서의 적어도 15개; 적어도 16개; 적어도 17개; 적어도 18개; 또는 적어도 19개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 18.5° , 16.4° , 17.4° , 8.6° , 17.6° , 8.7° , 18.4° , 25.1° , 27.6° , 13.7° , 8.4° , 28.7° , 28.0° , 4.3° , 21.5° , 27.3° , 14.1° , 27.7° , 12.4° 및 16.1° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.
- [0265] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 실질적으로 실시예 4의 표 3에 언급된 바와 같은 2θ 값 (및, 임의로, 상대 강도 값)을 갖는 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, XRPD 회절각의 위치는 표 3에 명시된 값의 $\pm 0.2000^{\circ}$ 2θ 내에 있고/거나, d-간격은 표 3에 명시된 값의 $\pm 0.20000 \text{ \AA}$ 또는 $\pm 0.10000 \text{ \AA}$ 내에 있다. 실시양태에서, 회절각의 높이 및/또는 면적은 표 3에 명시된 값의 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 내에 있다. 실시양태에서, 상대 강도는 표 3에 명시된 값의 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 내에 있다.
- [0266] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 15에 나타낸 (또는 실질적으로 나타낸 바와 같은) XRPD 패턴을 특징으로 한다.
- [0267] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 약 190°C 내지 약 200°C 의 융점을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 약 197°C 의 융점을 특징으로 한다.
- [0268] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 용융 개시 (흡열 피크)가 약 197°C 이고/거나 최소 피크가 약 201°C 인 DSC 온도기록도를 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 18에 나타낸 바와 같은 (또는 실질적으로 나타낸 바와 같은) DSC 온도기록도를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0269] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는, 예를 들어 본원에 기재된 FT-IR 방법을 사용하여 측정 시 약 3443 cm^{-1} 에서의 피크, 약 3340 cm^{-1} 에서의 피크, 약 1671 cm^{-1} 에서의 피크 및 약 1638 cm^{-1} 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 14에 제시된 바와 같은 (또는 실질적으로 제시된 바와 같은) FT-IR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0270] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 흡습성이 아닌 것을 특징으로 한다. 흡습성은 예를 들어 GVS (예를 들어 하기 실시예에 기재된 바와 같음)에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 최대 90% 상대 습도에서 (예를 들어 25°C 에서) 1 중량% 미만의 물을 흡착하는 것을 특징으로 할 수 있다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 최대 90% 상대 습도에서 (예를 들어 25°C 에서) 약 0.5 중량%의 물을 흡착하는 것을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 19에 제시된 바와 같은 (또는 실질적으로 제시된 바와 같은) DVS 온도기록도를 특징으로 한다.
- [0271] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 상승된 온도 및/또는 습도 조건 하에 안정한 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0272] 실시양태에서, 실온 (예를 들어 약 25°C)에서 90% 상대 습도에 노출될 때 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 실질적으로 전부 (예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 약 100%)가 (예를 들어 XRPD에 의해 평가 시) 동일한 형태를 유지한다. 다른 실시양태에서, 상승된 온도 (예를 들어 약 30°C , 40°C , 50°C , 60°C 또는 75°C)에서 90% 상대 습도에 노출될 때 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 실질적으로 전부 (예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 약 100%)가 (예를 들어 XRPD에 의해 평가 시) 동일한 형태를 보유한다.
- [0273] 실시양태에서, 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 18에 나타낸 (또는 실질적으로

로 나타낸 바와 같은) 구조를 특징으로 할 수 있다.

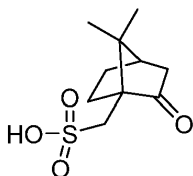
[0274] 니라파립 (R)-(-)-만델레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 추가로 특징적인 안정성, 융점, FT-IR 스펙트럼, 주사 시차 열량측정 온도기록도, 동적 주사 증기 수축 온도기록도, 단결정 X선 결정학에 의해 결정된 바와 같은 구조, 또는 본원에 기재된 바와 같은 XRPD 회절각 값의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있다.

[0275] 니라파립 캄실레이트

[0276] 또 다른 측면에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립)의 캄실레이트 염 ("니라파립 캄실레이트")을 제공한다. 캄실레이트 염은 7,7-디메틸-2-옥소비시클로[2.2.1]헵탄-1-일) 메탄술폰산의 이온화된 형태를 포함한다. 바람직한 측면에서, 본 발명은 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트를 제공한다.

[0277] 캄실레이트 염은 (1S)-(+)-캄실레이트, (1R)-(-)-캄실레이트, (rac)-캄실레이트, 및 그의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0278] 한 실시양태에서, 캄실레이트는 (1S)-(+)-캄실레이트이다. (1S)-(+)-캄실레이트 염은 하기 구조를 갖는 (1S)-(+)-7,7-디메틸-2-옥소비시클로[2.2.1]헵탄-1-일) 메탄술폰산의 이온화된 형태를 포함한다:



[0279]

[0280] 이러한 측면에서 볼 때, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트, 예를 들어 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태를 제공한다. 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 형태 1 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트를 포함한다.

[0281] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0° , 13.5° , 17.6° , 24.3° 및/또는 24.6° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 16.0° , 13.5° , 17.6° , 24.3° 및/또는 24.6° 의 2θ 값에서의 적어도 2개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0° , 13.5° , 17.6° , 24.3° 및/또는 24.6° 의 2θ 값에서의 적어도 3개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0° , 13.5° , 17.6° , 24.3° 및/또는 24.6° 의 2θ 값에서의 적어도 4개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0282] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0° 및 13.5° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0° 및 17.6° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0° , 13.5° 및 17.6° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0° , 13.5° , 17.6° 및 24.3° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0° , 13.5° , 17.6° , 24.3° 및 24.6° 의 2θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0283] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 11.1° , 16.4° , 23.7° , 16.7° 및/또는 20.3° 의 2θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 11.1° , 16.4° , 23.7° , 16.7° 및/또는 20.3° 의 2θ 값에서의 적어도 2개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 11.1° , 16.4° , 23.7° , 16.7° 및/또는 20.3°

의 2 θ 값에서의 적어도 3개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7° 및/또는 20.3° 의 2 θ 값에서의 적어도 4개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7° 및 20.3° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0284] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7° 및/또는 20.3° 의 2 θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7° 및/또는 20.3° 의 2 θ 값에서의 적어도 6개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7° 및/또는 20.3° 의 2 θ 값에서의 적어도 7개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7° 및/또는 20.3° 의 2 θ 값에서의 적어도 8개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7° 및/또는 20.3° 의 2 θ 값에서의 적어도 9개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0285] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6° 및 11.1° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1° 및 16.4° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4° 및 23.7° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7° 및 16.7° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7° 및 20.3° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0286] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7°, 20.3°, 6.7°, 25.2°, 25.0°, 25.8° 및/또는 26.8° 의 2 θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7°, 20.3°, 6.7°, 25.2°, 25.0°, 25.8° 및/또는 26.8° 의 2 θ 값에서의 적어도 10개; 적어도 11개; 적어도 12개; 적어도 13개; 또는 적어도 14개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7°, 20.3°, 6.7°, 25.2°, 25.0°, 25.8° 및 26.8° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0287] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7°, 20.3°, 6.7°, 25.2°, 25.0°, 25.8°, 26.8°, 22.8°, 9.5°, 16.9°, 14.3° 및/또는 7.7° 의 2 θ 값에서의 1개 이상 (예를 들어 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7°, 20.3°, 6.7°, 25.2°, 25.0°, 25.8°, 26.8°, 22.8°, 9.5°, 16.9°, 14.3° 및/또는 7.7° 의 2 θ 값에서의 적어도 15개; 적어도 16개; 적어도 17개; 적어도 18개; 또는 적어도 19개의 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 16.0°, 13.5°, 17.6°, 24.3°, 24.6°, 11.1°, 16.4°, 23.7°, 16.7°, 20.3°, 6.7°, 25.2°, 25.0°, 25.8°, 26.8°, 22.8°, 9.5°, 16.9°, 14.3° 및 7.7° 의 2 θ 값에서의 XRPD 회절각을 특징으로 한다.

[0288] 임의의 상기 언급된 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 6.7°, 16.4°, 23.7° 및/또는 25.2° 의 2 θ 값에서의 1개 이상의 회절각을 함유할 수 있다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 6.7°, 16.4°, 23.7° 및/또는 25.2° 의 2 θ 값에서의 적어도 2개의 회절각을 함유한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태의 XRPD 패턴은 6.7°, 16.4°, 23.7° 및/또는 25.2° 의 2 θ 값에서의 적어도 3

개의 회절각을 함유한다.

- [0289] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 16.4° 의 2θ 값에서 회절각을 함유한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 16.4° 및 23.7° 의 2θ 값에서의 회절각을 함유한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 6.7° , 16.4° 및 23.7° 의 2θ 값에서의 회절각을 함유한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 XRPD 패턴은 6.7° , 16.4° , 23.7° 및 25.2° 의 2θ 값에서의 회절각을 함유한다.
- [0290] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 실시예 4의 표 4에 실질적으로 언급된 바와 같은 2θ 값 (및 임의로 상대 강도 값)을 갖는 XRPD 회절각을 특징으로 한다. 실시양태에서, XRPD 회절각의 위치는 표 4에 명시된 값의 $\pm 0.2000^{\circ}$ 2θ 내에 있고/거나 d-간격은 표 4에 명시된 값의 ± 0.20000 Å 또는 ± 0.10000 Å 내에 있다. 실시양태에서, 회절각의 높이 및/또는 면적은 표 4에 명시된 값의 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 내에 있다. 실시양태에서, 상대 강도는 표 4에 명시된 값의 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 내에 있다.
- [0291] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 22에 나타난 (또는 실질적으로 나타난 바와 같은) XRPD 패턴을 특징으로 한다.
- [0292] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 약 235°C 내지 약 245°C 의 융점을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 약 239°C 의 융점을 특징으로 한다.
- [0293] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 용융 개시 (흡열 피크)가 약 235°C 이고/거나 최소 피크가 약 246°C 인 DSC 온도기록도를 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태는 도 24에 제시된 바와 같은 (또는 실질적으로 제시된 바와 같은) DSC 온도기록도를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0294] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 예를 들어 본원에 기재된 FT-IR 방법을 사용하여 측정 시 약 3467 cm^{-1} 에서의 피크, 약 3306 cm^{-1} 에서의 피크, 약 1724 cm^{-1} 에서의 피크, 약 1660 cm^{-1} 에서의 피크 및 약 1611 cm^{-1} 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 21에 제시된 바와 같은 (또는 실질적으로 제시된 바와 같은) FT-IR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0295] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 약간 흡습성인 것을 특징으로 한다. 흡습성은 예를 들어 GVS (예를 들어 하기 실시예에 기재된 바와 같음)에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 최대 90% 상대 습도에서 (예를 들어 25°C 에서) 2 중량% 미만의 물을 흡착하는 것을 특징으로 할 수 있다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 최대 90%의 상대 습도에서 (예를 들어 25°C 에서) 약 1.3 중량%의 물을 흡착하는 것을 특징으로 한다. 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 도 25에 제시된 바와 같은 (또는 실질적으로 제시된 바와 같은) GVS 온도기록도를 특징으로 한다.
- [0296] 실시양태에서, 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 상승된 온도 및/또는 습도 조건 하에 안정한 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0297] 실시양태에서, 실온 (예를 들어 약 25°C)에서 90% 상대 습도에 노출될 때 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 실질적으로 전부 (예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 약 100%)가 (예를 들어 XRPD에 의해 평가 시) 동일한 형태를 유지한다. 다른 실시양태에서, 상승된 온도 (예를 들어 약 30°C , 40°C , 50°C , 60°C 또는 75°C)에서 90% 상대 습도에 노출될 때 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)의 실질적으로 전부 (예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 약 100%)가 (예를 들어 XRPD에 의하여 평가될 때) 동일한 형태를 유지한다.
- [0298] 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 (결정질 형태 1)는 추가로 본원에 기재된 바와 같은 특징적인 안정성, 융점, FT-IR 스펙트럼, 주사 시차 열량측정 온도기록도, 중량측정 증기 수착 온도기록도 또는 XRPD 회절각 값의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있다.
- [0299] 용해도

- [0300] 본 발명의 니라파립 염은 특히 바람직한 용해도 특성을 비롯한, 제약 제제에 바람직한 특성을 갖는다. 이러한 측면에서 보면, 본 발명은 수성 매질에서 적어도 1 mg/mL의 용해도를 갖는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만텔레이트 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)를 제공한다.
- [0301] "수성 매질"이란 물, 및 임의로, 완충제 및/또는 pH 개질제로서 작용하는 1종 이상의 이온성 종을 포함하는 액체 매질을 의미한다. 또 다른 용매, 예를 들어 유기 용매가 매질 중에 존재하는 경우에, 이는 바람직하게는 용액의 50 부피% 미만 (예를 들어 용액의 20 부피% 미만, 15 부피% 미만, 10 부피% 미만, 5 부피% 미만 또는 1 부피% 미만)을 나타낸다. 예시적인 수성 매질은 물 및 실시예 10에 기재된 완충제 용액을 포함한다.
- [0302] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 염은 수성 매질에서 적어도 1 mg/mL의 용해도를 가지며, 여기서 수성 매질은 1 내지 7의 pH를 갖는다. 실시양태에서, 니라파립 염은 수성 매질에서 적어도 1 mg/mL의 용해도를 가지며, 여기서 수성 매질은 1 내지 5, 예를 들어 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 약 1의 pH를 갖는다. 다른 실시양태에서, 니라파립 염은 수성 매질에서 적어도 1 mg/mL의 용해도를 가지며, 여기서 수성 매질은 약 4.5 또는 약 6.8의 pH를 갖는다. 실시양태에서, 수성 매질은 7 미만의 pH를 갖는다. 실시양태에서, 수성 매질은 물로만 이루어지지는 않는다.
- [0303] 실시양태에서, 니라파립 염의 용해도는 적어도 1.2 mg/mL이다. 실시양태에서, 니라파립 염의 용해도는 적어도 1.5 mg/mL, 예를 들어 적어도 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 또는 5.0 mg/mL이다. 실시양태에서, 니라파립 염의 용해도는 적어도 7 mg/mL, 예를 들어 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 mg/mL이다. 실시양태에서, 니라파립 염의 용해도는 적어도 25 mg/mL, 예를 들어 적어도 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg/mL이다. 실시양태에서, 니라파립 염의 용해도는 적어도 125 mg/mL, 예를 들어 적어도 150, 175 또는 200 mg/mL이다.
- [0304] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트 (예를 들어 본원에 정의된 바와 같음, 예컨대 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1)는 약 6.8의 pH를 갖는 수성 매질에서 적어도 1 mg/mL (예를 들어 약 1.2 mg/mL)의 용해도를 갖는다. 실시양태에서, 니라파립 캄포레이트는 약 1의 pH를 갖는 수성 매질에서 적어도 10 mg/mL (예를 들어 적어도 15 mg/mL, 적어도 20 mg/mL, 또는 약 21 mg/mL)의 용해도를 갖는다.
- [0305] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만텔레이트 (예를 들어 본원에 정의된 바와 같음, 예컨대 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1)는 약 6.8의 pH를 갖는 수성 매질에서 적어도 5 mg/mL (예를 들어 약 7.8 mg/mL)의 용해도를 갖는다. 실시양태에서, 니라파립 만텔레이트는 물에서 적어도 10 mg/mL (예를 들어 적어도 20 mg/mL, 적어도 30 mg/mL, 적어도 40 mg/mL, 또는 약 45 mg/mL)의 용해도를 갖는다. 실시양태에서, 니라파립 만텔레이트는 약 4.5의 pH를 갖는 수성 매질에서 적어도 20 mg/mL (예를 들어 적어도 30 mg/mL, 적어도 40 mg/mL, 적어도 50 mg/mL, 또는 약 54 mg/mL)의 용해도를 갖는다. 실시양태에서, 니라파립 만텔레이트는 약 1의 pH를 갖는 수성 매질에서 적어도 50 mg/mL (예를 들어 적어도 75 mg/mL, 적어도 100 mg/mL, 적어도 125 mg/mL, 적어도 150 mg/mL 또는 약 163 mg/mL)의 용해도를 갖는다.
- [0306] 실시양태에서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트 (예를 들어 본원에 정의된 바와 같음, 예컨대 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 1)는 약 6.8의 pH를 갖는 수성 매질에서 적어도 1 mg/mL (예를 들어 적어도 1.5 mg/mL 또는 약 1.7 mg/mL)의 용해도를 갖는다. 실시양태에서, 니라파립 캄실레이트는 물에서 적어도 2.5 mg/mL (예를 들어 적어도 3.0 mg/mL, 적어도 4.0 mg/mL, 적어도 5.0 mg/mL, 또는 약 5.9 mg/mL)의 용해도를 갖는다. 실시양태에서, 니라파립 캄실레이트는 약 4.5의 pH를 갖는 수성 매질에서 적어도 3.0 mg/mL (예를 들어 적어도 4.0 mg/mL, 적어도 5.0 mg/mL, 적어도 6.0 mg/mL, 또는 약 7.1 mg/mL)의 용해도를 갖는다. 실시양태에서, 니라파립 캄실레이트는 약 1의 pH를 갖는 수성 매질에서 적어도 5.0 mg/mL (예를 들어 적어도 7.5 mg/mL, 적어도 10.0 mg/mL, 또는 약 11.5 mg/mL)의 용해도를 갖는다.
- [0307] 본원에 정의된 바와 같은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 염의 용해도를 결정하는 방법은 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 실시양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 염의 용해도를 결정하는 방법은 실시예 10에 제시된 바와 같은 방법이다.
- [0308] 제약 조성물

- [0309] 또 다른 측면에서, 본 발명은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드 (니라파립)의 캄포레이트, 만델레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염), 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0310] 실시양태에서, 제약 조성물은 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드 (니라파립) 캄포레이트 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드 (니라파립) (+)-캄포레이트 또는 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드 (니라파립) (-)-캄포레이트)를 포함한다. 실시양태에서, 제약 조성물은 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드 (니라파립) 만델레이트 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트)를 포함한다. 실시양태에서, 제약 조성물은 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드 (니라파립) 캄실레이트 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트)를 포함한다.
- [0311] 실시양태에서, 제약 조성물은 약 20-80 중량%의 상기 니라파립 염, 예컨대 예를 들어 약 45-70 중량%, 약 40-50 중량%, 약 45-55 중량%, 약 50-60 중량%, 약 55-65 중량%, 약 60-70 중량%, 약 65-75 중량%, 약 70-80 중량% 또는 약 40-60 중량%의 상기 니라파립 염을 포함한다 (여기서 중량%는 제약 조성물의 중량의 백분율로서 상기 염에 존재하는 니라파립 유리 염기의 중량에 기초함).
- [0312] 제약 조성물은 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 제약상 허용되는 부형제는 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)]에 기재된 것을 비롯한 관련 기술분야에 공지된 임의의 부형제일 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 제약 조성물은, 예를 들어 적어도 1종의 본원에 개시된 화합물을 제약상 허용되는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는, 관련 기술분야에 공지된 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다.
- [0313] 본원에 개시된 제약 조성물의 목적을 위한 예시적인 제약상 허용되는 부형제는 결합제, 붕해제, 초강력붕해제, 윤활제, 희석제, 충전제, 향미제, 활택제, 흡착제, 가용화제, 킬레이트화제, 유화제, 증점제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 흡착제, 과립화제, 보존제, 완충제, 착색제 및 감미제 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 예를 들어 저 치환 히드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 락토스, 예를 들어 락토스 1수화물을 포함한다. 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 락토스 1수화물 및 스테아르산마그네슘이다.
- [0314] 다양한 유용한 충전제 또는 희석제는 탄산칼슘 (바크로프트(Barcroft)TM, 맥그란(MagGran)TM, 밀리카רב(Millicarb)TM, 파마-카רב(Pharma-Carb)TM, 프레카רב(Precarb)TM, 스투르칼(Sturcal)TM, 비바프레스(Vivapres) CaTM), 인산칼슘, 이염기성 무수물 (엠콤프레스 안히드로스(Emcompress Anhydrous)TM, 후지칼린(Fujicalin)TM), 인산칼슘, 이염기성 2수화물 (칼스타르(Calstar)TM, 디-카포스(Di-Cafos)TM, 엠콤프레스TM), 삼염기성 인산칼슘 (트리-카포스(Tri-Cafos)TM, 트리-탭(TRI-TAB)TM), 황산칼슘 (데스타브(Destab)TM, 드라이어라이트(Drierite)TM, 스노우 화이트(Snow White)TM, 칼-탭(Cal-Tab)TM, 콤팩트롤(Compactrol)TM, 분말화 셀룰로스 (아르보셀(Arbocel)TM, 엘세마(Elcema)TM, 사나세트(Sanacet)TM), 규화 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 압축 당 (디-팍(Di-Pac)TM), 분당, 텍스트레이트 (칸덱스(Candex)TM, 엠덱스(Emdex)TM), 텍스트린 (아베덱스(Avedex)TM, 칼로렌(Caloreen)TM, 프리모그란(Primogran)^WTM), 텍스트로스 (카리덱스(Caridex)TM, 텍스트로핀(Dextrofin)TM, 탭 파인(Tab fine) D-100TM), 프룩토스 (프룩토티(Fructofin)TM, 크리스탈(Krystar)TM), 카울린 (리온(Lion)TM, 심(Sim) 90TM), 락티톨 (핀락(Finlac) DCTM, 핀락 MCXTM), 락토스 (안히드로스(Anhydrex)TM, 캡슐락(Capsulac)TM, 패스트-플로(Fast-Flo)TM, 플로우락(FlowLac)TM, 그레놀락(Granulac)TM, 인할락(Inhalac)TM, 락토헴(Lactochem)TM, 락토하이에(Lactohaie)TM, 락토프레스(Lactopress)TM, 마이크로프메(Microfme)TM, 마이크로토스(Microtose)TM, 파마토스(Pharmatose)TM, 프리스마 락(Prisma Lac)TM, 레스피토스(Respitose)TM, 사셀락(SacheLac)TM, 소르볼락(SorboLac)TM, 슈퍼-탭(Super-Tab)TM, 태블렛토스(Tablettose)TM, 윈데일(Wyndale)TM, 제파

록스(Zeparox)TM), 락토스 1수화물, 탄산마그네슘, 산화마그네슘 (맥그란 MOTM), 말토덱스트린 (씨 드라이 (C*Dry) MDTM, 리카탭(Lycatab) DSHTM, 말덱스(Maldex)TM, 마이타그란(Maitagran)TM, 말트린(Maltrin)TM, 말트린 QDTM, 파셀리(Paselli) MD 10 PHTM, 스타-드라이(Star-Dri)TM), 말토스 (아드반토스(Advantose) 100TM), 만니톨 (만노젠크(Mannogem)TM, 펄리톨(Pearlitol)TM), 미세결정질 셀룰로스 (아비셀(Avicel) PHTM, 셀렉스(Celex)TM, 셀페르(Celphere)TM, 세올루스(Ceolus) KGTM, 엠코셀(Emcocel)TM, 파마셀(Pharmacel)TM, 태블로스(Tabulose)TM, 비바푸르(Vivapur)TM), 폴리덱스트로스 (리테세(Litesse)TM), 시메티콘 (다우 코닝(Dow Corning) Q7- 2243 LVATM, 카우 코밍(Cow Coming) Q7-2587TM, 센트리 시메티콘(Sentry Simethicone)TM), 알긴산나트륨 (켈톤(Keltone)TM, 프로타날(Protanal)TM), 염화나트륨 (알버거(Alberger)TM), 소르비톨 (리포넥(Liponec) 70-NCTM, 리포닉(Liponic) 76-NCv, 메리톨(Meritol)TM, 네오소르브(Neosorb)TM, 소르비톨 인스턴트(Sorbitol Instant)TM, 소르보젠크(Sorbogem)TM), 전분 (플루피엑스(Flufiex) WTM, 인스턴트 퓨어-코트(Instant Pure-Cote)TM, 멜로제이(Melojei)TM, 메리테나 페이젤(Meritena Paygel) 55TM, 페르펙타밀(Perfectamyl) D6PHTM, 퓨어-코트(Pure-Cote)TM, 퓨어-덴트(Pure-Dent)TM, 퓨어-겔(Pure-Gel)TM, 퓨어-세트(Pure-Set)TM, 퓨리티(Purity) 21TM, 퓨리티 826TM, 태블릿 화이트(Tablet White)TM), 예비젤라틴화 전분, 수크로스, 트레할로스 및 크실리톨, 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 실시양태에서, 충전제는 락토스 1수화물을 포함한다.

[0315] 실시양태에서, 조성물은 약 5 내지 90 중량%의 충전제를 포함하며, 예를 들어 충전제는 약 10 내지 80 중량%, 약 15 내지 70 중량%, 약 20 내지 60 중량% 또는 약 25 내지 50 중량%의 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물은 약 40 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 55 중량%, 60 중량%, 65 중량%, 70 중량%, 75 중량% 또는 80 중량%의 충전제를 포함할 수 있다. 실시양태에서, 조성물은 약 25 mg 내지 약 1000 mg의 충전제를 포함하고, 예를 들어 충전제는 약 50 mg 내지 약 750 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 150 mg 내지 약 500 mg 또는 약 200 mg 내지 약 450 mg의 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물은 약 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 또는 500 mg의 충전제를 포함할 수 있다.

[0316] 다양한 유용한 윤활제는 스테아르산칼슘 (히쿠알(HyQual)TM), 글리세린 모노스테아레이트 (임위토르(Imwitor)TM 191 및 900, 케스코(Kessco) GMSTM, 450 및 600, 미바렉스(Myvaplex) 600PTM, 미바텍스(Myvatex)TM, 리타(Rita) GMSTM, 스테판(Stepan) GMSTM, 테긴(Tegin)TM, 테긴 503 및 515, 테긴 4100TM, 테긴 MTM, 유니메이트(Unimate) GMSTM), 글리세릴 베헤네이트 (콤프리톨(Compritol) 888 ATOTM), 글리세릴 팔미토스테아레이트 (프레시롤(Precirol) ATO 5TM), 수소화 피마자 오일 (캐스터왁스(Castorwax) MP 80TM, 크로두레트(Croduret)TM, 큐티나(Cutina) HRTM, 판콜(Fancol)TM, 시물솔(Simulsol) 1293TM), 수소화 식물성 오일 0 유형 I (스테로텍스(Sterotex)TM, 디나산(Dynasan) P60TM, 히드로코트(Hydrocote)TM, 리포볼(Lipovol) HS-KTM, 스테로텍스 HMTM), 마그네슘 라우릴 술페이트, 스테아르산마그네슘, 중간쇄 트리글리세리드 (카프텍스(Captex) 300TM, 라브라팍(Labrafac) CCTM, 미글리올(Miglyol) 810TM, 네오베에(Neobee) M5TM, 네사톨(Nesatol)TM, 와글리놀(Waglinol) 3/9280TM), 폴록사머 (플루로닉(Pluronic)TM, 신페로닉(Synperonic)TM), 폴리에틸렌 5 글리콜 (카르보왁스 센트리(Carbowax Sentry)TM, 리포(Lipo)TM, 리폭솔(Lipoxol)TM, 루트롤(Lutrol) ETM, 플루리올(Pluriol) ETM), 벤조산나트륨 (안티몰(Antimol)TM), 염화나트륨, 소듐 라우릴 술페이트 (엘판(Elfan) 240TM, 텍사폰(Texapon) K1 2PTM), 소듐 스테아릴 푸마레이트 (프루브(Pruv)TM), 스테아르산 (히스트렌(Hystrene)TM, 인두스트렌(industrene)TM, 코르텍시드(Kortacid) 1895TM, 프리스테렌(Pristerene)TM), 활석 (알타익(Altaic)TM, 루제낙(Luzenac)TM, 루제낙 파마(Luzenac Pharma)TM, 마그실 오스만투스(Magsil Osmanthus)TM, 0 마그실 스타(Magsil Star)TM, 수페리오레(Superiore)TM), 수크로스 스테아레이트 (수르호프 에스이 파마(Surfhope SE Pharma) D-1803 FTM) 및 스테아르산아연 (히쿠알)TM) 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 윤활제의 예는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 활석, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리

틸렌 옥시드 중합체, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 올레산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, DL-류신, 콜로이드성 실리카를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 실시양태에서, 운할제는 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0317] 실시양태에서, 조성물은 약 0.1 내지 5 중량%의 운할제를 포함하고, 예를 들어 운할제는 약 0.2 내지 2 중량%, 약 0.3 내지 1 중량%, 약 0.4 내지 0.75 중량% 또는 약 0.5 내지 0.7 중량%의 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물은 약 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량% 또는 0.8 중량%의 운할제를 포함할 수 있다. 실시양태에서, 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 10 mg의 운할제를 포함하고, 예를 들어 운할제는 약 0.01 mg 내지 0.05 mg, 0.05 mg 내지 0.1 mg, 0.1 mg 내지 0.2 mg, 0.2 mg 내지 0.25 mg, 0.25 mg 내지 0.5 mg, 0.5 mg 내지 0.75 mg, 0.7 mg 내지 0.95 mg, 0.9 mg 내지 1.15 mg, 1.1 mg 내지 1.35 mg, 1.3 mg 내지 1.5 mg, 1.5 mg 내지 1.75 mg, 1.75 mg 내지 1.95 mg, 1.9 mg 내지 2.15 mg, 2.1 mg 내지 2.35 mg, 2.3 mg 내지 2.55 mg, 2.5 mg 내지 2.75 mg, 2.7 mg 내지 3.0 mg, 2.9 mg 내지 3.15 mg, 3.1 mg 내지 3.35 mg, 3.3 mg 내지 3.5 mg, 3.5 mg 내지 3.75 mg, 3.7 mg 내지 4.0 mg, 4.0 mg 내지 4.5 mg, 4.5 mg 내지 5.0 mg, 5.0 mg 내지 5.5 mg, 5.5 mg 내지 6.0 mg, 6.0 mg 내지 6.5 mg, 6.5 mg 내지 7.0 mg, 7.0 mg 내지 7.5 mg, 7.5 mg 내지 8.0 mg, 8.0 mg 내지 8.5 mg, 8.5 mg 내지 9.0 mg, 9.0 mg 내지 9.5 mg, 또는 9.5 mg 내지 10.0 mg의 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물은 약 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.7 mg, 0.9 mg, 1.1 mg, 1.3 mg, 1.5 mg, 1.7 mg, 1.9 mg, 2. mg, 2.3 mg, 2.5 mg, 2.75 mg, 3.0 mg, 3.1 mg, 3.3 mg, 3.5 mg, 3.7 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg 또는 10.0 mg의 운할제를 포함할 수 있다.

[0318] 다양한 유용한 붕해제는 알긴산 (프로탁시드(Protacid)TM, 사티알긴(Satialgine) H8TM), 인산칼슘, 삼염기성 (트리-탭(TRI-TAB)TM), 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 (ECG 505TM), 카르복시메틸셀룰로스 소듐 (아쿠셀(Akucell)TM, 핀픽스(Finnfix)TM, 님셀 틸로스(Nymcel Tylose) CBTM), 콜로이드성 이산화규소 (에어로실TM, 캡-오-실(Cab-O-Sil)TM, 바커(Wacker) HDKTM), 크로스카르멜로스 소듐 (Ac-Di-Sol)TM, 파마셀(Pharmacel) XLTM, 프리멜로스(Primellose)TM, 솔루탭(Solutab)TM, 비바솔(Vivasol)TM), 크로스포비돈 (콜리슨(Collison) CLTM, 콜리슨 CL-MTM, 폴리플라스돈(Polyplasdone) XLTM), 도큐세이트 소듐, 구아 검 (메이프로돌(Meyprodor)TM, 메이프로폼(Meyprofm)TM, 메이프로구아(Meyproguar)TM), 저치환 히드록시프로필 셀룰로스, 마그네슘 규산알루미늄 (마그나바이트(Magnabite)TM, 노이실린TM, 팜솔브(Pharmsorb)TM, 비검(Veegum)TM), 메틸셀룰로스 (메토셀(Methocel)TM, 메톨로스(Metolose)TM), 미세결정질 셀룰로스 (아비셀(Avicel) PHTM, 세오이우스(Ceoius) KGTM, 엠코엘(Emcoel)TM, 에티스피어스(Ethispheres)TM, 피브로셀(Fibrocel)TM, 파마셀(Pharmacel)TM, 비바푸르(Vivapur)TM, 포비돈 (콜리슨(Collison)TM, 플라스돈(Plasdone)TM) 알긴산나트륨 (켈코솔(Kelcosol)TM, 케톤(Ketone)TM, 프로타날(Protanal)TM), 소듐 전분 글리콜레이트, 폴라크틸린 칼륨 (엠퍼라이트 IRP88TM), 규화 미세결정질 셀룰로스 (프로스토브(ProSotv)TM), 전분 (아이텍스(Aytex) PTM, 플루프텍스(Fluftex) WTM, 멜로젤(Melojel)TM, 메리테나(Meritena)TM, 페이젤(Paygel) 55TM, 퍼펙타밀(Perfectamyl) D6PHTM, 퓨어-바인드(Pure-Bind)TM, 퓨어-코트(Pure-Cote)TM, 퓨어-덴트(Pure-Dent)TM, 퓨리티(Purity) 21TM, 퓨리티 826TM, 태블릿 화이트(Tablet White)TM) 또는 예비젤라틴화 전분 (리카탭(Lycatab) PGSTM, 메리젤(Merigel)TM, 네셔널(National) 78-1551TM, 파마-젤(Pharma-Gel)TM, 프레젤(Prejel)TM, 세피스탭(Sepistab) ST 200TM, 스프레스(Spress) B820TM, 스타치(Starch) 1500 GTM, 타블리츠(Tablitiz)TM, 유니퓨어(Unipure) LDTM), 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 실시양태에서, 조성물은 약 0 내지 약 10 중량%의 붕해제를 포함한다.

[0319] 다양한 유용한 활택제는 삼염기성 인산칼슘 (트리-탭TM), 규산칼슘, 분말화 셀룰로스 (사나셀(Sanacel)TM, 솔카-플로에(Solka-Floe)TM), 콜로이드성 이산화규소 (에어로실(Aerosil)TM, 캡-오-실 M-5PTM, 바커 HDKTM), 규산마그네슘, 마그네슘 트리실리케이트, 전분 (멜로젤TM, 메리테나TM, 페이젤 55TM, 퍼펙타밀 D6PHTM, 퓨어-바인드TM, 퓨어-코트TM, 퓨어-덴트TM, 퓨어-젤TM, 퓨어-세트TM, 퓨리티 21TM, 퓨리티 826TM, 태블릿 화이트TM) 및 활석 (루제낙 파

마TM, 마그실 오스만투스TM, 마그실 스타TM, 수페리오레TM), 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 실시양태에서, 조성물은 약 0 내지 약 15 중량%의 활택제를 포함한다.

[0320] 제약상 허용되는 계면활성제는 제약 투여 형태에 사용하는 데 적합한 비-이온성 및 이온성 계면활성제 둘 다를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이온성 계면활성제는 음이온성, 양이온성 또는 쌍극이온성 계면활성제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 다양한 유용한 계면활성제는 소듐 라우릴 술페이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 모노올레에이트, 모노라우레이트, 모노팔미테이트, 모노스테아레이트 또는 또 다른 에스테르, 소듐 디옥틸술포숙시네이트, 레시틴, 스테아르산 알콜, 세토스테아릴 알콜, 콜레스테롤, 폴리옥시에틸렌 리신 오일, 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드, 폴록사머, 또는 임의의 다른 상업적으로 입수가 가능한 공동-가공된 계면활성제 예컨대 세피트랩(SEPITRAP)® 80 또는 세피트랩® 4000 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 실시양태에서, 조성물은 약 0 내지 약 5 중량%의 계면활성제를 포함한다.

[0321] 실시양태에서, 본 개시내용의 고체 제약 조성물은 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염), 희석제 및 윤활제를 포함한다. 실시양태에서, 고체 제약 조성물은 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 결정질 염), 락토스 1 수화물 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0322] 실시양태에서, 본 개시내용의 고체 제약 조성물은 (조성물의 중량 기준으로) 약 20-60%의 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립) 염, 약 20-80% 희석제 및 약 0.1-5% 윤활제를 포함한다. 실시양태에서, 제약 조성물은 (조성물의 중량 기준으로) 약 40-60%의 니라파립 염, 약 40-70%의 희석제 (예를 들어 락토스 1수화물) 및 약 0.2-2%의 윤활제 (예를 들어 스테아르산마그네슘)를 포함한다.

[0323] 제약 조성물은, 예를 들어 목적하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 다양한 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로구체를 사용하여, 그 안의 활성 성분의 느린 방출, 연장 방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 또한 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 예를 들어 장용 코팅을 사용하여, 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로 위장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 포매 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스가 있다. 활성 성분은 또한 적절한 경우에 관련 기술분야에 널리 공지된 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다 (예를 들어 문헌 [Remington's] 참조). 본원에 개시된 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 따라 지속 전달을 위해 제제화될 수 있다. 이러한 제제의 예는 미국 특허 3,119,742; 3,492,397; 3,538,214; 4,060,598; 및 4,173,626에서 찾아볼 수 있다.

[0324] 합성

[0325] 본 개시내용의 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립) 염은, 예를 들어 니라파립 유리 염기로부터, 예를 들어 적절한 산의 존재 하에 니라파립 유리 염기를 슬러리화함으로써 제조될 수 있다.

[0326] 본 개시내용의 니라파립 염은 결정질 형태로 제조될 수 있다. 다양한 기술을 이용하여 염을 결정질 형태로 수득할 수 있다. 이들 기술은, 예를 들어 용매 증발, 냉각, 및/또는 1종 이상의 역용매 (예를 들어 TBME)의 첨가에 의한, 용매 시스템으로부터의 제조를 포함한다. 이들 기술은 또한 염을, 예를 들어 그의 용점에 가깝거나 그를 지나게 가열한 다음, 냉각시키는 것을 포함할 수 있다. 용액 중에서의 결정화는 시딩 하에 또는 시딩 없이 수행될 수 있다. 본원에 개시된 니라파립의 결정질 염을 제조하는 데 사용하기 위한 예시적인 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 에탄올, 에틸 아세테이트, 메탄올, THF 및 그의 혼합물을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 결정질 염은 유기 용매, 예컨대 메탄올로부터의 재결정화에 의해 수득될 수 있다.

[0327] 결정질 염을 비롯한 본 개시내용의 니라파립 염을 제조하는 방법은 하기 실시예에 예시된다.

[0328] 본 개시내용의 니라파립 염 및 그의 결정질 형태의 제조를 위한 대안적 방법은 통상의 기술자에게 있어서 그들의 통상의 일반적 지식 및 본 출원의 교시에 기초하여 명백할 것이다. 예를 들어, 통상의 기술자는 본 개시내용의 니라파립 염의 무정형 형태가 예를 들어 적절한 염의 용액을 분무 건조시킴으로써 수득될 수 있음을 인지할 것이다.

[0329] 의학적 적응증

[0330] 본원에 기재된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드 (니라파립) 염 및 제약 조성물은 요법, 특히 대상체에서의 PARP-1 및 PARP-2 매개 상태의 치유적 치료에 유용하다. PARP-1 및 PARP-2 매개 상태

를 치료하는 방법은 WO 2018/005818에 기재되어 있다.

- [0331] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 니라파립 염은 상이한 형태의 니라파립 (예를 들어 결정질 니라파립 토실레이트 1수화물)의 투여와 비교하여 개선된 치료 이익을 제공할 수 있다. 실시양태에서, 개선된 치료 이익은 상이한 형태의 니라파립으로 인해 관찰되는 원치 않는 부작용의 발생률 및/또는 중증도의 변화 (예를 들어 감소)일 수 있다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증, 백혈구감소증, 심계항진, 오심, 변비, 구토, 복통/팽만, 점막염/구내염, 설사, 소화불량, 구강 건조, 피로/무력증, 식욕 감소, 요로 감염, AST/ALT 상승, 근육통, 요통, 관절통, 두통, 어지럼증, 소화불량, 불면증, 불안, 비인두염, 호흡곤란, 기침, 발진 또는 고혈압이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 혈액 부작용 (예를 들어 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증, 또는 백혈구감소증)이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 비-혈액 부작용이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 심혈관 효과 (예를 들어, 심계항진)이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 위장 장애 (예를 들어 오심, 변비, 구토, 복통/팽만, 점막염/구내염, 설사, 소화불량 또는 구강 건조)이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 피로 또는 무력증이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 대사 또는 영양 장애 (예를 들어 식욕 감소)이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 감염 또는 침입 (예를 들어, 요로 감염)이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 AST/ALT의 상승이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 근골격 또는 결합 조직 장애 (예를 들어, 근육통, 요통, 또는 관절통)이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 신경계 장애 (두통, 어지럼증 또는 미각장애)이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 정신 장애 (예를 들어 불면증 또는 불안)이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 호흡기, 흉부 또는 종격 장애 (예를 들어 비인두염, 호흡곤란 또는 기침)이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 피부 또는 피하 조직 장애 (예를 들어 발진)이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 혈관 장애 (예를 들어 고혈압)이다.
- [0332] 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 골수이형성 증후군/급성 골수성 백혈병이다. 실시양태에서, 원치 않는 부작용은 골수 억제이다.
- [0333] 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 대상체는 척추동물, 예컨대 포유동물을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 포유동물은 인간 환자이다.
- [0334] 한 측면에서, 본 개시내용은 요법에 사용하기 위한 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염)을 제공한다. 또한, 의약의 제조에서의 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염)의 용도가 제공된다.
- [0335] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 유효량의 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염)을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암, 졸중, 자가면역 당뇨병, 신경계 질환, 염증성 질환, 대사 질환 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 또한, 암, 졸중, 자가면역 당뇨병, 신경계 질환, 염증성 질환, 대사 질환 또는 심혈관 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염)이 제공된다. 추가로, 암, 졸중, 자가면역 당뇨병, 신경계 질환, 염증성 질환, 대사 질환 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염)의 용도가 제공된다.
- [0336] 추가 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 유효량의 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염)을 투여하는, 대상체에서 PARP-1 및/또는 PARP-2 매개 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 또한, PARP-1 및/또는 PARP-2 매개 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염)이 제공된다. 추가로, PARP-1 및/또는 PARP-2 매개 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염)의 용도가 제공된다.
- [0337] 종양 상태 (암)
- [0338] PARP 억제제는 BRCA1 및 BRCA2 등 기존의 DNA 복구 결함을 갖는 종양에 대한 단독요법으로서, 및 DNA 손상을 유도하는 항암제와 함께 투여될 경우 조합 요법으로서 활성을 나타내어 왔다. 난소암 치료에 있어서의 여러 진보에도 불구하고, 대부분의 환자는 결국 재발하고, 추가의 치료에 대한 후속 반응은 종종 지속시간이 제한적이다. 배선 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 갖는 여성은 고등급 장액성 난소암 (HGSOC) 발병 위험이 높으며, 그의 종양은 PARP 억제제를 사용하는 치료에 특히 감수성인 것으로 보인다. 또한, 공개된 과학 문헌은 배선 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 갖지 않는 백금 감수성 HGSOC 환자가 또한 PARP 억제제로의 치료로부터 임상 이익을 경험할

수 있음을 나타낸다. PARP 억제제는 DNA 복구를 차단하기 때문에, BRCA 돌연변이를 갖는 암 세포와 관련하여 PARP 억제는 합성 치사를 유도한다. 이러한 이유로, BRCA 유전자에 배선 돌연변이를 갖는 환자는 PARP 억제제를 사용한 치료 후에 현저한 임상 이익을 나타낸다.

[0339] 한 실시양태에서, 치료할 상태는 암, 특히 DNA 복구 결함, 예컨대 *BRCA1* 및/또는 *BRCA2* 돌연변이와 연관된 암이다.

[0340] 실시양태에서, 암은 재발성 암이다.

[0341] 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 자궁경부암, 상피성 난소암, 난관암, 원발성 복막암, 자궁내막암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 식도암, 두경부암, 위암, 방광암, 폐암 (예를 들어 선암종, NSCLC 및 SCLC), 골암 (예를 들어 골육종), 결장암, 직장암, 갑상선암, 뇌 및 중추 신경계암, 교모세포종, 신경모세포종, 신경내분비 암, 막대모양암, 각화극세포종, 표피양 암종, 정상피종, 흑색종, 육종 (예를 들어 지방육종), 방광암, 간암 (예를 들어 간세포성 암종), 신장암 (예를 들어 신세포 암종), 골수성 장애 (예를 들어 AML, CML, 골수이형성 증후군 및 전골수구성 백혈병), 및 림프성 장애 (예를 들어 백혈병, 다발성 골수종, 외투 세포 림프종, ALL, CLL, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종)이고, 이는 본원에 기재된 화합물 및 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0342] 암은 두경부암, 유방암 (예를 들어 전이성 유방암), 전립선암 (예를 들어 전이성 전립선암), 고환암, 난소암, 자궁내막암, 결장암, 직장암, 폐암 (예를 들어 비소세포 폐암), 방광암, 췌장암 (예를 들어 전이성 췌장암), 뇌 및 중추 신경계암 (예를 들어 원발성 악성 뇌 종양), 신경내분비암, 막대모양암, 부인암, 복막암, 피부암, 갑상선암, 식도암, 자궁경부암, 위암, 간암, 위암, 신세포암, 담도암, 혈액암, 골암 및 혈액암으로부터 선택될 수 있다.

[0343] 실시양태에서, 암은 결장직장 암종, 대장 결장 암종, 두경부 암종, 정상피종, 육종, 폐 암종, 폐 선암종, 방광 암종, 바렛 선암종, 신암종, 표피양 암종, 및 간암종으로부터 선택된다. 실시양태에서, 암은 교모세포종, 성상 세포종, 흑색종 (예를 들어 전이성 흑색종), 중피종, 골수종, 각화극세포종, 신경모세포종, 조직구성 림프종, 및 림프구성 백혈병으로부터 선택된다. 실시양태에서, 암은 진행성-단계 고형 종양일 수 있는 고형 종양 (예를 들어 악성 고형 종양)이다.

[0344] 실시양태에서, 암은 예를 들어 난소암, 난관(들)의 암으로부터 선택된 부인암, 복막암 및 유방암이다. 일부 실시양태에서, 부인암은 HRD 및/또는 *BRCA1/2* 돌연변이(들)와 연관된다. 일부 실시양태에서, 부인암은 백금 감수성이다. 다른 실시양태에서, 부인암은 백금 감수성이 아니다. 실시양태에서, 부인암은 이전에 백금-기반 요법에 반응하였지만 (예를 들어 부분적으로 또는 완전히), 그 이래로 백금-기반 요법에 대한 내성이 발생한 암이다.

[0345] 실시양태에서, 암은 난소암 (예를 들어 상피성 난소암), 난관(들)의 암, 또는 복막암 (예를 들어 원발성 복막암)이다. 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다.

[0346] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 상피성 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 난관암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 상피성 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 난관암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0347] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대한 완전 반응 또는 부분 반응 후 재발성 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대한 완전 반응 또는 부분 반응 후 재발성 상피성 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대한 완전 반응 또는 부분 반응 후 재발성 난관암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대한 완전 반응 또는 부분 반응 후 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0348] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 백금-기반 화학요법에 대한 완전 반응 또는 부분 반응 후, 재발성 난소암, 재발성 상피성 난소암, 재발성 난관암 및/또는 재발성 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료하며, 여기서 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 후 8주 내에 치료를 시작한다. 예를 들어, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 7주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 그의 가장

최근 백금-함유 요법 약 6주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 6주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 5주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 4주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 3주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 2주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 1주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다.

[0349] 실시양태에서, 방법은 양성 HRD 상태를 나타내는 대상체에서 암을 치료한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 *BRCA1* 및/또는 *BRCA2*의 돌연변이의 부재를 추가 특징으로 한다. 양성 HRD 상태는 환자 샘플에서 지표 염색체 이상 영역의 수를 정량화함으로써 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체로부터의 종양 샘플은 양성 HRD 상태를 갖는다.

[0350] 다른 실시양태에서, 방법은 HRD의 부재를 나타내는 대상체, 예를 들어 백금-감수성 재발성 난소암을 갖는 대상체에서 암을 치료한다. HRD의 부재는 염색체 이상 (3개의 중복 카테고리: 이형접합성 상실, 대립유전자 불균형 (예를 들어 텔로머 대립유전자 불균형), 또는 대규모 전이 중 적어도 하나에 속할 수 있는 염색체 DNA에서의 검출가능한 변이)의 결여를 특징으로 할 수 있다.

[0351] 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 DNA 복구 경로에 관여하는 적어도 1종의 유전자에서의 결핍과 연관된 암을 치료한다. 염기 절제 복구 (BER), 직접 복구 (DR), 이중 가닥 절단 (DSB) 복구, 상동 재조합 복구 (HRR), 미스 매치 복구 (MMR), 뉴클레오티드 절제 복구 (NER) 및 비-상동 말단 연결 (NHEJ) 복구를 비롯한, DNA 복구에 대한 다양한 경로가 존재하며, 이들 경로의 파괴는 암의 발생 및/또는 성장으로 이어질 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Kelley et al., *Future Oncol.*, 10(7):1215-1237, 2014]을 참조한다.

[0352] DNA 복구 경로에 관여하는 예시적인 유전자는 표 A에 기재되어 있다.

[0353] 표 A. DNA 복구 유전자

유전자 명칭	유전자 기호
복제 인자 C (활성인자 1) 2, 40kDa	<i>RFC2</i>
차이니스 햄스터 세포에서의 X선 복구 보완 결함성 복구 6 (Ku 자가항원, 70kDa)	<i>XRCC6</i>
폴리머라제 (DNA 지정), 텔타 2, 조절 서브유닛 50kDa	<i>POLD2</i>
증식성 세포 핵 항원	<i>PCNA</i>
복제 단백질 A1, 70kDa	<i>RPA1</i>
복제 단백질 A2, 32kDa	<i>RPA2</i>
절제 복구 교차-보완 설치류 복구 결함, 상보군 3 (색소성 건피증 B군 보완)	<i>ERCC3</i>
우라실-DNA 글리코실라제	<i>UNG</i>
절제 복구 교차-보완 설치류 복구 결함, 상보군 5 (색소성 건피증, 상보군 G (코케인 증후군))	<i>ERCC5</i>
mutL 상동체 1, 결장암, 비폴립증 유형 2 (이. 콜라이/(<i>E. coli</i>))	<i>MLH1</i>
리가제 I, DNA, ATP-의존성	<i>LIG1</i>
mutS 상동체 6 (이. 콜라이)	<i>MSH6</i>
폴리머라제 (DNA-지정), 텔타 4	<i>POLD4</i>
복제 인자 C (활성인자 1) 5, 36.5kDa	<i>RFC5</i>
손상-특이적 DNA 결합 단백질 2, 48kDa /// LIM 호메오박스 3	<i>DDB2</i> /// <i>LHX3</i>
폴리머라제 (DNA 지정), 텔타 1, 촉매 서브유닛 125kDa	<i>POLD1</i>
판코니 빈혈, 상보군 G	<i>FANCG</i>
폴리머라제 (DNA 지정), 베타	<i>POLB</i>
차이니스 햄스터 세포에서의 X선 복구 보완 결함성 복구 1	<i>XRCC1</i>

[0354]

유전자 명칭	유전자 기호
N-메틸푸린-DNA 글리코실라제	<i>MPG</i>
절제 복구 교차-보완 설치류 복구 결함, 상보군 1 (중첩 안티센스 서열 포함)	<i>ERCC1</i>
티민-DNA 글리코실라제	<i>TDG</i>
판코니 빈혈, 상보군 A /// 판코니 빈혈, 상보군 A	<i>FANCA</i>
복제 인자 C (활성인자 1) 4, 37kDa	<i>RFC4</i>
복제 인자 C (활성인자 1) 3, 38kDa	<i>RFC3</i>
APEX 뉴클레아제 (아푸린산/아피리미딘산 엔도뉴클레아제) 2	<i>APEX2</i>
RAD1 상동체 (<i>에스. 폼베</i> (<i>S. pombe</i>))	<i>RAD1</i>
유방암 1, 조기 발병	<i>BRCA1</i>
엑소뉴클레아제 1	<i>EXO1</i>
플랩 구조-특이적 엔도뉴클레아제 1	<i>FEN1</i>
mutL 상동체 3 (<i>이. 콜라이</i>)	<i>MLH3</i>
O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제	<i>MGMT</i>
RAD51 상동체 (RecA 상동체, <i>이. 콜라이</i>) (<i>에스. 세레비시아에</i> (<i>S. cerevisiae</i>))	<i>RAD51</i>
차이니스 햄스터 세포에서의 X선 복구 보완 결함성 복구 4	<i>XRCC4</i>
RecQ 단백질-유사 (DNA 헬리카제 Q1-유사)	<i>RECQL</i>
절제 복구 교차-보완 설치류 복구 결함, 상보군 8	<i>ERCC8</i>
판코니 빈혈, 상보군 C	<i>FANCC</i>
8-옥소구아닌 DNA 글리코실라제	<i>OGG1</i>
MRE11 감수분열 재조합 11 상동체 A (<i>에스. 세레비시아에</i>)	<i>MRE11A</i>
RAD52 상동체 (<i>에스. 세레비시아에</i>)	<i>RAD52</i>
베르너 증후군	<i>WRN</i>
색소성 건피증, 상보군 A	<i>XPA</i>
블룸 증후군	<i>BLM</i>
mutS 상동체 3 (<i>이. 콜라이</i>)	<i>MSH3</i>
폴리머라제 (DNA 지정), 엡실론 2 (p53 서브유닛)	<i>POLE2</i>
RAD51 상동체 C (<i>에스. 세레비시아에</i>)	<i>RAD51C</i>

[0355]

유전자 명칭	유전자 기호
리가제 IV, DNA, ATP-의존성	<i>LIG4</i>
절제 복구 교차-보완 설치류 복구 결함, 상보군 6	<i>ERCC6</i>
리가제 III, DNA, ATP-의존성	<i>LIG3</i>
RAD17 상동체 (<i>예스. 풀베</i>)	<i>RAD17</i>
차이니스 햄스터 세포에서의 X선 복구 보완 결함성 복구 2	<i>XRCC2</i>
mutY 상동체 (<i>이. 콜라이</i>)	<i>MUTYH</i>
복제 인자 C (활성인자 1) 1, 145kDa /// 복제 인자 C (활성인자 1) 1, 145kDa	<i>RFC1</i>
유방암 2, 조기 발병	<i>BRCA2</i>
RAD50 상동체 (<i>예스. 세레비지아에</i>)	<i>RAD50</i>
손상-특이적 DNA 결함 단백질 1, 127kDa	<i>DDB1</i>
차이니스 햄스터 세포에서의 X선 복구 보완 결함성 복구 5 (이중-가닥-파괴 재연결; Ku 자가항원, 80kDa)	<i>XRCC5</i>
폴리 (ADP-리보스) 폴리머라제 패밀리, 구성원 1	<i>PARP1</i>
폴리머라제 (DNA 지정), 앵실론 3 (p17 서브유닛)	<i>POLE3</i>
색소성 건피증, 상보군 C	<i>XPC</i>
mutS 상동체 2, 결함성, 비폴립증 유형 1 (<i>이. 콜라이</i>)	<i>MSH2</i>
복제 단백질 A3, 14kDa	<i>RPA3</i>
메틸-CpG 결함 도메인 단백질 4	<i>MBD4</i>
nth 엔도뉴클레아제 III-유사 1 (<i>이. 콜라이</i>)	<i>NTHL1</i>
PMS2 감수분열 분리후 증가 2 (<i>예스. 세레비지아에</i>) /// PMS2-C 말단-유사	<i>PMS2</i> /// <i>PMS2CL</i>
우라실-DNA 글리코실라제 2	<i>UNG2</i>
APEX 뉴클레아제 (다관능성 DNA 복구 효소) 1	<i>APEX1</i>
절제 복구 교차-보완 설치류 복구 결함, 상보군 4	<i>ERCC4</i>
RecQ 단백질-유사 5	<i>RECQL5</i>
mutS 상동체 5 (<i>이. 콜라이</i>)	<i>MSH5</i>
폴리머라제 (DNA-지정), 델타 3, 보조 서브유닛	<i>POLD3</i>
절제 복구 교차-보완 설치류 복구 결함, 상보군 2 (색소성 건피증 D)	<i>ERCC2</i>

[0356]

유전자 명칭	유전자 기호
RecQ 단백질-유사 4	<i>RECQL4</i>
PMS1 감수분열 분리후 증가 1 (<i>엑스 세레비지아에</i>)	<i>PMS1</i>
아연 핑거 단백질 276 상동체 (마우스)	<i>ZFP276</i>
폴리머라제 (DNA 지정), 앵실론	<i>POLE</i>
차이니스 햄스터 세포에서의 X선 복구 보완 결함성 복구 3	<i>XRCC3</i>
니브린	<i>NBN</i>
단일-가닥 선택적 일관능성 우라실 DNA 글리코실라제	<i>SMUG1</i>
판코니 빈혈, 상보군 F	<i>FANCF</i>
nei 엔도뉴클레아제 VIII-유사 1 (<i>이. 콜라이</i>)	<i>NEIL1</i>
판코니 빈혈, 상보군 E	<i>FANCE</i>
돌연변이된 모세혈관확장성 운동실조	<i>ATM</i>
ATM 및 RAD3-관련	<i>ATR</i>
BRCA1 연관 단백질-1 (유비퀴틴 카르복시-말단 히드롤라제) 유전자	<i>BAP1</i>
BRCA1 연관 RING 도메인 1 (RING-유형 E3 유비퀴틴 트랜스퍼라제) 유전자	<i>BARD1</i>
BRCA1 상호작용 단백질 C-말단 헬리카제 1 유전자	<i>BRIP1</i>
BRCA2 유전자의 파트너 및 로컬라이저	<i>PALB2</i>
RAD51 파라로그 B	<i>RAD51B</i>
RAD51 파라로그 D	<i>RAD51D</i>
RAD54 유사	<i>RAD54L</i>

[0357]

[0358]

실시양태에서, 방법은 BRCA1 및 BRCA2에서 배선 돌연변이의 부재를 나타내는 대상체에서 암을 치료한다. 일부 실시양태에서, 방법은 BRCA1 및 BRCA2에서 배선 돌연변이의 부재를 나타내는 백금-감수성 종양을 갖는 대상체에서 암을 치료한다.

[0359]

한 측면에서, 본 발명은 표 A에 열거된 적어도 1종의 유전자에서의 결핍을 갖는 암 환자를 확인하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 특색으로 한다.

[0360]

실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 상동 재조합 복구 (HRR) 경로에 관여하는 적어도 1종의 유전자에서의 결핍과 연관된 암을 치료한다. 실시양태에서, 결핍은 비-BRCA 결핍이다. 실시양태에서, 결핍은 *RFC2*, *XRCC6*, *POLD2*, *PCNA*, *RPA1*, *RPA2*, *ERCC3*, *UNG*, *ERCC5*, *MLH1*, *LIG1*, *MSH6*, *POLD4*, *RFC5*, *DDB2* /// *LHX3*, *POLD1*, *FANCG*, *POLB*, *XRCC1*, *MPG*, *ERCC1*, *TDG*, *FANCA*, *RFC4*, *RFC3*, *APEX2*, *RAD1*, *EXO1*, *FEN1*, *MLH3*, *MGMT*, *RAD51*, *XRCC4*, *RECQL*, *ERCC8*, *FANCC*, *OGG1*, *MRE11A*, *RAD52*, *WRN*, *XPA*, *BLM*, *MSH3*, *POLE2*, *RAD51C*, *LIG4*, *ERCC6*, *LIG3*, *RAD17*, *XRCC2*, *MUTYH*, *RFC1*, *RAD50*, *DDB1*, *XRCC5*, *PARP1*, *POLE3*, *XPC*, *MSH2*, *RPA3*, *MBD4*, *NTHL1*, *PMS2* /// *PMS2CL*, *UNG2*, *APEX1*, *ERCC4*, *RECQL5*, *MSH5*, *POLD3*, *ERCC2*, *RECQL4*, *PMS1*, *ZFP276*, *POLE*, *XRCC3*, *NBN*, *SMUG1*, *FANCF*, *NEIL1*, *FANCE*, *ATM*, *ATR*, *BAP1*, *BARD1*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로 이루어진 군으로부터 선택된 2종 이상, 3종 이상, 4종 이상, 5종 이상, 6종 이상, 7종 이상, 8종 이상, 9종 이상, 10종 이상, 11종 이상, 12종 이상, 13종 이상, 14종 이상, 15종 이상, 16종 이상, 17종 이상, 18종 이상, 19종 이상, 20종 이상, 21종 이상, 22종 이상, 23종 이상, 24종 이상, 25종 이상, 26종 이상, 27종 이상, 28종 이상, 29종 이상 또는 30종 이상의 유전자에 존재한다.

[0361]

실시양태에서, 표 B에 열거된 16종의 유전자 중 적어도 1종으로 인해 HRR 결핍을 갖는 암 환자는 본원에 기재된 방법으로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0362] 표 B. 비-*BRCA1/2* HRR 경로 유전자

HRR 경로 유전자		
<i>ATM</i>	<i>MRE11A</i>	<i>RAD51C</i>
<i>ATR</i>	<i>NBN</i>	<i>RAD51D</i>
<i>BAP1</i>	<i>PALB2</i>	<i>RAD52</i>
<i>BARD1</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAD54L</i>
<i>BLM</i>	<i>RAD51B</i>	<i>XRCC2</i>
<i>BRIP1</i>		

[0363]

[0364] 실시양태에서, HRR 경로에 관여하는 유전자에서의 결핍은 사전-명시된 유전자 패널을 사용하여 확인된다. 실시양태에서, 사전-명시된 유전자 패널은 표 A 또는 표 B에 열거된 유전자, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 실시양태에서, 사전-명시된 유전자 패널은 *ATM*, *ATR*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L*, 및 *XRCC2*, 및 그의 임의의 조합 중 적어도 1종, 및 *BRCA1* 및 *BRCA2* 중 적어도 1종을 포함한다. 실시양태에서, 사전-명시된 유전자 패널은 *ATM*, *ATR*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L*, 및 *XRCC2*의 각각; 및 *BRCA1* 및 *BRCA2* 중 적어도 1종을 포함한다. 실시양태에서, 사전-명시된 유전자 패널은 *ATM*, *ATR*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L*, *XRCC2*, *BRCA1*, 및 *BRCA2*를 포함한다.

[0365]

실시양태에서, 방법은 단일-요법 치료이다. 다른 실시양태에서, 방법은 조합 요법 치료이다.

[0366]

실시양태에서, 방법은 니라파립의 캄포레이트, 만텔레이트 또는 캄실레이트 염 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염)의 투여가, DNA 손상을 유도하는 제2 요법과 조합되는 조합 요법 치료이다. 실시양태에서, 제2 요법은 방사선감작 (이온화 방사선의 투여) 및/또는 화학감작 (1종 이상의 DNA 손상 작용제의 투여)을 포함한다. DNA 손상 작용제는, 예를 들어, DNA 메틸화제 (예컨대, 다카르바진 또는 테모졸로미드), 토포이소머라제 I 억제제 (예컨대, 예를 들어 캄프토테신, 토포테칸 또는 이리노테칸), 및 세포독성제 (예컨대, 예를 들어 백금-기반 약물, 예컨대 시스플라틴 또는 카르보플라틴)로부터 선택될 수 있다. 니라파립 염의 투여는 제2 요법을 사용한 치료 전에, 치료 동안 및/또는 치료 후에 실시될 수 있다. 이러한 조합 치료를 위한 요법은 임상의에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0367]

비-종양학적 상태

[0368]

실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 신경계 또는 신경변성 질환, 염증성 질환, 대사 질환, 및 심혈관 질환 또는 상태로부터 선택되는 대상체의 상태를 치료하는 데 사용된다. 이러한 질환의 예는 문헌 [Curtin *et al.* (*Mol Aspects Med.* (2013) 34(6):1217-1256)]에 기재되어 있다.

[0369]

한 실시양태에서, 방법은 졸중을 앓았거나 앓을 위험이 있는 대상체를 치료한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 외상성 뇌 손상을 앓고 있는 대상체를 치료한다. 추가 실시양태에서, 방법은 자가면역 당뇨병을 앓거나 또는 앓을 위험이 있는 대상체를 치료한다.

[0370]

실시양태에서, 신경변성 질환은 파킨슨병이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 천식 또는 다발성 경화증이다. 실시양태에서, 심혈관 질환 또는 상태는 심근경색, 순환성 쇼크, 다발외상 또는 급성 호흡 곤란 증후군이다.

[0371]

투여 및 투여량

[0372]

본원에 기재된 바와 같은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 염은 경구, 흡입, 비경구 (예를 들어 정맥내, 복강내, 근육내 또는 피하), 국소, 직장 또는 비강내 투여를 위한 제약 조성물로서 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여에 적합한 형태로 제제화될 수 있다. 이러한 투여 방식 및 적절한 제약 조성물을 제조하는 방법은, 예를 들어 문헌 [Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care (1st ed., American Society of 15 Health-System Pharmacists 2007)]에 기재되어 있다.

[0373]

실시양태에서, 니라파립에 대한 예시적인 투여 요법은 1일 1회 경구로 취해지는 1개 이상의 100 mg 용량 (예를 들어 200 mg의 총 1일 용량에 상응하는 2개의 용량 또는 300 mg의 총 1일 용량에 상응하는 3개의 용량)이다. 환자는 매일 대략 동일한 시간에 그의 용량을 복용하도록 권장될 수 있다. 취침시간 투여는 오심을 관리하기 위한 잠재적 방법일 수 있다.

- [0374] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 또는 2000 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 295 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 또는 370 mg 내지 400 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27.5 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 또는 100 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다.
- [0375] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 약 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 약 5 mg 내지 7.5 mg, 7 mg 내지 9.5 mg, 9 mg 내지 11.5 mg, 11 mg 내지 13.5 mg, 13 mg 내지 15.5 mg, 15 mg 내지 17.5 mg, 17 mg 내지 19.5 mg, 19 mg 내지 21.5 mg, 21 mg 내지 23.5 mg, 23 mg 내지 25.5 mg, 25 mg 내지 27.5 mg, 27 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 35 mg, 35 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 65 mg, 65 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 또는 95 mg 내지 100 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다.
- [0376] 바람직한 실시양태에서, 니라파립 염은 경구 투여를 위해, 예를 들어 고체 형태로 제제화된다.
- [0377] 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 조성물, 보다 바람직하게는 고체 경구 투여 형태, 예컨대 예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 과립 또는 사체이다. 경구 조성물은 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 여기서 단위 투여들 중 하나 이상이 함께 대상체에게 투여하기 위한 유효량을 제공한다.
- [0378] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태 (예를 들어 캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 활성 성분은 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 제약 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐 내의 충전제, 및 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 제조될 수 있다. 예로서, 제약 조성물이 캡슐 형태로 제공되는 경우에, 조성물은 캡슐을 충전하는 데 사용되는 분말 블렌드를 생성하기 위해 조합되는 1종 이상의 성분을 포함할 수 있다. 분말 블렌드는, 예를 들어, 젤라틴 캡슐, 예컨대 사이즈 0 젤라틴 캡슐에 충전될 수 있다. 이러한 경우에, 용어 "제약 조성물"은 일반적으로 캡슐의 내용물, 즉 분말 블렌드를 지칭하는 것으로 이해해야 한다.
- [0379] 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형됨으로써 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들어, 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 가교 소듐 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성제, 및/또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는, 불활성 액상 희석제로 습윤화시킨 분말화 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에

서 성형시켜 제조될 수 있다. 정제 및 다른 고체 투여 형태, 예컨대 당의정, 캡슐, 환제 및 과립은 임의로 스코어링되거나, 또는 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다.

[0380] 실시양태에서, 치료 유효량의 니라파립을 대상체에게 투여하기 위한 고체 투여 형태는 니라파립 염을 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 포함한다 (염 내의 니라파립 유리 염기 등가물의 중량에 기초함). 실시양태에서, 고체 투여 형태는 약 25 mg 내지 약 750 mg의 니라파립 염, 예를 들어 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 60 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 75 mg 내지 약 300 mg을 포함한다 (염 내의 니라파립 유리 염기 등가물의 중량에 기초함). 다른 실시양태에서, 고체 투여 형태는 약 50 내지 약 300 mg의 니라파립 염을 포함한다 (염 내의 니라파립 유리 염기 등가물의 중량에 기초함). 실시양태에서, 고체 투여 형태는 약 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg 또는 350 mg의 니라파립 염을 포함한다 (염 내 니라파립 유리 염기 등가물의 중량에 기초함). 실시양태에서, 치료 유효량의 니라파립을 대상체에게 투여하기 위한 고체 투여 형태는 니라파립 염을 약 100 mg 초과와 양으로 포함한다 (염 내 니라파립 유리 염기 등가물의 중량에 기초함). 실시양태에서, 고체 투여 형태는 약 120 mg, 140 mg, 160 mg, 180 mg, 200 mg, 220 mg, 240 mg, 260 mg 또는 280 mg 초과와 니라파립 염을 포함한다 (염 내의 니라파립 유리 염기 등가물의 중량에 기초함).

[0381] 실시양태에서, 고체 투여 형태는 1, 2 또는 3개의 단위 투여량으로 제공된다. 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태는, 본원에 기재된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 치료 유효량의 니라파립을 제공하도록 1일 1, 2 또는 3회 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 고체 투여 형태는 1일 1회 투여되는 단일 단위 투여량으로서 제공되며, 즉 이는 치료상 유효한 1일 니라파립 양 (예컨대 예를 들어 니라파립 유리 염기 약 300 mg에 상응하는 염의 양)을 제공한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 고체 투여 형태는 함께 또는 개별적으로 투여되는 2개의 단위 투여량으로서 제공되며, 즉 이들은 그들 간에 치료상 유효한 1일 니라파립 양 (예컨대 예를 들어 단위 투여량당 약 150 mg)을 제공한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 고체 투여 형태는 함께 또는 개별적으로 투여되는 3개의 단위 투여량으로서 제공되며, 즉 이들은 그들 간에 치료상 유효한 1일 니라파립 양 (예컨대 예를 들어 단위 투여량당 약 100 mg)을 제공한다.

[0382] 협측 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

[0383] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 비-경구 수단에 의해, 예컨대 국소 적용, 경피 적용, 주사 등에 의해 투여된다. 관련된 실시양태에서, 제약 조성물은 주사, 주입 또는 이식 (예를 들어, 정맥내, 근육내, 동맥내, 피하 등)에 의해 비경구로 투여된다. 각각의 경우에, 니라파립 염의 특성을 이용하기 위해 제약 조성물을 고체 형태로 보관 및/또는 사용하는 것이 바람직하다.

[0384] 제약 조성물은 통상적인 카테터삽입 기술 또는 주입을 사용하는 것을 포함한, 비경구 투여를 위한 주사가 가능한 제제의 제조에 적합할 수 있다. 주사를 위한 제제는 보존제가 첨가된 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중-용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액 또는 에멀전 등의 형태를 취할 수 있고, 제제화 작용제, 예컨대 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원-무함유물과의 재구성을 위한 분말 형태일 수 있다.

[0385] 제약 조성물은 멸균 주사가 가능한 제제의 제조에 적합할 수 있다. 이들 제제는, 예를 들어 박테리아-보류 필터를 통한 여과에 의하거나, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사가 가능한 매질 중에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이러한 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분을 비경구로 허용되는 액체 비히클 중에 용해 또는 현탁시킨다. 예시적인 비히클 및 용매는 물, 적절한 양의 염산, 수산화나트륨 또는 적합한 완충제의 첨가에 의해 적합한 pH로 조정된 물, 1,3-부탄디올, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 보존제, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트를 함유할 수 있다. 용해도를 개선시키기 위해, 용해 증진제 또는 가용화제가 첨가될 수 있거나, 또는 용매는 10-60% w/w의 프로필렌 글리콜 등을 함유할 수 있다.

[0386] 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말을 함유할 수 있다. 이러한 제약 조성물은 항산화제; 완충제; 정박테리아제; 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질; 현탁화제; 증점제; 보존제 등을 함유할 수 있다.

[0387] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리

세올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴 등의 코팅 물질의 사용, 분산액의 경우에는 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 성분의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 화합물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이것은 불량한 수용해도를 갖는 결정질 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이때, 활성 성분의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 또한 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 활성 성분의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 또한, 주사가능한 제약 형태의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써 이루어질 수 있다.

[0388] 제어 방출 비경구 조성물은 수성 현탁액, 마이크로구체, 마이크로캡슐, 자성 마이크로구체, 오일 용액, 오일 현탁액, 에멀전의 형태일 수 있거나, 또는 활성 성분이 생체적합성 담체(들), 리포솜, 나노입자, 이식물 또는 주입 장치에 혼입될 수 있다. 마이크로구체 및/또는 마이크로캡슐의 제조에 사용하기 위한 물질은 생분해성/생체침식성 중합체 예컨대 폴리락틴, 폴리-(이소부틸 시아노아크릴레이트), 폴리 (2-히드록시에틸-L-글루타민) 및 폴리 (락트산)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제어 방출 비경구 제제를 제제화할 때 사용될 수 있는 생체적합성 담체는 탄수화물, 예컨대 덱스트란, 단백질, 예컨대 알부민, 지단백질 또는 항체를 포함한다. 이식물에 사용하기 위한 물질은 비-생분해성 (예를 들어 폴리디메틸실록산), 또는 생분해성 (예컨대, 예를 들어 폴리(카프로락톤), 폴리(락트산), 폴리(글리콜산) 또는 폴리(오르토 에스테르))일 수 있다.

[0389] 국소 투여를 위해, 니라파립 염은 연고 또는 크림으로서 제제화될 수 있다. 니라파립 염은 또한, 예를 들어 통상적인 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유하는 직장 조성물, 예컨대 좌제 또는 정제 관장제로 제제화될 수 있다.

[0390] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 니라파립 염은 편리하게는 환자에 의해 스퀴징되거나 또는 펌핑되는 펌프 스프레이 용기로부터의 용액 또는 현탁액의 형태로, 또는 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하는 가압 용기 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제공물로서 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투약량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공하는 것에 의해 결정될 수 있다. 가압 용기 또는 네블라이저는 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지 (예를 들어, 젤라틴으로부터 제조됨)는 니라파립 염 및 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화될 수 있다.

[0391] 다른 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 투여 형태 또는 제약 조성물을 제공한다.

[0392] 다른 측면에서, 본 발명은 사용에 대한 지침서와 함께 밀봉된 용기 내에 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물의 다중 단위 용량을 포함하는 제조 물품 (예를 들어 키트)을 제공한다. 실시양태에서, 제조 물품은 인덕션 실(induction seal), 건조제 또는 그의 조합을 추가로 포함한다.

[0393] 조합 요법

[0394] 본원에 기재된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 염의 결정질 형태는 단독요법으로서 또는 1종 이상의 추가의 치료제의 투여 또는 요법 라인과의 조합 요법에서 유용할 수 있다.

[0395] 예를 들어, 본원에 기재된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 염의 결정질 형태는 수술, 방사선요법, 화학요법, 면역요법, 항혈관신생제 또는 항염증제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0396] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 염의 결정질 형태가 1종 이상의 상이한 치료제 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)와 조합되어 투여되는 경우에, 니라파립 염의 결정질 형태의 투여는 1종 이상의 상이한 치료제의 투여와 순차적으로 일어날 수 있다. 예를 들어, 니라파립 염의 결정질 형태의 투여는 1종 이상의 상이한 치료제의 투여 전에 일어난다. 실시양태에서, 니라파립 염의 결정질 형태의 투여는 1종 이상의 상이한 치료제의 투여 후에 일어난다. 다른 실시양태에서, 니라파립 염의 결정질 형태의 투여는 1종 이상의 상이한 치료제의 투여와 동시에 일어난다.

[0397] 실시양태에서, 본원에 기재된 니라파립 염의 결정질 형태는 1종 이상의 면역 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 하기 중 임의의 것을 억제할 수 있는 작용제이다: PD-1 (예를 들어 항-PD-1, 항-PD-L1, 또는 항-PD-L2 요법을 통한 억제), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAG (예를 들어 LAG-3),

CEACAM (예를 들어 CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GALS, 아테노신, TGFR (예를 들어 TGFR 베타), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO, 또는 CSF-1R. 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0398] 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제이다. 실시양태에서, PD-1 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체, 항체 접합체, 또는 그의 항원-결합 단편), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 실시양태에서, PD-1 억제제는 PD-1 결합체 (예를 들어 항체, 항체 접합체, 또는 그의 항원-결합 단편)이다. 실시양태에서, PD-1 결합체는 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 실시양태에서, PD-1 결합체는 TSR-042, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙, PDR-001, 티슬렐리주맙 (BGB-A317), 세미플리맙 (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, 캄렐리주맙 (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CS1001, Sym-021, SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, 게놀루주맙 (CBT-501), FAZ-053, CK-301, AK 104, 또는 GLS-010이다. 실시양태에서, PD-1 억제제는 PD-L1 또는 PD-L2 결합체 예컨대 두르발루맙 아테졸리주맙, 아벨루맙, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, CK-301, 또는 PD-L1 밀라몰레쿨 또는 그의 유도체이다. 실시양태에서, 항-PD-1 작용제는 펌브롤리주맙이다. 실시양태에서, 항-PD-1 작용제는 니볼루맙이다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014/179664, WO 2018/085468, 또는 WO 2018/129559에 개시된 바와 같다. 추가 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014/179664, WO 2018/085468, 또는 WO 2018/129559에 개시된 방법에 따라 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 작용제는 TSR-042이다.

[0399] 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 TIM-3 억제제이다. 실시양태에서, TIM-3 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 실시양태에서, TIM-3 억제제는 TIM-3 결합체 (예를 들어 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편)이다. 실시양태에서, TIM-3 결합체는 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 실시양태에서, TIM-3 항체 작용제는 MBG453, LY3321367, Sym023, TSR-022 또는 그의 유도체이다. 일부 실시양태에서, TIM-3 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2016/161270, WO 2018/085469, 또는 WO 2018/129553에 개시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, TIM-3 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2016/161270, WO 2018/085469, 또는 WO 2018/129553에 개시된 바와 같이 투여된다. 일부 실시양태에서, TIM-3 항체 작용제는 TSR-022이다.

[0400] 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 LAG-3 억제제이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 소분자이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 LAG-3 결합체이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 IMP321, 텔라틀리맙 (BMS-986016), BI 754111, GSK2831781 (IMP-731), 노파르티스 LAG525 (IMP701), REGN3767, MK-4280, MGD-013, GSK-2831781, FS-118, XmAb22841, INCAGN-2385, FS-18, ENUM-006, AVA-017, AM-0003, 아박타(Avacta) PD-L1/LAG-3 이중특이적 아파머, 아이온크투라(iOnctura) 항-LAG-3 항체, 아르쿠스(Arcus) 항-LAG-3 항체, 또는 Sym022, 또는 TSR-033이다. 일부 실시양태에서, LAG-3 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 WO2016/126858 또는 국제 특허 출원 번호 PCT/US18/30027에 개시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, LAG-3 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 WO2016/126858 또는 국제 특허 출원 번호 PCT/US18/30027에 개시된 바와 같이 투여된다. 실시양태에서, LAG-3 항체 작용제는 TSR-033이다.

[0401] 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 PD-1 억제제 (예를 들어 TSR-042, 펌브롤리주맙 또는 니볼루맙)와 조합되어 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 TIM-3 억제제 (예를 들어 TSR-022)와 조합되어 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 LAG-3 억제제 (예를 들어 TSR-033)와 조합되어 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 PD-1 억제제 (예를 들어 TSR-042, 펌브롤리주맙 또는 니볼루맙) 및 TIM-3 억제제 (예를 들어 TSR-022)와 조합되어 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 PD-1 억제제 (예를 들어 TSR-042, 펌브롤리주맙 또는 니볼루맙) 및 LAG-3 억제제 (예를 들어 TSR-033)와 조합되어 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 TIM-3 억제제 (예를 들어 TSR-022) 및 LAG-3 억제제 (예를 들어 TSR-033)와 조합되어 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 PD-1 억제제 (예를 들어 TSR-042, 펌브롤리주맙 또는 니볼루맙), TIM-3 억제제 (예를 들어 TSR-022) 및 LAG-3 억제제 (예를 들어 TSR-033)와 조합되어 투여된다.

- [0402] 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 1종 이상의 화학요법제와 조합되어 투여된다.
- [0403] 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 백금-기반 화학요법제 (예를 들어 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 및 사트라플라틴 중 1종 이상) 와 조합되어 투여된다.
- [0404] 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나제, bcr, 비칼루타미드, 블레오마이신, 부세렐린, 부술판, 캄포테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 콜키신, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에네스트롤, 디에틸stil베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에스트라디올, 에스트람누스틴, 에토포시드, 엑세메스탄, 필그라스티م, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 잼시타빈, 게니스테인, 고세렐린, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 이리노테칸, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토피린, 메스나, 메토크세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 노코다졸, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 랄티트렉세드, 리톡시맵, 스트렙토조신, 수라민, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토스테론, 티오구아닌, 티오테파, 티타노센 디클로라이드, 토포테칸, 트라스투주맵, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 또는 비노렐빈인 화학요법제와 조합되어 투여된다.
- [0405] 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 조절 T 세포 (Treg) 억제제, 대식세포 억제제, 항원 특이적 면역 반응 인핸서 작용제, 항원 특이적 면역 반응 인핸서 작용제, 항혈관신생제, 화학요법제 또는 그의 조합인 제2 작용제와 조합되어 투여된다. 실시양태에서, 제2 작용제는 국제 출원 번호 PCT/US18/33437 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 임의의 제2 작용제이다.
- [0406] 실시양태에서, 대식세포 억제성 작용제는 대식세포 동원 억제제 (예를 들어 항-CCL2/CCR2 작용제, 항-IL6 작용제, 항-M-CSFR 작용제, 및 그의 조합), M2 대식세포 항생존제, M1 대식세포 증진제, M2에서 M1로의 분극화 작용제, 대식세포 활성화 억제 작용제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 대식세포 동원 억제제는 트라벡테딘, RS102895, PF-04136309, CNT0888, MLN1202, 실톡시맵, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4 (LY3022855), 에막투주맵, AMG820, 펙시다르티닙, 리니파닙, OSI-930, CEP-32496, PLX7846, BLZ945, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, M2 대식세포 항생존제는 MMP 억제제, 클로드로네이트, 졸레드론산, 디클로로메틸렌 비스포스포네이트, 트라벡테딘, 다사티닙, 레티노산, 약독화 박테리아 (예를 들어 *시겔라 플렉스네리*(*Shigella flexneri*), *살모넬라 티피뮤리움*(*Salmonella typhimurium*), *리스테리아 모노시토크스*(*Listeria monocytogens*), *클라미디아 프시타시*(*Chlamydia psittaci*), *레지오넬라 뉴모필라*(*Legionella pneumophila*)), 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, M1 대식세포 증진제 또는 M2에서 M1로의 분극화 작용제는 항-CD40 작용제, 항-IL-10R 작용제, CD47 길항제 (예를 들어 Hu5F9-G4, CC-90002, 및 CD47-Fc 융합 단백질 TTI-621), 폴리(Poly)I:C, LPS, 모노스포포릴 A, 이미퀴모드, R-848, CpG-ODN, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T α 1, 이브루티닙, EF-022 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 대식세포 활성화 억제제는 STAT3 억제제, STAT6 억제제, 또는 항종양 약물 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다 (예를 들어 대식세포 활성화 억제제는 WP1066, 수니티닙, 소라페닙, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, 레플루노미드, TMC-264, 히스티딘-풍부 당단백질 (HRG), 구리 킬레이트 (CuNG), 5,6-디메틸크산테논-4-아세트산 (MDXAA), 바디메잔 (ASA404), 시스플라틴, 실리비닌, 양성자 펌프 억제제 판토프라졸 (PPZ), 또는 CNI-1493, 또는 그의 조합임). 실시양태에서, 대식세포 억제 작용제는 항-IL-1 α 작용제 (예를 들어 크실로닉스)이다.
- [0407] 실시양태에서, 조절 T 세포 (Treg) 억제제는 Treg 제거제, Treg 이동 억제 작용제, Treg 기능 억제 작용제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, Treg 제거제는 시클로포스파미드, 파클리탁셀, 이마티닙, 수니티닙, 소라페닙, 다사티닙, 테모졸로미드, 다클리주맵, 데니류킨 디프티톡스 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, Treg 이동 억제 작용제는 AMD3100, 모가몰리주맵, 카수아리닌, 푸코이단 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, Treg 기능 억제 작용제는 항-CTLA4 작용제 (예를 들어 이필리무맵, 트레멜리무맵), 항-OX40 작용제, 항-GITR 작용제, 아데노신 수용체 길항제 (예를 들어 카페인, 테오필린, 테오브로민, 및 8-페닐크산틴), P60, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0408] 실시양태에서, 항원 특이적 면역 반응 인핸서 작용제는 항-PD-1 작용제, 항-PD-L1 작용제, GITR (글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질) 자극제, 항-CTLA4 작용제, 항-TIM-3 작용제, 항-LAG-3 작용제, 항-IDO 작용제, 종양 항원 제시를 증진시키는 작용제 (예를 들어 개인맞춤형 암 백신, 자가 항원 제시 세포, 자가 수지상 세포, 인공 항원 제시 세포), 케모카인 신호전달 작용제, 항-VEGF 작용제, 시토카인 신호 자극제, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0409] 실시양태에서, GITR 자극제는 DTA-1, mGITRL, pGITRL 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 항-CTLA4 작용제는 이필리무맙, 트레멜리무맙 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 케모카인 신호전달 작용제는 CXCL16, CXCR6 케모카인 수용체 (CD186) 효능제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 베바시주맙, 파조파닙, 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 포나티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 반데타닙, 라무시루맙, 렌바티닙, 지브-아폴리베르셉트 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 시토카인 신호 자극제는 인터류킨 또는 인터페론이다. 실시양태에서, 인터류킨은 IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 인터페론은 IFN 알파이다.
- [0410] 실시양태에서, 항원 특이적 면역 반응 인핸서 작용제는 플라보노이드 (예를 들어 플라보노이드 글리코시드), 리도카인, 라모트리진, 술파메톡사졸, 페니토인, 카르바마제핀, 술파메톡사졸, 페니토인, 알로푸리놀, 파라세타몰, 페피바카인, p-페닐렌디아민, 시프로플록사신 및 목시플록사신으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0411] 실시양태에서, 항혈관신생제는 TNP-470, 혈소판 인자 4, 트롬보스폰딘-1, 메탈로프로테아제의 조직 억제제 (TIMP1 및 TIMP2), 프로락틴, 안지오스타틴, 엔도스타틴, bFGF 가용성 수용체, 형질전환 성장 인자 베타, 인터페론 알파, 가용성 KDR 및 FLT-1 수용체, 태반 프로리페린-관련 단백질 및 그의 조합이다. 실시양태에서, 항혈관신생제는 혈관신생촉진 인자의 생산을 감소시키거나, 혈관신생촉진 인자와 혈관신생촉진 수용체 사이의 상호작용을 억제하거나, 혈관신생촉진의 기능을 억제하거나, 혈관신생촉진 인자 수용체의 기능을 억제하거나, 혈관의 파괴에 의해 혈류를 감소시키거나, 혈관 발아를 억제하거나 또는 이들의 임의의 조합이다. 실시양태에서, 항혈관신생제는 소형 유기 또는 무기 분자; 사카린; 올리고사카라이드; 폴리사카라이드; 탄수화물; 펩티드; 단백질; 펩티드 유사체; 펩티드 유도체; 지질; 항체; 항체 단편, 펩티드모방체; 핵산; 핵산 유사체; 핵산 유도체; 생물학적 물질로 제조된 추출물; 천연 발생 또는 합성 조성물; 금속; 독소; 또는 그의 임의의 조합이다. 실시양태에서, 항혈관신생제는 베바시주맙, 이트라코나졸, 카르복시아미도트리아졸, TNP-470, 푸마길린, CM101, IL-12, 혈소판 인자-4, 수라민, SU5416, 트롬보스폰딘, 혈관신생억제 스테로이드, 헤파린, 연골-유래 혈관신생 억제 인자, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 2-메톡시에스트라디올, 테코갈란, 테트라티오몰리브데이트, 트롬보스폰딘, 탈리도미드, 프로락틴, $\alpha V\beta 3$ 억제제, 레날리도미드, 리노미드, 라무시루맙, 타퀴니모드, 라니비주맙, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 에베롤리무스, 메탈로프로테아제의 조직 억제제 (TIMP1 및 TIMP2), bFGF 가용성 수용체, 형질전환 성장 인자 베타, 인터페론 알파, 가용성 KDR 및 FLT-1 수용체, 태반 프로리페린-관련 단백질, 파조파닙, 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 포나티닙, 카보잔티닙, 레고라페닙, 반데타닙, 렌바티닙, 세막사닙, SU6668, 바탈라닙, 티보자닙, 세디라닙, 프로타민, 헤파린, 스테로이드, 아스코르브산 에테르, 황산화 폴리사카라이드 DS 4152, 푸마길린, AGM 12470, 네오바스타트, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, 쿠르쿠민, 3,3'-디인돌릴메탄 (DIM), 레스베라트롤, 3,5-비스(2,4-디플루오로벤질리덴)-4-피페리돈 (DiFiD) 및 에피갈로카테킨-3-갈레이트 (EGCG), 호노키올, OMP-21M18, 나비식시주맙 (OMP-305B83), Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0412] 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 DLL4/Notch 신호전달 경로를 억제한다.
- [0413] 일부 실시양태에서, DLL4/Notch 신호전달 경로를 억제하는 혈관신생 억제제는 감마-세크레타제 억제제 (GSI), siRNA, 또는 Notch 수용체 또는 리간드에 대한 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, 쿠르쿠민, 3,3'-디인돌릴메탄 (DIM), 레스베라트롤, 3,5-비스(2,4-디플루오로벤질리덴)-4-피페리돈 (DiFiD) 및 에피갈로카테킨-3-갈레이트 (EGCG), 호노키올, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0414] 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)/혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 경로를 억제한다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 Akt 억제제, 칼시뉴린 자동억제 펩티드, ET-18-OCH₃, Go 6983, NG-니트로-L-아르기닌 메틸 에스테르, p21-활성화 키나제 억제제, cPLA2 α 억제제, PI-103, PP2, SB 203580, U0126, VEGFR 티로신 키나제 억제제 V, VEGFR2 키나제 억제제 VI, VEGFR2 키나제 억제제 III, ZM 336372 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0415] 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 VEGF 패밀리 단백질 및/또는 VEGFR 패밀리 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, VEGF 패밀리 단백질은 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (태반 성장 인자), VEGF-E (Orf-VEGF), 트리메레수루스 플라보비리디스 svVEGF, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 베바시주맙, 라니비주맙, OPT-302, ziv-아플리베르셉트 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1, 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 파조파닙, 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 포나티닙, 카보잔티닙, 레고라페닙, 반데타닙, 렌바티닙, 세막사닙, SU6668, 바탈라닙, 티보자닙, 세디라닙, 또는 그의 임의의 조합이다.
- [0416] 본원에 일반적으로 기재된 하기 비제한적인 실시예는 본 발명을 추가로 예시하기 위해 제공된다.
- [0417] **본 발명의 예시적인 측면 및 실시양태**
- [0418] 본 발명의 예시적인 측면 및 실시양태는 본원에 기재되며 항목 1-125를 포함한다.
- [0419] 항목 1. 니라파립 캄포레이트, 니라파립 만델레이트 및 니라파립 캄실레이트로부터 선택되는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 염.
- [0420] 항목 2. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄포레이트.
- [0421] 항목 3. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트.
- [0422] 항목 4. 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트.
- [0423] 항목 5. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0424] 항목 6. 항목 5에 있어서, 16.2, 17.5, 20.0, 13.4 및/또는 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 XRPD 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0425] 항목 7. 항목 5 또는 항목 6에 있어서, 16.2, 17.5, 20.0, 13.4 및/또는 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0426] 항목 8. 항목 5 내지 7 중 어느 한 항목에 있어서, 16.2, 17.5, 20.0, 13.4 및/또는 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0427] 항목 9. 항목 5 내지 8 중 어느 한 항목에 있어서, 16.2, 17.5, 20.0, 13.4 및/또는 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0428] 항목 10. 항목 5 내지 9 중 어느 한 항목에 있어서, 16.2, 17.5, 20.0, 13.4 및 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0429] 항목 11. 항목 5 내지 10 중 어느 한 항목에 있어서, 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및/또는 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 XRPD 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0430] 항목 12. 항목 5 내지 11 중 어느 한 항목에 있어서, 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및/또는 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 2개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0431] 항목 13. 항목 5 내지 12 중 어느 한 항목에 있어서, 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및/또는 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 3개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0432] 항목 14. 항목 5 내지 13 중 어느 한 항목에 있어서, 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및/또는 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 4개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0433] 항목 15. 항목 5 내지 14 중 어느 한 항목에 있어서, 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0434] 항목 16. 항목 5 내지 15 중 어느 한 항목에 있어서, 16.2, 17.5, 20.0, 13.4, 15.2, 20.4, 21.6, 24.0, 11.7 및 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0435] 항목 17. 항목 5 내지 16 중 어느 한 항목에 있어서, 14.8, 18.0, 22.8, 및/또는 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어

도 1개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0436] 항목 18. 항목 5 내지 17 중 어느 한 항목에 있어서, 14.8, 18.0, 22.8, 및/또는 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0437] 항목 19. 항목 5 내지 18 중 어느 한 항목에 있어서, 14.8, 18.0, 22.8, 및/또는 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0438] 항목 20. 항목 5 내지 19 중 어느 한 항목에 있어서, 14.8, 18.0, 22.8, 및 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0439] 항목 21. 항목 5 내지 20 중 어느 한 항목에 있어서, 16.2, 17.5, 20.0, 13.4, 15.2, 20.4, 21.6, 24.0, 11.7, 18.0, 22.8, 18.9, 14.5, 14.1, 14.8, 27.6, 26.9, 6.5, 22.3 및/또는 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0440] 항목 22. 항목 5 내지 21 중 어느 한 항목에 있어서, 하기 표에 따른 2θ 값 ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 및 임의로 또한 상대 강도를 갖는 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1:

위치 [2θ]	상대 강도 [%]
6.5	15.9
11.7	28.9
13.4	51.5
14.1	21.1
14.5	23.1
14.8	20.6
15.2	48.6
16.2	100
17.5	91.3
18.0	26.6
18.9	25.4
20.0	59.9
20.4	41.2
21.6	35.0
22.3	15.8
22.8	26.0
24.0	30.3
24.5	13.6
26.9	17.4
27.6	17.9

[0441]

[0442] 항목 23. 항목 5 내지 22 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 하는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0443] 항목 24. 항목 5 내지 23 중 어느 한 항목에 있어서, 약 260°C 내지 약 270°C 의 용점을 특징으로 하는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0444] 항목 25. 항목 5 내지 24 중 어느 한 항목에 있어서, 약 264°C 의 용점을 특징으로 하는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0445] 항목 26. 항목 5 내지 25 중 어느 한 항목에 있어서, 용융의 개시 (흡열 피크)가 약 264°C 이고/거나 최소 피크가 약 268°C 인 DSC 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0446] 항목 27. 항목 5 내지 26 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0447] 항목 28. 항목 5 내지 27 중 어느 한 항목에 있어서, 약 3359 cm^{-1} , 약 1693 cm^{-1} 및 약 1649 cm^{-1} 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 특징으로 하는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0448] 항목 29. 항목 5 내지 28 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 2에 나타난 바와 같은 적외선 스펙트럼을

특징으로 하는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

- [0449] 항목 30. 항목 5 내지 29 중 어느 한 항목에 있어서, 약 25℃에서 최대 약 90%의 상대 습도에서 약 0.3 중량% 이하의 물을 흡착하는 것을 특징으로 하는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0450] 항목 31. 항목 5 내지 30 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 GVS 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0451] 항목 32. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트.
- [0452] 항목 33. 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트.
- [0453] 항목 34. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0454] 항목 35. 항목 34에 있어서, 20.3, 17.4, 16.2, 15.1 및/또는 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0455] 항목 36. 항목 34 또는 항목 35에 있어서, 20.3, 17.4, 16.2, 15.1 및/또는 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0456] 항목 37. 항목 34 내지 36 중 어느 한 항목에 있어서, 20.3, 17.4, 16.2, 15.1 및/또는 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0457] 항목 38. 항목 34 내지 37 중 어느 한 항목에 있어서, 20.3, 17.4, 16.2, 15.1 및/또는 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0458] 항목 39. 항목 34 내지 38 중 어느 한 항목에 있어서, 20.3, 17.4, 16.2, 15.1 및 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0459] 항목 40. 항목 34 내지 39 중 어느 한 항목에 있어서, 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및/또는 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0460] 항목 41. 항목 34 내지 40 중 어느 한 항목에 있어서, 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및/또는 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0461] 항목 42. 항목 34 내지 41 중 어느 한 항목에 있어서, 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및/또는 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0462] 항목 43. 항목 34 내지 42 중 어느 한 항목에 있어서, 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및/또는 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0463] 항목 44. 항목 34 내지 43 중 어느 한 항목에 있어서, 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0464] 항목 45. 항목 34 내지 44 중 어느 한 항목에 있어서, 20.3, 17.4, 16.2, 15.1, 20.2, 24.4, 19.9, 11.6, 22.3 및 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0465] 항목 46. 항목 34 내지 45 중 어느 한 항목에 있어서, $16.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0466] 항목 47. 항목 34 내지 46 중 어느 한 항목에 있어서, $21.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0467] 항목 48. 항목 34 내지 47 중 어느 한 항목에 있어서, 16.0 및 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.
- [0468] 항목 49. 항목 34 내지 48 중 어느 한 항목에 있어서, 20.3, 17.4, 16.2, 15.1, 20.2, 24.4, 19.9, 11.6, 22.3, 22.2, 13.4, 16.0, 26.9, 6.5, 23.9, 18.9, 14.5, 14.0, 21.9 및/또는 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 1개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0469] 항목 50. 항목 34 내지 49 중 어느 한 항목에 있어서, 하기 표에 따른 2θ 값 ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 및 임의로 또한 상대 강도를 갖는 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1:

위치 [2θ]	상대 강도 [%]
6.5	16.7
11.6	22.6
13.4	19.2
14.0	11.2
14.5	12.8
15.1	48.2
16.0	17.4
16.2	48.7
17.4	61.0
18.9	15.3
19.9	29.8
20.2	34.9
20.3	100
21.5	10.9
21.9	11.0
22.2	19.8
22.3	20.3
23.9	15.9
24.4	31.3
26.9	17.0

[0470]

[0471] 항목 51. 항목 34 내지 50 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 하는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0472] 항목 52. 항목 34 내지 51 중 어느 한 항목에 있어서, 약 220°C 내지 약 230°C 의 용점을 특징으로 하는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0473] 항목 53. 항목 34 내지 52 중 어느 한 항목에 있어서, 약 226°C 의 용점을 특징으로 하는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0474] 항목 54. 항목 34 내지 53 중 어느 한 항목에 있어서, 용융 개시 (흡열 피크)가 약 226°C 이고/거나 최소 피크가 약 230°C 인 DSC 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0475] 항목 55. 항목 34 내지 54 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 11에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0476] 항목 56. 항목 34 내지 55 중 어느 한 항목에 있어서, 약 3367 cm^{-1} , 약 1693 cm^{-1} 및 약 1648 cm^{-1} 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 특징으로 하는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0477] 항목 57. 항목 34 내지 56 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 적외선 스펙트럼을 특징으로 하는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0478] 항목 58. 항목 34 내지 57 중 어느 한 항목에 있어서, 약 25°C 에서 최대 약 90%의 상대 습도에서 약 1 중량% 미만의 물을 흡착하는 것을 특징으로 하는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0479] 항목 59. 항목 34 내지 58 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 12에 제시된 바와 같은 GVS 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 결정질 형태 1.

[0480] 항목 60. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 만델레이트.

[0481] 항목 61. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트.

[0482] 항목 62. 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트.

[0483] 항목 63. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (R)-(-)-만델레이트의 결정

질 형태 1.

- [0484] 항목 64. 항목 63에 있어서, 18.5, 16.4, 17.4, 8.6 및/또는 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0485] 항목 65. 항목 63 또는 항목 64에 있어서, 18.5, 16.4, 17.4, 8.6 및/또는 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0486] 항목 66. 항목 63 내지 65 중 어느 한 항목에 있어서, 18.5, 16.4, 17.4, 8.6 및/또는 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0487] 항목 67. 항목 63 내지 66 중 어느 한 항목에 있어서, 18.5, 16.4, 17.4, 8.6 및/또는 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0488] 항목 68. 항목 63 내지 67 중 어느 한 항목에 있어서, 18.5, 16.4, 17.4, 8.6 및 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0489] 항목 69. 항목 63 내지 68 중 어느 한 항목에 있어서, 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및/또는 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0490] 항목 70. 항목 63 내지 69 중 어느 한 항목에 있어서, 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및/또는 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 2개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0491] 항목 71. 항목 63 내지 70 중 어느 한 항목에 있어서, 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및/또는 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 3개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0492] 항목 72. 항목 63 내지 71 중 어느 한 항목에 있어서, 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및/또는 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 4개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0493] 항목 73. 항목 63 내지 72 중 어느 한 항목에 있어서, 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0494] 항목 74. 항목 63 내지 73 중 어느 한 항목에 있어서, 18.5, 16.4, 17.4, 8.6, 17.6, 8.7, 18.4, 25.1, 27.6 및 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0495] 항목 75. 항목 63 내지 74 중 어느 한 항목에 있어서, 18.5, 16.4, 17.4, 8.6, 17.6, 8.7, 18.4, 25.1, 27.6, 13.7, 8.4, 28.7, 28.0, 4.3, 21.5, 27.3, 14.1, 27.7, 12.4 및/또는 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.
- [0496] 항목 76. 항목 63 내지 75 중 어느 한 항목에 있어서, 하기 표에 따른 2θ 값 ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 및 임의로 또한 상대 강도를 갖는 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.

위치 [°2θ]	상대 강도 [%]
4.3	22.3
8.4	27.0
8.6	57.9
8.7	48.3
12.4	17.4
13.7	31.9
14.1	19.9
16.1	17.0
16.4	99.2
17.4	75.9
17.6	52.5
18.4	44.4
18.5	100
21.5	22.2
25.1	39.0
27.3	20.3
27.6	35.9
27.7	19.0
28.0	22.5
28.7	24.8

[0497]

[0498]

항목 77. 항목 63 내지 76 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 15에 나타난 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 하는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.

[0499]

항목 78. 항목 63 내지 77 중 어느 한 항목에 있어서, 약 190℃ 내지 약 200℃의 용점을 특징으로 하는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.

[0500]

항목 79. 항목 63 내지 78 중 어느 한 항목에 있어서, 약 197℃의 용점을 특징으로 하는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.

[0501]

항목 80. 항목 63 내지 79 중 어느 한 항목에 있어서, 용융 개시 (흡열 피크)가 약 197℃이고/거나 최소 피크가 약 201℃인 DSC 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.

[0502]

항목 81. 항목 63 내지 80 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 18에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.

[0503]

항목 82. 항목 63 내지 81 중 어느 한 항목에 있어서, 약 3443 cm^{-1} , 약 3340 cm^{-1} , 약 1671 cm^{-1} 및 약 1638 cm^{-1} 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 특징으로 하는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.

[0504]

항목 83. 항목 63 내지 82 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 14에 나타난 바와 같은 적외선 스펙트럼을 특징으로 하는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.

[0505]

항목 84. 항목 63 내지 83 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 19에 제시된 바와 같은 DVS 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 결정질 형태 1.

[0506]

항목 85. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) 캄실레이트.

[0507]

항목 86. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트.

[0508]

항목 87. 결정질 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트.

[0509]

항목 88. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 (니라파립) (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0510]

항목 89. 항목 88에 있어서, 16.0, 13.5, 17.6, 24.3 및/또는 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ에서의 1개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)-캄실레이트의 결정질 형태 1.

- [0511] 항목 90. 항목 88 또는 항목 89에 있어서, 16.0, 13.5, 17.6, 24.3 및/또는 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0512] 항목 91. 항목 88 내지 90 중 어느 한 항목에 있어서, 16.0, 13.5, 17.6, 24.3 및/또는 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0513] 항목 92. 항목 88 내지 91 중 어느 한 항목에 있어서, 16.0, 13.5, 17.6, 24.3 및/또는 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0514] 항목 93. 항목 88 내지 92 중 어느 한 항목에 있어서, 16.0, 13.5, 17.6, 24.3 및 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0515] 항목 94. 항목 88 내지 93 중 어느 한 항목에 있어서, 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및/또는 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0516] 항목 95. 항목 88 내지 94 중 어느 한 항목에 있어서, 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및/또는 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 2개 이상의 XRPD 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0517] 항목 96. 항목 88 내지 95 중 어느 한 항목에 있어서, 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및/또는 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 3개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0518] 항목 97. 항목 88 내지 96 어느 한 항목에 있어서, 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및/또는 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 4개 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0519] 항목 98. 항목 88 내지 97 중 어느 한 항목에 있어서, 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0520] 항목 99. 항목 88 내지 98 중 어느 한 항목에 있어서, 16.0, 13.5, 17.6, 24.3, 24.6, 11.1, 16.4, 23.7, 16.7 및 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0521] 항목 100. 항목 88 내지 99 중 어느 한 항목에 있어서, 6.7, 16.4, 23.7 및/또는 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 1개 이상의 XRPD 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0522] 항목 101. 항목 88 내지 100 중 어느 한 항목에 있어서, 6.7, 16.4, 23.7 및/또는 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0523] 항목 102. 항목 88 내지 101 중 어느 한 항목에 있어서, 6.7, 16.4, 23.7 및/또는 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0524] 항목 103. 항목 88 내지 102 중 어느 한 항목에 있어서, 6.7, 16.4, 23.7 및 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0525] 항목 104. 항목 88 내지 103 중 어느 한 항목에 있어서, 16.0, 13.5, 17.6, 24.3, 24.6, 11.1, 16.4, 23.7, 16.7, 20.3, 6.7, 25.2, 25.0, 25.8, 26.8, 22.8, 9.5, 16.9, 14.3 및/또는 $7.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 적어도 1개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.
- [0526] 항목 105. 항목 88 내지 104 중 어느 한 항목에 있어서, 하기 표에 따른 2θ 값 ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 및 임의로 또한 상대 강도를 갖는 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

위치 [°2θ]	상대 강도 [%]
6.7	13.8
7.7	8.9
9.5	10.4
11.1	22.2
13.5	58.6
14.3	9.1
16.0	100
16.4	20.4
16.7	19.1
16.9	9.8
17.6	55.4
20.3	14.5
22.8	11.6
23.7	19.6
24.3	47.4
24.6	45.9
25.0	12.9
25.2	13.4
25.8	12.0
26.8	11.6

[0527]

[0528]

항목 106. 항목 88 내지 105 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 22에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 하는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0529]

항목 107. 항목 88 내지 106 중 어느 한 항목에 있어서, 약 235℃ 내지 약 245℃의 용점을 특징으로 하는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0530]

항목 108. 항목 88 내지 107 중 어느 한 항목에 있어서, 약 239℃의 용점을 특징으로 하는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0531]

항목 109. 항목 88 내지 108 중 어느 한 항목에 있어서, 용융 개시 (흡열 피크)가 약 235℃이고/거나 최소 피크가 약 246℃인 DSC 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0532]

항목 110. 항목 88 내지 109 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 24에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0533]

항목 111. 항목 88 내지 110 중 어느 한 항목에 있어서, 약 3467 cm^{-1} , 약 3306 cm^{-1} , 약 1724 cm^{-1} , 약 1660 cm^{-1} , 및 약 1611 cm^{-1} 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 특징으로 하는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0534]

항목 112. 항목 88 내지 112 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 21에 제시된 바와 같은 적외선 스펙트럼을 특징으로 하는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0535]

항목 113. 항목 88 내지 112 중 어느 한 항목에 있어서, 약 25℃에서 최대 약 90%의 상대 습도에서 약 2 중량% 미만의 물을 흡착하는 것을 특징으로 하는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0536]

항목 114. 항목 88 내지 113 중 어느 한 항목에 있어서, 약 25℃에서 최대 약 90%의 상대 습도에서 약 1.3 중량%의 물을 흡착하는 것을 특징으로 하는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0537]

항목 115. 항목 88 내지 114 중 어느 한 항목에 있어서, 실질적으로 도 25에 제시된 바와 같은 GVS 온도기록도를 특징으로 하는 니라파립 (1S)-(+)–캄실레이트의 결정질 형태 1.

[0538]

항목 116. 항목 1 내지 115 중 어느 한 항목의 니라파립 캄포레이트, 니라파립 만델레이트 또는 니라파립 캄실레이트, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[0539]

항목 117. 항목 1 내지 116 중 어느 한 항목에 있어서, 요법에 사용하기 위한 니라파립 캄포레이트, 니라파립 만델레이트 또는 니라파립 캄실레이트, 또는 제약 조성물.

- [0540] 항목 118. 의약의 제조에서의, 항목 1 내지 115 중 어느 한 항목의 니라파립 캄포레이트, 니라파립 만델레이트 또는 니라파립 캄실레이트, 또는 항목 116의 제약 조성물의 용도.
- [0541] 항목 119. 대상체에게 유효량의 항목 1 내지 115 중 어느 한 항목의 니라파립 캄포레이트, 니라파립 만델레이트 또는 니라파립 캄실레이트, 또는 항목 116의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암, 줄종, 자가면역 당뇨병, 신경계 질환, 염증성 질환, 대사 질환 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법.
- [0542] 항목 120. 항목 119에 있어서, 암을 치료하는 방법인 방법.
- [0543] 항목 121. 항목 120에 있어서, 상기 암이 *BRCA1* 및/또는 *BRCA2* 돌연변이와 연관된 것인 방법.
- [0544] 항목 122. 항목 120 또는 121에 있어서, 상기 암이 *ATM*, *ATR*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L* 또는 *XRCC2*, 또는 이들의 임의의 조합에서의 돌연변이와 연관된 것인 방법.
- [0545] 항목 123. 항목 120 내지 122 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 암이 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암인 방법.
- [0546] 항목 124. 항목 1 내지 116 중 어느 한 항목에 있어서, 항목 119 내지 123 중 어느 한 항목에 정의된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 니라파립 캄포레이트, 니라파립 만델레이트 또는 니라파립 캄실레이트, 또는 제약 조성물.
- [0547] 항목 125. 항목 119 내지 123 중 어느 한 항목에 정의된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 항목 1 내지 115 중 어느 한 항목의 니라파립 캄포레이트, 니라파립 만델레이트 또는 니라파립 캄실레이트, 또는 항목 116의 제약 조성물의 용도.
- [0548] **실시예**
- [0549] 분석 절차
- [0550] *X선 분말 회절 (XRPD)*
- [0551] XRPD 분석은 전형적으로 패널리티컬 엑스퍼트 프로(PANalytical X'pert pro) 상에서 3 내지 35° 2 θ 에서 샘플을 스캐닝하며 수행하였다. 물질을 서서히 분쇄하여 임의의 응집체를 해체시키고, 캡톤(Kapton) 또는 마일라(Mylar) 중합체 필름이 구비된 다중-웰 플레이트 상에 로딩하여 샘플을 지지시켰다. 이어서, 멀티-웰 플레이트를 회절계에 배치하고, 40 kV / 40 mA 발전기 설정을 사용하여 투과 모드 (스텝 크기 0.0130° 2 θ)로 실행되는 Cu K 방사선 ($\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1 : \alpha_2$ 비 = 0.5)을 사용하여 분석하였다.
- [0552] 달리 언급되지 않는 한, XRPD 분석은 실온 및 상압 및 약 30-50%의 상대 습도 (예를 들어 약 40% 상대 습도)에서 수행하였다.
- [0553] *NMR 분석*
- [0554] NMR 방법은 전형적으로 DCH 크리오프로브가 구비된 브루커(Bruker) AVIIIHD 분광계 상에서 수행하였다. 실험을 중수소화 DMSO 중에서 수행하였고, 각각의 샘플을 약 10 mM 농도로 제조하였다. 달리 언급되지 않는 한, NMR 스펙트럼은 실온 (예를 들어 약 300K)에서 획득하였다.
- [0555] *고성능 액체 크로마토그래피-자외선 검출 (HPLC-UV)*
- [0556] HPLC는 전형적으로 하기 파라미터를 사용하여 수행하였다:
- [0557] 칼럼: 워터스 시메트리(Waters Symmetry) C18, 150 x 3.9 mm, 5 μm
- [0558] 칼럼 온도: 40°C
- [0559] 오토샘플러 온도: 5°C
- [0560] UV 파장: 220 nm
- [0561] 주입 부피: 4.3 μl
- [0562] 유량: 1.962 mL/분

[0563] 이동상 A: 물 중 0.1% 과염소산

[0564] 이동상 B: 아세토니트릴

[0565] 전형적으로 사용되는 구매 프로그램은 하기와 같았다:

시간 (분)	용매 B [%]
0	5
13.739	30
21.982	95
23.081	95
23.136	5
27.477	5

[0566]

[0567] 편광 현미경검사 (PLM)

[0568] 결정화도 (복굴절)의 존재는 전형적으로 모틱(Motic) 카메라 및 영상 캡처 소프트웨어 (모틱 이미지 플러스 (Motic Images Plus) 2.0)가 구비된 올림푸스(Olympus) BX50 편광 현미경을 사용하여 결정하였다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 영상은 20x 대물렌즈를 사용하여 기록되었다.

[0569] 적외선 분광분석법 (FT-IR)

[0570] 적외선 분광분석법은 전형적으로 브루커(Bruker) ALPHA P 분광계 상에서 수행하였다. 충분한 물질을 분광계 플레이트의 중심에 배치하고, 하기 파라미터를 사용하여 스펙트럼을 얻었다:

[0571] 분해능: 4 cm^{-1}

[0572] 배경 스캔 횟수: 16스캔

[0573] 샘플 스캔 횟수: 16스캔

[0574] 데이터 수집: 4000 내지 400 cm^{-1}

[0575] 결과 스펙트럼: 투과도

[0576] 소프트웨어: 오푸스(OPUS) 버전 6

[0577] 열중량측정 분석 (TGA)

[0578] 전형적으로, 대략 5 mg의 물질을 개방 알루미늄 팬에 칭량하고, 동시 열중량측정/시차 열 분석기 (TG/DTA)에 로딩하고, 실온에서 유지하였다. 이어서, 샘플을 20°C 에서부터 350°C 까지 $10^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 속도로 가열하고, 그 시간 동안 샘플 중량의 변화를 임의의 시차 열 사건 (DTA)과 함께 기록하였다. 퍼지 기체로서 질소를 $300\text{ cm}^3/\text{분}$ 의 유량으로 사용하였다.

[0579] 시차 주사 열량측정법 (DSC)

[0580] 전형적으로, 대략 5 mg의 물질을 알루미늄 DSC 팬에 칭량하고, 천공된 알루미늄 뚜껑으로 비-기밀적으로 밀봉하였다. 이어서 샘플 팬을 냉각된 세이코(Seiko) DSC6200 (냉각기가 구비됨)에 로딩하고, 20°C 에서 유지하였다. 안정한 열-유동 반응이 얻어지면, 샘플 및 기준물을 $10^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 스캔 속도로 용융 (가능한 경우)될 때까지, 가열하고, 생성되는 열 유동 반응을 모니터링하였다. 퍼지 기체로서 질소를 $50\text{ cm}^3/\text{분}$ 의 유량으로 사용하였다.

[0581] 중량측정 증기 수착 (GVS)

[0582] 전형적으로, 대략 10-20 mg의 샘플을 메쉬 증기 수착 저울 팬 내에 배치하고, 히덴 애널리티컬(Hiden Analytical)의 이가소르프 수분 수착 분석기(IGASorp Moisture Sorption Analyser) 저울 내에 로딩하였다. 샘플을 40-90% 상대 습도 (RH)에 걸쳐 10% 증분의 램핑 프로파일에 적용하였고, 각 단계에서 25°C 에서 안정한 중량이 달성될 때까지 (98% 단계 완료, 최소 단계 길이 30분, 최대 단계 길이 60분) 샘플을 유지하였다. 수착 사이클을 완료한 후에, 샘플을 동일한 절차를 이용하여 0% RH로 건조시켰고, 최종적으로 40% RH의 출발점으로 되돌렸다. 2회의 사이클을 수행하였다. 수착/탈착 사이클 동안의 중량 변화를 플롯팅하여, 샘플의 흡습성을 결정하였다.

[0583] 동적 증기 수착 (DVS)

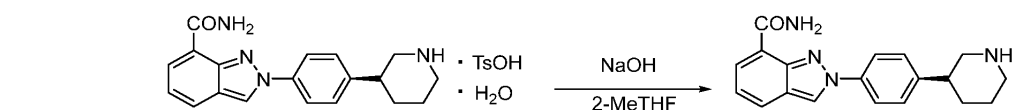
[0584] 전형적으로, 대략 10 mg의 샘플을 메쉬 증기 수착 저울 팬 내에 배치하고, 표면 측정 시스템에 의한 DVS-1/DVS 인트린직/DVS 어드밴티지 동적 증기 수착 저울 내에 로딩하였다. 샘플을 40-90% 상대 습도 (RH)에 걸쳐 10% 증분의 램핑 프로파일에 적용하였고, 각 단계에서 25℃에서 안정한 중량이 달성될 때까지 (dm/dt 0.004%, 최소 단계 길이 30분, 최대 단계 길이 500분) 샘플을 유지하였다. 수착 사이클을 완료한 후에, 샘플을 동일한 절차를 이용하여 0% RH로 건조시킨 다음, 제2 수착에서 40% RH로 되돌렸다. 2회의 사이클을 수행하였다. 수착/탈착 사이클 동안의 중량 변화를 플롯팅하여, 샘플의 흡습성을 결정하였다.

[0585] 니라파립 토실레이트 염 및 니라파립 유리 염기의 합성

[0586] 니라파립 토실레이트 1수화물

[0587] 니라파립 토실레이트 1수화물은 니라파립으로부터, 예를 들어 WO 2014/088983 또는 PCT/US2018/029131에 기재된 바와 같이 수득된다. 니라파립 토실레이트 1수화물에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 도 1에 제시된다.

[0588] 니라파립 유리 염기



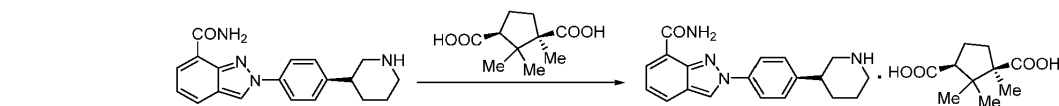
[0590] 2-MeTHF (1 L) 중 50.0 g (97.9 mmol) 니라파립 토실레이트 1수화물의 혼합물에 실온에서 1% NaOH 용액 (500 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 수성 층을 분리하고, 2-MeTHF (500 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (1 L)로 세척하였다. 용액을 30℃ 미만에서 부분 진공 하에 서서히 농축시켜 약 20 mL의 현탁액을 제공하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 여과하여 회백색 고체 (23.8 g, 75.9% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{20}N_4O$ 요구치: 320, 실측치: 321 $[M+H]^+$.

[0591] ^1H NMR (500.12 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H, $J=1.8, 4.7$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J=1.1, 7.0$ Hz), 8.04 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 8.02 (dd, 1H, $J=1.1, 8.1$ Hz), 7.90 (br. s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.27 (dd, 1H, $J=7.2, 8.3$ Hz), 3.00 (br. d, 1H, $J=12.1$ Hz), 2.94 (br. d, 1H, $J=12.1$ Hz), 2.70 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.91, (d, 1H, $J=13.0$ Hz), 1.68 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.49 (m, 1H).

[0592] ^{13}C NMR (125.77 MHz, DMSO- d_6) δ 166.1, 146.5, 146.4, 138.0, 130.1, 128.7, 125.8, 123.9, 123.8, 122.3, 121.9, 121.1, 54.0, 46.4, 43.6, 40.6, 40.4, 40.3, 40.1, 39.9, 32.3, 27.0.

[0593] 실시예 1: 결정질 니라파립 캄포레이트

[0594] 1.1 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 (형태 1) - "(+)-캄포레이트" 염



[0596] 니라파립 유리 염기 (5 g, 15.6 mmol) 및 이어서 메탄올 (17.5 mL)을 바이알에 칭량해 넣었다. THF (16.4 mL) 중 (1R,3S)-(+)-캄포르산 (16.4 mmol, 1.05 당량)의 용액을 첨가한 후, 생성된 슬러리를 72시간 동안 교반하면서 열 순환시켰다 (주위 조건에서 4시간 동안, 이어서 40℃에서 4시간 동안). 열 사이클로부터 제거 시, 존재하는 고체 물질을 원심분리 여과에 의해 분리하여 조 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 염 (5.69 g)을 수득하였다. 조 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 염 (5.24 g) 및 (1R,3S)-(+)-캄포르산 (4.0 g; 12.5 mmol; 0.8 당량)을 메탄올 (200 mL) 중에서 40℃에서 슬러리로 만들었다. 대략 0.5시간 동안 교반한 후, 배치를 실온으로 냉각시키고, 추가로 24시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 냉장고에서 추가로 24시간 동안 저장한 후, 고체를 여과에 의해 분리하고, 여과된 고체를 진공 오븐에서 40℃에서 3시간 동안 건조시켰다. 이로써 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트 염 (6.48 g, 75.0% 전체 수율)을 결정질 고체 (m.p. 264℃)로서 수득하였다.

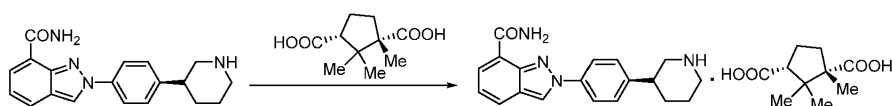
[0597] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.57 (br. s, 1H), 8.07 (dt, 2H, $J=1.9, 8.7$ Hz), 8.06 (dd,

¹H, J=1.0, 6.9 Hz), 8.02 (dd, 1H, J=1.0, 8.3 Hz), 7.89 (br. s, 1H), 7.49 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.27 (dd, 1H, J=7.1, 8.1 Hz), 3.11 (br. d, 1H, J=12.0 Hz), 3.06 (br. d, 1H, J=12.3 Hz), 2.80 (tt, 1H, J=3.5, 11.3 Hz), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.54 (m, 4H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.18, (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

[0598] FT-IR (cm⁻¹): 3359.44, 3182.612, 3120.66, 2980.97, 2964.28, 2886.27, 2860.66, 2701.37, 2513.23, 1692.94, 1648.76, 1557.44, 1523.02, 1434.04, 1396.55, 1377.75, 1331.85, 1304.91, 1264.73, 1229.82, 1203.47, 1156.66, 1127.69, 1091.44, 1060.29, 1001.87, 946.70, 871.18, 827.13, 794.09, 755.21, 717.77, 678.26, 615.99, 551.87, 535.68, 494.00, 463.87, 411.96.

[0599] 니라파립 (1R,3S)-(+)-캄포레이트의 IR 스펙트럼은 도 2에 제시된다.

[0600] 1.2 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트 (형태 1) - "(-)-캄포레이트" 염



[0601]

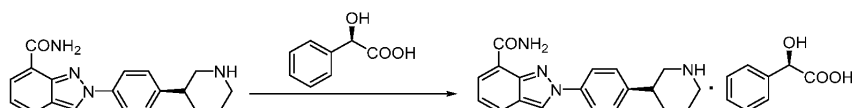
[0602] 에탄올 (2.5 mL) 중 니라파립 유리 염기 (250 mg; 0.78 mmol)의 현탁액에 THF 중 (1S,3R)-(-)-캄포르산의 용액 (1.58 mL, 1.0 M, 2.1 당량)을 40℃에서 1시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 1시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고 습윤 케이크를 진공 하에 40℃에서 3시간 동안 건조시켜 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트 (331 mg)를 결정질 고체 (m.p. 226℃)로서 수득하였다.

[0603] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.58 (br. s, 1H), 8.08 (dt, 2H, J=2.0, 8.6 Hz), 8.07 (dd, 1H, J=1.1, 7.0 Hz), 8.02 (dd, 1H, J=1.1, 8.3 Hz), 7.89 (br. s, 1H), 7.49 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.27 (dd, 1H, J=6.9, 8.2 Hz), 3.11 (br. d, 1H, J=11.9 Hz), 3.05 (br. d, 1H, J=12.5 Hz), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.52 (m, 4H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

[0604] FT-IR (cm⁻¹): 3366.88, 3177.98, 3120.30, 3036.66, 2978.54, 2879.58, 2790.08, 2719.08, 2507.15, 2529.46, 2371.80, 2228.38, 2030.21, 1693.10, 1648.46, 1560.66, 1523.93, 1458.02, 1429.67, 1377.32, 1331.43, 1303.71, 1269.54, 1200.70, 1156.87, 1127.25, 1085.34, 1058.93, 1000.35, 932.27, 914.62, 869.18, 839.71, 794.24, 780.48, 753.71, 721.16, 673.17, 604.09, 543.75, 522.65, 487.43, 453.97, 409.48.

[0605] 니라파립 (1S,3R)-(-)-캄포레이트의 IR 스펙트럼은 도 8에 제시된다.

[0606] 실시예 2: 결정질 니라파립 만델레이트



[0607]

[0608] 아세토니트릴 (100 mL) 중 니라파립 유리 염기 5.0 g (15.6 mmol)의 현탁액에 실온에서 벌크 용액으로서 THF 중 (R)-(-)-만델산의 용액 (15.8 mL, 1.0 M, 1.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간, 이어서 40℃에서 4시간의 72시간 동안의 교반 하에서의 열 사이클에 두었다. 혼합물을 실온에서 여과하여 표제 화합물 (5.9 g)을 수득하였다. 대략 고체 (5.5 g)를 40℃에서 MeOH (80 mL) 중에 용해시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매 10 - 20 mL를 증발시켰다. 24시간 후, 유의한 침전이 관찰되었다. 현탁액을 추가로 24시간 동안 냉장고에 저장한 후, 고체를 여과에 의해 분리하고, 여과된 고체를 진공 오븐에서 40℃에서 3시간 동안 건조시켰다. 이로써 표제 염 (3.8 g, 50.6% 전체 수율)을 결정질 염 (m.p. 197℃)으로서 수득하였다.

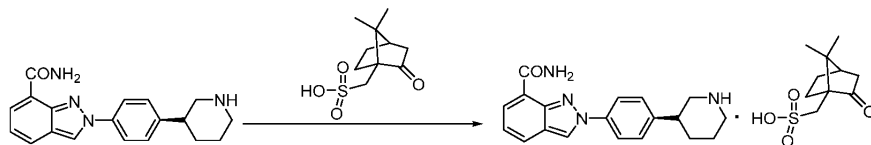
[0609] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.58 (br. s, 1H), 8.10 (dt, 2H, J=1.9, 8.7 Hz), 8.08 (dd, 1H, J=1.1, 6.9 Hz), 8.02 (dd, 1H, J=1.1, 8.4 Hz), 7.90 (br. s, 1H), 7.48 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.41 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.17 (tt, 1H, J=1.9, 8.0 Hz), 4.65 (s, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m,

2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 1.90 - 1.64 (m, 4H).

[0610] FT-IR (cm^{-1}): 3443.90, 3340.48, 3150.83, 3030.33, 2982.99, 2939.97, 2621.21, 2513.33, 2442.51, 1671.47, 1637.65, 1584.33, 1524.97, 1433.06, 1465.81, 1369.51, 1320.36, 1263.54, 1204.03, 1186.23, 1142.43, 1098.65, 1062.22, 961.17, 905.79, 870.89, 828.56, 764.89, 730.97, 693.15, 674.78, 622.88, 591.13, 555.73, 536.97, 508.16, 455.43, 406.54.

[0611] 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트의 IR 스펙트럼은 도 14에 제시된다.

[0612] 실시예 3: 결정질 니라파립 캄실레이트



[0613]

[0614] 아세트니트릴 (100 mL) 중 니라파립 유리 염기 (2.5 g; 7.8 mmol)의 현탁액에 실온에서 벌크 용액으로서 THF 중 (1S)-(+)-캄포르-10-술폰산의 용액 (7.9 mL, 1.0 M, 1.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 열적 사이클 (주위 온도와 40°C 사이에서의 4시간 사이클)에 두었다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 메탄올 (50 mL) 중 에 완전히 용해시켰다. 생성된 용액 중 용매 약 10 내지 20 mL를 실온에서 24시간에 걸쳐 매우 천천히 증발되도록 하였다. 침전이 관찰되었다. 샘플을 냉장고에 추가로 24시간 동안 두었다. 혼합물을 여과하고 습윤 케이크를 진공 오븐에서 건조시켜 니라파립 캄실레이트 (1.6 g; 37% 수율)를 결정질 고체 (m.p. 239°C)로서 수득하였다.

[0615] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.56 (br. s, 1H), 8.14 (dt, 2H, $J=1.9, 8.7$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J=1.1, 7.0$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J=1.1, 8.4$ Hz), 7.90 (br. s, 1H), 7.56 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.29 (dd, 1H, $J=7.1, 8.4$ Hz), 3.47 - 3.21 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.41 (d, 1H, $J=14.7$ Hz), 2.24 (dt, 1H, $J=4.0, 18.0$ Hz), 2.02 - 1.71 (m, 7H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

[0616] FT-IR (cm^{-1}): 3466.56, 3305.79, 3134.98, 2983.48, 2966.85, 2924.72, 2855.25, 2629.88, 2529.59, 2443.22, 1724.23, 1660.68, 1611.04, 1594.54, 1525.74, 1458.86, 1378.40, 1351.19, 1305.30, 1277.01, 1254.07, 1196.23, 1110.37, 1032.65, 941.09, 906.51, 867.55, 826.34, 784.10, 756.64, 717.04, 668.42, 689.10, 618.76, 599.80, 583.63, 558.36, 514.62, 497.92, 456.56, 432.40.

[0617] 니라파립 캄실레이트의 IR 스펙트럼은 도 21에 제시된다.

[0618] 실시예 4: X선 분말 회절 (XRPD)

[0619] 실시예 1 내지 3에서 제조된 결정질 고체의 XRPD 패턴은 도 3, 9, 15 및 22에 제시된다. XRPD 분석 전에 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트 염을 분쇄하여 보다 균질한 입자 크기를 생성하였다. 각 경우에 관찰된 결정질 형태는 "형태 1"로 지정하였다.

[0620] 하기 표 1 내지 4는 각각 도 3, 8, 13 및 19로부터의 XRPD 회절각을 열거한다.

[0621] 표 1: 니라파립 (+)-캄포레이트 (형태 1)의 XRPD 회절각

번호	위치 [°2θ]	d-간격 [Å]	높이 [cts]	면적 [cts*°2θ]	상대 강도 [%]
1	6.5108	13.57602	285.40	21.61	15.86
2	11.6932	7.56819	520.19	39.38	28.90
3	13.4174	6.59927	927.18	81.90	51.51
4	14.0869	6.28710	379.38	28.72	21.08
5	14.5365	6.09365	415.62	31.47	23.09
6	14.7742	5.99613	370.29	23.36	20.57
7	15.1598	5.84446	875.21	66.26	48.62
8	16.2399	5.45810	1799.92	158.99	100
9	17.5008	5.06762	1643.35	145.16	91.30
10	18.0220	4.92222	479.21	36.28	26.62
11	18.9334	4.68728	457.67	34.65	25.43
12	20.0059	4.43836	1077.80	108.80	59.88
13	20.3880	4.35602	741.58	74.86	41.20
14	21.5662	4.12064	630.48	55.69	35.03
15	22.2955	3.98747	284.47	25.13	15.80
16	22.7596	3.90720	468.11	53.16	26.01
17	23.9898	3.70955	545.92	62.00	30.33
18	24.4694	3.63793	244.65	15.44	13.59
19	26.9426	3.30934	312.85	23.69	17.38
20	27.6423	3.22714	322.41	48.82	17.91

[0622]

[0623] 표 2: 니라파립 (-)-캄포레이트 (형태 1)의 XRPD 회절각

번호	위치 [°2θ]	d-간격 [Å]	높이 [cts]	면적 [cts*°2θ]	상대 강도 [%]
1	6.4886	13.62232	1269.34	80.09	16.69
2	11.6179	7.61708	1721.31	130.32	22.63
3	13.3941	6.61069	1462.27	147.62	19.23
4	13.9992	6.32629	852.61	64.55	11.21
5	14.5015	6.10829	972.94	73.66	12.79
6	15.0637	5.88155	3663.00	231.11	48.17
7	15.9946	5.54127	1322.07	66.73	17.38
8	16.1644	5.48344	3702.78	373.79	48.69
9	17.4476	5.08294	4636.38	468.04	60.97
10	18.8521	4.70732	1163.80	102.80	15.30
11	19.9303	4.45503	2265.25	228.68	29.79
12	20.1994	4.39628	2654.52	100.49	34.91
13	20.3162	4.37127	7604.79	767.7	100
14	21.4569	4.14138	832.09	84.00	10.94
15	21.8704	4.06400	838.11	84.61	11.02
16	22.1794	4.00809	1506.23	95.03	19.81
17	22.3371	3.98014	1545.52	156.02	20.32
18	23.8709	3.72776	1207.48	121.89	15.88
19	24.4013	3.64792	2383.46	240.61	31.34
20	26.8726	3.31780	1294.76	130.71	17.03

[0624]

[0625] 표 3: 니라파립 만델레이트 (형태 1)의 XRPD 회절각

번호	위치 [°2θ]	d-간격 [Å]	높이 [cts]	면적 [cts*°2θ]	상대 강도 [%]
1	4.2792	20.64949	818.36	41.31	22.32
2	8.3815	10.54960	988.52	37.42	26.97
3	8.5523	10.33926	2122.34	133.91	57.89
4	8.7258	10.13417	1771.69	89.43	48.33
5	12.3619	7.16024	636.88	32.15	17.37
6	13.6768	6.47469	1168.87	73.75	31.88
7	14.0556	6.30103	729.72	55.25	19.91
8	16.1037	5.50396	621.64	31.38	16.96
9	16.3561	5.41960	3636.38	275.32	99.19
10	17.4165	5.09195	2781.94	280.84	75.89
11	17.6061	5.03754	1925.96	121.52	52.54
12	18.3712	4.82943	1628.06	82.18	44.41
13	18.5106	4.79337	3665.91	277.55	100
14	21.5215	4.12909	811.84	102.44	22.15
15	25.1409	3.54227	1428.73	54.09	38.97
16	27.2835	3.26876	742.98	37.50	20.27
17	27.5713	3.23261	1315.55	82.09	35.89
18	27.6511	3.23147	694.58	43.34	18.95
19	28.0046	3.18356	825.99	103.08	22.53
20	28.6669	3.11151	907.58	75.51	24.76

[0626]

[0627] 표 4: 니라파립 캄실레이트 (형태 1)의 XRPD 회절각

번호	위치 [°2θ]	d-간격 [Å]	높이 [cts]	면적 [cts*°2θ]	상대 강도 [%]
1	6.7400	13.11474	672.59	50.92	13.77
2	7.6851	11.50392	433.70	27.36	8.88
3	9.4756	9.33381	508.29	38.48	10.41
4	11.0949	7.97492	1085.66	95.90	22.23
5	13.5060	6.55616	2860.76	252.69	58.58
6	14.3332	6.17961	445.33	33.72	9.12
7	16.0270	5.53015	4883.43	492.98	100
8	16.3933	5.40738	994.88	100.43	20.37
9	16.7432	5.29516	931.07	82.24	19.07
10	16.9206	5.24004	476.19	36.05	9.75
11	17.6412	5.02758	2705.62	341.41	55.40
12	20.3314	4.36803	709.08	107.37	14.52
13	22.7905	3.90197	566.60	71.50	11.60
14	23.7383	3.74828	958.58	157.25	19.63
15	24.3037	3.66235	2315.28	321.37	47.41
16	24.6013	3.61871	2239.83	310.90	45.87
17	24.9551	3.56822	631.50	63.75	12.93
18	25.2364	3.52907	653.13	57.69	13.37
19	25.8321	3.44903	584.17	132.69	11.96
20	26.8066	3.32581	568.43	86.07	11.64

[0628]

[0629] 실시예 5: 용융 특징

[0630] 실시예 1 내지 3에서 제조된 결정질 고체에 대해 DSC를 수행하였다. DSC 온도기록도는 도 5, 11, 18 및 24에서 확인할 수 있다. 하기 표 5는 이들 온도기록도로부터의 파라미터를 열거한다.

표 5:

니라파립 염	용융 개시 (°C)	용점 (°C)	흡열 (mJ/mg)
(+)-캄포레이트	~264	~268	242
(-)-캄포레이트	~226	~230	90
만텔레이트	~197	~201	114
캄실레이트	~235	~246	83

실시예 6: 흡습성

실시예 1 및 3에서 제조된 결정질 고체에 대해 GVS를 수행하였다. 실시예 2에서 제조된 결정질 고체에 대해 DVS를 수행하였다. 결과가 도 6, 12, 19 및 25에 제시된다. 하기 표 6은 샘플에 대해 90% RH에서 관찰된 % 질량 증가를 요약한다. 캄포레이트 및 만텔레이트 염은 흡습성이 아니고 ($\leq 0.5\%$ 질량 증가); 캄실레이트 염은 약간 흡습성이다.

표 6:

니라파립 염	% 질량 증가
(+)-캄포레이트	~0.3
(-)-캄포레이트	~0.2
만텔레이트	~0.07
캄실레이트	~1.3

실시예 7: 저장 안정성

상기 실시예 1 내지 3에서 제조된 각각의 결정질 고체의 샘플을 40°C 및 75% RH에서 24시간 동안 저장한 후, XRPD에 의해 분석하였다. 물질 모두가 40°C / 75% RH에서 24시간 동안 저장된 후에도 변하지 않았다.

실시예 8: 니라파립 (R)-(-)-만텔레이트 (형태 1)의 단결정 구조

애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies) (듀얼 소스(Dual Source)) 슈퍼노바(SuperNova) 회절계 상에서 단색화 Cu K α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) 방사선을 사용하여 SXRD 분석을 수행하였다. 회절계에 옥스포드 크리오시스템스(Oxford Cryosystems) 저온 장치를 구비하여 120(1) K에서 데이터 수집을 수행할 수 있었고, 결정은 파라톤 오일의 보호 층에 내장되었다. 수집된 데이터를 크리스알리스프로(CrysAlisPro) 소프트웨어 패키지 (애질런트 테크놀로지스, 2014)의 일부로서 구현된 다면 결정 모델 상에서의 가우시안(Gaussian) 적분에 기초하여 흡수 효과에 대해 보정하였다.

구조는 직접 방법 (SHELXS97) 1에 의해 해석하였고, OLEX2 소프트웨어 패키지를 통해 인터페이스된 F2 (SHELXL97) 1 상에서 전체 최소 제곱 정밀화에 의해 정립하였다. 생성된 영상을 OLEX2.2를 통해 가공하였다. 데이터를 수집하고, 해석하여, 사방정계 공간군 P212121로 정밀화하였고, 플라톤(PLATON)4의 애드심(ADDSYMM)3 루틴을 사용하여 더 높은 대칭 매트릭스를 검색하였지만, 더 고차 대칭은 발견하지 못했다.

모든 비-수소 원자를 푸리에 맵에 위치시키고, 그들의 위치를 정밀화한 후, 모든 비-수소 원자의 열 이동을 이방성으로 기술하였다. 구조 내에서, 하나의 완전하고 결정학적으로 독립적인 니라파립 화학식 단위가 비대칭 단위 내에서 발견되었으며, 회합된 만텔산 화학식 단위는 완전히 화학량론적이었다. 구조 내에서, 모 니라파립 분자 및 회합된 만텔산 둘 다는 두 위치에 걸쳐 50%의 점유율로 무질서인 것으로 나타났다. 최종 구조에서 추가의 무질서는 발견되지 않았다. 무질서 단위 내에서, 하기의 거리는 1.54 Å (esd 0.01)으로 제한되었다: C22A - C21 및 C22B - C21.

모든 수소 원자는 모든 CH,CH₂ 및 NH₂ 기에 대해 1.2배, 및 모든 OH 기에 대해 1.5배의 고정 Uiso를 갖는 라이딩 모델을 사용하여 계산된 위치에 위치시켰다. 가장 높은 잔류 푸리에 피크는 N₂로부터 0.58 e.Å⁻³ 대략 0.30 Å인 것으로 밝혀졌고, 가장 깊은 푸리에 홀은 N₂로부터 -0.37 e.Å⁻³ 대략 1.55Å인 것으로 밝혀졌다.

[0644] **니라파립 (R)-(-)-만델레이트 정밀화 파라미터**

파라미터	값
실험식	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₄
화학식량	472.53
온도/K	120(1)
결정계	사방정계
공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	37.4885(14)
b/Å	7.0805(3)
c/Å	8.8782(4)
α/°	90.00
β/°	90.00
γ/°	90.00
부피/Å ³	2356.59(17)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.332
μ/mm ⁻¹	0.739
F(000)	1000.0
결정 크기/mm ³	0.195 × 0.039 × 0.023
방사선	CuKα (λ = 1.54178)
데이터 수집을 위한 2θ 범위/°	9.44 내지 155.08
지수 범위	-47 ≤ h ≤ 46, -8 ≤ k ≤ 8, -11 ≤ l ≤ 9
수집된 반사	68572
독립적 반사	4889 [R _{int} = 0.1302, R _{sigma} = 0.0589]
데이터/제한/파라미터	4889/2/437
F ² 에 대한 적합도	1.072
최종 R 지수 [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0832, wR ₂ = 0.2402
최종 R 지수 [모든 데이터]	R ₁ = 0.0943, wR ₂ = 0.2542
최대 회절 피크/홀 / e Å ⁻³	0.58/-0.37
플랙 파라미터	0.1(5)

[0645]

[0646] **실시예 9: 광 현미경검사**

[0647] 실시예 1 내지 3에서 제조된 결정질 고체를 가시광 및 PLM을 사용한 광학 현미경검사에 의해 평가하였다. 현미경사진은 도 7, 13, 20 및 26에 제시되고, 결과는 하기 표 7에 요약된다.

[0648] **표 7:**

니라파립 염	속성	크기 (대략)	복굴절?
(+)-캄포레이트 (도 7)	라스(lath)-유사 입자의 응집	10 μm	있음
(-)-캄포레이트 (도 13)	라스-유사 입자	100 μm (약간의 보다 작은 입자들이 관찰됨)	있음
만델레이트 (도 20)	라스-유사 입자	300 μm	있음
캄실레이트 (도 26)	라스-유사 입자의 응집	10 μm (다양한 크기가 관찰됨)	있음

[0649]

[0650] **실시예 10: 용해도 연구**

[0651] 상기 실시예 1.1, 2 및 3에서 제조된 결정질 고체의 용해도를 하기 프로토콜을 사용하여 결정질 니라파립 토실레이트 1수화물 (도 1의 XRPD 패턴을 특징으로 함)의 용해도와 비교하였다:

[0652] 초기 절차 (삼중으로 수행함)에서, 염을 소량의 분취량으로 탈이온수 또는 완충제 용액 (10 mL)에 포화가 달성될 때까지 첨가하고 (~20 mg이 초기에 첨가됨), 생성된 슬러리를 37℃에서 24시간 동안 진탕시켰다. 하기 완충제 (각 경우에 50 mM)를 사용하였다:

[0653] pH 1: 25 mL KCl 용액 (물 100 mL 중에 1.49 g 용해됨) 및 42.5 mL HCl 용액 (물을 사용해 100 mL로 구성된

1.66 mL의 진한 HCl (~37%))을 함께 첨가하고, 물을 사용해 100 mL로 구성하였음;

[0654] pH 4.5: 무수 아세트산나트륨 (1.07 g)을 물 (약 150 mL) 중에 용해시킨 후, 5.9 mL 아세트산 용액 (물을 사용해 100 mL로 구성된 11.6 mL 빙초산)을 첨가하였음. 생성된 용액을 물을 사용해 500 mL로 구성하였음;

[0655] pH 6.8: 25 mL의 KH_2PO_4 용액 (2.72 g을 약 80 mL의 물 중에 용해시키고, 물을 사용해 100 mL로 구성함) 및 11.2 mL의 NaOH 용액 (물을 사용해 800 mg의 수산화나트륨을 용해시키고, 100 mL로 희석함)을 함께 첨가하고, 물을 사용해 100 mL로 구성하였음.

[0656] 추가의 ~20 내지 30 mg의 적절한 염을 하기 샘플에 처음 1시간 후에 첨가하였다: (i) pH 1 완충제 중 (1R,3S)-(+)-캄포레이트; (ii) 물, pH 1 완충제 및 pH 4.5 완충제 중 (R)-(-)-만텔레이트 1; 및 (iii) 모든 용매 중 (1S)-(+)-캄실레이트.

[0657] 이어서, 각각의 샘플을 여과하고, 모액 중 니라파립의 농도를 HPLC에 의해 평가하였다. 여과에 의해 단리된 임의의 고체를 XRPD에 의해 평가하여 물질의 형태가 변화되었는지 여부를 결정하였다.

[0658] 30 mg/mL 초과 용해도를 갖는 샘플의 경우, 처음 30 mg의 고체를 첨가한 후에 용액을 관찰하였다. 이들 샘플의 용해도 평가를 하기 절차를 사용하여 반복하였다 (샘플을 삼중으로 제조함):

[0659] 적절한 염 (30 mg)을 바이알에 칭량하고, 물 또는 완충제 용액 (1 mL)을 첨가하였다. 샘플을 37°C에서 24시간 동안 진탕시켰다. 1시간 후 및 약 17시간 후, 추가의 염을 만텔레이트 샘플 (pH 1 완충제 용액 중의 샘플은 제외)에 첨가하여 대략 50-60 mg의 고체를 수득하였다. 만텔레이트 pH 1 샘플의 경우, 2상 시스템이 관찰되는 때인 포화에 도달할 때까지 추가의 물질을 로딩하였다. 샘플을 상기 기재된 바와 같이 분석하였다.

[0660] 니라파립 염의 용해도는 하기 표 8에 제시된다. 각각의 경우에, 보고된 용해도 값은 용액 중 니라파립 유리 염기의 농도에 기초한 삼중 측정의 평균 평균값이다.

[0661] **표 8:**

니라파립 염	용해도 (mg/mL)			
	pH 1	pH 4.5	pH 6.8	물
토실레이트	0.9	0.6	0.9	0.5
(+)-캄포레이트	21.4	0.3	1.2	0.2
만텔레이트	163.1	53.8	7.8	45.4
캄실레이트	11.5	7.1	1.7	5.9

[0662]

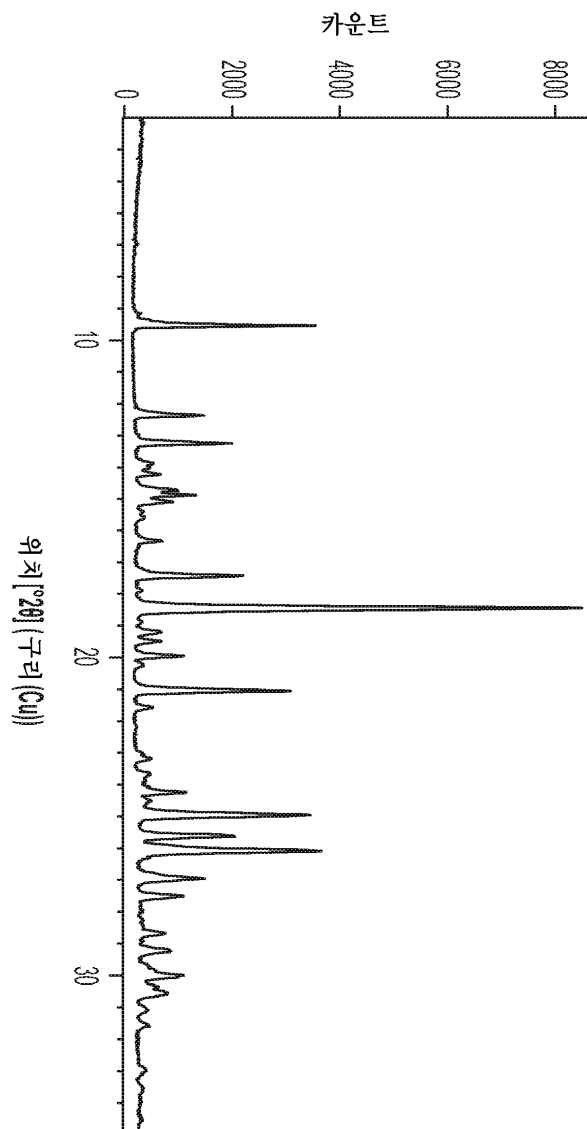
[0663] 표 8의 데이터는 캄포레이트, 만텔레이트 및 캄실레이트 염이 특히 저 pH 매질에서 토실레이트 염보다 더 큰 용해도를 갖는다는 것을 시사한다. 특히, 만텔레이트 염은 폭넓은 범위의 pH 값에 걸쳐 높은 용해도를 나타내며, 이는 유리한 특성 (흡습성의 결여를 고려하면 놀라운 특성)이다.

[0664] 본원에서 인용된 모든 특허, 공개된 출원 및 참조문헌의 교시 내용은 그 전문이 참조로 포함된다.

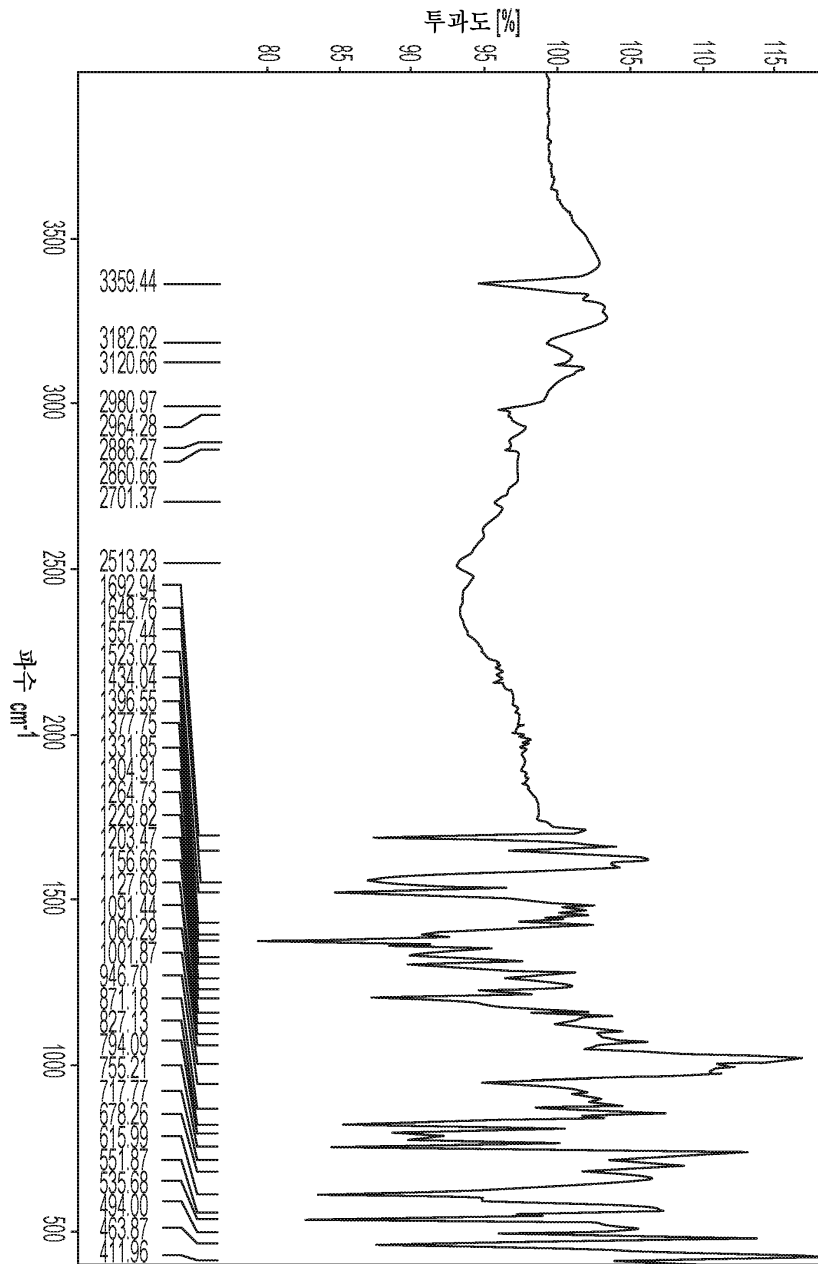
[0665] 본 발명은 특히 그의 예시적인 실시양태를 참조하여 제시되고 기재되었지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 첨부된 청구범위에 의해 포괄되는 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 형태 및 세부사항에 있어서 다양한 변화가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

도면

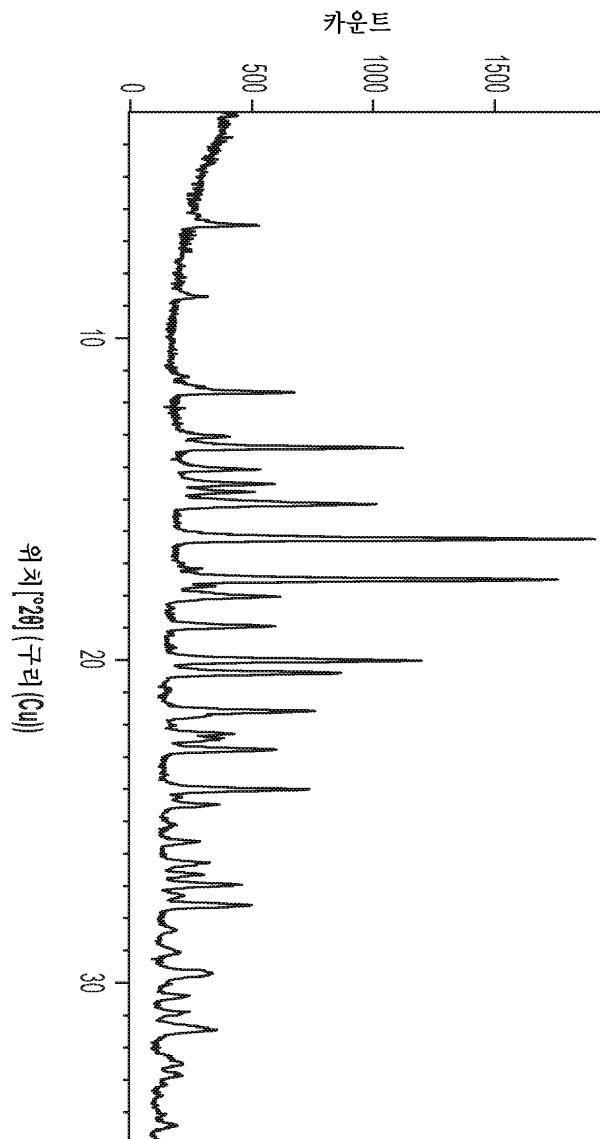
도면1



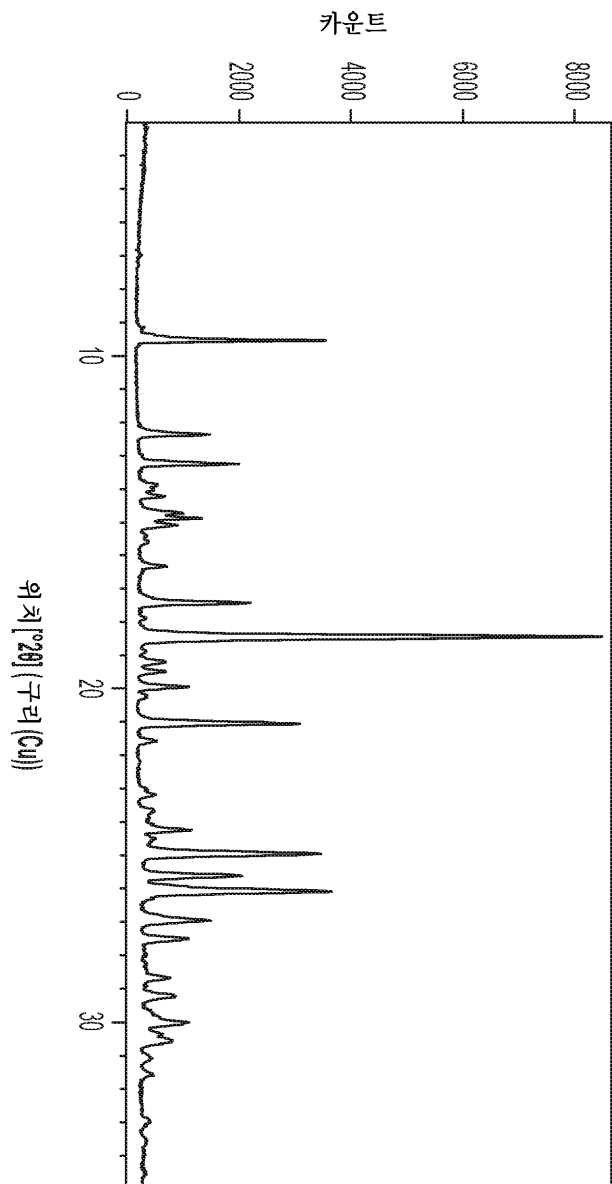
도면2



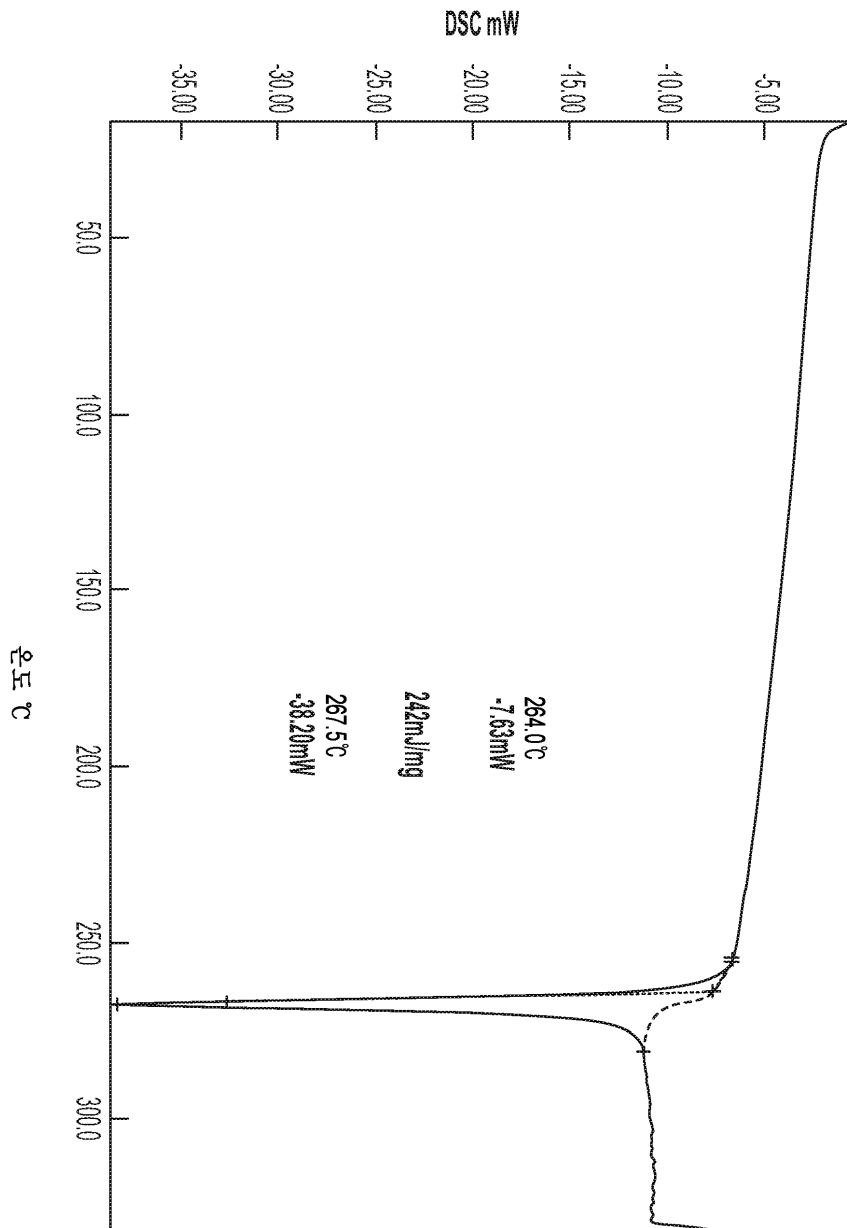
도면3



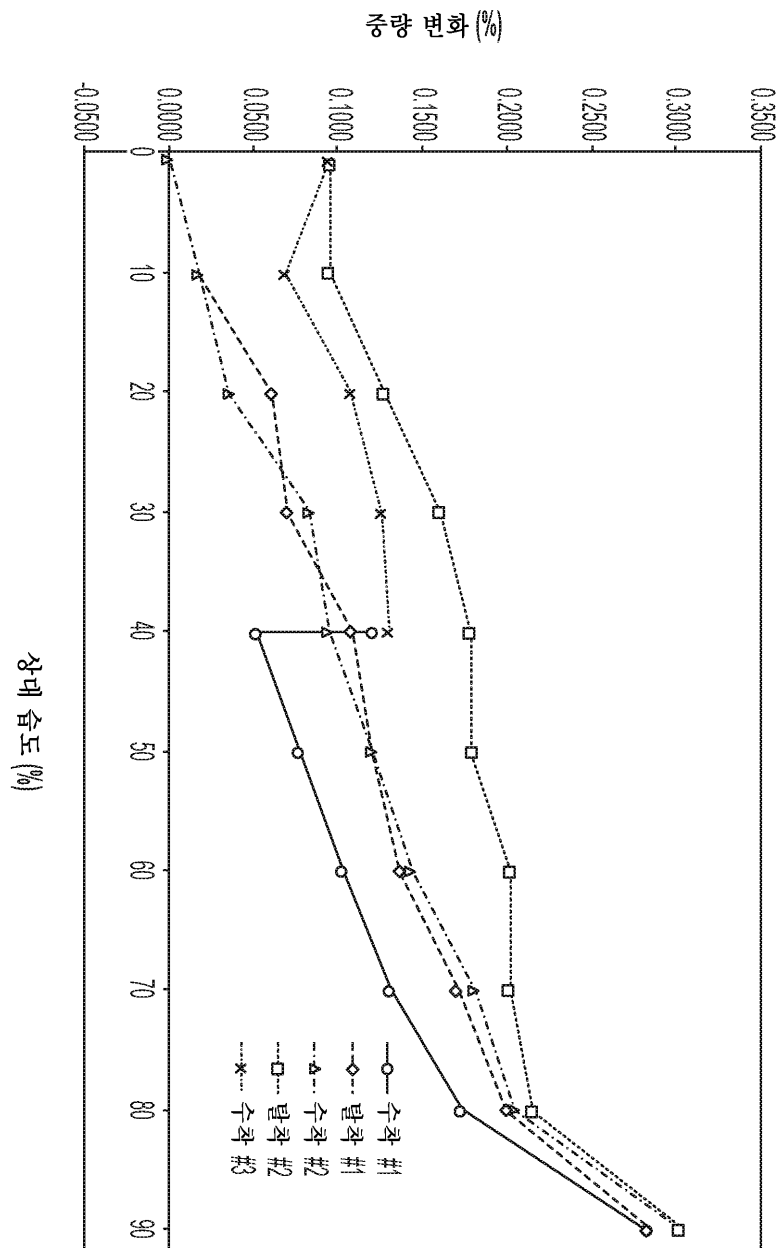
도면4



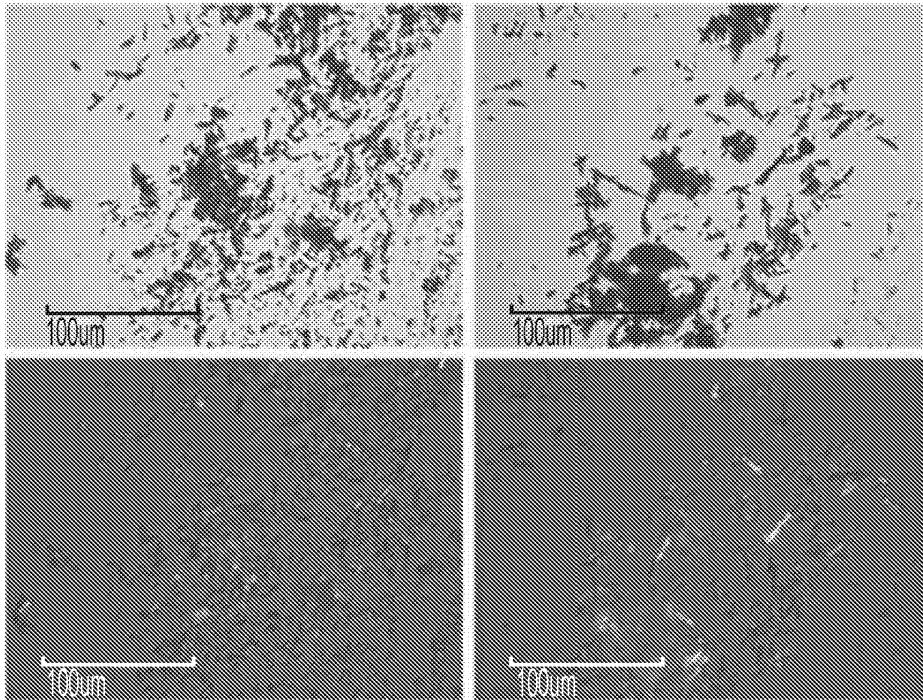
도면5



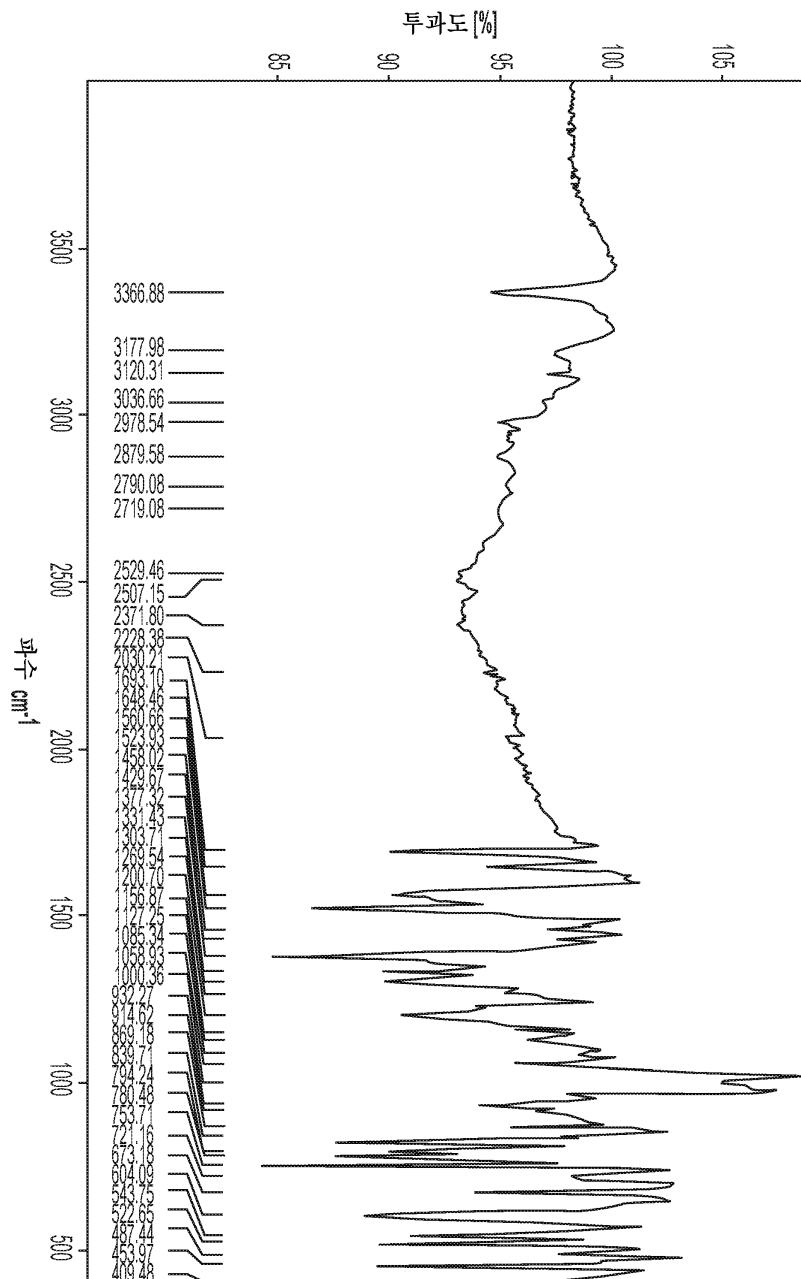
도면6



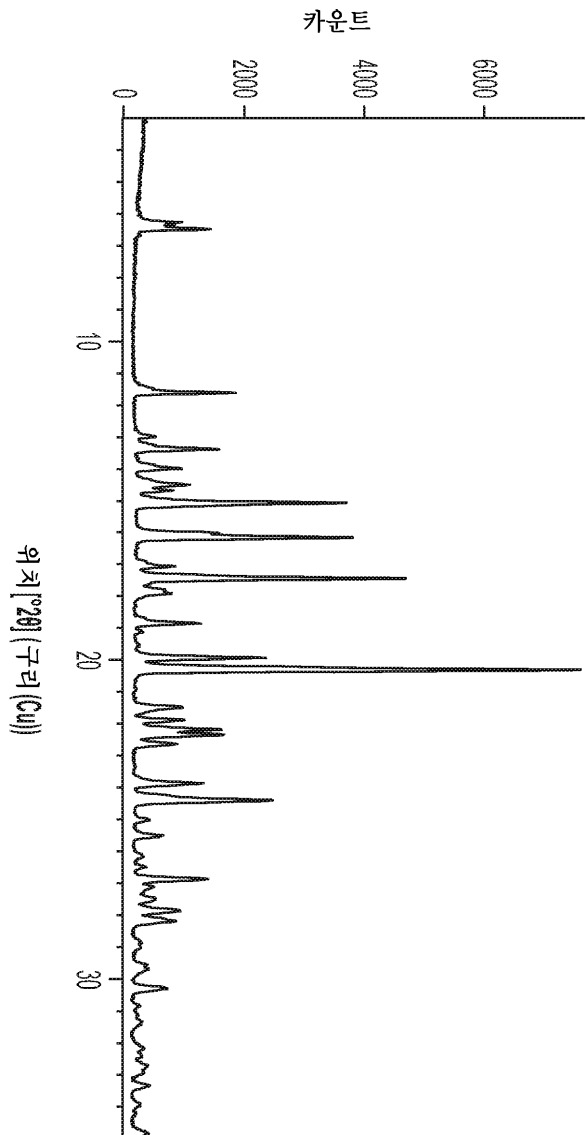
도면7



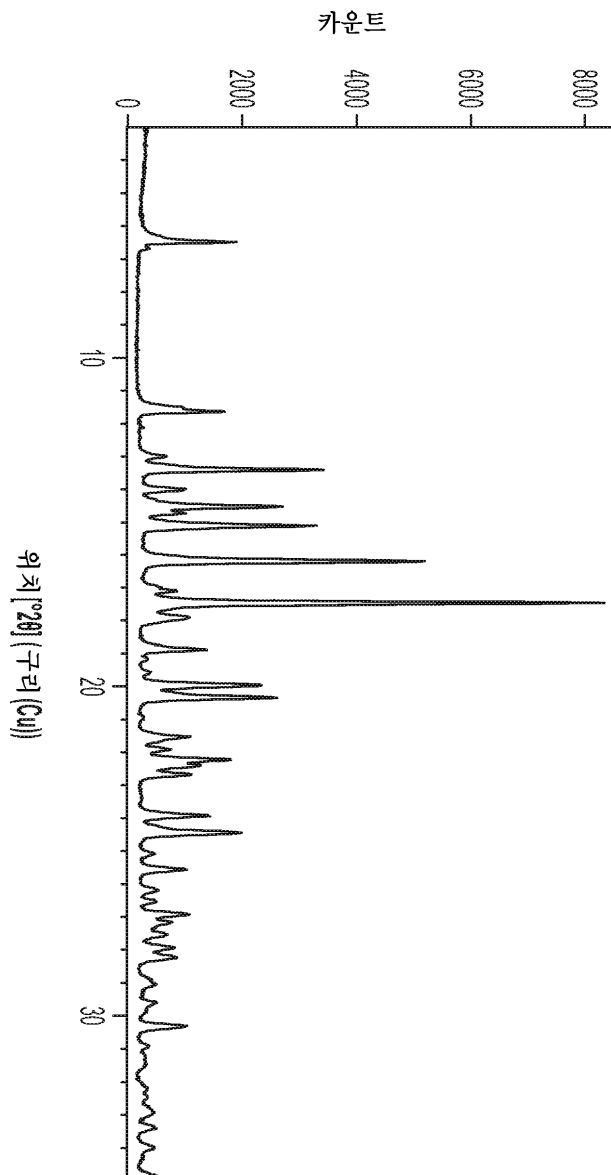
도면8



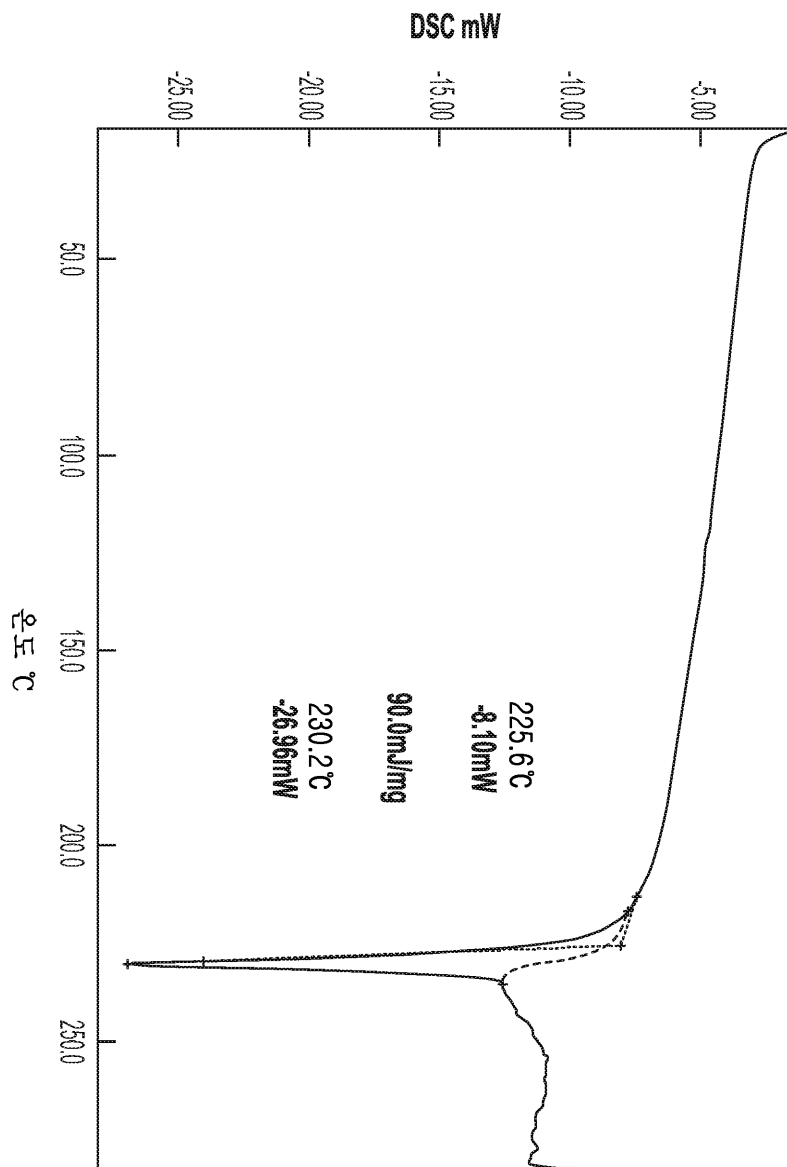
도면9



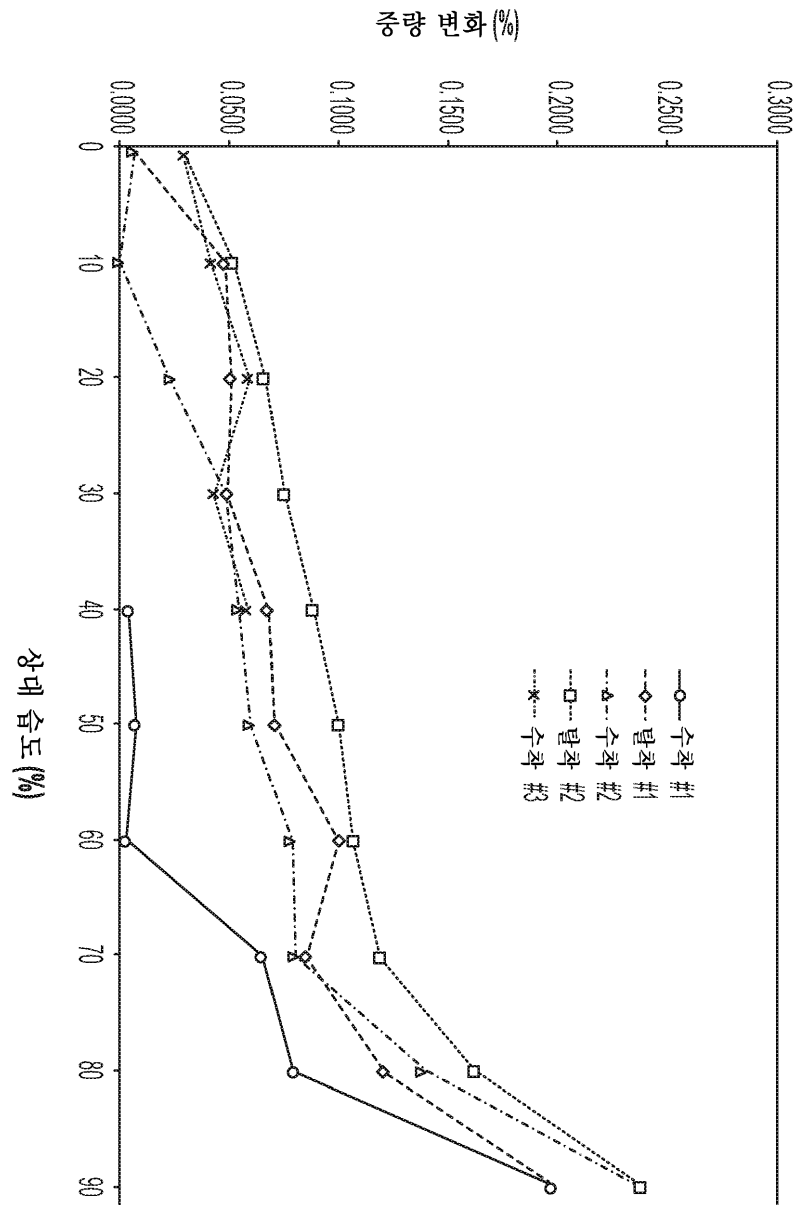
도면10



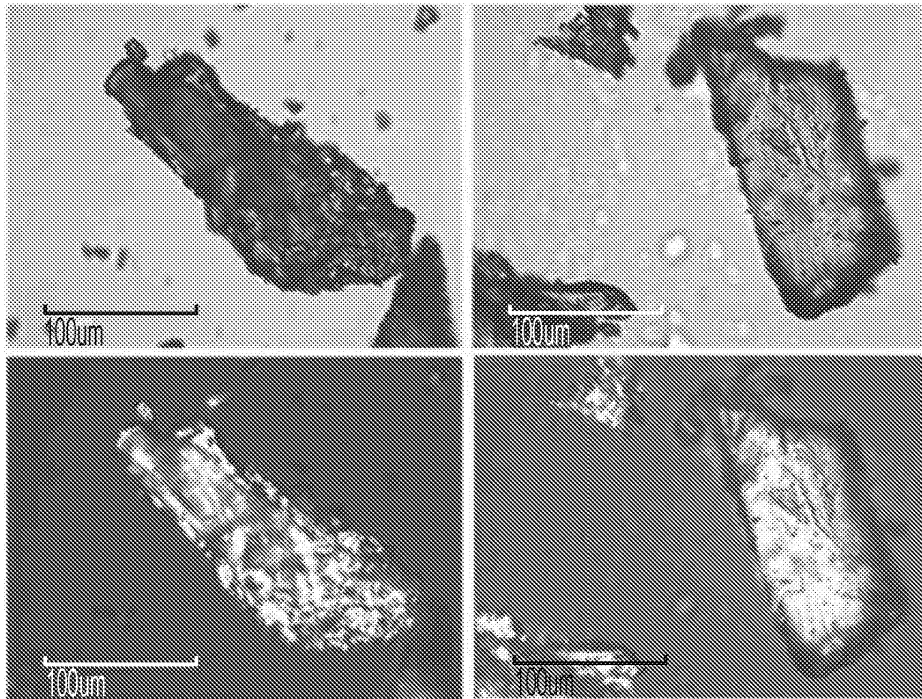
도면11



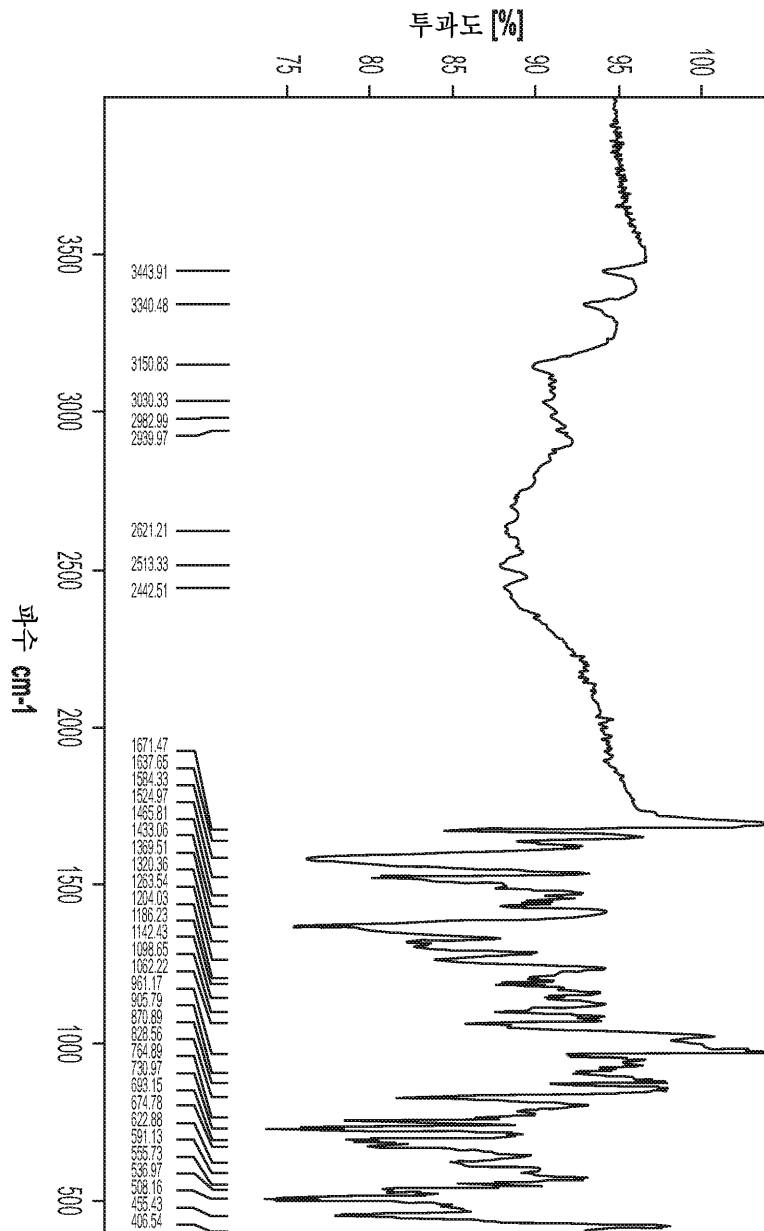
도면12



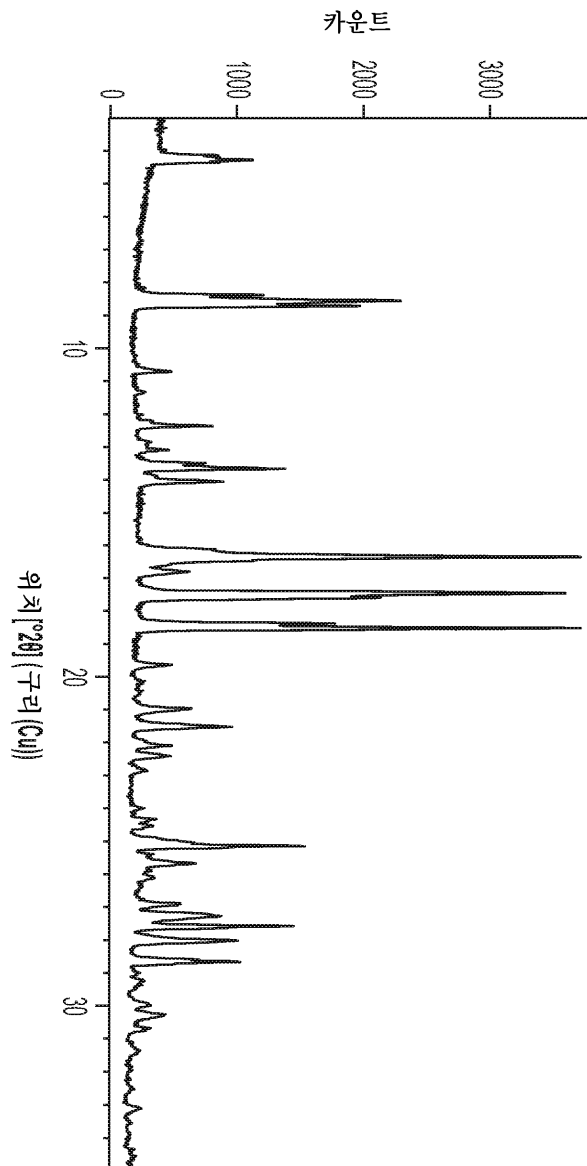
도면13



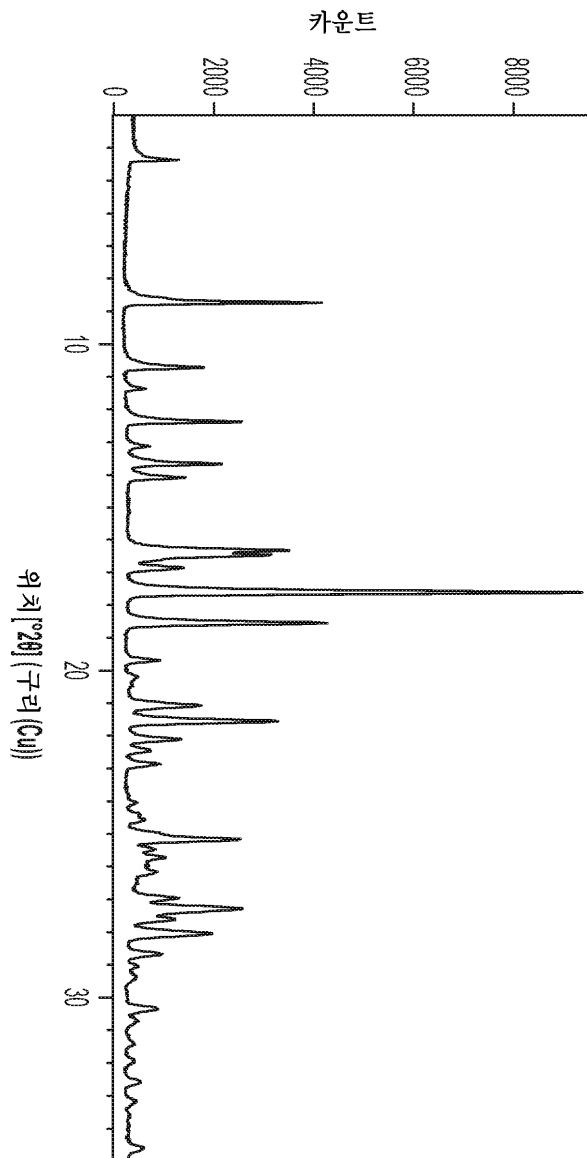
도면14



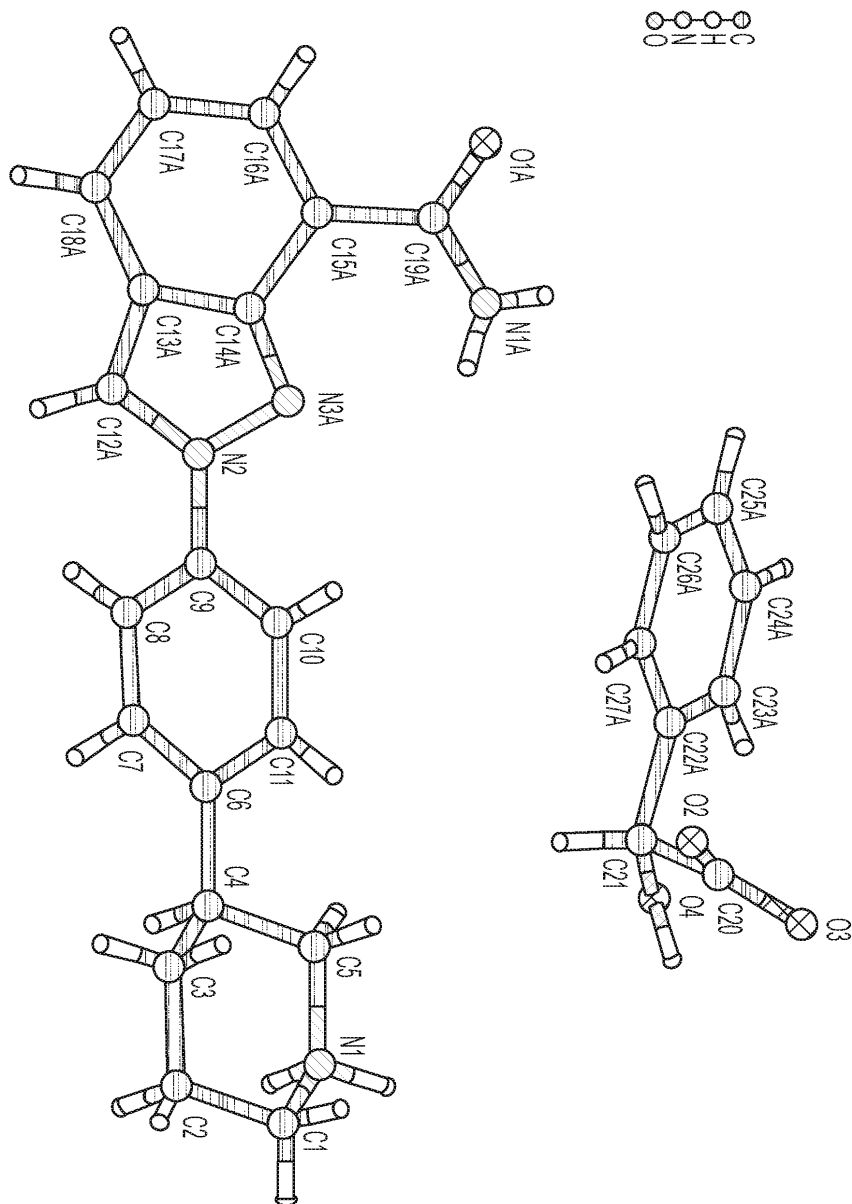
도면15



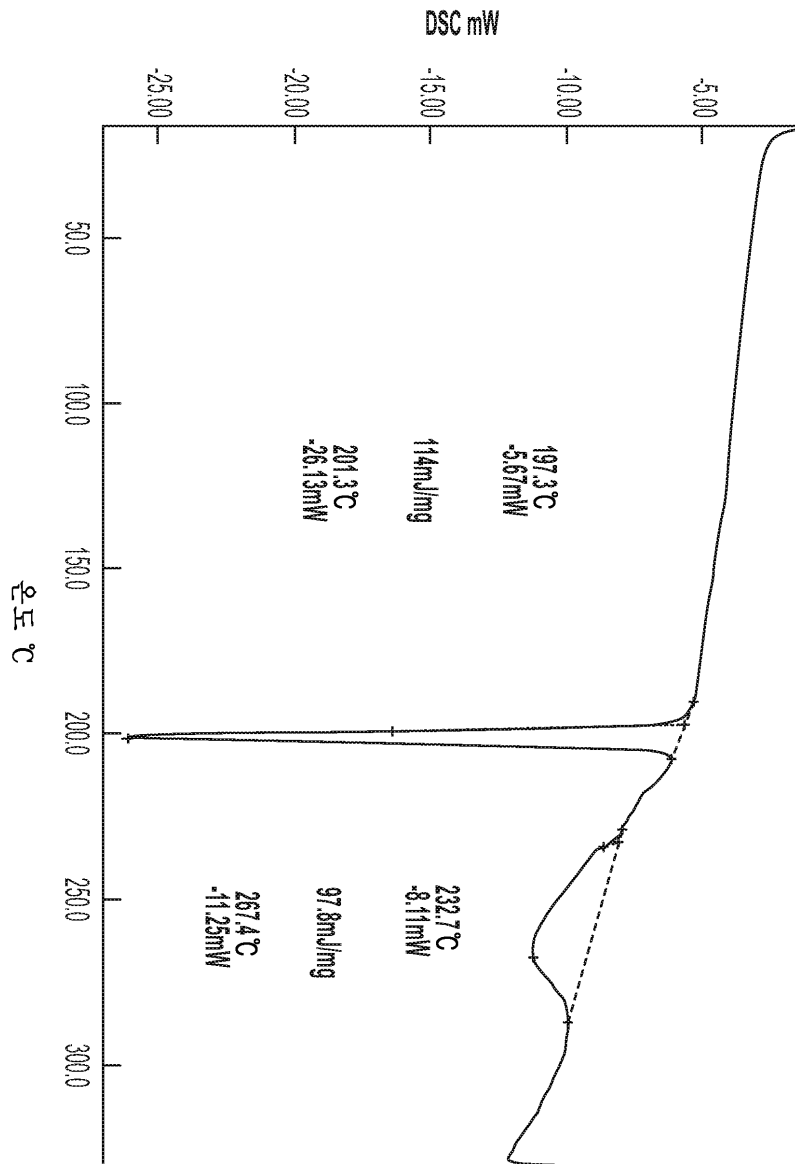
도면16



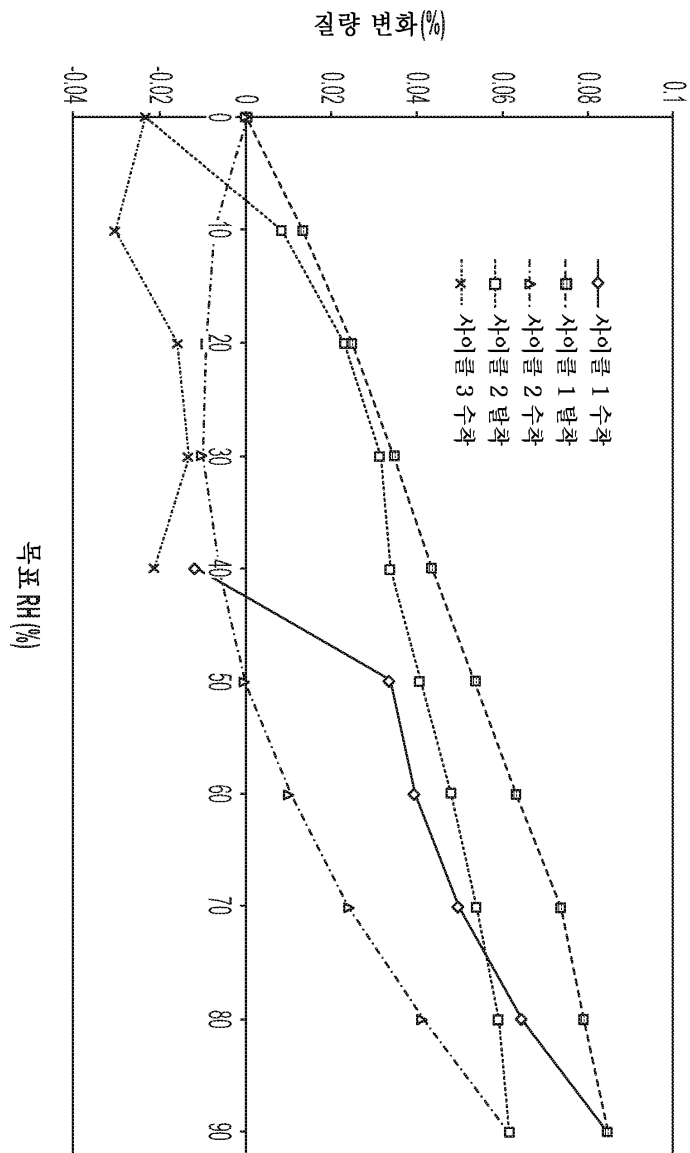
도면17



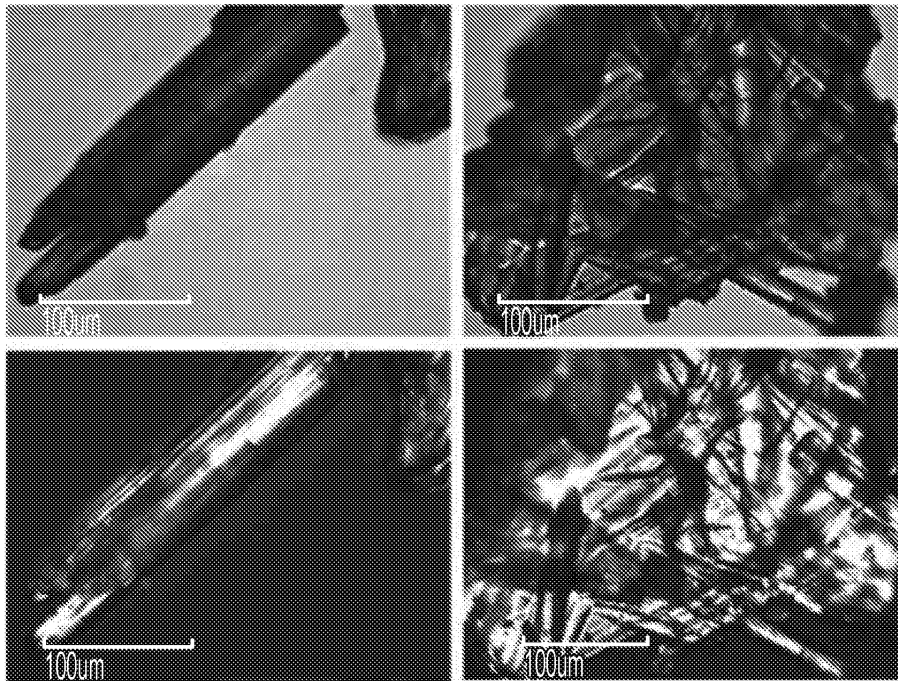
도면18



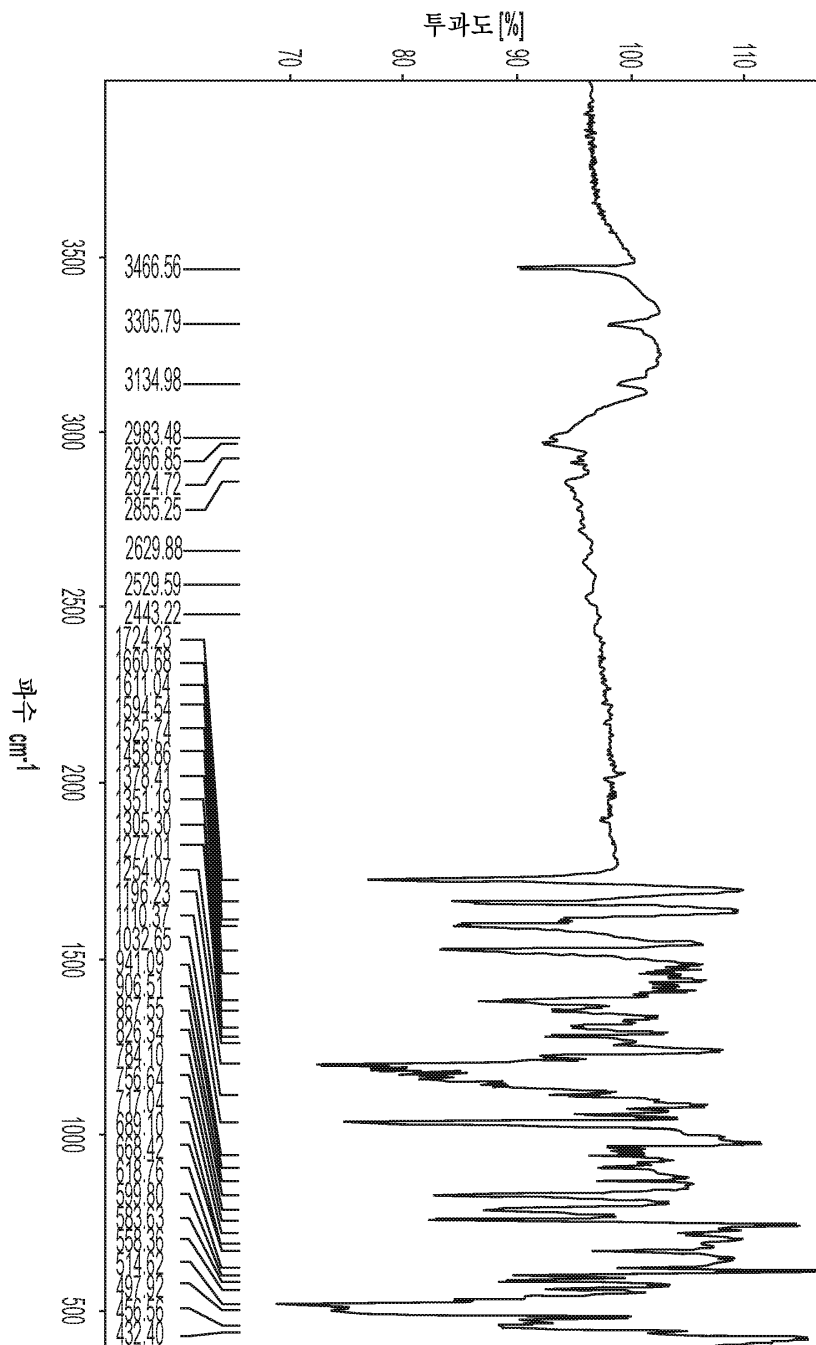
도면19



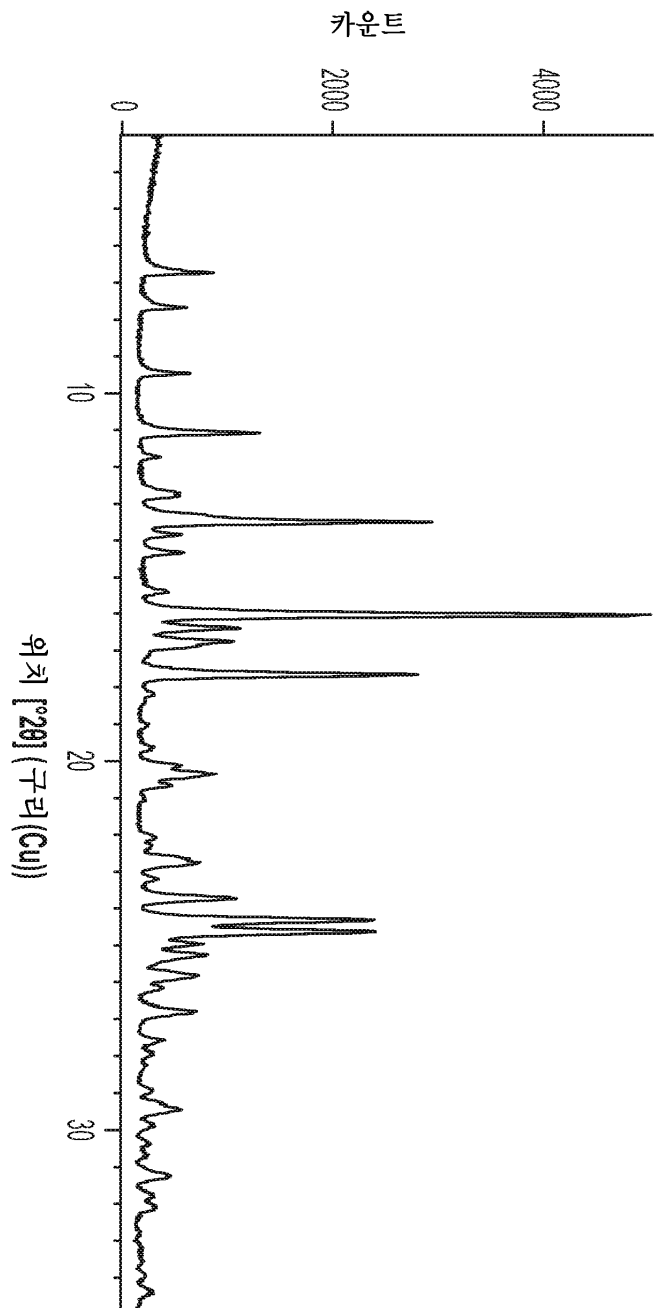
도면20



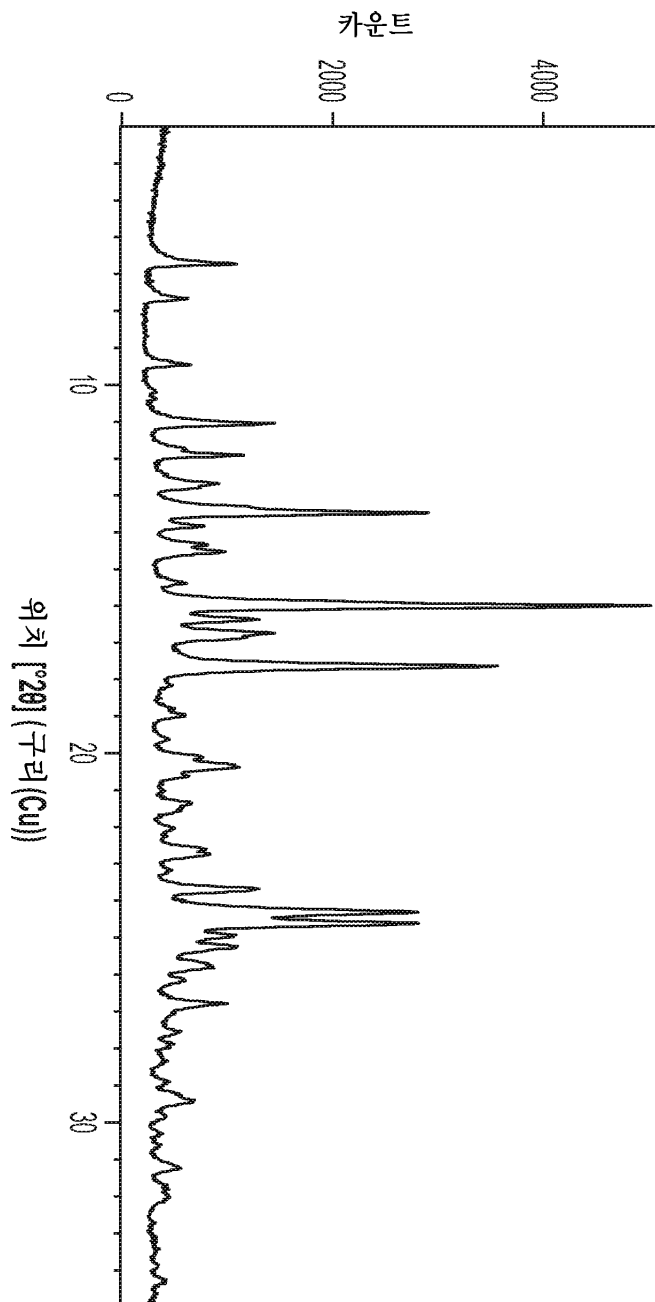
도면21



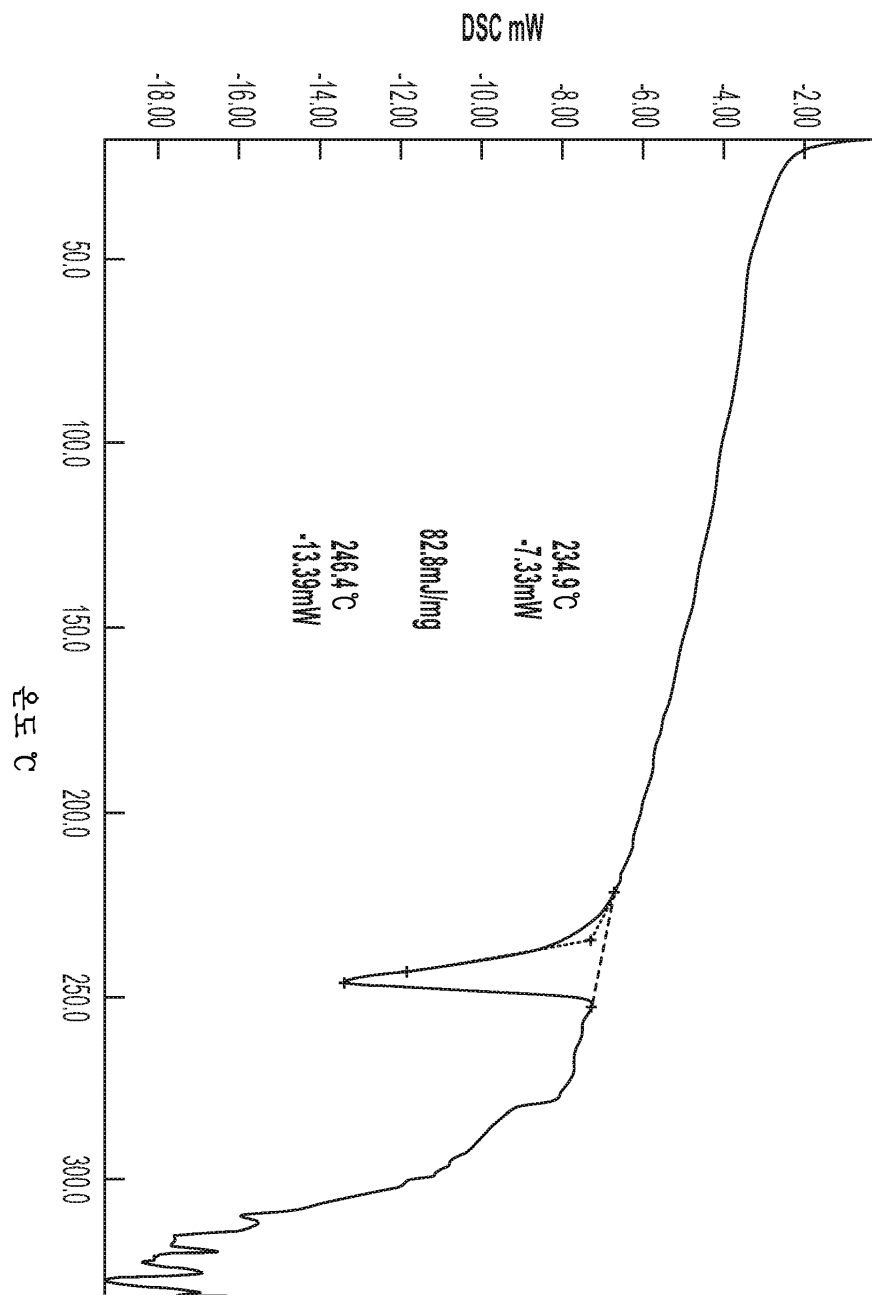
도면22



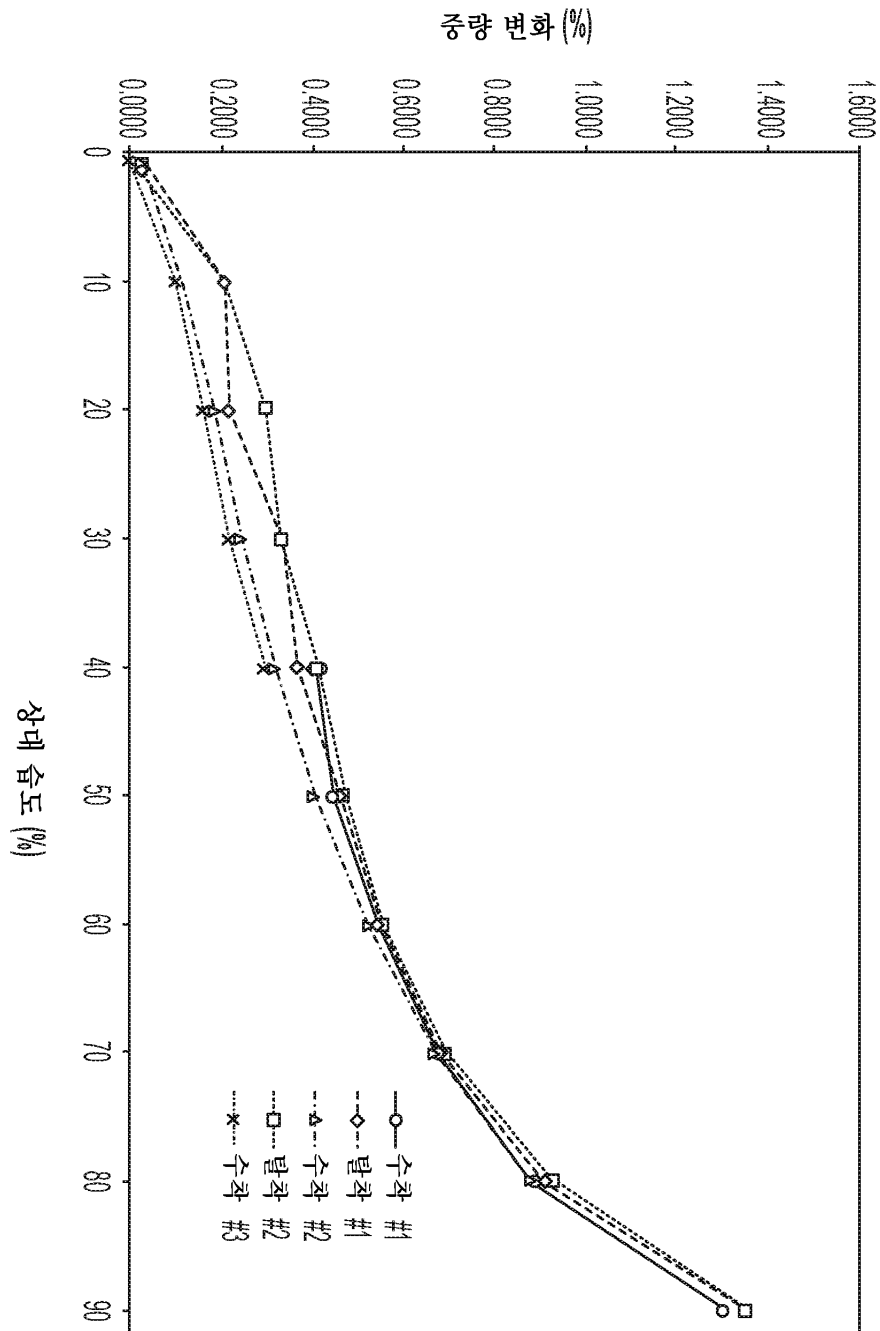
도면23



도면24



도면25



도면26

