(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113166071 B
(45)授权公告日 2025.03.21

(21)申请号 201980078366.1
(22)申请日 2019.10.03
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113166071 A
(43)申请公布日 2021.07.23
(30)优先权数据
62/740,872 2018.10.03 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/054534 2019.10.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/072797 EN 2020.04.09

(73)专利权人 特沙诺有限公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 A.J.斯图尔特 Y.王 G.吴 J.尹
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 曹立莉

(51)Int.Cl.
C07D 231/56(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2018108160 A1,2018.06.21
WO 2018122168 A1,2018.07.05
审查员 余晓梦

权利要求书2页 说明书76页 附图26页

(54)发明名称

尼拉帕利盐

(57)摘要

提供了新型尼拉帕利的盐。还提供了包含那些盐的药物组合物,以及与之相关的方法和用途。

CN 113166071 B

1.2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺盐的晶体形式,其为2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐,其特征在于具有在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°和25.1°的2θ值±0.2°2θ的XRPD衍射角。

2.2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺盐的晶体形式,其为2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐,其特征在于具有在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°、25.1°和27.6°的2θ值±0.2°2θ的XRPD衍射角。

3.2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺盐的晶体形式,其为2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐,其特征在于具有在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和13.7°的2θ值±0.2°2θ的XRPD衍射角。

4.2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺盐的晶体形式,其为2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐,其具有包括有着根据下面的表的2θ值±0.2°2θ,并任选地还有相对强度的峰的XRPD图谱:

位置[°2θ]	相对强度[%]
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

位置[°2θ]	相对强度[%]
25.1	39.0
27.3	20.3
27.6	35.9
27.7	19.0
28.0	22.5
28.7	24.8

。

5.2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺盐的晶体形式,其为2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐,其特征在于XRPD图谱基本如图15所示。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的晶体形式,其特征在于190℃至200℃的熔点。

7.根据权利要求6所述的晶体形式,其特征在于约197℃的熔点。

8.根据权利要求7所述的晶体形式,其特征在于DSC热分析图,其中吸热峰具有约197℃的熔化开始温度和/或其中所述峰的最小值是约201℃。

9.根据权利要求7所述的晶体形式,其特征在于DSC热分析图基本如图18所示。

10.根据权利要求8或9所述的晶体形式,其特征在于包括在约3443cm-1、约3340cm-1、约1671cm-1和约1638cm-1的峰的红外光谱。

11.根据权利要求8或9所述的晶体形式,其特征在于红外光谱基本如图14所示。

12.根据权利要求10所述的晶体形式,其特征在于DVS热分析图基本如图19所示。

13.根据权利要求11所述的晶体形式,其特征在于DVS热分析图基本如图19所示。

14.药物组合物,其包含根据权利要求1-13中任一项所述的晶体形式,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

15.根据权利要求14所述的药物组合物,其中所述药物组合物适用于口服施用。

16.根据权利要求1-13中任一项所述的晶体形式或根据权利要求14或15中任一项所述的药物组合物,在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

17.根据权利要求16所述的用途,其中所述癌症与BRCA1和/或BRCA2突变相关。

18.根据权利要求16所述的用途,其中所述癌症与在ATM、ATR、BAP1、BARD1、BLM、BRIP1、MRE11A、NBN、PALB2、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L或XRCC2,或者它们的任意组合中的突变相关。

19.根据权利要求16至18中任一项所述的用途,其中所述癌症是上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

尼拉帕利盐

[0001] 相关申请的交叉引用

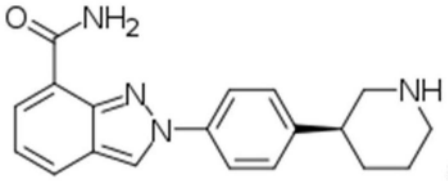
[0002] 本申请要求提交于2018年10月3日的美国临时申请第62/740,872号的权益,其通过引用全文并入本文中。

发明领域

[0003] 本公开涉及新型尼拉帕利的盐,包含这些盐的药物组合物,以及其用途。

发明内容

[0004] 尼拉帕利是2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺的国际非专有名称,并且其具有下面的化学结构

[0005] 

("尼拉帕利")。

[0006] 合成尼拉帕利的方法在Jones等人,J.Med.Chem.,52:7170-7185,2009中给出。

[0007] 尼拉帕利是口服可用的选择性聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)1和2抑制剂。尼拉帕利显示具有IC_{50}分别是3.8nM和2.1nM的PARP-1和PARP-2抑制,并且在全细胞分析中,其抑制PARP活性(EC_{50}=4nM)和具有突变体BRCA1和BRCA2的癌细胞的增殖(CC_{50}在10至100nM范围内)(参见Jones等人,J.Med.Chem.,52:7170-7185,2009)。尼拉帕利还可用在治疗癌症,所述癌症的特征是在涉及同源重组修复(HRR)途径的某些基因(包括非BRCA1/2HRR基因)中具有缺陷。尼拉帕利的活性使其能够治疗范围广泛的病症,包括癌症(特别是难以用基于铂的化学疗法治疗的癌症),以及病症,如中风、自身免疫性糖尿病、神经疾病、发炎疾病、代谢疾病和心血管病。

[0008] 近年来,尼拉帕利已批准用于在对基于铂的化学疗法具有完全或部分反应后,对患有复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的成年患者进行维持或治疗。经授权的产品(ZEJULA™)是胶囊,其含有100mg处于单一水合的对甲苯磺酸盐形式的尼拉帕利(对甲苯磺酸尼拉帕利一水合物)。

[0009] 作为药物物质,对甲苯磺酸尼拉帕利一水合物(即2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺4-甲基苯磺酸盐水合物1:1:1)是具有低水溶性的白色至灰白色的非吸湿性晶体固体。制备对甲苯磺酸尼拉帕利一水合物的方法包括在PCT/US2018/029131中描述的方法。

[0010] 尽管对甲苯磺酸尼拉帕利一水合物在商业上已经成功,但仍存在提供另外形式的尼拉帕利需求,其具有所需的药学性质,特别是用于制剂成固体(例如口服)药学剂型的需求。

[0011] 出人意料地,现已经发现尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐和樟脑磺酸盐具有这些所需的性质,包括改良的水溶性、低吸湿性和/或良好的稳定性。

[0012] 因此,在一方面,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐选自2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐和2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐。

[0013] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐。

[0014] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐。

[0015] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式。

[0016] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1。

[0017] 在实施方案中,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约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和27.6度2θ。

[0018] 在实施方案中,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约11.7、13.4、15.2、16.2、17.5、18.0、20.0、20.4、21.6、22.8和24.0度2θ。

[0019] 在实施方案中、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式特征在包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约13.4、15.2、16.2、17.5、18.0、20.0、20.4、21.6和24.0度2θ。

[0020] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包含一个或多个在16.2、17.5、20.0、13.4和/或15.2±0.2°2θ的XRPD衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。

[0021] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少两个在16.2、17.5、20.0、13.4和/或15.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0022] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少三个在16.2、17.5、20.0、13.4和/或15.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0023] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少四个在16.2、17.5、20.013.4和/或15.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0024] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括在16.2、17.5、20.0、13.4和15.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0025] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括一个或多个在20.4、21.6、24.0、11.7和/或18.0±0.2°2θ的XRPD衍射角的XRPD图谱。

[0026] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括两个或更多个在20.4、21.6、24.0、11.7和/或18.0±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0027] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括三个或更多个在20.4、21.6、24.0、11.7和/或18.0±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0028] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括四个或更多个在20.4、21.6、24.0、11.7和/或18.0±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0029] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括在20.4、21.6、24.0、11.7和18.0±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0030] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括在16.2、17.5、20.0、13.4、15.2、20.4、21.6、24.0、11.7和18.0±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0031] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少一个在14.8、18.0、22.8和/或27.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0032] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少两个在14.8、18.0、22.8和/或27.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0033] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少三个在14.8、18.0、22.8和/或27.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0034] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括在14.8、18.0、22.8和27.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0035] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括一个或多个在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和/或24.5±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0036] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包括具有根据下表的2θ值(±0.2°2θ),并任选地还有相对强度的衍射角:

[0037]

位置[°2θ]	相对强度[%]
6.5	15.9
11.7	28.9
13.4	51.5

[0038]

位置[°2θ]	相对强度[%]
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

[0039] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于XRPD图谱基本上与图3一致。

[0040] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于约260℃至约270℃的熔点。

[0041] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于约264℃的熔点。

[0042] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约264℃和/或其中所述峰的最小值是约268℃。

[0043] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕

利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于DSC热分析图基本上如图5中所示。

[0044] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于包括在约3359cm^{-1}、约1693cm^{-1}和约1649cm^{-1}的峰的红外光谱。

[0045] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于红外光谱基本上如图2中所示。

[0046] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于在约25℃最多约90%相对湿度吸收按重量计不超过约0.3%的水。

[0047] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于GVS热分析图基本上如图6中所示。

[0048] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐。

[0049] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式。

[0050] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1。

[0051] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约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和26.9度2θ。

[0052] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约11.6、13.4、15.1、16.2、17.4、19.9、20.2、20.3、22.2、22.3、24.4和26.9度2θ。

[0053] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约11.6、15.1、16.2、17.4、19.9、20.2、20.3、22.3和24.4度2θ。

[0054] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括一个或多个在20.3、17.4、16.2、15.1和/或20.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0055] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少两个在20.3、17.4、16.2、15.1和/或20.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0056] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少三个在20.3、17.4、16.2、15.1和/或20.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0057] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕

利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少四个在20.3、17.4、16.2、15.1和/或20.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0058] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括在20.3、17.4、16.2、15.1和20.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0059] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括一个或多个在24.4、19.9、11.6、22.3和/或22.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0060] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少两个在24.4、19.9、11.6、22.3和/或22.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0061] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少三个在24.4、19.9、11.6、22.3和/或22.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0062] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少四个在24.4、19.9、11.6、22.3和/或22.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0063] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括在24.4、19.9、11.6、22.3和22.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0064] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括在20.3、17.4、16.2、15.1、20.2、24.4、19.9、11.6、22.3和22.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0065] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括在16.0±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0066] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括在21.9±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0067] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括在16.0和21.9±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0068] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括至少一个在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和/或21.5±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0069] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式具有包括有着根据下面的表的2θ值(±0.2°2θ),并任选地还有相对强度的衍射角的XRPD图谱:

[0070]

位置[°2θ]	相对强度[%]
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

[0071]

位置[°2θ]	相对强度[%]
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

[0072] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于XRPD图谱基本上如图9中所示。

[0073] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于约220℃至约230℃的熔点。

[0074] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于约226℃的熔点。

[0075] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约226℃和/或其中所述峰的最小值是约230℃。

[0076] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕

利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于DSC热分析图基本上如图11中所示。

[0077] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于包括在约3367cm^{-1}、约1693cm^{-1}和约1648cm^{-1}的峰的红外光谱。

[0078] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于红外光谱基本上如图8中所示。

[0079] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于在约25℃最多约90%相对湿度吸收按重量计不超过约1%的水。

[0080] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于GVS热分析图基本上如图12中所示。

[0081] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐。

[0082] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐。

[0083] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式。

[0084] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1。

[0085] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约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和28.7度2θ。

[0086] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约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和28.7度2θ。

[0087] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约8.6、8.7、13.7、16.4、17.4、18.4、18.5、21.5、25.1、27.3、27.6、28.0和28.7度2θ。

[0088] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括一个或多个在18.5、16.4、17.4、8.6和/或17.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0089] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括至少两个在18.5、16.4、17.4、8.6和/或17.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0090] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括至少三个在18.5、16.4、17.4、8.6和/或17.6±

0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0091] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括至少四个在18.5、16.4、17.4、8.6和/或17.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0092] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括在18.5、16.4、17.4、8.6和17.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0093] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括一个或多个在8.7、18.4、25.1、27.6和/或13.7±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0094] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括两个或更多个在8.7、18.4、25.1、27.6和/或13.7±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0095] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括三个或更多个在8.7、18.4、25.1、27.6和/或13.7±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0096] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括四个或更多个在8.7、18.4、25.1、27.6和/或13.7±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0097] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括在8.7、18.4、25.1、27.6和13.7±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0098] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括在18.5、16.4、17.4、8.6、17.6、8.7、18.4、25.1、27.6和13.7±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0099] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括一个或多个在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和/或16.1±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0100] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式具有包括有着根据下面的表的2θ值(±0.2°2θ),并任选地还有相对强度的衍射角的XRPD图谱:

[0101]

位置[°2θ]	相对强度[%]
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

[0102] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于XRPD图谱基本上如图15中所示。

[0103] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于约190℃至约200℃的熔点。

[0104] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于约197℃的熔点。

[0105] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约197℃和/或其中所述峰的最小值是约201℃。

[0106] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于DSC热分析图基本上如图18中所示。

[0107] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于包括在约3443cm^{-1}、约3340cm^{-1}、约1671cm^{-1}和约1638cm^{-1}的峰的红外光谱。

[0108] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于红外光谱基本上如图14中所示。

[0109] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式特征于DVS热分析图基本上如图19中所示。

[0110] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐。

[0111] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐。

[0112] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式。

[0113] 在方面或实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-

甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式1。

[0114] 在实施方案中,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约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和26.8度2θ。

[0115] 在实施方案中,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约11.1、13.5、16.0、16.4、16.7、17.6、20.3、23.7、24.3、24.6、25.0、25.2和25.8度2θ。

[0116] 在实施方案中,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于包括至少三个衍射角的X射线粉末衍射(XRPD)谱图,当使用Cu K辐射检测时,所述衍射角选自约11.1、13.5、16.0、16.4、16.7、17.6、20.3、23.7、24.3和24.6度2θ。

[0117] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括一个或多个在16.0、13.5、17.6、24.3和/或24.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0118] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括至少两个在16.0、13.5、17.6、24.3和/或24.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0119] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括至少三个在16.0、13.5、17.6、24.3和/或24.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0120] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括至少四个在16.0、13.5、17.6、24.3和/或24.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0121] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括在16.0、13.5、17.6、24.3和24.6±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0122] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括一个或多个在11.1、16.4、23.7、16.7和/或20.3±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0123] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括两个或更多个在11.1、16.4、23.7、16.7和/或20.3±0.2°2θ的XRPD衍射角的XRPD图谱。

[0124] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括三个或更多个在11.1、16.4、23.7、16.7和/或20.3±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0125] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括四个或更多个在11.1、16.4、23.7、16.7和/

或20.3±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0126] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括在11.1、16.4、23.7、16.7和20.3±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0127] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括在16.0、13.5、17.6、24.3、24.6、11.1、16.4、23.7、16.7和20.3±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0128] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括一个或多个在6.7、16.4、23.7和/或25.2±0.2°2θ的XRPD衍射角的XRPD图谱。

[0129] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括至少两个在6.7、16.4、23.7和/或25.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0130] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括至少三个在6.7、16.4、23.7和/或25.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0131] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括在6.7、16.4、23.7和25.2±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0132] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括至少一个在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和/或7.7±0.2°2θ的衍射角的XRPD图谱。

[0133] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式具有包括有着根据下面的表的2θ值(±0.2°2θ),并任选地还有相对强度的衍射角的XRPD图谱:

[0134]

位置[°2θ]	相对强度[%]
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

[0135] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于XRPD图谱基本上如图22中所示。

[0136] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于约235℃至约245℃的熔点。

[0137] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于约239℃的熔点。

[0138] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约235℃和/或其中所述峰的最小值是约246℃。

[0139] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于DSC热分析图基本上如图24中所示。

[0140] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于包括在约3467cm^{-1}、约3306cm^{-1}、约1724cm^{-1}、约1660cm^{-1}和约1611cm^{-1}的峰的红外光谱。

[0141] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于红外光谱基本上如图21中所示。

[0142] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于在约25℃最多约90%相对湿度吸收按重量计不超过约2%的水。

[0143] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于在约25℃最多约90%相对湿度吸收按重量计约1.3%的水。

[0144] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于GVS热分析图基本上如图25中所示。

[0145] 在其它的方面,本发明提供了药物组合物,其包含前文定义的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在实施方案中,药物组合物适用于口服施用。

[0146] 在其它的方面,本发明提供了药物组合物,其包含前文定义的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-

吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐的晶体形式,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在实施方案中,药物组合物适用于口服施用。

[0147] 在实施方案中,药物组合物包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在实施方案中,药物组合物适用于口服施用。

[0148] 在实施方案中,药物组合物包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在实施方案中,药物组合物适用于口服施用。

[0149] 在实施方案中,药物组合物包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在实施方案中,药物组合物适用于口服施用。

[0150] 在实施方案中,药物组合物包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在实施方案中,药物组合物适用于口服施用。

[0151] 在其它的方面,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐,或其药物组合物和前文定义的药物组合物用于疗法。在实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐的晶体形式、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐的晶体形式、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐的晶体形式,或其药物组合物和前文定义的药物组合物用于疗法。

[0152] 在其它的方面,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐,或其药物组合物和前文定义的药物组合物在制备药物中的用途。在实施方案中,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐的晶体形式、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐的晶体形式、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐的晶体形式,或其药物组合物和前文定义的药物组合物在制备药物中的用途。

[0153] 在其它的方面,本发明提供了在有需要的人中治疗癌症、中风、自身免疫性糖尿病、神经疾病、炎性疾病、代谢疾病或心血管疾病的方法,所述方法包括向人类施用有效量的前文定义的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐,或前文定义的药物组合物。在实施方案中,方法包括向人类施用有效量的前文定义的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐的晶体形式、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐的晶体形式或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰

胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐的晶体形式,或前文定义的药物组合物。

[0154] 在实施方案中,所述方法是治疗癌症的方法。

[0155] 在实施方案中,所述癌症与BRCA1和/或BRCA2突变相关。

[0156] 在实施方案中,所述癌症与在ATM、ATR、BAP1、BARD1、BLM、BRIP1、MRE11A、NBN、PALB2、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L或XRCC2,或者它们的任意组合中的突变相关。

[0157] 在实施方案中,所述癌症是上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

[0158] 在其它的方面,本发明提供了其和前文定义的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐,或前文定义的药物组合物,用在如前文定义的方法中。在实施方案中,其和前文定义的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐的晶体形式、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐的晶体形式或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐的晶体形式,或前文定义的药物组合物,用在如前文定义的方法中。

[0159] 在其它的方面,本发明提供了前文定义的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐,或前文描述的药物组合物在制备用于如前文定义的方法中的药物中的用途。在实施方案中,本发明提供了前文定义的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐的晶体形式、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐的晶体形式或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐的晶体形式,或前文描述的药物组合物在制备用于如前文定义的方法中的药物中的用途。

附图说明

[0160] 图1展示用在实施例10中的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)对甲苯磺酸一水合物的示例性的XRPD图谱。

[0161] 图2展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1的示例性的FT-IR谱图。

[0162] 图3展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1的示例性的XRPD图谱。

[0163] 图4展示在40℃和75%相对湿度储存24h后,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1的示例性的XRPD图谱。

[0164] 图5展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1的示例性的差示扫描量热分析图。

[0165] 图6展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1的示例性的扫描重量法蒸汽吸附热分析图。

[0166] 图7展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1R,

3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1的可见光显微图像(顶部:非偏光;底部:偏光)。

[0167] 图8展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1的示例性的FT-IR谱图。

[0168] 图9展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1的示例性的XRPD图谱。

[0169] 图10展示在40℃和75%相对湿度储存24h后,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1的示例性的XRPD图谱。

[0170] 图11展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1的示例性的差示扫描量热分析图。

[0171] 图12展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1的示例性的扫描重量法蒸汽吸附热分析图。

[0172] 图13展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1的可见光显微图像(顶部:非偏光;底部:偏光)。

[0173] 图14展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(R)-(-)-扁桃酸盐的示例性的FT-IR谱图。

[0174] 图15展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1的示例性的XRPD图谱。

[0175] 图16展示在40℃和75%相对湿度储存24h后,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1的示例性的XRPD图谱。

[0176] 图17展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(R)-(-)-扁桃酸盐的结构,通过单晶X射线晶体学来确定。

[0177] 图18展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1的示例性的差示扫描量热分析图。

[0178] 图19展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1的示例性的动态蒸汽吸附热分析图。

[0179] 图20展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1的可见光显微图像(顶部:非偏光;底部:偏光)。

[0180] 图21展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式1的示例性的FT-IR谱图。

[0181] 图22展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式1的示例性的XRPD图谱。

[0182] 图23展示在40℃和75%相对湿度储存24h后,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式1的示例性的XRPD图谱。

[0183] 图24展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式1的示例性的差示扫描量热分析图。

[0184] 图25展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式1的示例性的扫描重量法蒸汽吸附热分析图。

[0185] 图26展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式1的可见光显微图像(顶部:非偏光;底部:偏光)。

[0186] 详细说明

[0187] 尽管本公开的具体实施方案将参考说明和实施例进行描述,但应理解,这些实施方案仅为示例性的并且仅阐述许多可能的具体实施方案中的少数,所述实施方案可以代表本公开的原则的申请。鉴于本公开的益处,各种变化和修饰对于本领域技术人员是显而易见的,并且认为其在如进一步在所附权利要求中定义的本公开的精神和范围。

[0188] 定义

[0189] 除非另外定义,否则本文使用的,所有技术和科学术语具有与属于本公开的一般本领域技术人员通常理解的相同含义。尽管可以将与那些本文描述的类似或等效的任何方法和材料用于实施或测试本发明,但目前描述的是示例性方法、设备和材料。本文引用的所有技术和专利公开文本通过全文引用的方式并入本文中。本文中的任何内容不被解释为承认由于在先发明的这样的公开,本发明不是先于所述公开的。

[0190] 除非另外指示,否则本公开的实践将采用化学合成、组织培养、免疫学、分子生物学、微生物学、细胞生物学及重组DNA的常规技术,这些技术在本领域范围内(参见例如Michael R.Green和Joseph Sambrook,Molecular Cloning;第4版,Cold Spring Harbor Laboratory Press 2012)。

[0191] 数值标示,例如pH值、温度、时间、浓度、分子量等(包括范围)是在适当时以0.1或1.0的增量变化(+)或(-)的近似值。应当理解,尽管不总是明确陈述,但所有数值标示前均存在术语“约”。同时应当理解,尽管不总是明确陈述,但本文描述的试剂仅为示例性的且其等效物是本领域知晓的。

[0192] 除非上下文另外明确指示,否则如在本说明书和权利要求中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数个提及物。例如,术语“一个细胞”包括复数个细胞,包括其混合物。除非明确陈述或自上下文显而易见,否则如本文使用的术语“或”应当理解为包括性的。本文使用的术语“包括”意指短语“包括但不限于”且可与该短语互换使用。

[0193] 如本文使用的,且除非另外规定,否则当术语“约”及“大约”在与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,意指提供与由指定剂量、量或重量百分比获得的药理学作用等效的本领域技术人员所认为的剂量、量或重量百分比。具体而言,当术语“约”及“大约”在用于此上下文中时,其涵盖剂量、量或重量百分比在指定剂量、量或重量百分比的15%以内,更具体地在10%以内,更具体地在5%以内。如本文使用的,且除非另外规定,否则当术语“约”及“大约”在与提供用于表征特定的固体形式的数值或值范围(例如,具体温度或温度范围,如描述熔化、脱水、去溶剂化或玻璃化转变温度;质量变化,如将质量变化作为温度和湿度的函数;溶剂或水含量,例如以质量或百分率表示;或峰位置或衍射角,如在通过IR或拉曼光谱法或XRPD进行的分析中)相连使用,指示该值或值范围可以偏离至本领域技术人员认为的合理但仍描述该特定的固体形式的程度。具体而言,在特定的实施方案中,当术语“约”及“大约”在用于此上下文中时,指示数值或值范围可以在列举的值或值范围的20%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.25%变化。对于XRPD,若值不表示为具体值,则以±0.2度2θ给出。

[0194] 如本文使用的,术语“包含”或“包括”旨在意指组合物和方法包括列举的要素,但不排除其它要素。当“基本上由……组成”在用于定义组合物和方法时,应意指不包括对于所述目的的组合具有任何重要意义的其它要素。因此,基本上由如本文定义的要素组成的

组合物将不排除来自分离和纯化方法的杂质和药学上可接受的载体,如磷酸盐缓冲盐水、防腐剂等。“由……组成”应意指排除其它成分的多于痕量的元素以及用于施用本公开的组合物的实质性方法步骤或产生组合物或达到预期结果的工艺步骤。通过这些过渡术语的每一个定义的实施方案在本发明的范围内。本文中术语“包含”的使用旨在涵盖且披露术语“包含”被“基本上由……组成”或“由……组成”替代的相应陈述。

[0195] 术语“受试者”用于意指动物,优选地哺乳动物,包括人类或非人类。术语“患者”和“受试者”可以互换使用。

[0196] 本文定义的“施用”是向受试者以导致药剂在受试者体内的方式提供该药剂或含有该药剂的组合物的方法。这样的施用可以通过任何途径,包括,但不限于口服、透皮(例如通过阴道、直肠或口腔黏膜)、通过注射(例如,皮下、静脉内、肠胃外、腹膜内或向中枢神经是统中注射)或通过吸入(例如,口腔或鼻腔)。当然,药学制剂(preparations)通过适用于每一条施用途径的形式施与。

[0197] “治疗有效量”或“有效量”是实现药理学作用的药剂的量。术语“治疗有效量”包括,例如预防有效量。尼拉帕利的“有效量”是达成所期望的药理学作用或治疗性改善而无不当的不利副作用需要的量。尼拉帕利的有效量将由本领域技术人员视特定患者和疾病来选择。应当理解,“有效量”或“治疗有效量”可随每一个受试者而变化,此是由于尼拉帕利的代谢,受试者的年龄、体重、一般条件,所治疗的病症、所治疗病症的严重程度和处方医师的判断方面的变化。如本文使用,通过施用特定化合物或药物组合物来改善或减轻特定疾病、障碍或病症的症状是指归因于施用该化合物或组合物或与施用该化合物或组合物相关联的严重程度的任何减轻、发作延迟、进展减缓或持续时间缩短,无论永久还是暂时、持续还是短暂。

[0198] 如本文使用,术语“治疗(treat/treating/treatment)”包括缓解、缓和或改善疾病或病症(例如癌症)、症状;预防其它症状;改善或预防症状的代谢病因;抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症发展;减轻疾病或病症;引起疾病或病症消退;减轻疾病或病症所引起的病症;或预防性和/或治疗性遏止疾病或病症的症状。

[0199] 与术语“治疗”相关的术语“患有”是指已诊断患有或易患疾病的患者或个人。患者由于其家族谱是中的病史或由于存在与该疾病相关的基因突变,也可以被称作“处于患有该病的风险中”。具有疾病风险的患者尚未显现该疾病的所有或一些特征性病理。

[0200] 如本文使用,“重量百分比”、“wt%”、“按重量计的百分比”、“按重量计%”及其变化形式是指以物质重量除以组合物总重量且乘以100的形式的物质浓度。

[0201] 本文使用的术语“非晶型”、“非晶型形式”及相关术语意指所讨论的物质、组分或产物实质上不是通过X射线衍射确定的晶体。在某些实施方案中,包含非晶型的物质的样品可以实质上不含其它的非晶型形式和/或结晶形式。

[0202] 当本文使用的术语“晶体”及相关术语用于描述物质、组分、产物或形式时,意指该物质、组分或产物实质上是通过X射线衍射确定的晶体(参见例如Remington’s Pharmaceutical Sciences,第22版,Pharmaceutical Press,2012;The United States Pharmacopoeia,第30版,2011)。

[0203] 本文的术语“结晶形式”、“晶体形式”及相关术语是指包含化合物的晶体固体形式,且可以指特定的单一组分或多组分的结晶形式,包括,但不限于多晶型物、溶剂合物、水

合物或其它分子络合物,盐、盐的水合物或盐的其它分子络合物,或它们的多晶型物。

[0204] 本文的术语“多晶型物”、“多晶型式”及相关术语是指包含相同的一种分子、多种分子或离子(molecules or ions)的两种或更多种结晶形式。由于所述分子或离子在晶格中的排列或构形不同,不同的多晶型物可以具有不同的物理性质,如熔化温度、熔化热、溶解度、溶解速率和/或振动光谱。多晶型物所展现的物理性质的差异影响以下药学参数:如储存稳定性、可压缩性及密度(在制剂和产品制造中是重要的)和溶解速率(生物利用度的重要因素)。稳定性的差异可以由化学反应性(例如差异氧化,其使得包含一种多晶型物的剂型相比包含另一多晶型物的剂型较快速变色)或力学改变(例如,片剂在储存时由于动力学上有利的多晶型物转变成热力学上更稳定的多晶型物而破碎)或两者(例如,一种多晶型物的片剂在高湿度下更易于破裂)的变化引起。由于溶解性/溶出度差异,在极端情况下,一些多晶型转变可以导致缺少效力,或在其它极端情况下,导致毒性,由此可以导致不需要的副作用的发生率更高或更低,或导致不需要的副作用的严重程度发生变化。另外,该晶体的物理性质在加工中可以是重要的;例如,一种多晶型物更可能形成溶剂合物或可能难以过滤且洗涤至不含杂质(例如多晶型物之间的颗粒形状及大小分布可能不同)。

[0205] 如果本文提到的反离子(特别在盐内的阴离子)具有一种或多种立体异构体,并且未提及所述反离子的特定立体化学,那么意指参考物涵盖反离子的所有立体异构体及其混合物。立体异构体包括对映异构形式和非对映异构形式及其混合物。例如,本文提到的无立体化学名称的“扁桃酸盐”意指(R)-α-羟苯基乙酸、(S)-α-羟苯基乙酸及其混合物,包括其外消旋混合物。

[0206] 用于表征结晶形式和非晶型形式的技术包括,但不限于热重量分析(TGA)、熔点、差示扫描量热法(DSC)、X射线粉末衍射法(XRPD)、单晶X射线衍射法、振动光谱法,例如,红外(IR)和拉曼光谱法、固态和溶液核磁共振(NMR)波谱法、光学显微术(例如偏光显微法)、热台光学显微法、扫描电子显微法(SEM)、电子结晶学、动态蒸气吸附(DVS)及定量分析、粒度分析(PSA)、表面积分析、溶解性研究以及溶出度研究。本文描述的示例性实验值可以根据本领域的标准测量(如本文描述的示例性变化)而不同。

[0207] 在晶体形式的特征是一个或多个XRPD衍射角的情况下,且除非另有指示,否则应当理解XRPD图谱在标准条件(例如如本文描述的)下获得,且2θ值可以根据本领域的标准测量而变化。例如,本文列举的2θ值可以有±0.2°的变化。此外,在晶体形式的特征是一个或多个指定的XRPD衍射角的情况下,那些衍射角通常将表示在衍射图内具有相对强度为至少1%,例如至少2%、5%或10%的相对强度的衍射角。

[0208] 本文对变化或方面的实施方案的列举包括作为任何单一实施方案或与任何其他实施方案或其部分组合的实施方案。

[0209] 本文提供的组合物或方法可以与一种或多种本文提供的任何其它组合物和方法组合。

[0210] 本文使用的是下面的缩写:

[0211] ℃=摄氏度

[0212] DMSO=二甲亚砜

[0213] DSC=差示扫描量热法

[0214] ESI=电喷雾电离

[0215] FT-IR＝傅里叶变换-红外(光谱)

[0216] GVS＝重量法蒸汽吸附

[0217] h＝小时

[0218] HPLC＝高压液相色谱

[0219] Hz＝赫兹

[0220] 2-MeTHF＝2-甲基四氢呋喃

[0221] MHz＝兆赫兹;

[0222] min＝分钟

[0223] MS＝质谱

[0224] NMR＝核磁共振

[0225] rt/RT＝室温

[0226] SXRD＝单晶X射线衍射

[0227] TBME＝叔丁基甲基醚

[0228] THF＝四氢呋喃

[0229] 盐

[0230] 本发明涉及药物2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的新型盐形式,其具有用于药物制剂的理想的性质,例如改良的水溶性、低吸湿性和/或良好的稳定性。

[0231] 因此,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐。特别是,本发明提供了晶体形式的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐,如本文之后详细描述。

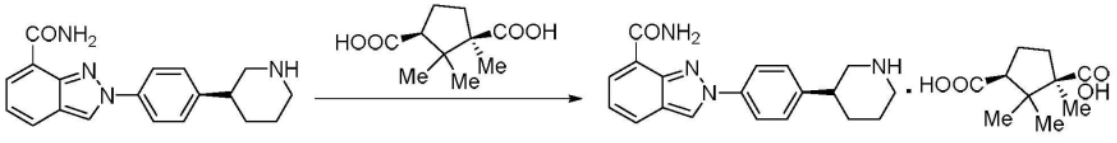
[0232] 示例性的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的盐的晶体形式还描述在本文中。示例性的X射线粉末衍射(XRPD)图谱还描述在本文中。在实施方案中,使用Cu K辐射检测XRPD图谱。在实施方案中,XRPD图谱的特征在于如本文描述的某些衍射角(峰)。

[0233] 尼拉帕利樟脑酸盐

[0234] 在一方面,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的樟脑酸盐(“尼拉帕利樟脑酸盐”)。在优选的方面,本发明提供了晶体尼拉帕利樟脑酸盐。

[0235] 所述樟脑酸盐可以选自(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式、(1S,3R)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式、(+/-)-樟脑酸盐的晶体形式,和它们的混合物。

[0236] 在一个实施方案中,所述樟脑酸盐是(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐(在下文中被称作“(+)-樟脑酸盐”)。所述(+)-樟脑酸盐包括电离形式的(1R,3S)-(+)-樟脑酸,其具有下面的结构:

[0237] 

[0238] 从这方面可见,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺

(尼拉帕利)(+)-樟脑酸盐,例如2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(+)-樟脑酸盐的晶体形式。在实施方案中,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(+)-樟脑酸盐的晶体形式包括例如如本文描述的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(+)-樟脑酸盐的形式1。

[0239] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如一、二、三、四或五个)在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°和/或15.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于至少两个在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°和/或15.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少三个在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°和/或15.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少四个在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°和/或15.2°的2θ值的XRPD衍射角。

[0240] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于16.2°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于17.5°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.2°和17.5°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.2°、17.5°和20.0°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.2°、17.5°、20.0°和13.4°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°和15.2°的2θ值的XRPD衍射角。

[0241] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如一、二、三、四或五个)在20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和/或18.0°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少两个在20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和/或18.0°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少三个在20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和/或18.0°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少四个20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和/或18.0°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和18.0°的2θ值的XRPD衍射角。

[0242] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如六个、七个、八个、九个或十个)在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和/或18.0°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少六个在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和/或18.0°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少七个在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和/或18.0°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少八个在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和/或18.0°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至

少九个在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和/或18.0°的2θ值的XRPD衍射角。

[0243] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°和20.4°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°和21.6°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°和24.0°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°、24.0°和11.7°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°、24.0°、11.7°和18.0°的2θ值的XRPD衍射角。

[0244] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如十个、十一个、十二个、十三个、十四个或十五个)在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°和14.8°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少十个;至少十一个;至少十二个;至少十三个;或至少十四个在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°和/或14.8°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在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°和14.8°的2θ值的XRPD衍射角。

[0245] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)在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°和/或24.5°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少十五个;至少十六个;至少十七个;至少十八个;或至少十九个在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°和/或24.5°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在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°和24.5°的2θ值的XRPD衍射角。

[0246] 在任意上面提及的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱可以包含一个或多个在14.8°、18.0°、22.8°和27.6°的2θ值的衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含至少两个在14.8°、18.0°、22.8°和/或27.6°的2θ值的衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含至少三个在14.8°、18.0°、22.8°和/或27.6°的2θ值的衍射角。

[0247] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含在18.0°和/或22.8°的2θ值的衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体

形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含14.8°、18.0°和22.8°的2θ值的衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含18.0°、22.8°和27.6°的2θ值的衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含14.8°、18.0°、22.8°和27.6°的2θ值的衍射角。

[0248] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于XRPD衍射角,其基本上具有如实施例4的表1中列举的2θ值(和,任选地,相对强度值)。在实施方案中,XRPD衍射角的位置是在表1指定的值±0.2000°2θ的范围内和/或晶面间距(d-spacing)是在表1指定的值±0.20000 Å或表1指定的值±0.10000 Å的范围内。在实施方案中,衍射角的高度和/或面积是在表1指定的值±10%或表1指定的值±5%的范围内。在实施方案中,相对强度是在表1指定的值±10%或在表1指定的值±5%的范围内。

[0249] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于如(或基本上如)图3中所示的XRPD图谱。

[0250] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于约260℃至约270℃的熔点。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于约264℃的熔点。

[0251] 例如,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约264℃和/或其中所述峰的最小值是约268℃。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于具有如(或基本上如)图5中所示的DSC热分析图。

[0252] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于具有红外光谱,其包括在约3359cm^{-1}的峰,在约1693cm^{-1}的峰和在约1649cm^{-1}的峰,例如当使用本文描述的FT-IR方法检测时。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于具有如(或基本上如)图2中所示的FT-IR谱图。

[0253] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于不是吸湿的。吸湿性可以,例如,通过GVS(例如如在下面的实施例中描述的)确定。因此,在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于在最多90%相对湿度吸收按重量计低于1%的水(例如在25℃)。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在最多90%相对湿度吸收按重量计约0.3%的水(例如在25℃)。在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于如(或基本上如)图6中所示的GVS热分析图。

[0254] 在实施方案中,尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于在提高的温度和/或湿度的条件下是稳定的。

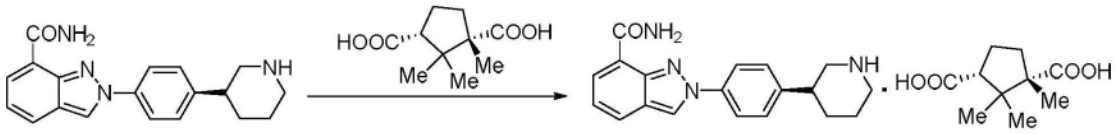
[0255] 在实施方案中,当其在室温(例如约25℃)暴露在90%相对湿度,基本所有的(例如至少90%、至少95%、至少99%或100%)尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)保持一样的形式(例如当通过XRPD评定时)。在其它的实施方案中,当其在升高的温度(例如约30℃、40℃、50℃、60℃或75℃)暴露于90%相对湿度,基本所有的(例如至少90%、至少95%、至少99%或约100%)尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)保持一样的形式(例如当通过XRPD评定时)。

[0256] 所述尼拉帕利(+)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)另外的特征可以在于如本文

描述的特征稳定性、熔点、FT-IR谱图、差示扫描量热法热分析图、重量法蒸汽吸附热分析图或XRPD衍射角值的任意组合。

[0257] 在实施方案中,该盐中的尼拉帕利与樟脑酸的摩尔比是约1:1。

[0258] 在另一个实施方案中,所述樟脑酸盐是(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐(在后文被称作“(-)-樟脑酸盐”)。(-)-樟脑酸盐包括电离形式的(1S,3R)-(-)-樟脑酸,其具有下面的结构:

[0259] 

[0260] 从这方面来看,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(-)-樟脑酸盐、例如尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式。在实施方案中,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(-)-樟脑酸盐的晶体形式包括2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,例如如本文描述。

[0261] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如一、二、三、四或五个)在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°和20.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少两个在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°和/或20.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少三个在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°和/或20.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少四个在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°和/或20.2°的2θ值的XRPD衍射角。

[0262] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于20.3°的2θ值的XRPD衍射。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在20.3°和17.4°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在20.3°、17.4°和16.2°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在20.3°、17.4°和15.1°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在20.3°、17.4°、16.2°和15.1°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°和20.2°的2θ值的XRPD衍射角。

[0263] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如一、二、三、四或五个)在24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和22.2°的2θ值的XRPD衍射。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少两个在24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和/或22.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少三个在24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和/或22.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少四个在24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和/或22.2°的2θ值的XRPD衍射。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式特征在于在24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和22.2°的2θ值的XRPD衍射角。

[0264] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如六个、七个、八个、九个或十个)在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和/或22.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于至少六个在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和/或22.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少七个在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和/或22.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式的特征在于至少八个在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和/或22.2°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少九个在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和/或22.2°的2θ值的XRPD衍射角。

[0265] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°和24.4°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°和19.9°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°和11.6°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°和22.3°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°、22.3°和22.2°的2θ值的XRPD衍射角。

[0266] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如十个、十一个、十二个、十三个、十四个或十五个)在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°和23.9°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少十个;至少十一个;至少十二个;至少十三个;或至少十四个在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°和/或23.9°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在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°和23.9°的2θ值的XRPD衍射角。

[0267] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)在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°和21.5°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式特征在于至少十五个;至少十六个;至少十七个;至少十八个;或至少十九个在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°和/或21.5°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在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°和21.5°的2θ值的XRPD衍射角。

[0268] 在任意上面提及的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱可以包含16.0°和/或21.9°的2θ值的衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含16.0°的2θ值的衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包21.9°的2θ值的衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含16.0°和21.9°的2θ值的衍射角。

[0269] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于XRPD衍射角,其基本上具有如在实施例4的表2中列举的2θ值(和,任选地,相对强度值)。在实施方案中,XRPD衍射角的位置在表2中指定的值±0.2000°2θ的范围内和/或晶面间距是在表2中指定的值±0.20000 Å或表2中指定的值±0.10000 Å的范围内。在实施方案中,衍射角的高度和/或面积是在表2中指定的值±10%或表2中指定的值±5%的范围内。在实施方案中,相对强度是在表2中指定的值±10%或表2中指定的值±5%的范围内。

[0270] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在(或基本上如)图9中所示的XRPD图谱。

[0271] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于约220℃至约230℃的熔点。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于约226℃的熔点。

[0272] 例如,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约226℃和/或其中所述峰的最小值是约230℃。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于具有如(或基本上如)图11中所示的DSC热分析图。

[0273] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于具有红外光谱,其包括在约3367cm^{-1}的峰、在约1693cm^{-1}的峰和在约1648cm^{-1}的峰,例如当使用如本文描述的FT-IR方法检测时。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于具有如(或基本上如)图8中所示的FT-IR谱图。

[0274] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于不是吸湿的。可以确定吸湿性,例如,通过GVS(例如如在下面的实施例中描述的)。因此,在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于在最多90%相对湿度吸收按重量计低于1%的水(例如在25℃)。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在最多90%相对湿度吸收按重量计约0.2%的水(例如在25℃)。在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于如(或基本上如)图12中所示的GVS热分析图。

[0275] 在实施方案中,尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于在提高的温度和/或湿度的条件下是稳定的。

[0276] 在实施方案中,当其在室温(例如约25℃)暴露在90%相对湿度,基本所有的(例如至少90%、至少95%、至少99%或100%)尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)保持一样的形式(例如当通过XRPD评定时)。在其它的实施方案中,当其在升高的温度暴露于90%相对湿度(例如约30℃、40℃、50℃、60℃或75℃),基本所有的(例如至少90%、至少95%、至少99%或100%)尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)保持一样的形式

(例如当通过XRPD评定时)。

[0277] 尼拉帕利(-)-樟脑酸盐的晶体形式(晶体形式1)另外的特征可以在于如本文描述的特征稳定性、熔点、FT-IR谱图、差示扫描量热法热分析图、重量法蒸汽吸附热分析图或XRPD衍射角值的任意组合。

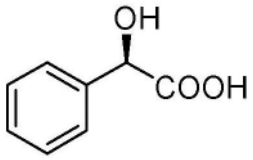
[0278] 在实施方案中,该盐中的尼拉帕利与樟脑酸的摩尔比是约1:1。

[0279] 尼拉帕利扁桃酸盐

[0280] 在另一个方面,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的扁桃酸盐("尼拉帕利扁桃酸盐")。扁桃酸盐包括电离形式的扁桃酸(α-羟基苯基乙酸)。在优选的方面,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐的晶体形式。

[0281] 所述扁桃酸盐可以选自(R)-(-)-扁桃酸盐、(S)-(+)-扁桃酸盐、(rac)-扁桃酸盐,和它们的混合物。

[0282] 在一个实施方案中,所述扁桃酸盐是(R)-(-)-扁桃酸盐。所述(R)-(-)-扁桃酸盐包括电离形式的(R)-(-)-扁桃酸,其具有下面的结构:

[0283] 

[0284] 从这方面来看,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐,例如2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式。在实施方案中,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式包括2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐形式1,例如如本文描述的。

[0285] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如一、二、三、四或五个)在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°和/或17.6°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少两个在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°和/或17.6°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于至少三个在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°和/或17.6°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少四个18.5°、16.4°、17.4°、8.6°和/或17.6°的2θ值的XRPD衍射角。

[0286] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于18.5°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于16.4°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在18.5°和16.4°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在18.5°、16.4°和17.4°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在18.5°、16.4°、17.4°和8.6°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°和17.6°的2θ值的

XRPD衍射角。

[0287] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如一、二、三、四或五个)在8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和/或13.7°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少两个在8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和/或13.7°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少三个在8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和/或13.7°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少四个在8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和/或13.7°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于在8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和13.7°的2θ值的XRPD衍射角。

[0288] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如六个、七个、八个、九个或十个)在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和/或13.7°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少六个在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和/或13.7°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少七个在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和/或13.7°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少八个在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和/或13.7°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少九个在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和/或13.7°的2θ值的XRPD衍射角。

[0289] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°和8.7°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的特征在于在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°和18.4°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°和25.1°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°、25.1°和27.6°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在18.5°、16.4°、17.4°、8.6°、17.6°、8.7°、18.4°、25.1°、27.6°和13.7°的2θ值的XRPD衍射角。

[0290] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如十个、十一个、十二个、十三个、十四个或十五个)在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°和/或21.5°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少十个;至少十一个;至少十二个;至少十三个;或至少十四个在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°和/或21.5°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在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°和21.5°的2θ值的XRPD衍射角。

[0291] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)在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°和/或16.1°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少十五个;至少十六个;至少十七个;至少十八个;或至少十九个在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°和/或16.1°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在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°和16.1°的2θ值的XRPD衍射角。

[0292] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于XRPD衍射角,其基本上具有如实施例4表3列举的2θ值(和,任选地,相对强度值)。在实施方案中,XRPD衍射角的位置是在表3指定的值±0.2000°2θ的范围内和/或晶面间距是在表3指定的值±0.20000 Å或在表3指定的值±0.10000 Å的范围内。在实施方案中,衍射角的高度和/或面积是在表3指定的值±10%或在表3指定的值±5%的范围内。在实施方案中,相对强度是在表3指定的值±10%或表3指定的值±5%的范围内。

[0293] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于如(或基本上如)表15中所示的XRPD图谱。

[0294] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于约190℃至约200℃的熔点。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于约197℃的熔点。

[0295] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约197℃和/或其中所述峰的最小值是约201℃。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于具有如(或基本上如)图18中所示的DSC热分析图。

[0296] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于具有红外光谱,其包括在约3443cm^{-1}的峰、在约3340cm^{-1}的峰、在约1671cm^{-1}的峰和在约1638cm^{-1}的峰,例如当使用如本文描述的FT-IR方法检测时。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于具有如(或基本上如)图14中所示的FT-IR谱图。

[0297] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于不是吸湿的。可以确定吸湿性,例如,通过GVS(例如如在下面的实施例中描述的)。因此,在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于在最多90%相对湿度吸收按重量计低于1%的水(例如在25℃)。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在最多90%相对湿度吸收按重量计约0.5%的水(例如在25℃)。在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于如(或基本上如)图19中所示的DVS热分析图。

[0298] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以

在于在提高的温度和/或湿度的条件下是稳定的。

[0299] 在实施方案中,当其在室温(例如约25℃)暴露在90%相对湿度,基本所有的(例如至少90%、至少95%、至少99%或100%)尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)保持一样的形式(例如当通过XRPD评定时)。在其它的实施方案中,当其在升高的温度暴露于90%相对湿度(例如约30℃、40℃、50℃、60℃或75℃),基本所有的(例如至少90%、至少95%、至少99%或100%)尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)保持一样的形式(例如当通过XRPD评定时)。

[0300] 在实施方案中,尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于如(或基本上如)图18中所示的结构。

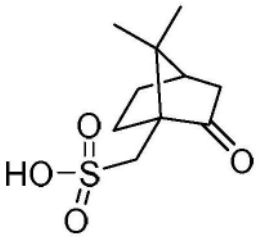
[0301] 尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式(晶体形式1)另外的特征可以在于如本文描述的特征稳定性、熔点、FT-IR谱图、差示扫描量热法热分析图、动态扫描蒸汽吸附热分析图、通过单晶X射线晶体法确定的结构或XRPD衍射角值的任意组合。

[0302] 尼拉帕利樟脑磺酸盐

[0303] 在另一个方面,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的樟脑磺酸盐("尼拉帕利樟脑磺酸盐")。樟脑磺酸盐包括电离形式的7,7-二甲基-2-氧代双环并[2.2.1]庚-1-基)甲烷磺酸。在优选的方面,本发明提供了晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐。

[0304] 所述樟脑磺酸盐可以选自(1S)-(+)-樟脑磺酸盐、(1R)-(-)-樟脑磺酸盐、(rac)-樟脑磺酸盐,和它们的混合物。

[0305] 在一个实施方案中,所述樟脑磺酸盐是(1S)-(+)-樟脑磺酸盐。所述(1S)-(+)-樟脑磺酸盐包括电离形式的(1S)-(+)-7,7-二甲基-2-氧代双环并[2.2.1]庚-1-基)甲烷磺酸,其具有下面的结构:

[0306] 

[0307] 从这方面来看,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐,例如2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式。在实施方案中,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式包括例如如本文描述的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐形式1。

[0308] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如一、二、三、四或五个)在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°和/或24.6°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐特征在于至少两个在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°和/或24.6°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少三个在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°和/或24.6°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-

樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少四个在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°和/或24.6°的2θ值的XRPD衍射角。

[0309] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在16.0°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.0°和13.5°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.0°和17.6°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.0°、13.5°和17.6°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.0°、13.5°、17.6°和24.3°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°和24.6°的2θ值的XRPD衍射角。

[0310] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如一、二、三、四或五个)在11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和/或20.3°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少两个在11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和/或20.3°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少三个在11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和/或20.3°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少四个在11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和/或20.3°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和20.3°的2θ值的XRPD衍射角。

[0311] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如六个、七个、八个、九个或十个)在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°、24.6°、11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和/或20.3°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于至少六个在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°、24.6°、11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和/或20.3°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少七个在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°、24.6°、11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和/或20.3°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少八个在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°、24.6°、11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和/或20.3°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少九个在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°、24.6°、11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和/或20.3°的2θ值的XRPD衍射角。

[0312] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°、24.6°和11.1°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°、24.6°、11.1°和16.4°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°、24.6°、11.1°、16.4°和23.7°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式特征在于

在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°、24.6°、11.1°、16.4°、23.7°和16.7°的2θ值的XRPD衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在16.0°、13.5°、17.6°、24.3°、24.6°、11.1°、16.4°、23.7°、16.7°和20.3°的2θ值的XRPD衍射角。

[0313] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如十个、十一个、十二个、十三个、十四个或十五个)在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°和/或26.8°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于至少十个;至少十一个;至少十二个;至少十三个;或至少十四个在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°和/或26.8°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于在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°和26.8°的2θ值的XRPD衍射角。

[0314] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于一个或多个(例如十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)在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°和/或7.7°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于至少十五个;至少十六个;至少十七个;至少十八个;或至少十九个在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°和/或7.7°的2θ值的XRPD衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在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°和7.7°的2θ值的XRPD衍射角。

[0315] 在任意上面提及的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱可以包含一个或多个在6.7°、16.4°、23.7°和/或25.2°的2θ值的衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含至少两个在6.7°、16.4°、23.7°和/或25.2°的2θ值的衍射角。在其它的实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的XRPD谱图包含至少三个在6.7°、16.4°、23.7°和/或25.2°的2θ值的衍射角。

[0316] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含在16.4°的2θ值的衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含16.4°和23.7°的2θ值的衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含在6.7°、16.4°和23.7°的2θ值的衍射角。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的XRPD图谱包含6.7°、16.4°、23.7°和25.2°的2θ值的衍射角。

[0317] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于XRPD衍射角,其基本上具有如实施例4的表4中基本上列举的2θ值(和,任选地,相对强度值)。在实施方案中,XRPD衍射角的位置是在表4指定的值±0.2000°2θ的范围内和/或晶面间距在表4指定的值±0.20000 Å的范围内或在表4指定的值±0.10000 Å的范围内。在实

施方案中,衍射角的高度和/或面积是在表4指定的值±10%的范围内或在表4指定的值±5%的范围内。在实施方案中,相对强度是在表4指定的值±10%的范围内或在表4指定的值±5%的范围内。

[0318] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于如(或基本上如)表22中所示的XRPD图谱。

[0319] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于约235℃至约245℃的熔点。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于约239℃的熔点。

[0320] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约235℃和/或其中所述峰的最小值是约246℃。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式的特征在于具有如(或基本上如)图24中所示的DSC热分析图。

[0321] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于具有红外光谱,其包括在约3467cm^{-1}的峰、在约3306cm^{-1}的峰、在约1724cm^{-1}的峰、在约1660cm^{-1}的峰和在约1611cm^{-1}的峰,例如当使用如本文描述的FT-IR方法检测时。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于具有如(或基本上如)图21中所示的FT-IR谱图。

[0322] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于略具有吸湿性。可以确定吸湿性,例如,通过GVS(例如如在下面的实施例中描述的)。因此,在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于在最多90%相对湿度吸收按重量计低于2%的水(例如在25℃)。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于在最多90%相对湿度吸收按重量计约1.3%的水(例如在25℃)。在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征在于如(或基本上如)图25中所示的GVS热分析图。

[0323] 在实施方案中,尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)的特征可以在于在提高的温度和/或湿度的条件下是稳定的。

[0324] 在实施方案中,当其在室温(例如约25℃)暴露在90%相对湿度,基本所有的(例如至少90%、至少95%、至少99%或100%)尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)保持一样的形式(例如当通过XRPD评定时)。在其它的实施方案中,当其在升高的温度暴露于90%相对湿度(例如约30℃、40℃、50℃、60℃或75℃),基本所有的(例如至少90%、至少95%、至少99%或100%)尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)保持一样的形式(例如当通过XRPD评定时)。

[0325] 尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式(晶体形式1)另外的特征可以在于如本文描述的特征稳定性、熔点、FT-IR谱图、差示扫描量热法热分析图、重量法蒸汽吸附热分析图或XRPD衍射角值的任意组合。

[0326] 溶解性

[0327] 本发明的尼拉帕利盐具有用于药物制剂的理想的性质,包括,特别是,理想的溶解度。从这方面来看,本发明提供了2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐或

2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐(例如如本文描述的),其具有在水性介质中至少1mg/mL的溶解度。

[0328] “水性介质”意指液体介质,其包含水,和任选地一种或多种充当缓冲剂和/或pH修饰剂的离子种类。在该介质中存在另一个溶剂,例如有机溶剂的情况下,此优选地表示按体积计低于50%的溶液(例如按体积计低于20%、按体积计低于15%、按体积计低于10%、按体积计低于5%或按体积计低于1%的溶液)。示例性地水性介质包括水和实施例10中描述的缓冲溶液。

[0329] 在实施方案中,2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐在水性介质中具有至少1mg/mL的溶解性,其中所述水性介质具有1与7之间的pH值。在实施方案中,尼拉帕利盐在水性介质中具有至少1mg/mL的溶解性,其中水性介质具有1与5之间,例如1与3之间、1与2之间或约1的pH值。在其他实施方案中,尼拉帕利盐在水性介质中具有至少1mg/mL的溶解性,其中所述水性介质具有约4.5或约6.8的pH值。在实施方案中,所述水性介质具有低于7的pH值。在实施方案中,所述水性介质并非仅由水组成。

[0330] 在实施方案中,所述尼拉帕利盐的溶解性至少是1.2mg/mL。在实施方案中,所述尼拉帕利盐的溶解性至少是1.5mg/mL,例如至少2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5或5.0mg/mL。在实施方案中,所述尼拉帕利盐的溶解性至少是7mg/mL,例如至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg/mL。在实施方案中,所述尼拉帕利盐的溶解性至少是25mg/mL,例如至少30、35、40、45、50、60、70、80、90或100mg/mL。在实施方案中,所述尼拉帕利盐的溶解性至少是125mg/mL,例如至少150、175或200mg/mL。

[0331] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐(例如如本文定义的,如尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1)在水性介质中具有至少1mg/mL的溶解性(例如约1.2mg/mL),所述水性介质具有约6.8的pH值。在实施方案中,所述尼拉帕利樟脑酸盐在水性介质中具有至少10mg/mL的溶解性(例如至少15mg/mL、至少20mg/mL、或约21mg/mL),所述水性介质具有约1的pH值。

[0332] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐(例如如本文定义的,如尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式的晶体形式)在水性介质中具有至少5mg/mL的溶解性(例如约7.8mg/mL),所述水性介质具有约6.8的pH值。在实施方案中,所述尼拉帕利扁桃酸盐在水中具有至少10mg/mL的溶解性(例如至少20mg/mL、至少30mg/mL、至少40mg/mL或约45mg/mL)。在实施方案中,所述尼拉帕利扁桃酸盐在水性介质中具有至少20mg/mL的溶解性(例如至少30mg/mL、至少40mg/mL、至少50mg/mL或约54mg/mL),所述水性介质具有约4.5的pH值。在实施方案中,所述尼拉帕利扁桃酸盐在水性介质中具有至少50mg/mL的溶解性(例如至少75mg/mL、至少100mg/mL、至少125mg/mL、至少150mg/mL或约163mg/mL),所述水性介质具有约1的pH值。

[0333] 在实施方案中,所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐(例如如本文定义的,如尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式1)在水性介质中具有至少1mg/mL的溶解性(例如至少1.5mg/mL或约1.7mg/mL),所述水性介质具有约6.8的pH值。在实施方案中,所述尼拉帕利樟脑磺酸盐在水中具有至少2.5mg/mL的溶解性(例如至少3.0mg/mL、至少4.0mg/mL、至少5.0mg/mL或约5.9mg/mL)。在实施方案中,所述尼拉帕利樟脑磺酸盐在水性介质中具有至少3.0mg/mL的溶解性(例如至少4.0mg/mL、至少

5.0mg/mL、至少6.0mg/mL或约7.1mg/mL),所述水性介质具有约4.5的pH值。在实施方案中,所述尼拉帕利樟脑磺酸盐在水性介质中具有至少5.0mg/mL的溶解性(例如至少7.5mg/mL、至少10.0mg/mL或约11.5mg/mL),所述水性介质具有约1的pH值。

[0334] 如本文定义的确定2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐溶解度的方法对于本领域技术人员将是清楚的。在实施方案中,确定如本文定义的盐的溶解性的方法是如实施例10中所阐述的方法。

[0335] 药物组合物

[0336] 在另一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如如本文描述的盐),和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0337] 在实施方案中,所述药物组合物包含晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐(例如如本文描述的晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(+)-樟脑酸盐的晶体形式1或晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(-)-樟脑酸盐)。在实施方案中,所述药物组合物包含晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐(例如如本文描述的晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐)。在实施方案中,所述药物组合物包含晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸盐(例如如本文描述的晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐)。

[0338] 在实施方案中,本药物组合物包含约20-80wt%的尼拉帕利盐,例如约45-70wt%、约40-50wt%、约45-55wt%、约50-60wt%、约55-65wt%、约60-70wt%、约65-75wt%、约70-80wt%或约40-60wt%的尼拉帕利盐(其中wt%是基于尼拉帕利游离碱的重量,所述游离碱以该药物组合物重量的百分比存在于所述盐中)。

[0339] 药物组合物包含至少一种药学上接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂可以是本领域知晓的任何此类赋形剂,包括那些描述在,例如Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.(A.R.Gennaro编.1985)中的那些。本发明公开的化合物的药物组合物可以通过本领域知晓的常规手段制备,包括,例如将至少一种本发明公开的化合物与药学上可接受的赋形剂混合。

[0340] 用于本文公开的药物组合物的目的的示例性的药学上可接受的赋形剂包括,但不限于黏合剂、崩解剂、超级崩解剂、润滑剂、稀释剂、填充剂、调味剂、助流剂、吸收剂、增溶剂、螯合剂、乳化剂、增稠剂、分散剂、稳定剂、悬浮剂、吸附剂、造粒剂、防腐剂、缓冲液、着色剂和甜味剂或它们的组合。在实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂包括羟丙基甲基纤维素,例如低取代的羟丙基纤维素。在实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂包括乳糖,例如乳糖一水合物。在实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂包括硬脂酸镁。在一些实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂是乳糖一水合物和硬脂酸镁。

[0341] 各种可用的填充剂或稀释剂包括,但不限于碳酸钙(Barcroft™、MagGran™、Millicarb™、Pharma-Carb™、Precarb™、Sturcal™、Vivapres Ca™)、无水磷酸氢钙(Emcompress Anhydrous™、Fujicalin™)、二水合磷酸氢钙物(Calstar™、Di-Cafos™、Emcompress™)、磷酸钙(Tri-Cafos™、TRI-TAB™)、硫酸钙(Destab™、Drierite™、Snow

White™、Cal-Tab™、Compactrol™)、粉末状纤维素(Arbocel™、Elcema™、Sanacet™)、硅化微晶纤维素、乙酸纤维素、可压缩糖(Di-Pac™)、糖粉、葡聚糖结合剂(Candex™、Emdex™)、糊精(Avedex™、Caloreen™、Primogran W™)、右旋糖(Caridex™、Dextrofin™、Tab fine D-IOO™)、果糖(Fructofin™、Krystar™)、高岭土(Lion™、Sim 90™)、乳糖醇(Finlac DC™、Finlac MCX™)、乳糖(Anhydrox™、Capsulac™、Fast-Flo™、FlowLac™、Granulac™、InhaLac™、Lactochem™、Lactohaie™、Lactopress™、Microfme™、Microtose™、Pharmatose™、Prisma Lac™、Respitose™、SacheLac™、SorboLac™、Super-Tab™、Tablettose™、Wyndale™、Zeparox™)、乳糖一水合物、碳酸镁、氧化镁(MagGran MO™)、麦芽糊精(C*Dry MD™、Lycatab DSH™、Maldex™、Maitagran™、Maltrin™、Maltrin QD™、Paselli MD 10PH™、Star-Dri™)、麦芽糖(Advantose 100™)、甘露糖醇(Mannogem™、Pearlitol™)、微晶纤维素(Avicel PH™、Celex™、Celphere™、Ceolus KG™、Emcocel™、Pharmacel™、Tabulose™、Vivapur™)、聚右旋糖(Litesse™)、西甲硅油(Dow Corning Q7-2243 LVA™、Cow Corning Q7-2587™、Sentry Simethicone™)、海藻酸钠(Keltone™、Protanal™)、氯化钠(Alberger™)、山梨糖醇(Liponec 70-NC™、Liponic 76-NCv、Meritol™、Neosorb™、Sorbitol Instant™、Sorbogem™)、淀粉(Flufiex W™、Instant Pure-Cote™、Melojei™、Meritena Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Pure-Gel™、Pure-Set™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)、预胶化淀粉、蔗糖、海藻糖及木糖醇,或它们的混合物。在实施方案中,填充剂包含乳糖一水合物。

[0342] 在实施方案中,所述组合物包含按重量计约5-90%的填充剂,例如所述填充剂以按重量计约10-80%、约15-70%、约20-60%或约25-50%的量存在。例如,所述组合物可以包含按重量计约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%的填充剂。在实施方案中,所述组合物包含约25mg至约1000mg填充剂,例如,所述填充剂以约50mg至约750mg、约100mg至约600mg、约150mg至约500mg或约200mg至约450mg的量存在。例如组合物可包含约250、275、300、325、350、375、400、425、450、475或500mg填充剂。

[0343] 多种可用的润滑剂包括,但不限于硬脂酸钙(HyQual™)、丙三醇单硬脂酸酯(Imwitor™191和900,Kessco GMS5™、450和600,Myvaplex 600P™、Myvatex™、Rita GMS™、Stepan GMS™、Tegin™、Tegin™503和515、Tegin 4100™、Tegin M™、Unimate GMS™)、山嵛酸甘油酯(Compritol 888ATO™)、棕榈基硬脂酸甘油酯(Precirol ATO 5™)、氢化蓖麻油(Castorwax MP 80™、Croduret™、Cutina HR™、Fancol™、Simulsol 1293™)、I型氢化植物油0(Sterotex™、Dynasan P60™、Hydrocote™、Lipovol HS-K™、Sterotex HM™)、月桂基硫酸镁、硬脂酸镁、中链甘油三酯(Captex 300™、Labrafac CC™、Miglyol 810™、Neobee M5™、Nesatol™、Waglinol 3/9280™)、泊洛沙姆(Pluronic™、Synperonic™)、聚乙5二醇(Carbowax Sentry™、Lipo™、Lipoxol™、Lutrol E™、Pluriol E™)、苯甲酸钠(Antimol™)、氯化钠、月桂基硫酸钠(Elfan 240™、Texapon K1 2P™)、硬脂富马酸钠(Pruv™)、硬脂酸(Hystrene™、industrene™、Kortacid 1895™Pristerene™)、滑石(Altaic™、Luzenac™、Luzenac Pharma™、Magsil Osmanthus™、0Magsil Star™、Superiore™)、硬脂酸蔗糖(Surfhope SE Pharma D-1803F™)和硬脂酸锌(Hyqual™),或它们的混合物。合适的润滑剂的实例包括,但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、滑石、山嵛酸甘油酯、聚乙二醇、聚氧化乙烯聚合物、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、油酸钠、硬脂富马酸钠、DL-亮胺酸、

胶体二氧化硅。在实施方案中,所述润滑剂包括硬脂酸镁。

[0344] 在实施方案中,所述组合物包含按重量计约0.1-5%的润滑剂,例如所述润滑剂以按重量计约0.2-2%、约0.3-1%、约0.4-0.75%或约0.5-0.7%的量存在。例如,所述组合物可以包含按重量计约0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%或0.8%的润滑剂。在实施方案中,所述组合物包含约0.01mg至约10mg润滑剂,例如所述润滑剂以约0.01mg至0.05mg、0.05mg至0.1mg、0.1mg至0.2mg、0.2mg至0.25mg、0.25mg至0.5mg、0.5mg至0.75mg、0.7mg至0.95mg、0.9mg至1.15mg、1.1mg至1.35mg、1.3mg至1.5mg、1.5mg至1.75mg、1.75至1.95mg、1.9mg至2.15mg、2.1mg至2.35mg、2.3mg至2.55mg、2.5mg至2.75mg、2.7mg至3.0mg、2.9mg至3.15mg、3.1mg至3.35mg、3.3mg至3.5mg、3.5mg至3.75mg、3.7mg至4.0mg、4.0mg至4.5mg、4.5mg至5.0mg、5.0mg至5.5mg、5.5mg至6.0mg、6.0mg至6.5mg、6.5mg至7.0mg、7.0mg至7.5mg、7.5mg至8.0mg、8.0mg至8.5mg、8.5mg至9.0mg、9.0mg至9.5mg或9.5mg至10.0mg的量存在。例如,所述组合物可以包含重量约0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.2mg、0.25mg、0.5mg、0.7mg、0.9mg、1.1mg、1.3mg、1.5mg、1.7mg、1.9mg、2。mg、2.3mg、2.5mg、2.75mg、3.0mg、3.1mg、3.3mg、3.5mg、3.7mg、4.0mg、4.5mg、5.0mg、5.5mg、6.0mg、6.5mg、7.0mg、7.5mg、8.0mg、8.5mg、9.0mg、9.5mg或10.0mg润滑剂。

[0345] 多种可用的崩解剂包括,但不限于海藻酸(Protacid™、Satialgine H8™)、磷酸钙(TRI-TAB™)、羧甲基纤维素钙(ECG 505™)、羧甲基纤维素钠(Akucell™、Finnfix™、Nymcel Tylose CB™)、胶体二氧化硅(Aerosil™、Cab-O-Sil™、Wacker HDK™)、交联羧甲纤维素钠(Ac-Di-Sol™、Pharmacel XL™、Primellose™、Solutab™、Vivasol™)、交联聚维酮(Collison CL™、Collison CL-M™、Polyplasdone XL™)、多库酯钠(docusate sodium)、瓜尔胶(Meyprodor™、Meyprofm™、Meyproguar™)、低取代的羟丙基纤维素、硅酸镁铝(Magnabite™、Neusilin™、Pharmsorb™、Veegum™)、甲基纤维素(Methocel™、Metolose™)、微晶纤维素(Avicel PH™、Ceoius KG™、Emcoel™、Ethispheres™、Fibrocel™、Pharmacel™、Vivapur™)、聚维酮(Collison™、Plasdone™)、海藻酸钠(Kelcosol™、Ketone™、Protanal™)、羟基乙酸淀粉钠、聚克立林钾(Amberlite IRP88™)、硅化微晶纤维素(Prosotv™)、淀粉(Aytex P™、Fluftex W™、Melojel™、Meritena™、Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)或预胶化淀粉(Lycatab PGS™、Merigel™、National 78-1551™、Pharma-Gel™、Prejel™、Sepistab ST 200™、Spress B820™、Starch 1500G™、Tablitz™、Unipure LD™),或它们的混合物。在实施方案中,所述组合物包含按重量计约0至约10%的崩解剂。

[0346] 多种可用的助流剂包括,但不限于磷酸钙(TRI-TAB™)、硅酸钙、粉末状纤维素(Sanacel™、Solka-Floe™)、胶体二氧化硅(Aerosil™、Cab-O-Sil M-5P™、Wacker HDK™)、硅酸镁、三硅酸镁、淀粉(Melojel™、Meritena™、Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Pure-Gel™、Pure-Set™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)和滑石(Luzenac Pharma™、Magsil Osmanthus™、Magsil Star™、Superiore™),或它们的混合物。在实施方案中,所述组合物包含按重量计约0至约15%的助流剂。

[0347] 药学上可接受的表面活性剂包括,但限于用于药物剂型的非离子型与离子型表面活性剂。所述离子型表面活性剂可以包括阴离子型、阳离子型或两性离子型表面活性剂中

的一者或多者。多种可用的表面活性剂包括,但不限于月桂基硫酸钠,聚氧乙烯山梨醇酐(olyoxyethylene sorbitane)的单油酸酯、单月桂酸酯、单棕榈酸酯、单硬脂酸酯或另一种酯,二辛基硫化琥珀酸钠(sodium dioctylsulfosuccinate)、卵磷脂、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、胆固醇、蓖麻油聚氧乙烯醚(polyoxyethylene ricin oil)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯、泊洛沙姆或任何其它的市售共同加工的表面活性剂,如SEPITRAP® 80或SEPITRAP® 4000,及它们的混合物。在实施方案中,所述组合物包含按重量计约0至约5%的表面活性剂。

[0348] 在实施方案中,本公开的固体药物组合物包含尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的盐)、稀释剂和润滑剂。在实施方案中,所述固体药物组合物包含尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的晶体盐)、乳糖一水合物和硬脂酸镁。

[0349] 在实施方案中,本公开的固体药物组合物包含(按组合物的重量计)约20-60%的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐、约20-80%的稀释剂和约0.1-5%的润滑剂。在实施方案中,所述药物组合物包含(按组合物的重量计)约40-60%的所述尼拉帕利盐、约40-70%的稀释剂(例如乳糖一水合物)及约0.2-2%的润滑剂(例如硬脂酸镁)。

[0350] 所述药物组合物可以使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素(以提供所需要的释放特征)、其他聚合物基质、脂质体和/或微球体来配制以便提供其中活性成分的缓慢、推迟或控制释放。所述药物组合物也可以任选地含有遮光剂,且可以是组合物,其任选地以延迟方式,例如通过使用肠溶包衣仅或优选地在胃肠道的某一部分中释放所述活性成分。包埋组合物的实例包含聚合物基质和蜡。如果适当,所述活性成分也可以与一种或多种在本领域公知的药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂呈微囊形式(参见例如Remington's)。本发明公开的化合物可以根据本领域技术人员知晓的方法经进行配制,以用于持续递送。这些制剂的实例可以在美国专利3,119,742;3,492,397;3,538,214;4,060,598;和4,173,626上找寻到。

[0351] 合成

[0352] 本公开的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐可以例如,由尼拉帕利游离碱,例如通过在适当酸存在下浆化尼拉帕利游离碱来制备。

[0353] 可以制备处于晶体形式的本公开的尼拉帕利盐。可以使用多种技术获得处于晶体形式的盐。这些技术包括自溶剂系统,例如通过溶剂蒸发、冷却和/或加入一或多种反溶剂(例如TBME)进行制备。这些技术还可以包括加热盐,例如接近或超过其熔点,然后冷却。在溶液中结晶可以有或没有晶种来实施。用于制备本文公开的尼拉帕利的结晶盐的示例性溶剂包括丙酮、乙腈、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、THF,和它们的混合物。在一些情况下,本公开的结晶盐可以通过自有机溶剂(如甲醇)重结晶来获得。

[0354] 制备本公开的尼拉帕利盐(包括结晶盐)的方法展示在下面的实施例中。

[0355] 用于制备本公开的尼拉帕利盐及其晶体形式的替代方法对于本领域技术人员来说根据其公共常识和本申请的教导是清楚的。例如,本领域技术人员将了解,非晶形式的本公开的尼拉帕利盐可以通过,例如喷雾干燥适当盐的溶液来获得。

[0356] 医学适应症

[0357] 本文描述的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐和药物组合物可用于治疗,特别是用于在受试者中治疗性治疗PARP-1和PARP-2介导的病症。用于治疗PARP-1和PARP-2介导的病症的方法描述于WO2018/005818。

[0358] 在某些实施方案中,本文描述的尼拉帕利盐可以提供相较于施用不同形式的尼拉帕利(例如晶体甲苯磺酸尼拉帕利一水合物)的改善的治疗益处。在实施方案中,改善的治疗益处可以是在不同形式的尼拉帕利下观测到的不需要的副作用的发生率和/或严重程度的变化(例如降低)。在实施方案中,不需要的副作用是血小板减少症、贫血、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、心悸、恶心、便秘、呕吐、腹痛/腹胀、黏膜炎/口腔炎、腹泻、消化不良、口干、疲劳/乏力、食欲降低、泌尿道感染、AST/ALT升高、肌痛、背痛、关节痛、头痛、眩晕、味觉障碍、失眠、焦虑、鼻咽炎、呼吸困难、咳嗽、皮疹或高血压。在实施方案中,不需要的副作用是血液学副作用(例如血小板减少症、贫血、中性粒细胞减少症或白血球减少症)。在实施方案中,不需要的副作用是非血液学副作用。在实施方案中,不需要的副作用是心脏血管作用(例如心悸)。在实施方案中,不需要的副作用是胃肠障碍(例如恶心、便秘、呕吐、腹痛/腹胀、黏膜炎/口腔炎、腹泻、消化不良或口干)。在实施方案中,不需要的副作用是疲劳或乏力。在实施方案中,不需要的副作用是代谢或营养障碍(例如食欲降低)。在实施方案中,不需要的副作用是感染或传染(例如泌尿道感染)。在实施方案中,不需要的副作用是AST/ALT升高。在实施方案中,不需要的副作用是肌肉骨胳或结缔组织障碍(例如肌痛、背痛,关节痛)。在实施方案中,不需要的副作用是神经系统障碍(头痛、眩晕或味觉障碍)。在实施方案中,不需要的副作用是精神障碍(例如失眠或焦虑)。在实施方案中,不需要的副作用是呼吸道、胸部或纵隔障碍(例如鼻咽炎、呼吸困难或咳嗽)。在实施方案中,不需要的副作用是皮肤或皮下组织障碍(例如皮疹)。在实施方案中,不需要的副作用是血管障碍(例如高血压)。

[0359] 在实施方案中,不需要的副作用是骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病。在实施方案中,不需要的副作用是骨髓抑制。

[0360] 根据本文描述的方法治疗的患者包括脊椎动物,如哺乳动物。在优选的实施方案中,所述哺乳动物是人类患者。

[0361] 在一个方面,本公开提供了如本文描述的尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的盐),其用于疗法。还提供了尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的盐)在制造药物中的用途。

[0362] 在另一方面,本公开提供了在受试者中治疗癌症、中风、自身免疫性糖尿病、神经疾病、炎性疾病、代谢疾病或心血管疾病的方法,该方法包括向该受试者施用有效量的尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的盐)。还提供了尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的盐),其用在治疗癌症、中风、自身免疫性糖尿病、神经疾病、炎性疾病、代谢疾病或心血管疾病的方法中。另外提供了尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的盐)在制造用于治疗癌症、中风、自身免疫性糖尿病、神经疾病、炎性疾病、代谢疾病或心血管疾病的方法的药物中的用途。

[0363] 在另外的一方面,本公开提供了一种在受试者中治疗PARP-1和/或PARP-2介导的病症的方法,该方法向所述受试者施用有效量的尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的盐)。还提供了尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的盐),其用在治疗PARP-1和/或PARP-2介导的病症的方法中。另外提供了尼

拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的盐)在制造用于治疗PARP-1和/或PARP-2介导的病症的方法的药物中的用途。

[0364] 肿瘤病症(癌症)

[0365] PARP抑制剂已展示出作为针对具有现存DNA修复缺陷(诸如BRCA1及BRCA2)的肿瘤的单一疗法的活性,和当与诱导DNA破坏的抗癌剂一起施用时作为组合疗法的活性。尽管卵巢癌的治疗取得若干进展,但大多数患者最终复发且对额外治疗后续反应通常持续时间有限。具有生殖系BRCA1或BRCA2突变的女性患有高级别浆液性卵巢癌(HGSOC)的风险增加,且其肿瘤似乎对用PARP抑制剂进行的治疗特别敏感。另外,公开的科学文献表明,不具有生殖系BRCA1或BRCA2突变的患有铂敏感HGSOC的患者也可以获得用PARP抑制剂进行治疗的临床益处。因为PARP抑制剂阻断DNA修复,所以在癌细胞具有BRCA突变的情形下,PARP抑制引起合成致死。出于此原因,具有BRCA基因的生殖系突变的患者在用PARP抑制剂治疗后展示出显著的临床益处。

[0366] 在一个实施方案中,所述被治疗的病症是癌症,特别与DNA修复缺陷相关的,如与BRCA1和/或BRCA2突变相关。

[0367] 在实施方案中,所述癌症是复发性癌症。

[0368] 在实施方案中,癌症是乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌(例如腺癌、NSCLC及SCLC)、骨癌(例如骨肉瘤)、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌症、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌样癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤(例如脂肪肉瘤)、膀胱癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肾癌(例如肾细胞癌)、骨髓障碍(例如AML、CML、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病)和淋巴障碍(例如白血病、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、ALL、CLL、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤),其可以用本文描述的化合物和方法进行治疗。

[0369] 所述癌症可以选自头颈癌、乳腺癌(例如转移性乳腺癌)、前列腺癌(例如转移性前列腺癌)、睾丸癌、卵巢癌、子宫内膜癌、结肠癌、直肠癌、肺癌(例如非小细胞肺癌)、膀胱癌、胰腺癌(例如转移性胰腺癌)、脑和中枢神经系统癌症(例如原发性恶性脑肿瘤)、神经内分泌癌、横纹肌样癌、妇科癌症、腹膜癌、皮肤癌、甲状腺癌、食道癌、子宫颈癌、胃癌(gastric cancer)、肝癌、胃癌(stomach cancer)、肾细胞癌、胆道癌、血液癌、骨癌和血癌。

[0370] 在实施方案中,所述癌症选自结肠直肠癌、大肠结肠癌、头颈癌、精原细胞瘤、肉瘤、肺癌、肺腺癌、膀胱癌、巴雷特腺癌(Barret's adenocarcinoma)、肾癌、表皮样癌和肝癌。在实施方案中,所述癌症选自胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤(例如转移性黑色素瘤)、间皮瘤、骨髓瘤、角化棘皮瘤、神经母细胞瘤、组织细胞淋巴瘤和淋巴细胞性白血病。在实施方案中,所述癌症是实体肿瘤(例如恶性实体肿瘤),其可以是晚期实体肿瘤。

[0371] 在实施方案中,所述癌症是妇科癌症,例如选自卵巢癌、输卵管的癌症、腹膜癌及乳腺癌。在一些实施方案中,所述妇科癌症与HRD和/或BRCA1/2突变相关。在一些实施方案中,所述妇科癌症是铂敏感的。在其他实施方案中,所述妇科癌症不是铂敏感的。在实施方案中,所述妇科癌症先前对基于铂的疗法具有(例如部分或完全)反应,但后来对基于铂的疗法产生了抗性。

[0372] 在实施方案中,所述癌症是卵巢癌(例如上皮性卵巢癌)、输卵管的癌症或腹膜癌

(例如原发性腹膜癌)。在其它的实施方案中,所述癌症是乳腺癌。

[0373] 在一些实施方案中,本发明的方法治疗患有卵巢癌的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法治疗患有上皮性卵巢癌的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法治疗患有输卵管癌的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法治疗患有原发性腹膜癌的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法治疗患有复发性卵巢癌的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法治疗患有复发性上皮性卵巢癌的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法治疗患有复发性输卵管癌的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法治疗患有复发性原发性腹膜癌的受试者。

[0374] 在一些实施方案中,本发明的方法在对化学疗法(诸如基于铂的化学疗法)具有完全或部分反应后,治疗患有复发性卵巢癌的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法在对化学疗法(诸如基于铂的化学疗法)具有完全或部分反应后,治疗患有复发性上皮性卵巢癌的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法在对化学疗法(诸如基于铂的化学疗法)具有完全或部分反应后,治疗患有复发性输卵管癌的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法在对化学疗法(诸如基于铂的化学疗法)具有完全或部分反应后,治疗患有复发性原发性腹膜癌的受试者。

[0375] 在一些实施方案中,本发明的方法在对如基于铂的化学疗法具有完全或部分反应后,治疗患有复发性卵巢癌、复发性上皮性卵巢癌、复发性输卵管癌和/或复发性原发性腹膜癌的受试者,其中所述受试者在不晚于其最近含铂方案后8周时开始治疗。例如,所述受试者可以在其最近含铂疗程后约7周时开始用尼拉帕利治疗。例如,所述受试者可以在其最近含铂疗程后约6周时开始用尼拉帕利治疗。例如,所述受试者可以在其最近含铂疗程后约6周时开始用尼拉帕利治疗。例如,所述受试者可以在其最近含铂疗程后约5周时开始用尼拉帕利治疗。例如,所述受试者可以在其最近含铂疗程后约4周时开始用尼拉帕利治疗。例如,所述受试者可以在其最近含铂疗程后约3周时开始用尼拉帕利治疗。例如,所述受试者可以在其最近含铂疗程后约2周时开始用尼拉帕利治疗。例如,所述受试者可以在其最近含铂疗程后约1周时开始用尼拉帕利治疗。

[0376] 在实施方案中,所述方法在展现阳性HRD状态的受试者中治疗癌症。在一些实施方案中,所述受试者的另外特征是不存在BRCA1和/或BRCA2的突变。阳性HRD状态可通过在患者样品中定量化指示染色体畸变区域的数目来确定。在一些实施方案中,来自受试者的肿瘤样品具有阳性HRD状态。

[0377] 在其它的实施方案中,所述方法在展现不存在HRD的受试者(例如具有铂敏感性复发性卵巢癌的受试者)中治疗癌症。所述不存在HRD的特征可以是缺乏染色体畸变(可检测的染色体DNA中的变化,其可以落入下面的三个重叠类别中的至少一种:杂合性丢失、等位基因不平衡(例如端粒等位基因不平衡)或大规模转变)。

[0378] 在实施方案中,本文描述的方法治疗癌症,所述癌症与至少一种涉及DNA修复途径的基因中的缺陷相关。存在用于DNA修复的多种途径,包括碱基切除修复(BER)、直接修复(DR)、双链断裂(DSB)修复、同源重组修复(HRR)、错配修复(MMR)、核苷酸切除修复(NER)及非同源末端连接(NHEJ)修复;这些途径中断可以导致癌症的发展和/或生长(参见例如Kelley等人,Future Oncol.10(7):1215-1237),2014。

[0379] 涉及DNA修复途径的示例性基因描述在表A中。

[0380] 表A.DNA修复基因

[0381]

基因名称	基因符号
复制因子 C (激活子 1) 2，40kDa	*RFC2*
中国仓鼠细胞 6 中的 X 射线修复互补缺陷修复(Ku 自身抗原，70kDa)	*XRCC6*
聚合酶(DNA 引导)，δ2，调节亚基，50kDa	*POLD2*
增殖性细胞核抗原	*PCNA*
复制蛋白质 A1，70kDa	*RPA1*
复制蛋白质 A2，32kDa	*RPA2*
切除修复交叉互补啮齿动物修复缺陷，互补组 3(着色性干皮病 B 组互补)	*ERCC3*
尿嘧啶-DNA 糖苷酶	*UNG*
切除修复交叉互补啮齿动物修复缺陷，互补组 5(着色性干皮病，互补组 G(科克因综合症))	*ERCC5*
mutL 同系物 1，结肠癌，非息肉性 2 型(大肠杆菌)	*MLH1*
接合酶 I，DNA，ATP 依赖的	*LIG1*
mutS 同系物 6 (大肠杆菌)	*MSH6*
聚合酶(针对 DNA)，δ4	*POLD4*
复制因子 C (激活子 1) 5，36.5kDa	*RFC5*
损伤特异性 DNA 结合蛋白 2，48kDa /// LIM 同源盒 3	*DDB2* /// *LHX3*
聚合酶(DNA 引导)，δ1，催化亚基，125kDa	*POLD1*
范科尼贫血，互补组 G	*FANCG*
聚合酶(DNA 引导)，β	*POLB*
中国仓鼠细胞 1 中的 X 射线修复互补缺陷修复	*XRCC1*

[0382]

N-甲基嘌呤-DNA 糖苷酶	*MPG*
切除修复交叉互补啮齿动物修复缺陷，互补组 1(包括重叠反义序列)	*ERCC1*
胸腺嘧啶-DNA 糖苷酶	*TDG*
范科尼贫血，互补组 A ///范科尼贫血，互补组 A	*FANCA*
复制因子 C (激活子 1) 4，37kDa	*RFC4*
复制因子 C (激活子 1) 3，38kDa	*RFC3*
APEX 核酸酶(无嘌呤核酸/无嘧啶核酸核酸内切酶) 2	*APEX2*
RAD1 同系物(粟酒裂殖酵母(*S.pombe*))	*RAD1*
乳腺癌 1，早期发作	*BRCA1*
核酸外切酶 1	*EXO1*
flap 结构特异性核酸内切酶 1	*FEN1*
mutL 同系物 3 (大肠杆菌)	*MLH3*
O-6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶	*MGMT*
RAD51 同系物(RecA 同系物，大肠杆菌) (酿酒酵母)	*RAD51*
中国仓鼠细胞 4 中的 X 射线修复互补缺陷修复	*XRCC4*
RecQ 蛋白质样(DNA 解螺旋酶 Q1 样)	*RECQL*
切除修复交叉互补啮齿动物修复缺陷，互补组 8	*ERCC8*
范科尼贫血，互补组 C	*FANCC*
8-氧代鸟嘌呤 DNA 糖苷酶	*OGG1*
MRE11 减数分裂重组 11 同系物 A (酿酒酵母)	*MRE11A*
RAD52 同系物(酿酒酵母)	*RAD52*
沃纳综合征(Werner syndrome)	*WRN*
着色性干皮病，互补组 A	*XPA*
布卢姆综合症(Bloom syndrome)	*BLM*
mutS 同系物 3 (大肠杆菌)	*MSH3*
聚合酶(DNA 引导)，ε2 (p59 亚基)	*POLE2*
RAD51 同系物 C (酿酒酵母)	*RAD51C*
接合酶 IV，DNA，ATP 依赖型	*LIG4*
切除修复交叉互补啮齿动物修复缺陷，互补组 6	*ERCC6*
接合酶 III，DNA，ATP 依赖型	*LIG3*
RAD17 同系物(粟酒裂殖酵母)	*RAD17*
中国仓鼠细胞 2 中的 X 射线修复互补缺陷修复	*XRCC2*
mutY 同系物(大肠杆菌)	*MUTYH*

[0383]

复制因子 C (激活子 1) 1，145kDa /// 复制因子 C (激活子 1) 1，145kDa	*RFC1*
乳腺癌 2，早期发作	*BRCA2*
RAD50 同系物(酿酒酵母)	*RAD50*
损伤特异性 DNA 结合蛋白 1，127kDa	*DDB1*
中国仓鼠细胞 5 中的 X 射线修复互补缺陷修复(双链断裂重新接合；Ku 自身抗原，80kDa)	*XRCC5*
聚(ADP-核糖)聚合酶家族，成员 1	*PARP1*
聚合酶(DNA 引导)，ε3 (p17 亚基)	*POLE3*
着色性干皮病，互补组 C	*XPC*
mutS 同系物 2，结肠癌，非息肉性 1 型(大肠杆菌)	*MSH2*
复制蛋白质 A3，14kDa	*RPA3*
甲基-CpG 结合结构域蛋白质 4	*MBD4*
nth 核酸内切酶 III 样 1 (大肠杆菌)	*NTHL1*
PMS2 减数分裂后分离增加的 2 (酿酒酵母) /// PMS2-C 端样	*PMS2* /// *PMS2CL*
尿嘧啶-DNA 糖苷酶 2	*UNG2*
APEX 核酸酶(多功能性 DNA 修复酶) 1	*APEX1*
切除修复交叉互补啮齿动物修复缺陷，互补组 4	*ERCC4*
RecQ 蛋白质样 5	*RECQL5*
mutS 同系物 5 (大肠杆菌)	*MSH5*
聚合酶(DNA 引导)，δ3，辅助亚基	*POLD3*
切除修复交叉互补啮齿动物修复缺陷，互补组 2 (着色性干皮病 D)	*ERCC2*
RecQ 蛋白质样 4	*RECQL4*
PMS1 减数分裂后分离时增加的 1 (酿酒酵母)	*PMS1*
锌指蛋白质 276 同系物(小鼠)	*ZFP276*
聚合酶(DNA 引导)，ε	*POLE*
中国仓鼠细胞 3 中的 X 射线修复互补缺陷修复	*XRCC3*
Nibrin	*NBN*
单链选择性单功能尿嘧啶 DNA 糖苷酶	*SMUG1*
范科尼贫血，互补组 F	*FANCF*
nei 核酸内切酶 VIII 样 1 (大肠杆菌)	*NEIL1*
范科尼贫血，互补组 E	*FANCE*
共济失调毛细血管扩张突变的	*ATM*
ATM 和 RAD3 相关的	*ATR*

[0384]

BRCA1 相关蛋白-1 (泛素羧基端羟化酶)基因	*BAP1*
BRCA1 相关 RING 结构域 1 (RING 型 E3 泛素转移酶)基因	*BARD1*
BRCA1 相互作用蛋白 C 端解螺旋酶 1 基因	*BRIP1*
BRCA2 基因的伙伴和定位子(Partner and localizer of BRCA2 gene)	*PALB2*
RAD51 旁系同源 B	*RAD51B*
RAD51 旁系同源 D	*RAD51D*
RAD54 样	*RAD54L*

[0385] 在实施方案中,方法在展现不存在BRCA1和BRCA2中生殖系突变的受试者中治疗癌症。在一些实施方案中,所述方法在展现不存在BRCA1和BRCA2中生殖系突变的患有铂敏感性肿瘤的受试者中治疗癌症。

[0386] 在一个方面,本发明的特征在于治疗癌症的方法,其包括:鉴别具有至少一种表A中所列举的基因中的缺陷的癌症患者。

[0387] 在实施方案中,非本文描述的方法治疗癌症,所述癌症与至少一种涉及同源重组修复(HRR)途径的基因中的缺陷相关。在实施方案中,所述缺陷是非BRCA缺陷。在实施方案中,所述缺陷在两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、十四个或更多个、十五个或更多个、十六个或更多个、十七个或更多个、十八个或更多个、十九个或更多个、二十个或更多个、二十一个或更多个、二十二个或更多个、二十三个或更多个、二十四个或更多个、二十五个或更多个、二十六个或更多个、二十七个或更多个、二十八个或更多个、二十九个或更多个或三十个或更多个选自由以下组成的组的基因: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和RAD54L。

[0388] 在实施方案中,具有由于表B所列举的十六种基因中的至少一者的HRR缺陷的癌症患者可以受益于本文描述的方法。

[0389] 表B.非-BRCA1/2HRR途径基因

[0390]

HRR 途径基因		
ATM	*MRE11A*	*RAD51C*
ATR	*NBN*	*RAD51D*
BAP1	*PALB2*	*RAD52*
BARD1	*RAD51*	*RAD54L*
BLM	*RAD51B*	*XRCC2*
BRIP1		

[0391] 在实施方案中,涉及HRR途径的基因中的缺陷是使用预先指定基因集合来鉴别。在实施方案中,预先指定基因集合包含表A或表B中所列举的基因,或它们的任意组合。在实施方案中,预先指定基因集合包含:ATM、ATR、BAP1、BARD1、BLM、BRIP1、MRE11A、NBN、PALB2、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L和XRCC2的至少一者,以及它们的任意组合;和BRCA1与BRCA2中的至少一者。在实施方案中,预先指定基因集合包含:ATM、ATR、BAP1、BARD1、BLM、BRIP1、MRE11A、NBN、PALB2、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L和XRCC2的每一个;和BRCA1与BRCA2中的至少一者。在实施方案中,预先指定基因集合包含ATM、ATR、BAP1、BARD1、BLM、BRIP1、MRE11A、NBN、PALB2、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L、XRCC2、BRCA1和BRCA2。

[0392] 在实施方案中,所述方法是单一疗法治疗。在其它的实施方案中,所述方法是组合疗法治疗。

[0393] 在实施方案中,所述方法是组合疗法治疗,其中将施用尼拉帕利的樟脑酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐(例如,如本文描述的盐)与诱导DNA损伤的第二疗法组合。在实施方案中,所述第二疗法包含辐射增敏(施用电离辐射)和/或化疗增敏(施用一种或多种DNA损伤剂)。所述DNA损伤剂可以,例如选自DNA甲基化剂(诸如达卡巴嗪(dacarbazine)或替莫唑胺(temozolomide))、拓扑异构酶I抑制剂(诸如喜树碱(camptothecin)、拓扑替康(topotecan)或伊立替康(irinotecan))和细胞毒性剂(诸如基于铂的药物,如顺铂(cisplatin)或卡铂(carboplatin))。施用所述尼拉帕利盐可以在第二疗法治疗的前面、期间和/或后面进行。这些组合治疗的方案可以容易由临床医师确定。

[0394] 非肿瘤病症

[0395] 在实施方案中,本发明的方法用于在受试者中治疗病症,其选自神经或神经退化性疾病、炎性疾病、代谢疾病和心血管疾病或病症。这些疾病的实例通过Curtin等人(Mol Aspects Med.(2013)34(6):1217-1256)描述。

[0396] 在一个实施方案中,所述方法治疗患有中风或具有患有中风的风险的受试者。在另一个实施方案中,所述方法治疗患有创伤性脑损伤的受试者。在另一个实施方案中,所述方法治疗患有自身免疫性糖尿病或具有患有自身免疫性糖尿病的风险的受试者。

[0397] 在实施方案中,所述神经退化性疾病是帕金森病。在实施方案中,所述炎性疾病是气喘或多发性硬化症。在实施方案中,所述心血管疾病或病症是心肌梗塞、循环性休克、多发性损伤或急性呼吸窘迫综合征。

[0398] 施用和剂量

[0399] 如本文描述的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐可以配制为药物组合物,其用于口服、经颊、胃肠外(例如静脉内、腹膜内、肌肉内或皮下)、局部、直肠或鼻内施用或以适用于通过吸入或吹入施用的形式。这些施用模式和制备适当的药物组合物的方法描述在例如Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care(第1版,American Society of 15Health-System Pharmacists 2007)中。

[0400] 在实施方案中,用于尼拉帕利的示例性的施用方案为每日一次经口获取一个或多个100mg剂量(例如等效于每日总剂量200mg的两个剂量或等效于每日总剂量300mg的三个剂量)。患者可以被鼓励每一天在大约相同的时间服用其剂量。就寝时间施用可以是用于控制恶心的潜在方法。

[0401] 在一些实施方案中,本发明的方法用每日一次、每日两次或每日三次,每次1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg 375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg或2000mg的剂量的尼拉帕利或其药学上可接受的盐来治疗患有癌症的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法用每日一次、每日两次或每日三次,每次150mg至175mg、170mg至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270至295mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg或370mg至400mg的剂量的尼拉帕利或其药学上可接受的盐来治疗患有癌症的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法用每日一次、每日两次或每日三次,每次5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg的剂量的尼拉帕利或其药学上可接受的盐来治疗患有癌症的受试者。

[0402] 在一些实施方案中,本发明的方法用每日一次、每日两次或每日三次,每次约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至约1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg的剂量的尼拉帕利或其药学上可接受的盐来治疗患有癌症的受试者。在一些实施方案中,本发明的方法用每日一次、每日两次或每日三次,每次约5mg至7.5mg、7mg至9.5mg、9mg至11.5mg、11mg至13.5mg、13mg至15.5mg、15mg至17.5mg、17至19.5mg、19mg至21.5mg、21mg至23/5mg、23mg至25.5mg、25mg至27.5mg、27mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60至65mg、65mg至70mg、70mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg或95mg至100mg的剂量的尼拉帕利或其药学上可接受的盐来治疗患有癌症的受试者。

[0403] 在优选的实施方案中,所述尼拉帕利盐经配制用于口服施用,例如以固体形式。

[0404] 在优选的实施方案中,所述药物组合物是口服组合物,更优选地固体口服剂型,诸如片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂或药囊。口服组合物可以单位剂型的形式提供,其中一个或多个所述单位剂量结合在一起提供用于向受试者施用的有效量。

[0405] 在用于口服施用的固体剂型(例如胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等)中,将活性成分与一种或多种如本文描述的药学上可接受的赋形剂混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述药物组合物也可以包含缓冲剂。类似类型的固体组合物也可以在软和硬填充明胶胶囊中使用填充剂及赋形剂(诸如乳糖或牛奶糖)、和高分子重量聚乙二醇等来制

备。作为实施例,其中所述药物组合物以胶囊形式提供,该组合物可以包含一种或多种组分,这些组分组合以产生用以填充胶囊的粉末混合物。所述粉末混合物可以,例如,被填充至明胶胶囊中,如0号大小的明胶胶囊中。在该情况下,术语“药物组合物”一般应理解为是指胶囊的内容物,即粉末混合物。

[0406] 片剂可以通过压缩或模制,任选地用一种或多种附属成分来制造。压缩片剂可以使用黏合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂和/或分散剂来制备。模制片剂可以通过用惰性液体稀释剂湿润的粉状活性成分的混合物在合适的机器中模制来制造。所述片剂和其它地固体剂型(如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂)可以任选地刻痕或制备有包衣和外壳,如肠溶包衣和其它本领域公知的包衣。

[0407] 在实施方案中,用于向受试者施用治疗有效量的尼拉帕利的固体剂型包含约1mg至约1000mg的量的尼拉帕利盐(基于该盐中的尼拉帕利游离碱当量的重量)。在实施方案中,所述固体剂型包含约25mg至约750mg尼拉帕利盐,例如约50mg至约500mg、约60mg至约400mg或约75mg至约300mg(基于该盐中的尼拉帕利游离碱当量的重量)。在其他实施方案中,所述固体剂型包含约50mg至约300mg尼拉帕利盐(基于该盐中的尼拉帕利游离碱当量的重量)。在实施方案中,所述固体剂型包含约50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg或350mg尼拉帕利盐(基于该盐中的尼拉帕利游离碱当量的重量)。在实施方案中,用于向受试者施用治疗有效量尼拉帕利的固体剂型包含大于约100mg的量的尼拉帕利盐(基于该盐中的尼拉帕利游离碱当量的重量)。在实施方案中,所述固体剂型包含大于约120mg、140mg、160mg、180mg、200mg、220mg、240mg、260mg或280mg尼拉帕利盐(基于该盐中的尼拉帕利游离碱当量的重量)。

[0408] 在实施方案中,所述固体剂型呈现为一个、两个或三个单位剂量。在实施方案中,所述固体口服剂型一日施用一次、两次或三次以便将治疗有效量的尼拉帕利用于如本文描述的方法中。在优选的实施方案中,所述固体剂型呈现单一单位剂量,其每日施用一次,即其提供治疗有效日剂量(daily amount)的尼拉帕利(诸如,相当于约300mg尼拉帕利游离碱的盐的量)。在另一个优选的实施方案中,所述固体剂型呈现为两个单位剂量,其一起或分别施用,即其协力(between)提供治疗有效日剂量的尼拉帕利(诸如每单位剂量约150mg)。在另一个优选的实施方案中,所述固体剂型呈现为三个单位剂量,其一起或分别施用,即其协力提供治疗有效日剂量的尼拉帕利(诸如每单位剂量约100mg)。

[0409] 对于经颊施用,所述组合物可呈以常规的方式配制片剂或锭剂的形式。

[0410] 在一些实施方案中,所述药物组合物通过非口服手段,如通过局部应用、经皮应用、注射等施用。在相关的实施方案中,所述药物组合物通过注射、输注或植入(例如静脉内、肌肉内、动脉内、皮下等)在肠胃外施用。在每一种情况下,所述药物组合物优选地以固体形式储存和/或使用,以便利用尼拉帕利盐的特性。

[0411] 所述药物组合物可以适用于制备用于肠胃外施用(包括使用常规的导管插入技术或输注)的可注射制剂。用于注射的制剂可以与所添加的防腐剂以单位剂型,例如于安瓿或多剂量容器中呈现。所述组合物可以采取如在油性或水性媒介中的悬浮液或乳液的形式,且可以含有配制剂,如本领域技术人员了解的悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以粉剂形式以便在使用前用适合的媒介物(例如无菌无热原水)复原。

[0412] 所述药物组合物可以适用于制备无菌可以注射的制剂。这些制剂可以通过例如通过细菌截留过滤器过滤,或通过将灭菌剂并入无菌固体组合物来灭菌,所述无菌固体组合物可以在即将使用前,溶解在无菌水或一些其它的无菌可注射的介质中。为制备这些组合物,将活性成分溶解或悬浮在肠胃外可接受的液体媒介中。示例性的媒介和溶剂包括,但不限于水、通过添加适当量的盐酸、氢氧化钠或合适的缓冲液调节至合适的pH值的水、1,3-丁二醇、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗的氯化钠溶液。所述药物组合物还可以含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯。为改善溶解性,可以添加溶解增强剂或增溶剂或该溶剂可以含有10-60%w/w的丙二醇等。

[0413] 所述药物组合物可以含有一种或多种药学上可接受的无菌等渗的水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液、或无菌粉剂(其可以仅在使用前复原成无菌可注射的溶液或分散液)。这些药物组合物可以含有抗氧化剂;缓冲液;抑菌剂;溶质,其使得制剂与预期的接受者的血液等渗;悬浮剂;增稠剂;防腐剂等。

[0414] 合适的水性和非水性载体(其可以在本发明的药物组合物中使用)的实例,包括水、乙醇、多元醇(如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等)和它们的合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯(如油酸乙酯)。可以例如通过使用包衣材料(如卵磷脂)、通过在分散液的情况下维持所需粒度和通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。在一些实施方案中,为延长活性成分的作用,需要减缓来自皮下或肌肉内注射的化合物的吸收。这可以通过使用具有不良水溶性的晶体材料的液体悬浮液来实现。所述活性成分的吸收速率则视其溶解速率而定,而溶解速率又可以视结晶尺寸和晶体形式而定。或者,肠胃外施用的活性成分的延迟吸收通过将化合物溶解或悬浮在油媒介物中来实现。另外,可以注射的药物形式的延长吸收可以通过包括延迟吸收的药剂(如单硬脂酸铝和明胶)来实现。

[0415] 控制释放的肠胃外组合物可以是下面的形式:水性悬浮液、微球体、微胶囊、磁性微球体、油溶液、油悬浮液、乳液,或可以将活性成分并入生物兼容性载体、脂质体、纳米粒子、植入物或输注装置中。用于制备微球体和/或微胶囊的材料包括,但不限于生物可降解的/生物可侵蚀的聚合物,如聚多糖、聚-(氰基丙烯酸异丁基酯)、聚(2-羟基乙基-L-谷氨酰胺)和聚(乳酸)。配置控制释放的肠胃外制剂时可以使用的生物兼容性载体包括碳水化合物(如聚葡萄糖)、蛋白质(如白蛋白、脂蛋白或抗体)。用于植入物的材料可以是非生物可降解的,例如聚二甲基硅氧烷,或是生物可降解的,诸如聚(己内酯)、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)或聚(原酸酯)。

[0416] 对于局部施用,尼拉帕利盐可以配制成软膏或乳膏。所述尼拉帕利盐也可以配制为直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规的栓剂基质,诸如可可脂或其它的甘油酯。

[0417] 对于鼻内施用或通过吸入施用,尼拉帕利盐可以使用合适的推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它的合适的气体)的情况下,以来自由患者挤压或泵吸的泵喷雾容器的溶液或悬浮液形式或以来自加压容器或喷雾器的气雾喷雾剂形式方便地递送。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供用于递送计量的量的阀门来确定。所述加压容器或喷雾器可以含有溶液或悬浮液。用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如由明胶制造)可以配制含有尼拉帕利盐和合适的粉剂基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0418] 在其它的方面,本发明提供了一种如本文描述的剂型或药物组合物,其用于疗法中,例如用于如本文所定义的方法中。

[0419] 在其它的方面,本发明提供了一种制品(例如试剂盒),其在密封的容器中包含多个单位剂量的如本文描述的药物组合物,所述密封的容器具有书面使用说明书。在实施方案中,所述制品进一步包含感应密封件、干燥剂,或它们的组合。

[0420] 组合疗法

[0421] 本文描述的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐的晶体形式可以用作单一疗法或与施用一种或多种额外治疗剂或疗法系列一起用在组合疗法中。

[0422] 例如,本文描述的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐的晶体形式可以与手术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法、抗血管生成剂或抗炎剂组合施用。

[0423] 在将2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐的晶体形式与一种或多种不同的治疗剂(例如,如本文所描述)组合施用的情况下,施用尼拉帕利盐的晶体形式可以与施用该一种或多种不同的治疗剂按顺序进行。例如,施用尼拉帕利盐的晶体形式在施用该一种或多种不同的治疗剂前进行。在实施方案中,施用尼拉帕利盐的晶体形式在施用该一种或多种不同治疗剂后进行。在其它的实施方案中,施用尼拉帕利盐的晶体形式与施用该一种或多种不同的治疗剂同时进行。

[0424] 在实施方案中,本文描述的尼拉帕利盐的晶体形式与一种或多种免疫检查点抑制剂组合施用。在实施方案中,检查点抑制剂是能够抑制下面的任意者的药剂:PD-1(例如,通过抗PD-1、抗PD-L1或抗PD-L2疗法抑制)、CTLA-4、TIM-3、TIGIT、LAG(例如LAG-3)、CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3(CD276)、B7-H4(VTCN1)、HVEM(TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I类、MHC II类、GALS、腺苷、TGFR(例如TGFRβ)、B7-H1、B7-H4(VTCN1)、OX-40、CD137、CD40、IDO或CSF-1R。在实施方案中,检查点抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中,检查点抑制剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。

[0425] 在实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂。在实施方案中,PD-1抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中,PD-1抑制剂是PD-1结合剂(例如抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)。在实施方案中,PD-1结合剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在实施方案中,PD-1结合剂是TSR-042、纳武单抗(nivolumab)、派立珠单抗(pembrolizumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、艾维路单抗(avelumab)、PDR-001、替雷利珠单抗(tislelizumab)(BGB-A317)、西米普利单抗(cemiplimab)(REGN2810)、LY-3300054、JNJ-63723283、MGA012、BI-754091、IBI-308、坎立珠单抗(camrelizumab)(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、杰诺单抗(genolimzumab)(CBT-501)、FAZ-053、CK-301、AK 104或GLS-010。在实施方案中,PD-1抑制剂是PD-L1或PD-L2结合剂,如德瓦鲁单抗、阿特珠单抗、艾维路单抗、BGB-A333、SHR-1316、FAZ-053、CK-301或PD-L1米拉分子(millamolecule),或它们的衍生物。在实施方案中,抗PD-1药剂是派立珠单抗。在实施方案

中,抗PD-1药剂是纳武单抗。在一些实施方案中,PD-1抗体药剂如国际专利申请公开第WO2014/179664号、第WO2018/085468号或第WO2018/129559号中所披露。在其它的实施方案中,PD-1抗体药剂根据国际专利申请公开第WO2014/179664号、第WO2018/085468号或第WO2018/129559号中所披露的方法进行施用。在实施方案中,抗PD-1药剂是TSR-042。

[0426] 在实施方案中,免疫检查点抑制剂是TIM-3抑制剂。在实施方案中,TIM-3抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中,TIM-3抑制剂是TIM-3结合剂(例如抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)。在实施方案中,TIM-3结合剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在一些实施方案中,TIM-3抗体药剂是MBG453、LY3321367、Sym023、TSR-022或其衍生物。在一些实施方案中,TIM-3抗体药剂如国际专利申请公开第WO2016/161270号、第WO2018/085469号或第WO2018/129553号中所披露。在一些实施方案中,TIM-3抗体药剂如披露在国际专利申请公开第WO2016/161270号、第WO2018/085469号或第WO2018/129553号中的那样进行施用。在一些实施方案中,TIM-3抗体药剂是TSR-022。

[0427] 在实施方案中,免疫检查点抑制剂是LAG-3抑制剂。在实施方案中,抗LAG-3药剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在实施方案中,抗LAG-3药剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中,抗LAG-3药剂是小分子。在实施方案中,抗LAG-3药剂是LAG-3结合剂。在实施方案中,抗LAG-3药剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在实施方案中,抗LAG-3药剂是IMP321、瑞拉单抗(relatlimab)(BMS-986016)、BI 754111、GSK2831781(IMP-731)、Novartis LAG525(IMP701)、REGN3767、MK-4280、MGD-013、GSK-2831781、FS-118、XmAb22841、INCAGN-2385、FS-18、ENUM-006、AVA-017、AM-0003、Avacta PD-L1/LAG-3双特异性亲和体(affamer)、iOnctura抗LAG-3抗体、Arcus抗LAG-3抗体或Sym022或TSR-033。在一些实施方案中,LAG-3抗体药剂如国际专利申请公开案WO2016/126858或国际专利申请案第PCT/US18/30027号中所披露。在一些实施方案中,LAG-3抗体药剂如披露在国际专利申请公开WO2016/126858或国际专利申请案第PCT/US18/30027号中的那样进行施用。在实施方案中,LAG-3抗体药剂是TSR-033。

[0428] 在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与PD-1抑制剂(例如TSR-042、派立珠单抗或纳武单抗)组合施用。在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与TIM-3抑制剂(例如TSR-022)组合施用。在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与LAG-3抑制剂(例如TSR-033)组合施用。在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与PD-1抑制剂(例如TSR-042、派立珠单抗或纳武单抗)和TIM-3抑制剂(例如TSR-022)组合施用。在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与PD-1抑制剂(例如TSR-042、派立珠单抗或纳武单抗)和LAG-3抑制剂(例如TSR-033)组合施用。在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与TIM-3抑制剂(例如TSR-022)和LAG-3抑制剂(例如TSR-033)组合施用。在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与PD-1抑制剂(例如TSR-042、派立珠单抗或纳武单抗)、TIM-3抑制剂(例如TSR-022)和LAG-3抑制剂(例如TSR-033)组合施用。

[0429] 在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与一种或多种化学疗法药剂组合施用。

[0430] 在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与基于铂的化学疗法药剂(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂(oxaliplatin)、奈达铂(nedaplatin)、四硝酸三铂、菲铂(phenanthriplatin)、吡铂(picoplatin)和沙铂(satraplatin)中的一者或多者)组合施用。

[0431] 在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与化学疗法药剂组合施用,所述化学疗法药

剂是氨鲁米特(aminoglutethimide)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺(bicalutamide)、博莱霉素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、喜树碱(campothecin)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂、克拉屈滨(cladribine)、氯屈膦酸盐(clodronate)、秋水仙碱(colchicine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素d(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、双烯雌酚(dienestrol)、二乙基己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多西他赛(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、雌二醇(estradiol)、雌氮芥(estramnustine)、依托泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟达拉滨(fludarabine)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他滨(gemcitabine)、金雀异黄酮(genistein)、戈舍瑞林(goserelin)、羟基脲、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、干扰素(interferon)、伊立替康(irinotecan)、伊洛替康(ironotecan)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、亮丙瑞林(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、美司钠(mesna)、甲胺喋呤(methotrexate)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、尼鲁米特(nilutamide)、诺考达唑(nocodazole)、奥曲肽(octreotide)、奥沙利铂(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸盐(pamidronate)、喷司他丁(pentostatin)、普卡霉素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、甲基苄肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔单抗(rituximab)、链脲霉素(streptozocin)、苏拉明(suramin)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾固酮(testosterone)、硫鸟嘌呤、噻替派(thiotepa)、二氯化二茂钛、拓扑替康(topotecan)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)或长春瑞滨(vinorelbine)。

[0432] 在实施方案中,尼拉帕利片剂组合物与第二药剂组合施用,所述第二药剂是调节T细胞(regulatory T cell,Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫反应增强剂、抗原特异性免疫反应增强剂、抗血管生成剂、化学疗法药剂或其组合。在实施方案中,第二药剂是国际申请第PCT/US18/33437号中所描述的任意第二药剂,该申请通过全文引用并入本文。

[0433] 在实施方案中,巨噬细胞抑制剂选自由以下组成的组:巨噬细胞聚集抑制剂(例如抗CCL2/CCR2药剂、抗IL6药剂、抗M-CSFR药剂和其组合)、M2巨噬细胞抗存活剂、M1巨噬细胞增强剂、M2向M1极化剂、巨噬细胞活性抑制剂,和它们的组合。在实施方案中,巨噬细胞聚集抑制剂选自由以下组成的组:曲贝替定(trabectedin)、RS102895、PF-04136309、CNTO888、MLN1202、司妥昔单抗(siltuximab)、JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4(LY3022855)、emactuzumab、AMG820、派西尼布(pexidartinib)、立尼法尼(linifanib)、OSI-930、CEP-32496、PLX7846、BLZ945、ARRY-382、JNJ-40346527、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324、FPA008,和它们的组合。在实施方案中,M2巨噬细胞抗存活剂选自由以下组成的组:MMP抑制

剂、氯膦酸盐、唑来膦酸(zoledronic acid)、二氯亚甲基双膦酸盐、曲贝替定、达沙替尼(dasatinib)、视黄酸、减毒细菌(例如弗氏志贺氏菌(Shigella flexneri)、鼠伤寒沙门杆菌(Salmonella typhimurium)、单核球增多性李斯特菌(Listeria monocytogens)、鹦鹉热衣原体(Chlamydia psittaci)、嗜肺军团杆菌(Legionella pneumophila)),和它们的组合。在实施方案中,M1巨噬细胞增强剂或M2向M1极化剂选自由以下组成的组:抗CD40剂、抗IL-10R剂、CD47拮抗剂(例如Hu5F9-G4、CC-90002和CD47-Fc融合蛋白TTI-621)、PolyI:C、LPS、单磷酰基A、咪喹莫特(imiquimod)、R-848、CpG-ODN、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、IL-12、IL-2、IL-15、Tα1、依鲁替尼(ibrutinib)、EF-022,和它们的组合。在实施方案中,巨噬细胞活性抑制剂选自由以下组成的组:STAT3抑制剂、STAT6抑制剂或抗肿瘤药剂(例如巨噬细胞活性抑制剂是WP1066、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、STA-21、IS3 295、S3I-M2001、AS1517499、来氟米特(leflunomide)、TMC-264、富含组胺酸的糖蛋白(histidine-rich glycoprotein,HRG)、铜螯合物(CuNG)、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(MDXAA)、vadimezan(ASA404)、顺铂、水飞蓟宾(silibinin)、质子泵抑制剂泮托拉唑(pantoprazole,PPZ)或CNI-1493,或它们的组合)。在实施方案中,巨噬细胞抑制剂是抗IL-1α药剂(例如xilonix)。

[0434] 在实施方案中,调节T细胞(Treg)抑制剂选自由以下组成的组:Treg消融剂、Treg迁移抑制剂、Treg功能抑制剂,和它们的组合。在实施方案中,Treg消融剂选自由以下组成的组:环磷酰胺、太平洋紫杉醇、伊马替尼、舒尼替尼、索拉非尼、达沙替尼、替莫唑胺、达利珠单抗(daclizumab)、地尼白介素迪夫托斯(denileukin diftitox),和它们的组合。在实施方案中,Treg迁移抑制剂选自由以下组成的组:AMD3100、莫格利珠单抗(mogamulizumab)、大麻黄鞣宁(casuarinin)、褐藻糖胶(fucoidan),和它们的组合。在实施方案中,Treg功能抑制剂选自由以下组成的组:抗CTLA4药剂(例如伊匹单抗(ipilimumab)、曲美单抗(tremelimumab))、抗OX40药剂、抗GITR药剂、腺苷受体拮抗剂(例如咖啡碱、茶碱、可可豆碱和8-苯基黄嘌呤)、P60,和它们的组合。

[0435] 在实施方案中,抗原特异性免疫反应增强剂选自由以下组成的组:抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白,glucocorticoid-induced TNFR-related protein)刺激剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂、抗LAG-3药剂、抗IDO药剂、增强肿瘤抗原呈现的药剂(例如个人化癌症疫苗、自身抗原呈现细胞、自身树突状细胞、人工抗原呈现细胞)、趋化激素信号传导剂、抗VEGF药剂、细胞介素信号刺激剂,和它们的组合。

[0436] 在实施方案中,GITR刺激剂选自由以下组成的组:DTA-1、mGITRL、pGITRL,和它们的组合。在实施方案中,抗CTLA4药剂选自由以下组成的组:伊匹单抗、曲美单抗,和它们的组合。在实施方案中,趋化激素信号传导剂选自由以下组成的组:CXCL16、CXCR6趋化激素受体(CD186)促效剂,和它们的组合。在实施方案中,抗VEGF药剂选自由以下组成的组:贝伐单抗(bevacizumab)、帕佐泮尼(pazopanib)、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼(axitinib)、普纳替尼(ponatinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、乐伐替尼(lenvatinib)、阿柏西普(ziv-aflibercept),和它们的组合。在实施方案中,细胞介素信号刺激剂为介白素或干扰素。在实施方案中,介白素选自由以下组成的组:IL-2、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18,和它们的组合。在实施方案中,干扰素是IFNα。

[0437] 在实施方案中,抗原特异性免疫反应增强剂选自由以下组成的组:类黄酮(例如类黄酮糖苷)、利多卡因(lidocaine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、磺胺甲噁唑、苯妥英(phenytoin)、卡马西平(carbamazepine)、磺胺甲噁唑、苯妥英(phenytoin)、安乐普利诺(allopurinol)、扑热息痛(paracetamol)、甲哌卡因(mepivacaine)、对苯二胺、环丙沙星(ciprofloxacin)和莫西沙星(moxifloxacin)。

[0438] 在实施方案中,抗血管生成剂是TNP-470、血小板因子4、凝血栓蛋白-1、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、催乳素(prolactin)、血管生长抑素(angiostatin)、内皮生长抑素(endostatin)、bFGF可溶性受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白质,和它们的组合。在实施方案中,抗血管生成剂减少促血管生成因子的产生,抑制促血管生成因子与促血管生成受体间的相互作用,抑制促血管生成因子的功能,抑制促血管生成因子受体的功能,通过破坏血管来减少血流,抑制血管芽生(vessel sprouting),或它们的任何组合。在实施方案中,抗血管生成剂是小有机分子或无机分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段,模拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然存在或合成的组合物;金属;毒素;或它们的任何组合。在实施方案中,抗血管生成剂选自由以下组成的组:贝伐单抗、伊曲康唑(itraconazole)、羧胺三唑(carboxyamidotriazole)、TNP-470、烟霉素(fumagillin)、CM101、IL-12、血小板因子-4、苏拉明(suramin)、SU5416、凝血栓蛋白(thrombospondin)、血管生成抑制性类固醇、肝素(heparin)、软骨源性血管生成抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、血管生长抑素、内皮生长抑素、2-甲氧雌二醇、替可加兰(tecogalan)、四硫钼酸盐、凝血栓蛋白、沙立度胺(thalidomide)、催乳素(prolactin)、αVβ3抑制剂、来那度胺(lenalidomide)、利诺胺(linomide)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、他喹莫德(tasquinimod)、雷珠单抗(ranibizumab)、索拉非尼、舒尼替尼、帕佐泮尼、依维莫司(everolimus)、金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、bFGF可溶性受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白质、帕佐泮尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、普纳替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼(semaxanib)、SU6668、凡塔蓝尼(vatalanib)、替沃扎尼(tivozanib)、西地尼布(cediranib)、鱼精蛋白(protamine)、肝素、类固醇、抗坏血酸醚、硫酸化多糖DS 4152、烟霉素、AGM 12470、新伐司他(neovastat)、RO4929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3′-二吲哚甲烷(diindolylmethane,DIM)、白藜芦醇(resveratrol)、3,5-双(2,4-二氟苯亚甲基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚(honokiol)、OMP-21M18、navicixizumab(OMP-305B83)、Flt_{2-11}、CBO-P11、Je-11、V1,和它们的任何组合。

[0439] 在一些实施方案中,抗血管生成剂抑制DLL4/Notch信号传导途径。

[0440] 在一些实施方案中,抑制DLL4/Notch信号传导途径的血管生成抑制剂是γ-分泌酶抑制剂(gamma-secretase inhibitor,GSI)、siRNA或针对Notch受体或配体的单株抗体。在一些实施方案中,抗血管生成剂选自由以下组成的组:RO4929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3′-二吲哚甲烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟苯亚甲基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚,和它们的任何组合。

[0441] 在一些实施方案中,抗血管生成剂抑制血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor,VEGF)/血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)途径。在一些实施方案中,抗血管生成剂选自由以下组成的组:Akt抑制剂、钙调神经磷酸酶自身免疫抑制性肽、ET-18-OCH3、Go 6983、NG-硝基-L-精胺酸甲酯、p21-活化的激酶抑制剂、cPLA2α抑制剂、PI-103、PP2、SB 203580、U0126、VEGFR酪胺酸激酶抑制剂V、VEGFR2激酶抑制剂VI、VEGFR2激酶抑制剂III、ZM 336372,和它们的任何组合。

[0442] 在一些实施方案中,抗血管生成剂抑制VEGF家族蛋白质和/或VEGFR家族蛋白质。在一些实施方案中,VEGF家族蛋白质包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PlGF(胎盘生长因子)、VEGF-E(Orf-VEGF)、饭匙倩(Trimeresurus flavoviridis)svVEGF,或它们的任何组合。在一些实施方案中,抗血管生成剂是贝伐单抗、雷珠单抗、OPT-302、阿柏西普,或它们的任何组合。在一些实施方案中,抗血管生成剂是Flt2-11、CBO-P11、Je-11、V1,或它们的任何组合。在一些实施方案中,抗血管生成剂是帕佐泮尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、普纳替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、凡塔蓝尼、替沃扎尼、西地尼布,或它们的任何组合。

[0443] 已经在本文中进行了一般性描述,提供以下非限制性实施例以进一步说明本发明。

[0444] 本发明的示例性方面和实施方案

[0445] 本发明的示例性方面和实施方案在本文中进行描述并包括在条目1-125中。

[0446] 条目1. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)盐选自尼拉帕利樟脑酸盐、尼拉帕利扁桃酸盐和尼拉帕利樟脑磺酸盐。

[0447] 条目2. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑酸盐。

[0448] 条目3. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐。

[0449] 条目4.晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐。

[0450] 条目5. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1。

[0451] 条目6.根据条目5所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括一个或多个在16.2、17.5、20.0、13.4和/或15.2±0.2°2θ的XRPD峰的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。

[0452] 条目7.根据条目5或条目6所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少两个在16.2、17.5、20.0、13.4和/或15.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0453] 条目8.根据条目5-7中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少三个在16.2、17.5、20.0、13.4和/或15.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0454] 条目9.根据条目5-8中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少四个在16.2、17.5、20.0、13.4和/或15.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0455] 条目10.根据条目5-9中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在16.2、17.5、20.0、13.4和/或15.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0456] 条目11.根据条目5-10中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形

式1,其具有包括一个或多个在20.4、21.6、24.0、11.7和/或18.0±0.2°2θ的XRPD峰的XRPD图谱。

[0457] 条目12.根据条目5-11中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括两个或更多个在20.4、21.6、24.0、11.7和/或18.0±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0458] 条目13.根据条目5-12中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括三个或更多个在20.4、21.6、24.0、11.7和/或18.0±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0459] 条目14.根据条目5-13中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括四个或更多个在20.4、21.6、24.0、11.7和/或18.0±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0460] 条目15.根据条目5-14中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在20.4、21.6、24.0、11.7和18.0±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0461] 条目16.根据条目5-15中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在16.2、17.5、20.0、13.4、15.2、20.4、21.6、24.0、11.7和18.0±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0462] 条目17.根据条目5-16中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少一个在14.8、18.0、22.8和/或27.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0463] 条目18.根据条目5-17中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少两个在14.8、18.0、22.8和/或27.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0464] 条目19.根据条目5-18中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少三个在14.8、18.0、22.8和/或27.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0465] 条目20.根据条目5-19中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在14.8、18.0、22.8和27.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0466] 条目21.根据条目5-20中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括一个或多个在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和/或24.5±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0467] 条目22.根据条目5至21中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括有着根据下面的表的2θ值(±0.2°2θ),并任选地还有相对强度的峰的XRPD图谱。

[0468]

位置[°2θ]	相对强度[%]
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

[0469] 条目23.根据条目5至22中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于XRPD图谱基本如图3中所示。

[0470] 条目24.根据条目5至23中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于约260℃至约270℃的熔点。

[0471] 条目25.根据条目5至24中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于约264℃的熔点。

[0472] 条目26.根据条目5至25中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约264℃和/或其中所述峰的最小值是约268℃。

[0473] 条目27.根据条目5至26中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于DSC热分析图基本如图5中所示。

[0474] 条目28.根据条目5至27中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于包括在约3359cm^{-1}、约1693cm^{-1}和约1649cm^{-1}的峰的红外光谱。

[0475] 条目29.根据条目5至28中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于红外光谱基本如图2中所示。

[0476] 条目30.根据条目5至29中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于在25℃最多约90%相对湿度吸收按重量计不超过约0.3%的水。

[0477] 条目31.根据条目5至30中任一项所述的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于GVS热分析图基本如图6中所示。

[0478] 条目32. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐。

[0479] 条目33.晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐。

[0480] 条目34. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1。

[0481] 条目35.根据条目34所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括一个或多个在20.3、17.4、16.2、15.1和/或20.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0482] 条目36.根据条目34或条目3所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在20.3、17.4、16.2、15.1和/或20.2±0.2°2θ的至少两个峰的XRPD图谱。

[0483] 条目37.根据条目34-36中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少三个在20.3、17.4、16.2、15.1和/或20.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0484] 条目38.根据条目34-37中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少四个在20.3、17.4、16.2、15.1和/或20.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0485] 条目39.根据条目34-38中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在20.3、17.4、16.2、15.1和20.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0486] 条目40.根据条目34-39中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括一个或多个在24.4、19.9、11.6、22.3和/或22.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0487] 条目41.根据条目34-40中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少两个在24.4、19.9、11.6、22.3和/或22.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0488] 条目42.根据条目34-41中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少三个在24.4、19.9、11.6、22.3和/或22.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0489] 条目43.根据条目34-42中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少四个在24.4、19.9、11.6、22.3和/或22.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0490] 条目44.根据条目34-43中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在24.4、19.9、11.6、22.3和22.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0491] 条目45.根据条目34-44中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在20.3、17.4、16.2、15.1、20.2、24.4、19.9、11.6、22.3和22.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0492] 条目46.根据条目34-45中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在16.0±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0493] 条目47.根据条目34-46中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在21.9±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0494] 条目48.根据条目34-47中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括在16.0和21.9±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0495] 条目49.根据条目34-48中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括至少一个在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和/或21.5±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0496] 条目50.根据条目34-49中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其具有包括有着根据下面的表的2θ值(±0.2°2θ),并任选地还有相对强度的峰的XRPD图谱。

[0497]

位置[°2θ]	相对强度[%]
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

[0498] 条目51.根据条目34-50中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于XRPD图谱基本如图9所示。

[0499] 条目52.根据条目34-51中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于约220℃至约230℃的熔点。

[0500] 条目53.根据条目34-52中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于约226℃的熔点。

[0501] 条目54.根据条目34-53中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约226℃和/或其中所述峰的最小值是约230℃。

[0502] 条目55.根据条目34-54中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于DSC热分析图基本如图11所示。

[0503] 条目56.根据条目34-55中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于包括在约3367cm^{-1}、约1693cm^{-1}和约1648cm^{-1}的峰的红外光谱。

[0504] 条目57.根据条目34-56中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于红外光谱基本如图8所示。

[0505] 条目58.根据条目34-57中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于在25℃最多约90%相对湿度吸收按重量计不超过约1%的水。

[0506] 条目59.根据条目34-58中任一项所述的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐的晶体形式1,其特征在于GVS热分析图基本如图12所示。

[0507] 条目60. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)扁桃酸盐。

[0508] 条目61. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐。

[0509] 条目62.晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐。

[0510] 条目63. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1。

[0511] 条目64.根据条目63所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括一个或多个在18.5、16.4、17.4、8.6和/或17.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0512] 条目65.根据条目63或64所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括至少两个在18.5、16.4、17.4、8.6和/或17.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0513] 条目66.根据条目63-65中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括至少三个在18.5、16.4、17.4、8.6和/或17.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0514] 条目67.根据条目63-66中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括至少四个在18.5、16.4、17.4、8.6和/或17.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0515] 条目68.根据条目63-67中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括在18.5、16.4、17.4、8.6和17.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0516] 条目69.根据条目63-68中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括一个或多个在8.7、18.4、25.1、27.6和/或13.7±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0517] 条目70.根据条目63-69中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括两个或更多个在8.7、18.4、25.1、27.6和/或13.7±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0518] 条目71.根据条目63-70中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括三个或更多个在8.7、18.4、25.1、27.6和/或13.7±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0519] 条目72.根据条目63-71中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括四个或更多个在8.7、18.4、25.1、27.6和/或13.7±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0520] 条目73.根据条目63-72中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括在8.7、18.4、25.1、27.6和13.7±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0521] 条目74.根据条目63-73中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括在18.5、16.4、17.4、8.6、17.6、8.7、18.4、25.1、27.6和13.7±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0522] 条目75.根据条目63-74中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括一个或多个在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和/或16.1±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0523] 条目76.根据条目63-75中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其具有包括有着根据下面的表的2θ值(±0.2°2θ),并任选地还有相对强度的峰的XRPD图谱。

[0524]

位置[°2θ]	相对强度[%]
4.3	22.3
8.4	27.0
8.6	57.9

[0525]

位置[°2θ]	相对强度[%]
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

[0526] 条目77.根据条目63-76中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其特征在于XRPD图谱基本如图15所示。

[0527] 条目78.根据条目63-77中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其特征在于约190℃至约200℃的熔点。

[0528] 条目79.根据条目63-78中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其特征在于约197℃的熔点。

[0529] 条目80.根据条目63-79中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其特征在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约197℃和/或其中所述峰的最小值是约201℃。

[0530] 条目81.根据条目63-80中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其特征在于DSC热分析图基本如图18所示。

[0531] 条目82.根据条目63-81中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其特征在于包括在约3443cm^{-1}、约3340cm^{-1}、约1671cm^{-1}和约1638cm^{-1}的峰的红外光谱。

[0532] 条目83.根据条目63-82中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其特征在于红外光谱基本如图14所示。

[0533] 条目84.根据条目63-83中任一项所述的尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的晶体形式1,其特征在于DVS热分析图基本如图19所示。

[0534] 条目85. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)樟脑磺酸

盐。

[0535] 条目86. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐。

[0536] 条目87.晶体2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐。

[0537] 条目88. 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺(尼拉帕利)(1S)-(+)-樟脑磺酸盐的晶体形式1。

[0538] 条目89.根据条目88所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括一个或多个在16.0、13.5、17.6、24.3和/或24.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0539] 条目90.根据条目88或条目3所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括至少两个在16.0、13.5、17.6、24.3和/或24.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0540] 条目91.根据条目88-90中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括至少三个在16.0、13.5、17.6、24.3和/或24.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0541] 条目92.根据条目88-91中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括至少四个在16.0、13.5、17.6、24.3和/或24.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0542] 条目93.根据条目88-92中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括在16.0、13.5、17.6、24.3和24.6±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0543] 条目94.根据条目88-93中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括一个或多个在11.1、16.4、23.7、16.7和/或20.3±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0544] 条目95.根据条目88-94中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括两个或更多个在11.1、16.4、23.7、16.7和/或20.3±0.2°2θ的XRPD峰的XRPD图谱。

[0545] 条目96.根据条目88-95中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括三个或更多个在11.1、16.4、23.7、16.7和/或20.3±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0546] 条目97.根据条目88-96中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括四个或更多个在11.1、16.4、23.7、16.7和/或20.3±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0547] 条目98.根据条目88-97中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括在11.1、16.4、23.7、16.7和20.3±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0548] 条目99.根据条目88-98中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括在16.0、13.5、17.6、24.3、24.6、11.1、16.4、23.7、16.7和20.3±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0549] 条目100.根据条目88-99中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括一个或多个在6.7、16.4、23.7和/或25.2±0.2°2θ的XRPD峰的XRPD图谱。

[0550] 条目101.根据条目88-100中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括至少两个在6.7、16.4、23.7和/或25.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0551] 条目102.根据条目88-101中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括至少三个在6.7、16.4、23.7和/或25.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0552] 条目103.根据条目88-102中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括在6.7、16.4、23.7和25.2±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0553] 条目104.根据条目88-103中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括至少一个在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和/或7.7±0.2°2θ的峰的XRPD图谱。

[0554] 条目105.根据条目88-104中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其具有包括有着根据下面的表的2θ值(±0.2°2θ),并任选地还有相对强度的峰的XRPD图谱:

[0555]

位置[°2θ]	相对强度[%]
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

[0556] 条目106.根据条目88-105中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其特征在于XRPD图谱基本如图22所示。

[0557] 条目107.根据条目88-106中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其特征在于约235℃至约245℃的熔点。

[0558] 条目108.根据条目88-107中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其特征在于约239℃的熔点。

[0559] 条目109.根据条目88-108中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其特征在于DSC热分析图,其中熔化开始(吸热峰)是约235℃和/或其中所述峰的最小值是约246℃。

[0560] 条目110.根据条目88-109中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其特征在于DSC热分析图基本如图24所示。

[0561] 条目111.根据条目88-110中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形

式1,其特征在于包括在约3467cm^{-1}、约3306cm^{-1}、约1724cm^{-1}、约1660cm^{-1}和约1611cm^{-1}的峰的红外光谱。

[0562] 条目112.根据条目88-112中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其特征在于红外光谱基本如图21所示。

[0563] 条目113.根据条目88-112中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其特征在于在25℃最多约90%相对湿度吸收按重量计不超过约2%的水。

[0564] 条目114.根据条目88-113中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其特征在于在约25℃最多约90%相对湿度吸收按重量计约1.3%的水。

[0565] 条目115.根据条目88-114中任一项所述的尼拉帕利(1S)-(+)-樟脑磺酸的晶体形式1,其特征在于GVS热分析图基本如图25所示。

[0566] 条目116.药物组合物,其包含条目1至115中任一项所述的尼拉帕利樟脑酸盐、尼拉帕利扁桃酸盐或尼拉帕利樟脑磺酸盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0567] 条目117.条目1至115中任一项所述的尼拉帕利樟脑酸盐、尼拉帕利扁桃酸盐或尼拉帕利樟脑磺酸盐,或条目116所述的药物组合物,其用于治疗。

[0568] 条目118.条目1至115中任一项所述的尼拉帕利樟脑酸盐、尼拉帕利扁桃酸盐或尼拉帕利樟脑磺酸盐,或条目116所述的药物组合物在制造药物中的用途。

[0569] 条目119.在受试者中治疗癌症、中风、自身免疫性糖尿病、神经疾病、炎性疾病、代谢疾病或心血管疾病的方法,所述包括向该受试者施用有效量的条目1至115中任一项所述的尼拉帕利樟脑酸盐、尼拉帕利扁桃酸盐或尼拉帕利樟脑磺酸盐,或条目116所述的药物组合物。

[0570] 条目120.根据条目119所述的方法,其中所述方法是治疗癌症的方法。

[0571] 条目121.根据条目120所述的方法,其中所述癌症与BRCA1和/或BRCA2突变相关。

[0572] 条目122.根据条目120或121所述的方法,其中所述癌症与在ATM、ATR、BAP1、BARD1、BLM、BRIP1、MRE11A、NBN、PALB2、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L或XRCC2,或它们的任意组合中的突变相关。

[0573] 条目123.根据条目120至122中任一项所述的方法,其中所述癌症是上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

[0574] 条目124.条目1至115中任一项所述的尼拉帕利樟脑酸盐、尼拉帕利扁桃酸盐或尼拉帕利樟脑磺酸盐,或条目116所述的药物组合物用在如条目119至123中任一项所定义的方法中。

[0575] 条目125.条目1至115中任一项所述的尼拉帕利樟脑酸盐、尼拉帕利扁桃酸盐或尼拉帕利樟脑磺酸盐,或条目116所述的药物组合物在制备用在如条目119至123中任一项所定义的方法的药物中的用途。

实施例

[0576] 分析程序

[0577] X射线粉末衍射(XRPD)

[0578] XRPD分析通常在PANalytical X'pert pro上进行,在3与35°2θ之间扫描样品。将材料温和研磨以释放任何团聚体并装载在以Kapton或Mylar聚合物薄膜支撑样品的多孔盘

上。然后,将多孔盘置放于衍射仪中并使用40kV/40mA发生器设置,使用在透射模式(步长0.0130°2θ)下运作的Cu K辐射(α1λ = 1.54060 Å; α2 = 1.54443 Å; β = 1.39225 Å;α1:α2比例=0.5)进行分析。

[0579] 除非另有陈述,否则XRPD分析在室温和压力下并在约30-50%之间(例如约40%相对湿度)的相对湿度下进行。

[0580] NMR分析

[0581] NMR方法通常在配备有DCH低温探针的Bruker AVIIIHD光谱仪上实施。在氘化DMSO中实施实验并每一个样品制备成约10mM浓度。除非另有陈述,否则在室温(例如大约300K)下获得NMR光谱。

[0582] 高效液相色谱-紫外线检测(HPLC-UV)

[0583] HPLC通常使用下面的参数实施:

[0584]

柱:	Waters Symmetry C18, 150 x 3.9 mm, 5 µm
柱温:	40 °C
自动取样器温度:	5 °C
UV 波长:	220 nm
注射体积:	4.3 µL
流动速率:	1.962 mL/min
流动相 A:	0.1 %在水中的过氯酸
流动相 B:	乙腈

[0585] 通常所用的梯度程序是:

[0586]

时间(分钟)	溶剂B[%]
0	5
13.739	30
21.982	95
23.081	95
23.136	5
27.477	5

[0587] 偏光显微法(PLM)

[0588] 通常使用配备有Motic相机和图像抓取软件(Motic Images Plus 2.0)的Olympus BX50偏光显微镜测定结晶度的存在(双折射率)。除非另有陈述,否则使用20×物镜记录所有图像。

[0589] 红外光谱分析(FT-IR)

[0590] 红外光谱分析通常在Bruker ALPHA P光谱仪上进行。将足量材料置放在该光谱仪的盘中心上并使用下面的参数获得光谱:

[0591]

分辨率:	4 cm^{-1}
背景扫描时间:	16 扫描
样品扫描时间:	16 扫描
资料收集:	4000 至 400 cm^{-1}
结果光谱:	透射率
软件:	OPUS 第 6 版

[0592] 热重分析(TGA)

[0593] 通常,称取大约5mg材料置于敞口铝盘中并装载在同步热重/差热分析仪(TG/DTA)中并保持在室温。然后将样品以10℃/min的速率自20℃加热至350℃,在该时间期间,记录样品重量变化以及任何差热事件(DTA)。使用流动速率为300cm^3/min的氮气作为吹扫气体。

[0594] 差示扫描量热法(DSC)

[0595] 通常,称取大致5mg材料置于铝DSC盘中并用带孔铝盖非密闭地密封。然后将该样品盘装载在Seiko DSC6200(配备有冷却器)中,冷却并保持在20℃。一旦获得稳定的热流反应,则在10℃/min的扫描速率下将样品和参考物加热至熔化(如果可能),并监测获得的热流反应。使用流动速率为50cm^3/min的氮气作为吹扫气体。

[0596] 重量法蒸汽吸附(GVS)

[0597] 通常,将大约10-20mg样品置放在网状蒸气吸附天平盘中并装载在Hiden Analytical的IGASorp水分吸附分析仪天平中。使样品以10%增量进行自40%至90%相对湿度(RH)的斜坡曲线(ramping profile),在每一个步长下于25℃维持该样品直至已经实现稳定重量(98%步长完成,最小步长长度30分钟,最大步长长度60分钟)。在吸附循环完成后,使用相同程序将样品干燥至0%RH,并最终返回至40%RH的起始点。执行两个循环。绘制吸附/脱吸附循环期间的重量变化,从而测定样品的吸湿性质。

[0598] 动态蒸汽吸附(DVS)

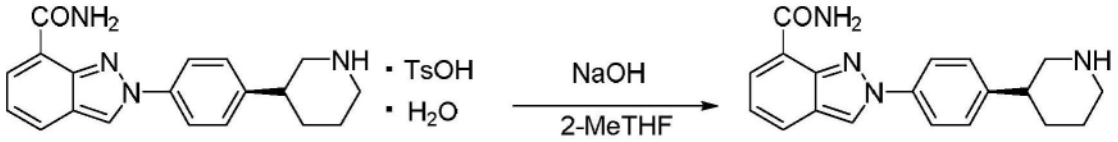
[0599] 通常,将大约10mg样品置放在网状蒸气吸附天平盘中并装载在Surface Measurement Systems的DVS-1/DVS Intrinsic/DVS Advantage动态蒸汽吸附天平中。使样品以10%增量进行自40%至90%相对湿度(RH)的斜坡曲线(ramping profile),在每一个步长下于25℃维持该样品直至已经实现稳定重量(dm/dt 0.004%,最小步长长度30分钟,最大步长长度500分钟)。在吸附循环完成后,使用相同程序将样品干燥至0%RH,并最终返回至40%RH的起始点。执行两个循环。绘制吸附/脱吸附循环期间的重量变化,从而测定样品的吸湿性质。

[0600] 合成对甲苯磺酸尼拉帕利和尼拉帕利游离碱

[0601] 对甲苯磺酸尼拉帕利一水合物

[0602] 对甲苯磺酸尼拉帕利一水合物是从尼拉帕利获得的,例如描述在WO2014/088983或PCT/US2018/029131中。对甲苯磺酸尼拉帕利一水合物的示例性的XRPD图谱如图1中所示。

[0603] 尼拉帕利游离碱

[0604] 

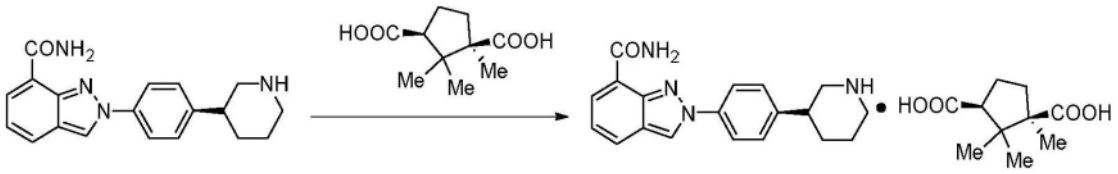
[0605] 在室温,向50.0g(97.9mmol)对甲苯磺酸尼拉帕利一水合物在2-MeTHF(1L)的混合物中加入1%NaOH水溶液(500mL)。在将混合物搅拌30min后,分离水层并用2-MeTHF(500mL)萃取两次。然后用水(1L)洗涤合并的有机物。在低于30℃,将该溶液在部分真空下缓慢浓缩以获得约20mL的悬浮液。将该混合物在室温搅拌30min并过滤以得到灰白色固体(23.8g,75.9%产率)。MS(ESI)$C_{19}H_{20}N_4O$理论值:320,实际值:321$[M+H]^+$。

[0606] ^1H NMR(500.12MHz,DMSO-d_6)δ9.27(s,1H),8.59(dd,1H,J=1.8,4.7Hz),8.07(dd,1H,J=1.1,7.0Hz),8.04(d,2H,J=8.7Hz),8.02(dd,1H,J=1.1,8.1Hz),7.90(br.s,1H),7.46(d,2H,J=8.5Hz),7.27(dd,1H,J=7.2,8.3Hz),3.00(br.d,1H,J=12.1Hz),2.94(br.d,1H,J=12.1Hz),2.70(m,1H),2.51(m,2H),1.91,(d,1H,J=13.0Hz),1.68(m,1H),1.61(m,1H),1.49(m,1H)。

[0607] ^{13}C NMR(125.77MHz,DMSO-d_6)δ166.1,146.5,146.4,138.0,130.1,128.7,125.8,123.9,123.8,122.3,121.9,121.1,54.0,46.4,43.6,40.6,40.4,40.3,40.1,39.9,32.3,27.0。

[0608] 实施例1:晶体尼拉帕利樟脑酸盐

[0609] 1.1尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐(形式1)-“(+)-樟脑酸”盐

[0610] 

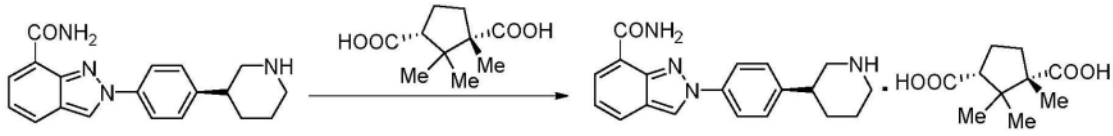
[0611] 将尼拉帕利游离碱(5g,15.6mmol)称重至小瓶中,随后称量加入甲醇(17.5mL)。在加入(1R,3S)-(+)-樟脑酸(16.4mmol,1.05当量)在THF(16.4mL)中的溶液后,将获得的浆料在搅拌下热循环72小时(环境条件下4小时,接着40℃维持4小时)。在热循环移除后,将存在的固体材料通过离心机过滤分离,获得粗制尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐(5.69g)。在40℃,将粗制尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐(5.24g)和(1R,3S)-(+)-樟脑酸(4.0g;12.5mmol;0.8当量)在甲醇(200mL)中打浆。在搅拌大约0.5小时后,使该批料冷却至室温并再搅拌24小时。将获得的浆料在冰箱中储存额外24小时,之后在40℃,通过过滤分离固体并在真空烘箱中干燥过滤该固体3小时。这获得作为晶体固体的尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐(6.48g,75.0%总产率)(溶点264℃)。

[0612] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.28(s,1H),8.57(br.s,1H),8.07(dt,2H,J=1.9,8.7Hz),8.06(dd,1H,J=1.0,6.9Hz),8.02(dd,1H,J=1.0,8.3Hz),7.89(br.s,1H),7.49(d,2H,J=8.8Hz),7.27(dd,1H,J=7.1,8.1Hz),3.11(br.d,1H,J=12.0Hz),3.06(br.d,1H,J=12.3Hz),2.80(tt,1H,J=3.5,11.3Hz),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)。

[0613] 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。尼拉帕利(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐的IR光谱如图2所示。

[0614] 1.2尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐(形式1)-"(-)-樟脑酸"盐

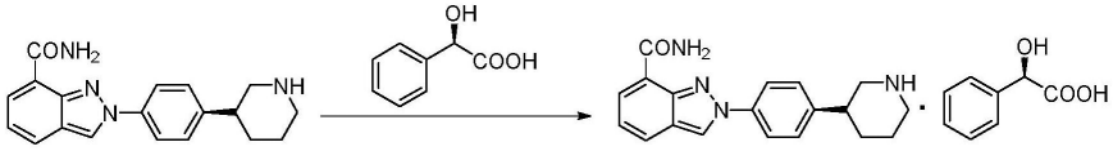
[0615] 

[0616] 在40℃下经1小时向尼拉帕利游离碱(250mg;0.78mmol)在乙醇(2.5mL)中的悬浮液中缓慢添加(1S,3R)-(-)-樟脑酸在THF(1.58mL,1.0M,2.1当量)中的溶液。在40℃下搅拌获得的溶液一小时。经过1小时使获得的悬浮液冷却至室温。将该混合物过滤并将湿滤饼在真空下于40℃干燥3小时,得到作为晶体固体的尼拉帕利(1S,3R)-(-)-樟脑酸盐(331mg)(溶点226℃)。

[0617] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.28(s,1H),8.58(br.s,1H),8.08(dt,2H,J=2.0,8.6Hz),8.07(dd,1H,J=1.1,7.0Hz),8.02(dd,1H,J=1.1,8.3Hz),7.89(br.s,1H),7.49(d,2H,J=8.6Hz),7.27(dd,1H,J=6.9,8.2Hz),3.11(br.d,1H,J=11.9Hz),3.05(br.d,1H,J=12.5Hz),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)。

[0618] 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。尼拉帕利(1R,3S)-(-)-樟脑酸盐的IR光谱如图8所示。

[0619] 实施例2:晶体尼拉帕利扁桃酸盐

[0620] 

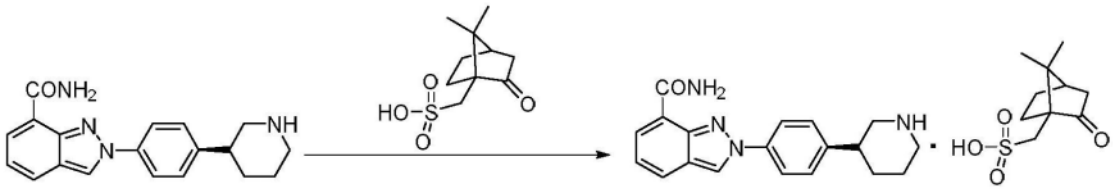
[0621] 在室温向5.0g(15.6mmol)尼拉帕利游离碱在乙腈(100mL)的悬浮液中加入(R)-(-)-扁桃酸在THF(15.8mL,1.0M,1.05当量)中的溶液作为本体溶液。将获得的混合物在搅拌下置放在热循环中72小时(在室温维持4小时,随后在40℃维持4小时)。在室温过滤该混合物,得到标题化合物(5.9g)。在40℃使大约量的固体(5.5g)溶解在MeOH(80mL)中。冷却至室温后,将10-20mL溶剂蒸发。在24小时后,观测到显著的沉淀。在通过过滤分离固体,且在真空烘箱中在40℃干燥过滤的固体3小时之前,将悬浮液在冰箱中储存另外24小时。这获得作为晶体盐的标题盐(3.8g,50.6%总产率)(溶点197℃)。

[0622] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.30(s,1H),8.58(br.s,1H),8.10(dt,2H,J=1.9,8.7Hz),8.08(dd,1H,J=1.1,6.9Hz),8.02(dd,1H,J=1.1,8.4Hz),7.90(br.s,1H),7.48(d,2H,J=8.6Hz),7.41(m,2H),7.27(m,3H),7.17(tt,1H,J=1.9,8.0Hz),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)。

[0623] 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。尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐的IR光谱如图14所示。

[0624] 实施例3:晶体尼拉帕利樟脑磺酸盐

[0625] 

[0626] 在室温下向尼拉帕利游离碱(2.5g;7.8mmol)在乙腈(100mL)的悬浮液中加入(1S)-(+)-樟脑-10-磺酸在THF(7.9mL,1.0M,1.05当量)中的溶液作为本体溶液。将获得的混合物在搅拌下置放在热循环中(在常温和40℃之间的4小时循环)。通过过滤收集该固体并将其完全溶解在甲醇中(50mL)。在室温经过24小时,将获得的溶液中的大约10至20mL的溶剂非常缓慢地蒸发掉。观测到沉淀。将样品在冰箱中置放另外24h。将该混合物过滤并将湿滤饼在真空下干燥,得到作为晶体固体的尼拉帕利樟脑磺酸盐(1.6g;37%产率)(熔点239℃)。

[0627] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.32(s,1H),8.56(br.s,1H),8.14(dt,2H,J=1.9,8.7Hz),8.07(dd,1H,J=1.1,7.0Hz),8.03(dd,1H,J=1.1,8.4Hz),7.90(br.s,1H),7.56(d,2H,J=8.6Hz),7.29(dd,1H,J=7.1,8.4Hz),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=14.7Hz),2.24(dt,1H,J=4.0,18.0Hz),2.02-1.71(m,7H),1.36-1.22(m,2H),1.06(s,3H),0.75(s,3H)。

[0628] 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。尼拉帕利樟脑磺酸盐的IR光谱如图21所示。

[0629] 实施例4:X射线粉末衍射(XRPD)

[0630] 实施例1至3中所制造的晶体固体的XRPD图谱在图3、9、15和22中展示。在XRPD分析前,将尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐研磨直至产生更均质的粒径。在每一种情况下观测到的晶体形指定为“形式1”。

[0631] 下面的表1至4分别列举来自图3、8、13和19的XRPD衍射角。

[0632] 表1:尼拉帕利(+)-樟脑酸盐(形式1)的XRPD衍射角

编号	位置[°2θ]	晶面间距[Å]	高度[cts]	面积[cts*°2θ]	相对强度[%]
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

[0633]

[0634] 表2:尼拉帕利(+)-樟脑酸盐(形式1)的XRPD衍射角

编号	位置[°2θ]	晶面间距[Å]	高度[cts]	面积[cts*°2θ]	相对强度[%]
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

[0635]

[0636] 表3:尼拉帕利扁桃酸盐(形式1)的XRPD衍射角

[0637]

编号	位置[°2θ]	晶面间距[Å]	高度[cts]	面积[cts*°2θ]	相对强度[%]
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

[0638]

编号	位置[°2θ]	晶面间距[Å]	高度[cts]	面积[cts*°2θ]	相对强度[%]
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

[0639] 表4:尼拉帕利樟脑磺酸盐(形式1)的XRPD衍射角

[0640]

编号	位置[°2θ]	晶面间距[Å]	高度[cts]	面积[cts*°2θ]	相对强度[%]
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

[0641] 实施例5:熔化特性

[0642] 对实施例1至3中制造的晶体固体实施DSC。DSC热分析图可见于图5、11、18和24中。下面的表5列举来自这些热分析图的参数。

[0643] 表5:

[0644]

尼拉帕利盐	熔化开始(°C)	熔点(°C)	吸热(mJ/mg)
(+)-樟脑酸盐	~264	~268	242
(-)-樟脑酸盐	~226	~230	90
扁桃酸盐	~197	~201	114
樟脑磺酸盐	~235	~246	83

[0645] 实施例6:吸湿性

[0646] 对实施例1和3中制造的晶体固体实施GVS。对实施例2中制造的晶体固体实施DVS。结果展示在图6、12、19和25中。下面的表6总结了在90％RH观测到的样品的质量增加％。樟脑酸盐和扁桃酸盐不具有吸湿性(≤0.5％质量增加);樟脑磺酸盐略具有吸湿性。

[0647] 表6:

[0648]

尼拉帕利盐	质量增加%
(+)-樟脑酸盐	~0.3

(-)-樟脑酸盐	~0.2
扁桃酸盐	~0.07
樟脑磺酸盐	~1.3

[0649] 实施例7:储存稳定性

[0650] 将上面实施例1至3中制造的每一个晶体固体的样品储存在40℃和75%RH中并维持24小时,然后通过XRPD进行分析。所有的材料在40℃/75%RH储存24h后未改变。

[0651] 实施例8:尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐(形式1)的单晶结构

[0652] 在Agilent Technologies(双源(Dual Source))SuperNova衍射仪上使用单色Cu Kα($\lambda = 1.54184$ Å)辐射进行SXRD分析。该衍射仪装配有Oxford Cryosystems低温装置以实现在120(1)K实施数据收集和包覆在Paratone油的保护层中的晶体。基于高斯积分在多层面晶体模型中针对吸收效应校正所收集的数据,其作为CrysAlisPro软件包(Agilent Technologies,2014)的一部分实施。

[0653] 结构通过直接方法(SHELXS97)1解析且通过接口OLEX2软件包的对F2的最小平方修正(SHELXL97)1改善。由此通过OLEX2.2产生影像,收集数据,以正交空间群P212121和关于较高量度对称性的检索使用PLATON4的ADDSYMM3程序解析且改进,但未能揭露任何高阶对称性。

[0654] 所有非氢原子均位于傅立叶图中,且在描述其所有非氢原子的各向异性热移动之前,其位置有所细化。在该结构内,一个完整的结晶学上独立的尼拉帕利式单元见于不对称单元内,且相关扁桃酸式单元是全化学计量的。在该结构内,发现母体尼拉帕利分子与相关扁桃酸在两个位置之间均为无序的,各占50%。在最终结构中并未注意到进一步无序。在无序单元内,下面的距离限于1.54 Å且esd是0.01;C22A-C21和C22B-C21。

[0655] 使用骑式模型(riding model),用固定的Uiso,对于所有CH、CH_2和NH_2基团在1.2倍并对于所有OH基团在1.5倍,使所有氢原子均位于计算位置。最高残余傅立叶峰见于来自N2的$0.58e.Å^{-3}$大致0.30 Å,且最深傅立叶穴见于来自N_2的$-0.37e.Å^{-3}$大约1.55 Å。

[0656] 尼拉帕利(R)-(-)-扁桃酸盐细化参数

[0657]

参数	值
试验式	$C_{27}H_{28}N_4O_4$
分子量	472.53
温度/K	120(1)
晶系	正交
空间群	$P2_12_12_1$
a/Å	37.4885(14)
b/Å	7.0805(3)
c/Å	8.8782(4)
α/°	90.00
β/°	90.00
γ/°	90.00
体积/Å^3	2356.59(17)
Z	4

[0658]

参数	值
ρ_{calc}g/cm^3	1.332
μ/mm^{-1}	0.739
F(000)	1000.0
晶体尺寸/mm^3	0.195 × 0.039 × 0.023
辐射	CuKα (λ=1.54178)
数据收集的 2Θ 范围/°	9.44 至 55.08
指数范围	-47 ≤ h ≤ 46, -8 ≤ k ≤ 8, -11 ≤ l ≤ 9
收集的反射	68572
独立反射	4889 [R_{int}=0.1302, R_{sigma}=0.0589]
数据/限制/参数	4889/2/437
对 F^2 的适合度	1.072
最终 R 指数[I>=2σ (I)]	R_1=0.0832, wR_2=0.2402
最终 R 指数[所有数据]	R_1=0.0943, wR_2=0.2542
最大衍射峰/孔/e Å^{-3}	0.58/-0.37
Flack 参数	0.1(5)

[0659] 实施例9:光学显微法

[0660] 对实施例1至3中制造的晶体固体通过光学显微法进行评定,其使用可见和PLM。显微图像展示在图7、13、20和26中,并且这些结果总结在下面的表7中。

[0661] 表7:

[0662]

尼拉帕利盐	性质	尺寸(量级)	双折射?
(+)-樟脑酸盐(图 7)	板条状粒子聚集	10 μm	是
(-)-樟脑酸盐(图 13)	板条状粒子	100 μm (观察到一些较小的粒子)	是
扁桃酸盐(图 20)	板条状粒子	300 μm	是
樟脑磺酸盐(图 26)	板条状粒子聚集	10 μm (观察到各种尺寸)	是

[0663] 实施例10:溶解性研究

[0664] 将上面的实施例1.1、2和3中制造的晶体固体的溶解性与晶体尼拉帕利甲苯磺酸一水合物(如图1的XRPD图谱所表征)的溶解性使用下面的方案相比较:

[0665] 在最初程序(重复三次执行)中,将小等分试样的盐加入到去离子水或缓冲溶液(10mL)中直至达到饱和(最初添加约20mg),并将获得的浆料在37℃振荡24小时。使用下面的缓冲液(在每一种情况下50mM):

[0666] pH 1将25mL KCl溶液(1.49g,溶解在100mL水中)和42.5mL HCl溶液(1.66mL浓HCl(约37%),用水补足至100mL)一起加入并用水补足至100mL;

[0667] pH 4.5将无水乙酸钠(1.07g)溶解在水(约150mL)中,后加入5.9mL乙酸溶液(用水将11.6mL冰醋酸补足至100mL)。将获得的溶液用水补足至500mL;和

[0668] pH 6.8 25mL的KH_2PO_4溶液(2.72g,溶解在约80mL水中并用水补足至100mL)和11.2mL的NaOH溶液(将800mg氢氧化钠用水溶解且稀释至100mL)一起加入并用水补足至100mL。

[0669] 在第一个小时后将约20至30mg适当的盐再加入至下面的样品中:(i)于pH 1缓冲液中的(1R,3S)-(+)-樟脑酸盐;(ii)于水、pH 1缓冲液和pH 4.5缓冲液中的(R)-(-)-扁桃酸盐1;和(iii)于所有溶剂中的(1S)-(+)-樟脑磺酸盐。

[0670] 然后将每一种样品过滤并将尼拉帕利在母液中的浓度通过HPLC来评定。将任何通过过滤分离的固体通过XRPD来评定以确定该材料的形式是否已经改变。

[0671] 对于溶解性大于30mg/ml的那些样品,在第一次加入30mg所述固体后观察溶液。使用下面的程序重复这些样品的溶解性评定(一式三份制备的样品):

[0672] 将适当盐(30mg)称重至小瓶中并加入水或缓冲溶液(1mL)。样品在37℃下振荡24小时。在1小时后和在约17小时后,另外将盐加入到扁桃酸盐样品中(pH 1缓冲溶液中的那些样品除外),得到大约50-60mg的固体。对于扁桃酸盐pH 1样品,在观察到两相系统时,再装载材料直至实现饱和。将样品如上文描述的那样进行分析。

[0673] 尼拉帕利盐的溶解性展示在下面的表8中。在每一种情况下,所报导的溶解性值是一式三份量测值的平均值,基于溶液中尼拉帕利游离碱的浓度。

[0674] 表8:

[0675]

尼拉帕利盐	溶解度(mg/mL)			
	pH 1	pH 4.5	pH 6.8	水

[0676]

对甲苯磺酸盐	0.9	0.6	0.9	0.5
(+)-樟脑酸盐	21.4	0.3	1.2	0.2
扁桃酸盐	163.1	53.8	7.8	45.4
樟脑磺酸盐	11.5	7.1	1.7	5.9

[0677] 表8中的数据表明樟脑酸盐、扁桃酸盐和樟脑磺酸盐特别在低pH介质中具有比对甲苯磺酸盐更大的溶解性。在大范围的pH值中，扁桃酸盐特别展现出高溶解性，这是一种优势性质(并且是出人意料的，考虑到其缺少吸湿性)。

[0678] 本文列举的所有专利、公开的申请和参考的教导内容通过全文引用并入。

[0679] 虽然本发明已经参考其示例性实施方案进行特别地展示和描述，但本领域技术人员应当理解，在不脱离本发明涵盖的精神和范围的情况下，形式和细节中的多种改变可以通过附加的权利要求进行。

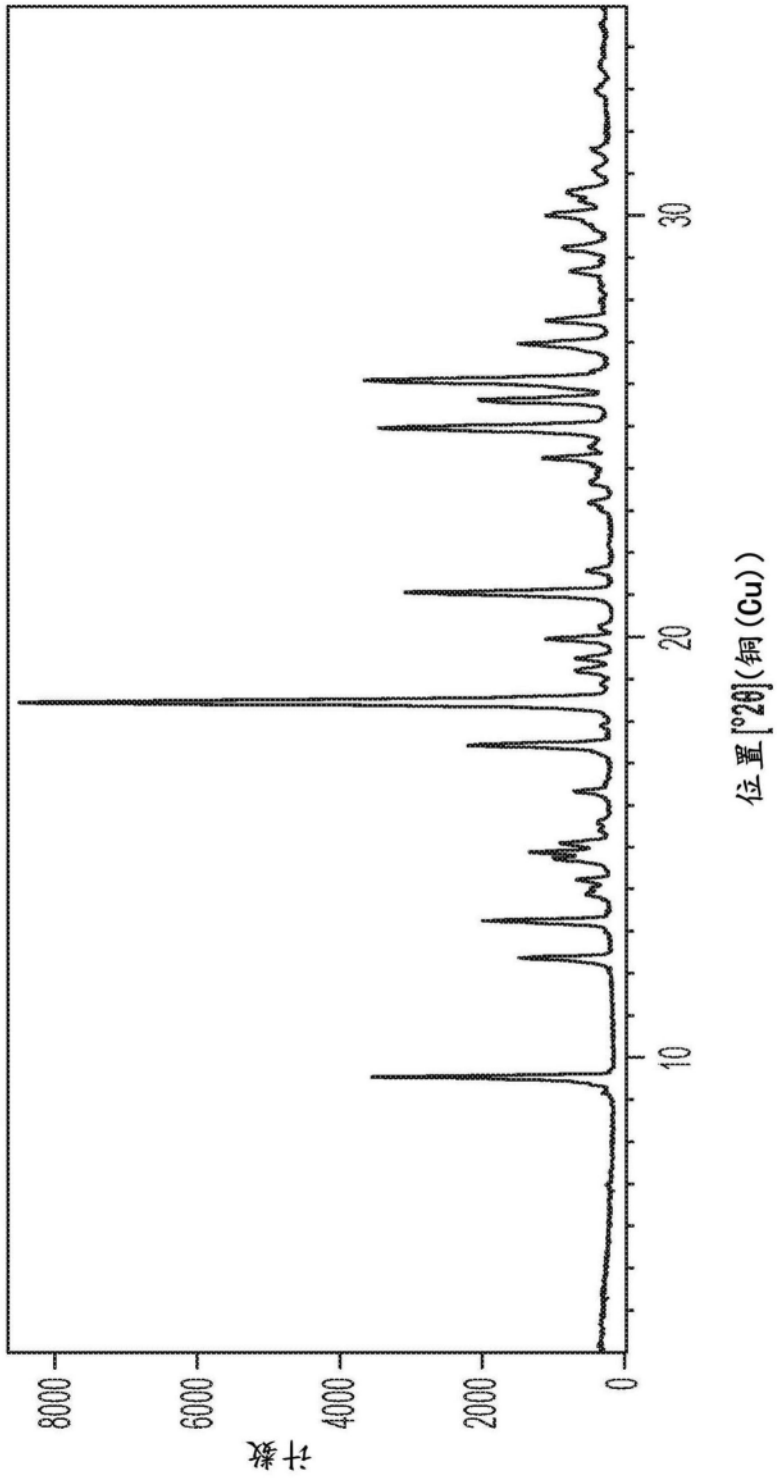


图1

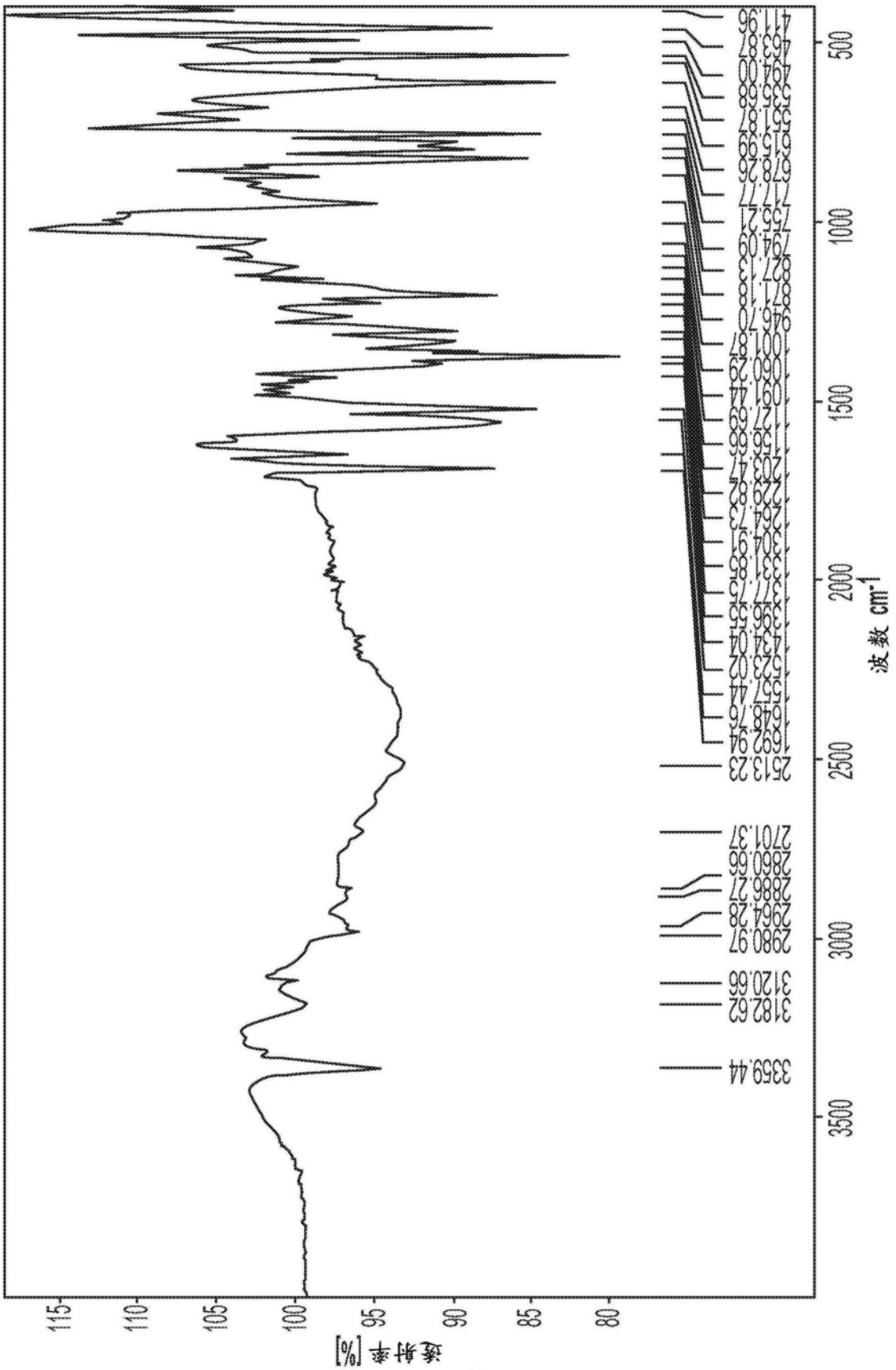

透射率 [%]
115
110
105
100
95
90
85
80
波数 cm-1
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3359.44
3182.62
3120.66
2980.97
2964.28
2886.27
2860.66
2701.37
2513.23
1692.94
1648.76
1557.44
1523.02
1434.04
1396.55
1337.75
1331.85
1304.91
1264.73
1229.82
1203.47
1156.66
1127.69
1091.44
1060.29
1001.87
946.70
871.18
827.13
794.09
755.21
717.27
678.26
615.99
551.87
535.68
494.00
463.87
411.96

图2

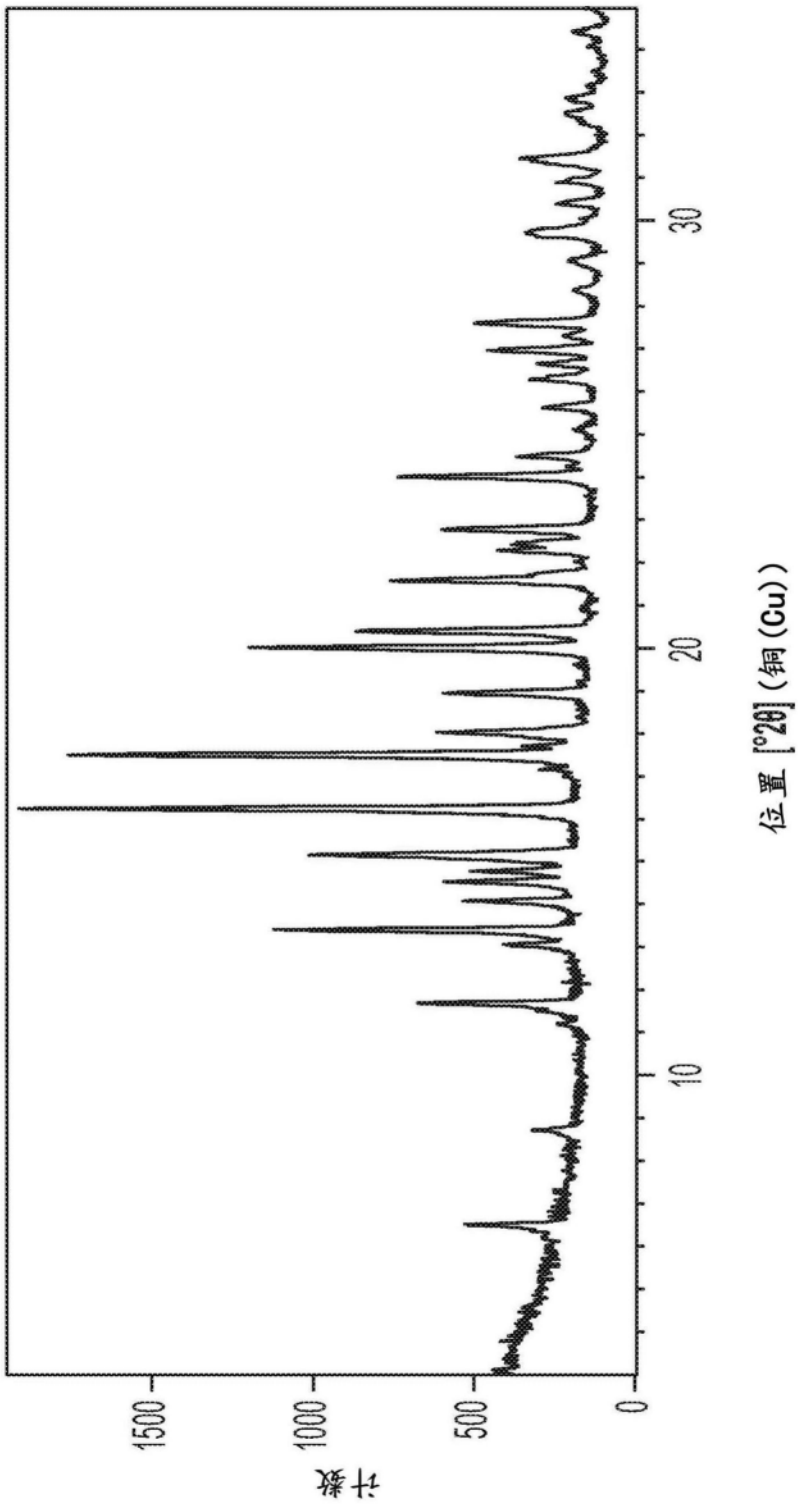


图3

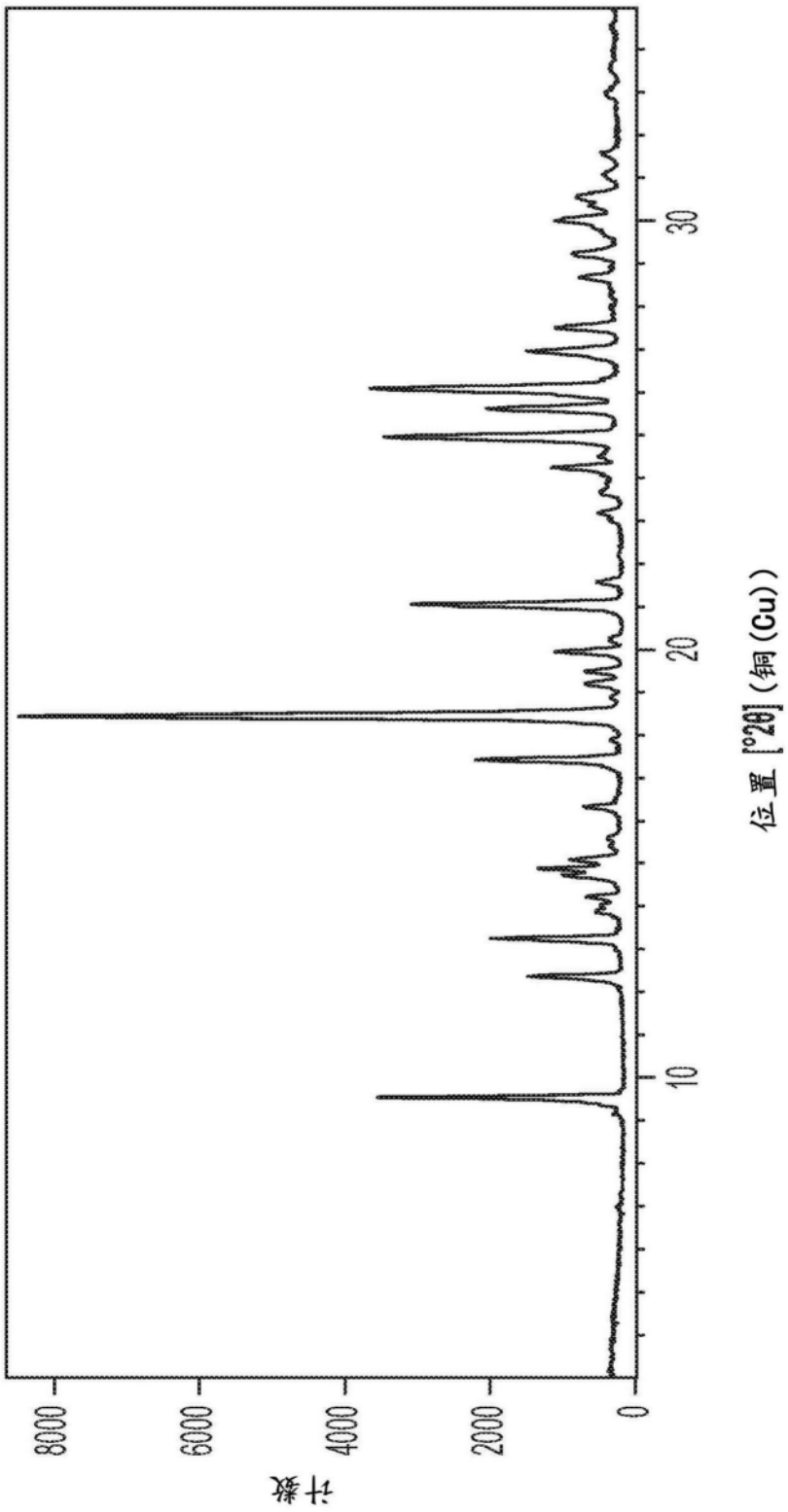


图4

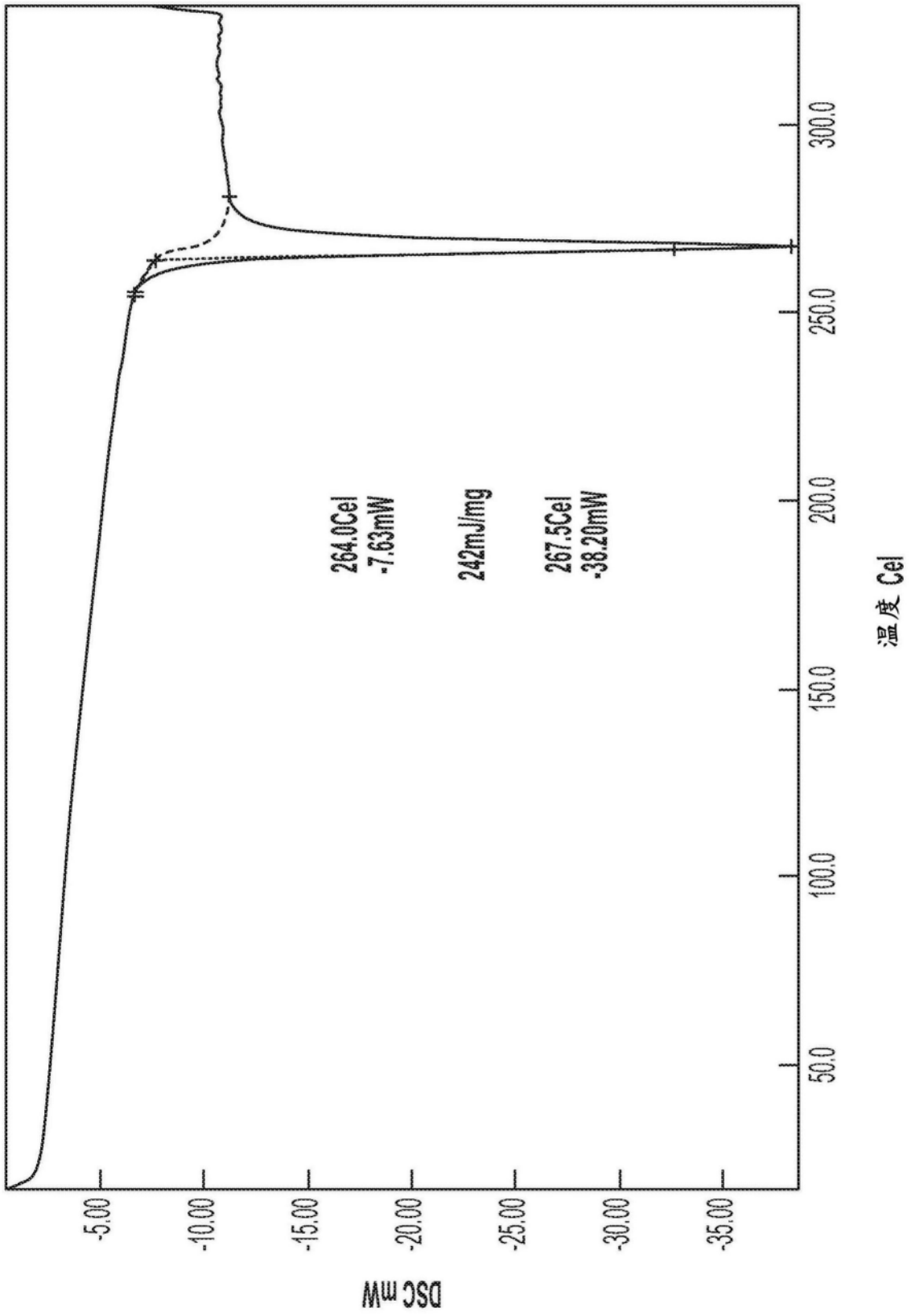

DSC mW
-5.00
-10.00
-15.00
-20.00
-25.00
-30.00
-35.00
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
300.0
温度 Cel
264.0Cel
-7.63mW
242mJ/mg
267.5Cel
-38.20mW

图5

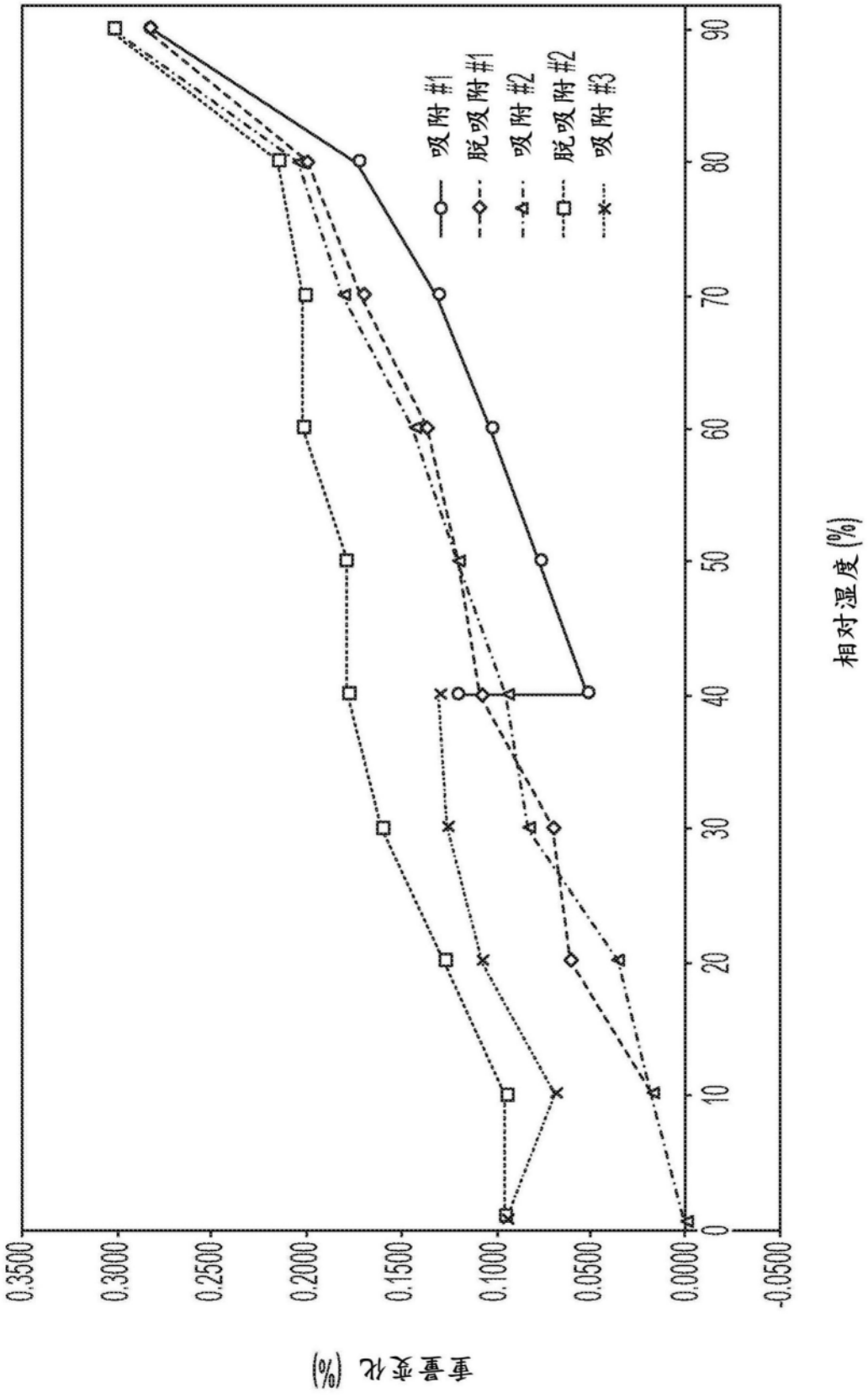

重量变化 (%)
0.3500
0.3000
0.2500
0.2000
0.1500
0.1000
0.0500
0.0000
-0.0500
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
相对湿度 (%)
吸附 #1
脱吸附 #1
吸附 #2
脱吸附 #2
吸附 #3

图6

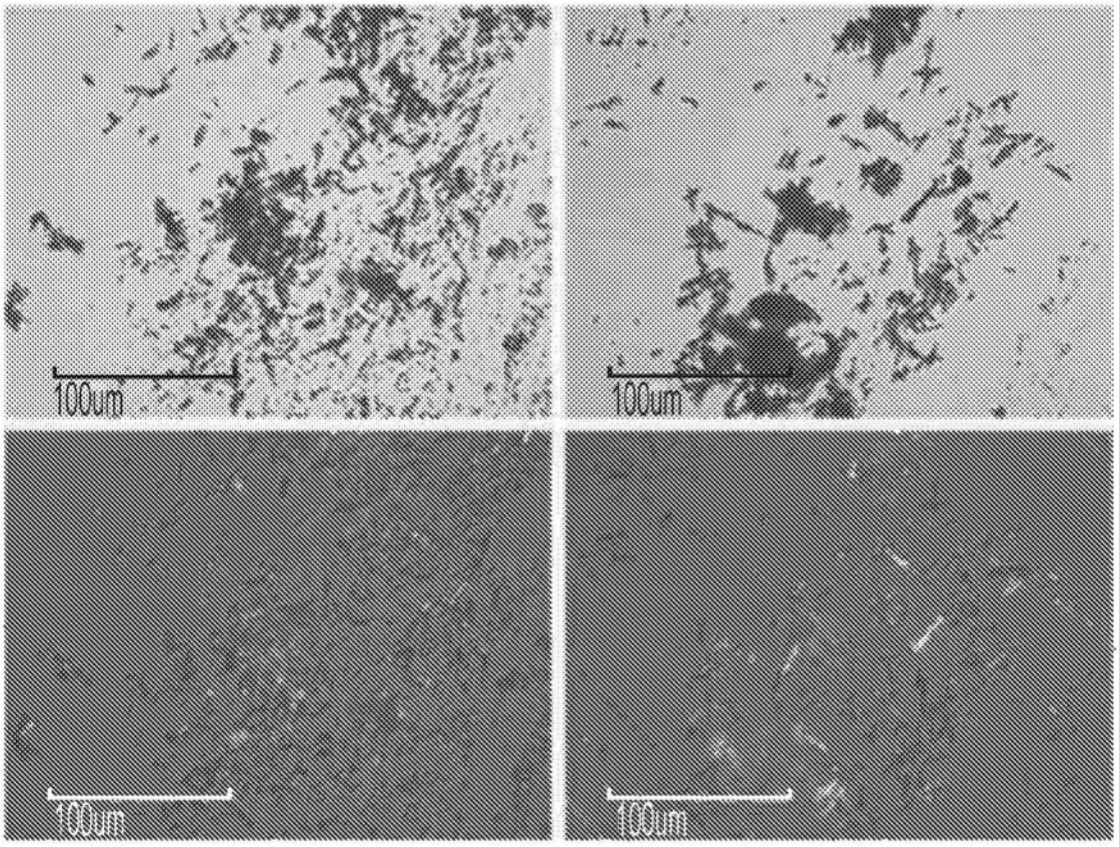


图7

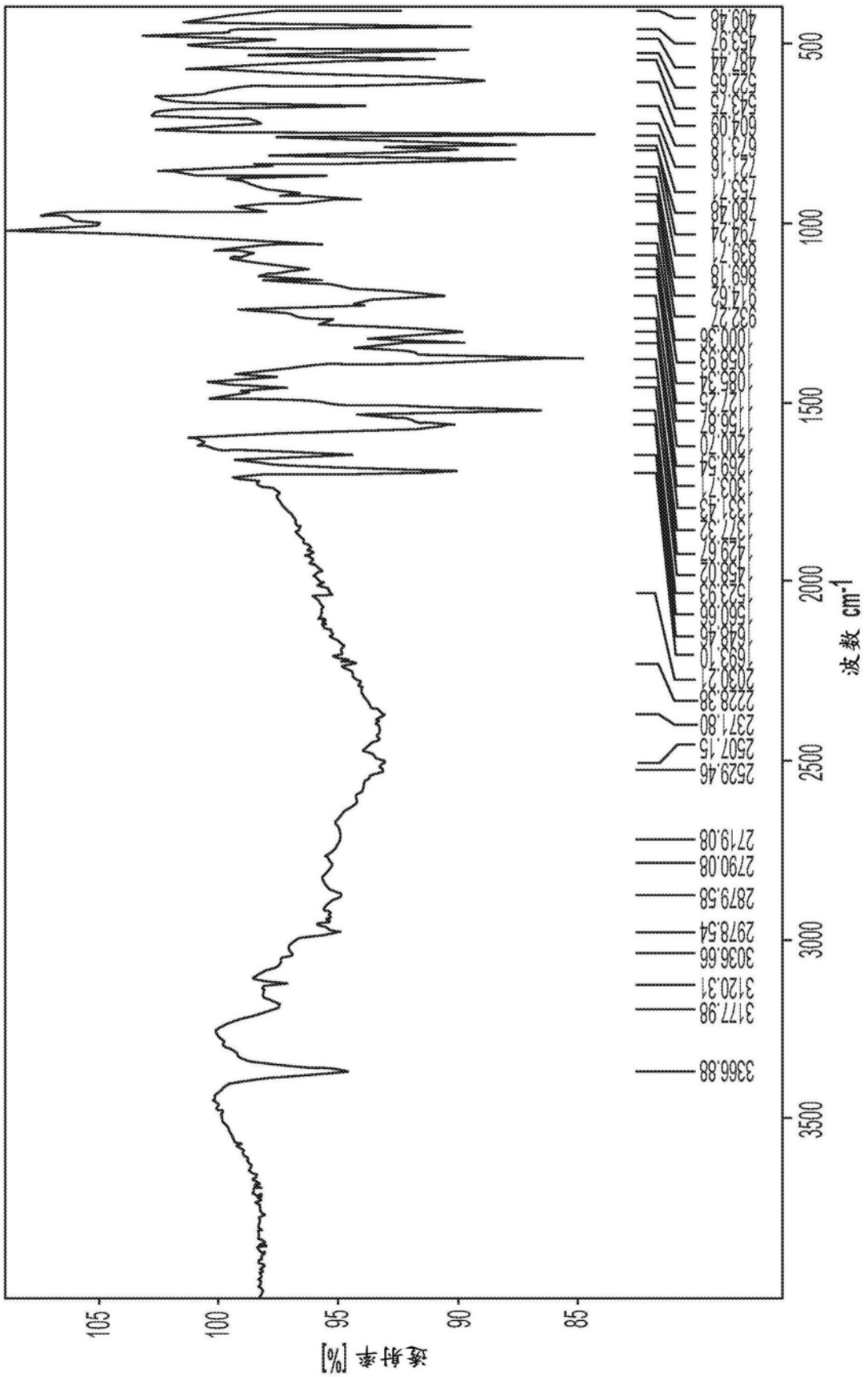

透射率 [%]
105
100
95
90
85
波数 cm-1
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3366.88
3177.98
3120.31
3036.66
2978.54
2879.58
2790.08
2719.08
2529.46
2507.15
2371.80
2228.38
2030.27
1693.10
1648.46
1560.06
1523.93
1458.02
1429.67
1377.32
1331.43
1303.77
1269.54
1200.70
1156.82
1127.25
1085.34
1058.93
1000.36
932.27
914.62
869.16
839.74
794.24
780.48
753.71
721.16
673.18
604.09
543.75
522.65
487.44
453.97
409.48

图8

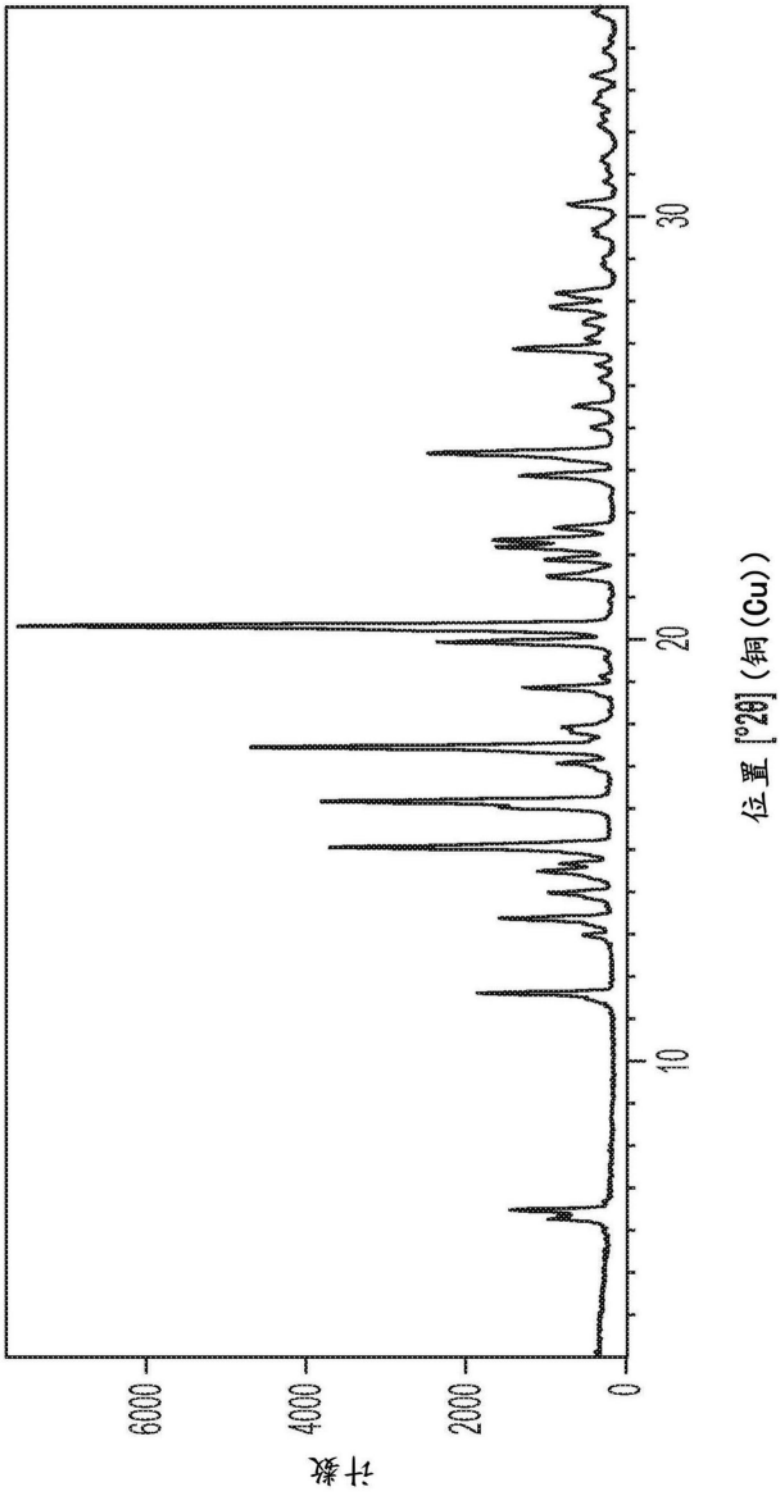


图9

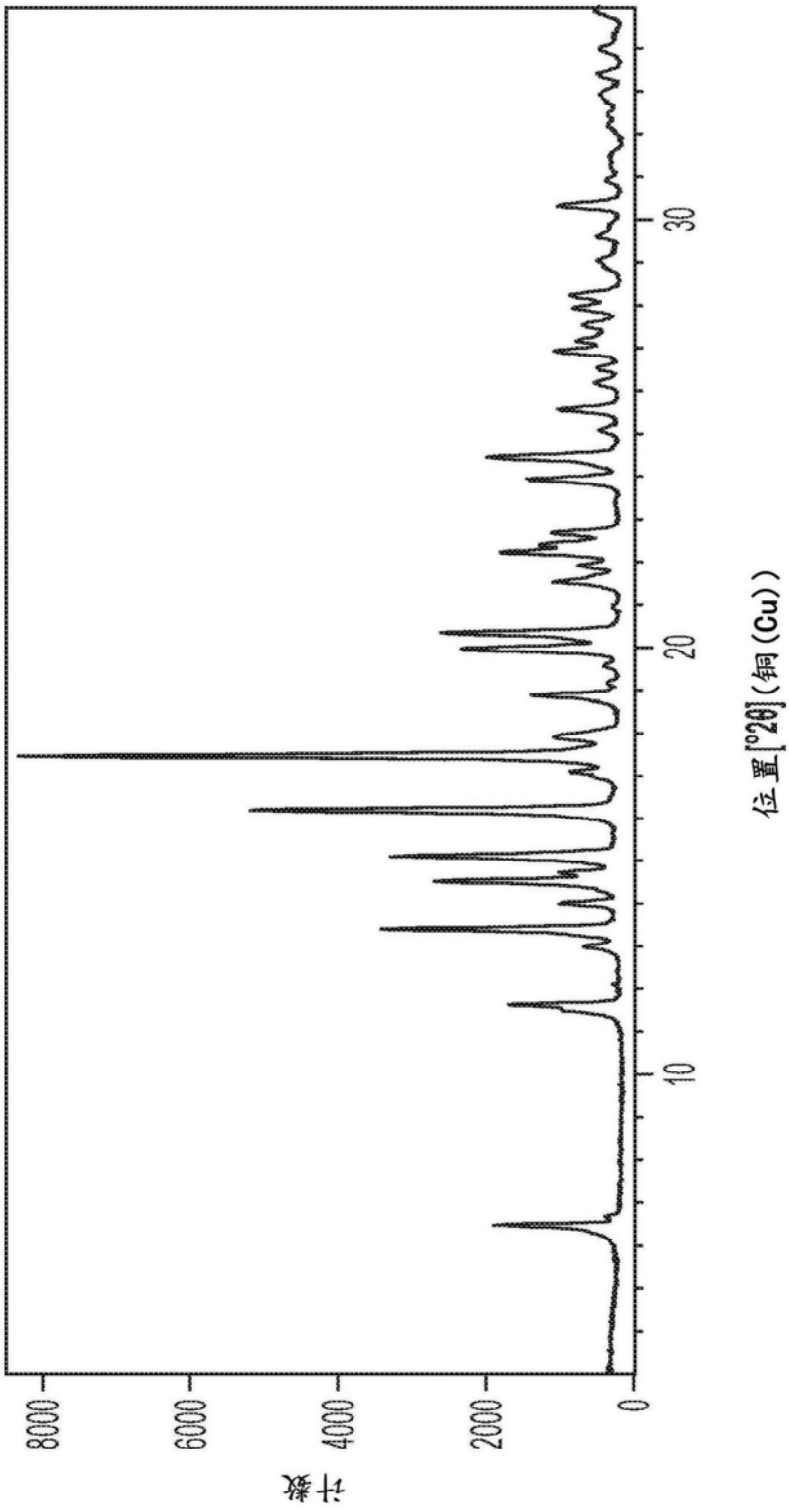


图10

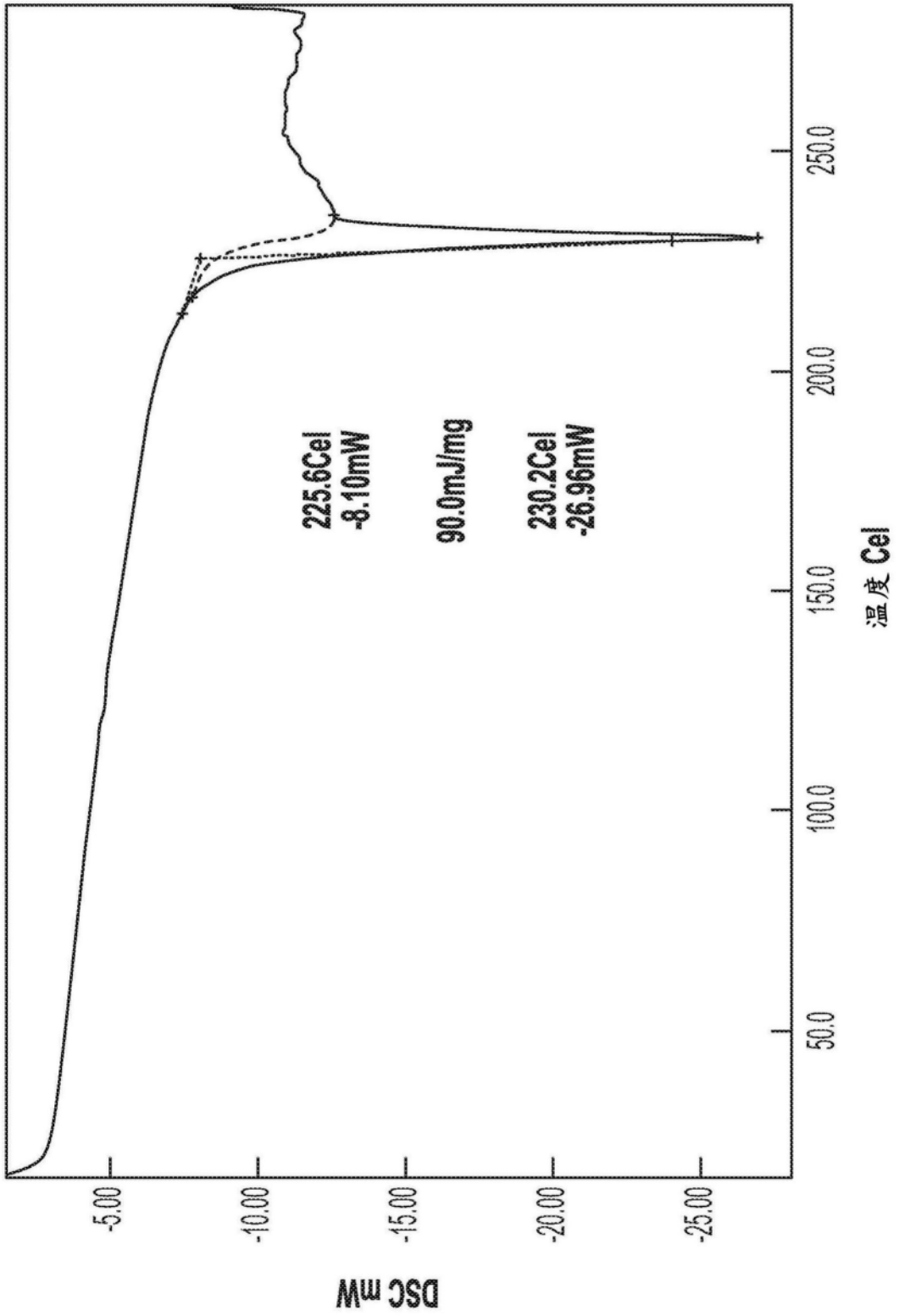

225.6Cel
-8.10mW
90.0mJ/mg
230.2Cel
-26.96mW
DSC mW
-5.00
-10.00
-15.00
-20.00
-25.00
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
温度 Cel

图11

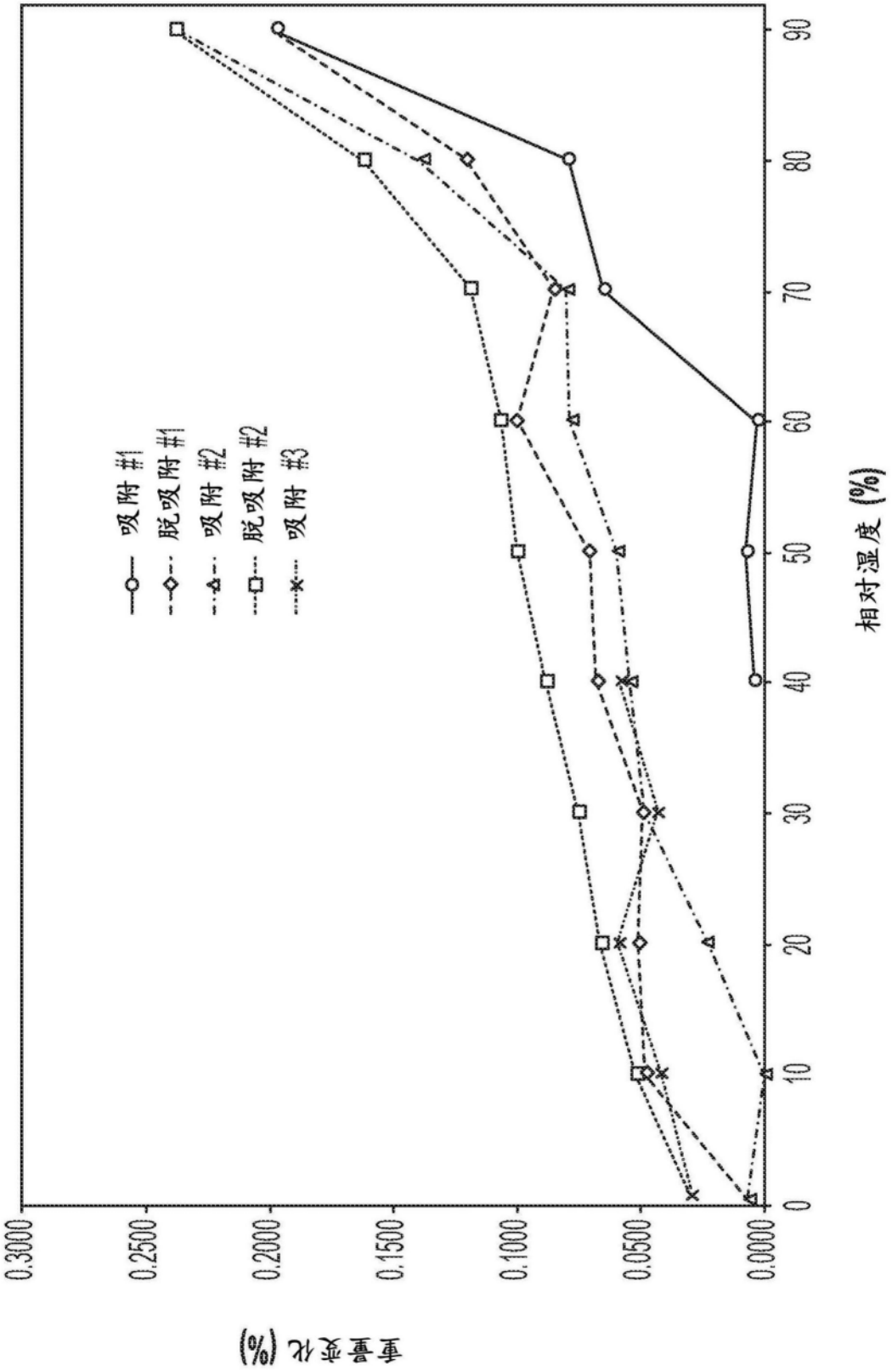

吸附 #1
脱吸附 #1
吸附 #2
脱吸附 #2
吸附 #3
重量变化 (%)
0.3000
0.2500
0.2000
0.1500
0.1000
0.0500
0.0000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
相对湿度 (%)

图12

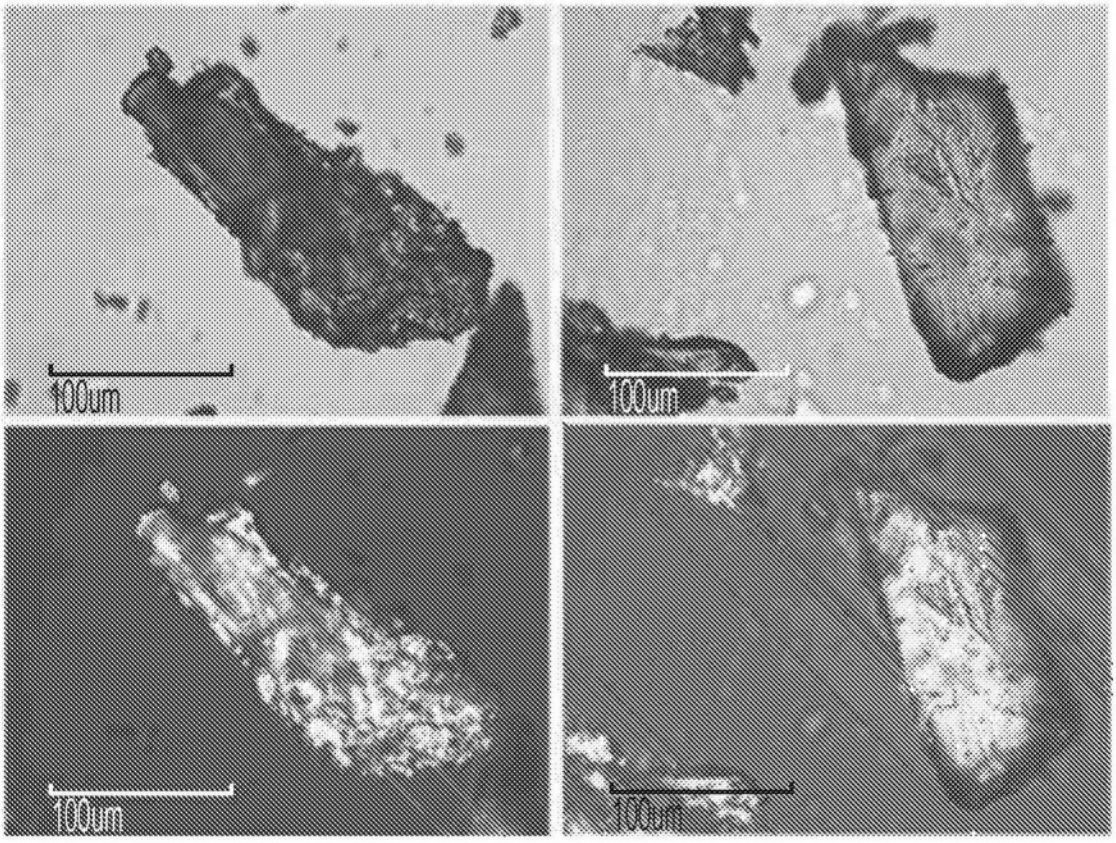


图13

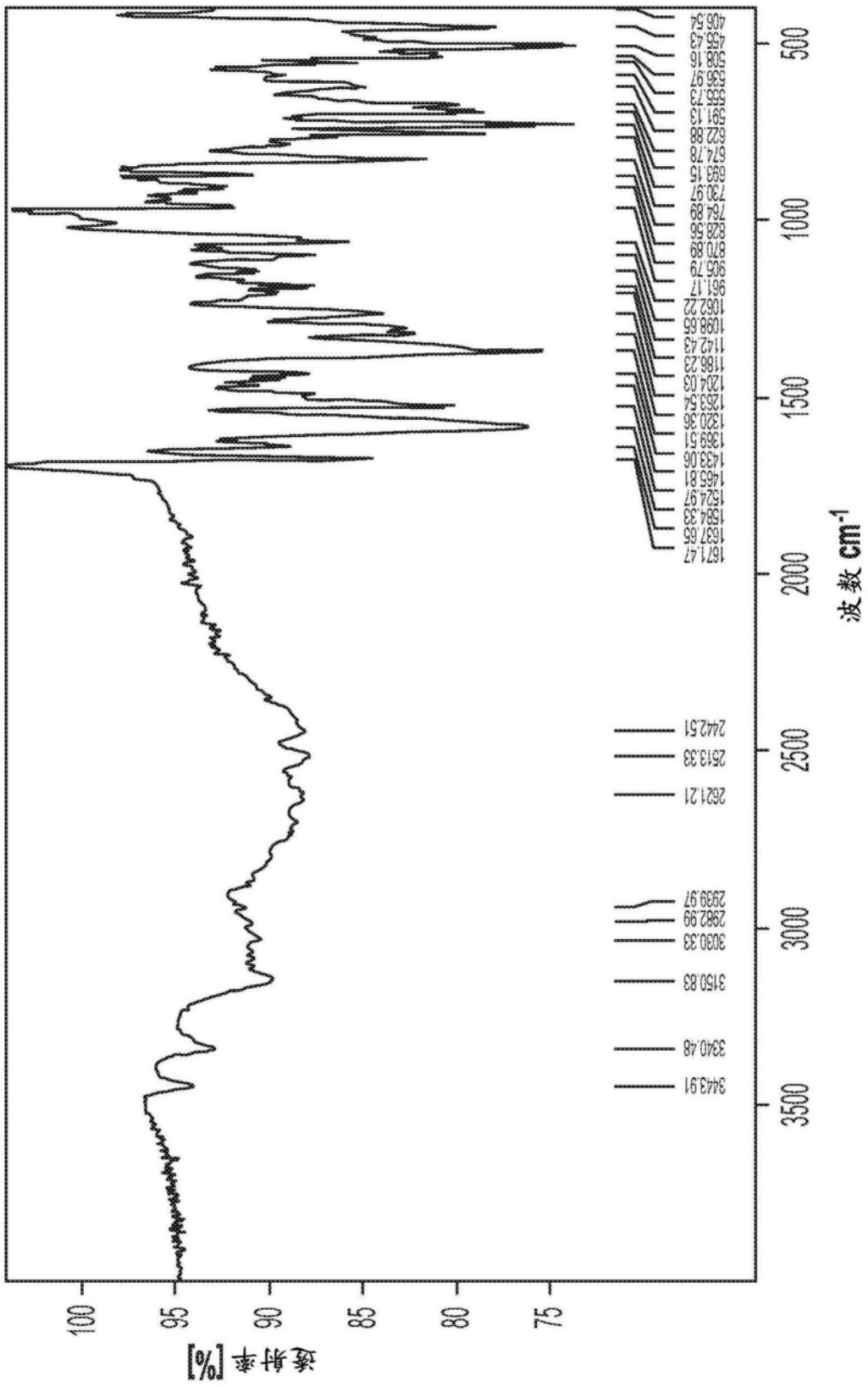

透射率 [%]
100
95
90
85
80
75
波数 cm-1
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3443.91
3340.48
3150.83
3030.33
2982.99
2939.97
2621.21
2513.33
2442.51
1671.47
1637.65
1584.33
1524.97
1465.81
1433.06
1369.51
1320.36
1263.54
1204.03
1186.23
1142.43
1098.65
1062.22
961.17
905.79
870.89
828.56
764.89
730.97
693.15
674.78
622.88
591.13
555.73
536.97
508.16
455.43
406.54

图14

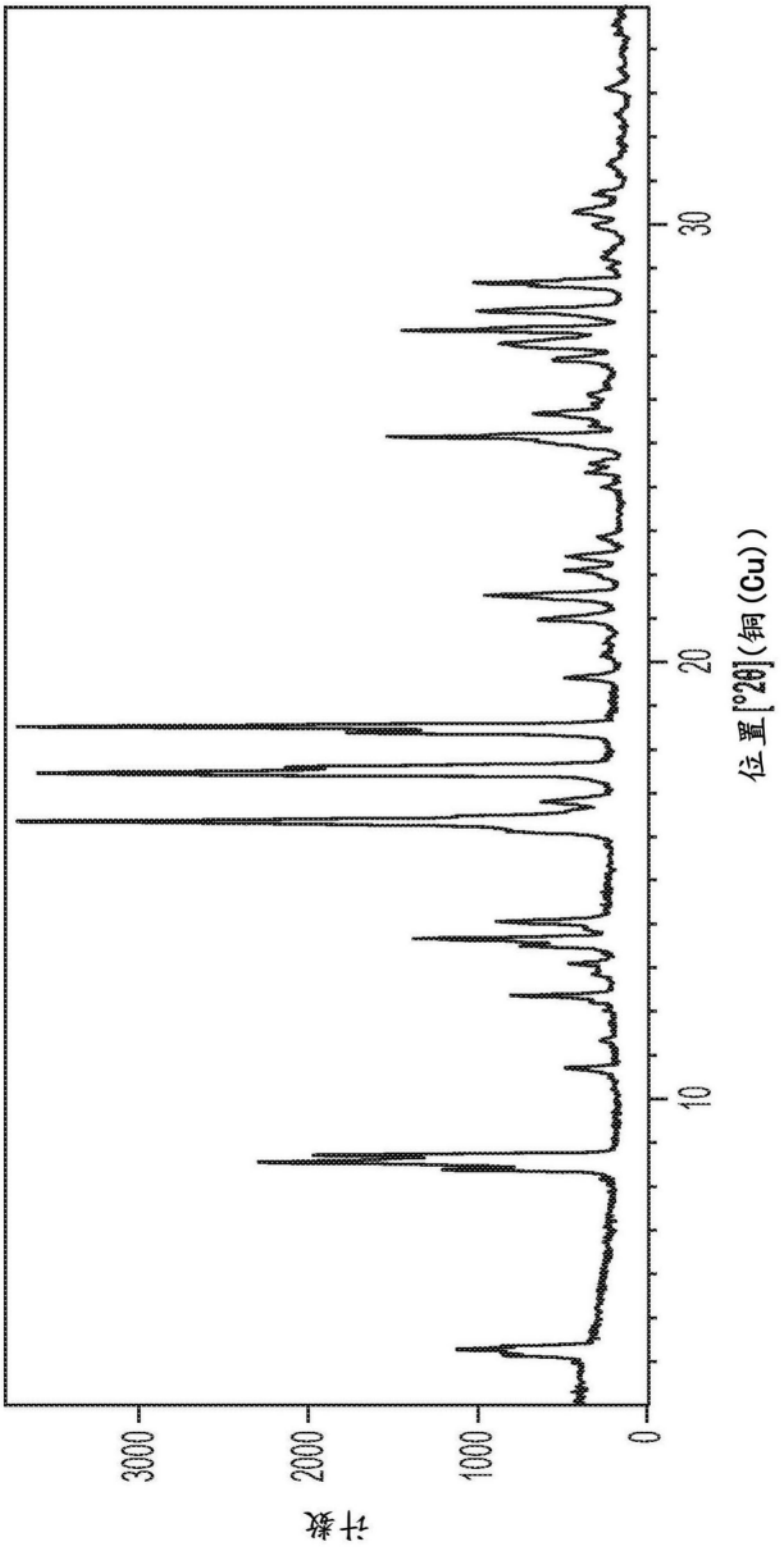


图15

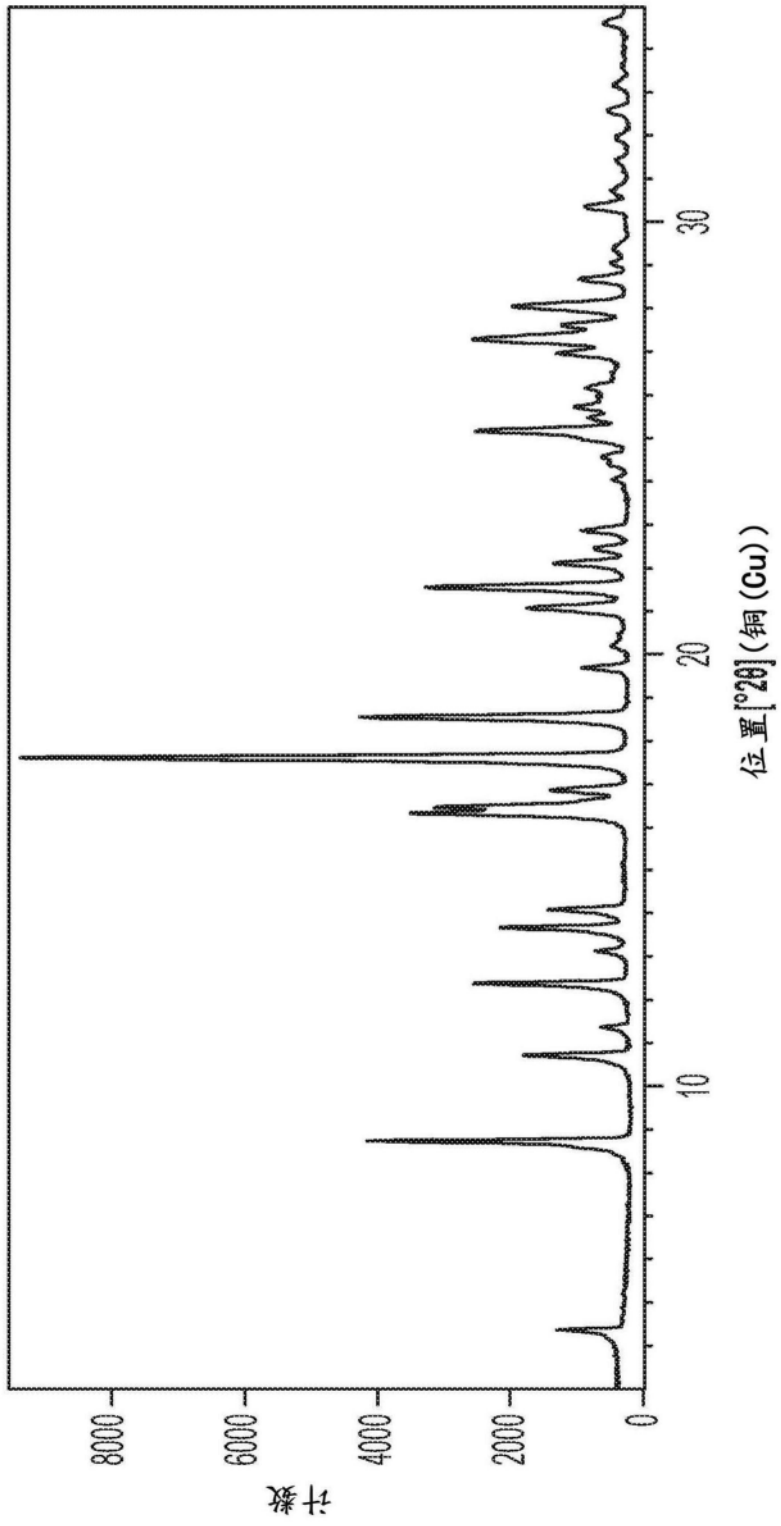


图16

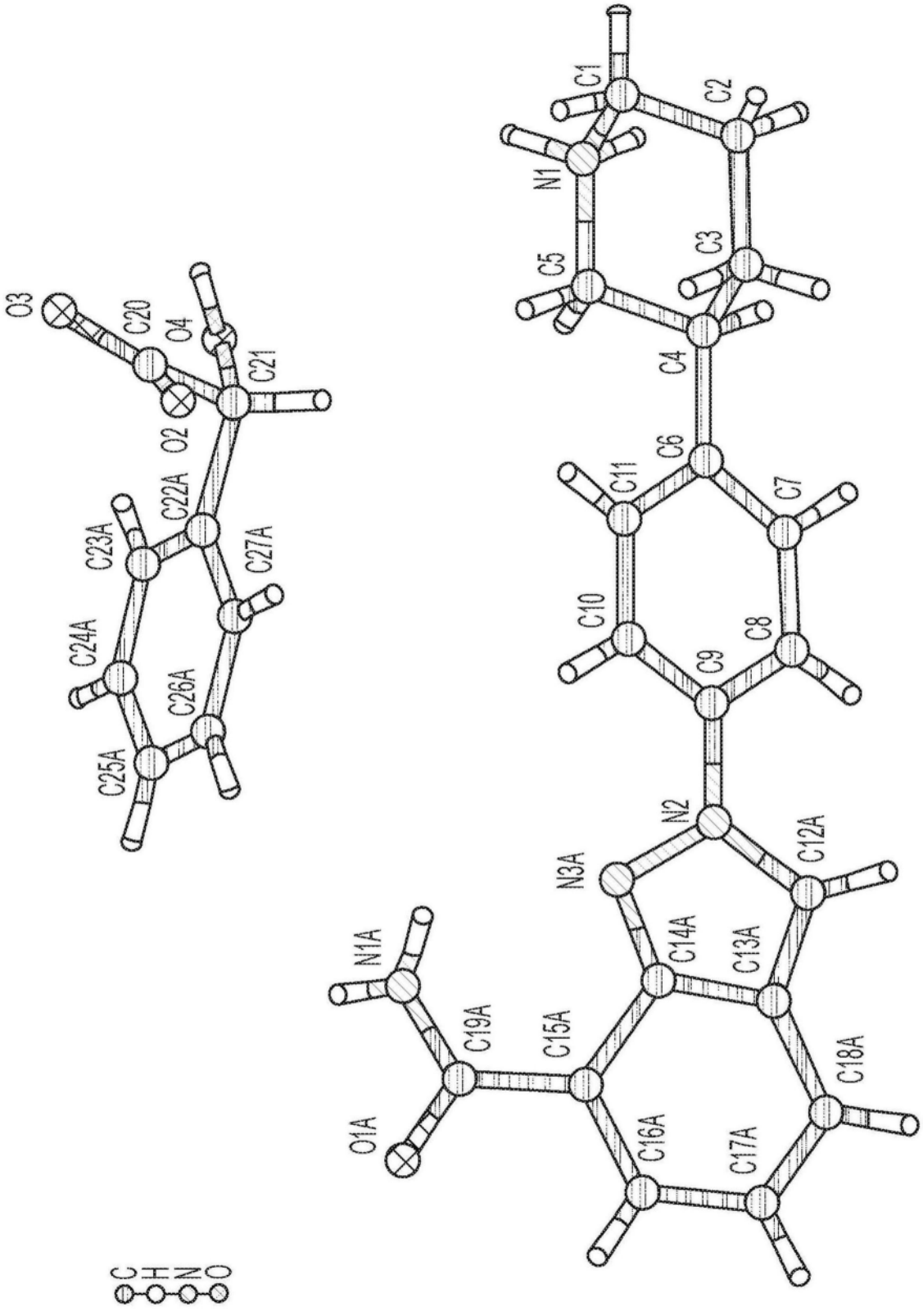

C1
C2
N1
C5
C3
C4
C6
C11
C7
C10
C8
C9
N2
N3A
C12A
C14A
C13A
N1A
C19A
C15A
C18A
O1A
C16A
C17A
O3
C20
O4
C21
O2
C22A
C23A
C27A
C24A
C26A
C25A
C
H
N
O

图17

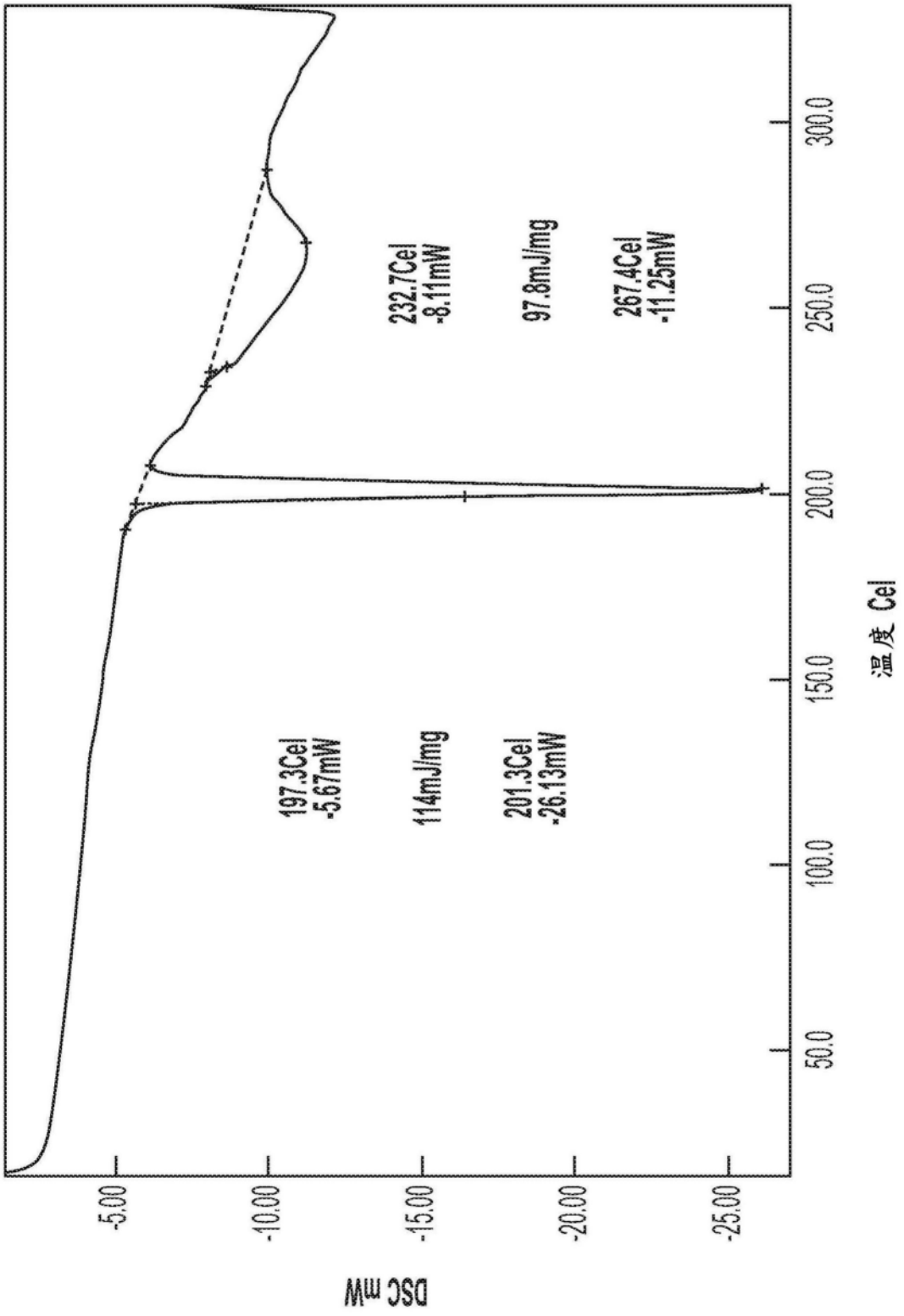

DSC mW
-5.00
-10.00
-15.00
-20.00
-25.00
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
300.0
温度 Cel
197.3Cel
-5.67mW
114mJ/mg
201.3Cel
-26.13mW
232.7Cel
-8.11mW
97.8mJ/mg
267.4Cel
-11.25mW

图18

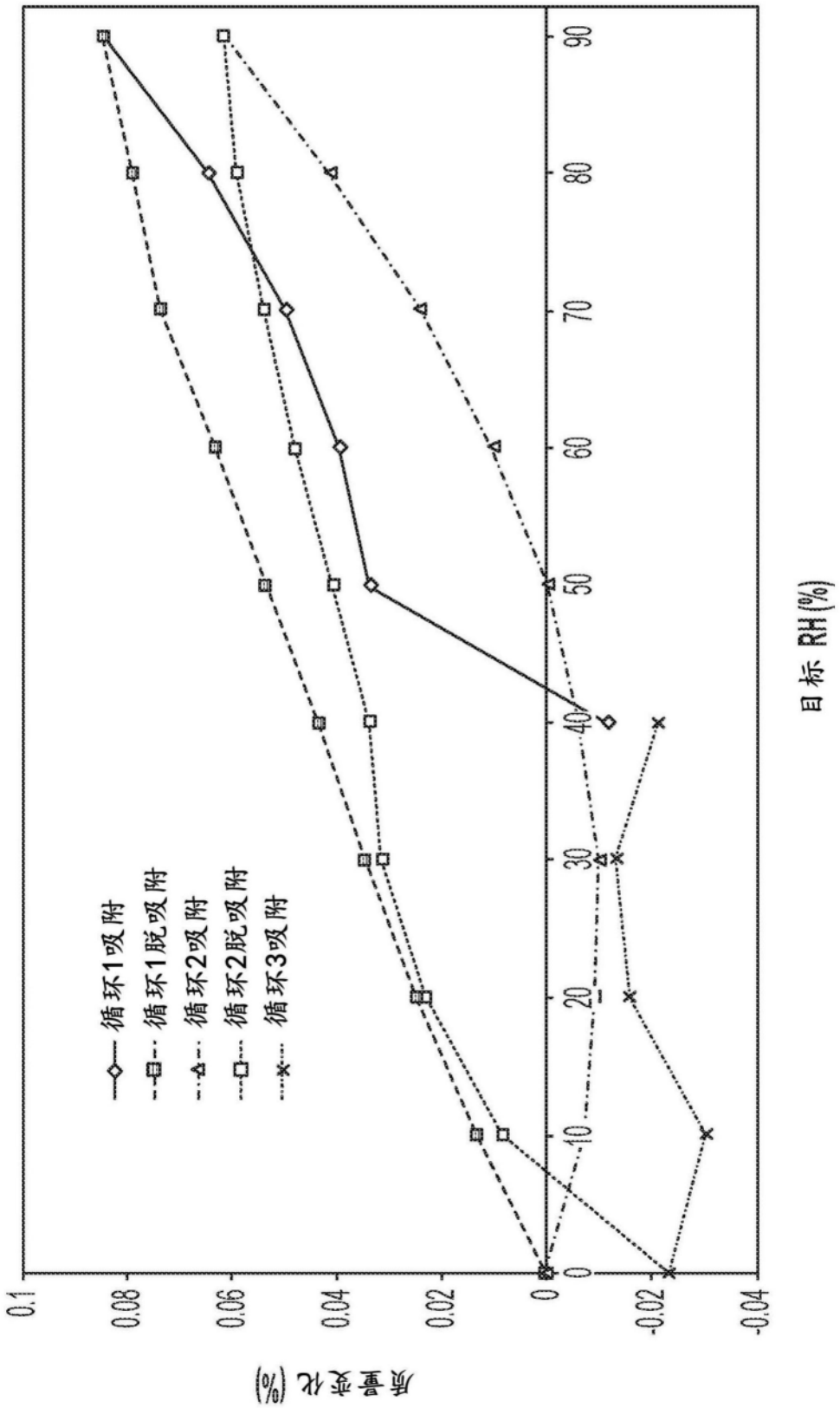

0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
-0.02
-0.04
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
目标 RH(%)
质量变化 (%)
循环1吸附
循环1脱吸附
循环2吸附
循环2脱吸附
循环3吸附

图19

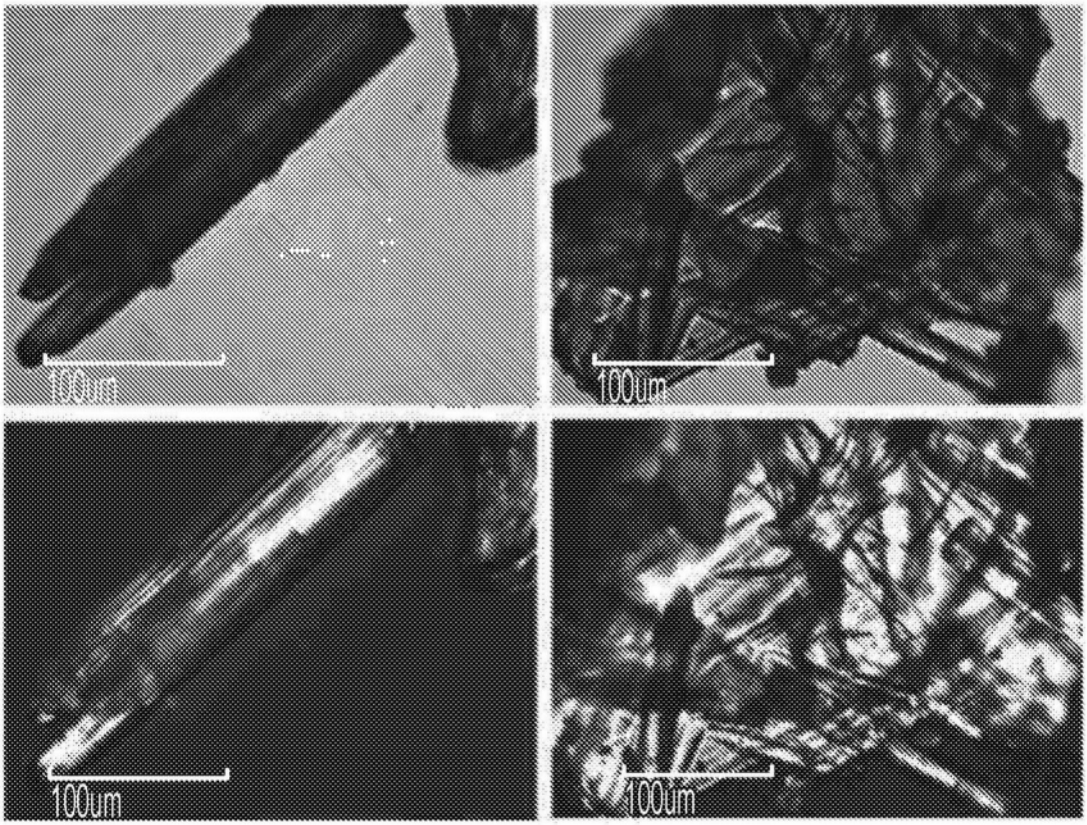


图20

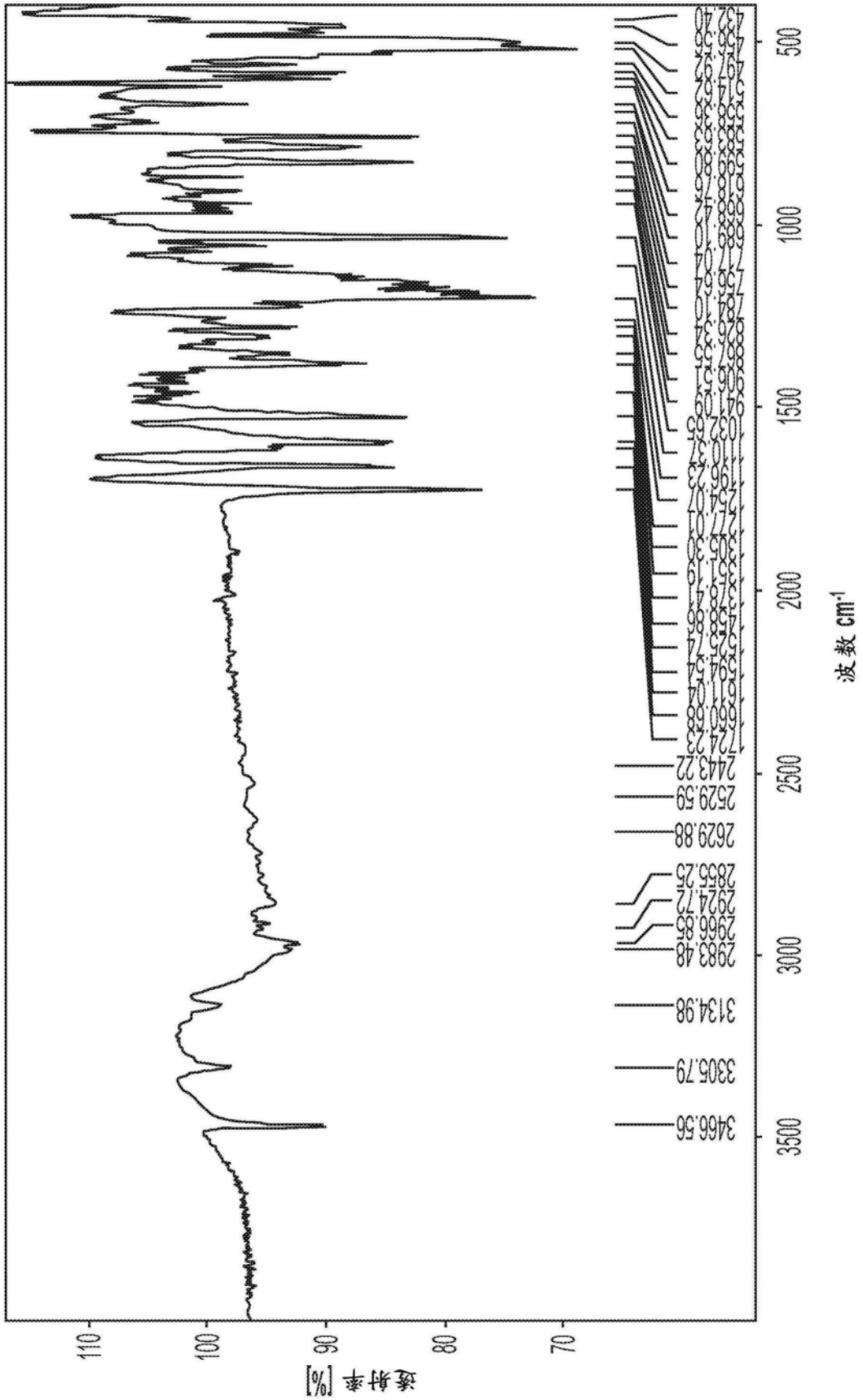

透射率 [%]
110
100
90
80
70
波数 cm-1
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3466.56
3305.79
3134.98
2983.48
2966.85
2924.72
2855.25
2629.88
2529.59
2443.22

图21

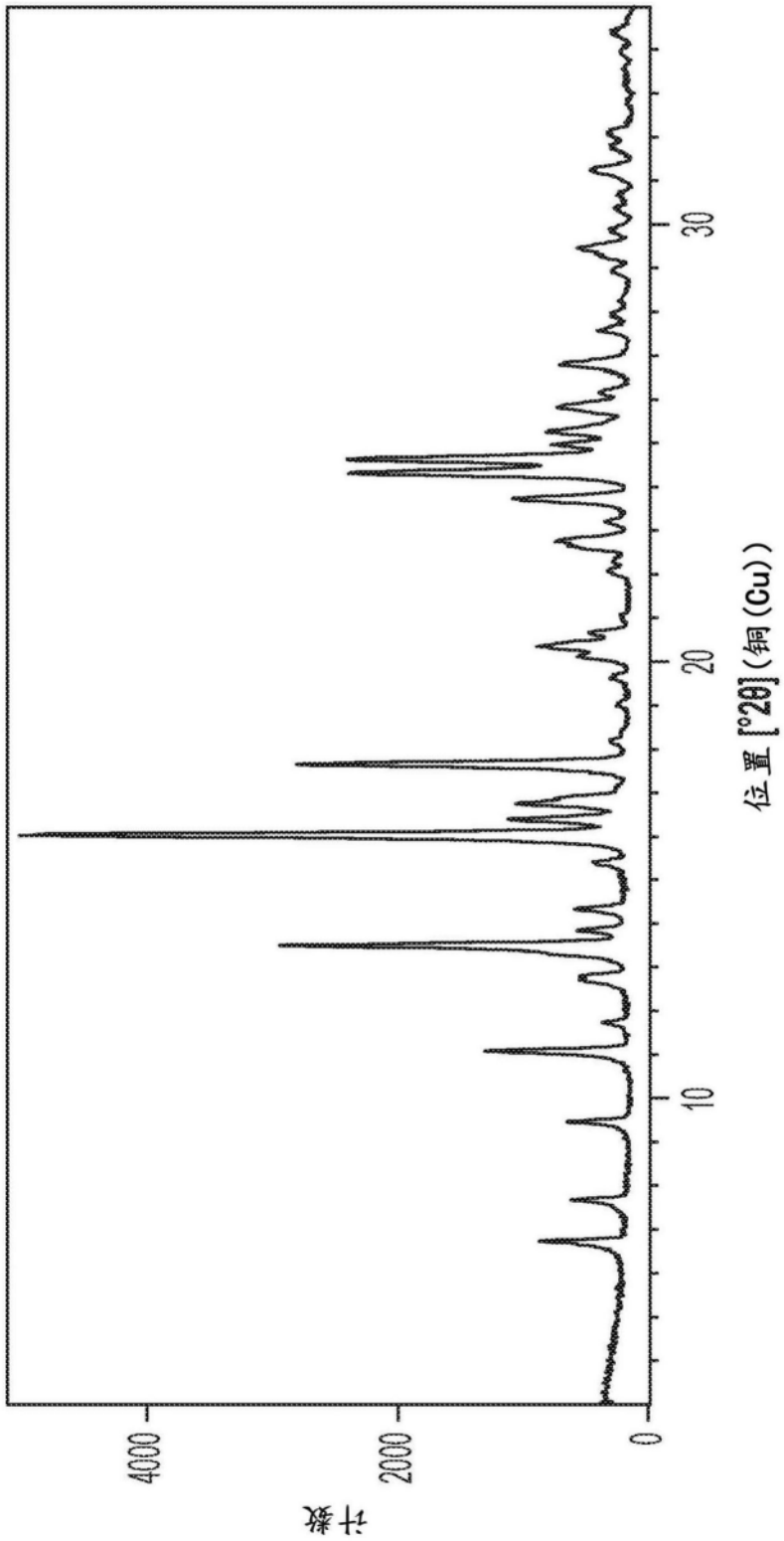


图22

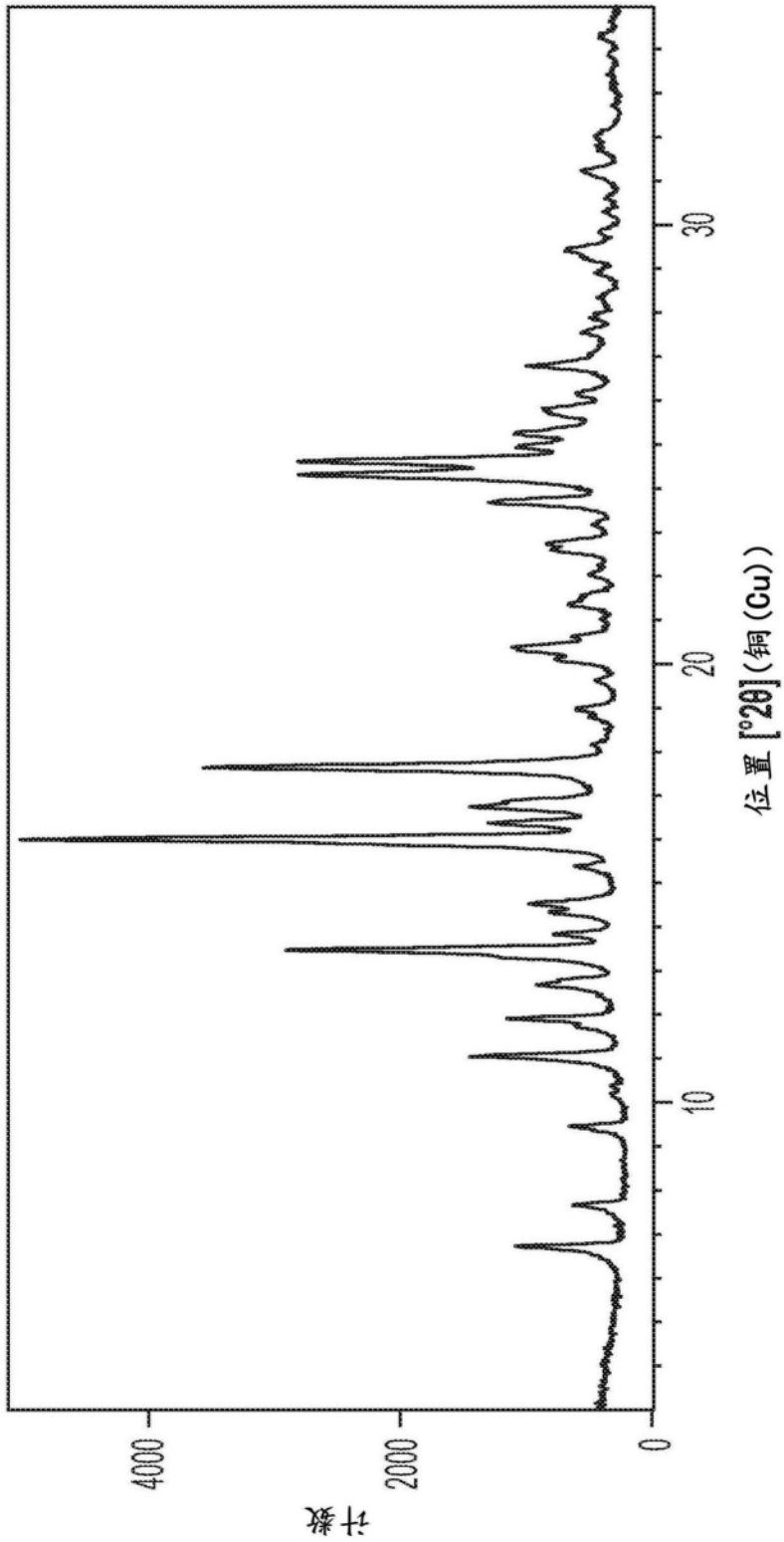


图23

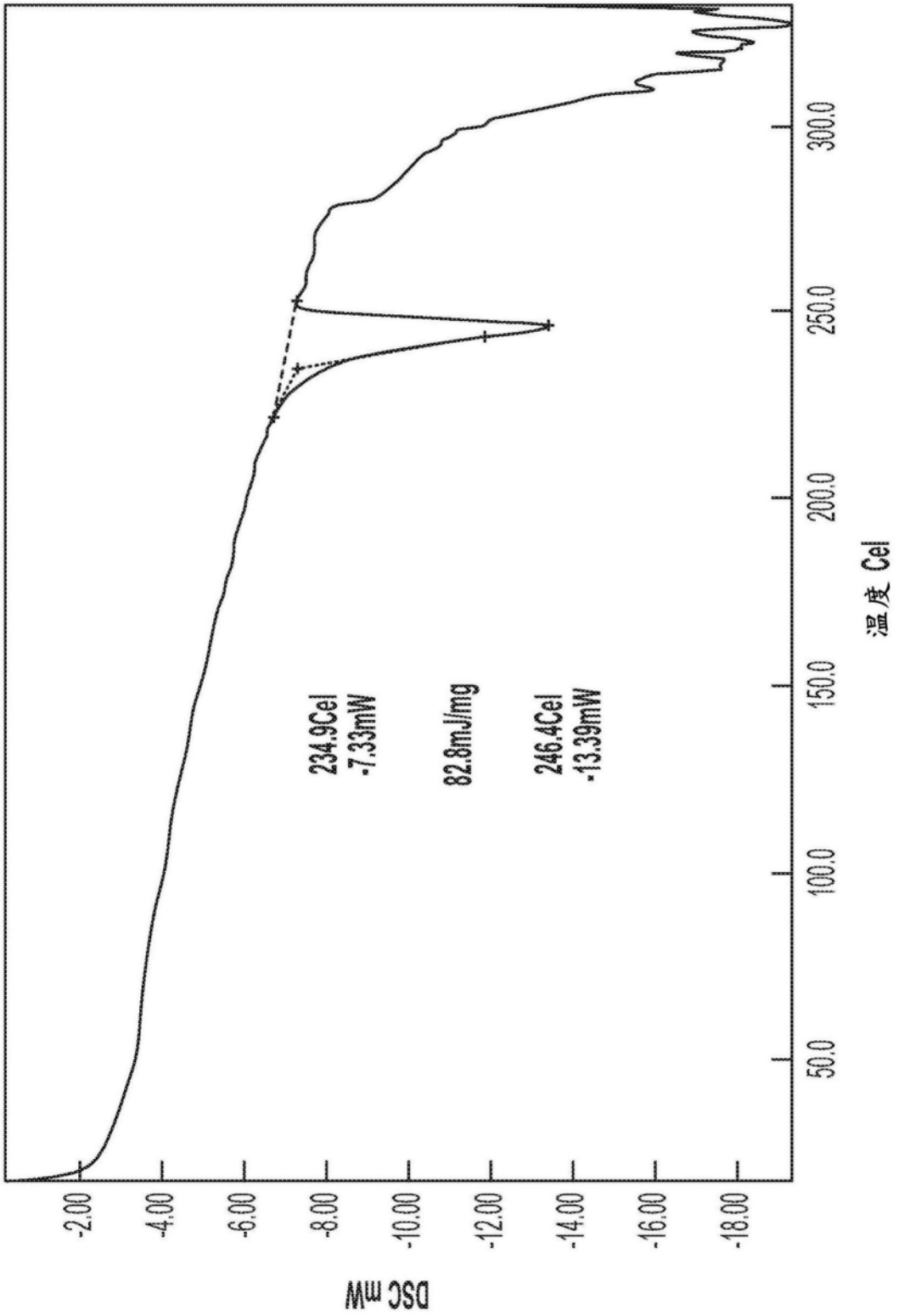

DSC mW
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
-12.00
-14.00
-16.00
-18.00
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
300.0
温度 Cel
234.9Cel
-7.33mW
82.8mJ/mg
246.4Cel
-13.39mW

图24

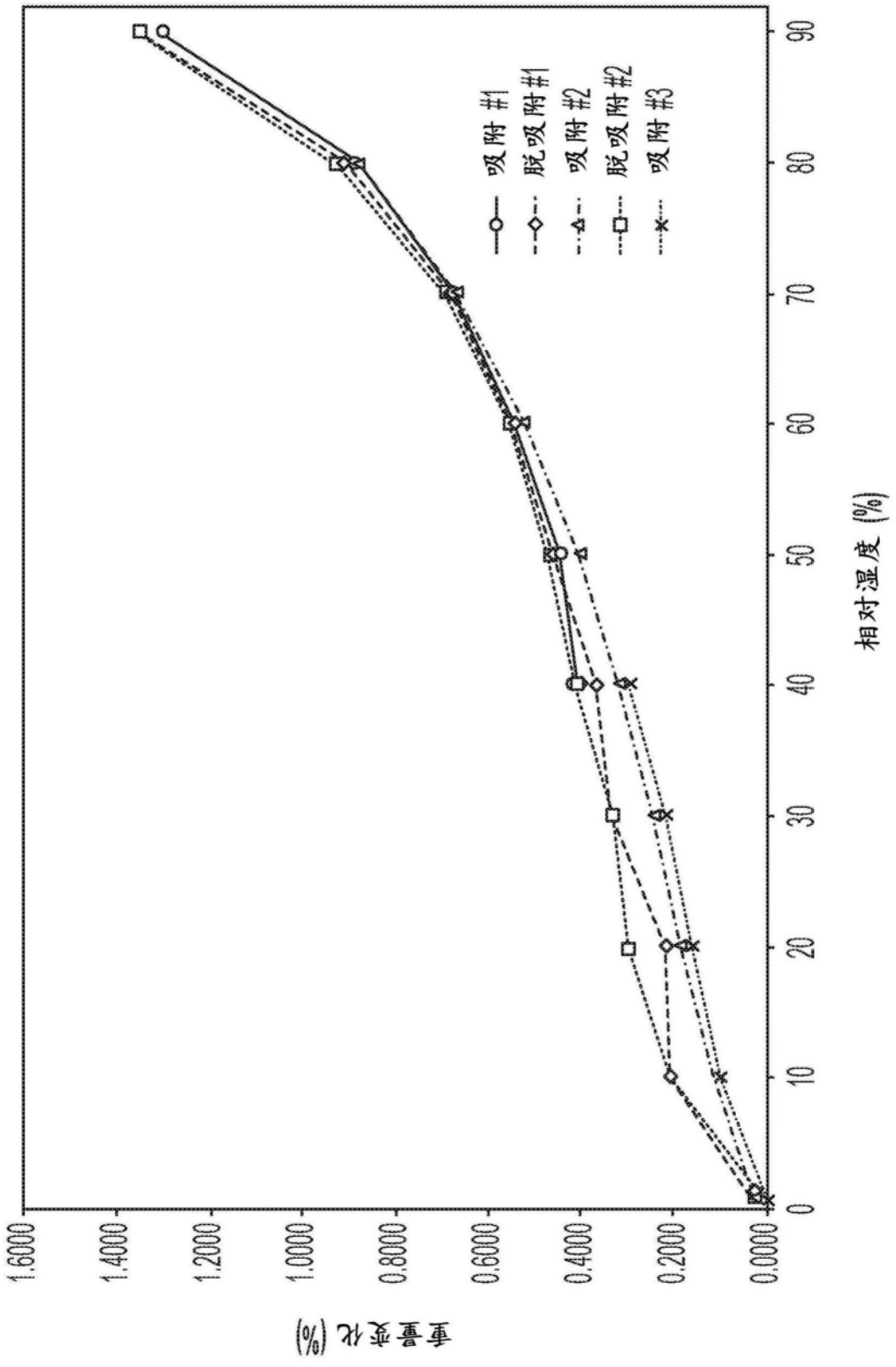

吸附 #1
脱吸附 #1
吸附 #2
脱吸附 #2
吸附 #3
重量变化 (%)
1.6000
1.4000
1.2000
1.0000
0.8000
0.6000
0.4000
0.2000
0.0000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
相对湿度 (%)

图25

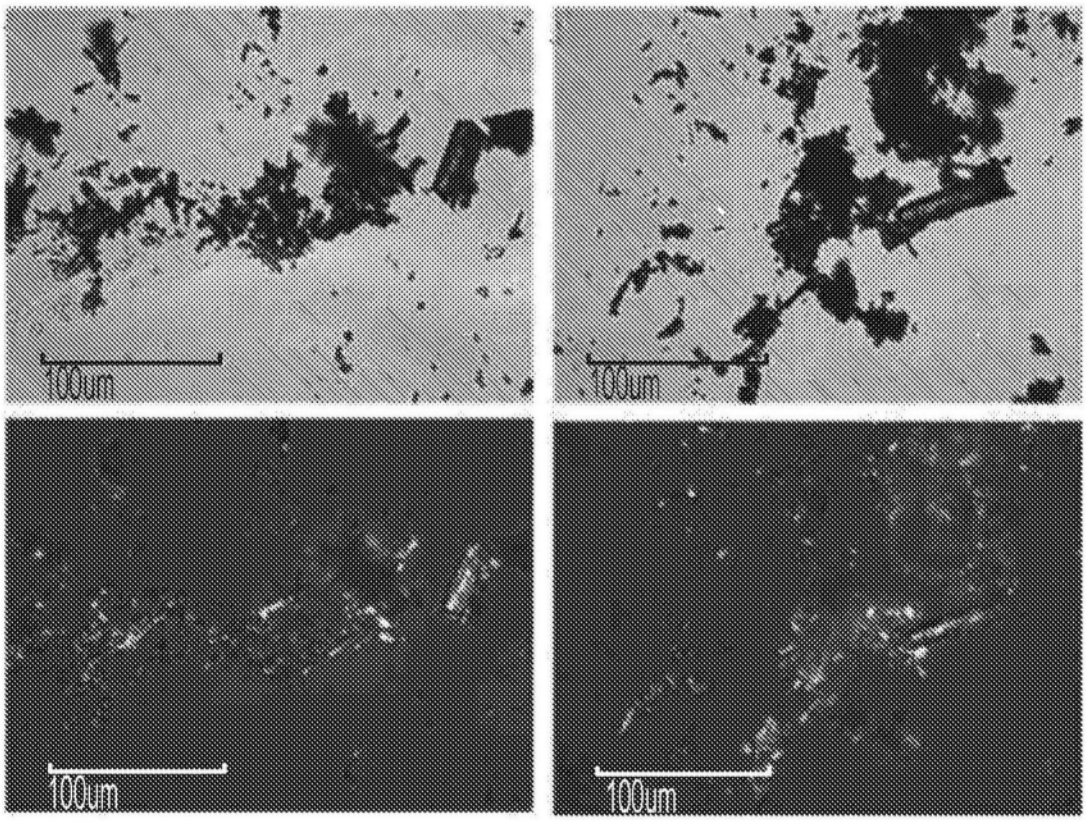


图26