



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202513550 A

(43)公開日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：113130597

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/56 (2006.01)**A61K31/454 (2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2018/10/03

美國

62/740,872

(71)申請人：美商提薩羅有限公司 (美國) TESARO, INC. (US)

美國

(72)發明人：史都華 艾利斯戴爾 詹姆士 STEWART, ALISTAIR JAMES (US)；王 以 WANG, YI (US)；吳 光中 WU, GEORGE (US)；殷 建國 YIN, JIANGUO (US)

(74)代理人：陳長文；呂光；朱淑尹

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：26 共 170 頁

(54)名稱

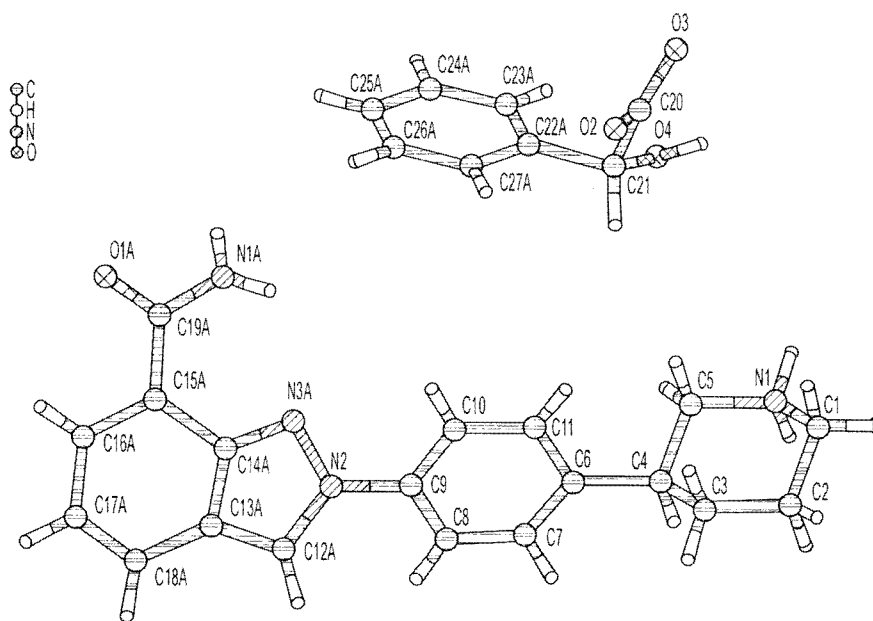
尼拉帕尼 (NIRAPARIB) 鹽

(57)摘要

提供尼拉帕尼之新穎鹽。亦提供包含彼等鹽之醫藥組成物以及與其有關之方法及用途。

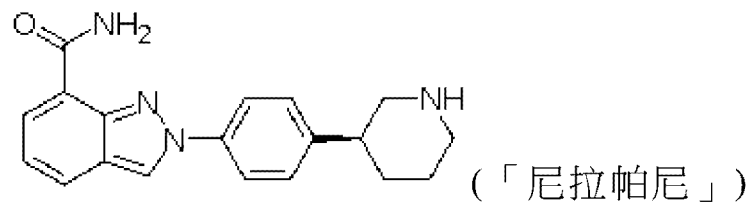
Novel salts of niraparib are provided. Also provided are pharmaceutical compositions comprising those salts, as well as methods and uses pertaining to the same.

指定代表圖：



【圖17】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

尼拉帕尼（NIRAPARIB）鹽

【英文發明名稱】

NIRAPARIB SALTS

【中文】

提供尼拉帕尼之新穎鹽。亦提供包含彼等鹽之醫藥組成物以及與其有關之方法及用途。

【英文】

Novel salts of niraparib are provided. Also provided are pharmaceutical compositions comprising those salts, as well as methods and uses pertaining to the same.

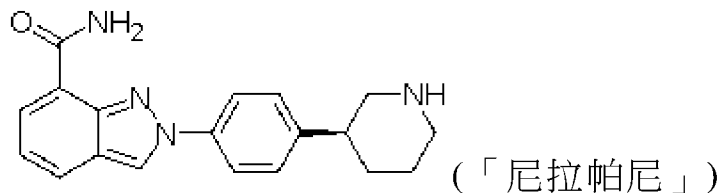
【指定代表圖】

圖17

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

尼拉帕尼（NIRAPARIB）鹽

【英文發明名稱】

NIRAPARIB SALTS

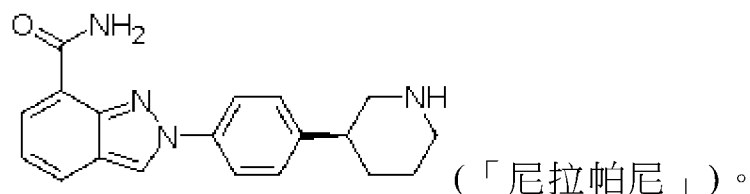
【技術領域】

【0001】 本發明係關於尼拉帕尼之新穎鹽、包含此類鹽之醫藥組成物及其用途。

【先前技術】

【發明內容】

【0002】 尼拉帕尼(niraparib)為2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之國際非專有名稱，且其具有以下化學結構



【0003】 合成尼拉帕尼之方法在 Jones 等人，*J. Med. Chem.*, 52:7170-7185, 2009中給出。

【0004】 尼拉帕尼為經口可用之選擇性聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP) 1及2抑制劑。尼拉帕尼展示IC₅₀分別為3.8 nM及2.1 nM之PARP-1及PARP-2抑制，且在全細胞分析中，其抑制PARP活性(EC₅₀ = 4 nM)及具有突變體BRCA1及BRCA2之癌細胞的增生(CC₅₀在10至100 nM範圍內)(參見Jones 等人，*J. Med. Chem.*, 52:7170-7185, 2009)。尼拉帕尼亦可適用治療癌症，該癌症之特徵為在涉及同源重組修復(HRR)路徑之某些基因(包括非BRCA1/2 HRR基因)中具有缺陷。尼拉帕尼之活性使其能夠治療

各種病狀，包括癌症(尤其難以用基於鉑之化學療法治療之癌症)，以及諸如中風、自體免疫性糖尿病、神經疾病、發炎疾病、代謝疾病及心血管病之狀況。

【0005】 近年來，尼拉帕尼已批准用於在對基於鉑之化學療法具有完全或部分反應後，對患有復發性上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌之成年患者進行維持或治療。經授權的產品(ZEJULA™)為含有100 mg 呈單水合甲苯磺酸鹽形式之尼拉帕尼(尼拉帕尼甲苯磺酸鹽單水合物)之膠囊。

【0006】 作為藥物物質，尼拉帕尼甲苯磺酸鹽單水合物(亦即2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺4-甲基苯磺酸鹽水合物1:1:1)為具有低水溶性之白色至灰白色的非吸濕性結晶固體。製備尼拉帕尼甲苯磺酸鹽單水合物之方法包括PCT/US2018/029131中所述之方法。

【0007】 儘管尼拉帕尼甲苯磺酸鹽單水合物在商業上已成功，但仍需要提供尤其用於調配成固體(例如口服)醫藥劑型之具有所需醫藥特性之其他形式之尼拉帕尼。

【0008】 出人意料地，現已發現尼拉帕尼之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽及樟腦磺酸鹽具有此類所需特性，包括改良之水溶性、低吸濕性及/或良好的穩定性。

【0009】 因此，在一個態樣中，本發明提供一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽，其係選自2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽及2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽。

【0010】 在態樣及具體例中，本發明提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽。

【0011】 在態樣及具體例中，本發明提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽。

【0012】 在態樣及具體例中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形。

【0013】 在態樣及具體例中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1。

【0014】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約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及27.6度2θ。

【0015】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(X-ray powder diffraction, XRPD)圖：約11.7、13.4、15.2、16.2、17.5、18.0、20.0、20.4、21.6、22.8及24.0度2θ。

【0016】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約13.4、15.2、16.2、17.5、18.0、20.0、20.4、21.6及24.0

度 2θ 。

【0017】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含一或多個16.2、17.5、20.0、13.4及/或 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之XRPD繞射角的X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0018】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少兩個16.2、17.5、20.0、13.4及/或 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0019】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少三個16.2、17.5、20.0、13.4及/或 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0020】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少四個16.2、17.5、20.0、13.4及/或 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0021】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含16.2、17.5、20.0、13.4及 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0022】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含一或多個20.4、21.6、24.0、11.7及/或 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之XRPD繞射角的XRPD圖。

【0023】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含兩個或更多個20.4、21.6、24.0、11.7及/或 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 之繞射角的XRPD圖。

【0024】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含三個或更多個20.4、21.6、24.0、11.7及/或 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0025】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含四個或更多個20.4、21.6、24.0、11.7及/或 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0026】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含20.4、21.6、24.0、11.7及 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0027】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含16.2、17.5、20.0、13.4、15.2、20.4、21.6、24.0、11.7及 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0028】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少一個14.8、18.0、22.8及/或 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0029】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少兩個14.8、18.0、22.8及/或 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0030】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少三個14.8、18.0、22.8及/或 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0031】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲

醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含14.8、18.0、22.8及27.6 ± 0.2° 2θ處之繞射角的XRPD圖。

【0032】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-吡啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含一或多個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及/或24.5 ± 0.2° 2θ處之繞射角的XRPD圖。

【0033】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-吡啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含具有根據下表之2θ值(± 0.2° 2θ)及亦可選擇之相對強度之繞射角的XRPD圖：

位置[°2θ]	相對 強度[%]
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

【0034】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-吡啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲

醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為實質上根據圖3之XRPD圖。

【0035】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為約260°C至約270°C之熔點。

【0036】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為約264°C之熔點。

【0037】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為其中熔融起始點(吸熱峰)為約264°C及/或其中最小峰為約268°C之DSC熱分析圖。

【0038】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖5中所示之DSC熱分析圖。

【0039】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為包含約3359 cm⁻¹、約1693 cm⁻¹及約1649 cm⁻¹之峰的紅外光譜。

【0040】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖2中所示之紅外光譜。

【0041】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為在約25°C下吸附不超過約0.3重量%之水達至約90%相對濕度。

【0042】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲

醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖6中所示之GVS熱分析圖。

【0043】 在態樣及具體例中，本發明提供2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽。

【0044】 在態樣及具體例中，本發明提供一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形。

【0045】 在態樣及具體例中，本發明提供2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1。

【0046】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約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及26.9度2θ。

【0047】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約11.6、13.4、15.1、16.2、17.4、19.9、20.2、20.3、22.2、22.3、24.4及26.9度2θ。

【0048】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約11.6、15.1、16.2、17.4、19.9、20.2、20.3、22.3及24.4

度 2θ 。

【0049】在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含一或多個20.3、17.4、16.2、15.1及/或 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0050】在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少兩個20.3、17.4、16.2、15.1及/或 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0051】在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少三個20.3、17.4、16.2、15.1及/或 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0052】在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少四個20.3、17.4、16.2、15.1及/或 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0053】在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含20.3、17.4、16.2、15.1及 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0054】在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含一或多個24.4、19.9、11.6、22.3及/或 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0055】在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少兩個24.4、19.9、11.6、22.3及/或 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0056】在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲

醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少三個24.4、19.9、11.6、22.3及/或 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0057】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-吡啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少四個24.4、19.9、11.6、22.3及/或 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0058】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-吡啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含24.4、19.9、11.6、22.3及 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0059】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-吡啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含20.3、17.4、16.2、15.1、20.2、24.4、19.9、11.6、22.3及 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0060】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-吡啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含 $16.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0061】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-吡啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0062】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-吡啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含16.0及 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0063】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-吡啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含至少一個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及/或 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0064】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形具有包含具有根據下表之 2θ 值($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及亦可選擇之相對強度之繞射角的XRPD圖：

位置[°2θ]	相對 強度[%]
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

【0065】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖9中所示之XRPD圖。

【0066】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為約220°C至約

230°C之熔點。

【0067】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S,3R)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為約226°C之熔點。

【0068】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S,3R)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為其中熔融起始點(吸熱峰)為約226°C及/或其中最小峰為約230°C之DSC熱分析圖。

【0069】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S,3R)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖11中所示之DSC熱分析圖。

【0070】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S,3R)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為包含約3367 cm^{-1} 、約1693 cm^{-1} 及約1648 cm^{-1} 之峰的紅外光譜。

【0071】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S,3R)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖8中所示之紅外光譜。

【0072】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S,3R)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為在約25°C下吸附少於約1重量%之水達至約90%相對濕度。

【0073】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S,3R)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖12中所示之GVS熱分析圖。

【0074】 在態樣及具體例中，本發明提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯

基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽。

【0075】 在態樣及具體例中，本發明提供2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽。

【0076】 在態樣及具體例中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形。

【0077】 在態樣及具體例中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1。

【0078】 在具體例中，2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約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及28.7度 2θ 。

【0079】 在具體例中，2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約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及28.7度 2θ 。

【0080】 在具體例中，2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約8.6、8.7、13.7、16.4、17.4、18.4、18.5、21.5、25.1、27.3、27.6、28.0及28.7度 2θ 。

【0081】 在具體例中，2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲

醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含一或多個18.5、16.4、17.4、8.6及/或 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0082】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含至少兩個18.5、16.4、17.4、8.6及/或 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0083】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含至少三個18.5、16.4、17.4、8.6及/或 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0084】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含至少四個18.5、16.4、17.4、8.6及/或 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0085】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含18.5、16.4、17.4、8.6及 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0086】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含一或多個8.7、18.4、25.1、27.6及/或 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0087】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含兩個或更多個8.7、18.4、25.1、27.6及/或 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0088】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含三個或更多個8.7、18.4、25.1、27.6及/或 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0089】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含四個或更多個8.7、18.4、25.1、27.6及/或 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0090】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含8.7、18.4、25.1、27.6及 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0091】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含18.5、16.4、17.4、8.6、17.6、8.7、18.4、25.1、27.6及 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0092】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含一或多個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及/或 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0093】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形具有包含具有根據下表之2 θ 值($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)及亦可選擇之相對強度之繞射角的XRPD圖：

位置[°2 θ]	相對 強度[%]
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

位置[°2θ]	相對 強度[%]
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

【0094】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖15中所示之XRPD圖。

【0095】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為約190℃至約200℃之熔點。

【0096】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為約197℃之熔點。

【0097】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為其中熔融起始點(吸熱峰)為約197℃及/或其中最小峰為約201℃之DSC熱分析圖。

【0098】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖18中所示之DSC熱分析圖。

【0099】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為包含約3443 cm⁻¹、約3340 cm⁻¹、約1671 cm⁻¹及約1638 cm⁻¹之峰的紅外光譜。

【0100】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲
第 16 頁(發明說明書)

醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖14中所示之紅外光譜。

【0101】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖19中所示之DVS熱分析圖。

【0102】 在態樣及具體例中，本發明提供2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽。

【0103】 在態樣及具體例中，本發明提供2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽。

【0104】 在態樣及具體例中，本發明提供一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形。

【0105】 在態樣及具體例中，本發明提供一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1。

【0106】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約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及26.8度 2θ 。

【0107】 在具體例中，結晶形之2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約11.1、13.5、16.0、16.4、16.7、17.6、20.3、23.7、24.3、24.6、25.0、25.2及25.8度 2θ 。

【0108】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約11.1、13.5、16.0、16.4、16.7、17.6、20.3、23.7、24.3及24.6度 2θ 。

【0109】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含一或多個16.0、13.5、17.6、24.3及/或 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0110】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含至少兩個16.0、13.5、17.6、24.3及/或 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0111】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含至少三個16.0、13.5、17.6、24.3及/或 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0112】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含至少四個16.0、13.5、17.6、24.3及/或 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0113】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含16.0、13.5、17.6、24.3及 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0114】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含一或多個11.1、16.4、23.7、16.7及/或 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0115】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含兩個或更多個11.1、16.4、23.7、16.7及/或 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之XRPD繞射角的XRPD圖。

【0116】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含三個或更多個11.1、16.4、23.7、16.7及/或 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0117】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含四個或更多個11.1、16.4、23.7、16.7及/或 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0118】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含11.1、16.4、23.7、16.7及 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0119】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含16.0、13.5、17.6、24.3、24.6、11.1、16.4、23.7、16.7及 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0120】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含一或多個6.7、16.4、23.7及/或 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之XRPD繞射角的XRPD圖。

【0121】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含至少兩個6.7、16.4、23.7及/或 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0122】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲

醯胺(尼拉帕尼) (1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含至少三個6.7、16.4、23.7及/或 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0123】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含6.7、16.4、23.7及/或 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0124】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含至少一個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及/或 $7.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之繞射角的XRPD圖。

【0125】 在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形具有包含具有根據下表之2 θ 值($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)及亦可選擇之相對強度之繞射角的XRPD圖：

位置[°2 θ]	相對 強度[%]
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

【0126】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖22中所示之XRPD圖。

【0127】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為約235°C至約245°C之熔點。

【0128】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為約239°C之熔點。

【0129】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為其中熔融起始點(吸熱峰)為約235°C及/或其中最小峰為約246°C之DSC熱分析圖。

【0130】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖24中所示之DSC熱分析圖。

【0131】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為包含約3467 cm^{-1} 、約3306 cm^{-1} 、約1724 cm^{-1} 、約1660 cm^{-1} 及約1611 cm^{-1} 之峰的紅外光譜。

【0132】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖21中所示之紅外光譜。

【0133】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為在約25°C下吸附少

於約2重量%之水達至約90%相對濕度。

【0134】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為在約25°C下吸附約1.3重量%之水達至約90%相對濕度。

【0135】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為實質上如圖25中所示之GVS熱分析圖。

【0136】 在其他態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含上文所定義之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在具體例中，醫藥組成物適合於經口投藥。

【0137】 在其他態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含上文所定義之結晶形之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在具體例中，醫藥組成物適合於經口投藥。

【0138】 在具體例中，醫藥組成物包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1R,3S)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在具體例中，醫藥組成物適合於經口投藥。

【0139】在具體例中，醫藥組成物包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在具體例中，醫藥組成物適合於經口投藥。

【0140】在具體例中，醫藥組成物包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在具體例中，醫藥組成物適合於經口投藥。

【0141】在具體例中，醫藥組成物包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在具體例中，醫藥組成物適合於經口投藥。

【0142】在其他態樣中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽，或上文所定義之其醫藥組成物，其係用於療法中。在具體例中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽之結晶形，或上文所定義之其醫藥組成物，其係用於療法中。

【0143】在其他態樣中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-

吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽，或上文所定義之其醫藥組成物之用途，其係用於製造藥劑。在具體例中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽之結晶形，或上文所定義之其醫藥組成物之用途，其係用於製造藥劑。

【0144】 在其他態樣中，本發明提供一種治療有需要之人類之癌症、中風、自體免疫性糖尿病、神經疾病、發炎疾病、代謝疾病或心血管疾病之方法，該方法包含向人類投與有效量之上文所定義之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽，或上文所定義之醫藥組成物。在具體例中，方法包含向人類投與有效量之上文所定義之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽之結晶形，或上文所定義之醫藥組成物。

【0145】 在具體例中，該方法為治療癌症之方法。

【0146】 在具體例中，癌症與*BRCA1*及/或*BRCA2*突變相關。

【0147】 在具體例中，該癌症與*ATM*、*ATR*、*BAP1*、*BARD1*、*BLM*、*BRIP1*、*MRE11A*、*NBN*、*PALB2*、*RAD51*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、*RAD52*、*RAD54L*或*XRCC2*之突變或其任何組合相關。

【0148】 在具體例中，該癌症為上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

【0149】 在其他態樣中，本發明提供一種上文所定義之其2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽，或上文所定義之醫藥組成物，其係用於如上文所定義之方法中。在具體例中，上文所定義之其2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽之結晶形，或上文所定義之醫藥組成物，其係用於如上文所定義之方法中。

【0150】 在其他態樣中，本發明提供一種上文所定義之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽，或上文所定義之醫藥組成物之用途，其係用於製造用於如上文所定義之方法中之藥劑。在具體例中，本發明提供一種上文所定義之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽之結晶形，或上文所定義之醫藥組成物之用途，其係用於製造用於如上文所定義之方法中之藥劑。

【圖式簡單說明】

【0151】 圖1展示實施例10中所用之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)甲苯磺酸酯單水合物之例示性XRPD圖。

【0152】 圖2展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1的例示性FT-IR光譜。

【0153】 圖3展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1的例示性XRPD圖。

【0154】 圖4展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1在40°C及75%相對濕度下儲存24小時後之例示性XRPD圖。

【0155】 圖5展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1的例示性差示掃描熱量測定熱分析圖。

【0156】 圖6展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1的例示性掃描重量蒸氣吸附熱分析圖。

【0157】 圖7展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1的可見光顯微影像(上圖：非偏光；下圖：偏光)。

【0158】 圖8展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1的例示性FT-IR光譜。

【0159】 圖9展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1的例示性XRPD圖。

【0160】 圖10展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺

(尼拉帕尼)之(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1在40°C及75%相對濕度下儲存24小時後之例示性XRPD圖。

【0161】 圖11展示2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1的例示性差示掃描熱量測定熱分析圖。

【0162】 圖12展示2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1的例示性掃描重量蒸氣吸附熱分析圖。

【0163】 圖13展示2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1的可見光顯微影像(上圖：非偏光；下圖：偏光)。

【0164】 圖14展示2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1的例示性FT-IR光譜。

【0165】 圖15展示2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1的例示性XRPD圖。

【0166】 圖16展示2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1在40°C及75%相對濕度下儲存24小時後之例示性XRPD圖。

【0167】 圖17展示如藉由單晶X射線結晶學所測定之2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結構。

【0168】 圖18展示2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1的例示性差示掃描熱量測定熱分析圖。

【0169】 圖19展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(*R*)-(-)-之杏仁酸鹽之結晶形1的例示性動態蒸氣吸附熱分析圖。

【0170】 圖20展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1的可見光顯微影像(上圖：非偏光；下圖：偏光)。

【0171】 圖21展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1的例示性FT-IR光譜。

【0172】 圖22展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1的例示性XRPD圖。

【0173】 圖23展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1在40°C及75%相對濕度下儲存24小時後之例示性XRPD圖。

【0174】 圖24展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1的例示性差示掃描熱量測定熱分析圖。

【0175】 圖25展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1的例示性掃描重量蒸氣吸附熱分析圖。

【0176】 圖26展示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1的可見光顯微影像(上圖：非偏光；下圖：偏光)。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0177】 本申請案主張2018年10月3日申請之美國臨時申請案第62/740,872號之權益，其以全文引用的方式併入本文中。

【0178】 儘管現將參考說明及實施例描述本發明之特定具體例，但應瞭解，此類具體例僅為例示性的且僅說明可表示本發明之原理之應用的許多可能的特定具體例中之少數。鑒於本發明之益處，各種變化及修改對於熟悉本技藝者顯而易見，且認為在如隨附申請專利範圍中所進一步定義之本發明之精神及範疇內。

定義

【0179】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與屬於本發明一般熟悉本技藝者通常理解相同的含義。儘管與本文所述類似或等效之任何方法及材料可使用來實施或測試本發明，但現描述例示性方法、構件及材料。所有本文中引用之技術及專利公開案均以全文引用之方式併入本文中。不應將本文中之任何內容解釋為承認本發明無權先於憑藉先前發明之此類揭示內容。

【0180】 除非另外指明，否則本發明之實踐將採用屬於本技藝範圍內之習知化學合成、組織培養物、免疫學、分子生物學、微生物學、細胞生物學及重組DNA技術(參見例如 Michael R. Green及Joseph Sambrook, Molecular Cloning; 第4版, Cold Spring Harbor Laboratory Press 2012)。

【0181】 例如pH值、溫度、時間、濃度、分子量等之數值標示(包括範圍)係在適當時以0.1或1.0之增量變化(+)或(-)之近似值。應理解，儘管未必總是明確陳述，但所有數值標示前均存在術語「約」。亦應瞭解，儘管未必總明確陳述，但本文所述之試劑僅為例示性的且其等效物在本技

藝中已知。

【0182】 除非上下文另外明確指示，否則如本說明書及申請專利範圍中所用，單數形式「一」及「該」包括複數個參考物。舉例而言，術語「細胞」包括複數個細胞，包括其混合物。除非明確陳述或自上下文為顯而易見的，否則如本文所用，術語「或」應理解為包括性的。術語「包括」在本文中用於意謂片語「包括但不限於」且可與該片語互換使用。

【0183】 如本文所用且除非另外規定，否則術語「約」及「大致」在與組成物或劑型之成分的劑量、量或重量百分比結合使用時，意謂提供與由指定劑量、量或重量百分比獲得之藥理學作用相等的一般熟悉本技藝者所認可之劑量、量或重量百分比。特定言之，術語「約」及「大致」在用於此上下文中時其涵蓋劑量、量或重量百分比在指定劑量、量或重量百分比之15%以內，更特定言之10%以內，更特定言之5%以內。如本文所用且除非另外規定，否則術語「約」及「大致」在與提供用於表徵特定固體形式之數值或值範圍(例如特定溫度或溫度範圍，諸如描述熔融、脫水、去溶劑化或玻璃轉移溫度；質量變化，諸如隨溫度或濕度而變之質量變化；溶劑或水含量，以例如質量或百分率表示；或峰位置或繞射角，諸如在IR或拉曼光譜法或XRPD分析中)一起使用時指示該值或值範圍可偏離至一般熟悉本技藝者認為合理但仍描述特定固體形式的程度。特定言之，在特定具體例中，術語「約」及「大致」在用於此上下文中時指示數值或值範圍可在所述值或值範圍之20%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.25%內變化。關於XRPD，若值不明確指示為原樣，則以 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 給出。

【0184】 如本文所用，術語「包含」欲意謂組成物及方法包括所述

要素，但不排除其他要素。「基本上由.....組成」在用於定義組成物及方法時，應意謂就所述目的而言，組合中不包括有任何基本意義的其他要素。因此，基本上由如本文所定義之要素組成之組成物將不排除來自分離及純化方法之污染物及醫藥學上可接受之載劑，諸如磷酸鹽緩衝鹽水、防腐劑及其類似物。「由.....組成」應意謂不包括超過其他成分之痕量元素及投與本發明組成物之顯著方法步驟或產生組成物或達至預期結果之方法步驟。由此等過渡術語中之各者定義的具體例在本發明之範疇內。在本文中使用術語「包含」意欲涵蓋且揭示術語「包含」由「基本上由.....組成」或「由.....組成」替換之相應陳述。

【0185】 使用術語「個體」意謂動物，較佳為哺乳動物，包括人類或非人類。術語「患者」與「個體」可互換使用。

【0186】 「投藥」在本文中定義為以使藥劑處於個體身體內部之方式向個體提供藥劑或含有藥劑之組成物的手段。此類投藥可藉由任何途徑，包括但不限於口服、經皮(例如藉由陰道、直腸或口腔黏膜)、藉由注射(例如皮下、靜脈內、非經腸、腹膜內或向中樞神經系統中)或藉由吸入(例如口服或經鼻)。醫藥製劑當然以適用於各投藥途徑之形式給與。

【0187】 「治療有效量」或「有效量」為達成藥理學作用的醫藥劑之量。術語「治療有效量」包括例如預防有效量。尼拉帕尼之「有效量」為達成所期望之藥理學作用或治療性改善而無不當之不利副作用所需要的量。尼拉帕尼之有效量將由熟悉本技藝者視特定患者及疾病而加以選擇。應理解，「有效量」或「治療有效量」可隨各個體而變化，此係歸因於在尼拉帕尼之代謝，個體之年齡、體重、一般條件，所治療之病狀、所治療病狀之嚴重程度以及處方醫師之判斷方面的變化。如本文所用，藉由投與

特定化合物或醫藥組成物來改善或減輕特定疾病、病症或病狀之症狀係指可歸因於投與該化合物或組成物或與投與該化合物或組成物相關聯的嚴重程度之任何減輕、發作延遲、進展減緩或持續時間縮短，無論永久還是暫時、持續還是短暫。

【0188】 如本文所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」包括緩解、緩和或改善疾病或病狀(例如癌症)、症狀；預防其他症狀；改善或預防症狀之代謝病因；抑制疾病或病狀，例如阻止疾病或病狀顯現；減輕疾病或病狀；引起疾病或病狀消退；減輕疾病或病狀所引起之病狀；或預防性及/或治療性遏止疾病或病狀之症狀。

【0189】 術語「罹患」在其與術語「治療」有關係指已診斷患有或易患疾病之患者或個體。患者由於其家族譜系中之病史或由於存在與疾病相關之基因突變亦可指「具有罹患疾病之風險」。具有疾病風險之患者尚未顯現疾病之所有或一些特徵性病變。

【0190】 如本文所用，「重量百分比」、「wt%」、「以重量計之百分比」、「重量%」及其變化形式係指呈以物質重量除以組成物總重量且乘以100之形式的物質濃度。

【0191】 本文所用之術語「非晶」、「非晶形式」及相關術語意謂所討論之物質、組分或產品實質上為如由X射線繞射測定之非結晶。在某些具體例中，包含非晶形式之物質的樣品可實質上不含其他非晶形式及/或晶體形式。

【0192】 本文所用之術語「結晶」及相關術語在用以描述物質、組分、產物或形式時意謂物質、組分或產品實質上為如由X射線繞射測定之結晶(參見例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第22版,

Pharmaceutical Press, 2012 ; *The United States Pharmacopoeia*, 第30版, 2011)。

【0193】 本文之術語「晶體形式(crystal form)」、「結晶形(crystalline form)」及相關術語係指包含化合物之結晶固體形式，且可指特定單組分或多組分晶體形式，包括但不限於多晶形物、溶劑合物、水合物或其他分子錯合物、鹽、鹽之溶劑合物、鹽之水合物或鹽之其他分子錯合物或其多晶形物。

【0194】 本文之術語「多晶形物」、「多晶形形式」及相關術語係指包含相同的一種分子、多種分子或離子之兩種或多種晶體形式。由於分子或離子在晶格中之排列或構形不同，因此不同多晶形物可具有不同物理特性，諸如熔融溫度、溶解熱、溶解度、溶解速率及/或振動光譜。多晶形物所展現之物理特性之差異影響以下醫藥參數：諸如儲存穩定性、可壓縮性及密度(在調配物及產物製造中重要)及溶解速率(生物可用性中之重要因素)。穩定性之差異可由化學反應性(例如差異氧化，使得包含一種多晶形物之劑型相比包含另一多晶形物之劑型較快速變色)或機械特徵(例如錠劑在儲存時由於動力學上有利之多晶形物轉變成熱力學上更穩定之多晶形物而破碎)或兩者(例如一種多晶形物之錠劑在高濕度下更易於破裂)之變化引起。由於溶解性/溶解差異，故在極端情況下，一些多晶形轉變可致使無效能，或在另一極端情況下，無毒性，由此可致使不合需要之副作用之發生率更高或更低，或致使不合需要之副作用之嚴重程度發生變化。另外，該晶體之物理特性在加工中可為重要的；舉例而言，一種多晶形物更可能形成溶劑合物或可能難以過濾且洗滌至不含雜質(例如多晶形物之間的粒子形狀及大小分佈可能不同)。

【0195】 若本文提及之相對離子(尤其鹽內之陰離子)具有一或多種立體異構體且未提及該相對離子之特定立體化學，則參考物意欲涵蓋相對離子之所有立體異構體及其混合物。立體異構體包括對映異構及非對映異構形式及其混合物。舉例而言，本文提及無立體化學名稱之「杏仁酸鹽」意欲指(*R*)- α -羥苯基乙酸、(*S*)- α -羥苯基乙酸及其混合物，包括其外消旋混合物。

【0196】 用於賦予晶體形式及非晶形式特徵之技術包括但不限於熱解重量分析(TGA)、熔點、差示掃描熱量測定(DSC)、X射線粉末繞射測定(XRPD)、單晶X射線繞射測定、振動波譜分析，例如紅外(IR)及拉曼光譜法、固態及解決方案核磁共振(NMR)光譜分析、光學顯微法(例如偏光顯微法)、熱載台光學顯微法、掃描電子顯微法(SEM)、電子結晶學、動態蒸氣吸附(DVS)及定量分析、粒度分析(PSA)、表面積分析、可溶性研究以及溶解研究。本文所述之例示性實驗值可根據本領域之標準量度(諸如本文所述之例示性變化)而不同。

【0197】 在結晶形之特徵為一或多個XRPD繞射角之情況下且除非另外指明，否則應瞭解XRPD圖在標準條件(例如本文所述)下獲得，且 2θ 值可根據本領域之標準量度而不同。舉例而言，本文所述之 2θ 值可有 $\pm 0.2^\circ$ 之變化。此外，在結晶形之特徵為一或多個指定XRPD繞射角之情況下，彼等繞射角通常將表示繞射圖內之相對強度為至少1%，例如至少2%、5%或10%之相對強度的繞射角。

【0198】 本文變數或態樣之具體例之敘述包括作為任何單一具體例或與任何其他具體例或其部分組合之該具體例。

【0199】 本文所提供之任何組成物或方法可與本文所提供之任何其

他組成物及方法中之一或多者組合。

【0200】 文本中使用以下縮寫：

°C = 攝氏度

DMSO = 二甲亞砜

DSC = 差示掃描熱量測定

ESI = 電噴霧電離

FT-IR = 傅立葉變換-紅外(光譜分析)

GVS = 重量蒸汽吸附

h = 小時

HPLC = 高壓液相層析

Hz = 赫茲

2-MeTHF = 2-甲基四氫呋喃

MHz = 兆赫茲；

min = 分鐘

MS = 質譜分析

NMR = 核磁共振

rt/RT = 室溫

SXRD = 單晶X射線繞射

TBME = 第三丁基甲醚

THF = 四氫呋喃

鹽

【0201】 本發明係關於藥物2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之新穎鹽形式，其具有醫藥調配物之所需特性，諸如

例如改良之水溶性、低吸濕性及/或良好的穩定性。

【0202】 因此，本發明提供一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽。詳言之，本發明提供一種呈結晶形之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽，例如本文中所詳述。

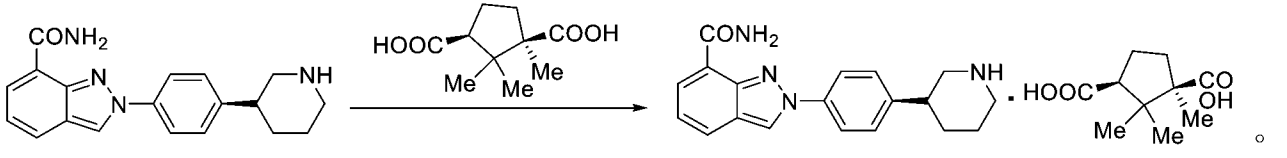
【0203】 本文亦描述例示性2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之鹽之結晶形。本文亦描述例示性X射線粉末繞射(XRPD)圖。在具體例中，使用Cu K輻射量測XRPD圖。在具體例中，XRPD圖之特徵為如本文所述之某些繞射角(峰)。

尼拉帕尼樟腦酸鹽

【0204】 在一個態樣中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之樟腦酸鹽(「尼拉帕尼樟腦酸鹽」)。在一較佳態樣中，本發明提供結晶尼拉帕尼樟腦酸鹽。

【0205】 樟腦酸鹽可選自(1R,3S)-(+)-樟腦酸鹽、(1S,3R)-(+)-樟腦酸鹽、(+/-)-樟腦酸鹽及其混合物。

【0206】 在一個具體例中，樟腦酸鹽為(1R,3S)-(+)-樟腦酸鹽(在下文中稱為「(+)-樟腦酸鹽」)。(+) -樟腦酸鹽包含電離化形式之(1R,3S)-(+)-樟腦酸，其具有以下結構：



【0207】 由此態樣可見，本發明提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (+)-樟腦酸鹽，例如2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (+)-樟腦酸鹽之結晶形。在具體例

中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(+)-樟腦酸鹽之結晶形包含形式1之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(+)-樟腦酸鹽，例如本文所述。

【0208】在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如一、二、三、四或五個)16.2°、17.5°、20.0°、13.4°及/或15.2°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為至少兩個16.2°、17.5°、20.0°、13.4°及/或15.2°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少三個16.2°、17.5°、20.0°、13.4°及/或15.2°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少四個16.2°、17.5°、20.0°、13.4°及/或15.2°之2θ值處之XRPD繞射角。

【0209】在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.2°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為17.5°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.2°及17.5°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.2°、17.5°及20.0°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.2°、17.5°、20.0°及13.4°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.2°、17.5°、20.0°、13.4°及15.2°之2θ值處之XRPD繞射角。

【0210】在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之

特徵為一或多個(例如一、二、三、四或五個) 20.4° 、 21.6° 、 24.0° 、 11.7° 及/或 18.0° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少兩個 20.4° 、 21.6° 、 24.0° 、 11.7° 及/或 18.0° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少三個 20.4° 、 21.6° 、 24.0° 、 11.7° 及/或 18.0° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少四個 20.4° 、 21.6° 、 24.0° 、 11.7° 及/或 18.0° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 20.4° 、 21.6° 、 24.0° 、 11.7° 及/或 18.0° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0211】 在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如六、七、八、九或十個) 16.2° 、 17.5° 、 20.0° 、 13.4° 、 15.2° 、 20.4° 、 21.6° 、 24.0° 、 11.7° 及/或 18.0° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少六個 16.2° 、 17.5° 、 20.0° 、 13.4° 、 15.2° 、 20.4° 、 21.6° 、 24.0° 、 11.7° 及/或 18.0° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少七個 16.2° 、 17.5° 、 20.0° 、 13.4° 、 15.2° 、 20.4° 、 21.6° 、 24.0° 、 11.7° 及/或 18.0° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少八個 16.2° 、 17.5° 、 20.0° 、 13.4° 、 15.2° 、 20.4° 、 21.6° 、 24.0° 、 11.7° 及/或 18.0° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少九個 16.2° 、 17.5° 、 20.0° 、 13.4° 、 15.2° 、 20.4° 、 21.6° 、 24.0° 、 11.7° 及/或 18.0° 之

2θ值處之XRPD繞射角。

【0212】 在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°及20.4°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°及21.6°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°及24.0°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°、24.0°及11.7°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.2°、17.5°、20.0°、13.4°、15.2°、20.4°、21.6°、24.0°、11.7°及18.0°之2θ值處之XRPD繞射角。

【0213】 在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如十、十一、十二、十三、十四或十五個) 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°及14.8°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少十個；至少十一個；至少十二個；至少十三個；或至少十四個 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°及/或14.8°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為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°及14.8°之2θ值處之XRPD繞射角。

【0214】在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如十五、十六、十七、十八、十九或二十個) 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° 及/或 24.5° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少十五個；至少十六個；至少十七個；至少十八個；或至少十九個 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° 及/或 24.5° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 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° 及 24.5° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0215】在以上提及之具體例中之任一者中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖可含有一或多個 14.8° 、 18.0° 、 22.8° 及 27.6° 之 2θ 值處之繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有至少兩個 14.8° 、 18.0° 、 22.8° 及/或 27.6° 之 2θ 值處之繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有至少三個 14.8° 、 18.0° 、 22.8° 及/或 27.6° 之 2θ 值處之繞射角。

【0216】在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 18.0° 及/或 22.8° 之 2θ 值處之繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 14.8° 、 18.0° 及 22.8°

之 2θ 值處之繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 18.0° 、 22.8° 及 27.6° 之 2θ 值處之繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 14.8° 、 18.0° 、 22.8° 及 27.6° 之 2θ 值處之繞射角。

【0217】在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有實質上如實施例4之表1中所敘述之 2θ 值(及可選擇之相對強度值)之XRPD繞射角。在具體例中，XRPD繞射角之位置在表1中所指定之值的 $\pm 0.2000^\circ$ 2θ 內，及/或d間距在表1中指定之值的 $\pm 0.20000 \text{ \AA}$ 或 $\pm 0.10000 \text{ \AA}$ 內。在具體例中，繞射角之高度及/或面積在表1中之指定值之 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 內。在具體例中，相對強度在表1中之指定值之 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 內。

【0218】在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為圖3中所示(或實質所示)之XRPD圖。

【0219】在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為約 260°C 至約 270°C 之熔點。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為約 264°C 之熔點。

【0220】舉例而言，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為其中熔融起始點(吸熱峰)為約 264°C 及/或其中最小峰為約 268°C 之DSC熱分析圖。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為具有如圖5所示(或實質上所示)之DSC熱分析圖。

【0221】在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有例如在使用如本文所述之FT-IR方法量測時包括約 3359 cm^{-1} 處之峰、約 1693 cm^{-1} 處之峰及約 1649 cm^{-1} 處之峰的紅外光譜。在具體例

中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有如圖2所示(或實質上所示)之FT-IR光譜。

【0222】 在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為無吸濕性。吸濕性可例如藉由GVS (例如以下實施例中所述)測定。因此，在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為吸附小於1重量%之水達至90%相對濕度(例如在25°C下)。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為吸附約0.3重量%之水達至90%相對濕度(例如在25°C下)。在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為圖6所示(或實質上所示)之GVS熱分析圖。

【0223】 在具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為在高溫及/或濕度之條件下穩定。

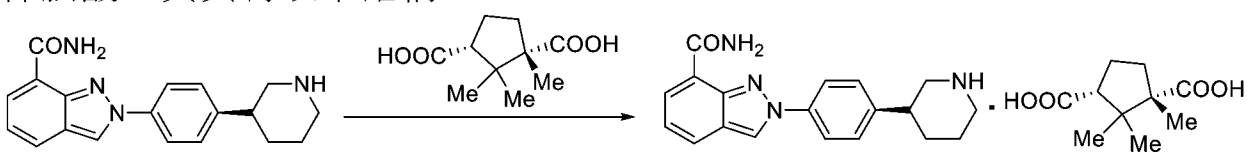
【0224】 在具體例中，實質上所有(例如至少90%、至少95%、至少99%或約100%)之尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)在室溫(例如約25°C)下暴露於90%相對濕度時保持相同形式(例如在藉由XRPD評定時)。在其他具體例中，實質上所有(例如至少90%、至少95%、至少99%或約100%)之尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)在高溫(例如約30°C、40°C、50°C、60°C或75°C)下暴露於90%相對濕度時保持相同形式(例如在藉由XRPD評定時)。

【0225】 尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵進一步可為如本文所述之特徵性穩定性、熔點、FT-IR光譜、差示掃描熱量測定熱分析圖、重量蒸氣吸附熱分析圖或XRPD繞射角值之任何組合。

【0226】 在具體例中，鹽中尼拉帕尼與樟腦酸之莫耳比為約1:1。

【0227】 在另一具體例中，樟腦酸鹽為(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽(在下

文中稱為「(-)-樟腦酸鹽」)。(-)-樟腦酸鹽包含電離化形式之(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸，其具有以下結構：



【0228】 由此態樣可見，本發明提供2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(-)-樟腦酸鹽，例如尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形。在具體例中，2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(-)-樟腦酸鹽之結晶形包含2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，例如本文所述。

【0229】 在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如一、二、三、四或五個) 20.3°、17.4°、16.2°、15.1°及20.2°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少兩個20.3°、17.4°、16.2°、15.1°及/或20.2°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少三個20.3°、17.4°、16.2°、15.1°及/或20.2°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少四個20.3°、17.4°、16.2°、15.1°及/或20.2°之2θ值處之XRPD繞射角。

【0230】 在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為20.3°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為20.3°及17.4°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為20.3°、17.4°及16.2°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸

鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 20.3° 、 17.4° 及 15.1° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 20.3° 、 17.4° 、 16.2° 及 15.1° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為 20.3° 、 17.4° 、 16.2° 、 15.1° 及 20.2° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0231】 在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如一、二、三、四或五個) 24.4° 、 19.9° 、 11.6° 、 22.3° 及 22.2° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少兩個 24.4° 、 19.9° 、 11.6° 、 22.3° 及/或 22.2° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少三個 24.4° 、 19.9° 、 11.6° 、 22.3° 及/或 22.2° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少四個 24.4° 、 19.9° 、 11.6° 、 22.3° 及/或 22.2° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為 24.4° 、 19.9° 、 11.6° 、 22.3° 及 22.2° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0232】 在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如六、七、八、九或十個) 20.3° 、 17.4° 、 16.2° 、 15.1° 、 20.2° 、 24.4° 、 19.9° 、 11.6° 、 22.3° 及/或 22.2° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為至少六個 20.3° 、 17.4° 、 16.2° 、 15.1° 、 20.2° 、 24.4° 、 19.9° 、 11.6° 、 22.3° 及/或 22.2° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少七個 20.3° 、 17.4° 、 16.2° 、 15.1° 、

20.2°、24.4°、19.9°、11.6°、22.3°及/或22.2°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為至少八個20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°、22.3°及/或22.2°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少九個20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°、22.3°及/或22.2°之2θ值處之XRPD繞射角。

【0233】在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°及24.4°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°及19.9°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°及11.6°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°及22.3°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為20.3°、17.4°、16.2°、15.1°、20.2°、24.4°、19.9°、11.6°、22.3°及22.2°之2θ值處之XRPD繞射角。

【0234】在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如十、十一、十二、十三、十四或十五個) 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°及23.9°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少十個；至少

十一個；至少十二個；至少十三個；或至少十四個 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° 及/或 23.9° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 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° 及 23.9° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0235】在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如十五、十六、十七、十八、十九或二十個) 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° 及 21.5° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形之特徵為至少十五個；至少十六個；至少十七個；至少十八個；或至少十九個 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° 及/或 21.5° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 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° 及 21.5° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0236】在以上提及之具體例中之任一者中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖可含有 16.0° 及/或 21.9° 之 2θ 值處之繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 16.0° 之 2θ 值處之繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結

晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 21.9° 之 2θ 值之繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 16.0° 及 21.9° 之 2θ 值處之繞射角。

【0237】在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有實質上如實施例4之表2中所敘述之 2θ 值(及可選擇之相對強度值)之XRPD繞射角。在具體例中，XRPD繞射角之位置在表2中所指定之值的 $\pm 0.2000^\circ$ 2θ 內，及/ d 間距在表2中指定之值的 ± 0.20000 Å或 ± 0.10000 Å內。在具體例中，繞射角之高度及/或面積在表2中之指定值之 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 內。在具體例中，相對強度在表2中之指定值之 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 內。

【0238】在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為圖9中所示(或實質所示)之XRPD圖。

【0239】在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為約 220°C 至約 230°C 之熔點。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為約 226°C 之熔點。

【0240】舉例而言，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為其中熔融起始點(吸熱峰)為約 226°C 及/或其中最小峰為約 230°C 之DSC熱分析圖。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為具有如圖11所示(或實質上所示)之DSC熱分析圖。

【0241】在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有例如在使用如本文所述之FT-IR方法量測時包括約 3367 cm^{-1} 處之峰、約 1693 cm^{-1} 處之峰及約 1648 cm^{-1} 處之峰的紅外光譜。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有如圖8所示(或

實質上所示)之FT-IR光譜。

【0242】在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為無吸濕性。吸濕性可例如藉由GVS (例如以下實施例中所述)測定。因此，在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為吸附小於1重量%之水達至90%相對濕度(例如在25°C下)。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為吸附約0.2重量%之水達至90%相對濕度(例如在25°C下)。在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為圖12所示(或實質上所示)之GVS熱分析圖。

【0243】在具體例中，尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為在高溫及/或濕度之條件下穩定。

【0244】在具體例中，實質上所有(例如至少90%、至少95%、至少99%或約100%)之尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)在室溫(例如約25°C)下暴露於90%相對濕度時保持相同形式(例如在藉由XRPD評定時)。在其他具體例中，實質上所有(例如至少90%、至少95%、至少99%或約100%)之尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)在高溫(例如約30°C、40°C、50°C、60°C或75°C)下暴露於90%相對濕度時保持相同形式(例如在藉由XRPD評定時)。

【0245】尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵進一步可為如本文所述之特徵性穩定性、熔點、FT-IR光譜、差示掃描熱量測定熱分析圖、重量蒸氣吸附熱分析圖或XRPD繞射角值之任何組合。

【0246】在具體例中，鹽中尼拉帕尼與樟腦酸之莫耳比為約1:1。

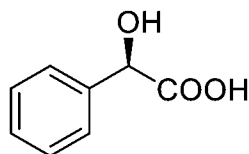
尼拉帕尼杏仁酸鹽

【0247】在另一態樣中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯

基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之杏仁酸鹽(「尼拉帕尼杏仁酸鹽」)。
杏仁酸鹽包含電離化形式之杏仁酸、 α -羥苯基乙酸。在一較佳態樣中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽之結晶形。

【0248】 杏仁酸鹽可選自(R)-(-)-杏仁酸鹽、(S)-(+)-杏仁酸鹽、(外消旋)-杏仁酸鹽及其混合物。

【0249】 在一個具體例中，杏仁酸鹽為(R)-(-)-杏仁酸鹽。(R)-(-)-杏仁酸鹽包含(R)-(-)-杏仁酸之電離化形式，其具有以下結構：



【0250】 由此態樣可見，本發明提供2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(R)-(-)-杏仁酸鹽，例如2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形。在具體例中，2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形包含形式1之2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(R)-(-)-杏仁酸鹽，例如本文所述。

【0251】 在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如一、二、三、四或五個)18.5°、16.4°、17.4°、8.6°及/或17.6°之2 θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少兩個18.5°、16.4°、17.4°、8.6°及/或17.6°之2 θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為至少三個18.5°、16.4°、17.4°、8.6°及/或17.6°之2 θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁

酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少四個 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 及/或 17.6° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0252】 在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為 18.5° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 16.4° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 18.5° 及 16.4° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 18.5° 、 16.4° 及 17.4° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 及 8.6° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 及 17.6° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0253】 在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如一、二、三、四或五個) 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及/或 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少兩個 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及/或 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少三個 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及/或 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少四個 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及/或 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0254】 在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如六、七、八、九或十個) 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 、 17.6° 、 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及/或 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少六個 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 、 17.6° 、 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及/或 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少七個 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 、 17.6° 、 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及/或 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少八個 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 、 17.6° 、 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及/或 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為至少九個 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 、 17.6° 、 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及/或 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0255】 在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 、 17.6° 及 8.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形之特徵為 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 、 17.6° 、 8.7° 及 18.4° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 、 17.6° 、 8.7° 、 18.4° 及 25.1° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 、 17.6° 、 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 及 27.6° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶

形1)之特徵為 18.5° 、 16.4° 、 17.4° 、 8.6° 、 17.6° 、 8.7° 、 18.4° 、 25.1° 、 27.6° 及 13.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0256】在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如十、十一、十二、十三、十四或十五個) 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° 及/或 21.5° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少十個；至少十一個；至少十二個；至少十三個；或至少十四個 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° 及/或 21.5° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 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° 及 21.5° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0257】在具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如十五、十六、十七、十八、十九或二十個) 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° 及/或 16.1° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少十五個；至少十六個；至少十七個；至少十八個；或至少十九個 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° 及/或 16.1° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 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°及16.1°之2 θ 值處之XRPD繞射角。

【0258】在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有實質上如實施例4之表3中所敘述之2 θ 值(及可選擇之相對強度值)之XRPD繞射角。在具體例中，XRPD繞射角之位置在表3中所指定之值的 $\pm 0.2000^\circ$ 2 θ 內，及/或d間距在表3中指定之值的 ± 0.20000 Å或 ± 0.10000 Å內。在具體例中，繞射角之高度及/或面積在表3中之指定值之 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 內。在具體例中，相對強度在表3中之指定值之 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 內。

【0259】在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為圖15中所示(或實質所示)之XRPD圖。

【0260】在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為約190°C至約200°C之熔點。在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為約197°C之熔點。

【0261】在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為其中熔融起始點(吸熱峰)為約197°C及/或其中最小峰為約201°C之DSC熱分析圖。在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為具有如圖18所示(或實質上所示)之DSC熱分析圖。

【0262】在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有例如在使用如本文所述之FT-IR方法量測時包括約3443 cm⁻¹處之峰、約3340 cm⁻¹處之峰、約1671 cm⁻¹處之峰及約1638 cm⁻¹處之峰的紅外光譜。在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為具有如圖18所示(或實質上所示)之DSC熱分析圖。

1)之特徵為具有如圖14所示(或實質上所示)之FT-IR光譜。

【0263】 在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為無吸濕性。吸濕性可例如藉由GVS (例如以下實施例中所述)測定。因此，在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為吸附小於1重量%之水達至90%相對濕度(例如在25°C下)。在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為吸附約0.5重量%之水達至90%相對濕度(例如在25°C下)。在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為圖19所示(或實質上所示)之DVS熱分析圖。

【0264】 在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為在高溫及/或濕度之條件下穩定。

【0265】 在具體例中，實質上所有(例如至少90%、至少95%、至少99%或約100%)之尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)在室溫(例如約25°C)下暴露於90%相對濕度時保持相同形式(例如在藉由XRPD評定時)。在其他具體例中，實質上所有(例如至少90%、至少95%、至少99%或約100%)之尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)在高溫(例如約30°C、40°C、50°C、60°C或75°C)下暴露於90%相對濕度時保持相同形式(例如在藉由XRPD評定時)。

【0266】 在具體例中，尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為圖18所示(或實質上所示)之結構。

【0267】 尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵進一步可為如本文所述之特徵性穩定性、熔點、FT-IR光譜、差示掃描熱量測定熱分析圖、動態掃描蒸氣吸附熱分析圖、如由單晶X射線結晶學測定之

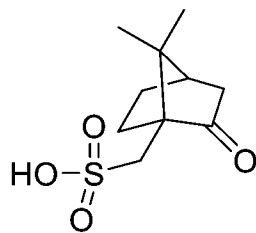
結構或XRPD繞射角值之任何組合。

尼拉帕尼樟腦磺酸鹽

【0268】 在另一態樣中，本發明提供一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之樟腦磺酸鹽(「尼拉帕尼樟腦磺酸鹽」)。樟腦磺酸鹽包含7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚-1-基)甲烷磺酸之電離化形式。在一較佳態樣中，本發明提供結晶2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽。

【0269】 樟腦磺酸鹽可選自(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽、(1R)-(-)-樟腦磺酸鹽、(外消旋)-樟腦磺酸鹽及其混合物。

【0270】 在一個具體例中，樟腦磺酸鹽為(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽。(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽包含(1S)-(+)-7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚-1-基) 甲烷磺酸之電離化形式，其具有以下結構：



【0271】 由此態樣可見，本發明提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽，例如2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形。在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形包含形式1之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽，例如本文所述。

【0272】 在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如一、二、三、四或五個)16.0°、13.5°、

17.6°、24.3°及/或24.6°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為至少兩個16.0°、13.5°、17.6°、24.3°及/或24.6°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少三個16.0°、13.5°、17.6°、24.3°及/或24.6°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少四個16.0°、13.5°、17.6°、24.3°及/或24.6°之2θ值處之XRPD繞射角。

【0273】在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.0°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.0°及13.5°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.0°及17.6°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.0°、13.5°及17.6°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.0°、13.5°、17.6°及24.3°之2θ值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為16.0°、13.5°、17.6°、24.3°及24.6°之2θ值處之XRPD繞射角。

【0274】在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如一、二、三、四或五個)11.1°、16.4°、23.7°、16.7°及/或20.3°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少兩個11.1°、16.4°、23.7°、16.7°及/或20.3°之2θ值處之XRPD繞射角。在其他具體例

中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少三個 11.1° 、 16.4° 、 23.7° 、 16.7° 及/或 20.3° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少四個 11.1° 、 16.4° 、 23.7° 、 16.7° 及/或 20.3° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 11.1° 、 16.4° 、 23.7° 、 16.7° 及/或 20.3° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0275】 在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如六、七、八、九或十個) 16.0° 、 13.5° 、 17.6° 、 24.3° 、 24.6° 、 11.1° 、 16.4° 、 23.7° 、 16.7° 及/或 20.3° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為至少六個 16.0° 、 13.5° 、 17.6° 、 24.3° 、 24.6° 、 11.1° 、 16.4° 、 23.7° 、 16.7° 及/或 20.3° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少七個 16.0° 、 13.5° 、 17.6° 、 24.3° 、 24.6° 、 11.1° 、 16.4° 、 23.7° 、 16.7° 及/或 20.3° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少八個 16.0° 、 13.5° 、 17.6° 、 24.3° 、 24.6° 、 11.1° 、 16.4° 、 23.7° 、 16.7° 及/或 20.3° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少九個 16.0° 、 13.5° 、 17.6° 、 24.3° 、 24.6° 、 11.1° 、 16.4° 、 23.7° 、 16.7° 及/或 20.3° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0276】 在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 16.0° 、 13.5° 、 17.6° 、 24.3° 、 24.6° 及 11.1° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶

形1)之特徵為 16.0° 、 13.5° 、 17.6° 、 24.3° 、 24.6° 、 11.1° 及 16.4° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為 16.0° 、 13.5° 、 17.6° 、 24.3° 、 24.6° 、 11.1° 、 16.4° 及 23.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為 16.0° 、 13.5° 、 17.6° 、 24.3° 、 24.6° 、 11.1° 、 16.4° 、 23.7° 及 16.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 16.0° 、 13.5° 、 17.6° 、 24.3° 、 24.6° 、 11.1° 、 16.4° 、 23.7° 、 16.7° 及 20.3° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0277】 在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如十、十一、十二、十三、十四或十五個) 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° 及/或 26.8° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為至少十個；至少十一個；至少十二個；至少十三個；或至少十四個 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° 及/或 26.8° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵為 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° 及/或 26.8° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0278】 在具體例中，尼拉帕尼1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為一或多個(例如十五、十六、十七、十八、十九或二十個) 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°

及/或 7.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為至少十五個；至少十六個；至少十七個；至少十八個；或至少十九個 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° 及/或 7.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為 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° 及 7.7° 之 2θ 值處之XRPD繞射角。

【0279】 在以上提及之具體例中之任一者中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖可含有一或多個 6.7° 、 16.4° 、 23.7° 、及/或 25.2° 之 2θ 值處之繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有至少兩個 6.7° 、 16.4° 、 23.7° 及/或 25.2° 之 2θ 值處之繞射角。在其他具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之XRPD圖含有至少三個 6.7° 、 16.4° 、 23.7° 及/或 25.2° 之 2θ 值處之繞射角。

【0280】 在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 16.4° 之 2θ 值處之繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 16.4° 及 23.7° 之 2θ 值處之繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 6.7° 、 16.4° 及 23.7° 之 2θ 值處之繞射角。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之XRPD圖含有 6.7° 、 16.4° 、 23.7° 及 25.2° 之 2θ 值處之繞射角。

【0281】在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有實質上如實施例4之表4中所敘述之 2θ 值(及可選擇之相對強度值)之XRPD繞射角。在具體例中，XRPD繞射角之位置在表4中所指定之值的 $\pm 0.2000^\circ$ 2θ 內，及/或 d 間距在表4中指定之值的 $\pm 0.20000 \text{ \AA}$ 或 $\pm 0.10000 \text{ \AA}$ 內。在具體例中，繞射角之高度及/或面積在表4中之指定值之 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 內。在具體例中，相對強度在表4中之指定值之 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 內。

【0282】在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為圖22中所示(或實質所示)之XRPD圖。

【0283】在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為約 235°C 至約 245°C 之熔點。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為約 239°C 之熔點。

【0284】在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為其中熔融起始點(吸熱峰)為約 235°C 及/或其中最小峰為約 246°C 之DSC熱分析圖。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形之特徵可為具有如圖24所示(或實質上所示)之DSC熱分析圖。

【0285】在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有例如在使用如本文所述之FT-IR方法量測時包括約 3467 cm^{-1} 處之峰、約 3306 cm^{-1} 處之峰、約 1724 cm^{-1} 處之峰、約 1660 cm^{-1} 處之峰及約 1611 cm^{-1} 處之峰的紅外光譜。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為具有如圖21所示(或實質上所示)之FT-IR光譜。

【0286】在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶

形1)之特徵為微吸濕性。吸濕性可例如藉由GVS (例如以下實施例中所述)測定。因此，在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為吸附小於2重量%之水達至90%相對濕度(例如在25°C下)。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵為吸附約1.3重量%之水達至90%相對濕度(例如在25°C下)。在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為圖25所示(或實質上所示)之GVS熱分析圖。

【0287】 在具體例中，尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵可為在高溫及/或濕度之條件下穩定。

【0288】 在具體例中，實質上所有(例如至少90%、至少95%、至少99%或約100%)之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)在室溫(例如約25°C)下暴露於90%相對濕度時保持相同形式(例如在藉由XRPD評定時)。在其他具體例中，實質上所有(例如至少90%、至少95%、至少99%或約100%)之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)在高溫(例如約30°C、40°C、50°C、60°C或75°C)下暴露於90%相對濕度時保持相同形式(例如在藉由XRPD評定時)。

【0289】 尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形(結晶形1)之特徵進一步可為如本文所述之特徵性穩定性、熔點、FT-IR光譜、差示掃描熱量測定熱分析圖、重量蒸氣吸附熱分析圖或XRPD繞射角值之任何組合。

溶解性

【0290】 本發明之尼拉帕尼鹽具有醫藥調配物之所需特性，尤其包括所需溶解特性。由此態樣可見，本發明提供在水性介質中具有至少1 mg /mL之溶解性的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉

帕尼)樟腦酸鹽、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽(例如本文所述)。

【0291】「水性介質」意謂包含水及可選擇之一或多種充當緩衝劑及/或pH調節劑之離子物種之液體介質。在介質中存在例如有機溶劑之另一溶劑之情況下，此較佳表示小於50體積%之溶液(例如小於20體積%、小於15體積%、小於10體積%、小於5體積%或小於1體積%之溶液)。例示性水性介質包括水及實施例10中所述之緩衝溶液。

【0292】在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽在水性介質中具有至少1 mg/mL之溶解性，其中水性介質具有1與7之間的pH值。在具體例中，尼拉帕尼鹽在水性介質中具有至少1 mg/mL之溶解性，其中水性介質具有1與5之間，例如1與3之間、1與2之間或約1的pH值。在其他具體例中，尼拉帕尼鹽在水性介質中具有至少1 mg/mL之溶解性，其中水性介質具有約4.5或約6.8之pH值。在具體例中，水性介質具有小於7之pH值。在具體例中，水性介質並非僅由水組成。

【0293】在具體例中，尼拉帕尼鹽之溶解性為至少1.2 mg/mL。在具體例中，尼拉帕尼鹽之溶解性為至少1.5 mg/mL，例如至少2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5或5.0 mg/mL。在具體例中，尼拉帕尼鹽之溶解性為至少7 mg/mL，例如至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20 mg/mL。在具體例中，尼拉帕尼鹽之溶解性為至少25 mg/mL，例如至少30、35、40、45、50、60、70、80、90或100 mg/mL。在具體例中，尼拉帕尼鹽之溶解性為至少125 mg/mL，例如至少

150、175或200 mg/mL。

【0294】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽(例如本文所定義，諸如尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽)之結晶形1在具有約6.8之pH值之水性介質中具有至少1 mg/mL (例如約1.2 mg/mL)之溶解性。在具體例中，尼拉帕尼樟腦酸鹽在具有約1之pH值之水性介質中具有至少10 mg/mL (例如至少15 mg/mL、至少20 mg/mL或約21 mg/mL)之溶解性。

【0295】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽(例如本文所定義，諸如尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1)在具有約6.8 之pH值之水性介質中具有至少5 mg/mL (例如約7.8 mg/mL)之溶解性。在具體例中，尼拉帕尼杏仁酸鹽在水中具有至少10 mg/mL (例如至少20 mg/mL、至少30 mg/mL、至少40 mg/mL或約45 mg/mL)之溶解性。在具體例中，尼拉帕尼杏仁酸鹽在具有約4.5之pH值之水性介質中具有至少20 mg/mL (例如至少30 mg/mL、至少40 mg/mL、至少50 mg/mL或約54 mg/mL)之溶解性。在具體例中，尼拉帕尼杏仁酸鹽在具有約1之pH值之水性介質中具有至少50 mg/mL (例如至少75 mg/mL、至少100 mg/mL、至少125 mg/mL、至少150 mg/mL或約163 mg/mL)之溶解性。

【0296】 在具體例中，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽(例如本文所定義，諸如尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1)在具有約6.8之pH值之水性介質中具有至少1 mg/mL (例如至少1.5 mg/mL或約1.7 mg/mL)之溶解性。在具體例中，尼拉帕尼樟腦磺酸鹽在水中具有至少2.5 mg/mL (例如至少3.0 mg/mL、至少4.0

mg/mL、至少5.0 mg/mL或約5.9 mg/mL)之溶解性。在具體例中，尼拉帕尼樟腦磺酸鹽在具有約4.5之pH值之水性介質中具有至少3.0 mg/mL (例如至少4.0 mg/mL、至少5.0 mg/mL、至少6.0 mg/mL或約7.1 mg/mL)之溶解性。在具體例中，尼拉帕尼樟腦磺酸鹽在具有約1之pH值之水性介質中具有至少5.0 mg/mL (例如至少7.5 mg/mL、至少10.0 mg/mL或約11.5 mg/mL)之溶解性。

【0297】 確定如本文所定義之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽之溶解性的方法對於熟悉本技藝者顯而易見。在具體例中，確定如本文所定義之鹽的溶解性之方法為如實施例10中所闡述之方法。

醫藥組成物

【0298】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽(例如本文所述之鹽)及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0299】 在具體例中，醫藥組成物包含結晶2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽(例如本文所述之結晶2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(+)-樟腦酸鹽或結晶2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(-)-樟腦酸鹽)。在具體例中，醫藥組成物包含結晶2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽(例如本文所述之結晶2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽)。在具體例中，醫藥組成物包含結晶2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)

尼)樟腦磺酸鹽(例如本文所述之結晶2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽)。

【0300】 在具體例中，醫藥組成物包含約20-80 wt%之該尼拉帕尼鹽，諸如例如約45-70 wt%、約40-50 wt%、約45-55 wt%、約50-60 wt%、約55-65 wt%、約60-70 wt%、約65-75 wt%、約70-80 wt%或約40-60 wt%之該尼拉帕尼鹽(其中wt%係以存在於該鹽中之尼拉帕尼游離鹼之重量計，呈醫藥組成物重量之百分比形式)。

【0301】 醫藥組成物包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑可為本技藝中已知之任何此類賦形劑，包括例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro編 1985)中所述之彼等賦形劑。本發明之化合物之醫藥組成物可藉由本技藝中已知之習知手段製備，包括例如混合至少一種本發明之化合物與醫藥學上可接受之賦形劑。

【0302】 用於本文所揭示醫藥組成物之目的的例示性醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於黏合劑、崩解劑、超級崩解劑、潤滑劑、稀釋劑、填充劑、調味劑、助滑劑、吸收劑、增溶劑、螯合劑、乳化劑、增稠劑、分散劑、穩定劑、懸浮劑、吸附劑、造粒劑、防腐劑、緩衝劑、著色劑及甜味劑或其組合。在具體例中，醫藥學上可接受之賦形劑包含羥丙基甲基纖維素，例如低取代之羥丙基纖維素。在具體例中，醫藥學上可接受之賦形劑包含乳糖，例如單水合乳糖。在具體例中，醫藥學上可接受之賦形劑包含硬脂酸鎂。在一些具體例中，醫藥學上可接受之賦形劑為單水合乳糖及硬脂酸鎂。

【0303】 各種適用之填充劑或稀釋劑包括但不限於碳酸鈣

(Barcroft™、MagGran™、Millicarb™、Pharma-Carb™、Precarb™、Sturcal™、Vivapres Ca™)、無水磷酸氫鈣(Emcompress Anhydrous™、Fujicalin™)、二水合磷酸氫鈣物(Calstar™、Di-Cafos™、Emcompress™)、磷酸鈣(Tri-Cafos™、TRI-TAB™)、硫酸鈣(Destab™、Drierite™、Snow White™、Cal-Tab™、Compactrol™)、粉末狀纖維素(Arbocel™、Elcema™、Sanacet™)、矽化微晶纖維素、乙酸纖維素、可壓縮糖(Di-Pac™)、糖粉、葡聚糖結合劑(Candex™、Emdex™)、糊精(Avedex™、Caloreen™、Primogran W™)、右旋糖(Caridex™、Dextrofin™、Tab fine D-IOO™)、果糖(Fructofin™、Krystar™)、高嶺土(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™)、單水合乳糖、碳酸鎂、氧化鎂(MagGran MO™)、麥芽糊精(C*Dry MD™、Lycatab DSH™、Maldex™、Maitagran™、Maltrin™、Maltrin QD™、Paselli MD 10 PH™、Star-Dri™)、麥芽糖(Advantose 100™)、甘露糖醇(Mannogem™、Pearlitol™)、微晶纖維素(Avicel PH™、Celex™、Celphere™、Ceolus KG™、Emcocel™、Pharmacel™、Tabulose™、Vivapur™)、聚右旋糖(Litesse™)、聚二甲矽氧烷(Dow Corning Q7-2243 LVA™、Cow Corning Q7-2587™、Sentry Simethicone™)、海藻酸鈉(Keltone™、Protanal™)、氯化鈉(Alberger™)、山梨糖醇(Liponec 70-NC™、Liponic

76-NCv、Meritol™、Neosorb™、Sorbitol Instant™、Sorbogem™)、澱粉(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™)、預膠凝化澱粉、蔗糖、海藻糖及木糖醇，或其混合物。在具體例中，填充劑包含單水合乳糖。

【0304】在具體例中，組成物包含約5-90重量%之填充劑，例如填充劑以約10-80重量%、約15-70重量%、約20-60重量%或約25-50重量%之量存在。舉例而言，組成物可包含約40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%或80重量%之填充劑。在具體例中，組成物包含約25 mg至約1000 mg填充劑，例如填充劑以約50 mg至約750 mg、約100 mg至約600 mg、約150 mg至約500 mg或約200 mg至約450 mg之量存在。舉例而言，組成物可包含約250、275、300、325、350、375、400、425、450、475或500 mg填充劑。

【0305】各種適用之潤滑劑包括但不限於硬脂酸鈣(HyQual™)、丙三醇單硬脂酸酯(Imwitor™ 191及900，Kessco GMS5™、450及600，Myvaplex 600P™、Myvatex™、Rita GMS™、Stepan GMS™、Tegin™、Tegin™ 503及515、Tegin 4100™、Tegin M™、Unimate GMS™)、二十二酸甘油酯(Compritol 888 ATO™)、棕櫚基硬脂酸甘油酯(Precirol ATO 5™)、氫化蓖麻油(Castorwax MP 80™、Croduret™、Cutina HR™、Fancol™、Simulsol 1293™)、第I型氫化植物油0 (Sterotex™、Dynasan P60™、Hydrocote™、Lipovol HS-K™、Sterotex HM™)、月桂基硫酸鎂、硬脂酸鎂、中鏈三酸甘油酯(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™)、苯甲酸鈉(Antimol™)、氯化鈉、月桂基硫酸鈉(Elfan 240™、Texapon K1 2P™)、硬脂醯反丁烯二酸鈉(Pruv™)、硬脂酸(Hystrene™、industrene™、Kortacid 1895™、Pristerene™)、滑石(Altaic™、Luzenac™、Luzenac Pharma™、Magsil Osmanthus™、0 Magsil Star™、Superiore™)、硬脂酸蔗糖(Surfhope SE Pharma D-1803 F™)及硬脂酸鋅(HyQual™)，或其混合物。適合之潤滑劑的實例包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、滑石、二十二酸甘油酯、聚乙二醇、聚氧化乙烯聚合物、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、油酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、DL-白胺酸、膠態二氧化矽。在具體例中，潤滑劑包含硬脂酸鎂。

【0306】 在具體例中，組成物包含約0.1-5重量%之潤滑劑，例如潤滑劑以約0.2-2重量%、約0.3-1重量%、約0.4-0.75重量%或約0.5-0.7重量%之量存在。舉例而言，組成物可包含約0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%或0.8重量%之潤滑劑。在具體例中，組成物包含約0.01 mg至約10 mg潤滑劑，例如潤滑劑以約0.01 mg至0.05 mg、0.05 mg至0.1 mg、0.1 mg至0.2 mg、0.2 mg至0.25 mg、0.25 mg至0.5 mg、0.5 mg至0.75 mg、0.7 mg至0.95 mg、0.9 mg至1.15 mg、1.1 mg至1.35 mg、1.3 mg至1.5 mg、1.5 mg至1.75 mg、1.75至1.95 mg、1.9 mg至2.15 mg、2.1 mg至2.35 mg、2.3 mg至2.55 mg、2.5 mg至2.75 mg、2.7 mg至3.0 mg、2.9 mg至3.15 mg、3.1 mg至3.35 mg、3.3 mg至3.5 mg、3.5 mg至3.75 mg、3.7 mg至4.0 mg、4.0 mg至4.5 mg、4.5 mg至

5.0 mg、5.0 mg至5.5 mg、5.5 mg至6.0 mg、6.0 mg至6.5 mg、6.5 mg至7.0 mg、7.0 mg至7.5 mg、7.5 mg至8.0 mg、8.0 mg至8.5 mg、8.5 mg至9.0 mg、9.0 mg至9.5 mg或9.5 mg至10.0 mg之量存在。舉例而言，組成物可包含重量約0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.5 mg、0.7 mg、0.9 mg、1.1 mg、1.3 mg、1.5 mg、1.7 mg、1.9 mg、2. mg、2.3 mg、2.5 mg、2.75 mg、3.0 mg、3.1 mg、3.3 mg、3.5 mg、3.7 mg、4.0 mg、4.5 mg、5.0 mg、5.5 mg、6.0 mg、6.5 mg、7.0 mg、7.5 mg、8.0 mg、8.5 mg、9.0 mg、9.5 mg或10.0 mg潤滑劑。

【0307】各種適用之崩解劑包括但不限於海藻酸(Protacid™、Satialgine H8™)、磷酸鈣(TRI-TAB™)、羧甲基纖維素鈣(ECG 505™)、羧甲基纖維素鈉(Akucell™、Finnfix™、Nymcel Tylose CB™)、膠態二氧化矽(Aerosil™、Cab-O-Sil™、Wacker HDK™)、交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol™、Pharmacel XL™、Primellose™、Solutab™、Vivasol™)、交聯普維酮(Collison CL™、Collison CL-M™、Polyplasdne XL™)、多庫酯鈉(docusate sodium)、瓜爾豆膠(guar gum)(Meyprodor™、Meyprofm™、Meyproguar™)、低取代之羥丙基纖維素、矽酸鎂鋁(Magnabite™、Neusilin™、Pharmsorb™、Veegum™)、甲基纖維素(Methocel™、Metolose™)、微晶纖維素(Avicel PH™、Ceoius KG™、Emcoel™、Ethispheres™、Fibrocel™、Pharmacel™、Vivapur™)、普維酮(Collison™、Plasdne™)、海藻酸鈉(Kelcosol™、Ketone™、Protanal™)、羥基乙酸澱粉鈉、波拉克林鉀(Amberlite IRP88™)、矽化微晶纖維素(ProSotv™)、澱粉(Aytex P™、Fluftex W™、Melojel™、Meritena™、Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、

Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)或預膠凝化澱粉(Lycatab PGST™、Merigel™、National 78-1551™、Pharma-Gel™、Prejel™、Sepistab ST 200™、Spress B820™、Starch 1500 G™、Tablitz™、Unipure LD™)，或其混合物。在具體例中，組成物包含約0至約10重量%之崩解劑。

【0308】各種適用之助滑劑包括但不限於磷酸鈣(TRI-TAB™)、矽酸鈣、粉末狀纖維素(Sanacel™、Solka-Floe™)、膠態二氧化矽(Aerosil™、Cab-O-Sil M-5P™、Wacker HDK™)、矽酸鎂、三矽酸鎂、澱粉(Melojel™、Meritena™、Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Pure-Gel™、Pure-Set™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)及滑石(Luzenac Pharma™、Magsil Osmanthus™、Magsil Star™、Superiore™)，或其混合物。在具體例中，組成物包含約0至約15重量%之滑動劑。

【0309】醫藥學上可接受之界面活性劑包括但限於適用於醫藥劑型之非離子型與離子型界面活性劑。離子型界面活性劑可包括陰離子型、陽離子型或兩性離子型界面活性劑中之一者或多者。各種適用之界面活性劑包括但不限於月桂基硫酸鈉，聚氧乙烯脫水山梨糖醇之單油酸酯、單月桂酸酯、單棕櫚酸酯、單硬脂酸酯或另一種酯，磺琥珀酸鈉二辛酯、卵磷脂、硬脂醇、鯨蠟硬脂醇、膽固醇、聚氧乙烯蓖麻毒素油、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯、泊洛沙姆或任何其他市售共同加工界面活性劑，如SEPITRAP® 80或SEPITRAP® 4000，及其混合物。在具體例中，組成物包含約0至約5重量%之界面活性劑。

【0310】在具體例中，本發明之固體醫藥組成物包含尼拉帕尼之樟

腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽(例如本文所述之鹽)、稀釋劑及潤滑劑。在具體例中，固體醫藥組成物包含尼拉帕尼之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽(例如本文所述之結晶鹽)、單水合乳糖及硬脂酸鎂。

【0311】 在具體例中，本發明之固體醫藥組成物包含(按組成物之重量計)約20-60%之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽、約20-80%之稀釋劑及約0.1-5%之潤滑劑。在具體例中，醫藥組成物包含(按組成物之重量計)約40-60%之尼拉帕尼鹽、約40-70%之稀釋劑(例如單水合乳糖)及約0.2-2%之潤滑劑(例如硬脂酸鎂)。

【0312】 醫藥組成物可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所要釋放特徵、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢、延緩或控制釋放。醫藥組成物亦可視情況含有失透劑，且可為可選擇地以延遲方式，例如藉由使用腸道包衣僅僅或優先在胃腸道之某一部分中釋放活性成分之組成物。包埋組成物之實例包括聚合物質及蠟。適當時，活性成分亦可與一或多種在本技藝中熟知之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑呈微囊封形式(參見例如Remington's)。本發明之化合物可根據一般熟悉本技藝者熟知之方法經調配用於持續遞送。此類調配物之實例可見於美國專利3,119,742；3,492,397；3,538,214；4,060,598；及4,173,626。

合成

【0313】 本發明之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽可例如由尼拉帕尼游離鹼例如藉由在適當酸存在下漿化尼拉帕尼游離鹼來製備。

【0314】 可製備呈結晶形之本發明之尼拉帕尼鹽。可使用各種技術

獲得呈結晶形之鹽。此等技術包括例如藉由溶劑蒸發、冷卻及/或添加一或多種反溶劑(例如TBME)自溶劑系統製備。此等技術亦可包括加熱鹽，例如接近或超過其熔點，且接著冷卻。溶液結晶可聯合或不聯合接種來執行。用於製備本文所揭示之尼拉帕尼之結晶鹽的例示性溶劑包括丙酮、乙腈、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、THF及其混合物。在一些情況下，本發明之結晶鹽可藉由自諸如甲醇之有機溶劑再結晶來獲得。

【0315】 製備本發明之尼拉帕尼鹽(包括結晶鹽)之方法示於以下實例中。

【0316】 用於製備本發明之尼拉帕尼鹽及其結晶形之替代方法對於熟悉本技藝者根據其公共常識及本申請案之教示為顯而易見的。舉例而言，熟悉本技藝者將瞭解，非晶形式之本發明之尼拉帕尼鹽可藉由例如噴霧乾燥適當鹽之溶液來獲得。

醫學適應症

【0317】 本文所述之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽及醫藥組成物適用於療法中，尤其適用於治療性治療個體之PARP-1及PARP-2介導之病狀。用於治療PARP-1及PARP-2介導之病狀之方法描述於WO 2018/005818中。

【0318】 在某些具體例中，本文所述之尼拉帕尼鹽可提供與投與不同形式之尼拉帕尼(例如結晶尼拉帕尼甲苯磺酸鹽單水合物)相比改良之治療效益。在具體例中，改良之治療效益可為在不同形式之尼拉帕尼下觀測到之不合需要的副作用之發生率及/或嚴重程度之變化(例如降低)。在具體例中，不合需要的副作用為血小板減少症、貧血、嗜中性白血球減少症、白血球減少症、心悸、噁心、便秘、嘔吐、腹痛/腹脹、黏膜炎/口腔炎、

腹瀉、消化不良、口乾、疲勞/乏力、食慾降低、泌尿道感染、AST/ALT 升高、肌痛、背痛、關節痛、頭痛、眩暈、味覺障礙、失眠、焦慮、鼻咽炎、呼吸困難、咳嗽、皮疹或高血壓。在具體例中，不合需要的副作用為血液副作用(例如血小板減少症、貧血、嗜中性白血球減少症或白血球減少症)。在具體例中，不合需要的副作用為非血液副作用。在具體例中，不合需要的副作用為心臟血管作用(例如心悸)。在具體例中，不合需要的副作用為胃腸病症(例如噁心、便秘、嘔吐、腹痛/腹脹、黏膜炎/口腔炎、腹瀉、消化不良或口乾)。在具體例中，不合需要的副作用為疲勞或乏力。在具體例中，不合需要的副作用為代謝或營養病症(例如食慾降低)。在具體例中，不合需要的副作用為感染或傳染(例如泌尿道感染)。在具體例中，不合需要的副作用為AST/ALT升高。在具體例中，不合需要的副作用為肌肉骨骼或結締組織病症(例如 肌痛、背痛，關節痛)。在具體例中，不合需要副作用為神經系統病症(頭痛、眩暈或味覺障礙)。在具體例中，不合需要的副作用為精神病症(例如失眠或焦慮)。在具體例中，不合需要的副作用為呼吸道、胸部或縱隔病症(例如鼻咽炎、呼吸困難或咳嗽)。在具體例中，不合需要的副作用為皮膚或皮下組織病症(例如皮疹)。在具體例中，不合需要的副作用為血管病症(例如高血壓)。

【0319】 在具體例中，不合需要的副作用為骨髓發育不良症候群/急性骨髓白血病。在具體例中，不合需要的副作用為骨髓抑止。

【0320】 待根據本文所述方法治療之個體包括脊椎動物，諸如哺乳動物。在較佳具體例中，哺乳動物為人類患者。

【0321】 在一個態樣中，本發明提供尼拉帕尼之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽(例如本文所述之鹽)，其係用於療法中。亦提供尼拉帕尼

之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽(例如本文所述之鹽)之用途，其係用於製造藥劑。

【0322】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之癌症、中風、自體免疫性糖尿病、神經疾病、發炎疾病、代謝疾病或心血管疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量之尼拉帕尼之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽(例如本文所述之鹽)。亦提供尼拉帕尼之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽(例如本文所述之鹽)，其係用於治療癌症、中風、自體免疫性糖尿病、神經疾病、發炎疾病、代謝疾病或心血管疾病之方法中。進一步提供尼拉帕尼之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽(例如本文所述之鹽)之用途，其係用於製造用於治療癌症、中風、自體免疫性糖尿病、神經疾病、發炎疾病、代謝疾病或心血管疾病之方法中之藥劑。

【0323】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之PARP-1及/或PARP-2介導之病狀之方法，該方法向個體投與有效量之尼拉帕尼之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽(例如本文所述之鹽)。亦提供尼拉帕尼之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽(例如本文所述之鹽)，其係用於治療PARP-1及/或PARP-2介導之病狀之方法中。進一步提供尼拉帕尼之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽之用途(例如本文所述之鹽)，其係用於製造用於治療PARP-1及/或PARP-2介導之病狀之方法的藥劑。

腫瘤病狀(癌症)

【0324】 PARP抑制劑已展示出作為單藥療法針對具有現存DNA修復缺陷(諸如BRCA1及BRCA2)之腫瘤的活性及當與誘導DNA破壞之抗癌劑一起投藥時作為組合療法的活性。儘管卵巢癌之治療取得若干進展，但大多數患者最終復發且對額外治療之後續反應通常持續時間有限。具有生

殖系 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突變之女性患上高級漿液性卵巢癌 (high grade serous ovarian cancer, HGSOC) 之風險增加，且其腫瘤似乎對用 PARP 抑制劑進行之治療尤其敏感。另外，已發表科學文獻表明，不具有生殖系 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突變之患有鉑敏感 HGSOC 之患者亦可能獲得 PARP 抑制劑治療之臨床效益。因為 PARP 抑制劑阻斷 DNA 修復，所以在癌細胞具有 *BRCA* 突變之情形下，PARP 抑制引起合成致死。出於此原因，具有 *BRCA* 基因之生殖系突變之患者在用 PARP 抑制劑治療後展示出顯著臨床益處。

【0325】 在一個具體例中，待治療之病狀為癌症，尤其與 DNA 修復缺陷，諸如與 *BRCA1* 及/或 *BRCA2* 突變相關之癌症。

【0326】 在具體例中，癌症為復發性癌症。

【0327】 在具體例中，癌症為乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、上皮性卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、子宮內膜癌、前列腺癌、睪丸癌、胰臟癌、食道癌、頭頸癌、胃癌、膀胱癌、肺癌 (例如腺癌、NSCLC 及 SCLC)、骨癌 (例如骨肉瘤)、結腸癌、直腸癌、甲狀腺癌、腦及中樞神經系統癌症、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、神經內分泌癌、橫紋肌樣癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤 (例如脂肪肉瘤)、膀胱癌、肝癌 (例如肝細胞癌)、腎癌 (例如腎細胞癌)、骨髓病症 (例如 AML、CML、骨髓發育不良症候群及前髓細胞性白血病) 及淋巴病症 (例如白血病、多發性骨髓瘤、套膜細胞淋巴瘤、ALL、CLL、B 細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、毛狀細胞淋巴瘤)，可用本文所描述之化合物及方法治療。

【0328】 癌症可選自頭頸癌、乳癌 (例如轉移性乳癌)、前列腺癌 (例如轉移性前列腺癌)、睪丸癌、卵巢癌、子宮內膜癌、結腸癌、直腸癌、

肺癌(例如非小細胞肺癌)、膀胱癌、胰臟癌(例如轉移性胰臟癌)、腦及中樞神經系統癌症(例如原發性惡性腦腫瘤)、神經內分泌癌、橫紋肌樣癌、婦科癌症、腹膜癌、皮膚癌、甲狀腺癌、食道癌、子宮頸癌、胃癌、肝癌、胃癌、腎細胞癌、膽道癌、血液癌、骨癌及血癌。

【0329】在具體例中，癌症係選自結腸直腸癌、大腸結腸癌、頭頸癌、精原細胞瘤、肉瘤、肺癌、肺腺癌、膀胱癌、巴雷特腺癌(*Barret's adenocarcinoma*)、腎癌、表皮樣癌及肝癌。在具體例中，癌症係選自神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、黑色素瘤(例如轉移性黑色素瘤)、間皮瘤、骨髓瘤、角化棘皮瘤、神經母細胞瘤、組織細胞淋巴瘤及淋巴球性白血病。在具體例中，癌症為實體腫瘤(例如惡性實體腫瘤)，其可為晚期實體腫瘤。

【0330】在具體例中，癌症為婦科癌症，例如選自卵巢癌、輸卵管之癌症、腹膜癌及乳癌。在一些具體例中，婦科癌症與 **HRD** 及/或 *BRCA1/2* 突變相關。在一些具體例中，婦科癌症為鉑敏感性。在其他具體例中，婦科癌症不為鉑敏感性。在具體例中，婦科癌症先前對基於鉑之療法具有(例如部分或完全)反應，但後來對基於鉑之療法產生了耐藥性。

【0331】在具體例中癌症為卵巢癌(例如上皮卵巢癌)、輸卵管之癌症或腹膜癌(例如原發性腹膜癌)。在其他具體例中，癌症為乳癌。

【0332】在一些具體例中，本發明之方法治療患有卵巢癌之個體。在一些具體例中，本發明之方法治療患有上皮性卵巢癌之個體。在一些具體例中，本發明之方法治療患有輸卵管癌之個體。在一些具體例中，本發明之方法治療患有原發性腹膜癌之個體。在一些具體例中，本發明之方法治療患有復發性卵巢癌之個體。在一些具體例中，本發明之方法治療患有

復發性上皮性卵巢癌之個體。在一些具體例中，本發明之方法治療患有復發性輸卵管癌之個體。在一些具體例中，本發明之方法治療患有復發性原發性腹膜癌之個體。

【0333】 在一些具體例中，本發明之方法在對化學療法(諸如基於鉑之化學療法)具有完全或部分反應後治療患有復發性卵巢癌之個體。在一些具體例中，本發明之方法在對化學療法(諸如基於鉑之化學療法)具有完全或部分反應後治療患有復發性上皮性卵巢癌之個體。在一些具體例中，本發明之方法在對化學療法(諸如基於鉑之化學療法)具有完全或部分反應後治療患有復發性輸卵管癌之個體。在一些具體例中，本發明之方法在對化學療法(諸如基於鉑之化學療法)具有完全或部分反應後治療患有復發性原發性腹膜癌之個體。

【0334】 在一些具體例中，本發明之方法在對諸如基於鉑之化學療法具有完全或部分反應後治療患有復發性卵巢癌、復發性上皮性卵巢癌、復發性輸卵管癌及/或復發性原發性腹膜癌之個體，其中該等個體在不晚於其最近含鉑療程之後8週時開始治療。舉例而言，個體可在其最近含鉑療程之後約7週時開始用尼拉帕尼治療。舉例而言，個體可在其最近含鉑療程之後約6週時開始用尼拉帕尼治療。舉例而言，個體可在其最近含鉑療程之後約6週時開始用尼拉帕尼治療。舉例而言，個體可在其最近含鉑療程之後約5週時開始用尼拉帕尼治療。舉例而言，個體可在其最近含鉑療程之後約4週時開始用尼拉帕尼治療。舉例而言，個體可在其最近含鉑療程之後約3週時開始用尼拉帕尼治療。舉例而言，個體可在其最近含鉑療程之後約2週時開始用尼拉帕尼治療。舉例而言，個體可在其最近含鉑療程之後約1週時開始用尼拉帕尼治療。

【0335】 在具體例中，該方法治療展現陽性HRD狀態之個體之癌症。在一些具體例中，個體之另外特徵為不存在*BRCA1*及/或*BRCA2*之突變。陽性HRD狀態可藉由定量患者樣品中指示染色體畸變區之數目來確定。在一些具體例中，來自個體之腫瘤樣品具有陽性HRD狀態。

【0336】 在其他具體例中，該方法治療展現不存在HRD之個體，例如具有鉑敏感性復發性卵巢癌之個體的癌症。不存在HRD之特徵可為缺乏染色體畸變(可屬於以下三個重疊類別中之至少一者之染色體DNA中之可偵測變化：缺失雜合性、等位基因不平衡(例如端粒等位基因不平衡)或大規模轉變)。

【0337】 在具體例中，本文所述之方法治療與至少一種涉及DNA修復路徑之基因中之缺陷相關之癌症。存在用於DNA修復之各種路徑，包括鹼基切除修復(BER)、直接修復(DR)、雙股斷裂(DSB)修復、同源重組修復(HRR)、錯配修復(MMR)、核苷酸切除修復(NER)及非同源末端連接(NHEJ)修復；此等路徑中斷可導致癌症之發展及/或生長。參見例如Kelley等人, *Future Oncol.*, 10(7):1215-1237, 2014。

【0338】 涉及DNA修復路徑之例示性基因描述於表A中。

表A. DNA修復基因

基因名稱	基因符號
複製因子C (活化子1) 2, 40kDa	<i>RFC2</i>
中國倉鼠細胞6中之X射線修復互補缺陷修復(Ku自體抗原, 70kDa)	<i>XRCC6</i>
聚合酶(DNA引導), δ2, 調節次單元, 50kDa	<i>POLD2</i>
增殖性細胞細胞核抗原	<i>PCNA</i>
複製蛋白質A1, 70kDa	<i>RPA1</i>
複製蛋白質A2, 32kDa	<i>RPA2</i>
切除修復交叉互補嚙齒動物修復缺陷, 互補組3(著色性乾皮病B組互補)	<i>ERCC3</i>
尿嘧啶-DNA糖苷酶	<i>UNG</i>

基因名稱	基因符號
切除修復交叉互補嚙齒動物修復缺陷，互補組5(著色性乾皮病，互補組G(科凱恩氏(Cockayne)症候群))	<i>ERCC5</i>
mutL同源物1，結腸癌，非息肉性2型(大腸桿菌(<i>E. coli</i>))	<i>MLH1</i>
接合酶I，DNA，ATP依賴型	<i>LIG1</i>
mutS同源物6 (大腸桿菌)	<i>MSH6</i>
聚合酶(針對DNA)， $\delta 4$	<i>POLD4</i>
複製因子C (活化子1) 5，36.5kDa	<i>RFC5</i>
損傷特異性DNA結合蛋白2，48kDa /// LIM同源盒3	<i>DDB2</i> /// <i>LHX3</i>
聚合酶(DNA引導)， $\delta 1$ ，催化次單元，125kDa	<i>POLD1</i>
范康尼氏(Fanconi)貧血，互補組G	<i>FANCG</i>
聚合酶(DNA引導)， β	<i>POLB</i>
中國倉鼠細胞1中之X射線修復互補缺陷修復	<i>XRCC1</i>
N-甲基嘌呤-DNA糖苷酶	<i>MPG</i>
切除修復交叉互補嚙齒動物修復缺陷，互補組1 (包括重疊反義序列)	<i>ERCC1</i>
胸腺嘧啶-DNA糖苷酶	<i>TDG</i>
范康尼氏貧血，互補組A ///范康尼氏貧血，互補組A	<i>FANCA</i>
複製因子C (活化子1) 4，37kDa	<i>RFC4</i>
複製因子C (活化子1) 3，38kDa	<i>RFC3</i>
APEX核酸酶(無嘌呤核酸/無嘧啶核酸核酸內切酶) 2	<i>APEX2</i>
RAD1同源物(粟酒裂殖酵母(<i>S. pombe</i>))	<i>RAD1</i>
乳癌1，早期發作	<i>BRCA1</i>
核酸外切酶1	<i>EXO1</i>
flap結構特異性核酸內切酶1	<i>FEN1</i>
mutL同源物3 (大腸桿菌)	<i>MLH3</i>
O-6-甲基鳥嘌呤-DNA甲基轉移酶	<i>MGMT</i>
RAD51同源物(RecA同源物，大腸桿菌) (釀酒酵母(<i>S. cerevisiae</i>))	<i>RAD51</i>
中國倉鼠細胞4中之X射線修復互補缺陷修復	<i>XRCC4</i>
RecQ蛋白質樣(DNA解螺旋酶Q1樣)	<i>RECQL</i>
切除修復交叉互補嚙齒動物修復缺陷，互補組8	<i>ERCC8</i>
范康尼氏貧血，互補組C	<i>FANCC</i>
8-氧代鳥嘌呤DNA糖苷酶	<i>OGG1</i>
MRE11減數分裂重組11同源物A (釀酒酵母)	<i>MRE11A</i>
RAD52同源物(釀酒酵母)	<i>RAD52</i>
沃納(Werner)症候群	<i>WRN</i>
著色性乾皮病，互補組A	<i>XPA</i>

基因名稱	基因符號
波羅姆(Bloom)症候群	<i>BLM</i>
mutS同源物3 (大腸桿菌)	<i>MSH3</i>
聚合酶(DNA引導)，ε2 (p59次單元)	<i>POLE2</i>
RAD51同源物C (釀酒酵母)	<i>RAD51C</i>
接合酶IV，DNA，ATP依賴型	<i>LIG4</i>
切除修復交叉互補嚙齒動物修復缺陷，互補組6	<i>ERCC6</i>
接合酶III，DNA，ATP依賴型	<i>LIG3</i>
RAD17同源物(粟酒裂殖酵母)	<i>RAD17</i>
中國倉鼠細胞2中之X射線修復互補缺陷修復	<i>XRCC2</i>
mutY同源物(大腸桿菌)	<i>MUTYH</i>
複製因子C (活化子1) 1，145kDa /// 複製因子C (活化子1) 1，145kDa	<i>RFC1</i>
乳癌2，早期發作	<i>BRCA2</i>
RAD50同源物(釀酒酵母)	<i>RAD50</i>
損傷特異性DNA結合蛋白1，127kDa	<i>DDB1</i>
中國倉鼠細胞5中之X射線修復互補缺陷修復(雙股斷裂重新接合；Ku自體抗原，80kDa)	<i>XRCC5</i>
聚(ADP-核糖)聚合酶家族，成員1	<i>PARP1</i>
聚合酶(DNA引導)，ε3 (p17次單元)	<i>POLE3</i>
著色性乾皮病，互補組C	<i>XPC</i>
mutS同源物2，結腸癌，非息肉性1型(大腸桿菌)	<i>MSH2</i>
複製蛋白質A3，14kDa	<i>RPA3</i>
甲基-CpG結合結構域蛋白質4	<i>MBD4</i>
nth核酸內切酶III樣1 (大腸桿菌)	<i>NTHL1</i>
PMS2減數分裂後分離增加的2 (釀酒酵母) /// PMS2-C端樣	<i>PMS2</i> /// <i>PMS2CL</i>
尿嘧啶-DNA糖苷酶2	<i>UNG2</i>
APEX核酸酶(多功能性DNA修復酶) 1	<i>APEX1</i>
切除修復交叉互補嚙齒動物修復缺陷，互補組4	<i>ERCC4</i>
RecQ蛋白質樣5	<i>RECQL5</i>
mutS同源物5 (大腸桿菌)	<i>MSH5</i>
聚合酶(DNA引導)，δ3，輔助次單元	<i>POLD3</i>
切除修復交叉互補嚙齒動物修復缺陷，互補組2 (著色性乾皮病D)	<i>ERCC2</i>
RecQ蛋白質樣4	<i>RECQL4</i>
PMS1減數分裂後分離增加的1 (釀酒酵母)	<i>PMS1</i>
鋅指蛋白質276同源物(小鼠)	<i>ZFP276</i>

基因名稱	基因符號
聚合酶(DNA引導), ε	<i>POLE</i>
中國倉鼠細胞3中之X射線修復互補缺陷修復	<i>XRCC3</i>
Nibrin	<i>NBN</i>
單股選擇性單功能尿嘧啶DNA糖苷酶	<i>SMUG1</i>
范康尼氏貧血, 互補組F	<i>FANCF</i>
nei核酸內切酶VIII樣1 (大腸桿菌)	<i>NEIL1</i>
范康尼氏貧血, 互補組E	<i>FANCE</i>
運動失調毛細血管擴張症突變的	<i>ATM</i>
ATM及RAD3相關的	<i>ATR</i>
BRCA1相關蛋白-1 (泛素羧基端羧化酶)基因	<i>BAP1</i>
BRCA1相關環結構域1 (環型E3泛素轉移酶)基因	<i>BARD1</i>
BRCA1相互作用蛋白C末端解螺旋酶1基因	<i>BRIP1</i>
BRCA2基因之搭配物及定位器	<i>PALB2</i>
RAD51旁系同源物B	<i>RAD51B</i>
RAD51旁系同源物D	<i>RAD51D</i>
RAD54樣	<i>RAD54L</i>

【0339】 在具體例中，方法治療展現不存在*BRCA1*及*BRCA2*之生殖系突變的個體之癌症。在一些具體例中，該方法治療展現不存在*BRCA1*及*BRCA2*之生殖系突變的患有鉑敏感性腫瘤之個體之癌症。

【0340】 在一個態樣中，本發明之特徵在於治療癌症之方法，其包含：鑑別至少一種表A中所列舉之基因中之缺陷之癌症患者。

【0341】 在具體例中，非本文所述之方法治療與至少一種涉及同源重組修復(HRR)路徑之基因中之缺陷相關之癌症。在具體例中，缺陷為非BRCA缺陷。在具體例中，缺陷在中兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個、十個或更多個、十一個或更多個、十二個或更多個、十三個或更多個、十四個或更多個、十五個或更多個、十六個或更多個、十七個或更多個、十八個或更多個、十九個或更多個、二十個或更多個、

二十一個或更多個、二十二個或更多個、二十三個或更多個、二十四個或更多個、二十五個或更多個、二十六個或更多個、二十七個或更多個、二十八個或更多個、二十九個或更多個或三十個或更多個選自由以下組成之群的基因：*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*及*RAD54L*。

【0342】 在具體例中，具有歸因於表B中所列舉之十六種基因中之至少一者之HRR缺陷的癌症患者可受益於本文所描述之方法。

表B. 非*BRCA1/2* HRR路徑基因

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

【0343】 在具體例中，涉及HRR路徑之基因中之缺陷係使用預先指

定基因集合來鑑別。在具體例中，預先指定基因板包括表A或表B中所列之基因或其任何組合。在具體例中，預先指定之基因板包含：*ATM*、*ATR*、*BAP1*、*BARD1*、*BLM*、*BRIP1*、*MRE11A*、*NBN*、*PALB2*、*RAD51*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、*RAD52*、*RAD54L*及*XRCC2*及其任何組合中之至少一者；及*BRCA1*及*BRCA2*中之至少一者。在具體例中，預先指定之基因板包含：*ATM*、*ATR*、*BAP1*、*BARD1*、*BLM*、*BRIP1*、*MRE11A*、*NBN*、*PALB2*、*RAD51*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、*RAD52*、*RAD54L*及*XRCC2*中之各者；及*BRCA1*及*BRCA2*中之至少一者。在具體例中，預先指定之基因板包含*ATM*、*ATR*、*BAP1*、*BARD1*、*BLM*、*BRIP1*、*MRE11A*、*NBN*、*PALB2*、*RAD51*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、*RAD52*、*RAD54L*、*XRCC2*、*BRCA1*及*BRCA2*。

【0344】在具體例中，該方法為單藥療法治療。在其他具體例中，該方法為組合療法治療。

【0345】在具體例中，該方法為組合療法治療，其中將尼拉帕尼之樟腦酸鹽、杏仁酸鹽或樟腦磺酸鹽((例如本文所述之鹽)之投藥與誘發DNA破壞之第二療法組合。在具體例中，第二療法包含放射致敏(投與電離輻射)及/或化學致敏(投與一或多種DNA破壞劑)。DNA破壞劑可例如選自DNA甲基化劑(諸如例如達卡巴仁(dacarbazine)或替莫唑胺(temozolomide))、拓撲異構酶I抑制劑(諸如例如喜樹鹼(camptothecin)、拓撲替康(topotecan)或伊立替康(irinotecan))及細胞毒性劑(諸如例如基於鉑之藥物，如順鉑(cisplatin)或卡鉑(carboplatin))。投與尼拉帕尼鹽可在第二療法治療之前、期間及/或之後進行。此類組合治療之療法可容易由臨床醫師確定。

非腫瘤病狀

【0346】 在具體例中，本發明之方法用以治療個體之選自神經或神經退化性疾病、發炎疾病、代謝疾病及心血管疾病或病狀之病狀。此等疾病之實例藉由Curtin等人描述 (*Mol Aspects Med.* (2013) 34(6):1217-1256)。

【0347】 在一個具體例中，該方法治療罹患中風或具有罹患中風之風險的個體。在另一具體例中，該方法治療罹患創傷性腦損傷之個體。在另一具體例中，該方法治療罹患自體免疫性糖尿病或具有罹患自體免疫性糖尿病之風險的個體。

【0348】 在具體例中，神經退化性疾病為帕金森氏病(Parkinson's disease)。在具體例中，發炎疾病為哮喘或多發性硬化症。在具體例中，心血管疾病或病狀為心肌梗塞、循環性休克、多發性損傷或急性呼吸窘迫症候群。

投藥及劑量

【0349】 如本文所述之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽可調配為用於口服、經頰、非經腸(例如靜脈內、腹膜內、肌肉內或皮下)、局部、經直腸或鼻內投藥或呈適用於藉由吸入或吹入投藥之形式的醫藥組成物。此類投藥模式及製備適當醫藥組成物之方法描述於例如Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care (第1版, American Society of 15 Health-System Pharmacists 2007)中。

【0350】 在具體例中，用於尼拉帕尼之例示性給藥方案為每日一次經口獲取一或多個100 mg劑量(例如兩個劑量等效於200 mg之每日總劑量或三個劑量等效於300 mg之每日總劑量)。可鼓勵患者每日在大致相同時

間服用其劑量。就寢時間投藥可為用於控制噁心之潛在方法。

【0351】 在一些具體例中，本發明之方法用每日一次、每日兩次或每日三次，每次1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、35 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg至275 mg、300 mg、325 mg、350 mg 375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1000 mg、1050 mg、1100 mg、1150 mg、1200 mg、1250 mg、1300 mg、1350 mg、1400 mg、1450 mg、1500 mg、1550 mg、1600 mg、1650 mg、1700 mg、1750 mg、1800 mg、1850 mg、1900 mg、1950 mg或2000 mg之劑量的尼拉帕尼或其醫藥學上可接受之鹽來治療患有癌症之個體。在一些具體例中，本發明之方法用每日一次、每日兩次或每日三次，每次150 mg至175 mg、170 mg至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270至295 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg或370 mg至400 mg之劑量的尼拉帕尼或其醫藥學上可接受之鹽來治療患有癌症之個體。在一些具體例中，本發明之方法用每日一次、每日兩次或每日三次，每次5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、22.5 mg、25 mg、27.5 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg或100 mg之劑量的尼拉帕尼或其醫藥學上可接受之鹽來治療患有癌症之個體。

【0352】 在一些具體例中，本發明之方法用每日一次、每日兩次或每日三次，每次約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg

至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg、950 mg至1000 mg、1000 mg至1050 mg、1050 mg至1100 mg、1100 mg至1150 mg、1150 mg至1200 mg、1200 mg至約1250 mg、1250 mg至1300 mg、1300 mg至1350 mg、1350 mg至1400 mg、1400 mg至1450 mg、1450 mg至1500 mg、1500 mg至1550 mg、1550 mg至1600 mg、1600 mg至1650 mg、1650 mg至1700 mg、1700 mg至1750 mg、1750 mg至1800 mg、1800 mg至1850 mg、1850 mg至1900 mg、1900 mg至1950 mg或1950 mg至2000 mg之劑量的尼拉帕尼或其醫藥學上可接受之鹽來治療患有癌症之個體。在一些具體例中，本發明之方法用每日一次、每日兩次或每日三次，每次約5 mg至7.5 mg、7 mg至9.5 mg、9 mg至11.5 mg、11 mg至13.5 mg、13 mg至15.5 mg、15 mg至17.5 mg、17至19.5 mg、19 mg至21.5 mg、21 mg至23/5 mg、23 mg至25.5 mg、25 mg至27.5 mg、27 mg至30 mg、30 mg至35 mg、35 mg至40 mg、40 mg至45 mg、45 mg至50 mg、50 mg至55 mg、55 mg至60 mg、60至65 mg、65 mg至70 mg、70 mg至75 mg、75 mg至80 mg、80 mg至85 mg、85 mg至90 mg、90 mg至95 mg或95 mg至100 mg之劑量的尼拉帕尼或其醫藥學上可接受之鹽來治療

患有癌症之個體。

【0353】 在一較佳具體例中，尼拉帕尼鹽經調配用於例如以固體形式經口投藥。

【0354】 在一較佳具體例中，醫藥組成物為口服組成物，更佳固體口服劑型，諸如例如錠劑、膠囊、散劑、粒劑或藥囊。可提供呈單位劑量形式之口服組成物，其中各單位劑量中之一或多者結合在一起提供用於向個體投與之有效量。

【0355】 在用於經口投藥之固體劑型(例如膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、粒劑及其類似形式)中，將活性成分與一或多種如本文所述之醫藥學上可接受之賦形劑混合。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組成物亦可包含緩衝劑。類似類型之固體組成物亦可於軟及硬填充明膠膠囊中使用填充劑及賦形劑(諸如乳糖或乳汁糖)、以及高分子量聚乙二醇及其類似物來製備。作為醫藥組成物以膠囊形式提供之一實施例，組成物可包含一或多種組分，該等組分組合以產生用以填充膠囊之粉末摻合物。舉例而言，粉末摻合物可被填充至明膠膠囊中，諸如0號大小之明膠膠囊中。在此類情況下，術語「醫藥組成物」一般應理解為係指膠囊之內含物，亦即粉末摻合物。

【0356】 錠劑可藉由壓縮或模製，可選擇地用一或多種附屬成分來製造。壓縮錠劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑及/或分散劑來製備。模製錠劑可藉由使經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀活性成分之混合物在適合的機器中模製來製造。錠劑及諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之其他固體劑型可選擇地刻痕或製備有包

衣及外殼，諸如腸溶包衣及在本技藝中熟知之其他包衣。

【0357】在具體例中，用於向個體投與治療有效量尼拉帕尼之固體劑型包含約1 mg至約1000 mg之量的尼拉帕尼鹽(以鹽內尼拉帕尼游離鹼等效物之重量計)。在具體例中，固體劑型包含約25 mg至約750 mg尼拉帕尼鹽，例如約50 mg至約500 mg、約60 mg至約400 mg或約75 mg至約300 mg(以鹽內尼拉帕尼游離鹼等效物之重量計)。在其他具體例中，固體劑型包含約50至約300 mg尼拉帕尼鹽(以鹽內尼拉帕尼游離鹼等效物之重量計)。在具體例中，固體劑型包含約50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg或350 mg之尼拉帕尼鹽(以鹽內尼拉帕尼游離鹼等效物之重量計)。在具體例中，用於向個體投與治療有效量尼拉帕尼之固體劑型包含大於約100 mg之量的尼拉帕尼鹽(以鹽內尼拉帕尼游離鹼等效物之重量計)。在具體例中，固體劑型包含大於約120 mg、140 mg、160 mg、180 mg、200 mg、220 mg、240 mg、260 mg或280 mg尼拉帕尼鹽(以鹽內尼拉帕尼游離鹼等效物之重量計)。

【0358】在具體例中，固體劑型呈現為一個、兩個或三個單位劑量。在具體例中，固體口服劑型一日投藥一次、兩次或三次以便將治療有效量之尼拉帕尼用於如本文所述之方法中。在一較佳具體例中，固體劑型呈現為每日一次投藥之單一單位劑量，亦即其提供治療有效日劑量之尼拉帕尼(諸如例如與約300 mg尼拉帕尼游離鹼相對應之鹽的量)。在另一較佳具體例中，固體劑型呈現為一起或個別投藥之兩個單位劑量，亦即其協力提供治療有效日劑量之尼拉帕尼(諸如例如每單位劑量約150 mg)。在另一較佳具體例中，固體劑型呈現為一起或個別投藥之三個單位劑量，亦即其

協力提供治療有效日劑量之尼拉帕尼(諸如例如每單位劑量約100 mg)。

【0359】 對於經頰投藥，組成物可呈以習知方式調配之錠劑或口含錠之形式。

【0360】 在一些具體例中，醫藥組成物藉由非口服手段，諸如藉由局部塗覆、經皮塗覆、注射及其類似手段投藥。在相關具體例中，醫藥組成物藉由注射、輸注或植入(例如靜脈內、肌肉內、動脈內、皮下及其類似物)而非經腸投藥。在各情況下，醫藥組成物較佳以固體形式儲存及/或使用，以便尼利用拉帕尼鹽之特性。

【0361】 醫藥組成物可適用於製備用於非經腸投藥(包括使用習知導管插入技術或輸注)之可注射調配物。注射用調配物可與所添加的防腐劑以單位劑型，例如於安瓿或多劑量容器中呈現。組成物可採取如於油性或水性媒劑中之懸浮液或乳液之形式，且可含有調配劑，諸如熟悉本技藝者認可之懸浮、穩定及/或分散劑。或者，活性成分可呈粉末形式以便在使用之前用適合之媒劑(例如無菌無熱原質水)復原。

【0362】 醫藥組成物可適用於製備無菌可注射調配物。彼等調配物可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入呈無菌固體組成物形式之滅菌劑來滅菌，該等無菌固體組成物可在即將使用之前溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中。為製備此類組成物，將活性成分溶解或懸浮於非經腸可接受液體媒劑中。例示性媒劑及溶劑包括但不限於水、藉由添加適當量之鹽酸、氫氧化鈉或適合之緩衝劑調節至適合之pH值的水、1,3-丁二醇、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。醫藥組成物亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯。為改良溶解性，可添加溶解增強劑或增溶劑或溶劑可

含有10-60% w/w之丙二醇或其類似物。

【0363】醫藥組成物可含有一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液、或可僅在使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。此類醫藥組成物可含有抗氧化劑；緩衝劑；抑菌劑；溶質，致使調配物與既定接受者之血液等張；懸浮劑；增稠劑；防腐劑；及其類似物。

【0364】可於本發明之醫藥組成物中使用之適合之水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇(諸如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合之混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。可例如藉由使用包衣材料(諸如卵磷脂)、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。在一些具體例中，為延長活性成分之作用，需要減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶材料之液體懸浮液來實現。活性成分之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體尺寸及結晶形而定。或者，非經腸投藥之活性成分之吸收延遲藉由使化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括吸收延遲劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

【0365】控制釋放型非經腸組成物可呈以下形式：水性懸浮液、微球體、微膠囊、磁性微球體、油溶液、油懸浮液、乳液，或可將活性成分併入生物相容性載劑、脂質體、奈米粒子、植入物或輸注構件中。用於製備微球體及/或微膠囊之材料包括但不限於生物可降解/生物可侵蝕聚合物，諸如聚多糖、聚-(氰基丙烯酸異丁酯)、聚(2-羥乙基-L-麩醯胺酸)及聚(乳酸)。調配控制釋放型非經腸調配物時可使用的生物相容性載劑包括

碳水化合物(諸如聚葡萄糖)、蛋白質(諸如白蛋白、脂蛋白或抗體)。用於植入物之材料可為非生物可降解的，例如聚二甲基矽氧烷，或為生物可降解的，諸如例如聚(己內酯)、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)或聚(原酸酯)。

【0366】對於局部投藥，尼拉帕尼鹽可調配成軟膏或乳膏。尼拉帕尼鹽亦可以經直腸組成物形式調配，諸如栓劑或保留灌腸劑，例如含有習知栓劑基質，諸如可可脂或其他甘油酯。

【0367】對於鼻內投藥或藉由吸入投藥，尼拉帕尼鹽宜在使用例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合之氣體的適合之推進劑之情況下，以來自患者擠壓或泵吸之泵噴霧容器之溶液或懸浮液形式或以來自加壓容器或噴霧器之氣霧劑噴霧呈現形式傳送。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供遞送計量之量的閥來確定。加壓容器或噴霧器可含有溶液或懸浮液。用於吸入器或吹入器之膠囊及藥筒(例如由明膠製造)可經調配含有尼拉帕尼鹽及適合之粉劑基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

【0368】在其他態樣中，本發明提供一種如本文所述之劑型或醫藥組成物，其用於療法中，例如用於如本文所定義之方法中。

【0369】在其他態樣中，本發明提供一種製品(例如套組)，包含於具有書面使用說明書之密封容器中之多個單位劑量之如本文所述之醫藥組成物。在具體例中，該製品進一步包含感應密封件、乾燥劑或其組合。

組合療法

【0370】本文所述之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽之結晶形可適用作單一療法或與投與一或多種額外治療劑或治療線之組合療法。

【0371】 舉例而言，本文所述之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽之結晶形可與手術、放射線療法、化學療法、免疫療法、抗血管生成劑或消炎劑組合投藥。

【0372】 在2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽之結晶形與一或多種不同治療劑(例如本文所述之)組合投藥之情況下，投與尼拉帕尼鹽之結晶形可與投與一或多種不同治療劑順序進行。舉例而言，投與尼拉帕尼鹽之結晶形在投與一或多種不同治療劑之前進行。在具體例中，投與尼拉帕尼錠劑組成物在投與一或多種不同治療劑之後進行。在其他具體例中，投與尼拉帕尼鹽之結晶形與投與一或多種不同治療劑同時進行。

【0373】 在具體例中，本文所述之尼拉帕尼鹽之結晶形與一或多種免疫檢查點抑制劑組合投藥。在具體例中，檢查點抑制劑為能夠抑制以下中之任一者的藥劑：PD-1 (例如，經由抗PD-1、抗PD-L1或抗PD-L2療法抑制)、CTLA-4、TIM-3、TIGIT、LAG (例如LAG-3)、CEACAM (例如CEACAM-1、-3及/或-5)、VISTA、BTLA、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GALS、腺苷、TGFR (例如TGFR β)、B7-H1、B7-H4 (VTCN1)、OX-40、CD137、CD40、IDO或CSF-1R。在具體例中，檢查點抑制劑為小分子、核酸、多肽(例如抗體)、碳水化合物、脂質、金屬或毒素。在具體例中，檢查點抑制劑為抗體、抗體結合物或其抗原結合片段。

【0374】 在具體例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1抑制劑。在具體例中，PD-1抑制劑為小分子、核酸、多肽(例如抗體、抗體結合物或其抗原

結合片段)、碳水化合物、脂質、金屬或毒素。在具體例中，PD-1抑制劑為PD-1結合劑(例如抗體、抗體結合物或其抗原結合片段)。在具體例中，PD-1結合劑為抗體、抗體結合物或其抗原結合片段。在具體例中，PD-1結合劑為TSR-042、納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、艾維路單抗(avelumab)、PDR-001、緹勒珠單抗(tislelizumab)(BGB-A317)、測米匹單抗(cemiplimab)(REGN2810)、LY-3300054、JNJ-63723283、MGA012、BI-754091、IBI-308、坎立珠單抗(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、傑諾珠單抗(genolimzumab)(CBT-501)、FAZ-053、CK-301、AK 104或GLS-010。在具體例中，PD-1抑制劑為PD-L1或PD-L2結合劑，諸如德瓦魯單抗、阿特珠單抗、艾維路單抗、BGB-A333、SHR-1316、FAZ-053、CK-301或PD-L1米拉分子(millamolecule)，或其衍生物。在具體例中，抗PD-1藥劑為派立珠單抗。在具體例中，抗PD-1藥劑為納武單抗。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑如國際專利申請公開案第WO2014/179664號、第WO 2018/085468號或第WO 2018/129559號中所揭示。在其他具體例中，PD-1抗體藥劑根據國際專利申請公開案第WO2014/179664號、第WO 2018/085468號或第WO 2018/129559號中所揭示之方法進行投藥。在具體例中，抗PD-1藥劑為TSR-042。

【0375】 在具體例中，免疫檢查點抑制劑為TIM-3抑制劑。在具體例中，TIM-3抑制劑為小分子、核酸、多肽(例如抗體、抗體結合物或其

抗原結合片段)、碳水化合物、脂質、金屬或毒素。在具體例中，TIM-3抑制劑為TIM-3結合劑(例如抗體、抗體結合物或其抗原結合片段)。在具體例中，TIM-3結合劑為抗體、抗體結合物或其抗原結合片段。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑為MBG453、LY3321367、Sym023、TSR-022或其衍生物。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑如國際專利申請公開案第WO2016/161270號、第WO 2018/085469號或第WO 2018/129553號中所揭示。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑如國際專利申請公開案第WO2016/161270號、第WO 2018/085469號或第WO 2018/129553號中所揭示進行投藥。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑為TSR-022。

【0376】在具體例中，免疫檢查點抑制劑為LAG-3抑制劑。在具體例中，抗LAG-3藥劑為抗體、抗體結合物或其抗原結合片段。在具體例中，抗LAG-3藥劑為小分子、核酸、多肽(例如抗體)、碳水化合物、脂質、金屬或毒素。在具體例中，抗LAG-3藥劑為小分子。在具體例中，抗LAG-3藥劑為LAG-3結合劑。在具體例中，抗LAG-3藥劑為抗體、抗體結合物或其抗原結合片段。在具體例中，抗LAG-3藥劑為IMP321、瑞拉單抗(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雙特異性親和體(affamer)、iOnctura抗LAG-3抗體、Arcus抗LAG-3抗體或Sym022或TSR-033。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑如國際專利申請公開案WO2016/126858或國際專利申請案第PCT/US18/30027號中所揭示。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑如國際專利申請公開案WO2016/126858或

國際專利申請案第PCT/US18/30027號中所揭示進行投藥。在具體例中，LAG-3抗體藥劑為TSR-033。

【0377】在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與PD-1抑制劑(例如TSR-042、派立珠單抗或納武單抗)組合投藥。在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與TIM-3抑制劑(例如TSR-022)組合投藥。在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與LAG-3抑制劑(例如TSR-033)組合投藥。在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與PD-1抑制劑(例如TSR-042、派立珠單抗或納武單抗)及TIM-3抑制劑(例如TSR-022)組合投藥。在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與PD-1抑制劑(例如TSR-042、派立珠單抗或納武單抗)及LAG-3抑制劑(例如TSR-033)組合投藥。在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與TIM-3抑制劑(例如TSR-022)及LAG-3抑制劑(例如TSR-033)組合投藥。在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與PD-1抑制劑(例如TSR-042、派立珠單抗或納武單抗)、TIM-3抑制劑(例如TSR-022)及LAG-3抑制劑(例如TSR-033)組合投藥。

【0378】在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與一或多種化學療法藥劑組合投藥。

【0379】在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與基於鉑之化學療法藥劑(例如順鉑、卡鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、四硝酸三鉑、菲鉑(phenanthriplatin)、吡鉑(picoplatin)及賽特鉑(satraplatin)中之一者或多者)組合投藥。

【0380】在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與化學療法藥劑組合投藥，該化學療法藥劑為胺魯米特(aminoglutethimide)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、天冬醯胺酶、bcg、比卡魯胺

(bicalutamide)、博萊黴素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、喜樹鹼(camptothecin)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯屈膦酸鹽(clodronate)、秋水仙鹼(colchicine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴仁(dacarbazine)、放線菌素 d (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、雙烯雌酚(dienestrol)、二乙基己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多西他賽(docetaxel)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、雌二醇(estradiol)、雌氮芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟達拉濱(fludarabine)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟甲甾酮(flouxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他濱(gemcitabine)、金雀異黃酮(genistein)、戈舍瑞林(goserelin)、羥基脲、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、干擾素(interferon)、伊立替康(irinotecan)、伊洛替康(irinotecan)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙瑞林(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法侖(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、尼魯米特(nilutamide)、諾考達唑(nocodazole)、奧曲肽(octreotide)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、噴司他丁(pentostatin)、普卡

黴素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔單抗(rituximab)、鏈脲黴素(streptozocin)、蘇拉明(suramin)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睪固酮(testosterone)、硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、二氯化二茂鈦、拓朴替康(topotecan)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine)。

【0381】在具體例中，尼拉帕尼錠劑組成物與第二藥劑組合投藥，該第二藥劑為調節T細胞(regulatory T cell, Treg)抑制劑、巨噬細胞抑制劑、抗原特異性免疫反應增強劑、抗原特異性免疫反應增強劑、抗血管生成劑、化學療法藥劑或其組合。在具體例中，第二藥劑為國際申請案第PCT/US18/33437號中所描述之任何第二藥劑，該申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0382】在具體例中，巨噬細胞抑制劑係選自由以下組成之群：巨噬細胞募集抑制劑(例如抗CCL2/CCR2藥劑、抗IL6藥劑、抗M-CSFR藥劑及其組合)、M2巨噬細胞抗存活劑、M1巨噬細胞增強劑、M2向M1極化劑、巨噬細胞活性抑制劑以及其組合。在具體例中，巨噬細胞募集抑制劑係選自由以下組成之群：曲貝替定(trabectedin)、RS102895、PF-04136309、CNT0888、MLN1202、司妥昔單抗(siltuximab)、JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4 (LY3022855)、艾瑪圖單抗(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

以及其組合。在具體例中，M2巨噬細胞抗存活劑係選自由以下組成之群：MMP抑制劑、氯屈膦酸鹽、唑來膦酸(zoledronic acid)、二氯亞甲基雙膦酸鹽、曲貝替定、達沙替尼(dasatinib)、視黃酸、滅毒細菌(例如弗氏志賀氏菌(*Shigella flexneri*)、鼠傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhimurium*)、單核球增多性李斯特菌(*Listeria monocytogens*)、鸚鵡披衣菌(*Chlamydia psittaci*)、嗜肺性軍團桿菌(*Legionella pneumophila*))以及其組合。在具體例中，M1巨噬細胞增強劑或M2向M1極化劑係選自由以下組成之群：抗CD40劑、抗IL-10R劑、CD47拮抗劑(例如Hu5F9-G4、CC-90002及CD47-Fc融合蛋白TTI-621)、PolyI:C、LPS、單磷醯基A、咪喹莫特(imiquimod)、R-848、CpG-ODN、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、GM-CSF、IL-12、IL-2、IL-15、T α 1、依魯替尼(ibrutinib)、EF-022以及其組合。在具體例中，巨噬細胞活性抑制劑係選自由以下組成之群：STAT3抑制劑、STAT6抑制劑或抗腫瘤藥劑(例如巨噬細胞活性抑制劑為WP1066、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、STA-21、IS3 295、S3I-M2001、AS1517499、來氟米特(leflunomide)、TMC-264、富含組胺酸之醣蛋白(histidine-rich glycoprotein, HRG)、銅螯合物(CuNG)、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(MDXAA)、瓦迪美占(vadimezan, ASA404)、順鉑、水飛薊賓(silibinin)、質子泵抑制劑泮托拉唑(pantoprazole, PPZ)或CNI-1493，或其組合)。在具體例中，巨噬細胞抑制劑為抗IL-1 α 藥劑(例如xilonix)。

【0383】 在具體例中，調節T細胞(Treg)抑制劑係選自由以下組成之群：Treg消融劑、Treg遷移抑制劑、Treg功能抑制劑以及其組合。在具體例中，Treg消融劑係選自由以下組成之群：環磷醯胺、太平洋紫杉醇、伊

馬替尼、舒尼替尼、索拉非尼、達沙替尼、替莫唑胺、達利珠單抗(daclizumab)、地尼白介素迪夫托斯(denileukin diftitox)以及其組合。在具體例中，Treg遷移抑制劑係選自由以下組成之群：AMD3100、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、大麻黃鞣寧(casuarinin)、褐藻糖膠(fucoidan)以及其組合。在具體例中，Treg功能抑制劑係選自由以下組成之群：抗CTLA4藥劑(例如伊匹單抗(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab))、抗OX40藥劑、抗GITR藥劑、腺苷受體拮抗劑(例如咖啡鹼、茶鹼、可可豆鹼及8-苯基黃嘌呤)、P60以及其組合。

【0384】在具體例中，抗原特異性免疫反應增強劑係選自由以下組成之群：抗PD-1藥劑、抗PD-L1藥劑、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(glucocorticoid-induced TNFR-related protein, GITR)刺激劑、抗CTLA4藥劑、抗TIM-3藥劑、抗LAG-3藥劑、抗IDO藥劑、增強腫瘤抗原呈現之藥劑(例如個人化癌症疫苗、自體抗原呈現細胞、自體樹突狀細胞、人工抗原呈現細胞)、趨化激素信號傳導劑、抗VEGF藥劑、細胞介素信號刺激劑以及其組合。

【0385】在具體例中，GITR刺激劑係選自由以下組成之群：DTA-1、mGITRL、pGITRL以及其組合。在具體例中，抗CTLA4藥劑係選自由以下組成之群：伊匹單抗、曲美單抗以及其組合。在具體例中，趨化激素信號傳導劑係選自由以下組成之群：CXCL16、CXCR6趨化激素受體(CD186)促效劑以及其組合。在具體例中，抗VEGF藥劑係選自由以下組成之群：貝伐單抗(bevacizumab)、帕佐泮尼(pazopanib)、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼(axitinib)、普納替尼(ponatinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、雷莫蘆

單抗(ramucirumab)、樂伐替尼(lenvatinib)、阿柏西普(ziv-aflibercept)以及其組合。在具體例中，細胞介素信號刺激劑為介白素或干擾素。在具體例中，介白素係選自由以下組成之群：IL-2、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18以及其組合。在具體例中，干擾素為IFN α 。

【0386】在具體例中，抗原特異性免疫反應增強劑係選自由以下組成之群：類黃酮(例如類黃酮醣苷)、利多卡因(lidocaine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、磺胺甲基異噁唑、苯妥英(phenytoin)、卡馬西平(carbamazepine)、磺胺甲基異噁唑、苯妥英(phenytoin)、安樂普利諾(allopurinol)、撲熱息痛(paracetamol)、甲哌卡因(mepivacaine)、對苯二胺、環丙沙星(ciprofloxacin)及莫西沙星(moxifloxacin)。

【0387】在具體例中，抗血管生成劑為TNP-470、血小板因子4、凝血栓蛋白-1、金屬蛋白酶之組織抑制劑(TIMPI及TIMP2)、促乳素(prolactin)、血管生長抑素(angiostatin)、內皮生長抑素(endostatin)、bFGF可溶性受體、轉型生長因子 β 、干擾素 α 、可溶性KDR及FLT-1受體、胎盤增殖蛋白相關蛋白質以及其組合。在具體例中，抗血管生成劑減少促血管生成因子之產生，抑制促血管生成因子與促血管生成受體之間的相互作用，抑制促血管生成因子之功能，抑制促血管生成因子受體之功能，藉由破壞血管來減少血流，抑制血管芽生(vessel sprouting)或其任何組合。在具體例中，抗血管生成劑為小有機分子或無機分子；糖精；寡醣；多醣；碳水化合物；肽；蛋白質；肽類似物；肽衍生物；脂質；抗體；抗體片段，肽模擬物；核酸；核酸類似物；核酸衍生物；由生物材料製成之提取物；天然存在或合成之組成物；金屬；毒素；或其任何組合。在具體例中，抗血管生成劑係選自由以下組成之群：貝伐單抗、伊曲康唑

(itraconazole)、羧胺三唑(carboxyamidotriazole)、TNP-470、煙黴素(fumagillin)、CM101、IL-12、血小板因子-4、蘇拉明(suramin)、SU5416、凝血栓蛋白(thrombospondin)、血管生成抑制性類固醇、肝素(heparin)、軟骨源性血管生成抑制因子、基質金屬蛋白酶抑制劑、血管生長抑素、內皮生長抑素、2-甲氧雌二醇、替康蘭(tecogalan)、四硫鉬酸鹽、凝血栓蛋白、沙立度胺(thalidomide)、促乳素(prolactin)、 $\alpha V\beta 3$ 抑制劑、來那度胺(lenalidomide)、利諾胺(linomide)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、他喹莫德(tasquinimod)、蘭比珠單抗(ranibizumab)、索拉非尼、舒尼替尼、帕佐泮尼、依維莫司(everolimus)、金屬蛋白酶組織抑制劑(TIMPI及TIMP2)、bFGF可溶性受體、轉型生長因子 β 、干擾素 α 、可溶性KDR及FLT-1受體、胎盤增殖蛋白相關蛋白質、帕佐泮尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、普納替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、凡德他尼、樂伐替尼、司馬沙尼(semaxanib)、SU6668、凡塔藍尼(vatalanib)、替沃紫尼(tivozanib)、西地尼布(cediranib)、魚精蛋白(protamine)、肝素、類固醇、抗壞血酸醚、硫酸化多醣DS 4152、煙黴素、AGM 12470、新伐司他(neovastat)、RO4929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、薑黃素、3,3'-二吲哚甲烷(diindolylmethane, DIM)、白藜蘆醇(resveratrol)、3,5-雙(2,4-二氟苯亞甲基)-4-哌啶酮(DiFiD)及表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、和厚樸酚(honokiol)、OMP-21M18、納維希單抗(navicixizumab) (OMP-305B83)、Flt₂₋₁₁、CBO-P11、Je-11、V1以及其任何組合。

【0388】 在一些具體例中，抗血管生成劑抑制DLL4/Notch信號傳導路徑。

【0389】 在一些具體例中，抑制DLL4/Notch信號傳導路徑血管生成抑制劑為 γ -分泌酵素抑制劑(gamma-secretase inhibitor, GSI)、siRNA或針對Notch受體或配位體之單株抗體。在一些具體例中，抗血管生成劑係選自由以下組成之群：RO4929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、薑黃素、3,3'-二吡啶甲烷(DIM)、白藜蘆醇、3,5-雙(2,4-二氟苯亞甲基)-4-哌啶酮(DiFiD)及表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、和厚樸酚以及其任何組合。

【0390】 在一些具體例中，抗血管生成劑抑制血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/血管內皮生長因子受體(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)路徑。在一些具體例中，抗血管生成劑係選自由以下組成之群：Akt抑制劑、鈣調神經磷酸酶自體免疫抑制性肽、ET-18-OCH₃、Go 6983、NG-硝基-L-精胺酸甲酯、p21-活化之激酶抑制劑、cPLA2 α 抑制劑、PI-103、PP2、SB 203580、U0126、VEGFR酪氨酸激酶抑制劑V、VEGFR2激酶抑制劑VI、VEGFR2激酶抑制劑III、ZM 336372以及其任何組合。

【0391】 在一些具體例中，抗血管生成劑抑制VEGF家族蛋白質及/或VEGFR家族蛋白質。在一些具體例中，VEGF家族蛋白質包含VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、胎盤生長因子(placental growth factor, PlGF)、VEGF-E (Orf-VEGF)、黃綠龜殼花(Trimeresurus flavoviridis) svVEGF或其任何組合。在一些具體例中，抗血管生成劑為貝伐單抗、蘭比珠單抗、OPT-302、阿柏西普或其任何組合。在一些具體例中，抗血管生成劑為Flt2-11、CBO-P11、Je-11、V1或其任何組合。在一些具體例中，抗血管生成劑為帕佐泮尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替

尼、普納替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、凡德他尼、樂伐替尼、司馬沙尼、SU6668、凡塔藍尼、替沃紫尼、西地尼布或其任何組合。

【0392】 本文一般已描述，提供以下非限制性實施例以進一步說明本發明。

本發明之例示性態樣及具體例

【0393】 本發明之例示性態樣及具體例在本文中加以描述且包括項目1至125。

項目1. 一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)鹽，其選自尼拉帕尼樟腦酸鹽、尼拉帕尼杏仁酸鹽及尼拉帕尼樟腦磺酸鹽。

項目2. 一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦酸鹽。

項目3. 一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽。

項目4. 一種結晶2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽。

項目5. 一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1。

項目6. 如項目5之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個16.2、17.5、20.0、13.4及/或 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之XRPD峰的X射線粉末繞射(XRPD)圖。

項目7. 如項目5或項目6之結晶形1之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽，其具有包含至少兩個16.2、17.5、20.0、13.4及/或 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處

之峰的XRPD圖。

項目8. 如項目5至7中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少三個16.2、17.5、20.0、13.4及/或 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目9. 如項目5至8中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少四個16.2、17.5、20.0、13.4及/或 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目10. 如項目5至9中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含16.2、17.5、20.0、13.4及 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目11. 如項目5至10中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個20.4、21.6、24.0、11.7及/或 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之XRPD峰的XRPD圖。

項目12. 如項目5至11中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含兩個或更多個20.4、21.6、24.0、11.7及/或 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目13. 如項目5至12中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含三個或更多個20.4、21.6、24.0、11.7及/或 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目14. 如項目5至13中任一項之結晶形1之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽，其具有包含四個或更多個20.4、21.6、24.0、11.7及/或 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目15. 如項目5至14中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結

晶形1，其具有包含20.4、21.6、24.0、11.7及 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目16. 如項目5至15中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含16.2、17.5、20.0、13.4、15.2、20.4、21.6、24.0、11.7及 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目17. 如項目5至16中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少一個14.8、18.0、22.8及/或 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目18. 如項目5至17中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少兩個14.8、18.0、22.8及/或 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目19. 如項目5至18中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少三個14.8、18.0、22.8及/或 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目20. 如項目5至19中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含14.8、18.0、22.8及 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目21. 如項目5至20中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個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及/或 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目22. 如項目5至21中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含具有根據下表之2 θ 值($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)及亦可選擇之相對強

度之峰的XRPD圖：

位置[°2θ]	相對 強度[%]
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

項目23. 如項目5至22中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖3中所示之XRPD圖。

項目24. 如項目5至23中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為約260℃至約270℃之熔點。

項目25. 如項目5至24中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為約264℃之熔點。

項目26. 如項目5至25中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為其中熔融起始點(吸熱峰)為約264℃及/或其中最小峰為約268℃之DSC熱分析圖。

項目27. 如項目5至26中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結

晶形1，其特徵為實質上如圖5中所示之DSC熱分析圖。

項目28. 如項目5至27中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為包含約3359 cm⁻¹、約1693 cm⁻¹及約1649 cm⁻¹之峰的紅外光譜。

項目29. 如項目5至28中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖2中所示之紅外光譜。

項目30. 如項目5至29中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為在約25°C下吸附不超過約0.3重量%之水達至約90%相對濕度。

項目31. 如項目5至30中任一項之尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖6中所示之GVS熱分析圖。

項目32. 一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽。

項目33. 一種結晶2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽。

項目34. 一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1。

項目35. 如項目34之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個20.3、17.4、16.2、15.1及/或20.2 ± 0.2° 2θ處之峰的XRPD圖。

項目36. 如項目34或項目35之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少兩個20.3、17.4、16.2、15.1及/或20.2 ± 0.2° 2θ處之峰的XRPD圖。

項目37. 如項目34至36中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少三個20.3、17.4、16.2、15.1及/或 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目38. 如項目34至37中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少四個20.3、17.4、16.2、15.1及/或 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目39. 如項目34至38中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含20.3、17.4、16.2、15.1及 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目40. 如項目34至39中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個24.4、19.9、11.6、22.3及/或 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目41. 如項目34至40中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少兩個24.4、19.9、11.6、22.3及/或 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目42. 如項目34至41中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少三個24.4、19.9、11.6、22.3及/或 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目43. 如項目34至42中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少四個24.4、19.9、11.6、22.3及/或 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目44. 如項目34至43中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含24.4、19.9、11.6、22.3及/或 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰

的XRPD圖。

項目45. 如項目34至44中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含20.3、17.4、16.2、15.1、20.2、24.4、19.9、11.6、22.3及 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目46. 如項目34至45中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含 $16.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目47. 如項目34至46中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目48. 如項目34至47中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含16.0及 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目49. 如項目34至48中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含至少一個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及/或 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目50. 如項目34至49中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其具有包含具有根據下表之2 θ 值($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)及亦可選擇之相對強度之峰的XRPD圖：

位置[°2 θ]	相對 強度[%]
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

位置[°2θ]	相對 強度[%]
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

項目51. 如項目34至50中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖9中所示之XRPD圖。

項目52. 如項目34至51中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為約220°C至約230°C之熔點。

項目53. 如項目34至52中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為約226°C之熔點。

項目54. 如項目34至53中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為其中熔融起始點(吸熱峰)為約226°C及/或其中最小峰為約230°C之DSC熱分析圖。

項目55. 如項目34至54中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖11中所示之DSC熱分析圖。

項目56. 如項目34至55中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為包含約 3367 cm⁻¹、約 1693 cm⁻¹ 及約 1648 cm⁻¹之峰的紅外光譜。

項目57. 如項目34至56中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖8中所示之紅外光譜。

項目58. 如項目34至57中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為在約25°C下吸附少於約1重量%之水達至約90%相對濕

度。

項目59. 如項目34至58中任一項之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖12中所示之GVS熱分析圖。

項目60. 一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)杏仁酸鹽。

項目61. 一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽。

項目62. 一種結晶2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽。

項目63. 一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1。

項目64. 如項目63之尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個18.5、16.4、17.4、8.6及/或 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目65. 如項目63或項目64之尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含至少兩個18.5、16.4、17.4、8.6及/或 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目66. 如項目63至65中任一項之尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含至少三個18.5、16.4、17.4、8.6及/或 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目67. 如項目63至66中任一項之尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含至少四個18.5、16.4、17.4、8.6及/或 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目68. 如項目63至67中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含18.5、16.4、17.4、8.6及 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目69. 如項目63至68中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個8.7、18.4、25.1、27.6及/或 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目70. 如項目63至69中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含兩個或更多個8.7、18.4、25.1、27.6及/或 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目71. 如項目63至70中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含三個或更多個8.7、18.4、25.1、27.6及/或 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目72. 如項目63至71中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含四個或更多個8.7、18.4、25.1、27.6及/或 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目73. 如項目63至72中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含8.7、18.4、25.1、27.6及 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目74. 如項目63至73中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含18.5、16.4、17.4、8.6、17.6、8.7、18.4、25.1、27.6及 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目75. 如項目63至74中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個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及/或 $16.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰的XRPD圖。

項目76. 如項目63至75中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其具有包含具有根據下表之 2θ 值($\pm 0.2^\circ 2\theta$)及亦可選擇之相對強度之峰的XRPD圖：

位置[°2θ]	相對 強度[%]
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

項目77. 如項目63至76中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖15中所示之XRPD圖。

項目78. 如項目63至77中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其特徵為約190°C至約200°C之熔點。

項目79. 如項目63至78中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其特徵為約197°C之熔點。

項目80. 如項目63至79中任一項之尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶

形1，其特徵為其中熔融起始點(吸熱峰)為約197°C及/或其中最小峰為約201°C之DSC熱分析圖。

項目81. 如項目63至80中任一項之尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖18中所示之DSC熱分析圖。

項目82. 如項目63至81中任一項之尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其特徵為包含約3443 cm^{-1} 、約3340 cm^{-1} 、約1671 cm^{-1} 及約1638 cm^{-1} 之峰的紅外光譜。

項目83. 如項目63至82中任一項之尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖14中所示之紅外光譜。

項目84. 如項目63至83中任一項之尼拉帕尼(*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖19中所示之DVS熱分析圖。

項目85. 一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)樟腦磺酸鹽。

項目86. 一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽。

項目87. 一種結晶2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽。

項目88. 一種2-{4-[(3*S*)-哌啶-3-基]苯基}-2*H*-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1。

項目89. 如項目88之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個16.0、13.5、17.6、24.3及/或 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目90. 如項目88或項目89之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形

1，其具有包含至少兩個16.0、13.5、17.6、24.3及/或 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目91. 如項目88至90中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含至少三個16.0、13.5、17.6、24.3及/或 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目92. 如項目88至91中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含至少四個16.0、13.5、17.6、24.3及/或 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目93. 如項目88至92中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含16.0、13.5、17.6、24.3及/或 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目94. 如項目88至93中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個11.1、16.4、23.7、16.7及/或 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目95. 如項目88至94中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含兩個或更多個11.1、16.4、23.7、16.7及/或 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之XRPD峰的XRPD圖。

項目96. 如項目88至95中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含三個或更多個11.1、16.4、23.7、16.7及/或 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目97. 如項目88至96中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含四個或更多個11.1、16.4、23.7、16.7及/或 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目98. 如項目88至97中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含11.1、16.4、23.7、16.7及 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目99. 如項目88至98中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含16.0、13.5、17.6、24.3、24.6、11.1、16.4、23.7、16.7及 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目100. 如項目88至99中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含一或多個6.7、16.4、23.7及/或 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之XRPD峰的XRPD圖。

項目101. 如項目88至100中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含至少兩個6.7、16.4、23.7及/或 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目102. 如項目88至101中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含至少三個6.7、16.4、23.7及/或 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目103. 如項目88至102中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含6.7、16.4、23.7及 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目104. 如項目88至103中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其具有包含至少一個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及/或 $7.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之峰的XRPD圖。

項目105. 如項目88至104中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之

結晶形1，其具有包含具有根據下表之2θ值(± 0.2° 2θ)及亦可選擇之相對強度之峰的XRPD圖：

位置[°2θ]	相對 強度[%]
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

項目106. 如項目88至105中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖22中所示之XRPD圖。

項目107. 如項目88至106中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其特徵為約235°C至約245°C之熔點。

項目108. 如項目88至107中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其特徵為約239°C之熔點。

項目109. 如項目88至108中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其特徵為其中熔融起始點(吸熱峰)為約235°C及/或其中最小峰為約246°C之DSC熱分析圖。

項目110. 如項目88至109中任一項之尼拉帕尼(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽之

結晶形1，其特徵為實質上如圖24中所示之DSC熱分析圖。

項目111. 如項目88至110中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其特徵為包含約 3467 cm^{-1} 、約 3306 cm^{-1} 、約 1724 cm^{-1} 、約 1660 cm^{-1} 及約 1611 cm^{-1} 之峰的紅外光譜。

項目112. 如項目88至112中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖21中所示之紅外光譜。

項目113. 如項目88至112中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其特徵為在約25°C下吸附少於約2重量%之水達至約90%相對濕度。

項目114. 如項目88至113中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其特徵為在約25°C下吸附約1.3重量%之水達至約90%相對濕度。

項目115. 如條如項目88至114中任一項之尼拉帕尼(1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形1，其特徵為實質上如圖25中所示之GVS熱分析圖。

項目116. 一種醫藥組成物，其包含如項目1至115中任一項之尼拉帕尼樟腦酸鹽、尼拉帕尼杏仁酸鹽或尼拉帕尼樟腦磺酸鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

項目117. 如項目1至115中任一項之尼拉帕尼樟腦酸鹽、尼拉帕尼杏仁酸鹽或尼拉帕尼樟腦磺酸鹽或如項目116之醫藥組成物，其係用於療法中。

項目118. 一種如項目1至115中任一項之尼拉帕尼樟腦酸鹽、尼拉帕尼杏仁酸鹽或尼拉帕尼樟腦磺酸鹽或如項目116之醫藥組成物之用途，其係用於製造藥劑。

項目119. 一種治療個體之癌症、中風、自體免疫性糖尿病、神經疾病、發炎疾病、代謝疾病或心血管疾病之方法，該方法包含向該個體投與有效量之如項目1至115中任一項之尼拉帕尼樟腦酸鹽、尼拉帕尼杏仁酸鹽或尼拉帕尼樟腦磺酸鹽或如項目116之醫藥組成物。

項目120. 如項目119之方法，其中該方法為治療癌症之方法。

項目121. 如項目120之方法，其中該癌症與*BRCA1*及/或*BRCA2*突變相關。

項目122. 如項目120或121之方法，其中該癌症與*ATM*、*ATR*、*BAP1*、*BARD1*、*BLM*、*BRIP1*、*MRE11A*、*NBN*、*PALB2*、*RAD51*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、*RAD52*、*RAD54L*或*XRCC2*之突變或其任何組合相關。

項目123. 如項目120至122中任一項之方法，其中，該癌症為上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

項目124. 如項目1至115中任一項之尼拉帕尼樟腦酸鹽、尼拉帕尼杏仁酸鹽或尼拉帕尼樟腦磺酸鹽或如項目116之醫藥組成物，其係用於如項目119至123中任一項之方法中。

項目125. 一種如項目1至115中任一項之尼拉帕尼樟腦酸鹽、尼拉帕尼杏仁酸鹽或尼拉帕尼樟腦磺酸鹽或如項目116之醫藥組成物之用途，其係用於製造用於如項目119至123中任一項之方法中的藥劑。

(實施例)

分析程序

X射線粉末繞射(XRPD)

【0394】 XRPD分析通常經PANalytical X'pert pro進行，在3與35°

2 θ 之間掃描樣品。溫和研磨材料以釋放任何聚結物且裝載於以Kapton或Mylar聚合物薄膜支撐樣品之多孔盤上。接著，將多孔盤置放於繞射儀中且使用40 kV/40 mA發生器設置，使用在透射模式(步長0.0130° 2 θ)下運行之Cu K輻射($\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; α_1 : α_2 比率=0.5)進行分析。

除非另有規定，否則XRPD分析在室溫及壓力下且在約30-50%之相對濕度(例如約40%相對濕度)下進行。

NMR分析

【0395】 NMR方法通常經配備有DCH低溫探針之Bruker AVIIIHD光譜儀執行。在氘化DMSO中執行實驗且各樣品製備成約10 mM濃度。除非另有規定，否則在室溫(例如大約300K)下獲得NMR光譜。

高效液相層析-紫外線偵測(HPLC-UV)

【0396】 HPLC通常使用以下參數執行：

管柱：	Waters Symmetry C18，150×3.9 mm，5 μ m
管柱溫度：	40°C
自動取樣器溫度：	5°C
UV波長：	220 nm
注射體積：	4.3 μ L
流動速率：	1.962 mL/min
流動相A：	0.1%過氯酸之水溶液
流動相B：	乙腈

【0397】 通常所用之梯度程式為：

時間(分鐘)	溶劑B [%]
0	5
13.739	30
21.982	95
23.081	95
23.136	5
27.477	5

偏光顯微法(*PLM*)

【0398】 通常使用配備有Motic相機及影像擷取軟體(Motic Images Plus 2.0)之Olympus BX50偏光顯微鏡測定結晶度之存在(雙折射率)。除非另有規定，否則使用20×物鏡記錄所有影像。

紅外光譜分析(*FT-IR*)

【0399】 通常經Bruker ALPHA P光譜儀進行紅外光譜分析。將足量材料置放於光譜儀之盤中心上且使用以下參數獲得光譜：

- 解析度：4 cm⁻¹
- 背景掃描時間：16掃描
- 樣品掃描時間：16掃描
- 資料收集：4000至400 cm⁻¹
- 結果光譜：透射率
- 軟體：OPUS第6版

熱重分析(*TGA*)

【0400】 通常，稱取大致5 mg材料置於敞口鋁盤中且裝載於同步熱重量/示差熱分析儀(TG/DTA)中且保持在室溫下。接著將樣品以10°C/min之速率自20°C加熱至350°C，在該時間期間，記錄樣品重量變化以及任何示差熱事件(DTA)。使用流動速率為300 cm³/min的氮氣作為淨化氣體。

差示掃描熱量測定(*DSC*)

【0401】 通常，稱取大致5 mg材料置於鋁DSC盤中且用帶孔鋁蓋非密閉地密封。接著將樣品盤裝載於精工DSC6200(配備有冷卻器)中，冷卻且保持在20°C下。一旦獲得穩定熱流反應，則在10°C/min之掃描速率下將樣品及參考物加熱至熔融(若可能)，且監測所得熱流反應。使用流動速率為50 cm³/min的氮氣作為淨化氣體。

重量蒸氣吸收(*GVS*)

【0402】 通常，將大致10-20 mg樣品置放於蒸氣吸附天平網狀盤中且裝載於Hiden Analytical的IGASorp水分吸附分析儀天平中。使樣品以10%增量進行自40%至90%相對濕度(RH)之漸升式曲線(ramping profile)，在各步長下在25°C下維持樣品直至已達成穩定重量(98%步長完成，最小步長長度30分鐘，最大步長長度60分鐘)。在吸附循環完成之後，使用相同程序乾燥樣品至0% RH，且最終返回至40% RH之起始點。執行兩個循環。繪製吸附/解吸附循環期間之重量變化，從而測定樣品之吸濕性質。

動態蒸氣吸附(*DVS*)

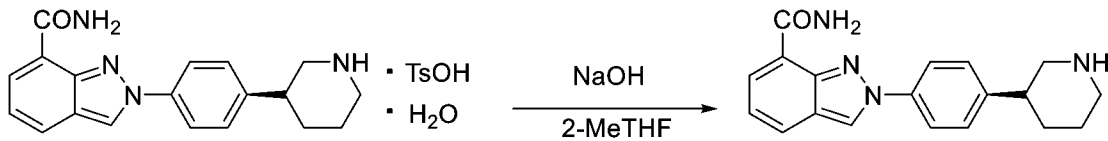
【0403】 通常，將大致10 mg樣品置放於蒸氣吸附天平網狀盤中且裝載於Surface Measurement Systems的DVS-1/DVS Intrinsic/DVS Advantage動態蒸氣吸附天平中。使樣品以10%增量進行自40%至90%相對濕度(RH)之漸升式曲線(ramping profile)，在各步長下在25°C下維持樣品直至已達成穩定重量(dm/dt 0.004%，最小步長長度30分鐘，最大步長長度500分鐘)。在吸附循環完成之後，使用相同程序乾燥樣品至0% RH，且接著第二吸附循環返回至40% RH。執行兩個循環。繪製吸附/解吸附循環期間之重量變化，從而測定樣品之吸濕性質。

合成尼拉帕尼甲苯磺酸鹽及尼拉帕尼游離鹼

尼拉帕尼甲苯磺酸鹽單水合物

【0404】 尼拉帕尼甲苯磺酸酯單水合物係由尼拉帕尼獲得，例如 WO 2014/088983或PCT/US2018/029131中所述。用於尼拉帕尼甲苯磺酸酯單水合物之例示性XRPD圖示於圖1中。

尼拉帕尼游離鹼



【0405】 在室溫下向50.0 g (97.9 mmol)尼拉帕尼甲苯磺酸酯單水合物於2-MeTHF (1 L)中之混合物中添加1% NaOH溶液(500 mL)。在攪拌混合物30分鐘之後，分離水層且用2-MeTHF (500 mL)萃取兩次。合併之有機物隨後用水(1 L)洗滌。在部分真空下低於30°C緩慢濃縮溶液，得到約20 mL懸浮液。在室溫下攪拌混合物30分鐘且過濾，得到灰白色固體(23.8 g，產率75.9%)。MS (ESI) C₁₉H₂₀N₄O需要：320，實驗值：321 [M+H]⁺。

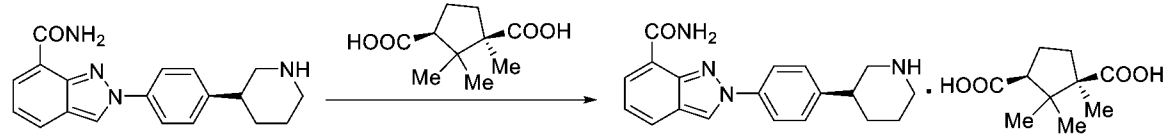
【0406】 ¹H NMR (500.12 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H, J=1.8, 4.7 Hz), 8.07 (dd, 1H, J=1.1, 7.0 Hz), 8.04 (d, 2H, J=8.7 Hz), 8.02 (dd, 1H, J=1.1, 8.1 Hz), 7.90 (br. s, 1H), 7.46 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.27 (dd, 1H, J=7.2, 8.3 Hz), 3.00 (br. d, 1H, J=12.1 Hz), 2.94 (br. d, 1H, J=12.1 Hz), 2.70 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.91, (d, 1H, J=13.0 Hz), 1.68 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.49 (m, 1H)。

【0407】 ¹³C NMR (125.77 MHz, DMSO-d₆) δ 166.1, 146.5, 146.4, 138.0, 130.1, 128.7, 125.8, 123.9, 123.8, 122.3, 121.9, 121.1, 54.0, 46.4,

43.6, 40.6, 40.4, 40.3, 40.1, 39.9, 32.3, 27.0。

實施例1：結晶尼拉帕尼樟腦酸鹽

1.1 尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽(形式1) - 「(+)-樟腦酸鹽」



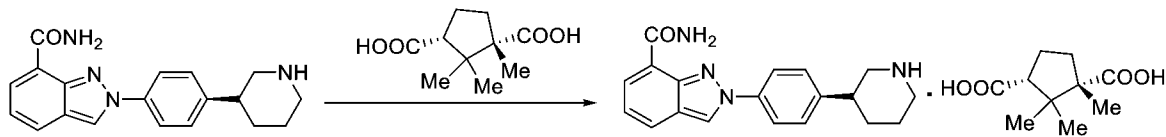
【0408】依序將尼拉帕尼游離鹼(5 g，15.6 mmol)、甲醇(17.5 mL)稱重至小瓶中。在添加(1*R*, 3*S*)-(+)-樟腦酸(16.4 mmol，1.05當量)於THF (16.4 mL)中之溶液之後，在攪拌下熱循環所得漿料72小時(環境條件下4小時，接著40℃下4小時)。在自熱循環移除後，所存在之固體材料藉由離心機過濾分離，獲得粗尼拉帕尼(1*R*, 3*S*)-(+)-樟腦酸鹽(5.69 g)。粗尼拉帕尼(1*R*, 3*S*)-(+)-樟腦酸鹽(5.24 g)及(1*R*, 3*S*)-(+)-樟腦酸(4.0 g；12.5 mmol；0.8當量)在40℃下於甲醇(200 mL)中漿化。在攪拌大致0.5小時之後，使批料冷卻至室溫且再攪拌24小時。將所得漿料再儲存於冰箱中24小時，之後藉由過濾分離固體且在真空烘箱中在40℃下乾燥過濾之固體3小時。此舉得到呈結晶固體狀之尼拉帕尼(1*R*, 3*S*)-(+)-樟腦酸鹽(6.48 g，總產率75.0%) (溶點264℃)。

【0409】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.57 (br. s, 1H), 8.07 (dt, 2H, *J*=1.9, 8.7 Hz), 8.06 (dd, 1H, *J*=1.0, 6.9 Hz), 8.02 (dd, 1H, *J*=1.0, 8.3 Hz), 7.89 (br. s, 1H), 7.49 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.27 (dd, 1H, *J*=7.1, 8.1 Hz), 3.11 (br. d, 1H, *J*=12.0 Hz), 3.06 (br. d, 1H, *J*=12.3 Hz), 2.80 (tt, 1H, *J*=3.5, 11.3 Hz), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.54 (m, 4H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.18, (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

【0410】 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。尼拉帕尼(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之IR光顯示於圖2中。

1.2 尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽(形式1) - 「(-)-樟腦酸鹽」



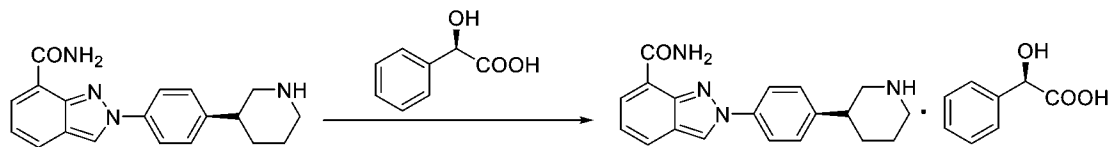
【0411】 在40℃下經1小時向尼拉帕尼游離鹼(250 mg；0.78 mmol)於乙醇(2.5 mL)中之懸浮液中緩慢添加(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸於THF (1.58 mL，1.0 M，2.1當量)中之溶液。在40℃下攪動所得溶液一小時。經1小時使所得懸浮液冷卻至室溫。將混合物過濾且濕濾餅在真空下在40℃下乾燥3小時，得到呈結晶固體狀之尼拉帕尼(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽(331 mg)(溶點226℃)。

【0412】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.58 (br. s, 1H), 8.08 (dt, 2H, *J*=2.0, 8.6 Hz), 8.07 (dd, 1H, *J*=1.1, 7.0 Hz), 8.02 (dd, 1H, *J*=1.1, 8.3 Hz), 7.89 (br. s, 1H), 7.49 (d, 2H, *J*=8.6 Hz), 7.27 (dd, 1H, *J*=6.9, 8.2 Hz), 3.11 (br. d, 1H, *J*=11.9 Hz), 3.05 (br. d, 1H, *J*=12.5 Hz), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.52 (m, 4H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

【0413】 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。尼拉帕尼(1S,3R)-(-)-樟腦酸鹽之IR光譜示於圖8中。

實施例2：結晶尼拉帕尼杏仁酸鹽

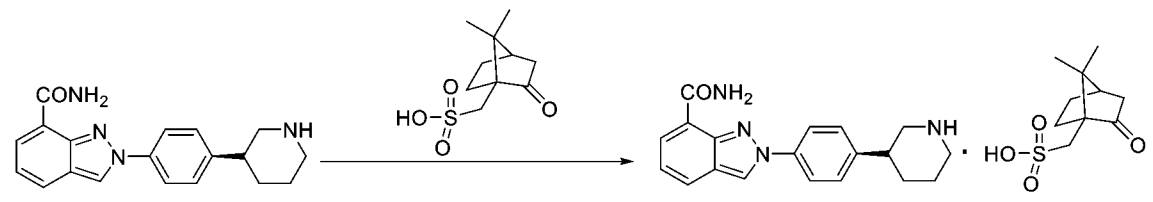


【0414】在室溫下向5.0 g (15.6 mmol)尼拉帕尼游離鹼於乙腈(100 mL)中之懸浮液中添加(R)-(-)-杏仁酸於THF (15.8 mL, 1.0 M, 1.05當量)中之溶液作為本體溶液。所得混合物在攪拌下置放於熱循環中72小時(在室溫下4小時，之後40°C下4小時)。在室溫下過濾混合物，得到標題化合物(5.9 g)。在40°C下使大約量的固體(5.5 g)溶解於MeOH (80 mL)中。冷卻至室溫後，將10-20 mL溶劑蒸發。在24小時之後，觀測到顯著的沈澱。將懸浮液再儲存於冰箱中24小時，之後藉由過濾分離固體，且在真空烘箱中在40°C下乾燥過濾之固體3小時。此舉得到呈結晶鹽形式之標題鹽(3.8 g，總產率50.6%) (溶點197°C)。

【0415】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.58 (br. s, 1H), 8.10 (dt, 2H, J=1.9, 8.7 Hz), 8.08 (dd, 1H, J=1.1, 6.9 Hz), 8.02 (dd, 1H, J=1.1, 8.4 Hz), 7.90 (br. s, 1H), 7.48 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.41 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.17 (tt, 1H, J=1.9, 8.0 Hz), 4.65 (s, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 1.90 - 1.64 (m, 4H)。

【0416】 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。尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽之IR光譜示於圖14中。

實施例3：結晶尼拉帕尼樟腦磺酸鹽



【0417】 在室溫下向尼拉帕尼游離鹼(2.5 g ; 7.8 mmol)於乙腈(100 mL)中之懸浮液中添加(1S)-(+)-樟腦-10-磺酸於THF (7.9 mL , 1.0 M , 1.05當量)中之溶液作為本體溶液。混合物在攪拌下置放於熱循環中(環境溫度與40°C之間的4小時週期)。固體藉由過濾收集且完全溶解於甲醇(50 mL)中。使大約10至20 mL於所得溶液中之溶劑在室溫下極緩慢蒸發24小時。觀測到沈澱。將樣品再置放於冰箱中24小時。將混合物過濾且濕濾餅在真空烘箱中乾燥，得到呈結晶固體形式之尼拉帕尼樟腦磺酸鹽(1.6 g ; 產率37%)(溶點239°C)。

【0418】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 (s, 1H), 8.56 (br. s, 1H), 8.14 (dt, 2H, $J=1.9, 8.7$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J=1.1, 7.0$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J=1.1, 8.4$ Hz), 7.90 (br. s, 1H), 7.56 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.29 (dd, 1H, $J=7.1, 8.4$ Hz), 3.47 - 3.21 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.41 (d, 1H, $J=14.7$ Hz), 2.24 (dt, 1H,

J=4.0, 18.0 Hz), 2.02 - 1.71 (m, 7H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【0419】 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。尼拉帕尼樟腦磺酸鹽之IR光譜示於圖21中。

實施例4：X射線粉末繞射(XRPD)

【0420】 實施例1至3中所製造之結晶固體之XRPD圖示於圖3、9、15及22中。尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽經研磨直至在XRPD分析之前產生更均質的粒度。在各情況下觀測到之結晶形指定為「形式1」。

【0421】 以下表1至4分別列舉來自圖3、9、15及22之XRPD繞射角。

表1：尼拉帕尼(+)-樟腦酸鹽(形式1)之XRPD繞射角

編號	位置[°2θ]	d間距[Å]	高度[cts]	面積[cts×°2θ]	相對 強度[%]
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

編號	位置[°2θ]	d間距[Å]	高度[cts]	面積[cts×°2θ]	相對 強度[%]
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

表2：尼拉帕尼(-)-樟腦酸鹽(形式1)之XRPD繞射角

編號	位置[°2θ]	d間距[Å]	高度[cts]	面積[cts×°2θ]	相對 強度[%]
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

表3：尼拉帕尼杏仁酸鹽(形式1)之XRPD繞射角

編號	位置[°2θ]	d間距[Å]	高度[cts]	面積[cts×°2θ]	相對 強度[%]
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

編號	位置[°2θ]	d間距[Å]	高度[cts]	面積[cts×°2θ]	相對 強度[%]
6	13.6768	6.47469	1168.87	73.75	31.88
7	14.0556	6.30103	729.72	55.25	19.91
8	16.1037	5.50396	621.64	31.38	16.96
9	16.3561	5.41960	3636.38	275.32	99.19
10	17.4165	5.09195	2781.94	280.84	75.89
11	17.6061	5.03754	1925.96	121.52	52.54
12	18.3712	4.82943	1628.06	82.18	44.41
13	18.5106	4.79337	3665.91	277.55	100
14	21.5215	4.12909	811.84	102.44	22.15
15	25.1409	3.54227	1428.73	54.09	38.97
16	27.2835	3.26876	742.98	37.50	20.27
17	27.5713	3.23261	1315.55	82.09	35.89
18	27.6511	3.23147	694.58	43.34	18.95
19	28.0046	3.18356	825.99	103.08	22.53
20	28.6669	3.11151	907.58	75.51	24.76

表4：尼拉帕尼樟腦磺酸鹽(形式1)之XRPD繞射角

編號	位置[°2θ]	d間距[Å]	高度[cts]	面積[cts×°2θ]	相對 強度[%]
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

實施例5： 熔融特徵

【0422】 對實施例1至3中製造之結晶固體執行DSC。DSC熱分析圖可見於圖5、11、18及24中。以下表5列舉來自彼等熱分析圖之參數。

表5：

尼拉帕尼鹽	熔融起始(°C)	熔點(°C)	吸熱(mJ/mg)
(+)-樟腦酸鹽	~264	~268	242
(-)-樟腦酸鹽	~226	~230	90
杏仁酸鹽	~197	~201	114
樟腦磺酸鹽	~235	~246	83

實施例6： 吸濕性

【0423】 對實施例1及3中製造之結晶固體執行GVS。對實施例2中製造之結晶固體執行DVS。結果示於圖6、12、19及25中。以下表6概述90% RH下觀測到之樣品的質量增加%。樟腦酸鹽及杏仁酸鹽不具吸濕性(≤0.5%之質量增加)；樟腦磺酸鹽略具有吸濕性。

表6：

尼拉帕尼鹽	質量增加%
(+)-樟腦酸鹽	~0.3
(-)-樟腦酸鹽	~0.2
杏仁酸鹽	~0.07
樟腦磺酸鹽	~1.3

實施例7： 儲存穩定性

【0424】 將以上實施例1至3中製造之各結晶固體之樣品儲存於40°C及75% RH下24小時，且接著藉由XRPD分析。在儲存於40°C/75% RH下24小時之後所有材料不變。

實施例8： 尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽(形式1)之單晶結構

【0425】 在Agilent Technologies (雙源(Dual Source))SuperNova繞射儀上使用單色Cu K α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$)輻射進行SXRD分析。繞射儀裝配有Oxford Cryosystems低溫構件以實現在120(1) K下執行資料收集及包覆於Paratone油之保護層中的晶體。基於高斯積分(Gaussian integration)在多層面晶體模型中針對吸收效應校正所收集之資料，其以CrysAlisPro套裝軟體(Agilent Technologies，2014)之一部分形式實施。

【0426】 結構藉由直接方法(SHELXS97)1解析且藉由接合OLEX2套裝軟體之對F2之最小平方修正(SHELXL97)1改良。由此經由OLEX2.2產生影像，將資料收集，以斜方晶空間群P212121及關於較高量度對稱性之檢索使用PLATON4之ADDSYMM3程式解析且改進，但未能揭示任何高階對稱性。

【0427】 所有非氫原子均位於傅立葉圖中，且其位置有所改進，之後描述其所有非氫原子之各向異性熱移動。在結構內，一個完整的結晶學上獨立之尼拉帕尼式單元見於不對稱單元內，且相關杏仁酸式單元係全化學計量的。在結構內，發現母體尼拉帕尼分子與相關杏仁酸在兩個位置之間無序，各佔50%。在最終結構中並未注意到進一步無序。在無序單元內，以下距離限於1.54 $\text{\AA}$ 且esd為0.01；C22A - C21及C22B - C21。

【0428】 使用騎式模型(riding model)，用固定Uiso，對於所有CH、CH₂及NH₂基團在1.2倍且對於所有OH基團在1.5倍，使所有氫原子均位於計算位置。最高殘餘傅立葉峰見於來自N2之0.58 $e.\text{\AA}^{-3}$ 大致0.30 $\text{\AA}$ ，且最深傅立葉穴見於來自N₂之-0.37 $e.\text{\AA}^{-3}$ 大致1.55 $\text{\AA}$ 。

尼拉帕尼(R)-(-)-杏仁酸鹽改進參數

參數	值
實驗式	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₄
分子量	472.53

參數	值
溫度/K	120(1)
晶體系統	斜方晶
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	37.4885(14)
b/Å	7.0805(3)
c/Å	8.8782(4)
α/°	90.00
β/°	90.00
γ/°	90.00
體積/Å ³	2356.59(17)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.332
μ/mm ⁻¹	0.739
F(000)	1000.0
晶體尺寸/mm ³	0.195 × 0.039 × 0.023
輻射	CuKα (λ = 1.54178)
資料收集之2θ範圍/°	9.44至155.08
指數範圍	-47 ≤ h ≤ 46 , -8 ≤ k ≤ 8 , -11 ≤ l ≤ 9
收集之反射	68572
獨立反射	4889 [R _{int} = 0.1302 , R _{sigma} = 0.0589]
資料/限制/參數	4889/2/437
對F ² 之適合度	1.072
最終R指數[I>=2σ (I)]	R ₁ = 0.0832 , wR ₂ = 0.2402
最終R指數[所有資料]	R ₁ = 0.0943 , wR ₂ = 0.2542
最大差分峰/孔/e Å ⁻³	0.58/-0.37
Flack參數	0.1(5)

實施例9：光學顯微法

【0429】 實施例1至3中所製造之結晶固體藉由光學顯微法使用可見及PLM來評定。顯微圖示於圖7、13、20及26中且結果概述於以下表7中。

表7：

尼拉帕尼鹽	性質	尺寸(大約)	雙折射？
(+)-樟腦酸鹽 (圖7)	板條樣粒子聚集	10 μm	是
(-)-樟腦酸鹽 (圖13)	板條樣粒子	100 μm (觀測到一些較小粒子)	是
杏仁酸鹽 (圖20)	板條樣粒子	300 μm	是
樟腦磺酸鹽 (圖26)	板條樣粒子聚集	10 μm (觀測到各種尺寸)	是

實施例10： 溶解性研究

【0430】 將以上實施例1.1、2及3中所製造之結晶固體之溶解性與結晶尼拉帕尼甲苯磺酸酯單水合物(特徵為圖1之XRPD圖)之溶解性使用以下方案相比較

【0431】 在最初程序(重複三次執行)中，將小等分試樣之鹽添加至去離子水或緩衝溶液(10 mL)中直至達至飽和(最初添加約20 mg)，且所得漿料在37°C下振盪24小時。使用以下緩衝劑(在各情況下50 mM)：

pH 1 將25 mL KCl溶液(1.49 g，溶解於100 mL水中)及42.5 mL HCl溶液(1.66 mL濃HCl (約37%)，用水補足至100 mL)一起添加且水補足至100 mL；

pH 4.5 將無水乙酸鈉(1.07 g)溶解於水(約150 mL)中，之後添加5.9 mL乙酸溶液(用水將11.6 mL冰醋酸補足至100 mL)。所得溶液用水補足至500 mL；及

pH 6.8 25 mL之KH₂PO₄溶液(2.72 g，溶解於約80 mL水中且用水補足至100 mL)及11.2 mL之NaOH溶液(將800 mg氫氧化鈉用水溶解且稀釋至100 mL)一起添加且用水補足至100 mL。

【0432】 在第一個小時之後將約20至30 mg適當鹽再添加至以下樣品中：(i)於pH 1緩衝劑中之(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽；(ii)於水、pH 1緩衝劑及pH 4.5緩衝劑中之(*R*)-(-)-杏仁酸鹽1；及(iii)於所有溶劑中之(1*S*)-(+)-樟腦磺酸鹽。

【0433】 接著將各樣品過濾且尼拉帕尼於母液中之濃度藉由HPLC來評定。任何藉由過濾分離之固體藉由XRPD來評定以確定該材料之形式是否已改變。

【0434】 對於溶解性大於30 mg/ml之彼等樣品，在第一次添加30 mg固體之後觀測溶液。使用以下程序重複此等樣品之溶解性評定(一式三份製備之樣品)：

【0435】 將適當鹽(30 mg)稱重至小瓶中且添加水或緩衝溶液(1 mL)。樣品在37°C下振盪24小時。在1小時之後及在約17小時之後，將鹽再添加至杏仁酸鹽樣品中(pH 1緩衝溶液中之彼等樣品除外)，得到大致50-60 mg之固體。對於杏仁酸鹽pH 1樣品，在觀測兩相系統時，再裝載材料直至達至飽和。樣品如上文所述進行分析。

【0436】 尼拉帕尼鹽之溶解性示於以下表8中。在各情況下，所報導之溶解性值為基於溶液中尼拉帕尼游離鹼之濃度的一式三份量測值之平均值。

表8：

尼拉帕尼鹽	溶解性(mg/mL)			
	<i>pH 1</i>	<i>pH 4.5</i>	<i>pH 6.8</i>	水
甲苯磺酸鹽	0.9	0.6	0.9	0.5
(+)-樟腦酸鹽	21.4	0.3	1.2	0.2
杏仁酸鹽	163.1	53.8	7.8	45.4
樟腦磺酸鹽	11.5	7.1	1.7	5.9

【0437】 表8中之資料表明樟腦酸鹽、杏仁酸鹽及樟腦磺酸鹽尤其在低pH介質中具有比甲苯磺酸鹽更大的溶解性。在各種pH值中杏仁酸鹽尤其展示高溶解性，其為有利特性(且倘若其缺乏吸濕性則出人意料)。

【0438】 本文所引用之所有專利、發表之申請案及參考文獻之教示內容以全文引用之方式併入。

【0439】 雖然本發明已經參照其實例例示性具體例特定展示及描述，但熟悉本技藝者應理解，在不脫離由隨附申請專利範圍涵蓋的本發明之精神及範疇之情況下，可在其中進行形式及細節之各種改變。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺鹽，其係選自：

2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺樟腦酸鹽；

2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺杏仁酸鹽；及

2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺樟腦磺酸鹽。

【請求項2】

一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)
(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽。

【請求項3】

一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形。

【請求項4】

如請求項3之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約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及27.6度 2θ 。

【請求項5】

如請求項3之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約11.7、13.4、15.2、16.2、17.5、18.0、20.0、20.4、21.6、22.8及24.0度 2θ 。

【請求項6】

如請求項3之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約13.4、15.2、16.2、17.5、18.0、20.0、20.4、21.6及24.0度 2θ 。

【請求項7】

如請求項3至6中任一項之結晶形，其中，該結晶形之特徵為實質上根據圖3之X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【請求項8】

一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽。

【請求項9】

一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼)(1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形。

【請求項10】

如請求項9之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約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及26.9度 2θ 。

【請求項11】

如請求項9之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約11.6、13.4、15.1、16.2、17.4、19.9、20.2、20.3、22.2、22.3、24.4及26.9度 2θ 。

【請求項12】

如請求項9之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約11.6、15.1、16.2、17.4、19.9、20.2、20.3、22.3及24.4度 2θ 。

【請求項13】

如請求項9至12中任一項之結晶形，其特徵為實質上根據圖9之X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【請求項14】

一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (R)-(-)-杏仁酸鹽。

【請求項15】

一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (R)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形。

【請求項16】

如請求項15之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約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及28.7度 2θ 。

【請求項17】

如請求項15之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約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及28.7度 2θ 。

【請求項18】

如請求項15之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約8.6、8.7、13.7、16.4、17.4、18.4、18.5、21.5、25.1、27.3、27.6、28.0及28.7度 2θ 。

【請求項19】

如請求項15至18中任一項之結晶形，其中，該結晶之特徵為實質上根據圖15之X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【請求項20】

一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽。

【請求項21】

一種2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形。

【請求項22】

如請求項21之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約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及26.8度 2θ 。

【請求項23】

如請求項21之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約11.1、13.5、16.0、16.4、16.7、17.6、20.3、23.7、24.3、24.6、25.0、25.2及25.8度 2θ 。

【請求項24】

如請求項21之結晶形，其中，該結晶形之特徵為在使用Cu K輻射量測時包含至少三個選自由以下組成之群的繞射角之X射線粉末繞射(XRPD)圖：約11.1、13.5、16.0、16.4、16.7、17.6、20.3、23.7、24.3及24.6度 2θ 。

【請求項25】

如請求項21至24中任一項之結晶形，其特徵為實質上根據圖22之X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【請求項26】

一種醫藥組成物，其包含請求項3至7中任一項之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*R*,3*S*)-(+)-樟腦酸鹽之結晶形，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項27】

如請求項26之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物適合於經口投藥。

【請求項28】

一種醫藥組成物，其包含請求項9至13中任一項之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1*S*,3*R*)-(-)-樟腦酸鹽之結晶形，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項29】

如請求項28之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物適合於經口投藥。

【請求項30】

一種醫藥組成物，其包含請求項15至19中任一項之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (*R*)-(-)-杏仁酸鹽之結晶形，及

至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項31】

如請求項30之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物適合於經口投藥。

【請求項32】

一種醫藥組成物，其包含請求項21至25中任一項之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(尼拉帕尼) (1S)-(+)-樟腦磺酸鹽之結晶形，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項33】

如請求項32之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物適合於經口投藥。

【請求項34】

如請求項1、2、8、14及20中任一項之化合物、請求項3至7、9至13、15至19及21至25中任一項之結晶形或請求項26至33中任一項之醫藥組成物，其係用於療法中。

【請求項35】

一種請求項1、2、8、14及20中任一項之化合物、請求項3至7、9至13、15至19及21至25中任一項之結晶形或請求項26至33中任一項之醫藥組成物之用途，其係用於製造藥劑。

【請求項36】

一種治療有需要之人類之癌症、中風、自體免疫性糖尿病、神經疾病、發炎疾病、代謝疾病或心血管疾病之方法，該方法包含向該人類投與有效量之請求項1、2、8、14及20中任一項之化合物、請求項3至7、9至13、15至19及21至25中任一項之結晶形或請求項26至33中任一項之醫藥組成物。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中，該方法為治療癌症之方法。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中，該癌症與*BRCA1*及/或*BRCA2*突變相關。

【請求項39】

如請求項37或38之方法，其中，該癌症與*ATM*、*ATR*、*BAP1*、*BARD1*、*BLM*、*BRIP1*、*MRE11A*、*NBN*、*PALB2*、*RAD51*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、*RAD52*、*RAD54L*或*XRCC2*之突變或其任何組合相關。

【請求項40】

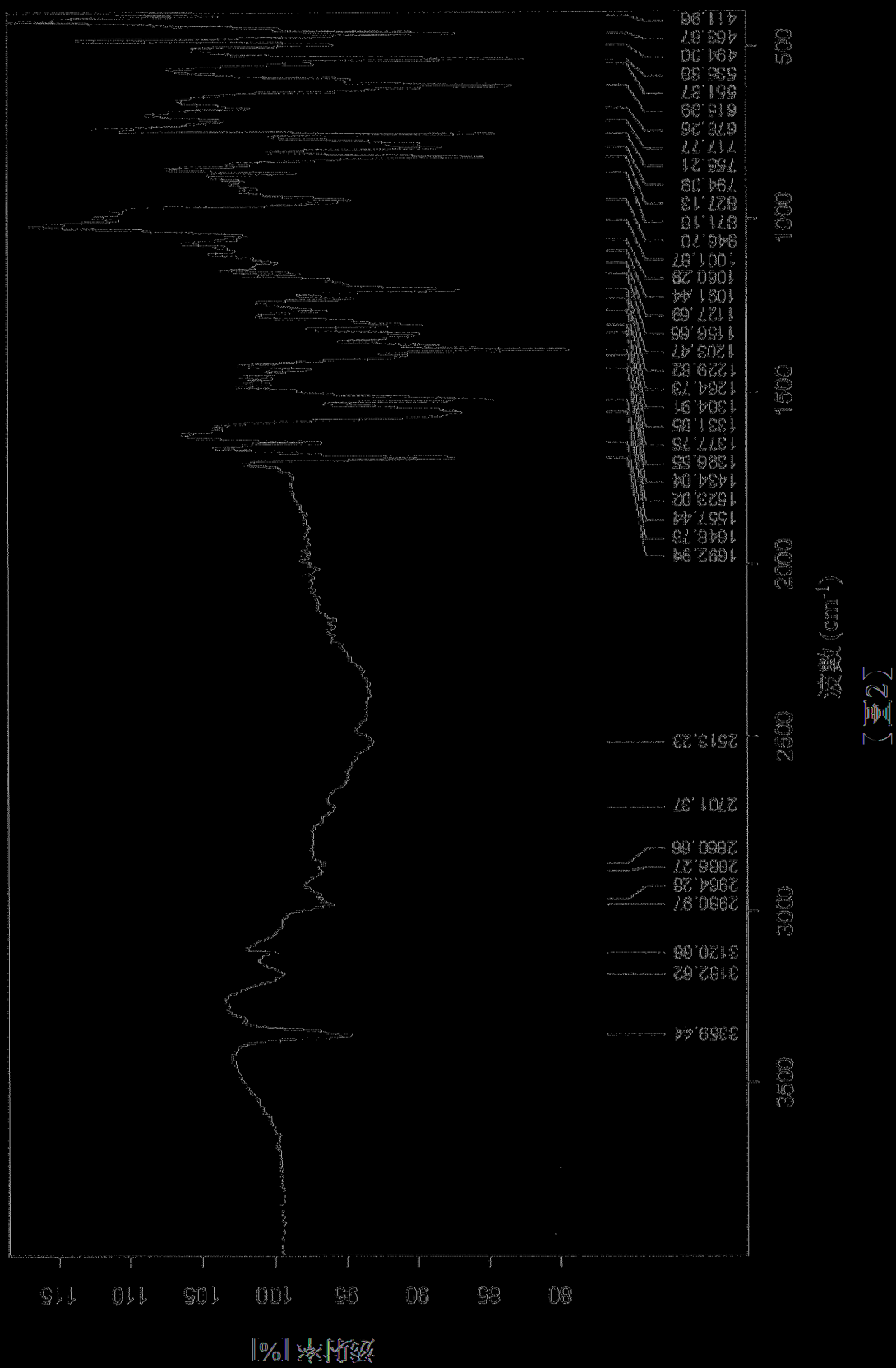
如請求項37至39中任一項之方法，其中，該癌症為上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

【請求項41】

如請求項1、2、8、14及20中任一項之化合物、請求項3至7、9至13、15至19及21至25中任一項之結晶形或請求項26至33中任一項之醫藥組成物，其係用於請求項36至40中任一項之方法中。

【請求項42】

一種請求項1、2、8、14及20中任一項之化合物、請求項3至7、9至13、15至19及21至25中任一項之結晶形或請求項26至33中任一項之醫藥組成物之用途，其係用於製造用於請求項36至40中任一項之方法之藥劑。



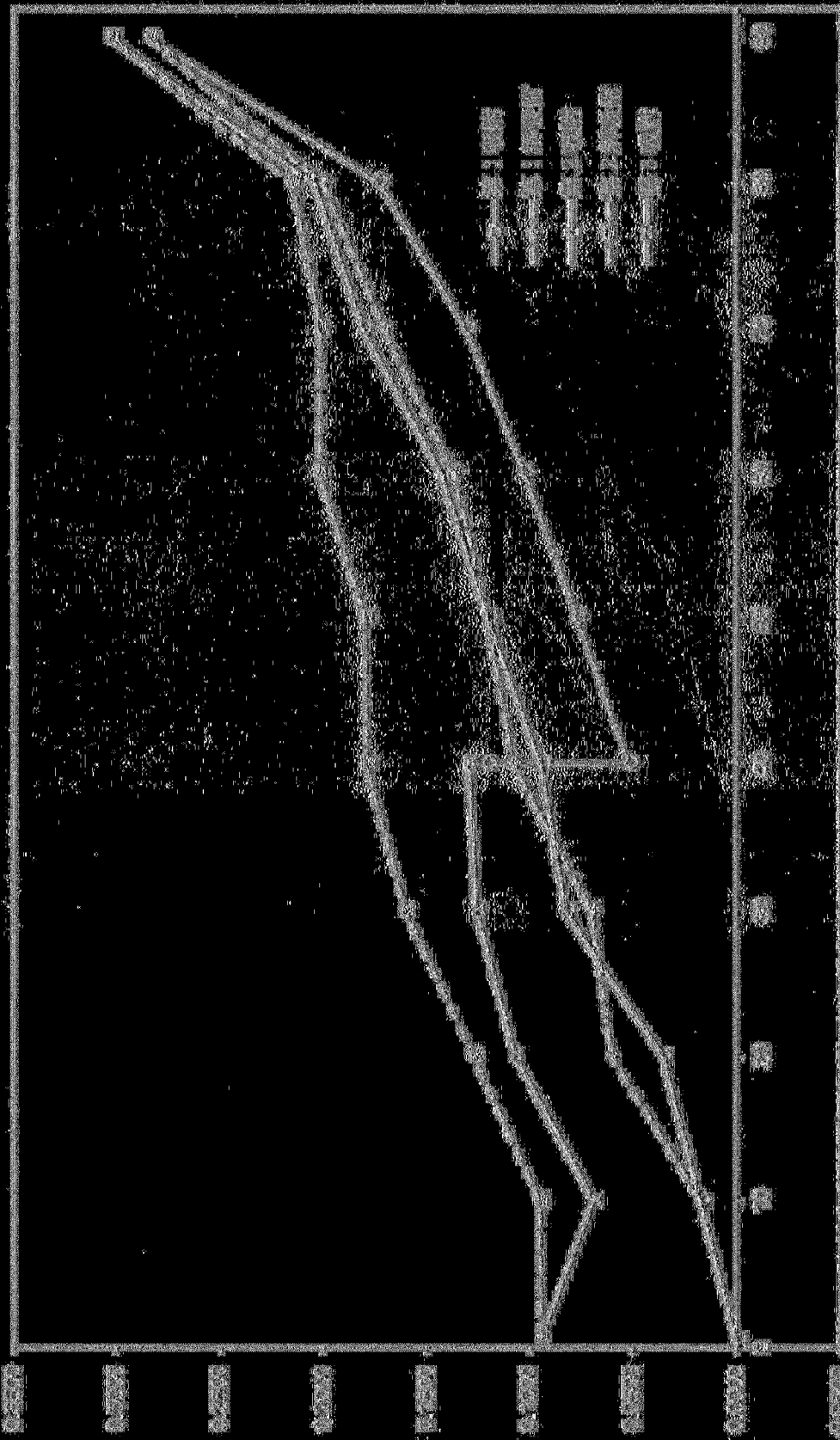
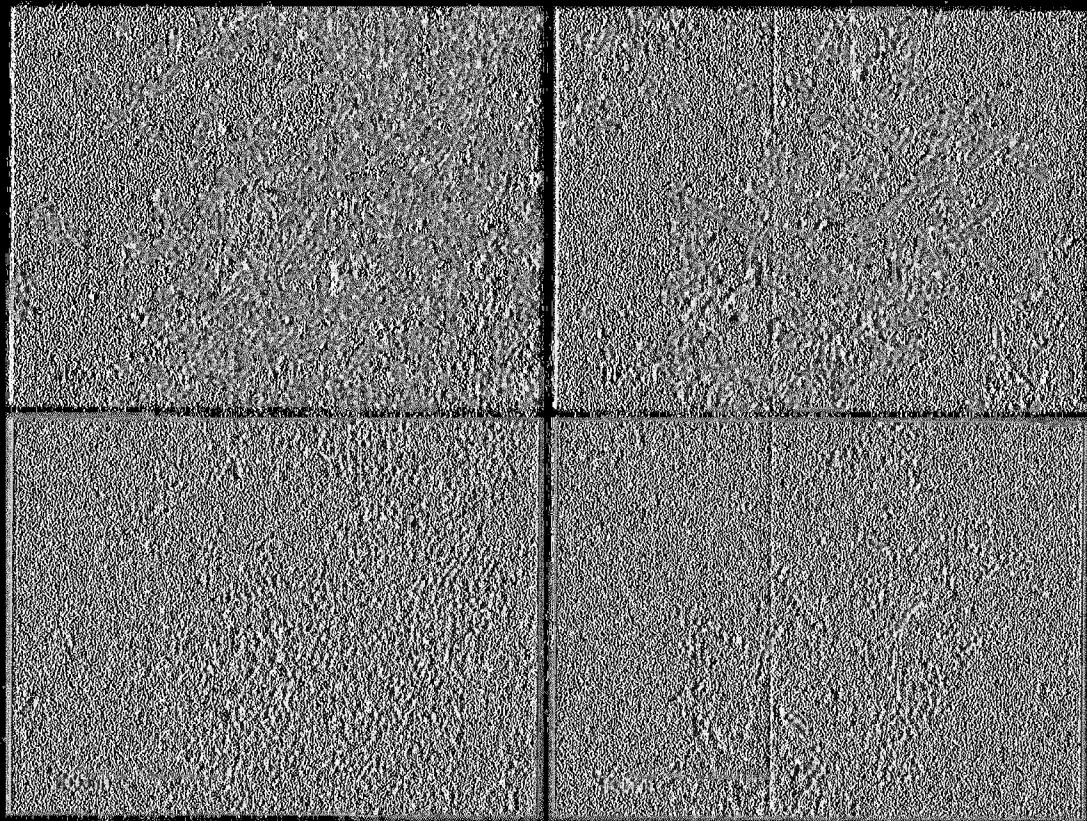
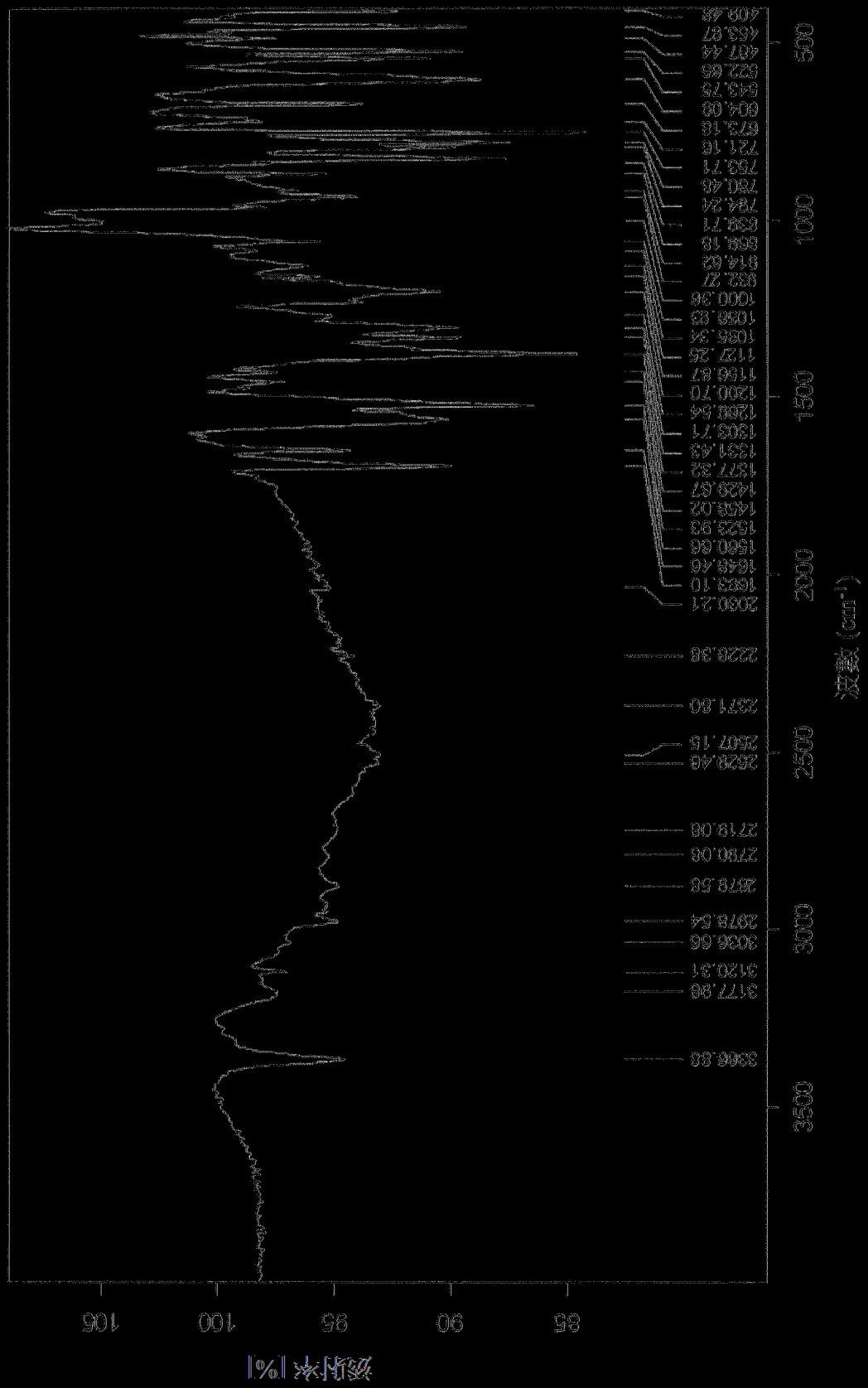


圖 1



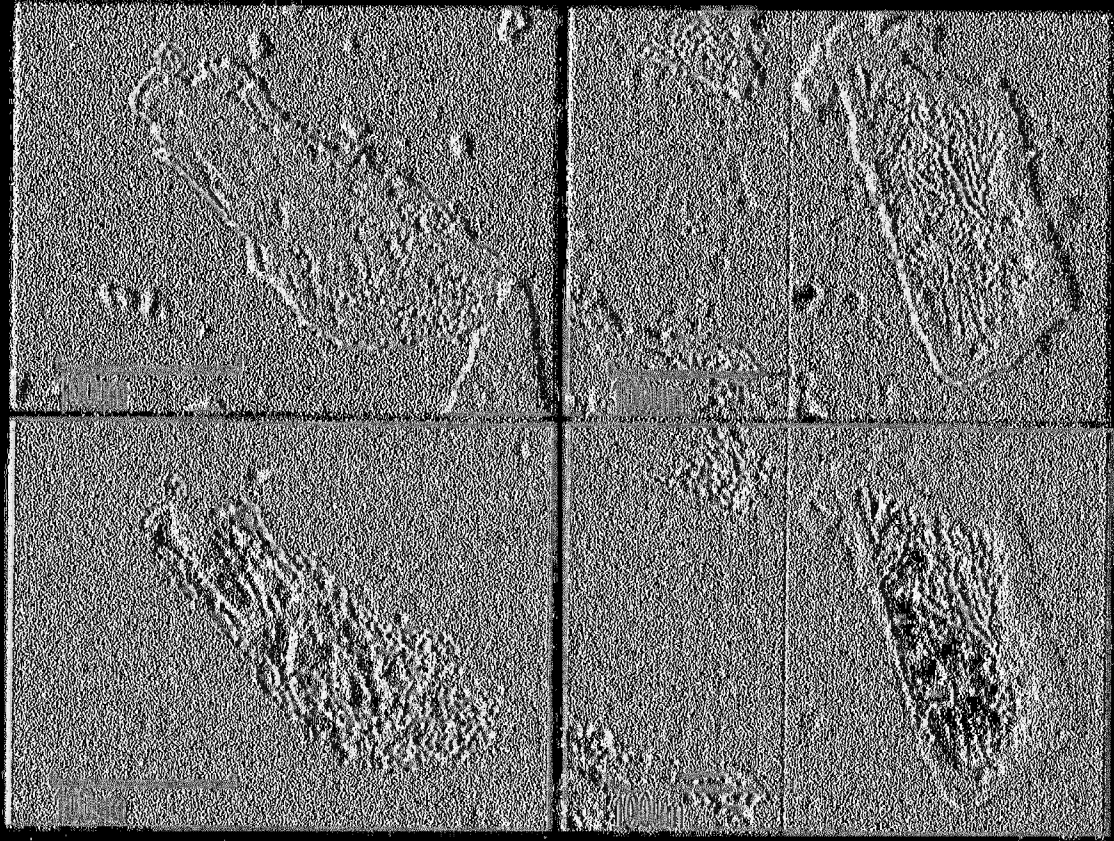
[(圖7)]



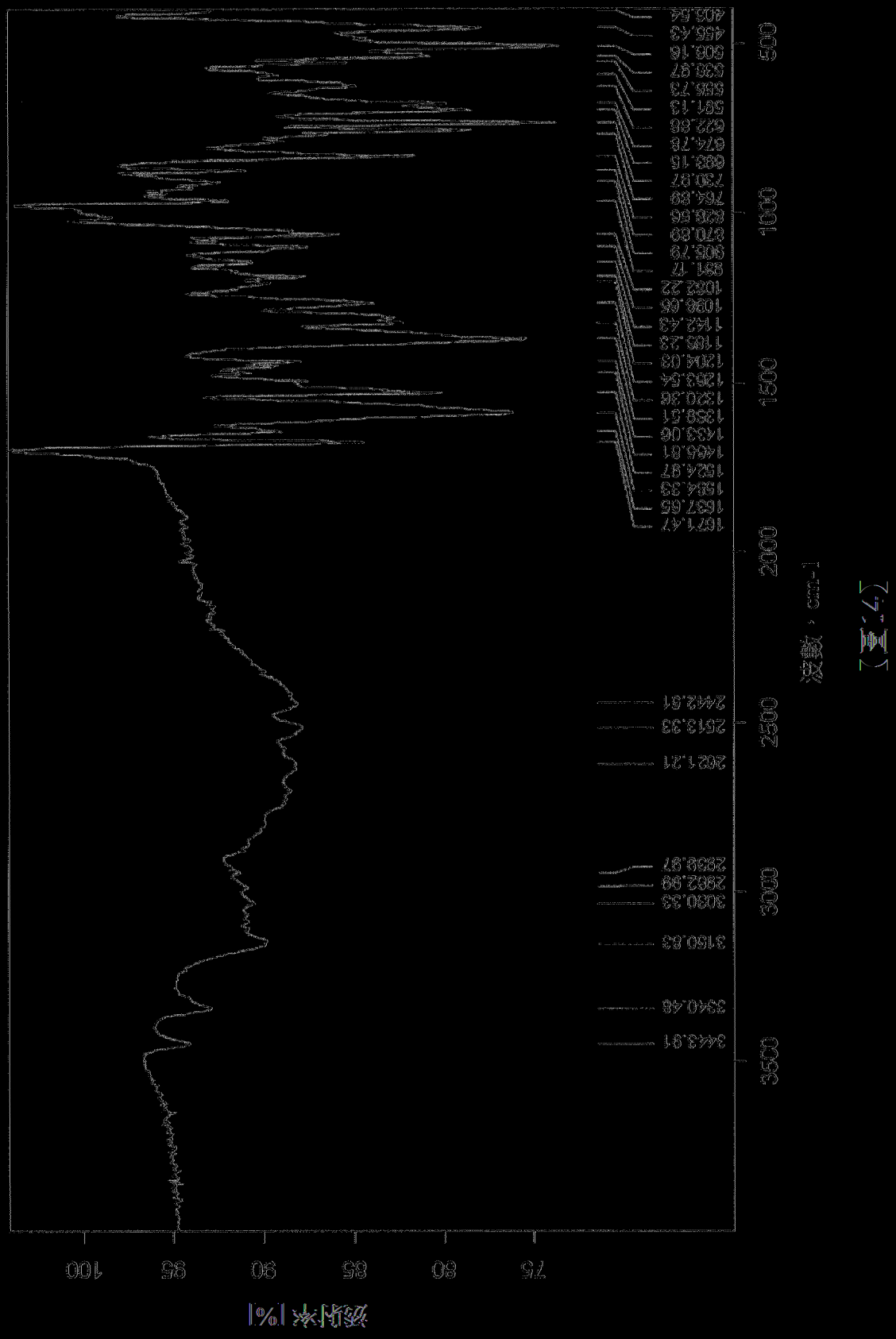
(8)

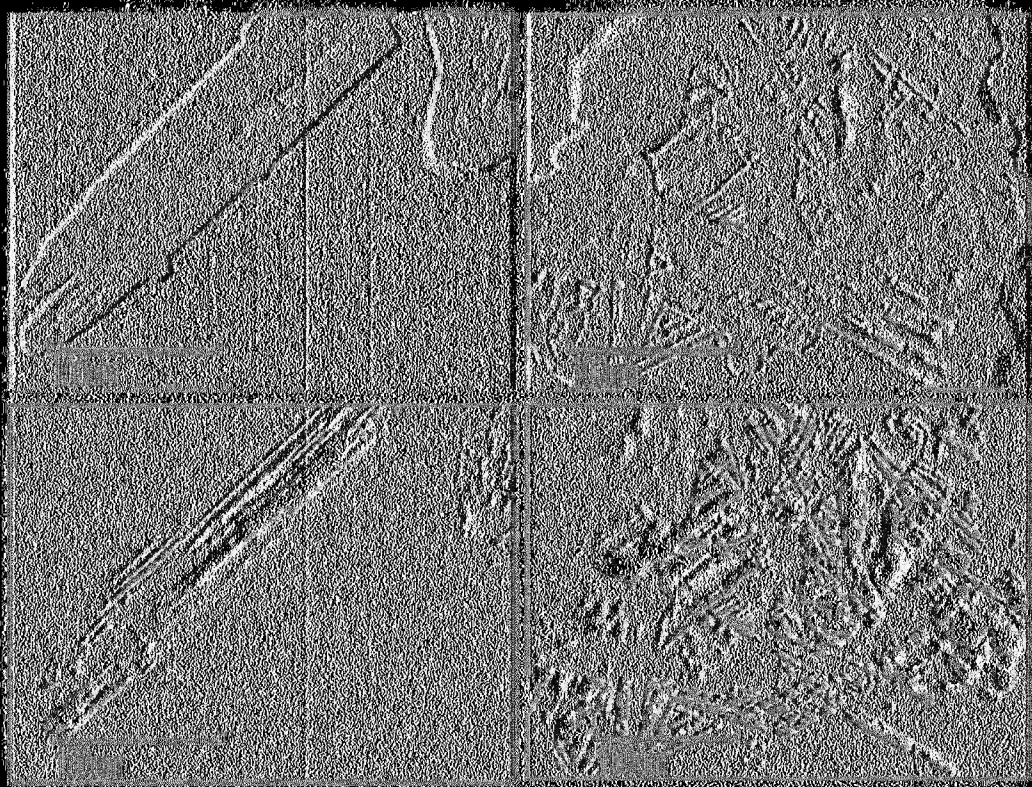


(%) 丸 角 断 断

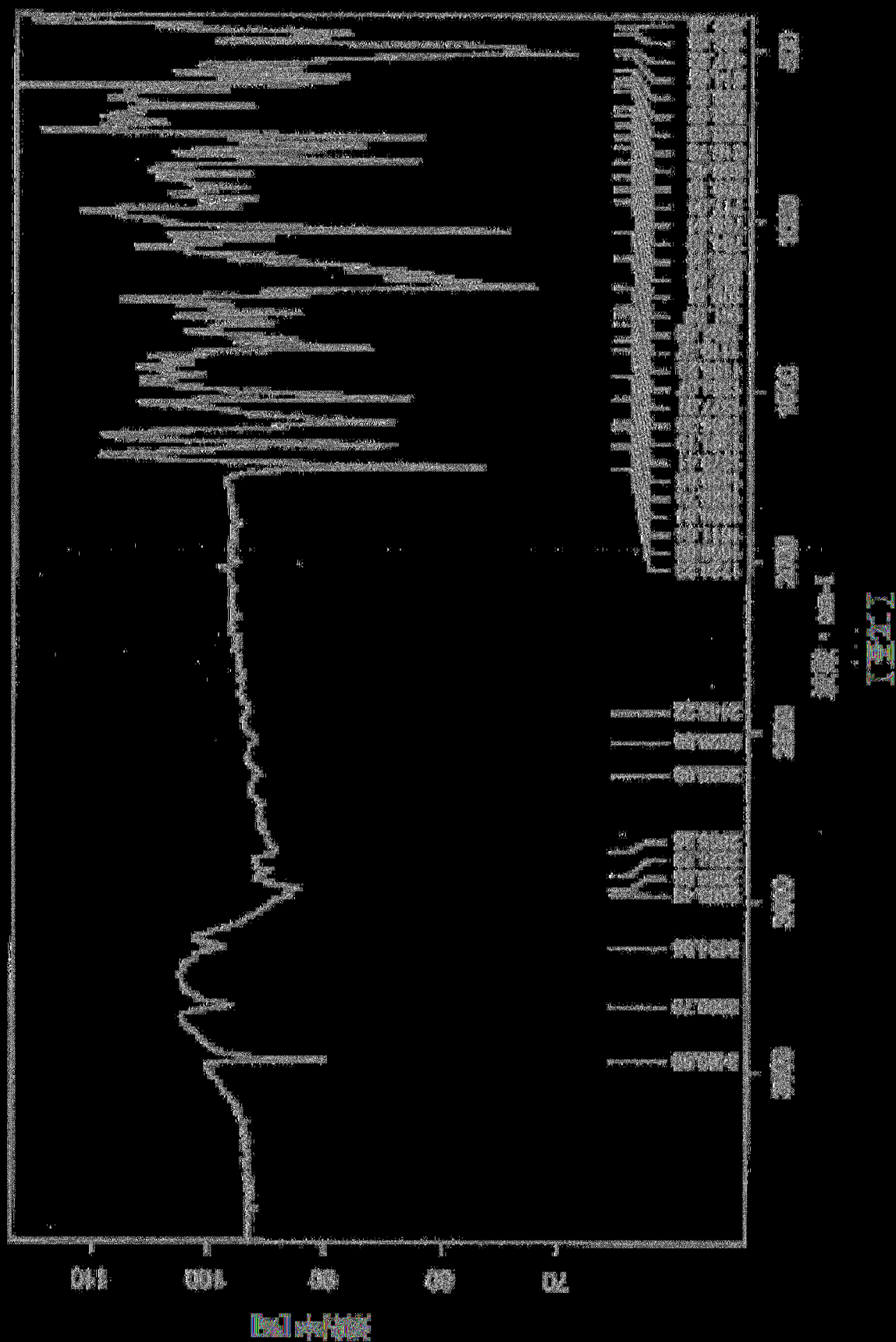


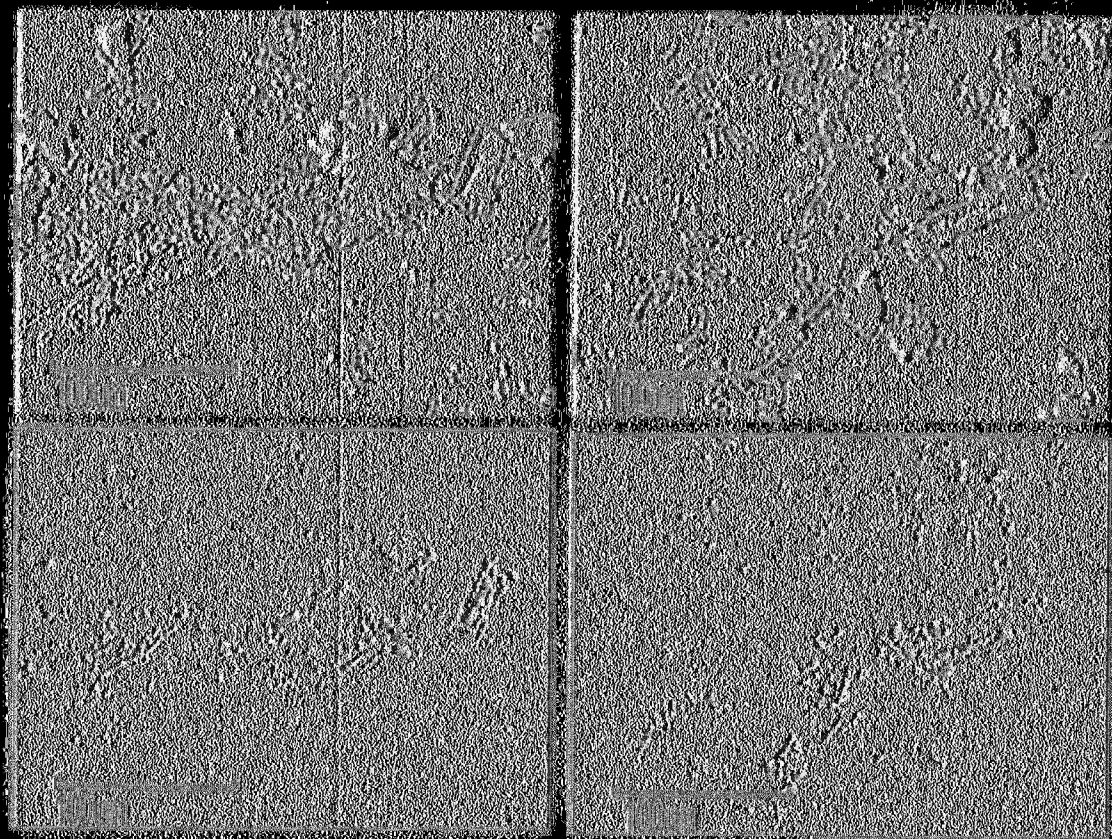
[(圖13)]





|(圖20)|





|(图26)|