



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106795172 B

(45)授权公告日 2020.07.28

(21)申请号 201580052611.3

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

(22)申请日 2015.09.29

利商标事务所 11038

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 袁志明

申请公布号 CN 106795172 A

(51)Int.Cl.

C07D 498/08(2006.01)

(43)申请公布日 2017.05.31

A61P 25/04(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 25/18(2006.01)

62/056,982 2014.09.29 US

A61P 25/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/24(2006.01)

2017.03.29

A61P 1/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/US2015/052806 2015.09.29

WO 2014/014951 A1,2014.01.23,

(87)PCT国际申请的公布数据

EP 0351385 A3,1990.01.17,

W02016/053947 EN 2016.04.07

CN 100353946 C,2007.12.12,

(73)专利权人 武田药品工业株式会社

CN 102046176 A,2011.05.04,

地址 日本大阪

审查员 朱亚莉

(72)发明人 Y·赵

权利要求书1页 说明书13页 附图1页

(54)发明名称

1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的晶型

(57)摘要

公开了结晶多晶型G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺及其制备方法。

1.1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的晶型,其特征在于使用铜X射线源得到的粉末X射线衍射图案,该粉末X射线衍射图案包含在8.13±0.2度2θ、17.01±0.2度2θ、17.49±0.2度2θ、18.39±0.2度2θ和20.91±0.2度2θ处的峰。

2.药物组合物,其包含权利要求1中所定义的1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的晶型,以及药学上可接受的赋形剂。

3.权利要求1中所定义的1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的晶型,其用作药剂。

4.治疗有效量的权利要求1中所定义的1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的晶型在制备用于治疗疾病的药物中的用途,其中所述疾病可通过施用5-HT3受体拮抗剂来治疗。

5.根据权利要求4的用途,其中所述的疾病选自呕吐、偏头痛、物质滥用、物质成瘾、焦虑症、抑郁症、饮食障碍、精神分裂症、与精神分裂症相关的认知功能障碍、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默病、消化不良、胃食管反流疾病、肠易激综合征、动脉粥样硬化、肌腱病变和纤维肌痛。

6.根据权利要求4的用途,其中所述的疾病选自早老性痴呆和疼痛。

7.根据权利要求4的用途,其中所述的疾病是与精神分裂症相关的认知功能障碍。

1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的晶型

发明领域

[0001] 一般地说,本发明涉及特定的多晶型和制药科学。

[0002] 发明背景

[0003] 多晶型现象涉及分子存在不同的晶型。这些不同的晶型具有不同的晶体结构并且在物理特性(如熔点和XRPD光谱)方面发生变化。特定的多晶型物可以具有对于制备和使用药物物质而言有利的特性。

[0004] 本发明涉及1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺游离碱(它为5-HT3受体拮抗剂)的特定多晶型。2014年1月23日公布的PCT公开号W02014/014951中公开了1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐。

[0005] 本多晶型,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺提供了无水形式,该形式可被轻易地和可再现地生产并且对延长的热应激是稳定的。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明提供1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的新多晶型物。更具体地,本发明提供G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺。

[0008] 本发明还提供包含G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0009] 本发明还提供一种治疗可通过施用5-HT3受体拮抗剂治疗的疾病的方法,该方法包括对患者施用G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺。也就是说,本发明提供一种治疗可通过施用5-HT3受体拮抗剂治疗的疾病的方法,其包括:对有此需要的患者施用治疗有效量的G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺。本发明涉及G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺治疗如本申请中所公开的可通过施用5-HT3受体拮抗剂治疗的疾病的用途,即,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺在制备用于治疗如本申请中所公开的可通过施用5-HT3受体拮抗剂治疗的疾病的药剂中的用途。

[0010] 附图简要说明

[0011] 附图显示G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的X射线粉末衍射图案(计数对度20)的关系,该G

型是使用用于结晶的不同溶剂和/或条件由1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的水合物制备的：(a) 将原料在DMSO中加热至50℃，随后加入NaOH水溶液(4M)；在50℃将混合物搅拌30分钟，然后用4小时期间让其冷却至室温；(b) 将原料在MeCN中加热至70℃，然后添加70℃的H₂O；将混合物在冷藏箱中在4℃放置16小时；(c) 将原料在DMSO中加热至70℃，然后添加70℃的H₂O；将混合物在冷藏箱中在4℃放置16小时；(d) 将原料在NMP中加热至70℃，然后添加70℃的H₂O；将混合物在冷藏箱中在4℃放置16小时；(e) 将原料在DMSO中加热至70℃，然后添加70℃的H₂O；将混合物以20℃/小时冷却至室温，并且在室温用16小时期间让其平衡。

[0012] 发明详述

[0013] 本申请中所用的术语具有其应用的常规缩写，另有说明的除外，例如：甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(IPA)、正丁醇(n-BuOH)、乙腈(MeCN)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、MeOAc(乙酸甲酯)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸异丙酯(IPAc)、甲基乙基酮(MEK)、甲基异丁基酮(MIBK)、二氯甲烷(DCM)、二甲亚砜(DMSO)、二甲基酰胺(DMF)和N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)。

[0014] 本申请中所用的术语“C₂₋₄烷基腈”是指具有腈并且具有总计2至4个碳原子的直链或支链烷基链，例如乙腈和丙腈。

[0015] 术语“C₃₋₇烷基乙酸酯”是指乙酸的直链或支链烷基酯，其具有总计3至7个碳，例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯等。

[0016] 术语“C₁₋₆醇”是指具有1至6个碳原子的直链或支链醇，例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、1,3-丙二醇等。

[0017] 术语“C₂₋₈醚”是指具有总计2至8个碳原子的直链、支链或环状烷基醚，例如乙醚、甲基叔丁基醚、THF、二噁烷等。

[0018] 术语“C₆₋₉芳族烃”是指苯和烷基取代的苯，例如甲苯、二甲苯等。

[0019] 术语“C₃₋₅N,N-二甲基羧酸酰胺”是指C₁₋₃羧酸的N,N-二甲基酰胺，例如N,N-二甲基甲酰胺。

[0020] 术语“C₃₋₇烷酮”是指具有一个氧代基团并且具有总计3至7个碳原子的直链或支链烷基链，例如丙酮和甲基乙基酮。

[0021] 应当理解术语“结晶(crystallize)”、“结晶(crystallizing)”和“结晶(crystallization)”包括完全溶解，接着沉淀和不包括完全溶解的淤浆过程。

[0022] “药学上可接受的载体或赋形剂”意指适用于制备药物组合物的载体或赋形剂，并且包括可为兽医使用以及人药物使用接受的载体或赋形剂，所述药物组合物一般是安全、无毒的，在生物学上和其它方面都是合乎需要的。如本说明书和权利要求书中所用的术语“药学上可接受的赋形剂”既包括一种又包括多于一种的所述赋形剂。药学上可接受的赋形剂是本领域中所熟知的，如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985中的那些。

[0023] 术语“病况”、“障碍”和“疾病”涉及任何不健康或异常状态。

[0024] 疾病的“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括：

[0025] (1) 预防所述疾病，也就是，在可能暴露于所述疾病或易患所述疾病但尚未经历或显示所述疾病的症状的哺乳动物中使所述疾病的临床症状不发生；

[0026] (2) 抑制所述疾病,也就是,遏制、控制、减慢、阻止或减少所述疾病或其临床症状的发展;或

[0027] (3) 减轻所述疾病,也就是,使所述疾病或其临床症状消退,或使所述疾病或其临床症状改善。术语“治疗 (treat)”、“治疗 (treating)”和“治疗 (treatment)”不一定表示任意或所有症状的完全消除或疾病的治愈。

[0028] 本申请中所用的术语“患者”和“受试者”包括人和非人动物,例如,哺乳动物,例如小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、兔、牛、马、绵羊、山羊和猪。该术语也包括禽、鱼、爬行动物、两栖动物等。应了解,更特定的患者是人。另外,更特定的患者和受试者是非人哺乳动物,如小鼠、大鼠和狗。

[0029] 术语“基本上纯的”是指大于90%,优选大于97%,更优选大于99%多晶型纯度。

[0030] “治疗有效量”意指G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺以单剂量或多剂量被施用至哺乳动物用于治疗疾病时足以实现对所述疾病的所述治疗的量。“治疗有效量”可以变化,取决于疾病及其严重性;所治疗的哺乳动物的年龄、体重等;病况、障碍或疾病的程度或者牵涉度或严重性;个体患者的反应;给药方式;所施用的制剂的生物利用度特征;所选择的剂量方案;伴随药物的使用;以及其它相关情况。

[0031] 术语“可通过施用5-HT3受体拮抗剂治疗的疾病”包括呕吐、偏头痛、物质滥用和成瘾、神经变性障碍和精神障碍(如焦虑症和抑郁症)、饮食障碍、精神分裂症、与精神分裂症相关的认知功能障碍、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、早老性痴呆和阿尔茨海默病以及疼痛;GI障碍,如消化不良、胃食管反流疾病和肠易激综合征;以及免疫障碍和炎症,如动脉粥样硬化、肌腱病变和纤维肌痛。在一特定实施方案中,所述疾病是与精神分裂症相关的认知功能障碍(也称为与精神分裂症相关的认知缺损)。

[0032] 可以用X射线粉末衍射表征G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺。参见附图。使用安装有铜X射线源、原射束单色器和位置敏感性检测器的粉末衍射计测定峰。使用1°发散狭缝校对入射束。以45kV和40mA操作Cu KV源。以0.02度的步长和10秒的每步时间从3度至45度采集X射线粉末衍射数据。使用硅标准品充分校准衍射计。2θ值的典型精确度约在约±0.2度2θ的范围内。因此,在标准条件下在典型X射线衍射计上在8.13度2θ处出现的X射线衍射峰可以在7.93至8.33度2θ之间出现。

[0033] 发现除了其它峰,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺还具有如下近似至2位有效数字的峰:8.13、17.01、17.49、18.39和20.91度2θ,各自±0.2度2θ。1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的G型可以表征为在8.13和18.39度2θ(各自±0.2度2θ)处的X射线衍射峰。因此,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺可以表征为在8.13、17.01和18.39度2θ(各自±0.2度2θ)处的峰;在8.13、17.49和18.39度2θ(各自±0.2度2θ)处的峰;以及在8.13、18.39和20.91度2θ(各自±0.2度2θ)处的峰。

[0034] 此外,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺可以表征为在8.13、17.01、17.49和18.39度2θ(各

自±0.2度2θ)处的峰;在8.13、17.01、18.39和20.91度2θ(各自±0.2度2θ)处的峰;以及在8.13、17.49、18.39和20.91度2θ(各自±0.2度2θ)处的峰。还可以用在8.13、17.01、17.49、18.39和20.91度2θ(各自±0.2度2θ)处的峰表征G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺。

[0035] 认识到,X射线衍射峰的相对强度可以依赖于优选的取向和其它因素。尽管沿2θ轴的峰位不随优选取向而改变,但是峰的强度可以改变。参见,例如,附图。因此,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的样品可能需要加工以减轻这类因素,例如在玛瑙研钵和研杵中研磨样品或其它措施。

[0036] 还可以用示差扫描量热法表征1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的G型。G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的热分析图提供在约214.5°C的单一吸热事件,其与熔化一致。G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的热重量分析显示在熔化前无重量损失。

[0037] 本发明还提供用于制备G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的方法,其包括使1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺结晶。

[0038] G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的结晶通常在溶剂或溶剂组合中实施。适合的溶剂可以包括DMSO、NMP、C₂₋₄烷基腈、C₃₋₇烷基乙酸酯、C₁₋₆醇、C₂₋₈醚、C₃₋₇烷酮、C₆₋₉芳族烃和C₃₋₅N,N-二甲基羧酸酰胺。使用抗溶剂有利地实施G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的结晶。

[0039] 因此,所选择的溶剂可以包含抗溶剂,即,化合物的溶解度比其在所选择的溶剂中的溶解度更低的一种溶剂或多种溶剂。通常,抗溶剂在所选择的溶剂中应当可溶混。例如,对于DMSO、NMP和C₁₋₆醇而言水可以是抗溶剂;对于C₂₋₄烷基腈、C₃₋₇烷基乙酸酯、C₁₋₆醇、C₂₋₈醚例如THF或2-MeTHF、C₃₋₇烷酮和C₆₋₉芳族烃而言C₂₋₈醚,特别是MTBE可以是抗溶剂;且对于C₃₋₇烷基乙酸酯、C₁₋₆醇、C₂₋₈醚和C₃₋₇烷酮而言正庚烷滤液是抗溶剂。

[0040] 具体的溶剂/抗溶剂组合可以包括如下组合:MeOH/水、IPA/水、DMSO/水、NMP/水、MeOH/MTBE、EtOH/MTBE、IPA/MTBE、n-BuOH/MTBE、MeCN/MTBE、THF/MTBE、2-MeTHF/MTBE、MeOAc/MTBE、EtOAc/MTBE、IPAc/MTBE、丙酮/MTBE、MEK/MTBE、MIBK/MTBE、DMSO/MTBE、DMF/MTBE、NMP/MTBE、MeOH/正庚烷、EtOH/正庚烷、IPA/正庚烷、n-BuOH/正庚烷、MeCN/正庚烷、THF/正庚烷、2-MeTHF/正庚烷、MeOAc/正庚烷、EtOAc/正庚烷、IPAc/正庚烷、丙酮/正庚烷、MEK/正庚烷、MIBK/正庚烷、DMSO/正庚烷、DMF/正庚烷和NMP/正庚烷。

[0041] 例如,使G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺从溶剂中结晶。温度可以从约30°C直到所选择的溶剂的回流温度,且通常低于115°C。该溶剂应当是G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺在一定程度上可

溶的溶剂,溶剂的体积不是关键,但为方便起见典型地使其最小化。可以将抗溶剂添加到加热的溶剂中或混合物冷却时。如果结晶包括完全溶解,则冷却速率不是关键;然而,优选缓慢冷却(例如,以约20°C/小时的速率冷却至环境温度,然后在环境温度下让其平衡约16小时)。可以使用淤浆处理。任选地,使用G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺给结晶种晶。根据本发明方法,可以基本上纯的形式制备G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺。

[0042] 为了可以更完整地理解本发明,将上述方法示例如下。这些实施例是示例性的,不是以任何方式用于限制本发明的范围。

[0043] 实施例1:1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺

[0044] 将1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-3-甲酸(128.7g,0.53mol,)和无水THF(645mL)加热至约43°C。在40至50°C之间滴加草酰氯(137.7g,92mL,1.08mol)。在约30分钟后气体放出停止。将得到的混悬液在50°C搅拌2小时,让其冷却至室温,然后搅拌过夜。用庚烷(1.5L)稀释该混悬液,搅拌10分钟,并且让其沉降。除去上清液。再重复2次添加庚烷(1.5L)、接着搅拌、沉降和滗析。

[0045] 用无水THF(645mL)稀释所得到的混悬液,通过NMR测定THF与庚烷之间的比率为3:2。将该反应混合物冷却至5°C,以使温度不超过20°C的速率向该混合物中加入DIPEA碱(138g,1.07mol)。接下来添加在500mL无水THF中的(1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-胺(101.4g,0.63mol)。将该反应混合物温热至环境温度,在20至23°C搅拌过夜,得到混悬液。

[0046] 过滤该混悬液,将饼状物溶于1N HCl(2.6L)。用EtOAc(3x 2.6L)洗涤水层。将水层冷却至5°C,并且用氢氧化钾(230g)水溶液(500mL)碱化至pH 12。将该混合物在5至10°C搅拌过夜,得到固体。过滤产物,用水(2x 1.2L)、接着用MTBE(2x 1.2L)洗涤,然后干燥,得到128g(64%) (粗制的) 标题化合物。

[0047] 实施例2:1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺

[0048] 添加在EtOAc(500mL)和250mL HCl/EtOAc(4M)中的1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(17g,44.8毫摩尔),将该混合物在室温搅拌30分钟。然后将该反应混合物浓缩至干,得到1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺双盐酸盐(18g,39.8毫摩尔,89%收率)。

[0049] 将1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺双盐酸盐与DMSO(80mL)合并,将该混合物在油浴中加热至50°C,直到形成均匀溶液。通过加液漏斗缓慢地添加氢氧化钠水溶液(4M,9.28mL,37.1毫摩尔),历时3分钟。搅拌5分钟后,在50°C通过加液漏斗缓慢地添加水(80mL),历时10分钟。水添加完成后,内部温度保持在51°C。将该反应体系在50°C搅拌1小时,然后用3小时期间冷却至室温,得到固体。通过过滤收集固体,用水(24mL)洗涤,风干1小时,然后在50°C真空烘箱干燥过夜,得到标题化合物的水合物。

[0050] 实施例3:1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0051] 将1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(300毫克,0.791毫摩尔)与DMSO(2.1mL)合并,在反应单元上在搅拌下加热至80℃。通过注射器分3部分缓慢地添加水(3.90mL),历时15分钟。将该反应体系在80℃搅拌30分钟,然后缓慢地冷却至室温,历时4小时,并且在室温搅拌过夜,得到固体。通过过滤收集固体,用水(3x 2mL)洗涤,风干1小时,然后在室温高度真空干燥4小时,得到标题化合物。

[0052] 实施例4:1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0053] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(25.9毫克)和DMSO(0.4mL),加热至70℃。添加水(0.6mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0054] 实施例5 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0055] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(25.9毫克)和DMSO(0.4mL),加热至70℃。添加水(0.6mL),以每小时20℃的速率将该混合物冷却至环境温度,并且在环境温度搅拌下让其平衡,历时16小时。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0056] 实施例6 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0057] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(31.0毫克)和MeOH(1.0mL),加热至60℃。添加MTBE(2.0mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0058] 实施例7 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0059] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(29.8毫克)和MeCN(1.0mL),加热至70℃。添加MTBE(2.0mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0060] 实施例8 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0061] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(30.6毫克)和THF(0.5mL),加热至70℃。添加MTBE(1.0mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0062] 实施例9 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双

环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0063] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(27.5毫克)和甲苯(2.0mL),加热至70℃。添加MTBE(4.0mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0064] 实施例10 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0065] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(26.5毫克)和丙酮(0.5mL),加热至60℃。添加MTBE(1.0mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0066] 实施例11 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0067] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(29.3毫克)和EtOH(0.5mL),加热至70℃。添加MTBE(1.0mL),以每小时20℃的速率将该混合物冷却至环境温度,并且在环境温度搅拌下让其平衡,历时16小时。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0068] 实施例12 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0069] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(27.8毫克)和IPA(0.5mL),加热至70℃。添加MTBE(1.0mL),以每小时20℃的速率将该混合物冷却至环境温度,并且在环境温度搅拌下让其平衡,历时16小时。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0070] 实施例13 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0071] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(31.4毫克)和丙酮(0.5mL),加热至50℃。添加庚烷(1.0mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0072] 实施例14 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0073] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(34.5毫克)和EtOH(1.0mL),加热至70℃。添加庚烷(2.0mL),以每小时20℃的速率将该混合物冷却至环境温度,并且在环境温度搅拌下让其平衡,历时16小时。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0074] 实施例15 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0075] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(58.3毫克)和IPA(1.0mL),加热至70℃。添加MTBE

(2.0mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0076] 实施例16 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0077] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(61.5毫克)和丙酮(1.0mL),加热至60℃。添加MTBE(1.5mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0078] 实施例17 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0079] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(27.4毫克)和IPA(1.0mL),加热至70℃。添加水(1.5mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0080] 实施例18 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0081] 合并1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(24.3毫克)和NMP(1.0mL),加热至70℃。添加水(0.6mL),将该混合物在4℃储存过夜。通过离心收集固体,在环境温度下真空干燥,得到标题化合物。

[0082] 实施例19 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,G型

[0083] 在70℃将1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(126g)溶于包含5%甲醇和5%异丙醇的变性乙醇(1070mL)与DMSO(1070mL)的混合物中,并且搅拌1小时。通过滤纸过滤所得到的溶液,再加热至70℃,然后历时30分钟冷却至50℃。添加G型的晶种(1.3g)。使温度升至70℃,然后历时30分钟冷却至50℃。再添加G型的晶种(1.3g),将所得到的混悬液冷却至40℃,历时30分钟,并且搅拌的同时在该温度下保持5小时。然后将所得到的混悬液冷却至5℃,历时1小时,并且在该温度下搅拌6小时。通过过滤收集所得到的固体,用乙醇(2×250mL)洗涤,并且在40℃真空干燥,历时3天,得到标题化合物。

[0084] G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺是5-HT3抑制剂。已知5-HT3受体在枢神经系统中在包括呕吐反射、疼痛处理、认知和焦虑控制的区域中表达,并且在疾病的发病机制中起作用,所述疾病例如呕吐、偏头痛、药物成瘾以及神经变性障碍和精神障碍,如焦虑症和抑郁症(参见Hewlett等人,2003 J.Clin.Psychiatry 64,1025-1030;Kelley等人,2003a,Eur J.Pharmacol.,461,19-25;Haus等人,2000 Scand J Rheumatol Suppl 113,55-58;以及Faris等人,2006 J affect Disorder 92,79-90)、进食障碍(Hammer等人,1990 Am J Physiol 259,R627-R636,和Jiang&Gietzen 1994 Pharmacol Biochem Behav 47,59-63)、精神分裂症(参见Hermann等人1996 Biochem Biophys Res Commun 225,957-960;Sirota

等人,2000 Am J Psychiatry 157,287-289;Adler等人,2005 Am J Psychiatry 162,386-388;Koike等人,Levkovitz等人,2005 Schizophr Res 76,67-72)、与精神分裂症相关的认知功能障碍(参见Zhang等人,2006 Schizophr Res 88,102-110;Akhondzadeh等人,2009 Schizophr Res 107,206-212)、与帕金森病、亨廷顿舞蹈病、早老性痴呆和阿尔茨海默病相关的认知功能障碍(参见Costall和Naylor 2004 CNS Neurol Disord 3,27-37)、物质滥用和成瘾(参见Johnson等人,2002 Psycho-pharmacology (Berl) 160,408-413;Johnson,2004 CNS Drugs 18,1105-1118;Dawes等人,2005 Addict Behav 30,1630-1637,Johnson 2006 Drug Alcohol Depend 84,256-263)和疼痛(参见Kayser等人,2007 Pain 130,235;Glaum等人,1998 Neurosci Lett 95,313-317;Schworer&Ramadori 1993 Clin Investig 71,659;Thompson and Lummis 2007 Exp Opin Ther Targets,11,527-540)。此外,5-HT3受体在胃肠(GI)道中表达,因此可能在GI障碍,如消化不良、胃食管反流疾病和肠易激综合征中起作用(参见Graeff 1997 Psychiatr Clin North Am 20,723;Thompson和Lummis 2007 Exp Opin Ther Targets,11,527-540;Barnes等人2009 Neuropharmacology 56,273)。还在免疫细胞如单核细胞、软骨细胞、T细胞、滑膜组织和血小板中在神经元外发现了5-HT3A亚基的表达(Fiebich等人,2004 Scan J Rheumatol Suppl,9-11,Stratz等人,2008 Thromb Haemost 99,784),并且在肠粘膜的上皮中在固有层内发现了5-HT3A、C-E的表达(Kapeller等人,J Comp Neuro,2008;509:356-371),因此表明它们可能涉及于免疫和炎性疾病,如动脉粥样硬化、肌腱病变和纤维肌痛。

[0085] 可使用2014年1月23日公布的PCT公开号WO 2014/014951中描述的体外测定法和体内测定法测试G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的5HT3抑制性活性。

[0086] 一般来说,通过用于起类似效用的药剂的任何被接受的给药模式以治疗有效量施用G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺。G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的治疗有效量可在每天每千克患者体重约0.01至约75毫克的范围内,其可以单剂量或多剂量施用。优选地,剂量水平为每天约0.01至约10毫克/千克;更优选每天约0.5至约5毫克/千克或0.1-2毫克/千克/天。对于经口施用而言,优选以含有约0.5至约200毫克的活性成分,即约0.5、1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150或200毫克的活性成分的片剂形式提供组合物。G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺(即,活性成分)的实际量将取决于众多因素,如所治疗的疾病的严重性、受试者的年龄和相对健康状况、给药的途径和形式以及其它因素。虽然这些剂量是基于具有约60千克至约70千克的质量的普通人受试者,但医师将能够确定用于质量落在这个重量范围外的患者(例如,婴儿)的适当剂量。

[0087] 一般来说,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺将以药物组合物形式通过以下途径任一途径来施用:经口施用、系统性施用(例如,透皮、鼻内或通过栓剂)或胃肠外(例如,肌肉内、静脉内或皮下)施用。优选的施用方式是使用方便的每日剂量方案口服给药,所述剂量方案可根据痛苦的程度进行调整。组合物可采用片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉末、持续释放制剂、溶

液、混悬液、酏剂、气雾剂或任何其它适当的组合物形式。

[0088] 制剂的选择取决于各种因素,如给药的模式(例如,对于口服,片剂、丸剂或胶囊形式的制剂是优选的)和药物物质的生物利用度。近来,基于可通过增加表面积(即,减小粒径)来增加生物利用度的原理特别为显示不良生物可用度的药物开发药物制剂。举例来说,美国专利号4,107,288描述了具有尺寸在10至1,000纳米范围内的粒子的药物制剂,其中活性物质被负载在大分子的交联基质上。美国专利号5,145,684描述了药物制剂的生产,其中在表面改性剂存在下将药物物质粉碎成纳米粒子(平均粒径为400纳米),然后分散在液体介质中以得到展现出显著高生物利用度的药物制剂。

[0089] 组合物一般包括与至少一种药学上可接受的赋形剂组合的G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺。可接受的赋形剂是无毒的,有助于施用,并且不会不利影响G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的治疗益处。这样的赋形剂可为任何固体、液体、半固体赋形剂,或在气雾剂组合物的情况下为通常可为本领域技术人员所利用的气态赋形剂。

[0090] 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、干燥脱脂乳等。液体和半固体赋形剂可选自甘油、丙二醇、水、乙醇以及各种油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,例如,花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体,特别对于可注射溶液而言,包括水、盐水、右旋糖水溶液和二醇类。

[0091] 加压气体可以用于将G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺分散于气雾剂形式中。适合于该目的的惰性气体是氮气、二氧化碳等。

[0092] 其它适合的药用赋形剂及其配方描述在Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W.Martin编辑(Mack Publishing Company, 第18版, 1990)中。

[0093] G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺在制剂中的水平可以在本领域技术人员使用的完整范围内可以变化。典型地,以重量百分比(wt %)为基础,该制剂包含占总制剂约0.01-99.99wt %的G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺,余量为一种或多种适合的药用赋形剂。优选地,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺以约1-80wt %的水平存在。

[0094] G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺可以与一种或多种其它的药物联合用于治疗G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺或其它药物可能具有效用的疾病或状况,其中所述药物共同的组合比单独任一药物更安全或更有效。所述其它的药物因此可以通过常用的途径和用量与G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺同时或依次施用。当G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺与一种或多种其它的药物同

时使用时,可以使用包含所述其它的药物和G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺的单元剂量形式的药物组合物。然而,该联合疗法还可以包括按照不同重叠方案施用G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺和一种或多种其它的药物的疗法。还考虑到的是,当与一种或多种其它的活性成分联用时,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺和其它的活性成分可以以低于它们各自单个使用时的剂量使用。

[0095] 因此,本发明的药物组合物还包括除含有G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺以外还含有一种或多种其它的活性成分的组合物。

[0096] 上述组合或组合产品包括G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺不仅与一种其它的活性化合物的组合或组合产品,而且包括其与两种或多种其它的活性化合物的组合或组合产品。同样,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺可以与用于预防、治疗、控制、改善G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺适用的疾病或病况或用于降低所述疾病或病况的风险的其它的药物联用。这类其它的药物因此可以通过常用的途径和用量与G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺同时或依次施用。因此,本发明的药物组合物还包括除含有G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺以外还含有一种或多种其它的活性成分的组合物。G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺与第二种活性成分的重量比可以变化,且取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用它们各自的有效剂量。

[0097] 在一个实施方案中,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺可以与以下药物组合施用:抗阿尔茨海默病药剂、 β 分泌酶抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、NSAID(包括布洛芬)、维生素E和抗淀粉样蛋白抗体。在另一个实施方案中,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺可以与以下药物组合施用:镇静剂、安眠药、焦虑缓解药、抗精神病药、抗焦虑剂、环吡咯酮类、咪唑并吡啶类、吡唑并嘧啶类、弱安定药、退黑激素激动剂和拮抗剂、退黑激素能药、苯二氮草类、巴比妥类、mGlu2/3激动剂、5HT-2拮抗剂、PDE10拮抗剂、GlyT1抑制剂等,如:阿地唑仑、阿洛巴比妥、阿洛米酮、阿普唑仑、氨磺必利、阿米替林、异戊巴比妥、阿莫沙平、阿立哌唑、苯他西泮、苯佐他明、溴替唑仑、安非他酮、丁螺环酮、仲丁比妥、布他比妥、卡普脲、卡波氯醛、氯醛甜菜碱、水合氯醛、氯米帕明、氯硝西泮、氯哌噻吨、氯氮草、利眠宁、氯乙双酯、氯丙嗪、氯氮平、环丙西泮、地昔帕明、地克拉莫、地西泮、氯醛比林、双丙戊酸钠、苯海拉明、多虑平、艾司唑仑、乙氯维诺、依托咪酯、非诺班、氟硝西泮、氟哌噻吨、氟奋乃静、氟西泮、氟伏沙明、氟西汀、膦西泮、格鲁米特、哈拉西泮、氟派啶醇、羟嗪、丙米嗪、锂、劳拉西泮、氯甲西

泮、马普替林、甲氯喹酮、退黑激素、甲苯比妥、美普巴、甲喹酮、咪达氟、咪达唑仑、奈法唑酮、尼索氨酯、硝西洋、去甲替林、奥氮平、奥沙西洋、三聚乙醛、帕罗西汀、戊巴比妥、哌拉平、奋乃静、苯乙肼、苯巴比妥、普拉西洋、普鲁米近、丙泊酚、普罗替林、夸西洋、喹硫平、瑞氯西洋、利哌利酮、咯来米特、司可巴比妥、舍曲林、舒普罗酮、替马西洋、硫利达嗪、替沃噻吨、曲卡唑酯、反苯环丙胺(kanlylcypromaine)、曲唑酮、三唑仑、曲匹泮、三甲氧苯醋酰胺、三氯福司、三氟拉嗪、曲美托嗪、曲米帕明、乌达西洋、文拉法辛、扎来普隆、齐拉西酮、唑拉西洋、唑吡坦、[4-(3-氟-5-三氟甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基][5-甲磺酰基-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基)苯基]甲酮(RG1678)、美国专利7538114表1第14栏中公开的glyt1抑制剂,以及它们的盐,以及它们的组合。

[0098] 在另一个实施方案中,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺可以与以下药物组合施用:左旋多巴(联用或不联用选择性脑外脱羧酶抑制剂,如卡比多巴或苄丝肼)、抗胆碱能药(例如比哌立登(任选以它的盐酸盐或乳酸盐形式)和三己芬迪(苯海索)盐酸盐)、COMT抑制剂(例如恩他卡朋)、MOA-B抑制剂、抗氧化剂、A2a腺苷受体拮抗剂、胆碱能激动剂、NMDA受体拮抗剂、5-羟色胺受体拮抗剂以及多巴胺受体激动剂例如阿仑替莫、溴隐亭、非诺多泮、麦角乙脲、那高利特、培高利特和普拉克索。应理解,多巴胺激动剂可呈药学上可接受的盐形式,例如,阿仑替莫氢溴酸盐、溴隐亭甲磺酸盐、非诺多泮甲磺酸盐、那高利特盐酸盐和培高利特甲磺酸盐。麦角乙脲和普拉克索通常以非盐形式使用。

[0099] 在另一个实施方案中,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺可以与选自以下各项的化合物组合施用:酚噻嗪、噻吨、杂环二苯并氮䓬、丁酰苯、二苯丁基哌啶和吲哚酮类精神抑制剂。酚噻嗪类的适合实例包括氯丙嗪、美索达嗪、硫利达嗪、醋奋乃静、氟奋乃静、奋乃静和三氟拉嗪。噻吨类的适合实例包括氯普噻吨和替沃噻吨。二苯并氮䓬类的实例是氯氮平。丁酰苯类的一实例是氟哌啶醇。二苯基丁基哌啶类的实例是匹莫齐特。吲哚酮类的实例是吗茚酮。其它精神抑制剂包括洛沙平、舒必利和利哌利酮。应理解,当与G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺组合使用时,精神抑制剂可呈药学上可接受的盐形式,例如氯丙嗪盐酸盐、美索达嗪苯磺酸盐、硫利达嗪盐酸盐、醋奋乃静马来酸盐、氟奋乃静盐酸盐、氟奋乃静庚酸盐、氟奋乃静癸酸盐、三氟拉嗪盐酸盐、替沃噻吨盐酸盐、氟哌啶醇癸酸盐、洛沙平琥珀酸盐和吗茚酮盐酸盐。奋乃静、氯普噻吨、氯氮平、氟派啶醇、匹莫齐特和利哌利酮通常以非盐形式使用。因此,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺可以与以下药物组合施用:醋奋乃静、阿仑替莫、阿立哌唑、氨磺必利、苯海索、溴隐亭、比哌立登、氯丙嗪、氯普噻吨、氯氮平、地西洋、非诺多泮、氟奋乃静、氟派啶醇、左旋多巴、左旋多巴与苄丝肼、左旋多巴与卡比多巴、麦角乙脲、洛沙平、美索达嗪、吗茚酮、那高利特、奥氮平、培高利特、奋乃静、匹莫齐特、普拉克索、喹硫平、利哌利酮、舒必利、丁苯那嗪、三己芬迪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪或齐拉西酮。

[0100] 在另一个实施方案中,G型1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,5S,7S)-9-甲基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-1H-吲哚-3-甲酰胺可以与抗抑郁剂或抗焦虑剂组合施

用,所述抗抑郁剂或抗焦虑剂包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括叔胺三环类和仲胺三环类)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、单胺氧化酶的可逆性抑制剂(RIMA)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNR1)、促皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂、肾上腺素受体拮抗剂、神经激肽-1受体拮抗剂、非典型抗抑郁剂、苯二氮䓬类、5-HTA激动剂或拮抗剂,尤其5-HTA部分激动剂以及促皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂。具体药剂包括:阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙米嗪和曲米帕明;阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林和普罗替林;氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林;异卡波肼、苯乙肼、反苯环丙胺和司来吉兰;吗氯贝胺、文拉法辛;度洛西汀;阿瑞吡坦;安非他酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮和维路沙嗪;阿普唑仑、氯地庚波、氯硝西洋、氯氮䓬、地西洋、哈拉西洋、劳拉西洋、奥沙西洋和普拉西洋;丁螺环酮、氟辛克生、吉哌隆和伊沙匹隆,以及它们的药学上可接受的盐。

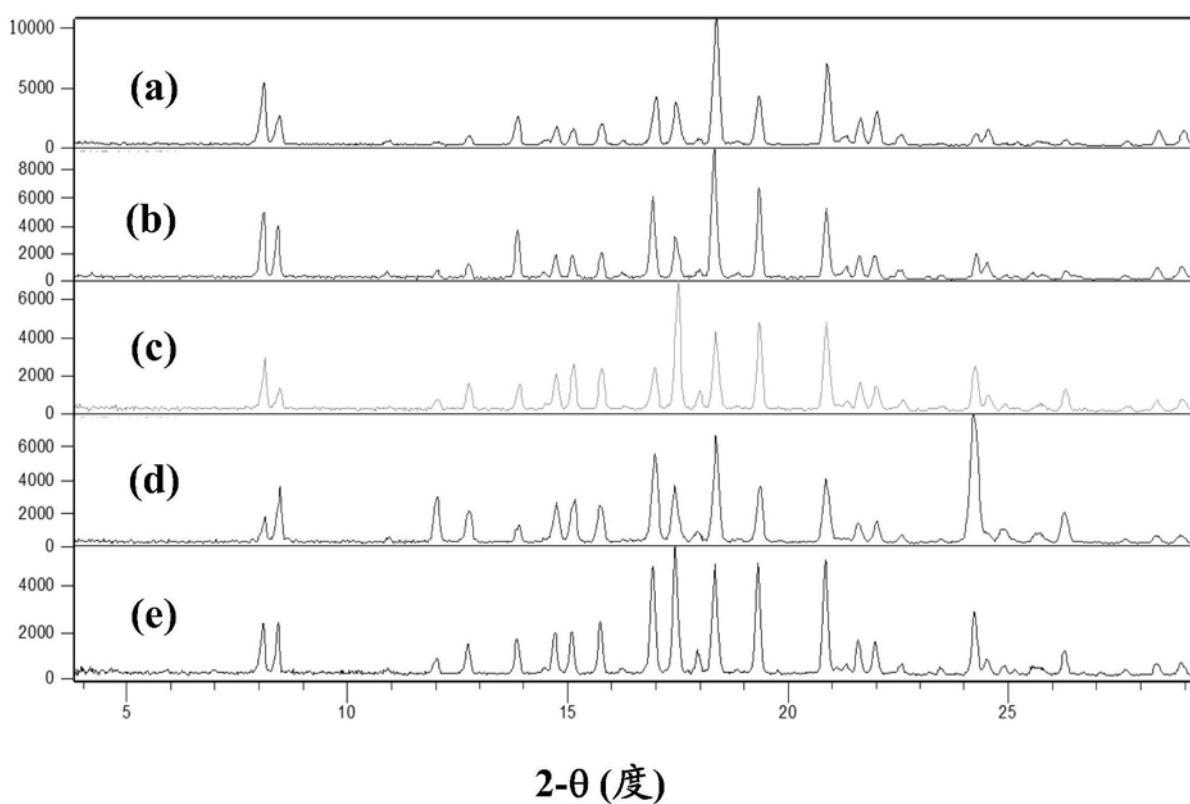


图1