



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101528221 B

(45) 授权公告日 2013. 05. 08

(21) 申请号 200780039208. 2

(22) 申请日 2007. 08. 20

(30) 优先权数据

PCT/EP2006/008314 2006. 08. 21 EP

0616574. 0 2006. 08. 21 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 04. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/058636 2007. 08. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02008/022994 EN 2008. 02. 28

(73) 专利权人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72) 发明人 克莱尔·L·安德顿 瑟吉奥·巴奇

斯蒂芬尼亚·比托 佛朗哥·萨托

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 孔宪静

(51) Int. Cl.

A61K 31/403 (2006. 01)

A61P 25/30 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2007022980 A1, 2007. 03. 01, 说明书第
135 页.

审查员 陈晏晏

权利要求书3页 说明书29页 附图7页

(54) 发明名称

氮杂二环己烷衍生物的使用

(57) 摘要

本发明涉及 1-[2- 氟 -4-(三 氟 甲 基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲 基 -5-(4- 甲 基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三 唑 -3- 基] 硫 基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷的酒石酸盐及其溶剂合物、药物制剂、它们的制备方法以及它们在药物中的用途。

1. 结晶化合物, 其为 (1S,5R)-1-[2- 氟 -4-(三 氟 甲 基) 苯 基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁 唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三 唑 -3- 基] 硫 基 } 丙 基)-3- 氮 杂 二 环 [3.1.0] 己 烷 (2R,3R) 酒 石 酸 盐 且 为 倍 半 水 合 物, 其 具 有 如 图 1 所 示 的 X- 射 线 粉 末 衍 射 光 谱, 其 中 所 述 XRD 图 以 2θ 角 表 示, 且 采 用 利 用 铜 $K\alpha$ 辐 射 的 衍 射 仪 获 得:

角度	d 值
$2\theta^\circ$	埃
5.9	15.0
6.9	12.9
7.7	11.4
10.2	8.7
11.8	7.5
11.9	7.4
13.4	6.6
14.6	6.1
15.1	5.8
15.5	5.7
15.7	5.7
16.4	5.4
17.1	5.2
17.6	5.0
18.4	4.8
19.3	4.6
19.5	4.5
19.9	4.5
20.4	4.3

20.6	4.3
22.7	3.9
23.6	3.8
24.5	3.6
24.7	3.6
24.9	3.6
25.2	3.5
26.3	3.4
26.5	3.4
27.0	3.3
27.3	3.3
27.5	3.2
27.9	3.2
28.5	3.1
29.8	3.0
30.5	2.9
31.3	2.9
32.3	2.8
34.1	2.6
35.7	2.5
36.1	2.5
36.9	2.4
39.0	2.3
39.2	2.3

39.9	2.3
------	-----

2. 如权利要求1所述的结晶化合物,其具有如图3所示的差示扫描量热分析图,其中所述DSC以每分钟10K的扫描速率进行。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的结晶化合物,其具有位于大约 $T = 122^{\circ}\text{C}$ 的开始熔融的差示扫描量热分析图。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的结晶化合物,其具有X-射线粉末衍射光谱,其包括以 2θ 值表示的下述峰: 5.9 ± 0.15 , 6.9 ± 0.15 , 10.2 ± 0.15 , 11.8 ± 0.15 , 11.9 ± 0.15 , 16.4 ± 0.15 , 17.6 ± 0.15 ;且采用利用铜 $K\alpha$ 辐射的衍射仪获得。

5. 结晶化合物,其具有与图7相同的碳-13固体核磁共振(SSNMR)波谱,其中所述波谱使用在质子频率为399.87MHz、自旋速率为8kHz下操作的波谱仪获得。

6. 结晶化合物,其具有与图7相同的碳-13固体核磁共振(SSNMR)波谱,其中所述波谱使用在质子频率为399.87MHz、自旋速率为8kHz下操作的波谱仪获得,其中所述SSNMR在182.9, 173.4, 151.6, 137.7, 135.6, 129.3, 119.5, 74.6, 59.8, 32.9, 31.5, 25.7, 21.7, $13.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 处显示共振峰。

7. 结晶化合物,其具有与图7相同的碳-13固体核磁共振(SSNMR)波谱,其中所述波谱使用在质子频率为399.87MHz、自旋速率为8kHz下操作的波谱仪获得,其中所述SSNMR在182.9, 173.4, 151.6, 59.8, 25.7, 21.7, $13.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 处显示共振峰。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物在制备用于治疗哺乳动物中对调节多巴胺D3受体是有益的病症的药物中的用途,其中所述病症是精神障碍、物质关联疾病、躯体形式障碍。

9. 如权利要求8所述的用途,其中所述病症是物质关联疾病。

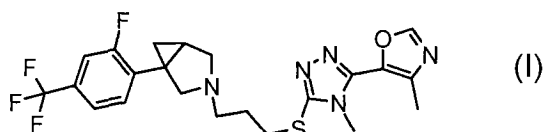
10. 药物组合物,其包含如权利要求1-7中任一项所述的化合物和可药用载体。

氮杂二环己烷衍生物的用途

[0001] 本发明涉及 1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的新盐及其溶剂合物、药物制剂、它们的制备方法以及它们在药物中的用途。

[0002] 1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结构如下式 (I) 化合物所示：

[0003]



[0004] 式 (I) 化合物可以通过将 1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和 3-[(3-氯丙基)硫基]-4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑在合适的溶剂例如 DMF 或 NMP 中,在碱例如 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 与 NaI 或 KI 组合的存在下反应制备。

[0005] 1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的盐酸盐可以通过将盐酸或氯化氢在 N_2 下加至 1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷在醚溶剂(例如 Et_2O)或醇溶剂(例如异丙醇)中的溶液中制备。

[0006] 已发现描述在国际专利申请 W02005/080382 中的式 (I) 化合物及其盐酸盐可用于治疗药物依赖的所有方面,包括药物摄入、戒瘾后的寻找药物行为的复发以及由滥用药物例如酒精、可卡因、阿片、尼古丁、苯并二氮杂~~革~~和抑制由阿片样物质诱导的耐受性引起的脱瘾症状,另外还可以用于治疗药物上瘾。它还可用作抗精神病药物,例如治疗精神分裂症、情感分裂性精神障碍、精神分裂症样疾病、精神病性抑郁(该术语包括双相抑郁、单相抑郁、具有或不具有精神病特征、紧张性特征、忧郁症特征、非典型特征或产后发病的单次或再发严重抑郁发作、季节性情感障碍和心境恶劣、由一般医学病症包括但不限于心肌梗塞、糖尿病、流产或堕胎引起的抑郁性障碍)、焦虑性障碍(包括一般性焦虑和社交焦虑障碍)、躁狂、急性躁狂、偏执狂样和妄想障碍。该化合物还可用于治疗称作躯体样精神障碍的一类相关障碍以及早洩。

[0007] 对于药物应用,需要将该化合物制备成适合在大规模制备中容易分离以及容易配制成向患者给药的可接受产品形式。很难预料化合物的任何特定盐的物理特性,物理特性方面微小但重要的差异在制备和配制含有该化合物的药物产品时可能会大大降低成本。

[0008] 本发明提供了 1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷酒石酸盐,其可用于替代式 (I) 化合物的游离碱和盐酸盐,用于治疗性给药或者用作制备其它盐的中间体。

[0009] 1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的酒石酸盐可以通过有效、经济且可重复,特别适合大规模制备的方法制备。

[0010] 1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的酒石酸盐(下文中也称作“酒石酸盐”)具有比1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的盐酸盐更高的稳定性。

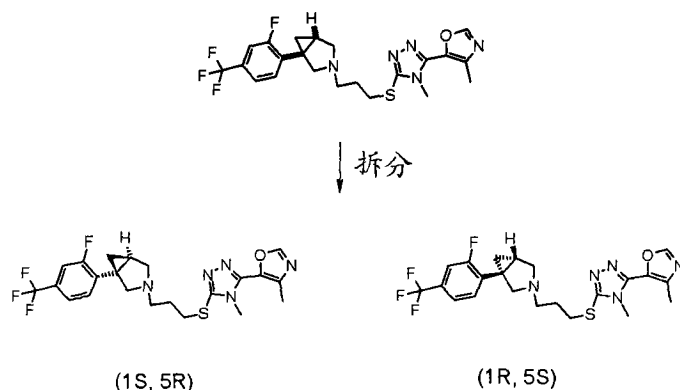
[0011] 因此,本发明第一方面提供了1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物。

[0012] 本发明在其范围内包括所有异构体,包括外消旋体、对映异构体、互变异构体及其混合物。例如,应当理解的是,酒石酸($\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\text{H}$; 2,3-二羟基丁二酸)存在三种立体异构构型:(2R,3R),属于天然存在形式,也称作L-(+)-酒石酸或右旋酒石酸;(2S,3S),称作左旋酒石酸或D-(-)-酒石酸;以及非手性形式内消旋酒石酸。本发明包括由酒石酸的所有三种立体异构构型衍生的1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的酒石酸盐。本文中使用的术语“酒石酸盐”和“酒石酸”包括所有立体异构构型,除非另外说明。

[0013] 在一个实施方案中,本发明提供了1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-(2R,3R)酒石酸盐或其可药用溶剂合物。

[0014] 还应该理解,1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷具有在分子中3-氮杂二环[3.1.0]己烷部分1和5位的手性中心。由于具有固定的顺式排列,因此该化合物存在两种立体异构体,它们是考虑到环丙烷手性中心的对映异构体:

[0015]



[0016] 在本发明一个实施方案中,提供了(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物。

[0017] 本文中使用的术语“1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲

基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐”包括：

[0018] (i) (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2R,3R) 酒石酸盐；

[0019] (ii) (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2S,3S) 酒石酸盐；

[0020] (iii) (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (内消旋) 酒石酸盐；

[0021] (iv) (1R,5S)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2R,3R) 酒石酸盐；

[0022] (v) (1R,5S)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2S,3S) 酒石酸盐；

[0023] (vi) (1R,5S)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (内消旋) 酒石酸盐；

[0024] (vii) (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2R,3R) 酒石酸盐和 (1R,5S)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2R,3R) 酒石酸盐的混合物；

[0025] (viii) 包含如上定义的 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v) 和 / 或 (vi) 的任一组合的混合物。

[0026] 本文中使用的术语“(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐”包括：

[0027] (ix) (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2R,3R) 酒石酸盐；

[0028] (x) (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2S,3S) 酒石酸盐；

[0029] (xi) (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (内消旋) 酒石酸盐；

[0030] (xii) 包含如上定义的 (ix)、(x) 和 / 或 (xi) 的任一组合的混合物。

[0031] 在本发明上下文中, 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐的构型 (1S,5R) 富集的立体异构体在一个实施方案中相应于至少 90% 对映异构体过量。在另一个实施方案中, 该异构体相应于至少 95% 对映异构体过量。在另一个实施方案中, 该异构体相应于至少 99% 对映异构体过量。

[0032] 在本发明另一方面, 提供了 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐, 其中 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷和酒石酸的比例 (以摩尔计) 为 1 : 1。

[0033] 在本发明一个实施方案中, 该酒石酸盐基本上不含其它盐、游离碱或杂质。"基本上不含" 是指含有低于 10%, 优选低于 5%, 更优选低于 2% 的杂质。杂质可以是其它化合物或者式 (I) 化合物的其它盐或溶剂合物。

[0034] 根据回收酒石酸盐使用的溶剂, 酒石酸盐可以以溶剂合物形式得到, 这类溶剂合物也构成了本发明的一个方面。在一个实施方案中, 溶剂合物是可药用溶剂合物。适宜的溶剂合物是水合物。在另一个实施方案中, 该水合物可以具有介于 2-5% wt/wt 之间的可变水含量。在一个实施方案中, 提供了为倍半水合物 (1 : 1.5 分子水) 的 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐。

[0035] 本发明包括以纯形式分离或者与其它物质混合的 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐或其溶剂合物。

[0036] 因此, 一方面提供了分离形式 (isolated form) 的 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐或其溶剂合物。

[0037] 在另一方面提供了纯形式 (pure form) 的 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐或其溶剂合物。在一个实施方案中, 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐纯度高于 90%, 例如纯度高于 95% 或者纯度高于 98%。

[0038] 在另一方面提供了结晶形式 (crystalline form) 的 (1S,5R)-1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐或其溶剂合物。

[0039] 在另一方面提供了多晶型形式 (polymorphic form) 的 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐或其溶剂合物。

[0040] 本发明另一方面提供了 (1S,5R)-1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲

基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环[3.1.0] 己烷 (2R,3R) 酒石酸盐,其具有大约 122℃的熔点和基本上如下所公开的拉曼或 XRPD 光谱或 C13 固体 NMR 波谱。

[0041] 本发明还提供了与其它物质例如 1-[2-氟-4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环[3.1.0] 己烷的另一种盐混合的 1-[2-氟-4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环[3.1.0] 己烷酒石酸盐或其溶剂合物。

[0042] 1-[2-氟-4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环[3.1.0] 己烷酒石酸盐可以通过将适当化学计量的游离碱与酒石酸接触制备。在一个实施方案中,该碱为溶液形式。在另一个实施方案中,两者均为溶液形式。

[0043] 最常使用的溶剂是适合使该游离碱移动的溶剂,例如醇类如乙醇或甲醇,酮类如丙酮,酯类如乙酸乙酯,卤代烃类如二氯甲烷以及醚类如四氢呋喃。酒石酸可以以固体形式、水溶液形式或者在有机溶剂例如乙醇、甲醇、丙-2-醇或丙酮中的溶液形式加入。

[0044] 为了制备酒石酸盐,1-[2-氟-4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环[3.1.0] 己烷碱的浓度优选为 3-25% 重量/体积,更优选为 5-15% 重量/体积。当以溶液形式使用时,酒石酸的浓度优选为 0.5-10 摩尔浓度,例如 5-10 摩尔浓度。

[0045] 所述盐可以由前面得到的溶液通过常规方法以固体形式分离。例如,非结晶盐可以通过使溶液沉淀,喷雾干燥,以及将溶液冻干,蒸发溶液成玻璃状或者真空干燥该油状物或者固化由游离碱和酸反应得到的熔化物而制备。

[0046] 结晶盐可以通过直接由在其中产物具有有限溶解性的溶剂结晶或者通过研磨或以其它方式结晶非结晶盐而制备。例如,该酒石酸盐可以由多种有机溶剂重结晶,所述溶剂例如乙腈、丁酮、丙酮、仲丁醇、二氯甲烷、乙醇、3-戊酮、丙-2-醇、甲醇、乙酸乙酯和甲苯。通过蒸发除去部分或全部溶剂或者在高温下结晶析出后再控制冷却、优选分阶段冷却,这样盐的收率可以提高。通过小心控制沉淀温度和种晶可以提高制备方法的重现性以及产物的粒径分布和形式。单一的多晶型物优选直接由盐溶液结晶析出,当然也可以将一种多晶型物的溶液使用其它多晶型物的品种重结晶。

[0047] 1-[2-氟-4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环[3.1.0] 己烷和 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环[3.1.0] 己烷可以通过实施例中给出的方法制备。

[0048] 1-[2-氟-4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环[3.1.0] 己烷酒石酸盐可以以溶剂合物形式得到,在由溶液分离出来的过程中,前者与所溶解的溶剂结合在一起。

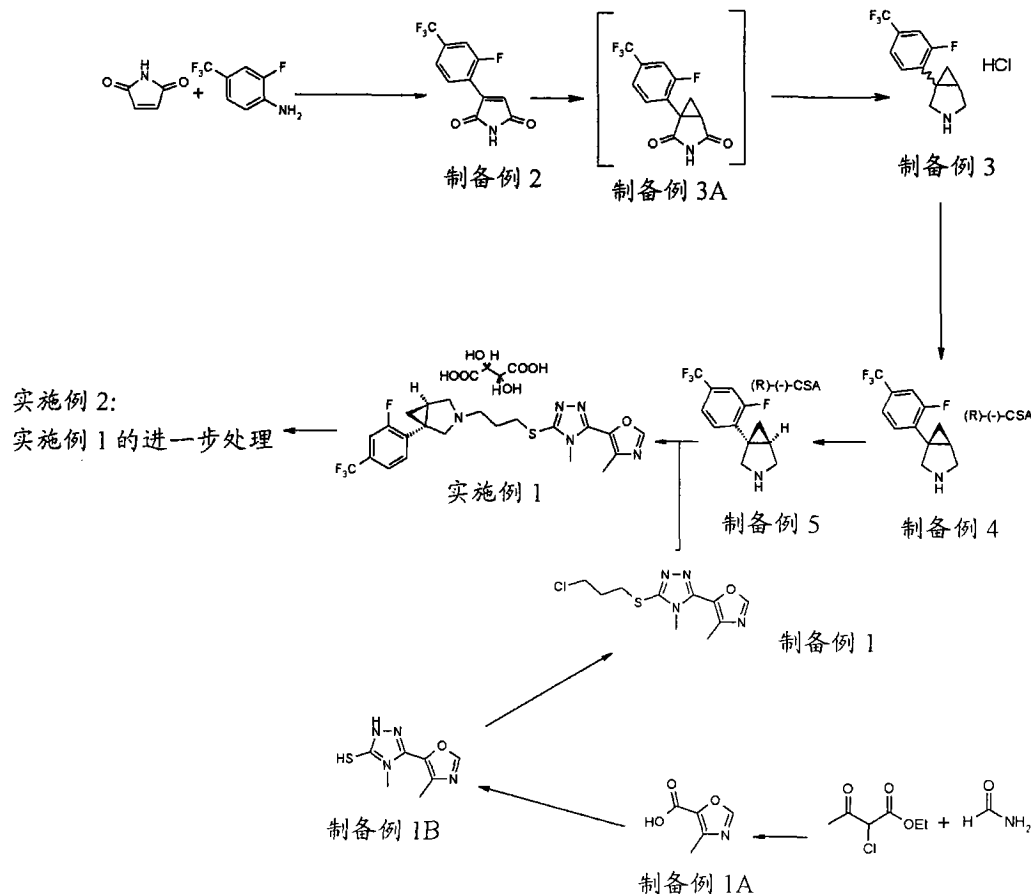
[0049] 酒石酸可商购得到。

[0050] 按照下面的方案 1,本发明进一步提供了制备 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)

苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐的方法,在试验部分将对此进行示例性说明。

[0051] 方案 1

[0052]



[0053] 已发现 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷对多巴胺受体、特别是 D_3 和 D_2 受体显示出亲和性,因此可用于治疗需要调节这类受体的疾病状态。还发现 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷对多巴胺 D_3 受体具有比对 D_2 受体更高的亲和性。

[0054] 根据 D_3 受体的定位,可以预测该酒石酸盐具有治疗其中已经表明涉及 D_3 受体的物质相关疾病(例如参见 Levant, 1997, Pharmacol. Rev., 49, 231-252; 和 Heidbreder CA, Gardner EL, Xi ZX, Thanos PK, Mugnaini M, Hagan JJ, Ashby CR Jr. (2005) Brain Res. Brain Res. Rev., 49(1):77-105)。这类物质滥用的实例有可卡因、乙醇、尼古丁、苯并二氮杂䓬、酒精、咖啡因、苯环利定和苯环利定样化合物、阿片例如大麻、海洛因、吗啡、镇静剂、催眠药、苯丙胺或与苯丙胺相关的药物如右旋苯丙胺或甲基苯丙胺或者它们的组合滥用。1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷酒石酸盐可用于治疗药物依赖的所有方面,包括药物摄入、戒瘾后的寻找药物行为以及由滥用药物例如酒精、可卡因、阿

片、尼古丁、苯并二氮杂~~革~~和抑制阿片样物质诱导的耐受性引起的脱瘾症状的复发。此外，1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-[[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐可用于减轻上瘾，因而可用于治疗药物上瘾。药物上瘾可以定义为自我去服用先前已经使用的精神活性物质的刺激诱因。三种主要因素涉及到药物上瘾的发展和保持：(1) 停药期间的焦虑状态可以起导致上瘾的负加强因子的作用；(2) 与药物活性有关的环境刺激在药物寻找或上瘾的控制中可能逐渐地更有效（敏化作用）；以及 (3) 对药物增强愉悦效果和缓解停药过程中焦虑状态的能力的认知（记忆）。上瘾可引起个体停止药物滥用的困难，因此显著促进了药物依赖性的发展和保持。

[0055] 目前可使用的抗精神病药物（安定剂）的治疗效果通常认为是通过阻断 D_2 受体而发挥出来；然而，上述机理还被认为带来了与很多安定剂有关的不希望的锥体外系副作用 (eps)。认为阻断进来已表征的多巴胺 D_3 受体可以带来有益的抗精神病活性而无明显的 eps。（参见例如 Sokoloff 等人, *Nature*, 1990 ;347 :146-151 ;和 Schwartz 等人, *Clinical Neuropharmacology*, Vol 16, No. 4, 295-314, 1993）。

[0056] 因此，1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-[[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐可潜在用作抗精神病药物，例如治疗精神分裂症、情感分裂性精神障碍、精神病性抑郁症、躁狂症、偏执狂样和妄想性障碍。此外，它们还可用作帕金森氏病的辅助治疗，特别是与例如 L-DOPA 和可能的多巴胺能激动剂的化合物一起减轻长期使用上述治疗而出现的副作用（例如参见 Schwartz 等人., *Brain Res. Reviews*, 1998, 26, 236-242）。可通过该酒石酸盐治疗的其它病症包括运动障碍例如帕金森氏病、精神安定剂诱导的帕金森氏综合症和迟发性运动障碍；抑郁（该术语包括双相抑郁、单相抑郁、具有或不具有精神病特征、紧张性特征、忧郁症特征、非典型特征或产后发病的单次或再发严重抑郁发作、季节性情感障碍和心境恶劣、由一般医学病症包括但不限于心肌梗塞、糖尿病、流产或堕胎引起的抑郁性障碍）；焦虑性障碍（包括一般性焦虑和社交焦虑障碍）；兴奋；紧张；精神病患者的社会性或情绪性停药；认知缺损包括记忆障碍（包括阿尔茨海默氏病、痴呆、遗忘障碍和与年龄相关的记忆缺损）；与神经变性障碍有关的精神病状态，例如阿尔茨海默氏病；进食障碍（包括神经性厌食症和神经性贪食症）；肥胖；性功能障碍；睡眠障碍（包括昼夜节律紊乱、睡眠障碍、失眠、睡眠呼吸暂停和昏睡病）；呕吐；运动障碍；强制性精神障碍；健忘症；攻击；孤独症；眩晕；痴呆；昼夜节律障碍；惊厥；癫痫和胃动力障碍如 IBS。

[0057] 各种各样的精神病和神经精神病障碍似乎都与强制性精神障碍、特别是躯体形式障碍有关。1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-[[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐还可以用于治疗躯体形式障碍，例如身体变形性精神障碍和软骨增殖过多、神经性贪食症、神经性厌食症、疯狂进食、性反常和非性欲变态的性交上瘾、Sydeham 舞蹈病 (Sydeham' s chorea)、斜颈、孤独症和运动障碍包括图雷特氏综合症。

[0058] 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-[[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐还用于治疗早泻。

[0059] 在本发明上下文中,描述本文所用的适应症的术语按照 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第 4 版, American Psychiatric Association (DSM-IV) 出版和 / 或 International Classification of Diseases, 第 10 版 (ICD-10) 分类。本文所述的疾病的各种亚型也是本发明的一部分。下面所列疾病后面括号中的数字是指 DSM-IV 中的分类号。

[0060] 在本发明上下文中,术语“物质关联疾病”包括:

[0061] 物质关联疾病 (Substance-related disorders), 包括应用精神作用物质所致精神障碍, 如物质依赖、物质渴求和物质滥用; 物质引起的疾病, 如物质中毒、物质戒断、物质引起的谵妄、物质引起的持续性痴呆、物质引起的持续性遗忘症、物质引起的精神障碍、物质引起的心境障碍、物质引起的焦虑症、物质引起的性功能障碍、物质引起的睡眠障碍和致幻剂引起的持久性知觉障碍 (幻觉重现); 酒精相关疾病, 如酒精依赖性 (303.90)、酒精滥用 (305.00)、酒精中毒 (303.00)、戒酒 (291.81)、酒精中毒性谵妄、酒精脱瘾性谵妄、酒精引起的持续性痴呆、酒精引起的持续性遗忘症、酒精引起的精神障碍、酒精引起的心境障碍、酒精引起的焦虑症、酒精引起的性功能障碍、酒精引起的睡眠障碍和未指明的酒精关联障碍 (291.9); 安非他明 (或安非他明类) 关联疾病, 如安非他明依赖 (304.40)、安非他明滥用 (305.70)、安非他明中毒 (292.89)、安非他明停药 (292.0)、安非他明中毒谵妄、安非他明引起的精神障碍、安非他明引起的心境障碍、安非他明引起的焦虑症、安非他明引起的性功能障碍、安非他明引起的睡眠障碍和未指明的安非他明引起的疾病 (292.9); 咖啡因关联疾病, 如咖啡因中毒 (305.90)、咖啡因引起的焦虑症、咖啡因引起的睡眠障碍和未指明的咖啡因关联疾病 (292.9); 大麻关联疾病, 如大麻依赖 (304.30)、大麻滥用 (305.20)、大麻中毒 (292.89)、大麻中毒谵妄、大麻引起的精神障碍、大麻引起的焦虑症和未指明的的大麻关联疾病 (292.9); 可卡因关联疾病, 如可卡因依赖 (304.20)、可卡因滥用 (305.60)、可卡因中毒 (292.89)、可卡因停药 (292.0)、可卡因中毒谵妄、可卡因引起的精神障碍、可卡因引起的心境障碍、可卡因引起的焦虑症、可卡因引起的性功能障碍、可卡因引起的睡眠障碍和未指明的可卡因关联疾病 (292.9); 致幻剂关联疾病, 如致幻剂依赖 (304.50)、致幻剂滥用 (305.30)、致幻剂中毒 (292.89)、致幻剂持续性知觉障碍 (幻觉重现) (292.89)、致幻剂中毒谵妄、致幻剂引起的精神障碍、致幻剂引起的心境障碍、致幻剂引起的焦虑症和未指明的致幻剂关联疾病 (292.9); 吸入剂关联疾病, 如吸入剂依赖 (304.60)、吸入剂滥用 (305.90)、吸入剂中毒 (292.89)、吸入剂中毒谵妄、吸入剂引起的持续性痴呆、吸入剂引起的精神障碍、吸入剂引起的心境障碍、吸入剂引起的焦虑症和未指明的吸入剂关联疾病 (292.9); 尼古丁关联疾病, 如尼古丁依赖 (305.1)、尼古丁停药 (292.0) 和未指明的尼古丁关联疾病 (292.9); 阿片样物质关联疾病, 如阿片样物质依赖 (304.00)、阿片样物质滥用 (305.50)、阿片样物质中毒 (292.89)、阿片样物质停药 (292.0)、阿片样物质中毒谵妄、阿片样物质引起的精神障碍、阿片样物质引起的心境障碍、阿片样物质引起的性功能障碍、阿片样物质引起的睡眠障碍和未指明的阿片样物质关联疾病 (292.9); 苯环利定 (或苯环利定类) 关联疾病, 如苯环利定依赖 (304.60)、苯环利定滥用 (305.90)、苯环利定中毒 (292.89)、苯环利定中毒谵妄、苯环利定引起的精神障碍、苯环利定引起的心境障碍、苯环利定引起的焦虑症和未指明的苯环利定关联疾病 (292.9); 镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂关联疾病, 如镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂依赖 (304.10)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂滥

用 (305. 40)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂中毒 (292. 89)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂停药 (292. 0)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂中毒谵妄、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂停药谵妄、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂持续性痴呆、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂持续性遗忘症、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的精神障碍、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的心境障碍、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的焦虑症、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的性功能障碍、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的睡眠障碍和未指明的镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂关联疾病 (292. 9) ; 多种物质关联疾病, 如多种物质依赖 (304. 80) ; 和其它 (或未知) 物质关联疾病, 如促同化激素类、硝酸酯吸入剂和氧化亚氮 :

[0062] 在本发明上下文中, 术语“精神障碍”包括 :

[0063] 精神分裂症, 包括下述亚型偏执型精神分裂症 (295. 30)、瓦解型精神分裂症 (295. 10)、紧张型精神分裂症 (295. 20)、未分化型精神分裂症 (295. 90) 和残余型精神分裂症 (295. 60) ; 精神分裂症样精神障碍 (295. 40) ; 情感分裂性精神障碍 (295. 70) 包括下述亚型双相型和抑郁型 ; 妄想性精神障碍 (297. 1) 包括下述亚型色情狂妄想、夸大妄想、嫉妒妄想、受迫害妄想、躯体妄想、混合型妄想和未指明妄想 ; 短期性精神失常 (298. 8) ; 分享性精神障碍 (297. 3) ; 躯体疾病 (General Medical Condition) 导致的精神障碍, 包括下述亚型伴随妄想 (With Delusions) 和伴随幻觉 (With Hallucinations) ; 物质引起的精神病, 包括下述亚型伴随妄想 (293. 81) 和伴随幻觉 (293. 82) ; 和未指明的精神障碍 (298. 9)。

[0064] 因此, 本发明提供了 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1, 3- 噁唑 -5- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基] 巯基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物, 其用于治疗。特别地, 本发明提供了 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1, 3- 噁唑 -5- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基] 巯基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物, 其用于治疗需要调节多巴胺受体的病症, 例如治疗物质关联疾病。

[0065] 本发明还提供了 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1, 3- 噁唑 -5- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基] 巯基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物, 其用于治疗躯体形式障碍。

[0066] 本发明还提供了 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1, 3- 噁唑 -5- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基] 巯基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物在制备用于治疗需要调节多巴胺受体的病症的药物中的用途。特别地, 本发明提供了 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1, 3- 噁唑 -5- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基] 巯基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物在制备用于治疗物质关联疾病的药物中的用途。

[0067] 本发明还提供了 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1, 3- 噁唑 -5- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基] 巯基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物在制备用于治疗精神障碍或躯体形式障碍的药物中的用途。

[0068] 本发明还提供了治疗需要调节多巴胺受体的病症的方法, 所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药有效量的 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1, 3- 噁唑 -5- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基] 巯基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物。特别地, 本发明提供了治疗物质关联疾病的方法, 所述方法

包括向有此需要的哺乳动物给药有效量的 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物。

[0069] 本发明还提供了治疗精神障碍或躯体形式障碍的方法,所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药有效量的 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐或其可药用溶剂合物。

[0070] 在用于相关病症时,“治疗”包括预防。

[0071] 为了在药物中的使用,通常将 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐以标准药物组合物的形式给药。因此,本发明另一方面提供了药物组合物,其包含 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐和可药用载体。该药物组合物可用于治疗任一种本文所述的病症。

[0072] 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐可以以任一常规方法给药,例如通过口服、肠胃外(如静脉内)、口含、舌下、鼻内、直肠或透皮给药,进而采取相应的药物组合物。

[0073] 可以将 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐配制成液体或固体,例如糖浆、混悬或乳液、片剂、胶囊和锭剂。

[0074] 液体制剂通常由 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐在适宜液体载体例如水性溶剂如水、乙醇或甘油或者非水性溶剂如聚乙二醇或油中的悬浮液或溶液组成。该制剂还可以含助悬剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0075] 片剂形式的组合物可以使用常规用于制备固体制剂的任意适合的药物载体制备。这类载体的实例包括硬脂酸镁、淀粉、乳糖、蔗糖和纤维素。

[0076] 胶囊形式的组合物可以使用常规的包囊方法制备。例如,含有活性成分的药丸可以使用标准载体制备,然后填入硬明胶胶囊;另一方面,分散体或悬浮液可以使用任何适宜的药物载体例如水性胶、纤维素、硅酸盐或油类制备,然后将该分散体或悬浮液填入软明胶胶囊中。

[0077] 典型的肠胃外组合物由 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3-(3-{[4- 甲基 -5-(4- 甲基 -1,3- 噁唑 -5- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 硫基 } 丙基)-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷酒石酸盐在无菌水性载体或肠胃外可接受的油例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、花生油或芝麻油中的溶液或悬浮液组成。或者,也可以将溶液冻干后,在给药前使用适宜的溶剂重构。

[0078] 用于鼻内给药的组合物通常可以配制成气雾剂、滴剂、凝胶剂和粉末形式。气雾剂通常包括活性物质在可药用水或非水溶剂中的溶液或细悬浮液,且通常以单或多剂量无菌形式存在密闭容器中,后者可以为药筒形式或者用雾化装置再次填充后使用。或者,该密闭

容器可以是单元分配装置例如单剂量鼻内吸入器或者配备有计量阀的气雾剂分配器,一旦容器中的内含物耗尽,计量阀就废弃。如果剂型中含有气雾剂分配器的话,则会含有可以是压缩气体例如压缩空气的推进剂或有机推进剂例如氟氯烃。气雾剂剂型还可以为泵喷雾器形式。

[0079] 适合口含和舌下给药的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂,其中将活性成分与载体例如糖和阿拉伯胶、黄蓍胶或明胶和甘油一起配制。

[0080] 用于直肠给药的组合物通常为含常规栓剂基质例如可可脂的栓剂形式。

[0081] 适合透皮给药的组合物包括软膏剂、凝胶剂和贴剂。

[0082] 优选组合物为单位剂型,例如片剂、胶囊或安瓿。

[0083] 以游离碱形式计算,用于口服给药的每个剂量单位优选含有例如 1-250mg (肠胃外给药优选含有例如 0.1-25mg) 的 1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷酒石酸盐。1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷酒石酸盐通常以日剂量方案给药(对于成人患者),例如式(I)化合物以游离碱形式计算,口服剂量为1-500mg,如25-500mg,如55-280mg,或者静脉、皮下或肌肉剂量为0.1-100mg,如0.1-50mg,如1-25mg,化合物每天给药1-4次。化合物适合在连续治疗期间例如一周或更长时间给药。

[0084] 当本发明化合物以上述剂量范围给药时,未发现任何毒理学作用。

[0085] 通过下面的非限制性实施例对本发明进一步示例性说明。

[0086] 生物学测试方法

[0087] 本发明化合物的功能性效力和内在活性可以通过下面的 GTP γ S 闪烁亲近测试法(GTP γ S-SPA) 测试。用于本研究的细胞为中国仓鼠卵巢(CHO) 细胞。

[0088] 细胞系

[0089] CHO_D2

[0090] CHO_D3

[0091] 细胞膜制备如下。将细胞沉淀再次悬浮于 10 体积的 50mM HEPES、1mMEDTA 中,使用 KOH 调节 pH 为 7.4。在测试当天,将下面的蛋白酶加至缓冲液,随后立即得到匀化缓冲液。

[0092] 10^{-6} M 亮肽素(Sigma L2884)-5000x 储备液(stock) = 5mg/mL 缓冲液

[0093] 25ug/mL 杆菌肽(Sigma B0125)-1000x 储备液 = 25mg/mL 缓冲液

[0094] 1mM PMSF-1000x 储备液 = 17mg/mL 的 100%乙醇溶液

[0095] 2×10^{-6} M 抑胃酶肽(Pepstain)A-1000x 储备液 = 2mM 的 100% DMSO 溶液

[0096] 将细胞通过在双层玻璃生物危害品柜中在 1 升玻璃韦林混合器中 2×15 秒破裂(burst) 匀化。所得到的悬浮液在 500g 下离心 20 分钟(Beckman T21 离心:1550rpm)。使用 25mL 移液管取出上清液,等分至预冷的离心试管中,在 48,000g 下离心,得到细胞沉淀膜碎片(Beckman T1270:23,000rpm 持续 30 分钟)。将最终 48,000g 下的细胞沉淀再次悬浮于匀化缓冲液(4x 最初的细胞沉淀体积)中。将该 48,000g 下的细胞沉淀通过漩涡 5 秒钟再次悬浮并于 dounce 匀化器 10-15stoke 中匀化。制品在聚丙烯试管中分成适当大小的等

分部分 (200–1000u1), 储存于 -80°C 下。使用 Bradford 蛋白测试评价膜制品中的蛋白含量。

[0097] 在测试中, 测试药物的最终最高浓度为 3uM, 使用 Biomek FX 在 100% DMSO 中绘制出 11 点连续 1 : 4 稀释曲线。将测试药物以 1% 总测试体积 (TAV) 加至硬底白色 384 孔测试板中。加入 50% TAV 预先偶联 (在 4°C 下持续 90 分钟) 的膜, $5\mu\text{g}/\text{孔}$, 和 Wheatgerm 凝集素聚苯乙烯闪烁亲近测试珠 (RPNQ0260, Amersham), $0.25\text{mg}/\text{孔}$, 于 20mM HEPES pH 7.4、100mM NaCl、10mM MgCl_2 、 $60\mu\text{g}/\text{mL}$ 皂甙和 $30\mu\text{M}$ GDP 中。第三次加料为加入 20% TAV 的缓冲液 (激动剂模式) 或 EC_{80} 最终测试浓度的激动剂喹洛雷, 后者在测试缓冲液中制备 (拮抗剂模式)。测试通过加入 29% TAV $\text{GTP}\gamma$ [^{35}S] 最终为 0.38nM ($37\text{MBq}/\text{mL}$, $1160\text{Ci}/\text{mmol}$, Amersham) 而启动。所有加料完成后, 将测试板在 1,000rpm 下离心 1 分钟。在最后一次加料后的 2–6 小时期间, 测试板在 Viewlux, 613/55 过滤器上计数 5 分钟。

[0098] 测试药物在基线上的效应经迭代最小二乘法曲线拟合程序得到 EC_{50} 值, 在表格中表示为 pEC_{50} (即 $-\log\text{EC}_{50}$)。由测试药物的最大活性与完全激动剂喹洛雷的最大活性之间的比例得到内在活性 (IA) 值 (即 $\text{IA} = 1$ 完全激动剂, $\text{IA} < 1$ 部分激动剂)。测试药物的 fpKi 值由通过“拮抗剂模式”试验得到的 IC_{50} , 使用 Cheng&Prusoff 方程式: $\text{fKi} = \text{IC}_{50}/1 + ([\text{A}]/\text{EC}_{50})$ 计算, 其中: $[\text{A}]$ 为激动剂 5-HT 在测试中的浓度, EC_{50} 为在相同试验中获得的 5-HT EC_{50} 值。将 fpKi 定义为 $-\log\text{fKi}$ 。

[0099] 实施例

[0100] 除非另外说明, 在下面的实施例中:

[0101] 所有温度是指 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0102] 红外光谱在 FT-IR 仪器上测量。

[0103] 化合物通过将溶于乙腈中的样品直接输注入在正电子喷雾 (ES^+) 离子化模式下操作的质谱中分析。

[0104] 质子核磁共振 ($^1\text{H-NMR}$) 波谱在 400MHz 下记录, 化学位移在来自用作内标的 Me_4Si 的 ppm 低场 (d) 记录, 且指定为单峰 (s)、宽峰 (bs)、二重峰 (d)、双二重峰 (dd)、三重峰 (t)、四重峰 (q) 或多重峰 (m)。

[0105] 柱色谱法在硅胶上进行 (Merck AG Darmstadt, 德国)。在正文中使用下述缩写: T3P = N-丙烷膦酸环酐; DMSO = 二甲亚砜。

[0106] HPLC 方法

[0107] HPLC 测试 (短时间运行):

[0108] 柱类型 Phenomenex LUNA

[0109] 柱长 [cm] 5

[0110] 内径 [cm] 0.2

[0111] 粒径 [μm] 3.0

[0112] 流动相 A : 0.05% v/v TFA 的水溶液 / B : 0.05% v/v TFA
[0113] 的乙腈溶液

[0114] 步骤 1 : 时间 -Reserv. A-Reserv. B 时间 0 分钟 100% A

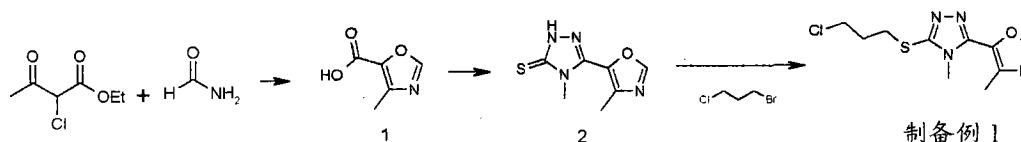
[0115] 步骤 2 : 时间 -Reserv. A-Reserv. B 时间 8 分钟 5% A

[0116] 步骤 3 : 时间 -Reserv. A-Reserv. B 时间 8.01 分钟 100% A

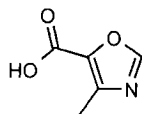
[0117] 流速 [$\text{mL}/\text{分钟}$] 1

[0118]	柱温度 [°C]	40
[0119]	自动采样器温度 [°C]	AMB
[0120]	检测器类型	UV
[0121]	波长 [nm]	220
[0122]	注射器体积 [uL]	1
[0123]	运行时间	8 分钟
[0124]	<u>HPLC 手性 1</u>	
[0125]	柱类型	Chiracel OD-H
[0126]	柱长 [cm]	25
[0127]	内径 [cm]	4.6
[0128]	粒径 [um]	5
[0129]	流动相	庚烷 /IPA 85/15% v/v
[0130]	流速 [mL/ 分钟]	1
[0131]	柱温度 [°C]	30
[0132]	自动采样器温度 [°C]	AMB
[0133]	检测器类型	UV
[0134]	波长 [nm]	220
[0135]	注射体积 [uL]	10
[0136]	稀释倍数	5
[0137]	<u>HPLC 测试 (长时间运行) :</u>	
[0138]	柱类型	LUNA 3u 苯基 - 己基
[0139]	柱长 [cm]	15
[0140]	内径 [cm]	0.46
[0141]	粒径 [um]	3.0
[0142]	流动相	A :0.05% v/v TFA 的水溶液 /B :0.05% v/v TFA
[0143]		的乙腈溶液
[0144]	步骤 1 :时间 -Reserv. A-Reserv. B	时间 0 分钟 95% A-5% B
[0145]	步骤 2 :时间 -Reserv. A-Reserv. B	时间 30 分钟 5% A-95% B
[0146]	步骤 3 :时间 -Reserv. A-Reserv. B	时间 30.01 分钟 95% A-5% B
[0147]	流速 [mL/ 分钟]	1
[0148]	柱温度 [°C]	40
[0149]	自动采样器温度 [°C]	AMB
[0150]	检测器类型	UV
[0151]	波长 [nm]	220
[0152]	注射体积 [uL]	10
[0153]	运行时间	30 分钟
[0154]	<u>HPLC 手性 2</u>	
[0155]	柱类型 CHIRALPAK AD	
[0156]	柱长 [cm]	25

- [0157] 内径 [cm] 4.6
 [0158] 粒径 [um] 10
 [0159] 流动相 庚烷 /IPA 85/15% v/v
 [0160] 流速 [mL/ 分钟] 0.8
 [0161] 柱温度 [°C] 25
 [0162] 自动采样器温度 [°C] AMB
 [0163] 检测器类型 UV
 [0164] 波长 [nm] 270
 [0165] 注射体积 [uL] 10
 [0166] 稀释倍数 10
 [0167] 制备例 1 :3-[(3-氯丙基) 硫基]-4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑
 [0168] 方案 A
 [0169]



- [0170] 制备例 1A :4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸
 [0171]



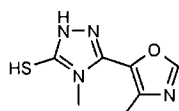
[0172] 将 2-氯乙酰乙酸乙酯 (28.6g, 24.0mL) 溶于 DMF (28.6mL) 中, 加入甲酰胺 (19.5mL)。将所得到的溶液在氮气下加热至 120°C (内部温度), 持续 21 小时。将混合物冷却至 20°C, 用叔丁基甲基醚 (172mL) 稀释, 水 (115mL) 洗涤。水相用 115mL 叔丁基甲基醚再次萃取, 合并的有机层用水 (86mL) 洗涤两次, 用 3N NaOH (86mL) 处理。得到的混合物在 20°C 下搅拌 3 小时。有机层弃去后, 经 10 分钟, 同时水层用 20mL 浓 HCl (37% 溶液) 酸化, 直到 pH 为 2。溶液开始析出沉淀。悬浮液在 20°C 下搅拌 2 小时, 过滤, 滤饼用 14.3mL 冷水 (大约 10°C) 洗涤。收集的固体在高真空和 40°C 下干燥 16 小时。得到标题化合物, 理论产率的 35.5% (7.8g)。

[0173] NMR (¹H, DMSO-d₆, δ ppm) :13.5 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 2.38 (s, 3H)

[0174] MS (m/z) :128 [MH]⁺

[0175] 制备例 1B :4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮

[0176]



[0177] 将 4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸 (按照制备例 1A 的方法制备, 12.9g) 溶于 DMF (60mL), 用 4-甲基-3-氨基硫脲 (4-methyl-3-thiosemicarbazide) (11.61g) 处理。然

后在 20℃ 下加入二异丙基乙胺 (DIPEA) (31mL)。在冰浴冷却下,经 20 分钟,在保持温度低于 15℃ 下,滴加 50% w/w T3P 的乙酸乙酯溶液 (90mL)。将得到的混合物随后在 20℃ 下搅拌 6 小时。

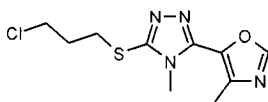
[0178] 混合物用 4M NaOH(120.0mL) 稀释。所得到的两相混合物分离后,弃去上面的有机层。水层 (pH = 8) 通过加入 4M NaOH(60mL) 调节至 pH = 11,然后加热至 70℃ (内部温度),持续 30 分钟。冷却过夜后,缓慢加入 37% HCl,直到达到 pH = 5。

[0179] 将得到的悬浮液搅拌 8 小时,固体过滤后,用水 (60mL) 洗涤,在 40℃ 真空烘箱中干燥过夜。得到标题化合物,理论产率的 53% (10.48g)。

[0180] NMR (¹H, DMSO-d₆, δ ppm) :14.11 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

[0181] MS (m/z) :197 [MH]⁺

[0182] 3-[(3-氯丙基) 硫基]-4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑
[0183]



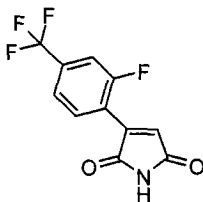
[0184] 将 4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮 (按照制备例 2A 的方法制备,380g) 加至甲醇 (1140mL) 和丙酮 (2660mL) 的混合物中,接着加入 K₂CO₃ (380g) 和 1-溴-3-氯丙烷 (251mL)。得到的悬浮液在 20℃ 下搅拌 4 小时。溶剂体积减少后,加入乙酸乙酯 (3800mL),有机层用水 (每次 2400mL) 洗涤两次。有机层稀释至大约 3300mL,用乙酸乙酯 (4800mL) 稀释,再次蒸馏至之前的相同水平。当冷却搅拌 30 分钟后的混合物时,发现已经出现部分沉淀。经 30 分钟,缓慢加入庚烷 (4800mL),在加入时更多产物以细的较沉固体析出。将悬浮液在 20±2℃ 下再搅拌 4 小时。固体通过过滤收集,用 1140mL 乙酸乙酯/庚烷 (1 : 2) 混合物洗涤。固体在 40℃ 烘箱中减压干燥过夜,得到标题化合物,理论产率的 59.3% (314g)。

[0185] NMR (¹H, DMSO-d₆, δ ppm) : 8.55 (s, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (m, 2H)

[0186] MS (m/z) :273 [MH]⁺

[0187] 制备例 2 :3-[2-氟-4-(三氟甲基) 苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮

[0188]



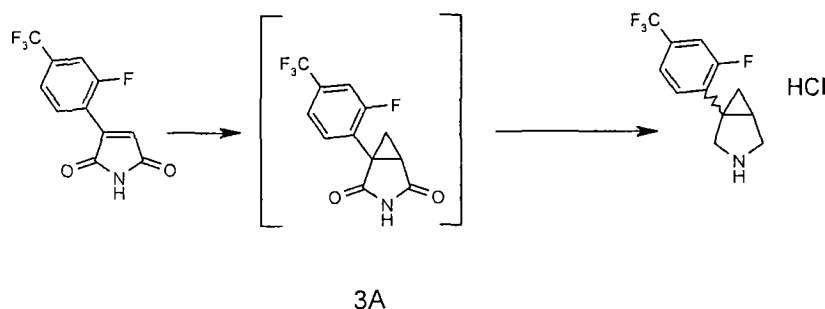
[0189] 将马来酰亚胺 (48.6g) 在 N₂ 下悬浮于乙腈 (300mL) 中,先后加入叔丁腈 (38mL) 和氯化铜 (II) (45g)。所得到的悬浮液冷却至 0℃,在大约 45 分钟内滴加纯 4-氨基-2-氟三氟甲苯 (4-amino-2-fluorotrifluorobenzene) (50g, 35.2mL)。在加入苯胺的过程中保持内部温度低于 10℃,观察到出现气体。反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时,然后在 20℃ 下搅拌过夜。然后加入 10% HCl (300mL)。所得到的两相混合物用 AcOEt (300mL) 萃取。有机层先后用水 (300mL, 6vol) 和 10% NaCl (300mL) 洗涤。溶剂蒸发至干后,将得到的残余物溶于 IPA (200mL) 中,再次蒸馏至干。然后加入 IPA (100mL, 2 体积) 和 2,6-二甲基吡啶

(17.5mL), 得到的悬浮液回流 20 分钟得到透明深色溶液。冷却至 20℃ 后, 将悬浮液搅拌过夜, 然后固体通过在过滤器上用水 (200mL) 洗涤过滤。在 40℃ 下真空干燥后, 得到为米色固体的产物, 理论产率的 30.6% (22.13g)。

[0190] ^1H NMR (DMSO- d_6) ppm : 11.29 (br. s., 1H) ; 8.21 (t, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 7.15 (s, 1H)

[0191] 制备例 3 : 1 (1R, 5S/1S, 5R)-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷 -2, 4- 二酮

[0192]



[0193] 制备例 3A : 1 (1R, 5S/1S, 5R)-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷 -2, 4- 二酮

[0194] 在 N_2 下, 将氢氧化钾 (258.1g) 加至搅拌的三甲基氧化硫碘化物 (trimethylsulfoxonium iodide) (1013g) 的二甲亚砜 (4470mL) 悬浮液中。将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时 (或者直到观察到出现透明溶液)。

[0195] 然后在 40 分钟内, 在保持内部温度低于 25℃ 下, 滴加溶于二甲亚砜 (1490mL) 中的 3-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-1H- 吡咯 -2, 5- 二酮 (按照制备例 2 的方法制备, 596.0g), 将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。

[0196] 混合物随后用叔丁基甲基醚 (6000mL) 稀释, 在室温下缓慢加入 2N HCl (4800mL)。两相分离后, 水层用叔丁基甲基醚 (3000mL) 再次萃取, 合并的有机层用水 (3000mL) 洗涤两次, 再用盐水 (3000mL) 洗涤。

[0197] 将有机层浓缩至 1800mL, 然后加入 4800mL 四氢呋喃, 溶液再次浓缩至 1800mL。得到的标题化合物的四氢呋喃溶液直接用于接下来的步骤中。

[0198] 1 (1R, 5S/1S, 5R)-1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷盐酸盐

[0199] 在 N_2 下, 先后加入 NaBH_4 (351g) 和四氢呋喃 (3600mL), 然后在 1 小时内滴加在前面步骤中制得的 1-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基]-3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷的四氢呋喃溶液, 将得到的悬浮液在室温下搅拌 1 小时。

[0200] 然后在保持内部温度在 25℃ 左右下, 在 1 小时 20 分钟内, 滴加 BF_3 -THF 络合物 (1440mL), 将得到的悬浮液在 25℃ 下搅拌 24 小时。混合物冷却至 0℃ (内部), 在 2.5 小时内小心加入甲醇 (2400mL), 监测气体逸出情况。悬浮液随后加热至回流, 持续 30 分钟, 在大气压下蒸馏至 2400mL。所得到的悬浮液用叔丁基甲基醚 (6000mL) 和 2N HCl (3600mL) 稀释, 将混合物随后在室温下搅拌 10 分钟。弃去水相, 有机相用 2N NaOH (大约 3000mL) 洗涤两次, 再用盐水溶液 (3000mL) 洗涤。

[0201] 将有机相蒸馏至 1800mL, 然后用 3000mL 叔丁基甲基醚稀释, 再次蒸馏至 1800mL。

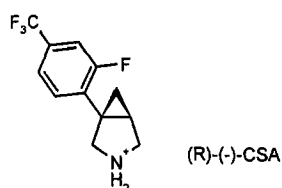
[0202] 先后加入 3000mL 叔丁基甲基醚和 780mL 5-6N HCl 的异丙醇溶液,立即观察到沉淀。

[0203] 悬浮液老化过夜后,滤出的固体用叔丁基甲基醚 (1200mL) 洗涤。在 40℃ 下干燥 24 小时后,得到为白色固体的标题化合物 (369.1g),理论产率的 57mol%。

[0204] NMR (^1H , DMSO- d_6 , δ ppm) :9.64 (bs, 2H) ;7.70 (dd, 1H) ;7.64 (t, 1H) ;7.58 (dd, 1H) ;3.62 (dd, 1H) ;3.50 (dd, 1H) ;3.42 (d, 1H) ;3.35 (d, 1H) ;2.24 (m, 1H) ;1.41 (t, 1H) ;1.15 (m, 1H)

[0205] 制备例 4 : (1S, 5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷的 [(1R, 4S)-7,7-二甲基-2-氧代二环 [2.2.1] 庚-1-基] 甲磺酸盐

[0206]



[0207] 将由制备例 3 得到的 1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷盐酸盐 (369.0g) 悬浮于叔丁基甲基醚 (2950ml) 中,用 1N NaOH (1850ml) 处理。将混合物搅拌 5 分钟以达到完全溶解,然后分离。有机层用水 (1850ml) 洗涤两次,再用 1850ml 10% w/w NaCl 溶液洗涤。将有机层浓缩至 1110ml,用更多的叔丁基甲基醚 (1850ml) 洗涤,蒸馏至 1110ml。

[0208] 溶液用乙腈 (1850ml) 稀释后再次蒸馏至 1110ml。

[0209] 所得到的溶液稀释至 2960ml,加入 (-)-(R)-樟脑磺酸 (171.63g)。通过根据起始原料的测定 w/w 校正,测得 (-)-(R)-樟脑磺酸的精确用量。

[0210] 完全溶解 30 分钟后观察到沉淀。将浆状物在 20℃ 和 N_2 下老化 22 小时,然后过滤,滤饼用另外的乙腈 (740ml) 洗涤。将收集的固体置于 40℃ 烘箱减压干燥 18 小时。得到 223.5g 标题化合物,理论产率的 35.8% mol。

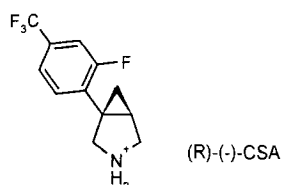
[0211] ^1H NMR (DMSO- d_6) ppm :9.12 (br. s., 2H) ;7.72 (dd, 1H) ;7.63 (t, 1H) ;7.60 (m, 1H) ;3.67 (dd, 1H) ;3.56 (dd, 1H) ;3.47 (d, 1H) ;3.42 (d, 1H) ;2.90 (d, 1H) ;2.67 (m, 1H) ;2.41 (d, 1H) ;2.26 (m, 2H) ;1.95 (t, 1H) ;1.87 (m, 1H) ;1.79 (d, 1H) ;1.30 (m, 3H) ;1.19 (m, 1H) ;1.05 (s, 3H) ;0.76 (s, 3H)

[0212] HPLC 测试 (短时间运行) :> 99% a/a

[0213] HPLC 手性 1 :对映异构体过量 (e. e.) > 80%

[0214] 制备例 5 : (1S, 5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷的 [(1R, 4S)-7,7-二甲基-2-氧代二环 [2.2.1] 庚-1-基] 甲磺酸盐的重结晶

[0215]



[0216] 在 20℃ 和氮气下,将由制备例 4 得到的 (1S, 5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯

基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的[(1R,4S)-7,7-二甲基-2-氧代二环[2.2.1]庚-1-基]甲磺酸盐(223.5g)悬浮于乙腈(1340ml)中。该悬浮液加热回流90分钟,然后在20分钟内冷却至环境温度,再老化5小时。

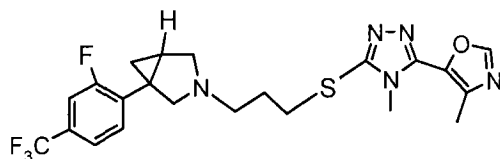
[0217] 悬浮液过滤后,用乙腈(447ml)洗涤。在40℃下干燥18小时后,得到白色固体的标题化合物,理论产率的84.8%(189.5g)。

[0218] HPLC测试(短时间运行):>99% a/a

[0219] HPLC手性1:对映异构体过量(e. e.)>97%

[0220] 制备例6:(1R,5S/1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(如WO 2005/080382中公开)

[0221]



[0222] 将(1R,5S/1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(700mg,2.8mmol)、3-[(3-氯丙基)硫基]-4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑(3.4mmol)、Na₂CO₃(3.4mmol)和NaI(3.4mmol)在DMF(无水,6mL)中的混合物在60℃下加热24小时。真空除去溶剂后,残余物溶于乙酸乙酯,有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,Na₂SO₄干燥。上述溶液过滤后,滤液真空浓缩。粗产物通过快速色谱法(二氯甲烷至10% MeOH的二氯甲烷溶液)纯化,得到503mg的标题化合物。

[0223] NMR(¹H, CDCl₃): δ 7.89(s, 1H), 7.32-7.2(m, 3H), 3.70(s, 3H), 3.30(t, 2H), 3.26(dd, 1H), 3.10(dd, 1H), 2.60(t, 2H), 2.52(dd, 1H), 2.51(s, 3H), 2.43(dd, 1H), 1.94(m, 2H), 1.74(m, 1H), 1.40(t, 1H), 0.76(dd, 1H)。

[0224] MS(m/z):482.2[MH]⁺。

[0225] 通过半制备HPLC分离制备例6,得到分离后的对映异构体,使用手性柱Chiralpak AD 10 μm, 250×21mm,洗脱液A:正己烷;B:异丙醇+0.1%异丙胺,等浓度梯度9%B,流速7mL/分钟,于200-400nm检测UV。使用分析HPLC得到保留时间,使用手性柱Chiralpak AD-H 5 μm, 250×4.6mm,洗脱液A:正己烷;B:异丙醇,等浓度梯度15%B,流速0.8mL/分钟,于200-400nm检测UV。

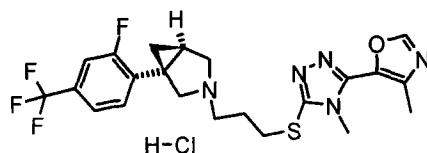
[0226] 回收对映异构体1,为白色固体,Rt.=15.4分钟。

[0227] 回收对映异构体2,为白色固体,Rt.=16.3分钟。

[0228] 对映异构体2显示出高于对映异构体1的fpKi(D3)>1对数单位。

[0229] 制备例7(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷盐酸盐(如WO 2005/080382中公开)

[0230]



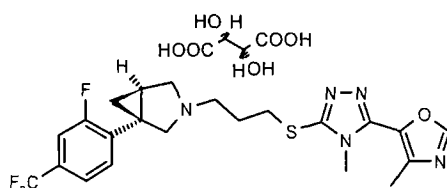
[0231] 标题化合物游离碱由 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷制备。将 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (727mg, 2.97mmol)、3-[(3-氯丙基) 硫基]-4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑 (3.6mmol)、 K_2CO_3 (3.6mmol) 和 NaI (2.97mmol) 在无水 DMF 中的混合物在 60℃ 下加热 24 小时。真空除去溶剂后,残余物溶于乙酸乙酯,有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤, Na_2SO_4 干燥。上述溶液过滤后,滤液真空浓缩。粗产物通过快速色谱法 (二氯甲烷至 10% MeOH 的二氯甲烷溶液) 纯化,得到 940mg 标题化合物游离碱。

[0232] 将上述游离碱 (886mg) 通过标准方法转化为盐酸盐 (847mg)。得到标题化合物,为白色固体。分析用手性 HPLC 证实产物为制备例 6 的对映异构体 2。NMR 和 MS 数据符合制备例 6 所报道的数据。

[0233] 标题化合物的绝对构型通过将相应的游离碱进行对照 VCD 和对照 OR 分析后证实。相应游离碱的比旋光度为: $[\alpha]_D = -42^\circ$ ($CDCl_3$, $T = 25^\circ C$, 0.005 g/0.8 mL)。

[0234] 实施例 1: (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基} 丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2R,3R) 酒石酸盐

[0235]



[0236] 在 20℃ 下,将 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷的 [(1R,4S)-7,7-二甲基-2-氧代二环 [2.2.1] 庚-1-基] 甲磺酸盐 (由制备例 5 得到, 150.36g) 悬浮于叔丁基甲基醚 (1.5L) 中。加入 1M 氢氧化钠的水溶液 (0.75L), 混合物搅拌至完全溶解。

[0237] 各相分离后,有机相用水洗涤两次 (每次 0.75L)。弃去水相后,溶液由 1.5L 浓缩至 0.45L。加入叔丁基甲基醚 (0.75L), 混合物再次蒸馏至 0.45L (重复上述操作两次)。加入 N-甲基-吡咯烷酮 (0.6L), 溶液浓缩至体积为 0.6L。

[0238] 在 20℃ 下加入 325 目碳酸钾 (69g)、碘化钾 (82.5g) 和 136.5g 来自制备例 1 的 3-[(3-氯丙基) 硫基]-4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑。混合物随后加热至 55℃, 8 小时后停止加热。加入乙酸乙酯 (1.2L) 和水 (1.2L), 混合物搅拌直到盐完全溶解, 然后分离各相。弃去水相, 加入水 (0.75L) 以洗涤有机相。两相分离; 有机相再用乙酸乙酯 (0.3L) 稀释, 水 (0.75L) 洗涤。弃去水相, 有机相浓缩至 0.6L, 用另外的乙酸乙酯 (0.75L) 稀释, 再次浓缩至 0.6L。

[0239] 混合物用乙酸乙酯 (0.15L) 和甲醇 (0.3L) 处理, 然后加热至 50℃。先后加入 47.25g L-酒石酸溶于 0.15L 水中的水溶液和真正的 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基] 硫基})

丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(L)-酒石酸盐(盐),后者预先按照本发明的方法制备(0.45g)。混合物冷却至20℃,开始沉淀。悬浮液老化4小时后,固体过滤,滤饼用乙酸乙酯(0.45L)洗涤三次。产物在40℃烘箱中真空干燥4-20小时。得到为白色固体的标题化合物,理论产率的79.4%(158g)。

[0240] HPLC测试(长时间运行):99.3% a/a

[0241] HPLC手性2:对映异构体过量(e. e.) > 98%

[0242] NMR(¹H, DMSO-d₆, δ ppm): 8.55(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.53(m, 2H), 4.27(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.33(d, 1H), 3.19(t, 2H), 3.13(d, 1H), 2.64(t, 2H), 2.58(dd, 1H), 2.50(m, 1H), 2.37(s, 3H), 1.94(m, 1H), 1.86(m, 2H), 1.35(t, 1H), 0.82(dd, 1H)。

[0243] MS(m/z): 482[MH]⁺

[0244] 实施例2(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐的进一步处理

[0245] 将来自前面步骤的(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐(150g)悬浮于0.75L乙酸乙酯和0.3L甲醇中,加热至50℃。一旦达到温度后,先后加入水(0.15L)和真正的(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(L)-酒石酸盐(制备同上所述,0.45g)。经30分钟,将混合物冷却至20℃,然后开始沉淀。

[0246] 悬浮液在20℃下老化3.5小时,然后过滤固体,滤饼用乙酸乙酯洗涤两次(每次0.45L)。

[0247] 产物在40℃烘箱中真空干燥4-20小时。得到为白色固体的标题化合物,理论产率的87%(129.7g)。

[0248] HPLC测试(长时间运行):99.7% a/a

[0249] HPLC手性2:对映异构体过量(e. e.) > 98%

[0250] NMR(¹H, DMSO-d₆, δ ppm): 8.55(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.53(m, 2H), 4.27(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.33(d, 1H), 3.19(t, 2H), 3.13(d, 1H), 2.64(t, 2H), 2.58(dd, 1H), 2.50(m, 1H), 2.37(s, 3H), 1.94(m, 1H), 1.86(m, 2H), 1.35(t, 1H), 0.82(dd, 1H)。

[0251] MS(m/z): 482[MH]⁺

[0252] 采用下面的条件对来自上述制备例的样品进行分析:

[0253] X-射线粉末衍射

[0254] X射线粉末衍射(XRPD)分析在Siemens D5005上,使用Sol-X检测器进行。获得条件为:辐射:Cu Kα,发生器电压:40kV,发生器电流:50mA,起始角:2.0° 2θ,终止角:45.0° 2θ,步长:0.02° 2θ,每步时间:0.5秒。上述样品在小背景(low background)样品架上制备。

[0255] 应该理解,光谱和衍射数据可能随各种因素,例如温度、浓度和所用仪器而略微变化。本领域技术人员应该知道XRPD峰位置受到样品高度的差异的影响。因此,本文中给出的峰位存在±0.15° 2θ的误差。

[0256] 拉曼光谱

[0257] 仪器型号:Kaiser RXN1 Kaiser Optical System Micro Raman。Al 样品盘上的样品为 4cm^{-1} 分辨率,激光 $\lambda = 785\text{nm}$,输出功率 100mw 。

[0258] 差示扫描量热法 (DSC)

[0259] 仪器型号:TA Q1000,密封样品盘,以 $10\text{K}/\text{分钟}$ 运行, N_2 流速 = $30\text{mL}/\text{分钟}$ 。

[0260] 应该理解,所测量的吸热峰取决于各种因素,包括所用机器、加热速率、校准标准、湿度和所用样品的纯度。

[0261] 分析结果表明 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]巯基}丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2R,3R) 酒石酸盐为含有 1.5 分子水的溶剂合物。

[0262] 上述结果随后通过按照与上述方法类似的方式制得的样品的单晶 X-射线分析加以证实。这类单晶适当地通过使晶体经由在高温下加入水生长来制备。具体地,将样品 (3g) 悬浮于乙酸乙酯和 MeOH 的混合物 (7/3,21mL) 中,然后加热直到在 50°C /500rpm 下溶解。向上述溶液中加入 H_2O (3mL)。搅拌 1 小时后出现沉淀,然后将悬浮液冷却至 20°C (经 15 分钟),搅拌 3 小时后过滤。固体随后在 40°C 下真空干燥过夜,得到 2.7g。

[0263] 根据单晶 X-射线分析结果,表明 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]巯基}丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷 (2R,3R) 酒石酸盐的不对称单元含有阳离子和酒石酸氢根阴离子,同时还有 1.5 分子水。有一半的水分子位于结晶二重轴 (two-foldaxis) 上,被两个不对称单元共享。来自上述制备例的样品的 XRPD 角和 d 间距:

[0264]

角度	d 值
$2\theta^\circ$	埃
5.9	15.0
6.9	12.9
7.7	11.4
10.2	8.7
11.8	7.5
11.9	7.4
13.4	6.6
14.6	6.1
15.1	5.8

15.5	5.7
15.7	5.7
16.4	5.4
17.1	5.2
17.6	5.0
18.4	4.8
19.3	4.6
19.5	4.5
19.9	4.5
20.4	4.3
20.6	4.3
22.7	3.9
23.6	3.8
24.5	3.6
24.7	3.6
24.9	3.6
25.2	3.5
26.3	3.4
26.5	3.4
27.0	3.3
27.3	3.3
27.5	3.2
27.9	3.2
28.5	3.1

29.8	3.0
30.5	2.9
31.3	2.9
32.3	2.8
34.1	2.6
35.7	2.5
36.1	2.5
36.9	2.4
39.0	2.3
39.2	2.3
39.9	2.3

附图说明：

[0265] 图 1 示出了本文所述 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐的 X-射线粉末衍射数据。

[0266] 图 2 示出了本文所述 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐的拉曼光谱。

[0267] 图 3 示出了本文所述 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐的差示扫描量热法(DSC)热分析图。

[0268] 实施例 3:(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐的其它制备方法

[0269] 将按照类似于制备例 4 所述制备的 (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的 [(1R,4S)-7,7-二甲基-2-氧代二环[2.2.1]庚-1-基]甲磺酸盐(310g)悬浮于叔丁基甲基醚(3.1L)中,用 1N NaOH(1.55L)处理。各相分离后,有机层用水洗涤两次(每次 1.55L),然后蒸发至大约 620mL。加入现制的叔丁基甲基醚(620mL),溶液再次蒸发至 620mL。加入 DMF(0.93L)后,溶液蒸发至大约 0.93L。在室温下加入 325 目 K_2CO_3 (143g)、KI(171g)和按照类似于制备例 1 制备的 3-[(3-氯丙基)硫基]-4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑(283g)。所得到的悬浮液随后

在 62–63℃ 下温热 5 小时, 然后冷却至 20℃。用乙酸乙酯 (1.55L) 稀释后, 加入水 (1.55L), 分离各相。有机层用水洗涤两次 (每次 775mL), 再用乙酸乙酯 (0.31L) 稀释, 浓缩至 620mL, 用另外的乙酸乙酯 (620mL) 稀释, 再次蒸发至干。将一部分所得到的黄色蜡状固体 (315g, 总共 330g) 溶于丙酮 (2.30L), 在 20℃ 下加入 L-酒石酸 (93.3g)。20 分钟后加入水 (74mL) 使酸完全溶解。立即沉淀析出白色固体。混合物在 20℃ 下搅拌 3 小时, 然后过滤, 滤饼用丙酮 / 水的 2/1 混合物 (0.9L) 洗涤。在 40℃ 下真空干燥 20 小时, 得到为白色固体的标题化合物 (347g), 通过 HPLC (短时间运行) 得到通常纯度为 97.8% a/a。

[0270] NMR (^1H , DMSO- d_6): 8.55 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.33 (d, 1H), 3.19 (t, 2H), 3.13 (d, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.35 (t, 1H), 0.82 (dd, 1H)。

[0271] 将来自上述制备例的样品按照与实施例 2 相同的条件进行分析, 下面给出了相应数据: 来自上述制备例的样品的 XRPD 角和 d 间距:

[0272]

角度	d 值
$2\theta^\circ$	埃
5.9	15.0
6.9	12.8
7.8	11.4
10.2	8.7
11.8	7.5
11.9	7.4
13.5	6.6
14.6	6.1
15.1	5.8
15.5	5.7
15.7	5.7
16.5	5.4
17.1	5.2
17.6	5.0

18.4	4.8
19.3	4.6
19.5	4.5
19.9	4.4
20.4	4.3
20.6	4.3
22.7	3.9
23.7	3.8
24.4	3.6
24.7	3.6
25.0	3.6
25.3	3.5
25.8	3.4
26.3	3.4
26.5	3.4
27.3	3.3
27.5	3.2
27.9	3.2
28.5	3.1
29.8	3.0
30.4	2.9
31.4	2.8
32.3	2.8
32.8	2.7

34.1	2.6
35.7	2.5
36.1	2.5
36.9	2.4
39.0	2.3
39.2	2.3
39.8	2.3

附图说明：

[0273] 图4示出了本文所述(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-[[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐在实施例2所述条件下得到的X-射线粉末衍射数据。

[0274] 图5示出了本文所述(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-[[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐在实施例2所述条件下得到的拉曼光谱。

[0275] 图6示出了本文所述(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-[[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐在实施例2所述条件下用差示扫描量热计测量的差示扫描量热法(DSC)热分析图。

[0276] 仪器型号:PE DSC 7,密封样品盘,以10K/分钟运行,N₂流速=30mL/分钟。

[0277] 应该理解,所测量的吸热峰取决于各种因素,包括所用机器、加热速率、校准标准、湿度和所用样品的纯度。

[0278] 图7示出了对(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-[[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐的不同样品(但是按照本文所述类似的方法制备)进行的碳-13固体NMR波谱。

[0279] 碳-13固体NMR(SSNMR)数据使用Bruker Av400波谱仪获得,其在质子频率为399.87MHz下操作。使用4-mm Bruker HFX MAS(磁角自旋)探头。将样品轻轻填充在二氧化锆转子中,在8kHz下自旋。采用倾斜交叉极化和TOSS(总频带抑制)脉冲序列获得数据。在100kHz的RF功率下采用SPINAL64去偶化序列实现质子去偶化。将特征性碳-13NMR峰位报道为相对于位于0ppm的四甲基硅烷的百万分之几(ppm)频率,且具有由仪器差异性和校准引起的+/-0.3ppm的精确度。

[0280] 本文所述(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-[[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐的特征在于固体碳13波谱NMR具有位于下述各处的共振峰:182.9,173.4,

151.6, 137.7, 135.6, 129.3, 119.5, 74.6, 59.8, 32.9, 31.5, 25.7, 21.7, 13.9+/-0.3ppm。

[0281] 实施例 4

[0282] (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-([4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基)丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐和盐酸盐的稳定性

[0283] 将药物((1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-([4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基)丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷)酒石酸盐和盐酸盐,分别按照如前面实施例 3 和制备例 7 所述类似的方法制备)在空气下包装在棕黄色玻璃瓶中,体积为 6mL,使用 Teflon 包裹的塞子密闭,直立储存。

[0284] 所采用固态加速条件为 40℃ /75% RH(相对湿度)密闭和暴露,以及 50℃ /amb RH(环境相对湿度)在空气中密闭。在一个月的时间点上,分析下述样品的外观、测试和总杂质。

[0285] 测试和总杂质测试通过具有快速梯度方法的 HPLC 进行。

[0286] 色谱法条件为:

[0287] 柱类型:Phenomenex LUNA C18(2)

[0288] 柱长(cm):5

[0289] 内径(cm):0.21

[0290] 粒径(μm):3

[0291] 流动相:A:0.05% v/v TFA 的水溶液/B:0.05% v/v TFA 的

[0292] 乙腈溶液

[0293] Step-1 时间-Reserv. A-Reserv. B:时间 0 分钟 100% A

[0294] Step-2 时间-Reserv. A-Reserv. B 时间 8 分钟 5% A

[0295] Step-3 时间-Reserv. A-Reserv. B 时间 8.01 分钟 100A

[0296] 流速(mL/分钟):1

[0297] 柱温度[℃]:40

[0298] 检测器类型:UV

[0299] 波长(nm):220

[0300] 注射体积(μL):2

[0301] 典型保留时间:3.9 分钟

[0302] 一个月后的稳定性数据对于酒石酸盐而言结果是良好的,因为发现在任一的稳定性测试条件下总杂质值为大约 0.5% a/a。

[0303] 在任一的研究稳定性条件下,观察到盐酸盐的总杂质增加。

[0304]

(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐的1个月稳定性和3个月稳定性				
时间点和储存条件	外观	%w/w (盐)	占最初的%	总杂质%a/a
最初	白色粉末	101.4	-	0.442
1个月40°C/75% RH 暴露	未变化	101.5	100.1	0.508
1个月40°C/75% RH 密闭	未变化	101.3	99.9	0.517
1个月50°C/RH amb 密闭	未变化	102.2	100.8	0.645
3个月40°C/75%RH 暴露	未变化	110.6	109.1	2.24
3个月40°C/75%RH 密闭	未变化	118.1	116.5	4.44
3个月50°C/RH amb 密闭	未变化	102.9	100.7	1.280
(1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷盐酸盐的1个月稳定性和3个月稳定性				
时间点和储存条件	外观	%w/w (盐)	占最初的%	总杂质%a/a
最初	白色粉末	102.1	-	1.197
1个月40°C/75%RH 暴露	未变化	93.8	91.9	2.985
1个月40°C/75%RH 密闭	未变化	92.3	90.4	3.697
1个月50°C/RH amb 密闭	未变化	91.8	89.9	4.091
3个月40°C/75%RH 暴露	灰白色粉末	74.9	73.4	1.310
3个月40°C/75%RH 密闭	灰白色粉末	88.6	86.7	4.510
3个月50°C/RH amb 密闭	灰白色粉末	85.7	84.0	7.690

[0305] 由此可见,对于本领域技术人员而言显然酒石酸盐相对于盐酸盐显示出改善的稳定性。

[0306] 实施例 5

[0307] (1S,5R)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-{[4-甲基-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基}丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(2R,3R)酒石酸盐胶囊

[0308] 下面的制剂实施例仅仅是示例性说明,并不意味着对本发明范围的限制。

[0309] 标题化合物的硬胶囊呈白色、不透明,其中含有 5mg 和 25mg 相应的标题化合物游离碱(为 L-酒石酸盐倍半水合物盐形式)。

[0310] 胶囊组合物

[0311]

组分	量 mg/胶囊		功能
标题化合物 ¹	6.75 ²	33.73 ³	活性组分
预胶化淀粉	310.85	264.02	稀释剂
胶体二氧化硅	0.80	0.75	助流剂
硬脂酸镁	1.60	1.50	润滑剂
总量(胶囊填充重量)	320.00	300.00	-
羟丙甲纤维素胶囊壳 ⁴	一枚	一枚	

[0312] 注释：

[0313] 1. 标题化合物的量可以调节以保证加入药物的指定纯度

[0314] 2. 相当于 5mg 标题化合物的游离碱

[0315] 3. 相当于 25mg 标题化合物的游离碱

[0316] 4. 白色, 不透明, 0 号, 硬羟丙甲纤维素胶囊壳。

[0317] 上述制剂可以随所提供的合理变化而改变。

[0318] 对于任意的后续申请而言, 本说明书和这些权利要求所构成的部分申请内容可以用作优先权的基础。这类后续申请的权利要求可以涉及与本文所述发明相关的任何新特征或者特征的组合。它们可以采取产品、方法或用途权利要求的形式, 举例来说, 可以包括后面的权利要求, 而没有限制。

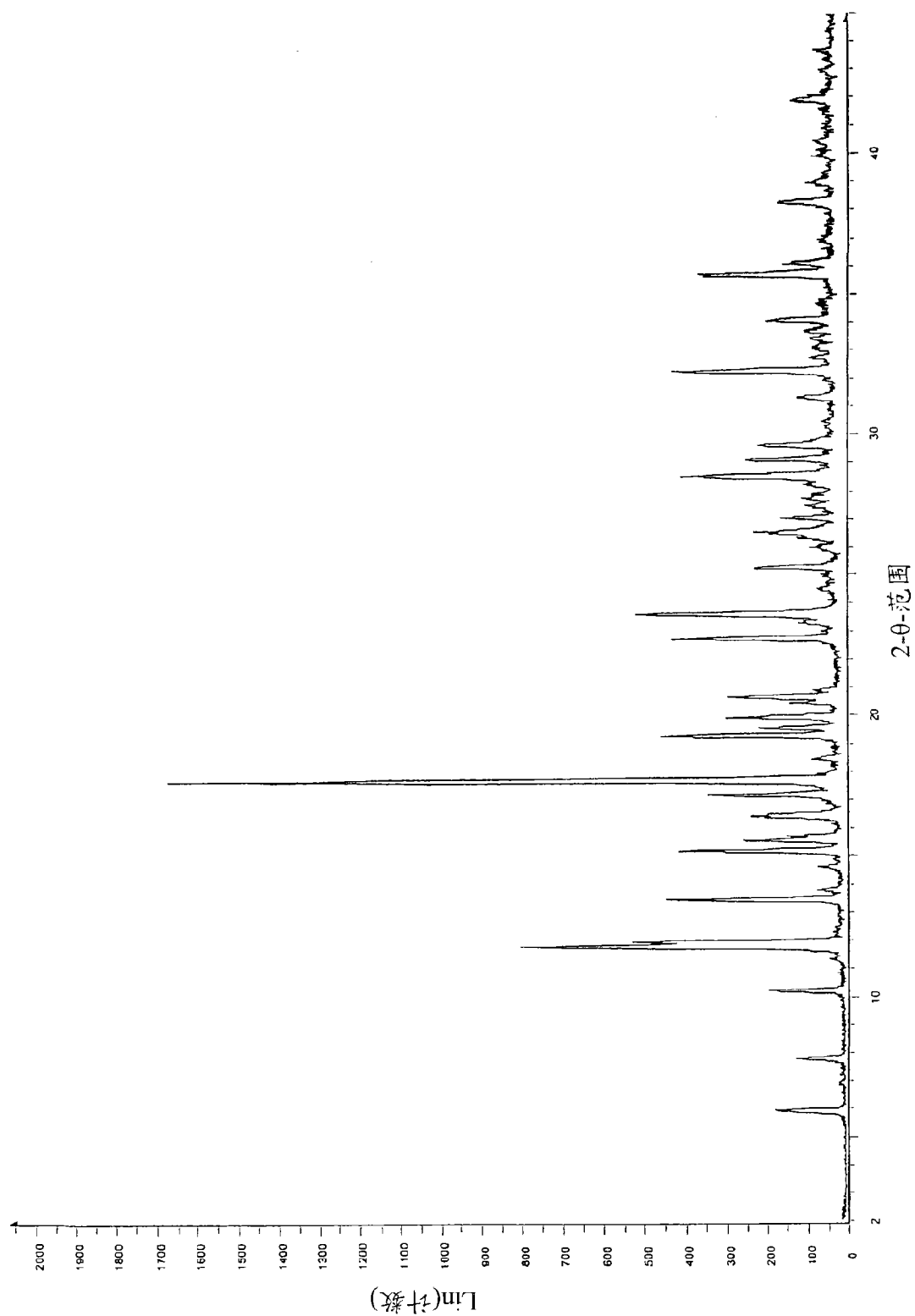


图 1

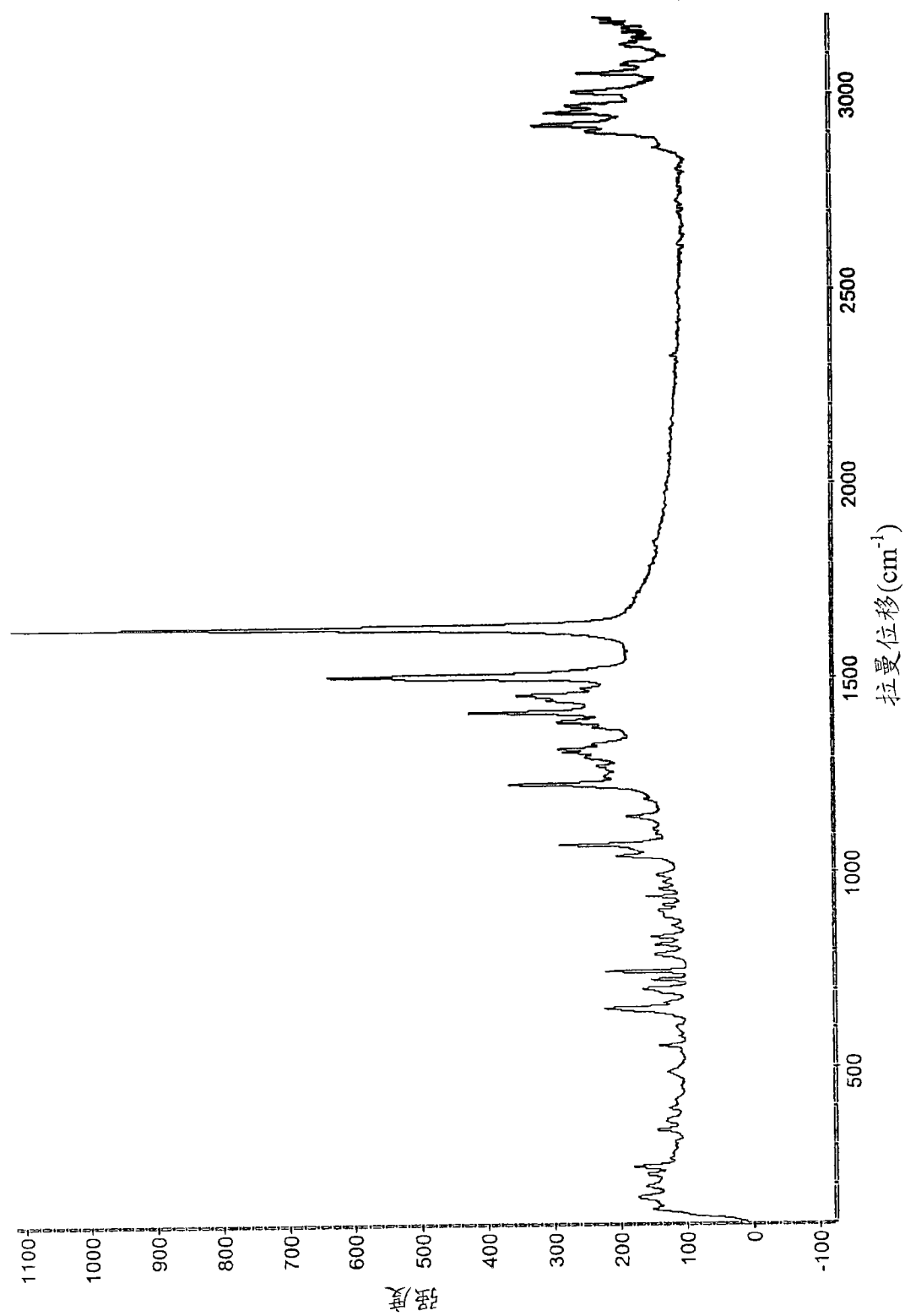


图 2

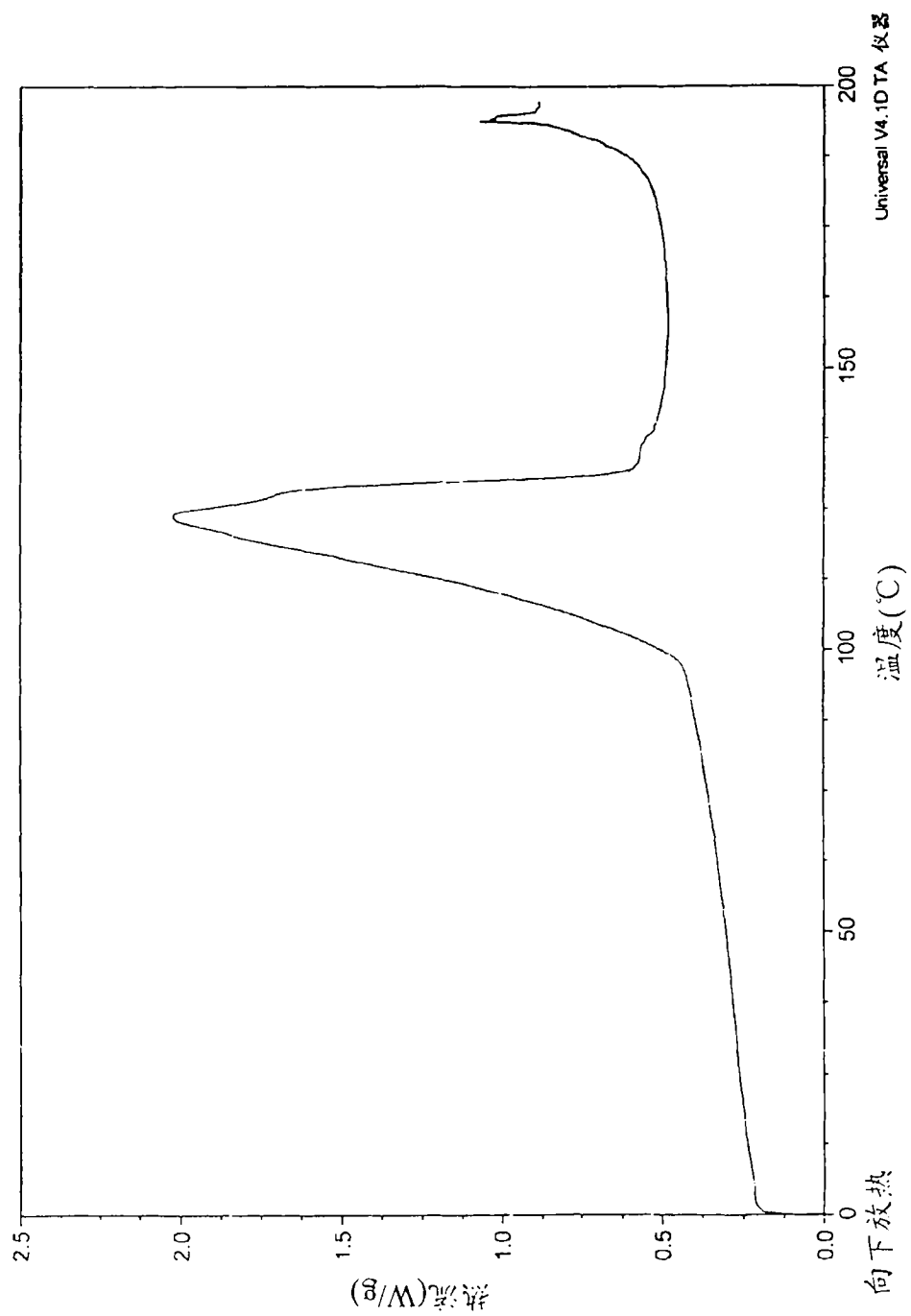


图 3

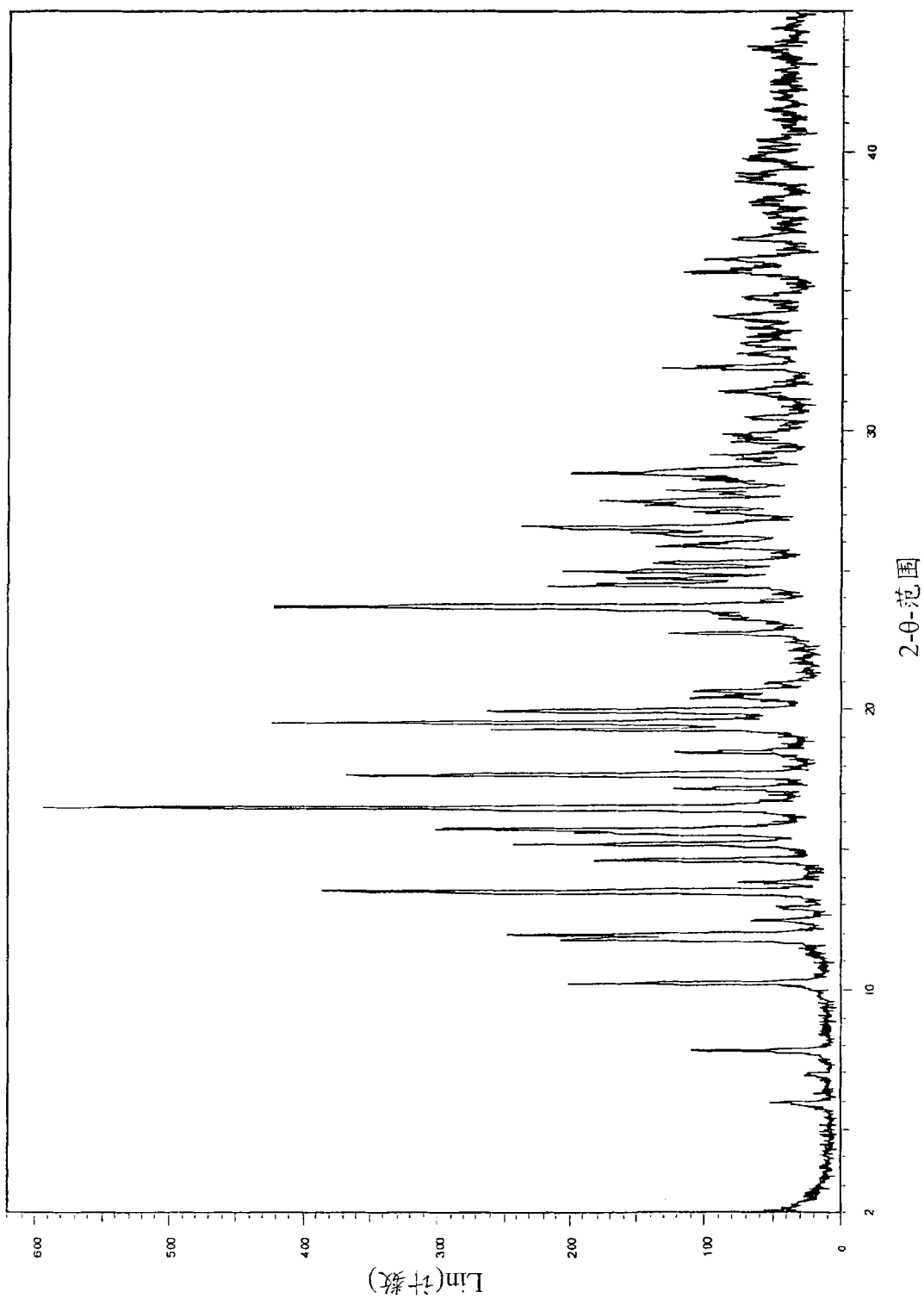


图 4

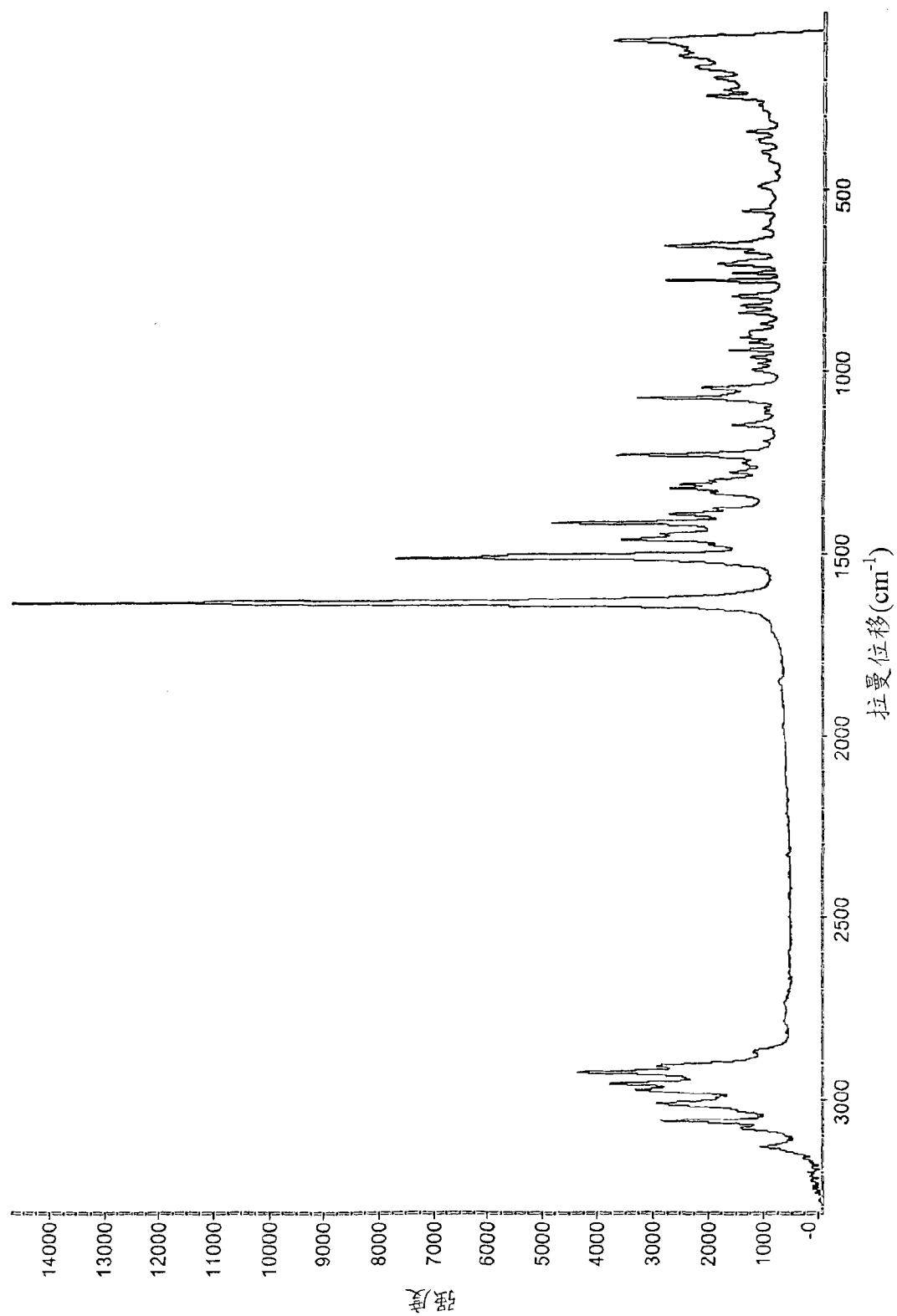


图 5

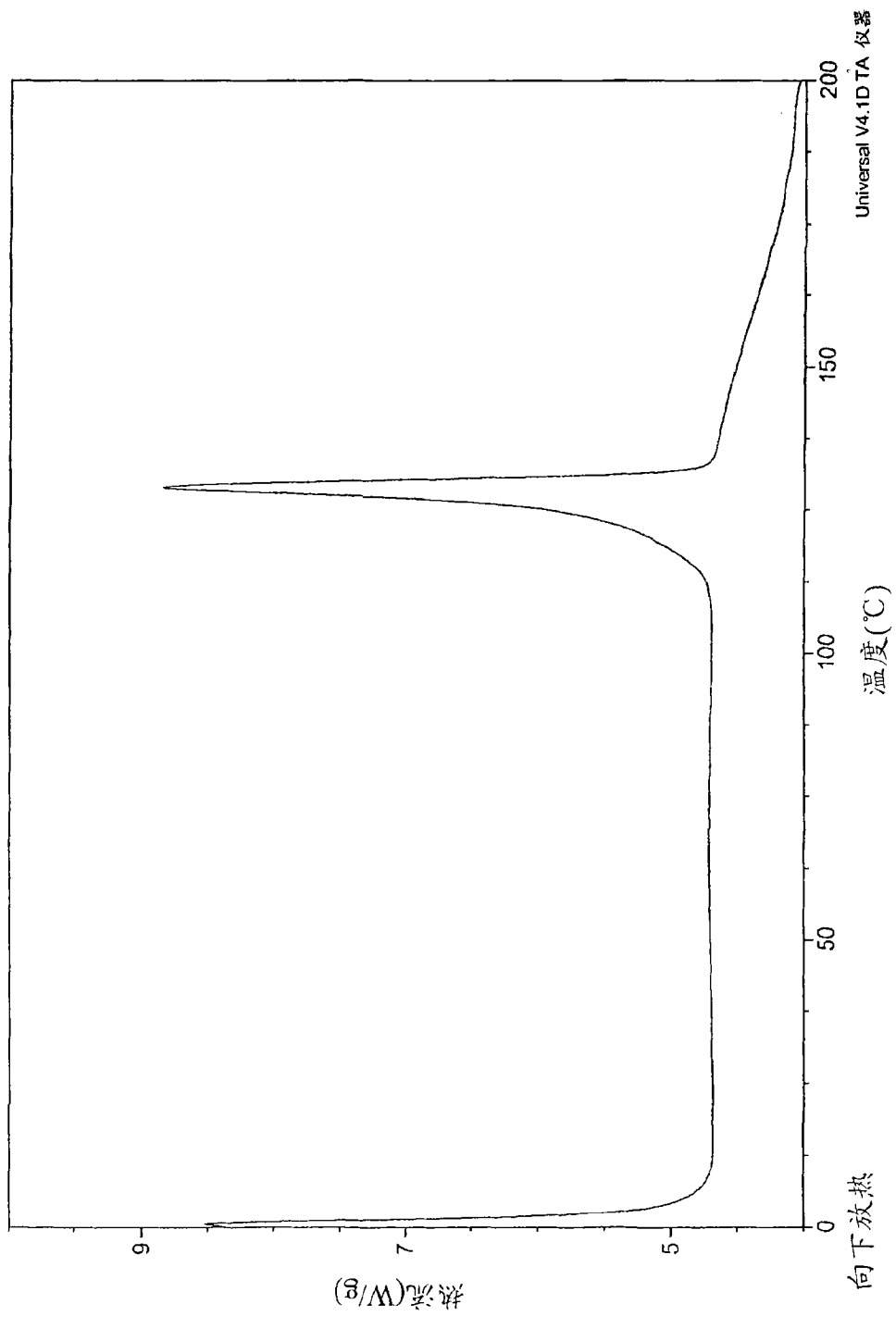


图 6

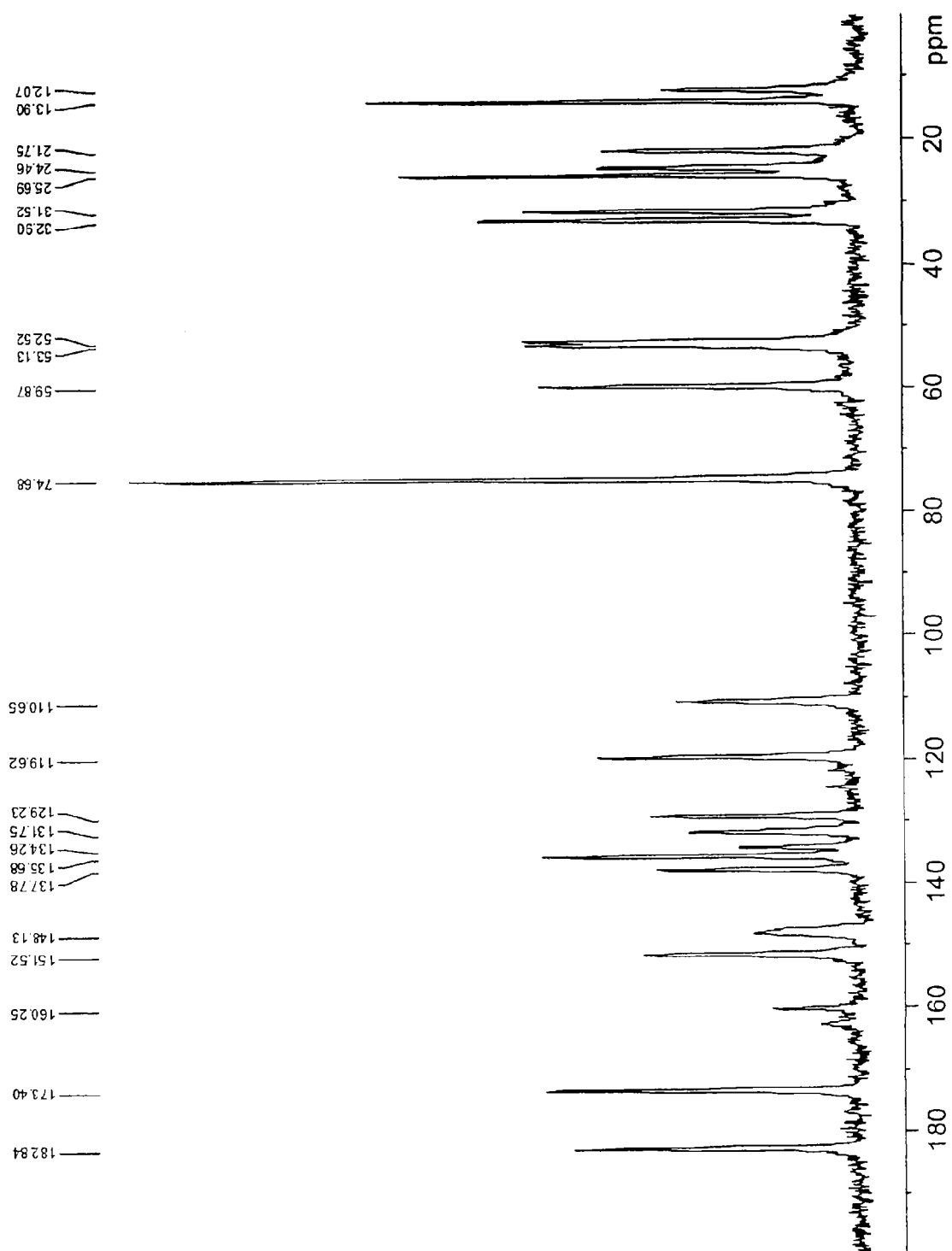


图 7