

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/20

A61K 31/635



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01814092.0

[43] 公开日 2005 年 7 月 13 日

[11] 公开号 CN 1638739A

[22] 申请日 2001.8.17 [21] 申请号 01814092.0

[30] 优先权

[32] 2000.8.18 [33] US [31] 60/226,347

[86] 国际申请 PCT/US2001/25803 2001.8.13

[87] 国际公布 WO2002/015885 英 2002.2.28

[85] 进入国家阶段日期 2003.2.13

[71] 申请人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 R·W·安德森

S·S·麦克布林恩

D·W·罗伯逊 R·C·马歇尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 李华英

权利要求书 8 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 治疗成瘾性障碍的化合物

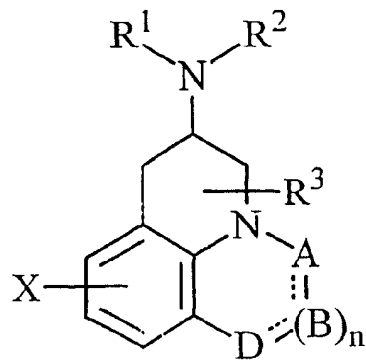
[57] 摘要

本文描述了使用杂环胺、苯基氮杂环烷、卡麦角林或芳族二环胺活性药物或者任意所述活性药物的药学上可接受的衍生物或盐治疗成瘾性障碍、应用精神作用物质所致精神障碍、中毒性障碍、吸入性障碍、酒精瘾、烟草瘾和烟碱瘾。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、治疗或抑制至少一种下列障碍的症状的方法，该障碍选自成瘾性障碍、应用精神作用物质所致精神障碍、中毒性障碍、吸入性障碍、酒精瘾、烟草瘾和烟碱瘾，所述方法包含对需要治疗的患者给以治疗上有效的、无毒量的活性药物的步骤，该活性药物选自由杂环胺、苯基氮杂环烷、卡麦角林、芳族二环胺和任意所述活性药物的药学上可接受的衍生物或盐组成的组。

2、权利要求1的方法，其中该活性药物是下式的杂环胺：



(I)

或其药学上可接受的盐，其中：

R¹、R²和R³各自独立地是氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₅链烯基、C₃₋₅炔基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₁₀环烷基-或苯基-取代的C₁₋₆烷基，或者R¹和R²连接构成C₃₋₇环状胺，它可以含有另外的杂原子和/或不饱和度；

n是0或1；

X是氢、C₁₋₆烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、甲酰胺、羧基或烷氧羰基；

A是CH、CH₂、CH-卤素、CHCH₃、C=O、C=S、C-SCH₃、C=NH、C-NH₂、C-NHCH₃、C-NHCOOCH₃、C-NHCN、SO₂或N；

B是CH₂、CH、CH-卤素、C=O、N、NH、N-CH₃或O；

D是CH、CH₂、CH-卤素、C=O、O、N、NH或N-CH₃。

3、权利要求2的方法，其中：

D 是 N 或 NH, n 是 0, R^1 、 R^2 、 R^3 、X、A 和 B 是如权利要求 2 所定义的; 或者

A 是 CH、 CH_2 、 $CHCH_3$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C-SCH_3$ 、 $C=NH$ 、 $C-NH_2$ 、 $C-NHCH_3$ 、 $C-NHCOOCH_3$ 或 $C-NHCN$, R^1 、 R^2 、 R^3 、n、X、B 和 D 是如权利要求 2 所定义的; 或者

A 是 CH 或 $C=O$, R^1 、 R^2 、 R^3 、n、X、B 和 D 是如权利要求 2 所定义的。

4、权利要求 2 的方法, 其中该活性药物选自由下列化合物组成的组:

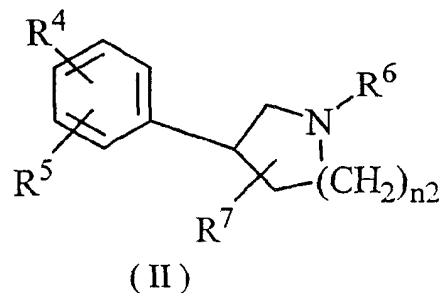
(5R)-5-(甲氨基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-(2H)-酮;

(5R)-5-(甲氨基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-2(1H)-硫酮;

(5R)-5-(甲氨基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-2(1H)-硫酮马来酸盐; 和

(5R)-5-(甲氨基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-2(1H)-硫酮 2-丁烯二酸盐。

5、权利要求 1 的方法, 其中该活性药物是下式的苯基氮杂环烷化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

n_2 是 0 - 3;

R^4 和 R^5 独立地是氢、-OH、CN、 CH_2CN 、2- CF_3 、4- CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 $CH=CF_2$ 、 $(CH_2)_2CF_3$ 、乙烯基、2-丙烯基、 OSO_2CH_3 、 OSO_2CF_3 、 SSO_2CF_3 、 COR^7 、 $COOR^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_{x_1}CH_3$ 、 $SO_{x_1}CF_3$ 、 $O(CH_2)_{x_1}CF_3$ (其中 x_1 是 0 - 2),

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{CH}=\text{NOR}^7$ 、 COCOOR^7 、 $\text{COCOON}(\text{R}^7)_2$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 CH_2OR^7 、 $\text{CH}_2(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 NO_2 、卤素、2、3 或 4 位苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯、噁唑、噻唑、N-吡咯啉、三唑、四唑或吡啶；其条件是 R^4 和 R^5 的至少一个是除氢以外的取代基，并且其条件是若 R^4 或 R^5 是 $-\text{OH}$ ，则 R^7 不是氢；

R^6 是氢、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-9} 环烷基-甲基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、3, 3, 3-三氟丙基、4, 4, 4-三氟丁基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$ （其中 m 是 1-8）、 CH_2SCH_3 或与所述氮和其相邻碳原子（含）键合的 C_{4-8} 烷基，构成杂环结构；

R^7 独立地是氢、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-9} 环烷基-甲基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、3, 3, 3-三氟丙基、4, 4, 4-三氟丁基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$ （其中 m 是 1-8）；

R^8 是苯基，可选地被 CN 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-9} 环烷基-甲基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、2-噻吩基、3-噻吩基、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 取代；

R^9 和 R^{10} 各自独立地是氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-9} 环烷基-甲基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基。

6、权利要求 5 的方法，其中：

R^4 是 CN ， n_2 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是如权利要求 5 所定义的；或者

R^5 是 H ， R^6 是正丙基， n_2 、 R^4 和 R^7 是如权利要求 5 所定义的；或者

R^4 是 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ， n_2 和 $\text{R}^5 - \text{R}^7$ 是如权利要求 5 所定义的；或者

R^5 是 H ， R^6 是 C_{1-8} 烷基， n_2 、 R^4 和 R^7 是如权利要求 5 所定义的；或者

者

R^4 是 $3-\text{OH}$ ， R^5 是 H ， R^6 是正丙基， R^7 是 C_{1-8} 烷基， n_2 是如权利要求 5 所定义的；或者

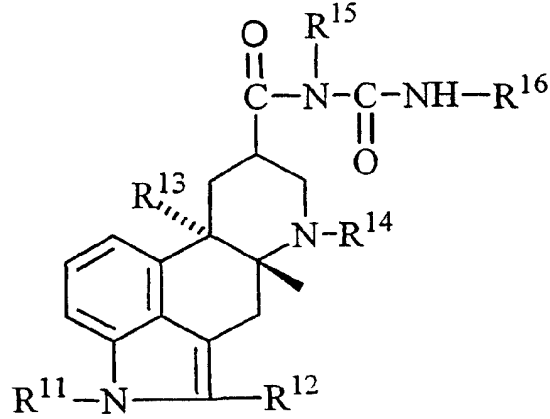
n_2 是 2， $\text{R}^4 - \text{R}^7$ 是如权利要求 5 所定义的；或者

n_2 是 0， $\text{R}^4 - \text{R}^7$ 是如权利要求 5 所定义的。

7、权利要求 5 的方法，其中该苯基氮杂环烷化合物选自由下列化合物组成的组：

- (3S)-3-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-丙基哌啶盐酸盐;
 (3S)-3-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-丙基哌啶氢溴酸盐; 和
 (3S)-3-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-丙基哌啶(2E)-2-丁烯二酸盐。

8、权利要求 1 的方法, 其中该活性药物是下式的卡麦角林:



(III)

或其药学上可接受的盐, 其中:

R^{11} 是氢或甲基;

R^{12} 独立地是氢、卤素、甲基、甲酰基、 $S-R^{17}$ 或 $SO-R^{17}$, 其中 R^{17} 是 C_{1-4} 烷基或苯基;

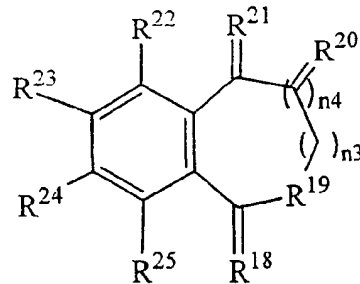
R^{13} 是氢或甲氧基;

R^{14} 独立地是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 链烯基、 C_{1-4} 炔基、苄基或苯基;

R^{15} 和 R^{16} 各自独立地是 C_{1-4} 烷基、环己基、可选被卤素或甲氧基取代的苯基、或 $(CH_2)_nN(CH_3)_2$, 其中 n 是整数。

9、权利要求 8 的方法, 其中该活性药物是 1-((6-烯丙基麦角灵-8 β -基)羧基)-1-(3-(二甲氨基)丙基)-3-乙基脲。

10、权利要求 1 的方法, 其中该活性药物是下式的芳族二环胺化合物:



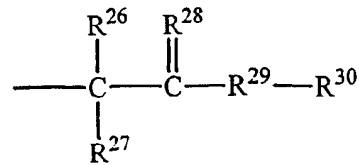
(IV)

其中:

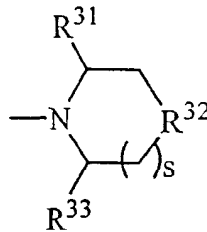
n_3 是 0 或 1;

n_4 是 0 或 1, 其条件是若 n_4 是 0, 则 R^{20} 不存在;

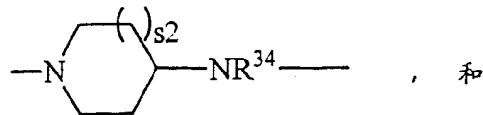
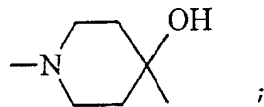
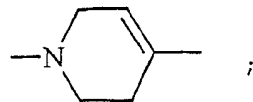
R^{18} (1) 是 $\alpha-R^{18-1}:\beta-R^{18-2}$, 其中 R^{18-1} 或 R^{18-2} 之一选自由 H 或 C_{1-6} 烷基组成的组, R^{18-1} 或 R^{18-2} 中的另一个是下式基团:



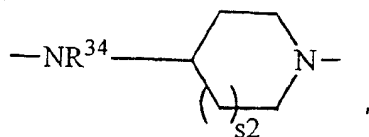
其中 R^{26} 和 R^{27} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基; R^{28} 是氧(O)或者 R^{28} 是 $\alpha-R^{28-1}:\beta-R^{28-2}$, 其中 R^{28-1} 和 R^{28-2} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基; R^{29} 选自由下式基团组成的组:



其中 R^{31} 和 R^{33} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基; R^{32} 是氮(N-)或次甲基(HC-); s 是 1 或 2;



其中 R^{34} 选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-(C_{3-7} 环烷基)组成的组; s_2 是 0、1 或 2;



其中 R^{34} 和 s_2 是如上所定义的；

R^{19} 是氧(O)或硫(S)；

R^{20} 是 $\alpha-R^{20-1}:\beta-R^{20-2}$ ，其中 R^{20-1} 和 R^{20-2} 之一是 H、 C_{1-6} 烷基， R^{20-1} 或 R^{20-2} 的另一个是 H、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基和 $-O-(C_{1-3}$ 烷基)；

R^{21} 是 $\alpha-R^{21-1}:\beta-R^{21-2}$ ，其中 R^{21-1} 和 R^{21-2} 之一是 H、 C_{1-6} 烷基， R^{21-1} 或 R^{21-2} 的另一个是 H、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基和 $-O-(C_{1-3}$ 烷基)；

若 n_4 是 1，则 R^{20-1} 或 R^{20-2} 之一和 R^{21-1} 或 R^{21-2} 之一可以与它们所连接的碳原子一起构成 5-、6-或 7-元碳环；

R^{22} 是 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CONR}^{35}\text{R}^{36}$ 、 $-\text{SONR}^{35}\text{R}^{36}$ 、 CF_3 、 $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ 、 NO_2 、 CN 、 $-\text{NR}^{35}-\text{CO}-\text{R}^{36}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 和可选被一个或两个取代基取代的苯基，取代基选自由 F、Cl、Br、I 和 $-\text{CO}-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ 组成的组，其中 R^{35} 和 R^{36} 独立地选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基- (C_{3-7} 环烷基) 组成的组；

其中 R^{22} 和 R^{21-1} 或 R^{21-2} 之一与它们所连接的碳原子一起构成 5-、6-或 7-元碳环；

R^{23} 是 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CONR}^{37}\text{R}^{38}$ 、 $-\text{SONR}^{37}\text{R}^{38}$ 、 CF_3 、 $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 、 NO_2 、 CN 、 $-\text{NR}^{37}-\text{CO}-\text{R}^{38}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 和可选被一个或两个取代基取代的苯基，取代基选自由 F、Cl、Br、I 和 $-\text{CO}-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 组成的组，其中 R^{37} 和 R^{38} 独立地选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基- (C_{3-7} 环烷基) 组成的组；

R^{24} 是 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{SONR}^{39}\text{R}^{40}$ 、 CF_3 、 $\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ 、 NO_2 、 CN 、 $-\text{NR}^{39}-\text{CO}-\text{R}^{40}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 和可选被一个或两个取代基取代的苯基，取代基选自由 F、Cl、Br、I 和 $-\text{CO}-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ 组成的组，其中 R^{39} 和 R^{40} 独立地选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基- (C_{3-7} 环烷基) 组成的组；

R^{25} 是 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{SONR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 CF_3 、 $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 NO_2 、 CN 、 $-\text{NR}^{41}-\text{CO}-\text{R}^{42}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 和可选被一个或两个取代基取代的苯基，取代基选自由 F、Cl、Br、I 和 $-\text{CO}-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 组成的组，其中 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基- (C_{3-7} 环烷基) 组成的组；

环烷基)组成的组;

其条件是 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 中不超过两个不是 H;

R^{30} 选自由下列基团组成的组:

可选被一个或两个取代基取代的苯基, 取代基选自由 CF_3 、 COR^{43} 、 $COOR^{43}$ 、 CN 、 NO_2 、 $NR^{44}-CO-R^{45}$ 、 $-S-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $NR^{44}R^{45}$ 或由 R^{46} 代表的基团;

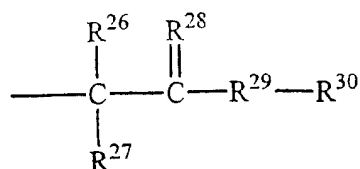
可选被一个或两个由 R^{46} 代表的取代基取代的 2-、3-或 4-吡啶基;

可选被一个或两个由 R^{46} 代表的取代基取代的 2-、4-或 5-嘧啶基;

其中 R^{43} 、 R^{44} 和 R^{45} 独立地选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $(C_{3-7}$ 环烷基)组成的组; R^{46} 选自由 F、Cl、Br、I、 $-CO-NR^{44}R^{45}$ 、 $-SO_2NR^{44}R^{45}$ 、OH、SH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OR^{47}$ 、 $-CH_2-(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-CH_2$ -苯基、 C_{3-6} 环烷基、 $-SO_2CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$, 其中 R^{44} 和 R^{45} 是如前面所定义的, R^{47} 是 C_{1-6} 烷基;

及其对映体和非对映体, 若存在的话, 及其药学上可接受的盐。

11、权利要求 10 的方法, 其中由 R^{18-1} 或 R^{18-2} 代表的取代基之一是 H, 由 R^{18-1} 或 R^{18-2} 代表的另一个取代基是下式基团:



其中 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 和 R^{30} 是如权利要求 10 所定义的。

12、权利要求 10 的方法, 其中该活性药物选自由下列化合物组成的组:

1-(4-氟苯基)-4-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]哌嗪;

1-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]-4-苯基哌嗪;

1-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪;

(-)-4-[4-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]哌嗪-1-基]苯甲酰胺; 和

(-)-4-[4-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]哌嗪-1-基]苯磺酰

胺。

13、权利要求1的方法，其中该活性药物用于治疗烟草和/或烟碱瘾或者增强其治疗。

14、权利要求1的方法，其中该活性药物用于减少对含有烟草和/或烟碱的产品的渴求。

15、权利要求1的方法，其中该活性药物用于减少吸烟和/或咀嚼含有烟草或烟碱的产品。

16、权利要求1的方法，其中该活性药物对患者给药每天三次。

17、权利要求1的方法，其中该活性药物选自由杂环胺、苯基氮杂环烷和卡麦角林组成的组，给药剂量为约0.01mg/天至约10.0mg/天。

18、权利要求17的方法，其中该活性药物选自由杂环胺、苯基氮杂环烷、卡麦角林和卡麦角林型衍生物组成的组，给药剂量为约0.125mg/天至约6mg/天。

19、权利要求18的方法，其中该活性药物的给药量为约0.375mg/天至约5mg/天。

20、权利要求19的方法，其中该活性药物的给药量为约0.75mg/天至约4.5mg/天。

21、权利要求17的方法，其中每天三次对患者给以活性药物的最初剂量，为约0.125mg/天，每五至七天滴定至更高的水平，直至达到治疗作用。

22、权利要求1的方法，其中该活性药物是芳族二环胺，给药量为约5mg/天至约120mg/天。

23、权利要求22的方法，其中该芳族二环胺的给药量为约20mg/天至约100mg/天。

24、权利要求23的方法，其中该芳族二环胺的给药量为约40mg/天至约80mg/天。

25、权利要求22的方法，其中每天三次对患者给以活性药物的最初剂量，为约5mg/天，每五至七天滴定至更高的水平，直至达到治疗作用。

治疗成瘾性障碍的化合物

技术领域

本发明涉及神经肌肉剂及其药理学上可接受的盐的用途，用于治疗若干神经系统障碍或者改善其症状。更具体地说，本发明涉及治疗和改善与成瘾性障碍、应用精神作用物质所致精神障碍、烟碱瘾和烟草瘾有关的症状。

背景技术

已公开若干类化合物可有效治疗和控制纤维肌痛(FMS)(或纤维肌痛综合征)和慢性疲劳免疫障碍综合征(CFIDS)或慢性疲劳综合征(CFS)。更具体地说，已公开杂环胺型化合物、苯基氮杂环烷型化合物、卡麦角林和卡麦角林型化合物能有效治疗和控制这些神经肌肉病症。

杂环胺化合物及其制备方法公开在1993年12月28日颁布的美国专利5,273,975、1995年7月25日颁布的美国专利5,436,240、1995年10月31日颁布的美国专利5,462,947和1997年1月14日颁布的美国专利5,594,024中。更具体地说，化合物和制备化合物的方法、制剂和制备药物的方法描述在1993年12月28日颁布的美国专利5,273,975中；1995年7月25日颁布的美国专利5,436,240还提供了具有FMS和CFIDS治疗用途的化合物的一般性说明。

苯基氮杂环烷化合物及其制备方法已经描述在1997年1月14日颁布的美国专利5,594,024和1995年10月31日颁布的美国专利5,462,947中。公开了这些化合物在治疗与多巴胺受体活性有关的中枢神经障碍中具有有用的活性。

已经公开了卡麦角林和卡麦角林型化合物具有降低血压和抗催乳激素活性。在商业上可从Pharmacia & UpJohn, Inc. (现在的Pharmacia Corporation)得到，商品名为DOSTINEX™和CABASER™，适

用于高催乳激素血症和帕金森氏病。化合物及其制备方法描述在 1985 年 7 月 2 日颁布的美国专利 4,526,892 中。

最近，科学家已经考虑可用于治疗神经肌肉障碍的这些化合物是否能够用于治疗其他神经系统障碍，具体地说是成瘾性疾病。具体地说是，已经考虑这些化合物在神经系统障碍中的用途，例如成瘾性障碍、应用精神作用物质所致精神障碍、由戒烟导致的烟碱瘾或烟草瘾。

除了前述化合物以外，还已研究了芳族二环胺化合物可用于治疗神经系统障碍、例如成瘾性疾病的潜在活性。据报道芳族二环胺化合物具有可用于治疗一些中枢神经系统障碍（例如精神分裂症）和心血管疾病（例如心律失常和心纤维性颤动）的活性。二环胺化合物及其制备方法描述在 1999 年 3 月 2 日颁布的美国专利 5,877,317 中。

使用所述化合物治疗成瘾型神经障碍的方法尚未报道过。本文描述了使用杂环胺化合物、苯基氮杂环烷化合物、卡麦角林、芳族二环胺化合物和这些化合物的衍生物治疗特定成瘾性障碍的方法和剂量。

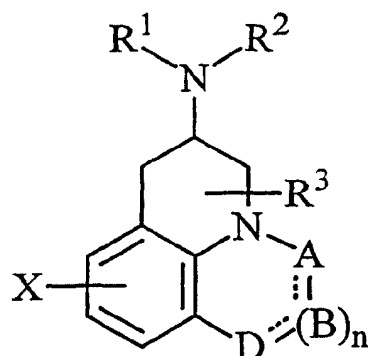
发明内容

本发明提供治疗某些成瘾性障碍的方法，例如应用精神作用物质所致精神障碍、烟碱瘾或烟草瘾（戒烟或吸烟减少的后果）。该方法包括下列步骤，对患有或者易患这样一种瘾或障碍的患者给以治疗上有效、无毒剂量的杂环胺、苯基氮杂环烷、卡麦角林或芳族二环胺化合物或其药学上可接受的盐或衍生物。

杂环胺、苯基氮杂环烷、卡麦角林、芳族二环胺化合物和这些化合物的药学上可接受的盐或衍生物能够用于治疗和改善神经系统障碍。这些障碍通常可以包括但不限于成瘾性障碍、应用精神作用物质所致精神障碍、烟碱瘾、烟草瘾和其他涉及神经系统、具体地说是中枢神经系统的疾病或障碍。

若干在治疗神经肌肉疾病中具有活性的化合物已经为本发明的方法所认同。下列种类的化合物能够用于治疗或抑制涉及神经系统的病症、确切为成瘾性障碍的症状。为本发明的方法提供至少下列种类的化合物实例。

适合的化合物可以具有下式：



(I)

或其药学上可接受的盐，其中：

R¹、R²和R³各自独立地是氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₅链烯基、C₃₋₅炔基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₁₀环烷基-或苯基-取代的C₁₋₆烷基，或者R¹和R²连接构成C₃₋₇环状胺，它可以含有另外的杂原子和/或不饱和度；

n是0或1；

X是氢、C₁₋₆烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、甲酰胺、羧基或烷氧羰基；

A是CH、CH₂、CH-卤素、CHCH₃、C=O、C=S、C-SCH₃、C=NH、C-NH₂、C-NHCH₃、C-NHCOOCH₃、C-NHCN、SO₂或N；

B是CH₂、CH、CH-卤素、C=O、N、NH、N-CH₃或O；

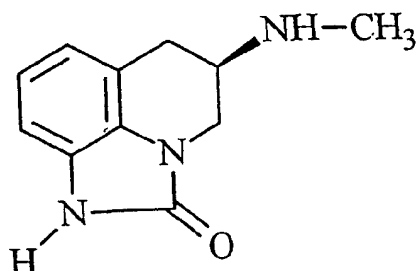
D是CH、CH₂、CH-卤素、C=O、O、N、NH或N-CH₃。

优选的式(I)化合物是这样的，其中D是N或NH，n是0，R¹、R²、R³、X、A和B是如前面所定义的。另外优选的式(I)化合物是这样的，其中A是CH、CH₂、CHCH₃、C=O、C=S、C-SCH₃、C=NH、C-NH₂、C-NHCH₃、C-NHCOOCH₃或C-NHCN，R¹、R²、R³、n、X、B和D是如前面所定义的。

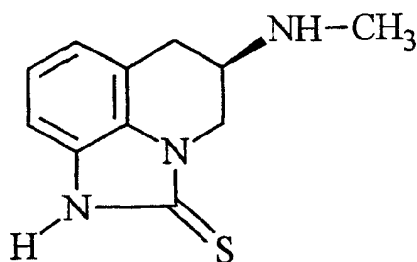
更优选的本发明式(I)化合物是这样的，其中A是CH或C=O，R¹、R²、R³、n、X、B和D是如前面所定义的。

式(I)化合物可以通过任意适合的方法制备。这些化合物一般可以称之为杂环胺化合物。制备式(I)化合物的方法进一步描述在1993年12月28日颁布的美国专利5,273,975中，引用在此作为参考。

用于实施本发明的非限制性式(I)实例包括但不限于:



(R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-2(1H)-酮(未转换的CAS名)或(5R)-5-(甲氨基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-(2H)-酮(由ACD/Name软件生成);



(5R)-5-(甲氨基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-2(1H)-硫酮; 和

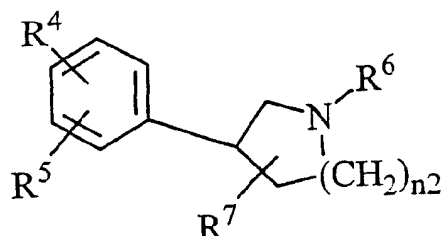
其药学上可接受的盐。

药学上可接受的盐包括无机和有机酸的加成盐。药学上可接受的盐优选于对应的游离胺,因为它们生成水溶性更高和结晶性更高的化合物。优选的药学上可接受的盐包括下列酸的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、柠檬酸、甲磺酸、 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{COOH}$ (其中 $n1$ 是0至4)、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{COOH}$ (其中 $n1$ 是如上所定义的)和 $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ 。关于其他药学上可接受的盐,参见Int. J. Pharm., 33, 201-217 (1986)。

更优选的是活性药物(5R)-5-(甲氨基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-2(1H)-硫酮是以甲磺酸盐形式存在的,它是(5R)-5-(甲氨基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-2(1H)-硫酮

甲磺酸盐。优选的(5R)-5-(甲氨基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-2(1H)-硫酮的盐是(5R)-5-(甲氨基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-2(1H)-硫酮 2-丁烯二酸盐。

其他适合于本发明的化合物是具有下式的那些:



或其药学上可接受的盐, 其中:

n_2 是 0 - 3;

R^4 和 R^5 独立地是氢、-OH、CN、 CH_2CN 、2- CF_3 、4- CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 $CH=CF_2$ 、 $(CH_2)_2CF_3$ 、乙烯基、2-丙烯基、 OSO_2CH_3 、 OSO_2CF_3 、 SSO_2CF_3 、 COR^7 、 $COOR^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_{x_1}CH_3$ 、 $SO_{x_1}CF_3$ 、 $O(CH_2)_{x_1}CF_3$ (其中 x_1 是 0 - 2)、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CH=NOR^7$ 、 $COCOOR^7$ 、 $COCOON(R^7)_2$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 CH_2OR^7 、 $CH_2(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2CF_3$ 、 NO_2 、卤素、2、3 或 4 位苯基、噻吩基、咪唑基、吡咯、噁唑、噻唑、N-吡咯啉、三唑、四唑或吡啶; 其条件是 R^4 和 R^5 的至少一个是除氢以外的取代基, 并且其条件是若 R^4 或 R^5 是 -OH, 则 R^7 不是氢;

R^6 是氢、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-9} 环烷基-甲基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、 $-(CH_2)_m-R^8$ (其中 m 是 1 - 8)、 CH_2SCH_3 或与所述氮和其相邻碳原子 (含) 键合的 C_{4-8} 烷基, 构成杂环结构;

R^7 独立地是氢、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-9} 环烷基-甲基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、 $-(CH_2)_m-R^8$ (其中 m 是 1 - 8);

R^8 是苯基, 可选地被 CN、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-9} 环烷基-甲基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、2-噻吩基、3-噻吩基、 $-NR^9CONR^9R^{10}$ 或 $-CONR^9R^{10}$ 取代;

R^9 和 R^{10} 各自独立地是氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-9} 环烷基-甲基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基。

优选的化合物是至少这样的式(II)化合物，其中：

R^4 是 CN， n_2 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是如前面所定义的；

R^5 是 H， R^6 是正丙基， n_2 、 R^4 和 R^7 是如前面所定义的；

R^4 是 $-OSO_2CF_3$ ， n_2 和 $R^5 - R^7$ 是如前面所定义的；

R^5 是 H， R^6 是 C_{1-8} 烷基， n_2 、 R^4 和 R^7 是如前面所定义的；

R^4 是 3-OH， R^5 是 H， R^6 是正丙基， R^7 是 C_{1-8} 烷基， n_2 是如前面所定义的；

n_2 是 2， $R^4 - R^7$ 是如前面所定义的； 和

n_2 是 0， $R^4 - R^7$ 是如前面所定义的。

式(II)化合物描述在 1997 年 1 月 14 日颁布的美国专利 5,594,024 和 1995 年 10 月 31 日颁布的美国专利 5,462,947，各自引用在此作为参考。这些化合物一般可以称之为苯基氮杂环烷化合物。

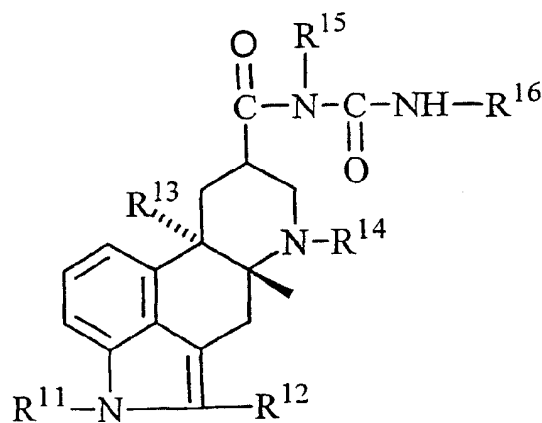
用于实施本发明的非限制性式(II)实例包括但不限于：

(3S)-3-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-丙基哌啶盐酸盐；

(3S)-3-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-丙基哌啶氢溴酸盐； 和

(3S)-3-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-丙基哌啶(2E)-2-丁烯二酸盐。

更多适合于本发明的化合物是下式的活性药物卡麦角林及其衍生物：



(III)

或其药学上可接受的盐，其中：

R^{11} 是氢或甲基；

R^{12} 独立地是氢、卤素、甲基、甲酰基、 $S-R^{17}$ 或 $SO-R^{17}$ ，其中 R^{17} 是 C_{1-4} 烷基或苯基；

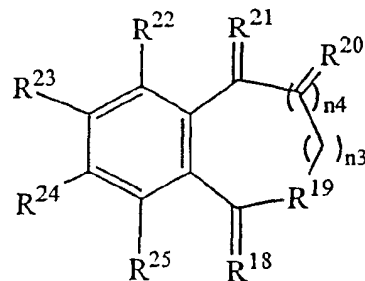
R^{13} 是氢或甲氧基；

R^{14} 独立地是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 链烯基、 C_{1-4} 炔基、苄基或苯基；

R^{15} 和 R^{16} 各自独立地是 C_{1-4} 烷基、环己基、可选被卤素或甲氧基取代的苯基、或 $(CH_2)_{n3}N(CH_3)_2$ ，其中 $n3$ 是整数。

卡麦角林的化学名是 1-((6-烯丙基麦角灵(ergolin)-8 β -基)羧基)-1-(3-(二甲氨基)丙基)-3-乙基脲。卡麦角林是 DOSTINEXTM (Pharmacia & UpJohn, Inc., Kalamazoo, Michigan, 现在的 Pharmacia Corporation) 和 CABASERTM (Pharmacia & UpJohn, Inc.) 活性成分类名，前者在美国作为高催乳激素血症治疗剂而出售，后者在欧洲作为帕金森氏病治疗剂而出售。卡麦角林及其一些有用的衍生物的合成和使用是为美国专利 4,526,892 所公开和要求保护的，引用在此作为参考。更具体地，一般和具体公开在美国专利 4,526,892 权利要求 1-4 中的化合物引用在此作为参考。

另一类适合于本发明的化合物是下式的芳族二环胺化合物：



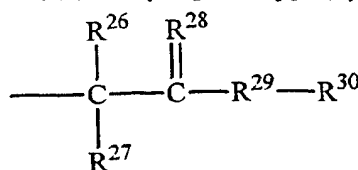
(IV)

其中：

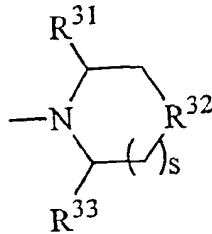
$n3$ 是 0 或 1；

$n4$ 是 0 或 1，其条件是若 $n4$ 是 0，则 R^{20} 不存在；

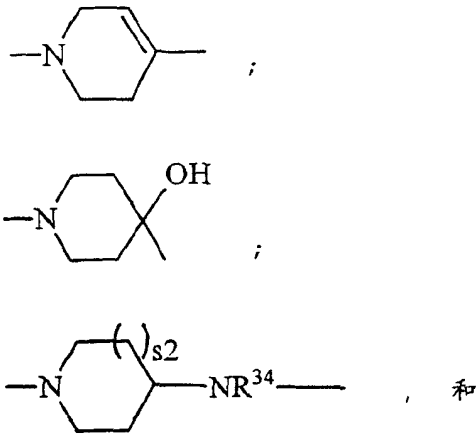
R^{18} (1) 是 $\alpha-R^{18-1}:\beta-R^{18-2}$ ，其中 R^{18-1} 或 R^{18-2} 之一选自自由 H 或 C_{1-6} 烷基组成的组， R^{18-1} 或 R^{18-2} 中的另一个是下式基团：



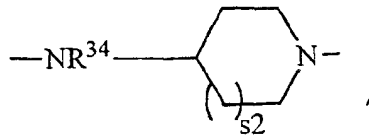
其中 R^{26} 和 R^{27} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基; R^{28} 是氧(O)或者 R^{28} 是 $\alpha-R^{28-1}:\beta-R^{28-2}$, 其中 R^{28-1} 和 R^{28-2} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基; R^{29} 选自由下式基团组成的组:



其中 R^{31} 和 R^{33} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基; R^{32} 是氮(N-)或次甲基(HC-); s 是 1 或 2;



其中 R^{34} 选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- (C_{3-7} 环烷基) 组成的组; s_2 是 0、1 或 2;



其中 R^{34} 和 s_2 是如上所定义的;

R^{19} 是氧(O)或硫(S);

R^{20} 是 $\alpha-R^{20-1}:\beta-R^{20-2}$, 其中 R^{20-1} 和 R^{20-2} 之一是 H、 C_{1-6} 烷基, R^{20-1} 或

R^{20-2} 的另一个是 H、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基和 $-O-(C_{1-3}$ 烷基);

R^{21} 是 $\alpha-R^{21-1}:\beta-R^{21-2}$, 其中 R^{21-1} 和 R^{21-2} 之一是 H、 C_{1-6} 烷基, R^{21-1} 或 R^{21-2} 的另一个是 H、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基和 $-O-(C_{1-3}$ 烷基);

若 n_4 是 1, 则 R^{20-1} 或 R^{20-2} 之一和 R^{21-1} 或 R^{21-2} 之一可以与它们所连接的碳原子一起构成 5-、6-或 7-元碳环;

R^{22} 是 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CONR}^{35}\text{R}^{36}$ 、 $-\text{SONR}^{35}\text{R}^{36}$ 、 CF_3 、 $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ 、 NO_2 、 CN 、 $-\text{NR}^{35}-\text{CO}-\text{R}^{36}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 和可选被一个或两个取代基取代的苯基, 取代基选自由 F、Cl、Br、I 和 $-\text{CO}-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ 组成的组, 其中 R^{35} 和 R^{36} 独立地选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基 (C_{3-7} 环烷基) 组成的组;

其中 R^{22} 和 R^{21-1} 或 R^{21-2} 之一与它们所连接的碳原子一起构成 5-、6-或 7-元碳环;

R^{23} 是 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CONR}^{37}\text{R}^{38}$ 、 $-\text{SONR}^{37}\text{R}^{38}$ 、 CF_3 、 $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 、 NO_2 、 CN 、 $-\text{NR}^{37}-\text{CO}-\text{R}^{38}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 和可选被一个或两个取代基取代的苯基, 取代基选自由 F、Cl、Br、I 和 $-\text{CO}-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 组成的组, 其中 R^{37} 和 R^{38} 独立地选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基 (C_{3-7} 环烷基) 组成的组;

R^{24} 是 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{SONR}^{39}\text{R}^{40}$ 、 CF_3 、 $\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ 、 NO_2 、 CN 、 $-\text{NR}^{39}-\text{CO}-\text{R}^{40}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 和可选被一个或两个取代基取代的苯基, 取代基选自由 F、Cl、Br、I 和 $-\text{CO}-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ 组成的组, 其中 R^{39} 和 R^{40} 独立地选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基 (C_{3-7} 环烷基) 组成的组;

R^{25} 是 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{SONR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 CF_3 、 $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 NO_2 、 CN 、 $-\text{NR}^{41}-\text{CO}-\text{R}^{42}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 和可选被一个或两个取代基取代的苯基, 取代基选自由 F、Cl、Br、I 和 $-\text{CO}-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 组成的组, 其中 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自由 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基 (C_{3-7} 环烷基) 组成的组;

其条件是 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 中不超过两个不是 H;

R^{30} 选自由下列基团组成的组:

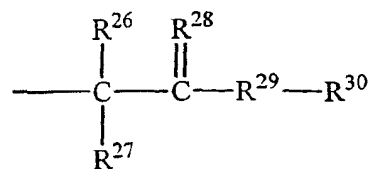
可选被一个或两个取代基取代的苯基，取代基选自由 CF_3 、 COR^{43} 、 COOR^{43} 、 CN 、 NO_2 、 $\text{NR}^{44}\text{-CO-R}^{45}$ 、 $\text{-S-(C}_{1-6}\text{烷基)}$ 、 $\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$ 或由 R^{46} 代表的基团；

可选被一个或两个由 R^{46} 代表的取代基取代的 2-、3-或 4-吡啶基；
 可选被一个或两个由 R^{46} 代表的取代基取代的 2-、4-或 5-嘧啶基；
 其中 R^{43} 、 R^{44} 和 R^{45} 独立地选自由 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 -C_{1-3} 烷基- $(\text{C}_{3-7}$ 环烷基) 组成的组； R^{46} 选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $\text{-CO-NR}^{44}\text{R}^{45}$ 、 $\text{-SO}_2\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$ 、 OH 、 SH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 -OR^{47} 、 $\text{-CH}_2\text{-(C}_{3-6}\text{环烷基)}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-苯基}$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $\text{-SO}_2\text{CF}_3$ 和 $\text{-CH}_2\text{CF}_3$ ，其中 R^{44} 和 R^{45} 是如前面所定义的， R^{47} 是 C_{1-6} 烷基；

及其对映体和非对映体，若存在的话，及其药学上可接受的盐。

式(IV)化合物描述在 1999 年 3 月 2 日颁布的美国专利 5,877,317 中，引用在此作为参考。芳族二环胺化合物以及制备和使用这些化合物的方法公开在美国专利 5,877,317 中。更具体地说，美国专利 5,877,317 权利要求 1-18 要求保护芳族二环胺化合物。

优选的式(IV)化合物是这样的，其中由 R^{18-1} 或 R^{18-2} 代表的取代基之一是 H ，由 R^{18-1} 或 R^{18-2} 代表的另一个取代基是下式基团：



其中 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 和 R^{30} 是如前面所定义的。

用于实施本发明的非限制性式(IV)实例包括但不限于选自下组的化合物：

- 1-(4-氟苯基)-4-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]哌嗪；
- 1-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]-4-苯基哌嗪；
- 1-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪；
- (-)-4-[4-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]哌嗪-1-基]苯甲酰胺；和

(-)-4-[4-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]哌嗪-1-基]苯磺酰胺。

优选的化合物是(-)-4-[4-[2-(异苯并二氢吡喃-1-基)乙基]哌嗪-1-基]苯磺酰胺、或(-)-4-[4-[2-(3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-1-基)乙基]-1-哌嗪基]苯磺酰胺、或4-(4-(2-[(1S)-3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-1-基]乙基)-1-哌嗪基)苯磺酰胺(由ACD/Name软件生成)。

本文所用的术语“烷基”表示 C_{y-z} , 记数法 C_{y-z} 表示含有y个碳原子至z个碳原子的烃链。例如, 术语 C_{1-6} 烷基表示约1至约6个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基、异己基等。

本文所用的术语“链烯基”表示含有至少一条双键的脂族不饱和烃原子团, 包括分支和不分支的形式。链烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-甲基-1-乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基等。

本文所用的术语“炔基”表示含有至少一条叁键的脂族不饱和烃, 包括分支和不分支的形式。炔基的实例是1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-甲基-1-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-甲基-2-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基等。

本文所用的术语“环烷基”表示非芳族环状烃基, 优选地含有三至六个碳原子。环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。环烷基还可以具有如上所定义的烷基和烷氧基, 以及卤素取代基, 例如溴、氯、碘和氟。

本文所用的术语“环烷基-取代的烷基”表示如上所定义的烷基, 其中该烷基的至少一个碳原子与如上所定义的环境基连接。

本文所用的术语“苯基-取代的烷基”表示如上所定义的烷基, 其中该烷基的至少一个碳原子与如上所定义的苯基连接, 也就是从包含

6 元芳族环的苯衍生的取代或未取代的原子团。

本文所用的术语“卤素”表示典型的卤原子，例如溴、氯、碘和氟。

术语“羟基”表示基团-OH。

本文所用的术语“烷氧基”表示如上所定义的直链或支链烷基，通过氧杂原子与母体分子连接，通常通过碳-氧键。烷氧基的烃优选地含有 1 至 6 个碳原子。典型的烷氧基是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基（1-甲基丙氧基）、叔丁氧基（1,1-二甲基乙氧基）、正戊氧基、叔戊氧基（1,1-二甲基丙氧基）等。

本文所用的术语“芳基”表示芳族环状烃，例如苯基和萘基。芳基例如苯基，可选地可以被烷基、烷氧基或卤素取代，例如溴、氯、碘和氟。芳基的实例包括但不限于苯基、溴苯基、氯苯基、碘苯基、氟苯基、溴萘基等。

本文所用的术语“氰基”表示基团-CN。

本文所用的术语“甲酰胺”表示基团-CONH₂。

本文所用的术语“羧基”表示基团-COOH。

本文所用的术语“烷氧羰基”表示基团-COOR，其中 R 是低级烷基，例如甲氧羰基、乙氧羰基等。

本文所用的术语“噻吩基”表示从噻吩衍生的原子团。

本文所用的术语“咪唑基”表示从咪唑及其衍生物、包括四氢咪唑衍生的原子团，例如四氢咪唑基。

本文所用的术语“吡咯”表示吡咯环的全部异构体，包括 2H-吡咯、吡咯、2-吡咯啉等。

本文所用的术语“环烷基甲基”表示通过亚甲基(-CH₂-)与母体化合物连接的环烷基。

“药学上可接受的”表示关于组成、制剂、稳定性、患者可接受性和生物利用度的那些性质和/或物质，从药理学/毒理学观点来看，它们是可为患者所接受的，从物理/化学观点来看，它们是可为生产药物的化学家所接受的。更具体地说，本文所用的术语“药学上可接受

的盐”表示母体化合物的有机和无机酸加成盐。

上述化合物的给药剂量可以容易为技术人员所确定，他们具有开出生物活性药物的经验，以调节中枢神经系统、运动和有关的心理与生理障碍，优选为本文所述的障碍。活性药物的给药一般是每天一次或每天两次，不过在适当时经常以更多或更少的频率给予特定患者所需剂量。

可以使用任意常规的药物制剂，例如本质上由惰性药物载体和有效剂量的活性物质组成；例如普通或包衣的片剂、胶囊剂、锭剂、粉剂、溶液、悬液、乳剂、糖浆剂、栓剂、透皮贴剂和其他可用于释放活性药物的介质。优选地，将活性药物配制成口服片剂。

优选的口服片剂包含活性药物和药学上可接受的载体。优选的药学上可接受的载体可以包含一种或多种惰性赋形剂，例如甘露糖醇、玉米淀粉、胶体二氧化硅、聚维酮和硬脂酸镁。

含有杂环胺化合物、苯基氮杂环烷化合物和卡麦角林或卡麦角林型化合物的片剂通常含有下述 mg/片的活性药物：0.125、0.25、0.5、1.0、1.25 和 1.5mg。这些化合物优选的起始给药剂量约为 0.125mg/天，每天对患者给药三次(tid)。剂量可以从最初的剂量增加到更高的剂量，每五至七天增加一次直至 10mg/天的最大剂量。优选的更高的总每日剂量约为 6mg/天。更优选的更高剂量约为 4.5mg/天至 5mg/天。

芳族二环胺化合物的剂量可以从每天约 5mg 芳族二环胺活性药物至约 120mg 芳族二环胺活性药物每天。优选地，芳族二环胺活性药物的给药量是约 20mg/天至约 100mg/天。更优选地，芳族二环胺活性药物的给药量是约 40mg/天至约 80mg/天。芳族二环胺化合物象适合本发明的其他化合物一样，可以从最初的剂量强度开始给药，随后增加到适合的最大每日剂量。

关于治疗本文所述的成瘾性障碍，药物还可以是可咀嚼的形式，例如口香糖。包括在可咀嚼基质中的活性药物的量可以是上述片剂建议剂量的一半，例如从约 0.075mg 卡麦角林每片口香糖开始，tid 给药，然后在患者显示药物耐受性之后给以更高的剂量。除了对于杂环

胺化合物、苯基氮杂环烷化合物和卡麦角林或卡麦角林型化合物的片剂所提到的那些，涵盖在本发明范围内的口香糖剂量包括至少 0.075、0.10、0.125、0.150mg/天。类似地，对于芳族二环胺化合物的剂量包括约 2.5mg/天至约 125mg/天。可以向患者供应一片或两片口香糖，至多每天三次，这取决于受治疗者的治疗需要。

透皮给药（例如利用皮肤贴剂用药）和吸入疗法（例如利用吸入器）也是可预见的，其中贴剂或吸入器将向患者释放所需水平的活性药物。含有活性药物的透皮贴剂还能够与含有烟碱的贴剂联合消除患者对含有烟草的产品的渴求。

通常先对患者给以低剂量的药物，以避免可能伴随更高起始剂量发生的恶心。然后逐渐提高剂量至更高的水平，直至达到适合的治疗效果。

杂环胺、苯基氮杂环烷、卡麦角林或卡麦角林型衍生物的有效剂量范围可以从 0.01mg/天至约 10.0mg/天每名患者。优选的有效剂量是活性药物在约 0.125mg/天与约 6mg/天之间。更优选的有效剂量是活性药物在约 0.375mg/天与约 5mg/天之间。尤其优选的有效剂量是活性药物在约 0.75mg/天与约 4.5mg/天之间。除了通过口服或静脉内途径给药以外，活性药物还可以透皮给药或者通过吸入法给药。

在本发明的实施中，起始剂量通常约为 0.125mg/天，每天给药三次，每五至七天增加一次直至达到最佳的治疗效果。可以对剂量进行滴定，以达到最大的治疗效果，其条件是患者不会体验到不可耐受的副作用。制药领域的普通技术人员、例如医师或药师在考虑患者的年龄、体重、病史、对药物的反应性和耐受性之后能够确定最佳的剂量水平。

按照本发明可以治疗成瘾性障碍和应用精神作用物质所致精神障碍，例如中毒性障碍、吸入性障碍、酒精瘾、烟草瘾和/或烟碱瘾。烟草和烟碱瘾的治疗目的是实现戒烟或者至少减少烟草和/或烟碱的摄取量。在很多标准来源中都可以找到成瘾性障碍的一般性说明，包括涉及中毒、吸入剂的障碍和烟草瘾或烟碱瘾。一般可以用本发明治疗

的药瘾和行为例如进一步描述在 The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry 第 2 版, Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky 和 John A. Talbott 编, 1994, 引用在此作为参考, 尤其是 pp. 401 et. seq. 关于“烟碱”的部分, 引用在此作为参考; 和 Manual of Psychiatric Therapeutics 第 2 版, Richard I. Shader 编, 引用在此作为参考, 尤其是第 11 章标题为“催眠”中的 pp. 85.

该方法特别可用于治疗和缓解应用酒精与其他精神作用物质所致精神障碍, 例如涉及中毒或吸入剂的障碍, 更确切为烟草或烟碱瘾。本发明对烟草瘾的作用更具体地说涉及活性药物以减少疾病症状的方式与形式给药。确切地说, 本发明的烟草和/或烟碱方面可以用于减少或终止患者吸烟或咀嚼含有烟碱的物质。

无需进一步详细说明, 相信本领域技术人员利用前述说明, 能够最大程度地实施本发明。本领域技术人员将迅速确认工艺上关于反应物与反应条件和技术上的适当变化。