

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D491/04

A61K 31/405

/(C07D491/04, 20

9: 00, 311: 00)

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96114428.9

[45] 授权公告日 2002 年 5 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1083843C

[22] 申请日 1996.11.5 [24] 颁证日 2002.5.1

[21] 申请号 96114428.9

[30] 优先权

[32] 1995.11.6 [33] US [31] 007,307

[73] 专利权人 美国家用产品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·E·缪肖 G·P·斯塔克

审查员 穆森昌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

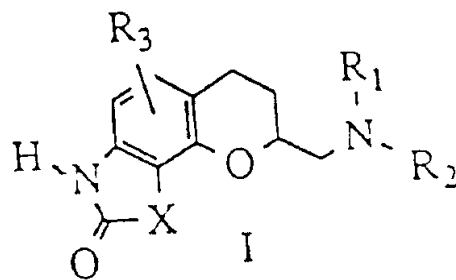
代理人 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 2-(氨基甲基)-3,4,7,9-四氢-2H-吡喃并[2,3-e]咪唑-8-酮及其衍生物和药物组合物

[57] 摘要

下式 I 化合物或其可药用盐是选择性自体受体兴奋剂,可用于治疗有关疾病。式中 X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 的定义同说明书。

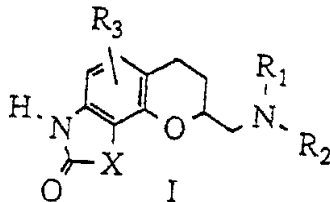


ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 下列式 I 化合物或其可药用的盐:

5



其中

10

X 是  $-(CH_2)_n-$ ;

n 是 1;

R<sub>1</sub> 是苄基、卤代苄基、具有一个或两个含 1-6 个碳原子烷基的烷基苄基或烷氧基部分含 1-6 个碳原子的烷氧基苄基;

R<sub>2</sub> 是氢;

15

R<sub>3</sub> 是氢。

2. 权利要求 1 的化合物, 它是 2-(苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪唑-8-酮或其可药用的盐。

3. 权利要求 1 的化合物, 它是(+)-2-(苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪唑-8-酮或其可药用的盐。

20

4. 权利要求 1 的化合物, 它是(-)-2-(苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪唑-8-酮或其可药用的盐。

5. 权利要求 1 的化合物, 它是 2-(4-氟-苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪唑-8-酮或其可药用的盐。

25

6. 权利要求 1 的化合物, 它是 2-(4-甲氧基-苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪唑-8-酮或其可药用的盐。

7. 权利要求 1 的化合物, 它是 2-(4-甲基-苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪唑-8-酮或其可药用的盐。

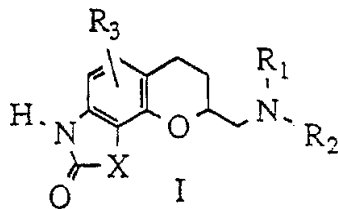
8. 权利要求 1 的化合物, 它是 2-(4-氯-苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪唑-8-酮或其可药用的盐。

30

9. 权利要求 1 的化合物, 它是 2-(2, 4-二甲基-苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪唑-8-酮或其可药用的盐。

10. 一种药物组合物，它包含下列式 I 化合物或其可药用的盐、及可药用的载体；

5



其中

X 是  $-(CH_2)_n-$ ;

10

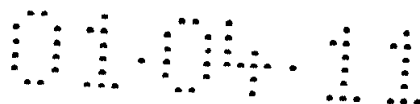
n 是 1;

$R_1$  是苄基、卤代苄基、具有一个或两个含 1-6 个碳原子烷基的烷基苄基或烷氧基部分含 1-6 个碳原子的烷氧基苄基；

$R_2$  是氢；

$R_3$  是氢。

15



## 说明书

### 2-(氨基甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e] 吲哚-8-酮及其衍生物和药物组合物

5

用多巴胺自体受体(autoreceptor)兴奋剂诱导抗精神病作用的努力一直是成功的(Corsini et al. Adv. Biochem. Psychopharmacol. 16, 645-648, 1977; Tamminga et al. Science 200, 567-568, 1978; 和 Tamminga et al. Psychiatry 398-402, 1986). 近来有人报告了一种测定多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的体内活性的方法[ Lahti et al. Mol. Pharm. 42, 432-438 (1993) ]. 用该受体的“低亲和力兴奋剂”(LowAg) 状态与“高亲和力兴奋剂”(HighAg) 状态之比, 即 LowAg/HighAg, 可推断体内活性。这些比率与一给定化合物的兴奋剂、部分兴奋剂和抗兴奋剂活性相关。这些活性使一个化合物的抗精神病作用的能力特征化。

15

授予 Huffman 和 Wilson 的美国专利 No. 4,314,944 描述了一系列用于心血管异常的吲哚酮。授予 Bayer 的美国专利 No. 5,318,988 和 5,371,094 对一系列用于治疗中枢神经系统疾病的稠环-苯并吡喃要求了权利。

20

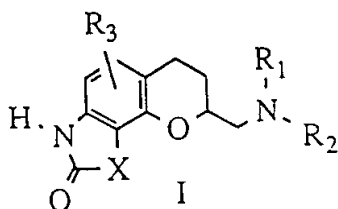
本发明提供了一组用作抗精神病剂的化合物。本发明化合物基本无锥体外副作用(EPS)。本发明化合物是选择性的自体受体兴奋剂, 它主要只活化与突触后 D<sub>2</sub> 多巴胺受体相对的自体受体。因此, 它们提供大脑多巴胺系统的功能性调节而无突触后多巴胺受体的过量阻断, 已经观察到该受体负责由那些在临床治疗精神分裂症有效的药剂经常引起的严重副作用。多巴胺自体受体的活化导致神经元兴奋降低及抑制多巴胺合成和释放, 因此提供一种控制多巴胺能系统高活性的手段。

25

更具体地, 本发明提供了下列式 I 化合物或其可药用盐:

30

5



10 其中

X 是  $-(CH_2)_n-$ ;

n 是 1-3;

15  $R_1$  是氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的羟基烷基、4-9 个碳原子的环烷基甲基、7-9 个碳原子的双环烷基甲基或  $-(CH)_mYAr$ ; 其中 m 是 0-4, Y 是  $-CH_2-$ , 和 Ar 是苯基、每个烷基部分具有 1-6 个碳原子的二烷基苯基、或烷氧基部分具有 1-6 个碳原子的烷氧基苯基;

$R_2$  是氢或 1-6 个碳原子的烷基;

20  $R_3$  是氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基或羟基。

优选的式 I 化合物是下述化合物: 其中  $R_1$  是苄基、卤代苄基、具有一个或两个含 1-6 个碳原子烷基的烷基苄基、烷氧基部分含 1-6 个碳原子的烷氧基苄基、或环己基甲基。最优选的烷基和烷氧基取代基是具有 1-3 个碳原子的那些基团。最优选的卤素是氯、溴和氟。

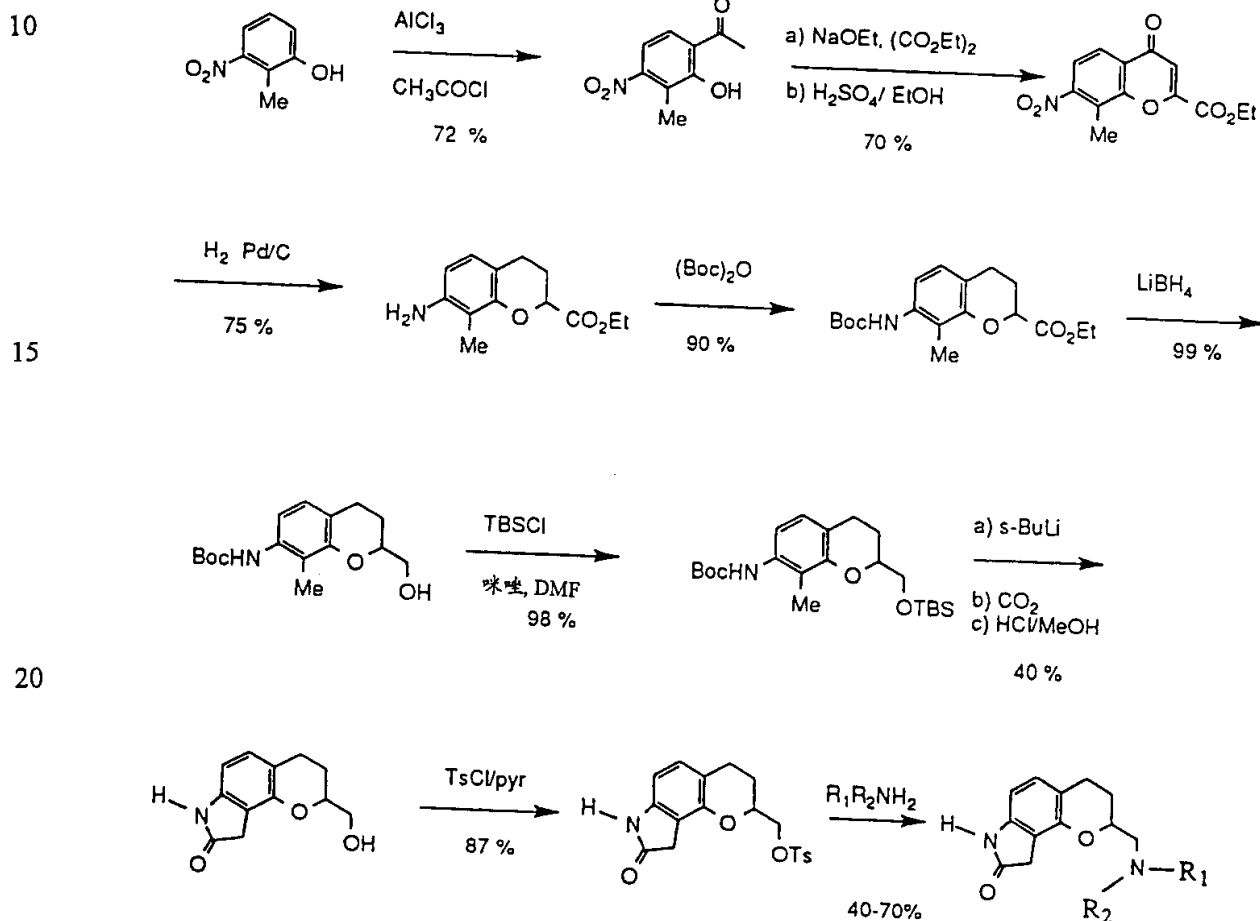
25 通过本领域公知的方法由无机酸或有机酸制备本发明的可药用的酸加成盐。所述酸的实例是: 富马酸、马来酸、苯甲酸、抗坏血酸、pamoic、琥珀酸、二甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、

肉桂酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对-氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、盐酸、溴氢酸、硫酸、环己基氨磺酸、磷酸、硝酸和类似的酸。

本发明的某些化合物是外消旋体，可通过标准方法拆分成 d-和 l-对映体。

式 I 化合物通常按下列反应式 I 的总路线制备：

反应式 I



下述实施例描述本发明代表化合物的制备，它的只是解释本发明而非限制本发明。

### 实施例 1

#### 2-(苄氨基甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e] 吡啶-8-酮

5 向装有机械搅拌、氮气入口和温控加热罩的 5 升园底烧瓶中加入 2-甲基-3-硝基苯酚(210g, 1.37mol)、硝基苯(1680ml)和乙酰氯(127ml, 1.79mol)。反应混合物加热至 45 °C，加入少量氯化铝，在 45 °C 搅拌 1 小时。加入另一部分氯化铝后升温至 60 °C 并慢慢加热至 120 °C，搅拌 16 小时。反应混合物于冰浴中冷却至 15 °C，慢慢加入饱和氯化钠水溶液(2L)，保持温度低于 25 °C。分离有机层，用甲苯稀释，  
10 在 Solka Floc<sup>®</sup> 上过滤，除去焦油杂质，用水洗。更多的焦油杂质沉淀出，再用 Sloka Floc<sup>®</sup> 过滤混合物。分离有机层，用 0.5N NaOH (4 × 1L) 洗涤。合并的水层用 Slocka Floc<sup>®</sup> 过滤，并慢慢加入浓盐酸(240ml)酸化。产物提取入二氯甲烷中，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，用活性炭处理，  
15 除去溶剂，得 193g 2-羟基-3-甲基-4-硝基-苯乙酮，粘稠油，放置固化，mp 40-41 °C

元素分析: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>

计算值: C 55.39, H 4.65, N 7.18

测定值: C 55.30, H 4.53, N 7.08

20 向装有机械搅拌器和氮气入口的 5 升三颈园底烧瓶中加入草酸二乙酯(167ml, 1.23mol)和 21%的乙醇钠乙醇溶液(840ml, 2.25mol)。冰水浴冷却混合物 10 分钟，在剧烈搅拌下加入 2-羟基-3-甲基-4-硝基苯乙酮(192.8g, 0.99mol)的乙醇(775ml)溶液。该溶液变稠并固化，升温至 50 °C 并搅拌 3 小时。慢慢加入浓硫酸(80ml)在乙醇(280ml)中的溶液。回流反应混合物 1.5 小时，然后在室温搅拌过夜。加入乙酸钠(77g)，搅拌混合物 20 分钟，然后滴加水(280ml)。搅拌 20 分钟后过滤出固体并用乙醇/水(60/40)洗涤。该固体于水中研磨 1 小时，过滤收集，用水洗，  
25 于真空烘箱中干燥，得 193g (0.696mol, 70%) 8-甲基-7-硝基-4-氧代-4H-

色烯-2-甲酸乙酯, 此产物勿需再纯化, 直接用于下步反应。 m.p. 119.5-120 °C.

元素分析:  $C_{13}H_{11}NO_6$

计算值: C 56.32, H 4.00, N 5.05

测定值: C 56.36, H 3.86, N 4.88

5 将 8-甲基-7-硝基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯(42.2g, 0.152mol)和钯/炭(4.7g)在冰醋酸中的混合物于 50 psi 氢化 48 小时。通过 Celite<sup>®</sup> 过滤催化剂, 在高真空下除去溶剂, 粗产物经色谱纯化(20%乙酸乙酯/己烷), 得 24.5g (0.104mol, 68.4%) 7-氨基-8-甲基-苯并二氢吡喃-2-甲酸乙酯, 桔色油, 放置固化。 m.p. 82- 85 °C

元素分析:  $C_{13}H_{17}NO_3$

计算值: C 66.36, H 7.28, N 5.95

测定值: C 66.28, H 7.33, N 5.86

10 在 0 °C, 向 7-氨基-8-甲基苯并二氢吡喃-2-甲酸乙酯(7.4g, 31.5mmol)的无水四氢呋喃(40ml)溶液中加入二叔丁基二碳酸酯(7.21g, 33.0mmol)在无水四氢呋喃(30ml)中的溶液。升温至室温并搅拌 24 小时。用乙醚(150ml)稀释反应混合物, 用水(80ml)和盐水(50ml)洗, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 除去溶剂。通过色谱法(15%乙酸乙酯/己烷)纯化, 得 9.48g (28.3mmol, 89.8%) 7-叔丁氧羰基氨基-8-甲基苯并二氢吡喃-2-甲酸乙酯, 白色固体, mp 123-124 °C.

元素分析:  $C_{18}H_{25}NO_5$

计算值: C 64.46, H 7.51, N 4.18

测定值: C 64.52, H 7.61, N 4.15

15 向 7-叔丁氧羰基氨基-8-甲基-苯并二氢吡喃-2-甲酸乙酯(9.4g, 28.0mmol)的无水四氢呋喃(70ml)溶液中缓慢加入 2.0M 硼氢化锂(33.6ml, 67.3mmol)溶液。反应搅拌 24 小时后, 小心地加入甲醇(15ml)进行处理。再搅拌 1 小时, 其间加入水(250ml), 用乙醚(2 × 400ml)提取反应混合物。分离有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 除去溶剂。

经闪色谱(50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得7-(叔丁氧羰基氨基-8-甲基-苯并二氢吡喃-2-基)甲醇(12.3g, 99%), 粘油。

5 将7-(叔丁氧羰基氨基-8-甲基-苯并二氢吡喃-2-基)甲醇(7.2g, 24.5mmol)、叔丁基二甲基甲硅基氯(4.07g, 27.0mmol)和咪唑(5.06g, 73.6mmol)在无水二甲基甲酰胺(50ml)中的混合物搅拌15小时,然后倒入水(200ml)中,用乙醚提取(2 × 150ml),合并有机层,再用水(80ml)和盐水(80ml)洗,用无水硫酸镁干燥,过滤,蒸发溶剂,经闪色谱法纯化,得[2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-8-甲基-苯并二氢吡喃-7-基]-氨基甲酸叔丁酯,透明油,静置固化。mp 61.5-62 °C

元素分析:  $C_{22}H_{37}NO_4Si$

计算值: C 64.83, H 9.15, N 3.44

测定值: C 64.78, H 9.20, N 3.32

10 向[2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-8-甲基-苯并二氢吡喃-7-基]-氨基甲酸叔丁酯(10.0g, 24.6mmol)在含有10mg 1,10-菲咯啉的无水四氢呋喃(120ml)中的溶液中,于-40 °C慢慢加入49.3ml 1.3M 仲丁基锂(24ml 仲丁基锂加入后指示剂的深红色变得明显)。在向溶液中通入30分钟二氧化碳后反应静置1.5小时。用1N HCl(4ml)终止反应,除去溶  
15 剂。黑色油溶于含水(8ml)的甲醇(80ml)中,然后加入1ml浓盐酸,回流反应混合物24小时,同时蒸发甲醇,用水(80ml)稀释反应混合物,用二氯甲烷(3 × 200ml)提取,合并的有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,真空除去溶剂,得桔褐色固体。用乙醚研磨得2.13g 2-(3,4,7,9-四氢-2H-吡喃[2,3-e] 吡啶-8-酮)-甲醇, mp 214- 215 °C。

20 向2-(3,4,7,9-四氢-2H-吡喃[2,3-e] 吡啶-8-酮)-甲醇(1.97g, 9.0mmol)的无水吡啶(20ml)溶液中加入对甲苯磺酰氯(3.43g, 18.0mmol)。室温搅拌反应混合物2小时,然后用水(10ml)处理。搅拌30分钟后反应混合物用二氯甲烷(300ml)稀释,用1N HCl(2 × 150ml)洗涤。有机层先后用水(80ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(50ml)洗涤。有机  
25 层用无水硫酸镁干燥,过滤,蒸发溶剂,得褐色固体。用二氯甲烷/乙

醚(1:1, 50ml)研磨, 得 2-(对甲苯磺酰基甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃[2, 3-e]吲哚-8-酮淡褐色固体(1.84g)

5 将 2-(对甲苯磺酰基甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃[2, 3-e]吲哚-8-酮(1.1g, 2.95mmol)和苄胺(631mg, 5.89mmol) 在含三乙胺(2.95mmol)的无水二甲基亚砜(15ml)中的混合物于 78℃ 加热 12 小时。然后将反应混合物注入二氯甲烷(150ml)中, 用水(2 × 80ml)提取, 水层用 50%碳酸钾水溶液碱化, 用二氯甲烷(100ml)洗。合并有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 经色谱法纯化(5%甲醇/二氯甲烷), 得 567mg (62%)标题化合物, 经桔色油, 静置固化, mp128-129℃。在四氢吡喃中制备草酸盐, mp254-255℃。

元素分析:  $C_{19}H_{20}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.5H_2O$

计算值: C 61.91, H 5.69, N 6.88

测定值: C 62.14, H 5.49, N 6.75

用 4-氟苄胺、4-甲氧基苄胺、4-甲基苄胺、4-氯苄胺和 2, 4-二甲基苄胺, 以相同的方法分别制备了下列化合物:

(1b) 2-(4-氟-苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]吲哚-8-酮

15 制备了草酸盐供分析(58%产率), mp 256-259℃

元素分析:  $C_{19}H_{19}N_2O_2F \cdot C_2H_4O_4$

计算值: C 60.57, H 5.08, N 6.73

测定值: C 60.19, H 4.97, N 6.55

(1c) 2-(4-甲氧基-苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]吲哚-8-酮

制备并分析了其草酸盐半水合物, mp 247-248℃

元素分析:  $C_{20}H_{22}N_2O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.5H_2O$

计算值: C 60.41, H 5.76, N 6.40

测定值: C 60.57, H 5.66, N 6.20

(1d) 2-(4-甲基-苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]吲

### 咪-8-酮

制备了草酸盐供分析, mp 249-250 °C

元素分析:  $C_{20}H_{22}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$

计算值: C 64.07, H 5.87, N 6.79

测定值: C 64.22, H 5.98, N 6.89

(1e) 2-(4-氯-苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪-8-酮

### 8-酮

5 制备了草酸盐供分析, 250-250.5 °C

元素分析:  $C_{19}H_{19}N_2O_2Cl \cdot C_2H_2O_4$

计算值: C 58.27, H 4.89, N 6.47

测定值: C 58.66, H 5.06, N 6.15

(1f) 2-(2, 4-二甲基-苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]

### 咪-8-酮

制备了草酸盐供分析, mp: 245-246 °C

元素分析:  $C_{21}H_{24}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$

计算值: C 64.78, H 6.15, N 6.57

测定值: C 64.53, H 6.12, N 6.59

### 实施例 2

10 (+)-2-(苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪-8-酮的  
拆分

在两天内通过 18 次注射将实施例 1 制备的(±)-2-(苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪-8-酮(440mg)上到半制备性 HPLC 的 Chiralcel AS<sup>®</sup> 柱上, 并用乙醇洗脱(0.5ml/分, 压力 50 巴, 在 280nm 处检测)。收集 17.4 分钟的第一峰洗出的物, 得(2a), (+)-2-(苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]咪-8-酮(188mg), 透明粘油 (99.7%旋光纯度):  $[\alpha]^{25} + 66.2^\circ$  (c=1.0,  $CHCl_3$ )。该(+)-游离碱(165mg)于异丙醇中用富马酸处理, 得 176mg 半富马酸盐四分之一水合物, mp 203-204 °C,  $[\alpha]^{25} + 54.3^\circ$  (c=1.04, DMSO)。

元素分析:  $C_{19}H_{20}N_2O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4 \cdot 0.25H_2O$

计算值: C 68.00, H 6.11, N 7.55

测定值: C 68.25, H 5.98, N 7.51

收集保留时间为 27.3 分的第二峰洗出物, 得(2b), (-)-2-(苄氨基-甲基)-3, 4, 7, 9-四氢-2H-吡喃并[2, 3-e]吲哚-8-酮(198mg), 透明粘油(99.8%旋光纯度),  $[\alpha]^{25} - 69.2^\circ$  (c=1.0,  $CHCl_3$ )。该(-)-游离碱(153mg)于异丙醇中用富马酸处理, 得 165mg 半富马酸盐四分之一水合物, mp 201-202  $^\circ C$ ,  $[\alpha]^{25} - 57.6^\circ$  (c=1.03, DMSO)。

元素分析:  $C_{19}H_{20}N_2O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4 \cdot 0.25H_2O$

计算值: C 68.00, H 6.11, N 7.55

测定值: C 68.08, H 5.94, N 7.45

本发明化合物是多巴胺自体受体兴奋剂, 即: 它们调节神经介质多巴胺的合成和释放。因此它们用于治疗多巴胺能系统的疾病, 如精神分裂症、帕金森氏病、高催乳激素血症、抑郁和 Tourette's 综合症。作为突触后多巴胺  $D_2$  受体的部分兴奋剂, 本发明化合物还用于治疗乙醇瘾和药物瘾。

通过改良 Seemen 和 Schaus 的标准实验方法( European Journal of pharmacology 203: 105-109, 1991), 证实了多巴胺自体受体亲合性, 其中匀化过的大鼠有条纹的大脑组织在不同浓度的试验化合物存在下与  $[^3H]$ -quinpirole(Quin)一起保温, 过滤, 洗涤, 并于 Betaplate 闪烁计数器中计数。

用 Fileds 等人[ Brain Res. 136, 5789(1977)和 Yamamura 等人( ed., Neurotransmitter Receptor Binding, Raven Press, N.Y. (1978)]的标准实验方法, 证实了多巴胺  $D_2$  受体的高亲合性, 其中在不同浓度试验化合物存在下将匀化过的缘大脑组织与  $[^3H]$ -Spiperidone 一起保温, 过滤, 洗涤, 并与 Hydrofluor 闪烁液( National Diagnostics)一起振摇, 并在 Packard 460 CD 闪烁仪中计数。

本发明的代表性化合物的试验结果如下:

实施例号	IC <sub>50</sub> (nM) D <sub>2</sub> Quin.	IC <sub>50</sub> (nM) D <sub>2</sub> Spiper	IC <sub>50</sub> (nM) 5-HT <sub>1a</sub>	IC <sub>50</sub> (nM) α 1	抗兴奋剂 比率
1a	0.73	142	34	244	194
1b	0.83	310	16	352	375
1c	0.96	295	38	258	307
1d	0.45	103	10	194	229
1e	0.64	148	7.53	184	233
1f	2.62	392	15	81	150
2a	16.4	734	329.5	519	45
2b	0.27	71.5	17.07	330	265

因此，本发明化合物影响神经介质多巴胺的合成，于是可用于治疗多巴胺能疾病，例如精神分裂症、帕金森氏病、高催乳激素血症、抑郁、Tourett's 综合症、乙醇瘾、可卡因瘾及类似的药瘾。

5 本发明化合物可以以纯形式或以与常规药物载体结合形式口服或非肠道给药。对含本发明化合物的药物组合物而言，适用的固体载体包括一种或多种物质，这些物质可以作为调味剂、润滑剂、助溶剂、混悬剂、填充剂、滑动剂、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂、或包囊物质而起作用。在粉剂中，载体是非常细的固体，它与非常细的活性物质混合。在片剂中，活性成分与具有必要压缩性质的载体以适宜比  
10 例混合，并以希望的形状和大小压片。粉剂和片剂优选含多至 99% 的活性成分。适宜的固体载体包括：例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡和离子交换树脂。

15 液体载体可用于制备溶液、混悬液、乳化液、糖浆和酏剂。本发明的活性成分可以溶解或混悬于可药用液体载体中，如水、有机溶剂、可药用油和/或脂肪。液体载体可含有其它适宜的药用添加剂，如助溶

剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、芳香剂、混悬剂、增稠剂、色素、粘度调节剂、稳定剂或等渗调节剂。供口服和非肠道给药的液体载体实例包括：例如水(特别是含有上述添加剂如纤维素衍生物的水，优选羧甲基纤维素钠溶液)、醇类(包括单羟基醇类和多羟基醇类，如二醇类)和其衍生物，油类(如精炼的椰子油和花生油)。就非肠道给药而言，载体也可以是一种油脂，如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。灭菌液体载体用于供非肠道给药的灭菌液体形式的组合物。

为灭菌溶液或混悬液的液体药物组合物可通过例如肌肉、皮内或皮下注射而应用、灭菌溶液也可静脉给药、口服给药可以是液体或固体组合物形式。

优选的药物组合物是单元剂量形式，例如作为片剂或胶囊。在所述形式中，本发明组合物被细分为含有适宜量活性成分的单元剂量形式，该单元剂量形式可以是包装的组合物，如包装的粉剂、小瓶、安瓿、预填充的注射剂、或含液体的扁囊。该单元剂量形式例如可以是胶或片剂本身，也可以是以包装形式的适宜数量的任何所述组合物。

用于治疗具体精神病的剂量必须由经治医生确定。涉及的可变因素包括具体的精神病症及病人的体重、年龄和反应类型。自用该药物时应同样遵照医生的指示。根据上述的本发明化合物的效力，人类剂量为 5-100mg/天。按常规方法，治疗以低剂量开始，然后以 5mg/天的速率增加，至到获得期望的反应结果。最佳人类剂量为 15mg/天至 75mg/天。