

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/425

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93120080.6

[45]授权公告日 2000 年 5 月 17 日

[11]授权公告号 CN 1052400C

[22]申请日 1993.12.4 [24]颁证日 2000.3.10

[21]申请号 93120080.6

[30]优先权

[32]1992.12.5 [33]DE [31]P4241013.4

[73]专利权人 贝林格尔·英格海姆公司

地址 联邦德国英格海姆

[72]发明人 鲁道夫·汉默 约池穆·米苏

艾理克·来荷 佛兰科·柏斯尼

[56]参考文献

DE3843227 1990.7.5

审查员 周英姿

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 范明娥

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-
四氢苯并噻唑在制备治疗抑郁症药物中的
应用

[57]摘要

本发明涉及普拉克索作为具有抗抑郁作用的药物的
应用。

ISSN 1000-8424

权 利 要 求 书

1. 2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑及其药理相容的酸加成盐用于制备治疗抑郁症药物的应用。

2. 权利要求1的用途，其中所述的2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑为(-)-2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑。

说明书

2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑在制备治疗抑郁症药物中的应用

本发明涉及2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑,尤其是它的(-)-对映体, 以及其药理相容的酸加成盐作为具有抗抑郁作用药物的应用。

所述的化合物作为药物是已知的, 其中治疗精神分裂症和治疗帕金森氏病居于首要地位。这种化合物, 即在文献中也称作SND919或普拉克索(Pramipexol)的(-)-对映体, 其制备细节从EP-A85116016可以得知。现在令人惊奇地发现, 普拉克索具有抗抑郁性能。在这方面特别重要的意义是, 该化合物具有意外小的 α -受体亲合力, 并因而在良好的相容性下有高的选择作用。迄今不曾知道普拉克索具有长的作用持续时间(半值期12.5小时)和意料不到的超过80%的高生物可利用率, 这表明在作为抗抑郁药时具有独特的优点。

根据本发明, 2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑, 尤其是它的(-)-对映体, 及其药理相容的酸加成盐用于制备治疗抑郁症药物的应用。

普拉克索的抗抑郁作用在“强迫游泳试验”的临床研究中已得到证实。这种相关试验的细节例如在Willner, *Psychopharmacology* (精神药理学) 83, 1-16(1984)以及Borsini和Meli, *Psychopharmacology* 94, 147-160(1988)中已有描述。

已经对8只小鼠进行过Pramipexol(SND919)与阿米庚酸——一种已知的抗抑郁药的对比试验。将两种物质溶于生理盐水中, 并经非肠胃给药。结果示于表1中。

表1 在“强迫游泳试验”中对SND919和

阿米庚酸的试验

化合物	剂 量	稳定性时间
	mg/kg	(秒)
食盐溶液	—	208±10
SND 919	0.03	210±14
SND 919	0.10	165± 6
SND 919	0.30	102±17
阿米庚酸	20.00	134±19

这些结果证明SND 919与阿米庚酸相比有明显的优越性。

普拉克索可以按通常的盖仑制剂形式配制而用于治疗抑郁症，这种制剂基本上由一种惰性的药物用载体和一种有效剂量的有效物质组成，例如像片剂、糖衣丸、胶囊、淀粉胶囊、粉剂、液剂、悬浮液剂、乳剂、糖浆、栓剂等等。按本发明治疗有效的一次剂量是在0.1和30mg之间，尤其是在1 和5mg之间。除了口服或静脉给药之外， Pramipexol也可以按另一种方式使用。在这方面合适的释放体系由现有技术是已知的，例如由欧洲专利申请428038中。

实施例1

含有5mg 2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-二氢氯化物的糖化丸

组成：

1 个糖衣丸核含有：

SND 919	5.0mg
乳糖	33.5mg
玉米淀粉	10.0mg
明胶	1.0mg
硬脂酸镁	0.5mg
	50.0mg

制备方法

将有效物质与乳糖和玉米淀粉所形成的混合物用10%的明胶水溶液通过具有1mm 筛孔大小的筛网而形成颗粒，在40℃干燥，并且再通过上述筛网磨碎。将如此得到的颗粒产物与硬脂酸镁混合并压制成糖衣丸核。这种制备必须在暗室中进行。

核重: 50mg

阴模: 5mm, 成拱形

将如此得到的糖衣丸核按照已知方法用糖衣包上，这种糖衣基本上由糖和滑石粉组成。将完成的糖衣丸用蜂蜡打光。

糖衣丸重: 100mg

实施例2

含有5mg 2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-二氢氯化物的滴液

组成:

100mlg滴液物质含有:

对羟基苯甲酸甲酯 0.035g

对羟基苯甲酸正丙酯	0.015g
茴香油	0.05 g
薄荷醇	0.06 g
纯乙醇	10.0 g
SND 919	0.5 g
柠檬酸	0.7 g
磷酸钠(带有 $\times 2H_2O$)	0.3 g
环己基氨基磺酸钠	1.0 g
甘油	15.0 g
蒸馏水	加到100.0 ml

制造方法

将对羟基苯甲酸酯、茴香油和薄荷醇溶解在乙醇中(溶液I)。使缓冲物质、有效物质和环己基氨基磺酸钠溶解在蒸馏水中并加入甘油(溶液II)。将溶液I拌合到溶液II中,并且用蒸馏水将混合物补足到给定体积。将已制成的滴液用一个合适的滤器过滤。滴液的制备和灌装必须在蔽光和保护气氛下进行。

实施例3

含有10mg 2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-二氢氯化物的栓剂

1 个栓剂含有:

SND 919	10.0mg
---------	--------

栓剂物质(例如Witepsol W 45)	1690.0mg
	1700.0mg

制备方法

将细粉化的物质通过一个浸渍均浆器拌合到已熔化并冷却到40℃的栓剂物料中。将这些物料灌注入稍微预冷到35℃的模中。

栓剂重: 1.7g

实施例例4

含有5mg 2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-二氢氯化物的安瓿剂

1 个安瓿剂含有:

SND 919	5.0mg
柠檬酸	7.0mg
磷酸钠(带有 $\times 2H_2O$)	3.0mg
焦亚硫酸钠	1.0mg
蒸馏水	加到1.0ml

制备方法

将缓冲物质、有效物质和焦亚硫酸钠依次溶于煮沸的并在CO₂气氛下冷却的水中。用煮沸过的水补足到给定体积并在非热状态下过滤。

灌装: 在保护气氛下灌入褐色安瓿中

灭菌: 在120℃下20分钟

安瓿液的制备和灌装必须在暗室中进行。

实施例5

含有10mg 2-氨基-6-正丙基-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-二
氢氯化物的糖衣丸

1 个糖衣丸含有:

SND 919	10.0mg
乳糖	35.5mg
玉米淀粉	12.0mg
明胶	1.0mg
硬脂酸镁	0.5mg
	59 mg

制备方法

类似实施例1。