

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/425		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/13287 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Juni 1994 (23.06.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/03389 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. December 1993 (02.12.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 41 013.4 5. December 1992 (05.12.92) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim (DE). (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAMMER, Rudolf [AT/DE]; Grundstrasse 64, D-55218 Ingelheim (DE). MIERAU, Joachim [DE/DE]; An den Weiden 3, D-55127 Mainz (DE). LEHR, Erich [DE/DE]; In der Toffel 5, D-55425 Waldalgesheim (DE). BORSINI, Franco [IT/IT]; Via G. Bruno, 70, I-50047 Prato (IT).			
(54) Title: USE OF 2-AMINO-6-A-PROPYLAMINO-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZOTIAZOLE (PRAMIPEXOL) AS AN ANTI-DEPRESSANT DRUG			
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 2-AMINO-6-A-PROPYL-AMINO-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZOTIAZOL (PRAMIPEXOL) ALS ARZNEIMITTEL MIT ANTIDEPRESSIVER WIRKUNG			
(57) Abstract The invention concerns the use of pramipexol as an anti-depressant drug.			
(57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pramipexol als Arzneimittel mit antidepressiver Wirkung.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Verwendung von 2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol
(Pramipexol) als Arzneimittel mit antidepressiver Wirkung**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol, insbesondere seines (-)-Enantiomeren, sowie deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze als Arzneimittel mit antidepressiver Wirkung.

Die genannten Verbindungen sind als Arzneimittel bekannt, wobei die Behandlung der Schizophrenie und die Behandlung der parkinsonschen Krankheit im Vordergrund stehen. Einzelheiten zur Herstellung dieser Verbindungen - deren (-)-Enantiomeren in der Literatur auch als SND 919 oder Pramipexol bezeichnet wird, können der Europäischen Patentanmeldung EP-A 85 116 016 entnommen werden. Überraschenderweise wurde jetzt gefunden, daß Pramipexol antidepressive Eigenschaften aufweist. Von besonderer Bedeutung in diesem Zusammenhang ist, daß die Verbindung eine unerwartet geringe α -Rezeptor-Affinität besitzt und somit bei ausgezeichneter Verträglichkeit eine hohe selektive Wirkung hat. Die bislang nicht bekannte lange Wirkungsdauer (Halbwertszeit 12,5 Stunden) und eine unerwartet hohe Bioverfügbarkeit von über 80 % von Pramipexol erweisen sich als besonderer Vorteil bei der Verwendung als Antidepressivum.

Die antidepressive Wirkung von Pramipexol wurde in präklinischen Untersuchungen im "forced swimming test" nachgewiesen. Einzelheiten dieses Verhaltenstests sind beispielsweise bei Willner, *Psychopharmacology* 83, 1 -16 (1984) und Borsini und Meli, *Psychopharmacology* 94, 147 - 160 (1988) beschrieben.

Pramipexol (SND 919) wurde gegenüber Amineptine - einem bekannten Antidepressivum - an acht Ratten untersucht. Beide Substanzen wurden in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und parenteral verabreicht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Untersuchungen von SND 919 und Amineptine im "forced swimming test"

Verbindung	Dosis mg/kg	Immobilitätszeit (Sek.)
Salzlösung	-	208 ± 10
SND 919	0.03	210 ± 14
SND 919	0.10	165 ± 6
SND 919	0.30	102 ± 17
Amineptine	20.00	134 ± 19

Die vorliegenden Ergebnisse belegen eine deutliche Überlegenheit von SND 919 gegenüber Amineptine.

Pramipexol kann zur Behandlung von Depressionen in Form üblicher galenischer Zubereitungen angewendet werden, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffes bestehen, wie z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien usw.. Eine therapeutisch wirksame Einzeldosis der erfundungsgemäß gefundenen Indikation liegt im Bereich zwischen 0,1 und 30 mg, bevorzugt zwischen 1 und 5 mg. Neben einer oralen oder intravenösen Applikation kann Pramipexol auch transdermal angewendet werden. Geeignete Freigabesysteme hierzu sind aus

dem Stand der Technik bekannt, beispielsweise aus der Europäischen Patentanmeldung 428 038.

Beispiel 1

Dragéekern mit 5 mg 2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

SND 919	5,0 mg
Milchzucker	33,5 mg
Maisstärke	10,0 mg
Gelatine	1,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

Herstellungsverfahren

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 10 %igen wässrigen Gelatinelösung durch ein Sieb von 1 mm Maschenweite granuliert, bei 40 C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt. Die Herstellung muß in abgedunkelten Räumen vorgenommen werden.

Kerngewicht: 50 mg

Stempel: 5 mm, gewölbt

Die so erhaltenen Dragéekerne werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und

Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 100 mg

Beispiel 2

Tropfen mit 5 mg 2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Zusammensetzung:

100 mlg Tropfsubstanz enthalten:

p-Hydroxybenzoësäure-methylester	0,035 g
p-Hydroxybenzoësäure-n-propylester	0,015 g
Anisöl	0,05 g
Menthol	0,06 g
Ethanol rein	10,0 g
SND 919	0,5 g
Zitronensäure	0,7 g
Natriumphosphat sek. x 2H ₂ O	0,3 g
Natriumcyclamat	1,0 g
Glycerin	15,0 g
Dest. Wasser	ad100,0 ml

Herstellungsverfahren:

Die p-Hydroxybenzoësäureester, Anisöl sowie Menthol werden in Ethanol gelöst (Lösung I). Die Puffersubstanzen, die Wirksubstanz und Natriumcyclamat werden in dest. Wasser gelöst Glycerin zugefügt (Lösung II). Lösung I wird in Lösung II eingerührt und die Mischung mit dest. Wasser auf das gegebene Volumen aufgefüllt. Die fertige Tropflösung wird durch ein

geeignetes Filter filtriert. Die Herstellung und Abfüllung der Tropflösung muß unter Lichtschutz und unter Schutzbegasung erfolgen.

Beispiel 3

Suppositotiren mit 10 mg 2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

1 Zäpfchen enthält:

SND 919	10,0 mg
Zäpfchenmassen (z.B. Witepsol W 45)	<u>1690,0 mg</u>
	1700,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die feingepulverte Substanz wird mit Hilfe eines Eintauchhomogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte Zäpfchenmassen eingerührt. Die Masse sind bei 35°C in leicht vorgekühlte Formen ausgegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel 4Ampullen mit 5 mg 2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

1 Ampulle enthält:

SND 919	5,0 mg
Zitronensäure	7,0 mg
Natriumphosphat sek. x 2H ₂ O	3,0 mg
Natriumpyrosulfit	1,0 mg
Dest. Wasser	ad 1,0 ml

Herstellungsverfahren:

In ausgekochtem und unter CO₂-Begasung abgekühltem Wasser werden nacheinander die Puffersubstanzen, die Wirksubstanz sowie Natriumpyrosulfit gelöst. Man füllt mit abgekochtem Wasser auf das gegebene Volumen auf und filtriert pyrogenfrei.

Abfüllung: in braune Ampullen unter Schutzbegasung

Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C

Die Herstellung und Abfüllung der Ampullenlösung muß in abgedunkelten Räumen vorgenommen werden.

Beispiel 5

Dragées mit 10 mg 2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydro-
benzthiazol-dihydrochlorid

1 Dragéekern enthält:

SND 919	10,0 mg
Milchzucker	35,5 mg
Maisstärke	12,0 mg
Gelatine	1,0 mg
Magenesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	59 mg

Herstellungsverfahren:

Analog Beispiel 1.

Patentansprüche

- 1) Verwendung von 2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol sowie seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze zur Behandlung von Depressionen.
- 2) Verwendung von (-)-2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzthiazol sowie seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze als Arzneimittel mit antidepressiver Wirkung.
- 3) Verwendung von 2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol sowie seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
- 4) Verwendung von (-)-2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol sowie seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
- 5) Verwendung von 2-Amino-6-n-propyl-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzthiazol sowie seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze als Arzneimittel mit antidepressiver Wirkung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 93/03389

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PHARMACOPSYCHIATRY (GERMANY), 1992, VOL. 25, NO. 6, PAGE(S) 254-260, Benkert O. et al 'Dopamine autoreceptor agonists in the treatment of schizophrenia and major depression' see the whole document ---	1-5
Y	EUR. J. PHARMACOL. vol. 200, no. 1 , 1991 pages 65 - 72 A.J. CARTER ET AL. 'Pramipexole, a dopamine D2 autoreceptor agonist, decreases the extracellular concentration of dopamine in vivo' see the whole document ----	1-5
Y	----- -/-	1-5

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

22 February 1994

Date of mailing of the international search report

03.03.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Krautbauer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No

PCT/EP 93/03389

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 186 087 (DR. KARL THOMAE GMBH) 2 July 1986 cited in the application see claims 7,10 ---	1-5
Y	DE,A,38 43 227 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 5 July 1990 see the whole document ---	1-5
Y	W. PSCHYREMBEL 'KLINISCHES WÖRTERBUCH' 1982 , WALTER DE GRUYTER , BERLIN see page 958 'see: "Prämenstruelles Syndrom" ---	1-5
A	EP,A,0 417 637 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 20 March 1991 see the whole document -----	1-5

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No
PCT/EP 93/03389

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0186087	02-07-86	DE-A-	3447075	03-07-86
		DE-A-	3508947	18-09-86
		AU-B-	583874	11-05-89
		AU-A-	5154485	17-07-86
		CA-A-	1263653	05-12-89
		JP-A-	61155377	15-07-86
		US-A-	4843086	27-06-89
		US-A-	4886812	12-12-89
		US-A-	4731374	15-03-88
DE-A-3843227	05-07-90	NONE		
EP-A-0417637	20-03-91	DE-A-	3930282	21-03-91
		CA-A-	2025003	12-03-91
		JP-A-	3106825	07-05-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/03389

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 A61K31/425

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 5 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PHARMACOPSYCHIATRY (GERMANY), 1992, VOL. 25, NO. 6, PAGE(S) 254-260, Benkert O. et al 'Dopamine autoreceptor agonists in the treatment of schizophrenia and major depression' siehe das ganze Dokument ---	1-5
Y	EUR. J. PHARMACOL. Bd. 200, Nr. 1 , 1991 Seiten 65 - 72 A.J. CARTER ET AL. 'Pramipexole, a dopamine D2 autoreceptor agonist, decreases the extracellular concentration of dopamine in vivo' siehe das ganze Dokument ---	1-5
Y	-/-	1-5

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siche Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22. Februar 1994

03.03.94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Krautbauer, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/03389

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 186 087 (DR. KARL THOMAE GMBH) 2. Juli 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 7,10 ---	1-5
Y	DE,A,38 43 227 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 5. Juli 1990 siehe das ganze Dokument ---	1-5
Y	W. PSCHYREMBEL 'KLINISCHES WÖRTERBUCH' 1982 , WALTER DE GRUYTER , BERLIN siehe Seite 958 siehe: "Prämenstruelles Syndrom" ---	1-5
A	EP,A,0 417 637 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 20. März 1991 siehe das ganze Dokument -----	1-5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 93/03389

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0186087	02-07-86	DE-A- 3447075 DE-A- 3508947 AU-B- 583874 AU-A- 5154485 CA-A- 1263653 JP-A- 61155377 US-A- 4843086 US-A- 4886812 US-A- 4731374	03-07-86 18-09-86 11-05-89 17-07-86 05-12-89 15-07-86 27-06-89 12-12-89 15-03-88
DE-A-3843227	05-07-90	KEINE	
EP-A-0417637	20-03-91	DE-A- 3930282 CA-A- 2025003 JP-A- 3106825	21-03-91 12-03-91 07-05-91