

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/00</b></p>	<p><b>A2</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/02542</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Januar 2000 (20.01.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04595</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Juli 1999 (02.07.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 30 201.0 7. Juli 1998 (07.07.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAJ, Jerzy [PL/PL]; Nad-Sudolem 24/10, PL-31-228 Kraków (PL).</p> <p>(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D-55216 Ingelheim (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(54) Title: AGENTS WITH AN ANTIDEPRESSIVE EFFECT</p> <p>(54) Bezeichnung: MITTEL MIT ANTIDEPRESSIVER WIRKUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the use of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothizole (pramipexol), its (+) or (-) enantiomers or one of its pharmacologically compatible salts, combined with sertraline, for treating depression and depressive conditions more effectively.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothizol (Pramipexol), seines (+)- oder (-)-Enantiomeren oder eines deren pharmakologisch verträglichen Salze in Kombination Sertralin zur verbesserten Behandlung von Depressionen und depressiven Zuständen.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Mittel mit antidepressiver Wirkung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel mit antidepressiver Wirkung enthaltend 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazol, sein (+) oder (-) Enantiomer, deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze und ein herkömmliches Antidepressivum. Von besonderem Interesse ist die Kombination von Pramipexol mit Sertralin.

### Stand der Technik

Pramipexol - das (-)-2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo-thiazol - ist ein Dopamin - D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> Agonist, dessen Synthese in dem europäischen Patent 186 087 und dem US-Patent 4,886,812 beschrieben ist. Pramipexol ist in erster Linie zur Behandlung der Schizophrenie und insbesondere zur Behandlung des Parkinsons bekannt. Aus der deutschen Patentanmeldung DE 38 43 227 ist offenbart, daß Pramipexol den Prolactinserumspiegel senkt, weiterhin ist aus der deutschen Patentanmeldung DE 39 33 738 bekannt, Pramipexol zur Senkung hoher TSH-Spiegel einzusetzen. Die transdermale Applikation ist in dem US-Patent 5,112,842 offenbart, und die WO Patentanmeldung PCT/EP93/03389 beschreibt die Verwendung von Pramipexol als Antidepressivum.

Einzelheiten zur Herstellung der Titelverbindung können der EP-A 85 116 016 entnommen werden, auf die dort zitierte Literatur wird hiermit ausdrücklich verwiesen.

### Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Pramipexol, sein (+) oder (-) Enantiomer oder deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit einem weiteren Antidepressivum eine deutlich höhere antidepressive Wirkung entfaltet als es die beiden Einzelkomponenten für sich bewirken können. Besonders hervorzuheben ist der sofortige Wirkungseintritt der Wirkstoffkombination.

Die verbesserte Wirkung von Pramipexol durch gleichzeitige Gabe eines weiteren Antidepressivums wurde in Untersuchungen an Ratten, denen Pramipexol und Sertralin gegeben wurde, im sogenannten "forced swimming test" gefunden. Einzelheiten zu dieser Untersuchungsmethode finden sich z.B. bei Willner, *Psychopharmacology* 83, 1-16 (1984) oder Borsini und Meli, *Psychopharmacology* 94, 147-160 (1988).

Für die besonders bevorzugte Kombination aus Pramipexol und Sertralin (1S-cis)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine, bzw. deren Säureadditionssalze, wurde der Test folgendermaßen durchgeführt. Die Tiere wurden in verschiedene Gruppen aufgeteilt und je eine der Gruppen erhielt entweder eine Kochsalzlösung, eine therapeutisch wirksame Menge Pramipexol, eine therapeutische Menge Sertralin oder eine Kombination der beiden Antidepressiva in jeweils der gleichen therapeutischen Menge wie die Tiere, die ausschließlich einen der beiden Wirkstoffe erhielten.

Besonders bevorzugt ist die Kombination von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazol, sein (+) oder (-) – Enantiomer, deren verträgliche Säureadditionssalze und (1S-cis)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine (Sertralin) sowie dessen Säureadditionssalze – ganz besonders bevorzugt in die Kombination von Pramipexol und Sertralin jeweils in Form ihrer Hydrochloride.

Neben Sertralin kann ein anderes Antidepressivum in Kombination mit Pramipexol benutzt werden. Bevorzugt handelt es sich bei diesem anderen Antidepressivum um eines aus der folgenden Gruppe:

Alprazolam,	Mirtazapin,	Trimipramin,
Chlordiazepoxid,	Moclobemid,	Tryptophan,
Clomipramin,	Nefazodon,	Venlafaxin oder
Chinpirol,	Nortriptylin,	Viloxazin
Dibenzepin,	Opipramol,	
Doxepin,	Paroxetin,	

Fluvoxamin,	Sertralin,
Lofepramin,	Sulpirid,
Maprotilin,	Tranlylcypromin,
Mianserin,	Trazolon,

Der Begriff Kombination versteht sich erfindungsgemäß als Wirkstoffkombination der beiden Wirkstoffe in einer Formulierung und auch als Kombination im Sinne von Einzelformulierungen der Wirkstoffe, die in einer zeitlich zusammenhängenden therapeutischen Maßnahme angewendet werden.

Oral applizierbare pharmazeutische Formulierungen für Pramipexol sind aus dem Stand der Technik bekannt und z.B. auf dem deutschen oder US-amerikanischen Markt erhältlich.

Die einzelnen Wirkstoffe können auch als Kitt im Sinne einer Packungskombination der einzelnen Arzneimittel, wie auch getrennt abgepackt sein.

Die Kombination aus Pramipexol und einem weiteren Antidepressivum kann analog den üblichen galenischen Zubereitungen formuliert werden, in der Regel zusammen mit einem pharmazeutischen Träger. D.h. eine effektive Dosis der Einzelkomponenten und gegebenenfalls ein pharmazeutischer Träger werden als Tablette, Dragee, Kapsel, Oblate, Pulver, Lösung, Suspension, Emulsion, Sirup, Suppositorium usw. formuliert. Für Pramipexol liegt die pharmazeutisch wirksame Dosis pro Patient zwischen 0,01 und 10 mg, bevorzugt zwischen 0.08 und 5 mg.

Die therapeutisch wirksamen Dosen des zweiten Antidepressivums in der Kombination sind in der Nachfolgenden Tabelle angegeben.

(25-100mg)	Alprazolam,	(20mg)	Paroxetin,
(5mg)	Chlordiazepoxid,	(50mg)	Sertralin,
(10-25mg)	Clomipramin,	(50-200mg)	Sulpirid,
(1-5mg)	Chinpirol,	(10 mg)	Tranlylcypromin,
(10-250mg)	Dibenzepin,	(25-100mg)	Trazodon,
(5-50mg)	Doxepin,	(25-250mg)	Trimipramin,

(50-100mg)	Fluvoxamin,	(500mg-2,5g)	Tryptophan,
(35-75mg)	Lofepamin,	(30-75mg)	Venlafaxim bzw.
(10-75mg)	Maprotilin,	(100mg)	Viloxazin.
(10-30mg)	Mianserin,		
(30mg)	Mirtazapin,		
(150-300 mg)	Moclobemid,		
(100-300mg)	Nefazodon,		
(10-25mg)	Nortriptylin,		
(50mg)	Opipramol,		

In der erfindungsgemäßen Kombination kann die empfohlene Dosierung in Einzelfällen auch unterhalb der bisherigen empfohlenen Einzeldosierung des Monopräparates liegen.

### **Beschreibung der Versuche**

Pramipexol wurde in Dosierungen von 0.1 und 0.3 mg/kg eingesetzt. Zusätzlich wurden Untersuchungen mit 0.05 mg/kg Pramipexol durchgeführt. Sertralin wurde wie in den Tabellen aufgeführt, in Dosierungen von 5 und 10 mg/kg eingesetzt. Die Versuche wurden an Ratten (male Wistar, 250-270 g) bei RT unter Einhaltung eines natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus durchgeführt. Pramipexol (HCl) wurde in einer physiologischen Kochsalzlösung und Sertralin (HCl) in destilliertem Wasser gelöst, beide Substanzen wurden in einem Volumen von 2 ml/kg injiziert.

### **Forced swimming Test bei Ratten**

Die gesamte Immobilitätszeit wurde nach Porsolt et al. (1978) innerhalb einer fünfminütigen Beobachtungsperiode bestimmt. Pramipexol (0.05, 0.1 und 0.3 mg/kg) und Sertralin (5 oder 10 mg/kg) wurde dreimal im Abstand von 24,5 und 1 Stunde vor dem Test gegeben.

In gesonderten Gruppen wurde Pramipexol in oben genannter Dosierung zusammen mit Sertralin (5 oder 10 mg/kg) ebenfalls dreimal wie oben beschrieben injiziert. Jede Gruppe bestand aus 10 Ratten.

## **Ergebnisse**

Pramipexol – 0.1 mg/kg - verändert nicht die Immobilitätszeit im forced swimming test, während höhere Dosen (0.3 mg) eine signifikante Verringerung der Immobilitätszeit bewirkt.

Eine Dosierung von 5 mg/kg Sertralin allein reduzieren ebenfalls nicht die Immobilitätszeit. Aber die gemeinsame Applikation von 5 mg/kg Sertralin und 0.1 mg/kg Pramipexol verringern merklich die Immobilitätszeit. Wesentlich ausgeprägter tritt dieser Effekt bei höheren Dosierungen von Sertralin auf.

Sertralin allein in einer Dosis von 10 mg/kg war im forced swimming Test inaktiv, aber in Kombination mit Pramipexol gegeben (0.1, 0.3 mg/kg). Dieser Effekt verstärkt sich bei höheren Dosierungen von Pramipexol. Pramipexol in der Dosierung von 0.05 mg/kg zeigt keinen Einfluß auf die Immobilitätszeit, aber in Kombination mit Sertralin zeigt sich eine Reduzierung der Immobilitätszeit.

Diese Ergebnisse belegen die unerwartete synergistische Wirkung von Pramipexol in Kombination mit Sertralin als Antidepressivum.

Tabelle 1. Wirkung von Pramipexol (0.1 und 0.3 mg/kg) allein oder in Kombination mit Sertralin (5 mg/kg) auf die Immobilitätszeit im forced swimming test bei Ratten.

Verbindungen (mg/kg)	Immobilitätszeit (en)	
	mean $\pm$ SEM	P
1. Vehicle	239.9 $\pm$ 3.1	—
2. Sertraline 5	257.0 $\pm$ 7.0	ns vs 1
3. Pramipexole 0.1	223.4 $\pm$ 6.2	ns vs 1
4. Pramipexole 0.3	171.5 $\pm$ 9.2	<0.001 vs 1
5. Sertraline 5 + Pramipexole 0.1	96.1 $\pm$ 10.3	<0.001 vs 3
6. Sertraline 5 + Pramipexole 0.3	18.1 $\pm$ 3.5	<0.001 vs 4

Pramipexol (0.1 oder 0.3 mg/kg s.c.) und Sertralin (5 mg/kg i.p.) werden 3mal (24,5 und 1 Stunde) vor dem Test verabreicht.

Tabelle 2. Wirkung von Pramipexol (0.1 und 0.3 mg/kg) allein oder in Kombination mit Sertralin (10 mg/kg) auf die Immobilitätszeit im forced swimming test bei Ratten.

Verbindungen (mg/kg)	Immobilitätszeit (en)	
	mean $\pm$ SEM	P
1. Vehicle	237.9 $\pm$ 2.7	—
2. Sertraline 10	223.6 $\pm$ 9.9	ns vs 1
3. Pramipexole 0.1	212.5 $\pm$ 6.9	ns vs 1
4. Pramipexole 0.3	142.9 $\pm$ 7.9	<0.001 vs 1
5. Sertraline 10 + Pramipexole 0.1	133.3 $\pm$ 6.9	<0.001 vs 3
6. Sertraline 10 + Pramipexole 0.3	11.8 $\pm$ 2.3	<0.001 vs 4

Pramipexol (0.1 oder 0.3 mg/kg s.c.) und Sertralin (10 mg/kg i.p.) werden 3mal (24,5 und 1 Stunde) vor dem Test verabreicht.

Tabelle 3. Wirkung von Pramipexol (0.05 mg/kg) allein oder in Kombination mit Sertralin (5 und 10 mg/kg) auf die Immobilitätszeit im forced swimming test bei Ratten.

Verbindungen (mg/kg)	Immobilitätszeit (en)	
	mean $\pm$ SEM	P
1. Vehicle	235.3 $\pm$ 4.8	—
2. Pramipexole 0.05	245.5 $\pm$ 7.8	ns vs 1
3. Sertraline 5	247.5 $\pm$ 3.0	ns vs 1
4. Sertraline 10	223.7 $\pm$ 2.8	ns vs 1
5. Sertraline 5 + Pramipexole 0.05	187.7 $\pm$ 11.2	<0.001 vs 2
6. Sertraline 10 + Pramipexole 0.05	163.9 $\pm$ 10.0	<0.001 vs 2

Pramipexol (0.05 mg/kg s.c.) und Sertralin (5 und 10 mg/kg i.p.) werden 3mal (24,5 und 1 Stunde) vor dem Test verabreicht.

## Patentansprüche

1. Mittel zur Behandlung von Depressionen enthaltend 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazol, eines seiner Enantiomeren oder Säureadditionssalze davon in Kombination mit einem herkömmlichen Antidepressivum ausgewählt aus der Gruppe

Alprazolam,	Mirtazapin,	Trimipramin,
Chlordiazepoxid,	Moclobemid,	Tryptophan,
Clomipramin,	Nefazodon,	Venlafaxim oder
Chinpirol,	Nortriptylin,	Viloxazin.
Dibenzepin,	Opipramol,	
Doxepin,	Paroxetin,	
Fluvoxamin,	Sertralin,	
Lofepramin,	Sulpirid,	
Maprotilin,	Tranlylcypromin,	
Mianserin,	Trazodon,	

oder eines ihrer pharmakologisch verträglichen Salze enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es das (+) – Enantiomer des 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazol oder eines seiner Säureadditionssalze enthält.
3. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es das (-) – Enantiomer des 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Säuresalze enthält.
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es das 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazol-dihydrochlorid insbesondere das 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazol-dihydrochloridmonohydrat enthält.

5. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung 0,05 – 10 mg 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazol, eines seiner Enantiomeren oder eines seiner Säureadditionssalze, Pramipexol oder Pramipexol-dihydrochlorid-monohydrat enthält.
6. Pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung 0.088 – 1,5mg / 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazol, eines seiner Enantiomeren oder eines seiner Säureadditionssalze, Pramipexol oder Pramipexol-dihydrochloridmonohydrat enthält.
7. Mittel enthaltend 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazol, eines seiner Enantiomeren, eines seiner Säureadditionssalze, Pramipexol oder Pramipexoldihydrochloridmonohydrat und Sertralin oder dessen pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz.
8. Mittel enthaltend Pramipexol oder Pramipexoldihydrochlorid und Sertralin oder dessen pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz.
9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen 0.088 und 1.1mg Pramipexol oder zwischen 0.125 und 1.5mg Pramipexol-dihydrochloridmonohydratmonohydrat enthält.
10. Mittel nach einem der Ansprüche 8 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen 25 und 200mg Sertralin enthält.
11. Mittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es 50 mg Sertralin enthält.
12. Verwendung eines Mittels gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Depressionen oder depressiven Zuständen.
13. Verwendung eines Mittels gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.

14. Verfahren zur Behandlung von Depressionen bei Patienten, die an einer solchen Krankheit leiden, dadurch gekennzeichnet, daß eine Wirkstoffkombination gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche verabreicht wird.
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe als Einzelverbindungen zeitlich nacheinander eingenommen werden.