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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/013539 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61K 31/495, A61P 25/16, 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08614

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. August 2002 (02.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 38 273.1 10. August 2001 (10.08.2001) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **BORSINI, Franco** [IT/DE]; Panoramaweg 23, 88339 BAD WALDSEE (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/013539 A1

(54) **Title:** NEUROPROTECTIVE DRUG

(54) **Bezeichnung:** NEUROPROTEKTIVER DRUG

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of 1-[2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-2-one, optionally in the form of pharmaceutically acceptable acidic addition salts and optionally in the form of hydrates or solvates, for producing a drug with a neuroprotective action.

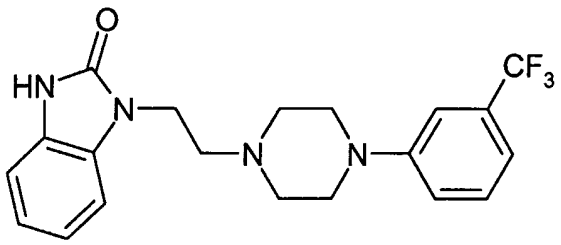
(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels mit neuroprotektiver Wirkung.

NEUROPROTEKTIVER DRUG

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels mit neuroprotektiver Wirkung.

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on (Flibanserin) ist in Form ihres Hydrochlorids aus der europäischen Patentanmeldung EP-A-526434 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



1 x HCl

Flibanserin zeigt eine Affinität zum 5-HT_{1A} und 5-HT_2-Rezeptor. Aus diesem Grund ist es zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch einsetzbar. Hierzu zählen beispielsweise Depression, Schizophrenie, Parkinson, Angstzustände, oder auch beispielsweise Schlafstörungen.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Verbindung 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate ferner zur Herstellung eines Arzneimittels mit neuroprotektiver Wirkung Verwendung finden kann.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels mit neuroprotektiver Wirkung.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Vorbeugung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Status epileptikus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, amyotrope laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Hirndruck (erhöhter intrakranialer Druck), ischämischer und hämorrhagischer Stroke (Schlaganfall), globale cerebrale Ischämie bei Herzstillstand, Diabetische Polyneuropathie, Tinitus, perinatale Asphyxie, Herzhypertrophie (Herzmuskelverdickung), Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche) und Morbus Parkinson.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hirndruck (erhöhter intrakranialer Druck), ischämischer und hämorrhagischer Stroke (Schlaganfall), Herzhypertrophie (Herzmuskelverdickung) und Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche), wobei der erfindungsgemäßen Verwendung zur Behandlung und/oder Vorbeugung des Schlaganfalls besondere Bedeutung zukommt.

Gegebenenfalls kann die erfindungsgemäße Verwendung von 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on in Kombination mit anderen Wirkstoffen erfolgen. Diese Wirkstoffe sind beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe der Glutamat-Rezeptorantagonisten, der Calciumkanalblocker, der Natriumkanalblocker, der pharmazeutisch verträglichen Radikalfänger, der $5HT_{1A}$-agonisten, der Endothelinantagonisten oder auch der Proteasome-inihibtoren. Als mögliche Kombinationspartner im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung von 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on seien bevorzugterweise genannt Magnesiumsalze, bevorzugt Magnesiumsulfat, Neramexane, Zonampenel, NS 1209, UK-315716, Sipatrigine, Crobenetine, Irampanel, NS-7, Harmokisane, Radicut, CPI-22, DY-9760, Repinotan, SUN-N4057, S-0139, Citicoline oder auch MLN-519. Als besonders bevorzugte Kombinationspartner im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung von 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-

1H-benzimidazol-2-on seien genannt Magnesiumsulfat, Sipatrigine, Crobenetine, Irampanel und NS-7.

Unter pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen werden erfindungsgemäß solche Salze verstanden, die ausgewählt sind aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure, wobei die Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, und Essigsäure besonders bevorzugt sind. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei den Salzen der Salzsäure zu.

Alternativ zur Verwendung in Form ihrer vorstehend genannten pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze kann die Verbindung 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on auch in Form ihrer freien Base zur erfindungsgemäßen Verwendung eingesetzt werden.
Die freie Base des 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ons ist im Stand der Technik noch nicht bekannt. Es wurde gefunden, daß die freie Base des 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ons in zwei unterschiedlichen Kristallmodifikationen, den Polymorphen A und B erhalten werden kann.

Die Entstehung der unterschiedlichen Polymorphe A und B ist entscheidend von der Wahl der bei der Herstellung zur Anwendung gelangenden Reaktionsbedingungen abhängig. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kommt der Verwendung des Polymorphs A der freien Base des 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ons zur Herstellung eines Arzneimittels mit neuroprotektiver Wirkung eine besondere Bedeutung zu.

Polymorph A des 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ons ist gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von 161°C (bestimmt über DSC; Heizrate 10 K/min). Polymorph B weist einen Schmelzpunkt von 120°C (bestimmt über DSC; Heizrate 10 K/min) auf. DSC steht für Differential Scanning Calorimetry.

Ein möglicher synthetischer Zugang zur Herstellung der freien Base des 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ons, insbesondere zur Herstellung des Polymorps A, ist der nachfolgenden, beispielhaft erläuterten experimentellen Vorgehensweise zu entnehmen.

Beispiel:

375 kg 1-[(3-Trifluoromethyl)phenyl]-4-(2-cloroethyl)piperazin werden in einem geeigneten Raktor in 2500 kg Wasser aufgenommen und mit 200 kg wässeriger NaOH-Lösung (45%-ig) versetzt. Unter Rühren werden 169.2 kg 1-(2-Propenyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2H-on, 780 kg Isopropanol, 2000 kg Wasser und 220 kg wässerige NaOH-Lösung (45%-ig) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 75-85°C erhitzt und nacheinander mit 160 kg konzentrierter Salzsäure und 200 kg Wasser versetzt. Die erhaltene Mischung wird für etwa 45 Minuten bei konstanter Temperatur gerührt. Nach Abdestillieren einer Mischung von Wasser und Isopropanol (ungefähr 3000 kg) wird der verbleibende Rückstand auf etwa 65-75°C gekühlt und ein pH-Wert von etwa 6.5 – 7.5 mittels 125 kg kg wässeriger NaOH-Lösung (45%-ig) eingestellt. Nach Abkühlen auf 45-50°C wird der pH durch Zugabe von 4 kg wässeriger NaOH-Lösung (45%-ig) auf etwa 8-9 eingestellt. Anschließend wird die erhaltene Mischung auf 30-35°C abgekühlt und zentrifugiert. Der so erhaltene Rückstand wird mit 340 l Wasser und 126 l Isopropanol gewaschen. Das erhaltene Produkt wird im Vakuum bei etwa 45-55°C getrocknet. Ausbeute: 358 kg Rohprodukt;

Das Rohprodukt wird in einem geeigneten Raktor in 1750 kg Aceton aufgenommen und die erhaltene Mischung unter Rühren bis zum Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Lösung wird filtriert, das Filtrat anschließend mittels Destillation konzentriert. Anschließend wird für etwa 1 Stunde auf 0-5°C abgekühlt, der auskristallisierte Feststoff abfiltriert und abschließend bei etwa 55°C für etwa 12 Stunden getrocknet. Ausbeute: 280 kg Polymorph A.

Geeignete pharmazeutische Anwendungsformen von 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on im Sinne der erfindungsgemäßen Verwendung sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung jeweils im Bereich von 0,1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen.

Die Dosierung von Flibanserin in der erfindungsgemäßen Verwendung kann beispielsweise in einem Bereich von etwa 0,1 - 500 mg Flibanserin pro Tag liegen. Bevorzugt liegt die Dosierung in einem Bereich von etwa 1 - 300 mg/Tag, besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa 2-200mg/Tag bezogen auf Flibanserin in Form seiner freien Base. Für den Fachmann ist natürlich ersichtlich, daß es

gegebenenfalls erforderlich sein kann, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

Den Wirkstoff enthaltende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter

Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.
Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.
Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise parenteral - insbesondere auf dem Wege der Infusion - intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.
Eine parenterale Applikation kann beispielsweise durch Infusionen erfolgen, die je nach Krankheitsbild unter Umständen auch über einen längeren Zeitraum (Stunden oder Tage) zur Anwendung gelangen können.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele, die nach gängigen Verfahren herstellbar sind, illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)

Tabletten	pro Tablette
Flibanserin x HCl	10 mg
Lactose	187 mg
Maisstärke	50 mg
Magnesiumstearat	3 mg
	250 mg

B)

Tabletten	pro Tablette
Flibanserin (freie Base)	80 mg
Lactose	88 mg
Maisstärke	190 mg
Mikrokristalline Cellulose	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	400 mg

C)

Kapseln	pro Tablette
Flibanserin (freie Base)	10 mg
Lactose	188 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	200 mg

Vorstehende Mischung kann in geeignete Hartgelatinekapseln abgefüllt werden.

D) Ampullenlösung

Flibanserin x HCl	2 mg
Natriumchlorid	9 mg
Aqua pro inj. 5 ml	

Patentansprüche

1) Verwendung von 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels mit neuroprotektiver Wirkung.

2) Verwendung nach Anspruch 1, zur Behandlung und/oder Vorbeugung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese.

3) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Status epileptikus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, amyotrope laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Hirndruck (erhöhter intrakranialer Druck), ischämischer und hämorrhagischer Stroke (Schlaganfall), globale cerebrale Ischämie bei Herzstillstand, Diabetische Polyneuropathie, Tinitus, perinatale Asphyxie, Herzhypertrophie (Herzmuskelverdickung), Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche) und Morbus Parkinson.

4) Verwendung nach Anspruch 3 zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hirndruck (erhöhter intrakranialer Druck), ischämischer und hämorrhagischer Stroke (Schlaganfall), Herzhypertrophie (Herzmuskelverdickung) und Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche).

5) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on in Form eines seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen eingesetzt wird, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure.

6) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on in Form seiner freien Base verwendet wird.

7) Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß 1-[2-(4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on in Form des Polymorphs A der freien Base, welches durch einen Schmelzpunkt von etwa 161°C (bestimmt über DSC; Heizrate 10 K/min) gekennzeichnet ist, verwendet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/495 A61P25/16 A61P25/28

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 7 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)
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 526 434 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 3 February 1993 (1993-02-03) cited in the application page 3, line 25-30 page 17, line 1-14	1-7
X	WO 98 42344 A (SCHERER LTD) 1 October 1998 (1998-10-01) page 4, line 1-5	1-3,5
Y	page 15, line 35 -page 16, line 10	1-5
Y	EP 0 982 030 A (PFIZER) 1 March 2000 (2000-03-01) page 1, line 1-9 -page 2, line 15-52	1-5
P,X	EP 1 256 343 A (BECK) 13 November 2002 (2002-11-13) page 3, line 25-29	1-3,5

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 November 2002	27/12/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cattell, James

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08614

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DARLINGTON: "Flibaserin" CURRENT OPINION IN CPNS INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 1, no. 4, 1999, page 510-513 XP001119016 page 510 -page 513 _____	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/08614

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0526434 A	03-02-1993	IT	1251144 B	04-05-1995
		AT	191910 T	15-05-2000
		AU	665366 B2	04-01-1996
		AU	2427592 A	02-03-1993
		CA	2114542 A1	18-02-1993
		CZ	281511 B6	16-10-1996
		CZ	9400170 A3	18-05-1994
		DE	69230926 D1	25-05-2000
		DE	69230926 T2	05-10-2000
		DK	526434 T3	17-07-2000
		EE	3070 B1	16-02-1998
		EP	0526434 A1	03-02-1993
		ES	2144412 T3	16-06-2000
		FI	940420 A	28-01-1994
		GR	3033947 T3	30-11-2000
		HK	1010725 A1	12-01-2001
		HU	70195 A2	28-09-1995
		HU	9500292 A3	28-09-1995
		IE	922464 A1	10-02-1993
		IL	102665 A	31-10-1996
		WO	9303016 A1	18-02-1993
		JP	6509575 T	27-10-1994
		KR	263495 B1	01-11-2000
		MX	9204139 A1	01-01-1993
		NO	940306 A	14-03-1994
		NZ	243777 A	27-04-1995
		PL	302163 A1	11-07-1994
		PT	526434 T	31-08-2000
		RU	2096411 C1	20-11-1997
		SG	52407 A1	28-09-1998
		SK	10194 A3	07-12-1994
		US	5576318 A	19-11-1996
		ZA	9205682 A	31-01-1994
WO 9842344 A	01-10-1998	AU	6740298 A	20-10-1998
		EP	0969842 A1	12-01-2000
		WO	9842344 A1	01-10-1998
		JP	2001518925 T	16-10-2001
EP 0982030 A	01-03-2000	BR	9906169 A	15-08-2000
		EP	0982030 A2	01-03-2000
		JP	2000063276 A	29-02-2000
		US	6284757 B1	04-09-2001
EP 1256343 A	13-11-2002	EP	1256343 A1	13-11-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08614

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/495 A61P25/16 A61P25/28

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 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)
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 526 434 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 3. Februar 1993 (1993-02-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 25-30 Seite 17, Zeile 1-14 ---	1-7
X	WO 98 42344 A (SCHERER LTD) 1. Oktober 1998 (1998-10-01) Seite 4, Zeile 1-5	1-3,5
Y	Seite 15, Zeile 35 -Seite 16, Zeile 10 ---	1-5
Y	EP 0 982 030 A (PFIZER) 1. März 2000 (2000-03-01) Seite 1, Zeile 1-9 -Seite 2, Zeile 15-52 ---	1-5
P,X	EP 1 256 343 A (BECK) 13. November 2002 (2002-11-13) Seite 3, Zeile 25-29 ---	1-3,5
	-/--	

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
29. November 2002	27/12/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Cattell, James

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08614

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DARLINGTON: "Flibaserin" CURRENT OPINION IN CPNS INVESTIGATIONAL DRUGS, Bd. 1, Nr. 4, 1999, Seite 510-513 XP001119016 Seite 510 -Seite 513	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08614

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0526434 A	03-02-1993	IT 1251144 B	04-05-1995
		AT 191910 T	15-05-2000
		AU 665366 B2	04-01-1996
		AU 2427592 A	02-03-1993
		CA 2114542 A1	18-02-1993
		CZ 281511 B6	16-10-1996
		CZ 9400170 A3	18-05-1994
		DE 69230926 D1	25-05-2000
		DE 69230926 T2	05-10-2000
		DK 526434 T3	17-07-2000
		EE 3070 B1	16-02-1998
		EP 0526434 A1	03-02-1993
		ES 2144412 T3	16-06-2000
		FI 940420 A	28-01-1994
		GR 3033947 T3	30-11-2000
		HK 1010725 A1	12-01-2001
		HU 70195 A2	28-09-1995
		HU 9500292 A3	28-09-1995
		IE 922464 A1	10-02-1993
		IL 102665 A	31-10-1996
		WO 9303016 A1	18-02-1993
		JP 6509575 T	27-10-1994
		KR 263495 B1	01-11-2000
		MX 9204139 A1	01-01-1993
		NO 940306 A	14-03-1994
		NZ 243777 A	27-04-1995
		PL 302163 A1	11-07-1994
		PT 526434 T	31-08-2000
		RU 2096411 C1	20-11-1997
		SG 52407 A1	28-09-1998
		SK 10194 A3	07-12-1994
		US 5576318 A	19-11-1996
		ZA 9205682 A	31-01-1994
WO 9842344 A	01-10-1998	AU 6740298 A	20-10-1998
		EP 0969842 A1	12-01-2000
		WO 9842344 A1	01-10-1998
		JP 2001518925 T	16-10-2001
EP 0982030 A	01-03-2000	BR 9906169 A	15-08-2000
		EP 0982030 A2	01-03-2000
		JP 2000063276 A	29-02-2000
		US 6284757 B1	04-09-2001
EP 1256343 A	13-11-2002	EP 1256343 A1	13-11-2002