



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 607**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02794539 .3**  
86 Fecha de presentación : **02.08.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1418915**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2004**

54 Título: **Medicamento neuroprotector.**

30 Prioridad: **10.08.2001 DE 101 38 273**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.09.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.09.2007**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Borsini, Franco**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

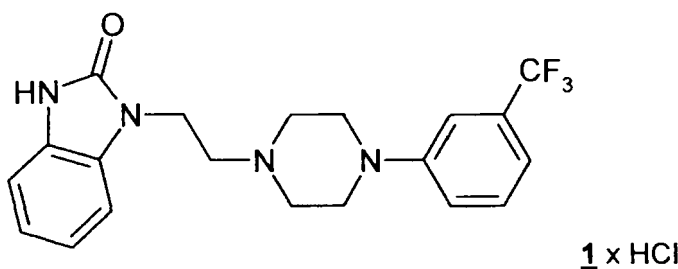
## DESCRIPCIÓN

Medicamento neuroprotector.

La presente invención se refiere al uso de 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos, farmacéuticamente toleradas, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, para la preparación de un medicamento con efecto neuroprotector.

## Fundamento de la invención

El compuesto 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona (flibanserina) es conocido en forma de su hidrocloreuro por la solicitud de patente europea EP-A-526434 y presenta la siguiente estructura química:



La flibanserina muestra una afinidad hacia el receptor 5-HT<sub>1A</sub> y el receptor 5-HT<sub>2</sub>. Por esta razón se emplea para el tratamiento de un gran número de enfermedades terapéuticas. A tal efecto se cuentan, por ejemplo, depresión, esquizofrenia, Parkinson, estados de ansiedad, o también, por ejemplo, alteraciones del sueño.

## Descripción de la invención

Sorprendentemente, se encontró que el compuesto 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos, farmacéuticamente toleradas, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, puede además encontrar uso en la preparación de un medicamento con efecto neuroprotector.

Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso del compuesto 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos, farmacéuticamente toleradas, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, para la preparación de un medicamento con efecto neuroprotector.

De forma preferente, la presente invención se refiere al uso de 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos, farmacéuticamente toleradas, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, así como isquemia cerebral de diversa génesis escogidas entre el grupo compuesto por estado epiléptico, hipoglucemia, hipoxia, anoxia, trauma cerebral, edema cerebral, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, hipotonía, infarto cardíaco, presión cerebral (presión intracraneal elevada), derrame isquémico y hemorrágico (apoplejía), isquemia cerebral global por parada cardíaca, polineuropatía diabética, tinitus, asfixia perinatal, hipertrofia cardíaca (engrosamiento del músculo cardíaco), insuficiencia cardíaca (debilidad del músculo cardíaco) y enfermedad de Parkinson.

De forma especialmente preferida, la presente invención se refiere al uso de 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos, farmacéuticamente toleradas, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades escogidas entre el grupo compuesto por presión cerebral (presión intracraneal elevada), derrame isquémico y hemorrágico (apoplejía), hipertrofia cardíaca (engrosamiento del músculo cardíaco) e insuficiencia cardíaca (debilidad del músculo cardíaco), en donde cobra un significado especial el uso de acuerdo con la invención en el tratamiento y/o la prevención de la apoplejía.

Eventualmente, el uso de acuerdo con la invención, de 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona puede efectuarse en combinación con otros principios activos. Estos principios activos son escogidos, por ejemplo, entre el grupo de antagonistas del receptor de glutamato, de bloqueantes del canal del calcio, de bloqueantes del canal del sodio, de capturadores de radicales libres farmacéuticamente bien tolerados, de agonistas 5HT<sub>1A</sub>, de antagonistas endoteliales o también de inhibidores proteasómicos. Como posibles participantes en la combinación en el marco del uso de acuerdo con la invención de 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona, se nombran de forma preferente sales de magnesio, preferentemente sulfato magnésico, Neramexano, Zonampenel, NS 1209, UK-315716, Sipatrigina, Crobenetina, Irampanel, NS-7, Harmokisana,

## ES 2 280 607 T3

Radicut, CPI-22, DY-9760, Repinotano, SUN-N4057, S-0139, Citicolina o también MLN-519. Como participantes en la combinación especialmente preferidos en el marco del uso de acuerdo con la invención de 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona se pueden citar sulfato magnésico, Sipatrigina, Crobenetina, Irampanel y NS-7.

De acuerdo con la invención, se entiende por sales por adición de ácidos farmacéuticamente toleradas, sales tales como las escogidas de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico, siendo especialmente preferidas las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido acético. Cobran aquí un especial significado las sales del ácido clorhídrico.

Alternativamente al uso en forma de sus sales por adición de ácidos, farmacéuticamente toleradas, anteriormente citadas puede emplearse para el uso de acuerdo con la invención el compuesto 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona, también en forma de su base libre. La base libre de la 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona no se conoce todavía en el estado de la técnica. Se encontró que la base libre de la 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona puede obtenerse en dos modificaciones cristalinas diferentes, los polimorfos A y B.

La formación de los diferentes polimorfos A y B es determinantemente dependiente de la elección de las condiciones de reacción que pasan a emplearse en la preparación. En el marco de la presente invención cobra un especial significado el uso del polimorfo A de la base libre de la 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona para la preparación de un medicamento con efecto neuroprotector.

El polimorfo A de la 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona se caracteriza por un punto de fusión de 161°C (determinado por DSC; tasa de calentamiento 10K/min). El polimorfo B presenta un punto de fusión de 120°C (determinado por DSC; tasa de calentamiento 10K/min). DSC significa calorimetría diferencial de barrido.

Una posible vía de síntesis para la preparación de la base libre de la 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona, especialmente para la preparación del polimorfo A, se puede deducir del siguiente modo de proceder experimental, que se detalla a modo de ejemplo.

### Ejemplo

Se disuelven en un reactor adecuado 375 kg de 1-[(3-trifluorometil)fenil]-4-(2-cloroetil)piperazina en 2500 kg de agua y se tratan con 200 kg de disolución acuosa de NaOH (45%). Con agitación se añaden 169,2 kg de 1-(2-propenil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2H-ona, 780 kg de isopropanol, 2000 kg de agua y 220 kg de disolución acuosa de NaOH (45%). La mezcla de reacción se calienta a 75-85°C y se trata consecutivamente con 160 kg de ácido clorhídrico concentrado y 200 kg de agua. La mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 45 minutos a temperatura constante. Después de separar por destilación una mezcla de agua e isopropanol (aproximadamente 3000 kg), se enfría el residuo resultante a aproximadamente a 65-75°C y se ajusta un valor de pH a un valor de aproximadamente 6,5-7,5 con 125 kg de disolución acuosa de NaOH (45%). Después de enfriar a 45-50°C, se ajusta el pH entre aproximadamente 8 y 9 mediante adición de 4 kg de disolución acuosa de NaOH (45%). A continuación se enfría la mezcla obtenida a 30-35°C y se centrifuga. El residuo, así obtenido, se lava con 340 l de agua y 126 l de isopropanol. El producto obtenido se seca a vacío a aproximadamente 45-55°C. Rendimiento: 358 kg de producto bruto.

El producto bruto se disuelve en un reactor adecuado en 1750 kg de acetona y la mezcla obtenida se calienta a reflujo bajo agitación. La disolución obtenida se filtra y, a continuación, el filtrado se concentra mediante destilación. A continuación se enfría a 0-5°C durante aproximadamente 1 hora, se separa por filtración el sólido cristalizado y finalmente se seca a aproximadamente 55°C durante aproximadamente 12 horas. Rendimiento: 280 kg de polimorfo A.

Formas de aplicación farmacéuticas adecuadas de 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona, en el sentido del uso de acuerdo con la invención, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones -especialmente soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusiones- jarabes, emulsiones o dispersiones. El contenido del compuesto farmacéuticamente efectivo debe estar comprendido en cada caso en el intervalo de 0,1 a 90% en peso, preferentemente 0,5 a 50% en peso de la composición total, es decir en cantidades que son suficientes, para alcanzar el intervalo de dosificación mencionado posteriormente.

La dosificación de flibanserina en el uso de acuerdo con la invención puede estar comprendida, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,1 - 500 mg de flibanserina por día. Preferentemente, la dosificación se encuentra comprendida en un intervalo de aproximadamente 1 - 300 mg/día, de forma especialmente preferida en el intervalo de aproximadamente 2-200 mg/día, referido a Flibanerina en forma de su base libre. Para el especialista es evidente, naturalmente, que eventualmente puede requerirse desviarse de las cantidades mencionadas, es decir dependiendo del peso corporal, o bien de la forma de aplicación, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de su formulación o del momento o intervalo en el que se produce la administración. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente contentarse con una cantidad menor a la mínima cantidad mencionada anteriormente, mientras que en

## ES 2 280 607 T3

otros casos el límite superior mencionado tiene que ser superado. En caso de la aplicación de una cantidad mayor puede recomendarse la distribución de ésta en varias dosis a lo largo del día.

Las tabletas con contenido en principio activo pueden obtenerse, por ejemplo, por mezcla de uno o de los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, agentes disgregantes, tal como almidón de maíz o ácido algínico, aglomerantes, tal como almidón o gelatina, lubricantes, tal como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para obtener un efecto de depósito, tal como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden componerse también de varias capas.

De forma correspondiente, las grageas pueden prepararse mediante recubrimiento de núcleos fabricados de forma análoga a las tabletas, con los agentes utilizados de forma habitual en recubrimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para la consecución de un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede componerse también de varias capas. Igualmente, la envoltura de las grageas también puede componerse de varias capas con el fin de obtener un efecto de depósito, pudiendo utilizarse los coadyuvantes antes mencionados para las tabletas.

Zumos de los principios activos o bien combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención, también pueden contener adicionalmente edulcorantes, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcares, así como agentes mejoradores del sabor, por ejemplo aromatizantes, tal como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o espesantes, tal como carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxibenzoato.

Las soluciones para inyección e infusión pueden prepararse de forma habitual, por ejemplo con la adición de isotónicos, agentes conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como sales alcalinas del ácido etilendiaminotetraacético, eventualmente con el empleo de emulsionantes y/o dispersantes, pudiendo emplearse, por ejemplo, agua como agente diluyente, eventualmente disolventes orgánicos como solubilizantes o coadyuvantes y envasarse en frascos de inyección o ampollas o frascos de infusión.

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos, o bien combinaciones de principios activos, se pueden preparar, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

Supositorios adecuados se pueden preparar, por ejemplo, mediante la mezcla con los agentes de soporte previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol, o bien sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo aceite de cacahuete o aceite de sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo etanol o glicerina), sustancias de soporte como, por ejemplo, polvo de rocas naturales (por ejemplo caolina, arcillas, talco, greda), polvo de rocas sintéticas (por ejemplo ácido silícico altamente disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo lignina, lejía al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

La aplicación se produce de forma habitual, preferentemente por vía parenteral -especialmente en forma de infusión- intravenosa. En casos de aplicación oral, las tabletas podrían contener naturalmente, además de las sustancias de soporte mencionados, también aditivos, como por ejemplo citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con distintos aditivos, tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, pueden utilizarse deslizantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco, para la formación de tabletas. En caso de suspensiones acuosas, los principios activos pueden mezclarse, además de con los coadyuvantes antes mencionados, con agentes mejoradores del sabor o colorantes. Para el caso de aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de principios activos junto con materiales de soporte líquidos adecuados. Una aplicación parenteral puede producirse, por ejemplo, mediante infusiones, las cuales, según el cuadro médico, podrían pasar a emplearse también la aplicación durante periodos de tiempo prolongados (horas o días).

Los siguientes ejemplos de formulación, los cuales se pueden preparar según procedimientos habituales, ilustran la presente invención, pero sin limitar su alcance:

### Ejemplos de formulación farmacéutica

| A) | <u>Tabletas</u>       | <u>Por tableta</u> |
|----|-----------------------|--------------------|
|    | Flibanserina x HCl    | 10 mg              |
|    | Lactosa               | 187 mg             |
|    | Almidón de maíz       | 50 mg              |
|    | Estearato de magnesio | 3 mg               |
|    |                       | <hr/> 250 mg       |

## ES 2 280 607 T3

|    |                                                                   |                            |                    |
|----|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|
| 5  | B)                                                                | <u>Tabletas</u>            | <u>Por tableta</u> |
|    |                                                                   | Flibanserina (base libre)  | 80 mg              |
|    |                                                                   | Lactosa                    | 88 mg              |
|    |                                                                   | Almidón de maíz            | 190 mg             |
|    |                                                                   | Celulosa microcristalina   | 40 mg              |
|    |                                                                   | Estearato de magnesio      | 2 mg               |
| 10 |                                                                   |                            | <hr/>              |
|    |                                                                   |                            | 400 mg             |
| 15 | C)                                                                | <u>Cápsulas</u>            | <u>Por cápsula</u> |
|    |                                                                   | Flibanserina (base libre)  | 10 mg              |
|    |                                                                   | Lactosa                    | 188 mg             |
|    |                                                                   | Estearato de magnesio      | 2 mg               |
|    |                                                                   |                            | <hr/>              |
| 20 |                                                                   |                            | 200 mg             |
|    | La mezcla anterior se puede envasar en cápsulas de gelatina dura. |                            |                    |
| 25 | D)                                                                | <u>Solución en ampolla</u> |                    |
|    |                                                                   | Flibanserina x HCl         | 2 mg               |
|    |                                                                   | Cloruro sódico             | 9 mg               |
|    |                                                                   | Agua para inyección        | 5 ml               |

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Uso de 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos, farmacéuticamente toleradas, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neurodegenerativas, así como isquemia cerebral de distinta génesis.
2. Uso según la reivindicación 1, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades escogidas entre el grupo compuesto por estado epiléptico, hipoglucemia, hipoxia, anoxia, trauma cerebral, edema cerebral, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Alzheimer, hipotonía, infarto cardiaco, presión cerebral (presión intracraneal elevada), derrame isquémico y hemorrágico (apoplejía), isquemia cerebral global por parada cardiaca, polineuropatía diabética, tinitus, asfixia perinatal, hipertrofia cardiaca (engrosamiento del músculo cardiaco), insuficiencia cardiaca (debilidad del músculo cardiaco) y enfermedad de Parkinson.
3. Uso según la reivindicación 2, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades escogidas entre el grupo compuesto por presión craneal (presión intracraneal elevada), derrame isquémico y hemorrágico (apoplejía), hipertrofia cardiaca (engrosamiento del músculo cardiaco) e insuficiencia cardiaca (debilidad del músculo cardiaco).
4. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque se emplea 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona en forma de una de sus sales por adición de ácidos, farmacéuticamente toleradas, las cuales son escogidas entre el grupo compuesto por las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.
5. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque se emplea 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona en forma de su base libre.
6. Uso según la reivindicación 5, **caracterizado** porque se emplea 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona en forma del polimorfo A de la base libre, el cual se **caracteriza** por un punto de fusión de aproximadamente 161°C (determinado mediante DSC; tasa de calentamiento 10K/min).