



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 02 958 T2** 2006.04.06

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 414 816 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 403/06** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 02 958.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/08466**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 767 277.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 03/014079**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.07.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.02.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.05.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.02.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.04.2006**

(30) Unionspriorität:

01118593	02.08.2001	EP
01130180	19.12.2001	EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(73) Patentinhaber:

**Bidachem S.p.A., Fornovo San Giovanni,
Bergamo, IT**

(72) Erfinder:

**BOMBARDA, Carlo, CHESTER, US; DUBINI,
Enrica, I-ZIP 20135 MILANO, IT; EZHAYA, Antoine,
I-ZIP 20141 MILANO, IT**

(74) Vertreter:

**Kompter, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
64560 Riedstadt**

(54) Bezeichnung: **STABILES POLYMORPH VON FLIBANSERIN, INDUSTRIELLES VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG UND DESSEN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON MEDIKAMENTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

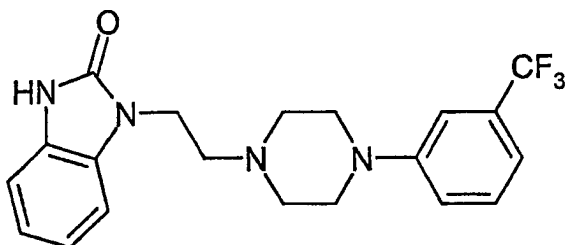
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft das Polymorph A von Flibanserin, ein technisches Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung zur Herstellung von Medikamenten.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Verbindung 1-[2-(4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on (Flibanserin) ist in Form ihres Hydrochlorids in der europäischen Patentanmeldung EP-A-526434 offenbart und weist die folgende chemische Struktur auf:



1 x HCl

[0003] Flibanserin zeigt eine Affinität zum 5-HT_{1A}- und 5-HT₂-Rezeptor. Es ist deshalb ein vielversprechendes therapeutisches Mittel zur Behandlung einer Vielfalt von Krankheiten, z.B. Depression, Schizophrenie, Parkinson, Angst, Schlafstörungen, sexuellen und mentalen Störungen und altersbedingtem Gedächtnisschwund.

[0004] Eine gewisse pharmazeutische Aktivität ist natürlich die Grundvoraussetzung, die von einem pharmazeutischen Wirkstoff zu erfüllen ist, bevor derselbe als Medikament auf dem Markt zugelassen wird. Jedoch gibt es eine Vielfalt von zusätzlichen Anforderungen, die ein pharmazeutischer Wirkstoff erfüllen muss. Diese Anforderungen beruhen auf verschiedenen Parametern, die mit der Natur der Wirksubstanz selbst verbunden sind. Ohne Beschränkung sind Beispiele für diese Parameter die Stabilität des Wirkstoffs unter verschiedenen Umgebungsbedingungen, seine Stabilität bei der Produktion der pharmazeutischen Formulierung und die Stabilität des Wirkstoffs in den End-Medikamentenzusammensetzungen. Die pharmazeutische Wirksubstanz, die zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet wird, sollte so rein wie möglich sein, und ihre Stabilität bei der Langzeit-Lagerung muss unter verschiedenen Umgebungsbedingungen garantiert sein. Dies ist absolut wesentlich, um die Verwendung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zu verhindern, die zusätzlich zu der tatsächlichen Wirksubstanz beispielsweise Abbauprodukte derselben enthalten. In derartigen Fällen könnte der Gehalt an Wirksubstanz in dem Medikament geringer als angegeben sein.

[0005] Eine gleichförmige Verteilung des Medikaments in der Formulierung ist ein kritischer Faktor, insbesondere wenn das Medikament in niedrigen Dosen zu verabreichen ist. Um eine gleichförmige Verteilung sicherzustellen, kann die Teilchengröße der Wirksubstanz zum Beispiel durch Mahlen auf ein geeignetes Maß verringert werden. Da ein Abbau der pharmazeutischen Wirksubstanz als Nebenwirkung des Mahlens (oder Mikronisierens) trotz der harten Bedingungen, die bei dem Verfahren erforderlich sind, soweit wie möglich vermieden werden muss, ist es absolut wesentlich, dass die Wirksubstanz während des ganzen Mahlverfahrens hoch stabil ist. Nur wenn die Wirksubstanz während des Mahlverfahrens ausreichend stabil ist, ist es möglich, eine homogene pharmazeutische Formulierung zu produzieren, welche immer die angegebene Menge an Wirksubstanz auf reproduzierbare Weise enthält.

[0006] Ein weiteres Problem, das aus dem Mahlverfahren zur Herstellung der gewünschten pharmazeutischen Formulierung entstehen kann, ist die Energiezufuhr, die durch dieses Verfahren verursacht wird, und die mechanische Beanspruchung auf der Oberfläche der Kristalle. Dies kann unter gewissen Umständen zu polymorphen Änderungen, zu einer Änderung der amorphen Konfiguration oder zu einer Änderung im Kristallgitter führen. Da die pharmazeutische Qualität einer pharmazeutischen Formulierung erfordert, dass die Wirksubstanz immer die gleiche kristalline Morphologie aufweist, unterliegen die Stabilität und die Eigenschaften der kristallinen Wirksubstanz auch unter diesem Gesichtspunkt strengen Anforderungen.

[0007] Die Stabilität einer pharmazeutischen Wirksubstanz ist auch in pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Bestimmung der Haltbarkeit des speziellen Medikaments von Bedeutung; die Haltbarkeit ist die Zeitdauer, während der das Medikament ohne jedes Risiko verabreicht werden kann. Eine hohe Stabilität eines Medikaments in den oben erwähnten pharmazeutischen Zusammensetzungen unter verschiedenen Lagerbedingungen ist deshalb sowohl für den Patienten als auch für den Hersteller ein zusätzlicher Vorteil.

[0008] Außer den oben angegebenen Anforderungen sollte allgemein bedacht werden, dass jede Änderung des festen Zustands einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die dessen physikalische und chemische Stabilität verbessern kann, einen signifikanten Vorteil gegenüber weniger stabilen Formen des gleichen Medikaments liefert.

[0009] Das Ziel der Erfindung ist demgemäß, eine neue, stabile kristalline Form der Verbindung Flibanserin bereitzustellen, welche die oben erwähnten strengen Anforderungen erfüllt, die an pharmazeutische Wirksubstanzen gestellt werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0010] Überraschend wurde gefunden, dass die freie Base von Flibanserin in einer speziellen polymorphen Form die oben erwähnten Anforderungen erfüllt.

[0011] Darüber hinaus wurde gefunden, dass abhängig von der Wahl der Bedingungen, die während der Synthese von Flibanserin angewendet werden können, die freie Base in verschiedenen kristallinen Modifikationen, den Polymorphen A und B, auftritt.

[0012] Es wurde gefunden, dass diese verschiedenen Modifikationen gezielt durch eine geeignete Wahl der beim Herstellungsverfahren verwendeten Verfahrensbedingungen erzeugt werden können.

[0013] Überraschend wurde gefunden, dass Polymorph A, das durch Wählen spezieller Reaktionsbedingungen in kristalliner Form erhalten werden kann, die oben erwähnten strengen Anforderungen erfüllt und so das Problem löst, auf dem die vorliegende Erfindung beruht. Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung Polymorph A von Flibanserin. Polymorph A von Flibanserin ist durch einen Schmelzpunkt von etwa 161°C (bestimmt über DSK; Heizgeschwindigkeit 10 K/min) gekennzeichnet.

[0014] Polymorph B, die weniger stabile Modifikation von Flibanserin, zeigt einen Schmelzpunkt von etwa 120°C (bestimmt über DSK; Heizgeschwindigkeit 10 K/min). Während Polymorph B unter den Einwirkungen von beispielsweise mechanischer Beanspruchung, die durch Mahlen erzeugt wird, wenig Stabilität zeigt, erwies sich, dass Polymorph A die oben erwähnten Stabilitätsanforderungen erfüllt.

[0015] Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Polymorph A von Flibanserin im technischen Maßstab. Das Verfahren gemäß der Erfindung ist im Diagramm 1 veranschaulicht.

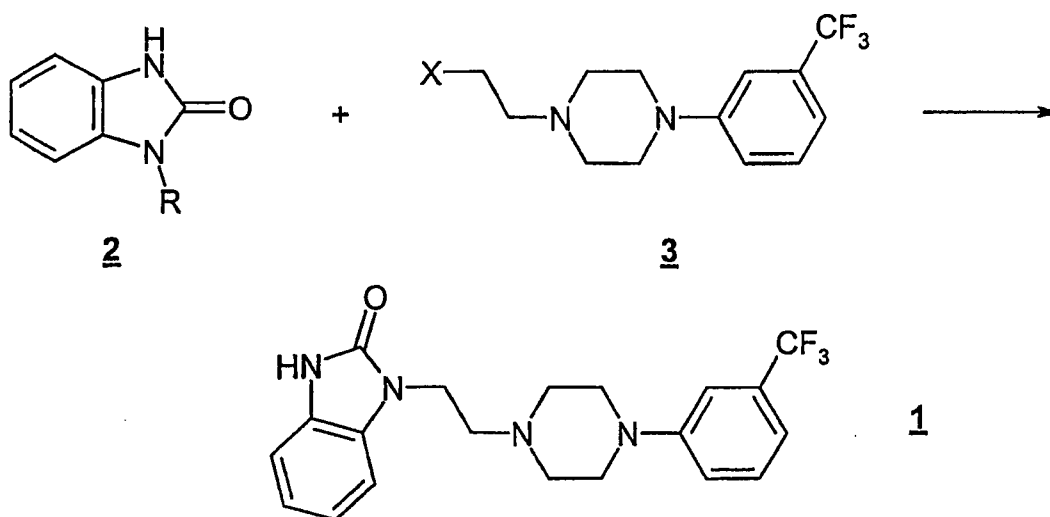


Diagramm 1:

[0016] Das Benzimidazolon 2 wird mit dem Piperazin-Derivat 3 unter basischen Reaktionsbedingungen in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt, was zu 1 führt. In 2 bezeichnet die Gruppe R eine Aminoschutzgruppe. Bei der verwendeten Schutzgruppe kann es sich um irgendeine der Gruppen handeln, die üblicherweise verwendet werden, um die Amino-Funktion zu schützen. Beispiele umfassen Gruppen, die ausgewählt sind aus Alkyl, substituiertem Alkyl, heterosubstituiertem Alkyl, ungesättigtem Alkyl, Alkyl-substituierten Hete-

roaten, substituiertem oder unsubstituiertem Phenyl, substituiertem oder unsubstituiertem Benzyl, Alkoxy-carbonylgruppen und Aryloxy-carbonylgruppen. Bevorzugte Schutzgruppen sind ausgewählt aus Butyl, 1,1-Di-phenylmethyl, Methoxymethyl, Benzyloxymethyl, Trichlorethoxymethyl, Pyrrolidinomethyl, Cyanomethyl, Pivaloyloxymethyl, Allyl, 2-Propenyl, t-Butyldimethylsilyl, Methoxy, Thiomethyl, 4-Methoxyphenyl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 2-Nitrobenzyl, t-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Chlorphenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl. Unter diesen sind die bevorzugten Schutzgruppen aus t-Butoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl und 2-Propenyl ausgewählt, wobei das Letztgenannte am meisten bevorzugt ist. X in 3 stellt eine Abgangsgruppe dar, die aus Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat oder para-Toluol-sulfonat ausgewählt ist. Bevorzugt bedeutet X Chlor, Brom oder Iod, wobei Chlor am meisten bevorzugt ist. Geeignete Lösungsmittel sind aus Wasser, Alkoholen und Mischungen von Wasser mit Alkoholen, polaren aprotischen Lösungsmitteln und deren Mischungen mit Wasser ausgewählt. Bevorzugte Lösungsmittel sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Ethanol, Isopropanol und Mischungen von einem oder mehreren der oben erwähnten Lösungsmittel mit Wasser. Bevorzugte Lösungsmittel sind diejenigen, die leicht mit Wasser mischbar sind. Bevorzugt wird eine Mischung von Wasser mit einem der Alkohole Methanol, Ethanol oder Isopropanol als das Lösungsmittel verwendet. In einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Mischung von Wasser und Isopropanol als Lösungsmittel verwendet. Bei der verwendeten Base kann es sich um ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonat von Lithium, Natrium, Kalium, Calcium handeln, wie Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat und bevorzugt Kaliumcarbonat. Es ist auch möglich, die Hydrogencarbonate von Lithium, Natrium und Kalium zu verwenden. Bevorzugt können auch die Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide von Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium verwendet werden, aber bevorzugt Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calciumhydroxid in Alkoholen oder Wasser. Die am meisten bevorzugte Base ist Natriumhydroxid. Die Base wird bevorzugt in Form ihrer wässrigen Lösung, bevorzugt in Form von konzentrierten wässrigen Lösungen, zum Beispiel in Konzentrationen zwischen 30–50% Gewicht/Volumen, zugesetzt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird wässrige Natriumhydroxid-Lösung in einer Konzentration von etwa 45% Gewicht/Volumen verwendet.

[0017] Die Verbindungen 2 und 3 werden in einem Molverhältnis zwischen 1:1 bis 1:2, bevorzugt in einem Molverhältnis zwischen 1:1,1 bis 1:1,5 in die Reaktion eingeführt. Wie vorstehend erwähnt, wird eine Mischung von Wasser und Isopropanol als bevorzugtes Lösungsmittelgemisch für die Durchführung des Verfahrens gemäß der Erfindung verwendet. In diesem Lösungsmittelgemisch beträgt das Gewichtsverhältnis von Wasser zu Isopropanol im bevorzugten Lösungsmittelgemisch zwischen 10:1 und 1:1, bevorzugter zwischen 8:1 und 3:1, besonders bevorzugt zwischen 7:1 und 5:1. Pro Mol Verbindung 2 werden etwa 2–10 kg, bevorzugt 3–8 kg, bevorzugter 4–7 kg des oben erwähnten Lösungsmittelgemischs verwendet. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Reaktion unter Verwendung von wässriger Natriumhydroxid-Lösung in einer Konzentration von etwa 45% Gewicht/Volumen als Base durchgeführt. Pro Mol 2 werden etwa 0,1–1,5 kg, bevorzugt 0,2–1,0 kg, besonders bevorzugt 0,3–0,6 kg der oben erwähnten Natriumhydroxid-Lösung verwendet. Die Reaktionsmischung, die 2, 3 und die Base in dem oben erwähnten geeigneten Lösungsmittel enthält, wird bevorzugt auf mindestens 50°C erwärmt. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Reaktionstemperatur im Bereich von 60°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels. Besonders bevorzugt ist eine Temperatur zwischen 70–90°C. Die Reaktionsmischung wird bei der oben erwähnten Temperatur etwa 10 Minuten bis etwa 12 Stunden, bevorzugt etwa 15 Minuten bis etwa 6 Stunden, bevorzugter etwa 30 Minuten bis etwa 3 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wird bei der oben erwähnten Temperatur bevorzugt 45 bis 60 Minuten erwärmt.

[0018] Anschließend wird die Schutzgruppe R abgespalten. Die Spaltungsbedingungen hängen von der Wahl der Gruppe R ab. Wenn R beispielsweise Benzyl bezeichnet, wird die Spaltung über eine Hydrierung in Essigsäure in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators (zum Beispiel Pd auf Holzkohle) durchgeführt, oder es kann in wässriger HBr abgespalten werden. Falls R Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl ist, kann es zum Beispiel unter Verwendung von wässrigen alkalischen Lösungen, wie NaOH (wässr.) oder KOH (wässr.), abgespalten werden. Falls R t-Butoxycarbonyl ist, kann es zum Beispiel in wässriger HCl oder HBr abgespalten werden. Falls R 2-Propenyl bezeichnet, die besonders bevorzugte Schutzgruppe der Erfindung, wird die Abspaltung von R über saure Reaktionsbedingungen bewirkt. In einem besonders bevorzugten Verfahren gemäß der Erfindung wird die 2-Propenylgruppe durch Verwendung einer starken Mineralsäure abgespalten, bevorzugt einer Säure, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure und Schwefelsäure, bevorzugter Chlorwasserstoffsäure. Chlorwasserstoffsäure kann in gasförmiger Form oder in Form ihrer wässrigen Lösungen verwendet werden, wobei die Zugabe von wässrigen Lösungen bevorzugt ist. Besonders bevorzugt ist die Zugabe von Chlorwasserstoffsäure in Form ihrer konzentrierten Lösung (etwa 36%-ig Gewicht/Volumen). Pro Mol 2 ist mindestens 1 Mol Chlorwasserstoffsäure zuzusetzen. Bevorzugt liegt die Menge an zugesetzter konzentrierter Salzsäure

(36%-ig Gewicht/Volumen) pro Mol 2 zwischen 50–500 g, bevorzugter zwischen 80–250 g. Besonders bevorzugt werden etwa 120–160 g konzentrierte (36%-ige Gew./Vol.) Salzsäure pro verwendetes Mol 2 zugesetzt. Gegebenenfalls kann zusätzliches Wasser hinzugefügt werden. Bei einer Temperatur von etwa 70–90°C werden etwa 30–70%, bevorzugt etwa 35–60% des Lösungsmittels über Destillation entfernt. Bei einer Temperatur von etwa 60–80°C wird der pH des verbleibenden Rückstands durch Zugabe von wässrigem Natriumhydroxid (45%-ig Gew./Vol.) auf etwa 5–9, bevorzugt etwa 6–8 eingestellt. Bei einer Temperatur von etwa 40–55°C wird der pH durch Zugabe von wässrigem Natriumhydroxid (45%-ig Gew./Vol.) auf etwa 8–9 eingestellt. Anschließend wird die Mischung auf etwa 20–40°C, bevorzugt etwa 30–35°C abgekühlt und zentrifugiert. Der so erhaltene Rückstand wird mit etwa 100 bis 750 ml Wasser pro Mol eingeführtes 2, bevorzugt mit etwa 200 bis 500, besonders bevorzugt mit etwa 300 bis 400 ml Wasser pro Mol eingeführtes 2 und Isopropanol (etwa 50 bis 250 g pro Mol 2, bevorzugt etwa 100 bis 200 g pro Mol 2) und dann mit Wasser bis zur Eliminierung von Chloriden gewaschen. Gegebenenfalls kann das so erhaltene Produkt einem weiteren Reinigungsschritt unterzogen werden. Bevorzugt wird die Reinigung über die Kristallisation von 1 aus beispielsweise Aceton durchgeführt.

[0019] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Flibanerin Polymorph A, erhältlich über das oben beschriebene Verfahren.

[0020] Das folgende Synthesebeispiel dient dazu, ein Verfahren zur Herstellung des Polymorphs A von Flibanerin zu erläutern. Es ist lediglich als ein mögliches Verfahren anzusehen, das mittels Beispiel beschrieben wird, ohne dass die Erfindung auf seinen Inhalt beschränkt wird.

Beispiel:

[0021] 375 kg 1-[(3-Trifluormethyl)phenyl]-4-(2-chlorethyl)piperazin werden in einen Reaktor mit 2500 kg Wasser und 200 kg wässrigem 45%-igem Natriumhydroxid eingeführt. Unter Rühren werden 169,2 kg 1-(2-Propenyl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2H-on, 780 kg Isopropanol, 2000 kg Wasser und 220 kg wässriges 45%-iges Natriumhydroxid dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 75–85°C erwärmt, und 160 kg konzentrierte Salzsäure und 200 kg Wasser werden dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird etwa 45 Minuten bei konstanter Temperatur gerührt. Nach Abdestillation einer Mischung von Wasser und Isopropanol (etwa 3000 kg) wird der verbleibende Rückstand auf etwa 65–75°C abgekühlt, und der pH wird durch Zugabe von 125 kg wässrigem 45%-igem Natriumhydroxid auf 6,5–7,5 eingestellt. Nach Abkühlen auf eine Temperatur von 45–50°C wird der pH-Wert durch Zugabe von etwa 4 kg wässrigem 45%-igem Natriumhydroxid auf 8–9 eingestellt. Anschließend wird die Mischung auf 30–35°C abgekühlt und zentrifugiert. Der so erhaltene Rückstand wird mit 340 l Wasser und 126 l Isopropanol und dann mit Wasser bis zur Eliminierung von Chloriden gewaschen. Das nasse Produkt wird unter Vakuum bei einer Temperatur von etwa 45–55°C getrocknet, was zu 358 kg rohem Flibanerin Polymorph A führt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mit 1750 kg Aceton in einen Reaktor eingeführt, und die resultierende Mischung wird unter Rühren bis zum Rückfluss erwärmt. Die erhaltene Lösung wird filtriert, und das Filtrat wird durch Destillation konzentriert. Die Temperatur wird etwa 1 Stunde bei 0–5°C gehalten, dann wird der ausgefallene Festkörper durch Filtration isoliert und mindestens 12 Stunden bei 55°C getrocknet. Die Endausbeute beträgt 280 kg reines Flibanerin Polymorph A.

[0022] Wie vorstehend erwähnt, wurde Flibanerin Polymorph A durch DSK (Differentialscanningkalorimetrie) charakterisiert. Die für das Polymorph A bestimmte Peaktemperatur beträgt etwa 161°C. Für die Charakterisierung über DSK wurde ein Mettler TA 3000-System verwendet, das mit einem TC 10-A-Prozessor und einer DSK 20-Zelle ausgestattet war. Die Heizgeschwindigkeit betrug 10 K/min.

[0023] Das Flibanerin Polymorph A wurde zusätzlich durch Pulver-Röntgenstrahl-Beugung charakterisiert. Das Röntgenstrahl-Pulver-Beugungsmuster des Polymorphs A wurde gemäß den folgenden Bedingungen erhalten:

Ausrüstung:

Philips PW 1800/10-Diffraktometer, ausgerüstet mit einem digitalem Mikrovax 2000.

Einstellungsparameter: Röntgenstrahl

Art der Röhre: Cu (langer feiner Fokus)

Wellenlängen (λ): $K_{\alpha 1} = 1,54060 \text{ \AA}$ $K_{\alpha 2} = 1,54439 \text{ \AA}$

Intensitätsverhältnis

 $(\alpha 2/\alpha 1)$: 0,500Startwinkel [$^{\circ}2\Theta$]: 2,000Endwinkel [$^{\circ}2\Theta$]: 60,000Schrittgröße [$^{\circ}2\Theta$]: 0,020

Maximale Intensität [s]: 7310,250

Art des Scans: kontinuierlich

Minimale Peakspitzenbreite: 0,00

Maximale Peakspitzenbreite: 1,00

Peakbasisbreite: 2,00

Minimale Signifikanz: 0,75

Anzahl der Peaks: 69

Generator: Hochspannung: 50 kV

Röhrenstrom: 30 mA

[0024] Das Pulver-Röntgenstrahlbeugungsmuster, das für Polymorph A erhalten wurde, ist in [Fig. 1](#) veranschaulicht. Die zugehörigen Werte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1:

Winkel [°2 Θ]	d-Wert α 1[X]	d-Wert α 2 [X]	Peakbreite [°2 Θ]	Peakint. (Zählimp.)	Hintergr.-Int. (Zählimp.)	Rel. Int. (%)	Signif.
5,195	16,9967	17,0390	0,960	8	69	0,1	1,05
9,045	9,7689	9,7931	0,100	92	96	1,3	0,97
9,335	9,4660	9,4896	0,080	114	98	1,6	0,88
10,025	8,8160	8,8379	0,140	400	100	5,5	7,18
10,595	8,3430	8,3637	0,140	204	102	2,8	3,46
11,290	7,8309	7,8503	0,140	467	104	6,4	6,91
13,225	6,6891	6,7058	0,180	548	112	7,5	13,10
14,595	6,0642	6,0793	0,180	404	121	5,5	9,17
15,460	5,7268	5,7410	0,140	4186	125	57,3	23,20
16,655	5,3185	5,3317	0,200	515	130	7,0	12,38
17,085	5,1856	5,1985	0,100	1347	132	18,4	2,78
17,285	5,1260	5,1388	0,060	1399	135	19,1	2,26
17,420	5,0866	5,0992	0,100	1204	135	16,5	4,71
18,140	4,8863	4,8984	0,180	1043	139	14,3	13,14
18,650	4,7538	4,7656	0,120	1063	142	14,5	0,91
19,140	4,6332	4,6447	0,140	7310	144	100,0	32,77
19,820	4,4757	4,4869	0,160	3624	146	49,6	9,02

DE 602 02 958 T2 2006.04.06

20,080	4,4184	4,4294	0,140	5402	149	73,9	21,06
20,385	4,3530	4,3638	0,160	2652	149	36,3	23,25
21,215	4,1845	4,1949	0,160	369	154	5,0	5,78
21,890	4,0570	4,0670	0,200	773	156	10,6	3,09
22,630	3,9259	3,9357	0,280	4277	161	58,5	74,66
23,210	3,8291	3,8386	0,120	484	164	6,6	3,33
24,355	3,6516	3,6607	0,060	2725	169	37,3	1,16
24,610	3,6144	3,6234	0,140	3540	172	48,4	17,08
24,995	3,5596	3,5684	0,100	529	174	7,2	1,01
25,260	3,5228	3,5316	0,120	557	174	7,6	3,02
26,575	3,3514	3,3597	0,240	2421	182	33,1	42,58
27,155	3,2811	3,2893	0,140	676	185	9,2	1,32
27,310	3,2629	3,2710	0,100	767	185	10,5	2,75
27,865	3,1991	3,2071	0,120	420	188	5,7	1,08
28,210	3,1608	3,1686	0,100	1467	190	20,1	0,79
28,325	3,1482	3,1560	0,140	1789	190	24,5	4,41
28,650	3,1132	3,1210	0,180	1204	190	16,5	11,65
29,520	3,0234	3,0309	0,220	1011	196	13,8	15,74
30,250	2,9521	2,9594	0,120	159	199	2,2	1,22
31,105	2,8729	2,8800	0,360	282	204	3,9	8,14
31,905	2,8026	2,8096	0,100	339	207	4,6	0,96
32,350	2,7651	2,7720	0,120	237	210	3,2	3,01
33,300	2,6884	2,6950	0,180	1347	216	18,4	14,06
33,640	2,6620	2,6686	0,100	404	216	5,5	1,45
34,880	2,5701	2,5765	0,200	202	222	2,8	1,04
35,275	2,5422	2,5486	0,240	299	225	4,1	4,84
36,055	2,4890	2,4952	0,280	202	228	2,8	3,78
36,910	2,4333	2,4393	0,320	169	234	2,3	0,90
37,160	2,4175	2,4235	0,120	216	234	3,0	2,14
37,680	2,3853	2,3912	0,240	240	237	3,3	1,58
39,435	2,2831	2,2888	0,280	449	246	6,1	2,67
39,675	2,2698	2,2755	0,080	396	246	5,4	0,82
40,325	2,2347	2,2403	0,160	520	250	7,1	0,95

40,930	2,2031	2,2086	0,120	480	253	6,6	2,66
41,445	2,1769	2,1823	0,240	372	256	5,1	2,65
41,990	2,1499	2,1552	0,120	538	259	7,4	1,31
42,670	2,1172	2,1225	0,160	428	262	5,9	1,45
43,145	2,0950	2,1002	0,120	433	266	5,9	1,50
44,190	2,0478	2,0529	0,160	376	269	5,1	0,89
46,095	1,9675	1,9724	0,160	279	279	3,8	0,86
46,510	1,9509	1,9558	0,240	310	282	4,2	0,87
48,305	1,8826	1,8872	0,200	506	292	6,9	2,06
48,900	1,8610	1,8657	0,240	615	296	8,4	1,67
50,330	1,8115	1,8160	0,160	437	303	6,0	1,73
51,035	1,7881	1,7925	0,080	416	306	5,7	0,93
53,550	1,7099	1,7141	0,480	177	317	2,4	2,84
54,500	1,6823	1,6865	0,400	130	324	1,8	1,37
55,420	1,6565	1,6606	0,320	130	328	1,8	1,72
56,220	1,6348	1,6389	0,320	121	331	1,7	0,87
56,770	1,6203	1,6243	0,240	142	335	1,9	1,59
57,405	1,6039	1,6079	0,240	112	339	1,5	1,19
58,500	1,5764	1,5804	0,240	67	342	0,9	1,57

[0025] Im Licht der pharmazeutischen Wirksamkeit von Flibanserin betrifft die vorliegende Erfindung weiter die Verwendung von Flibanserin Polymorph A als Medikament.

[0026] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Flibanserin Polymorph A für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Verwendung von Verbindungen, die eine Affinität zum 5-HT_{1A}- und 5-HT₂-Rezeptor zeigen, einen therapeutischen Nutzen aufweisen kann.

[0027] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Flibanserin Polymorph A für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer Krankheit, die aus Depression, Schizophrenie, Parkinson, Angst, Schlafstörungen, sexuellen und mentalen Störungen und altersbedingtem Gedächtnisschwund ausgewählt ist.

[0028] Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Flibanserin Polymorph A für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen des sexuellen Verlangens.

[0029] In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung von Flibanserin Polymorph A für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus einer Störung mit hypoaktivem sexuellem Verlangen, einem Verlust an sexuellem Verlangen, einem Mangel an sexuellem Verlangen, einem verringertem sexuellem Verlangen, einem gehemmten sexuellen Verlangen, Libidoverlust, Libidostörung und Frigidität.

[0030] Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist die Verwendung von Flibanserin Polymorph A für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus einer Störung mit hypoaktivem sexuellem Verlangen, einem Verlust an sexuellem Verlangen, einem Mangel an sexuellem Verlangen, einem verringerten sexuellen Verlangen, einem gehemmten sexuellen Verlangen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung von Flibanserin Poly-

morph A für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen, die aus der Gruppe von einer Störung mit hypoaktivem sexuellem Verlangen und einem Verlust an sexuellem Verlangen ausgewählt sind.

[0031] Die oben erwähnten therapeutischen Wirkungen von Flibanserin Polymorph A können bei Männern und Frauen erzielt werden. Jedoch wird gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung die Verwendung von Flibanserin Polymorph A für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion bevorzugt.

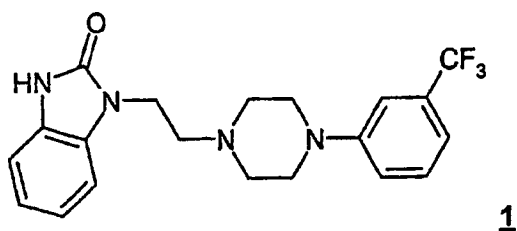
[0032] Die vorteilhaften Wirkungen von Flibanserin Polymorph A können unabhängig davon, ob die Störung lebenslang bestand oder erworben war, und unabhängig vom ätiologischen Ursprung (organischem – sowohl physischem als auch Arzneistoff-induziertem –, psychogenem, einer Kombination von organischem – sowohl physischem als auch Arzneistoff-induziertem – und psychogenem oder unbekanntem) beobachtet werden.

[0033] Als weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung werden pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt, die als aktiven Bestandteil Flibanserin Polymorph A zusätzlich zu einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern, Verdünnungsmitteln oder Hilfsstoffen umfassen. Für die pharmazeutische Verabreichung kann Flibanserin Polymorph A dem herkömmlichen pharmazeutischen Präparat in fester, flüssiger oder Sprühnebel-Form einverleibt werden. Die Zusammensetzung kann zum Beispiel in einer Form dargereicht werden, die für die orale, rektale, parenterale Verabreichung oder für die nasale Verabreichung geeignet ist; bevorzugte Formen schließen zum Beispiel Kapseln, Tabletten, beschichtete Tabletten, Ampullen, Suppositorien und Nasensprays ein.

[0034] Der aktive Bestandteil kann Hilfsstoffen und Trägern einverleibt werden, die herkömmlich in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden, wie beispielsweise Talkum, Gummi arabicum, Lactose, Gelatine, Magnesiumstearat, Maisstärke, wässrigen oder nicht-wässrigen Vehikeln, Polyvinylpyrrolidon, halbsynthetischen Glyceriden von Fettsäuren, Benzalkoniumchlorid, Natriumphosphat, EDTA, Polysorbat 80. Die Zusammensetzungen werden vorteilhaft in Dosierungseinheiten formuliert, wobei jede Dosierungseinheit so angepasst ist, dass sie eine einzige Dosis des aktiven Bestandteils liefert. Jede Dosierungseinheit kann zweckmäßig 0,01 mg bis 100 mg, bevorzugt 0,1 bis 50 mg enthalten.

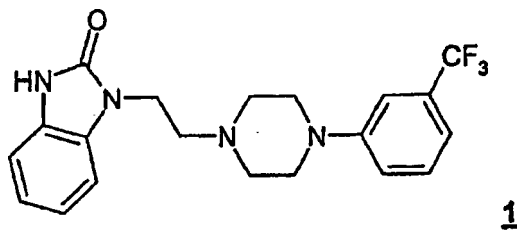
Patentansprüche

1. Kristallines Polymorph A (Form A) von Flibanserin 1

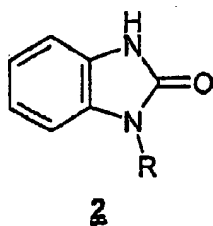


mit einem endothermen Maximum bei 161°C, das während der Thermoanalyse unter Anwendung der DSK auftritt.

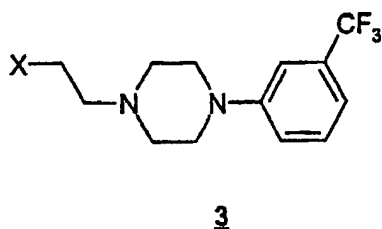
2. Flibanserin 1, umfassend die Form A nach Anspruch 1.
3. Verfahren zur technischen Herstellung von Flibanserin 1 nach Anspruch 1 oder 2,



dadurch gekennzeichnet, dass in einem ersten Reaktionsschritt ein Benzimidazolon 2



worin R eine geeignete Aminoschutzgruppe darstellt, mit einem Piperazin 3



worin X eine Abgangsgruppe, ausgewählt unter Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat und p-Toluolsulfonat ist, in einem geeigneten Lösungsmittel, ausgewählt aus Wasser, Alkoholen, Mischungen von Wasser mit Alkoholen, polaren aprotischen Lösungsmitteln und Mischungen davon mit Wasser, in Gegenwart einer geeigneten Base umgesetzt wird und dass in einem zweiten Reaktionsschritt die Aminoschutzgruppe R unter geeigneten Spaltungsbedingungen abgespalten wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion von 2 mit 3 bei einer Temperatur von mindestens 50°C durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Erhitzen etwa 10 Minuten bis etwa 12 Stunden durchgeführt wird.

6. Polymorph A von Flibanserin 1, erhältlich gemäß einem der Ansprüche 3 bis 5.

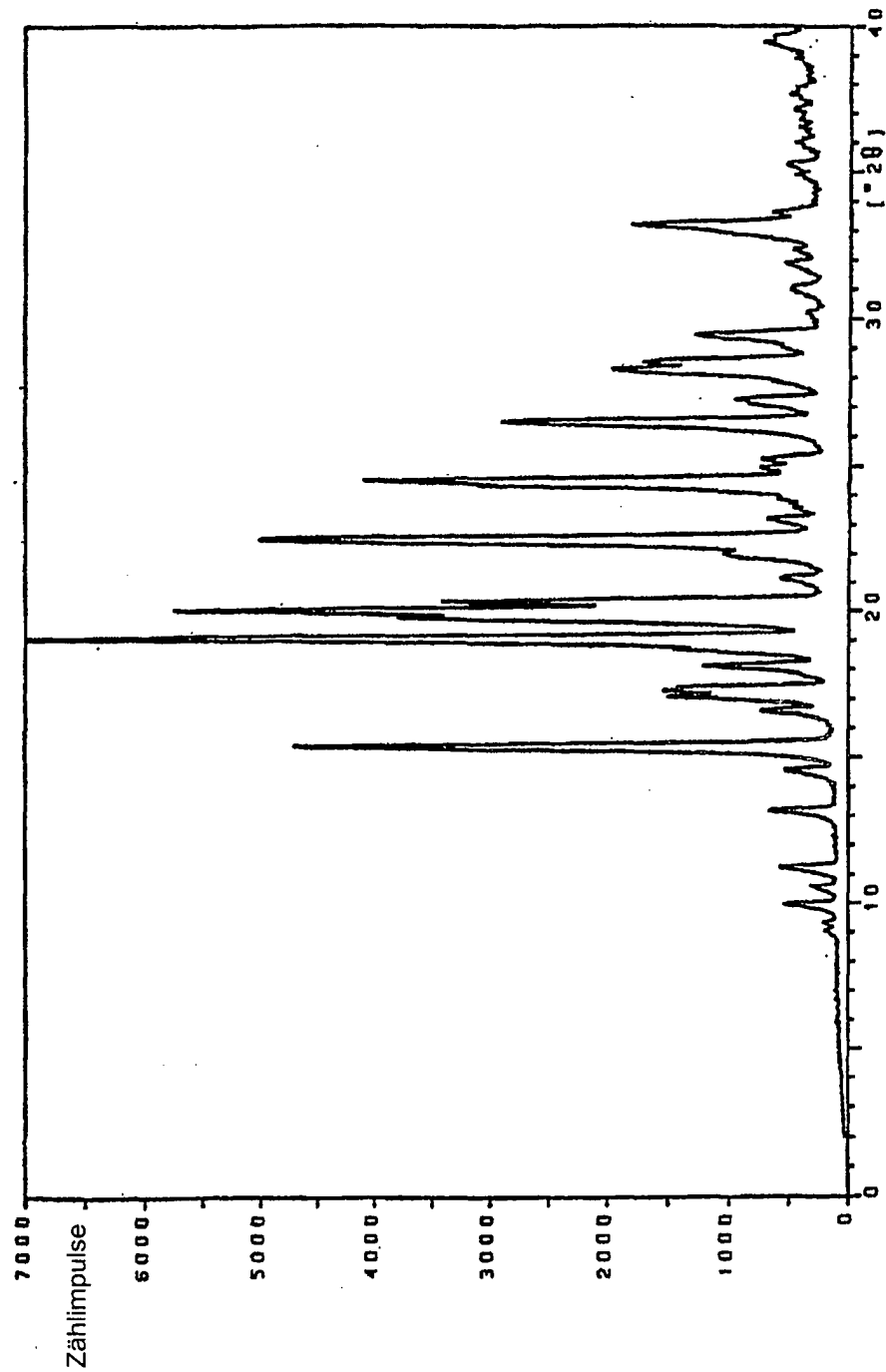
7. Polymorph A von Flibanserin 1 nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 6 zur Verwendung als Arzneimittel.

8. Verwendung des Polymorph A von Flibanserin 1 nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 6 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Krankheiten, in denen die Anwendung von therapeutisch wirksamen Mengen von Verbindungen, die eine Affinität für den 5-HT_{1A}- und 5HT₂-Rezeptor zeigen, von therapeutischem Nutzen ist.

9. Verwendung des Polymorph A von Flibanserin 1 nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 6 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer Krankheit, ausgewählt aus Depression, Schizophrenie, Parkinson, Angst, Schlafstörungen, sexuellen und mentalen Störungen und altersbedingtem Gedächtnisschwund.

10. Pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend als Wirkstoff Polymorph A von Flibanserin 1 nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 6, gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern, Verdünnungsmitteln oder Excipienten.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen



Figur 1: Röntgenstrahl-Pulver-Beugungsmuster von Polymorph A