

5

10

15

Заявка № 200802198

Заявитель Бёрингер Ингельхайм

Интернациональ ГмбХ, DE

## ПОЛИМОРФЫ

20

Настоящее изобретение относится к полиморфным кристаллическим модификациям ингибитора DPP-IV, к их получению и к их применению для приготовления лекарственного средства.

Фермент DPP IV (дипептидилпептидаза IV), известный также под названием CD26, представляет собой серинпротеазу, которая способствует отщеплению дипептидов у белков с пролиновым или аланиновым остатком на N-конце. Тем самым ингибиторы DPP IV влияют на уровень биоактивных пептидов, включая пептид GLP-1, в плазме крови. Соединения этого типа представляют интерес в качестве действующих веществ для профилактики или

лечения заболеваний или патологических состояний, которые взаимосвязаны с повышенной активностью фермента DPP IV или которые можно предупредить либо облегчить путем снижения активности фермента DPP IV, прежде всего сахарного диабета типа I либо типа II, преддиабета или сниженной толерантности к глюкозе.

30

В публикации WO 2004/018468 описаны ингибиторы DPP IV с ценными фармакологическими свойствами. В качестве примера описанных в этой публикации ингибиторов можно назвать 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин.

5 При создании настоящего изобретения было установлено, что 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин может существовать в различных полиморфных кристаллических модификациях и что описанное в WO 2004/018468 соединение при комнатной температуре представлено в виде смеси двух энантиотропных  
10 полиморфов. Температура, при которой происходит превращение обоих полиморфов друг в друга, составляет  $25 \pm 15^\circ\text{C}$  (см. фиг. 1 и 2).

Высокотемпературная форма (полиморф А), которую можно получить путем нагревания смеси до температуры свыше  $40^\circ\text{C}$ , плавится при температуре  $206 \pm 3^\circ\text{C}$ . На рентгеновской порошковой дифрактограмме этой формы (см. фиг.  
15 3) присутствуют характеристические рефлексы (дифракционные максимумы), соответствующие значениям  $d$ , равным  $11,49 \text{ \AA}$ ,  $7,60 \text{ \AA}$ ,  $7,15 \text{ \AA}$ ,  $3,86 \text{ \AA}$ ,  $3,54 \text{ \AA}$  и  $3,47 \text{ \AA}$  (см. также таблицы 1 и 2).

Безводный полиморф А можно получать способом, при осуществлении которого

20 (а) 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в абсолютном этаноле кипятят с обратным холодильником и при необходимости фильтруют,

(б) горячий раствор, соответственно горячий фильтрат охлаждают до начала кристаллизации,

25 (в) разбавляют растворителем, таким как *трет*-бутилметилловый эфир,

(г) смесь растворителей отделяют путем вакуум-фильтрации и

(д) полиморф А сушат в вакууме при  $45^\circ\text{C}$ .

Низкотемпературную форму (полиморф Б) получают путем охлаждения смеси до температуры ниже  $10^\circ\text{C}$ . На рентгеновской порошковой  
30 дифрактограмме этой формы (см. фиг. 4) присутствуют характеристические рефлексы, соответствующие значениям  $d$ , равным  $11,25 \text{ \AA}$ ,  $9,32 \text{ \AA}$ ,  $7,46 \text{ \AA}$ ,  $6,98 \text{ \AA}$  и  $3,77 \text{ \AA}$  (см. также таблицы 3 и 4).

Безводный полиморф Б можно получать способом, при осуществлении которого

(а) 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин растворяют в абсолютном этаноле, полученный раствор кипятят с обратным холодильником и при необходимости фильтруют,

5 (б) для кристаллизации горячий раствор, соответственно горячий фильтрат охлаждают до температуры 10°C,

(в) разбавляют растворителем, таким как *трет*-бутилметилловый эфир,

(г) смесь растворителей отделяют путем вакуум-фильтрации и

(д) полиморф Б сушат в вакууме при температуре ниже 10°C.

10 Помимо этого существует еще один полиморф (полиморф В), на рентгеновской порошковой дифрактограмме которого (см. фиг. 5) присутствуют характеристические рефлексы, соответствующие значениям  $d$ , равным 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å и 3,74 Å (см. также таблицу 5).

Полиморф В получают способом, при осуществлении которого

15 (а) 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин растворяют в метаноле, полученный раствор кипятят с обратным холодильником и при необходимости фильтруют в присутствии активированного угля,

(б) метанольный раствор охлаждают до температуры в пределах от 40 до 60°C,

20 (в) смешивают с растворителем, таким как *трет*-бутилметилловый эфир или диизопропиловый эфир,

(г) полученную суспензию сначала медленно охлаждают до температуры в пределах от 15 до 25°C, а затем до температуры в пределах от 0 до 5°C,

25 (д) образовавшиеся кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией и затем вновь промывают *трет*-бутилметилловым эфиром или диизопропиловым эфиром и

(е) полученные таким путем кристаллы сушат в вакуумном сушильном шкафу при температуре 70°C.

Следующий полиморф (полиморф Г) плавится при температуре  $150 \pm 3^\circ\text{C}$ . Этот полиморф получают путем нагревания полиморфа В до температуры в пределах от 30 до 100°C, соответственно путем сушки при этой температуре.

30 Помимо указанных выше существует также полиморф Д, который плавится при температуре  $175 \pm 3^\circ\text{C}$ . Подобный безводный полиморф Д образуется при расплавлении полиморфа Г. При дальнейшем нагревании из расплава кристаллизуется полиморф Д.

Получаемые описанным выше путем полиморфы можно так же, как и описанную в WO 2004/018468 смесь обоих полиморфов А и Б, использовать для приготовления лекарственного средства, пригодного для лечения пациентов с сахарным диабетом типа I и типа II, преддиабетом или сниженной толерантностью к глюкозе, с ревматоидным артритом, ожирением или вызванным кальцитонином остеопорозом, а также пациентов после пересадки им аллотрансплантата. Подобные лекарственные средства наряду с одним или несколькими инертными носителями содержат один из полиморфов А, Б и В в количестве по меньшей мере 0,1-0,5%, предпочтительно по меньшей мере 0,5-1,5%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1-3%.

Ниже изобретение более подробно рассмотрено на примерах.

Пример 1: Кристаллизация полиморфа А

1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в виде сырого вещества в 5-кратном количестве абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником и горячий раствор фильтруют через активированный уголь с получением прозрачного фильтрата. После охлаждения фильтрата до 20°C и начала кристаллизации его разбавляют *трет*-бутилметиловым эфиром до удвоенного объема. После этого суспензию охлаждают до 2°C, перемешивают в течение 2 ч, твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и сушат в вакуумном сушильном шкафу при 45°C.

Полиморф А плавится при температуре 206±3°C. На его диаграмме, полученной при анализе дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК), наблюдается дополнительный слабый эндотермический сигнал при температуре примерно 25°C. Речь при этом идет о полностью обратимом твердофазовом превращении обоих энантиотропных кристаллических модификаций А и Б друг в друга. При температуре выше температуры этого фазового превращения термодинамически стабильной модификацией является форма А, а при температуре ниже этого фазового превращения термодинамически стабильной модификацией является форма Б.

На фиг. 2 показана циклическая ДСК-диаграмма, полученная при в общей сложности трех циклах нагрева-охлаждения образца в интервале температур от -40 до 120°C с переходом через температуру фазового превращения. При нагревании фазовое превращение наблюдается при этом в виде эндотермического сигнала, а при охлаждении – соответственно в виде

экзотермического сигнала. В первом цикле нагревания фазовое превращение может также наблюдаться в виде двойного эндотермического сигнала, соответственно в виде очень широкого сигнала, тогда как во всех остальных циклах сигнал выглядит как очень четкий эндотермический минимум, соответственно экзотермический максимум в зависимости от того, нагревают образец или охлаждают.

Таблица 1: Дифракционные максимумы с указанием их интенсивности (нормированной) и соответствующих им кристаллографических индексов, полученные при рентгеноструктурном анализе безводного полиморфа А при угле  $2\theta$  вплоть до  $30^\circ$

$2\theta$ [ $^\circ$ ]	Интенсивность $I/I_0$ [%]	$d_{hkl}$ [ $\text{\AA}$ ]	Кристаллографические индексы			$d_{\text{эксп}} - d_{\text{расч}}$ [ $\text{\AA}$ ]
			h	k	l	
5,56	1	15,89	1	0	0	-0,008
7,18	32	12,31	0	1	1	0,005
7,62	100	11,59	1	1	0	0,007
8,49	20	10,41	-1	1	1	0,002
9,91	24	8,92	0	0	2	0,003
10,41	18	8,49	0	2	0	0,024
11,18	24	7,91	2	0	0	0,038
11,63	41	7,60	-1	1	2	0,003
12,37	59	7,15	-1	2	1	-0,003
13,19	6	6,71	1	2	1	-0,014
13,45	3	6,58	-2	0	2	0,007
14,05	6	6,30	2	1	1	0,011
14,38	6	6,16	0	2	2	0,003
14,71	10	6,02	-1	2	2	-0,008
15,26	13	5,80	2	2	0	0,001
15,76	10	5,62	-1	1	3	0,008
16,09	1	5,51	1	2	2	-0,010
16,32	1	5,43	2	0	2	0,035
16,69	4	5,31	2	2	1	-0,007
17,03	3	5,20	-1	3	1	0,026
17,63	6	5,03	1	3	1	0,006
18,17	5	4,88	-1	2	3	-0,004
18,78	7	4,72	-1	3	2	-0,014
19,30	1	4,60	-2	3	1	-0,019
19,61	2	4,52	-3	2	1	0,036
19,86	20	4,47	-2	2	3	0,040
20,29	10	4,37	2	0	3	0,019
20,57	4	4,31	0	1	4	0,006
21,12	1	4,20	3	0	2	0,048
21,57	12	4,12	-2	1	4	0,028

2θ [°]	Интенсивность I/I <sub>0</sub> [%]	d <sub>hkl</sub> [Å]	Кристаллографические индексы			d <sub>эксп</sub> - d <sub>расч</sub> [Å]
			h	k	l	
22,46	10	3,96	1	4	1	0,035
23,03	35	3,86	4	1	0	0,022
23,39	21	3,80	-1	4	2	0,019
24,08	2	3,69	-3	1	4	-0,006
24,51	1	3,63	-4	0	3	0,036
24,91	10	3,57	-2	4	2	0,003
25,14	39	3,54	3	1	3	0,043
25,69	36	3,47	-3	3	3	0,041
26,68	3	3,34	0	5	1	0,035
26,90	2	3,31	3	4	0	0,027
27,10	2	3,29	0	2	5	0,030
27,42	3	3,25	4	3	0	0,006
28,19	2	3,16	-1	5	2	-0,035
28,54	2	3,12	3	0	4	0,047
28,94	11	3,08	0	4	4	-0,036
29,18	5	3,06	-4	3	3	0,017
29,50	4	3,03	-1	0	6	0,041
30,18	7	2,96	-1	5	3	-0,042

Таблица 2: Параметры кристаллической решетки безводной формы А

Сингония	моноклинная
Пространственная группа	P
a	16,16(2) Å
b	17,02(1) Å
c	18,18(2) Å
β	100,95(6)°
Объем элементарной ячейки	4907(11) Å <sup>3</sup>

Пример 2: Кристаллизация полиморфа Б

5 Полиморф Б получают путем охлаждения формы А из примера 1 до температуры ниже 10°C.

Таблица 3: Дифракционные максимумы с указанием их интенсивности (нормированной) и соответствующих им кристаллографических индексов, полученные при рентгеноструктурном анализе безводной формы Б при угле 2θ вплоть до 30°

2θ [°]	Интенсивность I/I <sub>0</sub> [%]	d <sub>hkl</sub> [Å]	Кристаллографические индексы			d <sub>эксп</sub> - d <sub>расч</sub> [Å]
			h	k	l	
5,82	3	15,17	1	0	0	-0,007
7,04	33	12,55	0	1	1	0,001

2θ [°]	Интенсивность I/I <sub>0</sub> [%]	d <sub>hkl</sub> [Å]	Кристаллографические индексы			d <sub>эксп</sub> - d <sub>расч</sub> [Å]
			h	k	l	
7,82	100	11,3	1	1	0	-0,004
8,84	11	10	-1	1	1	0,001
9,44	40	9,36	1	1	1	0,011
10,62	14	8,32	-1	0	2	0,013
10,79	24	8,19	0	1	2	-0,005
11,82	39	7,48	-1	1	2	-0,003
12,64	53	7	-1	2	1	-0,009
13,07	11	6,77	1	2	1	-0,006
13,24	6	6,68	-2	1	1	0,004
14,04	16	6,3	2	1	1	0,003
15,23	17	5,81	-2	1	2	0,003
15,70	22	5,64	2	2	0	0,016
16,38	2	5,41	0	3	1	-0,010
16,73	6	5,3	2	2	1	0,008
17,67	8	5,02	0	2	3	0,014
18,16	3	4,88	-1	2	3	0,005
18,33	9	4,84	3	1	0	0,016
18,48	10	4,8	-3	1	1	-0,003
18,97	15	4,68	0	0	4	-0,001
19,56	6	4,54	1	3	2	0,013
20,00	17	4,44	2	1	3	0,000
20,42	9	4,35	1	0	4	0,009
20,76	4	4,27	3	0	2	-0,014
20,97	4	4,23	0	4	0	0,010
21,07	5	4,21	1	1	4	-0,009
21,22	12	4,18	0	3	3	0,001
21,40	7	4,15	3	2	1	0,004
21,66	4	4,1	-1	3	3	0,018
21,98	7	4,04	2	2	3	-0,003
22,16	10	4,01	-3	1	3	0,008
22,97	3	3,87	1	2	4	-0,006
23,58	43	3,77	-2	3	3	-0,003
23,78	15	3,74	-2	2	4	-0,004
24,05	6	3,7	4	1	0	-0,002
24,29	8	3,66	-2	4	1	-0,008
24,46	5	3,64	3	3	1	0,018
24,71	7	3,6	0	3	4	0,001
24,96	23	3,56	2	3	3	-0,001
25,45	12	3,5	-2	4	2	-0,010
25,75	35	3,46	4	2	0	0,011
25,99	4	3,43	3	2	3	0,014
26,15	6	3,41	3	3	2	0,010
26,57	12	3,35	-2	3	4	-0,001
26,82	4	3,32	-3	2	4	0,011
27,20	6	3,28	1	2	5	-0,010

2θ [°]	Интенсивность I/I <sub>0</sub> [%]	d <sub>hkl</sub> [Å]	Кристаллографические индексы			d <sub>эксп</sub> - d <sub>расч</sub> [Å]
			h	k	l	
27,43	4	3,25	-2	4	3	-0,003
27,60	3	3,23	-2	2	5	-0,005
28,19	4	3,16	3	4	1	0,010
28,40	15	3,14	0	4	4	-0,013
28,64	12	3,11	0	0	6	0,016
29,18	6	3,06	-4	3	2	0,004
29,42	2	3,03	1	4	4	0,002
29,99	10	2,98	0	5	3	-0,008
30,77	3	2,9	-4	3	3	0,018

Таблица 4: Параметры кристаллической решетки безводной формы Б

Сингония	моноклиная
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> /c (№ 14)
a	15,23(1) Å
b	16,94(1) Å
c	18,79(1) Å
β	95,6(2)°
Объем элементарной ячейки	4823(3) Å <sup>3</sup>

Пример 3: Кристаллизация полиморфа В

- 5 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в виде сырого вещества (26 кг) в 157 л метанола кипятят с обратным холодильником, смешивают с 1,3 кг активированного угля, перемешивают в течение 30 мин, фильтруют и затем промывают 26 л метанола. От фильтрата отгоняют 122 л метанола и остаток затем охлаждают до 45-55°C.
- 10 После этого к остатку в течение 30 мин добавляют 52 л *трет*-бутилметилового эфира. Затем перемешивают еще в течение 60 мин при 45-55°C. В течение этого времени происходит кристаллизация. Далее к суспензии в течение 30 мин добавляют еще 78 л *трет*-бутилметилового эфира и затем перемешивают еще в течение 60 мин при 45-55°C. ... разбавляют до четырехкратного объема<sup>1)</sup>. Затем
- 15 суспензию медленно охлаждают до 15-25°C и оставляют перемешиваться на ночь при этой температуре. После охлаждения суспензии до 0-5°C кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, затем промывают их 2 порциями *трет*-бутилметилового эфира и сушат в вакуумном сушильном шкафу при 70°C.

<sup>1)</sup>Прим.перев. – Так в оригинале.



Таблица 5: Дифракционные максимумы с указанием их интенсивности (нормированной), полученные при рентгеноструктурном анализе безводной формы В при угле  $2\theta$  вплоть до  $30^\circ$

$2\theta$ [°]	$d_{hkl}$ [Å]	Интенсивность $I/I_0$ [%]
3,38	26,16	4
6,85	12,90	100
7,18	12,31	11
7,52	11,74	14
7,96	11,10	36
9,80	9,02	3
11,11	7,96	2
11,58	7,64	3
12,30	7,19	5
13,30	6,65	16
13,75	6,44	26
14,38	6,16	17
14,74	6,01	11
14,95	5,92	10
15,63	5,66	6
16,28	5,44	5
17,81	4,98	10
18,33	4,83	6
18,75	4,73	15
20,51	4,33	8
20,77	4,27	8
21,47	4,14	3
21,96	4,05	4
22,59	3,93	26
23,76	3,74	29
24,68	3,60	6
25,01	3,56	7
25,57	3,48	4
25,96	3,43	4
26,93	3,31	18
27,22	3,27	13
27,92	3,19	10

5 Пример 4: Кристаллизация полиморфа Г

Полиморф Г получают нагреванием полиморфа В из примера 3 до температуры в пределах от  $30$  до  $100^\circ\text{C}$ , соответственно сушкой при этой температуре.

Пример 5: Кристаллизация полиморфа Д

Безводный полиморф Д образуется при расплавлении полиморфа Г. При дальнейшем нагревании из расплава кристаллизуется полиморф Д.

5 На ДСК-диаграмме формы В наблюдается целый ряд сигналов. Наиболее сильный сигнал приходится на температуру примерно 206°C, которая соответствует температуре плавления безводной формы А, образующейся в ходе ДСК-эксперимента. Перед сигналом, соответствующим температуре плавления, наблюдается целый ряд других эндотермических и экзотермических сигналов. Так, например, очень широкий и слабый эндотермический сигнал наблюдается в 10 интервале температур от 30 до 100°C, который коррелирует с основным уменьшением массы образца при его термогравиметрическом (ТГ) анализе. При совместном исследовании образца термогравиметрией и ИК-спектроскопией можно получить информацию о том, что в этом интервале температур из образца удаляется только вода.

15 На рентгеновской порошковой дифрактограмме, полученной для термостатированного при 100°C образца, присутствуют рефлексы, отличные от таковых, полученных для исходного материала, откуда можно сделать вывод о том, что форма В представляет собой гидратную фазу со стехиометрией где-то в области гемигидрата или моногидрата. Указанный термостатированный образец 20 представляет собой другую безводную модификацию Г, которая, однако, стабильна только в безводных условиях. Форма Г плавится при температуре примерно 150°C. Из ее расплава кристаллизуется еще одна безводная кристаллическая модификация Д, которая при дальнейшем нагревании плавится при температуре примерно 175°C. Из расплава формы Д в конечном итоге 25 кристаллизуется форма А. Форма Д также представляет собой метастабильную кристаллическую модификацию, которая образуется только при высоких температурах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Безводный полиморф А 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-  
бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, отличающийся тем, что  
5 он плавится при температуре  $206 \pm 3^\circ\text{C}$ .

2. Полиморф А по п. 1, отличающийся тем, что на его рентгеновской  
порошковой дифрактограмме помимо прочих присутствуют характеристические  
рефлексы, соответствующие значениям  $d$ , равным  $11,49 \text{ \AA}$ ,  $7,60 \text{ \AA}$ ,  $7,15 \text{ \AA}$ ,  $3,86 \text{ \AA}$ ,  
10  $3,54 \text{ \AA}$  и  $3,47 \text{ \AA}$ .

3. Безводный полиморф Б 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-  
бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, отличающийся тем, что  
он при температуре в пределах от  $10$  до  $40^\circ\text{C}$  обратимо превращается в  
15 полиморф А по п. 1.

4. Полиморф Б по п. 3, отличающийся тем, что на его рентгеновской  
порошковой дифрактограмме помимо прочих присутствуют характеристические  
рефлексы, соответствующие значениям  $d$ , равным  $11,25 \text{ \AA}$ ,  $9,32 \text{ \AA}$ ,  $7,46 \text{ \AA}$ ,  $6,98 \text{ \AA}$   
20 и  $3,77 \text{ \AA}$ .

5. Полиморф В 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-  
ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, отличающийся тем, что он при  
температуре в пределах от  $30$  до  $100^\circ\text{C}$  теряет воду и на ДСК-диаграмме  
25 проявляет дополнительные термические эффекты при температурах примерно  
 $150^\circ\text{C}$  и  $175^\circ\text{C}$ .

6. Полиморф В по п. 5, отличающийся тем, что на его рентгеновской  
порошковой дифрактограмме помимо прочих присутствуют характеристические  
30 рефлексы, соответствующие значениям  $d$ , равным  $12,90 \text{ \AA}$ ,  $11,10 \text{ \AA}$ ,  $6,44 \text{ \AA}$ ,  
 $3,93 \text{ \AA}$  и  $3,74 \text{ \AA}$ .

7. Безводный полиморф Г 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, отличающийся тем, что он плавится при температуре  $150 \pm 3^\circ\text{C}$ .

5 8. Безводный полиморф Д 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, отличающийся тем, что он плавится при температуре  $175 \pm 3^\circ\text{C}$ .

9. Способ получения полиморфа В по п. 5, отличающийся тем, что

10 (а) 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в метаноле кипятят с обратным холодильником,

(б) метанольный раствор охлаждают до температуры в пределах от  $40$  до  $60^\circ\text{C}$ ,

(в) смешивают с растворителем, таким как *трет*-бутилметиловый эфир,

15 (г) полученную суспензию охлаждают сначала до температуры в пределах от  $15$  до  $25^\circ\text{C}$ , а затем до температуры в пределах от  $0$  до  $5^\circ\text{C}$ ,

(д) кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией и

(е) сушат в вакууме при температуре  $70^\circ\text{C}$ .

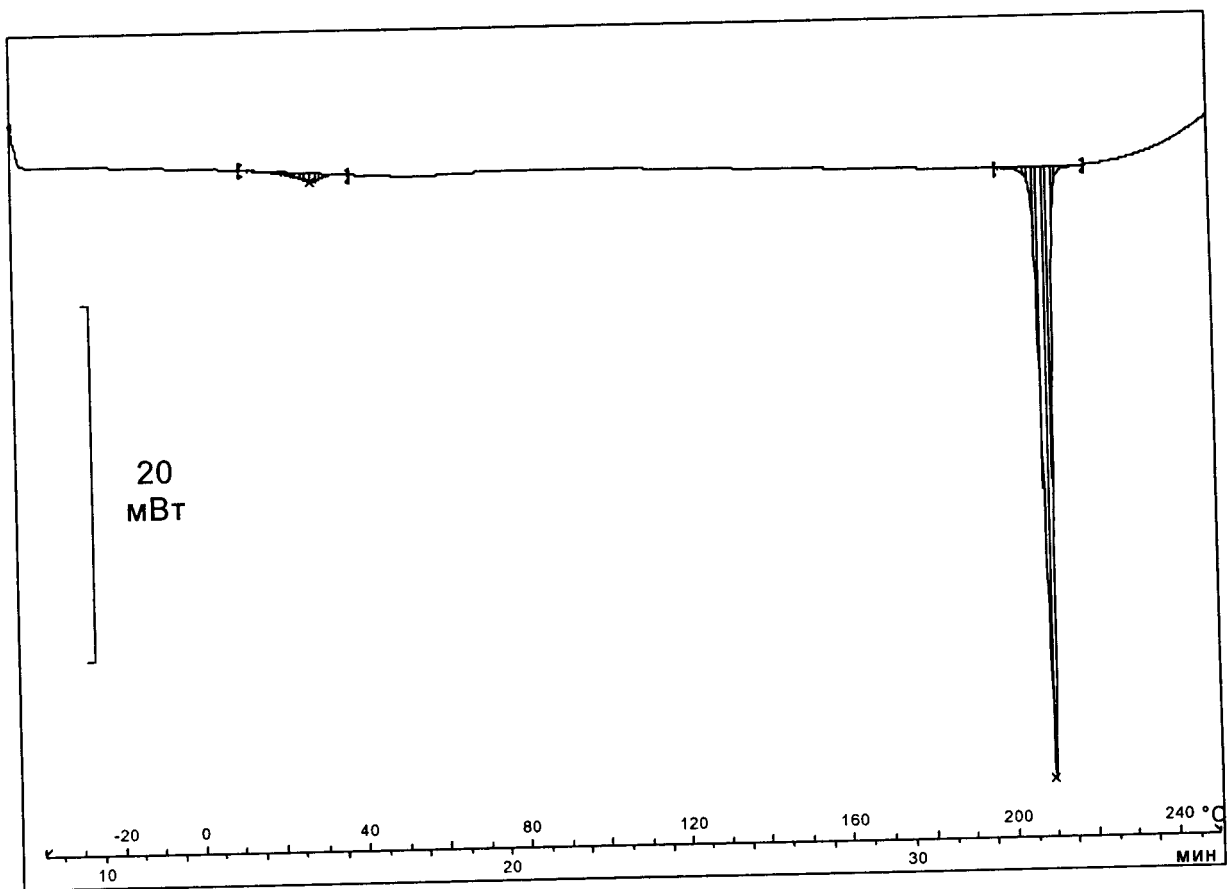
20 10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что по завершении стадии (а) горячий раствор фильтруют.

11. Применение полиморфа А, Б или В 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина для  
25 приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения пациентов с сахарным диабетом типа I и типа II, преддиабетом или сниженной толерантностью к глюкозе, с ревматоидным артритом, ожирением или вызванным кальцитонином остеопорозом, а также пациентов после пересадки им аллотрансплантата.

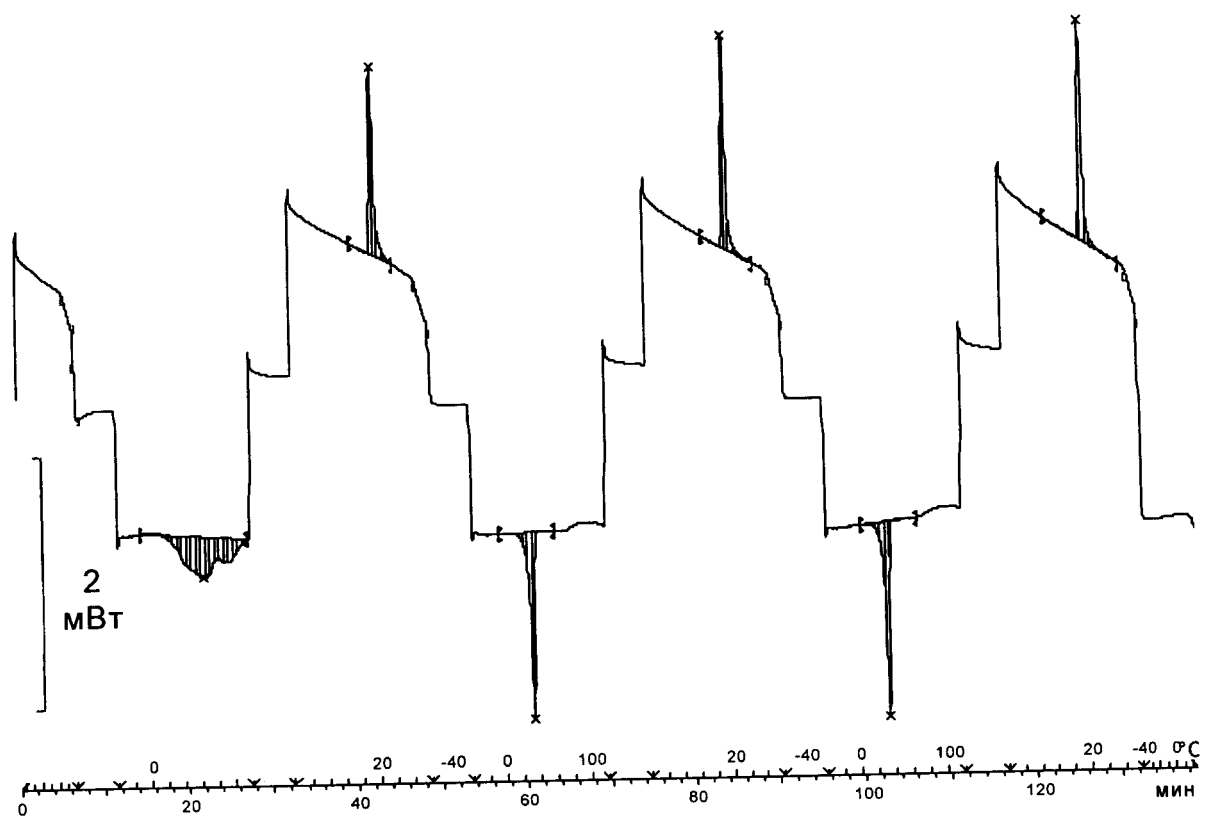
30 12. Лекарственное средство, содержащее 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин наряду с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями,

отличающееся тем, что оно содержит один из полиморфов А, Б и В в количестве по меньшей мере 0,1-0,5%.

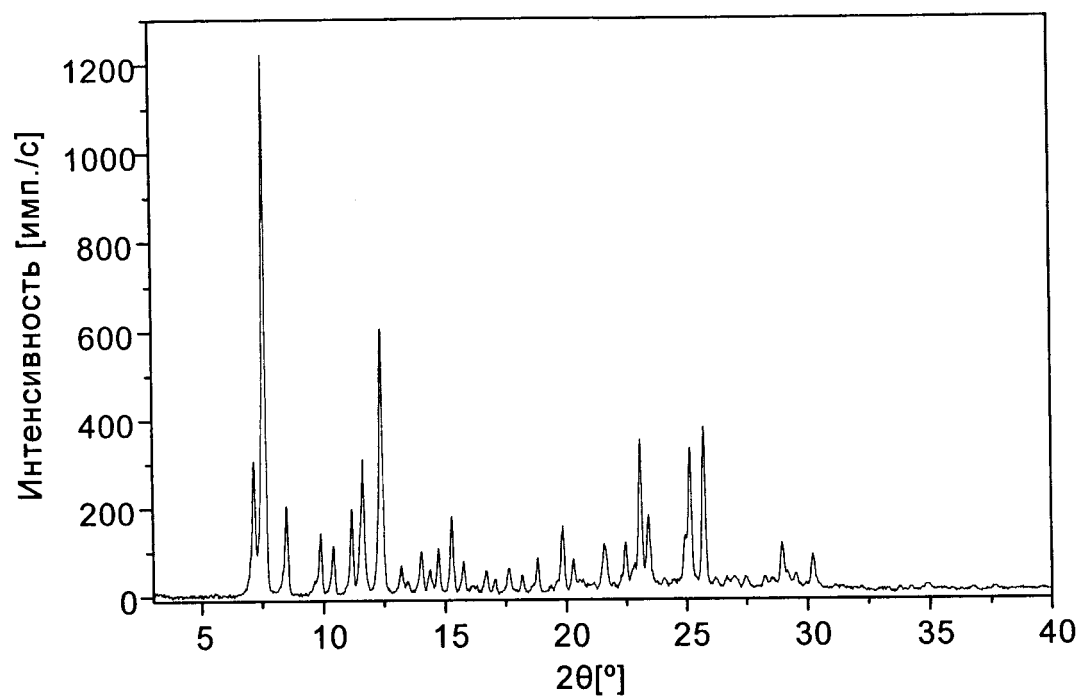
ФИГ. 1: Термоанализ безводной формы А/Б



ФИГ. 2: Циклическая ДСК-диаграмма энантиотропного фазового превращения

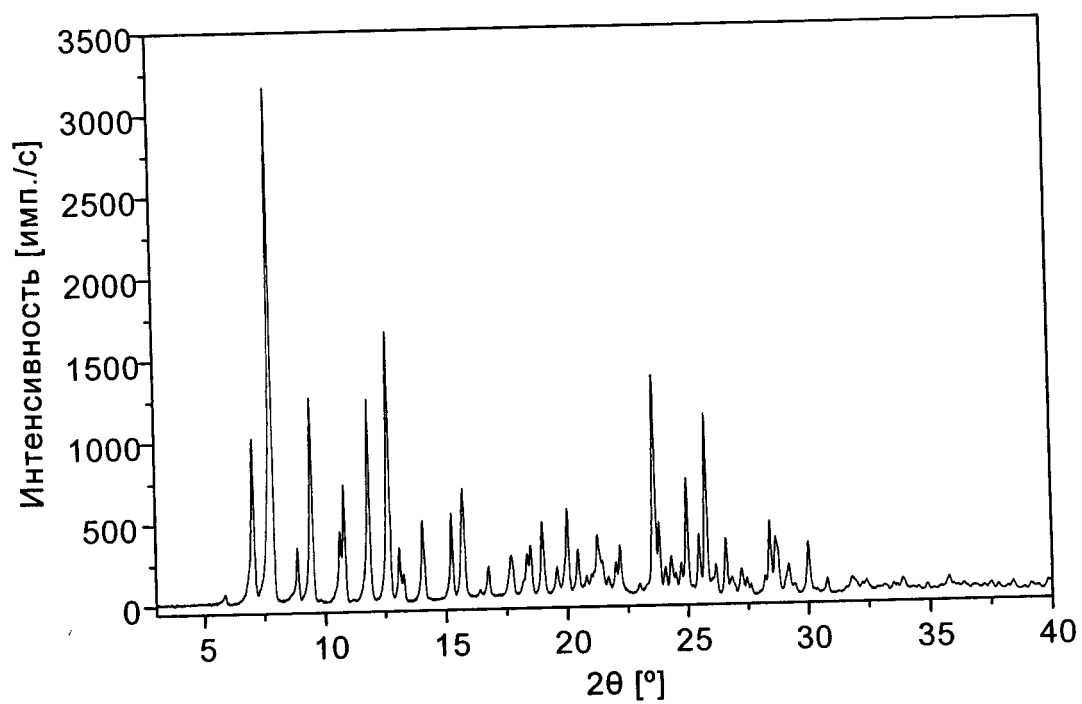


ФИГ. 3: Рентгеновская порошковая дифрактограмма безводной формы А

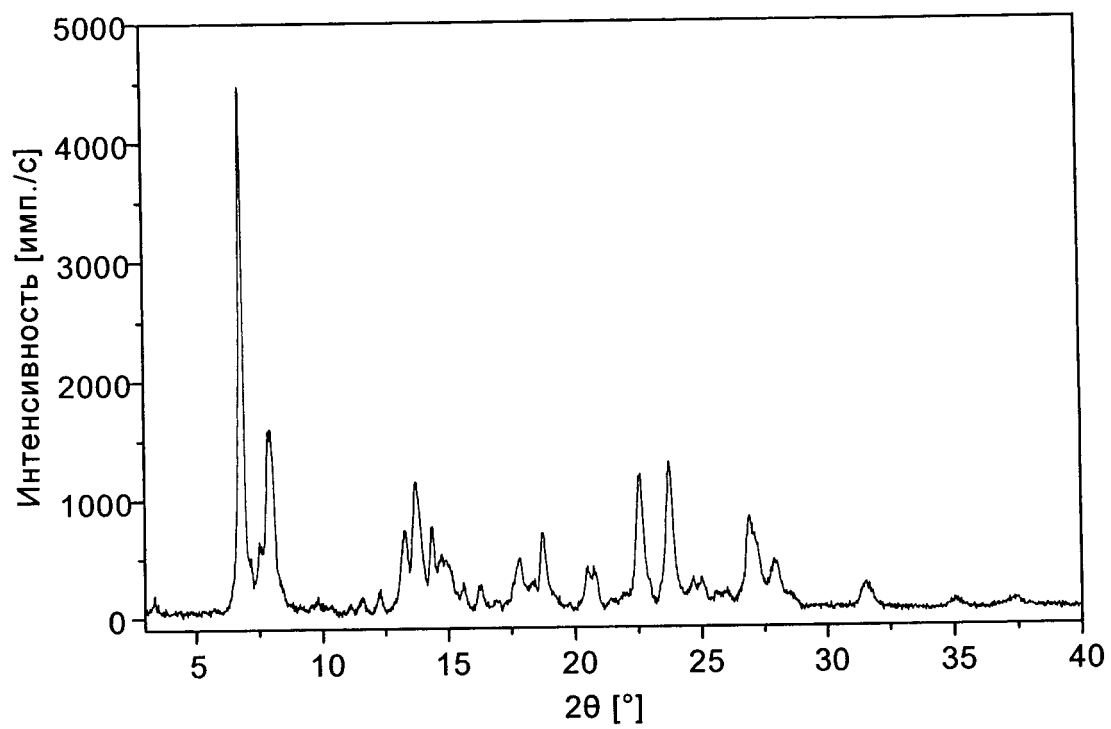




ФИГ. 4: Рентгеновская порошковая дифрактограмма безводной формы Б



ФИГ. 5: Рентгеновская порошковая дифрактограмма безводной формы В



ФИГ. 6: Термоанализ формы В

