

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **015687**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2011.10.31**

(21) Номер заявки  
**200802198**

(22) Дата подачи заявки  
**2007.04.30**

(51) Int. Cl. **C07D 473/04** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

---

(54) **ПОЛИМОРФЫ**

---

(31) **06009202.0**

(32) **2006.05.04**

(33) **EP**

(43) **2009.06.30**

(86) **PCT/EP2007/054201**

(87) **WO 2007/128721 2007.11.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Зигер Петер, Кеммер Дирк, Кольбауэр  
Петер, Никола Томас, Ренц Мартин  
(DE)**

(74) Представитель:  
**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,  
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,  
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов  
Ю.В. (RU)**

(56) **WO-A-2004018468**

**BRITAIN ET AL.: "Polymorphism in  
Pharmaceutical Solids passage" POLYMORPHISM  
IN PHARMACEUTICAL SOLIDS, 1999, pages  
235-238, XP002278123 page 236, line 17 - line 21**

**CAIRA M R: "CRYSTALLINE  
POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS"  
TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER,  
BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208,  
XP001156954 ISSN: 0340-1022 page 164 - page 165**

(57) В патенте описаны полиморфные кристаллические модификации 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, их получение и их применение для приготовления лекарственного средства.

**B1**

**015687**

**015687**

**B1**

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.

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-метилхинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин.

При создании настоящего изобретения было установлено, что 1-[(4-метилхинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-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 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 выше  $40^\circ\text{C}$ , плавится при температуре  $206 \pm 3^\circ\text{C}$ . На рентгеновской порошковой дифрактограмме этой формы (см. фиг. 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 табл. 1 и 2).

Безводный полиморф А можно получать способом, при осуществлении которого

- (а) 1-[(4-метилхинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-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;
- (в) разбавляют растворителем, таким как трет-бутилметилэфир;
- (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 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 табл. 3 и 4).

Безводный полиморф Б можно получать способом, при осуществлении которого:

- (а) 1-[(4-метилхинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин растворяют в абсолютном этаноле, полученный раствор кипятят с обратным холодильником и при необходимости фильтруют;
- (б) для кристаллизации горячий раствор, соответственно горячий фильтрат охлаждают до температуры  $10^\circ\text{C}$ ;
- (в) разбавляют растворителем, таким как трет-бутил метилэфир;
- (г) смесь растворителей отделяют путем вакуум-фильтрации и
- (д) полиморф Б сушат в вакууме при температуре ниже  $10^\circ\text{C}$ .

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-Метилхинолин-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  $20^\circ\text{C}$  и начала кристаллизации его разбавляют трет-бутилметилэфиром до удвоенного объема. После этого суспензию охлаждают до  $2^\circ\text{C}$ , перемешивают в течение 2 ч, твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и сушат в вакуумном сушильном шкафу при  $45^\circ\text{C}$ .

Полиморф А плавится при температуре  $206 \pm 3^\circ\text{C}$ . На его диаграмме, полученной при анализе дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК), наблюдается дополнительный слабый эндотерми-

ческий сигнал при температуре примерно 25°C. Речь при этом идет о полностью обратимом твердо-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°

$2\theta$ [°]	Интенсивность $I/I_0$ [%]	$d_{hkl}$ [Å]	Кристаллографические индексы			$d_{\text{эксп}} - d_{\text{расч}}$ [Å]
			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
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 3. Дифракционные максимумы с указанием их интенсивности (нормированной) и соответствующих им кристаллографических индексов, полученные при рентгеноструктурном анализе безводной формы Б при угле  $2\theta$  вплоть до  $30^\circ$

$2\theta$ [°]	Интенсивность $I/I_0$ [%]	$d_{hkl}$ [Å]	Кристаллографические индексы			$d_{\text{эксп}} - d_{\text{расч}}$ [Å]
			h	k	l	
5,82	3	15,17	1	0	0	-0,007
7,04	33	12,55	0	1	1	0,001
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
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	моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$ (№ 14)
a	15,23(1) Å
b	16,94(1) Å
c	18,79(1) Å
$\beta$	95,6(2)°
Объем элементарной ячейки	4823(3) Å <sup>3</sup>

## 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, характеризующийся тем, что он плавится при температуре  $206 \pm 3^\circ\text{C}$  и на его рентгеновской порошковой дифрактограмме присутствуют характеристические рефлексы, соответствующие значениям  $d$ , равным  $11,59 \text{ \AA}$ ,  $7,60 \text{ \AA}$ ,  $7,15 \text{ \AA}$ ,  $3,86 \text{ \AA}$ ,  $3,54 \text{ \AA}$  и  $3,47 \text{ \AA}$ .

2. Безводный полиморф Б 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, характеризующийся тем, что при температуре в пределах от  $10$  до  $40^\circ\text{C}$  он обратимо превращается в полиморф А по п.1 и на его рентгеновской порошковой дифрактограмме присутствуют характеристические рефлексы, соответствующие значениям  $d$ , равным  $11,25 \text{ \AA}$ ,  $9,32 \text{ \AA}$ ,  $7,46 \text{ \AA}$ ,  $6,98 \text{ \AA}$  и  $3,77 \text{ \AA}$ .

3. 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, характеризующееся тем, что оно содержит по меньшей мере  $0,1-0,5\%$  одного из полиморфов А или Б по пп.1-2.

4. Полиморф А по п.1, дополнительно характеризующийся тем, что его рентгеновская порошковая дифрактограмма, по существу, свободна от характеристических рефлексов полиморфа Б.

5. Полиморф Б по п.2, дополнительно характеризующийся тем, что его рентгеновская порошковая дифрактограмма, по существу, свободна от характеристических рефлексов полиморфа А.

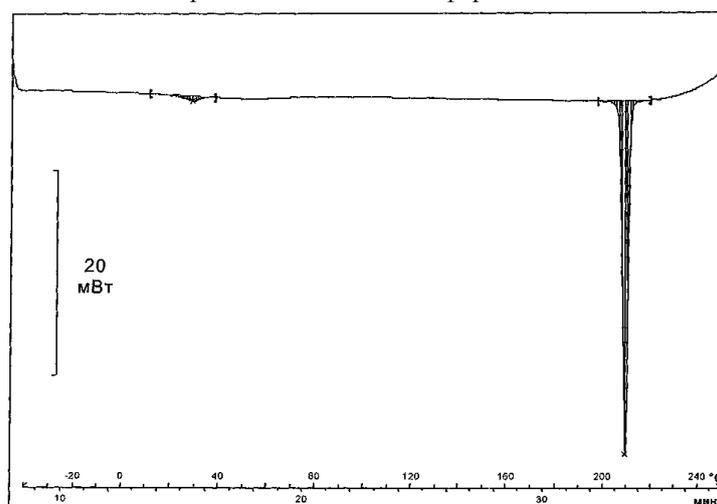
6. Полиморф А 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, характеризующийся следующими параметрами кристаллической решетки:

Сингония	моноклиная
Пространственная группа	P
a	$16,16(2) \text{ \AA}$
b	$17,02(1) \text{ \AA}$
c	$18,18(2) \text{ \AA}$
$\beta$	$100,95(6)^\circ$
Объем элементарной ячейки	$4907(11) \text{ \AA}^3$

7. Полиморф Б 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, характеризующийся следующими параметрами кристаллической решетки:

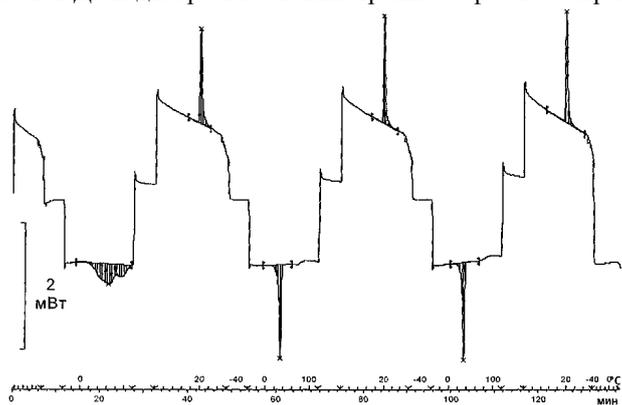
Сингония	моноклиная
Пространственная группа	$P2_1/c$ (№ 14)
a	$15,23(1) \text{ \AA}$
b	$16,94(1) \text{ \AA}$
c	$18,79(1) \text{ \AA}$
$\beta$	$95,6(2)^\circ$
Объем элементарной ячейки	$4823(3) \text{ \AA}^3$

Термоанализ безводной формы А/Б



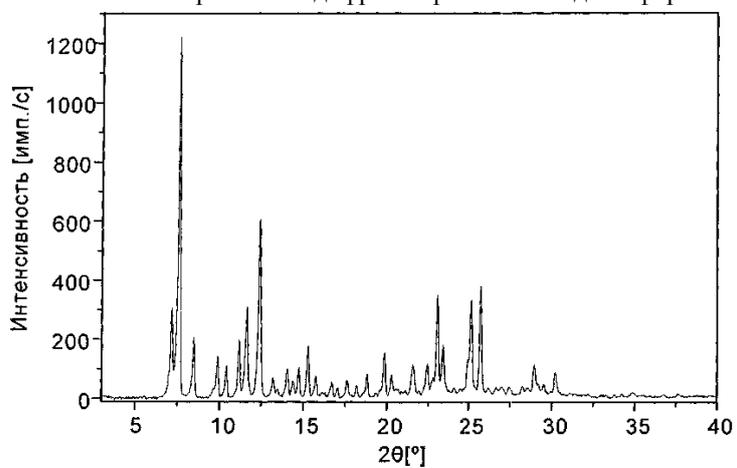
Фиг. 1

Циклическая ДСК-диаграмма энантиотропного фазового превращения



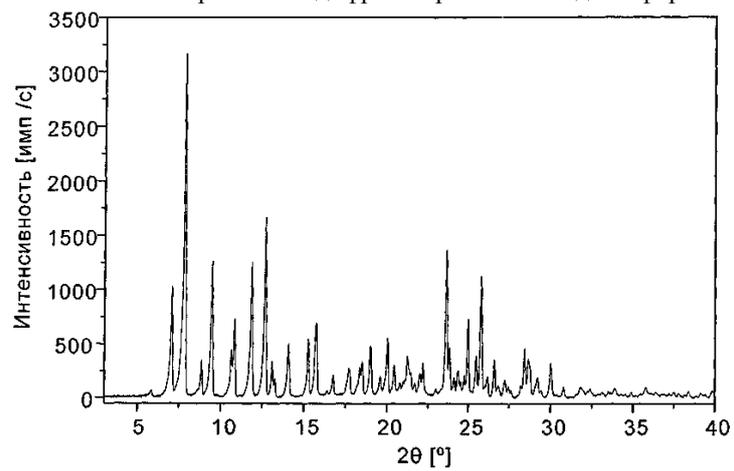
Фиг. 2

Рентгеновская порошковая дифрактограмма безводной формы А



Фиг. 3

Рентгеновская порошковая дифрактограмма безводной формы Б



Фиг. 4

