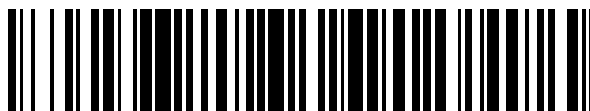


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 321**

51 Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2013 PCT/IB2013/001031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13175297**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2013 E 13731869 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2861560**

54 Título: **Sales de saxagliptina con ácidos orgánicos**

30 Prioridad:

24.05.2012 IN 1572MU2012
06.07.2012 US 201261668537 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2018

73 Titular/es:

APOTEX INC. (100.0%)
150 Signet Drive
Toronto, Ontario M9L 1T9 , CA

72 Inventor/es:

AKBARALI, PADIYATH MOHAMMED;
KINTALI, VENKATA RAMANA;
H N, SHREENIVASA MURTHY;
SHETTY, PRAKASH BHASKAR;
MALLYA, NARENDRA MANJESHWAR y
REDDY, VENKATARAMANA LACHHI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 690 321 T3

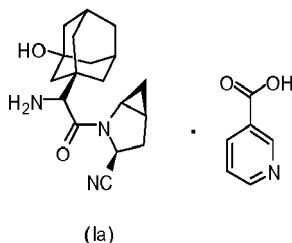
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Sales de saxagliptina con ácidos orgánicos

Campo técnico

5 La invención se refiere a sales de saxagliptina con un ácido orgánico (HA) representado por la fórmula (Ia). La presente invención también se refiere a métodos de obtención de las sales de saxagliptina con un ácido orgánico.

**Antecedentes**

10 La saxagliptina [(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo] y su sal de clorhidrato son inhibidores de dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4) reversibles activos por vía oral, que se usan como agentes terapéuticos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad o enfermedades relacionadas. Esto se describe en el ejemplo 60 del documento US 6.395.767.

La solicitud PCT WO 2001068603 A2 da a conocer saxagliptina en forma de su sal de trifluoroacetato, tal como se describe en el ejemplo 60.

15 Los procedimientos para la preparación de sal de benzoato de saxagliptina (esquema VII, ejemplo 41), base libre de saxagliptina y base libre monohidratada (ejemplo 42), y clorhidrato de saxagliptina (esquema VIIB, ejemplo 42) se dan a conocer en la solicitud PCT WO 2004052850 A2.

El documento WO 2008131149 A2 da a conocer base libre de saxagliptina, sales de adición de ácido de saxagliptina específicas tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato de amonio, nitrato, benzoato, tartrato, fumarato y trifluoroacetato, y determinados polimorfos, e hidratos de las mismas.

20 Se describen métodos de preparación de clorhidrato de saxagliptina en el documento US 7.214.702 B2 y en Organic Process Research & Development 2009, 13(6), 1169-1176.

La solicitud PCT WO 2010115974 A1 describe determinadas formas polimórficas de clorhidrato de saxagliptina.

El documento CN 102086172 A da a conocer sales de mesilato, maleato, malato, succinato y citrato de saxagliptina.

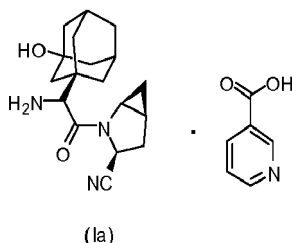
La solicitud PCT WO 2012017028 A1 describe la sal de ácido fosfórico de saxagliptina y sus formas polimórficas.

25 La solicitud PCT WO 2012017029 A1 da a conocer formas cristalinas de sales de saxagliptina con diácidos orgánicos tales como la forma A de maleato de saxagliptina, la forma B de L-malato de saxagliptina y la forma C de succinato de saxagliptina.

Sumario

30 La invención se basa, al menos en parte, en sales de saxagliptina con un ácido orgánico (HA) representado por la fórmula Ia. La presente invención se basa también, al menos en parte, en métodos de obtención de las sales de saxagliptina con ácidos orgánicos. Las sales de la presente invención pueden presentar buenas características de filtración y puede aislarse con alta pureza.

Se proporciona el compuesto de fórmula Ia:

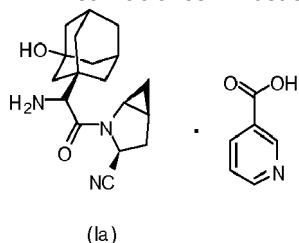


35 La sal de nicotinato (compuesto de fórmula Ia) es adecuada para su uso como producto intermedio en el aislamiento

de saxagliptina en alta pureza y para preparar otras sales farmacéuticamente aceptables tales como el clorhidrato. Esto también puede ser útil en composiciones de saxagliptina.

En realizaciones ilustrativas, se proporciona una sal de saxagliptina descrita en el presente documento en la que la sal es cristalina.

- 5 En realizaciones ilustrativas, se proporciona un nicotinato de saxagliptina de fórmula (Ia):



En realizaciones ilustrativas, se proporciona un nicotinato de saxagliptina (Ia) descrito en el presente documento en forma monohidratada cristalina.

- 10 En realizaciones ilustrativas, se proporciona un nicotinato de saxagliptina (Ia) descrito en el presente documento caracterizado por un difractograma de XPRD que tiene picos, expresados en grados 2 theta, a aproximadamente 7,3, 10,9, 16,3, 19,2, y 20,6.

En realizaciones ilustrativas, se proporciona un nicotinato de saxagliptina (Ia) descrito en el presente documento caracterizado por un difractograma de XPRD sustancialmente similar al difractograma de XPRD en la figura 1.

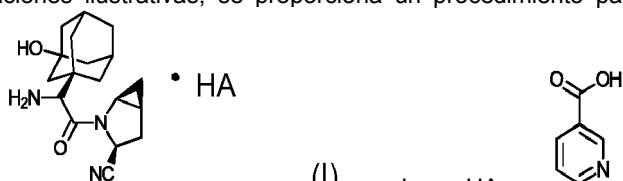
- 15 En realizaciones ilustrativas, se proporciona un nicotinato de saxagliptina (Ia) descrito en el presente documento caracterizado por un termograma de DSC que tiene dos picos endotérmicos con máximos de pico a aproximadamente 88°C y aproximadamente 235°C y dos picos exotérmicos con máximos de pico a aproximadamente 140°C y aproximadamente 160°C.

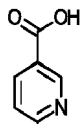
En realizaciones ilustrativas, se proporciona un nicotinato de saxagliptina (Ia) descrito en el presente documento caracterizado por un termograma de DSC sustancialmente similar al termograma de DSC en la figura 3.

- 20 En realizaciones ilustrativas, se proporciona un nicotinato de saxagliptina (Ia) descrito en el presente documento caracterizado por un espectro de IR que tiene uno o más picos de adsorción, expresados en cm^{-1} , a aproximadamente 3336, 3046, 2134 y 1647.

En realizaciones ilustrativas, se proporciona un nicotinato de saxagliptina (Ia) descrito en el presente documento caracterizado por un espectro de IR sustancialmente similar al espectro de IR en la figura 5.

- 25 En realizaciones ilustrativas, se proporciona un procedimiento para la preparación de sales de saxagliptina de



fórmula I: (I) en el que HA es , comprendiendo el procedimiento: (a) tratar, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 65°C, (S)-N-Boc-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinitrilo con: o bien (i) un ácido mineral en agua o bien (ii) una mezcla de agua y un disolvente alcohólico, formando de este modo una disolución; (b) añadir un disolvente inmiscible en agua a la disolución, formando de este modo una disolución bifásica; (c) basificar la disolución bifásica ajustando el pH a de aproximadamente 9 a aproximadamente 9,5, formando de este modo una disolución bifásica basificada; (d) separar una fase orgánica de la disolución bifásica basificada; (e) tratar la fase orgánica con un ácido orgánico, formando de este modo una fase orgánica tratada; y (f) aislar la sal de saxagliptina de la fase orgánica tratada.

- 35 En realizaciones ilustrativas, se proporciona un procedimiento descrito en el presente documento en el que el ácido mineral es ácido clorhídrico.

En realizaciones ilustrativas, se proporciona un procedimiento descrito en el presente documento en el que el disolvente alcohólico es un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol.

En realizaciones ilustrativas, se proporciona un procedimiento descrito en el presente documento en el que el disolvente inmiscible en agua es diclorometano o acetato de etilo.

- 40 En realizaciones ilustrativas, se proporciona un procedimiento descrito en el presente documento en el que el ácido orgánico es ácido nicotínico.

Otros aspectos y características de la presente invención resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica tras la revisión de la siguiente descripción de realizaciones específicas de la invención junto con las figuras adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

- 5 En los dibujos que ilustran realizaciones de la invención u otros aspectos de la divulgación,
- La figura 1: es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de nicotinato de saxagliptina según el ejemplo 1.
- La figura 2: es un patrón de difracción de rayos X de polvo de salicilato de saxagliptina según el ejemplo 3.
- La figura 3: es una DSC de nicotinato de saxagliptina según el ejemplo 1.
- La figura 4: es una DSC de salicilato de saxagliptina según el ejemplo 3.
- 10 La figura 5: es un espectro de absorción de IR de nicotinato de saxagliptina según el ejemplo 1.
- La figura 6: es un espectro de absorción de IR de salicilato de saxagliptina según el ejemplo 3.

Descripción detallada

Cuando se usa en referencia a un espectro y/o datos presentados en una gráfica, el término “sustancialmente” debe interpretarse que abarca un difractograma dentro de límites aceptables de experimentación.

- 15 Cuando se usa en referencia a un pico en el difractograma de XRPD, el término “aproximadamente” generalmente significa que el pico está dentro de más o menos 0,2 grados 2 theta del valor citado.

Cuando se usa en referencia a un pico en el espectro de FTIR, el término “aproximadamente” generalmente significa que el pico está dentro de más o menos 5 cm^{-1} del valor citado.

- 20 Cuando se usa en referencia a un pico en el termograma de DSC, el término “aproximadamente” generalmente significa que el pico está dentro de más o menos 2 grados del valor citado.

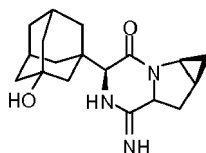
Tal como se usa en el presente documento cuando se hace referencia a un espectro y/o a datos presentados en una gráfica, el término “pico” se refiere a una característica que un experto en la técnica reconocerá como no atribuible a ruido de fondo.

- 25 Dependiendo de la naturaleza de la metodología aplicada y la escala seleccionada para presentar los resultados obtenidos a partir del análisis de difracción de rayos X, las intensidades de pico de los picos obtenidos pueden variar de manera bastante notable. Por ejemplo, es posible obtener una intensidad de pico relativa del 0,01% cuando se analiza una muestra de una sustancia, pero otra muestra de la misma sustancia puede mostrar una intensidad relativa muy diferente para un pico en la misma posición. Esto puede deberse, en parte, a la orientación preferida de la muestra y su desviación con respecto a la orientación de la muestra aleatoria ideal, la preparación de la muestra y
- 30 la metodología aplicada.

La presente invención abarca las sales aisladas en forma pura o cuando están mezcladas con otros materiales, por ejemplo otros isómeros y/o formas polimórficas y/o formas de sal o cualquier otro material.

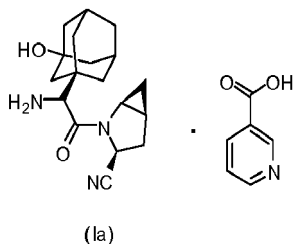
- 35 Los hidratos tienen alguna variabilidad en la razón molar exacta de sus componentes dependiendo de una diversidad de condiciones comprendidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, una razón molar de componentes dentro de un solvato proporciona a un experto en la técnica información con respecto a las cantidades relativas generales de los componentes del solvato y en muchos casos la razón molar puede variar en aproximadamente más o menos el 20% de un intervalo establecido. Por ejemplo, se entiende que una razón molar de 1:1 incluye la razón 1:0,8 así como 1:1,2 así como todas las razones individuales entre medias.

- 40 La saxagliptina en forma de las sales con ácido nicotínico es más fácil de aislar en alta pureza que la base libre. Esta forma de sal reduce la propensión de la molécula a experimentar la descomposición. Se sabe que saxagliptina experimenta ciclación intramolecular para producir la impureza de amidina cíclica (compuesto de fórmula A) (Organic Process Research & Development 2009, 13, 1169-1176 (página 1173) y documento WO 2011/140328 A1 (página 29)) durante la cristalización y tras el almacenamiento.



(A)

En una realización, se proporciona una sal de nicotinato de saxagliptina de fórmula (Ia),



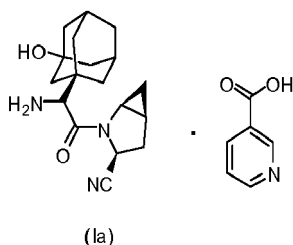
El nicotinato de saxagliptina de fórmula (Ia) tiene una naturaleza cristalina y se encuentra que es un monohidrato tal como se indica por un contenido en agua de aproximadamente el 4,3% según se mide por el método de Karl-Fischer.

5 Un difractograma de XRPD ilustrativo del nicotinato de saxagliptina de fórmula (Ia) adquirido según las condiciones facilitadas en el ejemplo 4 se muestra en la figura 1. Según la figura 1, el nicotinato de saxagliptina de fórmula (Ia) puede tener una reflexión (“pico”) a uno cualquiera o más de los siguientes valores expresados en grados 2θ a aproximadamente 7,3, 10,9, 16,3, 19,2, y 20,6.

10 Un espectro de FTIR ilustrativo del nicotinato de saxagliptina de fórmula (Ia) adquirido según las condiciones facilitadas en el ejemplo 5 se muestra en la figura 5. Según la figura 5, el nicotinato de saxagliptina de fórmula (Ia) puede tener una banda de absorción (“pico”) en uno cualquiera o más de los siguientes valores expresados en cm^{-1} de aproximadamente 3336, 3046, 2134 y 1647.

15 Un termograma de DSC ilustrativo del nicotinato de saxagliptina de fórmula (Ia) adquirido según las condiciones facilitadas en el ejemplo 6 se muestra en la figura 3. El termograma de DSC mostrado en la figura 3 puede ser ilustrativo del tipo de resultados obtenidos cuando se analiza el nicotinato de saxagliptina de fórmula (Ia) mediante DSC. El termograma de DSC puede caracterizarse adicionalmente por dos picos endotérmicos con máximos de pico a aproximadamente 88°C y aproximadamente 235°C y dos picos exotérmicos con máximos de pico a aproximadamente 140°C y aproximadamente 160°C .

20 En una realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de sales de saxagliptina de fórmula (Ia):



que comprende:

- 25 a) tratar (S)-N-Boc-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinánitrilo (II) con un ácido mineral en agua o una mezcla de agua y un disolvente alcohólico a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 65°C ,
- b) añadir un disolvente inmiscible en agua,
- c) basificar la disolución bifásica que contiene base libre de saxagliptina ajustando el pH a de 9 a 9,5,
- d) separar la fase orgánica,
- e) tratar la fase orgánica con un ácido orgánico, y
- 30 f) aislar la sal de saxagliptina de ácido orgánico.

El ácido mineral usado en la etapa (a) puede seleccionarse del grupo que consiste en HCl o H_2SO_4 . En una realización, el ácido mineral es HCl.

El disolvente alcohólico puede seleccionarse del grupo que consiste en alcoholes $\text{C}_1\text{-C}_3$ tales como metanol, etanol e isopropanol. En una realización, el disolvente alcohólico es isopropanol.

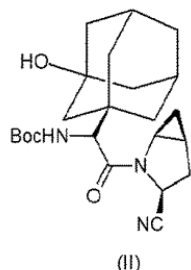
35 El disolvente inmiscible en agua en la etapa (b) puede ser diclorometano o acetato de etilo.

El ácido orgánico usado para la preparación de sales de saxagliptina es ácido nicotínico. El ácido orgánico usado es

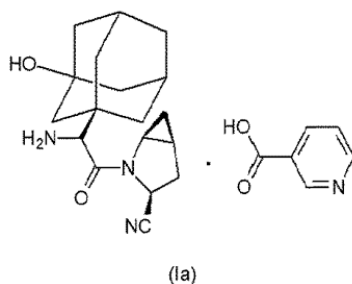
aproximadamente de 1 a 1,1 equivalentes en relación con saxagliptina.

En realizaciones ilustrativas de la presente invención, las sales de la invención pueden prepararse mediante un procedimiento a modo de ejemplo tal como se expone en el esquema 1. En el presente documento se dan a conocer reactivos y condiciones a modo de ejemplo para estas reacciones.

Esquema 1



- a. ácido mineral
- b. disolvente inmiscible en agua
- c. ajustar pH a 9-9,5
- d. separar fase orgánica
- e. tratar fase orgánica con ácido nicotínico



5

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de algunas de las realizaciones de la invención y otros aspectos de la divulgación descritos en el presente documento. No debe considerarse que estos ejemplos limitan el espíritu o alcance de la invención en modo alguno.

10 Ejemplo 1: Preparación de nicotinato de saxagliptina (Ia)

A una mezcla bien agitada de 5 g de (S)-N-Boc-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinonitrilo (II) en agua (5 ml) se añadió alcohol isopropílico (5 ml) a 30°C, seguido por 1,4 equivalentes de HCl concentrado, y la mezcla de reacción se calentó hasta 60-65°C. La masa de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1,5-2 h. La reacción se monitorizó para determinar su finalización mediante CCF. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se enfrió hasta 20-30°C. A la disolución transparente, se le añadió diclorometano (30 ml) y la mezcla de agitó bien a 20-30°C. Se añadió disolución de NaOH 10 N (1,2 g) y el pH de bifase se ajustó a 9-9,5 usando disolución de carbonato de potasio al 25% (pH final 9,45) a 20-30°C. La masa de reacción se saturó con cloruro de sodio (6,25 g) y se agitó bien durante 15-20 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). A la fase de diclorometano combinada, se le añadieron 1,05 eq. de ácido nicotínico (1,56 g) y la mezcla de reacción se agitó bien a 20-30°C durante de 0,5 a 1 hora, tras lo cual se cargaron 1,5 eq. de agua a la masa de reacción y se agitó durante 3-5 horas adicionales a 20-30°C. El nicotinato de saxagliptina sólido se filtró, se lavó con diclorometano (10 ml) y se secó. El material húmedo se secó en un horno a no más de 45°C a vacío durante 4-5 horas. (Rendimiento: 69%; pureza mediante HPLC = 99,39%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 0,85-0,87 (m, 1H), 0,93-1,02 (q, 1H, J=6Hz), 1,51-1,73 (m, 12H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 3H), 2,36-2,50 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 5,04-5,08 (dd, 1H, J=9Hz, 3Hz), 7,36-7,41 (m, 1H), 8,19-8,26 (2t, 1H, J=3Hz), 8,49-8,51 (dd, 1H, J=6Hz, 3Hz), 8,96-8,97 (m, 1H).

¹³C-RMN (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm): 14,4, 19,2, 31,4, 31,5, 31,5, 36,0, 38,2, 38,2, 39,3, 41,0, 44,8, 44,9, 46,7, 46,9, 60,1, 68,7, 120,5, 124,8, 133,4, 138,9, 151,1, 151,7, 168,3, 171,3.

Contenido en humedad (mediante método de Karl-Fischer): 4,3%.

Ejemplo 2: Preparación de nicotinato de saxagliptina (Ia)

A una mezcla bien agitada de 10 g de (S)-N-Boc-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinitrilo (II) en 30 ml de agua, se le añadieron 1,4 eq. de HCl conc. a 30°C y se calentó la mezcla de reacción hasta 60-65°C. La masa de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 2-3 h. Después de la finalización de la reacción (CCF), la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y se enfrió hasta 20-30°C. Se añadió diclorometano (60 ml) a la disolución que se agitó bien a 20-30°C. Se añadió disolución de NaOH 10 N y el pH de bi-fase se ajustó a 9-9,5 usando disolución de carbonato de potasio al 25% (pH final 9,3) a 20-30°C. La masa de reacción se saturó con 12,5 g de cloruro de sodio y se agitó bien durante 15-20 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 60 ml de diclorometano. A la fase de diclorometano combinada, se le añadieron 1,05 eq. de ácido nicotínico (3,12 g) y la mezcla de reacción se agitó a 20-30°C durante de 0,5 a 1 h. Se cargaron 1,5 eq. de agua a la masa de reacción y se agitaron durante 3-5 horas a 20-30°C. El nicotinato de saxagliptina sólido se filtró y se lavó con 20 ml de diclorometano y se secó por succión. El material húmedo se secó en un horno a no más de 45°C a vacío durante 4-5 horas. (Rendimiento: 80%; pureza mediante HPLC = 99,51%).

El nicotinato de saxagliptina obtenido en este ejemplo es sustancialmente igual que la muestra obtenida en el ejemplo 1 anteriormente.

Ejemplo 3 para comparación: Preparación de salicilato de saxagliptina (Ib)

A una mezcla bien agitada de 5 g de (S)-N-Boc-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinitrilo (II) en agua (5 ml) se le añadió alcohol isopropílico (5 ml) a 30°C, seguido por 1,4 equivalentes de HCl conc. y la mezcla de reacción se calentó hasta 60-65°C. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1,5-2 horas. Después de la finalización de la reacción (CCF), la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se enfrió hasta 20-30°C. Se añadió diclorometano (25 ml) a la disolución que se agitó bien a 20-30°C. Se añadió disolución de NaOH 10 N (1,2 g) y el pH de bi-fase se ajustó a 9-9,5 usando disolución de carbonato de potasio al 25% a 20-30°C. La mezcla de reacción se saturó con cloruro de sodio (7,5 g) y se agitó bien durante 15-20 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). A la fase de diclorometano combinada, se le añadieron 1,05 eq. de ácido salicílico y la mezcla de reacción se agitó bien a 20-30°C durante 2,5-3 h. El salicilato de saxagliptina sólido se filtró y se lavó con diclorometano (20 ml) y se secó. (Rendimiento: 77%; pureza mediante HPLC = 99,20%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 0,72-0,75 (m, 1H), 0,98-1,05 (q, 1H, J=6Hz), 1,47-1,69 (m, 12H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,15-2,27 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 1H), 4,01-4,04 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 5,12-5,16 (dd, 1H, J=9Hz, 3Hz), 6,62-6,68 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,66-7,82 (dd, 1H, J=9Hz, 3Hz).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz) δ (ppm): 12,9, 17,3, 29,4, 29,5, 29,9, 34,8, 36,6, 36,7, 37,7, 39,1, 44,1, 44,2, 45,1, 45,4, 57,8, 66,3, 115,8, 116,5, 119,3, 119,7, 130,0, 131,9, 162,1, 166,7, 172,2.

Contenido en humedad (mediante método de Karl-Fischer): 0,13%.

Ejemplo 4: Análisis de difracción de rayos X de polvo (XRPD)

Se adquirieron los datos en un difractómetro PANanalytical Xpert Pro MPD con rendijas de divergencia fijas y un detector X-Celerator RTMS. El difractómetro se configuró en geometría de Bragg-Brentano; los datos se recogieron a lo largo de un intervalo de 2θ de 5 a 35 usando radiación CuK_α a una potencia de 40 mA y 45 kV. La radiación CuK_β se retiró usando un filtro de níquel de haces divergentes. Se usó una amplitud de paso de 0,017 grados. Se usó un tiempo de paso de 20 segundos. Las muestras se hicieron rotar a 1 Hz para reducir efectos de orientación preferidos. Las muestras se prepararon mediante la técnica de carga posterior.

Ejemplo 5: Método de espectroscopía FT-infrarroja

Se llevó a cabo espectroscopía FT-IR con un espectrómetro FT-IR de Perkin-Elmer. Para la producción de polvos compactos de KBr, se pulverizaron aproximadamente 3 mg de muestra con 300 mg de KBr. Los espectros se registraron en modo de transmisión oscilando entre 4000 y 400 cm⁻¹.

Ejemplo 6: Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los termogramas de DSC se recogieron en un instrumento Mettler-Toledo 822e. Se pesaron las muestras (de 1 a 3 mg) en una paila de aluminio de 40 µl y se cerró de manera estanca con una tapa de aluminio. Se analizaron las muestras bajo un flujo de nitrógeno (aproximadamente 50 ml/min) a una velocidad de barrido de 10°C/minuto, desde 40 hasta 300°C.

Ejemplo 7: Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹H

Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un instrumento Bruker 300 MHz. La muestra (5-10 mg) se disolvió en disolvente deuterado y el espectro se registró para un valor de 0-15 δ.

Ejemplo 8: Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^{13}C

Los espectros de ^{13}C -RMN se registraron en un instrumento Bruker 300 MHz a un campo de 75 MHz. La muestra (5-10 mg) se disolvió en disolvente deuterado y el espectro se registró para un valor de 0-200 δ .

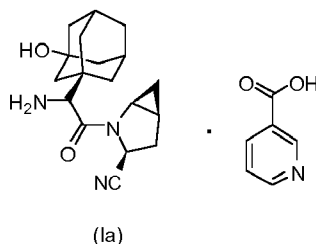
5 Aunque se describen diversas realizaciones de la invención en el presente documento, pueden realizarse muchas adaptaciones y modificaciones dentro del alcance de la invención según el conocimiento general común de los expertos en esta técnica. Tales modificaciones incluyen la sustitución de equivalentes conocidos para cualquier aspecto de la invención con el fin de lograr el mismo resultado sustancialmente de la misma manera. Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. La expresión “que comprende” se usa en el presente documento como un término abierto, sustancialmente equivalente a la expresión “que incluye, pero sin limitarse a”, y la palabra “comprende” tiene un significado correspondiente. Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “una cosa” incluye más de una de tal cosa. La lista de referencias en el presente documento no es una admisión de que tales referencias sean técnica anterior respecto a la presente invención. La invención incluye todas las realizaciones y variaciones sustancialmente tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento y con referencia a los ejemplos y dibujos.

10

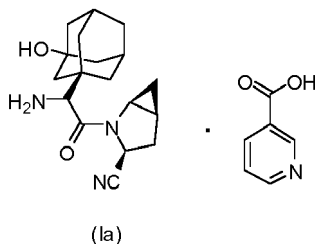
15

REIVINDICACIONES

1. Sal de saxagliptina de fórmula (Ia):



2. Sal de nicotinato de saxagliptina según la reivindicación 1, en forma monohidratada cristalina.
- 5 3. Sal de nicotinato de saxagliptina según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por un difractograma de XRPD que tiene picos, expresados en grados 2 theta, a aproximadamente 7,3, 10,9, 16,3, 19,2 y 20,6.
4. Sal de nicotinato de saxagliptina según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizada por un termograma de DSC que tiene dos picos endotérmicos con máximos de pico a aproximadamente 88°C y aproximadamente 235°C y dos picos exotérmicos con máximos de pico a aproximadamente 140°C y aproximadamente 160°C.
- 10 5. Sal de nicotinato de saxagliptina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por un espectro de IR que tiene uno o más picos de adsorción, expresados en cm^{-1} , a aproximadamente 3336, 3046, 2134 y 1647.
6. Procedimiento para la preparación de una sal de saxagliptina de fórmula Ia:



- 15 comprendiendo el procedimiento:

(a) tratar, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 65°C, (S)-N-Boc-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinitrilo con un ácido mineral en: o bien (i) agua o bien (ii) una mezcla de agua y un disolvente alcohólico, formando de este modo una disolución;

(b) añadir un disolvente inmiscible en agua a la disolución, formando de este modo una disolución bifásica;

- 20 (c) basificar la disolución bifásica ajustando el pH a de aproximadamente 9 a aproximadamente 9,5, formando de este modo una disolución bifásica basificada;

(d) separar una fase orgánica de la disolución bifásica basificada;

(e) tratar la fase orgánica con ácido nicotínico, formando de este modo una fase orgánica tratada; y

(f) aislar la sal de saxagliptina de la fase orgánica tratada.

- 25 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que en la etapa (a), el (S)-N-Boc-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinitrilo se trata con el ácido mineral ácido clorhídrico en agua.
8. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que en la etapa (a), el (S)-N-Boc-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinitrilo se trata con una mezcla de agua y un disolvente alcohólico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol.
- 30 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el disolvente inmiscible en agua en la etapa (b) es diclorometano o acetato de etilo.

FIG 1:

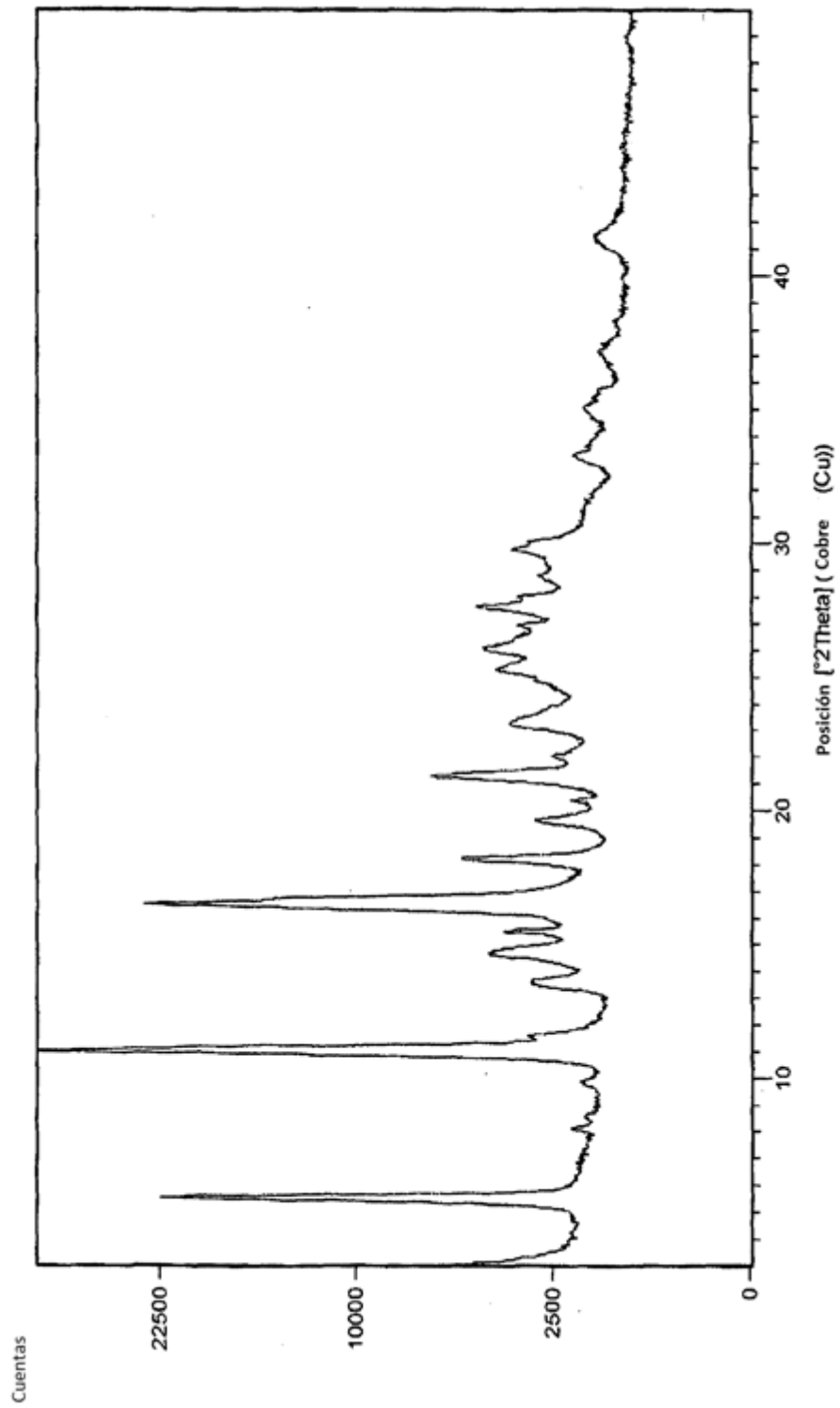


FIG 2:

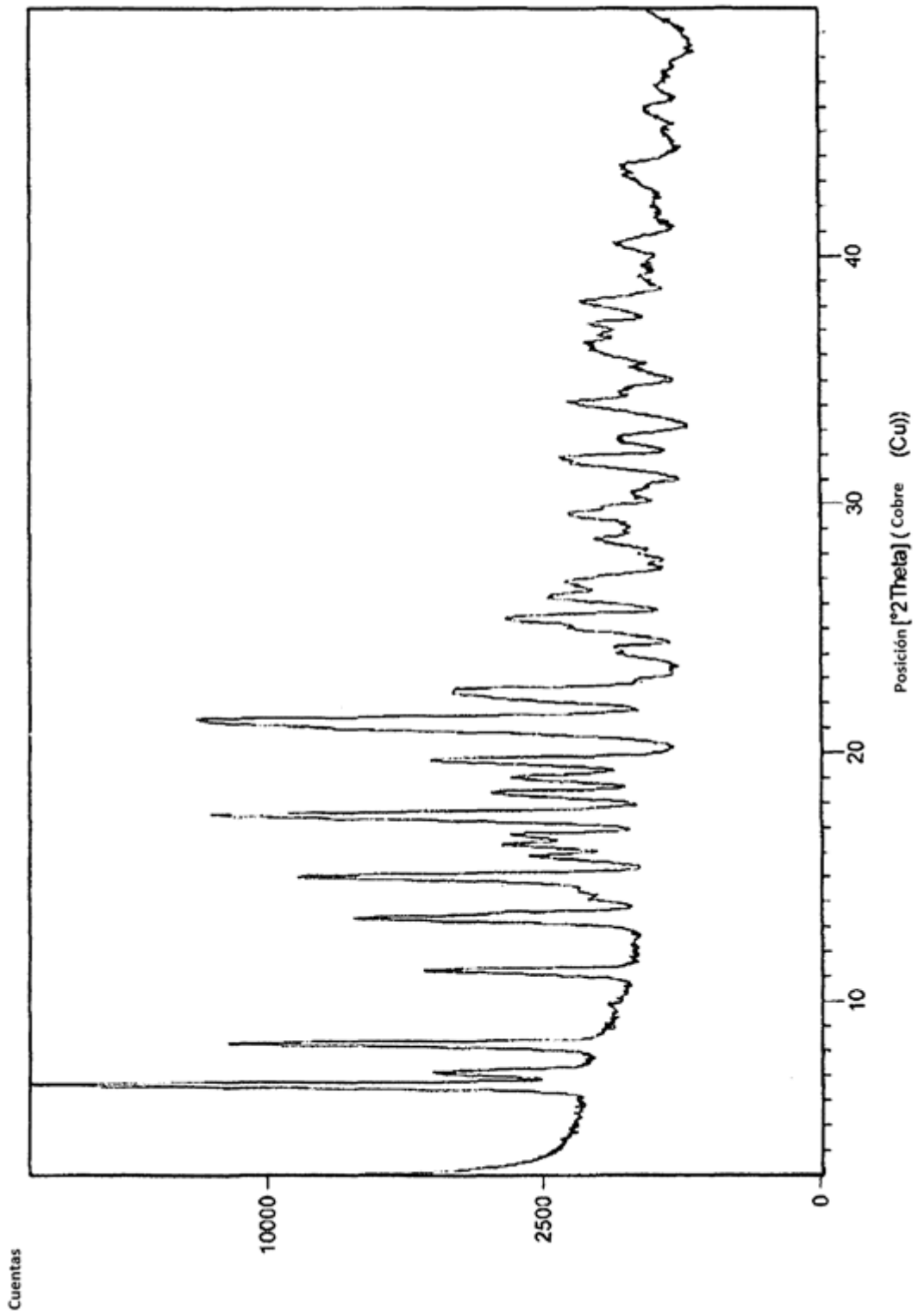


FIG 3:

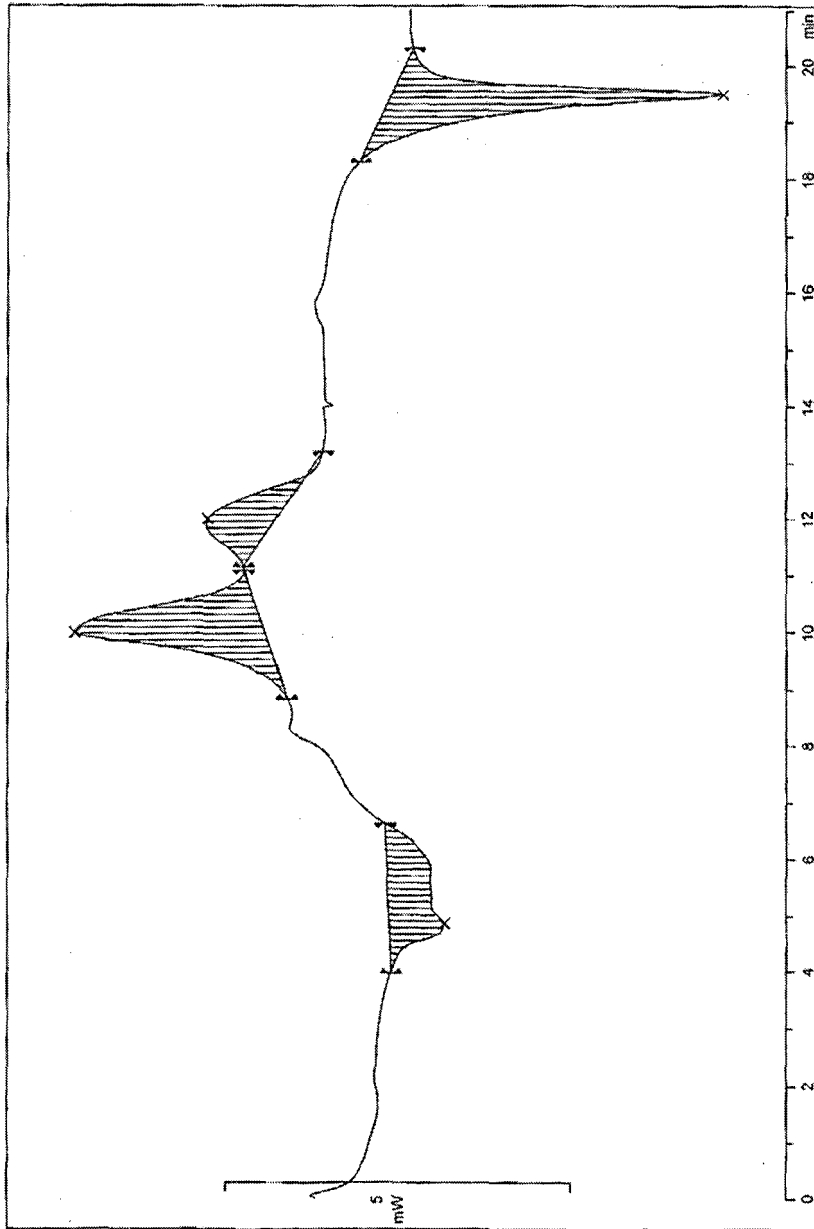


FIG 4:

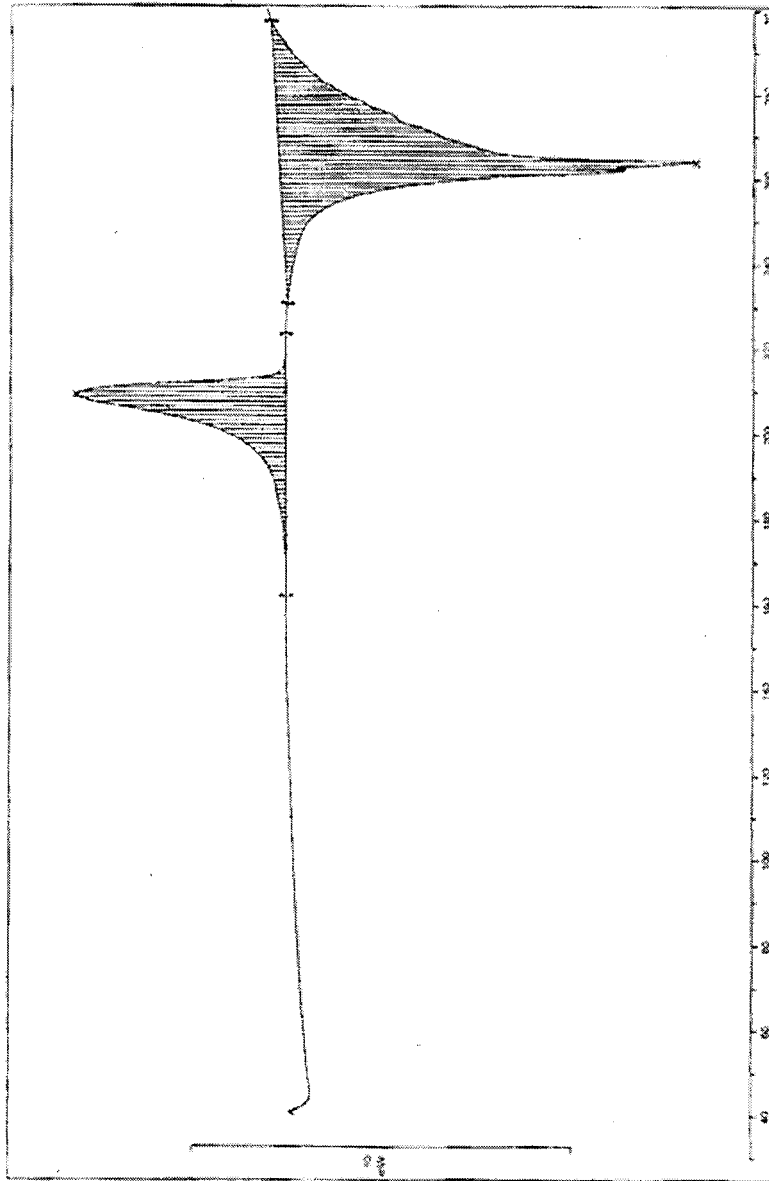


FIG 5:

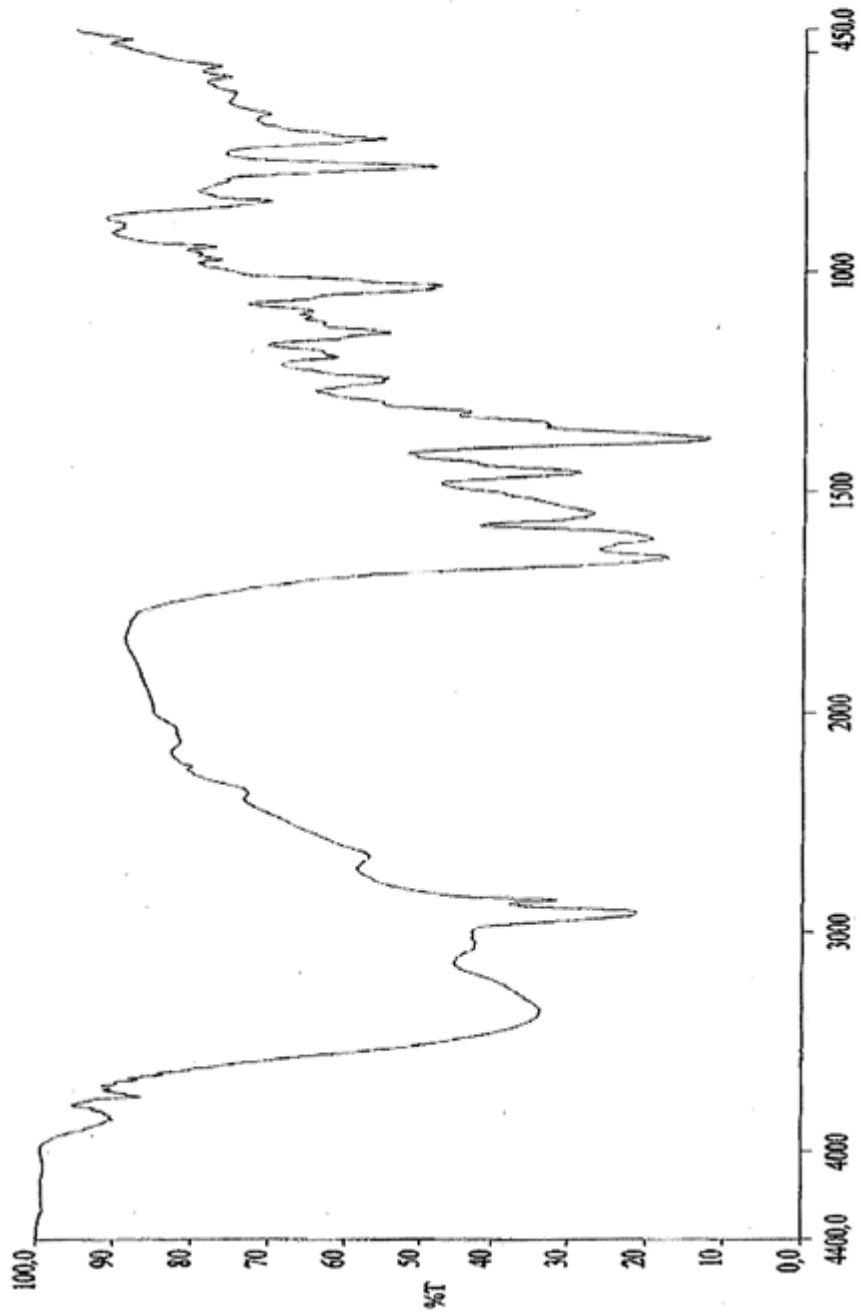


FIG 6:

