



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020005964-1 A2



(22) Data do Depósito: 27/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 06/10/2020

(54) Título: INTERMEDIÁRIO DE LINAGLIPTINA CRISTALINA E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE LINAGLIPTINA

(51) Int. Cl.: C07D 473/06.

(30) Prioridade Unionista: 27/09/2017 IN 201741034292.

(71) Depositante(es): BIOCON LIMITED.

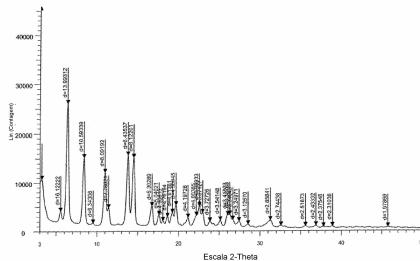
(72) Inventor(es): VENKATA RAGHAVENDRACHARYULU PALLE; SHANMUGHASAMY RAJMAHENDRA; DHARSHAN JAKKALI CHANDREGOWDA; THANGARASU PONNUSAMY.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018057484 de 27/09/2018

(87) Publicação PCT: WO WO 2019/064214 de 04/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 25/03/2020

(57) Resumo: A presente invenção fornece novas formas cristalinas B1 e B2 de intermediário de linagliptina de fórmula estrutural V e métodos para produção de nova forma cristalina de intermediário de linagliptina representada pela seguinte fórmula estrutural V.



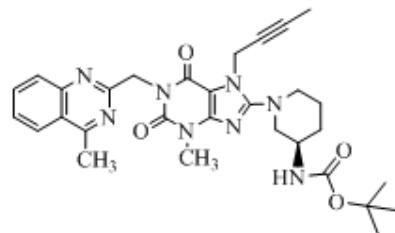
“INTERMEDIÁRIO DE LINAGLIPTINA CRISTALINA E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE LINAGLIPTINA”

PEDIDO RELACIONADO

[0001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do pedido de patente IN 201741034292 depositado em 27 de setembro de 2017, o qual é incorporado no presente documento a título de referência.

CAMPO DA TÉCNICA

[0002] A presente invenção se refere a um método para produção de linagliptina através de uma forma cristalina inovadora de intermediário de linagliptina. Mais particularmente, a presente invenção se refere à forma cristalina inovadora de intermediário de linagliptina e ao método para produção de forma cristalina inovadora de intermediário de linagliptina representada pela seguinte fórmula estrutural V.



Fórmula-V

ANTECEDENTES DA TÉCNICA E TÉCNICA ANTERIOR DA REVELAÇÃO

[0003] TRADJENTA é um inibidor de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) indicado como um complemento à dieta e exercício para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2 (1,1). A linagliptina é um inibidor ativo por via oral da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). É quimicamente designada como 1H-purina-2,6-diona, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil)metilo].

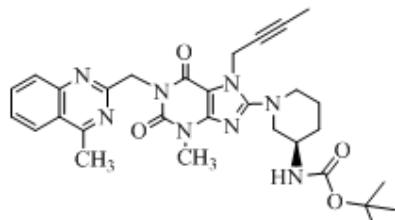
[0004] A linagliptina foi revelada na Patente de nº U.S. 7.407.955. Linagliptina é quimicamente 1H-Purina-2,6-diona, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil)metilo].

[0005] As formas cristalinas A, B, C, D, E e a forma anidra A/B de Linagliptina são reveladas no documento US 9.266.888.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0006] Os aspectos do presente pedido fornecessem um processo seguro, mais simples e econômico para a preparação da forma cristalina inovadora de intermediário Linagliptina da Fórmula V e de um processo inovador para a preparação da forma anidra A/B de Linagliptina. Cada etapa do processo relevado no presente documento é contemplada, tanto no contexto das múltiplas sequências descritas, como individualmente.

[0007] Um aspecto da presente invenção é o intermediário de Linagliptina de forma cristalina inovadora B1 da Fórmula V.



Fórmula-V

[0008] Em outro aspecto da presente invenção, o intermediário de Linagliptina de forma cristalina inovadora B1 da Fórmula V é adicionalmente caracterizado por PXRD que tem poucos valores 2-teta proeminentes $3,14\pm0,2$, $6,31\pm0,2$, $8,33\pm0,2$, $10,92\pm0,2$, $13,74\pm0,2$, $14,45\pm0,2$, $19,67\pm0,2$ e o padrão PXRD está de acordo com a Figura 1.

[0009] Em outro aspecto da presente invenção, o intermediário de Linagliptina de forma cristalina inovadora B1 da Fórmula V é adicionalmente caracterizado por DSC que tem endotermias a cerca de $53,87\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $163\text{ }^{\circ}\text{C}$ e o padrão DSC está de acordo com a Figura 2.

[0010] Em outro aspecto da presente invenção, o intermediário de Linagliptina de forma cristalina inovadora B1 da Fórmula V é adicionalmente caracterizado por FT-IR e o padrão FT-IR está de acordo com a Figura 3.

[0011] Em outro aspecto da presente invenção, o intermediário de Linagliptina de

forma cristalina inovadora B2 da Fórmula V é adicionalmente caracterizado por PXRD que tem poucos valores 2-teta proeminentes a $3,43 \pm 0,2$, $8,10 \pm 0,2$, $9,96 \pm 0,2$ & $17,02 \pm 0,2$ graus 2θ e o padrão PXRD está de acordo com a Figura 4.

[0012] Em outro aspecto da presente invenção, o intermediário de Linagliptina de forma cristalina inovadora B2 da Fórmula V é adicionalmente caracterizado por DSC que tem endotermia a cerca de $168,69\text{ }^{\circ}\text{C}$ e o padrão DSC está de acordo com a Figura 5.

[0013] De acordo com outro aspecto da presente inovação, esse fornece o processo para preparação da forma anidra A/B de Linagliptina.

TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

[0014] Técnicas de FT-IR, DSC e PXRD foram usadas para caracterizar o cocristal. A espectroscopia no infravermelho apresenta uma grande quantidade de informação acerca das ligações e interações químicas. Esse é um método de análise rápido e não destrutivo.

[0015] A difração de raios-X em pó é uma dentre as técnicas mais usadas para determinar diferentes estruturas cristalinas. Essa técnica pode distinguir a presença de um novo motivo cristalográfico, o qual pode ser um polimorfo ou um cocristal. Esse é um método não destrutivo e apresenta padrões de difração exclusivos para cada estrutura.

[0016] A calorimetria de varredura diferencial é um método de caracterização baseado no calor da reação envolvido em diferentes eventos térmicos. Para a indústria farmacêutica, o DSC é usado principalmente para obter pontos de fusão do API e, portanto, determinar sua pureza.

PARÂMETROS INSTRUMENTAIS

[0017] O DSC foi realizado em um Discovery DSC (TA Instruments). Cerca de 3 a 5 mg de amostra são colocadas na bandeja de amostra de alumínio frisado para serem posicionados no amostrador automático. A temperatura estava na faixa de 30 a $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ @ $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$. As amostras foram purgadas por uma corrente de nitrogênio que flui a $50\text{ ml}/\text{min}$.

Equilibrar: $30\text{ }^{\circ}\text{C}$

Rampa: 10 °C/min

Faixa: 30 °C a 350 °C

[0018] O espectro de FT-IR (espectroscopia com transformada de Fourier R) foi registrado com o uso da Fisher Scientific (NICOLET-iS50-FTIR), equipada com um divisor de KBr e um detector de DTGS KBr. O espectro foi registrado na faixa de 4.000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹

[0019] O difratograma de pó para raios-X em pó (XRPD) foi obtido usando-se o instrumento XRD BRUKER D8 ADVANCE, equipado com detector LYNXEYE com intensidade de corrente 40 mA e com tensão de 40 kV.

[0020] A amostra foi disposta em um retentor de Amostra de fundo Si-Zero e analisada usando-se os parâmetros seguintes:

- Faixa de digitalização (°): 3,000 a 60,000
- Tamanho da etapa (°): 0,03
- Tipo de digitalização: Acoplada e bloqueada
- Modo de digitalização: contínuo
- Tempo de contagem por etapa (s): 0,5
- Tempo de atraso (s): 0
- Fenda divergente: 0,300
- Fenda antidispersão: 0,300

VANTAGENS DA PRESENTE INVENÇÃO

[0021] Um API pode existir em uma variedade de formas de estado sólido, as quais incluem: polimorfos; solvatos; hidratos; sais; cocristais e formas amorfas. Cada forma exibe propriedades físico-químicas exclusivas que podem influenciar profundamente a biodisponibilidade, estabilidade, capacidade de fabricação e outras características de desempenho do API.

[0022] Quando comparadas as formas cristalinas com a forma amorfá, as mesmas geralmente mostram características físicas e/ou biológicas exclusivas desejadas, as quais normalmente contribuem para a fabricação ou Formulação do composto ativo, para os níveis de pureza e uniformidade exigidos para aprovação regulatória. Consequentemente, é desejável fornecer o ingrediente

farmaceuticamente ativo em uma forma substancialmente pura, cristalina e estável de API.

[0023] Além disso, o fornecimento de formas cristalinas adicionais de um composto farmaceuticamente útil oferece uma oportunidade para melhorar o perfil de desempenho de um produto farmacêutico. Em particular, nem todas as formas sólidas de um composto farmaceuticamente útil são igualmente adequadas para o desenvolvimento de uma forma de dosagem farmacêutica. Portanto, é desejável ampliar o reservatório de materiais que um cientista de Formulação pode selecionar, de modo que ele possa projetar uma nova forma de dosagem de um medicamento que tem características melhoradas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0024] Para que a revelação possa ser prontamente compreendida e posta em efeito prático, a referência será agora feita a modalidades exemplificativas, conforme ilustrado com referência às Figuras anexadas. As Figuras, junto com uma descrição detalhada abaixo, são incorporadas e fazem parte da especificação, e servem para ilustrar adicionalmente as modalidades e explicar vários princípios e vantagens, de acordo com a presente revelação em que:

A Figura 1: ilustra o padrão PXRD do intermediário de Linagliptina cristalina inovador da Fórmula V, conforme obtido na Etapa do Exemplo 2a.

A Figura 2: ilustra o termograma DSC do intermediário de Linagliptina cristalina inovador da Fórmula V, conforme obtido na Etapa 2 do Exemplo 2a.

A Figura 3: ilustra a FT-IR do intermediário de Linagliptina cristalina inovador da Fórmula V, conforme obtido na Etapa 2 do Exemplo 2a.

A Figura 4: ilustra o padrão PXRD do intermediário de Linagliptina cristalina inovador da Fórmula V, conforme obtido na Etapa 2 do Exemplo 2b.

A Figura 5: ilustra o termograma DSC do intermediário de Linagliptina cristalina inovador da Fórmula V, conforme obtido na Etapa 2 do Exemplo 2b.

A Figura 6: ilustra o termograma DSC da forma A/B de Linagliptina, conforme obtido na Etapa 3 do Exemplo 3.

[0025] O método de análise dos compostos representados nas Figuras acima, de

mesmo modo que abaixo:

ANÁLISE DO PXRD

[0026] Cerca de 300 mg de amostra de pó foram colhidas no retentor de amostra e embaladas firmemente em um retentor de amostra de modo uniforme por meio de lâmina de vidro e a difração de raios-X foi registrada no difratômetro Bruker D8 Advance (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemanha) com o uso de radiação X Cu-K α ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) a 40 kV e 30 mA em pó. Os padrões de difração de raios-X foram coletados na faixa de 2 θ de 3 a 50° a uma taxa de varredura de 1°/min.

ANÁLISE DO DSC

[0027] O DSC foi realizado em um módulo Mettler Toledo DSC 822e. Colocaram-se de 4 a 6 mg de amostra em bandejas de amostra de alumínio frisado, mas ventilado. A faixa de temperatura foi de 30 a 250 °C @ 10 °C/min. As amostras foram purgadas por uma corrente de nitrogênio que flui a 80 ml/min.

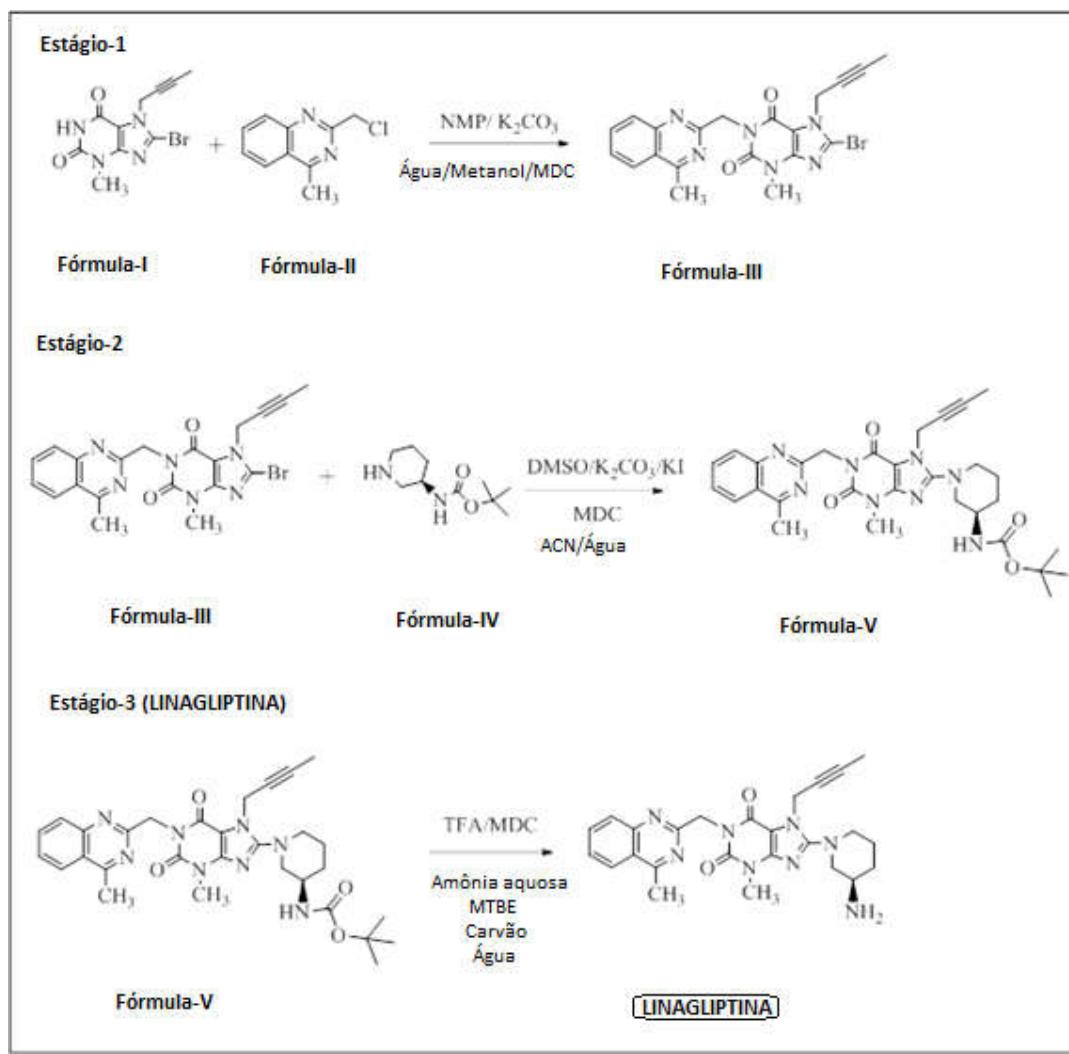
ANÁLISE DA IR

[0028] A IR foi realizada em um Fisher Scientific (NICOLET-iS50-FTIR). Cerca de 5 mg de amostra foram espalhadas sobre a região da estação de amostragem ATR de diamante e coletaram o espectro de amostra entre 4.000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹ para obter um espectro de intensidade adequada (acima de 60% de transmissão a 2.000 cm⁻¹).

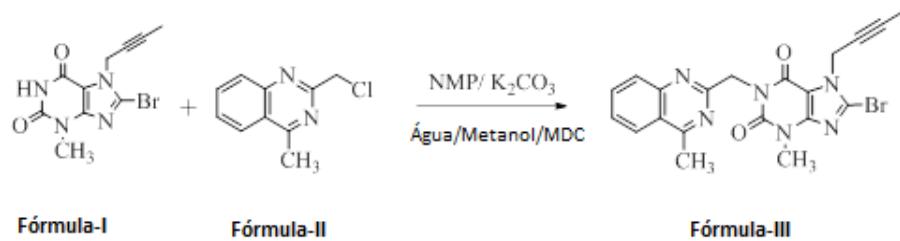
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0029] As modalidades da presente invenção são adicionalmente descritas com o uso de exemplos específicos doravante no presente documento. Os exemplos são fornecidos para uma melhor compreensão de certas modalidades da invenção e não, de modo algum, para limitar o escopo da mesma. Possíveis modificações e equivalentes aparentes, para aqueles versados na técnica, com o uso de ensinamentos da presente revelação e da técnica geral no campo da invenção, também deverem formar a parte desta especificação e devem ser incluídos dentro do escopo da mesma.

ESQUEMA SINTÉTICO DA PRESENTE INVENÇÃO

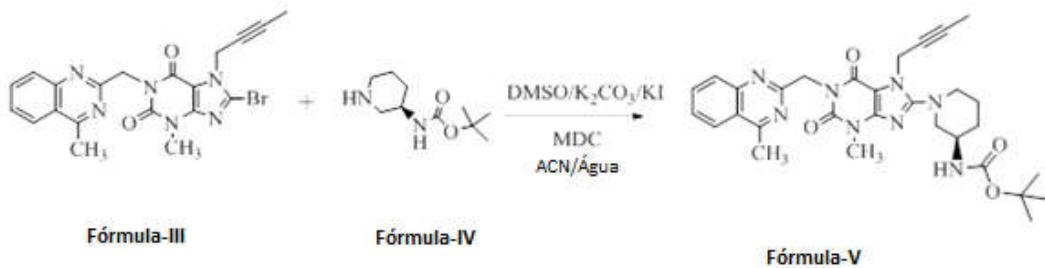


EXEMPLO 1: PREPARAÇÃO DE 8-BROMO-7-(BUT-2-IN-1-IL)-3-METIL-1-((4-METILQUINAZOLIN-2-IL) METIL)-3, 7-DIHIDRO-1H-PURINA-2,6-DIONA (FÓRMULA III):



[0030] A um recipiente de vidro de 3.000 ml equipado com um agitador, um condensador e uma sonda de termômetro foram adicionados a Fórmula I (100,0 g, 0,33 mol), a Fórmula II (70,02 g, 0,36 mol), carbonato de potássio (51,16 g, 0,37 mol) e N-Metil-2-pirrolidona (500,0 ml, 5,00 vol) e a massa foi aquecida a 80 ± 2 °C. A massa de reação foi mantida a 80 ± 2 °C sob agitação por 6 a 8 h. A massa de reação foi resfriada a 25 ± 5 °C e foi adicionada água r (1.000 ml) à massa de reação sob agitação constante. A massa foi filtrada e o sólido foi lavado com água (200 ml), seguido de Metanol (200 ml), seco por succção e seco a 45 ± 5 °C sob vácuo por 8 a 10 h para obter o composto da fórmula III como um sólido amarelo pálido. É ainda purificado com o uso de uma mistura de metanol e MDC.

EXEMPLO 2A: PREPARAÇÃO DE TERC-BUTIL (R)-(1-(7-(BUT-2-IN-1-IL)-3-METIL-1-((4-METILQUINAZOLIN-2-IL)METIL)-2,6-DIOXO-2,3,6,7-TETRA-HIDRO-1H-PURIN-8-IL) PIPERIDIN -3-IL) CARBAMATO (FÓRMULA V):



[0031] A um recipiente de vidro de 3000 ml equipado com um agitador, um condensador e uma sonda de termômetro foram adicionados a Fórmula III (100,0 g, 0,22 mol) a Fórmula IV (50,81 g, 0,25 mol), iodeto de potássio (3,66 g, 0,02 mol), carbonato de potássio (36,65 g, 0,26 mol) e DMSO (400 ml). A massa foi aquecida a 82 ± 2 °C. A massa de reação foi mantida a 82 ± 2 °C sob agitação por 6 a 9 h. A massa de reação foi resfriada a 25 ± 5 °C, e MDC (400 ml) e água (600 ml) foram adicionados à massa de reação sob agitação constante por 1 a 2 h. As Camadas foram separadas. A camada aquosa com MDC (2x200 ml) foi extraída novamente. As camadas de MDC foram combinadas e lavadas com água (200 ml). As camadas foram separadas e a camada de MDC foi parcialmente concentrada para obter a Fórmula V em solução MDC.

PURIFICAÇÃO DA FÓRMULA V BRUTA

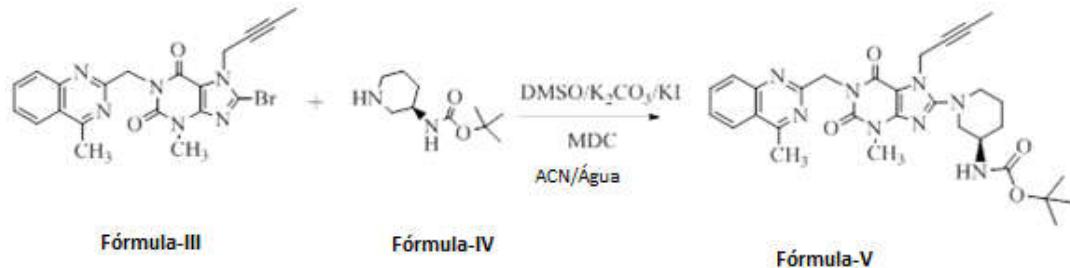
[0032] Ao composto da Fórmula V em solução MDC foi adicionado acetronitrila e concentrado. Adicionou-se outro lote de acetronitrila e aqueceu-se a massa de reação a 78 ± 3 °C por 2 h. Carregar a água em temperatura de 70 ± 5 °C. Manter a 75 ± 5 °C por 2 horas. A massa de reação foi lentamente resfriada a 25 ± 5 °C. Agitar a massa por 1 hora a 25 ± 5 °C. O produto resultante foi separado por filtração, lavado com acetronitrila seguido de água, seco por sucção e seco a 70 ± 5 °C sob vácuo por 16 a 18 h para obter o composto da Fórmula V como um sólido amarelo pálido.

[0033] O intermediário de Linagliptina cristalina inovador da Fórmula V, o qual é preparado conforme o Exemplo 2 é caracterizado por XPRD, conforme representado na Figura 1.

[0034] O intermediário de Linagliptina cristalina inovador da Fórmula V, o qual é preparado conforme o Exemplo 2, é caracterizado por DSC, conforme representado na Figura 2.

[0035] O intermediário de Linagliptina cristalina inovador da Fórmula V, o qual é preparado conforme o Exemplo 2, é caracterizado por FTIR, conforme representado na Figura 3.

[0036] Exemplo 2b: Preparação de terc-butil (R)-(1-(7-(but-2-in-1-il)-3-metil-1-((4-metilquinazolin-2-il)metil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetra-hidro-1H-purin-8-il) piperidin -3-il) carbamato (Fórmula V):



[0037] A um recipiente de vidro de 3.000 ml equipado com um agitador, um condensador e uma sonda de termômetro foram adicionados a Fórmula III (100,0 g, 0,22 mol) a Fórmula IV (50,81 g, 0,25 mol), iodeto de potássio (3,66 g, 0,02 mol), carbonato de potássio (36,65 g, 0,26 mol) e DMSO (400 ml). A massa foi aquecida a

82±2 °C. A massa de reação foi mantida a 82±2 °C sob agitação por 6 a 9 h. A massa de reação foi resfriada a 25±5 °C, e MDC (400 ml) e água (600 ml) foram adicionados à massa de reação sob agitação constante por 1 a 2 h. As camadas foram separadas. A camada aquosa com MDC (2x200 ml) foi novamente extraída. As camadas de MDC foram combinadas e lavadas com água (200 ml). As camadas foram separadas e a camada de MDC foi parcialmente concentrada para obter a Fórmula V em solução MDC.

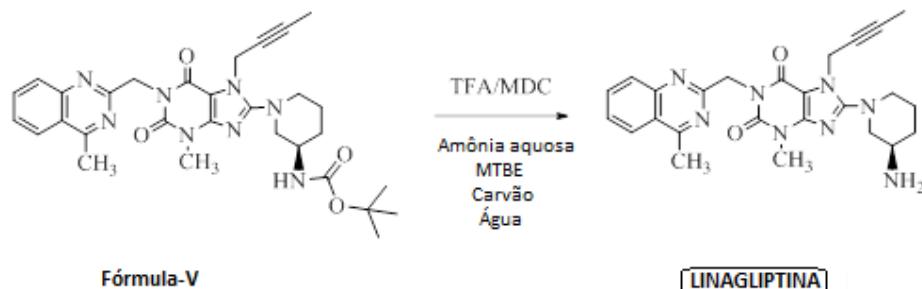
PURIFICAÇÃO DA FÓRMULA V BRUTA

[0038] Ao composto da Fórmula V em solução MDC foi adicionada Acetonitrila (800 ml) pré-aquecida (60 °C) que foi carregada na Fórmula V, e a massa de reação foi aquecida a 55±5 °C e a água (500 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 70±5 °C e agitada por 2 a 4 h e a massa de reação foi lentamente resfriada até a temperatura ambiente. Agitou-se a massa de reação por 1 h a 25±5 °C. A massa foi filtrada e o sólido foi lavado com Acetonitrila (60 ml) seguido de água (140 ml), seco por sucção e seco a 70±5 °C sob vácuo por 16 a 18 h para obter o composto da Fórmula V como um sólido amarelo pálido.

[0039] O intermediário de Linagliptina cristalina inovador da Fórmula V, o qual é preparado conforme o Exemplo 2, é caracterizado por XPRD, conforme representado na Figura 4.

[0040] O intermediário de Linagliptina cristalina inovador da Fórmula V, o qual é preparado conforme o Exemplo 2, é caracterizado por DSC, conforme representado na Figura 5.

EXEMPLO 3: PREPARAÇÃO DE LINAGLIPTINA:



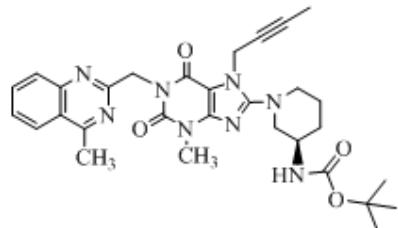
[0041] A um recipiente de vidro 3.000 ml equipado com um agitador, um

condensador e uma sonda de termômetro foram adicionados a Fórmula V (100,0 g, 0,17 mol) e MDC (600 ml, 6,0 vol), agitados para dissolver a 25±5 °C. A mistura de reação foi resfriada a 20 ±5 °C e TFA (200 ml, 2,0 vol) foi adicionado lentamente e aquecido a 25±5 °C e agitado por 6 a 8 h. Após a conclusão da reação, adicionou-se MDC (500 ml) e a massa de reação foi resfriada a 3±3 °C, adicionou-se água (500 ml) pré-resfriada a 5±3 °C e o pH da massa de reação foi ajustado para 9 a 11 com o uso de aq. Amoníaco que mantém a temperatura de reação a 5±3 °C. A massa de reação foi aquecida a 25±5 °C e agitada por 2 h. As camadas foram separadas e a camada de MDC foi preservada. A camada aquosa foi extraída novamente com MDC (300 ml). As camadas de MDC combinadas foram tratadas com carvão ativado e agitadas por 30 min. A massa de reação foi filtrada sobre o leito de celite e lavou-se o leito de celite com MDC (200 ml). O filtrado obtido foi concentrado em uma temperatura abaixo de 45 °C até 3,0 vol em relação ao peso da Fórmula V usada como entrada. Foi adicionado MTBE (1200 ml) gota a gota a 25±5 °C ao produto parcialmente concentrado e agitado por 1 h. A massa de reação foi adicionalmente resfriada a 5±3 °C e agitada por 2 h. O produto obtido foi filtrado, lavado MTBE (200 ml) e seco por sucção. O produto foi seco a 45±5 °C sob vácuo por 10 h para obter Linagliptina como um sólido amarelo pálido. O produto foi mantido a -5±5 °C por 36 h, elevou-se a temperatura para 25±5 °C e foi mantido por 4 a 5 h para obter a forma cristalina anidra A/B de Linagliptina.

[0042] A forma cristalina anidra A/B de Linagliptina, a qual é preparada conforme o Exemplo 3, é caracterizada por DSC, conforme representado na Figura 6.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina B1 de intermediário de Linagliptina de fórmula V



Formula-V

caracterizada por um padrão XPRD, de acordo com a Figura 1.

2. Forma cristalina B1 de intermediário de Linagliptina de fórmula V, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem picos proeminentes em $3,14 \pm 0,2$, $6,31 \pm 0,2$, $8,34 \pm 0,2$, $10,93 \pm 0,2$, $13,75 \pm 0,2$ e $14,46 \pm 0,2$ graus 2θ .

3. Forma cristalina B1 de intermediário de Linagliptina de fórmula V, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ter endotermias DSC a 53,87 e 162,97 °C.

4. Processo para preparação de forma cristalina B1 de intermediário de Linagliptina de fórmula V, do tipo definido na reivindicação 1, caracterizado por compreender as seguintes etapas:

a. aquecer o intermediário de Linagliptina bruto de fórmula V em um solvente;

b. adicionar um antissolvente aquedado à massa de reação da etapa acima em temperatura elevada;

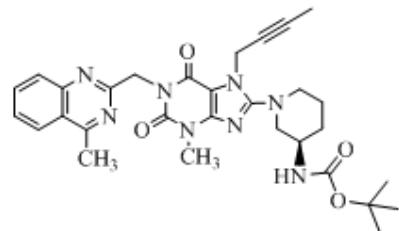
c. aquecer a massa de reação a uma temperatura elevada;

d. a massa de reação foi resfriada e isolada da forma cristalina de intermediário de Linagliptina de fórmula V.

5. Processo para preparação, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o solvente é acetronitrila.

6. Processo para preparação, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato e que o antissolvente é água.

7. Forma cristalina B2 de intermediário de Linagliptina de fórmula V



Formula-V

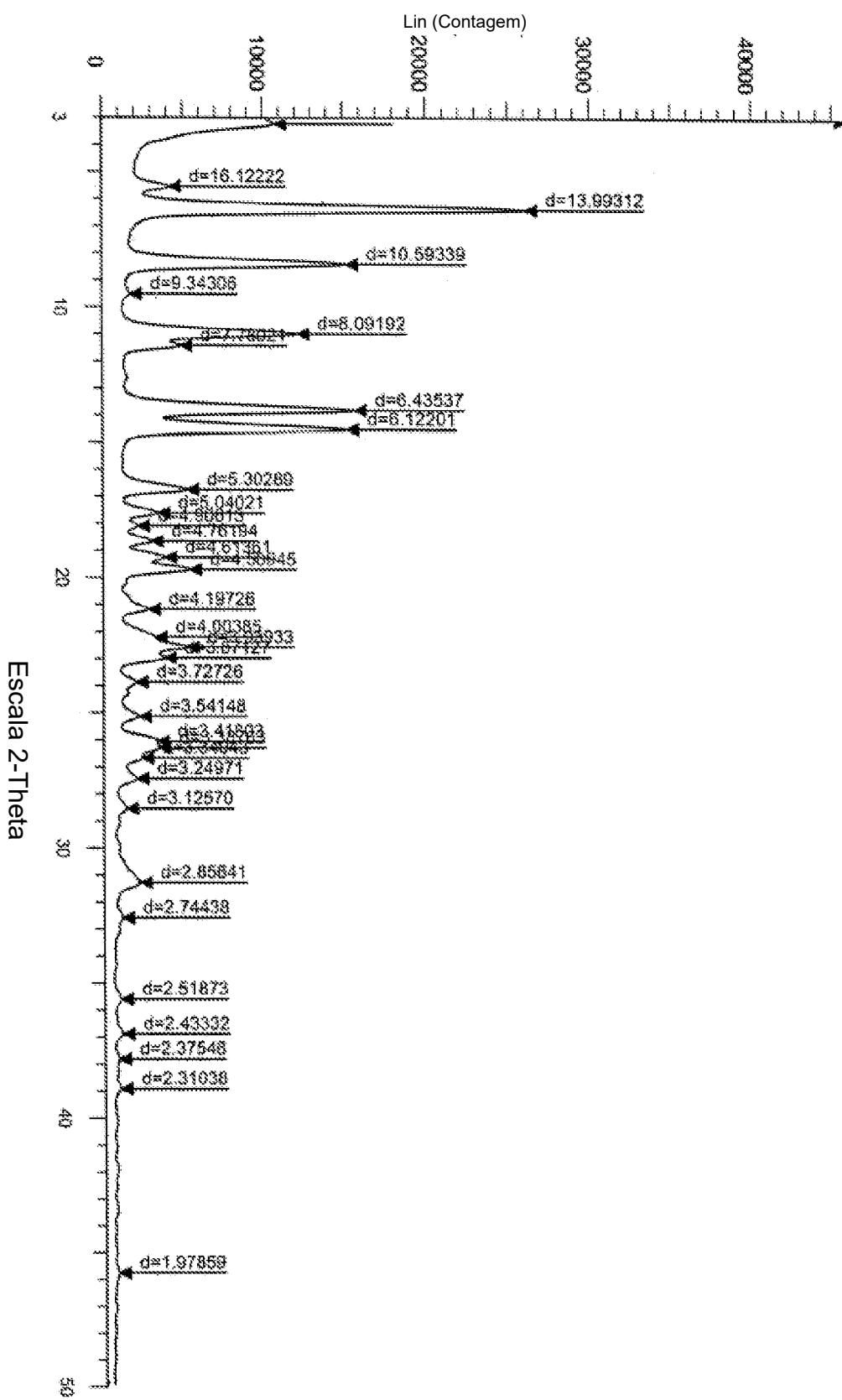
caracterizada por um padrão XPRD, de acordo com a Figura 1.

8. Forma cristalina B2 de intermediário de Linagliptina de fórmula V, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por ter picos proeminentes em $3,43 \pm 0,2$, $8,10 \pm 0,2$, $9,96 \pm 0,2$ e $17,02 \pm 0,2$ graus 2 θ .

9. Forma cristalina B2 de intermediário de Linagliptina de fórmula V, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por ter endotermias DSC a $168,69$ °C.

10. Processo para preparação da forma cristalina B2 de intermediário de Linagliptina de fórmula V, do tipo definido na reivindicação 7, caracterizado por compreender as seguintes etapas:

- a. tratar o intermediário de Linagliptina bruto de fórmula V com solvente pré-aquecido;
- b. adicionar um antissolvente à massa de reação da etapa acima;
- c. aquecer a massa de reação a uma temperatura elevada;
- d. a massa de reação foi resfriada e isolada da forma cristalina de intermediário de Linagliptina de fórmula V.

**FIGURA 1**

Num.	Gonio	d	Int	I/I _{max}
1	3.1471	28.0519	459	40.9
2	5.4771	16.1222	173	15.4
3	6.3113	13.9931	1123	100.0
4	8.3399	10.5934	651	58.0
5	9.4584	9.34306	68	6.1
6	10.9249	8.09192	521	46.4
7	11.3641	7.78021	202	18.0
8	13.7493	6.43537	673	59.9
9	14.4568	6.12201	653	58.1
10	16.7047	5.30289	218	19.5
11	17.5820	5.04021	141	12.6
12	18.0665	4.90613	85	7.6
13	18.6183	4.76195	123	10.9
14	19.2225	4.61361	159	14.1
15	19.6709	4.50945	225	20.1
16	21.1502	4.19726	113	10.1
17	22.1846	4.00385	133	11.8
18	22.5526	3.93933	218	19.4
19	22.9545	3.87127	156	13.9
20	23.8541	3.72726	80	7.2
21	25.1254	3.54148	88	7.9
22	26.0485	3.41803	137	12.2
23	26.2865	3.38763	142	12.6
24	26.6647	3.34043	95	8.5
25	27.4234	3.24971	82	7.3
26	28.5340	3.1257	54	4.8
27	31.2898	2.85641	90	8.0
28	32.6019	2.74438	42	3.8
29	35.6160	2.51873	38	3.4
30	36.9104	2.43332	41	3.6
31	37.8432	2.37546	31	2.8
32	38.9515	2.31038	35	3.1
33	45.8241	1.97859	27	2.4

TABELA 1

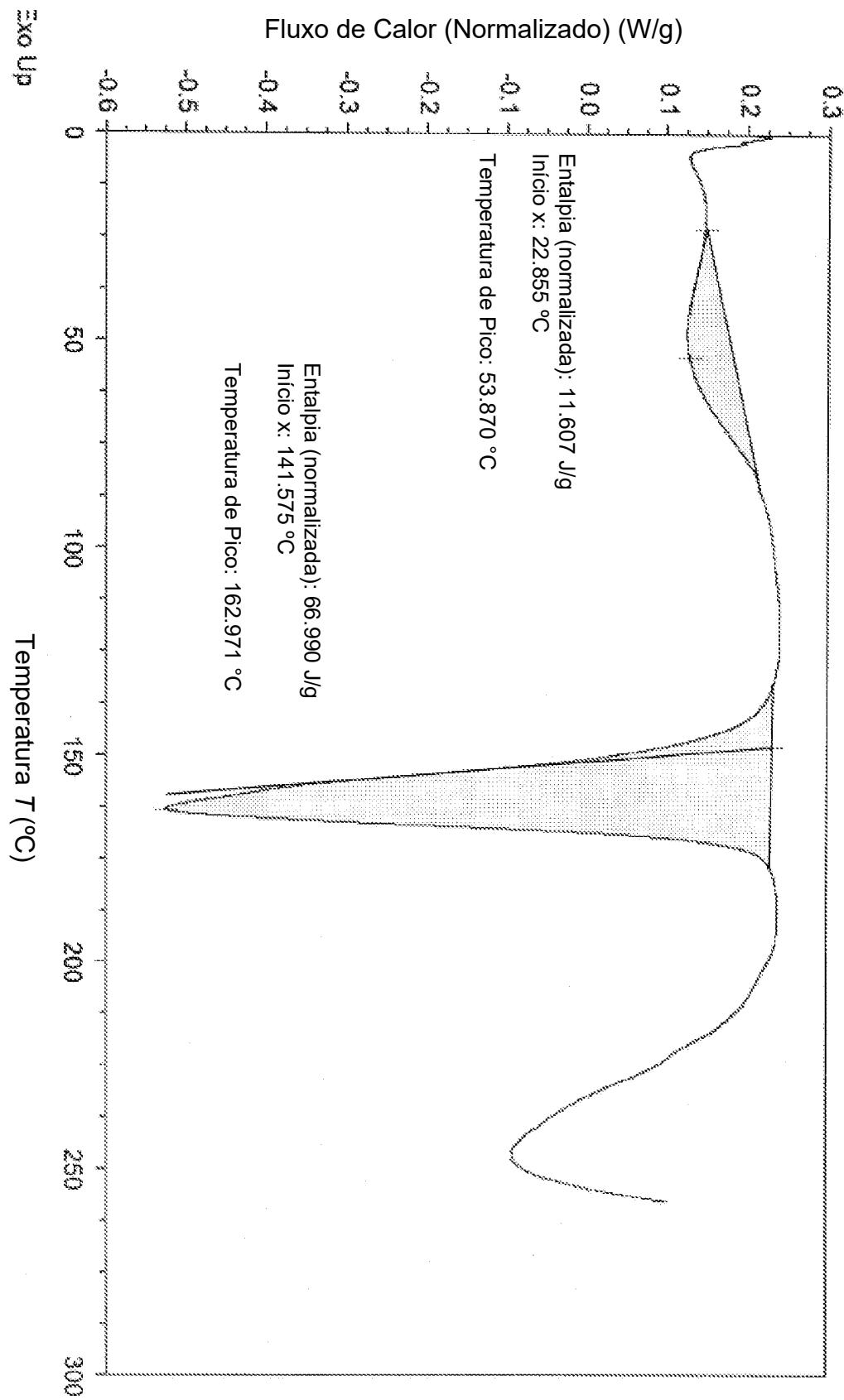
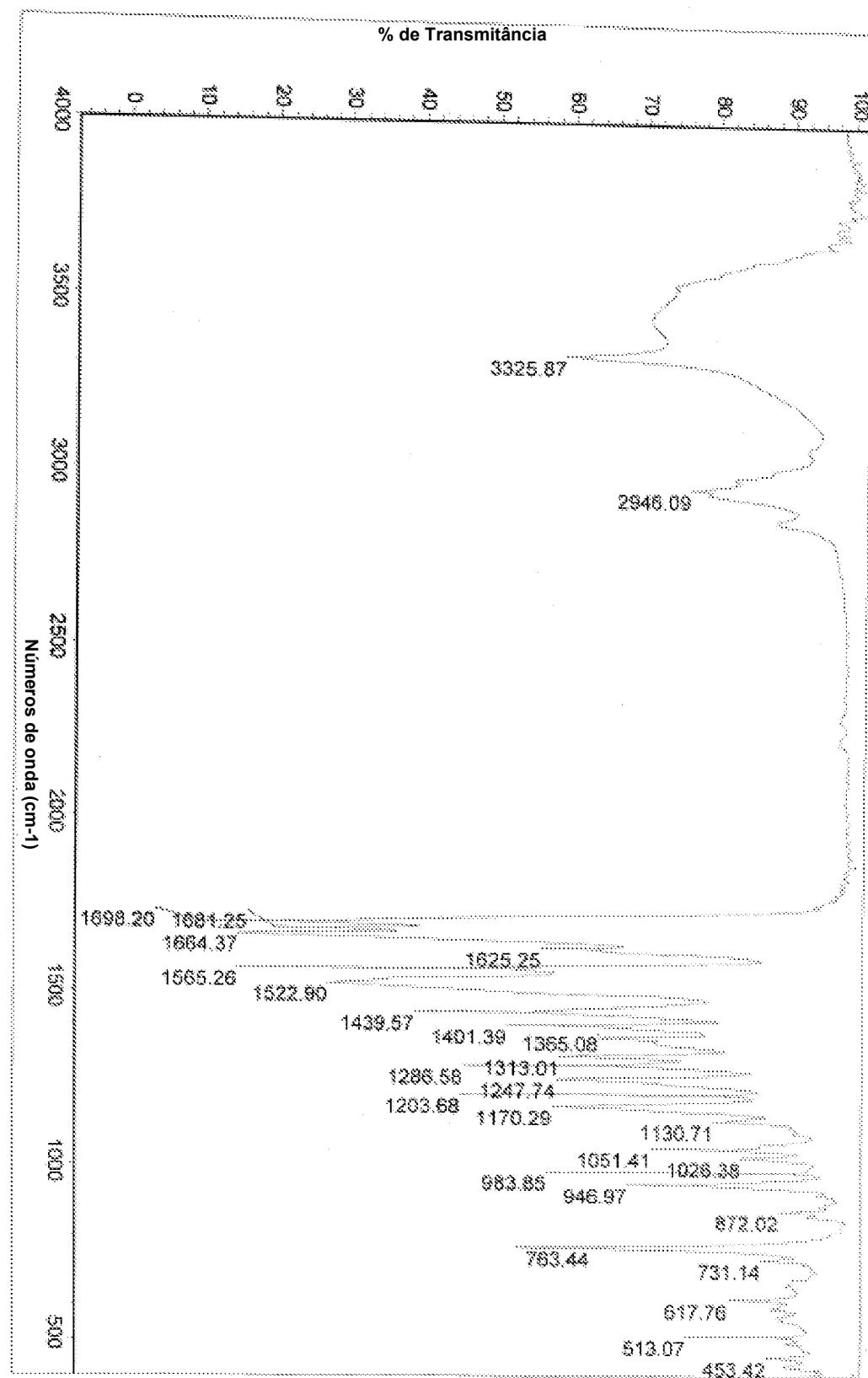
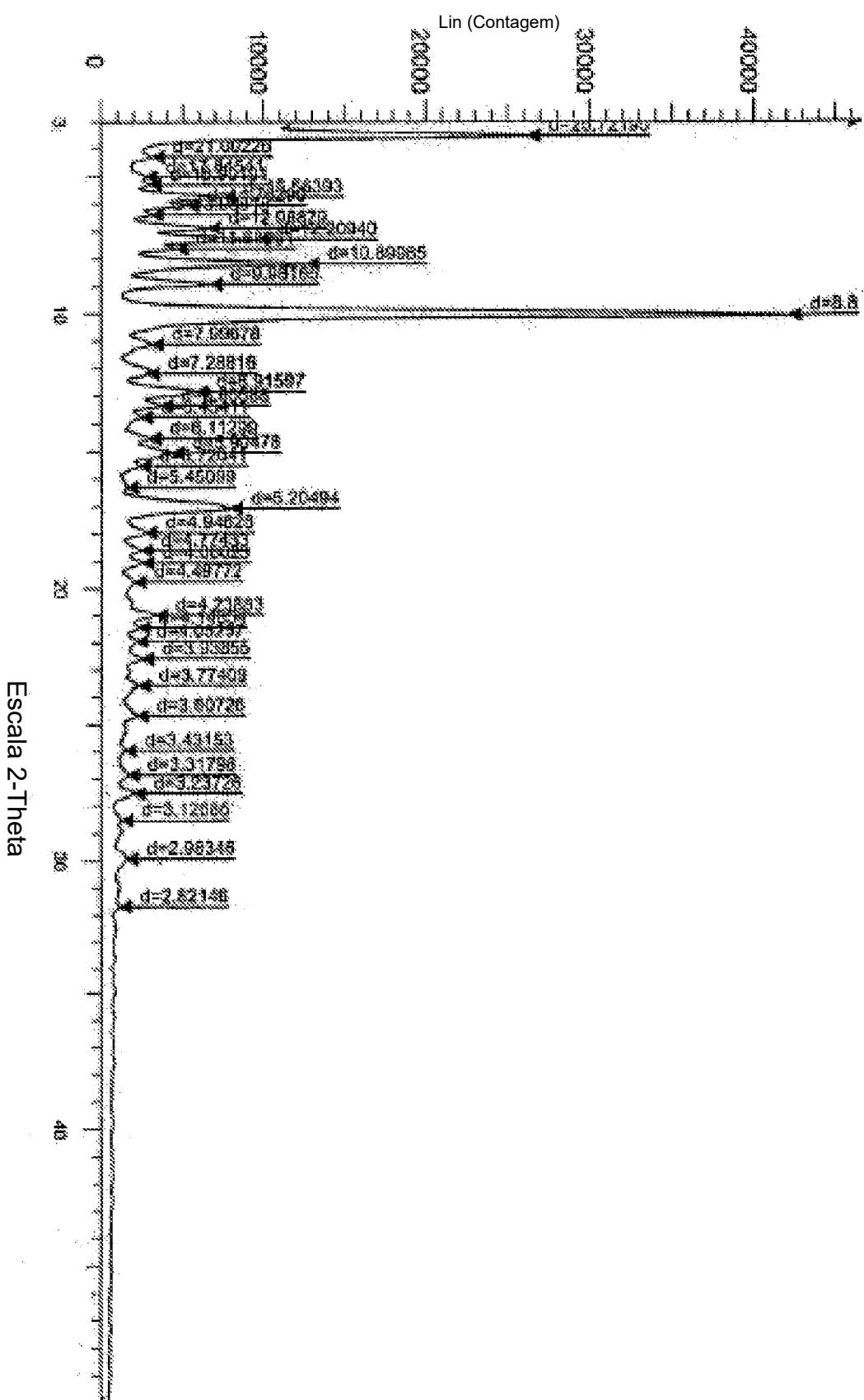


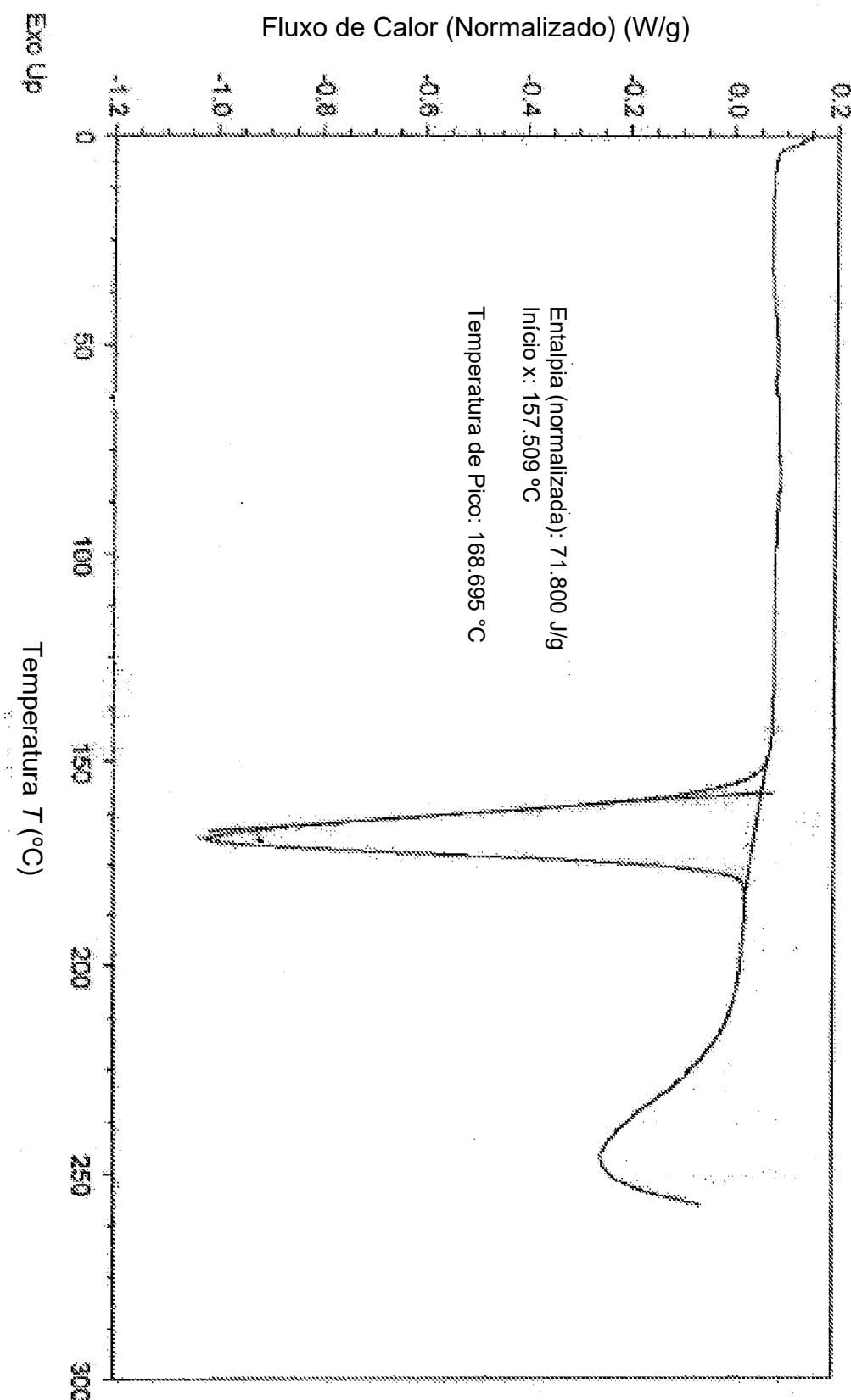
FIGURA 2

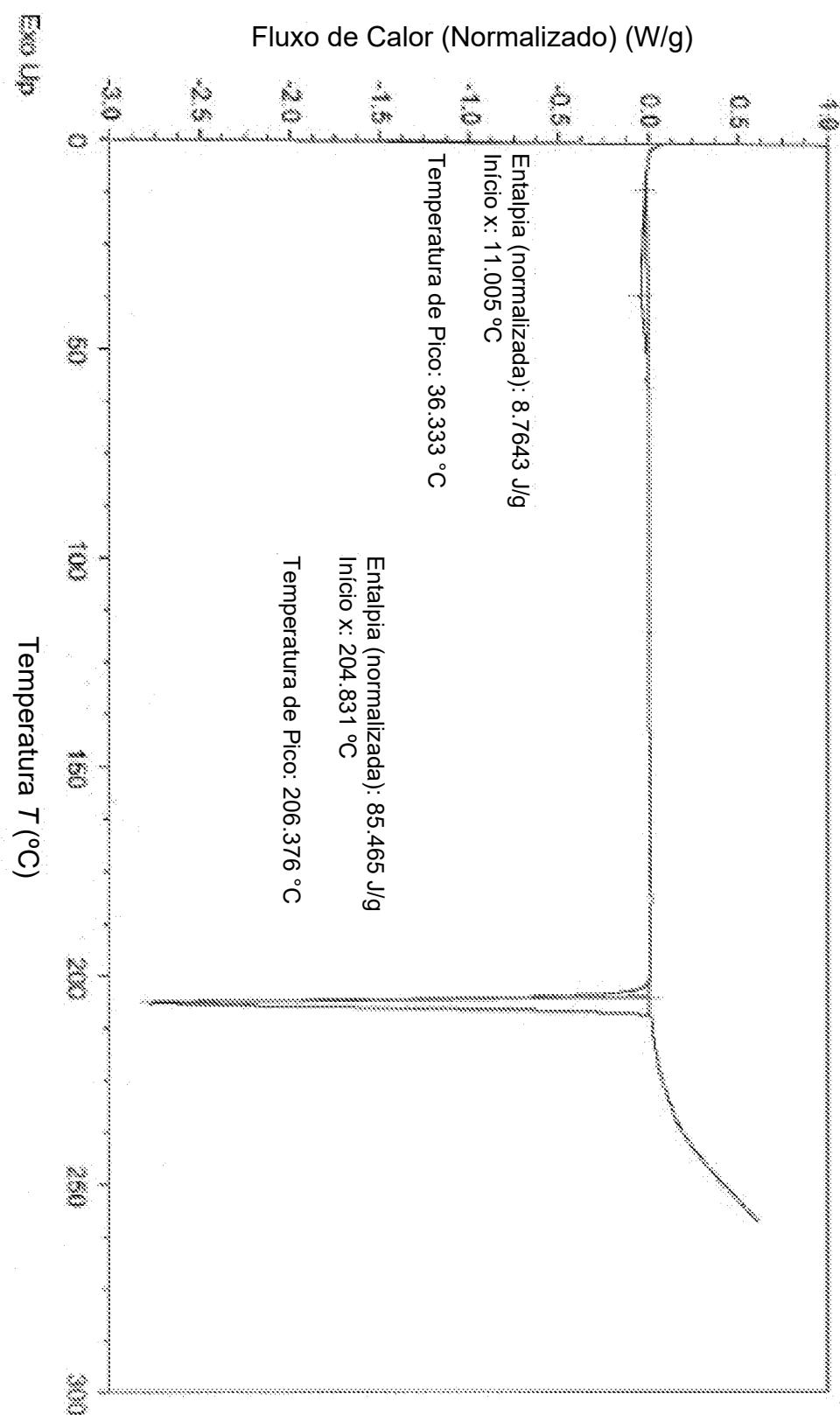
**FIGURA 3**

**FIGURA 4**

Nº	Gonio	Int	I/I _{max}
1	2.4332	25.722	61.9
2	4.2039	21.0023	7.0
3	4.9479	17.8454	6.0
4	5.2243	16.9016	6.6
5	5.6736	15.5639	17.5
6	5.9819	14.7626	12.0
7	6.2135	13.9882	6.8
8	6.8103	12.9686	15.1
9	7.2345	12.3094	22.5
10	7.5556	11.6896	10.3
11	8.1050	10.8996	28.7
12	8.8520	9.98163	15.3
13	9.9569	8.87636	100.0
14	11.0553	7.99676	6.8
15	12.1341	7.28816	6.3
16	12.7897	6.91597	13.3
17	13.2897	6.65686	6.8
18	13.7092	6.49411	3.2
19	14.4782	6.11299	6.7
20	14.9816	5.98476	9.6
21	15.4777	5.72041	4.3
22	16.2478	5.45098	3.2
23	17.0214	5.20494	18.0
24	17.9167	4.94626	5.9
25	18.5696	4.77433	3.2
26	19.0264	4.66023	5.1
27	19.7221	4.49772	4.2
28	20.9403	4.23883	7.3
29	21.4015	4.14854	4.8
30	21.9146	4.05257	4.5
31	22.5572	3.93896	3.4
32	23.3539	3.77409	4.9
33	24.6600	3.60726	4.6
34	25.2442	3.43253	2.9
35	26.0486	3.31298	3.3
36	27.5309	3.23726	4.2
37	28.5232	3.12685	2.4
38	29.9254	2.98946	2.2
39	31.6875	2.82146	2.2

TABELA 2

**FIGURA 5**

**FIGURA 6**

RESUMO

“INTERMEDIÁRIO DE LINAGLIPTINA CRISTALINA E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE LINAGLIPTINA”

A presente invenção fornece inovadoras formas cristalinas B1 e B2 de intermediário de linagliptina de fórmula estrutural V e métodos para produção de forma cristalina inovadora de intermediário de linagliptina representada pela seguinte fórmula V estrutural.