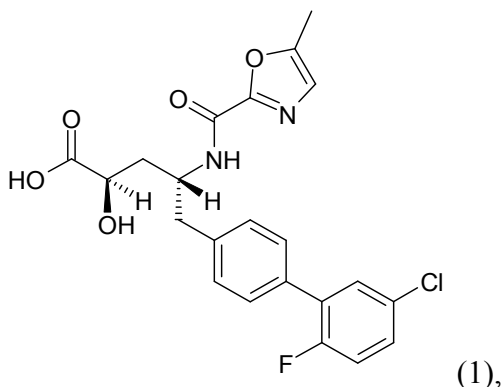


REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metil-oxazol-2-carbonil)amino]pentanoico.
3. Una forma cristalina de ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metil-oxazol-2-carbonil)amino]pentanoico.
4. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $8,48\pm 0,20$; $14,19\pm 0,20$; $17,03\pm 0,20$; $21,15\pm 0,20$; y $25,41\pm 0,20$.
5. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $7,51\pm 0,20$; $8,48\pm 0,20$; $14,19\pm 0,20$; $17,03\pm 0,20$; $17,62\pm 0,20$; $17,87\pm 0,20$; $20,59\pm 0,20$; $21,15\pm 0,20$; $21,88\pm 0,20$; $24,45\pm 0,20$; $24,78\pm 0,20$; $25,41\pm 0,20$; $25,67\pm 0,20$; $27,67\pm 0,20$; y $28,22\pm 0,20$.
6. La forma cristalina de la reivindicación 5, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA además por tener uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $16,09\pm 0,20$; $18,70\pm 0,20$; $19,21\pm 0,20$; $19,40\pm 0,20$; $21,64\pm 0,20$; $22,25\pm 0,20$; $26,43\pm 0,20$; $28,55\pm 0,20$; $30,73\pm 0,20$; $31,10\pm 0,20$; $32,64\pm 0,20$; $33,14\pm 0,20$; y $34,46\pm 0,20$.
7. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma cristalina está

CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X en polvo en el cual las posiciones de los picos concuerdan sustancialmente con las posiciones de los picos del patrón ilustrado en la FIG. 1.

8. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por una traza de calorimetría diferencial de barrido registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra un valor máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura de entre aproximadamente 165 °C y 169 °C.

9. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por una traza de calorimetría diferencial de barrido que concuerda sustancialmente con la ilustrada en la FIG. 2.

10. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, CARACTERIZADA porque el portador farmacéuticamente aceptable es estearato de magnesio.

12. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un antagonista de los receptores AT₁, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), un inhibidor de la renina, un diurético, o combinaciones de los mismos, y opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

13. Una forma farmacéutica oral CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en una cápsula, comprimido, líquido o suspensión.

14. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 13, CARACTERIZADA porque la liberación del compuesto en un sujeto es liberación inmediata, controlada o retardada.

15. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 13, CARACTERIZADA porque el material de la cápsula es gelatina, polisacárido, quitosano o polímeros sintéticos.

16. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 13, CARACTERIZADA porque la cápsula dura comprende gelatina, polisacáridos, o polímeros sintéticos.

17. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 13 CARACTERIZADA porque

la cápsula comprende hidroxipropil metilcelulosa.

18. Una forma farmacéutica intravenosa CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en una solución tamponada.

19. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el proceso comprende copular éster etílico del ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico con ácido 2-metiloxazol-2-carboxílico para obtener el compuesto de la reivindicación 1.

20. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

(a) combinar ácido 2-metiloxazol-2-carboxílico y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) y agitar a temperatura ambiente;

(b) agregar éster etílico del ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico y *N,N*-diisopropiletilamina y agitar a temperatura ambiente;

(c) aislar y luego disolver los sólidos resultantes en etanol seco y tetrahidrofurano seco;

(d) agregar una solución de hidróxido de litio en agua; y

(e) aislar los sólidos resultantes para obtener el compuesto de la reivindicación 1.

21. El proceso de acuerdo con la reivindicación 20, CARACTERIZADO porque los sólidos resultantes en los pasos (c) y (e) son purificados mediante cromatografía.

22. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

(a) disolver ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metiloxazol-2-carbonil)amino]pentanoico en etil acetato y hexanos para completar la disolución; y

(b) aislar los sólidos resultantes para formar la forma cristalina.

23. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

(a) copular éster etílico del ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-

2-hidroxipentanoico con 5 -metiloxazol-2-carboxilato de sodio para formar ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metiloxazol-2-carbonil)amino]pentanoico;

(b) tratar el ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metiloxazol-2-carbonil)amino]pentanoico con etil acetato y hexanos para completar la disolución; y

(c) aislar los sólidos resultantes para formar la forma cristalina.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 CARACTERIZADO porque es para uso en terapia.

25. Un compuesto tal como se reivindicó en la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque es para uso en el tratamiento de hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal.

26. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO porque es para la fabricación de un medicamento para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal.

27. Un método para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal, CARACTERIZADO porque el método comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

28. Un método para tratar un sujeto que padece de insuficiencia renal, CARACTERIZADO porque el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 al sujeto.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque el sujeto que padece de insuficiencia renal tiene enfermedad renal crónica con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de entre 60 mL/min/1,73 m² y 15 mL/min/1,73 m².

30. Un método para incrementar los niveles de péptido natriurético atrial (ANP) o guanosín monofosfato cíclico (cGMP) en un sujeto con hipertensión, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal, CARACTERIZADO porque el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, CARACTERIZADO porque los niveles de ANP y cGMP se miden ya sea en orina o en plasma, o en ambos, en un sujeto.