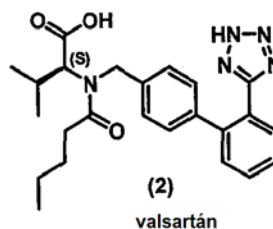
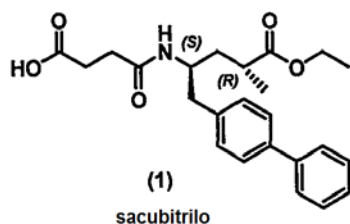


**FORMAS SÓLIDAS DE ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO (2R,4S)-5-(BIFENIL-4-IL)-4-[(3-CARBOXIPROPIONIL)AMINO]-2-METIL-PENTANOICO, SUS SALES Y UN MÉTODO DE PREPARACIÓN**

**5    Campo de la invención**

La sustancia sacubitrilo (también conocido como AHU-377), con su nombre sistemático éster etílico del ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-[(3-carboxipropionil)amino]-2-metilpentanoico de fórmula (1) es un constituyente de un fármaco para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. Es especialmente el complejo supramolecular de la sal sódica de sacubitrilo y la sal disódica de valsartán de fórmula (2) en la relación 1:1 de los componentes, que cristaliza en la forma pentahemihidrato, que es de uso terapéutico (documentos WO03059345 y WO2007056546, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 275-276, WO2015030711). Esta combinación cristalina de sales de sodio de sacubitrilo con valsartán se denomina comúnmente LCZ696 o, más recientemente, se conoce con el nombre comercial de Entresto (Novartis).

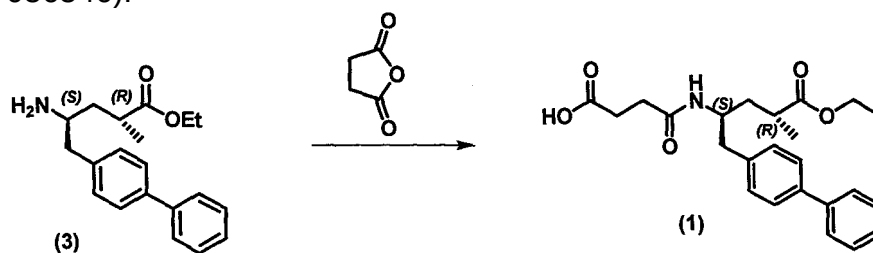


La presente invención se refiere a formas sólidas novedosas del compuesto denominado sacubitrilo, a métodos para su preparación, incluyendo las posibilidades de su uso para la producción de un fármaco destinado al tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

### Antecedentes de la técnica

La primera solución de síntesis química de sacubitrilo de fórmula **1** se describió en la solicitud de patente EP555175 y posteriormente también en la bibliografía especializada (*J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1689-1700). Se describen  
 5 más posibilidades de síntesis química de sacubitrilo de fórmula **1**, especialmente sus intermedios avanzados, en las siguientes solicitudes de patente: WO2008031567, WO2008083967, WO2009090251, WO2011088797, WO2012025501, WO2012025502 y WO 2014032627.

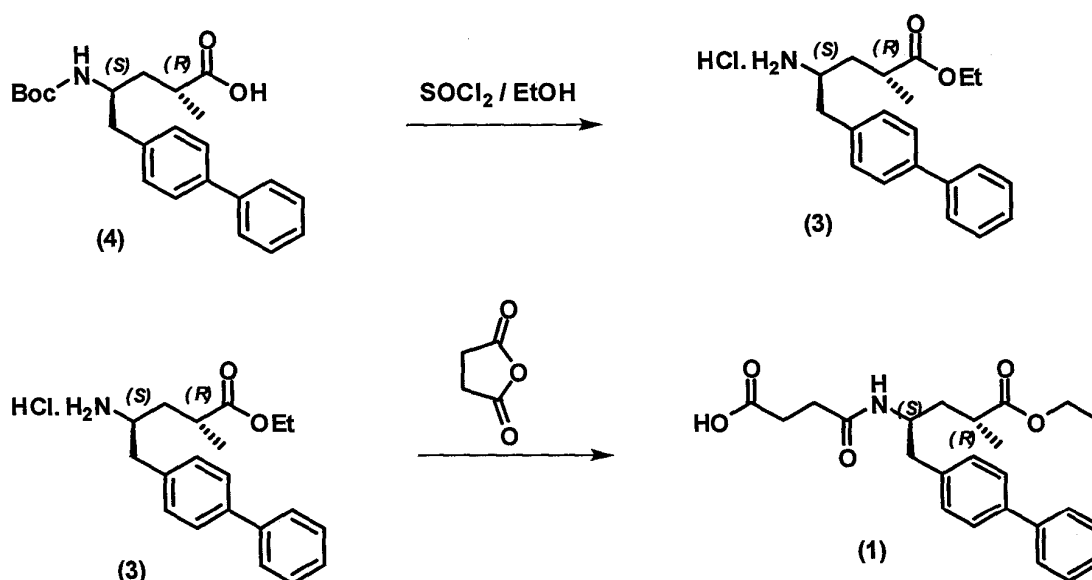
La etapa final de la síntesis química que conduce a sacubitrilo se  
 10 representa mediante la reacción que se desarrolla de acuerdo con el Diagrama 1, en el que la amina de fórmula **3** se hace reaccionar con anhídrido de ácido succínico. El resultado de esta reacción es sacubitrilo en bruto en forma de ácido carboxílico libre. Una desventaja de este procedimiento es el hecho de que el sacubitrilo en la forma de ácido carboxílico libre no cristaliza y, por lo  
 15 tanto, la forma preparada de esta manera no es adecuada para el aislamiento o la purificación química antes de la preparación de la sal sódica de sacubitrilo, que se usa en la práctica como una forma farmacéutica preferida (documento WO2007056546).



20 **Diagrama 1**

Otra opción de las etapas finales de la síntesis química de sacubitrilo se representa por las reacciones descritas en el Diagrama 2, en el que la

sustancia de partida es el ácido comercialmente disponible de fórmula 4. La amina de fórmula 3 se aísla como un producto intermedio en forma de clorhidrato. Después de la liberación de la base, se somete a una reacción con anhídrido succínico en un disolvente clorado. El resultado de estas reacciones es sacubitrilo en bruto en forma de ácido carboxílico libre. Sin embargo, no  
 5 es sacubitrilo en bruto en forma de ácido carboxílico libre. Sin embargo, no cristaliza y, por lo tanto, el sacubitrilo en bruto como ácido carboxílico libre no es adecuado para el aislamiento a escala industrial y tampoco proporciona ninguna opción de purificación química antes de la preparación de una forma final, adecuada para uso farmacéutico.

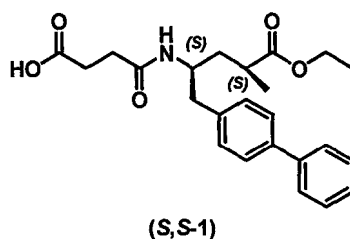


10

### Diagrama 2.

Debido a las características de aislamiento desfavorables del ácido carboxílico en bruto de (1), se deben usar operaciones complejas de aislamiento y purificación para obtener la sal sódica de sacubitrilo en una  
 15 calidad aceptable, que no es adecuada en términos de producción industrial. Un procedimiento publicado en la bibliografía puede servir como un ejemplo de esto (*J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1689-1700). Este procedimiento se describe por

el Diagrama 3. De acuerdo con este procedimiento, el ácido bruto (**1**) se transforma primero en el éster *terc*-butílico respectivo (**4**), después la sustancia se purifica por cromatografía, y posteriormente se libera de nuevo el ácido libre de sacubitrilo, liberándose de algunas impurezas, especialmente liberándose de la impureza diastereoisomérica de fórmula (**S,S-1**).



Sin embargo, el ácido (**1**) purificado de esta manera solo se aisló después de la evaporación de los disolventes en una forma pastosa y finalmente se transformó en la mejor sal sódica aislable de fórmula **5** por la acción de hidróxido sódico. El camino directo desde el ácido en bruto a la sal sódica no se usó, probablemente debido al fallo en encontrar las condiciones adecuadas para el aislamiento de ácido libre de sacubitrilo en una forma sólida, especialmente cristalina.

Además de la sal sódica farmacéuticamente preferida de sacubitrilo, se han descrito también otras tres formas farmacéuticamente útiles en solicitudes de patente (WO2008031567, WO2008083967, WO2007045663 y WO2003059345), concretamente: la sal cálcica (**6**), véase el Diagrama 4, sales con trietanol amina (**7**) y tris(hidroximetil)aminometano (**8**), véase el Diagrama 5. Los datos concernientes a la pureza química de estas sales, su estructura cristalina y los rendimientos de su preparación aún no se han publicado.

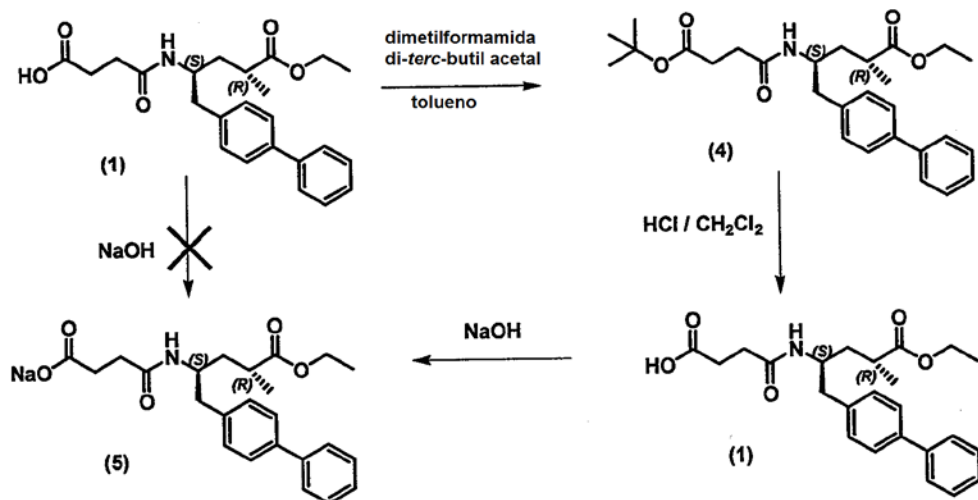


Diagrama 3.

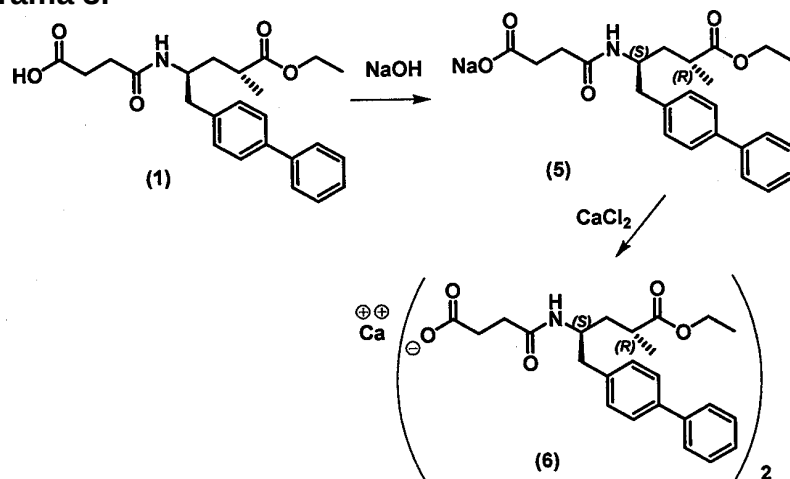


Diagrama 4.

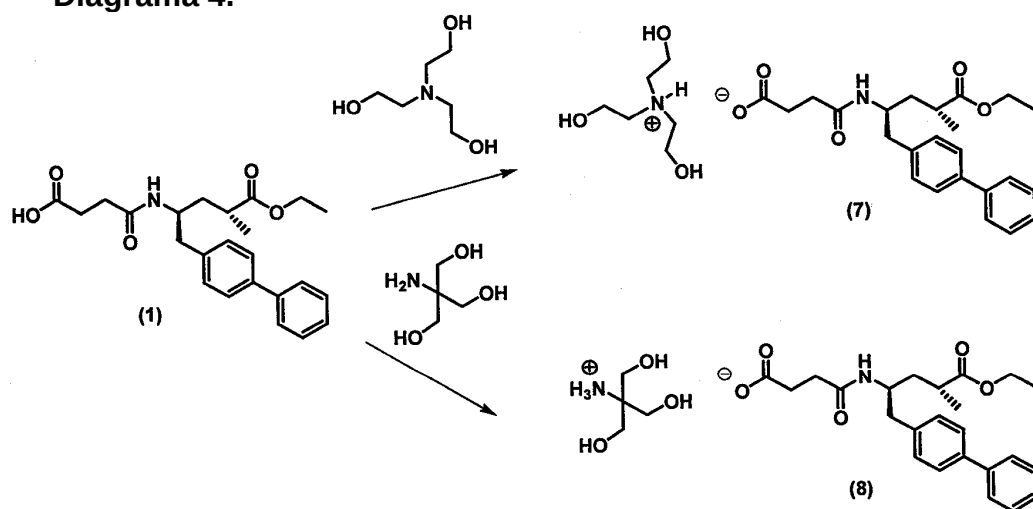


**Diagrama 5.**

Los métodos de preparación de sacubitrilo y sus formas finales farmacéuticamente aceptables descritas hasta ahora contienen, por lo tanto, varias operaciones y disolventes que no son adecuados para la escala industrial, por ejemplo, la evaporación en un concentrado pastoso o el uso de disolventes clorados, son relativamente largos y su baja eficiencia limita considerablemente su uso a escala comercial.

La presente invención se refiere a formas sólidas de sacubitrilo, que podrían prepararse sorprendentemente con éxito y con una serie de beneficios.

10 La invención se refiere además a un método de preparación altamente eficaz e industrialmente utilizable de una forma sólida de ácido libre de sacubitrilo y sus sales farmacéuticamente aplicables, especialmente la sal cristalina de sodio y calcio de sacubitrilo y un hemisolvato de la sal de potasio con ácido acético.

**Descripción de la invención**

15 La invención consiste en encontrar formas sólidas, preferiblemente cristalinas, de ácido libre de sacubitrilo de fórmula **1** que puedan aislarse fácilmente, purificarse químicamente y transformarse posteriormente en las formas sólidas farmacéuticamente preferidas, especialmente la sal de sodio o calcio. La invención proporciona además un método de preparación de

20 sacubitrilo reducido y altamente eficaz, sin el uso de disolventes peligrosos o problemáticos para el medio ambiente, que es totalmente utilizable a escala industrial y cuyo producto puede ser una nueva forma cristalina de sacubitrilo, hemisolvato de la sal de potasio con ácido acético, que al mismo tiempo representa una nueva sal de sacubitrilo farmacéuticamente utilizable. Las

25 formas sólidas derivadas de sacubitrilo, especialmente las cristalinas,

comúnmente tienen una gran importancia tecnológica y económica, ya que permiten obtener una sustancia útil para fines farmacéuticos.

Encontrar formas de cualquier sustancia farmacéutica que se cristalice bien tiene una influencia principal en el logro de la calidad requerida, que es una condición previa para la introducción de un fármaco en el mercado. En general, En general, la pureza química de un principio farmacéutico activo (abreviado API) producido a escala industrial es uno de los parámetros críticos para su comercialización. La U.S. Food and Drug Administration (abreviada FDA), así como las autoridades europeas para el control de drogas requieren, de acuerdo con las directrices de la ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización) que un API esté libre de impurezas en la mayor medida posible. La razón es lograr la máxima seguridad de uso del medicamento en la práctica clínica. Las directrices de la ICH identificadas con los códigos Q3A a Q3D tratan de las impurezas, concretamente Q3A: Impurezas en nuevas sustancias farmacéuticas, y Q3C: Directriz para disolventes residuales

Con base en estas directrices, las autoridades de control generalmente requieren que el contenido de una impureza individual en un API no exceda el límite del 0,10 %. Todas las sustancias (generalmente denominadas impurezas) contenidas en un API por encima del límite del 0,10 % deben, de acuerdo con las recomendaciones de la ICH, aislarse y caracterizarse. También se recomienda aislar y caracterizar los productos de degradación que se forman durante la vida útil o el período hasta la fecha de caducidad.

Los disolventes en ingredientes farmacéuticos se dividen en tres clases. La primera clase contiene dichos disolventes que no deberían usarse para la producción de sustancias farmacéuticas en absoluto, especialmente debido a

toxicidad, carcinogenicidad o riesgos ambientales. La segunda clase comprende disolventes que se pueden usar de forma limitada con respecto a su toxicidad, especialmente un límite específico máximo aceptable (normalmente expresado en las unidades *ppm*) se define para cada uno de dichos disolventes. En la tercera clase, los disolventes con un bajo potencial tóxico se clasifican y el límite máximo aceptable para cada disolvente se define generalmente como 5000 *ppm*.

Cada principio activo debe analizarse con respecto a la pureza química antes de su uso en un producto farmacéutico. La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se usa generalmente para este propósito. Las impurezas presentes en el ingrediente se determinan luego por la posición del pico en el cromatograma de HPLC mientras que la posición del pico se expresa normalmente generalmente como el tiempo de retención (en minutos) requerido para que la impureza viaje desde el lugar de inyección de la muestra a la columna HPLC llena con un sorbente adecuado para el lugar de detección. Los tiempos de retención (*tr*) relacionados con el tiempo de retención del estándar (normalmente es el *tr* de un principio activo) se denominan tiempos de retención relativa (*trr*). En condiciones estándar, los tiempos de retención relativos se consideran características estándar de la sustancia analizada, es decir, solo dependen de la estructura química del constituyente respectivo. De forma similar, las sustancias activas se ensayan para determinar el contenido de disolventes residuales por medio de cromatografía de gases, abreviada como GC.

Igualmente, una condición previa necesaria para el uso comercial de cualquier sustancia es la posibilidad de prepararla a escala industrial, que sin

embargo difiere de la síntesis común de laboratorio en muchos aspectos y con frecuencia requiere una solución tecnológica diferente de operaciones de laboratorio comunes como la evaporación de una solución de la sustancia en un producto de evaporación pastoso sin destilación, gestionando la agitación y el enfriamiento, por ejemplo, durante procesos exotérmicos o heterogéneos, la eliminación de la purificación cromatográfica de los productos y productos intermedios de la síntesis y, por último, pero no por ello menos importante, el reemplazo o aceleración de procesos de larga duración a gran escala, lo que hace que la producción sea inadecuadamente cara. De forma similar, la escala industrial implica requisitos considerablemente más estrictos para la seguridad o los aspectos ambientales del proceso, por lo que existe, por ejemplo, el requisito de que no se usen en el proceso disolventes clorados nocivos para el medio ambiente o la salud humana como el diclorometano o el cloroformo, etc. Por lo tanto, la transformación de la síntesis de laboratorio en escala industrial suele ser una etapa bastante laboriosa del desarrollo de un método de producción de una nueva sustancia, que requiere una serie de cambios cualitativos y enfoques innovadores.

La circunstancia que es de importancia principal para la presente invención es que el aislamiento del ácido carboxílico libre en una forma cristalina no se ha descrito todavía y tampoco se ha encontrado información sobre ningún otro estado sólido del ácido libre, es decir, sobre el estado amorfo, aunque este ácido como tal sea bien conocido durante más de veinte años. La síntesis de sacubitrilo reproducida por nosotros, que consiste en una reacción de la amina de fórmula **3** con el anhídrido de ácido succínico de acuerdo con el Diagrama 1, dio lugar a un producto que se caracterizó por

tener una consistencia similar a la miel y un contenido de impurezas superior al límite aceptado para productos farmacéuticos (véase el Ejemplo 1). El hallazgo sorprendente de condiciones que permitieron obtener el ácido de sacubitrilo de fórmula **1** en un estado sólido, especialmente cristalino, cumple así el aspecto

5 de la actividad inventiva, ya que no había estado claro durante mucho tiempo si este compuesto era realmente capaz de cristalización. El ácido cristalino aislado de sacubitrilo **1** presenta una serie de parámetros técnicos importantes, especialmente parámetros que confirman el estado cristalino y alta pureza química. El ácido libre cristalino de sacubitrilo presenta las siguientes

10 reflexiones de XRPD: 4,4; 13,1; 17,5; 19,5 y 21,4 ( $^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ), además un registro de DSC de un pico endotérmico que indica la temperatura de fusión de la forma cristalina en el intervalo de  $74 \pm 3^{\circ}\text{C}$  y la pureza química determinada por medio de HPLC del 99,5 % y superior, preferiblemente 99,9 % y superior. El ácido libre cristalino de sacubitrilo que presenta los siguientes parámetros se

15 puede usar para la preparación de sales farmacéuticamente aplicables, especialmente la sal de sodio y calcio. Este hecho cumple el aspecto de aplicabilidad industrial de la presente invención.

El ácido libre de sacubitrilo en estado sólido se puede obtener por cristalización en una solución de al menos un disolvente orgánico, que puede

20 ser un hidrocarburo aromático líquido, por ejemplo, tolueno, como alternativa y preferiblemente un éster líquido de un ácido carboxílico junto con un antidisolvente adecuado seleccionado del grupo de alcanos C1-C7 o cicloalcanos C3-C7, por ejemplo, acetato de etilo o acetato de isopropilo después de una adición de heptano, hexano o ciclohexano. Sin embargo, si se

25 usó una sustancia aromática, la sustancia cristalina aislada se contaminó

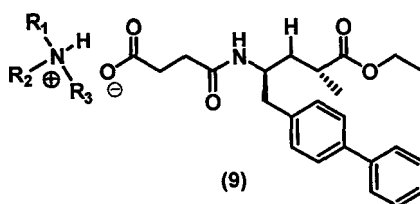
excesivamente por el disolvente residual, que no pudo eliminarse eficazmente. Esto se debió a que el mayor contenido del disolvente causó la fusión parcial del ácido libre cristalino de sacubitrilo preparado de esta manera a temperaturas superiores a 35 °C ya, lo que no permitía aumentar la temperatura dentro del proceso de secado. El uso de ésteres de ácidos carboxílicos junto con un antidisolvente no polar adecuado resultó ser técnicamente más ventajoso, lo que finalmente proporcionó una sustancia cristalina con el punto de fusión por encima de 70 °C y el contenido de disolventes residuales por debajo de los límites aceptados para sustancias farmacéuticas. El uso de acetato de etilo o acetato de isopropilo después de la adición de heptano no polar es bastante obvio desde el punto de vista de los límites de los disolventes residuales ya que dichos disolventes se clasifican en la tercera clase de disolventes con un límite de 5000 ppm con respecto al contenido aceptable. Sin embargo, para la preparación de las sales farmacéuticamente preferidas, también se puede usar el ácido sólido de sacubitrilo aislado de un hidrocarburo aromático. La circunstancia decisiva es la eliminación de las impurezas químicas procedentes del proceso de preparación del ácido en bruto de sacubitrilo. Estas impurezas se concentran preferiblemente en el disolvente usado mientras que el ácido sólido de sacubitrilo se aísla por filtración. El disolvente residual solo puede eliminarse en la etapa de preparación de la sal farmacéuticamente utilizable, por ejemplo, durante la preparación de la sal de sodio cristalina de sacubitrilo (5).

El ácido carboxílico libre en bruto preparado usando el procedimiento de acuerdo con el Diagrama 1 es difícil de aislar en una forma sólida, que es la consecuencia de su muy limitada capacidad de cristalización. La capacidad de

crear estructuras cristalinas está limitada en el caso del ácido libre a tal grado que hasta ahora no se ha descrito ninguna de sus formas sólidas, cristalinas o amorfas. Esta capacidad también se ve afectada por la presencia de impurezas que se incluyen en el ácido en bruto debido a la síntesis química realizada.

- 5 Estas impurezas pueden ser residuos de los constituyentes de reacción o los disolventes usados, así como las impurezas producidas debido a la selectividad insuficiente de las reacciones químicas y la descomposición química de los productos o intermedios.

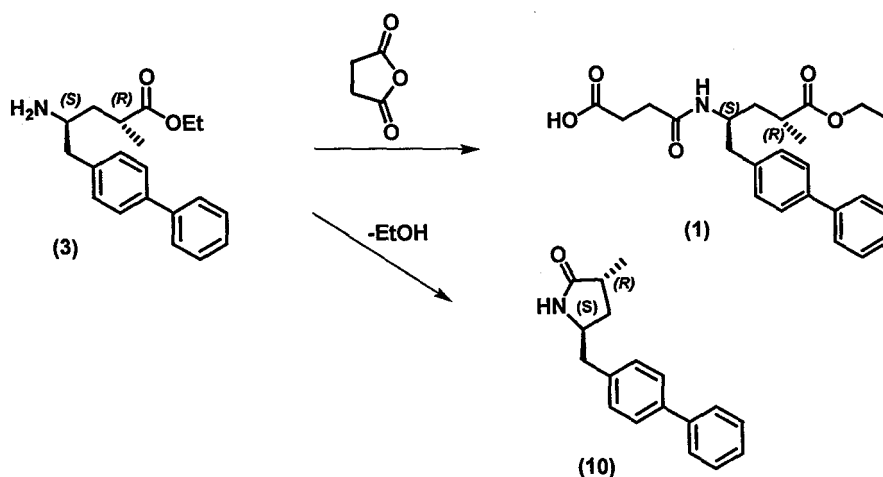
Para facilitar la cristalización del ácido libre de sacubitrilo, las impurezas químicas no deseadas presentes en el material en bruto deberían eliminarse preferiblemente. Las impurezas pueden eliminarse usando el método cuando una amina adecuada actúa primero sobre una solución del ácido carboxílico en bruto, produciendo la sal respectiva de sacubitrilo con las aminas de fórmula **9**, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> representan independientemente hidrógeno o un alquilo C1-  
15 C7, preferiblemente el aislamiento de la sal cristalina con ciclohexilamina, *terc*-butilamina o *iso*-propilamina.



Se ha encontrado que algunas sales de sacubitrilo con aminas cristalizan sorprendentemente fácilmente, por lo que se pueden aislar ventajosamente de la solución en una forma sólida y químicamente pura. Las  
20 impurezas originalmente contenidas preferiblemente permanecen en el disolvente usado. Por lo tanto, la conversión del ácido libre en bruto en las sales cristalinas con aminas conduce a la eliminación de impurezas

procedentes de la síntesis química, especialmente la lactona de fórmula **10**, con su nombre sistemático (3*R*, 5*S*)-5-bifenil-4-ilmetil-3-metilpirrolidin-2-ona. Esta impureza se produce en la última fase de la síntesis mediante la reacción de ciclación competitiva de acuerdo con el Diagrama 6. Cuando se usó

5 diclorometano como disolvente para la ejecución de la reacción de acilación de la amina (**3**) con ácido succínico anhídrido, el nivel habitual del contenido de la impureza (**10**) fue del 1 al 3 % (véase el Ejemplo 1), pero cuando se usaron otros disolventes, por ejemplo acetato de etilo, se observó el contenido de la impureza (**10**) de más del 3 %.



10

### Diagrama 6.

La lactona aislada de fórmula **10** puede usarse ventajosamente como el estándar analítico de impureza para el establecimiento de métodos analíticos usados para el control de calidad de sacubitrilo de fórmula **1** y su sal de sodio

15 de fórmula **5** o sal de calcio de fórmula **6**. Con la condición de un establecimiento apropiado de los métodos analíticos, el nivel de esta impureza puede controlarse y su contenido puede reducirse posteriormente por debajo del nivel del 0,15 %, preferiblemente hasta el nivel del 0,10 % e inferior. La

lactona de fórmula **10** se puede preparar mediante una reacción de ciclación intramolecular basada en la amina de fórmula **3**, o la forma protonada de la amina (**3**) después de la adición de una base adecuada, por ejemplo, hidróxido de litio (véase el Ejemplo 6).

5           El ácido de sacubitrilo se puede liberar de la sal cristalina con las aminas por la acción de un ácido adecuado, como alternativa, por medio de una base adecuada y posteriormente ácido. Entonces, el ácido carboxílico libre también se puede cristalizar a partir de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes usando los procedimientos mencionados anteriormente, lo que proporcionará la  
10   calidad requerida de la sustancia.

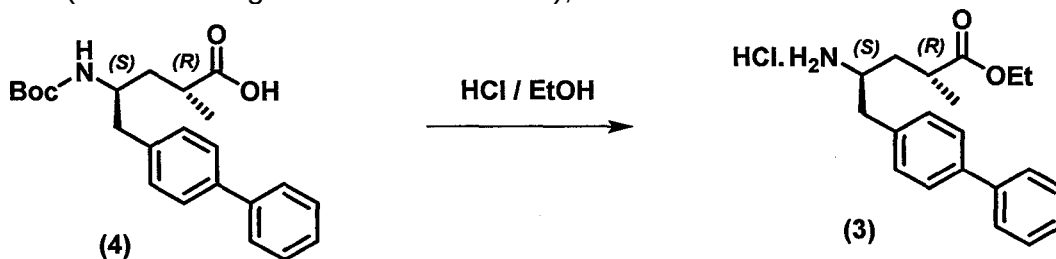
El método para eliminar las impurezas químicas del ácido libre de sacubitrilo puede consistir en las siguientes etapas:

- a) convertir el ácido en bruto de sacubitrilo en una sal de sacubitrilo que cristaliza bien con las aminas de fórmula **9**, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>  
15   representan independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, preferiblemente convirtiéndolo en una sal con ciclohexilamina, *terc*-butilamina o *iso*-propilamina y aislamiento de esta sal cristalina,
- b) liberar el ácido libre de sacubitrilo por la acción de un ácido adecuado sobre una solución de la sal cristalina de sacubitrilo con la amina,  
20   preferiblemente por la acción de una solución acuosa de un ácido, preferiblemente una solución acuosa de ácido clorhídrico,
- c) aislamiento del ácido libre cristalino de sacubitrilo a partir de al menos un disolvente orgánico, que puede ser un hidrocarburo aromático líquido, preferiblemente tolueno, como alternativa, un éster de un ácido  
25   carboxílico, preferiblemente acetato de etilo o acetato de isopropilo

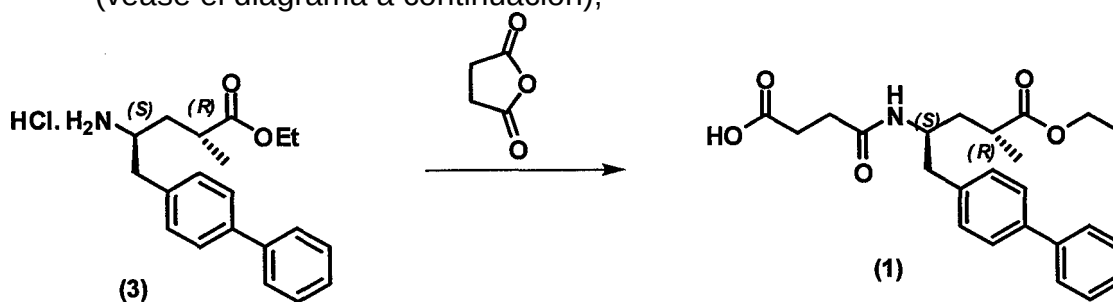
después de la adición de un antidisolvente seleccionado del grupo de alcanos C1-C7 o cicloalcanos C3-C7, preferiblemente heptano, hexano, o ciclohexano.

Como un objeto adicional, la invención proporciona un método de preparación del ácido de sacubitrilo usando un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- a) preparación del compuesto de fórmula **3** (penúltima) mediante una reacción del compuesto de fórmula **4** con hidrogenocloruro etanólico (véase el diagrama a continuación);



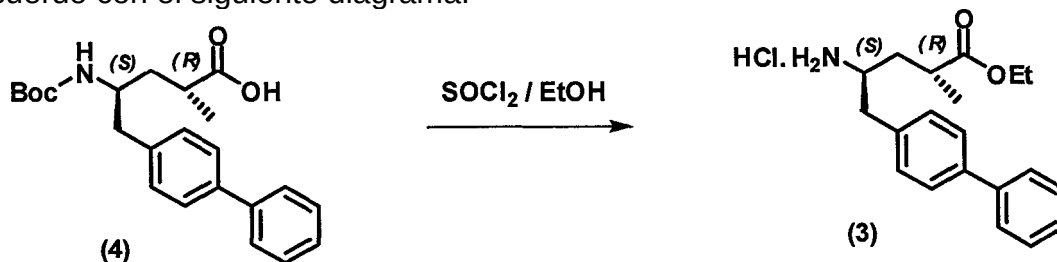
- b) una reacción del compuesto de fórmula **3** de la etapa a) con anhídrido de ácido succínico en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos, produciendo el ácido en bruto de sacubitrilo (véase el diagrama a continuación);



en el que las reacciones de las etapas a) y b) se realizan sin aislamiento de los intermedios en etapas individuales.

Una realización preferida del procedimiento es tal que el

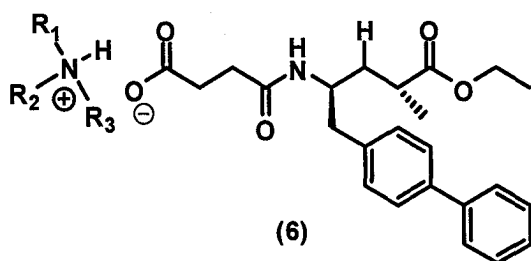
hidrogenocloruro etanólico se genera *"in situ"*, preferiblemente a través de una reacción de cloruro de tionilo con etanol y luego la reacción continúa de acuerdo con el siguiente diagrama.



- 5 Otra realización preferida de dicho procedimiento es que después de la reacción en la etapa a) la destilación se lleva a cabo antes de la etapa b) con la adición simultánea de un disolvente orgánico, preferiblemente un hidrocarburo aromático líquido, más preferiblemente tolueno. El disolvente orgánico adecuado en la etapa a) se añade en una cantidad tal que asciende totalmente
- 10 al menos a 3 l/kg del compuesto de partida de fórmula 4, preferiblemente al menos 4 l/kg, pero no hay límite superior. Dicho método de preparación también se caracteriza porque el al menos un disolvente orgánico en la etapa b) es un hidrocarburo aromático líquido, preferiblemente tolueno, un éster de ácido carboxílico, preferiblemente acetato de etilo o acetato de isopropilo y/o
- 15 una mezcla de estos disolventes. Otra realización preferida consiste en que la reacción se inicia mediante la adición gradual de una base seleccionada del grupo de aminas terciarias, preferiblemente seleccionadas del grupo: trietilamina, etil-diisopropilamina, piridina o sus sustituyentes, preferiblemente 4-dimetilaminopiridina, a una temperatura reducida, preferiblemente a una
- 20 temperatura por debajo de 10 °C, más preferiblemente por debajo de 5 °C, mucho más preferiblemente a una temperatura por debajo de 0 °C.

El método de preparación se caracteriza además porque después de la

reacción en la etapa b) se añade una solución acuosa de un ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico, y se extraen las sales residuales y los compuestos no reaccionados completamente. En otra realización preferida, la solución de ácido de sacubitrilo obtenida en la etapa b) se concentra por evaporación. Más ventajosamente, la solución de ácido de sacubitrilo obtenida se convierte adicionalmente en una sal cristalina de sacubitrilo con las aminas de fórmula 6,

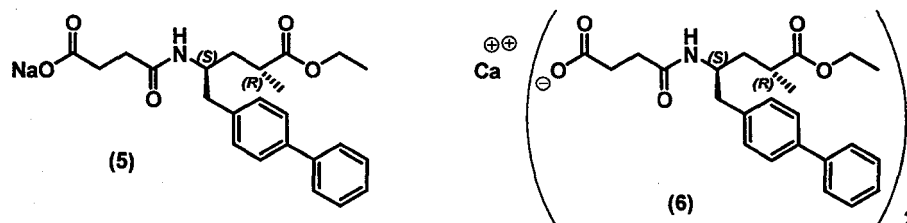


donde R1, R2, R3 representan independientemente hidrógeno o un alquilo C1-C7, preferiblemente en la sal con ciclohexilamina, *terc*-butilamina o *iso*-propilamina.

Otra realización preferida comprende la conversión de la sal cristalina de sacubitrilo con una amina obtenida de acuerdo con el método de producción anterior en otra sal cristalina farmacéuticamente aceptable de sacubitrilo, preferiblemente en la sal de sodio, calcio o potasio. En una realización preferida, la sal cristalina separada se aísla, más preferiblemente por filtración. Como se ha mencionado anteriormente, algunas sales de sacubitrilo con aminas cristalizan sorprendentemente fácilmente, por lo que se pueden aislar ventajosamente de la solución en una forma sólida y químicamente pura. Se ha encontrado experimentalmente que una buena capacidad de cristalización de las sales de amonio de sacubitrilo no es una característica general de todas las sales de amonio. Los mejores resultados, considerados desde el punto de vista

de rendimiento y pureza química, se lograron mediante el nuevo proceso de aislamiento en el caso de las sales de sacubitrilo con aminas primarias que se caracterizaron por un alquilo ramificado, por ejemplo, ciclohexilamina, *iso*-propilamina, o *terc*-butilamina. La contribución del proceso descubierto de purificación de sacubitrilo en forma de sus sales con aminas es una capacidad  
 5 excepcionalmente buena de cristalizar estas sales a partir de soluciones de disolventes orgánicos, lo que conduce a una mayor pureza química con una pérdida mínima de la sustancia aislada.

El ácido libre de sacubitrilo aislado en estado sólido ya cumple con los  
 10 requisitos de calidad de conformidad con las condiciones válidas para los principios farmacéuticos activos. Por lo tanto, se puede usar adicionalmente ventajosamente para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de sacubitrilo, preferiblemente para la sal de sodio (5) o calcio (6).



Muchos compuestos pueden existir en diversas formas sólidas que pueden ser tanto cristalinas como amorfas. Las formas sólidas pueden tener diversas disposiciones internas con diferentes propiedades fisicoquímicas dependiendo de las condiciones de su preparación. Las formas cristalinas que tienen diferentes unidades de cristal se denominan polimorfos mientras que  
 15 normalmente se caracterizan con diferentes propiedades fisicoquímicas como estabilidad química, higroscopicidad, punto de fusión, solubilidad, velocidad de disolución, así como biodisponibilidad. Un producto amorfo normalmente es  
 20

más fácilmente soluble; sin embargo, a menudo no se puede obtener con la calidad requerida y, a menudo, también es menos estable. Por el contrario, en comparación con la forma amorfa, un producto cristalino a menudo es estable, es más fácil de obtener en forma pura y se disuelve más lentamente. Para  
5 distinguir las fases sólidas individuales de un compuesto, se pueden usar varios métodos analíticos para la investigación de estado sólido, especialmente los métodos espectrales, por ejemplo, difracción de polvo de rayos X (XRPD) o métodos termoanalíticos, por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido (DSC). El descubrimiento de nuevas fases sólidas (formas amorfas, polimorfos  
10 cristalinos, solvatos e hidratos) de un principio farmacéutico activo ofrece la oportunidad de seleccionar una modificación adecuada con las propiedades fisicoquímicas deseadas y la procesabilidad y mejorar las características del producto químico. Por esta razón, existe una clara necesidad de nuevas formas sólidas también en el caso de la sal de sodio o calcio de sacubitrilo.

15 La conversión del ácido de sacubitrilo de fórmula **1** en una sal farmacéuticamente aceptable se caracteriza por la acción de un agente adecuado como la fuente de un catión metálico, que puede ser el catión sodio o calcio, en una solución del ácido libre de sacubitrilo de fórmula **1** en un disolvente adecuado mientras que la forma sólida de una sal  
20 farmacéuticamente preferida de sacubitrilo, preferiblemente una forma cristalina, se separa de la solución.

El método de preparación de sales farmacéuticamente aceptables de sacubitrilo, preferiblemente la sal de sodio (**5**) y calcio (**6**) se caracteriza por la acción de una sal inorgánica u orgánica, óxido, alcoholato, hidruro o hidróxido  
25 de metal, que puede ser sodio o calcio, sobre una solución del ácido libre de

sacubitrilo 1 en un disolvente adecuado. Como los compuestos fuente de los reactivos de sodio seleccionados del grupo: hidróxido sódico, metanolato sódico, etanolato sódico, *iso*-propóxido sódico, *terc*-butilato sódico o acetato sódico se pueden usar ventajosamente. Como los compuestos fuente de los reactivos de sodio seleccionados del grupo: cloruro de calcio, acetato de calcio o hidróxido de calcio se pueden usar ventajosamente.

La preparación de la sal de sodio o calcio se caracteriza adicionalmente por el uso de al menos un disolvente seleccionado del grupo: ésteres de ácidos orgánicos C1-C5 con alcoholes C1-C6, alcoholes C1-C6, cetonas C3-C6, éteres C4-C6, agua, hidrocarburos aromáticos líquidos, alcanos C1-C7, cicloalcanos C3-C7, preferiblemente después los siguientes disolventes o sus mezclas: acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, agua o mezclas de estos disolventes en cualquier relación. Los ésteres líquidos de ácidos carboxílicos, preferiblemente acetato de etilo o acetato de isopropilo, se pueden usar ventajosamente como un disolvente adecuado para la preparación de la sal sódica cristalina de sacubitrilo. El agua o sus mezclas con alcoholes se pueden usar ventajosamente como un disolvente adecuado para la preparación de la sal de calcio de sacubitrilo. El uso de ésteres de ácidos carboxílicos, especialmente acetato de etilo, acetato de isopropilo o alcoholes del grupo de etanol, alcoholes propílicos o butanol es bastante obvio desde el punto de vista de los límites de los disolventes residuales ya que dichos disolventes se clasifican en la tercera clase de disolventes con el límite de 5000 ppm con respecto al contenido aceptable.

En particular, la sal de sodio de sacubitrilo puede prepararse usando el procedimiento que consiste en las siguientes etapas con una serie de

beneficios:

- a) disolver el ácido libre de sacubitrilo I en una mezcla de tolueno y acetato de etilo, como alternativa, en una mezcla de tolueno y acetato de isopropilo,
- 5 b) añadir una solución de un agente adecuado, que es la fuente de 0,95 a 1,05 equivalentes del ión sodio, preferiblemente una solución de hidróxido sódico en etanol o una solución de etanolato sódico en etanol.
- c) evaporación al vacío de los disolventes, incl. eliminación de agua o etanol junto con el tolueno evaporado,
- 10 d) añadir al menos un disolvente seleccionado del grupo de tolueno, acetato de etilo y acetato de isopropilo como disolvente adecuado para obtener una forma cristalina de la sal sódica de sacubitrilo.

Los beneficios del enfoque descubierto pueden ser específicamente para la sal sódica del sacubitrilo documentada por los siguientes puntos:

- 15 a) el uso de etanol y acetato de etilo elimina el riesgo de reacciones de reesterificación, es decir, la aparición de impurezas que difieren con el grupo alquilo en el grupo funcional éster en el esqueleto de sacubitrilo,
- b) el agua o el etanol se eliminan preferiblemente junto con la destilación del tolueno usado,
- 20 c) el acetato de etilo utilizado como disolvente final para la cristalización de la sal sódica de sacubitrilo se clasifica en la tercera clase de disolventes con un límite de 5000 ppm desde el punto de vista de su contenido aceptable,
- d) el proceso descubierto presenta un alto rendimiento, normalmente
- 25 superior al 90 %,

- e) el producto obtenido es cristalino y se caracteriza por una alta pureza química del 99,5 % y superior, preferiblemente del 99,9 % y superior,
- f) el producto obtenido presenta baja higroscopicidad.

Se prepararon con éxito dos modificaciones cristalinas de la sal de sodio de sacubitrilo, polimorfo I y polimorfo II (véanse los Ejemplos 4a y 4b) usando los procedimientos mencionados anteriormente. Ambos polimorfos aislados de la sal sódica cristalina de sacubitrilo de fórmula **5** presentan una serie de parámetros técnicos importantes, especialmente parámetros que confirman el estado cristalino y alta pureza química. El polimorfo I cristalino de la sal sódica de sacubitrilo de fórmula **5** presenta las siguientes reflexiones en XRPD: 3,0; 6,1; 11,9; 16,4, 18,2 y 19,8 ( $^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ), además un registro de DSC de un pico endotérmico que indica la temperatura de fusión de la forma cristalina en el intervalo de  $167 \pm 3^{\circ}\text{C}$  y la pureza química determinada por medio de HPLC del 99,5 % y superior, preferiblemente 99,9 % y superior. El polimorfo II cristalino de la sal sódica de sacubitrilo de fórmula **5** presenta las siguientes reflexiones en XRPD: 4,0; 8,1; 10,5; 18,5, 22,5 y 24,4 ( $^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ), además un registro de DSC de un pico endotérmico que indica la temperatura de fusión de la forma cristalina en el intervalo de  $166 \pm 3^{\circ}\text{C}$  y la pureza química determinada por medio de HPLC del 99,5 % y superior, preferiblemente 99,9 % y superior. Otras ventajas del polimorfo I para los fines de la preparación de productos farmacéuticos es que esta sal de sodio cristalina muestra una higroscopicidad muy baja de hasta el 50 % de humedad relativa ambiental, es decir, al 50 % de humedad relativa, se observó una absorción de agua del 0,3 % máx. Las sales de sodio cristalinas de sacubitrilo que presentan estos parámetros fisicoquímicos cumplen los requisitos de calidad aceptados para el

producto farmacéutico activo y, por lo tanto, se pueden usar ventajosamente para la preparación de un fármaco para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca.

El procedimiento de preparación de la sal sódica de sacubitrilo ya se describió en la solicitud de patente EP555175 y posteriormente también en la bibliografía especializada (*J. Med. Chem.* 1995, 38, 1689-1700), pero el estado sólido y el rendimiento de la sal preparada no se especificó en detalle, solo se mencionó el punto de fusión de 159-160 °C. Se reprodujo el procedimiento mencionado anteriormente, véase el Ejemplo 4e, mientras que la forma amorfa de la sal de sodio se obtuvo con un rendimiento del 61 % y el punto de fusión de 159-161 °C. Además, el procedimiento original se caracterizó por el uso de disolventes que se clasifican en la segunda clase de disolventes desde el punto de vista del contenido aceptable, concretamente, diclorometano con el límite de 600 ppm y hexano con el límite de 290 ppm. Las circunstancias establecidas documentan la idoneidad de las formas cristalinas recién descubiertas de la sal de sodio de sacubitrilo y el método de su preparación.

El proceso completo (véase el Diagrama 7) que se puede aplicar para obtener una sal preferida de sacubitrilo, preferiblemente la sal sódica o cálcica cristalina de sacubitrilo y que utiliza las características de la presente invención, puede consistir en las siguientes etapas:

- a) preparación del ácido libre en bruto de sacubitrilo **1** mediante una reacción de la amina de fórmula **3** con ácido succínico anhídrido,
- b) convertir el ácido en bruto de sacubitrilo en una sal de sacubitrilo que cristaliza bien con las aminas de fórmula **9**, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> representan independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>,

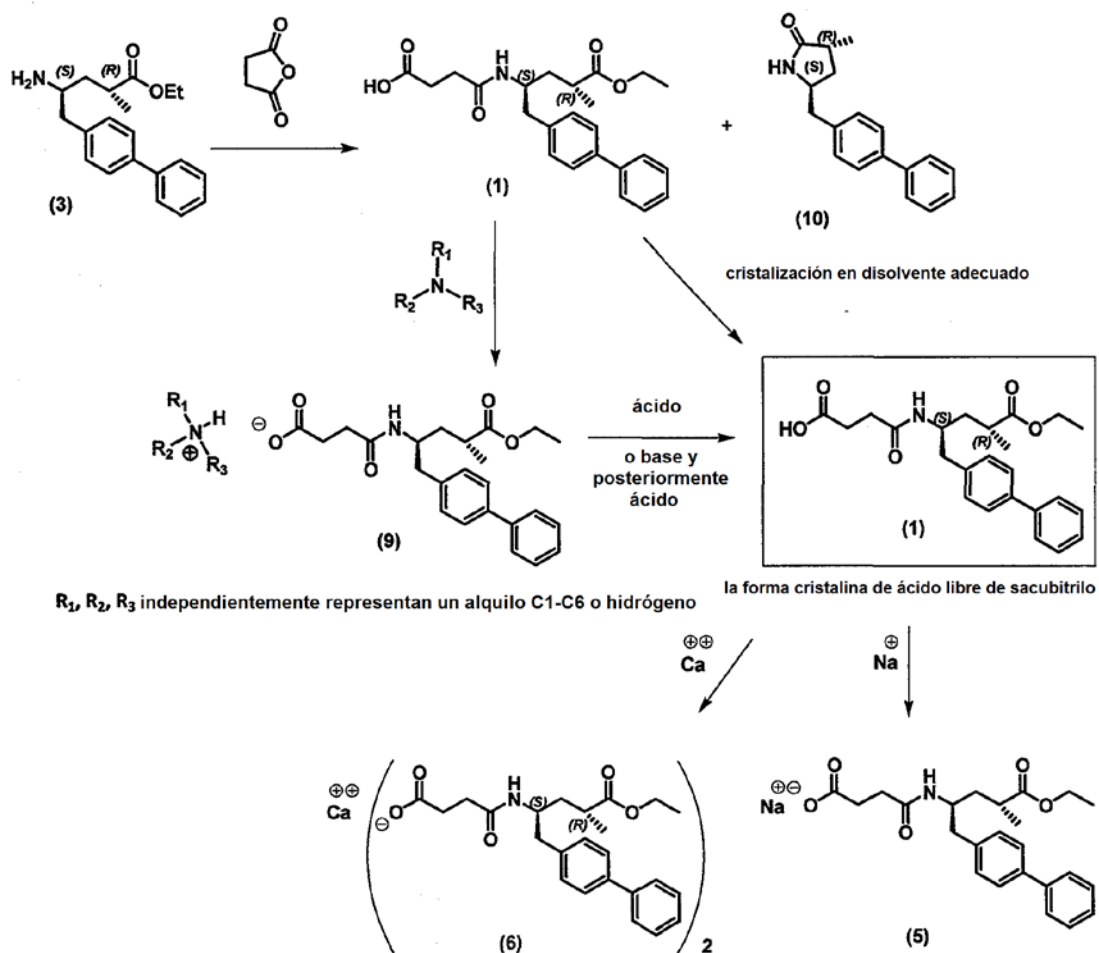
preferiblemente convirtiéndolo en una sal con ciclohexilamina, *terc*-butilamina o *iso*-propilamina y el aislamiento de esta sal,

- c) liberar el ácido libre de sacubitrilo por la acción de un ácido adecuado sobre una solución de la sal de sacubitrilo con la amina, preferiblemente por la acción de una solución acuosa de un ácido, preferiblemente una solución acuosa de ácido clorhídrico,
- d) aislamiento del ácido libre cristalino de sacubitrilo a partir de al menos un disolvente orgánico, que puede ser un hidrocarburo aromático líquido, preferiblemente tolueno, como alternativa, un éster de un ácido carboxílico, preferiblemente acetato de etilo o acetato de isopropilo después de la adición de un antidisolvente seleccionado del grupo de alcanos C1-C7 o cicloalcanos C3-C7, preferiblemente heptano, hexano, o ciclohexano,
- e) acción de un reactivo adecuado como fuente del ión sodio o calcio sobre la solución del ácido libre de sacubitrilo **1** obtenido usando el procedimiento de acuerdo con el punto (d), preferiblemente por la acción de un reactivo seleccionado del grupo: hidróxido sódico, metanolato sódico, etanolato sódico, *iso*-propóxido sódico, *terc*-butilato sódico, acetato sódico, cloruro de calcio, acetato de calcio o hidróxido de calcio sobre una solución del ácido de sacubitrilo **1** en acetato de etilo, acetato de isopropilo o agua,
- f) aislar la sal de sodio cristalina de fórmula **5** o sal de calcio de fórmula **6** preparada usando el procedimiento de acuerdo con el punto (e).

Los puntos (b) y (c) pueden eliminarse de todo el proceso de preparación de las sales farmacéuticamente preferidas de sacubitrilo,

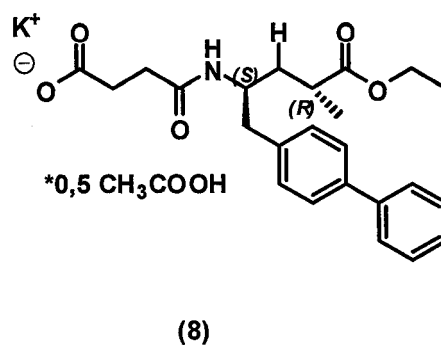
dependiendo del nivel de impurezas contenidas en el ácido libre en bruto de sacubitrilo preparado de acuerdo con el punto (a).

En un aspecto, la invención se refiere a formas sólidas de sacubitrilo de fórmula **1**, especialmente una forma cristalina del ácido libre y su sal de sodio cristalina de fórmula **5** o sal de calcio de fórmula **6**, incl. un método para eliminar impurezas químicas del ácido libre en bruto de sacubitrilo que se caracteriza por el uso de sales de sacubitrilo que cristalizan bien con aminas, preferiblemente la sal con ciclohexilamina, *terc*-butilamina o *iso*-propilamina. La invención se refiere además a métodos de preparación altamente eficaces e industrialmente útiles de una forma sólida de ácido libre de sacubitrilo y sus sales farmacéuticamente aplicables, especialmente la sal sódica cristalina de fórmula **5** y sal de calcio de sacubitrilo de fórmula **6**.



### Diagrama 7.

Otro objeto de esta invención es una forma sólida de la sal de potasio de sacubitrilo de fórmula 8, preferiblemente en forma cristalina.



Todavía otro objeto de esta invención es una forma cristalina de la sal

potásica de sacubitrilo que contiene estas reflexiones características en el patrón de polvo de rayos X medido con el uso de radiación  $\text{CuK}\alpha$ : 6,2; 7,2; 11,7; 16,3 y  $20,0 \pm 0,2^\circ$  2-theta.

- Otro objeto de esta invención es un método de preparación de la forma sólida de la sal de potasio de sacubitrilo que contiene las siguientes etapas:
- a) disolución del ácido libre o sal de sacubitrilo, preferiblemente una sal de sacubitrilo con aminas, y extracción en una mezcla de una solución acuosa de un ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico, y con un disolvente orgánico inmiscible con agua o una mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente acetato de etilo y tolueno, o acetato de isopropilo y tolueno y concentración por evaporación;
  - b) adición de una solución de un reactivo que es la fuente de 0,95 a 1,05 equivalentes del ión potasio, preferiblemente una solución de acetato de potasio en un alcohol, más preferiblemente en etanol, que se obtiene directamente mediante el uso de ácido acético, o se genera *"in situ"* mezclando hidróxido de potasio o la sal de potasio de un ácido débil y ácido acético, preferiblemente KOH y  $\text{CH}_3\text{COOH}$  o  $\text{K}_2\text{SO}_3$  y  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , posiblemente  $\text{KHCO}_3$  y  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ;
  - c) concentración por evaporación de una parte de los disolventes;
  - d) después de la adición de al menos un disolvente seleccionado del grupo: tolueno, acetato de etilo o acetato de isopropilo, se obtuvo una forma sólida de la sal de potasio de sacubitrilo por cristalización.

Por último, pero no menos importante, un objeto de esta invención es también el uso de la forma sólida de la sal de potasio de sacubitrilo para la

preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables de sacubitrilo, preferiblemente cualquier sal cristalina, más preferiblemente la sal cristalina de sodio o calcio y el uso de la forma sólida de la sal de potasio de sacubitrilo para la preparación de un fármaco para el tratamiento de la hipertensión y la

5 insuficiencia cardiaca.

Durante la optimización de la síntesis de sacubitrilo, las condiciones de la secuencia de reacción de acuerdo con el Diagrama 2 podrían ajustarse de tal manera que después de la primera reacción, la mezcla de reacción puede concentrarse a una presión ligeramente reducida de ~03 bar a aprox. 1/3 del

10 volumen original de la solución (mezcla de reacción) y luego la destilación continúa con la adición simultánea de la cantidad respectiva de tolueno de alto punto de ebullición en la cantidad total de aprox. 4 l/kg del compuesto de partida (4). De esta manera, la mezcla se libera de los residuos de todos los constituyentes volátiles de la reacción, como el disolvente original (EtOH),

15 cloruro de hidrógeno, azufre y dióxido de carbono, etil-*terc*-butil éter, isobutileno, o posiblemente residuos de agua, sin aislamiento del compuesto (3) o evaporación de la mezcla a un producto de evaporación no destilante, y la solución final representa esencialmente entonces el intermedio (3) disuelto en tolueno, que puede ser, con respecto a una alta pureza de ~99 %, de acuerdo

20 con la cromatografía líquida de alto rendimiento, directamente usada en la siguiente fase de reacción. Esto aumenta la eficacia del proceso ya que se evitan las pérdidas de rendimiento durante el aislamiento del compuesto (3) y al mismo tiempo el disolvente para la cristalización del producto intermedio (3), el tiempo de cristalización, aislamiento y secado y por último, pero no menos

25 importante, los residuos en forma de aguas madre después de la cristalización

se ahorran. Una descripción particular de la realización se incluye en el Ejemplo 1.

Otra tarea dentro del desarrollo del proceso fue reemplazar el diclorometano comúnmente utilizado, que sin embargo no es deseado para la escala industrial, para la 2ª fase de reacción del Diagrama 2. Se ha logrado probar experimentalmente que la reacción de la amina (**3**) con el anhídrido succínico se puede realizar bien en una mezcla de tolueno y acetato de etilo en condiciones adecuadas ya que el anhídrido succínico es fácil de disolver en acetato de etilo (a diferencia del diclorometano comúnmente usado). Un aspecto importante de la ejecución de la 2ª fase de reacción es la temperatura de reacción seleccionada junto con una secuencia alterada de la adición de constituyentes. Esto es porque normalmente, antes de la adición de anhídrido succínico como la base de reacción completa, la adición de la base libera el par de electrones del grupo amino del compuesto (**3**) para la reacción, que está ocupada por el protón de hidrógeno en la forma de clorhidrato. Sin embargo, se ha logrado demostrar experimentalmente que la base libre del compuesto de fórmula **3** es inestable, especialmente en un entorno básicos y cambios, debido al ataque intramolecular del grupo amino sobre el carboxilo de la estructura de fórmula **3b**, con respecto a la lactama de fórmula **5** de acuerdo con el Diagrama 8:

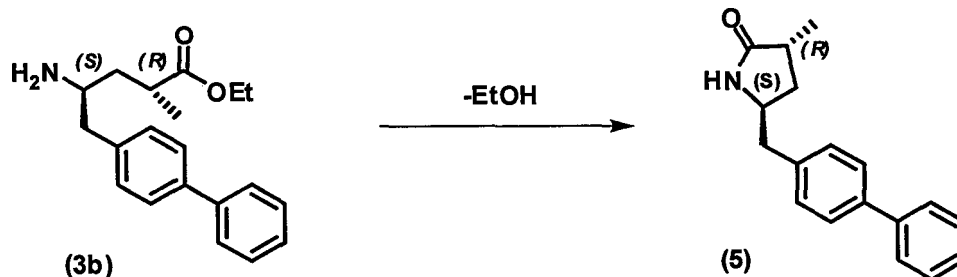


Diagrama 8.

Esta reacción secundaria no deseada se extiende hasta tal punto que más tarde hace posible la preparación del estándar de impurezas (**5**). Por estas razones, la secuencia de adición del reactivo y la base a la mezcla de reacción debe invertirse, y la base, por ejemplo, una base del grupo de aminas terciarias como trietilamina o N,N-diisopropil-etilamina (DIPEA) se debe añadir preferiblemente lentamente, a una temperatura reducida a la mezcla agitada del compuesto de fórmula **3** y anhídrido succínico en una mezcla de tolueno y acetato de etilo. De esta manera, se puede lograr una alta tasa de conversión y selectividad de la segunda reacción en el Diagrama 2, de manera que la pureza de la mezcla de reacción alcanza entonces hasta el 97 % de acuerdo con el análisis por HPLC y el contenido de la impureza no deseada de fórmula **5** no excederá el 2 %. Esto reduce considerablemente los requisitos para la posterior purificación del producto final y, en consecuencia, el rendimiento total del proceso.

El procesamiento de la mezcla de reacción es fácil, cuando primero se añade una solución acuosa de un ácido mineral (por ejemplo, una solución de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico u ortofosfórico) que, después de una buena mezcla, se separa nuevamente como la fase inferior inmiscible, extrayendo sales de balasto de trietilamina y residuos del posible compuesto no reaccionado de fórmula **3** de la mezcla mientras que el ácido de sacubitrilo protonado permanece en el extracto. La mezcla se libera de los residuos del ácido por la extracción posterior con agua. El extracto obtenido de esta manera (capa orgánica superior) representa una solución de sacubitrilo de fórmula **1** en la mezcla de acetato de etilo y tolueno con una pureza de hasta el 98 % de acuerdo con el análisis por HPLC. El extracto se concentra de nuevo entonces

y se seca eliminando aprox. 2/3 del disolvente obtenido por destilación. Un método de preparación particular del ácido de sacubitrilo en bruto en la solución se describe en el Ejemplo 2. Si todo el proceso se realiza en una materia adecuada, la solución del producto obtenida de esta manera se puede  
5 usar directamente para la preparación del producto final (API).

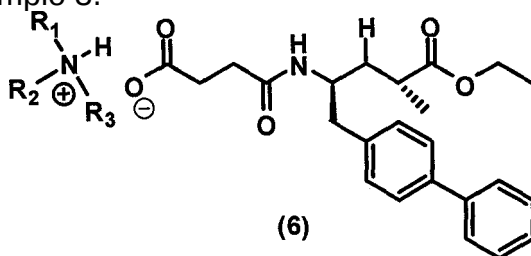
Sin embargo, dado que la pureza de la mezcla final depende de los parámetros y la ejecución de todo el proceso de producción, pero naturalmente también de la pureza del ácido de partida usado de fórmula 4, el producto puede volver a purificarse si es necesario mediante cristalización repetida de  
10 una de las posibles sales de sacubitrilo, o posiblemente por cristalización y aislamiento de una secuencia seleccionada adecuadamente, por ejemplo de dos sales de sacubitrilo, dependiendo del espectro de impurezas contenidas en el material de partida de fórmula 4.

Sin embargo, las formas sólidas de una serie de compuestos pueden  
15 tener varias disposiciones internas, frecuentemente con diferentes propiedades fisicoquímicas dependiendo de las condiciones de su preparación. Las formas cristalinas que tienen diferentes unidades de cristal se denominan polimorfos. Normalmente, presentan diferentes propiedades fisicoquímicas como estabilidad química, higroscopicidad, punto de fusión, solubilidad, velocidad de  
20 disolución, así como biodisponibilidad. Un producto amorfo normalmente es más fácilmente soluble; sin embargo, a menudo no se puede obtener con la calidad requerida y, a menudo, también es menos estable. Por el contrario, en comparación con la forma amorfa, un producto cristalino a menudo presenta una mayor estabilidad y es más fácil de obtener en forma pura y, por otro lado,  
25 se disuelve más lentamente.

Para distinguir las formas sólidas individuales de un compuesto, se pueden usar varios métodos analíticos para la investigación de estado sólido, especialmente los métodos espectrales, por ejemplo, difracción de polvo de rayos X (XRPD) o métodos termoanalíticos, por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido (DSC). El descubrimiento de nuevas fases sólidas (formas amorfas, polimorfos cristalinos, solvatos e hidratos) de un principio farmacéutico activo ofrece la oportunidad de seleccionar una modificación adecuada con las propiedades fisicoquímicas deseadas y la procesabilidad y mejorar las características del producto químico.

Una forma cristalina sorprendentemente buena de sacubitrilo desde el punto de vista del aislamiento y la purificación final se representa mediante, como se determina experimentalmente, algunas sales de amonio. Se ha logrado mostrar que algunas sales de sacubitrilo con algunas aminas cristalizan sorprendentemente fácilmente, por lo que se pueden aislar ventajosamente de la solución en una forma sólida y químicamente pura. Las impurezas originalmente contenidas preferiblemente permanecen en el disolvente usado. Por lo tanto, la conversión del ácido libre en bruto en las sales cristalinas con aminas conduce a la eliminación de impurezas procedentes de la síntesis química, o el material de partida usado de fórmula 4. La ejecución también es sorprendentemente fácil y consiste en mezclar una solución del ácido de sacubitrilo carboxílico en bruto con una amina adecuada en un disolvente adecuado, mejor en acetato de etilo o acetato de isopropilo, cuando la sal respectiva con la amina usada de fórmula 6, donde R1, R2, R3 representan independientemente hidrógeno o un alquilo C1-C7, posteriormente cristaliza. A este respecto, las sales cristalinas con ciclohexilamina, *terc*-butilamina o *iso*-

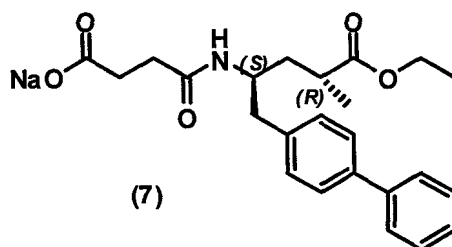
propilamina son ventajosas. Si la sal de amonio se selecciona adecuadamente, el producto obtenido, por ejemplo, la sal de ciclohexilamonio de sacubitrilo puede representar directamente la forma final farmacéuticamente aceptable en una calidad requerida para un API y con un alto rendimiento de la síntesis (~94 %). Un procedimiento de preparación particular de la sal de amonio se documenta en el Ejemplo 3.



Otra forma cristalina adecuada de sacubitrilo está representada por la sal de sodio, que puede prepararse a partir de una solución del ácido libre en bruto mediante neutralización lenta con una solución de sosa cáustica, o una sal de sodio adecuadamente seleccionada de un ácido débil en un disolvente adecuado, preferiblemente NaOH (1 equivalente molar) en etanol a temperatura ambiente. Las sales de sodio adecuadas, utilizables para la neutralización del ácido en bruto de sacubitrilo y la preparación de la sal de sodio de sacubitrilo se representan, por ejemplo, por alcoholato de sodio, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, NaHSO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, añadidos normalmente en forma de una solución o suspensión con metanol, etanol o isopropanol, acetato de etilo, etc. La neutralización del ácido de sacubitrilo va seguida de la concentración de la mezcla a un nivel reducido presión a aproximadamente 1/3 del volumen original. La dilución con tolueno o acetato de isopropilo y la concentración repetida mediante la eliminación de la misma cantidad de disolvente, lo que conduce al intercambio del disolvente original y la eliminación

de los residuos de agua o azufre o dióxido de carbono, etc., dependiendo del tipo de base utilizada para la neutralización. Después del intercambio de los disolventes, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se deja cristalizar a temperatura de laboratorio durante unas horas. Se obtiene el producto

5 cristalino de fórmula 7, que es adecuado para el aislamiento con un alto rendimiento (~93 %) y calidad (>99,5 %) y al mismo tiempo representa una forma que es adecuada para su uso farmacéutico. Un ejemplo particular del método de preparación de la sal de sodio se presenta en el Ejemplo 4.

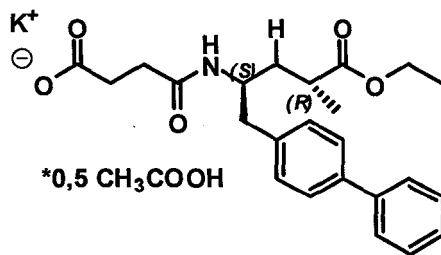


10 Otro candidato adecuado tanto para el aislamiento como para la purificación y, al mismo tiempo, para un uso farmacéutico directo, podría ser la sal de potasio de sacubitrilo. Sin embargo, no se ha descrito todavía en una forma cristalina aislable. Tampoco se ha logrado obtenerlo repetidamente. La descripción de tal intento fallido de preparación de la sal de potasio de

15 sacubitrilo se presenta en el Ejemplo 5. Sin embargo, se inicio un experimento bastante innovador en los intentos de preparar la sal de potasio de sacubitrilo cuando el acetato de potasio, bien soluble en etanol, se usó para la neutralización del ácido de sacubitrilo en lugar del hidróxido de potasio. Fue después de la mezcla del ácido en bruto de sacubitrilo y una solución etanólica

20 de CH<sub>3</sub>COOK, la posterior concentración de la mezcla a una presión reducida a aproximadamente 1/3 del volumen original y el intercambio de los disolventes residuales con tolueno que después de la dilución de la mezcla final con

acetato de etilo, se observó la cristalización del producto sólido en forma de suspensión de color blanco. Después del aislamiento del producto y el secado a 50 °C a presión reducida, se obtuvo un producto sólido con una temperatura de fusión de 104 - 110 °C que presenta una alta pureza química (>99,5 %) de acuerdo con el análisis por HPLC y un estado cristalino con las siguientes reflexiones característicos en XRPD: 6,2; 7,2; 11,7; 16,3 y 20,0° ( ± 0,2° 2θ). El método de preparación particular se presenta en los Ejemplos 6 y 7. La causa de este éxito inesperado y al mismo tiempo la composición real del producto cristalino obtenido solo se pudo elucidar mediante un análisis realizado del producto con el uso de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN) y el resultado se confirmó por una determinación de ácido-base del contenido de la sustancia con ácido clorhídrico con un título conocido y una determinación aproximada del contenido de ácido acético en el producto (6 % m/m) con el uso de cromatografía de gases (GC). Todos los resultados disponibles muestran igualmente que la sal de potasio del sacubitrilo probablemente solo cristalice en la relación estequiométrica de 2:1 con ácido acético, lo que significa que el producto obtenido no es la sal de potasio pura del sacubitrilo, sino que es el hemisólido de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético cuya estructura puede expresarse con la fórmula 8.



(8)

La estructura de fórmula **8** con el peso molecular relativo  $PM = 449,58 + 1/2 \cdot 60,05 = 479,61$  se determinó principalmente en base a los resultados de las mediciones de RMN. Se usó un espectrómetro Bruker Avance 500 con la frecuencia de medición de 500,131 MHz para medir los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN de soluciones de la muestra con una concentración de 25 mg/ml en dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Los desplazamientos químicos se relacionaron con el estándar interno tetrametilsilano (TMS;  $\delta = 0$  ppm). La característica obtenida del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético se muestra en la Figura 2. La relación molar de la sal de potasio de sacubitrilo y el ácido acético en la muestra disuelta del producto puede determinarse a partir de la el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN medido como la relación de las intensidades integrales de las señales relacionadas con el número de átomos de hidrógeno respectivos. En el presente caso, la solución medida de la muestra de la sustancia representa una mezcla de la sal de potasio de sacubitrilo y ácido acético en el disolvente usado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) en la relación molar en la que ambos constituyentes se representaron en la muestra cristalina original. La relación de las áreas bajo picos individuales en el espectro dividido por el número de átomos de hidrógeno cuya señal es de interés, proporciona la relación molar de los constituyentes individuales. Sin embargo, las áreas resultantes de las señales de los átomos de hidrógeno de los grupos equivalentes corresponden a la suma de las contribuciones de los átomos de  $^1\text{H}$  de cada grupo individual, o solapamiento, de átomos en el espectro.

Para determinar la estequiometría de la sal potásica de sacubitrilo y ácido acético en la muestra, se usó la señal del espectro de  $^1\text{H}$  RMN con el

desplazamiento químico de  $\delta = 1,74$  ppm, que representa las señales superpuestas del grupo  $\text{CH}_3$  de ácido acético y un hidrógeno de los grupos  $\text{CH}_2$  en sacubitrilo a la intensidad relativa total de 2,5. Fuera de esto, la señal unitaria corresponde a la respuesta de 1 hidrógeno del grupo  $\text{CH}_2$  de sacubitrilo y 1,5 restantes están en el metilo del ácido acético. Esto significa que la relación estequiométrica de la sal potásica de sacubitrilo con respecto a ácido acético en la muestra = 1/1: 1,5/3 = 1:0,5. Lista de señales individuales para el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en la Figura 2:

**$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):** 8,35 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, NH), 7,64 (d, 2H,  $J = 7,9$  Hz, ArH), 7,57 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz, ArH), 7,44 (t, 2H,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 7,33 (t, 1H,  $J = 7,9$  Hz, ArH), 7,26 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 3,98 (c, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3,89 (m, 1H, NH-CH), 2,70 (dd, 1H,  $J = 6,6; 13,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 2,63 (dd, 1H,  $J = 6,7; 13,4$  Hz), 2,48 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 2,17 (m, 2H+2H,  $\text{CH}_2\text{-COOK} + \text{CH}_2\text{-CONH}$ ), 1,74 (s, 3/2 H,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), 1,73 (ddd, 1H,  $J = 4,2; 10,4; 13,7$  Hz, CH- $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 1,37 (ddd, 1H,  $J = 4,0; 10,1; 13,6$  Hz, CH- $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 1,11 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 1,04 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ )

Los resultados de la medición del espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la solución de la muestra en DMSO- $d_6$  se muestran a continuación en la Figura 3, donde las señales positivas corresponden a átomos de carbono con ninguno o con dos átomos de hidrógeno, mientras que las señales dirigidas debajo de la línea cero indican átomos de carbono con un número impar de átomos de hidrógeno unidos, es decir, 1 o 3. Lista de señales individuales para el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en la Figura 3:

**$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):** 175,42 ( $\text{C=O}$  sacubitrilo); 174,90 ( $\text{C=O}$  sacubitrilo); 173,04 ( $\text{C=O}$  acetato); 172,18 ( $\text{C=O}$  sacubitrilo); 140,02 (cuad. Ar-C); 138,13

(cuad. Ar-**C**); 137,72 (cuad. Ar-**C**); 129,78 (Ar**CH**); 128,85 (Ar**CH**); 127,11 (Ar**CH**); 123,42 (Ar**CH**); 126,26 (Ar**CH**); 59,60 (CH<sub>3</sub>-**CH**<sub>2</sub>-O); 47,99 (NH-**CH**); 40,59 (**CH**<sub>2</sub>-Ar); 37,65 (CH-**CH**<sub>2</sub>-CH); 35,91 (CH<sub>3</sub>-**CH**); 33,11 (**CH**<sub>2</sub>-COOK o **CH**<sub>2</sub>-CONH); 32,82 (**CH**<sub>2</sub>-COOK o **CH**<sub>2</sub>-CONH); 23,49 (CH<sub>3</sub> acetato); 17,91  
 5 (**CH**<sub>3</sub>-CH); 13,97 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O)

Además, los resultados de la valoración de ácido-base de una solución de 0,25 g de una muestra de la sustancia medida en 20 ml de metanol y 10 ml de H<sub>2</sub>O purificado con una solución acuosa de HCl 0,1 M con una concentración exactamente conocida (título) corresponden bien a la estructura  
 10 de fórmula **8** con el peso molecular relativo  $PM = 449,58 + 1/2 \cdot 60,05 = 479,61$ . La titulación corresponde a la protonación gradual del anión de sacubitrilo (ácido débil) en su sal de potasio mediante un ácido fuerte (HCl) utilizado como agente de titulación. El punto de equivalencia corresponde a pH 4 como se indica en la Figura 4 que muestra la curva de titulación real. La carga de la  
 15 sustancia medida, su estructura supuesta de fórmula **8**, la concentración del agente de titulación y su consumo en el logro del punto de equivalencia se puede utilizar para calcular fácilmente el contenido de iones de potasio en la muestra titulada. El contenido de potasio obtenido experimentalmente de esta forma, que varió en el intervalo del 8,0 al 8,3 %, se ajustó bien al contenido  
 20 teórico de potasio del 8,15 %, que es resultado de los pesos moleculares relativos de potasio ( $PM_K = 39,098$ ) y el peso molecular relativo peso del hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético de fórmula **8**,  $PM = 479,61$ .

Los resultados de una serie de más experimentos centrados en  
 25 investigar la capacidad de cristalización de la sal de potasio y su rendimiento

en función de la cantidad de ácido acético que se añadió a la mezcla antes de toda la cristalización, también corresponden a la cristalización de la sal de potasio de sacubitrilo exclusivamente en forma de un solvato con ácido acético. Los resultados de los experimentos realizados con el uso del procedimiento de los Ejemplos 5, 6 y 8 se resumen en la Tabla 1, que muestra los rendimientos del producto dependiendo de la diferente cantidad de ácido acético en la mezcla. El coeficiente de correlación de Pearson entre la relación molar de ácido acético y sacubitrilo en la mezcla y el rendimiento del producto obtenido (4 frente a la última columna de la tabla) alcanza el valor  $R = 0,99$ .

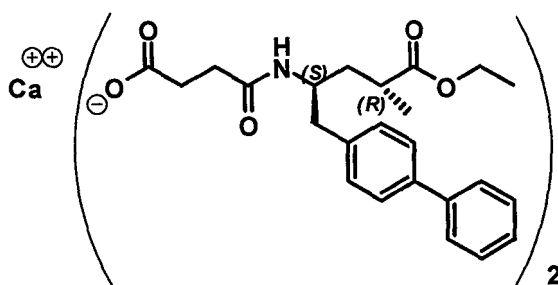
**Tabla 1:** Los resultados de la preparación de la sal de potasio de sacubitrilo en diferentes cantidades de ácido acético en la mezcla

| Experimento n.º | Carga de la sal CHA de partida (g) | Base usada y su carga                       | Relación molar de ácido acético con respecto a sacubitrilo en la mezcla (mol/mol) | Rendimiento del producto (g) | Rendimiento (n/n) |
|-----------------|------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 1               | 10,0                               | KOH (1,10 g)                                | 0,00                                                                              | 0,0                          | 0,00              |
| 2               | 10,0                               | CH <sub>3</sub> COOK (1,90 g)               | 1,00                                                                              | 8,73                         | 0,93              |
| 3               | 30,0                               | KOH (3,30 g)/CH <sub>3</sub> COOH (3,35 ml) | 0,99                                                                              | 24,5                         | 0,87              |
| 4               | 30,0                               | CH <sub>3</sub> COOK (5,70 g)               | 0,99                                                                              | 25,9                         | 0,92              |
| 5               | 30,0                               | KOH (3,30 g)                                | 0,00                                                                              | 0,0                          | 0,00              |
| 6               | 60,0                               | KOH (6,61 g)/CH <sub>3</sub> COOH (4,05 ml) | 0,60                                                                              | 37,14                        | 0,66              |

Una ventaja de esta nueva forma cristalina de sacubitrilo es

especialmente el hecho de que puede prepararse con un alto rendimiento total de ~90 %, es una sustancia cristalina, que puede aislarse bien con una buena capacidad de purificación, por lo que la pureza del producto es normalmente también alto  $\geq 99,7$  %, por lo que cumple los requisitos de calidad reconocidos para productos farmacéuticos activos y ya que es al mismo tiempo una forma farmacéuticamente aceptable, puede usarse ventajosamente para la preparación de un fármaco para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca sin tratamiento adicional.

Las sales de sacubitrilo mencionadas anteriormente, ambas de amonio, como, por ejemplo, la sal de ciclohexilamonio, y la sal de sodio o sal de potasio de sacubitrilo en forma de hemisolvato con ácido acético son generalmente compuestos que son solubles en agua, y por lo tanto, se pueden usar ventajosamente para la preparación de la sal de calcio de fórmula **9**, que es insoluble en agua, si es necesario. Solamente es necesario añadir goteando una solución acuosa de una sal de calcio soluble en agua, mejor cloruro de calcio o acetato, a una solución acuosa de una de las sales de sacubitrilo mencionadas anteriormente. Se obtiene una suspensión de color blanco de la sal de calcio de sacubitrilo de forma prácticamente inmediata, que puede aislarse por filtración y después del lavado con agua. Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 94 - 96 % con respecto a la sal de entrada de sacubitrilo utilizada. Una realización particular se describe en los Ejemplos 9 y 10.



(9)

Sacubitrilo también puede convertirse fácilmente y con un alto rendimiento (>90 %) de una forma soluble en agua en otra, lo que puede ser ventajoso especialmente si es necesario añadir una etapa de purificación

5 debido a una calidad inferior de la materia prima de entrada de fórmula 4. Por ejemplo, la sal de amonio en bruto de sacubitrilo puede usarse para preparar la sal de sodio o sal de potasio en forma de hemisolvato con ácido acético. La sal de amonio de entrada se disuelve en una emulsión de tolueno, acetato de etilo y una solución acuosa diluida de un ácido mineral (por ejemplo, una solución

10 de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico u ortofosfórico). Después de una agitación completa, la capa de balasto ácida inferior se separa y la capa orgánica se extrae con agua. Entonces, la capa orgánica se concentra por evaporación de aproximadamente 2/3 de los disolventes y el concentrado se diluye con acetato de etilo. Mediante la adición de acetato de amonio y el

15 intercambio de los disolventes, el producto re-purificado se prepara en forma de hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético o, de forma análoga, la neutralización con la sal de sodio básica y posteriormente la cristalización en acetato de etilo proporciona la sal sódica de sacubitrilo. Una realización particular de esto se describe en los Ejemplos 6 y 11. El

20 hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético se puede

convertir de manera bastante análoga a la sal de sodio, como se describe en el caso particular en el Ejemplo 12.

Como alternativa, por ejemplo, la sal de amonio puede purificarse por recristalización en un disolvente adecuado, mejor acetato de etilo, como se describe en el Ejemplo 13.

### **Breve descripción de los dibujos**

**Figura 1** Patrón de XRPD del ácido libre cristalino de sacubitrilo de fórmula **1**, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2b. El patrón ilustra la dependencia de la intensidad de radiación difusa en el ángulo de difracción 2-theta.

**Figura 2** Patrón de XRPD de la sal sódica cristalina de sacubitrilo de fórmula **5**, polimorfo I, preparada de acuerdo con el Ejemplo 4a. El patrón ilustra la dependencia de la intensidad de radiación difusa en el ángulo de difracción 2-theta.

**Figura 3** Patrón de XRPD de la sal sódica cristalina de sacubitrilo de fórmula **5**, polimorfo II, preparada de acuerdo con el Ejemplo 4b. El patrón ilustra la dependencia de la intensidad de radiación difusa en el ángulo de difracción 2-theta.

**Figura 4** Patrón de XRPD de la sal sódica amorfa de sacubitrilo de fórmula **5**, preparada de acuerdo con el Ejemplo 4d. El patrón ilustra la dependencia de la intensidad de radiación difusa en el ángulo de difracción 2-theta.

**Figura 5** Patrón de XRPD de la sal de calcio cristalina de sacubitrilo de fórmula **6**, preparada de acuerdo con el Ejemplo 5c. El patrón ilustra la dependencia de la intensidad de radiación difusa en el ángulo de difracción 2-

theta.

**Figura 6** Registro de DSC para el ácido cristalino de sacubitrilo de fórmula **1** preparado de acuerdo con el Ejemplo 2b.

**Figura 7** Registro de DSC para la sal de sodio cristalina de sacubitrilo de fórmula **5** preparada de acuerdo con el Ejemplo 4a. (polimorfo I)

**Figura 8** Registro de DSC para la sal de sodio cristalina de sacubitrilo de fórmula **5** preparada de acuerdo con el Ejemplo 4b. (polimorfo II)

**Figura 9** Cromatograma de HPLC del ácido bruto de sacubitrilo de fórmula **1** con un contenido aumentado de la impureza lactona (**10**), que corresponde a un pico con un tiempo de retención de 5,86 min.

**Figura 10** Cromatograma de HPLC del ácido cristalino de sacubitrilo de fórmula **1** preparado usando el procedimiento del Ejemplo 2b.

**Figura 11** Patrón de XRPD del hemisólido cristalino de la sal potásica de sacubitrilo con ácido acético (**8**), preparada de acuerdo con el Ejemplo 6. El patrón ilustra la dependencia de la intensidad de radiación difusa en el ángulo de difracción 2-theta.

**Figura 12** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo y ácido acético en DMSO- $\text{d}_6$  que muestra la dependencia de las intensidades relativas de las señales de los átomos de hidrógeno en su desplazamiento químico.

**Figura 13** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo y ácido acético en DMSO- $\text{d}_6$  que muestra la dependencia de las intensidades relativas de las señales de los átomos de carbono en la molécula en su desplazamiento químico.

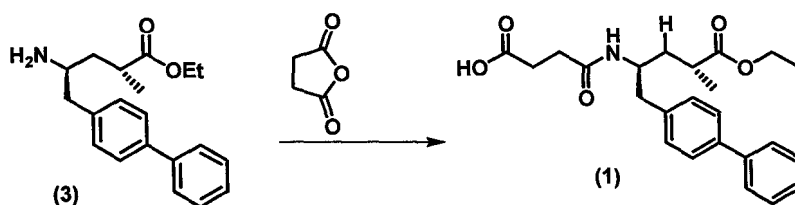
**Figura 14** Curva de titulación que indica la dependencia del pH de una

solución titulada de 0,244 g de hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético (**8**) en una mezcla de 20 ml de metanol y 10 ml de agua durante la titulación con ácido clorhídrico a la concentración de 0,112 mol.dm<sup>-3</sup>.

### Ejemplos

- 5 El objeto de la invención se aclarará de una manera más detallada con ejemplos, que, sin embargo, no tienen ninguna influencia en el alcance de la invención definido en las reivindicaciones.

#### EJEMPLO 1 (síntesis de la sal en bruto de sacubitrilo)

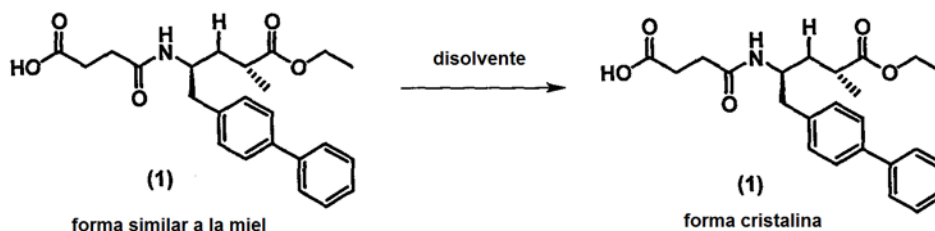


- 10 La cantidad de 100 ml de diclorometano y 12 ml de trietilamina se añadió a 10 g del clorhidrato de amina (**3**). La mezcla se agitó a la temperatura de laboratorio durante aprox. 10 minutos. Esto se siguió de la adición de 4,3 g de anhídrido succínico y la agitación de la mezcla a la temperatura de laboratorio durante 4 horas. Se añadieron 100 ml de HCl 1 M a la mezcla, las capas se
- 15 separaron, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración del desecante, el disolvente se evaporó al vacío (75 °C, 10 mbar) y el producto se obtuvo en forma de miel transparente. De acuerdo con los análisis por HPLC, el producto contenía normalmente del 97,5 a 98,5 % de la sustancia deseada. El resto hasta el 100 % se representa por impurezas,
- 20 especialmente la lactona (**10**), véase el Ejemplo 6.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,06 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 1,39 (t, 1H), 1,77 (t, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,99 (c,

2H), 7,26 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,77 (d, 1H), 12,11 (s a, 1H).

**EJEMPLO 2 (procedimientos de preparación y aislamiento del ácido cristalino de sacubitrilo)**



5

**EJEMPLO 2a (cristalización del ácido libre de sacubitrilo de un disolvente aromático)**

Se disolvió ácido libre de sacubitrilo (16,5 g), caracterizado por que tiene una consistencia similar a la miel a 70 °C en 70 ml de tolueno y la solución se agitó durante una noche a una temperatura de 20-25 °C. La suspensión obtenida se enfrió a una temperatura de 5-10 °C, se sometió a filtración, y la torta de filtración se sopló con una corriente de nitrógeno hasta que se obtuvo un producto de tipo polvo, que posteriormente se secó al vacío a una temperatura de aproximadamente 20 °C. La cantidad de 14,0 g del producto se obtuvo en forma de polvo cristalino fino, que contiene, de acuerdo con la <sup>1</sup>H RMN, tolueno residual al nivel del 18 % en moles, y que comienza a fundirse a una temperatura por encima de 35 °C. La forma cristalina se caracterizó por medio de XRPD, que se confirma en la forma cristalina obtenida usando el procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 2b.

El espectro de <sup>1</sup>H RMN medido para la solución en DMSO-d<sub>6</sub> corresponde al espectro de ácido libre de sacubitrilo.

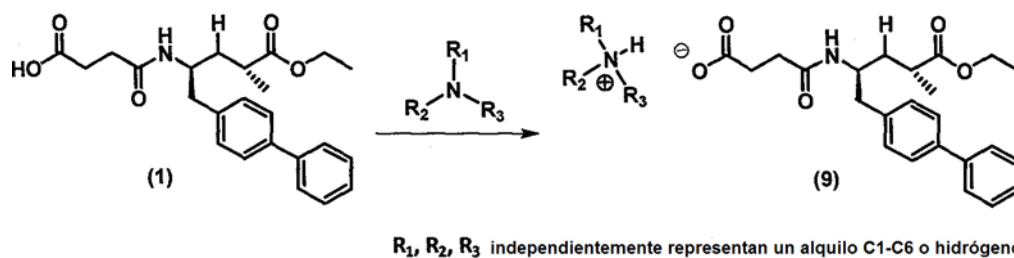
20

**EJEMPLO 2b (cristalización de ácido libre de sacubitrilo de una mezcla de un éster del ácido carboxílico líquido y un anti-disolvente no polar)**

La sal de sacubitrilo con ciclohexilamina (7,03 g) se suspendió en 70 ml de acetato de isopropilo a la temperatura de laboratorio. Se añadieron 15 ml de HCl 2 M a la suspensión agitada. La fase orgánica se separó y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró al vacío (20 mbar) de 25 °C a aprox. 10 ml de un residuo de tipo gel, que es una mezcla del ácido de sacubitrilo y acetato de isopropilo. La cantidad de 100 ml de heptano se añadió a esta mezcla y la mezcla se agitó a la temperatura de laboratorio hasta que se obtuvo una suspensión. La fracción sólida se separó por filtración. La torta de filtro se lavó con 10 ml de heptano y se secó a 40 °C, y la presión de 200 bar en un secador de vacío durante al menos 8 horas. Rendimiento del 98,7 %, pureza química de acuerdo con el análisis por HPLC del 99,9 %, el punto de fusión determinado por DSC es de 74 °C (Figura 6) de acuerdo con el análisis por GC, el producto no contiene ningún disolvente residual. La forma cristalina se caracteriza por medio de XRPD (Figura 1, Tabla 1.). El espectro de <sup>1</sup>H RMN medido para la solución en DMSO-d<sub>6</sub> corresponde al espectro de ácido libre de sacubitrilo.

**EJEMPLO 3 (procedimientos de preparación y aislamiento de sales de sacubitrilo con aminos, incl. la liberación de ácido libre de sacubitrilo de una sal de amonio)**

**EJEMPLO 3a (procedimiento general de preparación y aislamiento de sales de sacubitrilo con aminos)**



Se disolvió ácido de sacubitrilo en bruto de fórmula **1** en un disolvente orgánico. Se añadió una amina a la solución en la cantidad correspondiente a 1,1 equivalentes de sacubitrilo. La mezcla se agitó. La sal cristalina separada se aisló por filtración, se lavó con aguas madre y el disolvente usado, y se secó al vacío.

El rendimiento de la sal con *terc*-butilamina fue del 81,5 %, la pureza química de acuerdo con el análisis por HPLC fue del 99,4 %.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1,06 (d, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,38 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 4,00 (c, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,08 (d, 2H).

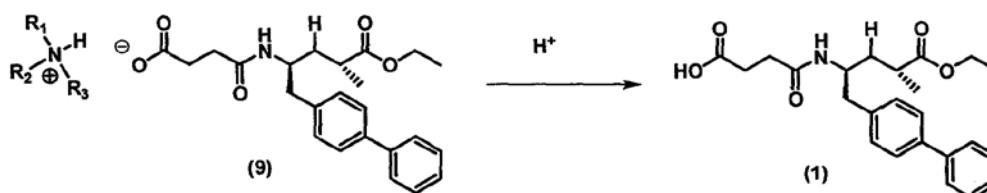
El rendimiento de la sal con *iso*-propilamina fue del 79,6 %, la pureza química de acuerdo con el análisis por HPLC fue del 99,5 %.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1,06 (d, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,13 (t, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,00 (c, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 8,03 (d, 2H).

### **EJEMPLO 3b (método de preparación y aislamiento de la sal cristalina de sacubitrilo con ciclohexilamina)**

Se disolvieron 20,0 g de ácido de sacubitrilo en bruto de fórmula **1** en 200 ml de acetato de etilo. Se añadió ciclohexilamina a la solución en la cantidad correspondiente a 1,1 equivalentes de sacubitrilo. La mezcla se agitó,

la sal cristalina separada se aisló por filtración, se lavó con aguas madre, acetato de etilo y se secó al vacío. El rendimiento de la sal con ciclohexilamina fue del 93 %, la pureza química de acuerdo con el análisis por HPLC fue del 99,89 %.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1,06 (d, 3H), 1,09-1,25 (m, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,63-2,74 (m, 3H), 3,91 (m, 1H), 4,00 (c, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 8,04 (d, 2H).

### EJEMPLO 3c (liberación del ácido libre de sacubitrilo de la sal de amonio)



$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$  independientemente representan un alquilo C1-C6 o hidrógeno

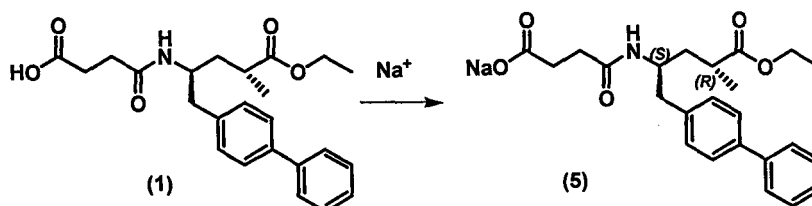
10

La sal de sacubitrilo con ciclohexilamina (20,0 g) se disolvió en 200 ml de diclorometano, se añadieron 20 ml de HCl 2 M a la solución, y las capas se dividieron. La fase orgánica se lavó con 2 x 20 ml de agua, 1 x 10 ml de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y el disuelto se evaporó al vacío. La cantidad de 16,5 g del producto se obtuvo en forma de una miel transparente. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN medido para la solución en DMSO- $\text{d}_6$  corresponde al espectro de ácido libre de sacubitrilo.

15

### EJEMPLO 4 (procedimientos de preparación y aislamiento de la sal sódica de sacubitrilo)

20



**EJEMPLO 4a (sal sódica cristalina de sacubitrilo obtenida con el uso de hidróxido sódico como la fuente del ión sodio, polimorfo I)**

Se disuelve ácido libre de sacubitrilo (20,16 g, 0,049 mol) en una mezcla  
 5 de 55 ml de tolueno y 35 ml de acetato de etilo. La solución de 1,93 g de hidróxido sódico (0,048 mol) en 43 ml de etanol se añade a la solución agitada del ácido durante 30 min, y a la temperatura de 20 °C. La mezcla se concentra al vacío por evaporación de aprox. 100 ml de los disolventes. Se añade la cantidad de 50 ml de tolueno y la mezcla se concentra de nuevo por  
 10 evaporación de aprox. 50 ml de los disolventes. El residuo concentrado se diluye lentamente mediante la adición de 230 ml de acetato de etilo. La mezcla se agita durante al menos 2,5 horas. Durante este periodo de tiempo, el producto cristalino se separa. La suspensión obtenida se enfría gradualmente a 15 - 18 °C y después de aproximadamente 30 minutos de agitación, el producto  
 15 se elimina por filtración y se lava con aproximadamente 25 ml de acetato de etilo. El producto aislado se seca al vacío a 50 °C hasta que se consigue un peso constante. La cantidad de 19,9 g del producto cristalino (rendimiento del 94 %) se obtuvo, pureza química de acuerdo con el análisis por HPLC del 99,9 %, el punto de fusión determinado por DSC es de 167 °C (Figura 7). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,05 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 1,36 (t, 1H), 1,74 (t, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,99 (c, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,65 (d, 1H). La forma cristalina se  
 20

caracteriza por medio de XRPD (Figura 2, Tabla 2.).

**EJEMPLO 4b (sal sódica cristalina de sacubitrilo obtenida con el uso de etanolato sódico como la fuente del ión sodio, polimorfo II))**

Se disuelve ácido libre de sacubitrilo (20,16 g, 0,049 mol) en una mezcla  
5 de 55 ml de tolueno y 35 ml de acetato de etilo. Se añade una solución de  
etanolato sódico (0,048 mol, la solución se obtuvo por dilución de una solución  
disponible en el mercado suministrada por la empresa Sigma-Aldrich, 17,9 ml  
de una solución al 21 % en peso de etanolato sódico en etanol, diluida  
adicionalmente mediante la adición de 25 ml de etanol) a una solución agitada  
10 del ácido por goteo durante 30 min y a la temperatura de 20 °C. La mezcla se  
concentra al vacío por evaporación de aprox. 100 ml de los disolventes. Se  
añade la cantidad de 50 ml de tolueno y la mezcla se concentra de nuevo por  
evaporación de aprox. 50 ml de los disolventes. El residuo concentrado se  
diluye lentamente mediante la adición de 100 ml de tolueno y 250 ml de acetato  
15 de etilo. La mezcla se agita durante al menos 2,5 horas. Durante este periodo  
de tiempo, el producto cristalino se separa. La suspensión obtenida se enfría  
gradualmente a 15 - 16 °C y después de aproximadamente una hora de  
agitación, el producto se elimina por filtración y se lava con aproximadamente  
20 ml de acetato de etilo. El producto aislado se seca al vacío a 50 °C hasta  
20 que se consigue un peso constante. La cantidad de 19,5 g del producto  
cristalino (rendimiento del 92 %) se obtuvo, pureza química de acuerdo con el  
análisis por HPLC del 99,9 %, el punto de fusión determinado por DSC es de  
166 ± 3 °C (Figura 8). El espectro de RMN medido para la solución en DMSO-  
d<sub>6</sub> corresponde al espectro de la sal sódica de sacubitrilo. La forma cristalina se  
25 caracteriza por medio de XRPD (Figura 3, Tabla 3.).

**EJEMPLO 4c (sal sódica de sacubitrilo obtenida con el uso de acetato sódico como la fuente de ión sodio)**

Se disuelve ácido libre de sacubitrilo (20,16 g, 0,049 mol) en una mezcla de 55 ml de tolueno y 35 ml de acetato de etilo. Se añade una solución de acetato sódico en etanol (0,048 mol, 3,94 g de acetato sódico anhidro disuelto en 45 ml de etanol) por goteo a una solución agitada del ácido durante 30 min y a la temperatura de 20 °C). La mezcla se lava con agua y se concentra al vacío por evaporación de aprox. 100 ml de los disolventes. Se añade la cantidad de 50 ml de tolueno y la mezcla se concentra de nuevo por evaporación de aprox. 50 ml de los disolventes. El residuo concentrado se diluye lentamente mediante la adición de 230 ml de acetato de etilo. La mezcla se agita durante al menos 2,5 horas. Durante este periodo de tiempo, el producto cristalino se separa. La suspensión obtenida se enfría gradualmente a 15 - 18 °C y después de aproximadamente 30 minutos de agitación, el producto se elimina por filtración y se lava con aproximadamente 25 ml de acetato de etilo. El producto aislado se seca al vacío a 50 °C hasta que se consigue un peso constante. Cantidad obtenida 19,1 g del producto (rendimiento del 90 %), pureza química de acuerdo con el análisis por HPLC del 99,8 %. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN medido para la solución en DMSO- $\text{d}_6$  corresponde al espectro de la sal sódica de sacubitrilo.

**EJEMPLO 4d (sal sódica amorfa de sacubitrilo)**

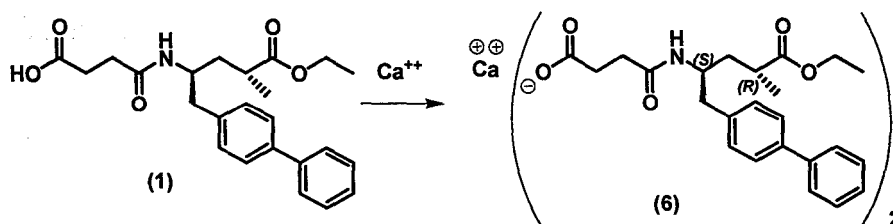
Se añadió THF al ácido cristalino de sacubitrilo. Se añadió 1 equivalente de *terc*-butóxido sódico a la solución agitada. La mezcla se agitó a la temperatura de laboratorio hasta que se obtuvo una solución ligeramente turbia. Entonces, se filtró y se añadió heptano al filtrado transparente hasta que

se produjo una solución turbia. Esto se siguió de concentración al vacío y adición de una mezcla de heptano y diclorometano en la relación de constituyentes de 3:1. La solución turbia se concentró al vacío y la suspensión obtenida se agitó a la temperatura de laboratorio. Después de esto, se produjo la filtración y el secado al vacío. La sal sódica aislada significativamente amorfa se caracterizó por medio de XRPD (Figura 4). El espectro de  $^1\text{H}$  RMN medido para la solución en  $\text{DMSO-d}_6$  corresponde al espectro de la sal de sodio de sacubitrilo.

**EJEMPLO 4e (sal sódica de sacubitrilo - ejemplo de referencia obtenido a partir de la bibliografía: *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1689-1700)**

El ácido libre de sacubitrilo (0,83 g, 2,0 mmol) se agitó en una mezcla de hidróxido sódico 1 M (2 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) a la temperatura de laboratorio durante 5 minutos. Después, los disolventes se secaron al vacío y el resto se agitó en una mezcla de diclorometano y hexano hasta que se obtuvo la fase sólida. El producto se aisló por filtración y se secó libremente. Se obtuvo la cantidad de 0,54 g de la sal sódica (rendimiento del 61 %), punto de fusión 159-161 °C, el patrón de polvo de rayos X es idéntico a la forma de acuerdo con el Ejemplo 4d, el espectro de  $^1\text{H}$  RMN medido para la solución en  $\text{DMSO-d}_6$  corresponde al espectro de la sal de sodio de sacubitrilo.

**EJEMPLO 5 (procedimientos de preparación y aislamiento de la sal de calcio de sacubitrilo)**



**EJEMPLO 5a (procedimiento de preparación de la sal de calcio de sacubitrilo con el uso de cloruro de calcio)**

El ácido libre de sacubitrilo (0,42 g) se agitó en 5 ml de agua y se añadió cloruro de calcio dihidrato disuelto en agua (1 g en 5 ml de agua). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas, después se enfrió a 25 °C. El producto cristalino separado se eliminó por filtración y se secó (rendimiento del 92 %, pureza química del 99,7 % de acuerdo con el análisis por HPLC).

**EJEMPLO 5b (procedimiento de preparación de la sal de calcio de sacubitrilo con el uso de acetato de calcio)**

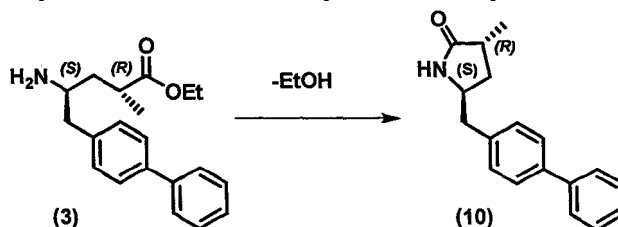
El ácido libre de sacubitrilo (0,42 g) se agitó en 5 ml de agua y se añadió acetato de calcio disuelto en agua (0,85 g en 5 ml de agua). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas, después se enfrió a 25 °C. El producto separado se eliminó por filtración y se secó (rendimiento del 90 %, pureza química del 99,7 % de acuerdo con el análisis por HPLC).

**EJEMPLO 5c (procedimiento de preparación de la sal de calcio de sacubitrilo con el uso de hidróxido de calcio)**

El ácido libre de sacubitrilo (0,85 g) se agitó en 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo. Después de la acidificación de la mezcla con ácido clorhídrico a pH 1, la fase orgánica que contenía el ácido se separó y la mezcla se evaporó en un evaporador al vacío. El producto de evaporación se disolvió en 20 ml de acetona y se añadieron 2,43 ml de una suspensión de hidróxido de calcio que se había preparado por suspensión (0,74 g) en agua (10 ml). La mezcla se homogeneizó en un baño ultrasónico y después se dejó evaporar en un secador al vacío a la temperatura ambiente. Se obtuvo la cantidad de 11,3 g de la sal cristalina (96 %, HPLC al 99 %). La sal de calcio cristalina se

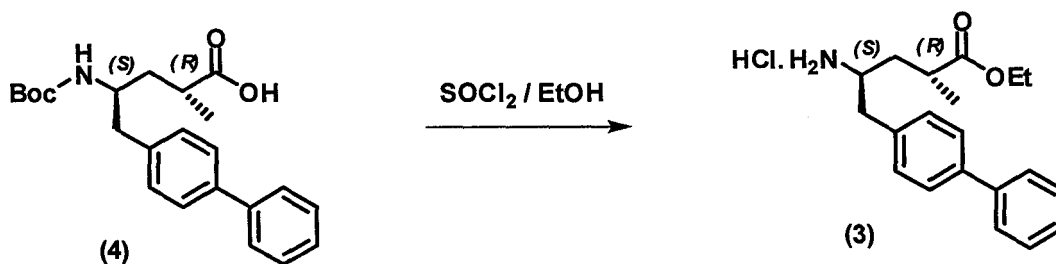
caracterizó por medio de XRPD (Figura 5, Tabla 4.).

#### EJEMPLO 6 (síntesis de una impureza del proceso - lactona (10))



Se añadieron 32 ml de etanol y 0,28 de hidróxido de litio a 4,0 g del  
 5 clorhidrato de amina (3). La solución obtenida se agitó durante una noche hasta  
 que se obtuvo una solución turbia. La mezcla se agitó posteriormente durante 3  
 horas y se calentó hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Esto se siguió  
 de evaporación del disolvente, disolución del residuo en 50 ml de  
 diclorometano, filtración de la solución turbia, lavado con 15 ml de agua y  
 10 secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del  
 agente de secado por filtración, se añadió heptano (100 ml) a la solución, el  
 diclorometano se evaporó al vacío, el producto separado se eliminó por  
 filtración y se secó. Se obtuvo la cantidad de 2,21 g (rendimiento del 80 %) de  
 la lactona (10). El pico de HPLC de la lactona (10) presenta el mismo tiempo de  
 15 retención (5,86 min) que la impureza principal presenta en el ácido en bruto de  
 sacubitrilo, véase el Ejemplo 1, adicionalmente la Figura 9 y 10. <sup>1</sup>H RMN  
 (DMSO-*d*6): 0,97 (d, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,69 (dd,  
 1H), 2,81 (dd, 1H), 3,73 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,59 (d,  
 2H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (s a, 1H).

20 **EJEMPLO 7 (procedimiento de preparación del penúltimo de  
 fórmula 3 sin su aislamiento)**



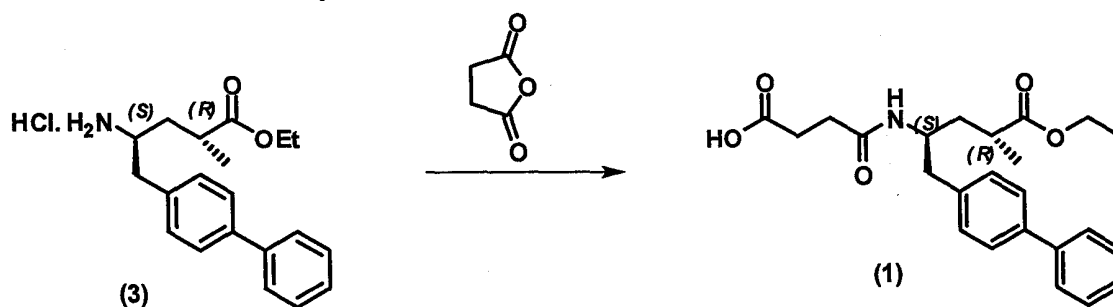
La cantidad de 140 g de la sustancia de partida de fórmula 4 se agita en 640 ml de etanol anhidro en un reactor de 2 l. Entonces, se añadieron 40 ml de cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$  1,5 equiv.) a la mezcla agitada a una temperatura de

5 aprox. 5 - 10 °C durante ~20 minutos. Después de aprox. 30 minutos de agitación, la mezcla se calienta hasta la temperatura de 50 °C, y se agita durante 1 hora a esta temperatura. Después de ello, la mezcla de reacción se concentra eliminando de aprox. 420 ml de los constituyentes volátiles por destilación a una presión reducida (~0,25 bar). Después, la destilación continua

10 a una presión de ~0,2 a 0,1 bar bajo la adición simultánea de 580 ml de tolueno (al mismo tiempo, aproximadamente 580 ml de los disolventes se eliminan por destilación). El concentrado de la mezcla se diluye con 450 ml de tolueno. La solución de color amarillo claro resultante del compuesto de fórmula 3 tiene la pureza del 98,9 % de acuerdo con el análisis por HPLC, y se usa

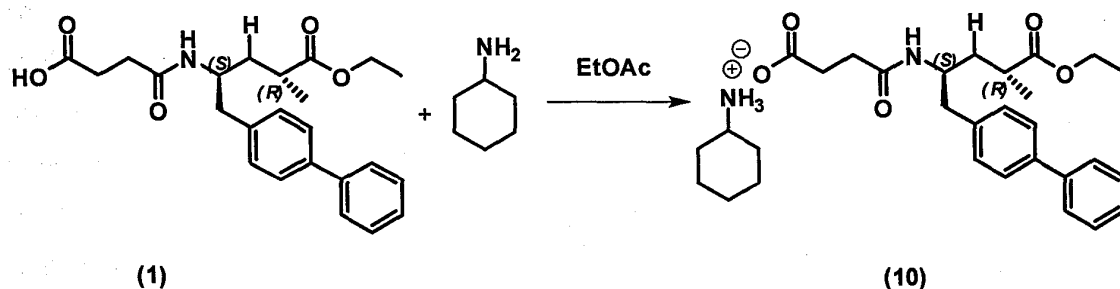
15 adicionalmente para la preparación del ácido en bruto de sacubitrilo.

**EJEMPLO 8 (método de preparación de ácido de sacubitrilo en bruto sin aislamiento)**



La cantidad de 36,7 g de anhídrido succínico, disuelto en 580 ml de acetato de etilo, se añade a una solución del clorhidrato de la amina de fórmula **3** en tolueno, preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, a TA. Agitándose, la mezcla se enfría a 0 °C. Después, a la temperatura de ~2 °C, se añade lentamente una solución de 115 ml de trietilamina en 115 ml de acetato de etilo a la mezcla agitada durante aprox. 80 minutos y la mezcla obtenida se agita durante 3 horas más a una temperatura de 0 - 5 °C. Después, se añade una solución de 41 ml de ácido clorhídrico al 36 % en 280 ml de agua a ~20 °C, y la emulsión se agita durante aproximadamente 15 minutos a TA. Después de la separación de las fases, la capa orgánica superior se extrae adicionalmente con 200 ml de agua purificada. La solución obtenida de sacubitrilo en el disolvente orgánico se concentra a una presión ligeramente reducida (~0,2 bar) por evaporación de aproximadamente 1100 ml de los disolventes. Después, la destilación continua a una adición simultánea de 280 ml de tolueno (aproximadamente la misma cantidad de los disolventes se elimina por destilación al mismo tiempo). La solución final de sacubitrilo en tolueno consiguió la pureza del 98,0 % de acuerdo con el análisis por HPLC mientras que la impureza contenida principal es la lactama de fórmula **5**, que asciende al 1,85 %. La solución del ácido en bruto de sacubitrilo se usa adicionalmente para la preparación de la sal seleccionada.

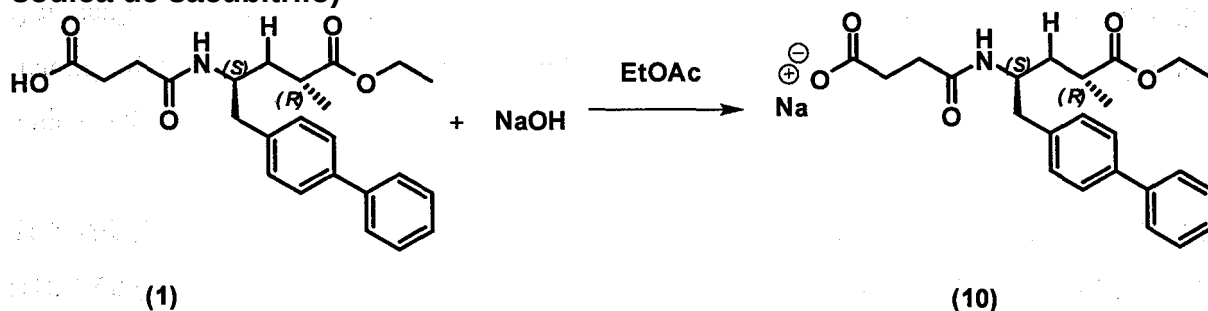
**EJEMPLO 9 (método de preparación y aislamiento de la sal cristalina de sacubitrilo con ciclohexilamina)**



Una solución del producto en bruto en tolueno, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, se diluyó con 1200 ml de acetato de etilo. Después, se añadieron 41 ml de ciclohexilamina a la solución agitada a 50 °C durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla se agitó durante aprox. 2,5 horas, enfriándose lentamente. La sal cristalina separada se aisló por filtración a la temperatura de 10 °C, se lavó con acetato de etilo enfriado y se secó a 45 °C. El rendimiento de la sal con ciclohexilamina ascendió a 175 g, que corresponde al 93,9 % con respecto a la cantidad cargada de 140 g del compuesto de partida de fórmula 4. La pureza química del producto consiguió el 99,9 % de acuerdo con el análisis por HPLC.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,06 (d, 3H), 1,09-1,25 (m, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,63-2,74 (m, 3H), 3,91 (m, 1H), 4,00 (c, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 8,04 (d, 2H).

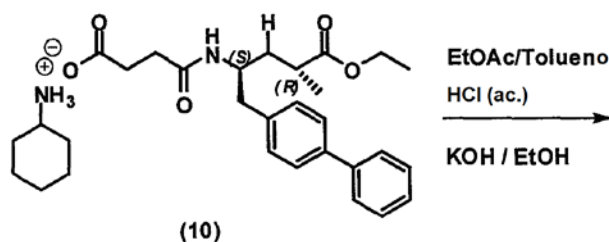
#### EJEMPLO 10 (procedimiento de preparación y aislamiento de la sal sódica de sacubitrilo)



Una solución del producto en bruto en tolueno, preparada usando el procedimiento de los Ejemplos 1 y 2, se neutralizó añadiendo una solución de 14,2 g de hidróxido sódico (0,355 mol) en 400 ml de etanol absoluto por goteo durante 20 minutos y a la temperatura de 22 °C. Después, la mezcla se concentró al vacío por evaporación de aprox. 450 ml de los disolventes. El concentrado se diluyó con 360 ml de tolueno y la mezcla se concentró de nuevo por evaporación de aprox. 360 ml de los disolventes. La solución concentrada del producto se diluyó mediante la adición de 1800 ml de acetato de etilo a la temperatura de laboratorio y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante aprox. 7 horas. El producto cristalino se obtuvo durante este periodo. La suspensión obtenida se enfrió gradualmente a 16 °C y después de aprox. 30 minutos, el producto se aisló por filtración y se lavó con aprox. 140 ml de acetato de etilo. Después del secado del producto al vacío a 50 °C, se obtuvo la cantidad de 147 g de un polvo cristalino de color blanco (rendimiento con respecto al compuesto cargado de fórmula **4** ~92,9 %) a la pureza química del 99,7 % de acuerdo con el análisis por HPLC con el punto de fusión de acuerdo con la DSC de ~166 °C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,05 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 1,36 (t, 1H), 1,74 (t, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,99 (c, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,65 (d, 1H).

**EJEMPLO 11 (procedimiento de preparación fallido de la sal de potasio de sacubitrilo)**



Se cargaron 10,0 g de la sal ciclohexilamonio de sacubitrilo en un matraz con un agitador magnético y se vertieron 30 ml de tolueno y 30 ml de acetato de etilo sobre éste. Después, se añadió una solución de 1,70 ml de ácido

5 clorhídrico concentrado en 20 ml de agua en agitación intensiva. Aprox., después de 10 minutos de agitación a TA, la fase de balasto inferior se separó. Después, la capa orgánica superior se extrajo adicionalmente con aproximadamente 15 ml de agua purificada (agitación de aprox. 10 minutos). Después, la fase orgánica superior que contenía el producto se concentró a

10 presión reducida (~0,2 - 0,1 bar) en un evaporador rotatorio mediante la eliminación de todos los disolventes por destilación (aproximadamente 57 ml eliminados por destilación).

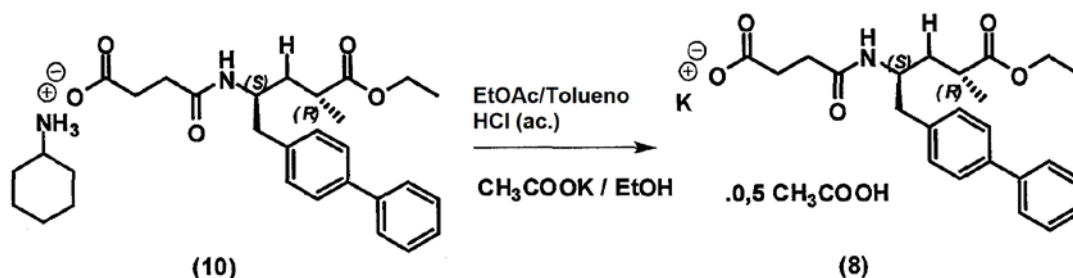
Se añadió lentamente una solución preparativa de 1,09 g de hidróxido potásico en 25 ml de etanol absoluto por goteo a la solución obtenida de ácido

15 de sacubitrilo en agitación intensiva a ~24 °C. Después, la mezcla se concentró a presión reducida (~0,2 bar) en un evaporador rotatorio por eliminación de aprox. ~24 ml de los disolventes por destilación. Después de la dilución del concentrado con 30 ml de tolueno, la mezcla se concentró de nuevo por evaporación de aproximadamente 20 ml de los disolventes. El concentrado

20 agitado se diluyó mediante la adición de 100 ml de acetato de etilo y la solución se dejó agitar por agitación magnética hasta la mañana del siguiente día. Sin embargo, el producto no apareció en la mezcla y, por lo tanto, la mezcla se

dejó durante aproximadamente 7 días más a -18 °C. Sin embargo, no se obtuvo ningún producto (experimento n.º 1 en la Tabla 1).

**EJEMPLO 12 (método de preparación de la sal de potasio de sacubitrilo de la sal con ciclohexilamina)**



5

Se cargaron 10,0 g de la sal ciclohexilamonio de sacubitrilo en un matraz con un agitador magnético y se vertieron 30 ml de tolueno y 30 ml de acetato de etilo sobre éste. Después, se añadió una solución de 1,70 ml de ácido clorhídrico concentrado en 20 ml de agua en agitación intensiva. Aprox., después de 10 minutos de agitación a TA, la fase de balasto inferior se separó. Después, la capa orgánica se extrajo adicionalmente con aproximadamente 15 ml de agua purificada (agitación de aprox. 10 minutos). Después, la fase orgánica superior que contenía el producto se concentró a presión reducida (~0,2 - 0,1 bar) en un evaporador rotatorio mediante la eliminación de todos los disolventes por destilación (aproximadamente 58 ml eliminados por destilación).

15

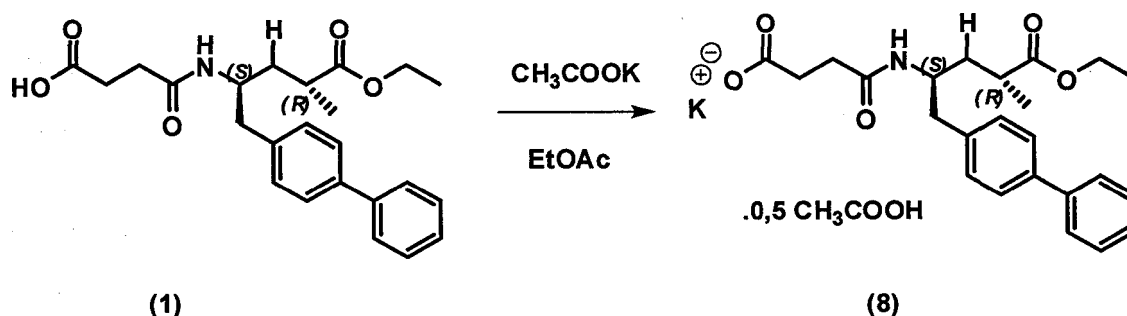
Se añadió lentamente una solución preparativa de 1,90 g de acetato potásico en 25 ml de etanol absoluto por goteo a la solución obtenida de ácido de sacubitrilo en agitación intensiva a ~24 °C. Después, la mezcla se concentró a presión reducida (~0,2 bar) en un evaporador rotatorio por eliminación de aprox. ~23 ml de los disolventes por destilación. Después de la dilución del

20

concentrado con 30 ml de tolueno, la mezcla se concentró de nuevo por evaporación de aproximadamente 20 ml de los disolventes. El concentrado agitado se diluyó mediante la adición de 100 ml de acetato de etilo y la solución se dejó agitar por agitación magnética hasta la mañana del siguiente día. La  
 5 suspensión obtenida se enfrió a 16 °C y después de aproximadamente 30 min de agitación, el producto se eliminó por filtración y se lavó con aprox. 10 ml de acetato de etilo gélido. Después del secado al vacío, en primer lugar a 45 °C y después a 60 °C, hasta que se logró un peso constante, y la trituration, se obtuvo la cantidad de 8,73 g de un polvo de color blanco (correspondiente al  
 10 rendimiento del 93 % del hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético) con un punto de fusión de 108 °C y una pureza del 99,9 % (experimento n.º 2 en la Tabla 1).

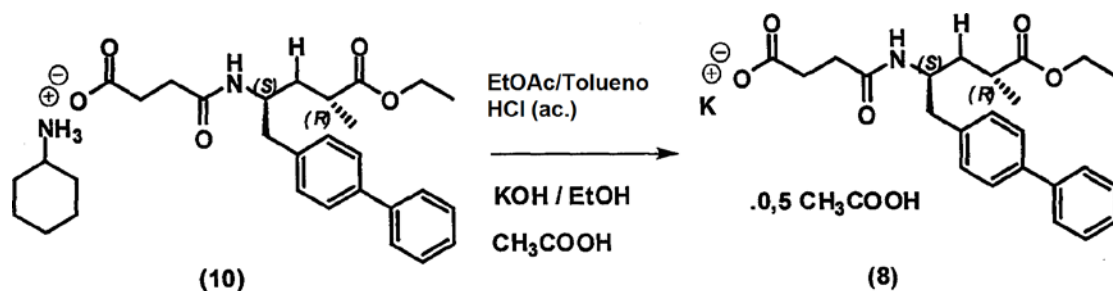
**<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 8,35 (d, 1H, J = 8,3 Hz, NH), 7,64 (d, 2H, J = 7,9 Hz, ArH), 7,57 (d, 2H, J = 8,2 Hz, ArH), 7,44 (t, 2H, J = 7,8 Hz, ArH), 7,33 (t, 1H, J =  
 15 7,9 Hz, ArH), 7,26 (d, 2H, J = 8,1 Hz, ArH), 3,98 (c, 2H, J = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3,89 (m, 1H, NH-CH), 2,70 (dd, 1H, J = 6,6; 13,4 Hz, CH<sub>2</sub>-Ar), 2,63 (dd, 1H, J = 6,7; 13,4 Hz), 2,48 (m, 1H, CH<sub>3</sub>-CH), 2,17 (m, 2H+2H, CH<sub>2</sub>-COOK + CH<sub>2</sub>-CONH), 1,74 (s, 3/2 H, CH<sub>3</sub>COOH), 1,73 (ddd, 1H, J = 4,2; 10,4; 13,7 Hz, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1,37 (ddd, 1H, J = 4,0; 10,1; 13,6 Hz, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1,11 (t, 3H, J =  
 20 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1,04 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>-CH)

**EJEMPLO 13 (preparación directa de la sal de potasio de sacubitrilo con el uso de acetato potásico)**



Se añadió una solución de 34,7 g de acetato potásico (0,353 mol) en 420 ml de etanol absoluto por goteo de a una solución del producto en bruto en tolueno, preparada usando el procedimiento de los Ejemplos 1 y 2 durante 15 min y a la temperatura de 22 °C. Después, la mezcla se concentró a una presión reducida (~0,2 bar) por evaporación de aprox. 460 ml de los disolventes. El concentrado se diluyó con 360 ml de tolueno y la mezcla se concentró de nuevo por evaporación de aprox. 355 ml de los disolventes. La solución concentrada del producto se diluyó mediante la adición de 1900 ml de acetato de etilo a la temperatura de 45 °C y la mezcla se enfrió a 15 °C en agitación durante aprox. 6 horas. Después, el producto se aisló de la suspensión obtenida por filtración y se lavó con aproximadamente 160 ml de acetato de etilo. Después del secado al vacío a 55 °C, se obtuvo la cantidad de 161 g de un producto cristalino de color blanco (el rendimiento con respecto al compuesto cargado de fórmula 4 fue del 92 %) a la pureza química del 99,8 % de acuerdo con el análisis por HPLC con el punto de fusión de acuerdo con la DSC de ~107 °C.

**EJEMPLO 14 (preparación de la sal de potasio de sacubitrilo de la sal con ciclohexilamina - Tabla 1)**



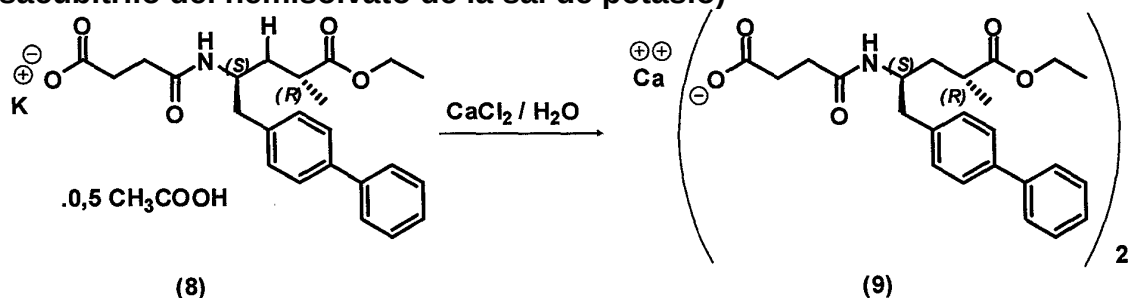
Se cargaron 30,0 g de la sal ciclohexilamonio de sacubitrilo en un matraz de 0,5 l con un agitador magnético y se vertieron 90 ml de tolueno y 90 ml de acetato de etilo sobre ésta. Después, se añadió una solución de 5,0 ml de ácido clorhídrico concentrado en 60 ml de agua en agitación intensiva. Aprox., después de 10 minutos de agitación a TA, la fase de balasto inferior se separó. Después, la capa orgánica superior se extrajo adicionalmente con aproximadamente 45 ml de agua purificada (agitación de aprox. 10 minutos). La fase orgánica superior que contenía el producto se concentró entonces a una presión reducida ( $\sim 0,2$ ) en un evaporador rotatorio mediante la eliminación de aproximadamente 60 - 70 ml de los disolventes por destilación.

Una solución preparada de 3,30 g de hidróxido potásico y la cantidad de ácido acético glacial definida en la Tabla 1 en 80 ml de etanol absoluto se añadieron lentamente por goteo a la solución obtenida de ácido de sacubitrilo en agitación intensiva a  $\sim 24$  °C. Después, la mezcla se concentró a una presión reducida ( $\sim 0,2$  bar) en un evaporador rotatorio mediante la eliminación de aprox.  $\sim 110$  ml-120 ml de los disolventes por destilación. Después de la dilución del concentrado con 60 ml de tolueno, la mezcla se concentró de nuevo por evaporación de aproximadamente 60 ml de los disolventes. El concentrado agitado se diluyó lentamente a la temperatura de  $\sim 45$  °C mediante la adición de 320 ml de acetato de etilo y a 40 - 44 °C se pipeteó con el

producto y se dejó cristalizar durante al menos 4 horas. La mezcla se enfrió adicionalmente de forma gradual a 15 - 17 °C durante aprox. 2 horas y después de aproximadamente 30 minutos de agitación del producto, de obtenerse, se eliminó por filtración y se lavó con aproximadamente 25 ml de acetato de etilo frío. Los productos obtenidos se secaron al vacío a 55 °C hasta que se consiguió un peso constante. El rendimiento teórico del hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético con respecto a la carga de entrada de 30 g de la sal ciclohexilamina corresponde a 28,17 g - los rendimientos prácticos se resumen para los experimentos individuales en la Tabla 1.

En el caso n.º 5, cuando no se obtuvo producto, la mezcla se dejó durante aproximadamente 3 días más a -18 °C. Sin embargo, el producto no apareció en la mezcla y el experimento se registró en la Tabla 1 como el experimento n.º 5 con rendimiento nulo.

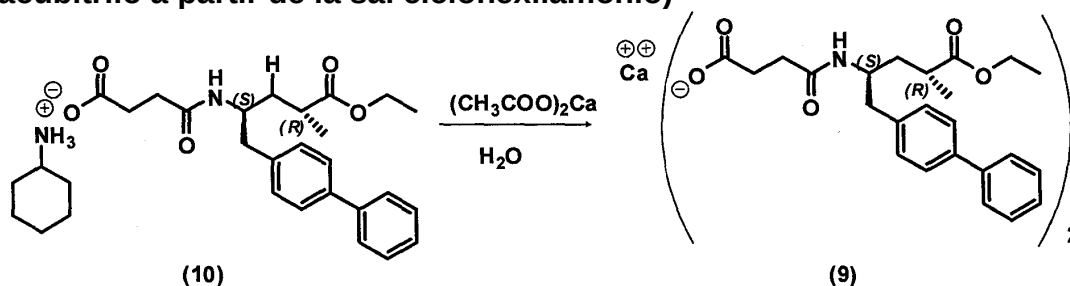
**EJEMPLO 15 (procedimientos de preparación de la sal de calcio de sacubitrilo del hemisolvato de la sal de potasio)**



Se disolvieron 40 g del hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético a 30 °C en 500 ml de agua purificada. Después, durante aproximadamente 30 minutos, en agitación, se añadió una solución de 9,80 g de cloruro de calcio dihidrato ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; 0,066 mol) en 40 ml de agua purificada por goteo. Después de 2 horas de agitación, la suspensión de color

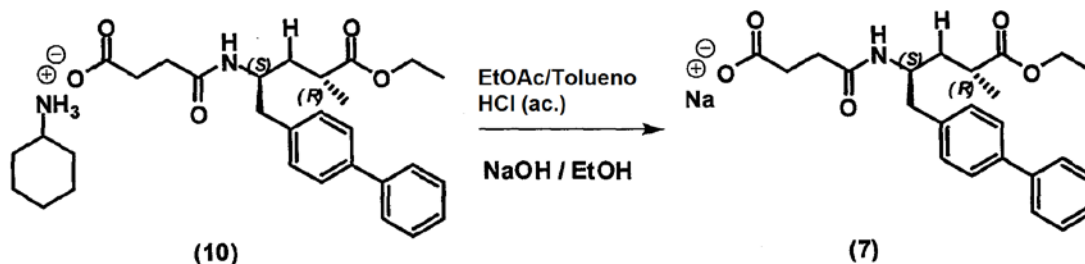
blanco se enfrió a 18 °C y el producto se eliminó por filtración. Después del lavado con agua (aproximadamente 50 ml), el producto húmedo se secó al vacío a 55 °C hasta que se consiguió un peso constante. La cantidad de 34,1 g de un polvo de color blanco (rendimiento del 95 %) se obtuvo a la pureza del 99,9 % de acuerdo con el análisis por HPLC.

**EJEMPLO 16 (método de preparación de la sal de calcio de sacubitrilo a partir de la sal ciclohexilamonio)**



Se disolvieron 42 g de la sal ciclohexilamonio de sacubitrilo en 420 ml de agua purificada a aproximadamente 30 °C. Después, durante aproximadamente 20 minutos, en agitación, se añadió una solución de 12,30 g de acetato de calcio monohidrato ( $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; 0,07 mol) en 120 ml de agua purificada por goteo. Después de 2,5 horas de agitación, la suspensión de color blanco se enfrió a 17 °C y el producto se eliminó por filtración. Después del lavado con aproximadamente 55 ml de agua, el producto húmedo se secó al vacío a 55 °C hasta que se consiguió un peso constante. La cantidad de 33,25 g de un polvo de color blanco (rendimiento de ~94 %) se obtuvo a la pureza del 99,85 % de acuerdo con el análisis por HPLC.

**EJEMPLO 17 (preparación de la sal de sodio de sacubitrilo a partir de la sal ciclohexilamonio)**



Se cargaron 80,0 g de la sal ciclohexilamonio de sacubitrilo, que tenía la pureza del 99,7 % (HPLC), en un reactor de vidrio de 1 l y se vertieron 240 ml de tolueno y 240 ml de acetato de etilo sobre éste. Después, se añadió una

5 solución de 13,5 ml de ácido clorhídrico concentrado en 160 ml de agua en agitación intensiva. Después de 15 minutos de agitación a la temperatura de laboratorio, la fase de balasto inferior se separó. Después, la capa orgánica se extrajo adicionalmente con 120 ml de agua purificada (agitación de aprox. 10 minutos). La fase orgánica superior que contenía el producto se concentró

10 entonces a una presión reducida (~0,2) mediante la eliminación de aproximadamente 200 ml de los disolventes por destilación.

Se añadió lentamente por goteo una solución preparada de 6,20 g de hidróxido sódico en 150 ml de etanol absoluto a la solución obtenida de ácido de sacubitrilo (1) en agitación intensiva a ~23 °C. Después, la mezcla se

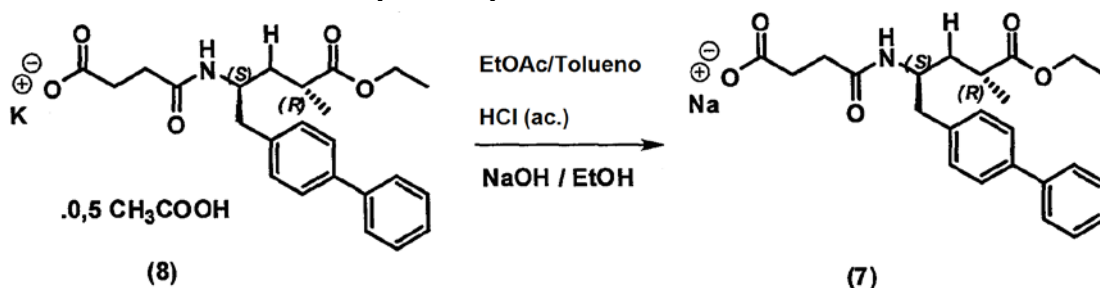
15 concentró mediante la eliminación de aproximadamente 305 ml de los disolventes por destilación a una presión reducida (~0,2 bar). El concentrado se diluyó con 160 ml de tolueno y después se concentró de nuevo a una presión reducida (~0,15 bar) por evaporación de la misma cantidad de los disolventes. Después, el concentrado agitado mecánicamente se diluyó mediante la adición

20 de 800 ml de acetato de etilo y a 25 °C se pipeteó con el producto y se dejó cristalizar durante 8 horas. Después, la mezcla agitada se enfrió

adicionalmente a 15 - 17 °C después de aproximadamente 30 min de agitación, el producto se eliminó por filtración y se lavó con aprox. 65 ml de acetato de etilo frío. Después del secado al vacío a 55 °C, la cantidad de 63,8 g de la sal sódica cristalina de color blanco de sacubitrilo (rendimiento del 94 %) se obtuvo a la pureza del 99,9 % y el punto de fusión de 167 °C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,05 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 1,36 (t, 1H), 1,74 (t, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,99 (c, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,65 (d, 1H).

**EJEMPLO 18 (preparación de la sal sódica de sacubitrilo del hemisolvato de la sal de potasio)**



Se cargaron 56,5 g de hemisolvato de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético, que tenía la pureza del 99,6 % (HPLC), en un reactor de vidrio de 1 l y se vertieron 180 ml de tolueno y 180 ml de acetato de etilo sobre éste. Después, se añadió una solución de 10,1 ml de ácido clorhídrico concentrado en 120 ml de agua en agitación intensiva. Después de 15 minutos de agitación a la temperatura de laboratorio, la fase acuosa inferior se separó. La capa orgánica superior se extrajo dos veces con 90 ml de agua purificada. La fase orgánica que contenía el producto se concentró entonces a una presión reducida (~0,2) mediante la eliminación de aproximadamente 157 ml de los disolventes por destilación.

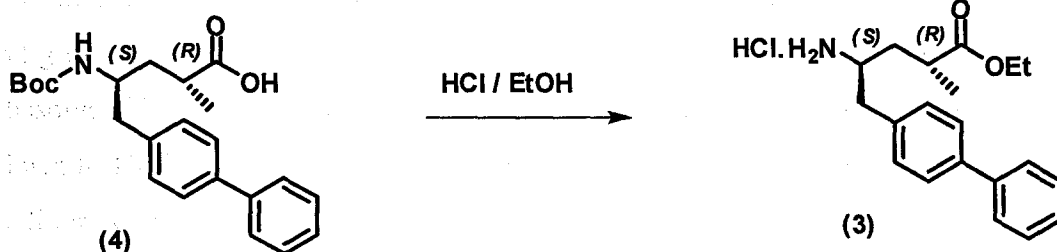
Una solución preparada de 4,70 g de hidróxido sódico en 120 ml de etanol absoluto se añadió lentamente por goteo a la solución obtenida de ácido de sacubitrilo en agitación intensiva a ~23 °C. Después, la mezcla se concentró mediante la eliminación de aproximadamente 230 ml de los disolventes por destilación a una presión reducida (~0,2 bar). El concentrado se diluyó con 120 ml de tolueno y después se concentró de nuevo a una presión reducida (~0,15 bar) por evaporación de la misma cantidad del destilado. Después, el concentrado agitado mecánicamente se diluyó mediante la adición de 600 ml de acetato de etilo y a 26 °C se pipeteó con el producto y se dejó cristalizar durante 6,5 horas. Después, la mezcla, agitándose, se enfrió adicionalmente a 15 - 17 °C después de aproximadamente 30 min de agitación, el producto se eliminó por filtración y se lavó con aprox. 50 ml de acetato de etilo frío. Después del secado al vacío a 55 °C, la cantidad de 47,5 g de la sal sódica cristalina de color blanco de sacubitrilo (rendimiento del 93 %) se obtuvo a la pureza del 99,85 % y el punto de fusión de 167 °C.

#### **EJEMPLO 19 (purificación de la sal ciclohexilamonio en bruto por cristalización)**

Se disolvieron 62 g de la sal ciclohexilamonio de sacubitrilo, que tenía la pureza del 99,6 % (HPLC), en 450 ml de acetato de etilo a aproximadamente 70 °C. La solución obtenida se enfrió gradualmente a 10 °C durante aproximadamente 3 horas. La sustancia cristalina de color blanco obtenida se aspiró en un filtró, se lavó con 50 ml de acetato de etilo frío y después se secó al vacío a 45 °C. Se obtuvo la cantidad de 59,6 g del producto re-purificado (rendimiento de ~96 %), que tenía la pureza del 100,0 % (HPLC).

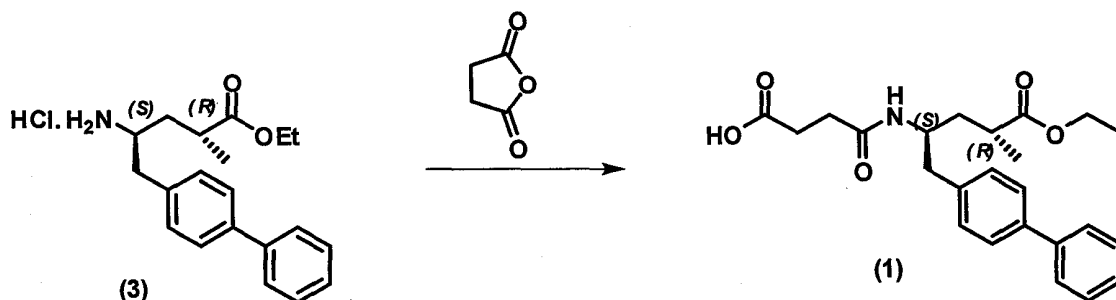
#### **EJEMPLO 20 (procedimiento de preparación alternativo del**

penúltimo (3) sin su aislamiento)



Se agitan 70 g del compuesto de partida de fórmula 4 se agita en 320 ml de etanol anhidro. Después, se suministra cloruro de hidrógeno gaseoso (aprox. 20 g de HCl, es decir 3 equiv.) a la mezcla agitada a una temperatura de aprox. 0 - 7 °C durante ~45 minutos de una botella a presión. Después de 45 minutos de agitación, la mezcla se calienta hasta la temperatura de 50 °C y se agita durante 1,5 horas a esta temperatura. Después de ello, la mezcla de reacción se concentra eliminando de aprox. 220 ml de los constituyentes volátiles por destilación a una presión reducida (~0,25 bar). Después, la mezcla se diluye con 130 ml de tolueno y la destilación continua a la presión de -0,2 a 0,1 bar hasta que se evaporaron aprox. 130 ml de los disolventes. El concentrado se diluye de nuevo con 130 ml de tolueno y se concentra de nuevo por evaporación de aproximadamente la misma cantidad de los disolventes. El concentrado se diluye con 220 ml de tolueno. La solución de color amarillo claro resultante del compuesto de fórmula 3 tiene la pureza del 98,8 % de acuerdo con el análisis por HPLC, y se usa adicionalmente para la preparación del ácido en bruto de sacubitrilo.

**EJEMPLO 21 (método de preparativa alternativo de ácido de sacubitrilo en bruto sin aislamiento)**



La cantidad de 18,3 g de anhídrido succínico, disuelto en 300 ml de acetato de etilo, se añade a una solución del clorhidrato de la amina de fórmula **3** en tolueno, preparado de acuerdo con el Ejemplo 15, a TA. Agitándose, la

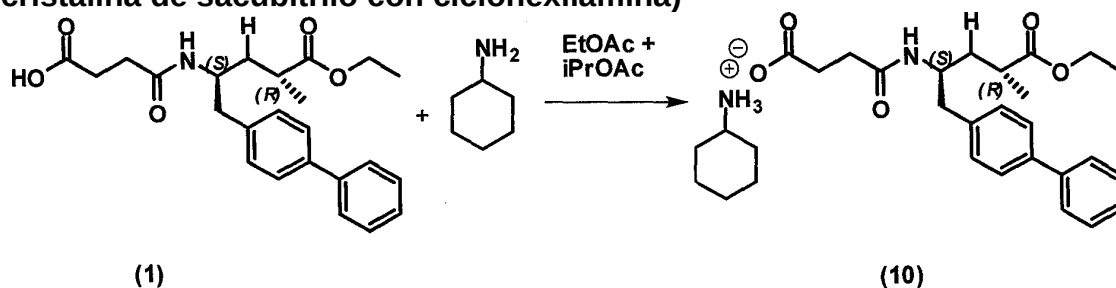
5 mezcla se enfría a 10 °C. Después, a la temperatura de 8 - 10 °C, se añade lentamente una solución de 67 ml de N,N-diisopropil-etilamina en 60 ml de acetato de etilo a la mezcla agitada durante aprox. 90 minutos y la mezcla obtenida se agita durante 3 horas más a una temperatura de 8 - 11 °C. Después de eso, a ~20 °C, se añade la cantidad de 150 ml de una solución

10 acuosa al 9 % ácido sulfúrico y la emulsión se agita durante aprox. 15 minutos a TA. Después de la separación de las fases, la capa orgánica superior se extrae adicionalmente con 100 ml de agua purificada. La solución obtenida de sacubitrilo en el disolvente orgánico se concentra a una presión ligeramente reducida (~0,2 bar) por evaporación de aproximadamente 550 ml de los

15 disolventes. Después, la destilación continua a una adición simultánea de 150 ml de tolueno (aproximadamente la misma cantidad de los disolventes se elimina por destilación al mismo tiempo). La solución final de sacubitrilo en tolueno consiguió la pureza del 98,2 % de acuerdo con el análisis por HPLC, siendo la impureza contenida principal la lactama de fórmula **5**, que asciende al

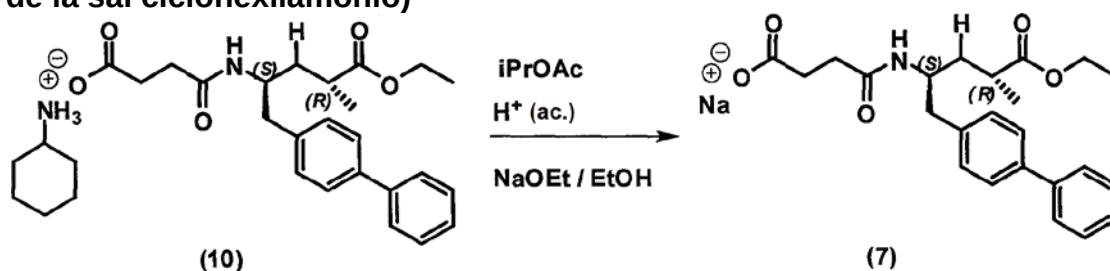
20 1,8 %. La solución del ácido en bruto de sacubitrilo se usa adicionalmente para la preparación de la sal seleccionada.

**EJEMPLO 22 (método de preparación y aislamiento de la sal cristalina de sacubitrilo con ciclohexilamina)**



Una solución del producto en bruto en tolueno, preparado de acuerdo con el Ejemplo 15, se diluyó con una mezcla de 300 ml de acetato de etilo y 300 ml de acetato de isopropilo. Después, se añadieron 20 ml de ciclohexilamina a la solución agitada a 55 °C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla se agitó durante aprox. 2 horas, enfriándose lentamente. La sal cristalina separada se aisló por filtración a la temperatura de 13 °C, se lavó con acetato de etilo enfriado y se secó a 50 °C. El rendimiento de la sal con ciclohexilamina ascendió a 88 g, que corresponde al 94,4 % con respecto a la cantidad cargada del compuesto de partida de fórmula 4. La pureza química del producto consiguió el 99,8 % de acuerdo con el análisis por HPLC.

**EJEMPLO 23 (preparación de la sal de sodio de sacubitrilo a partir de la sal ciclohexilamonio)**



Se cargaron 80,0 g de la sal ciclohexilamonio de sacubitrilo, que tenía la pureza del 99,8 % (HPLC), en un reactor de vidrio y se vertieron 450 ml de

acetato de isopropilo sobre éste. Después, en agitación intensiva, se añadió una solución de 13 ml de ácido bromhídrico al 48 % y 2,0 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85 % en 160 ml de agua. Después de 15 minutos de agitación a la temperatura de laboratorio, la fase de balasto inferior se separó. Después, la capa orgánica se  
5 extrajo adicionalmente con 120 ml de agua purificada. La fase orgánica superior que contenía el producto se concentró entonces a una presión reducida (~0,2) mediante la eliminación de aproximadamente 180 ml de los disolventes por destilación.

Una solución de 51,0 g de etanolato sódico al 21 % en etanol, se diluyó  
10 con 120 ml de etanol absoluto, se añadió lentamente por goteo a la solución obtenida de ácido de sacubitrilo de fórmula **1** en agitación intensiva a ~22 °C. Después, la solución de color amarillento del producto se concentró a una presión reducida (~0,2) eliminando aproximadamente 300 ml de los disolventes por destilación. El concentrado se diluyó con 200 ml de tolueno y después se  
15 concentró de nuevo a una presión reducida (~0,15 bar) por evaporación de la misma cantidad de los disolventes. Después, el concentrado agitado mecánicamente se diluyó mediante la adición de 800 ml de acetato de etilo y a 25 °C se pipeteó con el producto y se dejó cristalizar durante 16 horas. Después, la mezcla agitada se enfrió adicionalmente a 16 - 18 °C después de  
20 aproximadamente 45 min de agitación, el producto se eliminó por filtración y se lavó con aprox. 65 ml de acetato de etilo frío. Después del secado al vacío a 55 °C, la cantidad de 64 g de la sal sódica cristalina de color blanco de sacubitrilo (rendimiento del 94 %) se obtuvo a la pureza del 100,0 % y el punto de fusión de 166 °C.

25 **MÉTODOS ANALÍTICOS Y DATOS (A, B, C, D, E y F):**

### A Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

Los cromatogramas de HPLC se midieron usando un sistema UHPLC Agilent 1290 Infinity LC. Para los análisis, se usó una columna ACQUITY CSH Fenil-Hexilo; 100 mm x 3,0 mm de D.I.; 1,7  $\mu$ m. Como fase móvil, se usó una  
 5 mezcla de acetonitrilo (30 %) y HClO<sub>4</sub> (70 %, 1 ml de HClO<sub>4</sub> por 1 l de agua). Las mediciones se realizaron en un modo de gradiente con el flujo de fase móvil de 0,6 ml/min a 60 °C en la columna.

### B Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

Los patrones de polvo de rayos X del ácido cristalino de sacubitrilo de  
 10 fórmula **1**, dos polimorfos de la sal de sodio cristalina (**5**), la forma amorfa de la sal de sodio de fórmula **5**, la sal de calcio cristalina de fórmula **6**, y el hemisólido cristalino de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético (**8**) se midieron usando un difractómetro X'PERT PRO MPD PANalytical en las siguientes condiciones experimentales:

15 Radiación: CuK $\alpha$  ( $\lambda$  = 1,54178 Å)  
 Tensión de excitación: 45 kV  
 Corriente de ánodo: 40 mA  
 Intervalo de medición: 2 - 40° 2 $\theta$   
 Aumento: 0,02 2 $\theta$

20 Los valores de los ángulos de difracción característicos medidos 2 $\theta$ , los espaciamientos interplanares  $d$  y las intensidades de señal relativas se presentan en las tablas 1-5.

**Tabla 1.** Valores de los ángulos de difracción característicos 2 $\theta$ , espaciamientos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los  
 25 patrones de XRPD del ácido libre cristalino de sacubitrilo de fórmula **1**.

| Pos. [°2Th.] | d[Å]   | Int. Rel. [%] |
|--------------|--------|---------------|
| 4,16         | 21,204 | 59,8          |
| 4,41         | 20,023 | 79,1          |
| 5,18         | 17,051 | 11,9          |
| 5,52         | 16,003 | 34,2          |
| 6,49         | 13,606 | 18,4          |
| 8,24         | 10,722 | 11,8          |
| 8,68         | 10,184 | 16,2          |
| 9,96         | 8,876  | 25,4          |
| 11,00        | 8,039  | 3,1           |
| 12,43        | 7,113  | 19,7          |
| 13,09        | 6,757  | 42,0          |
| 13,93        | 6,353  | 25,1          |
| 14,35        | 6,168  | 16,9          |
| 16,54        | 5,354  | 46,1          |
| 17,52        | 5,059  | 100,0         |
| 18,01        | 4,920  | 59,9          |
| 19,54        | 4,539  | 57,4          |
| 21,43        | 4,143  | 59,7          |
| 22,65        | 3,922  | 8,2           |
| 24,70        | 3,602  | 15,4          |
| 26,08        | 3,414  | 7,8           |
| 27,32        | 3,262  | 5,6           |
| 28,02        | 3,182  | 4,8           |

|       |       |     |
|-------|-------|-----|
| 29,35 | 3,041 | 4,8 |
| 30,39 | 2,939 | 5,1 |

**Tabla 2.** Valores de los ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamientos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal de sodio cristalina de sacubitrilo de fórmula **5**.

5 polimorfo I.

| Pos. [ $^{\circ}2\theta$ .] | $d[\text{\AA}]$ | Int. Rel. [%] |
|-----------------------------|-----------------|---------------|
| 3,03                        | 29,098          | 91,8          |
| 6,15                        | 14,365          | 100,0         |
| 7,16                        | 12,335          | 43,9          |
| 7,71                        | 11,459          | 20,0          |
| 9,21                        | 9,599           | 10,4          |
| 11,86                       | 7,458           | 38,2          |
| 12,34                       | 7,165           | 12,5          |
| 12,64                       | 6,998           | 38,0          |
| 13,67                       | 6,472           | 19,5          |
| 15,46                       | 5,728           | 16,2          |
| 16,39                       | 5,404           | 34,2          |
| 16,78                       | 5,278           | 11,2          |
| 17,25                       | 5,138           | 9,8           |
| 17,54                       | 5,052           | 11,2          |
| 18,23                       | 4,862           | 32,9          |
| 18,71                       | 4,740           | 7,4           |

|       |       |      |
|-------|-------|------|
| 18,96 | 4,677 | 11,0 |
| 19,34 | 4,586 | 11,4 |
| 19,86 | 4,466 | 78,8 |
| 20,15 | 4,403 | 15,1 |
| 20,32 | 4,367 | 14,1 |
| 20,51 | 4,327 | 12,6 |
| 21,46 | 4,138 | 19,0 |
| 22,23 | 3,996 | 17,1 |
| 22,59 | 3,933 | 6,9  |
| 23,64 | 3,761 | 20,8 |
| 24,04 | 3,699 | 7,0  |
| 24,31 | 3,659 | 8,6  |
| 24,82 | 3,584 | 11,4 |
| 26,13 | 3,407 | 14,6 |
| 26,77 | 3,328 | 12,9 |
| 27,53 | 3,238 | 5,1  |
| 27,93 | 3,192 | 4,9  |
| 28,40 | 3,140 | 9,8  |
| 31,64 | 2,825 | 5,1  |
| 32,05 | 2,791 | 5,7  |
| 35,79 | 2,507 | 3,6  |
| 36,92 | 2,433 | 2,6  |
| 37,63 | 2,388 | 2,1  |

**Tabla 3.** Valores de los ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamientos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal de sodio cristalina de sacubitrilo de fórmula **5**. polimorfo II.

| Pos. [ $^{\circ}2\theta$ .] | $d[\text{\AA}]$ | Int. Rel. [%] |
|-----------------------------|-----------------|---------------|
| 3,53                        | 25,037          | 34,7          |
| 4,04                        | 21,847          | 100,0         |
| 6,71                        | 13,165          | 12,2          |
| 7,10                        | 12,448          | 3,6           |
| 8,08                        | 10,936          | 12,5          |
| 9,98                        | 8,857           | 7,6           |
| 10,54                       | 8,387           | 13,6          |
| 12,15                       | 7,277           | 6,9           |
| 13,39                       | 6,609           | 2,9           |
| 14,14                       | 6,258           | 2,8           |
| 14,46                       | 6,119           | 2,6           |
| 16,26                       | 5,448           | 1,4           |
| 16,65                       | 5,319           | 3,3           |
| 17,10                       | 5,182           | 2,7           |
| 18,50                       | 4,794           | 10,2          |
| 19,78                       | 4,485           | 5,7           |
| 20,32                       | 4,367           | 4,6           |
| 21,45                       | 4,140           | 3,8           |
| 22,52                       | 3,944           | 6,6           |

|       |       |     |
|-------|-------|-----|
| 23,75 | 3,743 | 1,8 |
| 24,44 | 3,639 | 7,5 |
| 26,34 | 3,381 | 2,4 |
| 26,92 | 3,310 | 2,6 |

**Tabla 4.** Valores de los ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamientos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal de calcio cristalina de sacubitrilo de fórmula **6**.

| Pos. [ $^{\circ}2\theta$ .] | $d[\text{\AA}]$ | Int. Rel. [%] |
|-----------------------------|-----------------|---------------|
| 3,10                        | 28,446          | 100,0         |
| 3,44                        | 25,704          | 82,6          |
| 6,00                        | 14,685          | 12,2          |
| 6,31                        | 14,001          | 14,0          |
| 7,31                        | 12,089          | 59,5          |
| 8,25                        | 10,709          | 13,5          |
| 11,28                       | 7,840           | 16,5          |
| 11,86                       | 7,453           | 7,8           |
| 12,77                       | 6,925           | 27,5          |
| 14,33                       | 6,177           | 9,4           |
| 14,86                       | 5,956           | 19,6          |
| 15,25                       | 5,806           | 24,5          |
| 16,04                       | 5,521           | 18,3          |
| 17,40                       | 5,094           | 12,1          |
| 18,61                       | 4,764           | 70,2          |

|       |       |      |
|-------|-------|------|
| 19,37 | 4,580 | 21,0 |
| 20,48 | 4,333 | 14,3 |
| 22,47 | 3,954 | 33,1 |
| 22,89 | 3,882 | 14,5 |
| 23,67 | 3,756 | 16,6 |
| 25,53 | 3,486 | 8,1  |
| 27,11 | 3,287 | 20,1 |
| 29,23 | 3,053 | 20,3 |

**Tabla 5.**

Valores de los ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamientos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD del hemisolvato cristalino de la sal de potasio de sacubitrilo con ácido acético (**8**)

| Pos. [ $^{\circ} 2 \theta$ ] | $d[\text{\AA}]$ | Int. Rel. [%] |
|------------------------------|-----------------|---------------|
| 2,98                         | 29,661          | 76,1          |
| 6,22                         | 14,194          | 86,3          |
| 7,15                         | 12,362          | 59,5          |
| 7,74                         | 11,414          | 9,1           |
| 9,05                         | 9,760           | 5,0           |
| 11,71                        | 7,549           | 29,7          |
| 11,88                        | 7,442           | 19,3          |
| 12,60                        | 7,022           | 13,7          |
| 13,79                        | 6,419           | 17,6          |
| 15,18                        | 5,833           | 5,1           |

|       |       |       |
|-------|-------|-------|
| 15,58 | 5,683 | 7,2   |
| 16,29 | 5,438 | 39,8  |
| 17,29 | 5,126 | 8,2   |
| 17,41 | 5,090 | 6,7   |
| 18,04 | 4,913 | 13,1  |
| 18,67 | 4,749 | 36,5  |
| 19,25 | 4,608 | 15,9  |
| 19,72 | 4,498 | 21,3  |
| 20,03 | 4,429 | 100,0 |
| 20,65 | 4,297 | 16,2  |
| 20,83 | 4,262 | 16,2  |
| 21,15 | 4,197 | 18,9  |
| 21,37 | 4,155 | 12,9  |
| 21,61 | 4,109 | 24,9  |
| 21,94 | 4,048 | 14,3  |
| 22,97 | 3,868 | 9,8   |
| 23,60 | 3,766 | 11,2  |
| 23,90 | 3,720 | 11,1  |
| 24,22 | 3,671 | 12,9  |
| 24,61 | 3,614 | 8,1   |
| 24,91 | 3,572 | 16,2  |
| 25,50 | 3,490 | 9,2   |
| 26,00 | 3,425 | 9,1   |
| 26,38 | 3,376 | 17,3  |

|       |       |      |
|-------|-------|------|
| 27,12 | 3,286 | 8,3  |
| 27,60 | 3,229 | 11,5 |
| 28,38 | 3,142 | 5,5  |
| 29,53 | 3,022 | 8,1  |
| 29,89 | 2,987 | 4,8  |
| 30,92 | 2,890 | 6,7  |
| 32,05 | 2,790 | 4,0  |
| 32,96 | 2,715 | 4,4  |

### C $^1\text{H}$ RMN

Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se midieron usando un espectrómetro Bruker Avance 500 con la frecuencia de medición de 500,131 MHz. Los espectros se midieron para las soluciones en DMSO- $\text{D}_6$ , los desplazamientos químicos se relacionaron con el patrón interno de TMS  $\delta = 0$  ppm.

### D Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los registros de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) se midieron usando un dispositivo DSC Pyris 1 fabricado por la compañía Perkin Elmer. La carga de la muestra en un recipiente A1 estándar (40  $\mu\text{l}$ ) estuvo entre 3-4 mg y la velocidad de calentamiento fue de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . El programa de temperatura que se utilizó consiste en 1 minuto de estabilización a la temperatura de 0  $^{\circ}\text{C}$  y después de calentamiento hasta 250  $^{\circ}\text{C}$  a la velocidad de calentamiento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . Como el gas portador se usó  $\text{N}_2$  4,0 en el flujo de 20 ml/min.

### E Punto de fusión

Los puntos de fusión de las sustancias cristalinas se midieron en un bloque Kofler a la velocidad de calentamiento de muestra de 4-10  $^{\circ}\text{C}$  por

minuto.

#### **F Medición de la higroscopicidad**

Los patrones de sorción de vapor dinámica (DVS) se midieron con un dispositivo DVS Advantage 1 fabricado por la empresa Surface Measurement Systems. La carga de muestra en un recipiente de cuarzo fue de 22-23 mg y la temperatura en el dispositivo es de 25,1-25,2 °C. Programa de medición usado: La muestra se cargó con dos ciclos con el curso de la humedad relativa del 0 % al 90 % (sorción) y luego del 90 % al 0 % de HR (desorción). Este procedimiento se repitió en el segundo ciclo. Como el gas portador, se usó N<sub>2</sub> 4,0 en el flujo de 200 sccm.