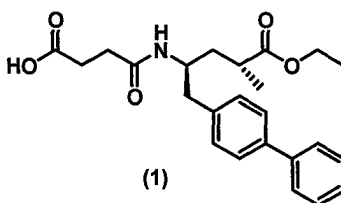


REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida del ácido libre de sacubitrilo, con el nombre sistemático de éster metílico del ácido (2S,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-[(3-carboxipropionil)amino]-2-metilpentanoico de fórmula **1**, preferiblemente una forma cristalina del ácido libre de sacubitrilo.



2. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 1 en una forma cristalina que presenta las siguientes reflexiones características en el patrón de polvo de rayos X medido con el uso de radiación CuK α : 4,4; 13,1; 17,5; 19,5 y 21,4 $\pm$ 0,2° 2-theta.

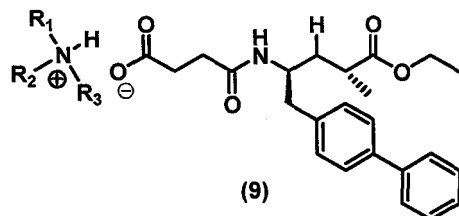
3. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada con el registro de DSC de un pico endotérmico que muestra el punto de fusión de la forma cristalina de 74 $\pm$ 3 °C.

4. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que tiene una pureza química determinada por medio de HPLC de al menos el 99,5 %, preferiblemente al menos el 99,9 %.

5. Un método de purificación del ácido libre en bruto de sacubitrilo para obtener la forma sólida definida en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** las impurezas químicas se retiran del ácido libre en bruto de sacubitrilo usando un

procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- a) convertir el ácido libre en bruto de sacubitrilo en una sal cristalina de sacubitrilo con las aminas de fórmula **9**,

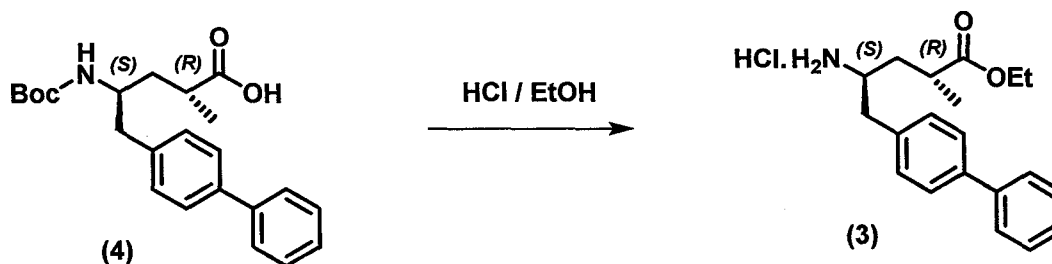


en la que R₁, R₂, R₃ representan independientemente hidrógeno o un alquilo C1-C7, preferiblemente la sal con ciclohexilamina, *terc*-butilamina o *iso*-propilamina y el aislamiento de esta sal cristalina,

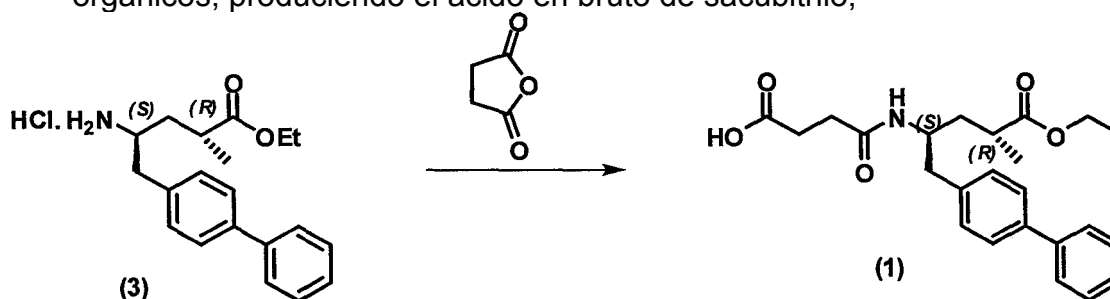
- b) liberar el ácido libre de sacubitrilo tratando una solución de dicha sal de amina de sacubitrilo con un ácido, preferiblemente con una solución acuosa de un ácido mineral, más preferiblemente una solución acuosa de ácido clorhídrico,
- c) aislamiento del ácido libre cristalino de sacubitrilo a partir de al menos un disolvente orgánico, en el que el disolvente orgánico es un hidrocarburo aromático líquido, preferiblemente tolueno, o un éster de un ácido carboxílico, preferiblemente acetato de etilo o acetato de isopropilo, junto con un anti-disolvente seleccionado del grupo de alcanos C1-C7 o cicloalcanos C3-C7, preferiblemente heptano, hexano, o ciclohexano.

6. Un método para preparar ácido de sacubitrilo, **caracterizado por que** comprende las siguientes etapas:

- a) preparación del compuesto de fórmula **3** mediante una reacción del compuesto de fórmula **4** con hidrogenocloruro etanólico;

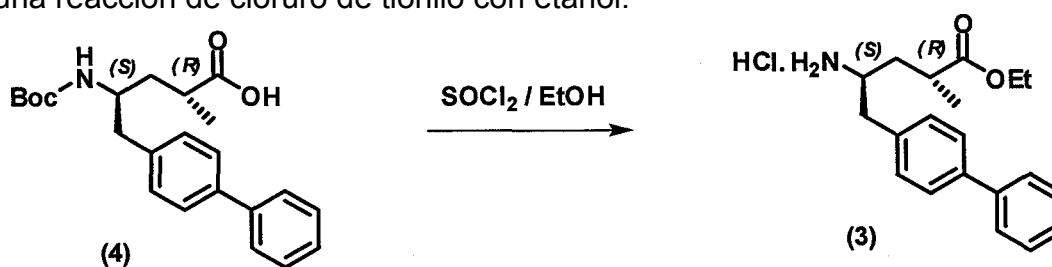


b) una reacción del compuesto de fórmula **3** de la etapa a) con anhídrido de ácido succínico en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos, produciendo el ácido en bruto de sacubitrilo;



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

7. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** el hidrogenocloruro etanólico se genera “*in situ*”, preferiblemente a través de una reacción de cloruro de tionilo con etanol.



8. El método de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, **caracterizado por 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.

9. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** el disolvente orgánico en la etapa a) se añade en una cantidad adecuada, que asciende en total al menos a 3 l/kg del compuesto de partida de fórmula 4, preferiblemente al menos 4 l/kg.

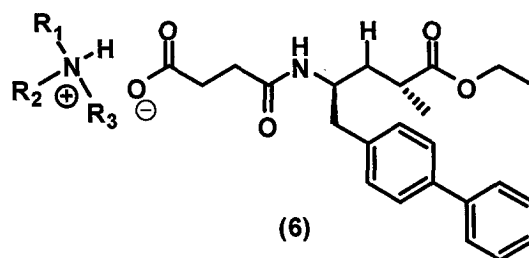
10. El método de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizado por que** el al menos un disolvente orgánico en la etapa b) es un hidrocarburo aromático líquido, preferiblemente tolueno, un éster de ácido carboxílico, preferiblemente acetato de etilo o acetato de isopropilo, y/o una mezcla de estos disolventes.

11. El método de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, **caracterizado por 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 temperatura por debajo de 10 °C, más preferiblemente por debajo de 5 °C, mucho más preferiblemente a una temperatura por debajo de 0 °C.

12. El método de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, **caracterizado por que**, después de la reacción en la etapa b) se añade adicionalmente 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.

13. El método de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, **caracterizado por que** la solución de ácido de sacubitrilo obtenida en la etapa b) se concentra posteriormente por evaporación.

14. El método de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, **caracterizado por que** la solución obtenida de ácido de sacubitrilo se convierte adicionalmente en una sal cristalina de sacubitrilo con las aminas de fórmula 6,



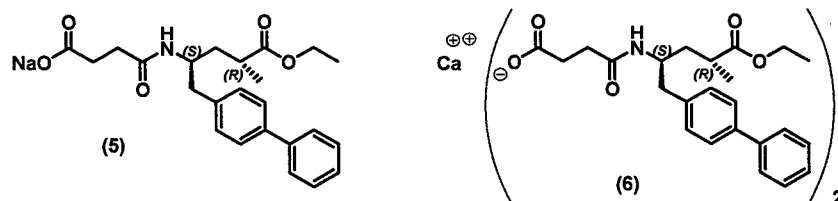
en la que R₁, R₂, R₃ representan independientemente hidrógeno o un alquilo C1-C7, preferiblemente en la sal con ciclohexilamina, *terc*-butilamina o *iso*-propilamina.

15. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado por que** la sal de amina cristalina obtenida de sacubitrilo se convierte adicionalmente en otra sal cristalina farmacéuticamente aceptable de sacubitrilo, preferiblemente en la sal de sodio, calcio o potasio.

16. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, **caracterizado por que** la sal cristalina separada se aísla, preferiblemente por filtración.

17. Un método para preparar sales farmacéuticamente aceptables de sacubitrilo,

preferiblemente la sal de sodio de fórmula **5** y la sal de calcio de fórmula **6**, **caracterizado por que** una sal inorgánica u orgánica, óxido, alcoholato, hidruro de hidróxido de un metal se trata con una solución del ácido libre de sacubitrilo de fórmula **1** en un disolvente, en el que el metal es preferiblemente sodio o calcio.



18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado por que** el al menos un disolvente se selecciona 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 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.

19. El método de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, **caracterizado por que** hidróxido sódico, metanolato sódico, etanolato sódico, *iso*-propóxido sódico, *terc*-butilato sódico o acetato sódico se usan como el compuesto fuente de sodio.

20. El método de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, **caracterizado por que** se usa cloruro de calcio, acetato de calcio o hidróxido de calcio como el compuesto fuente de calcio.

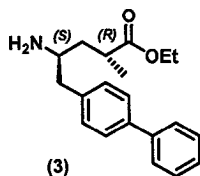
21. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, **caracterizado por que** se usa acetato de etilo o acetato de isopropilo como

disolvente para la preparación de la sal sódica cristalina de sacubitrilo de fórmula **5**.

22. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17, 18 y 20, **caracterizado por que** el agua o sus mezclas con alcoholes, preferiblemente con alcoholes C1-C6, se usa como disolvente para la preparación de la sal de calcio de sacubitrilo de fórmula **6**.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado por que** la solución del ácido libre de sacubitrilo se prepara usando el procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- a) preparación del ácido libre en bruto de sacubitrilo de fórmula **1** mediante una reacción de la amina de fórmula **3** con anhídrido de ácido succínico,

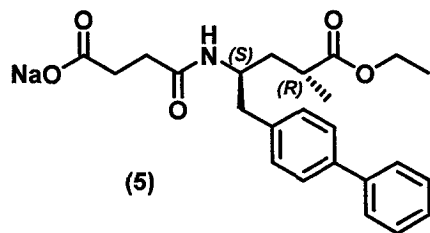


- b) aislamiento del ácido libre cristalino de sacubitrilo a partir de al menos un disolvente orgánico, en el que el disolvente orgánico es un hidrocarburo aromático líquido, preferiblemente tolueno, o un éster de un ácido carboxílico, preferiblemente acetato de etilo o acetato de isopropilo, junto con un anti-disolvente seleccionado del grupo de alcanos C1-C7 o cicloalcanos C3-C7, preferiblemente heptano, hexano, o ciclohexano,
- c) opcionalmente, convertir el ácido libre cristalino aislado de sacubitrilo en una solución.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado por que** la solución del ácido libre de sacubitrilo se prepara usando el procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- a) preparación del ácido libre en bruto de sacubitrilo de fórmula **1** mediante una reacción de la amina de fórmula **3** con anhídrido de ácido succínico,
- b) convertir el ácido en bruto de sacubitrilo en una sal cristalina de sacubitrilo con las aminas de fórmula **9**, en la que R_1 , R_2 , R_3 representan independientemente hidrógeno o un alquilo C1-C7, 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 el tratamiento de una solución de dicha sal de amina de sacubitrilo con un ácido, preferiblemente con una solución acuosa de un ácido mineral, más preferiblemente una solución acuosa de ácido clorhídrico,
- d) aislamiento del ácido libre cristalino de sacubitrilo a partir de al menos un disolvente orgánico, donde el disolvente orgánico es un hidrocarburo aromático líquido, preferiblemente tolueno, o un éster de un ácido carboxílico, preferiblemente acetato de etilo o acetato de isopropilo, junto con un anti-disolvente seleccionado del grupo de alcanos C1-C7 o cicloalcanos C3-C7, preferiblemente heptano, hexano, o ciclohexano,
- e) opcionalmente, convertir el ácido libre cristalino aislado de sacubitrilo en una solución.

25. Una forma sólida de la sal de sodio de sacubitrilo de fórmula **5**, preferiblemente en forma cristalina.



26. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 25 en una forma cristalina (polimorfo I) que presenta las siguientes reflexiones características en el patrón de polvo de rayos X medido con el uso de radiación $\text{CuK}\alpha$: 3,0; 6,1; 11,9; 16,4; 18,2 y $19,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

27. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizada con el registro de DSC de un pico endotérmico que muestra el punto de fusión de la forma cristalina de $167 \pm 3^\circ\text{C}$.

28. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 25 en una forma cristalina (polimorfo II) que presenta las siguientes reflexiones características en el patrón de polvo de rayos X medido con el uso de radiación $\text{CuK}\alpha$: 4,0; 8,1; 10,5; 18,5; 22,5 y $24,4 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

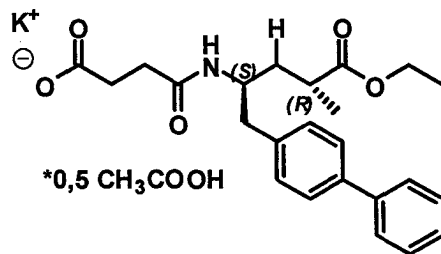
29. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizada con el registro de DSC de un pico endotérmico que muestra el punto de fusión de la forma cristalina de $166 \pm 3^\circ\text{C}$.

30. Un método de preparación de la sal de sodio cristalina de sacubitrilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, que comprende las siguientes etapas:

- e) disolver el ácido libre de sacubitrilo de fórmula **1** en una mezcla de tolueno y acetato de etilo, como alternativa, en una mezcla de tolueno y acetato de isopropilo,
- f) añadir una solución de un agente que es una 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.
- g) evaporación de los disolventes,

- h) añadir al menos un disolvente seleccionado del grupo: tolueno, acetato de etilo o acetato de isopropilo para obtener una forma cristalina de la sal de sodio de sacubitrilo.

31. Una forma sólida de la sal de potasio de sacubitrilo de fórmula 8, preferiblemente en forma cristalina.



32. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 31 que presenta las siguientes reflexiones características en el patrón de polvo de rayos X medido con el uso de radiación $CuK\alpha$: 6,2; 7,2; 11,7; 16,3 y $20,0 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

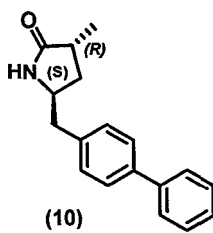
33. Un método para preparar la forma sólida de la sal de potasio de sacubitrilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31 y 32, **caracterizado por que** comprende las siguientes etapas:

- 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 en agua 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;
- 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 CH₃COOH o K₂SO₃ y CH₃COOH, posiblemente KHCO₃ y CH₃COOH;

- 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.

34. La lactona de fórmula **10**, con el nombre sistemático de (3*R*, 5*S*)-5-bifenil-4ilmetil-3-metilpirrolidin-2-ona para su uso como una impureza estándar para el establecimiento de métodos analíticos usados para el control de calidad de sacubitrilo de fórmula **1** y su sal de sodio o calcio, que puede prepararse opcionalmente por 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, preferiblemente hidróxido de litio.



35. Una forma farmacéuticamente aceptable de sacubitrilo, preferiblemente el ácido libre, sal de sodio o sal de calcio, **caracterizada por que** el contenido de la lactona de fórmula **10** es de hasta el 0,15 %, preferiblemente hasta el 0,10 %.

36. Uso de la forma sólida del ácido libre de sacubitrilo de acuerdo con una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de sales de sacubitrilo farmacéuticamente aceptables, preferiblemente cualquier sal cristalina, más preferiblemente la sal cristalina de sodio o calcio.

37. Uso de la forma sólida del ácido libre de sacubitrilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la forma sólida de la sal sódica de sacubitrilo de acuerdo con las reivindicaciones 25 a 29 para la preparación de un fármaco para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca.

38. Uso de la forma sólida de la sal de potasio de sacubitrilo de acuerdo con las reivindicaciones 31 o 32 para la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables de sacubitrilo, preferiblemente cualquier sal cristalina, más preferiblemente la sal cristalina de sodio o calcio.

39. Uso de la forma sólida de la sal de potasio de sacubitrilo de acuerdo con las reivindicaciones 31 o 32 para la preparación de un fármaco para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca.