

REIVINDICACIONES

1. Una forma de ácido libre cristalina CARACTERIZADA porque es del ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I'**).

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $6,51\pm 0,20$, $11,62\pm 0,20$, $13,05\pm 0,20$, $15,07\pm 0,20$, y $23,28\pm 0,20$.

3. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $6,51\pm 0,20$, $11,62\pm 0,20$, $13,05\pm 0,20$, $15,07\pm 0,20$, $17,12\pm 0,20$, $23,28\pm 0,20$, y $26,19\pm 0,20$.

4. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $6,51\pm 0,20$, $11,62\pm 0,20$, $13,05\pm 0,20$, $15,07\pm 0,20$, $15,72\pm 0,20$, $17,12\pm 0,20$, $20,79\pm 0,20$, $21,10\pm 0,20$, $23,28\pm 0,20$, $24,48\pm 0,20$, $25,81\pm 0,20$, y $26,19\pm 0,20$.

5. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo en donde las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de los picos del patrón ilustrado en la Figura 1.

6. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene una traza de calorimetría diferencial de barrido registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra un valor máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura de entre aproximadamente 214 °C y aproximadamente 218 °C.

7. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está

CARACTERIZADA porque tiene una traza de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con lo ilustrado en la Figura 2.

8. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, CARACTERIZADA porque el portador farmacéuticamente aceptable es estearato de magnesio.

10. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un antagonista de los receptores AT₁, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de la renina, un inhibidor de la guanilato ciclasa soluble, un antagonista de los receptores mineralocorticoides, un diurético, o combinaciones de los mismos.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, CARACTERIZADA porque además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Una forma farmacéutica oral CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en una cápsula, comprimido, o suspensión.

13. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 12, CARACTERIZADA porque la liberación de la forma cristalina en un sujeto es liberación inmediata, controlada o retardada.

14. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 12, CARACTERIZADA porque el material de la cápsula es gelatina, polisacárido, quitosano o polímeros sintéticos.

15. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 12, CARACTERIZADA porque la cápsula dura comprende gelatina, polisacáridos, o polímeros sintéticos.

16. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 12, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende hidroxipropil metilcelulosa.

17. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADA porque es para uso en un tratamiento.

18. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADA porque es para uso en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal.

19. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque es para la fabricación de un medicamento para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal.

20. Un método para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal; dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**), por ejemplo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, a un paciente una vez por día.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, CARACTERIZADO porque la hipertensión es hipertensión primaria, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar tromboembolítica crónica, o hipertensión con estenosis de la arteria renal.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20, CARACTERIZADO porque la enfermedad renal es nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, proteinuria, lesión renal aguda, síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis focal y segmentaria o enfermedad renal poliquística.

23. Un método para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal en un paciente con insuficiencia renal; dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-

metilpentanoico (**I**), por ejemplo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, al paciente una vez por día.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, CARACTERIZADO porque el paciente con insuficiencia renal tiene enfermedad renal crónica con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de entre 60 mL/min/1,73 m² y 15 mL/min/1,73 m².

25. Un método para incrementar los niveles de péptido natriurético atrial (ANP) o guanosín monofosfato cíclico (cGMP) en un humano durante al menos 24 horas; dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar al humano una cantidad que incrementa ANP o cGMP de ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**), por ejemplo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una vez por día.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque los niveles de ANP y cGMP se miden ya sea en orina o en plasma, o en ambos, en el humano.

27. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20, 23 o 25, CARACTERIZADO porque el ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**), por ejemplo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, se administra por vía parenteral.

28. Un proceso para preparar ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**), dicho proceso CARACTERIZADO porque comprende:

(a) copular bencil (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-2-metilpentanoato clorhidrato con ácido 3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-carboxílico en un solvente en aproximadamente una relación molar 1:1 para obtener bencil (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato; y

(b) desproteger el bencil (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato para formar ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-

hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**).

29. El proceso de la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque el paso (a) además comprende un agente de copulación peptídico y una base en aproximadamente una relación molar 1:3:1:1 de agente de copulación a base a bencil (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-2-metilpentanoato clorhidrato a ácido 3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-carboxílico.

30. El proceso de la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque el agente de copulación es 2-(6-cloro-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato(V) y la base es *N,N*-diisopropiletilamina.

31. El proceso de la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque el paso de desprotección (b) se realiza con un catalizador de paladio y gas hidrógeno.

32. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, dicho proceso CARACTERIZADO porque comprende:

(a) formar una solución que comprende ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico y un solvente, opcionalmente con un depurador de metal, a una temperatura elevada;

(b) enfriar la solución a una temperatura de entre aproximadamente -20 °C y 5 °C;

y

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

33. El proceso de acuerdo con la reivindicación 32, CARACTERIZADO porque el solvente en el paso (a) es un solvente polar.

34. El proceso de acuerdo con la reivindicación 33, CARACTERIZADO porque el solvente es una mezcla de etil acetato y agua, etil acetato, o etanol.

35. El proceso de acuerdo con la reivindicación 32, CARACTERIZADO porque la temperatura en el paso (a) se encuentra entre aproximadamente 60 °C y 95 °C.

36. El proceso de acuerdo con la reivindicación 35, CARACTERIZADO porque la temperatura se encuentra entre aproximadamente 70 °C y 85 °C.

37. El proceso de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque aislar los sólidos en el paso (c) implica filtrar, lavar con uno o más solventes, secar al aire o bajo vacío, o una combinación de estos pasos.

38. El proceso de acuerdo con la reivindicación 37, CARACTERIZADO porque el solvente es etil acetato y agua, etil acetato o etanol.

39. El proceso de acuerdo con la reivindicación 37, CARACTERIZADO porque el secado bajo vacío se realiza a una temperatura de entre 25 °C y 70 °C.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de ácido libre cristalina de ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I'**), en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $6,51\pm 0,20$, $11,62\pm 0,20$, $13,05\pm 0,20$, $15,07\pm 0,20$, y $23,28\pm 0,20$.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $6,51\pm 0,20$, $11,62\pm 0,20$, $13,05\pm 0,20$, $15,07\pm 0,20$, $17,12\pm 0,20$, $23,28\pm 0,20$, y $26,19\pm 0,20$.

3. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $6,51\pm 0,20$, $11,62\pm 0,20$, $13,05\pm 0,20$, $15,07\pm 0,20$, $15,72\pm 0,20$, $17,12\pm 0,20$, $20,79\pm 0,20$, $21,10\pm 0,20$, $23,28\pm 0,20$, $24,48\pm 0,20$, $25,81\pm 0,20$, y $26,19\pm 0,20$.

4. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene una traza de calorimetría diferencial de barrido registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra un valor máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura de entre aproximadamente 214 °C y aproximadamente 218 °C.

5. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un portador farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque el portador farmacéuticamente aceptable es estearato de magnesio.

7. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un antagonista del receptor de

AT₁, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de la renina, un inhibidor de la guanilato ciclasa soluble, un antagonista de los receptores mineralocorticoides, un diurético, o combinaciones de los mismos.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, CARACTERIZADA porque además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Una forma farmacéutica oral CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en una cápsula, comprimido, o suspensión.

10. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la liberación de la forma cristalina en un sujeto es liberación inmediata, controlada o retardada.

11. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque el material de la cápsula es gelatina, polisacárido, quitosano o polímeros sintéticos.

12. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la cápsula dura comprende gelatina, polisacáridos, o polímeros sintéticos.

13. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende hidroxipropil metilcelulosa.

14. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque es para uso en un tratamiento.

15. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque es para uso en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal.

16. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque es para la fabricación de un medicamento para tratar

hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal.

17. Un método para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal, dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**) o su forma cristalina (**I'**), por ejemplo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, a un paciente una vez por día.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque la hipertensión es hipertensión primaria, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar tromboembolítica crónica, o hipertensión con estenosis de la arteria renal.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque la enfermedad renal es nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, proteinuria, lesión renal aguda, síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, o enfermedad renal poliquística.

20. Un método para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal en un paciente con insuficiencia renal, dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**) o su forma cristalina (**I'**), por ejemplo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, al paciente una vez por día.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, CARACTERIZADO porque el paciente con insuficiencia renal tiene enfermedad renal crónica con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de entre 60 mL/min/1,73 m² y 15 mL/min/1,73 m².

22. Un método para incrementar los niveles de péptido natriurético atrial (ANP) o guanosín monofosfato cíclico (cGMP) en un humano durante al menos 24 horas, dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar al humano una cantidad que incrementa ANP o cGMP de ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**) o su forma

cristalina (**I'**), por ejemplo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una vez por día.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque los niveles de ANP y cGMP se miden ya sea en orina o en plasma, o en ambos, en el humano.

24. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17, 20 o 22, CARACTERIZADO porque el ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**) o su forma cristalina (**I'**), por ejemplo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, se administra por vía parenteral.

25. Un proceso para preparar ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**), dicho proceso CARACTERIZADO porque comprende:

(a) copular bencil (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-2-metilpentanoato clorhidrato con ácido 3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-carboxílico en un solvente en aproximadamente una relación molar 1:1 para obtener bencil (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato; y

(b) desproteger el bencil (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato para formar ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (**I**).

26. El proceso de la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque el paso (a) además comprende un agente de copulación peptídico y una base en aproximadamente una relación molar 1:3:1:1 de agente de copulación a base a bencil (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-2-metilpentanoato clorhidrato a ácido 3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-carboxílico.

27. El proceso de la reivindicación 26, CARACTERIZADO porque el agente de copulación es 2-(6-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

hexafluorofosfato(V)

y la base es *N,N*-diisopropiletilamina.

28. El proceso de la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque el paso de desprotección (b) se realiza con un catalizador de paladio y gas hidrógeno.

29. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, dicho proceso CARACTERIZADO porque comprende:

(a) formar una solución que comprende ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico y un solvente, opcionalmente con un depurador de metal, a una temperatura elevada;

(b) enfriar la solución a una temperatura entre aproximadamente -20 °C y 5 °C; y

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

30. El proceso de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque el solvente en el paso (a) es un solvente polar.

31. El proceso de acuerdo con la reivindicación 30, CARACTERIZADO porque el solvente es una mezcla de etil acetato y agua, etil acetato, o etanol.

32. El proceso de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque la temperatura en el paso (a) se encuentra entre aproximadamente 60 °C y 95 °C.

33. El proceso de acuerdo con la reivindicación 32, CARACTERIZADO porque la temperatura se encuentra entre aproximadamente 70 °C y 85 °C.

34. El proceso de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque aislar los sólidos en el paso (c) implica filtrar, lavar con uno o más solventes, secar al aire o bajo vacío, o una combinación de estos pasos.

35. El proceso de acuerdo con la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque el solvente es etil acetato y agua, etil acetato o etanol.

36. El proceso de acuerdo con la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque el secado bajo vacío se realiza a una temperatura de entre 25 °C y 70 °C.