

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 157**

51 Int. Cl.:

**C07C 211/06** (2006.01)  
**C07C 211/07** (2006.01)  
**C07C 211/17** (2006.01)  
**C07C 233/47** (2006.01)  
**C07C 211/35** (2006.01)  
**A61K 31/216** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2015 PCT/CZ2015/000136**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16074651**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2015 E 15808087 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3218351**

54 Título: **Un método para la preparación, aislamiento y purificación de formas farmacéuticamente aplicables de AHU-377**

30 Prioridad:

**14.11.2014 CZ 20140792**  
**27.10.2015 CZ 20150758**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.02.2020**

73 Titular/es:

**ZENTIVA K.S. (100.0%)**  
**u Kabelovny 130**  
**102 37 Praha 10, CZ**

72 Inventor/es:

**HALAMA, ALES;**  
**ZVATORA, PAVEL;**  
**DAMMER, ONDREJ;**  
**STACH, JAN;**  
**ZAPADLO, MICHAL;**  
**KREJCIK, LUKAS y**  
**VOSLAR, MICHAL**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 745 157 T3

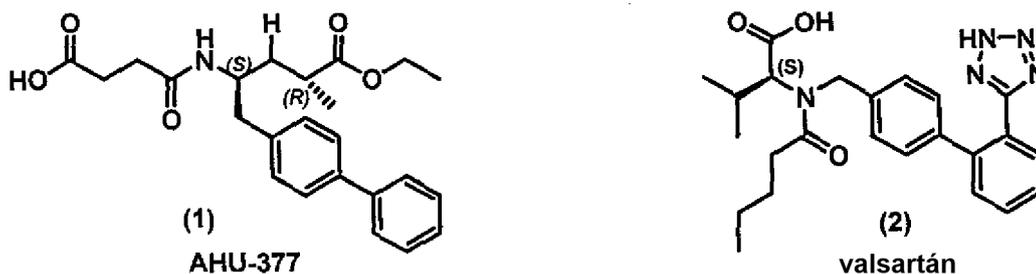
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Un método para la preparación, aislamiento y purificación de formas farmacéuticamente aplicables de AHU-377

5 **Campo técnico**

El compuesto AHU-377, químicamente éster etílico del ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-[(3-carboxipropionil)-amino]-2-metilpentanoico de fórmula (1), también conocido como sacubitril, es un componente de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. Es especialmente el complejo supramolecular cristalino de la sal de sodio de AHU-377 y la sal disódica de valsartán de fórmula (2) en la proporción 1:1 de los componentes, que cristaliza en la forma de pentahemihidrato (documentos WO2003/059345 y WO2007/056546), que es de uso terapéutico.



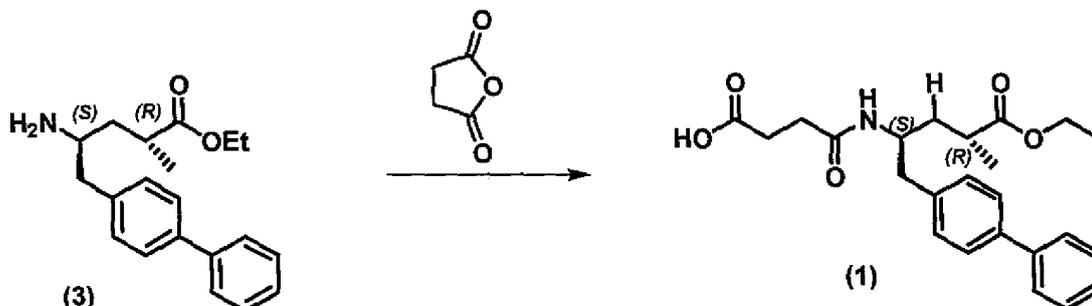
Este complejo supramolecular ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

La invención se refiere a nuevas sales cristalinas de AHU-377 con ciertas aminas como se define en las reivindicaciones, un nuevo método de aislamiento y purificación de estas sales, incl. un método para obtener formas sólidas de AHU-377, aplicable para la producción de fármacos para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

**Antecedentes de la técnica**

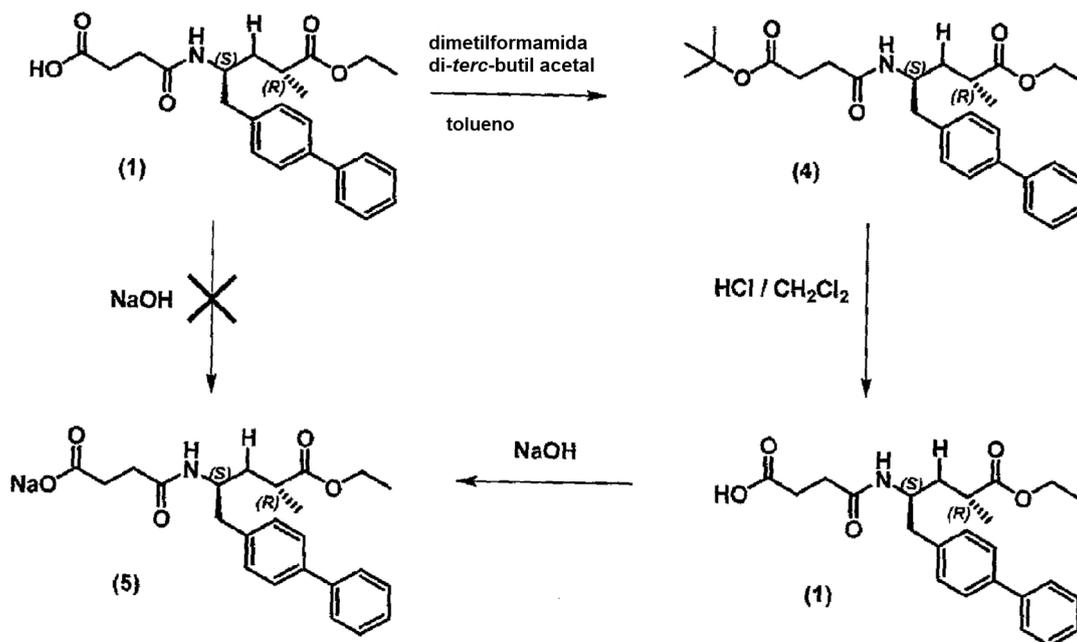
La primera solución de síntesis química de AHU-377 (1) se describió en la solicitud de patente EP555175 y posteriormente también en la bibliografía especializada (J. Med. Chem. 1995, 38, 1689-1700). Otras posibilidades de síntesis química de AHU-377 (1), especialmente de sus intermedios avanzados, se describen en las siguientes solicitudes de patente: WO2008/0311567, WO2008/083967, WO2009/090251, WO2011/088797, WO2012/025501, WO2012/025502 y WO2014/032627.

La etapa final de la síntesis química que conduce a AHU-377 está representado por la reacción que se ejecuta de acuerdo con el Esquema 1, en donde la amina (3) reacciona con ácido succínico anhídrido (EP555175, J. Med. Chem. 1995, 38, 1689-1700). La reacción da como resultado AHU-377 en bruto en la forma de ácido carboxílico libre. Una desventaja de este procedimiento es el hecho de que AHU-377 en la forma de ácido carboxílico libre no cristaliza y, por lo tanto, esta forma no es adecuada para el aislamiento o la purificación química antes de la preparación de la sal sódica de AHU-377, que se usa como una forma farmacéuticamente aceptable en la práctica (documento WO2007/056546).

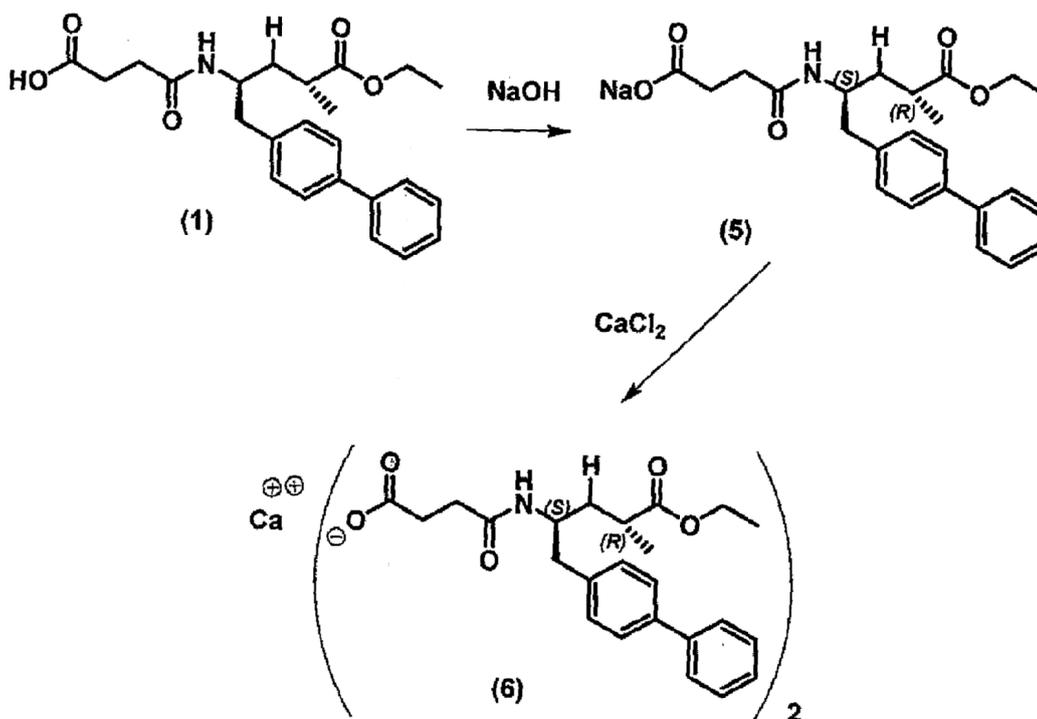
40 **Esquema 1**

Debido a las características de aislamiento desfavorables del ácido carboxílico libre de AHU-377, deben usarse

operaciones de aislamiento y purificación de complejos para obtener la sal de sodio de AHU-377 con una calidad aceptable. El procedimiento publicado en la literatura puede servir como ejemplo de esto (J. Med. Chem. 1995, 38, 1689-1700). Este procedimiento se describe mediante el Esquema 2. De acuerdo con este procedimiento, el ácido AHU-377 en bruto se convierte primero en el respectivo *tert*-butiléster (4), después la sustancia se purifica con el uso de cromatografía, posteriormente, el ácido libre puro de AHU-377 se libera de nuevo, lo que puede ser convertida en la sal de sodio de fórmula (5) por la acción de una base adecuada, por ejemplo con el uso de hidróxido sódico. Debido a las características del ácido libre, no se pudo usar la ruta directa del ácido bruto a la sal sódica.



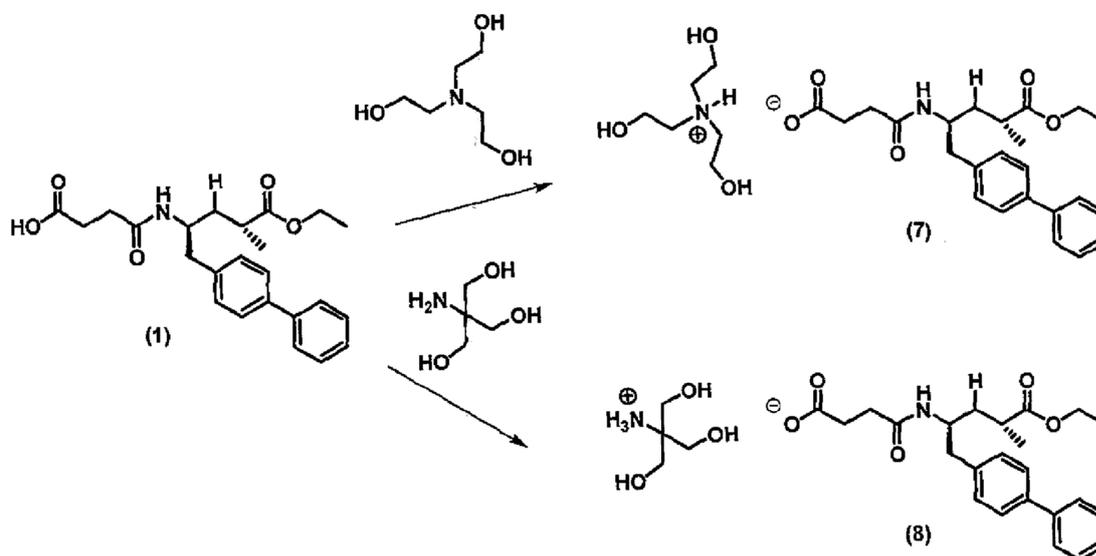
10 Esquema 2



Esquema 3

15 Además de la sal sódica farmacéuticamente aceptable de AHU-377, se han descrito tres sales más farmacéuticamente aceptables (documentos WO2008/031567, WO20081083967 y WO2003/059345), a saber, la sal cálcica (6), véase el

Esquema 3, las sales con trietanolamina (7) y con tris(hidroxi metil)aminometano (8), véase el Esquema 4. Los datos relativos a la pureza química de estas sales, su estructura cristalina y los rendimientos de su preparación aún no se han publicado.



5

#### Esquema 4

La presente invención representa un nuevo método de aislamiento y purificación de AHU-377, altamente eficiente y utilizable industrialmente, basado en sales cristalinas de AHU-377 con aminas.

10

#### Divulgación de la invención

La invención se basa en encontrar formas bien cristalizadas de AHU-377 que sean fáciles de aislar y purificar químicamente, convirtiéndolas posteriormente en formas sólidas farmacéuticamente aceptables, especialmente las sales de sódicas y cálcicas de AHU-377. La preparación, como se usa en el presente documento, se refiere a la transformación química, purificación así como aislamiento de la sustancia deseada. Las formas sólidas de AHU-377, especialmente las cristalinas, pueden ser de gran importancia tecnológica y económica, ya que permiten obtener una sustancia aplicable para fines farmacéuticos.

15

20

La síntesis química de AHU-377 conduce al ácido carboxílico en bruto libre de carácter oleoso (véase el Esquema 1), que es difícil de aislar en forma pura, siendo la consecuencia de su incapacidad para cristalizar. La invención se refiere a un nuevo y eficiente método de aislamiento y purificación de AHU-377, en donde una solución del ácido carboxílico AHU-377 se trata con una amina adecuada para proporcionar una solución de sales de AHU-377 con aminas (9). Se ha descubierto que solo algunas sales adecuadas de AHU-377 cristalizan sorprendentemente fácilmente, especialmente con las aminas especificadas a continuación, que, por lo tanto, puede aislarse convenientemente de la solución en una forma sólida y químicamente pura.

25

30

La invención se refiere además a un método conveniente de retirada de impurezas químicas por cristalizaciones repetidas de sales de AHU-377 con ciertas aminas y a un nuevo método de preparación de la forma amorfa de la sal sódica, sal cálcica cristalina o semicristalina de AHU-377 usando una transformación directa de las sales de AHU-377 con aminas por el procedimiento de acuerdo con el Esquema 5. Se ha descubierto experimentalmente que una buena capacidad de cristalización de las sales de amina de AHU-377 no es una característica general de estas sales. Las sales de AHU-377 con las siguientes aminas han demostrado su capacidad para cristalizar bien y mejorar la calidad de las sustancias aisladas: *tert*-butilamina, *iso*-propilamina, ciclohexilamina, *n*-propilamina y diciticlohexilamina. Las sales anteriormente descritas con trietanolamina (7) y tris(hidroxi metil)aminometano (8) también pueden obtenerse en una forma cristalina, pero su capacidad de purificación es peor, como se muestra en la Tabla 1. En el caso de muchas otras aminas, no pudo obtenerse ningún producto cristalino, que es bueno para *di-iso*-propilamina, *di-n*-propilamina, *di-iso*-propilamina, trietilamina, nicotinamida, L-arginina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina y dietanolamina. Los mejores resultados (rendimiento, pureza química) se lograron mediante el nuevo proceso de aislamiento en el caso de las sales de AHU-377 con aminas primarias que se caracterizaron por un alquilo ramificado, por ejemplo ciclohexilamina, *iso*-propilamina o *tert*-butilamina.

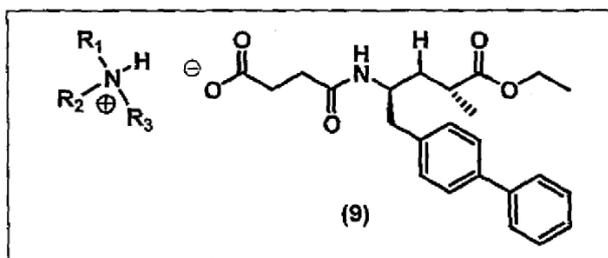
35

40

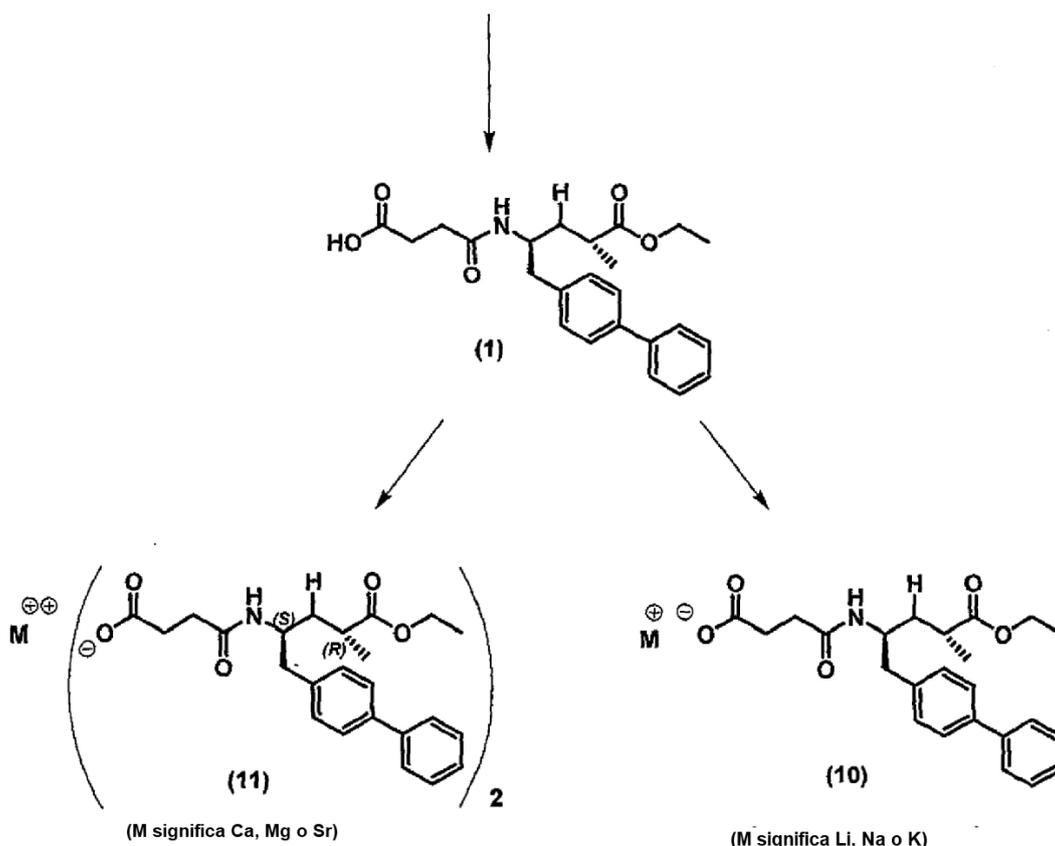
45

El proceso descrito por el Esquema 5 conduce a sales de AHU-377 con metales alcalinos (10) o metales alcalinotérreos (11) en cuatro etapas. Como alternativa, las sales se pueden obtener del ácido reliberado (1), que se convierte en una sal con metales alcalinos (10), o metales alcalinotérreos (11) con el uso de alcoholatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, o sales de ácidos orgánicos obtenidos a partir de los metales mencionados anteriormente (Esquema





R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significan independientemente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidrógeno



(M significa Ca, Mg o Sr)

(M significa Li, Na o K)

### Esquema 6

#### ► Etapa 1. - Síntesis química de ácido AHU-377

5

La primera etapa representa la síntesis química de AHU-377, especialmente la reacción final de la amina (3) con ácido succínico anhídrido de acuerdo con el Esquema 5. El resultado de este etapa es el ácido AHU-377 crudo, que también contiene constituyentes no deseados, como disolventes residuales y residuos de reactivos, principalmente derivados de ácido succínico. El producto de la primera etapa, que no se pudo obtener en forma sólida, generalmente contenía

10

#### ► Etapa 2. - Preparación y aislamiento de sales cristalinas de AHU-377 con aminas

15

La segunda etapa representa el aislamiento de AHU-377 en forma de sólido, sales bien cristalizadas de AHU-377 con aminas (9). La preparación de estas sales consiste en la disolución del ácido AHU-377 en al menos un disolvente orgánico, la adición de una amina adecuada a la solución, la agitación de la mezcla, la filtración de la forma sólida separada y el secado de la sustancia aislada. La salida de esta etapa es una forma cristalina de una sal de AHU-377 con una amina que se caracteriza por una mayor pureza química en comparación con el ácido de entrada AHU-377.

20

Las sales cristalinas de AHU-377 con aminas primarias seleccionadas entre el grupo de *terc*-butilamina, *iso*-propilamina y ciclohexilamina especialmente ofrecen características convenientes de cristalización, que están asociadas con la estructura cristalina de estas sales. Se ha descubierto que estas sales proporcionan formas cristalinas

estables que se pueden caracterizar inequívocamente por medio de difracción de rayos X en polvo (XRPD, véase métodos analíticos y anexos). La contribución del proceso descubierto de purificación de AHU-377 en forma de sus sales con aminas es una capacidad excepcionalmente buena de estas sales para cristalizar a partir de soluciones de disolventes orgánicos, lo que conduce a una mayor pureza química de la sustancia aislada.

5 Los disolventes orgánicos utilizables para el aislamiento de sales de AHU-377 con aminas pueden seleccionarse entre el grupo: ésteres de ácidos orgánicos C1-C5 con alcoholes C1-C6, alcoholes C1-C6, cetonas C3-C6, éteres C4-C6, hidrocarburos clorados C1-C6, hidrocarburos aromáticos líquidos, alcanos C1-C7, cicloalcanos C1-C7. Los siguientes disolventes o sus mezclas son especialmente adecuados: acetato de etilo, acetato de *iso*-propilo, metanol, etanol, alcohol *iso*-propílico, acetona, metiletilcetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, *terc*-butil metil éter, diclorometano, tolueno, xilenos, hexano, heptano, ciclohexano. Los mejores resultados se consiguieron con acetato de etilo o acetato de *iso*-propilo.

15 Un método especialmente conveniente de aislamiento de una sal de una amina con AHU-377 es uno en donde las etapas 1 y 2 se unen, es decir un método que no requiere aislamiento de ácido AHU-377. Esta modificación se caracteriza por el aislamiento de la sal de AHU-377 con una amina primaria directamente del ambiente de reacción usado para realizar la etapa 1. En este caso, la mezcla no tiene que concentrarse después de la reacción inicial y después el ácido AHU-377 en bruto no necesita ser disuelto en otro disolvente, véase el Ejemplo 4.

20 ► Etapa 3. - Recristalización de sales de AHU-377 con aminas

La tercera etapa paso es la cristalización de la sal de AHU-377 con una amina (9) de al menos un disolvente orgánico para aumentar aún más la pureza química, en donde la sustancia obtenida exhibe una pureza de HPLC más alta del 99,5 %, El contenido de las impurezas individuales es inferior al 0,1 %. Esta etapa representa la retirada de las impurezas químicas. El resultado de esta etapa es una sal cristalina químicamente pura de AHU-377 con una amina en una calidad farmacéuticamente aceptable.

30 Los disolventes orgánicos utilizables para la cristalización de sales de AHU-377 con aminas pueden seleccionarse entre el grupo: ésteres de ácidos orgánicos C1-C5 con alcoholes C1-C6, alcoholes C1-C6, cetonas C3-C6, éteres C4-C6, hidrocarburos clorados C1-C6, hidrocarburos aromáticos líquidos, alcanos C1-C7, cicloalcanos C1-C7. Los siguientes disolventes o sus mezclas son especialmente adecuados: acetato de etilo, acetato de *iso*-propilo, metanol, etanol, alcohol *iso*-propílico, acetona, metiletilcetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, *terc*-butil metil éter, diclorometano, tolueno, xilenos, hexano, heptano, ciclohexano. Los mejores resultados se consiguieron con acetato de etilo o acetato de *iso*-propilo.

35 ► Etapa 4. - Conversión de sales de AHU-377 con aminas a sales de AHU-377 con metales

40 La última etapa se relaciona con el proceso de conversión de sales cristalinas de AHU-377 con aminas (9) en una sal farmacéuticamente aceptable con un metal. Dependiendo de las condiciones, estas pueden ser sales de AHU-377 con metales alcalinos del grupo de litio, sodio o potasio (10, M = Li, Na, K) o sales de AHU-377 con metales alcalinotérreos del grupo del calcio, magnesio o estroncio (11, M = Ca, Mg, Sr). La fuente del metal puede ser las respectivas sales inorgánicas y orgánicas, alcoholatos o hidróxido de estos metales. Una forma farmacéuticamente aceptable de AHU-377 es la sal sódica o cálcica. El resultado de esta etapa es una sustancia farmacéutica activa (API) utilizable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

45 Un aspecto conveniente de la preparación de la forma amorfa de la sal sódica de AHU-377 es una conversión directa de sales de AHU-377 con aminas a esta forma, que aún no se ha descrito. El método descubierto de preparación de la forma amorfa de la sal de sodio de AHU-377 es especialmente conveniente mediante el uso de sales cristalinas y químicamente puras de AHU-377 con aminas primarias, que, en comparación con las aminas secundarias, se caracterizan por una menor basicidad y una volatilidad suficiente, lo cual permite la retirada eficaz de la amina primaria sin la contaminación no deseada del producto durante la preparación de la sal sódica de AHU-377. Análogamente a la preparación de la sal sódica de AHU-377, las sales cristalinas de AHU-377 con aminas primarias pueden usarse convenientemente para la preparación de una forma cristalina o semicristalina de la sal cálcica de AHU-377.

55 Esta invención proporciona especialmente procesos relacionados con el rendimiento de aislamiento y purificación química de AHU-377, es decir las etapas 2 y 3. Proporciona además procesos de preparación de la forma amorfa de la sal sódica, la forma cristalina y semicristalina de la sal cálcica de AHU-377, que se basan en el uso de las sales de AHU-377 con aminas, es decir la etapa 4. Las formas cristalinas recién descubiertas de AHU-377 con aminas y el método de conversión de estas formas en sales de AHU-377 con metales pueden aplicarse convenientemente a escala industrial y puede obtenerse una sustancia farmacéutica que cumpla con los estrictos criterios de calidad.

60 De acuerdo con el Esquema 6, las sales de AHU-377 con metales alcalinos (10), o los metales alcalinotérreos (11) pueden obtenerse alternativamente a partir del ácido libre liberado de AHU-377 (1), que se convierte en las sales de (10) o (11) en disolventes orgánicos mediante la acción de agentes adecuados. Una fuente adecuada de metal puede ser los respectivos alcoholatos, preferentemente metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido potásico, *iso*-propóxido sódico, *iso*-propóxido potásico, *terc*-butóxido sódico o *terc*-butóxido potásico. Las sales de ácidos

orgánicos, preferentemente las sales orgánicas solubles en disolventes orgánicos, también pueden usarse en lugar de los alcoholatos. Por ejemplo, las sales sódicas, potásicas o cálcicas del ácido 2-etilhexanóico pueden usarse como sales de ácidos orgánicos.

5 En el presente documento se describen formas cristalinas y semicristalinas farmacéuticamente aceptables de la sal cálcica de sacubitril y métodos para su preparación. Estas formas sólidas de la sal cálcica de sacubitril se preparan por cristalización, precipitación o evaporación de una solución de la sal cálcica de sacubitril en un disolvente adecuado o mezclas de disolventes.

10 En el presente documento se describe una forma cristalina I de la sal cálcica de sacubitril, que muestra las siguientes reflexiones características en el patrón de rayos X en polvo con el uso de radiación  $\text{CuK}\alpha$ : 3,6; 6,4; 14,5 y  $19,6 \pm 0,2^\circ$  2-theta. En algunas descripciones, la forma cristalina I de la sal cálcica de sacubitril se caracteriza por las siguientes otras reflexiones en el patrón de rayos X en polvo: 8,4; 10,8; 17,7; 20,6 y  $22,5 \pm 0,2^\circ$  2-theta. En algunas realizaciones, la forma cristalina I de la sal cálcica de sacubitril se caracteriza además por la curva de calorimetría de barrido diferencial con el punto de fusión a  $86^\circ\text{C}$ .

En el presente documento se describe un método para la preparación de la forma cristalina I de la sal cálcica de sacubitril, que comprende:

20 a/ disolución de la sal cálcica de sacubitril en uno de los disolventes seleccionados entre el grupo de: etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de butilo, acetonitrilo, alcohol isopropílico, butanol acetona o una mezcla de estos disolventes a una temperatura en el intervalo de  $25^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente;  
b/ separación de la fracción sólida por cristalización o precipitación a temperaturas en el intervalo de  $-30^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente o por evaporación de la solución;  
25 c/ aislamiento de la fracción sólida separada.

En el presente documento se describe una forma cristalina II de la sal cálcica de sacubitril, que muestra las siguientes reflexiones características en el patrón de rayos X en polvo con el uso de radiación  $\text{CuK}\alpha$ : 3,2; 7,4; 12,9; 18,7 y  $22,5 \pm 0,2^\circ$  2-theta. En algunas descripciones, la forma cristalina II de la sal cálcica de sacubitril se caracteriza por las siguientes otras reflexiones en el patrón de rayos X en polvo: 11,4; 16,2; 23,7 y  $27,1 \pm 0,2^\circ$  2-theta. En algunas divulgaciones, la forma cristalina II de la sal cálcica de sacubitril se caracteriza además por la curva de calorimetría de barrido diferencial con el punto de fusión a  $68^\circ\text{C}$ .

30 En el presente documento se describe adicionalmente un método para la preparación de la forma cristalina II de la sal de cálcica de sacubitril, que comprende:

35 a/ disolución de la sal cálcica de sacubitril en una mezcla dioxano:agua (1:1) a una temperatura en el intervalo de  $25^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente;  
b/ separación de la fracción sólida por cristalización o precipitación a temperaturas en el intervalo de  $-30^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente o por evaporación de la solución;  
40 c/ aislamiento de la fracción sólida separada.

En el presente documento se describe adicionalmente una forma semicristalina III de la sal cálcica de sacubitril, que muestra las siguientes reflexiones en el patrón de rayos X en polvo con el uso de radiación  $\text{CuK}\alpha$ : 4,0 y  $4,7 \pm 0,2^\circ$  2-theta. En algunas descripciones, la forma semicristalina III de la sal cálcica de sacubitril se caracteriza además por la curva de calorimetría de barrido diferencial con el punto de fusión a  $124^\circ\text{C}$ .

45 En el presente documento se describe adicionalmente un método para la preparación de la forma semicristalina III de la sal cálcica de sacubitril, que comprende:

50 a/ disolución de la sal cálcica de sacubitril en uno de los disolventes seleccionados entre el grupo de: tetrahydrofurano, tolueno, xileno, diclorometano o una mezcla de estos disolventes a una temperatura en el intervalo de  $25^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente;  
b/ separación de la fracción sólida por cristalización o precipitación a temperaturas en el intervalo de  $-30^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente o por evaporación de la solución;  
55 c/ aislamiento de la fracción sólida separada.

En el presente documento se describe adicionalmente una forma sólida semicristalina IV de la sal cálcica de sacubitril, que presenta las siguientes reflexiones características en el patrón de rayos X en polvo con el uso de radiación  $\text{CuK}\alpha$ : 4,6; 6,4 y  $14,3 \pm 0,2^\circ$  2-theta. En algunas descripciones, la forma sólida semicristalina IV de la sal cálcica de sacubitril se caracteriza adicionalmente por la curva de calorimetría de barrido diferencial con el punto de fusión a  $173^\circ\text{C}$ .

60 En el presente documento se describe adicionalmente un método para la preparación de la forma semicristalina IV de la sal cálcica de sacubitril, que comprende:

65 a/ disolución de la sal cálcica de sacubitril en cloroformo a una temperatura en el intervalo de  $25^\circ\text{C}$  hasta el punto

de ebullición del disolvente;

b/ separación de la fracción sólida por cristalización o precipitación a temperaturas en el intervalo de -30 °C hasta el punto de ebullición del disolvente;

c/ aislamiento de la fracción sólida separada.

5 Las sales de sustancias farmacéuticamente activas generalmente tienen valores más altos de solubilidad y disponibilidad biológica que sus formas correspondientes de ácidos o bases libres.

10 Aunque la preparación de una sal por una reacción de un ácido y una base es un método bien conocido, Siempre es un problema obtener las sales requeridas en la fase sólida y la pureza correspondiente a las demandas de su uso farmacéutico. La disponibilidad biológica depende en gran medida de si se obtiene un producto cristalino o amorfo. Un producto amorfo suele ser más fácilmente soluble, no puede obtenerse con la calidad requerida y, a menudo, también es inestable. Por el contrario, en comparación con la forma amorfa, un producto cristalino suele ser estable, su pureza requerida es más fácil de lograr y se disuelve más lentamente. Las mezclas de la fase sólida amorfa y cristalina (formas semicristalinas) pueden representar una solución al problema.

En el presente documento se describen varias formas sólidas de la sal cálcica de sacubitril en forma cristalina o en una mezcla de forma cristalina y amorfa.

20 En este documento se describen formas sólidas de la sal cálcica de sacubitril en proporciones molares variables. En la invención, se prefieren las relaciones molares 2:1.

Las formas sólidas de la sal cálcica de sacubitril pueden prepararse en proporciones adecuadas y se producen con alta pureza química en forma cristalina o amorfa, o en una mezcla de una fase sólida amorfa y cristalina.

25 Estas formas sólidas pueden ser anhidras y/o no solvatadas, y pueden tener la forma de hidratos/solvatos de los disolventes respectivos.

30 Estas formas sólidas son adecuadas para la preparación de sacubitril con una alta pureza química y óptica. La preparación de la nueva forma sólida de sacubitril consiste en una reacción de la sal de ciclohexilamina de sacubitril con cloruro cálcico en agua, o en una mezcla de agua con un disolvente orgánico adecuado. El producto resultante de esta reacción se recristaliza en un disolvente adecuado, los cuales pueden ser cetonas, ésteres, éteres, amidas, nitrilos o ácidos orgánicos, alcoholes, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, hidrocarburos clorados, agua o mezclas de los mismos. Se prefieren alcoholes C1-C4 alifáticos, éteres, disolventes clorados, agua o mezclas de los mismos. Los disolventes más usados son el etanol, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, agua o mezclas de los mismos.

Normalmente, el producto final se precipita o cristaliza a temperaturas en el intervalo de -30 °C hasta el punto de ebullición del disolvente.

40 En este documento se describen formas cristalinas de la sal cálcica de sacubitril (forma I y forma II), que, debido a su naturaleza cristalina, tienen una excelente estabilidad física y química. Las formas sólidas preparadas de las sales cálcicas de sacubitril exhiben un punto de fusión suficientemente alto, una estabilidad física y química para su uso en una forma de dosificación. La principal ventaja de las sales cálcicas de sacubitril sobre la sal sódica de sacubitril es su mayor estabilidad física y química durante el almacenamiento.

45 Una muestra de la sal cálcica de sacubitril (forma I) se expuso a la temperatura de 80 °C a 0 % de humedad relativa (HR) y 75 % de HR durante 3 días. El estado cristalino de la sal cálcica de sacubitril no cambió durante este período de tiempo. El mismo experimento también se realizó con la sal sódica de sacubitril, que mostró una alta tasa de inestabilidad de la forma y con un 75 % de HR, la muestra se volvió completamente amorfa (véase la Tabla 1).

50

**Tabla 1: Estabilidad de formas sólidas de sales de sacubitril**

muestra	análisis de rayos X en polvo	Resultado después de la carga de la muestra a 80 °C/HR al 0 %	Resultado después de la carga de la muestra a 80 °C/HR al 75 %
sal cálcica de sacubitril	Muestra cristalina (forma I)	Muestra cristalina (forma I)	Muestra cristalina (forma I)
sal sódica de sacubitril	Fase semicristalina	Fase semicristalina	Muestra amorfa

Se ha encontrado que la sal cálcica de sacubitril no cambia su pureza química en las condiciones de prueba.

55 Fuera de los procesos de preparación descritos de formas sólidas de la sal cálcica de sacubitril, se prefiere el proceso de preparación a partir de etanol, ya que el producto cristalino preparado presenta una estabilidad adecuada para uso en la forma de dosificación. Las formas cristalinas de la sal cálcica de sacubitril pueden prepararse y aislarse con un alto rendimiento y alta pureza química.

La sal de ciclohexilamonio de sacubitril se preparó de acuerdo con el procedimiento presentado en el Ejemplo 1.

La sal cálcica de sacubitril se preparó de acuerdo con el procedimiento presentado en el Ejemplo 2.

- 5 La forma cristalina I de la sal cálcica de sacubitril se caracteriza por las reflexiones presentadas en la **Tabla 2**. La tabla 2 incluye reflexiones cuyo valor de intensidad relativa es superior al 1 %. Los picos de difracción característicos de la forma cristalina I de la sal cálcica de sacubitril de acuerdo con la presente invención con el uso de radiación CuK $\alpha$  son: 3,6; 6,4; 14,5 y 19,6  $\pm$  0,2° 2-theta. El patrón de rayos X en polvo se muestra en la **Fig. 8**.

10

**Tabla 2**

Posición [°2Th.]	Espaciamiento interplanar [Å] [Å]=0,1 nm	Intensidad rel. (%)
3,58	24,640	100,0
5,99	14,734	9,3
6,35	13,899	12,4
7,19	12,279	2,3
7,56	11,680	9,8
8,40	10,514	10,6
10,78	8,202	8,8
11,27	7,848	6,7
12,75	6,940	5,6
14,51	6,101	19,7
15,16	5,842	7,7
16,70	5,305	8,3
17,73	4,999	11,1
18,82	4,711	2,5
19,66	4,513	13,1
20,17	4,399	3,0
20,55	4,318	12,4
21,36	4,157	3,4
22,45	3,957	6,3
23,31	3,813	4,4
24,71	3,601	2,3
25,30	3,517	2,4
25,87	3,441	2,1
26,57	3,352	2,0
27,27	3,268	2,4
27,63	3,226	1,8
28,52	3,127	1,4
29,80	2,996	0,9
30,35	2,942	1,1

El punto de fusión de la forma cristalina I de la sal cálcica de sacubitril medido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) fue de 86 °C.

- 15 La forma cristalina II de la sal cálcica de sacubitril se caracteriza por las reflexiones presentadas en la **Tabla 3**. La tabla 3 incluye reflexiones cuyo valor de intensidad relativa es superior al 1 %. Los picos de difracción característicos de la forma cristalina II de la sal cálcica de sacubitril de acuerdo con la presente invención con el uso de radiación CuK $\alpha$  son: 3,2; 7,4; 12,9; 18,7 y 22,5;  $\pm$  0,2° 2-theta. El patrón de rayos X en polvo se muestra en la **Fig. 9**.

20

**Tabla 3**

Posición [°2Th.]	Espaciamiento interplanar [Å] [Å]=0,1 nm	Intensidad rel. (%)
3,19	27,667	100,0
6,43	13,737	12,6
7,40	11,943	57,1

(continuación)

Posición [°2Th.]	Espaciamiento interplanar [Å] [Å]=0,1 nm	Intensidad rel. (%)
7,85	11,255	22,7
9,52	9,279	9,8
10,09	8,758	4,5
11,38	7,771	15,0
11,89	7,439	12,1
12,90	6,857	34,4
14,95	5,923	16,6
15,34	5,770	17,9
16,16	5,481	22,7
17,27	5,130	11,9
18,67	4,748	57,8
19,31	4,592	17,4
19,73	4,495	13,9
20,33	4,364	9,7
22,55	3,940	25,8
23,04	3,858	10,3
23,75	3,744	14,1
25,19	3,504	6,1
25,81	3,449	5,0
27,08	3,290	12,5
27,70	3,218	6,6
29,92	2,984	4,2
32,13	2,783	4,3

El punto de fusión de la forma cristalina II de la sal cálcica de sacubitril medido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) fue de 68 °C.

- 5 La forma semicristalina III de la sal cálcica de sacubitril se caracteriza por las reflexiones presentadas en la **Tabla 4**. La tabla 4 incluye reflexiones cuyo valor de intensidad relativa es superior al 1 %. Los picos de difracción característicos de la forma semicristalina III de la sal cálcica de sacubitril de acuerdo con la presente invención con el uso de radiación CuK $\alpha$  son: 4,0 y 4,7  $\pm$  0,2° 2-theta. El patrón de rayos X en polvo se muestra en la **Fig. 10**.

10

**Tabla 4**

Posición [°2Th.]	Espaciamiento interplanar [Å] [Å]=0,1 nm	Rel. (%)
3,19	27,667	100,0
6,43	13,737	12,6
7,40	11,943	57,1
7,85	11,255	22,7
9,52	9,279	9,8
10,09	8,758	4,5
11,38	7,771	15,0
11,89	7,439	12,1
12,90	6,857	34,4
14,95	5,923	16,6
15,34	5,770	17,9
16,16	5,481	22,7
17,27	5,130	11,9
18,67	4,748	57,8
19,31	4,592	17,4

(continuación)

Posición [°2Th.]	Espaciamiento interplanar [Å] [Å]=0,1 nm	Rel. (%)
19,73	4,495	13,9
20,33	4,364	9,7
22,55	3,940	25,8
23,04	3,858	10,3
23,75	3,744	14,1
25,19	3,504	6,1
25,81	3,449	5,0
27,08	3,290	12,5
27,70	3,218	6,6
29,92	2,984	4,2
32,13	2,783	4,3

El punto de fusión de la forma semicristalina III de la sal cálcica de sacubitril medido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) fue de 124 °C.

- 5 La forma semicristalina IV de la sal cálcica de sacubitril se caracteriza por las reflexiones presentadas en la **Tabla 5**. La tabla 5 incluye reflexiones cuyo valor de intensidad relativa es superior al 1 %. Los picos de difracción característicos de la forma semicristalina IV de la sal cálcica de sacubitril de acuerdo con la presente invención con el uso de radiación CuK $\alpha$  son: 4,6, 6,4 y 14,3  $\pm$  0,2° 2-theta. El patrón de rayos X en polvo se muestra en la **Fig. 11**.

10

**Tabla 5**

Posición [°2Th.]	Espaciamiento interplanar [Å] [Å]=0,1 nm	Intensidad rel. (%)
4,58	19,270	100,0
6,42	13,762	39,9
9,26	9,542	6,3
10,33	8,553	13,4
14,28	6,199	35,4
17,02	5,205	12,2
19,10	4,644	23,9
22,28	3,988	22,9
26,92	3,310	23,6

El punto de fusión de la forma semicristalina IV de la sal cálcica de sacubitril medido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) fue de 173 °C.

- 15 Las formas sólidas de sales cálcicas de sacubitril preparadas de acuerdo con esta invención pueden usarse para la preparación de composiciones farmacéuticas, especialmente formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos o cápsulas. Tales composiciones farmacéuticas solo pueden contener al menos un excipiente del grupo de cargas (por ejemplo, lactosa), aglutinantes (por ejemplo, celulosa microcristalina), desintegrantes (por ejemplo, sal sódica de croscarmelosa), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), tensioactivos, etc. La sal cálcica de sacubitril se puede mezclar con los excipientes mencionados anteriormente, cribarse a través de un tamiz y la mezcla resultante se puede comprimir o rellenar en cápsulas. Los comprimidos pueden recubrirse adicionalmente con compuestos de recubrimiento comunes, por ejemplo polivinil alcohol o polietilenglicol.

20

**Breve descripción de los dibujos**

25

**Fig. 1:** Patrón XRPD de sales cristalinas de AHU-377 con aminas, es decir, dependencia de la intensidad de la luz difusa en el ángulo de difracción de 2 theta.

30

- (a) sal con *terc*-butilamina
- (b) sal con *iso*-propilamina
- (c) sal con ciclohexilamina
- (d) sal con *n*-propilamina
- (e) sal con diciclohexilamina

**Fig. 2:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de sales cristalinas de AHU-377 con aminas.

- (a) sal con *terc*-butilamina
- (b) sal con *iso*-propilamina
- (c) sal con ciclohexilamina
- (d) sal con n-propilamina
- (e) sal con dicitclohexilamina

**Fig. 3:** Patrón XRPD de la sal cristalina de AHU-377 (**11**, M representa calcio). El patrón ilustra la dependencia de la intensidad de la luz difusa en el ángulo de difracción de 2 theta.

**Fig. 4:** Patrón XRPD de la sal cálcica semicristalina de AHU-377 (**11**, M representa calcio). El patrón ilustra la dependencia de la intensidad de la luz difusa en el ángulo de difracción de 2 theta.

**Fig. 5:** Patrón XRPD de la sal de tris(hidroxi)metilaminometano cristalina de AHU-377 (**8**). El patrón ilustra la dependencia de la intensidad de la luz difusa en el ángulo de difracción de 2 theta.

**Fig. 6:** Patrón XRPD de la sal sódica amorfa de AHU-377 (**10**, M representa sodio). El patrón ilustra la dependencia de la intensidad de la luz difusa en el ángulo de difracción de 2 theta.

**Fig. 7:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la sal sódica de AHU-377 (**10**, M representa sodio).

**Fig. 8:** Patrón XRPD de la Forma cristalina de sal cálcica de sacubitril I.

**Fig. 9:** Patrón XRPD de la Forma cristalina de sal cálcica de sacubitril II.

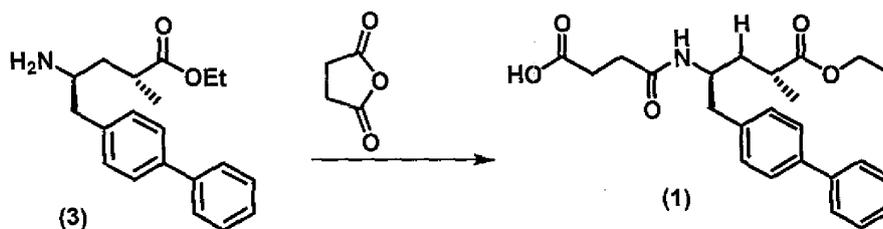
**Fig. 10:** Patrón XRPD de la Forma semicristalina de sal cálcica de sacubitril III.

**Fig. 11:** Patrón XRPD de la Forma semicristalina de sal cálcica de sacubitril IV.

### Ejemplos

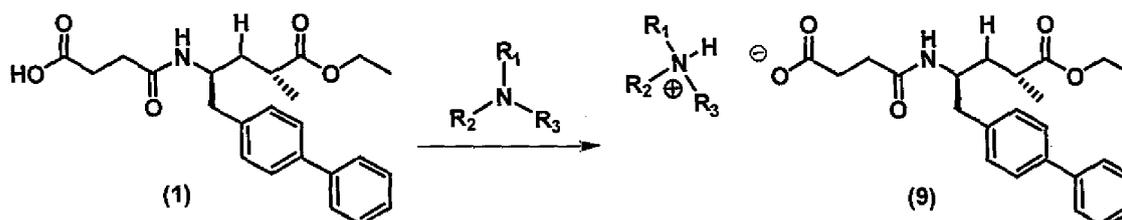
El objeto de la invención se aclarará de manera más detallada en los siguientes ejemplos, que, sin embargo, no tienen ninguna influencia en el alcance de la invención definido en las reivindicaciones.

#### Ejemplo 1 (síntesis de ácido AHU-377) (Ejemplo de referencia)



Se añadieron 100 ml de diclorometano y 12 ml de trietilamina a 10 g del clorhidrato de amina (3). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante aprox. 10 minutos. A esto le siguió la adición de 4,3 g de anhídrido succínico y la agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron 100 ml de HCl 1 M a la mezcla, las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración del desinfectante, el disolvente se evaporó *al vacío* (75 °C, 1 kPa (10 mbar)) y el producto se obtuvo en forma de miel transparente. De acuerdo con los análisis de HPLC, el producto generalmente contenía del 97,5 al 98,5 % de la sustancia deseada.

#### Ejemplo 2 (método general de preparación y aislamiento de AHU-377 con aminas)



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> independientemente significan un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidrógeno

Se disolvió ácido AHU-377 (1) en un disolvente orgánico. Se añadió una amina a la solución en una cantidad correspondiente a 1,1 equivalentes de AHU-377. La mezcla se agitó. La sal cristalina precipitada de la amina con AHU-377 (9) se aisló por filtración, se lavó con licor madre y con el disolvente usado y se secó al vacío. Las sales cristalinas aisladas se caracterizaron por medio de XRPD, la estructura se verificó con el uso de RMN <sup>1</sup>H y la pureza química con el uso de HPLC. Los valores medidos de pureza química para la serie de aminas se resumen en la Tabla 6, los resultados de otros análisis (RMN <sup>1</sup>H, XRPD) se incluyen a continuación.

#### Ejemplo 2a (método de preparación y aislamiento de la sal cristalina de AHU-377 con *terc*-butilamina)

Se disolvió 1 g de ácido AHU-377 (1) en 10 ml de acetato de etilo. Se añadió *terc*-butilamina a la solución en una cantidad correspondiente a 1,1 equivalentes de AHU-377. La mezcla se agitó. La sal cristalina precipitada de la amina con AHU-377 (9) se aisló por filtración, se lavó con licor madre y con 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 HPLC fue del 99,4 %. El resultado de XRPD se presenta en la Tabla 7 y en Fig. 1 (a). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6): 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).

#### Ejemplo 2b (método de preparación y aislamiento de la sal cristalina de AHU-377 con *iso*-propilamina)

Se disolvió 1 g de ácido AHU-377 (1) en 10 ml de acetato de etilo. Se añadió *iso*-propilamina a la solución en una cantidad correspondiente a 1,1 equivalentes de AHU-377. La mezcla se agitó. La sal cristalina precipitada de la amina con AHU-377 (9) se aisló por filtración, se lavó con licor madre y con el disolvente usado y se secó al vacío. El rendimiento de la sal con *iso*-propilamina fue del 79,6 %, la pureza química de acuerdo con HPLC fue del 99,5 %. El resultado de XRPD se presenta en la Tabla 8 y en Fig. 1 (b). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6): 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 2c (método de preparación y aislamiento de la sal cristalina de AHU-377 con ciclohexilamina)

Se disolvió 1 g de ácido AHU-377 (1) en 10 ml de acetato de etilo. Se añadió ciclohexilamina a la solución en una cantidad correspondiente a 1,1 equivalentes de AHU-377. La mezcla se agitó. La sal cristalina precipitada de la amina con AHU-377 (9) se aisló por filtración, se lavó con licor madre y con el disolvente usado y se secó al vacío. El rendimiento de la sal con ciclohexilamina fue del 84,5 %, la pureza química de acuerdo con HPLC fue del 99,5 %. El resultado de XRPD se presenta en la Tabla 9 y en Fig. 1 (c). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6): 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).

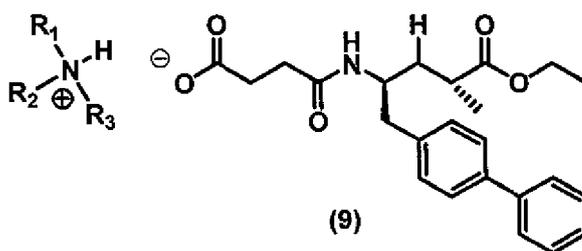
#### Ejemplo 2d (método de preparación y aislamiento de la sal cristalina de AHU-377 con *n*-propilamina)

Se disolvió 1 g de ácido AHU-377 (1) en 10 ml de acetato de etilo. Se añadió *N*-propilamina a la solución en una cantidad correspondiente a 1,1 equivalentes de AHU-377. La mezcla se agitó. La sal cristalina precipitada de la amina con AHU-377 (9) se aisló por filtración, se lavó con licor madre y con el disolvente usado y se secó al vacío. El rendimiento de la sal con *n*-propilamina fue del 69,8 %, la pureza química de acuerdo con HPLC fue del 99,5 %. El resultado de XRPD se presenta en la Tabla 10 y en Fig. 1 (d). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6): 0,88 (t, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 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), 7,66 (d, 2H), 7,99 (d, 2H).

#### Ejemplo 2e (método de preparación y aislamiento de la sal cristalina de AHU-377 con dicitclohexilamina)

Se disolvió 1 g de ácido AHU-377 (1) en 10 ml de acetato de etilo. Se añadió dicitclohexilamina a la solución en una cantidad correspondiente a 1,1 equivalentes de AHU-377. La mezcla se agitó. La sal cristalina precipitada de la amina con AHU-377 (9) se aisló por filtración, se lavó con licor madre y con el disolvente usado y se secó al vacío. El rendimiento de la sal con dicitclohexilamina fue del 53,6 %, la pureza química de acuerdo con HPLC fue del 98,6 %. El resultado de XRPD se presenta en la Tabla 11 y en Fig. 1 (e). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6): 1,04-1,15 (m, 6H), 1,06 (d, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,18-1,26 (m, 4H), 1,39 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 2,21-2,32 (m, 4H), 2,64-2,74 (m, 4H), 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), 7,92 (d, 2H).

#### Ejemplo 3 (método general de recristalización de sales de AHU-377 con aminas)



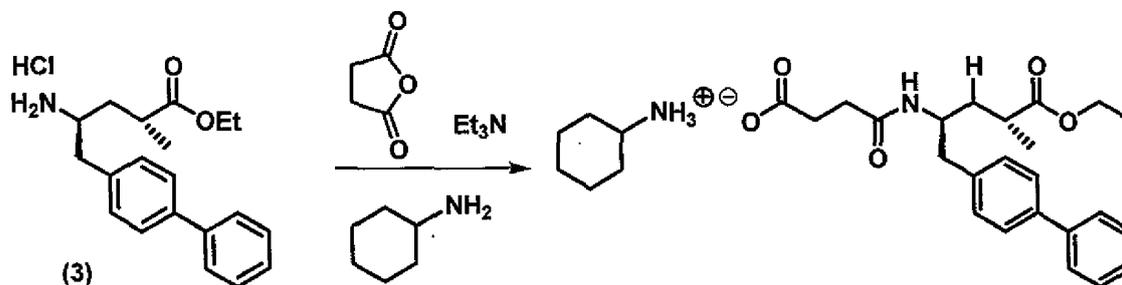
**R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> independientemente significan un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidrógeno**

Las sales en bruto de aminas cristalinas con AHU-377 se disolvieron en acetato de etilo o acetato de *iso*-propilo en un estado caliente. La solución se agitó en enfriamiento lento. La sal cristalina precipitada de la amina con AHU-377 (9) se aisló por filtración, se lavó con licor madre y con el disolvente usado y se secó al vacío. La pureza química se verificó con el uso de HPLC, véase la Tabla 1. Usando un procedimiento análogo, las sales cristalinas con aminas también se recrystalizaron en otros disolventes orgánicos o en mezclas de más disolventes.

**Tabla 6** - Preparación, aislamiento y recrystalización de sales de varias aminas con AHU-377

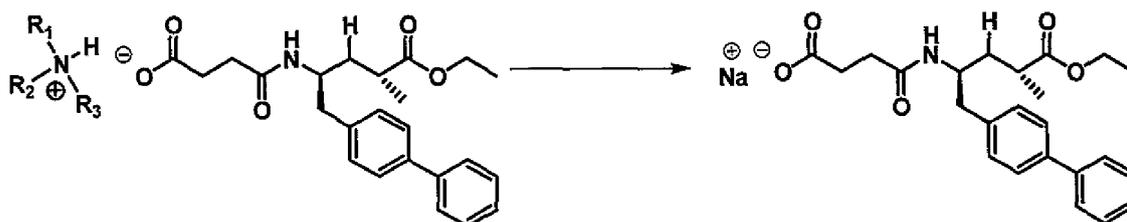
amina	Forma precipitada	HPLC (%) después del aislamiento	rendimiento de la cristalización (%)	HPLC (%) cristalización
<i>terc</i> -butilamina	estado sólido	99,4	90,3	99,9
<i>iso</i> -propilamina	estado sólido	99,5	91,2	99,9
ciclohexilamina	estado sólido	99,5	93,7	99,9
<i>n</i> -propilamina	estado sólido	99,4	88,8	99,7
diciclohexilamina	estado sólido	98,6	72,4	99,6
di- <i>iso</i> -propilamina	no separada	-----	-----	-----
di- <i>n</i> -propilamina	no separada	-----	-----	-----
di- <i>iso</i> -propiletilamina	no separada	-----	-----	-----
trietilamina	no separada	-----	-----	-----
trietanolamina	estado sólido	98,5	-----	-----
tris(hidroximetil)aminometano	estado sólido	98,1	-----	-----
nicotinamida	no separada	-----	-----	-----
L-arginina	no separada	-----	-----	-----
dietilamina	no separada	-----	-----	-----
<i>N,N'</i> -dibenciletildiamina	no separada	-----	-----	-----
dietanolamina	no separada	-----	-----	-----

**Ejemplo 4 (sal de AHU-377 con ciclohexilamina)**



Se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 6 ml de trietilamina a 10 g del clorhidrato de amina (3). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante aprox. 10 minutos. A esto le siguió la adición de 4,3 g de anhídrido succínico y la agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se añadieron 6,5 ml de ciclohexilamina y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente. La mezcla se inoculó con la sal cristalina de AHU-377 con ciclohexilamina preparada usando el método de acuerdo con el Ejemplo 2c. La sal cristalina precipitada de ciclohexilamina con AHU-377 se aisló por filtración, se lavó con licor madre, el disolvente usado y se secó al vacío. El rendimiento del producto fue del 83 %, la pureza química de acuerdo con HPLC fue del 99,3 %.

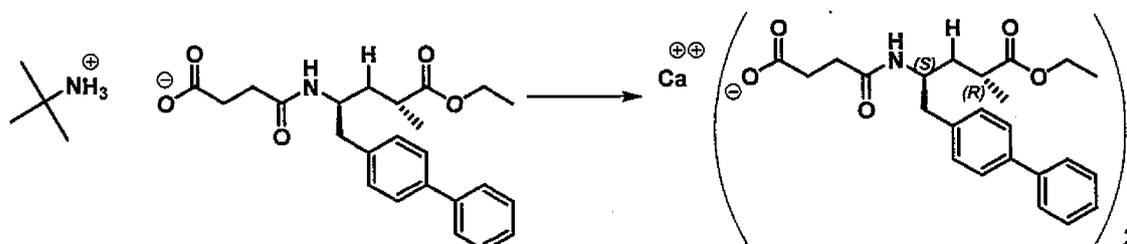
**Ejemplo 5 (forma amorfa de la sal sódica de AHU-377)**



$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  independientemente significan un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidrógeno

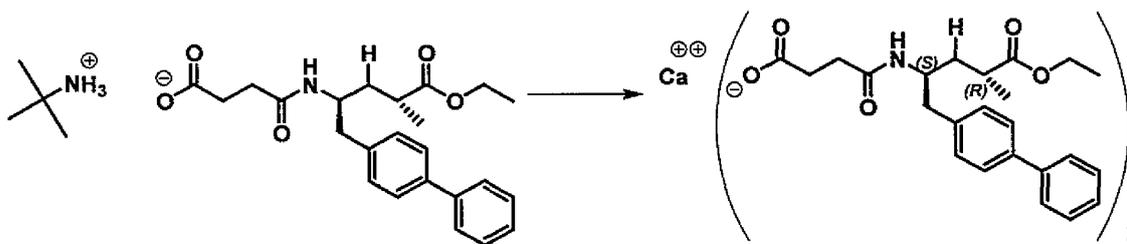
Se añadió tetrahidrofurano a la sal cristalina de AHU-377 con una amina primaria (*tert*-butilamina, *iso*-propilamina o ciclohexilamina), la suspensión se agitó y se añadió 1 equivalente de *tert*-butóxido sódico. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución ligeramente turbia. Después, se filtró y se añadió heptano al filtrado transparente hasta que se produjo una solución turbia. A esto le siguió la concentración al vacío y la adición de una mezcla de heptano y diclorometano en la proporción de constituyentes de 3:1. La mezcla turbia se concentró al vacío y la suspensión obtenida se agitó a la temperatura ambiente. Filtrado y secado al vacío seguido. La sal sódica amorfa aislada se caracterizó por medio de XRPD (Fig. 6). La estructura del producto fue verificada con el uso de RMN <sup>1</sup>H (Fig. 7).

#### Ejemplo 6 (sal sódica de AHU-377)



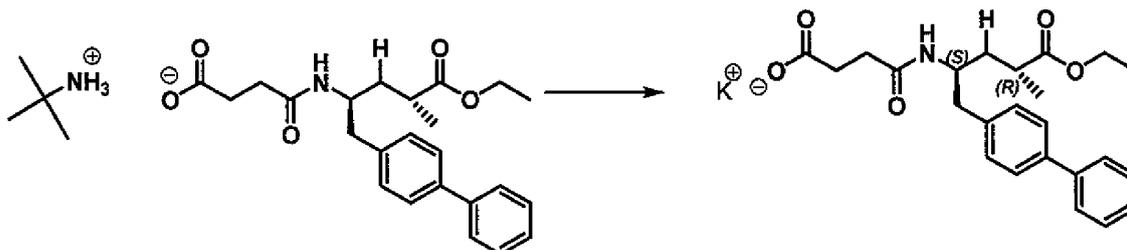
La sal de *tert*-butilamonio de AHU-377 (0,5 g) se agitó en 5 ml de agua y se añadió dihidrato de cloruro cálcico disuelto en agua (1 g en 5 ml de agua). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas, después se enfrió a 25 °C. El producto cristalino precipitado se retiró por filtración y se secó (0,42 g, 91 %, 99,67 % HPLC).

#### Ejemplo 7 (sal sódica de AHU-377)



La sal de *tert*-butilamonio de AHU-377 (0,5 g) se agitó en 5 ml de agua y se añadió acetato cálcico 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 cristalino precipitado se retiró por filtración y se secó (0,42 g, 91 %, 99,67 % HPLC).

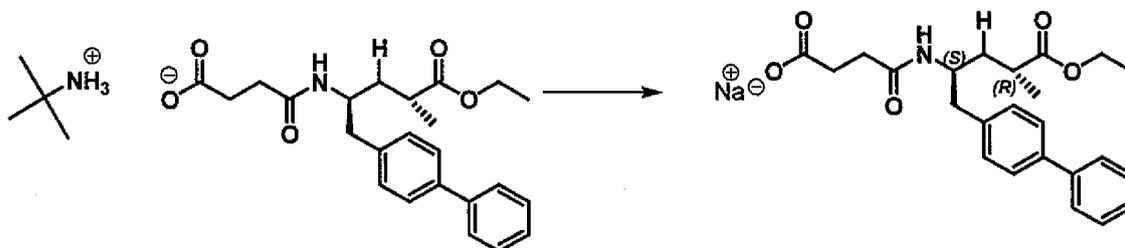
#### Ejemplo 8 (sal potásica de AHU-377)



La sal de *tert*-butilamonio de AHU-377 (0,5 g) se agitó en 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Después de acidificación de la mezcla con ácido clorhídrico a pH 1 la fase orgánica que contenía el ácido libre de AHU-377 se separó y la mezcla se evaporó en un evaporador al vacío. El producto de evaporación se disolvió de nuevo en 10 ml

de metil etil cetona y se añadió la sal potásica del ácido 2-etilhexanóico (0,35 g). La mezcla se agitó a 50 °C durante una hora, después se enfrió a 25 °C y la sal potásica del AHU-377 se retiró por filtración y se secó. Se obtuvieron 0,40 g de la sal (87 %, 99,65 % HPLC).

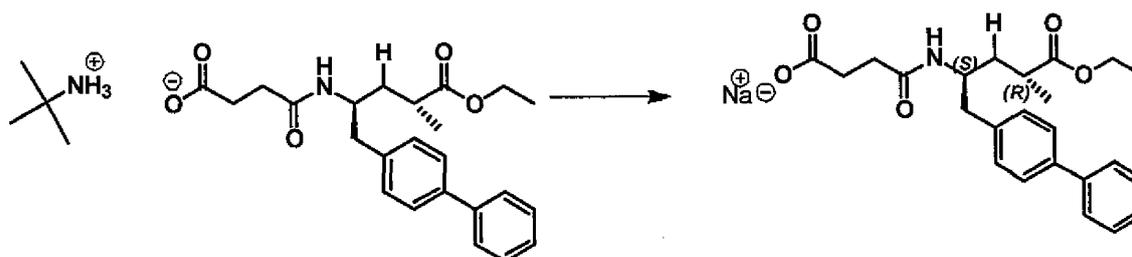
#### 5 Ejemplo 9 (sal sódica de AHU-377)



10 La sal de *terc*-butilamonio de AHU-377 (0,5 g) se agitó en 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Después de 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 de nuevo en 10 ml de metil etil cetona y se añadió la sal sódica del ácido 2-etilhexanóico (0,31 g). La mezcla se agitó a 50 °C durante una hora, después se enfrió a 25 °C y la sal sódica precipitada de AHU-377 se retiró por filtración y se secó. Se obtuvieron 0,39 g de la sal (87 %, 99,85 % HPLC, punto de fus. 159 °C - 160 °C).

15

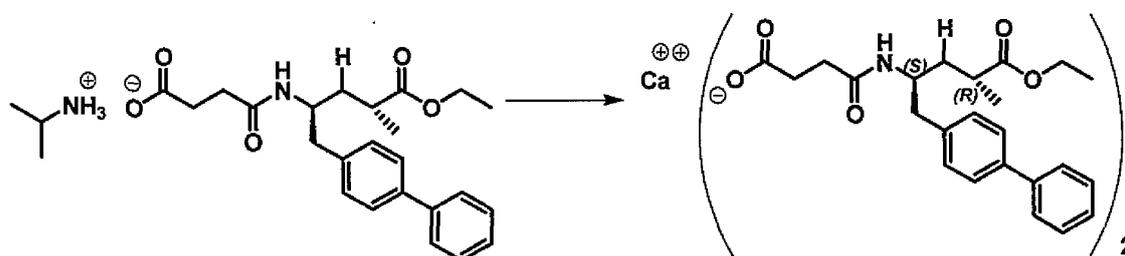
#### Ejemplo 10 (sal sódica de AHU-377)



20 La sal de *terc*-butilamonio de AHU-377 (0,5 g) se agitó en 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Después de 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 de nuevo en 10 ml de tetrahidrofurano y se añadió metóxido sódico (0,2 g) en metanol (1 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora, después se enfrió a 25 °C y se añadió heptano (15 ml) y la sal sódica precipitada de AHU377 se retiró por filtración y se secó. Se obtuvieron 0,39 g de la sal amorfa (87 %, 99,65 % HPLC).

25

#### Ejemplo 11 (sal cálcica semicristalina de AHU-377)

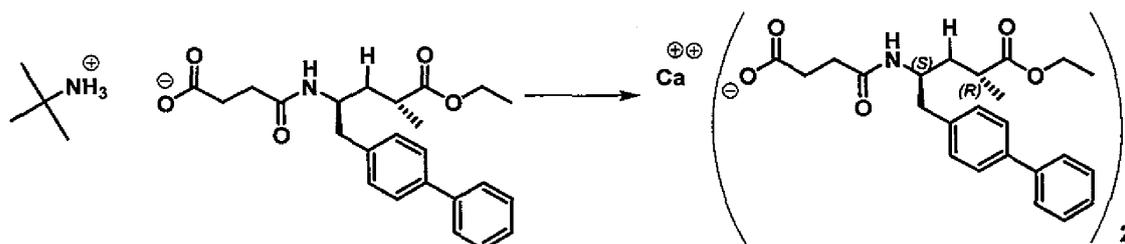


30

Se añadieron tolueno y 1 equivalente de acetato cálcico a la sal cristalina de AHU-377 con *iso*-propilamina. La mezcla se agitó adicionalmente, se calentó hasta ebullición y una parte del disolvente se eliminó por destilación. Se añadió heptano a la mezcla de reacción aún caliente hasta que se obtuvo una suspensión. Esta suspensión se agitó a la temperatura ambiente. Por último, se realizó la filtración y el secado al vacío de la sal cálcica semicristalina (rendimiento del 90%, patrón XPRD, véase la Fig. 4).

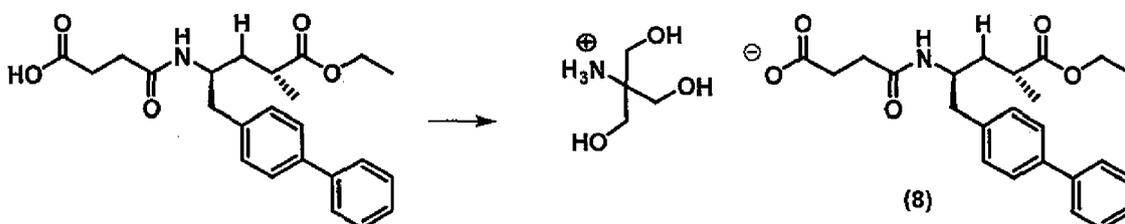
35

#### Ejemplo 12 (sal sódica de AHU-377)



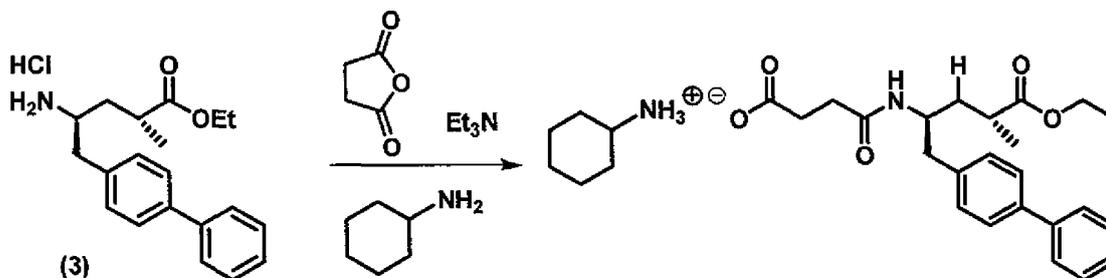
La sal de *terc*-butilamonio de AHU-377 (0,1 g) se agitó en 2 ml de agua y 2 ml de acetato de etilo. Después de acidificación de la mezcla con ácido clorhídrico a pH 1 la fase orgánica que contenía el ácido se separó y la mezcla se evaporó en un evaporador al vacío. El producto de evaporación se disolvió en 2 ml de acetona y se añadieron 0,243 ml de una suspensión de hidróxido cálcico que se había preparado suspendiendo (0,074 g) en agua (1 ml). La mezcla se homogeneizó en un baño ultrasónico y después se dejó evaporar en un secador de vacío a temperatura ambiente. Se obtuvieron 0,113 g de la sal cristalina (96 %, 98 % HPLC). La sal cálcica cristalina se caracterizó por medio de XRPD (Fig. 3).

**Ejemplo 13 sal de (tris(hidroxi)metil)aminometano de AHU-377 (Ejemplo de referencia)**



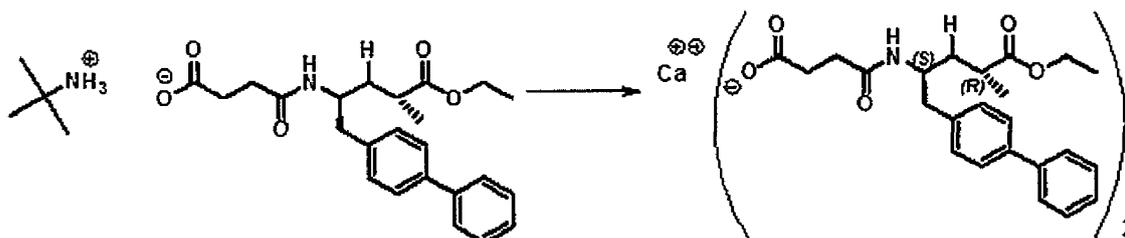
Se disolvieron 0,085 g de ácido AHU-377 (1) en acetato de etilo (2 ml) y se añadieron 0,294 ml de una solución de tris(hidroxi)metilaminometano (0,100 g en 1 ml de agua). La mezcla se homogeneizó en un baño ultrasónico y después se evaporó en un secador de vacío a temperatura ambiente. La sal cristalina (HPLC 98,1 %) se caracterizó por medio de XRPD (Fig. 5). La sal de AHU-377 con trietanolamina se preparó de una manera análoga (HPLC 98,5 %).

**Ejemplo 14 - sal de sacubitril con ciclohexilamina**



Se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 6 ml de trietilamina a 10 g del clorhidrato de amina (3). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante aprox. 10 minutos. A esto le siguió la adición de 4,3 g de anhídrido succínico y la agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se añadieron 6,5 ml de ciclohexilamina y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente. La mezcla se inculó con la sal cristalina de sacubitril con ciclohexilamina preparada en los experimentos previos. La sal cristalina precipitada de ciclohexilamina con sacubitril se aisló por filtración, se lavó con licor madre, con el disolvente usado y se secó al vacío.

**Ejemplo 15 - sal cálcica de sacubitril**



Se añadieron 210 ml de agua a 21 g de la sal de ciclohexilamonio de sacubitril en un matraz de tres bocas de 500 ml.

La solución resultante se atemperó a 30 °C en un baño en agitación. Adicionalmente, se añadió gota a gota una solución de cloruro cálcico que se preparó por disolución de 6,05 g de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 30 ml de agua, en agitación intensiva. La suspensión resultante se dejó agitar a 30 °C durante 30 min. Después, la fracción sólida se retiró por filtración. La torta de filtración se lavó con 80 ml de agua en dos fracciones y se dejó en una frita durante aprox. 1 h.

5 La torta de filtración húmeda se secó en un secador de vacío a la presión de 15 kPa a temperatura ambiente durante 12 h y después a 45 °C durante 24 horas.

**Ejemplo 16 - Preparación de la forma cristalina I de la sal cálcica de sacubitril (Ejemplo de referencia)**

10 La carga de la sal cálcica de sacubitril de 104,0 mg se disolvió en 0,3 ml de etanol (98 %) en un vial de vidrio a 78 °C mientras se agitaba en un agitador magnético. La solución resultante se dejó enfriar libremente y se evaporó en un armario de extracción durante 48 horas. Patrón de rayos X en polvo en la Fig. 8. Punto de fusión 86 °C de acuerdo con DSC.

15 **Ejemplo 17 - Preparación de la forma cristalina II de la sal cálcica de sacubitril (Ejemplo de referencia)**

La carga de la sal cálcica de sacubitril de 99,4 mg se disolvió en 0,4 ml de una mezcla de dioxano:agua (1:1, V:V) en un vial de vidrio a 100 °C mientras que se agitaba en un agitador magnético. La solución resultante se evaporó en un secador de vacío a la temperatura de 25 °C y la presión de 20 kPa. Patrón de rayos X en polvo en la Fig. 9. Punto de fusión 68 °C de acuerdo con DSC.

20

**Ejemplo 18 - Preparación de la forma semicristalina III de la sal cálcica de sacubitril (Ejemplo de referencia)**

La carga de la sal cálcica de sacubitril de 103,6 mg se disolvió en 0,2 ml de tetrahidrofurano en un vial de vidrio a 66 °C mientras se agitaba en un agitador magnético. La solución resultante se evaporó en un secador de vacío a la temperatura de 25 °C y la presión de 20 kPa. Patrón de rayos X en polvo en la Fig. 10. Punto de fusión 124 °C de acuerdo con DSC.

25

**Ejemplo 19 - Preparación de la forma semicristalina IV de la sal cálcica de sacubitril (Ejemplo de referencia)**

La carga de la sal cálcica de sacubitril de 104,5 mg se disolvió en 0,2 ml de cloroformo a 58 °C mientras se agitaba en un agitador magnético. La solución resultante se enfrió rápidamente hasta -20 °C e insertarla en un baño de hielo que contenía NaCl. La fracción sólida se separó de la solución por filtración. La torta de filtración se dejó secar libremente en un armario de extracción durante 48 horas. Patrón de rayos X en polvo en la Fig. 11. Punto de fusión 173 °C de acuerdo con DSC.

30

35

**MÉTODOS ANALÍTICOS Y DATOS (A, B, C):**

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

Los cromatogramas HPLC se midieron usando un sistema UHPLC Agilent 1290 Infinity LC. Para los análisis un ACQUITY CSH Fenil-Hexilo; 100 mm x 3,0 mm I. D.; se usó una columna de 1,7  $\mu\text{m}$ . Como fase móvil, se usó una mezcla de acetonitrilo (70 %) y  $\text{HClO}_4$  (30 %, 1 ml de  $\text{HClO}_4$  por 11 de agua). Las mediciones se llevaron a cabo en un modo de gradiente con un flujo de fase móvil de 0,5 ml/min a 40 °C en la columna.

40

45

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

Los difractogramas de XRPD de las sales cristalinas de AHU-377 con aminos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 3 se midieron con el uso de un difractorómetro PANalytical X'PERT PRO MPD en las siguientes condiciones experimentales:

50

Radiación:  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ )

Voltaje de excitación: 45 kV

Corriente de ánodo: 40 mA

Intervalo de medida: 2 - 40° 2 $\theta$

Incremento: 0,01 2 $\theta$

55

Los valores de los ángulos de difracción característicos medidos 2 $\theta$ , los espaciamentos interplanares d y las intensidades de señal relativas se presentan en las Tablas 2-6.

60

**Tabla 7** - Valores de ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamentos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal cristalina de AHU-377 con *terc*-butilamina

Pos. [ $2\theta$ .]	Espaciamiento interplanar $d$ (Å)	Int. rel. (%)
4,03	21,906	20,1
8,00	11,047	100,0
9,82	9,002	26,1
12,31	7,187	6,4
13,02	6,793	10,3
15,11	5,858	18,0
15,64	5,661	9,9
16,12	5,495	24,5
16,71	5,302	11,3
17,77	4,986	84,0
18,99	4,671	16,3
19,56	4,534	25,4
20,20	4,393	57,8
21,59	4,114	15,9
23,03	3,859	19,4
24,50	3,631	8,4
26,18	3,402	7,5
27,36	3,257	9,8
28,61	3,117	5,6

5

**Tabla 8** - Valores de ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamentos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal cristalina de AHU-377 con *iso*-propilamina

Pos. [ $2\theta$ .]	Espaciamiento interplanar $d$ (Å)	Int. rel. (%)
3,14	28,109	100,0
6,28	14,067	55,8
9,46	9,346	89,7
11,79	7,498	38,1
12,62	7,007	99,1
13,90	6,367	11,4
14,93	5,930	6,0
16,29	5,437	11,3
16,56	5,349	11,0
18,03	4,916	52,5
18,55	4,780	61,9
19,55	4,537	13,8
21,14	4,199	17,7
22,34	3,976	27,1
23,59	3,768	26,3
24,57	3,621	60,1
25,56	3,483	10,6
27,33	3,261	8,0
29,02	3,075	6,9
30,16	2,961	5,1

**Tabla 9** - Valores de ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamentos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal cristalina de AHU-377 con ciclohexilamina

Pos. [ $2\theta$ .]	Espaciamiento interplanar $d$ (Å)	Int. rel. (%)
7,44	11,879	47,6
9,70	9,111	18,0
12,45	7,106	5,9
14,27	6,203	10,9
15,03	5,890	25,0
15,95	5,554	20,3
16,86	5,254	34,6
18,01	4,921	100,0
18,68	4,747	25,5
19,92	4,454	71,8
20,59	4,311	15,6
20,99	4,228	12,0
21,59	4,112	40,8
22,27	3,989	11,3
22,77	3,903	10,5
25,16	3,537	10,5
26,61	3,347	9,6
28,68	3,110	5,2
29,64	3,011	7,7

**Tabla 10** - Valores de ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamentos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal cristalina de AHU-377 con n-propilamina

5

Pos. [ $2\theta$ .]	Espaciamiento interplanar $d$ (Å)	Int. rel. (%)
4,76	18,557	100,0
6,68	13,218	4,4
10,67	8,287	9,6
11,91	7,423	3,5
12,67	6,984	2,5
13,08	6,763	12,4
14,96	5,917	5,7
17,08	5,188	3,6
17,89	4,955	5,3
18,43	4,811	3,4
19,23	4,613	5,0
20,05	4,424	11,4
20,68	4,291	13,4
21,47	4,136	3,3
22,63	3,926	4,9
23,26	3,821	2,7
24,15	3,683	4,6
26,38	3,376	2,4
27,53	3,237	3,2
30,68	2,912	1,2

**Tabla 11** - Valores de ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamentos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal cristalina de AHU-377 con diciclohexilamina

Pos. [ $2\theta$ .]	Espaciamiento interplanar $d$ (Å)	Int. rel. (%)
6,70	13,177	27,1
7,30	12,106	27,4
8,40	10,517	19,3
9,77	9,048	63,0
13,11	6,749	24,8
14,60	6,064	46,6
15,65	5,659	55,9
16,80	5,275	23,8
17,21	5,148	47,5
17,98	4,930	22,3
18,83	4,709	30,3
19,55	4,538	100,0
20,09	4,417	59,0
20,98	4,230	45,2
22,54	3,941	39,0
23,93	3,715	12,5
25,13	3,541	17,2
26,02	3,421	15,4
26,53	3,357	13,5
27,41	3,252	8,3
28,36	3,145	6,7
30,57	2,922	5,9
33,86	2,645	5,6
34,83	2,574	7,6

**Tabla 12** - Valores de ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamentos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal cálcica cristalina de AHU-377.

5

Pos. [ $2\theta$ .]	Espaciamiento interplanar $d$ (Å)	Int. rel. (%)
3,11	28,430	100,0
3,41	25,874	71,4
6,31	14,007	15,2
7,31	12,080	66,7
11,36	7,785	13,8
12,80	6,909	24,7
14,92	5,932	18,9
15,24	5,808	22,3
16,06	5,514	15,3
18,61	4,763	60,6
20,34	4,363	10,4
22,51	3,947	32,4
23,72	3,748	12,2
27,05	3,293	19,8
29,22	3,053	17,3

**Tabla 13** - Valores de ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamentos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal cálcica semicristalina de AHU-377.

Pos. [ $^{\circ}2\theta$ .]	Espaciamento interplanar $d$ (Å)	Int. rel. (%)
3,58	24,648	100,0
4,06	21,772	71,7
6,01	14,702	5,8
6,35	13,907	7,9
7,57	11,675	5,4
8,37	10,559	7,0
10,74	8,233	5,1
11,22	7,878	4,3
12,72	6,954	3,8
14,54	6,088	9,0
15,21	5,821	3,9
16,64	5,324	3,5
17,74	4,995	10,7
19,63	4,520	9,5
20,54	4,321	11,3
22,46	3,956	5,2
23,32	3,811	3,0
27,30	3,265	3,6

5

**Tabla 14** - Valores de ángulos de difracción característicos  $2\theta$ , espaciamentos interplanares  $d$  e intensidades de señal relativas en los patrones de XRPD de la sal de tris(hidroximetil)amino-metano cristalina de AHU-377 (8).

Pos. [ $^{\circ}2\theta$ .]	Espaciamento interplanar $d$ (Å)	Int. rel. (%)
2,91	30,331	100,0
5,90	14,961	7,7
8,89	9,938	6,6
10,63	8,318	3,8
11,89	7,440	29,1
13,03	6,787	4,2
14,89	5,945	14,5
15,27	5,798	6,0
17,91	4,950	32,8
18,46	4,803	7,2
18,99	4,670	15,0
19,66	4,513	4,8
20,91	4,246	31,0
21,45	4,139	7,5
22,08	4,023	17,9
23,95	3,713	24,6
26,22	3,397	4,1
26,95	3,306	3,8
33,20	2,697	4,7

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

10 Los espectros RMN  $^1\text{H}$  se midieron usando un espectrómetro Bruker Avance 500 con una frecuencia de medición de 500,131 MHz. Los espectros se midieron para soluciones en DMSO- $D_6$ , los cambios químicos se relacionaron con el estándar interno de TMS  $\delta = 0$  ppm.

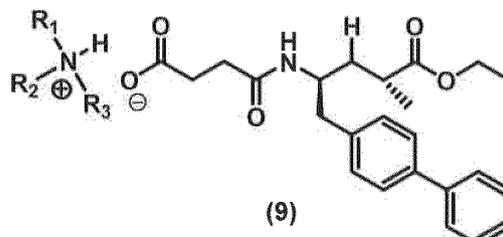
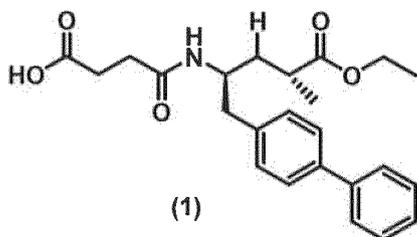
**Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

## ES 2 745 157 T3

Los registros de las sales cálcicas sólidas de sacubitril se midieron con el dispositivo Discovery DSC fabricado por TA Instruments. La carga de la muestra en una olla A1 estándar (40  $\mu$ l) estaba entre 4-5 y 5 mg y la velocidad de calentamiento fue de 5  $^{\circ}$ C/min. El programa de temperatura que se usó consiste en 1 min de estabilización a la temperatura de 0  $^{\circ}$ C y después de calentamiento hasta 250  $^{\circ}$ C a la velocidad de calentamiento de 5  $^{\circ}$ C/min (Amplitud = 0,8  $^{\circ}$ C y Periodo = 60 s). Se usó N<sub>2</sub> 5.0 como el gas portador a un flujo de 50 ml/min.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de sales cristalinas de AHU-377 con aminas de fórmula general **9**, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  independientemente significa un alquilo C1-C6 o hidrógeno, **caracterizado por que** el ácido AHU-377 descrito por la fórmula **1** se hace reaccionar con la amina respectiva en al menos un disolvente orgánico o en una mezcla del mismo, seguido de aislamiento de la sal cristalina de la amina con AHU-377 de fórmula **9**



- 10 y en donde la amina usada se selecciona entre el grupo que comprende *tert*-butilamina, *iso*-propilamina, ciclohexilamina, *n*-propilamina y dicitclohexilamina.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la preparación de las sales cristalinas de AHU-377 con aminas comprende las siguientes etapas:

- 15 (a) reacción de aminas con ácido carboxílico AHU-377 de fórmula **1** en una solución de al menos un disolvente orgánico o en una mezcla de los mismos,  
 (b) aislamiento posterior de sales cristalinas de fórmula **9**, en donde la amina contenida en las mismas se selecciona entre el grupo que comprende *tert*-butilamina, *iso*-propilamina, ciclohexilamina, *n*-propilamina y dicitclohexilamina, y  
 20 (c) recristalización.

3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** se usa al menos un disolvente orgánico, seleccionado entre el grupo que comprende ésteres de ácidos orgánicos C1-C5 con alcoholes C1-C6, alcoholes C1-C6, cetonas C3-C6, éteres C4-C6, hidrocarburos clorados C1-C6, hidrocarburos aromáticos líquidos, alcanos C1-C7, cicloalcanos C1-C7 o mezclas de los mismos, preferentemente acetato de etilo, acetato de *iso*-propilo, metanol, etanol, alcohol *iso*-propílico, acetona, metiletilcetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, *tert*-butil metil éter, diclorometano, tolueno, xilenos, hexano, heptano, ciclohexano o mezclas de los mismos.

4. Un método para la recristalización de las sales cristalinas de AHU-377 con aminas de fórmula general **9** de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** se usa al menos un disolvente orgánico, seleccionado entre el grupo que comprende ésteres de ácidos orgánicos C1-C5 con alcoholes C1-C6, alcoholes C1-C6, cetonas C3-C6, éteres C4-C6, hidrocarburos clorados C1-C6, hidrocarburos aromáticos líquidos, alcanos C1-C7, cicloalcanos C1-C7 o mezclas de los mismos, preferentemente acetato de etilo, acetato de *iso*-propilo, metanol, etanol, alcohol *iso*-propílico, acetona, metiletilcetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, *tert*-butil metil éter, diclorometano, tolueno, xilenos, hexano, heptano, ciclohexano o mezclas de los mismos.

5. Sales cristalinas de AHU-377 con aminas de fórmula **9** como se define mediante la reivindicación 1, en donde esta sal comprende una amina primaria seleccionada entre el grupo que comprende ciclohexilamina, *iso*-propilamina y *tert*-butilamina, *n*-propilamina y dicitclohexilamina.

6. La sal cristalina de AHU-377 de acuerdo con la reivindicación 5 con ciclohexilamina, **caracterizada por** las siguientes reflexiones en XRPD: 7,4, 15,0, 18,0, 19,9, 21,6 ( $^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ).

7. La sal cristalina de AHU-377 de acuerdo con la reivindicación 5 con *iso*-propilamina, **caracterizada por** las siguientes reflexiones en XRPD: 3,1, 9,5, 12,6, 18,5, 24,6 ( $^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ).

8. La sal cristalina de AHU-377 de acuerdo con la reivindicación 5 con *tert*-butilamina, **caracterizada por** las siguientes reflexiones en XRPD: 8,0, 9,8, 16,1, 17,8, 20,2 ( $^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ).

9. Un método para la preparación y el aislamiento de las sales cristalinas de AHU-377 con aminas definido en las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, **caracterizado por que** comprende las siguientes etapas:

- 55 (a) Disolver el ácido AHU-377 en un disolvente orgánico,  
 (b) añadir la amina a la solución de la etapa (a),  
 (c) agitar la solución de la etapa (b),  
 (d) filtrar la forma sólida precipitada y  
 (e) secar la sal cristalina.

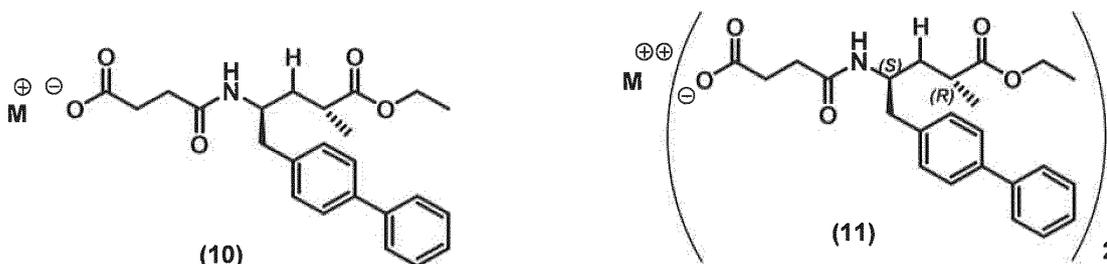
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** se usa al menos un disolvente orgánico, seleccionado entre el grupo que comprende ésteres de ácidos orgánicos C1-C5 con alcoholes C1-C6, alcoholes C1-C6, cetonas C3-C6, éteres C4-C6, hidrocarburos clorados C1-C6, hidrocarburos aromáticos líquidos, alcanos C1-C7, cicloalcanos C1-C7 o mezclas de los mismos, preferentemente acetato de etilo, acetato de *iso*-propilo, metanol, etanol, alcohol *iso*-propílico, acetona, metiletilcetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, *terc*-butil metil éter, diclorometano, tolueno, xilenos, hexano, heptano, ciclohexano o mezclas de los mismos.

11. El método de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, que comprende las siguientes etapas:

- disolver el ácido AHU-377 en acetato de etilo o acetato de *iso*-propilo,
- añadir 0,9 a 1,2 equivalentes de una amina seleccionada entre el grupo que comprende ciclohexilamina, *iso*-propilamina o *terc*-butilamina a la solución de la etapa (a),
- agitar la solución de la etapa (b),
- filtrar la forma sólida precipitada y
- secar la sal cristalina al vacío.

12. Un método para retirar las impurezas químicas de las sales cristalinas de AHU-377 con aminas obtenidas de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10 u 11, que se **caracteriza por** la recrystalización de las sales en bruto a partir de un disolvente orgánico, preferentemente a partir de acetato de etilo o acetato de *iso*-propilo.

13. Un método para la preparación de formas sólidas farmacéuticamente aceptables de las sustancias de fórmula **10**, en donde M representa un metal alcalino, y **11**, en donde M representa un metal alcalinotérreo, obtenido a partir de las sustancias AHU-377 de fórmula **1**, **caracterizado por que** las sales de AHU-377 con las aminas obtenidas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 9-11 se hacen reaccionar con las sales inorgánica u orgánica respectivas, preferentemente un alcoholato o hidróxido de un metal del grupo de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos.



14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado por que** la forma farmacéuticamente aceptable es la sal sódica de AHU-377 de fórmula **10**, en donde M representa sodio, o la sal cálcica de AHU-377 de fórmula **11**, en donde M representa calcio.

15. El método de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, **caracterizado por que** las sales cristalinas de AHU-377 con aminas seleccionadas entre el grupo de *terc*-butilamina, *iso*-propilamina, ciclohexilamina se convierten químicamente a la sal sódica de fórmula **10**, en donde M representa sodio, o a la sal cálcica de fórmula **11**, en donde M representa calcio.

16. Un método para la preparación de la sal sódica amorfa de AHU-377 de fórmula **10**, en donde M representa sodio, de acuerdo con las reivindicaciones 13, 14 o 15, **caracterizado por que** las sales cristalinas de AHU-377 con aminas de fórmula **9** se tratan con un agente seleccionado entre el grupo de sales sódicas inorgánicas u orgánicas, preferentemente alcoholatos sódicos o hidróxido sódico.

17. El método de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 16, **caracterizado por que** se usa un compuesto fuente de sodio, que es metanolato sódico, etanolato sódico, *iso*-propóxido sódico o *terc*-butilato sódico.

18. Un método para la preparación de la sal cálcica cristalina o semicristalina de AHU-377 de fórmula **11**, en donde M representa calcio, de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 17, **caracterizado por que** las sales cristalinas de AHU-377 con aminas de fórmula **9** se tratan con un agente seleccionado entre el grupo de sales cálcicas inorgánicas u orgánicas, preferentemente alcoholatos cálcicos o hidróxido cálcico.

19. El método de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 18, **caracterizado por que** se usa un compuesto fuente de calcio, que es cloruro cálcico, carbonato cálcico o acetato cálcico.

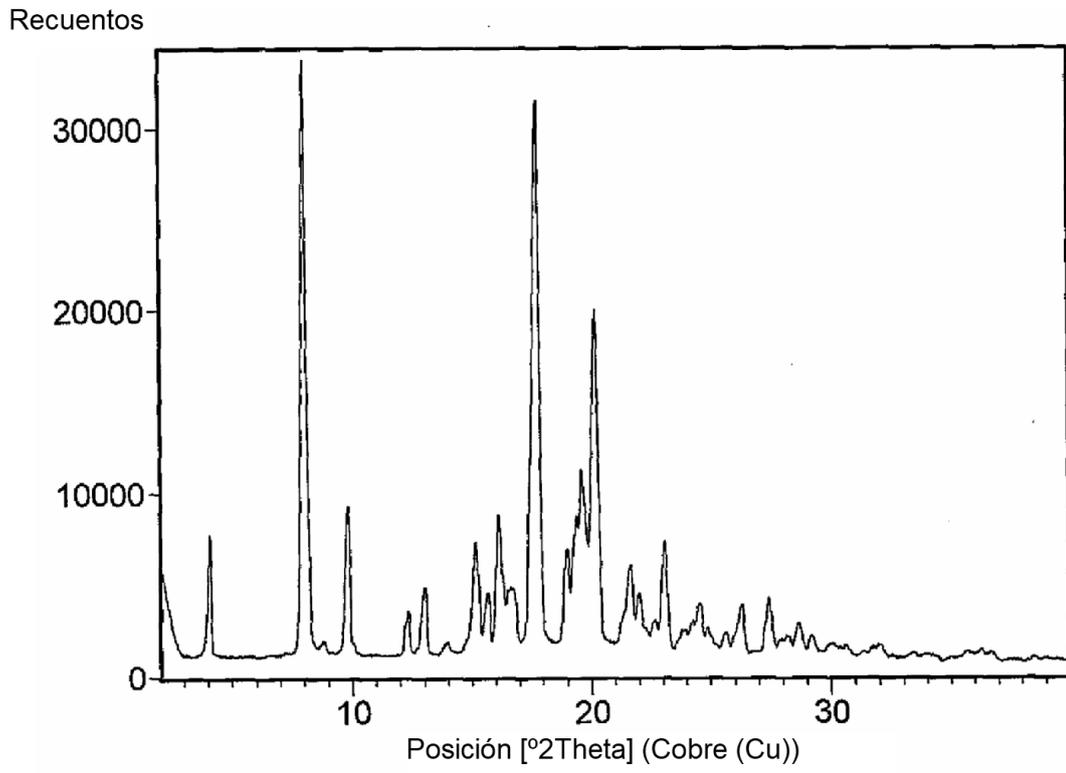
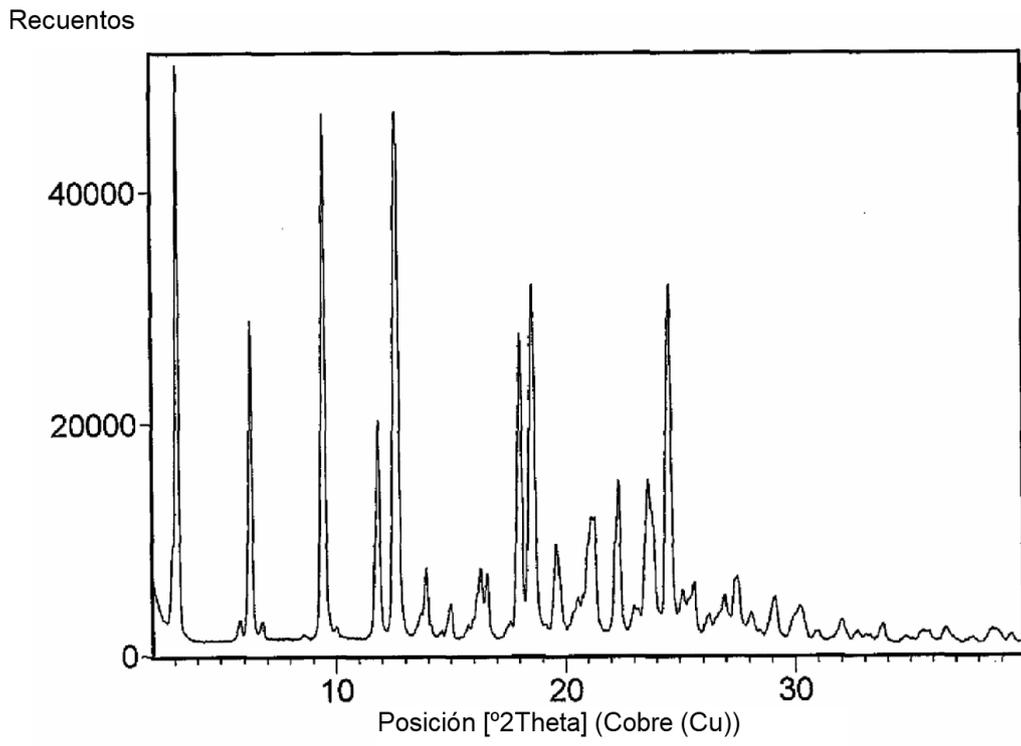
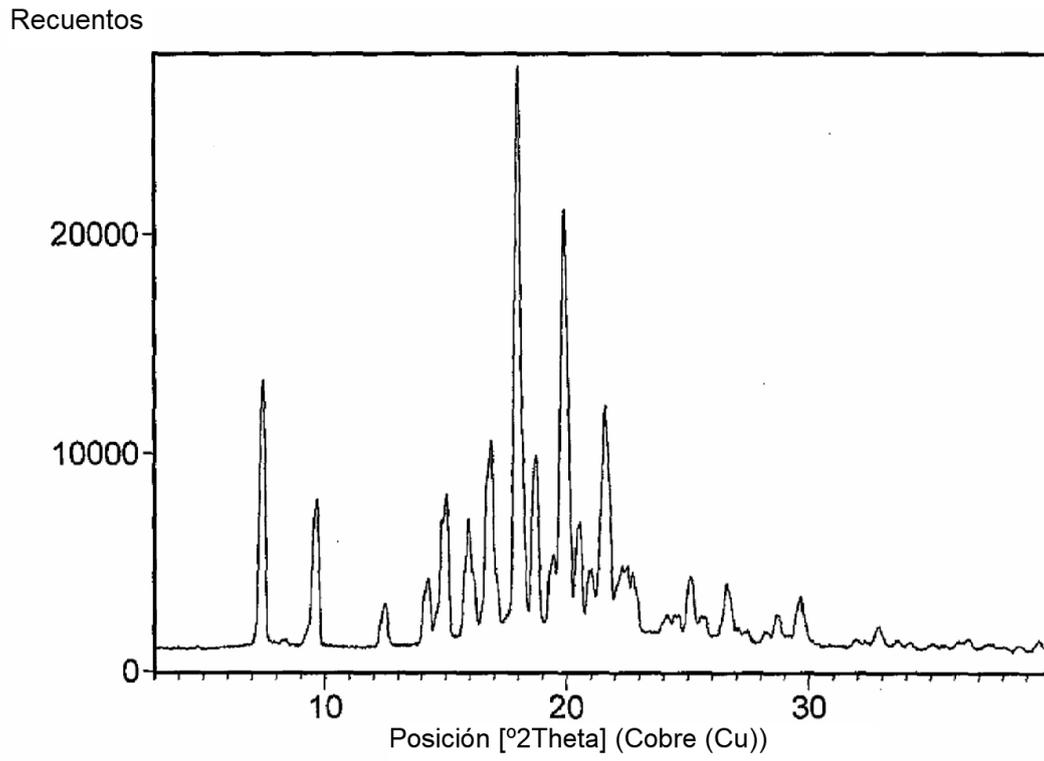


Fig. 1(a)



**Fig. 1(b)**



**Fig. 1(c)**

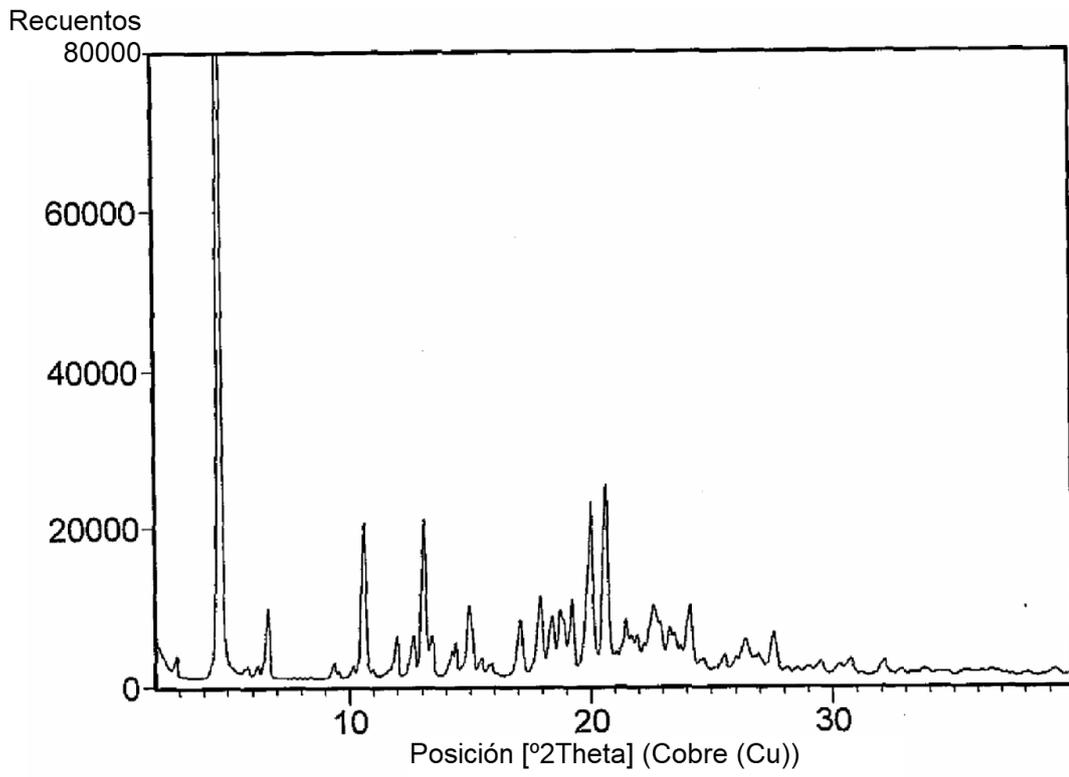
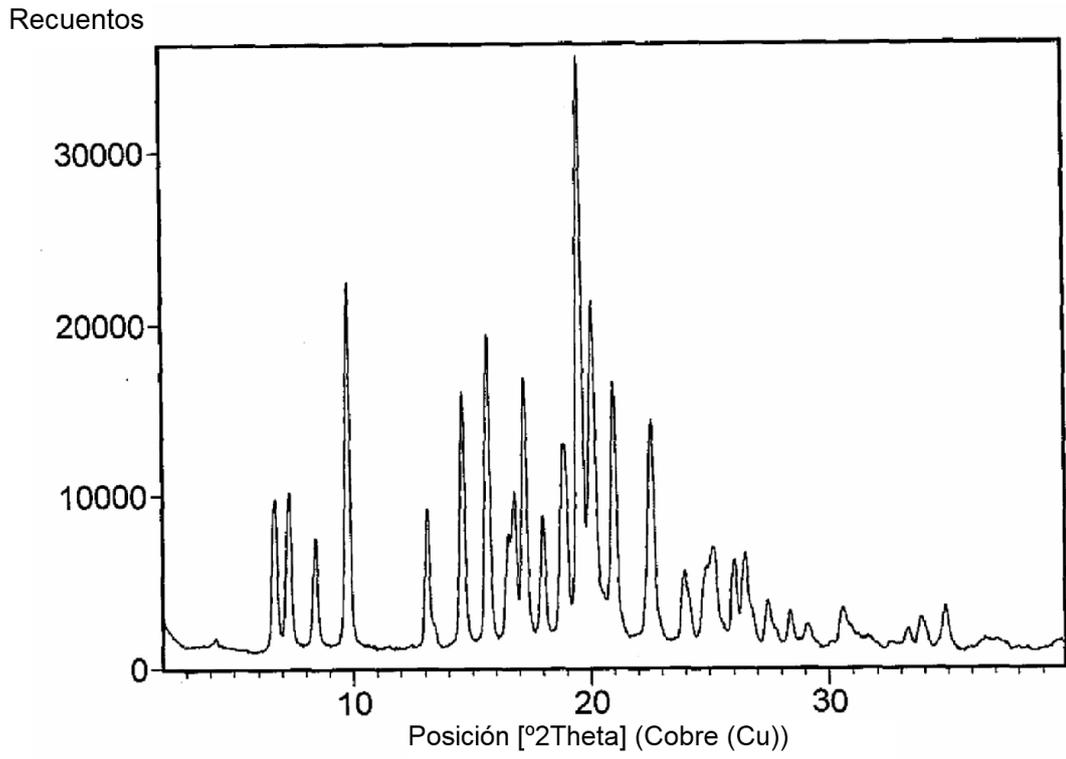


Fig. 1(d)



**Fig. 1(e)**

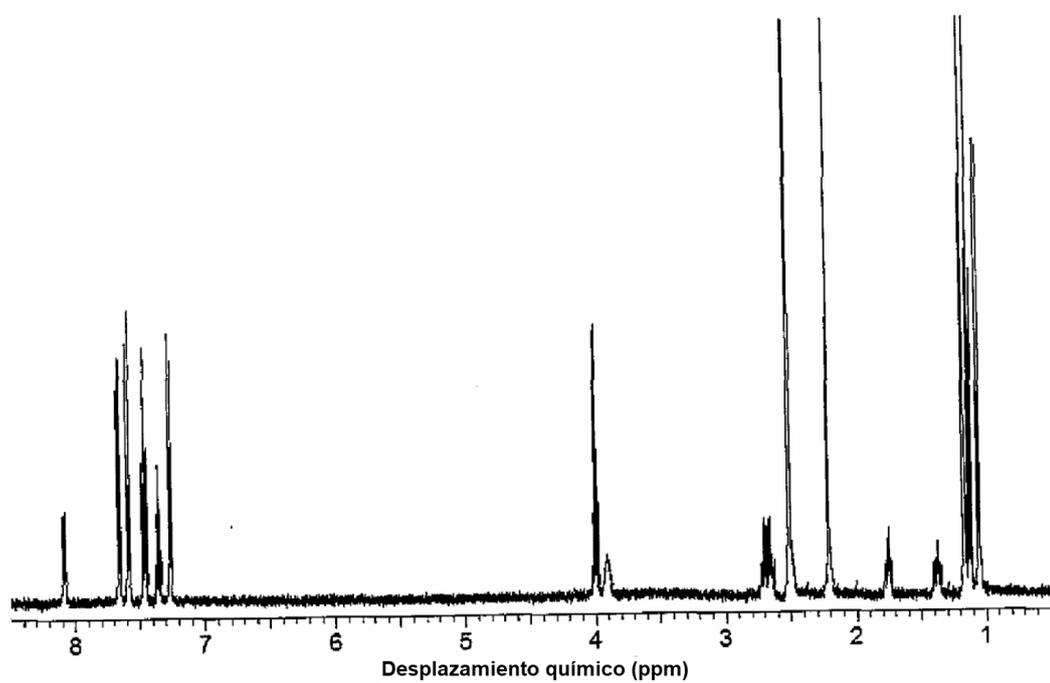
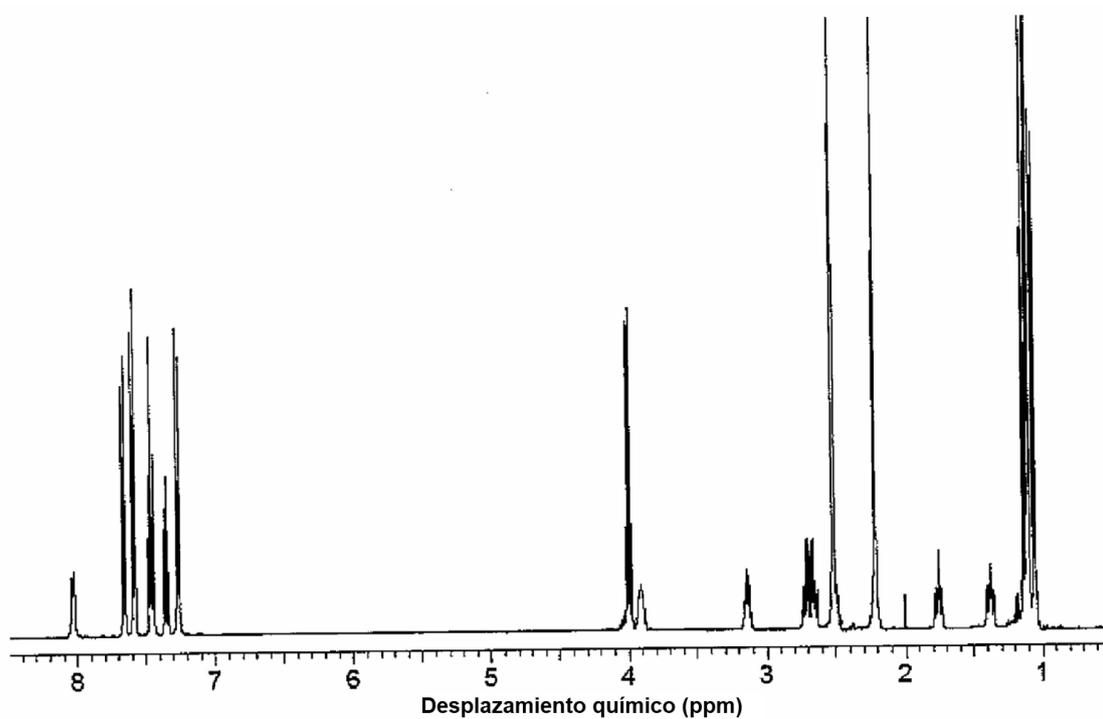
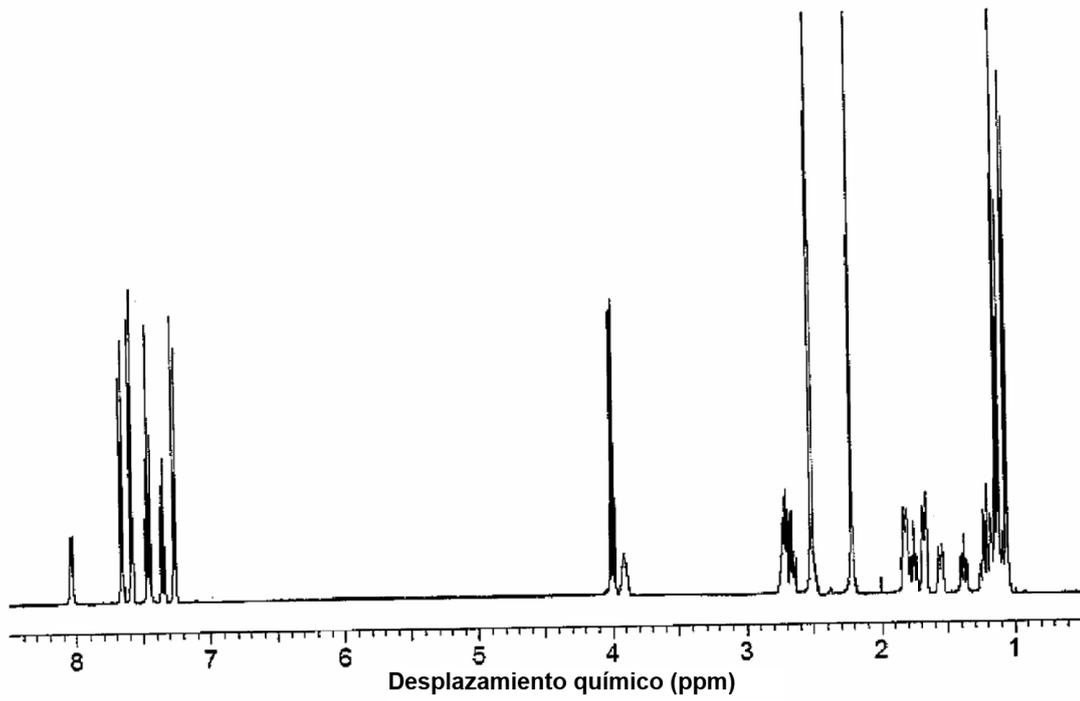


Fig. 2(a)



**Fig. 2(b)**



**Fig. 2(c)**

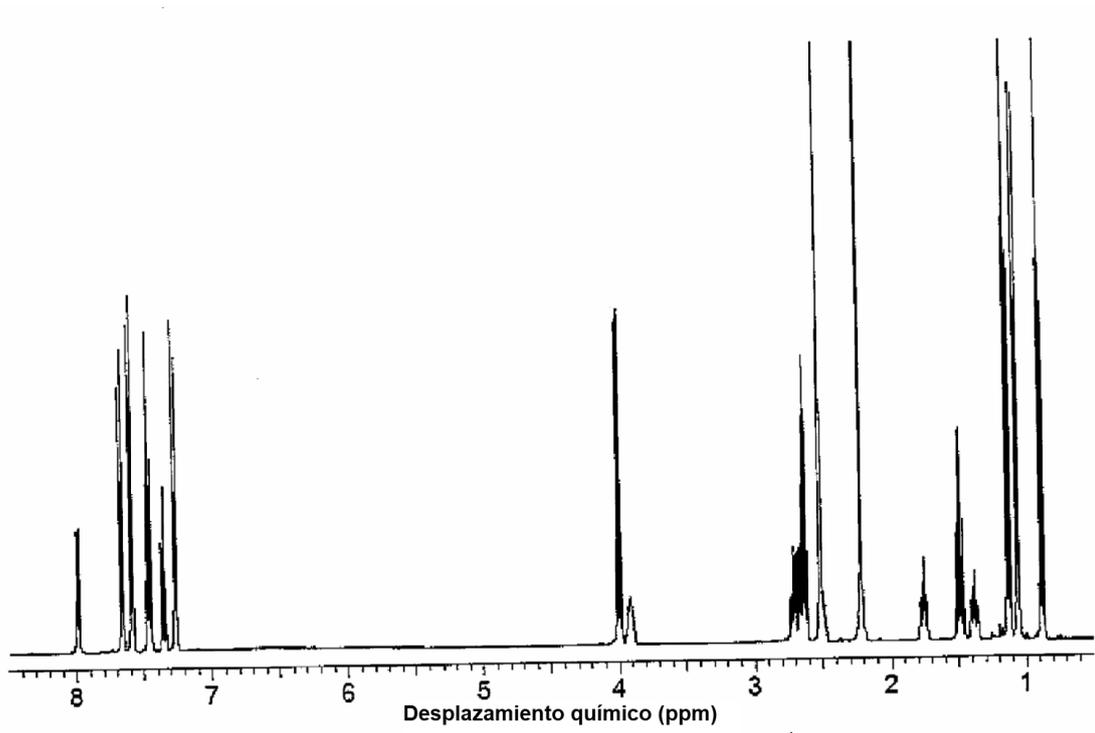
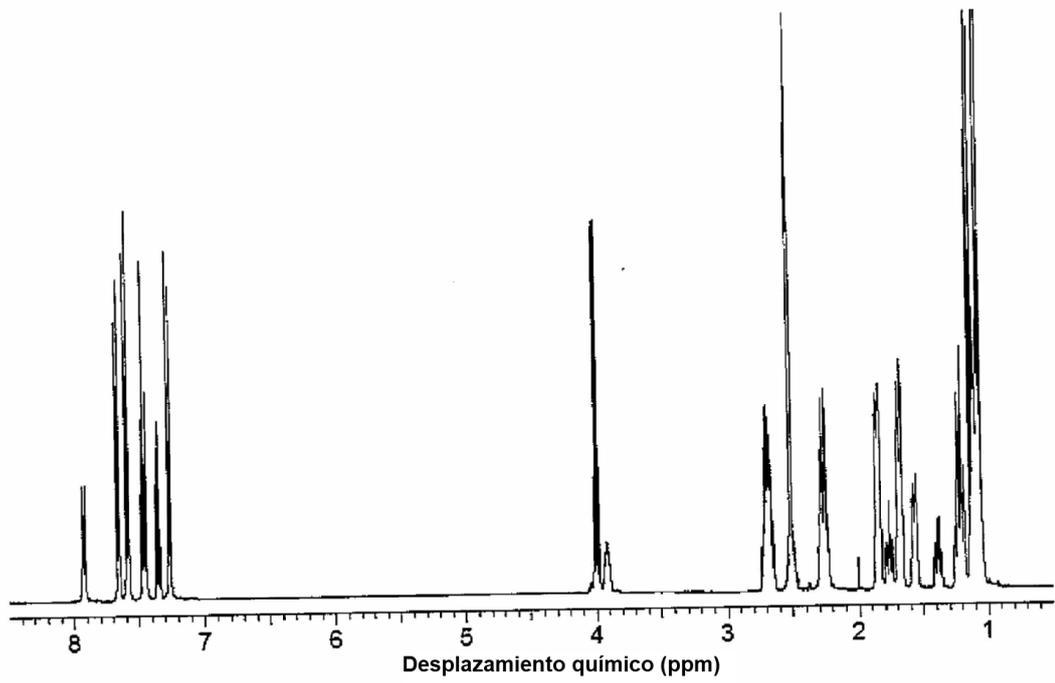


Fig. 2(d)



**Fig. 2 (e)**

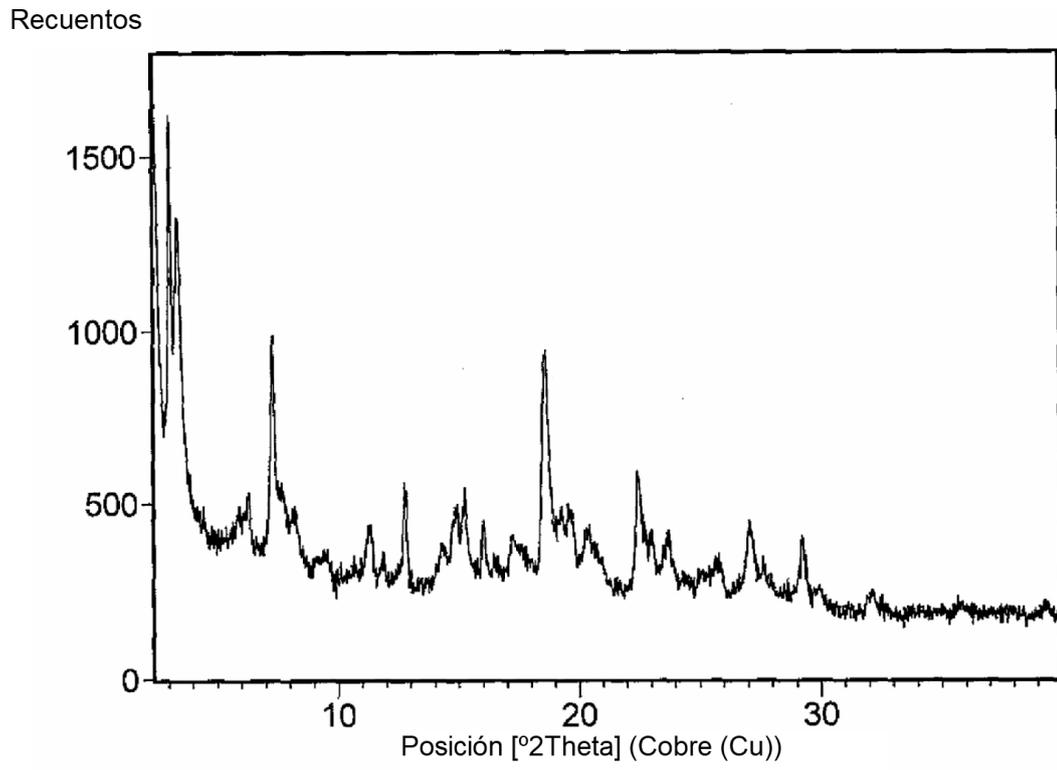


Fig. 3

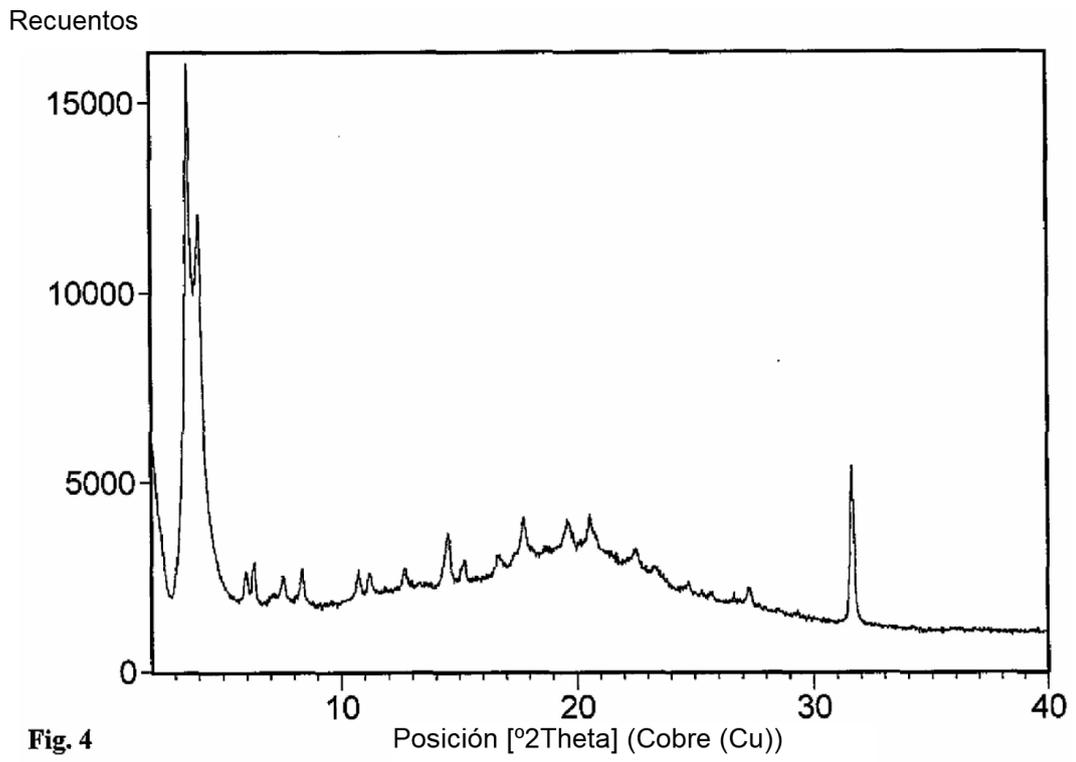


Fig. 4

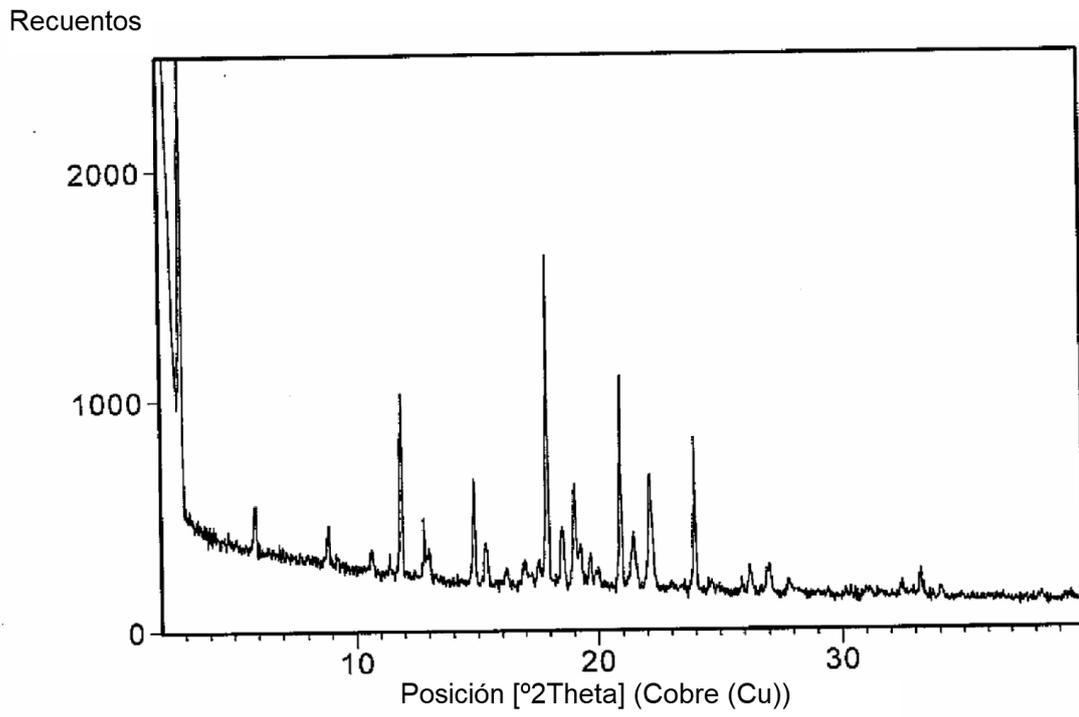


Fig. 5

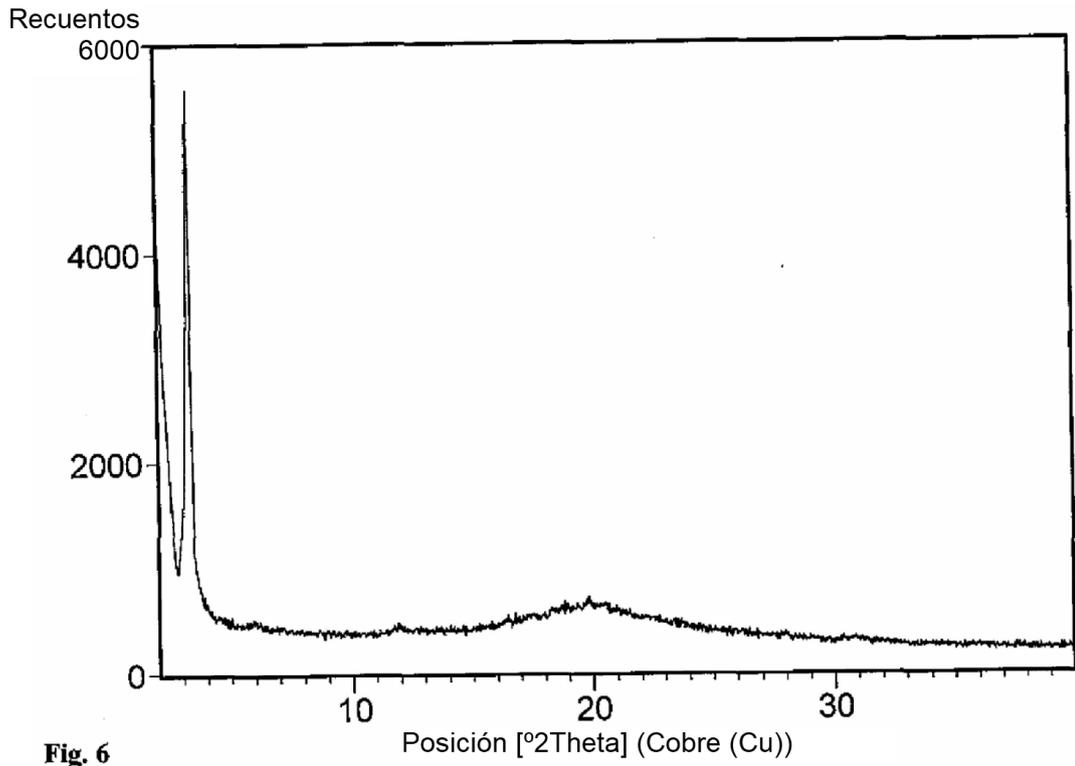
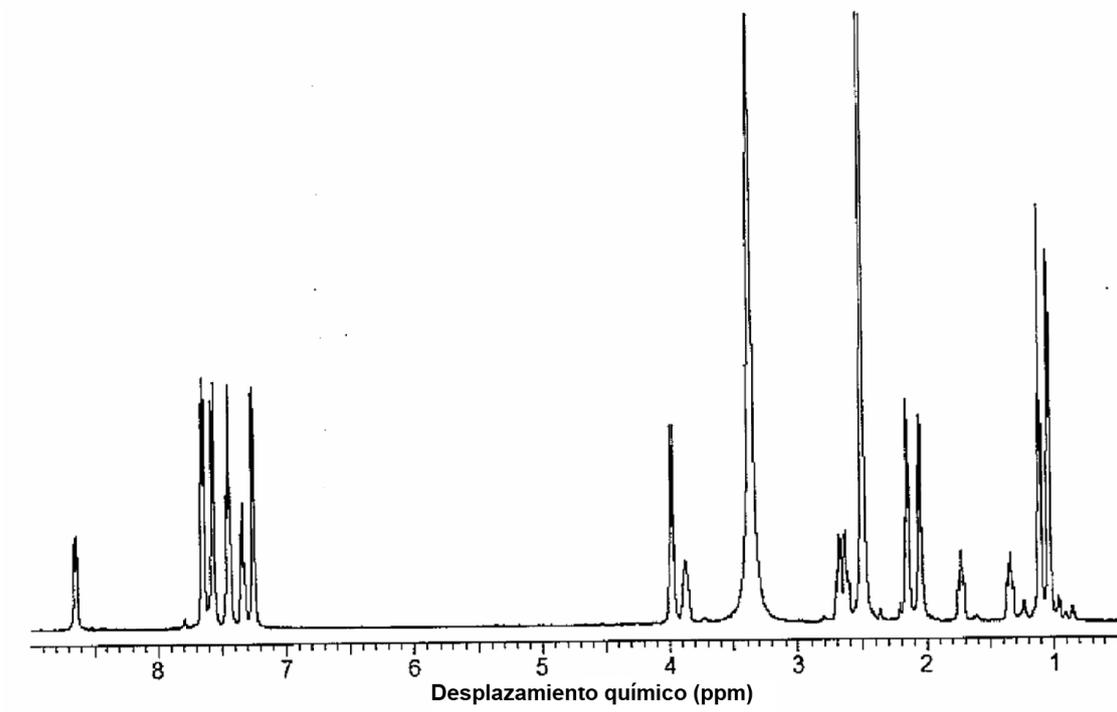


Fig. 6



**Fig. 7**

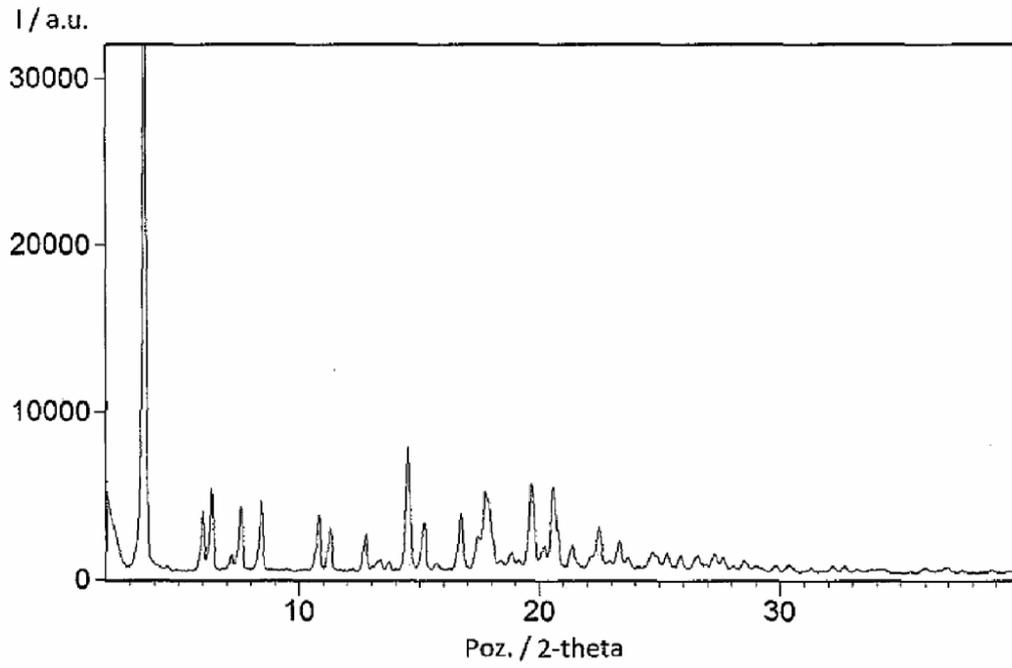


Figura 8

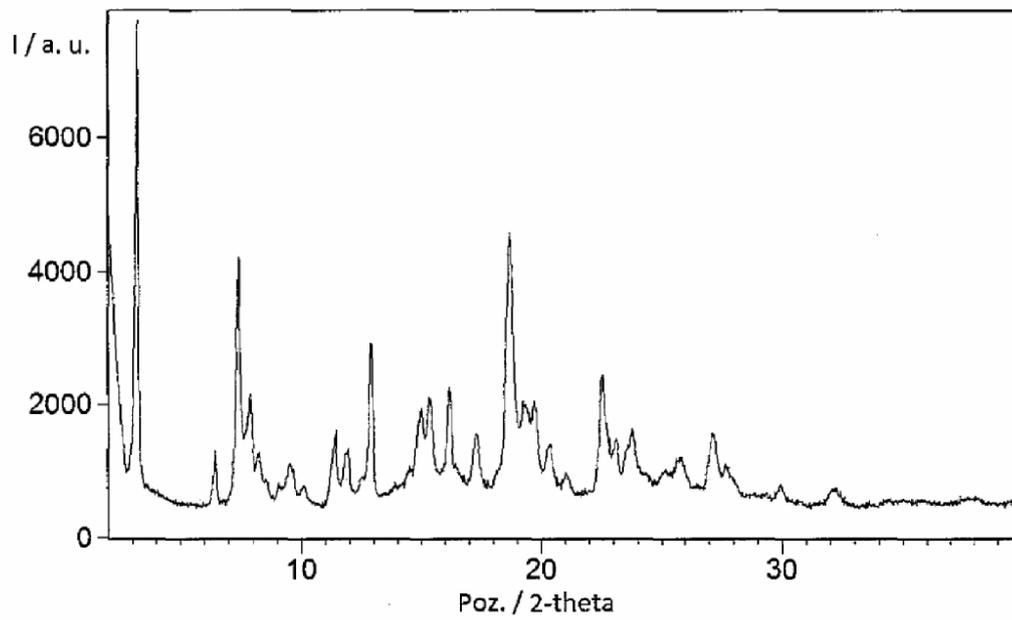


Figura 9

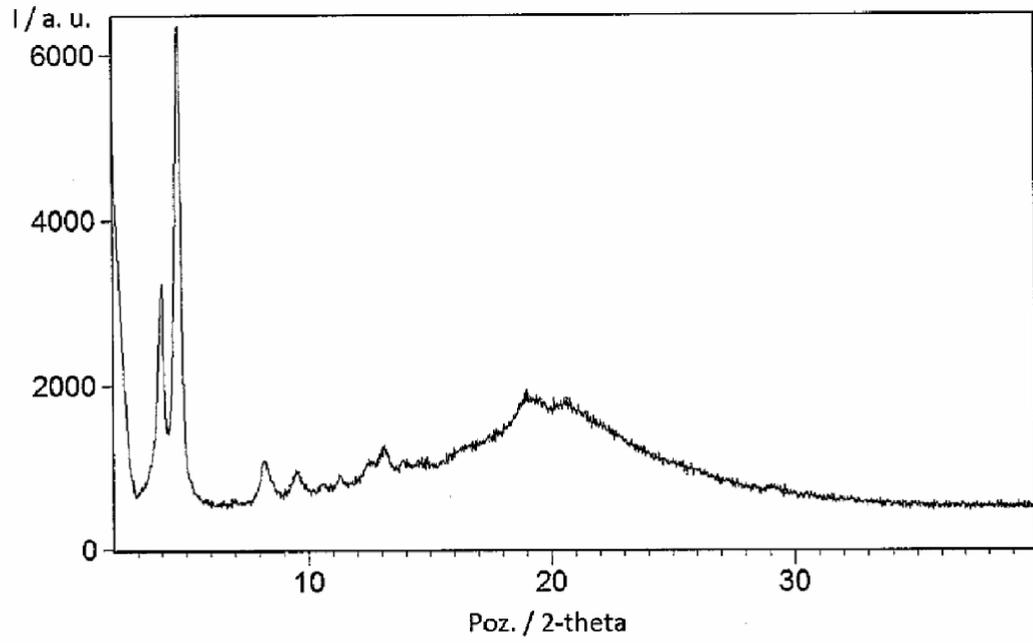


Figura 10

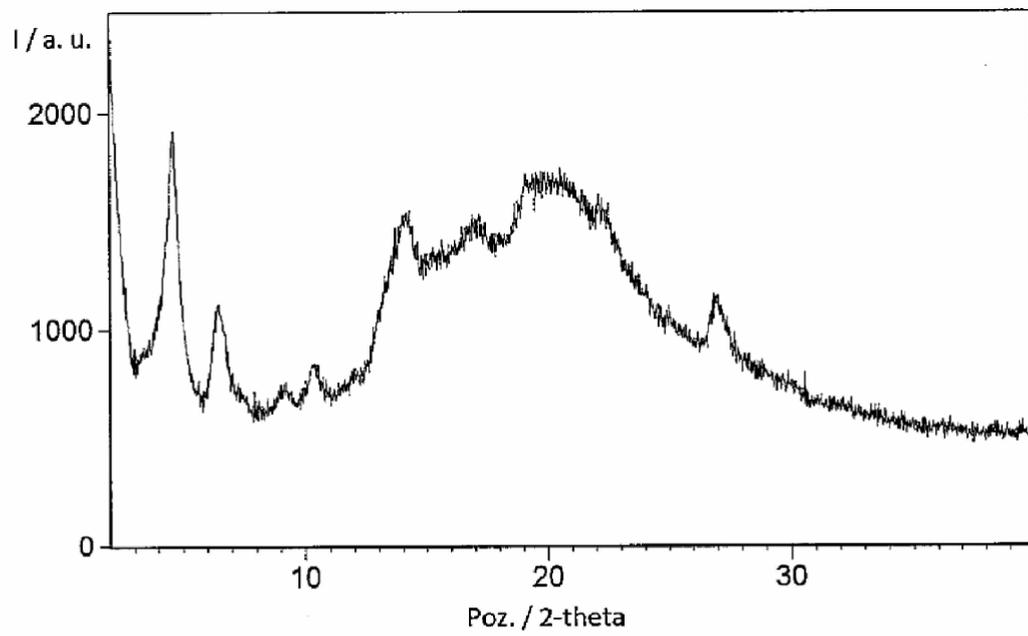


Figura 11