

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 2017-333

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

**C07D 239/54** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.2017**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **19.12.2018**  
(Věstník č. 51/2018)

(71) Přihlašovatel:  
Zentiva, k.s., Praha 10, Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:  
Růžena Vlasáková, Český Brod, CZ  
Igor Čerňa, Praha 6, Břevnov, CZ  
Iva Obadalová, Praha 6, Břevnov, CZ  
Lukáš Krejčík, Praha 9, Vinoř, CZ

(74) Zástupce:  
HARBER IP s.r.o., Na bělidle 64/3, 150 00 Praha 5,  
Smíchov

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Pevné formy elagolixu**

(57) Anotace:  
Poskytnuty jsou nové pevné formy, soli nebo kokrystaly, elagolixu a jeho esterů s kyselinami, způsob jejich přípravy a použití. Zejména se jedná o soli elagolixu s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, dusičnou, sírovou, fosforečnou, methansulfonovou, ethansulfonovou, benzensulfonovou, p-toluensulfonovou, 1-naftalensulfonovou, 2-naftalensulfonovou, kafrsulfonovou, pamoovou, citronovou, maleinovou, fumarovou, šťávelovou, malonovou, jantarovou, jablečnou, vinnou, asparagovou a glutamovou. Tyto nové pevné formy elagolixu jeví zvýšenou stabilitu proti intramolekulární cyklizaci.

## Pevné formy elagolixu

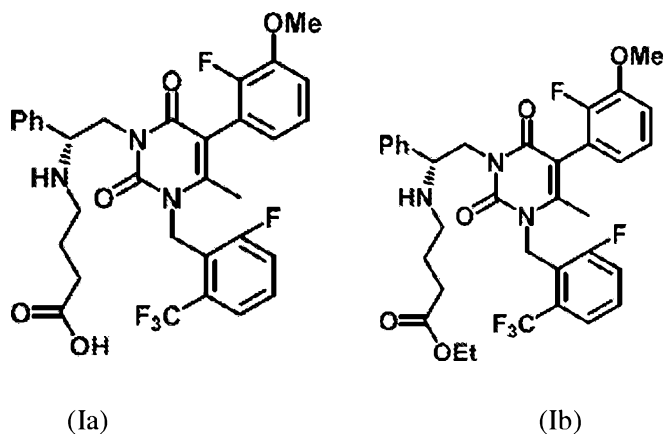
### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových pevných forem elagolixu, ve formě volné kyseliny nebo esteru, s kyselinou, způsobu jejich přípravy a použití.

### Dosavadní stav techniky

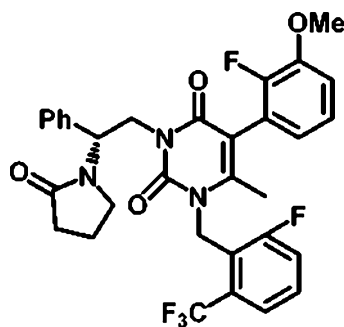
Elagolix neboli (R)-4-((2-(5-(2-fluoro-3-methoxyfenyl)-3-(2-fluoro-6-(trifluoromethyl)benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-1-fenylethyl)amino)butanová kyselina je vysoce aktivní, selektivní nepeptidový antagonistu receptoru hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRHR) druhé generace. Lék je v současnosti ve fázi III klinických zkoušek a je určen pro léčbu endometriózy a děložního myomu.

Molekula elagolixu (Ia) byla společně se svou sodnou solí poprvé popsána v mezinárodní patentové přihlášce WO 2005/007165. Později byl ve WO 2009/062087 popsán podrobnější postup syntézy této látky. Ten zahrnuje mimo jiné tvorbu ethylesteru elagolixu (Ib) a jeho hydrolýzu na volnou kyselinu nebo sodnou sůl. Sprejovým sušením se pak získá sodná sůl elagolixu v amorfní formě.



Syntéza elagolixu, jak byla popsána ve WO 2009/062087, je proces zahrnující řadu kroků, které vedou k výsledné sloučenině. Z hlediska celkového procesu je zajímavý zejména předposlední krok syntézy, při kterém je připraven ethylester (Ib). Tento krok však má poměrně malé výtěžky a výsledný ethylester (Ib) je připraven v relativně nízké čistotě. Po hydrolýze ethylesteru (Ib) se pak v závislosti na podmínkách získá elagolix buď ve formě volné kyseliny (Ia) nebo její sodné soli. Vzhledem k nízké čistotě vstupního ethylesteru (Ib) je však i finální látka zatížena příměsí nežádoucích nečistot.

Poměrně velký problém představuje nízká stabilita elagolixu Ia a v menší míře i jeho ethylesteru Ib. Obě látky snadno podléhají intramolekulární cykлизaci za současné tvorby laktamu II. K tvorbě této nečistoty dochází při 25 °C již v relativně krátkém čase, a tato transformace je nevratná. Sodná sůl elagolixu sice netvoří laktam tak snadno, je však rovněž získávána výhradně v amorfní formě, kterou se nepodařilo krystalizovat z žádného rozpouštědla.

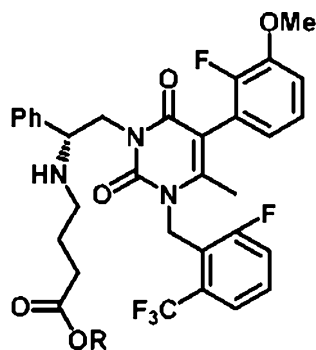


(II)

Cílem vynálezu proto bylo zvýšit stabilitu a odolnost elagolixu nebo jeho esteru vůči intramolekulární cyklizaci. WO 2009/062087 tento problém rovněž nastoluje, a navrhuje jej řešit tvorbou pevných roztoků s polymery (např. Kollidon, HPMC).

### Podstata vynálezu

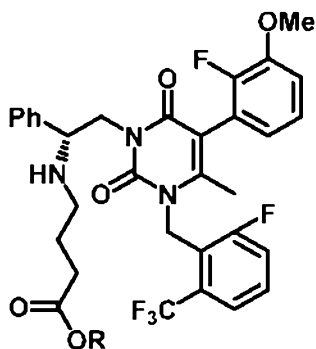
Předmětem vynálezu jsou pevné formy sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém R znamená H, C1-C6 alkyl, C6-C20 aryl nebo C7-C24 aralkyl, s kyselinou, přičemž když R je ethyl, kyselina není HCl.

Dalším předmětem vynálezu je použití pevné formy sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém R znamená H, C1-C6 alkyl, C6-C20 aryl nebo C7-C24 aralkyl, s kyselinou,

jako intermediátů přípravy elagolixu nebo jeho esteru, a/nebo jako složky farmaceutických formulací.

- 5 Uvedené pevné formy s kyselinou řeší předložený technický problém, neboť zvyšují stabilitu proti intramolekulární cyklizaci.

Termín „C1-C6 alkyl“, jak je zde použit, znamená jednovazný nasycený uhlovodíkový zbytek obsahující jeden až šest atomů uhlíku v řetězci, který může být lineární, rozvětvený nebo cyklický. Příklady alkylových skupin zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc-butyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 3-methyl-2-butyl, 2-methylbutyl, 2-methylbutan-2-yl (t-pentyl), 3-methyl-1-butyl (isopentyl/isoamyl), 2,2-dimethylpropyl (neopentyl), n-hexyl, 4-methyl-2-pentyl, cyklopentyl a cyklohexyl. Zvláště výhodnými alkylovými skupinami jsou methyl, ethyl, isopropyl, terc-butyl a 3-methyl-1-butyl.

- 15 Termín C6-C20 aryl, jak je zde použit, znamená jednovazný aromatický uhlovodíkový zbytek obsahující šest až dvacet atomů uhlíku v řetězci, který může být monocyklický, bicyklický nebo tricyklický. Výhodné monocyklické aryle obsahují 5 nebo 6 atomů uhlíku. Výhodné bicyklické aryle obsahují 8 až 10 atomů uhlíku. Příklady arylových skupin zahrnují fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, dihydronaftyl, tetrahydronaftyl, indanyl, bifenylenyl, acenaftenyl, acenaftenyl a podobně.

20 Termín C7-C24 aralkyl, jak je zde použit, znamená jednovazný uhlovodíkový zbytek obsahující jeden až šest atomů uhlíku v alkylovém řetězci, lineárním nebo rozvětveném, který je substituován jednou nebo více arylovými skupinami definovanými výše. Příklady aralkylových skupin zahrnují benzyl, trityl (trifenylnmethyl), 1-fenylethyl, 2-fenylethyl, difenylnmethyl, 3-fenylpropyl, 2-fenylpropyl, fluorenylnmethyl a podobně. Zvláště výhodnými aralkylovými skupinami jsou benzyl a trityl.

Kyselinou může být jakákoli anorganická nebo organická kyselina, která může být jednosytná nebo vícesytná. S výhodou má kyselina  $pK_a \leq 5$ , ještě výhodněji je  $pK_a \leq 3$ . Mezi výhodné anorganické kyseliny patří silné anorganické kyseliny, zejména kyseliny chlorovodíková, bromovodíková, dusičná, sírová a fosforečná. Mezi výhodné organické kyseliny patří sulfonové kyseliny, zejména kyselina methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, 1-naftalensulfonová, 2-naftalensulfonová, kafrsulfonová, a dále vícesytné organické kyseliny, zejména kyselina pamoová, citronová, maleinová, fumarová, šťavelová, malonová, jantarová, jablečná, vinná, asparagová a glutamová.

Ve výhodném provedení představuje sloučeninu obecného vzorce I elagolix vzorce (Ia), tj. R je H. S výhodou je pak kyselina vybrána ze skupiny zahrnující kyselinu pamoovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, dusičnou, sírovou a fosforečnou.

40 V dalším výhodném provedení představuje sloučeninu obecného vzorce I ethylester elagolixu (Ib), tj. R je ethyl. Pokud je R C1-C6 alkyl, např. ethyl, je s výhodou kyselina vybrána ze skupiny zahrnující kyselinu bromovodíkovou, fosforečnou, p-toluensulfonovou, citronovou a maleinovou.

45 Termín „pevná forma sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou“ znamená v kontextu tohoto vynálezu sůl nebo kokrytal elagolixu, nebo jeho esteru, s kyselinou v pevné formě. Obě složky se mohou vyskytovat v prakticky libovolném molárním poměru, s výhodou jsou v poměru elagolix nebo jeho ester ku kyselině 3:1 až 1:3, ještě výhodněji 2:1 až 1:2, v zejména výhodném provedení jsou však upřednostňovány molární poměry 1:1.

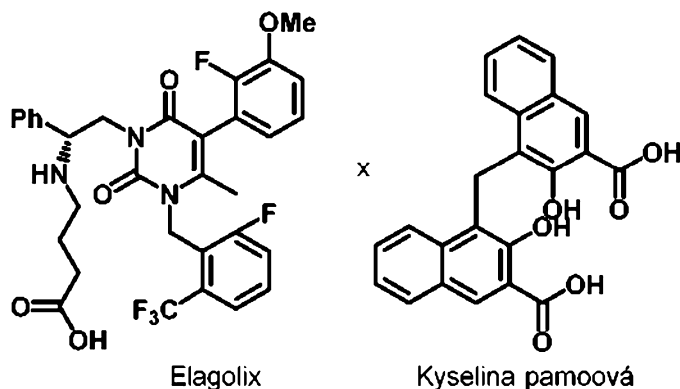
50 Pevné formy elagolixu nebo jeho esterů mohou být připraveny v odpovídajících poměrech a výtěžcích s vysokou chemickou čistotou v krystalické formě, amorfni formě nebo ve směsi krystalické a amorfni pevné formy. S výhodou jsou pevné formy elagolixu nebo jeho esterů v krystalické formě.

55

Připravené pevné formy elagolixu nebo jeho esterů mohou mít různé vnitřní uspořádání (polymorfismus) s odlišnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi v závislosti na podmínkách jejich přípravy. Vynález se vztahuje jak k jednotlivým krystalickým či amorfním formám, tak k jejich směsím v libovolném poměru.

5

V jednom výhodném provedení vynálezu je pevnou formou pevná forma elagolixu (Ia) s kyselinou pamoovou, s výhodou v krystalické podobě. Ve zvláště výhodném provedení obsahuje pevná forma elagolix a kyselinu pamoovou v poměru 1:1.



10

V nejvýhodnějším provedení se jedná o pevnou formu elagolixu s kyselinou pamoovou vykazující:

- 15 a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu:  $7,7 \pm 0,2$ ;  $9,4 \pm 0,2$ ;  $15,6 \pm 0,2$ ;  $19,3 \pm 0,2$ ;  $20,6 \pm 0,2$  a  $26,2 \pm 0,2^\circ$  2-theta, měřené za použití záření  $\text{CuK}\alpha$ , nebo  
b) pík v DSC záznamu při teplotě  $154 \pm 2^\circ\text{C}$ .

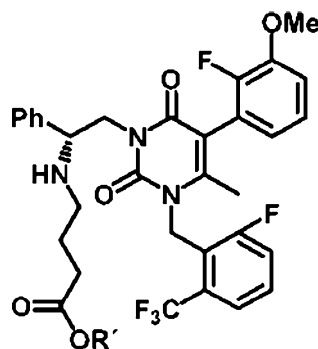
- 20 Úplný seznam reflexí v RTG práškovém záznamu pro pevnou formu elagolixu s kyselinou pamoovou je uveden v Tabulce 1. Charakteristické difrakční píky pevné formy elagolixu s kyselinou pamoovou podle předloženého vynálezu s použitím záření  $\text{CuK}\alpha$  jsou:  $7,7 \pm 0,2$ ;  $9,4 \pm 0,2$ ;  $15,6 \pm 0,2$ ;  $19,3 \pm 0,2$ ;  $20,6 \pm 0,2$  a  $26,2 \pm 0,2^\circ$  2-theta.

**Tabulka 1**

| Poloha [ $2\theta$ .] | Mezirovinná vzdálenost [ $\text{\AA}$ ]<br>[ $\text{\AA}$ ]=0,1nm | Rel. intenzita [%] |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 4,83                  | 18,300                                                            | 13,3               |
| 5,41                  | 16,332                                                            | 9,8                |
| 6,01                  | 14,686                                                            | 9,6                |
| 6,48                  | 13,623                                                            | 30,5               |
| 7,12                  | 12,413                                                            | 16,1               |
| 7,71                  | 11,452                                                            | 100,0              |
| 8,64                  | 10,229                                                            | 32,7               |
| 9,41                  | 9,390                                                             | 71,2               |
| 10,04                 | 8,800                                                             | 53,9               |
| 11,35                 | 7,792                                                             | 27,5               |
| 12,06                 | 7,331                                                             | 8,2                |

|       |       |      |
|-------|-------|------|
| 12,73 | 6,948 | 16,1 |
| 13,61 | 6,501 | 15,7 |
| 15,18 | 5,831 | 30,1 |
| 15,64 | 5,662 | 55,2 |
| 16,33 | 5,423 | 14,3 |
| 16,87 | 5,252 | 9,0  |
| 17,40 | 5,093 | 17,6 |
| 18,06 | 4,909 | 13,4 |
| 19,28 | 4,601 | 31,5 |
| 19,97 | 4,442 | 9,5  |
| 20,63 | 4,302 | 28,0 |
| 21,11 | 4,205 | 23,1 |
| 22,19 | 4,003 | 11,0 |
| 22,89 | 3,882 | 16,4 |
| 24,45 | 3,638 | 20,7 |
| 25,06 | 3,550 | 13,4 |
| 26,21 | 3,398 | 54,5 |
| 26,73 | 3,332 | 15,1 |
| 27,20 | 3,276 | 9,8  |
| 29,82 | 2,994 | 18,3 |

- Postupy uvedené v dosavadním stavu techniky, zejména v patentových přihláškách WO 2005/007165, WO 2009/062087 a publikaci *J.Med.Chem.* 2008, 51, 7478-7485, vedly pouze k amorfním formám zmíněných látek. Tento fakt velmi ztěžuje izolaci a dosažení vysoké čistoty produktu. Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem elagolixu se původcům tohoto vynálezu jako nejvhodnější postup jeví rekrystalizace elagolixu nebo jeho derivátu. Krystalická pevná forma elagolixu s kyselinou pamoovou je tedy vhodným derivátem, který bude možno k přečištění rekrystalizací použít.
- 5
- 10 Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy shora uvedených pevných forem sloučeniny obecného vzorce (I) s kyselinou, který zahrnuje alespoň následující kroky:
- a) rozpuštění nebo suspendace sloučeniny obecného vzorce III



- 5 kde R' je vybrán z H, kationtu báze (zejména alkalických kovů, kovů alkalických zemin a amonia), C1-C6 alkylu, C6-C20 arylu a C7-C24 aralkylu, a kyseliny v organickém rozpouštědle a/nebo vodě, a
- b) odstranění rozpouštědla za vzniku pevné formy.
- 10 Při přípravě pevných forem elagolixu (Ia) lze tedy v kroku a) použít elagolix nebo jeho sůl s bází. Mezi takové soli patří výhodně soli elagolixu s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin, např. sodná sůl elagolixu. V případě solí elagolixu lze jako rozpouštědlo v kroku a) použít organické rozpouštědlo nebo vodu.
- 15 Organické rozpouštědlo je výhodně vybrané ze skupiny, kterou tvoří ketony, alkoholy, estery, ethery a směsi uvedených rozpouštědel. Ve výhodném provedení je rozpouštědlo vybráno ze skupiny, kterou tvoří C3-C5 ketony, C1-C4 alkoholy, estery kyseliny octové s C1-C4 alkoholy, tetrahydrofuran, dioxan a směsi uvedených rozpouštědel.
- 20 V kroku b) se rozpouštědlo s výhodou odstraní filtrací, odstředěním nebo odpařením, a nebo se roztok nebo suspenze nejprve zahustí a/nebo se k němu přidá další rozpouštědlo jako antisolvent, a rozpouštědlo se následně odstraní filtrací. Jako vhodný antisolvent lze použít např. diethylether, terc-butylmethylether, diisopropylether nebo C5-C7 alkan.
- 25 Ve výhodném provedení se nejprve v rozpouštědle rozpustí sloučenina obecného vzorce (III), kde R je vybrán z H, kationtu báze (zejména alkalických kovů, kovů alkalických zemin a amonia), C1-C6 alkylu, C6-C20 arylu a C7-C24 aralkylu, ke které se poté přidá kyselina, a to v množství alespoň 0,9 ekvivalentu, výhodně v množství 0,9 až 3 ekvivalenty, nejvýhodněji v množství 0,9 až 2,1 ekvivalentu. Roztok nebo suspenze se s výhodou inkubuje po dobu 1 až 24 hodin, a to při
- 30 teplotě od -30 °C do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodněji při teplotě 0 až 130 °C a nejvýhodněji při teplotě 20 až 80 °C. Vzniklý roztok se následně ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 40 °C a poté se odstraní rozpouštědlo. Výsledná pevná forma je precipitována nebo krystalizována z rozpouštědla, které je s výhodou odstraněno filtrací, odstředěním nebo odpařením, a to buď volně nebo za zvýšené teploty, např. 40 až 80 °C, a/nebo za sníženého tlaku,
- 35 např. 10 kPa (100 mbar). Alternativně se roztok nebo suspenze nejprve zahustí a/nebo se k němu přidá další rozpouštědlo jako antisolvent. Jako vhodný antisolvent lze použít např. diethylether, terc-butylmethylether, diisopropylether nebo C5-C7 alkan.
- 40 Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice obsahující pevnou formu elagolixu s kyselinou. Obsah účinné látky ve farmaceutické kompozici činí 1 až 1000 mg v jednotkové dávce, s výhodou jde o množství odpovídající 50, 100, 150, 200 nebo 250 mg samotného elagolixu (volné kyseliny). Součástí kompozice může být také jedna nebo více farmaceuticky přijatelných pomocných látek, které slouží zejména jako plniva, pojiva, lubrikanty, surfaktanty, rozvolňovadla, barviva, rozpouštědla, protimikrobiální látky nebo chuťová a čichová korigencia.

Farmaceutická kompozice může být připravena v prakticky jakékoli pevné lékové formě, např. ve formě tablet, kapslí, prášků, pelet nebo granulí. Výhodnou lékovou formou je kapsle nebo tableta. Tu lze s výhodou připravit tak, že se pevná forma elagolixu s kyselinou smíchá s farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami a podrobí tabletování, po kterém případně následuje potahování.

5

Sloučeniny obecného vzorce I, zejména elagolix vzorce Ia, působí jako antagonisté receptoru pro hormon uvolňující gonadotropin (GnRH). Předmětem vynálezu jsou proto také shora uvedené pevné formy elagolixu, ve formě volné kyseliny nebo ve formě esteru, s kyselinou pro použití jako léčiva, s výhodou pro použití jako antagonistů receptoru pro GnRH, a to zejména při léčbě chorob jako je endometrióza, děložní myomy a hyperplázie prostaty, případně při léčbě rakoviny prostaty, prsu nebo ovárií.

10

Jak ukazují tabulky 2 a 3 v tomto textu, je stabilita doposud známých forem elagolixu nedostatečná z hlediska jejich možného farmaceutického využití. Původci vynálezu však bylo překvapivě zjištěno, že pevné formy elagolixu, nebo jeho esterů, s kyselinami vykazují výrazně vyšší stabilitu než samotná volná kyselina, její sodná sůl nebo samotný ester. Pevné formy elagolixu, nebo jeho esterů, s kyselinami, tedy řeší předložený technický problém.

15

## 20 Popis obrázků na výkresech

Obr. 1 ukazuje RTG záznam amorfních forem pevných forem ethylesteru elagolixu (Ib) s kyselinami

25

Obr. 2 ukazuje RTG záznam amorfních forem pevných forem elagolixu Ia s kyselinami  
Obr. 3: ukazuje DSC záznam pevné formy ethylesteru elagolixu Ib a kyseliny bromovodíkové  
Obr. 4: ukazuje DSC záznam pevné formy ethylesteru elagolixu Ib a kyseliny p-toluensulfonové

30

Obr. 5: ukazuje DSC záznam pevné formy ethylesteru elagolixu Ib a kyseliny citronové  
Obr. 6: ukazuje DSC záznam pevné formy ethylesteru elagolixu Ib a kyseliny maleinové  
Obr. 7: ukazuje DSC záznam pevné formy ethylesteru elagolixu Ib a kyseliny fosforečné  
Obr. 8: ukazuje DSC záznam pevné formy elagolixu Ia s kyselinou chlorovodíkovou  
Obr. 9: ukazuje DSC záznam pevné formy elagolixu Ia s kyselinou bromovodíkovou

35

Obr. 10: ukazuje DSC záznam pevné formy elagolixu Ia s kyselinou dusičnou  
Obr. 11: ukazuje DSC záznam pevné formy elagolixu Ia s kyselinou sírovou  
Obr. 12 ukazuje DSC záznam pevné formy elagolixu Ia s kyselinou fosforečnou  
Obr. 13 ukazuje RTG záznam pevné formy elagolixu Ia s pamoovou kyselinou  
Obr. 14 ukazuje DSC záznam pevné formy elagolixu Ia) s pamoovou kyselinou

40

## Příklady provedení vynálezu

Následující příklady provedení slouží pouze k ilustraci a vysvětlení vynálezu, a nejsou v žádném případě zamýšleny k omezení rozsahu ochrany, která je vymezena pouze zněním patentových nároků.

45

### Příklad 1

50 Příprava sodné soli elagolixu (srovnávací příklad)

Ethyl-(R)-4-((2-(5-(2-f[uoro]-3-methoxyfenyl)-3-(2-f[uoro]-6-(trif[uoromethyl]benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-1-fenylethyl)amino)butanoát (10 g) byl rozpuštěn v 50 ml ethanolu a poté byl přidán vodný roztok NaOH (1,97 g NaOH v 50 ml vody). Směs byla míchána 2 h při teplotě 40 °C, poté byl oddestilováním rozpouštědla snížen reakční objem na cca

55

50 ml, bylo přidáno 85 ml vody a směs byla opět zakoncentrována na cca 50 ml. Byl přidán ethylacetát (85 ml) a vrstvy byly rozděleny. Vodná vrstva byla promyta ještě 30 ml ethylacetátu. K vodné vrstvě bylo přidáno 45 g NaCl a produkt byl extrahován do ethylacetátu (1x 80 ml, 1x 40 ml). Organický podíl byl vysušen Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zahuštěn odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce na cca 40 ml a zfiltrován přes křemelinu. Získaný roztok byl nakapán do 100 ml vychlazeného (15 °C) heptanu. Získalo se 7,69 g Na soli elagolixu o HPLC čistotě 97,19 %.

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO):** δ = 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (překryv, 2H), 7.27 - 7.11 (m, 7H), 6.75 (m, 0.5H), 6.59 (m, 0.5H), 5.38 - 5.27 (překryv, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (překryv, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.84 - 1.71 (překryv, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 2H).

## Příklad 2

Příprava pevných forem ethylesteru elagolixu s kyselinou

Ethyl-(R)-4-((2-(5-(2-fluoro-3-methoxyfenyl)-3-(2-fluoro-6-(trifluoromethyl)benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-1-fenylethyl)amino)butanoát (340 mg) byl rozpuštěn v 1 ml ethanolu. K roztoku byl za teploty 25 °C přidán 1,0 eq. příslušné kyseliny (bromovodíková, p-toluensulfonová, citronová, maleinová, fosforečná) v 1 ml ethanolu. Odpařením rozpouštědla na vakuové rotační odparce byla připravena požadovaná pevná forma. Popsaným způsobem byly připraveny následující pevné formy elagolix ethylesteru:

a) pevná forma s kyselinou bromovodíkovou (395 mg)

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO):** δ 9.19 - 8.98 (překryv, 2H), 7.67 - 7.52 (překryv, 3H), 7.42 - 7.30 (překryv, 5H), 7.20 - 7.13 (překryv, 2H), 6.70 (m, 0.5H), 6.51 (m, 0.5H), 5.29 - 5.25 (překryv, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (překryv, 2H), 2.11 (s, 1.5H), 2.10 (s, 1.5H), 1.84 - 1.73 (překryv, 2H). 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RTG záznam je uveden na Obr. 1, DSC záznam je uveden na Obr. 3, jedná se o amorfni formu s T<sub>g</sub>=93 °C.

b) pevná forma s kyselinou p-toluensulfonovou (423 mg)

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO):** δ 9.15 - 8.93 (překryv, 2H), 7.67 - 7.53 (překryv, 3H), 7.47 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H), 7.42 - 7.29 (překryv, 5H), 7.21 - 7.13 (překryv, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H), 6.70 (m, 0.5H), 6.51 (m, 0.5H), 5.30 - 5.24 (překryv, 2H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (překryv, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 1.5H), 2.10 (s, 1.5H), 1.83 - 1.72 (překryv, 2H). 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RTG záznam je uveden na Obr. 1, DSC záznam je uveden na Obr. 4, jedná se o amorfni formu s T<sub>g</sub>=83 °C.

c) pevná forma s kyselinou citronovou (432 mg)

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO):** δ 7.68 - 7.53 (překryv, 3H), 7.34 - 7.24 (překryv, 5H), 7.21 - 7.13 (překryv, 2H), 6.71 (m, 0.5H), 6.54 (m, 0.5H), 5.33 - 5.28 (překryv, 2H), 4.29 - 4.05 (překryv, 3H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.68 - 2.53 (překryv, 5H), 2.46 (m, 1H), 2.30 - 2.27 (překryv, 2H), 2.10 (s, 1.5H), 2.09 (s, 1.5H), 1.68 - 1.60 (překryv, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RTG záznam je uveden na Obr. 1, DSC záznam je uveden na Obr. 5, jedná se o amorfni formu s T<sub>g</sub>=61 °C

d) pevná forma s kyselinou maleinovou (397 mg)

<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 9.16 - 8.93 (překryv, 2H), 7.67 - 7.52 (překryv, 3H), 7.41 - 7.29 (překryv, 5H), 7.20 - 7.13 (překryv, 2H), 6.70 (m, 0.5H), 6.51 (m, 0.5H), 6.04 (s, 2H), 5.30 - 5.26 (překryv, 2H), 4.61 - 4.37 (překryv, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (překryv, 2H), 2.11 (s, 1.5H), 2.10 (s, 1.5H), 1.81 - 1.72 (překryv, 2H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H).

RTG záznam je uveden na Obr. 1, DSC záznam je uveden na Obr. 6, jedná se o amorfni formu s Tg=59 °C.

e) pevná forma s kyselinou fosforečnou (385 mg)

<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 7.67 - 7.52 (překryv, 3H), 7.33 - 7.25 (překryv, 5H), 7.19 - 7.12 (překryv, 2H), 6.72 (m, 0.5H), 6.55 (m, 0.5H), 5.32 - 5.25 (překryv, 2H), 4.30 - 4.08 (překryv, 3H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (překryv, 2H), 2.10 (s, 1.5H), 2.09 (s, 1.5H), 1.72 - 1.62 (překryv, 2H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H).

RTG záznam je uveden na Obr. 1, DSC záznam je uveden na Obr. 7, jedná se o amorfni formu s Tg=16 °C.

Příklad 3

Příprava pevných forem volné kyseliny elagolixu

Sodná sůl (R)-4-((2-(5-(2-fluoro-3-methoxyfenyl)-3-(2-fluoro-6-(trifluoromethyl)benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-1-fenylethyl)amino)butanové kyseliny (300 mg) byla rozpuštěna ve 3 ml vody. Tento roztok byl při teplotě 25 °C přikapán do vodného roztoku příslušné kyseliny (chlorovodíková, bromovodíková, dusičná, sírová, fosforečná). Vysrážená pevná forma byla zfiltrována a promyta vodou. V případě použití kyseliny fosforečné je vzniklá pevná forma dobře rozpustná ve vodě, a proto byla izolována odpařením rozpouštědla na vakuové rotační odparce. Popsaným způsobem byly připraveny následující pevné formy elagolixu:

a) pevná forma s kyselinou chlorovodíkovou (210 mg)

<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 7.65 - 7.51 (překryv, 3H), 7.39 - 7.30 (překryv, 5H), 7.19 - 7.12 (překryv, 2H), 6.71 (m, 0.5H), 6.50 (m, 0.5H), 5.29 - 5.21 (překryv, 2H), 4.60 - 4.50 (překryv, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (překryv, 2H), 2.10 (s, 1.5H), 2.09 (s, 1.5H), 1.86 - 1.83 (překryv, 2H). RTG záznam je uveden na Obr. 2, DSC záznam je uveden na Obr. 8, jedná se o amorfni formu s Tg=119 °C.

b) pevná forma s kyselinou bromovodíkovou (255 mg)

<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 7.65 - 7.51 (překryv, 3H), 7.42 - 7.33 (překryv, 5H), 7.19 - 7.12 (překryv, 2H), 6.71 (m, 0.5H), 6.51 (m, 0.5H), 5.32 - 5.24 (překryv, 2H), 4.61 - 4.46 (překryv, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (překryv, 2H), 2.10 (s, 1.5H), 2.09 (s, 1.5H), 1.83 - 1.71 (překryv, 2H).

RTG záznam je uveden na Obr. 2, DSC záznam je uveden na Obr. 9, jedná se o amorfni formu s Tg=117 °C.

c) pevná forma s kyselinou dusičnou (287 mg)

<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 12.23, 9.17 - 8.97 (překryv, 2H), 7.67 - 7.52 (překryv, 3H),

7.42 - 7.31 (překryv, 5H), 7.20 - 7.13 (překryv, 2H), 6.71 (m, 0.5H), 6.53 (m, 0.5H), 5.31 - 5.24 (překryv, 2H), 4.60 (br.s, 1H), 4.53 - 4.42 (překryv, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (překryv, 2H), 2.10 (s, 1.5H), 2.09 (s, 1.5H), 1.81 - 1.71 (překryv, 2H).

5

RTG záznam je uveden na Obr. 2, DSC záznam je uveden na Obr. 10, jedná se o amorfni formu s  $T_g=103\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

d) pevná forma s kyselinou sírovou (268 mg)

10

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO):**  $\delta$  9.57, 7.67 - 7.52 (překryv, 3H), 7.35 - 7.28 (překryv, 5H), 7.20 - 7.13 (překryv, 2H), 6.72 (m, 0.5H), 6.54 (m, 0.5H), 5.32 - 5.25 (překryv, 2H), 4.43 - 4.25 (překryv, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (překryv, 2H), 2.10 (s, 1.5H), 2.09 (s, 1.5H), 1.74 - 1.63 (překryv, 2H).

15

RTG záznam je uveden na Obr. 2, DSC záznam je uveden na Obr. 11, jedná se o amorfni formu s  $T_g=124\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

e) pevná forma s kyselinou fosforečnou (256 mg)

20

**NMR (500.13 MHz, DMSO):**  $\delta$  12.05, 10.11 - 9.12, 7.66 - 7.51 (překryv, 3H), 7.39 - 7.30 (překryv, 5H), 7.19 - 7.12 (překryv, 2H), 6.70 (m, 0.5H), 6.50 (m, 0.5H), 5.30 - 5.21 (překryv, 2H), 4.64 - 4.53 (překryv, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.03 (q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H) 3.85 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (překryv, 2H), 2.08 (s, 1.5H), 2.07 (s, 1.5H), 1.99 (s, 1H), 1.87 - 1.73 (překryv, 2H), 1.17 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H).

25

RTG záznam je uveden na Obr. 2, DSC záznam je uveden na Obr. 12, jedná se o amorfni formu s  $T_g=89\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### 30 Příklad 4

Příprava pevné formy volné kyseliny elagolixu s kyselinou pamoovou (1: 1)

Do baňky byl navážen 1 g volné kyseliny elagolixu o HPLC čistotě 97,19 % a 630 mg (1,0 eq.) kyseliny pamoové. Poté bylo přidáno 20 ml methanolu. Suspenze byla míchána 3 h při teplotě  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  a poté 16 h při teplotě  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Filtrací bylo získáno 1,5 g krystalické pevné formy o HPLC čistotě 98,70 %.

35

**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO):**  $\delta$  8.37 (s, 2H), 8.17 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H), 7.79 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.64 (td,  $J = 7.5, 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.60 - 7.48 (překryv, 2H), 7.39 (d,  $J = 3.0\text{ Hz}$ , 4H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.08 (překryv, 4H), 6.79 (td,  $J = 6.1, 3.2\text{ Hz}$ , 0.5H), 6.60 - 6.50 (m, 0.5H), 5.28 (q,  $J = 17.2\text{ Hz}$ , 2H), 4.77 (s, 2H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 4.52 - 4.26 (překryv, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 1H), 2.27 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 1.97 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 3H), 1.89 - 1.71 (překryv, 2H).

45

RTG záznam je uveden na Obr. 13, DSC záznam je uveden na Obr. 14,  $T_i=154\text{ }^{\circ}\text{C}$

#### Příklad 5

50 Příprava pevné formy volné kyseliny elagolixu s kyselinou pamoovou (1: 1)

Do baňky byl navážen 1 g volné kyseliny elagolixu o HPLC čistotě 88,9 % a 630 mg (1,0 eq.) kyseliny pamoové. Poté bylo přidáno 20 ml methanolu. Suspenze byla míchána 3 h při teplotě  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  a 16 h při teplotě  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Filtrací bylo získáno 1,5 g krystalické pevné formy o HPLC čistotě 98,13 %.

55

<sup>1</sup>H NMR, RTG i DSC záznam jsou shodné s krystalickou pevnou formou získanou v příkladu 4.

#### Příklad 6

Porovnání stability esteru (Ib) a volné kyseliny (Ia) elagolixu se stabilitou jejich solí

Do víalek bylo naváženo 100 mg vybrané látky (ethylester elagolixu a jeho pevné formy s kyselinou bromovodíkovou a maleinovou, elagolix, jeho sodná sůl a pevná forma s kyselinou chlorovodíkovou). Látky byly rozpuštěny v 1 ml methylethylketonu a míchány při teplotě 25 °C. Koncentrace roztoku byla 100 mg/ml. Ze směsi byly odebrány vzorky v čase 0 h, 24 h a 168 h, které byly analyzovány HPLC. V tabulkách 2 a 3 jsou uvedeny hodnoty (%) HPLC obsahu pro jednotlivé vzorky.

**Tabulka 2: Stabilita elagolixu ve srovnání s jeho solemi**

| látká               | 0 h      |        | 24 h     |        | 168 h    |        |
|---------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
|                     | Elagolix | Laktam | Elagolix | Laktam | Elagolix | Laktam |
| Elagolix (Ia)       | 97,69    | 1,48   | 48,75    | 49,77  | 5,47     | 93,03  |
| Sodná sůl Elagolixu | 97,84    | 0,17   | 93,32    | 4,40   | 78,71    | 18,63  |
| Elagolix HCl        | 97,77    | 0,45   | 95,38    | 2,04   | 93,16    | 4,31   |

**Tabulka 3: Stabilita elagolix ethylesteru ve srovnání s jeho solemi**

| látká                                  | 0 h   |        | 24 h  |        | 168 h |        |
|----------------------------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
|                                        | Ester | Laktam | Ester | Laktam | Ester | Laktam |
| Elagolix Ethylester (Ib)               | 85,36 | 8,89   | 78,59 | 16,05  | 33,82 | 61,10  |
| Elagolix Ethylester HBr                | 91,27 | 0,21   | 91,26 | 0,36   | 90,18 | 1,41   |
| Elagolix Ethylester kyselina maleinová | 98,03 | 0,46   | 97,83 | 0,78   | 96,01 | 2,42   |

Z výsledků je patrné, že elagolix ve formě volné kyseliny nebo soli s alkalickým kovem se v roztoku relativně snadno a rychle transformuje na laktam, který je hlavní nečistotou. Pokud se však nachází ve formě pevné formy s kyselinou, je tvorba laktamu výrazně potlačena. Stejně degradaci na laktam podléhá i elagolix ethylester, i když v o něco menší míře. Ovšem efekt zvýšení stability vytvořením pevné formy s kyselinou je i zde nesporný. Obdobné výsledky byly získány i s dalšími připravenými pevnými formami.

#### Seznam analytických metod

**Měřicí parametry RTG:** Difraktogram byl získán na práškovém difraktometru XPERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK $\alpha$  ( $\lambda=1.542$  Å), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 $\theta$ , velikost kroku: 0,01° 2 $\theta$  při setrvání na reflexi 0,5 s, měření probíhalo na plochem vzorku o ploše/tloušťce 10/0,5 mm. Pro korekci primárního svazku byly užity 0,02 rad Solleroovy clonky, 10 mm maska a 1/4° fixní protirozptylová clonka. Ozářená

plocha vzorku je 10 mm, byly užity programovatelné divergenční clonky. Pro korekci sekundárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky a 5,0 mm protirozptylová clonka.

- 5 **Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC)** byly naměřeny na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního Al kelímku (40  $\mu$ L) byla mezi 3-5 mg a rychlost ohřevu 5° C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0° C a poté z ohřevu do 200 °C rychlostí ohřevu 5 °C/min (amplituda = 0,8 °C a perioda = 60 s). Jako nosný plyn byl použit 5.0 N<sub>2</sub> o průtoku 50 ml/min.
- 10 **<sup>1</sup>H NMR** bylo měřeno na přístrojích Bruker Avance 500, probe Prodigy 5 mm nebo Bruker Avance 250, probe QNP 250 MHz SB 5mm

#### Metoda stanovení chemické čistoty HPLC:

- 15 **Mobilní fáze:** A: 1 ml kyseliny trifluoroctové v 1000 ml vody  
B: 1 ml kyseliny trifluoroctové v 1000 ml acetonitrilu
- Eluce:** gradient

| čas (min) | A % | B %  | průtok (ml/min) |
|-----------|-----|------|-----------------|
| 0         | 95  | 5    | 0.4             |
| 7         | 10  | 90   | 0.4             |
| 7.5       | 2.5 | 97.5 | 0.4             |
| 8.5       | 2.5 | 97.5 | 0.4             |
| 8.7       | 95  | 5    | 0.4             |
| 11        | 95  | 5    | 0.4             |

- Teplota kolony:** 29 °C
- 20 **Detekce:** UV at 273 nm
- Nástřik:** 1.0  $\mu$ l
- 25 **Teplota vzorku:** 20 °C
- Délka měření:** 8.5 min
- Instrument:** Vývoj 12
- 30 **Kolona:** UPLC-I32 (BEH C18 1.7  $\mu$ m, 2.1 x 100 mm, part no. 186002352)

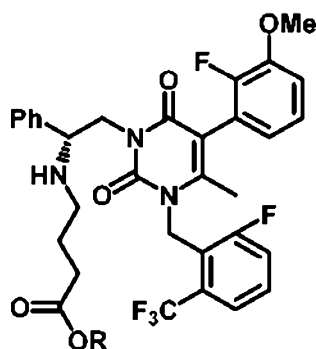
Příprava vzorku Rozpustit 5 mg látky v 10 ml 70% acetonitrilu.

35

#### PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pevná forma sloučeniny obecného vzorce (I)

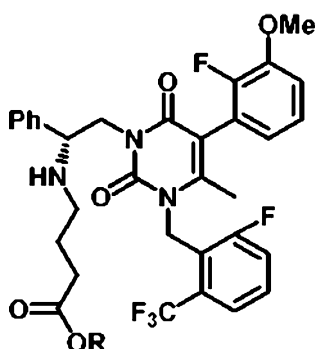
40



(I)

- 5 ve kterém R znamená H, C1-C6 alkyl, C6-C20 aryl nebo C7-C24 aralkyl, s kyselinou, přičemž když R je ethyl, kyselina není HCl.

2. Použití pevné formy sloučeniny obecného vzorce (I)



(I)

10

ve kterém R znamená H, C1-C6 alkyl, C6-C20 aryl nebo C7-C24 aralkyl, s kyselinou,

15

jako intermediátu přípravy elagolixu nebo jeho esteru, a/nebo jako složky farmaceutických formulací.

20

3. Pevná forma podle nároku 1 nebo použití podle nároku 2, kde R je H nebo ethyl.

4. Pevná forma nebo použití podle kteréhokoli z předcházejících nároků, kde kyselina má  $pK_a \leq 5$ , s výhodou  $pK_a \leq 3$ .

25

5. Pevná forma nebo použití podle kteréhokoli z předcházejících nároků, kde kyselina je vybrána ze skupiny obsahující kyseliny chlorovodíkovou, bromovodíkovou, dusičnou, sírovou, fosforečnou, methansulfonovou, ethansulfonovou, benzensulfonovou, p-toluensulfonovou, 1-naftalensulfonovou, 2-naftalensulfonovou, kafrsulfonovou, pamoovou, citronovou, maleinovou, fumarovou, šťávelovou, malonovou, jantarovou, jablečnou, vinnou, asparagovou a glutamovou.

30

6. Pevná forma podle nároku 1 nebo použití podle nároku 2, kde R je H a kyselina je vybrána ze skupiny, kterou tvoří kyselina chlorovodíková, bromovodíková, dusičná, sírová a fosforečná.

35

7. Pevná forma podle nároku 1 nebo použití podle nároku 2, kde R je C1-C6 alkyl, s výhodou ethyl, a kyselina je vybrána ze skupiny, kterou tvoří kyselina bromovodíková, fosforečná, p-toluensulfonová, citronová a maleinová.

8. Pevná forma podle nároku 1 nebo použití podle nároku 2, kde R je H a kyselina je kyselina pamoová, s výhodou v krystalické formě.

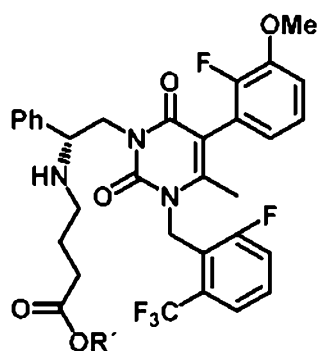
5 9. Pevná forma nebo použití podle nároku 8, kde pevná forma je v krystalické formě vykazující:  
charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu:  $7,7 \pm 0,2$ ;  $9,4 \pm 0,2$ ;  $15,6 \pm 0,2$ ;  $19,3 \pm 0,2$ ;  $20,6 \pm 0,2$  a  $26,2 \pm 0,2^\circ$  2-theta, měřené za použití záření CuK $\alpha$ , nebo pík v DSC záznamu při teplotě  $154 \pm 2^\circ\text{C}$ .

10

10. Způsob přípravy pevné formy podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje alespoň následující kroky:

a) rozpuštění nebo suspendace sloučeniny obecného vzorce (III)

15



(III)

20 kde R' je vybrán z H, kationtu báze, C1-C6 alkylu, C6-C20 arylu a C7-C24 aralkylu, a kyseliny v organickém rozpouštědle a/nebo vodě, a  
b) odstranění rozpouštědla za vzniku pevné formy.

25 11. Způsob přípravy podle nároku 10, **vyznačující se tím, že** organické rozpouštědlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří C3-C5 ketony, C1-C4 alkoholy, estery kyseliny octové s C1-C4 alkoholy, tetrahydrofuran, dioxan a jejich směsi.

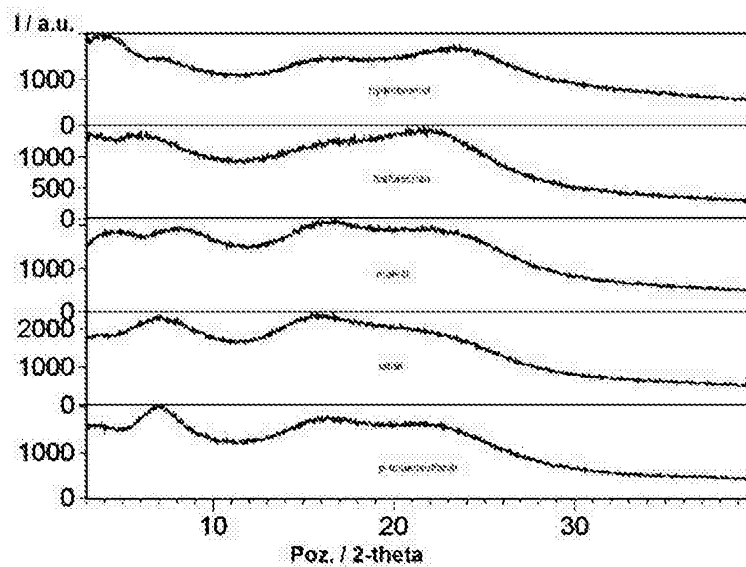
12. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím, že** obsahuje pevnou formu podle některého z nároků 1 až 8, s výhodou je farmaceutická kompozice pro perorální použití.

30 13. Pevná forma podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 pro použití jako léčivo.

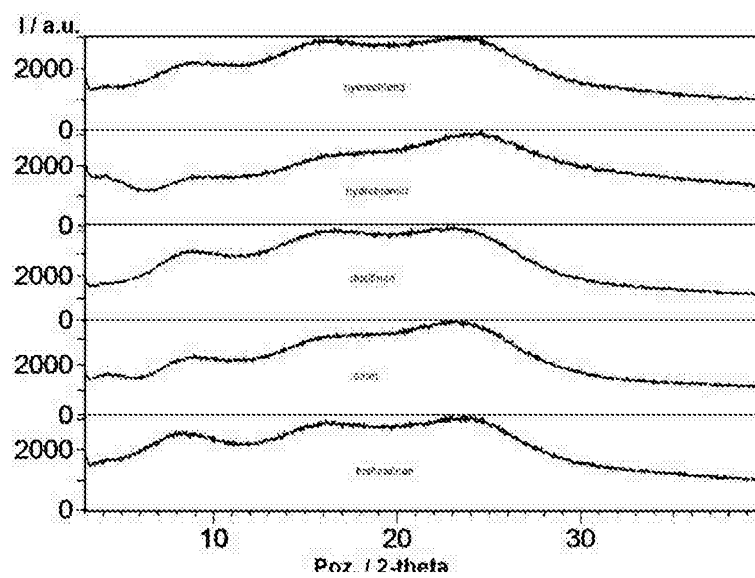
14. Pevná forma podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 pro použití při léčení chorob vybraných ze skupiny zahrnující endometriózu, děložní myomy, hyperplázie prostaty, rakovinu prostaty, prsu a ovárií.

35

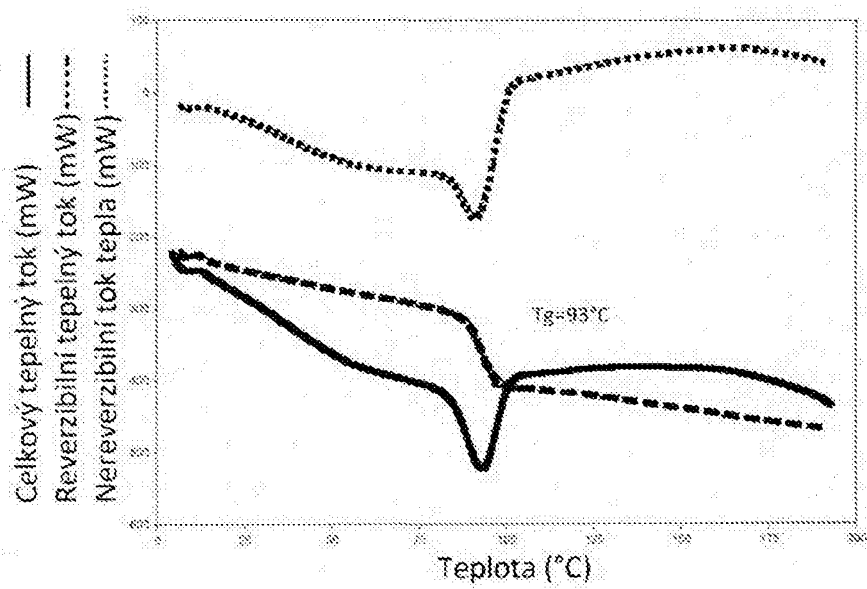
7 výkresů



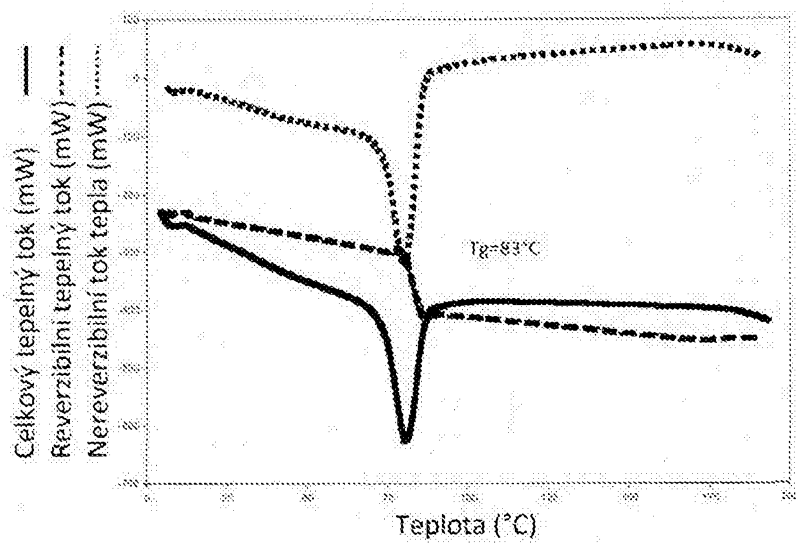
Obr.1



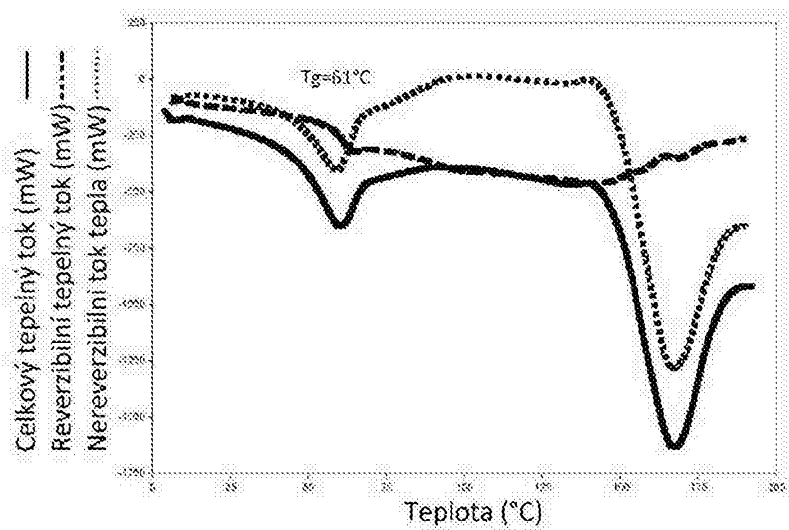
Obr.2



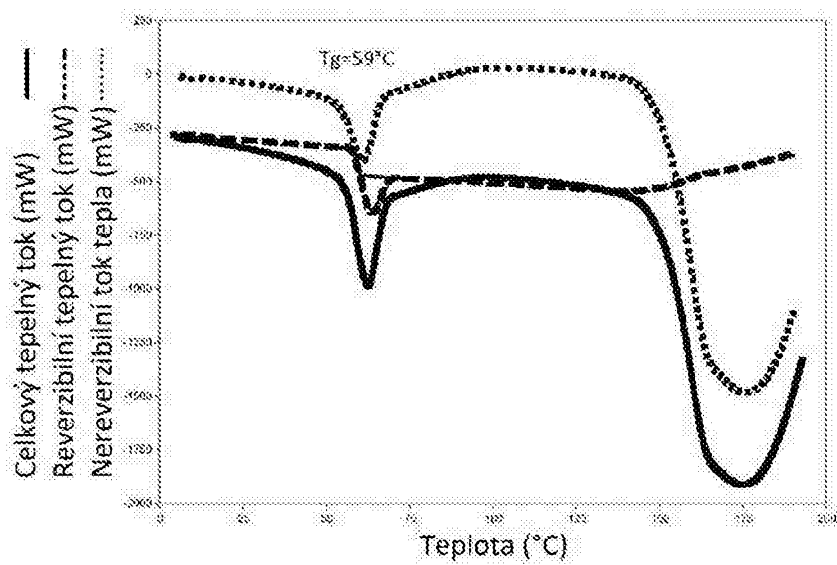
Obr.3



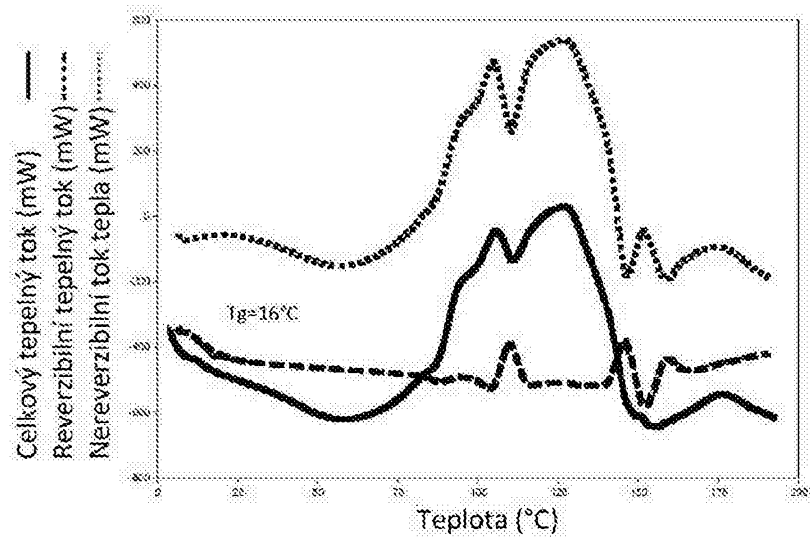
Obr.4



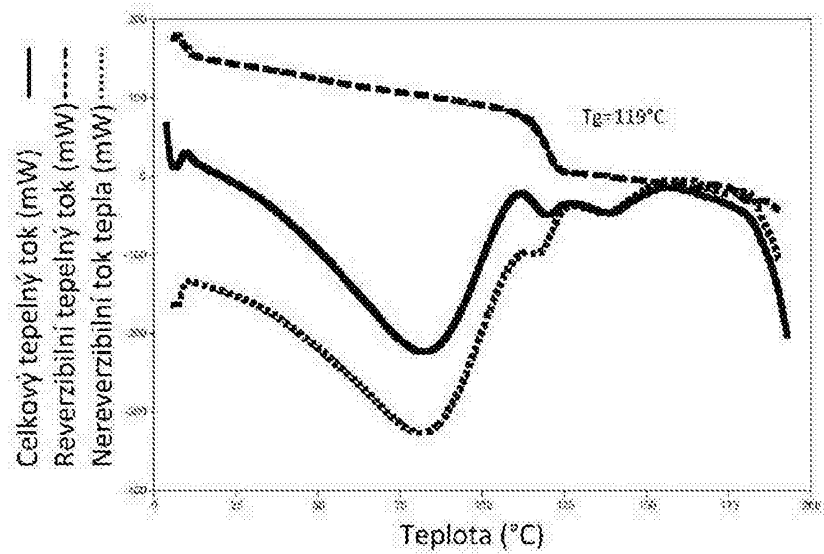
Obr.5



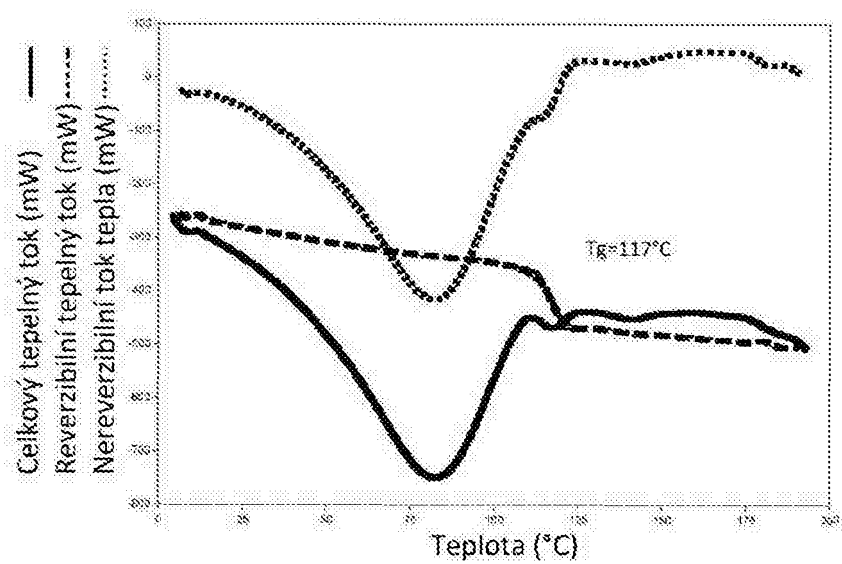
Obr.6



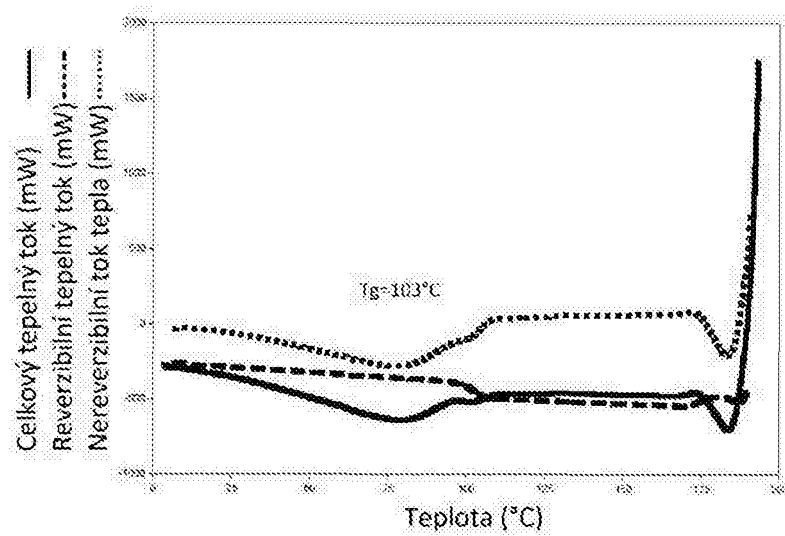
Obr.7



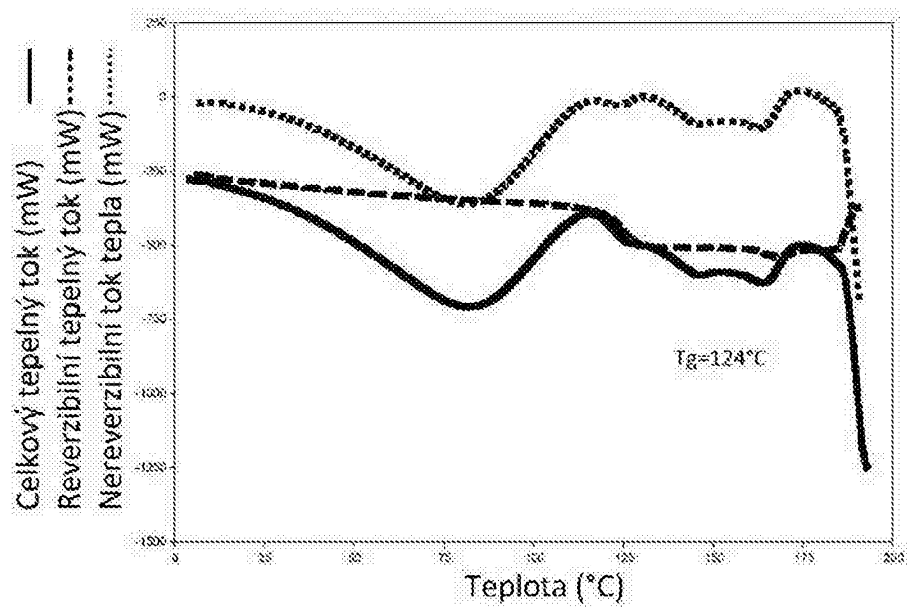
Obr.8



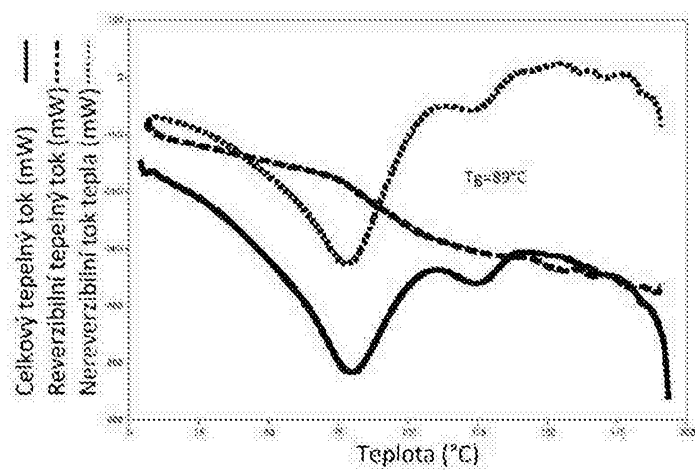
Obr.9



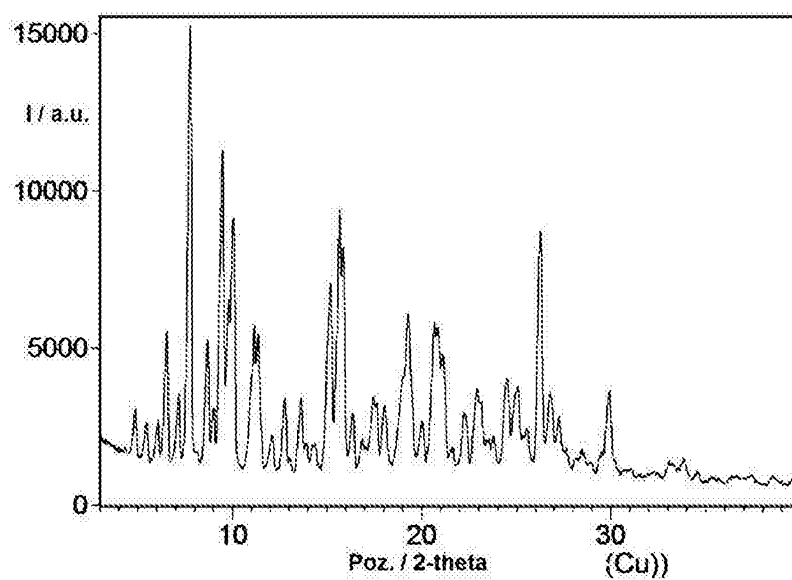
Obr.10



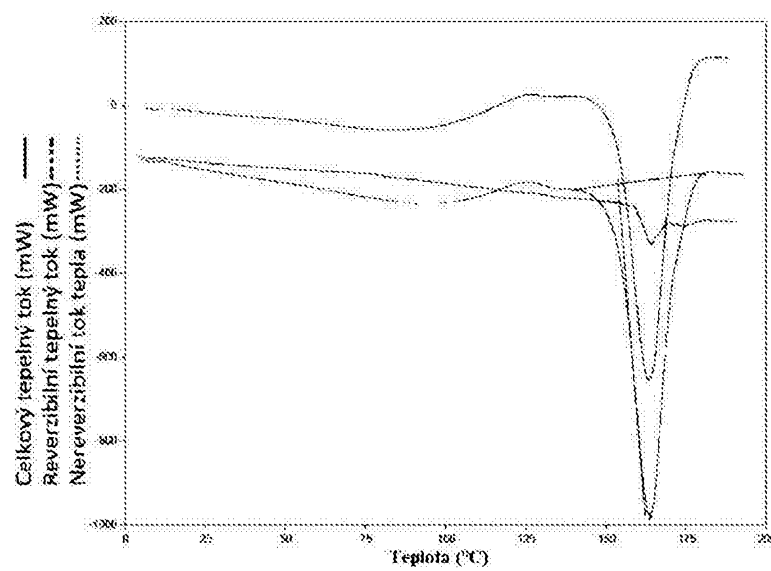
Obr.11



Obr.12



Obr.13



Obr.14