

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 915 123**

21 Número de solicitud: 202290012

51 Int. Cl.:

C07D 239/553 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

27.07.2020

30 Prioridad:

03.09.2019 IT 102019000015458

24.01.2020 IT 102020000001390

43 Fecha de publicación de la solicitud:

20.06.2022

71 Solicitantes:

INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)

Via Abbondio Sangiorgio, 12

20145 Milán IT

72 Inventor/es:

LENNA, Roberto;

FASANA, Andrea y

ORTIZ, Jerry

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

54 Título: **Proceso para la síntesis de la sal sódica del ácido 4-[[[(1R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)-fenil]metil]-3,6-dihidro-4-metil-2,6-dioxo-1(2H)-pirimidinil]-1-feniletil]amino]-butanoico (sal sódica de Elagolix) y productos intermedios de dicho**

57 Resumen:

Proceso para la síntesis de la sal sódica del ácido 4-[[[(1R)-2-[5-(2-Fluoro-3-Metoxifenil)-3-[[2-Fluoro-6-(Trifluorometil)-Fenil]Metil]-3,6-Dihidro-4-Metil-2,6-Dioxo-1(2H)-Pirimidinil]-1-Feniletil]Amino]-Butanoico(sal sódica de Elagolix) y Productos intermedios de dicho proceso.

La presente descripción se refiere a un proceso para preparar sal sódica del ácido 4-[[[(1R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-3,6-dihidro-4-metil-2,6-dioxo-1(2H)-pirimidinil]-1-feniletil]amino]-butanoico, compuesto también conocido como sal sódica de Elagolix, que tiene la fórmula indicada abajo:

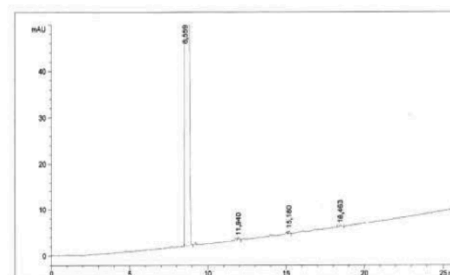
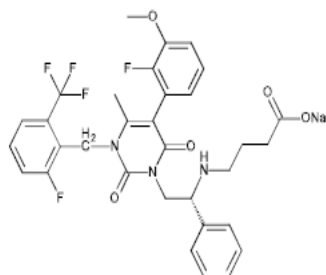


Fig. 1

ES 2 915 123 A2

DESCRIPCIÓN

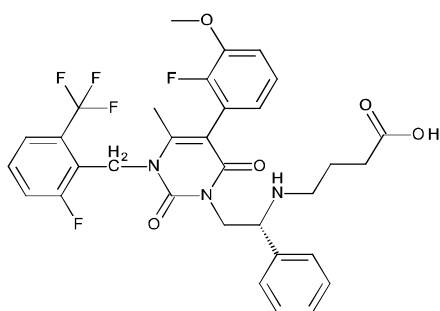
Proceso para la síntesis de la sal sódica del ácido 4-[[[(1*R*)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)-fenil]metil]-3,6-dihidro-4-metil-2,6-dioxo-1(2*H*)-pirimidinil]-1-feniletil]amino]-butanoico (sal sódica de Elagolix) y productos intermedios de dicho proceso

CAMPO DE LA INVENCION

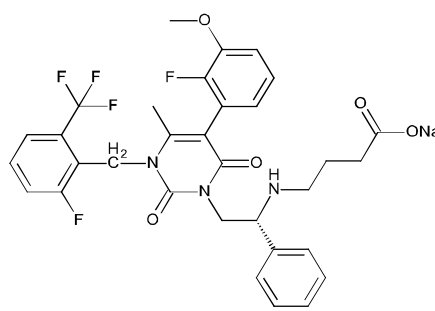
La presente invención se refiere al sector de procesos para la síntesis de principios activos para uso farmacéutico, y en particular a un proceso para la preparación a escala industrial de la sal sódica del ácido 4-[[[(1*R*)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-3,6-dihidro-4-metil-2,6-dioxo-1(2*H*)-pirimidinil]-1-feniletil]-amino]-butanoico. La invención también se refiere a algunos productos intermedios del proceso.

El compuesto, también conocido como sal sódica de Elagolix, es un principio activo útil en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis en mujeres. También está en fase de desarrollo para el tratamiento de fibromas uterinos y sangrado menstrual intenso en mujeres.

Las fórmulas estructurales de Elagolix y su sal sódica son las siguientes:



Elagolix



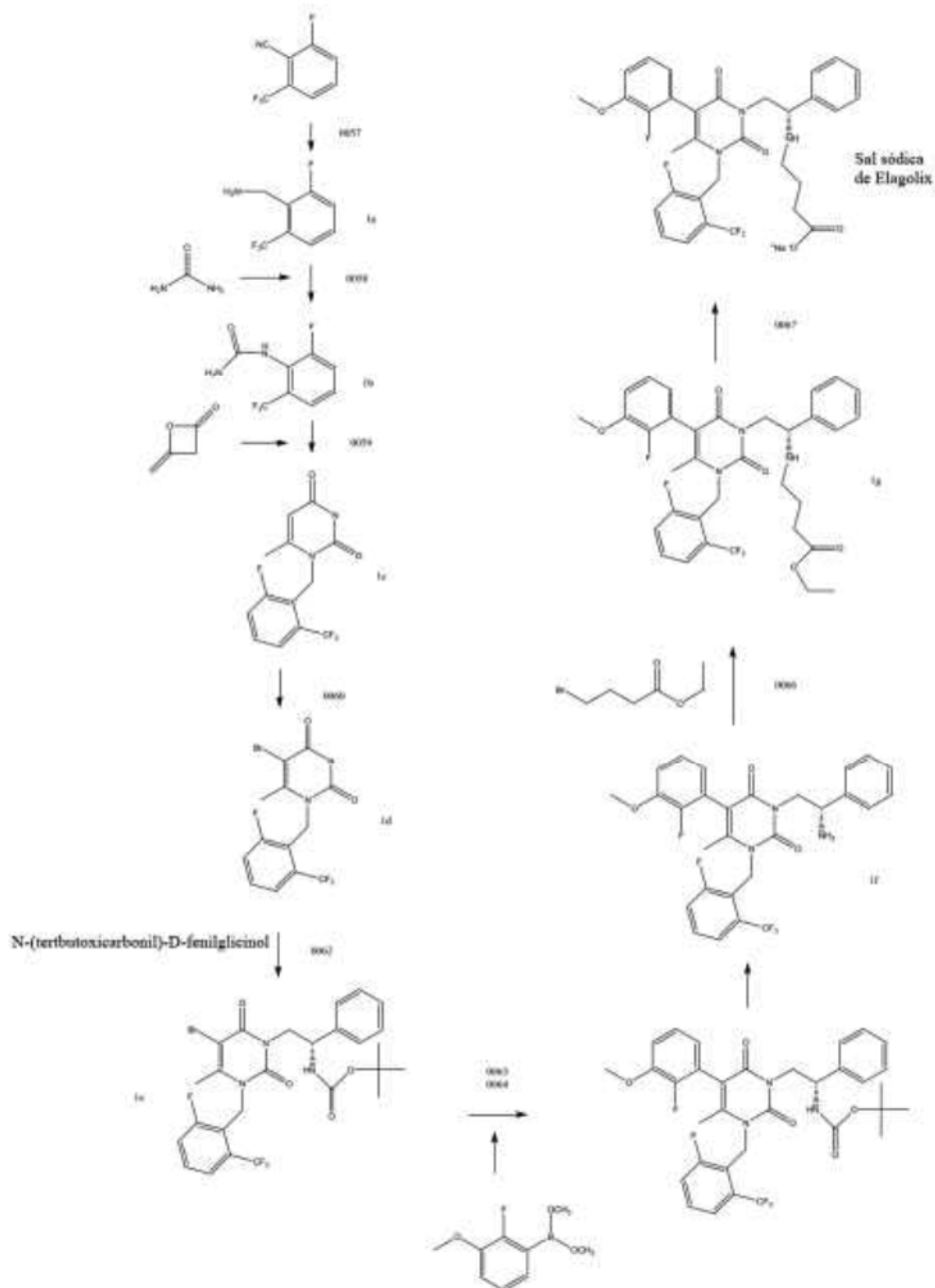
Sal sódica de Elagolix

ESTADO DE LA TÉCNICA

La sal sódica de Elagolix (en lo sucesivo también denominada Elagolix sal sódica o "Elagolix sódico") se describe y reivindica en la patente EP 1646389 B1 de 2006, a nombre de Neurocrine Biosciences Inc.

La patente contiene una descripción experimental detallada de la preparación del compuesto objetivo. El Ejemplo 1 de la patente, en las páginas

14-16, indica un proceso para la síntesis de la sal sódica de Elagolix a partir de 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzonitrilo; el esquema de proceso de esta patente se muestra a continuación como esquema 1:



5 Todas las etapas de la síntesis 1d → 1e [0062], 1e → 1f [0063], 1f → 1g [0066] y 1g → Elagolix sal sódica [0067] prevén una purificación cromatográfica. En particular, las etapas 1d → 1e [0062], 1e → 1f [0063], 1f → 1g [0066] requieren una operación de cromatografía preparatoria en gel de sílice, mientras que la etapa final de 1g → Elagolix sal sódica [0067] requiere

una operación de cromatografía en una resina de intercambio iónico.

Estas técnicas de purificación no son *a priori* inaplicables a una producción a escala industrial, pero requieren tales inversiones en términos de equipos, tiempo de ejecución, uso de disolventes orgánicos y esfuerzo analítico para el control de las fracciones cromatografiadas que, de hecho, excluyen su aplicación.

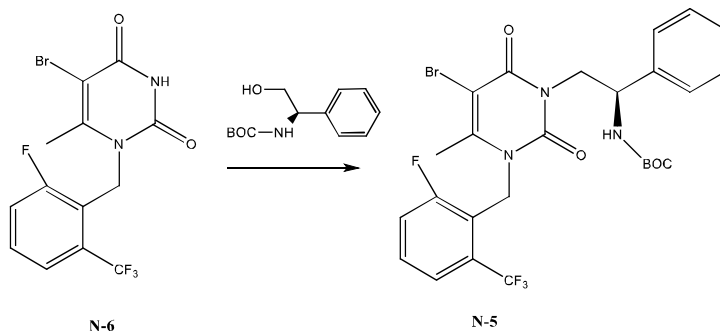
Por lo tanto, es necesario disponer de un nuevo proceso de síntesis de la sal sódica de Elagolix que supere las desventajas del proceso anterior.

El objetivo de la presente invención es proporcionar una vía de síntesis para la preparación de sal sódica del ácido 4-[[[(1*R*)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-3,6-dihidro-4-metil-2,6-dioxo-1(2*H*)-pirimidinil]-1-feniletíl]-amino]-butanoico (sal sódica de Elagolix) que sea aplicable industrialmente y que permita obtener un producto de calidad farmacéutica superando los puntos críticos que acompañan a los procesos descritos de la técnica anterior.

SUMARIO DE LA INVENCION

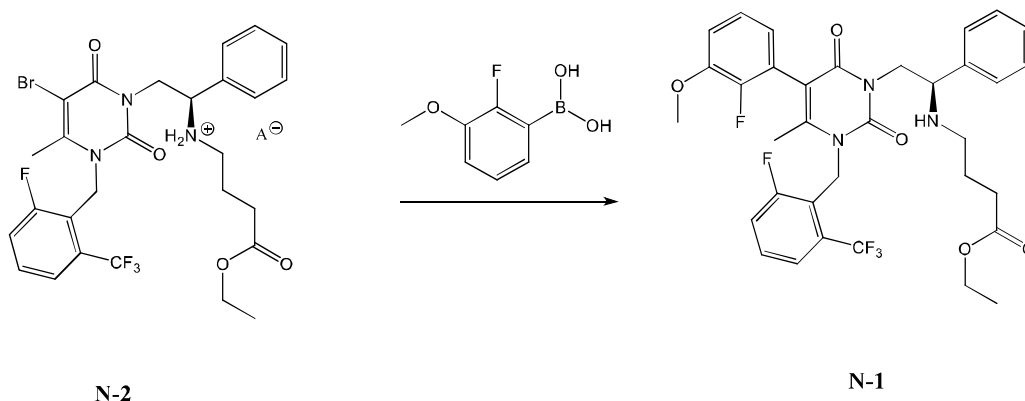
Este objetivo se logra mediante la presente invención, que en un primer aspecto se refiere a un proceso para la síntesis de la sal sódica de Elagolix que comprende las siguientes etapas:

a) reacción del compuesto N-6, 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, con D-BOC-fenilglicinol para obtener el producto intermedio 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-3-[2(*R*)-tert-butoxicarbonilamino-2-feniletíl]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (producto intermedio N-5):

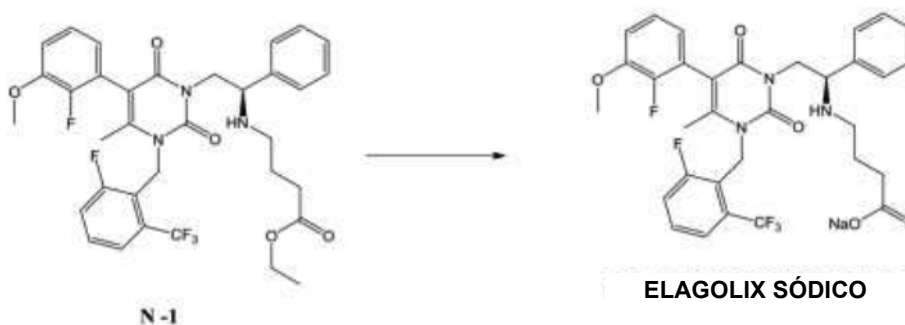


b) tratamiento del producto intermedio N-5 con ácido clorhídrico en un disolvente seleccionado entre etanol, metanol, isopropanol, acetona,

fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona:



5 f) formación de la sal sódica de Elagolix por reacción del producto intermedio N-1 con hidróxido de sodio:



10 En una forma de realización alternativa del proceso de la invención, en el caso de que las etapas c) y d) se realicen en el mismo disolvente, estas dos etapas se pueden realizar como una sola etapa obteniendo directamente el producto intermedio N-2 a partir del producto intermedio N-4.

En su segundo aspecto, la invención se refiere a los productos intermedios N-4, N-3 y N-2 del proceso descrito anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 La Figura 1 muestra el cromatograma de una HPLC de la sal sódica de Elagolix que se puede obtener mediante el proceso de la invención.

La Figura 2 muestra el cromatograma de una HPLC obtenido usando una columna quiral de la sal sódica de Elagolix que se puede obtener mediante el proceso de la invención.

20 La Figura 3 representa dos isómeros conformacionales de Elagolix obtenidos en una mezcla en el proceso de la invención.

La Figura 4 muestra el espectro de difracción DRX del producto intermedio N-2 que se puede obtener siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 11.

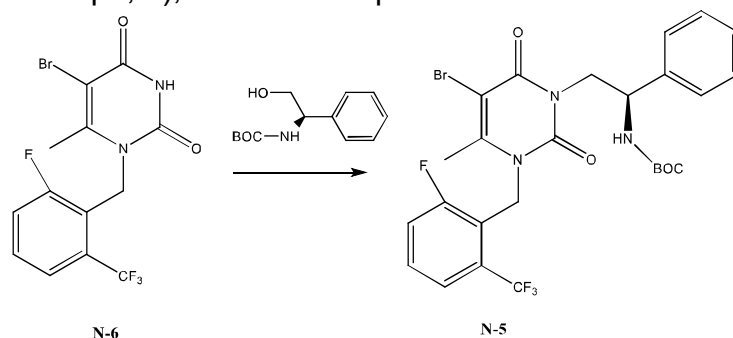
La Figura 5 muestra el termograma DSC del producto intermedio N-2 que se puede obtener siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 11.

La Figura 6 muestra el espectro FT-IR del producto intermedio N-2 que se puede obtener siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 11.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

En su primer aspecto, la invención se refiere a un proceso para la síntesis de la sal sódica de Elagolix que requiere seis etapas sintéticas.

La primera etapa, a), utiliza el compuesto N-6 como reactivo:



El reactivo de partida de esta etapa, el compuesto N-6, se puede obtener como se describe en la patente EP 1646389 B1.

La reacción del compuesto N-6 al producto intermedio N-5 también se puede llevar a cabo siguiendo las indicaciones proporcionadas en la patente mencionada.

Sin embargo, a diferencia de lo descrito en dicha patente, el producto intermedio N-5 no se purifica por cromatografía, sino mediante el tratamiento del producto bruto con un éster orgánico como acetato de etilo (AcOEt), acetato de butilo (BuOAc) o acetato de isopropilo (iPrOAc). Se prefiere el uso de acetato de isopropilo (iPrOAc). Dicho tratamiento puede llevarse a cabo a una temperatura de entre 0 °C y 25 °C, preferiblemente entre 5 y 15 °C.

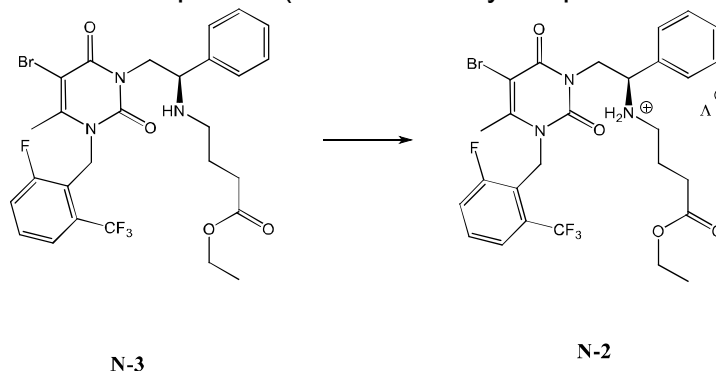
La etapa b) consiste en la formación del clorhidrato del producto intermedio N-5 (este clorhidrato constituye el producto intermedio N-4):

isopropilo (iPrOAc).

La temperatura de reacción de la operación c.2 es de entre 30 y 55 °C, preferiblemente entre 30 y 50 °C, y requiere un tiempo comprendido entre 18 y 48 horas.

- 5 Unas temperaturas más elevadas conducen a un aumento de los subproductos en detrimento de la formación del producto de reacción (véase, en este sentido, el Ejemplo comparativo 7, realizado a T = 80 °C).

La etapa d) consiste en la formación de la sal del producto intermedio N-3 por reacción con un ácido prótico (la sal constituye el producto intermedio N-2):



10

Esta etapa se lleva a cabo preparando una solución del producto intermedio N-3 en un disolvente orgánico (compatible con la presencia de ácido prótico) al que luego se le añade el ácido prótico.

- 15 El ácido prótico, aunque indicado con la fórmula general AH, no se limita a ácidos monopróticos capaces de ceder solo un protón. Este ácido puede seleccionarse de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido p-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético. Preferiblemente, se utiliza ácido clorhídrico o ácido fosfórico H₃PO₄.

20 El ácido se puede introducir puro en la solución del producto intermedio N-3 (por ejemplo, en forma gaseosa en el caso del ácido clorhídrico) o, preferiblemente, en forma de solución acuosa.

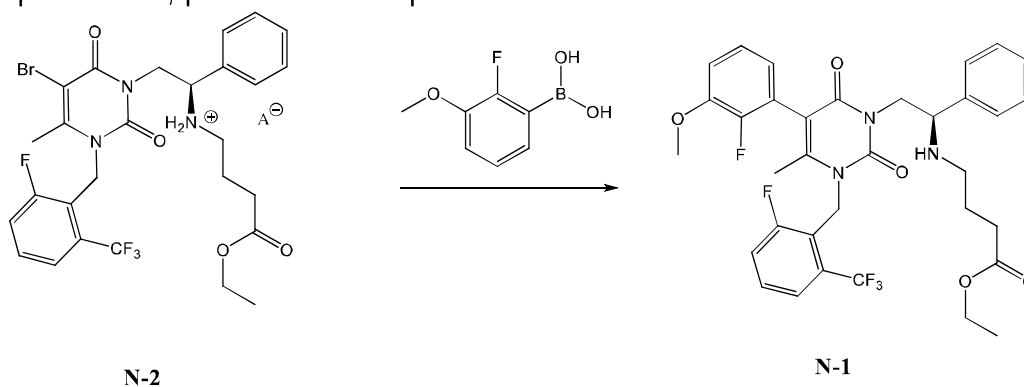
25 Los disolventes orgánicos que pueden utilizarse para preparar la solución del producto intermedio N-3 son etanol, metanol, isopropanol, acetona, metilisobutilcetona (MIBK), acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo, puros o mezclados entre sí; se prefiere el uso de acetato de isopropilo. El ácido se añade a una temperatura de entre 10 y 35 °C, preferiblemente entre 20 y 30 °C.

El aislamiento del producto intermedio N-2 se obtiene por filtración

después de la precipitación de la sal de la fase orgánica acidificada mediante la adición de un antidisolvente o mediante filtración después de la precipitación de la sal de la fase acuosa correspondiente. Como antidisolvente se pueden utilizar hidrocarburos C6 y C7 lineales, cíclicos o ramificados, puros o
 5 mezclados entre sí; el compuesto preferido para este fin es heptano normal (n-heptano).

En una forma de realización alternativa del proceso, las dos etapas se pueden realizar como una etapa única. Las dos etapas están separadas si el producto intermedio N-3 se aísla al final de la etapa c.2) y luego se vuelve a
 10 disolver en el disolvente para realizar la etapa d); como alternativa, si el disolvente utilizado en las dos etapas es el mismo (por ejemplo, iPrOAc), el ácido de la etapa d) se puede añadir directamente a la solución del producto intermedio N-3 obtenida al final de la etapa c.2), como se muestra en el Ejemplo 8, pasando directamente del producto intermedio N-4 al producto
 15 intermedio N-2.

La etapa e) del proceso consiste en la suma del radical 2-fluoro-3-metoxifenilo al producto intermedio N-2, con una reacción denominada de “acoplamiento”, para obtener el producto intermedio N-1:



20 Esta reacción se puede realizar usando directamente el producto intermedio N-2.

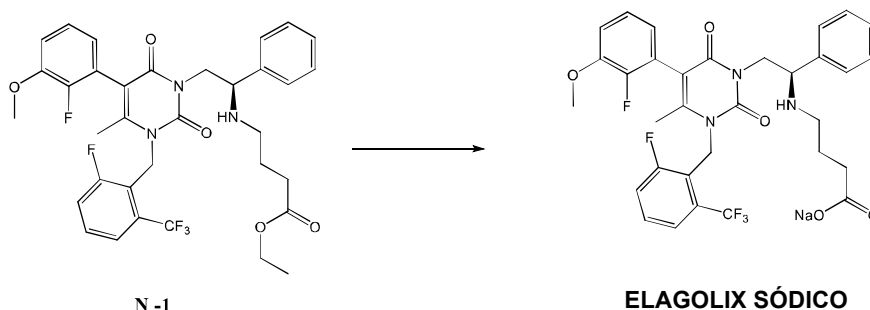
Las condiciones para la realización de esta reacción se describen con más detalle en los Ejemplos 5, 9 y 12 y comprenden, por ejemplo:

- la reacción en disolvente desgasificado con nitrógeno;
- 25 - la adición de KOH a la solución del producto intermedio N-2, seguida de calentamiento y posterior adición de acetato de paladio;
- la reacción a una temperatura de entre 45 y 55 °C durante un período de entre 1 y 24 horas, controlando el curso de la reacción por TLC o HPLC.

Las condiciones enumeradas anteriormente no constituyen una lista exhaustiva para la ejecución de la etapa.

En el caso de que la reacción no estuviera terminada, es posible añadir etanol a la mezcla de reacción para degradar el producto intermedio N-2 sin reaccionar (véase, a este respecto, el Ejemplo 9).

Finalmente, la última etapa del proceso de la invención, f), consiste en la hidrólisis del grupo éster del producto intermedio N-1 con hidróxido de sodio y la formación de la sal sódica del ácido obtenido así, sal sódica de Elagolix:



La hidrólisis de un éster es una reacción conocida en química orgánica, y la definición de las condiciones para su realización resulta conocida para un experto en la materia.

Concretamente las etapas b), c) y d), que conducen del producto intermedio N-5 al producto intermedio N-2, son caracterizadoras de la invención.

Otros objetos de la invención son los productos intermedios N-4, N-3 y N-2, mencionados anteriormente.

La invención se ilustrará mejor mediante los siguientes ejemplos.

INSTRUMENTOS, MÉTODOS Y CONDICIONES EXPERIMENTALES

RMN: Espectrómetro de RMN JEOL 400 YH (400 MHz); *software* JEOL Delta v5.1.1; espectros registrados en disolventes deuterados como: cloroformo-d, D 99,8 %, conteniendo tetrametilsilano (TMS) al 0,1 % (v/v) como estándar interno; y cloroformo-d, "100 %", D 99,96 %, conteniendo TMS al 0,03 % (v/v), CD₃OD y DMSO-d₆.

TLC: MERCK: TLC con gel de sílice 60 F₂₅₄. Láminas de aluminio de 20 x 20 cm, cód. 1.0554.0001.

HPLC: sistema cromatográfico Agilent modelo 1200 Infinity; detector UV

mod. G1315D DAD. Condiciones cromatográficas:

- Columna: Zorbax eclipse XDB-C18 150 x 4,6 mm, 3,5 μ m
- Caudal: 1,5 ml/min
- Detector: UV 275 nm
- 5 - Volumen de inyección: 5 μ l
- Temperatura: 20 °C
- Fase móvil A: H₂O + ácido trifluoroacético (TFA) al 0,05 %
- Fase móvil B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %

Tiempo (min)	Fase móvil A (v/v)	Fase móvil B (v/v)
0	70	30
0-24	10	90
24-26	2,5	97,5
26-26,2	70	30
26,2-35	70	30

10

HPLC quiral: sistema cromatográfico Agilent modelo 1200 Infinity; detector UV mod. G1315D DAD. Condiciones cromatográficas:

- Columna: ASTEC CHIROBIOTIC T (Supelco) 25 x 4,6 mm, 5 μ m
- Caudal: 1 ml/min
- 15 - Detector: UV 275 nm
- Volumen de inyección: 5 μ l
- Temperatura: 25 °C
- Fase móvil A: 95% en volumen, metanol llevado a pH = 4 con ácido acético
- 20 - Fase móvil B: 5% en volumen, solución tampón con acetato de amonio-ácido acético a pH = 4.

Sistema LC/Ms/Ms: sistema cromatográfico Agilent modelo 1100 con detector UV DAD conectado a un espectrómetro de masas API 2000 de Applied Biosystem.

25 **HPTLC:** MERCK: HPTLC con gel de sílice 60 F₂₅₄ con zona de concentración de 10 x 2,5 cm, cód. 1.13727.0001.

Detectores TLC: solución de permanganato de potasio. Preparación: se agitaron 9 g de permanganato de potasio, 60 g de carbonato de potasio y 900 ml de agua hasta su disolución con 15 ml de solución de hidróxido de sodio al 5

%; la placa se impregna entonces con la solución y luego se calienta hasta detectar los productos.

5 El análisis **DSC** se realizó utilizando un calorímetro de barrido diferencial Perkin Elmer Diamond. Las muestras se encapsularon en crisoles de aluminio antes del análisis. El calentamiento de la muestra y de la referencia se realizó a una velocidad de 10 °C/min en el intervalo de temperatura de 25-180 °C. El análisis del termograma se realizó utilizando el *software* Pyris Data Analysis 8 Perkin Elmer.

10 El análisis de difracción **DRX** se realizó utilizando un difractómetro Bruker D2 Phaser (2ª ed.) funcionando en geometría de Bragg-Brentano y equipado con un multimuestreador giratorio de 6 posiciones. La fuente de rayos X utilizada es un tubo de ánodo de cobre que se hace funcionar a 30 kV y 10 mA. La longitud de onda analítica seleccionada es la K α del cobre ($\lambda=1,54184$ Å) obtenida filtrando la K β usando un filtro de níquel. El detector de rayos X
15 utilizado es un detector lineal de estado sólido modelo LYNXEYE. Para el análisis, las muestras se depositaron en un portamuestras de silicio monocristalino plano del tipo "zero-background" ("sin fondo"). La muestra se hizo girar durante el análisis a una velocidad de 60 rotaciones/min. El análisis se llevó a cabo en el intervalo de 4-40° 2 θ con incrementos de 0,016° y un
20 tiempo de adquisición de 1,0 s para cada incremento. La visualización y elaboración del difractograma se realizó usando el *software* Diffrac.EVA (Bruker).

Los espectros **FTIR** se adquirieron utilizando un espectrofotómetro Thermo Nicolet 6700 equipado con un accesorio ATR, modelo Smart iTR. Se
25 realizaron 64 barridos de solo lectura tanto para la muestra como para el fondo, utilizando una resolución de 4 cm⁻¹, adquiriendo el fondo inmediatamente antes de la muestra. La visualización y elaboración del espectro FTIR se realizó usando el *software* Omnic (Thermo Nicolet).

30 El agua utilizada para la realización de las pruebas experimentales se considerará pura, a menos que se indique lo contrario.

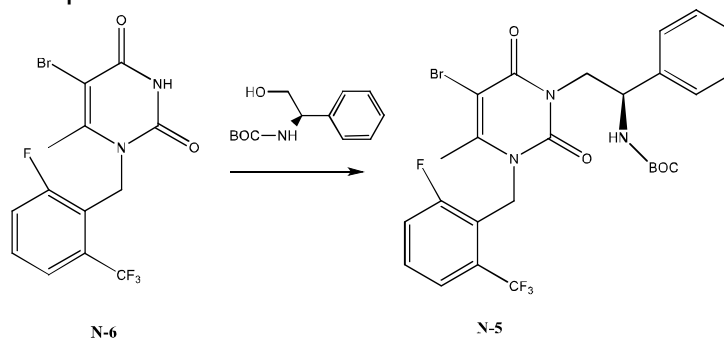
Los disolventes orgánicos utilizados en las pruebas deben considerarse de grado "técnico", a menos que se indique lo contrario.

Los reactivos y catalizadores empleados en las pruebas se considerarán de calidad comercial, a menos que se indique lo contrario.

35

EJEMPLO 1

Este ejemplo se refiere a la etapa a) del proceso de la invención, del compuesto N-6 al producto intermedio N-5.



5 En un matraz de fondo redondo se cargan, en orden, 29,95 g de producto intermedio N-6, 26,86 g de D-BOC-fenilglicinol, 30,92 g de trifenilfosfina y 299 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 5 °C y se hace gotear una solución de azodicarboxilato de di-tert-butilo (27,19 g) disuelto en 150 ml de tetrahidrofurano durante aproximadamente 40 minutos. Se lleva el sistema a
10 25 °C y se mantiene en agitación durante 1,5 horas.

Una vez finalizada la reacción (HPLC de control), el disolvente se retira mediante destilación a presión reducida a 45 °C. El residuo se añade con 377 ml de acetato de isopropilo y se mantiene en agitación a 5-10 °C durante 1 hora. La suspensión se filtra lavando el sólido con 20 ml de acetato de
15 isopropilo.

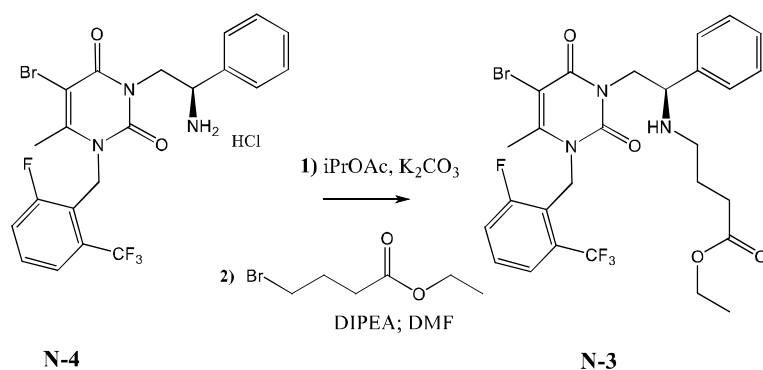
La fase líquida obtenida por filtración se concentra a presión reducida a 45 °C hasta obtener un aceite amarillo que se hace reaccionar tal cual en la siguiente reacción.

El compuesto N-6, empleado como reactivo de partida del método, tiene el aspecto de un sólido blanco; su pureza, determinada por HPLC, es del 99 %.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,91 (s, 1H); 7,66 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,59-7,51 (m, 2H); 5,34 (s, 2H); 2,46 (s, 3H).

Una muestra del producto intermedio N-5 obtenida en la prueba del ejemplo, purificada exclusivamente con fines analíticos, se analiza e identifica
25 mediante ¹H-RMN y espectrometría de masas.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,66 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,61-7,48 (m, 2H); 7,36-7,21 (m, 5H); 5,35 (dd, 2H, J = 22,0/17,0 Hz); 4,93-4,88 (m, 1H); 4,10-3,99 (m, 2H); 2,53 (s, 3H); 1,35 (s, 9H).



En un matraz de fondo redondo, se suspenden 5 g del producto intermedio N-4 en 23,5 ml de acetato de isopropilo.

Se añade la solución de carbonato de potasio (8,68 g) en agua (33,5 ml) y se mantiene bajo agitación vigorosa a 25 °C durante 2 horas.

Se separan las fases, se lava la fase orgánica dos veces con agua y se añaden 5 ml de N,N-dimetilformamida.

Se retira el acetato de isopropilo a presión reducida a 45 °C y se añaden 2,0 ml de 4-bromo-butanoato de etilo y 2,9 ml de N,N-diisopropiletilamina a la solución. La solución se mantiene en agitación a 35 °C durante 40 horas.

Una vez terminada la reacción (la reacción se controla mediante análisis por HPLC) se enfría a 25 °C y se añaden 25 ml de agua y 25 ml de acetato de isopropilo.

Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y se concentra a presión reducida a 45 °C hasta alcanzar un peso constante. Se obtienen 5,6 g de aceite amarillo (pureza por HPLC del 94,2 %).

El producto intermedio N-3 obtenido de este modo se emplea tal cual en la reacción del siguiente ejemplo.

20 **EJEMPLO 4**

Este ejemplo se refiere a la realización de la etapa d) del proceso de la invención donde el ácido prótico es ácido clorhídrico.

En un matraz de fondo redondo se cargan 5 g del producto intermedio N-2, 3,27 g de ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico y 60 ml de acetona previamente desgasificada con nitrógeno. Se enfría el sistema a 15 °C y se añade una solución de hidróxido de potasio (1,62 g) disuelto en agua (30 ml).
5 Se lleva a 25 °C y se desgasifica la mezcla de reacción con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos. Se añaden 0,45 g de tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfonio y se calienta a 45 °C. Tras alcanzar esta temperatura, se añaden 0,17 g de acetato de paladio y se calienta a 50 °C durante una hora.

La reacción se controla mediante análisis por HPLC. Una vez terminada la
10 reacción, se enfría a 25 °C y se añaden 25 ml de agua y 25 ml de acetato de isopropilo.

Se filtra sobre dicalita, se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y se concentra a presión reducida a 45 °C hasta alcanzar un volumen residual de 24 ml.

15 El producto de reacción, disuelto en acetato de isopropilo, se extrae con una solución de ácido ortofosfórico al 85% (3,25 g) en agua (30 ml).

La fase acuosa, que contiene el producto, se lava primero con 5 ml de acetato de isopropilo y luego se trata con una solución de carbonato de potasio (5,75 g) en agua (7,3 ml) y finalmente se extrae con 50 ml de acetato de
20 isopropilo. El producto pasa a la solución orgánica.

La fase orgánica, lavada con agua, se concentra a presión reducida a 45 °C hasta obtener un aceite amarillo (producto intermedio N-1 bruto).

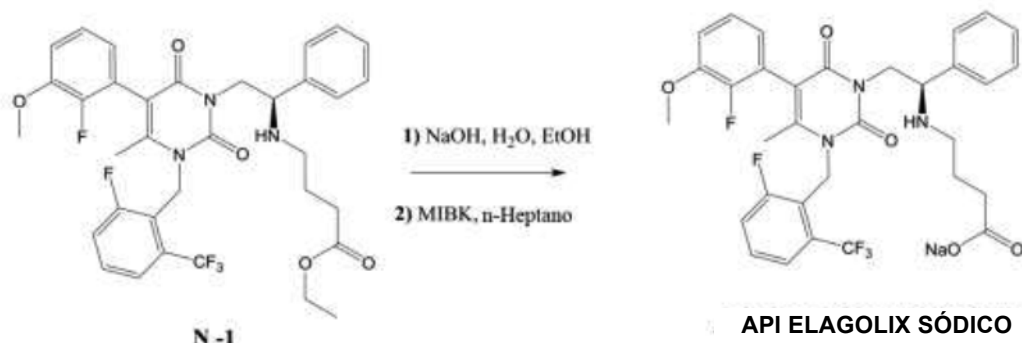
El aceite, disuelto en cloruro de metileno, se filtra sobre gel de sílice (25 g) y se lava con 730 ml de una mezcla de cloruro de metilo/acetato de isopropilo
25 80:20.

Se concentra el disolvente a presión reducida y T = 45 °C obteniendo 3,9 g de aceite incoloro (pureza por HPLC del 98,8 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,66 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,58-7,51 (m, 2H); 7,24-7,16 (m, 7H); 6,73-6,58 (m, 1H); 5,33 (m, 2H); 4,89-4,82 (m, 1H); 4,00 (dd, 2H, J = 14,2/6,8 Hz); 4,03-3,84 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,34-2,15 (m, 4H); 2,09
30 (d, 3H, J = 2,7 Hz); 1,53-1,51 (m, 2H); 1,13 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

EJEMPLO 6

Este ejemplo se refiere a la etapa f) del proceso de la invención,
35 obtención de la sal sódica de Elagolix.



En un matraz de fondo redondo, se cargan 1,84 g del producto intermedio N-1 y 10 ml de etanol. Se hace gotear lentamente una solución de hidróxido de sodio (0,234 g en 7,36 de agua) y el sistema se calienta a 35 °C durante 1,5 horas.

La reacción se controla mediante análisis por TLC.

Una vez terminada la reacción, se enfría a 25 °C y se concentra la mezcla a presión reducida.

Se añaden al residuo 14 ml de agua y 14 ml de metilisobutilcetona, se calienta a 55 °C durante 10 minutos y se separan las fases. La fase acuosa se trata con 4,6 ml de hidróxido de sodio al 30 % y se vuelve a extraer dos veces con 14 ml de metilisobutilcetona. La fase orgánica se lava con 20 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se concentra a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo. El residuo se añade con 15 ml de metilisobutilcetona y la solución se filtra en un filtro Millipore (0,22 µm). Se concentra a presión reducida hasta alcanzar un volumen residual de 6 ml y se hace gotear lentamente en una solución de n-heptano (18,4 ml) puesta bajo agitación vigorosa y a 25 °C. Se mantiene en agitación durante 1 hora y se filtra el sólido lavando con n-heptano (4 ml).

Se seca a presión reducida y a 45 °C durante 1 hora.

Se obtienen 1,3 g de sólido blanco, sal sódica de Elagolix de pureza por HPLC = 99,0 %.

Se disuelven 0,840 g de sal sódica de Elagolix bruta en 4 volúmenes de metilisobutilcetona (3,36 ml) y se hacen gotear lentamente en 10 volúmenes de n-heptano (8,4 ml) puestos bajo agitación vigorosa a 25 °C. Se mantiene en agitación durante 1 hora, se filtra el sólido lavando con n-heptano y se seca a presión reducida a 45 °C durante 30 minutos. La misma operación se realiza tres veces obteniendo 0,550 g de sal sódica de Elagolix como un sólido blanco (pureza por HPLC = 99,6 %; titulación por HPLC = 99,6 %), cuyos datos

analíticos $^1\text{H-RMN}$ y MS coinciden con los indicados en la bibliografía. La Figura 1 muestra la parte relevante del cromatograma por HPLC obtenido en una muestra de producto con la configuración experimental y en las condiciones anteriormente descritas.

5 Los inventores también han observado que el producto está constituido por una mezcla de atropoisómeros, es decir, isómeros conformacionales cuya existencia se debe al volumen estérico de los sustituyentes presentes en el anillo central en la molécula de Elagolix (radical 3,6-dihidro-4-metil-2,6-dioxo-1(2*H*)-pirimidinilo) y en el radical 2-fluoro-3-metoxifenilo ligado a dicho anillo
10 central. Este volumen estérico evita la rotación libre alrededor del enlace que une estos dos anillos, como se muestra en la Figura 3: en la figura, los rectángulos punteados representan el plano medio del anillo 3,6-dihidro-4-metil-2,6-dioxo-1(2*H*)-pirimidinilo, y en el primero de los dos atropoisómeros (mostrado en la parte superior de la figura) el grupo 2-fluoro-3-metoxifenilo
15 presenta los sustituyentes de flúor y metoxifenilo por encima de dicho plano, mientras que en el segundo (mostrado en la parte inferior de la figura) dichos sustituyentes están debajo del plano.

A continuación se realizó una prueba de cromatografía HPLC en una columna quiral en una muestra del producto obtenido en este Ejemplo, con la
20 configuración experimental y en las condiciones anteriormente descritas. El cromatograma se reproduce en la Figura 2, que indica la presencia de dos picos debidos a los dos atropoisómeros separados por la columna quiral.

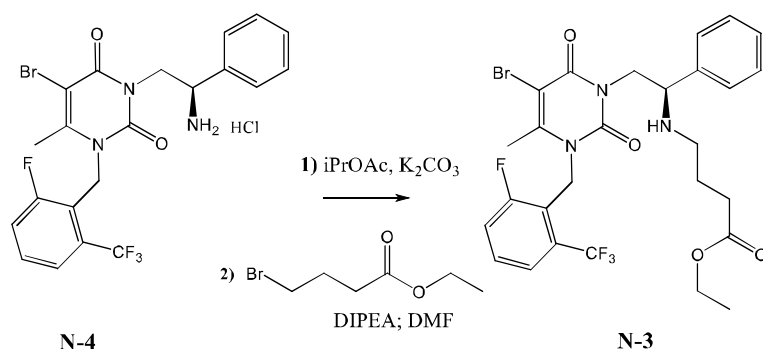
La relación entre los otros atropoisómeros, determinada mediante HPLC quiral, es igual a 1,03.

25

EJEMPLO 7 COMPARATIVO

Este ejemplo se refiere a la etapa c) realizada a una temperatura más alta con respecto a las condiciones de esta etapa según la invención (80 °C en lugar de 35 °C).

30



En un matraz de fondo redondo, se suspenden 30 g del producto intermedio N-4 en 140 ml de acetato de isopropilo.

Se añade la solución de carbonato de potasio (52 g) en agua (200 ml) y se mantiene bajo agitación vigorosa a 25 °C durante 2 horas.

Se separan las fases, se lava la fase orgánica dos veces con agua y se añaden 30 ml de N,N-dimetilformamida.

Se elimina el acetato de isopropilo a presión reducida a 45 °C y se añaden 10 ml de 4-bromo-butanoato de etilo y 13,60 ml de N,N-diisopropiletilamina a la solución.

La solución se mantiene en agitación a 80 °C durante 20 horas.

Una vez terminada la reacción (la reacción se controla mediante análisis por HPLC), se enfría a 25 °C y se añaden 150 ml de agua y 150 ml de acetato de isopropilo.

Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y se concentra a presión reducida a 45 °C hasta alcanzar un peso constante.

Se obtienen 33,6 g de aceite amarillo (pureza por HPLC del 59 %, impureza principal 4 %).

20 **EJEMPLO 8**

Este ejemplo se refiere a las etapas c) y d) del proceso de la invención realizadas como una única etapa sintética que conduce del producto intermedio N-4 al producto intermedio N-2 salificado como clorhidrato.



En un matraz de fondo redondo con nitrógeno se carga el producto intermedio N-4 (57,2 g) y acetato de isopropilo (268,7 ml). La suspensión se mantiene en agitación (T = 25 °C durante 10 minutos), tras lo cual se añade una solución preparada con carbonato de potasio (99,4 g) y agua (383 ml) a la suspensión, manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. Se mantiene bajo agitación vigorosa a 25 °C durante 12 horas.

Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y se añade N,N-dimetilformamida (138 ml).

El acetato de isopropilo residual se elimina mediante destilación a presión reducida a 45 °C.

Se añaden 4-bromo-butanoato de etilo (30,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (44,5 ml) a la solución, manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C.

Se calienta la solución a 35 °C y se mantiene en agitación a 35 °C durante 40 horas (al final del período se efectúa un control por HPLC).

Se enfría a 25 °C, se añaden 286 ml de agua y 286 ml de acetato de isopropilo.

Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua.

A la fase orgánica se le añade acetato de isopropilo (550 ml), se enfría la solución a 15 °C y se añade ácido clorhídrico al 37 % (10,0 ml), manteniendo la temperatura en torno a los 25 °C (pH= 1).

Se concentra la solución mediante destilación a presión reducida, después se añaden acetato de isopropilo (165 ml) y etanol (5,8 ml) y se agita durante unos minutos.

Se hace gotear esta solución sobre n-heptano (705 ml) previamente enfriado a 5 °C (precipita un sólido blanco).

La suspensión se mantiene en agitación a 0 °C durante 1 hora, luego el

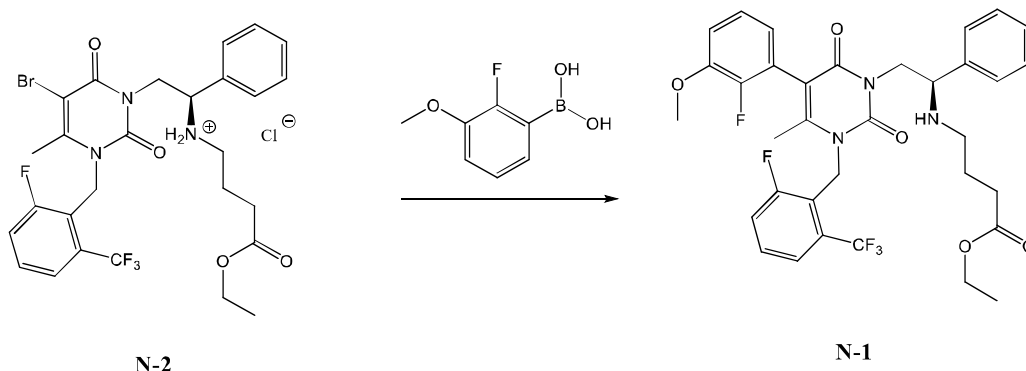
sólido se filtra y se seca a presión reducida a 45 °C hasta alcanzar un peso constante.

Producto intermedio N-2 = 54,5 g (sólido blanco, pureza por HPLC del 92,1%).

5

EJEMPLO 9

Este ejemplo se refiere a la etapa e) del proceso de la invención donde el producto intermedio N-2 es salificado como clorhidrato.



10 En un matraz de fondo redondo con nitrógeno, se cargan el producto intermedio N-2 (13,9 g), ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (9,56 g) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (1,24 g).

Se añade acetona previamente desgasificada (166,8 ml) con nitrógeno y se mantiene en agitación a 25 °C durante 10 minutos burbujeando nitrógeno en la solución.

15 La mezcla de reacción se enfría a 5 °C a la que se añade una solución de hidróxido de potasio (5,52 g) en agua (55,6 ml) desgasificada con nitrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de los 15 °C (pH= 9).

Se calienta a 40 °C mientras se agita durante 1 hora, todavía burbujeando nitrógeno en la solución.

20 Se calienta a 50 °C, se añade acetato de paladio (0,48 g) y se mantiene en agitación durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno (control por HPLC, producto intermedio N-2 inferior al 0,2 %).

Dado que el control por HPLC detectó la desaparición incompleta del producto intermedio N-2, se añade etanol (27,8 ml) y se continúa la agitación durante 3 horas (control por HPLC, producto intermedio N-2 no detectable).

25 Se enfría a 25 °C.

Se añaden agua (70 ml) y acetato de isopropilo (70 ml).

Se filtra el sistema bifásico obtenido y las fases se separan lavando la fase orgánica con agua.

La fase orgánica se concentra a presión reducida a 40 °C hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 120 ml, que se añade a una solución ácida
5 obtenida mezclando ácido ortofosfórico al 85 % (10,6 g) con agua (100 ml).

El sistema bifásico obtenido se mantiene en agitación a 25 °C durante 30 minutos.

Las fases se separan: el producto está en la fase acuosa, que se lava con acetato de isopropilo.

10 Las fases se separan y la fase acuosa (que contiene el producto) se gotea sobre una solución básica obtenida con carbonato de potasio (18,83 g) y agua (24 ml), manteniendo la temperatura a 25-30 °C.

Se añade acetato de isopropilo (163 ml) y el sistema bifásico se agita a 25 °C durante 20 minutos.

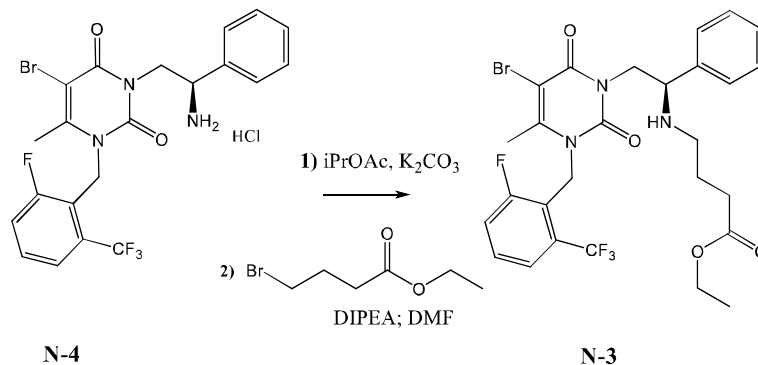
15 Las fases se separan; en esta etapa del proceso, el producto está contenido en la fase orgánica, que se lava con agua (74 ml).

La fase orgánica se concentra a presión reducida a 45 °C hasta obtener un aceite que se filtra sobre una capa de gel de sílice (67,45 g) con la mezcla de cloruro de metileno/acetato de isopropilo 80:20.

20 Se concentra la solución a presión reducida a 45 °C, obteniendo 11,0 g de producto intermedio N-1 (aceite incoloro, pureza por HPLC del 99 %).

EJEMPLO 10

25 Este ejemplo se refiere a la realización de la etapa c) del proceso de la invención.



En un matraz de fondo redondo, se suspenden 5 g del producto intermedio N-4 en 23,5 ml de acetato de isopropilo.

Se añade la solución de carbonato de potasio (8,68 g) en agua (33,5 ml) y se mantiene bajo agitación vigorosa a 25 °C durante 2 horas.

Se separan las fases, se lava la fase orgánica dos veces con agua y se añaden 5 ml de N,N-dimetilformamida.

- 5 Se elimina el acetato de isopropilo a presión reducida a 45 °C y se añaden 2,0 ml de 4-bromo-butanoato de etilo y 2,9 ml de N,N-diisopropiletilamina a la solución. La solución se mantiene en agitación a 35 °C durante 40 horas.

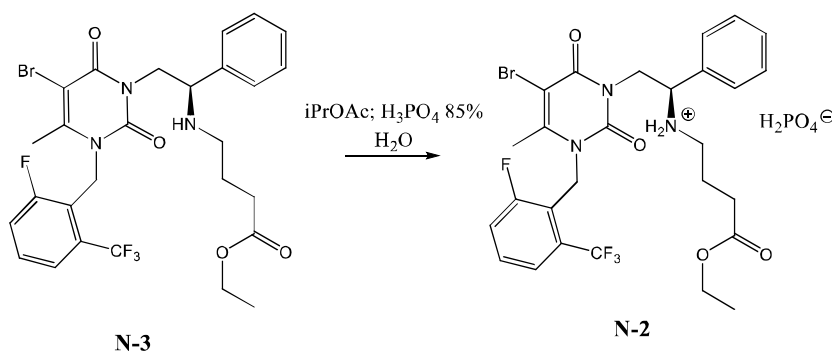
- 10 Una vez terminada la reacción (la reacción se controla mediante análisis por HPLC), se enfría a 25 °C y se añaden 25 ml de agua y 25 ml de acetato de isopropilo.

Las fases se separan, la fase orgánica se lava secuencialmente con agua, con una solución acuosa de NaCl, con solución acuosa ácida 1M en HCl, con solución acuosa básica al 8% en NaHCO₃ y finalmente con agua.

- 15 La fase orgánica se concentra a presión reducida a 45 °C eliminando al menos el 90% del solvente, obteniendo un aceite amarillo que se emplea tal cual en la reacción del siguiente ejemplo.

EJEMPLO 11

- 20 Este ejemplo se refiere a la realización de la etapa d) del proceso de la invención donde el ácido prótico es ácido fosfórico.



El producto intermedio N-3 (250 ml) obtenido como se describe en el Ejemplo 10 se disuelve en 1,1 l de acetato de isopropilo.

- 25 La solución se trata con una solución de ácido ortofosfórico al 85 % (57 g) en agua (614 ml).

Las fases se separan y se vuelve a extraer la fase orgánica con una solución de ácido ortofosfórico al 85 % (23,4 g) en agua (145 ml).

La fase acuosa, que contiene el producto, se mantiene en agitación a

25 °C hasta la precipitación de un sólido blanco que se filtra y se lava con agua en el filtro.

Se seca a presión reducida y a 50 °C hasta alcanzar un peso constante.

Se obtienen 231 g de producto intermedio N-2 (sólido blanco, titulación por HPLC 98,1 %) que se emplea tal cual para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

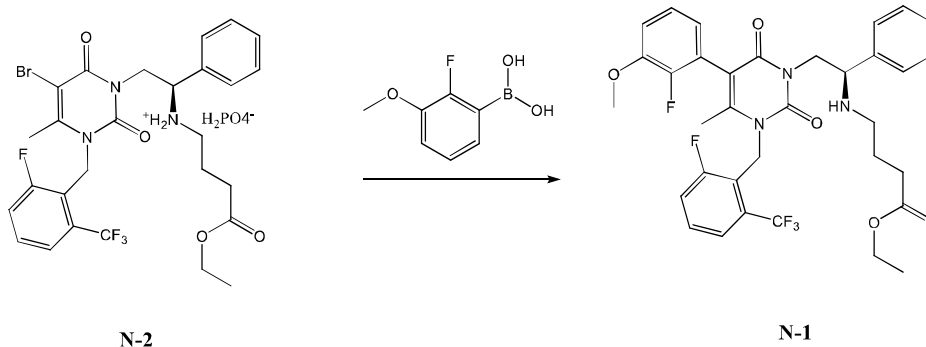
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,67-7,49 (m, 3H); 7,30-7,24 (m, 5H); 5,33 (s, 2H); 4,11-4,05 (m, 3H); 4,00 (dd, 2H, $J = 7,5$ Hz); 2,52-2,50 (m, 3H); 2,37 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz); 2,23 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 1,61-1,57 (m, 2H); 1,13 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Las Figuras 4, 5 y 6 reproducen, respectivamente, el espectro de difracción DRX, el termograma DSC y el espectro FT-IR, obtenidos con los instrumentos y métodos descritos anteriormente, del producto intermedio N-2 producido en este ejemplo.

La composición de la muestra se determinó mediante análisis elemental para carbono, hidrógeno y nitrógeno, y mediante cromatografía iónica para fosfatos, dando los siguientes resultados: Carbono = 43,62 %; Hidrógeno = 4,27 %; Nitrógeno = 5,60 %; Fosfatos = 15,78 % según la estructura propuesta (sal de dihidrógenofosfato del producto intermedio N-3).

20 **EJEMPLO 12**

Este ejemplo se refiere a la etapa e) del proceso de la invención donde el producto intermedio N-2 es salificado con ácido fosfórico.



En un matraz de fondo redondo con nitrógeno, se cargan el producto intermedio N-2 obtenido según el procedimiento del Ejemplo 11 (200 g), ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (138 g) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (18 g) y acetona (2250 ml).

Después de haber desgasificado la suspensión con nitrógeno, la mezcla

de reacción se enfría a 5 °C, a la que se añade una solución de hidróxido de potasio (88 g) en agua (880 ml) previamente desgasificada con nitrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de los 15 °C.

5 Se calienta a 45 °C, se añade acetato de paladio (7 g) y se mantiene en agitación durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno (control por HPLC, producto intermedio N-2 no detectable).

Se enfría a 25 °C.

Se añaden agua (1000 ml), acetato de isopropilo (1000 ml) y dicalita.

10 El sistema se filtra, las fases se separan lavando la fase orgánica con agua.

Tras haber concentrado la fase orgánica a presión reducida a 40 °C hasta un volumen pequeño, se vierte sobre una solución ácida obtenida mezclando ácido ortofosfórico al 85 % (117 g) con agua (1250 ml).

15 El sistema bifásico obtenido se mantiene en agitación a 25 °C durante 30 minutos.

Las fases se separan: el producto está en la fase acuosa, que se lava con acetato de isopropilo.

20 Las fases se separan y la fase acuosa (que contiene el producto) se gotea sobre una solución básica obtenida con carbonato de potasio (271 g) y agua (345 ml), manteniendo la temperatura a 25-30 °C.

Se añade acetato de isopropilo (2350 ml) y el sistema bifásico se agita a 25 °C durante 20 minutos.

25 Las fases se separan, se lava con agua la fase orgánica que se concentra a presión reducida a 45 °C hasta obtener un aceite (pureza por HPLC = 93,6 %), que se disuelve con diclorometano (145 ml).

Se puso en agitación una parte de la solución (150 ml) con 70 g de gel de sílice y 9 g de carbón decolorante durante 2 horas.

30 La suspensión se filtra lavando el residuo con diclorometano y la solución orgánica se filtra también en un filtro de membrana obteniendo, después de la evaporación del disolvente, el producto intermedio N-1 (70 g de aceite, pureza por HPLC = 98,1 %).

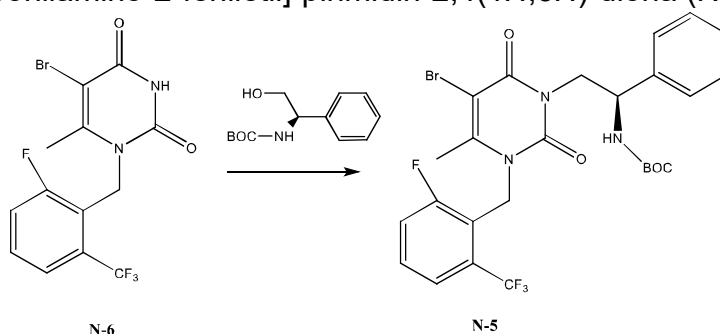
Este intermedio se puede utilizar tal cual para la etapa f) de la invención.

35 La parte restante de solución que contiene el producto intermedio N-1 en diclorometano se filtra sobre gel de sílice del mismo modo que se describe en el Ejemplo 5 y se utiliza en la siguiente etapa f) de la invención.

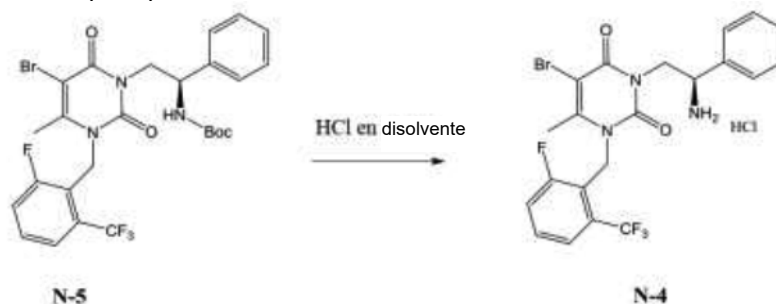
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la síntesis de la sal sódica de Elagolix, que comprende las siguientes etapas:

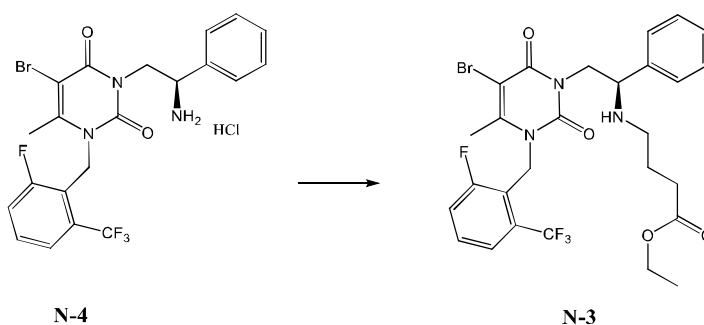
- 5 a) reacción del compuesto 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (N-6) con D-Boc-fenilglicinol para obtener el producto intermedio 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-3-[2(R)-tert-butoxicarbonilamino-2-feniletíl]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (N-5):



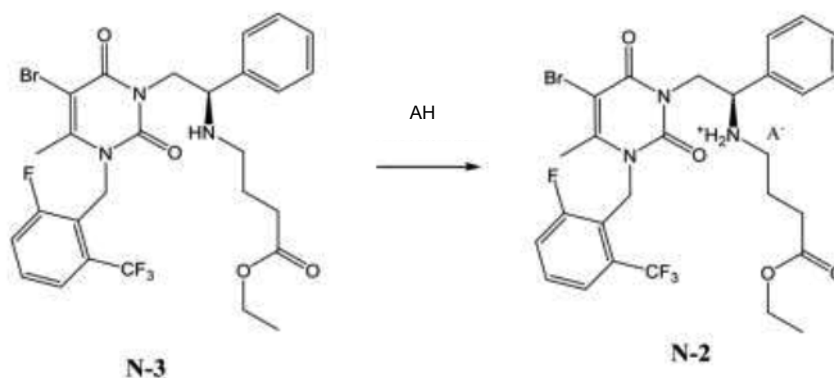
- 10 b) tratamiento del producto intermedio N-5 con ácido clorhídrico en un disolvente seleccionado entre etanol, metanol, isopropanol, acetona, metilisobutilcetona (MIBK), acetato de etilo, acetato de isopropilo o una mezcla de estos, para obtener el producto intermedio clorhidrato de 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (N-4):
- 15



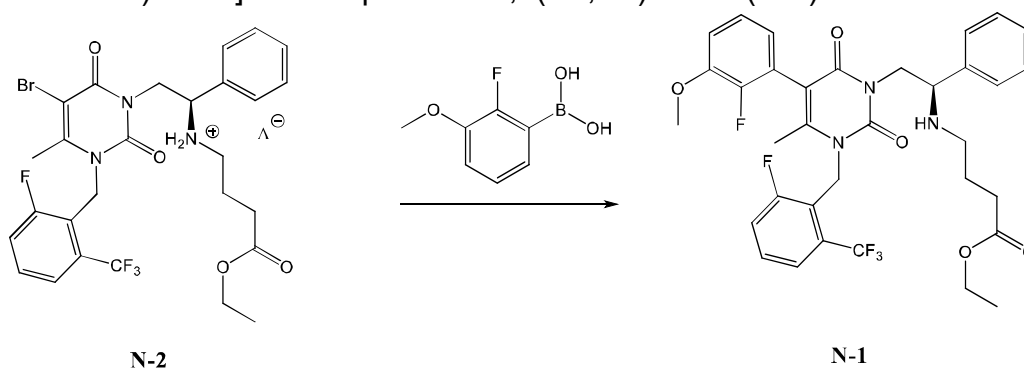
- c) tratamiento con bases del producto intermedio N-4 y reacción con 4-bromobutanoato de etilo a una temperatura de entre 30 y 55 °C para obtener el producto intermedio 3-[2(R)-{etoxicarbonilpropilamino}-2-feniletíl]-5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (N-3):
- 20



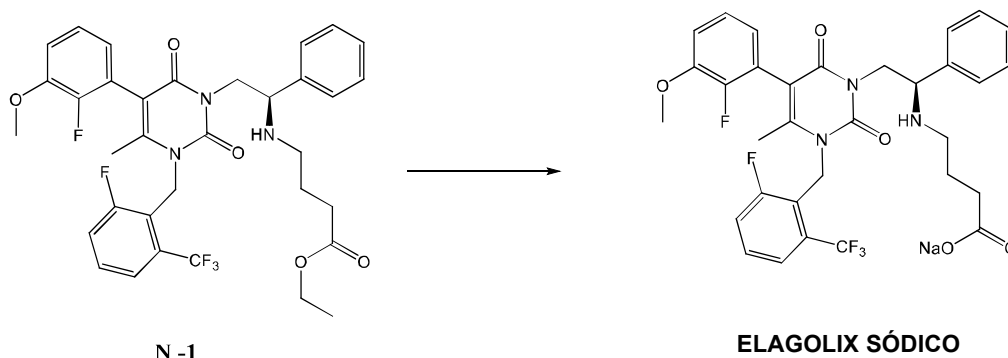
d) tratamiento del producto intermedio N-3 con un ácido prótico para obtener la sal correspondiente: el producto intermedio N-2:



5 e) reacción del producto intermedio N-2 con ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico para obtener el producto intermedio 3-[2(R)-{etoxicarbonilpropil-amino}-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (N-1):



10 f) formación de la sal sódica de Elagolix por reacción del producto intermedio N-1 con hidróxido de sodio:



2. Proceso según la reivindicación 1, donde el producto intermedio N-5 obtenido en la etapa a) se purifica mediante tratamiento del producto bruto con un éster orgánico seleccionado de entre acetato de etilo (AcOEt), acetato de butilo (BuOAc) y acetato de isopropilo (iPrOAc) y la posterior eliminación, mediante filtración a una temperatura de entre 0 °C y 25 °C, de los subproductos de la etapa a).
- 5
3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde la etapa b) se realiza añadiendo, a una solución del producto intermedio N-5 en un disolvente orgánico seleccionado de entre etanol, metanol, isopropanol, acetona, metilisobutilcetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de estos, ácido clorhídrico en forma de gas o disuelto en dicho disolvente orgánico, a una temperatura de entre 5 y 35 °C.
- 10
- 15
4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa c) se realiza con una secuencia de dos operaciones, donde la primera, c.1, consiste en suspender el producto intermedio N-4 en un éster orgánico seleccionado de entre acetato de etilo (AcOEt), acetato de butilo (ButOAc) y acetato de isopropilo (iPrOAc) y tratarlo con una base inorgánica; y la segunda, c.2, consiste en hacer reaccionar la función amino liberada en la operación c.1 con el compuesto 4-bromo-butanoato de etilo a una temperatura de entre 35 y 55 °C.
- 20
- 25
5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa d) se realiza con una secuencia de dos operaciones, donde la primera, d.1, consiste en preparar una solución del producto intermedio N-3 en un disolvente orgánico seleccionado de entre etanol, metanol, isopropanol, acetona,

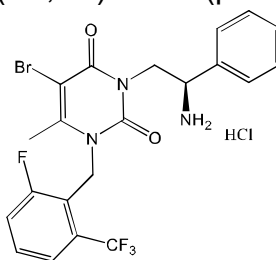
metilisobutilcetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y mezclas de estos, y añadir a dicha solución un ácido prótico como gas o disuelto en el disolvente, a una temperatura entre 10 y 35 °C; y la segunda, d.2, consiste en aislar el producto intermedio N-2 obtenido por filtración después de la precipitación de la sal de la fase orgánica acidificada por la adición de un

5 la precipitación de la sal de la fase orgánica acidificada por la adición de un antidisolvente o por filtración después de la precipitación de la sal de la fase acuosa correspondiente.

6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde en la

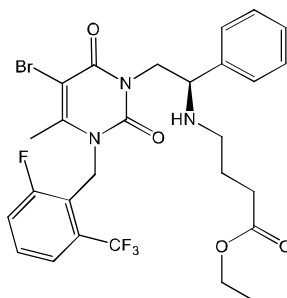
10 etapa d) se utiliza ácido clorhídrico o ácido fosfórico como ácido prótico.

7. Clorhidrato de 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (producto intermedio N-4):



N-4

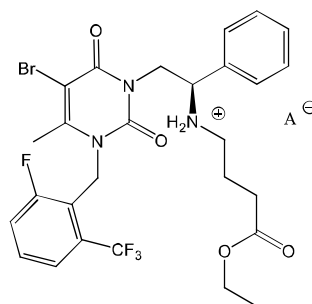
15 8. 3-[2(R)-{etoxicarbonilpropilamino}-2-feniletíl]-5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (producto intermedio N-3):



N-3

9. Sal de 3-[2(R)-{etoxicarbonilpropil-amino}-2-feniletíl]-5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)-bencil]-6-metil-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona con un ácido prótico (producto intermedio N-2):

20



N-2

10. Sal según la reivindicación 9, donde dicho ácido se selecciona de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético.

5

11. Sal según la reivindicación 10, donde dicho ácido se selecciona de entre ácido clorhídrico y ácido fosfórico.

12. Sal según la reivindicación 9, donde el anión A^- es fosfato (PO_4^{3-}),

10 hidrógenofosfato (HPO_4^{2-}), dihidrógenofosfato ($H_2PO_4^-$) y mezclas de estos.

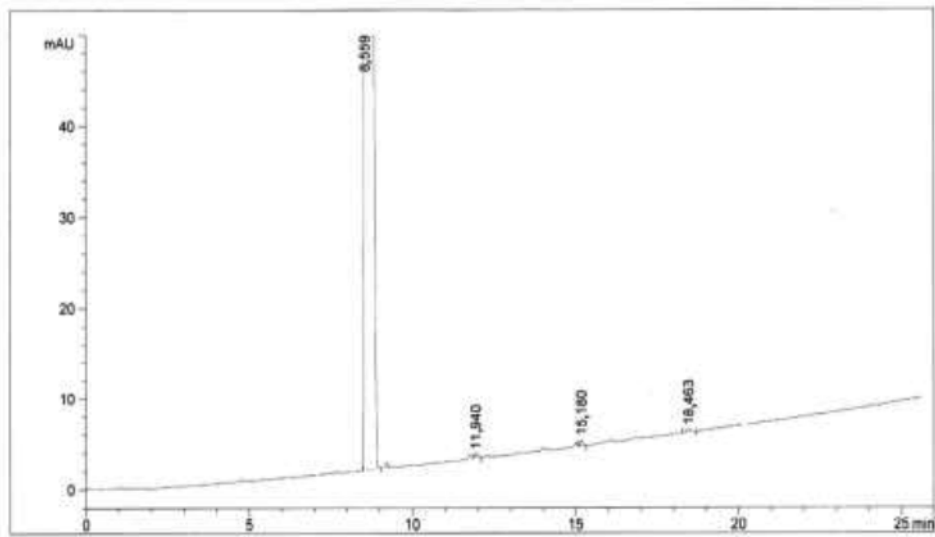


Fig. 1

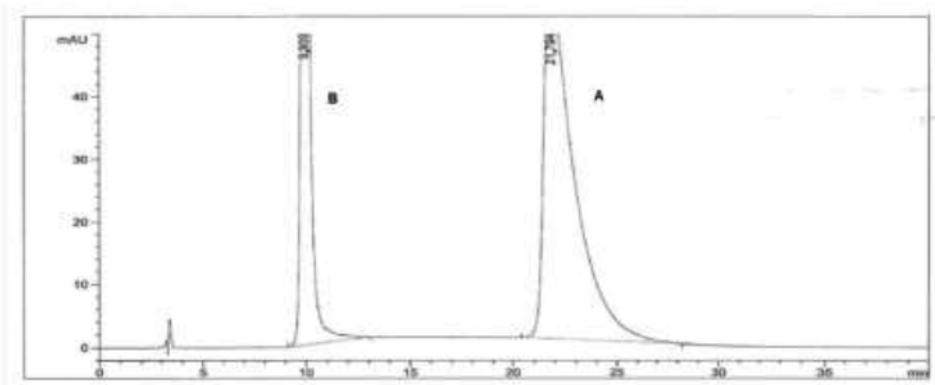


Fig. 2

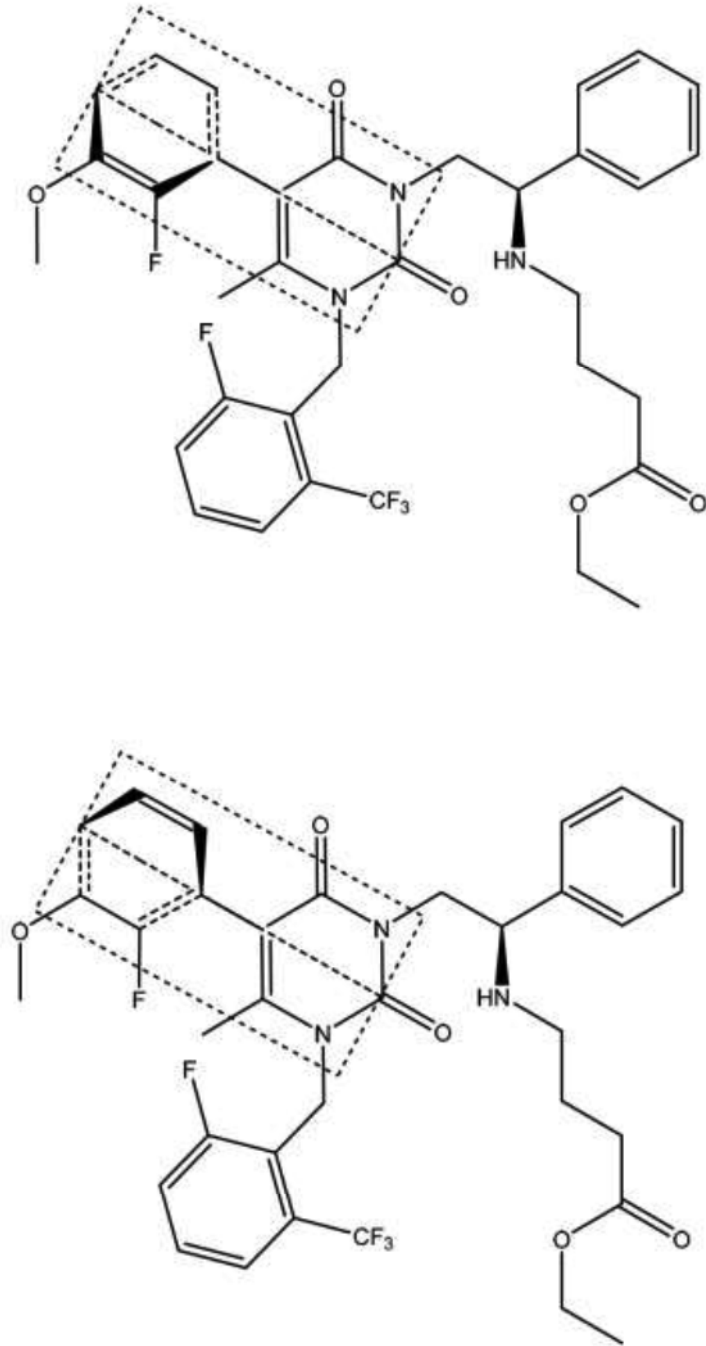
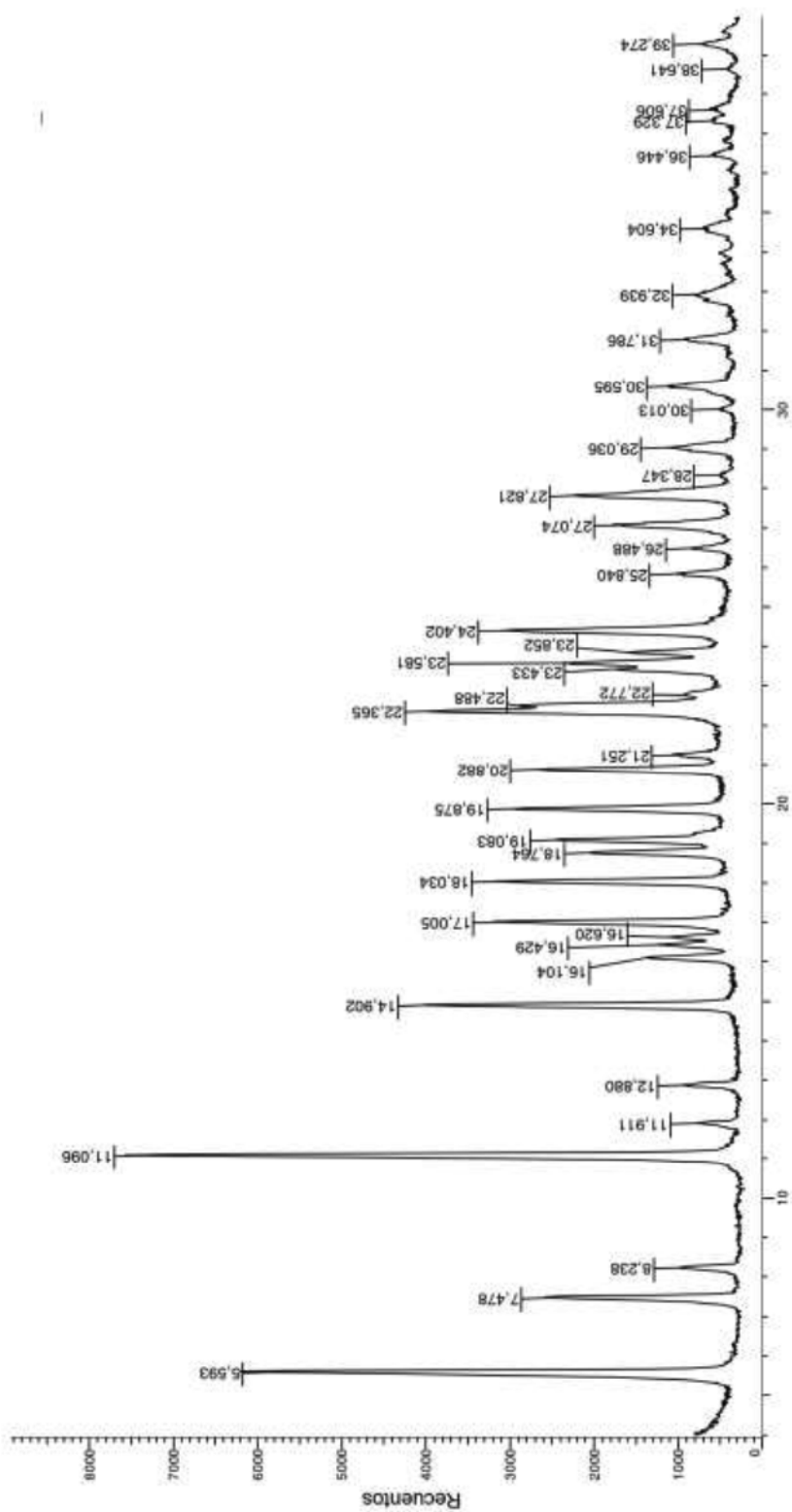


Fig. 3



2Theta (°)

Fig. 4

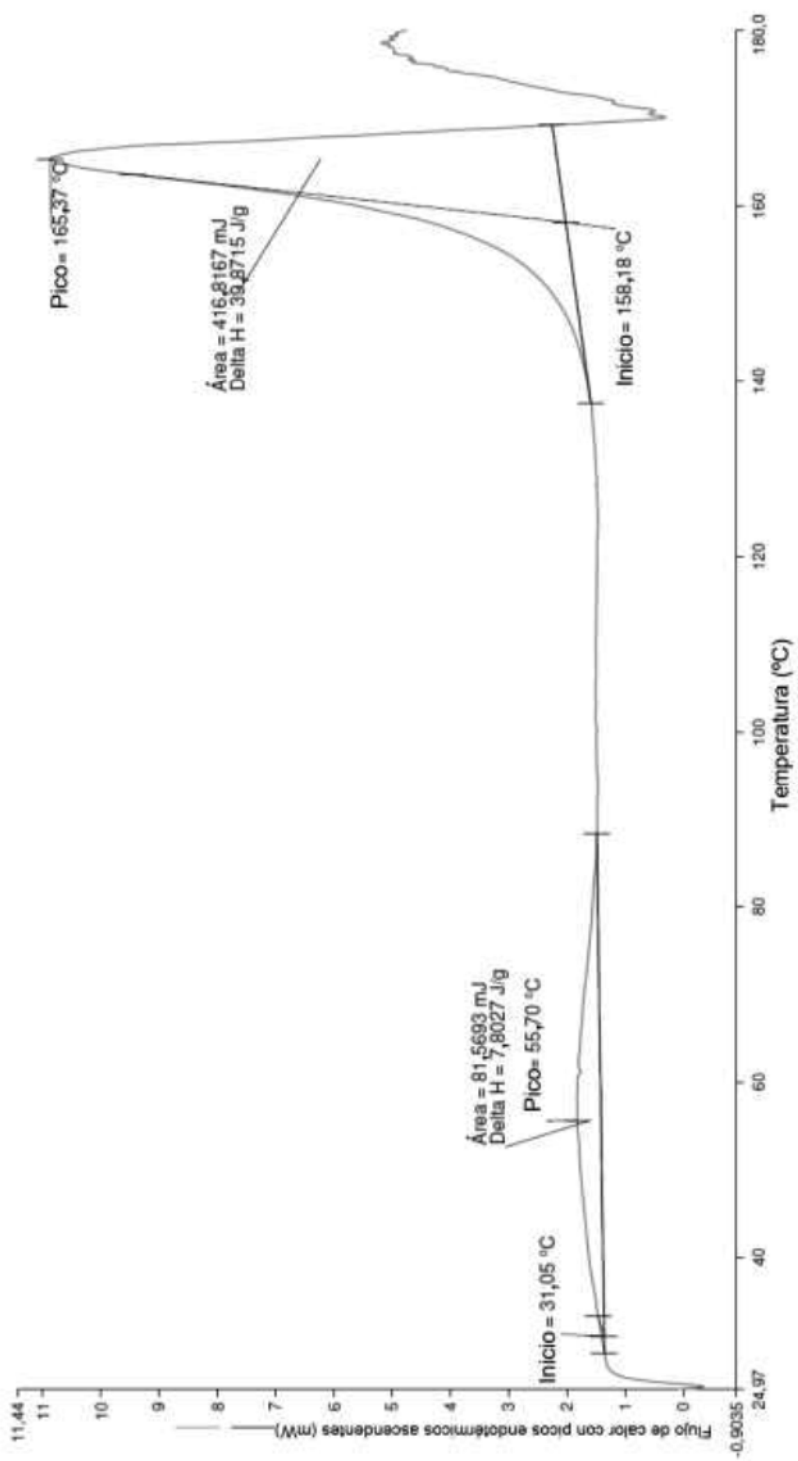


Fig. 5

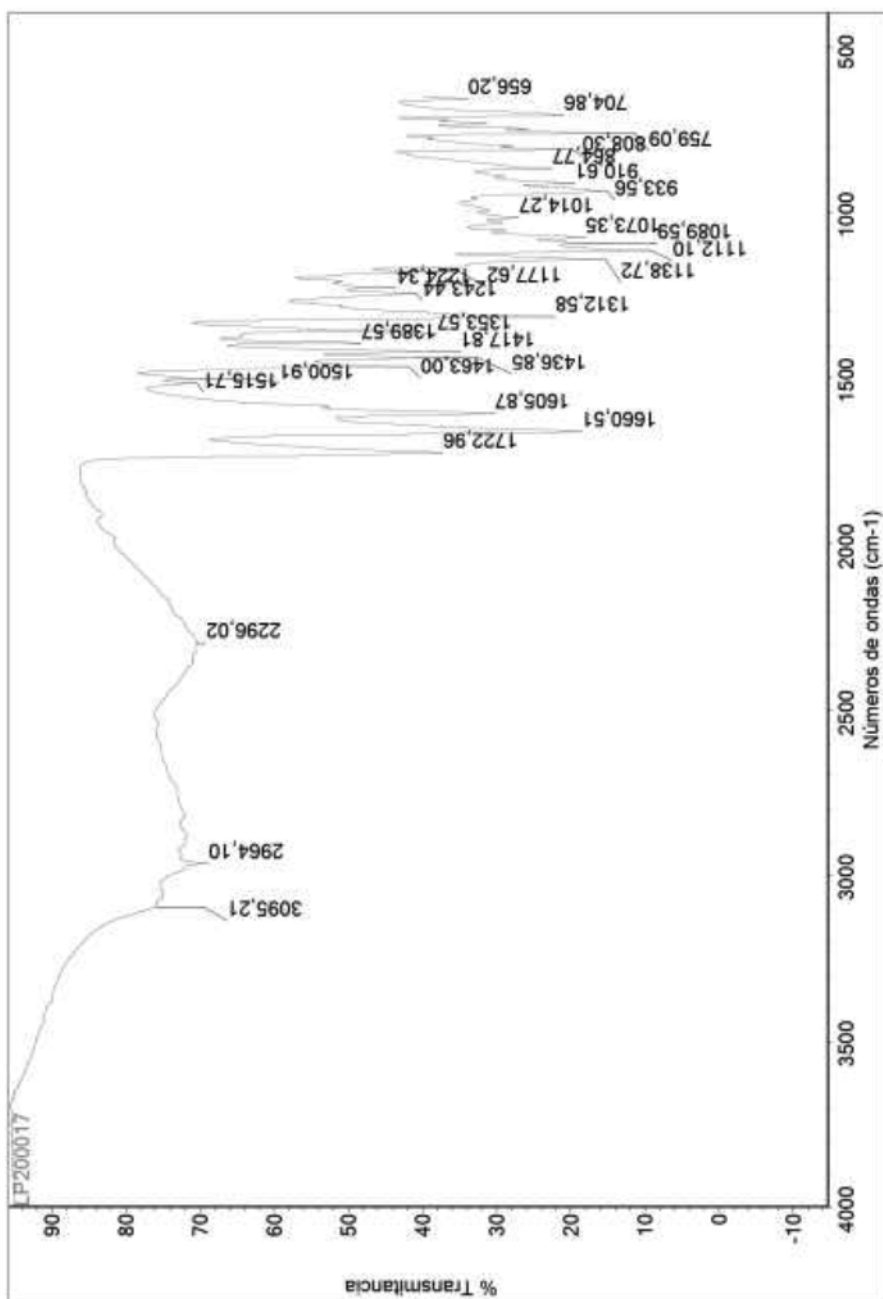


Fig. 6