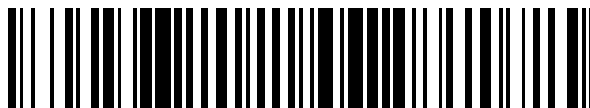


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 815**

21 Número de solicitud: 201930651

51 Int. Cl.:

C07D 239/54 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 5/04 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

12.07.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

21.01.2021

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

21.02.2022

Fecha de concesión:

07.03.2022

45 Fecha de publicación de la concesión:

14.03.2022

73 Titular/es:

MOEHS IBERICA, S.L. (100.0%)
César Martinell i Brunet, 12a
08191 Rubí (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

BALLETTE, Roberto;
JIMÉNEZ ALONSO, Oscar;
DOBARRO RODRÍGUEZ, Alicia y
GARCÍA GARCÍA, Elena

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **SAL CLORHIDRATO DE 3-[2(R)-AMINO-2-FENILETIL]-5-(2-FLUORO-3-METOXIFENIL)-1-[2-FLUORO-6-(TRIFLUOROMETIL)BENCIL]-6-METIL-1H-PIRIMIDIN-2,4(1H,3H)-DIONA (I) EN FORMA SÓLIDA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y USO DE LA MISMA EN LA SÍNTESIS DE ELAGOLIX**

57 Resumen:

Sal clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (I) en forma sólida, procedimiento para su preparación y uso de la misma en la síntesis de elagolix.

La presente invención se refiere a un nuevo intermedio útil en la síntesis de elagolix, a un procedimiento para su obtención, al uso de dicho intermedio para la preparación de elagolix y a un procedimiento para la preparación de elagolix que hace uso de dicho intermedio.

ES 2 802 815 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

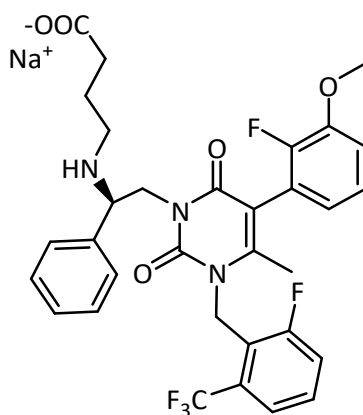
SAL CLORHIDRATO DE 3-[2(R)-AMINO-2-FENILETIL]-5-(2-FLUORO-3-METOXIFENIL)-1-[2-FLUORO-6-(TRIFLUOROMETIL)BENCIL]-6-METIL-1H-PIRIMIDIN-2,4(1H,3H)-DIONA (I)
 5 **EN FORMA SÓLIDA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y USO DE LA MISMA EN LA SÍNTESIS DE ELAGOLIX**

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo intermedio útil en la síntesis de elagolix, a un procedimiento para su obtención, al uso de dicho intermedio para la preparación de elagolix
 10 y a un procedimiento para la preparación de elagolix que hace uso de dicho intermedio.

Antecedentes de la invención

Elagolix (Orilissa®) es un medicamento antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (antagonista de GnRH) que se usa en el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis en las mujeres. Elagolix también está en desarrollo para el tratamiento de los
 15 miomas uterinos en las mujeres.

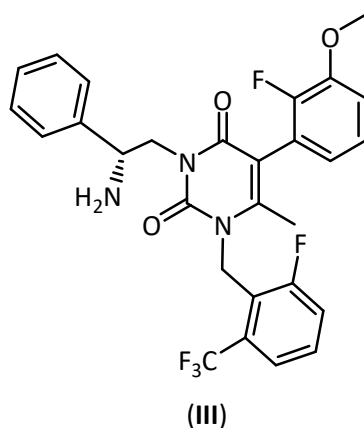


(V) Elagolix

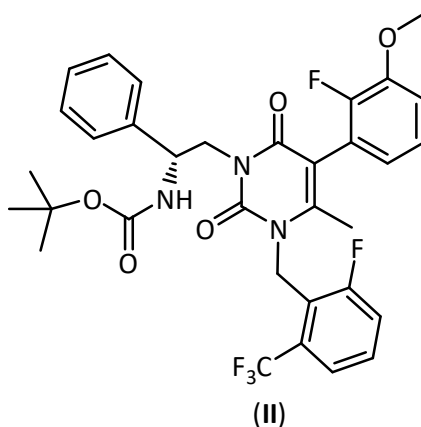
Elagolix fue aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis en los Estados Unidos el 23 de julio de 2018. Fue la primera nueva medicación aprobada por la FDA para el tratamiento de la endometriosis en más de una década. Elagolix es el
 20 primer y actualmente el único miembro comercializado de una nueva clase de moduladores de GnRH, que se describe como "segunda generación" debido a su naturaleza no peptídica y de molécula pequeña y a su actividad oral.

Se han descrito varias rutas sintéticas para la preparación de elagolix (ver por ejemplo WO 2005/007164 A1, WO 2005/007165 A1, WO 2009/062087 A1, WO 2018/198086 A1 y WO
 25 2019/112968 A1).

Muchas de las rutas sintéticas propuestas para la preparación de Elagolix utilizan el intermedio 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil) bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (III):

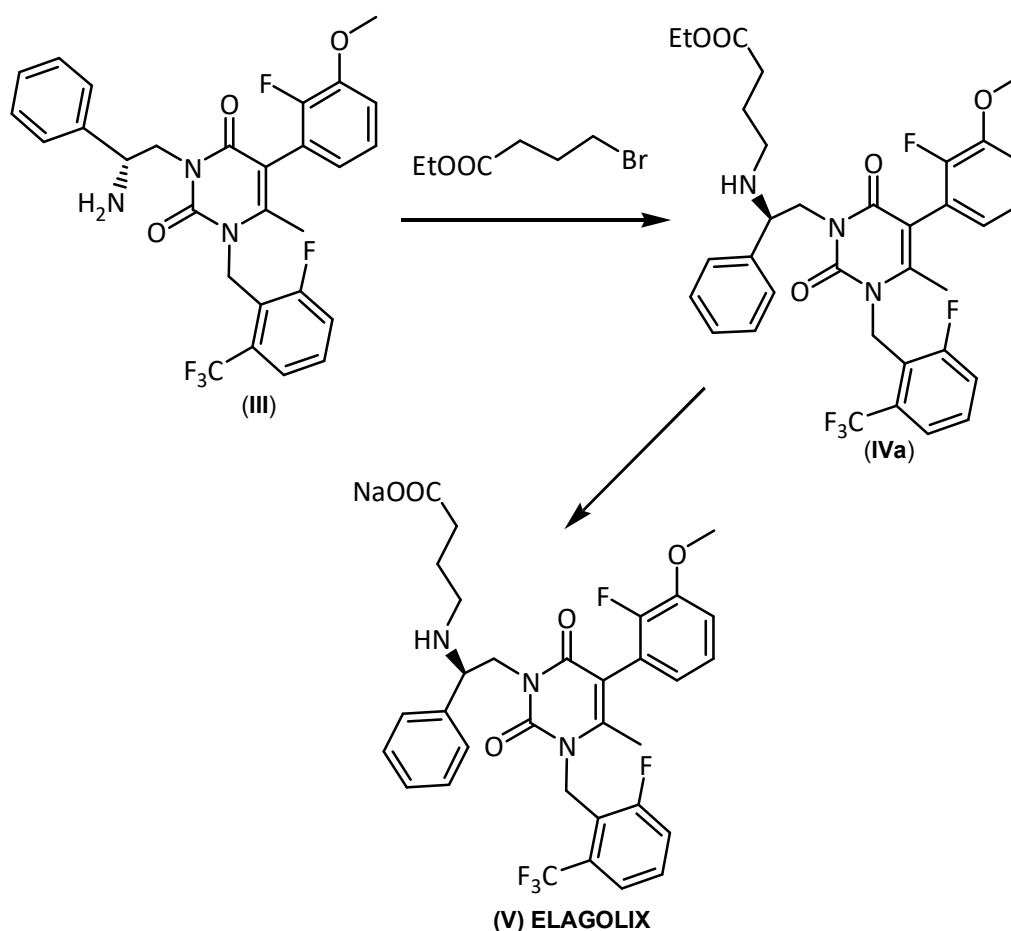


- 5 En la solicitud de patente WO 2019/112968 A1 se describe un procedimiento de obtención del producto (III) que comprende la hidrólisis del producto (II):



- 10 Según se describe en dicha solicitud el producto (III) así obtenido se purifica mediante recristalización en una mezcla de acetato de isopropilo y heptano para dar un producto con una pureza de 99,8%.

Dicho producto purificado se hace reaccionar con 4-bromobutirato de etilo para obtener el producto (IVa) que por hidrólisis básica proporciona el producto (V) según se muestra en el siguiente esquema.

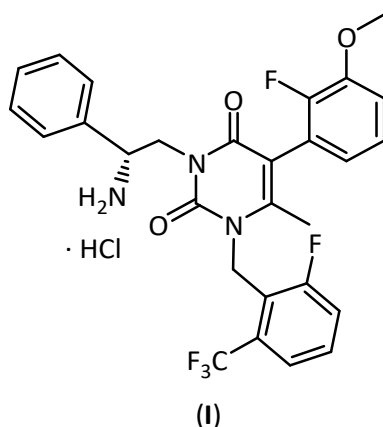


Los inventores de la presente solicitud han reproducido el procedimiento de purificación del compuesto (III) mediante recristalización en una mezcla de acetato de isopropilo y heptano tal como se describe en WO 2019/112968 A1. Partiendo de un producto (III) con una pureza de aproximadamente el 95% no fue posible incrementar la pureza del producto mediante el procedimiento descrito. Además el producto resultante de la recristalización era un sólido pegajoso difícil de manipular y aislar.

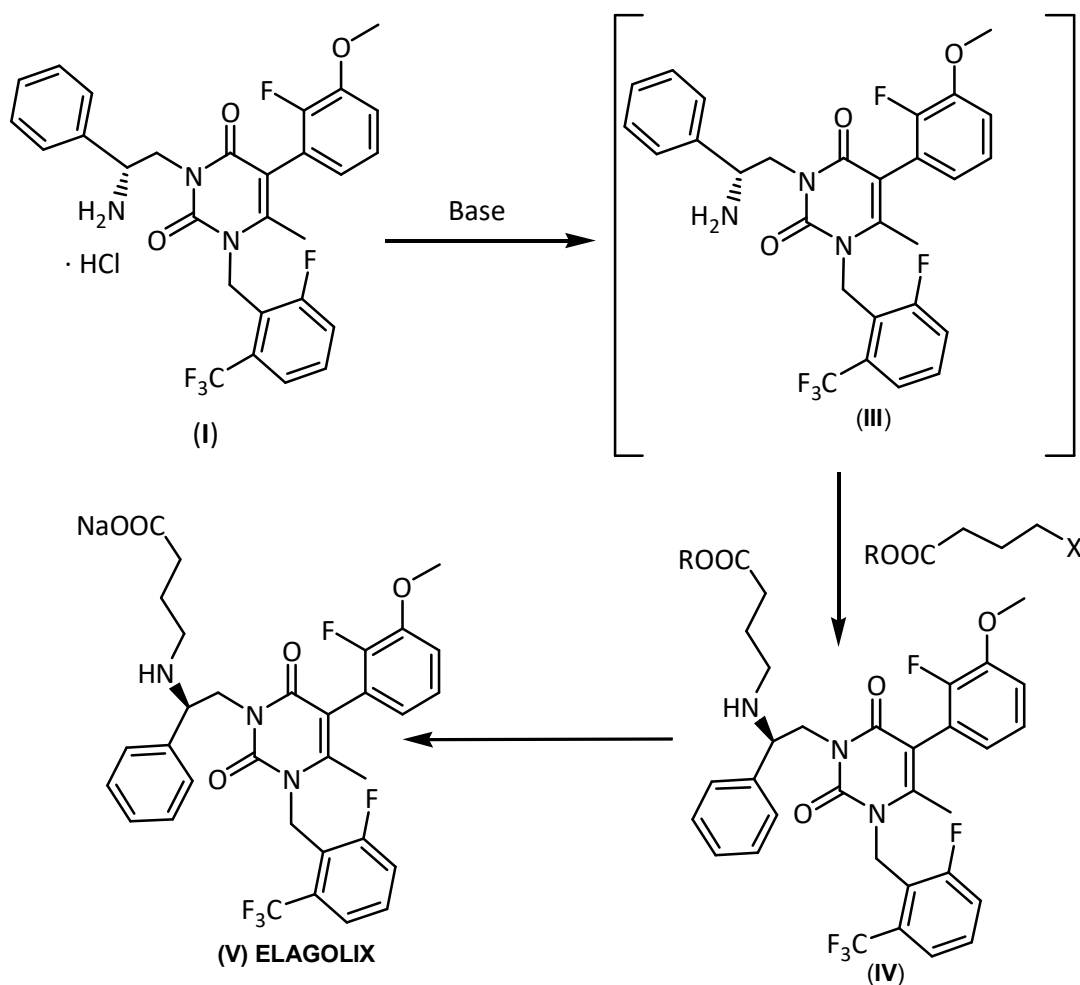
Por tanto, existe en el estado de la técnica una necesidad de procedimientos alternativos para la obtención de Elagolix (V) partiendo del producto (III), en particular de un producto con baja pureza (preferiblemente menor del 96%).

Sumario de la invención

Los inventores han descubierto que un modo sencillo de obtener el producto (III) con elevada pureza, preferiblemente superior al 99%, para su posterior utilización en la síntesis de elagolix es generar la sal de clorhidrato de dicho producto en forma sólida (I):



Dicha sal en forma sólida (I) puede emplearse en la síntesis de elagolix por un procedimiento en el que se regenera el producto (III) que posteriormente se hace reaccionar con halobutirato de alquilo C₁₋₄ según el esquema que se muestra a continuación.



en el que R representa un grupo alquilo C₁₋₄ y X representa un átomo de halógeno.

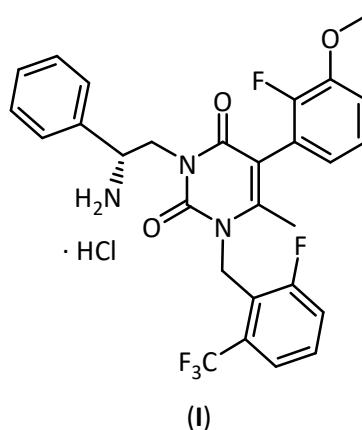
Descripción de las figuras

La **figura 1** muestra la curva calor/temperatura en una calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sal clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**I**). El análisis de DSC se realizó con una cápsula cerrada perforada en un aparato Mettler Toledo 822e con software STARe SW15 con los siguientes parámetros: rango de calentamiento de 30 a 300 °C con una rampa de 20 °C/min y flujo de N₂ de 50 ml/min.

La **figura 2** muestra el difractograma de rayos x en polvo (XRPD) de la sal clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**I**). El difractograma se obtuvo utilizando un difractómetro de polvo de rayos X de modelo Siemens D-500 equipado con un ánodo de Cobre. Parámetros de escaneado: 4-50 grados 2θ, escaneo continuo, ratio: 1,2 grados/minuto.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto la invención se refiere a la sal clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**I**) en forma sólida.



En una realización preferida del primer aspecto de la invención la sal clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**I**) es amorfa.

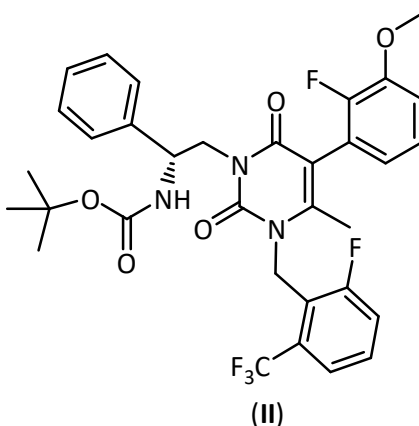
En otra realización preferida del primer aspecto de la invención la sal clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-

pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (I) presenta una curva calor/temperatura en una calorimetría diferencial de barrido que tiene un pico negativo a una temperatura comprendida entre 155 y 165 °C, preferiblemente de 159,6 ± 0,2 °C. El análisis de DSC se realiza con una cápsula cerrada perforada en un aparato Mettler Toledo 822e con software STARE SW15 con los siguientes parámetros: rango de calentamiento de 30 a 300 °C con una rampa de 20 °C/min y flujo de N₂ de 50 ml/min.

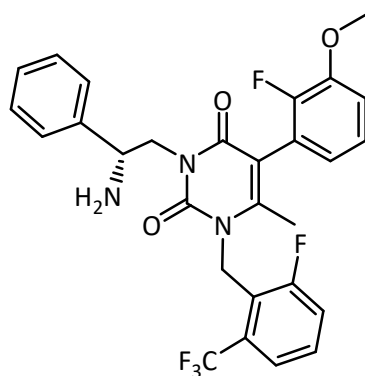
En otra realización preferida del primer aspecto de la invención la sal clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (I) presenta un difractograma de rayos X en polvo medido con radiación Cu K_α esencialmente como el de la Figura 2. En dicho difractograma aparecen 3 bandas amplias en posiciones de 2θ de aproximadamente 3 a 12, 12 a 20 y 20 a 35, más preferiblemente 3 bandas en las posiciones $3 \pm 0,2$ a $12 \pm 0,2$, $12 \pm 0,2$ a $20 \pm 0,2$ y $20 \pm 0,2$ a $35 \pm 0,2$. El difractograma se obtiene utilizando un difractor de polvo de rayos X de modelo Siemens D-500 equipado con un ánodo de Cobre. Parámetros de escaneado: 4-50 grados 2θ , escaneo continuo, ratio: 1,2 grados/minuto.

En un segundo aspecto la invención se refiere a un procedimiento de preparación la sal clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (I) en forma sólida que comprende las etapas de:

a) poner en contacto el compuesto de fórmula (II)



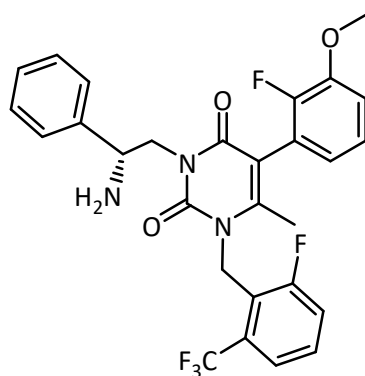
con un ácido en presencia de un primer disolvente para obtener una sal del compuesto de fórmula (III) en solución



(III)

- b) opcionalmente eliminar total o parcialmente el disolvente presente en la solución resultante de la etapa a),
- c) neutralizar el producto resultante de la etapa a) o el producto resultante de la etapa b) con una base para obtener el compuesto de fórmula (III)

5



(III)

- d) poner en contacto el producto de fórmula (III) con ácido clorhídrico en presencia de un segundo disolvente para obtener el producto de fórmula (I) en solución,
- e) eliminar total o parcialmente el disolvente para obtener el producto de fórmula (I) en forma sólida
- f) opcionalmente purificar el producto de fórmula (I) en forma sólida obtenido en la etapa e).

15

En una realización del segundo aspecto de la invención el ácido es un ácido de fórmula AH_n , siendo n un entero de 1 a 3 y A^{-n} un anión mono-, di- o tri-valente.

En una realización del segundo aspecto de la invención el ácido AH_n empleado se selecciona de entre los ácidos orgánicos e inorgánicos próticos con un pK_a inferior a 3. Cuando el ácido es poliprótico ($n > 1$) el pK_a se refiere al del primer protón.

20

En una realización del segundo aspecto de la invención el anión A^{-n} se selecciona del grupo que consiste en cloruro, metanosulfonato y trifluoroacetato.

- 5 En una realización del segundo aspecto de la invención el ácido AH_n empleado se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido trifluoroacético.

10 En una realización del segundo aspecto de la invención el primer disolvente empleado en la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de isopropilo, diclorometano y mezclas de acetonitrilo/agua, de acetato de isopropilo/agua y de diclorometano/agua.

15 En una realización del segundo aspecto de la invención la etapa b) de eliminación del disolvente se realiza por destilación a una presión inferior a 101325 Pa.

20 En una realización del segundo aspecto de la invención la etapa c) de neutralización se realiza por adición de una solución acuosa de una base que se selecciona del grupo que consiste en hidróxidos y carbonatos inorgánicos tales como los hidróxidos y los carbonatos de metales alcalino y alcalinotérreos, por ejemplo NaOH, KOH, Na_2CO_3 y K_2CO_3 .

25 En una realización del segundo aspecto de la invención el producto (III) resultante de la etapa c) se purifica antes de realizar la etapa d). En una realización particular, cuando la etapa c) se ha llevado a cabo en medio acuoso, la purificación se realiza i) extrayendo el producto (III) del medio de reacción con un disolvente poco soluble en agua que se selecciona del grupo que consiste en acetatos de alquilo C_{1-4} , preferiblemente acetato de etilo o acetato de isopropilo, más preferiblemente acetato de isopropilo, ii) tratando la fase orgánica de la etapa i) con una solución acuosa ácida, iii) separando dicha solución acuosa de la fase orgánica, iv) neutralizando la solución acuosa con una base, v) añadiendo de nuevo el mismo disolvente mencionado en la etapa i) y vi) separando la fase orgánica de dicho tercer disolvente que contiene el producto (III).

35 En una realización del segundo aspecto de la invención el segundo disolvente empleado en la etapa d) se selecciona del grupo que consiste en acetato de isopropilo, 2-metil-tetrahidrofurano y mezclas de 2-metil-tetrahidrofurano/agua, preferiblemente 2-metil-tetrahidrofurano y mezclas de 2-metil-tetrahidrofurano /agua.

En una realización del segundo aspecto de la invención la etapa d) se realiza a una temperatura de entre 10 °C y 40 °C, preferiblemente entre 10 y 30°C, más preferiblemente 20°C manteniendo la agitación durante un tiempo comprendido entre 15 y 60 minutos, preferiblemente entre 15 y 45 minutos, más preferiblemente 30 minutos.

En una realización del segundo aspecto de la invención la etapa e) de eliminación del disolvente se realiza por destilación a una presión inferior a 101325 Pa.

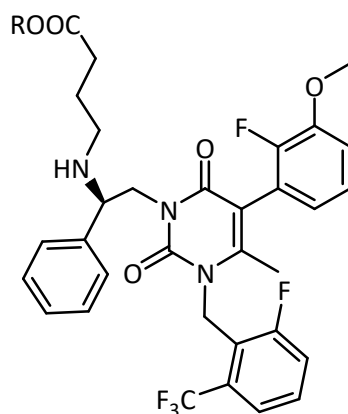
En una realización del segundo aspecto de la invención la etapa f) de purificación se realiza por recristalización del producto (I) empleando un disolvente seleccionado del grupo que consiste en 2-metil-tetrahidrofurano, metil-isobutil-cetona y acetatos de alquilo C₁₋₄, preferiblemente 2-metil-tetrahidrofurano.

En un tercer aspecto la invención se refiere a un procedimiento de preparación de elagolix (V) que comprende las etapas de:

a) añadir un tercer disolvente a 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en forma sólida (I) para obtener una solución o suspensión,

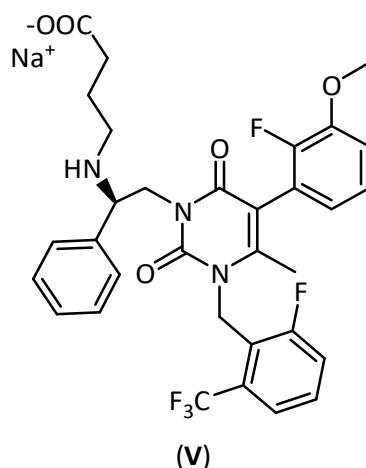
b) poner en contacto la solución o suspensión de la etapa a) con una base para generar un solución que comprende el producto (III),

c) hacer reaccionar la solución de la etapa b) con 4-halobutirato de alquilo C₁₋₄ para obtener el producto de fórmula (IV)



(IV)

en el que R representa un grupo alquilo alquilo C₁₋₄, e d) hidrolizar el grupo éster del compuesto de fórmula (IV) mediante el tratamiento con NaOH para obtener el producto de fórmula (V) Elagolix.



En una realización del tercer aspecto de la invención el con 4-halobutirato de alquilo C₁₋₄ es 4-bromobutirato de etilo.

5

En una realización del tercer aspecto de la invención el tercer disolvente empleado en la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, tolueno y dimetilformamida, preferiblemente dimetilformamida.

10 En una realización del tercer aspecto de la invención la base empleada en la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en diisopropiletilamina, trietilamina, tert-butilamina, dietilamina, preferiblemente diisopropiletilamina.

15 En una realización del tercer aspecto de la invención la etapa b) se realiza a una temperatura comprendida entre 20 °C y 35 °C, preferiblemente entre 20 y 25°C.

20 En una realización del tercer aspecto de la invención la etapa c) se realiza a una temperatura comprendida entre 70 °C y 100 °C, preferiblemente entre 80 y 90°C, más preferiblemente entre 80 y 85 °C manteniendo la agitación durante un tiempo comprendido entre 8 y 24 horas, preferiblemente entre 8 y 16 horas, más preferiblemente 12 horas.

25 En una realización del tercer aspecto de la invención el producto (IV) obtenido en la etapa c) se purifica antes de realizar la etapa d). En una realización particular, la purificación se realiza i) añadiendo al medio de reacción de la etapa c) agua y un disolvente poco soluble en agua, preferiblemente acetato de isopropilo, ii) tratando la fase orgánica de la etapa i) con una solución acuosa ácida, iii) separando dicha solución acuosa de la fase orgánica, iv) neutralizando la solución acuosa con una base, v) añadiendo de nuevo el mismo disolvente

mencionado en la etapa i), vi) separando la fase orgánica de dicho disolvente que contiene el producto (IV) y v) eliminando el disolvente para obtener el producto (IV).

5 En una realización del tercer aspecto de la invención la etapa d) de hidrólisis se realiza en un disolvente que se selecciona del grupo que consiste en agua, alcohol C₁₋₃, mezclas de alcohol C₁₋₃ y agua, preferiblemente isopropanol o mezcla de isopropanol y agua.

10 En una realización del tercer aspecto de la invención la etapa d) de hidrólisis se realiza empleando como base una solución acuosa de NaOH a una temperatura comprendida entre 20 y 50 °C, más preferiblemente entre 30 y 40 °C.

15 En un cuarto aspecto la invención se refiere al uso de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en forma sólida (I) en un procedimiento para la preparación de Elagolix (V).

En realizaciones particulares del cuarto aspecto de la invención el uso del compuesto (I) se realiza siguiendo el procedimiento descrito en el tercer aspecto de la invención.

Ejemplos

20

Ejemplo 1: Obtención de 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (III)

25 75,7 g (117,3 mmol) de 3-((R)-2-(tert-butoxicarbonil)amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (II) se disolvieron en 450 mL de acetonitrilo a la temperatura de aproximadamente 20 °C. Se adicionaron por este orden 200 mL de agua y 40 mL, de una solución acuosa 12 N de HCl (480 mmol) manteniendo una temperatura de aproximadamente 20 °C. Se aumentó la temperatura de la solución obtenida a aproximadamente 40 °C y se mantuvo bajo agitación a dicha
30 temperatura durante 2 horas.

35 A continuación, se eliminó el disolvente mediante destilación con vacío y se adicionó 200 mL de acetato de isopropilo sobre el residuo obtenido y, lentamente, una solución previamente preparada conteniendo 130 g de K₂CO₃ en 250 mL de agua. La fase acuosa se separó y se trató sucesivamente con 2 fracciones de 200 mL cada una de ellas de acetato de isopropilo. Las fases orgánicas reunidas se trataron sucesivamente con una solución previamente

preparada conteniendo 30 mL de H₃PO₄ en 350 mL de H₂O y con una solución previamente preparada conteniendo 15 mL de H₃PO₄ en 250 mL de agua. La fase acuosa resultante de combinar los dos lavados se trató sucesivamente con 2 fracciones de 200 mL cada una de ellas de acetato de isopropilo. Sobre la fase acuosa resultante se adicionaron 200 mL de acetato de isopropilo y, lentamente, 140 g de K₂CO₃ (pH de la fase acuosa de aproximadamente 8,5). Se separó la fase acuosa y se trató sucesivamente con dos fracciones cada una de ellas de 200 mL de acetato de isopropilo. Se eliminó el disolvente de las fases orgánicas así reunidas mediante destilación con vacío para obtener 67.35 g de un aceite de color anaranjado de pureza mediante UHPLC de 94,37% comprendiendo 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (III).

Ejemplo 2: Obtención de 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (III)

15 15,1 g (23,45 mmol) de 3-((R)-2-(tert-butoxicarbonil)amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (II) se disolvieron en 80 mL de acetato de isopropilo a la temperatura de aproximadamente 20 °C. Se adicionaron 9 g (93,8 mmol) de ácido metanosulfónico manteniendo una temperatura de aproximadamente 20 °C. Se aumentó la temperatura de la solución obtenida a aproximadamente 60 °C y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura durante 2 horas.

A continuación, se adicionó 40 mL de agua y una solución saturada de K₂CO₃ hasta un valor de pH de la mezcla resultante de aproximadamente 9. Se separó la fase orgánica y se adicionó sobre ella 60 mL de H₃PO₄ y H₃PO₄ hasta un valor de pH de la mezcla resultante de aproximadamente 1. Se separó la fase acuosa y se trató sucesivamente con 2 fracciones de 40 mL cada una de ellas de acetato de isopropilo. Sobre la fase acuosa resultante se adicionaron 40 mL de acetato de isopropilo y, lentamente, 30 g de K₂CO₃ (pH de la fase acuosa de aproximadamente 8). Se separó la fase acuosa y se trató sucesivamente con dos fracciones cada una de ellas de 40 mL de acetato de isopropilo. Se eliminó el disolvente de las fases orgánicas así reunidas mediante destilación con vacío para obtener 11,56 g de un aceite de color anaranjado de pureza mediante UHPLC de 95,00% comprendiendo 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona.

35

Ejemplo 3: Obtención de la sal clorhidrato de 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (I) en forma sólida

16,9 g (31 mmol) de 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (III) se disolvieron en 170 mL de 2-metil-tetrahidrofurano a la temperatura de aproximadamente 20 °C. Se adicionaron lentamente 3 mL (36,5 mmol) de una solución acuosa 12 N de HCl manteniendo una temperatura de aproximadamente 20 °C y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura durante 30 minutos.

A continuación, se eliminó el disolvente mediante destilación con vacío. Se adicionaron 170 mL de 2-metil-tetrahidrofurano y la suspensión obtenida se calentó a la temperatura de reflujo, manteniéndose bajo agitación durante 10 minutos. Posteriormente, la solución obtenida se enfrió lentamente hasta la temperatura de aproximadamente 20 °C y se mantuvo a dicha temperatura durante 30 minutos. Se aisló el sólido resultante mediante filtración para obtener 14,3 g (rendimiento: 79,1%, pureza mediante UHPLC: 99,97%) de un sólido blanco correspondiente a la sal clorhidrato de 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (I) en forma sólida.

Ejemplo 4: Obtención de la sal clorhidrato de 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (I)

11,5 g de 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (III) (pureza mediante UHPLC: 95,17%) se disolvieron en 100 mL de 2-metil-tetrahidrofurano a la temperatura de aproximadamente 20 °C. Se adicionaron lentamente 2 mL (24,4 mmol) de una solución acuosa 12 N de HCl manteniendo una temperatura de aproximadamente 20 °C y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura durante 30 minutos.

A continuación, se eliminó el disolvente mediante destilación con vacío. Se adicionaron 100 mL de 2-metil-tetrahidrofurano y la suspensión obtenida se calentó a la temperatura de reflujo, manteniéndose bajo agitación durante 10 minutos. Posteriormente, la solución obtenida se enfrió lentamente hasta la temperatura de aproximadamente 20 °C y se mantuvo a dicha temperatura durante 30 minutos. Se aisló el sólido resultante mediante filtración para obtener 8,58 g (pureza mediante UHPLC: 99,94%) de un sólido blanco

correspondiente a la sal clorhidrato de 3-((R)-2-amino-2-feniletil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (I) en forma sólida.

Ejemplo comparativo 5: Purificación de 3-((R)-2-amino-2-feniletil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (III)

11,5 g de 3-((R)-2-amino-2-feniletil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (III) (pureza mediante UHPLC: 95,17%) se disolvieron en 50 mL de acetato de isopropilo a la temperatura de aproximadamente 80 °C. A continuación se adicionaron lentamente 60 mL de n-heptano manteniendo la temperatura por encima de aproximadamente 60 °C. Terminada la adición se enfrió lentamente la mezcla resultante a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura durante 30 minutos.

A continuación, se enfrió la mezcla a la temperatura de 10 °C y se aisló el sólido resultante mediante filtración para obtener 5,13 g (pureza mediante UHPLC: 95,63%) de un sólido amarillento correspondiente a 3-((R)-2-amino-2-feniletil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (III).

Ejemplo 6: Obtención de éster etílico de ácido 4-((R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-feniletilamino)-butírico (IVa)

55 g (94,5 mmol) de la sal clorhidrato de 3-((R)-2-amino-2-feniletil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (I) se mezclaron con 85 mL de dimetilformamida a la temperatura de aproximadamente 20 °C. Se añadieron lentamente 45 mL de diisopropiletilamina y se calentó la mezcla obtenida a la temperatura de 35-40 °C. Manteniendo dicha temperatura, se añadieron 19 mL (132,8 mmol) de 4-bromobutirato de etilo y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de 80-85 °C y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura durante 12 horas.

A continuación, se adicionaron sucesivamente 200 mL de acetato de isopropilo y 100 mL de agua. Se separó la fase acuosa y se trató con una fracción de 200 mL de acetato de isopropilo. Las fases orgánicas reunidas se trataron sucesivamente con 100 mL de agua, una solución acuosa de H₃PO₄ (78 g en 200 mL) y una solución acuosa de H₃PO₄ (15 g en 200 mL). Las fases acuosas combinadas se trataron con dos fracciones cada una de ellas

de 200 mL de acetato de isopropilo. Sobre las fases orgánicas combinadas se adicionaron 300 mL de acetato de isopropilo y una solución acuosa saturada de K_2CO_3 . Se separó la fase acuosa y se trató con una fracción de 300 mL de acetato de isopropilo. Las fases orgánicas reunidas se trataron con 200 mL de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$.

5 De la fase orgánica así obtenida se eliminó el disolvente mediante destilación con vacío para obtener 61,72 g de un residuo comprendiendo éster etílico de ácido 4-((R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-feniletilamino)-butírico (**IVa**) (UHPLC: 88,46%)

10 **Ejemplo 7:** Obtención de la sal de sodio del ácido 4-((R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dehidro-2H-pirimidin-1-il]-1-feniletilamino)-butírico (**V**)

El residuo obtenido en el ejemplo anterior comprendiendo el éster etílico de ácido 4-((R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-4-metil- 2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-feniletilamino)-butírico (**IVa**) se disolvió en 120 mL de isopropanol. Sobre dicha disolución se adicionó a la temperatura de aproximadamente 20 °C una solución acuosa previamente preparada con 9,5 g de NaOH y 120 mL de agua. Se calentó la mezcla resultante a la temperatura de aproximadamente 35 °C y se mantuvo bajo agitación a dicha
20 temperatura durante 2 horas.

A continuación, se adicionaron 350 mL de agua y 200 mL de acetato de isopropilo. Se separó la fase acuosa y se trató con dos fracciones cada una de ellas de 200 mL de acetato de isopropilo. Se adicionaron 90 g de NaCl a la fase acuosa tratada y 200 de metil-
25 isobuticetona. Se separó la fase acuosa y se trató con dos fracciones cada una de ellas de 200 mL de metil-isobuticetona. Las fases orgánicas reunidas se trataron con una fracción de 200 mL de una solución acuosa de NaCl 20%. Se eliminó el disolvente de la fase orgánica mediante destilación con vacío y el residuo obtenido se disolvió en 150 mL de acetato de etilo. La mezcla obtenida se filtró a través de un filtro compuesto de una capa de tierras
30 diatomeas y de un filtro de 0,20 micras, lavándose el filtró con dos fracciones cada una de ellas de 30 mL de acetato de etilo. La solución filtrada se adicionó lentamente sobre 1000 mL de n-heptano manteniendo la temperatura entre 5 y 10 °C, manteniéndose la mezcla resultante bajo agitación a la temperatura indicada durante 60 minutos. La mezcla se filtró para obtener un sólido blanco que fue secado a 40 °C y vacío rindiendo 41,83 g (rendimiento
35 de los dos pasos de síntesis: 67,7%) de la sal de sodio del ácido 4-((R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dehidro-2H-pirimidin-1-il]-

1-feniletilamino)-butírico (**V**) (sal de sodio de elagolix), con una pureza del 99.87% mediante UHPLC.

Condiciones de los ensayos

5

El análisis de DSC se realizó en un aparato Mettler Toledo 822e con software STARe SW15. Parámetros: rango de calentamiento de 30 a 300 °C con una rampa de 20 °C/min y flujo de N₂ de 50 ml/min. La medida se hace con una cápsula cerrada perforada.

10 El análisis de XRPD se realizó utilizando un difractómetro de polvo de rayos X de modelo Siemens D-500 equipado con un ánodo de Cobre utilizando la radiación Cu K_α. Parámetros de escaneado: 4-50 grados 2θ, escaneo continuo, ratio: 1,2 grados/minuto.

La pureza de los productos obtenidos se analizó mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución en un aparato de la marca Waters, modelo Acquity, provisto de detector de fotodiodos y horno termostatzado para la columna. Se ha utilizado una columna HSST3 (2.1 x 100 mm y 1.8 μm) y las fases móviles A (acetato de amonio 50 mM pH 5,2), B (acetonitrilo) y C (agua) con las condiciones de análisis siguientes:

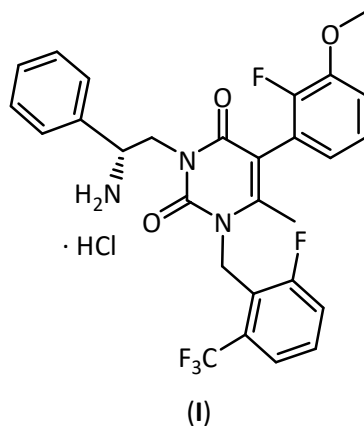
20 Caudal: (mL/min): 0,3
 T^a columna (°C): 40
 Longitud de onda (nm): 270 (para elagolix), 210 (para el resto de compuestos)
 Vol. iny. (μL): 1
 Tiempo de adquisición (min): 10
 25 Diluyente: acetonitrilo/agua (1:1)
 Gradiente:

t (min)	%A	%B	%C
0	5	25	70
0,5	5	25	70
6	5	90	5
7,5	5	90	5
8	5	25	70
10	5	25	70

REIVINDICACIONES

1.- Sal clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**I**) en forma sólida.

5



2.- Sal según la reivindicación 1 caracterizada por presentar una forma amorfa.

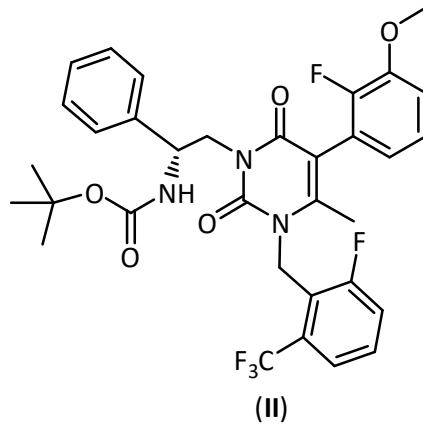
10 3.- Sal según la reivindicación 2 caracterizada por presentar una curva calor/temperatura en una calorimetría diferencial de barrido que tiene un pico negativo a una temperatura de comprendida entre 155 y 165°C.

15 4. Sal según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3 caracterizada por presentar un difractograma medido con radiación Cu K_α esencialmente como el de la Figura 2.

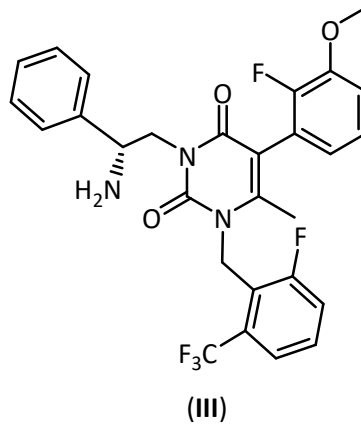
5.- Un procedimiento de preparación de la sal clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**I**) en forma sólida que comprende las etapas de:

20

a) poner en contacto el compuesto de fórmula (**II**)



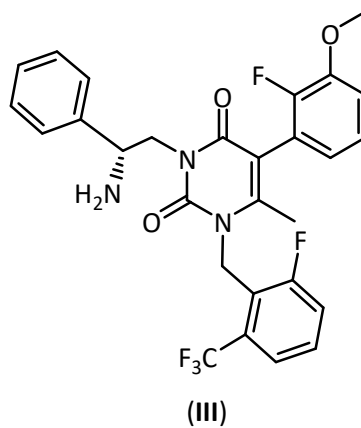
con un ácido en presencia de un primer disolvente para obtener una sal del compuesto de fórmula (III) en solución



5

- b) opcionalmente eliminar total o parcialmente el disolvente presente en la solución resultante de la etapa a),
- c) neutralizar el producto resultante de la etapa a) o el producto resultante de la etapa b) con una base para obtener el compuesto de fórmula (III)

10



d) poner en contacto el producto de fórmula (III) con ácido clorhídrico en presencia de un segundo disolvente para obtener el producto de fórmula (I) en solución,

e) eliminar total o parcialmente el disolvente para obtener el producto de fórmula (I) en forma sólida

5 f) opcionalmente purificar el producto de fórmula (I) en forma sólida obtenido en la etapa e).

6.- Un procedimiento según la reivindicación 5 caracterizado porque el ácido es un ácido de fórmula AH_n , siendo n un entero de 1 a 3 y A^{-n} un anión mono-, di- o tri-valente.

10

7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6 caracterizado porque el ácido se selecciona de entre los ácidos orgánicos e inorgánicos próticos con un pK_a inferior a 3.

15 8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido trifluoroacético.

20 9.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 caracterizado por que el producto (III) resultante de la etapa c) se purifica antes de realizar la etapa d).

10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 caracterizado por que el primer disolvente empleado en la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de isopropilo, diclorometano y mezclas de acetonitrilo/agua, de acetato
25 de isopropilo/agua y de diclorometano/agua.

11.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 caracterizado por que el segundo disolvente empleado en la etapa d) se selecciona del grupo que consiste en acetato de isopropilo, 2-metil-tetrahidrofurano y mezclas de 2-metil-tetrahidrofurano /agua.

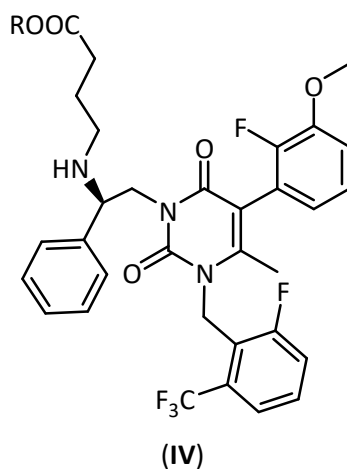
30

12. - Un procedimiento de preparación de elagolix (V) que comprende las etapas de:

a) añadir un tercer disolvente a la sal de clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en forma sólida (I) para obtener una solución o suspensión,

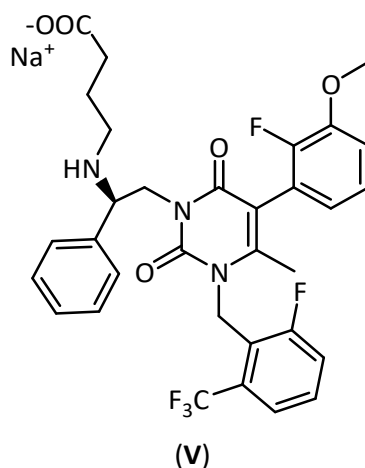
35 b) poner en contacto la solución o suspensión de la etapa a) con una base para generar una solución que comprende el producto (III),

c) hacer reaccionar la solución de la etapa b) con 4-halobutirato de alquilo C₁₋₄ para obtener el producto de fórmula (IV)

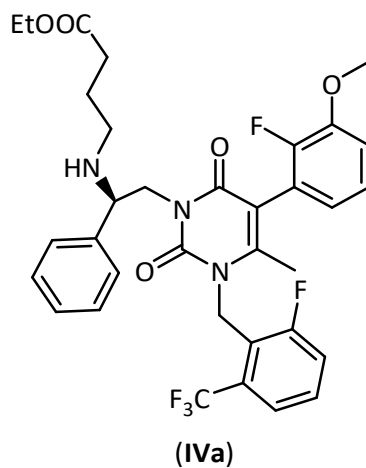


en el que R representa un grupo alquilo alquilo C₁₋₄, e

5 d) hidrolizar el grupo éster del compuesto de fórmula (IV) mediante el tratamiento con NaOH para obtener el producto de fórmula (V) Elagolix.



13. Un procedimiento según la reivindicación 12 en el que el 4-halobutirato de alquilo C₁₋₄ es
10 4-bromobutirato de etilo de modo que el producto obtenido en la etapa c) es:



14.- Uso de la sal de clorhidrato de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-1H-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma sólida (**I**) en un procedimiento para la preparación de Elagolix (**V**).

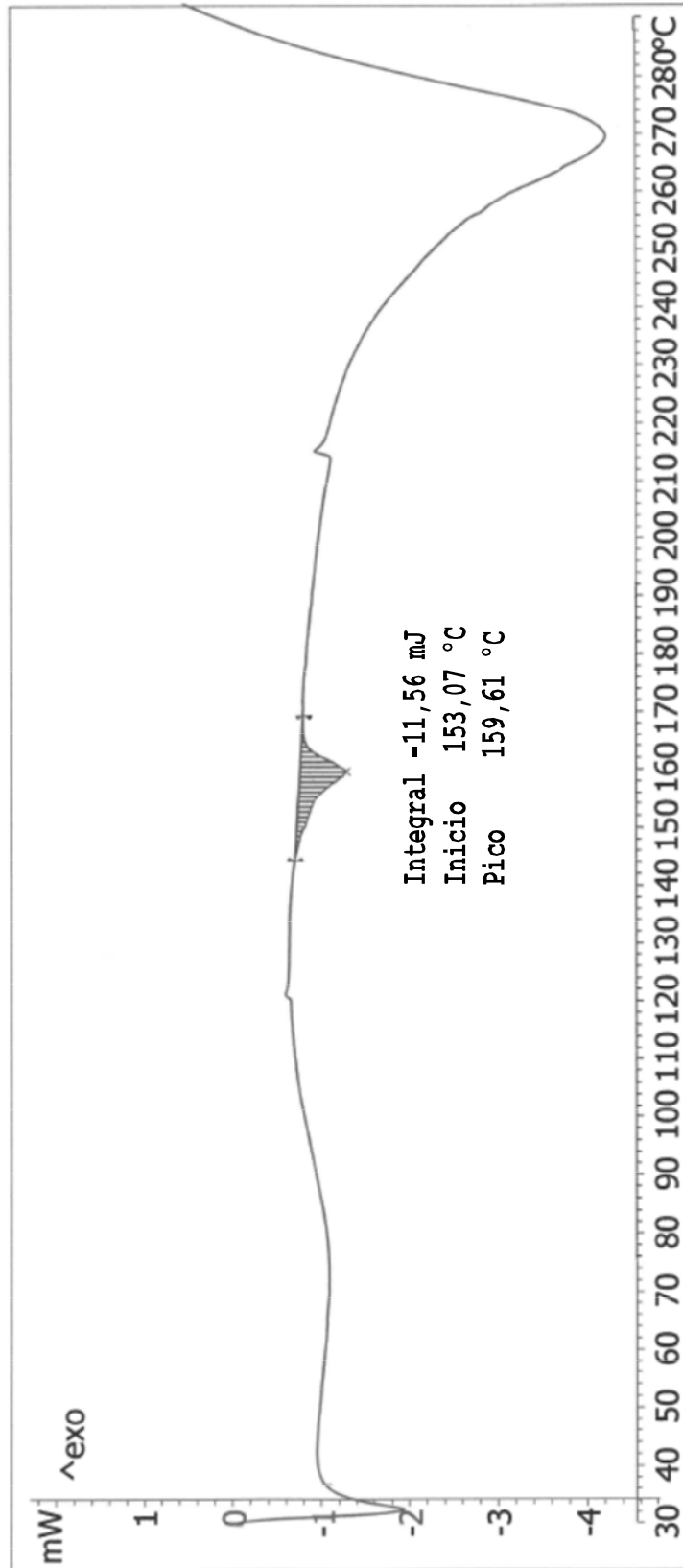


FIGURA 1

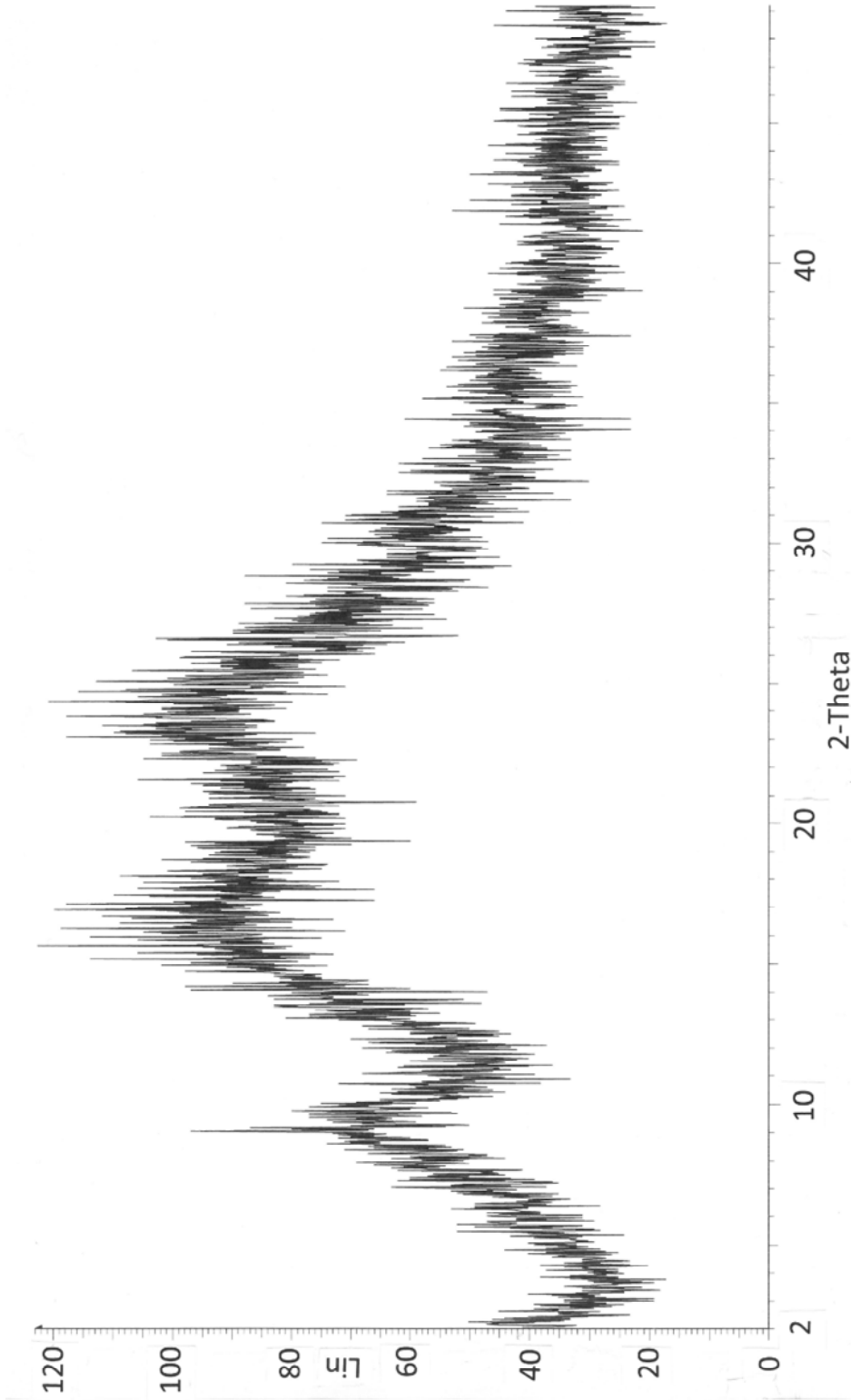


FIGURA 2