

⑫

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ PROCÉDE DE PREPARATION DU SEL SODIQUE D'ELAGOLIX ET INTERMEDIAIRES
DUDIT PROCÉDE.

②② Date de dépôt : 27.07.20.

③③ Priorité : 03.09.19 IT 102019000015458;
24.01.20 IT 102020000001390.

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L.*
Société régie selon les lois italiennes — IT.

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 05.03.21 Bulletin 21/09.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 08.03.24 Bulletin 24/10.

⑦② Inventeur(s) : LENNA Roberto, FASANA Andrea et
ORTIZ Jerry.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦③ Titulaire(s) : *INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L.* Société
régie selon les lois italiennes.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET WEINSTEIN.

FR 3 100 246 - B1



Description

Titre de l'invention : "procédé DE préparation dU sel sodique de l'acide 4-[(1*R*)-2-[5-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-3,6-dihydro-4-méthyl-2,6-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl]-1-phényléthyl]amino]-butanoïque (Elagolix sel sodique) et intermédiaires dudit procédé"

[0001] *****

DOMAINE DE L'INVENTION

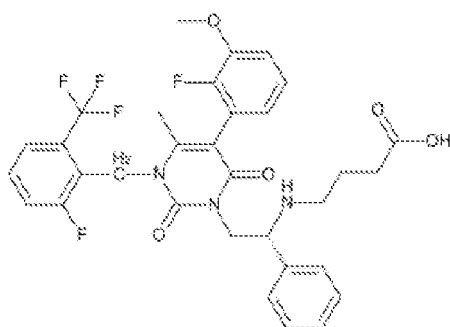
[0002] La présente invention a trait au secteur des procédés de synthèse de principes actifs à usage pharmaceutique et en particulier à un procédé de préparation à l'échelle industrielle du sel sodique de l'acide 4-[(1*R*)-2-[5-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-3,6-dihydro-4-méthyl-2,6-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl]-1-phényléthyl]-amino]-butanoïque. L'invention concerne également certains intermédiaires du procédé.

[0003] Le composé, connu également sous le nom de sel sodique d'Elagolix, est un principe actif utile dans le traitement de la douleur associée à l'endométriose chez la femme. Il est également en phase de développement pour le traitement des fibromes utérins et du saignement menstruel abondant chez la femme.

[0004] Les formules développées de l'Elagolix et de son sel sodique sont reproduites ci-dessous :

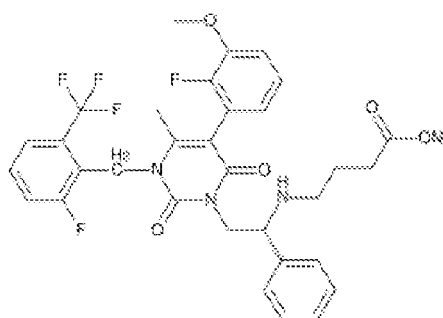
[0005] [Tableaux1]

[Chem 1]



Elagolix

[Chem 2]



Elagolix sel sodique

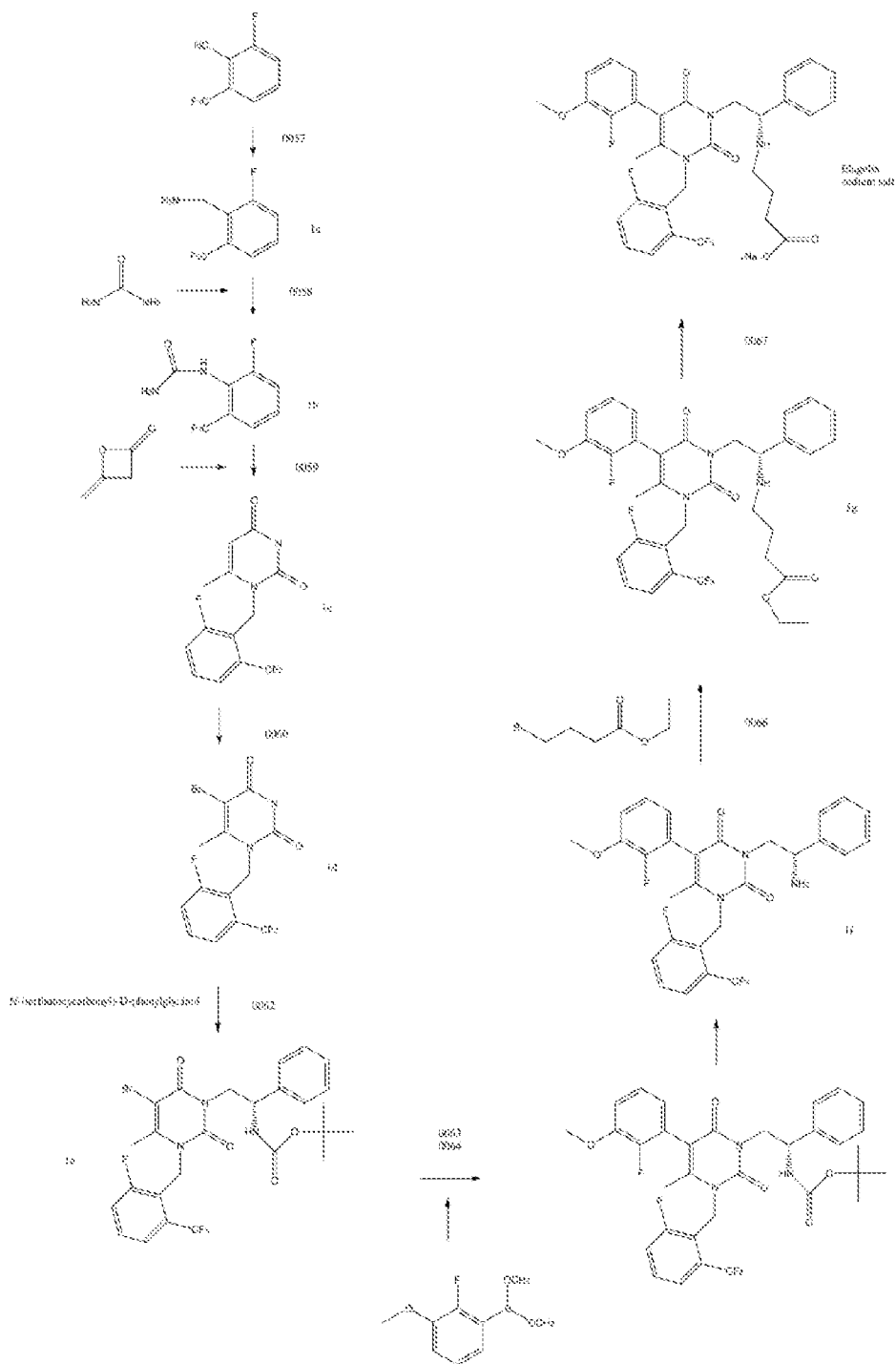
ÉTAT DE LA TECHNIQUE

[0006] Le sel sodique de l'Elagolix (également désigné ci-après par Elagolix sel sodique ou "Elagolix sodium") est décrit et revendiqué dans le brevet EP 1646389 B1 de 2006, au

nom de Neurocrine Biosciences Inc.

[0007] Le brevet donne une description expérimentale détaillée de la préparation du composé en question. L'exemple 1 du brevet, aux pages 14-16, présente un procédé de synthèse du sel de sodium de l'Elagolix à partir de 2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzonitrile ; le schéma de procédé de ce brevet est reproduit dans le schéma 1 ci-après :

[0008] [Chem.3]



[0009] Les étapes de la synthèse 1d → 1e [0062], 1e → 1f [0063], 1f → 1g [0066] et 1g →

Elagolix sel sodique [0067] prévoient toutes une purification chromatographique. En particulier, les étapes 1d → 1e [0062], 1e → 1f [0063], 1f → 1g [0066] nécessitent une opération de chromatographie préparative sur gel de silice, tandis que l'étape finale 1g → Elagolix sel sodique [0067] requiert une opération de chromatographie sur résine échangeuse d'ions.

[0010] Ces techniques de purification ne sont pas inapplicables a priori à une production à l'échelle industrielle mais elles exigent de tels investissements, en termes d'équipement, de temps d'exécution, d'emploi de solvants organiques et d'effort analytique pour le contrôle des fractions chromatographiées, qu'en réalité elles en excluent l'application.

[0011] Il est donc apparu nécessaire de disposer d'un nouveau procédé de synthèse du sel sodique de l'Elagolix qui surmonte les inconvénients du procédé ci-dessus.

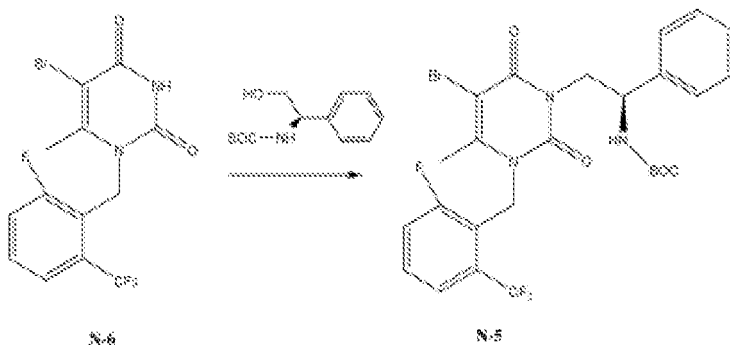
[0012] La présente invention a pour but de mettre à disposition une voie de synthèse pour la préparation du sel sodique de l'acide 4-[[[(1R)-2-[5-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-3,6-dihydro-4-méthyl-2,6-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]-1-phényléthyl]-amino]-butanoïque (Elagolix sel sodique), applicable industriellement et permettant d'obtenir un produit de qualité pharmaceutique qui pallie les manquements qui vont de pair avec les procédés décrits dans la technique connue.

Résumé de l'invention

[0013] Ce but est atteint avec la présente invention, qui dans un premier de ses aspects concerne un procédé de synthèse du sel sodique de l'Elagolix qui comprend les étapes suivantes :

[0014] a) réaction du composé N-6, 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione avec du D-BOC-phénylglycinol pour obtenir l'intermédiaire 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthyl-3-[2(R)-tert-butoxycarbonyl amino-2-phényléthyl]-pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (intermédiaire N-5) :

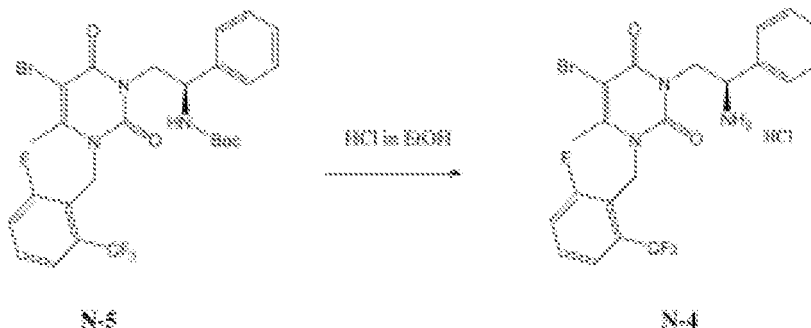
[0015] [Chem.4]



[0016] b) traitement de l'intermédiaire N-5 avec de l'acide chlorhydrique dans de l'éthanol

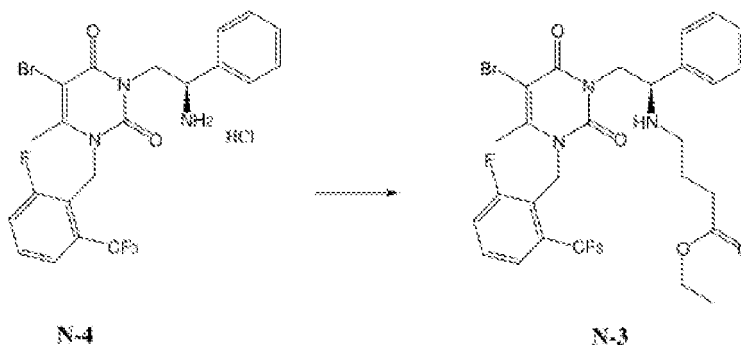
pour obtenir l'intermédiaire chlorhydrate de
5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)-benzyl]-6-méthyl-3-[2(R)-amino-2-phényléthyl]-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (intermédiaire N-4) :

[0017] [Chem.5]



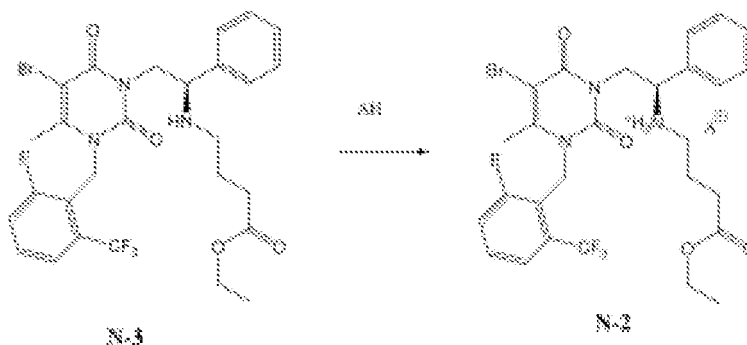
[0018] c) traitement avec une base de l'intermédiaire N-4 et réaction avec du 4-bromobutanoate d'éthyle pour obtenir l'intermédiaire N-3,
3-[2(R)-{éthoxycarbonylpropylamino}-2-phényléthyl]-5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthyl-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione :

[0019] [Chem.6]



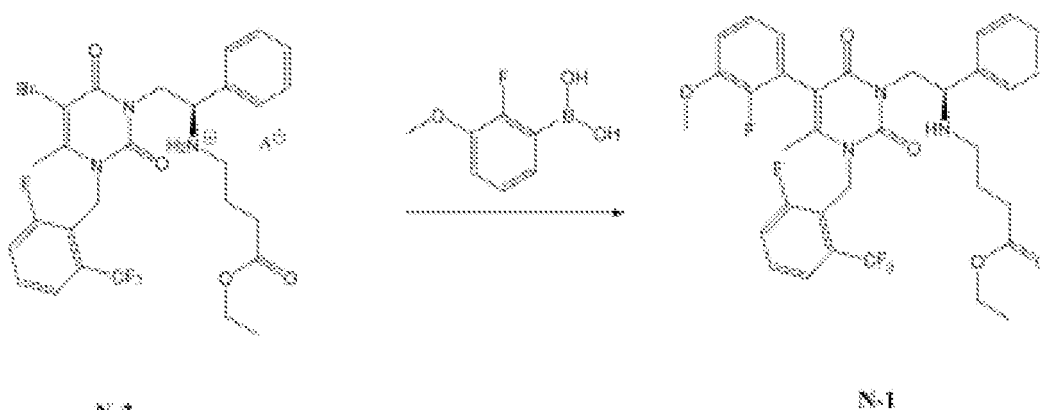
[0020] d) salification de l'intermédiaire N-3 avec un acide protique pour obtenir l'intermédiaire N-2 :

[0021] [Chem.7]



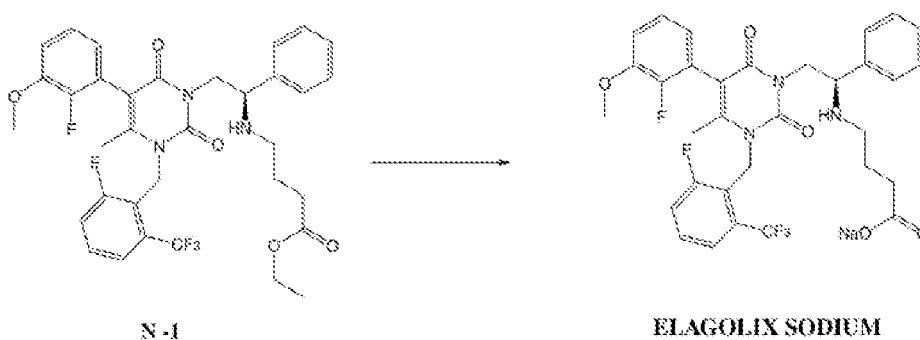
[0022] e) réaction de l'intermédiaire N-2 avec de l'acide
2-fluoro-3-méthoxyphénylboronique pour obtenir l'intermédiaire N-1,
3-[2(R)-{éthoxycarbonylpropyl-amino}-2-phényléthyl]-5-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthyl-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione :

[0023] [Chem.8]



[0024] f) formation du sel sodique de l'Elagolix par réaction de l'intermédiaire N-1 avec de l'hydroxyde de sodium :

[0025] [Chem.9]



[0026] Dans une variante de réalisation du procédé de l'invention, dans le cas où les étapes c) et d) sont réalisées dans le même solvant, ces deux étapes peuvent être exécutées sous la forme d'une étape unique, donnant directement l'intermédiaire N-2 à partir de l'intermédiaire N-4.

[0027] Dans son deuxième aspect, l'invention concerne les intermédiaires N-4, N-3 et N-2 du procédé décrit plus haut.

Brève description des dessins

[0028] La figure 1 montre le chromatogramme CLHP du sel sodique de l'Elagolix qui peut être obtenu par le procédé de l'invention.

[0029] La figure 2 montre le chromatogramme CLHP obtenu avec une colonne chirale du sel sodique de l'Elagolix qui peut être obtenu par le procédé de l'invention.

[0030] La figure 3 représente deux isomères conformationnels de l'Elagolix obtenus en mélange dans le procédé de l'invention.

[0031] La figure 4 montre le spectre de diffraction DRX de l'intermédiaire N-2 qui peut être obtenu en suivant la procédure expérimentale de l'exemple 11.

[0032] La figure 5 montre le thermogramme DSC de l'intermédiaire N-2 qui peut être obtenu en suivant la procédure expérimentale de l'exemple 11.

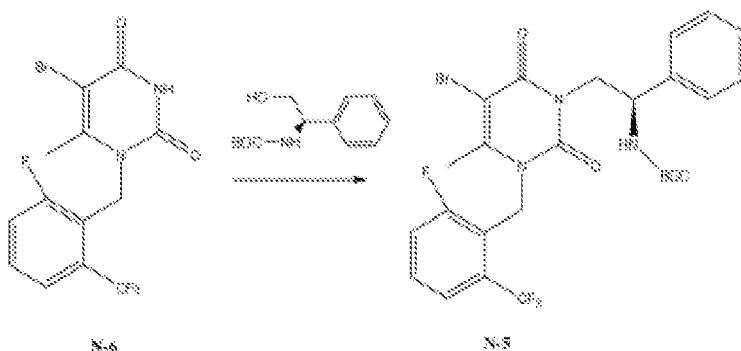
[0033] La figure 6 montre le spectre FT-IR de l'intermédiaire N-2 qui peut être obtenu en suivant la procédure expérimentale de l'exemple 11.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

[0034] Dans son premier aspect, l'invention concerne un procédé de synthèse du sel sodique de l'Elagolix qui nécessite six étapes de synthèse.

[0035] La première étape, a), emploie comme réactif le composé N-6 :

[0036] [Chem.10]



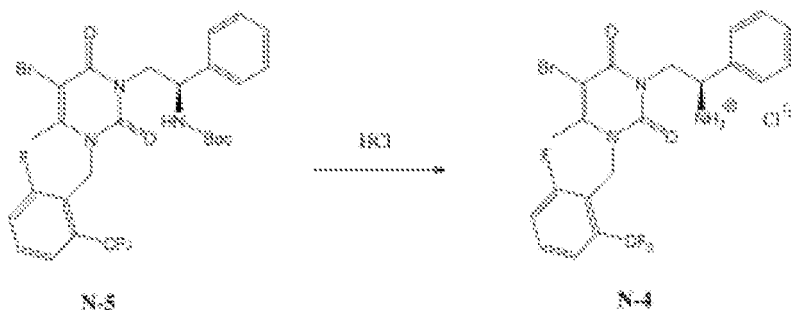
[0037] Le réactif de départ de cette étape, le composé N-6, peut être obtenu de la manière décrite dans le brevet EP 1646389 B1.

[0038] De même, la réaction du composé N-6 pour donner l'intermédiaire N-5 peut être effectuée suivant les indications contenues dans le brevet cité.

[0039] À la différence de ce qui est décrit dans ledit brevet, toutefois, l'intermédiaire N-5 est purifié non pas par chromatographie mais par un traitement du produit brut avec un ester organique tel que l'acétate d'éthyle (AcOE), l'acétate de butyle (BuOAc) ou l'acétate d'isopropyle (iPrOAc). L'emploi d'acétate d'isopropyle (iPrOAc) est préféré. Ce traitement peut se faire à une température comprise entre 0 et 25 °C, de préférence entre 5 et 15 °C.

[0040] L'étape b) consiste à former le chlorhydrate de l'intermédiaire N-5 (ce chlorhydrate constitue l'intermédiaire N-4) :

[0041] [Chem.11]



[0042] Cette étape peut se faire en préparant une solution de l'intermédiaire N-5 dans un solvant organique (compatible avec la présence d'acide chlorhydrique) auquel on ajoute ensuite l'acide chlorhydrique. L'acide chlorhydrique peut être introduit dans la

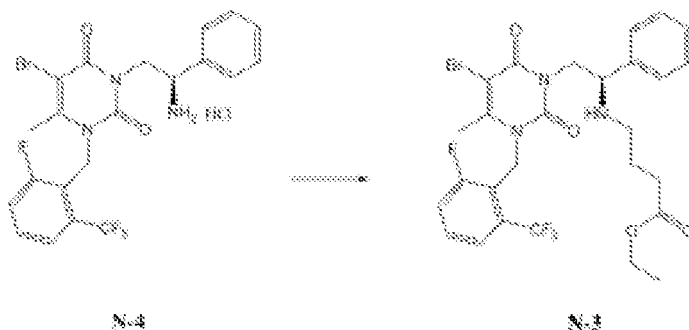
solution de l'intermédiaire N-5 directement sous forme gazeuse (par exemple par barbotage) ou bien, de préférence, il peut être ajouté sous forme de solution aqueuse ou d'une solution préparée auparavant dans le même solvant organique que celui dans lequel l'intermédiaire N-5 a été dissous précédemment.

[0043] Les solvants utilisables sont l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol, l'acétone, la méthylisobutylcétone (MIBC), l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle, purs ou en mélange entre eux. Le solvant préféré est l'éthanol.

[0044] La température réactionnelle est comprise entre 5 et 35 °C, de préférence entre 20 et 30 °C.

[0045] L'étape c) du procédé de l'invention consiste à transformer l'intermédiaire N-4 en intermédiaire N-3 :

[0046] [Chem.12]



[0047] Cette étape peut se faire selon une séquence de deux opérations, dont la première, c.1, consiste à mettre l'intermédiaire chlorhydrate N-4 en suspension dans un ester organique tel que l'acétate d'éthyle (AcOE), l'acétate de butyle (ButOAc) ou l'acétate d'isopropyle (iPrOAc) et à le traiter avec une base inorganique ; la deuxième opération, c.2, consiste à faire réagir la fonction aminique libérée au cours de l'opération c.1 avec le composé 4-bromobutanoate d'éthyle. De préférence, l'ester organique utilisé dans l'opération c.1 est l'acétate d'isopropyle (iPrOAc).

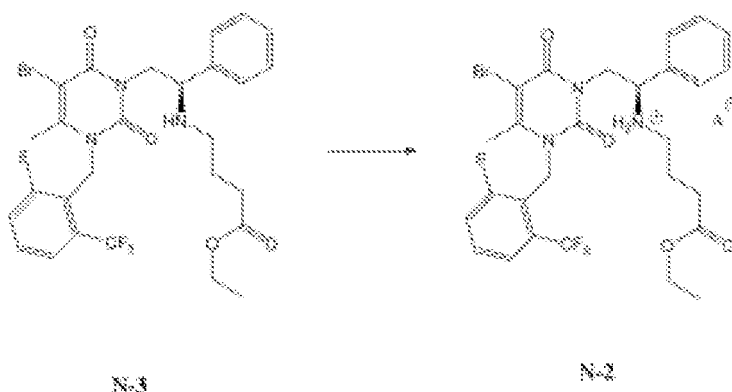
[0048] La température réactionnelle de l'opération c.2 est comprise entre 30 et 55 °C, de préférence entre 30 et 50 °C, et elle nécessite une durée comprise entre 18 et 48 heures.

[0049] Des températures plus élevées entraînent une augmentation des sous-produits au détriment de la formation du produit réactionnel (à cet égard, voir l'exemple comparatif 7, réalisé à T = 80 °C).

[0050] L'étape d) consiste à former le sel de l'intermédiaire N-3 par réaction avec un acide protique (le sel constitue l'intermédiaire N-2) :

[0051]

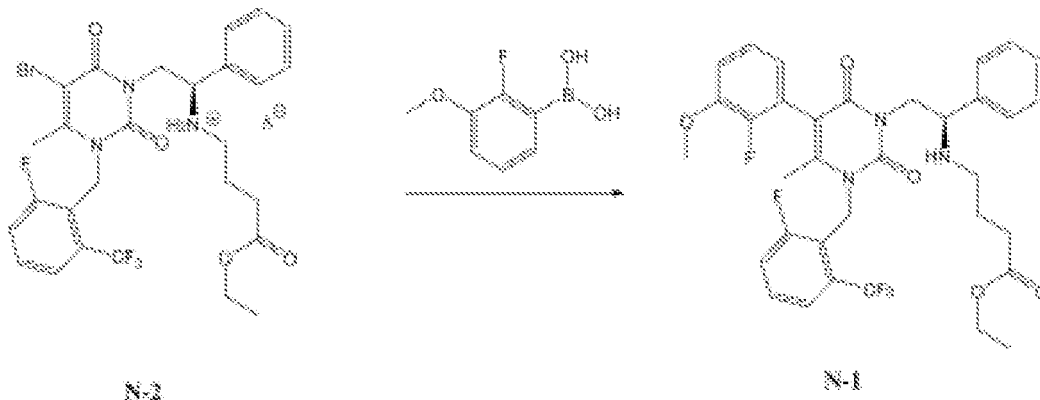
[Chem.13]



- [0052] Cette étape se fait en préparant une solution de l'intermédiaire N-3 dans un solvant organique (compatible avec la présence d'acide protique) à laquelle on ajoute ensuite l'acide protique.
- [0053] L'acide protique, même s'il est indiqué par la formule générale AH, ne se limite pas à des acides monoprotiques capables de céder un seul proton. Cet acide peut être choisi parmi l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide bromhydrique, l'acide para-toluènesulfonique ou l'acide trifluoroacétique. De préférence, on utilise l'acide chlorhydrique ou l'acide phosphorique H_3PO_4 .
- [0054] L'acide peut être introduit pur dans la solution de l'intermédiaire N-3 (par exemple sous forme gazeuse dans le cas de l'acide chlorhydrique) ou, de préférence, sous forme de solution aqueuse.
- [0055] Les solvants organiques utilisables pour préparer la solution de l'intermédiaire N-3 sont l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol, l'acétone, la méthylisobutylcétone (MIBC), l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle et l'acétate de butyle, purs ou en mélange entre eux ; l'utilisation d'acétate d'isopropyle est préférée. L'ajout de l'acide se fait à une température comprise entre 10 et 35 °C, de préférence entre 20 et 30 °C.
- [0056] L'intermédiaire N-2 est isolé par filtration après précipitation du sel à partir de la phase organique acidifiée par l'ajout d'un antisolvant ou bien par filtration après précipitation du sel à partir de la phase aqueuse correspondante. Comme antisolvant, on peut utiliser des hydrocarbures C6 et C7, linéaires, cycliques ou ramifiés, purs ou en mélange entre eux ; le composé préféré pour cela est l'heptane normal (n-heptane).
- [0057] Dans une variante de réalisation du procédé, les deux étapes peuvent être réalisées en une étape unique. Les deux étapes sont séparées si l'intermédiaire N-3 est isolé à la fin de l'étape c.2) puis redissous dans le solvant pour effectuer l'étape d) ; en variante, si le solvant employé dans les deux étapes est le même (par exemple de l'iPrOAc), l'acide de l'étape d) peut être ajouté directement à la solution de l'intermédiaire N-3 obtenue à la fin de l'étape c.2), comme le montre l'exemple 8, en passant directement de l'intermédiaire N-4 à l'intermédiaire N-2.

[0058] L'étape e) du procédé consiste à ajouter le radical 2-fluoro-3-méthoxyphényle à l'intermédiaire N-2, par une réaction dite de "couplage", pour obtenir l'intermédiaire N-1 :

[0059] [Chem.14]



[0060] Cette réaction peut se faire en utilisant directement l'intermédiaire N-2.

[0061] Les conditions de réalisation de cette réaction sont expliquées plus en détail dans les exemples 5, 9 et 12 et elles comprennent par exemple :

[0062] – la réaction dans un solvant dégazé à l'azote ;

[0063] – l'ajout de KOH à la solution de l'intermédiaire N-2, suivi d'un chauffage puis d'un ajout d'acétate de palladium ;

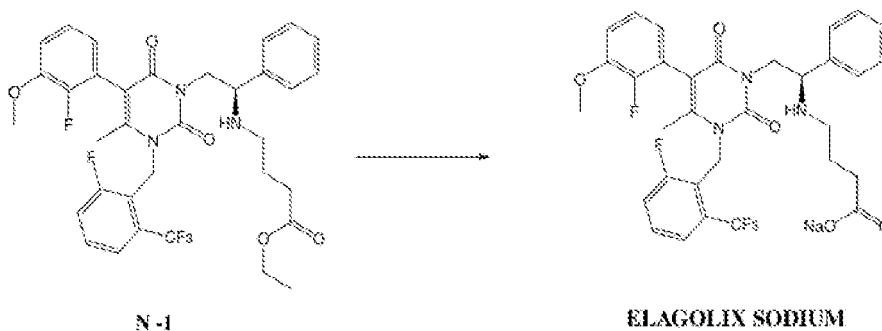
[0064] – la réaction à une température comprise entre 45 et 55 °C pendant une durée comprise entre 1 et 24 heures en contrôlant l'évolution de la réaction par CCM ou CLHP.

[0065] Les conditions énoncées ci-dessus ne constituent pas une liste exhaustive pour l'exécution de l'étape.

[0066] Dans le cas où la réaction n'est pas terminée, il est possible d'ajouter de l'éthanol au mélange réactionnel pour dégrader l'intermédiaire N-2 qui n'a pas réagi (à cet égard, voir l'exemple 9).

[0067] Enfin l'ultime étape du procédé de l'invention, f), consiste à hydrolyser le groupe ester de l'intermédiaire N-1 avec de l'hydroxyde de sodium et à former le sel sodique de l'acide ainsi obtenu, le sel sodique de l'Elagolix :

[0068] [Chem.15]



[0069] L'hydrolyse d'un ester est une réaction bien connue en chimie organique et la définition des conditions pour la réaliser est à la portée de la personne du métier moyenne.

[0070] Les étapes b), c) et d), qui amènent de l'intermédiaire N-5 à l'intermédiaire N-2, sont en particulier caractérisantes de l'invention.

[0071] D'autres objets de l'invention sont les intermédiaires N-4, N-3 et N-2 précités.

[0072] L'invention va être illustrée plus en détail par les exemples suivants.

MATÉRIEL, MÉTHODES ET CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

[0073] **RMN** : spectromètre RMN JEOL 400 YH (400 MHz) ; logiciel JEOL Delta v5.1.1 ; spectres enregistrés dans des solvants deutérés tels que : chloroforme deutéré, D 99,8%, contenant 0,1% (v/v) de tétraméthylsilane (TMS) comme standard interne ; et chloroforme deutéré, "100%", D 99,96%, contenant 0,03% (v/v) de TMS, CD₃OD et DMSO-d₆.

[0074] **CCM** : MERCK : gel de silice 60 F₂₅₄ pour CCM, feuilles d'aluminium 20 x 20 cm, réf. 1.0554.0001.

[0075] **CLHP** : système chromatographique Agilent modèle 1200 Infinity ; détecteur UV réf. G1315D DAD. Conditions chromatographiques :

[0076] - Colonne : Zorbax Eclipse XDB-C18 150 x 4,6 mm, 3,5 µm

[0077] - Débit : 1,5 ml/min

[0078] - Détecteur : UV 275 nm

[0079] - Volume d'injection : 5 µl

[0080] - Température : 20 °C

[0081] - Phase mobile A : H₂O + 0,05% d'acide trifluoroacétique (TFA)

[0082] - Phase mobile B : acétonitrile + 0,05% de TFA

[0083] [Tableaux2]

Temps (min)	Phase mobile A (v/v)	Phase mobile 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

[0084] **CLHP chirale** : système chromatographique Agilent modèle 1200 Infinity ; détecteur UV réf. G1315D DAD. Conditions chromatographiques :

[0085] - Colonne : ASTEC CHIROBIOTIC T (Supelco) 25 x 4,6 mm, 5 µm

[0086] - Débit : 1 ml/min

- [0087] - Détecteur : UV 275 nm
- [0088] - Volume d'injection : 5 μ l
- [0089] - Température : 25 °C
- [0090] - Phase mobile A : 95% en volume, méthanol porté à pH = 4 avec de l'acide acétique
- [0091] - Phase mobile B : 5% en volume, solution tampon à l'acétate d'ammonium-acide acétique à pH = 4.
- [0092] **Système LC/Ms/Ms** : système chromatographique Agilent modèle 1100 avec détecteur UV DAD connecté à un spectromètre de masse API 2000 d'Applied Biosystem.
- [0093] **CCMHP** : MERCK : gel de silice 60 F₂₅₄ pour CCMHP avec zone de concentration 10 x 2,5 cm, réf. 1.13727.0001.
- [0094] **Révélateurs CCM** : solution de permanganate de potassium. Préparation : on agite 9 g de permanganate de potassium, 60 g de carbonate de potassium et 900 ml d'eau jusqu'à dissolution avec 15 ml de solution à 5% d'hydroxyde de sodium ; on imprègne la plaquette de solution puis on la chauffe jusqu'à la révélation des produits.
- [0095] L'analyse **DSC** a été réalisée en utilisant un calorimètre différentiel à balayage Perkin Elmer Diamond. Les échantillons ont été encapsulés dans des creusets en aluminium avant l'analyse. Le chauffage de l'échantillon et de la référence a été effectué à une vitesse de 10 °C/ min dans l'intervalle de température de 25 à 180 °C. L'analyse du thermogramme a été effectuée en utilisant le logiciel Pyris Data Analysis 8 Perkin Elmer.
- [0096] L'analyse par diffractométrie **DRX** a été effectuée en utilisant un diffractomètre Bruker D2 Phaser (2^{ème} génération) opérant en géométrie Bragg-Brentano et équipé d'un multi-échantillonneur rotatif à 6 positions. La source de Rayons X utilisée est un tube à anode de cuivre fonctionnant à 30 kV et 10 mA. La longueur d'onde analytique sélectionnée est la raie K α du cuivre ($\lambda=1,54184$ Å) obtenue en filtrant la K β au moyen d'un filtre en nickel. Le détecteur de rayons X utilisé est un détecteur linéaire à état solide modèle LYNXEYE. Pour l'analyse, les échantillons ont été déposés sur un porte-échantillons plat en silicium monocristallin de type "zero background". Pendant l'analyse, l'échantillon a été mis en rotation à une vitesse de 60 tours/min. L'analyse a été réalisée dans l'intervalle de 4 à 40° 2 θ avec des incréments de 0,016° et un temps d'acquisition de 1,0 s pour chaque incrément. La visualisation et le traitement du diffractogramme ont été effectués en utilisant le logiciel Diffrac.EVA (Bruker).
- [0097] Les spectres **FTIR** ont été acquis en utilisant un spectrophotomètre Thermo Nicolet 6700 équipé d'un accessoire ATR modèle Smart iTR. Tant pour l'échantillon que pour le fond (background), 64 balayages de lecture ont été effectués en utilisant une résolution de 4 cm⁻¹, avec acquisition du fond immédiatement avant l'échantillon. La visualisation et le traitement du spectre FTIR ont été effectués en utilisant le logiciel

Omnice (Thermo Nicolet).

[0098] L'eau utilisée pour exécuter les essais expérimentaux doit être considérée comme pure sauf indication contraire.

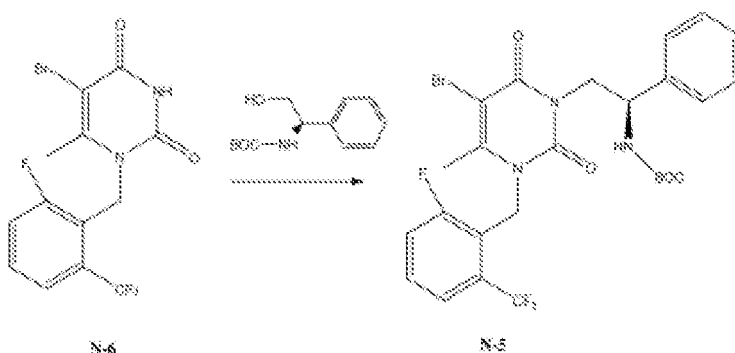
[0099] Les solvants organiques employés dans les essais doivent être considérés comme de qualité "technique" sauf indication contraire.

[0100] Les réactifs et les catalyseurs employés dans les essais doivent être considérés comme de qualité commerciale sauf indication contraire.

EXEMPLE 1

[0101] Cet exemple se réfère à l'étape a) du procédé de l'invention, allant du composé N-6 à l'intermédiaire N-5.

[0102] [Chem.16]



[0103] Dans un ballon, on charge dans l'ordre 29,95 g d'intermédiaire N-6, 26,86 g de D-BOC-phénylglycinol, 30,92 g de triphénylphosphine et 299 ml de tétrahydrofurane. On refroidit à 5 °C et on ajoute goutte à goutte une solution d'azodicarboxylate de di-tert-butyle (27,19 g) dissous dans 150 ml de tétrahydrofurane en l'espace d'environ 40 minutes. On porte le système à 25 °C et on le maintient sous agitation pendant 1,5 heures.

[0104] Une fois la réaction terminée (contrôle par CLHP), on élimine le solvant par distillation sous pression réduite à 45 °C. On reprend le résidu avec 377 ml d'acétate d'isopropyle et on le maintient sous agitation à 5-10 °C pendant une heure. On filtre la suspension en lavant le solide avec 20 ml d'acétate d'isopropyle.

[0105] La phase liquide obtenue par filtration est concentrée sous pression réduite à 45 °C jusqu'à obtenir une huile jaune qui est mise à réagir telle quelle dans la réaction suivante.

[0106] Le composé N-6 employé comme réactif de départ de la méthode a l'aspect d'un solide blanc ; sa pureté, déterminée par CLHP, est de 99%.

[0107] RMN ¹H (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) ;

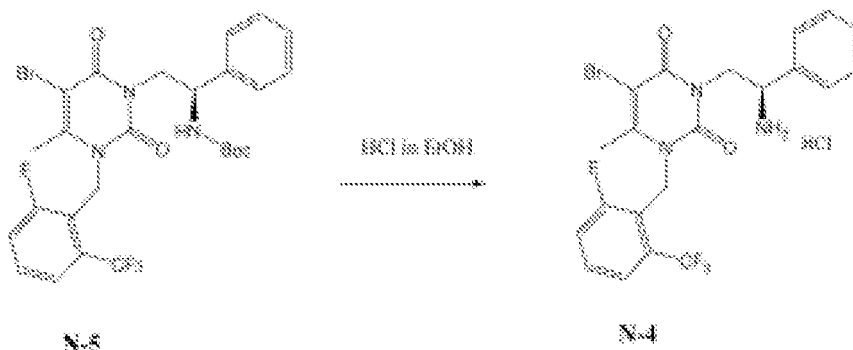
[0108] Un échantillon de l'intermédiaire N-5 obtenu dans l'essai de l'exemple, purifié exclusivement à des fins analytiques, est analysé et identifié par RMN ¹H et par sa masse.

[0109] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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).

EXEMPLE 2

[0110] Cet exemple se réfère à l'étape b) du procédé de l'invention.

[0111] [Chem.17]



[0112] Dans un ballon, on charge l'intermédiaire N-5 obtenu à l'exemple précédent et 120 ml d'éthanol. On maintient sous agitation à température ambiante pendant 10 minutes. On ajoute lentement goutte à goutte 50 ml de solution de HCl à 34% dans de l'éthanol (concentration en poids) et on maintient sous agitation à 25 °C pendant 22 heures.

[0113] La réaction est contrôlée par une analyse CCM.

[0114] On filtre le solide en le lavant avec 20 ml d'éthanol et on le sèche à 60 °C sous pression réduite pendant une heure. On obtient 58,53 g de produit sous la forme d'un solide blanc.

[0115] On met le solide obtenu en suspension dans 322 ml de méthanol et on le chauffe à reflux pendant 30 minutes. On refroidit à 25 °C pendant 2 heures puis à 0 °C pendant une heure. On filtre le solide en le lavant avec 20 ml de méthanol froid et on le sèche sous pression réduite et à 60 °C à poids constant.

[0116] On obtient 34,4 g d'intermédiaire N-4 (solide blanc, pureté CLHP 99,7%).

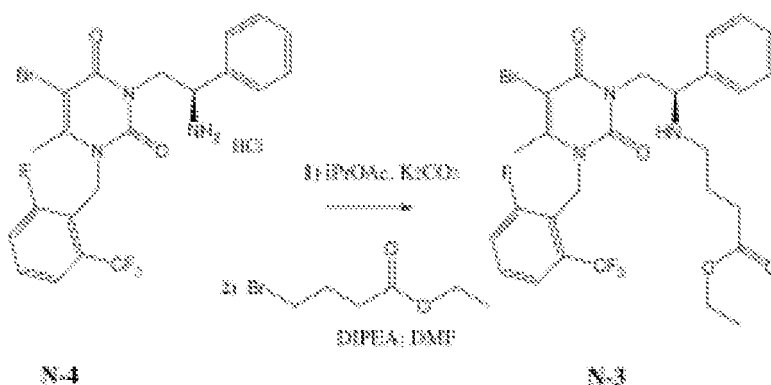
[0117] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,85 (br s, 2H) ; 7,66 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz) ; 7,60-7,53 (m, 2H) ; 7,39-7,34 (m, 5H) ; 5,32 (dd, 2H, $J = 24,0/17,0$ Hz) ; 4,49-4,47 (m, 1H) ; 4,29-4,26 (m, 2H) ; 2,55 (s, 3H).

EXEMPLE 3

[0118] Cet exemple se réfère à la réalisation de l'étape c) du procédé de l'invention.

[0119]

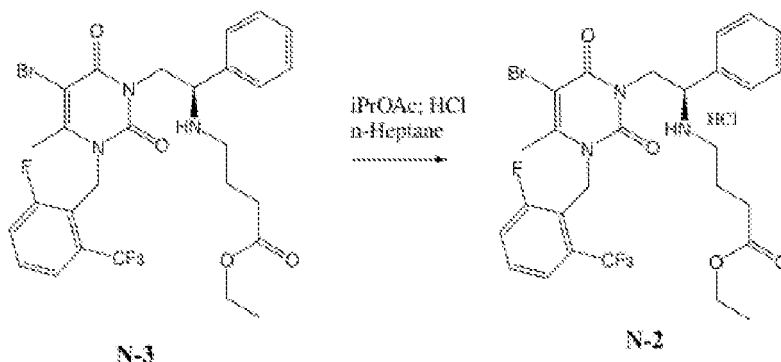
[Chem.18]



- [0120] Dans un ballon, on met 5 g d'intermédiaire N-4 en suspension dans 23,5 ml d'acétate d'isopropyle.
- [0121] On ajoute la solution de carbonate de potassium (8,68 g) dans de l'eau (33,5 ml) et on la maintient sous agitation vigoureuse à 25 °C pendant 2 heures.
- [0122] On sépare les phases, on lave la phase organique à deux reprises avec de l'eau et on ajoute 5 ml de N,N-diméthylformamide.
- [0123] On élimine l'acétate d'isopropyle sous pression réduite à 45 °C et on ajoute à la solution 2,0 ml de 4-bromobutanoate d'éthyle et 2,9 ml de N,N-diisopropyléthylamine. On maintient la solution sous agitation à 35 °C pendant 40 heures.
- [0124] Une fois la réaction terminée (la réaction est contrôlée par analyse CLHP), on refroidit à 25 °C et on ajoute 25 ml d'eau et 25 ml d'acétate d'isopropyle.
- [0125] On sépare les phases, on lave la phase organique avec de l'eau et on la concentre sous pression réduite à 45 °C à poids constant. On obtient 5,6 g d'huile jaune (pureté CLHP 94,2%).
- [0126] L'intermédiaire N-3 ainsi obtenu est employé tel quel dans la réaction de l'exemple suivant.

EXEMPLE 4

- [0127] Cet exemple se réfère à la réalisation de l'étape d) du procédé de l'invention où l'acide protique est l'acide chlorhydrique.
- [0128] [Chem.19]



- [0129] On reprend l'intermédiaire N-3, obtenu ainsi que décrit dans l'exemple précédent,

avec 130 ml d'acétate d'isopropyle et on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique à 37% en maintenant la température à 25 °C. On maintient le système sous agitation et on distille sous pression réduite environ 90 ml de solvant. On ajoute 20 ml supplémentaires d'acétate d'isopropyle et on concentre à nouveau à un volume résiduel d'environ 42 ml. On dépose la solution lentement goutte à goutte sur 60 ml de n-heptane refroidi à 5 °C. On maintient sous agitation à 25 °C pendant 3 heures et on filtre le solide en le lavant avec 40 ml de n-heptane. On le sèche sous pression réduite et à 45 °C à poids constant.

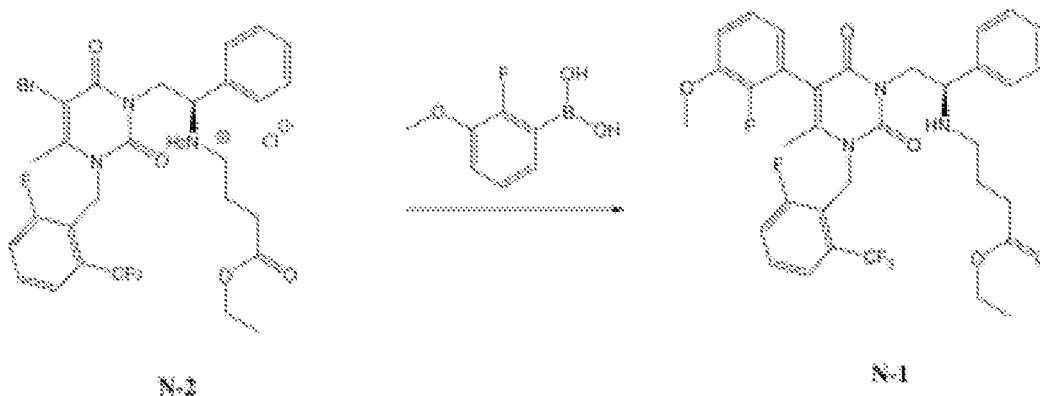
[0130] On obtient 5,1 g d'un solide blanc (pureté CLHP 91,8%).

[0131] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 8,75-9,43 (m, 2H) ; 7,64 (d, 1H, J = 7,4 Hz) ; 7,58-7,50 (m, 2H) ; 7,39-7,31 (m, 5H) ; 5,27 (t, 2H, J = 17,8 Hz) ; 4,53-4,50 (m, 2H) ; 4,36-4,29 (m, 1H) ; 4,01 (dd, 2H, J = 14,2/7,3 Hz) ; 2,50 (s, 3H) ; 2,34-2,30 (m, 2H) ; 1,95-1,80 (m, 2H) ; 1,30-1,16 (m, 2H) ; 1,12 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

EXEMPLE 5

[0132] Cet exemple se réfère à la réalisation de l'étape e) du procédé de l'invention où l'intermédiaire N-2 est salifié sous forme de chlorhydrate.

[0133] [Chem.20]



[0134] Dans un ballon, on charge 5 g d'intermédiaire N-2, 3,27 g d'acide 2-fluoro-3-méthoxyphénylboronique et 60 ml d'acétone préalablement dégazée avec de l'azote. On refroidit le système à 15 °C et on ajoute une solution d'hydroxyde de potassium (1,62 g) dissous dans de l'eau (30 ml). On porte le mélange réactionnel à 25 °C et on le dégaze avec de l'azote pendant environ 10 minutes. On ajoute 0,45 g de tétrafluoroborate de tri-t-butylphosphonium et on chauffe à 45 °C. Une fois cette température atteinte, on ajoute 0,17 g d'acétate de palladium et on chauffe à 50 °C pendant une heure.

[0135] La réaction est contrôlée par une analyse CLHP. Une fois la réaction terminée, on refroidit à 25 °C, on ajoute 25 ml d'eau et 25 ml d'acétate d'isopropyle.

[0136] On filtre sur de la Dicalite, on sépare les phases, on lave la phase organique avec de l'eau et on la concentre sous pression réduite à 45 °C à un volume résiduel de 24 ml.

[0137] On extrait le produit réactionnel, dissous dans de l'acétate d'isopropyle, avec une

solution d'acide orthophosphorique à 85% (3,25 g) dans de l'eau (30 ml).

[0138] On lave d'abord la phase aqueuse contenant le produit avec 5 ml d'acétate d'isopropyle puis on la traite avec une solution de carbonate de potassium (5,75 g) dans de l'eau (7,3 ml) et pour finir on l'extrait avec 50 ml d'acétate d'isopropyle. Le produit passe en solution organique.

[0139] On concentre la phase organique, lavée avec de l'eau, sous pression réduite à 45 °C pour donner une huile jaune (intermédiaire N-1 brut).

[0140] On filtre l'huile, dissoute dans du chlorure de méthylène, sur du gel de silice (25 g) lavé avec 730 ml d'un mélange de chlorure de méthyle et d'acétate d'isopropyle 80:20.

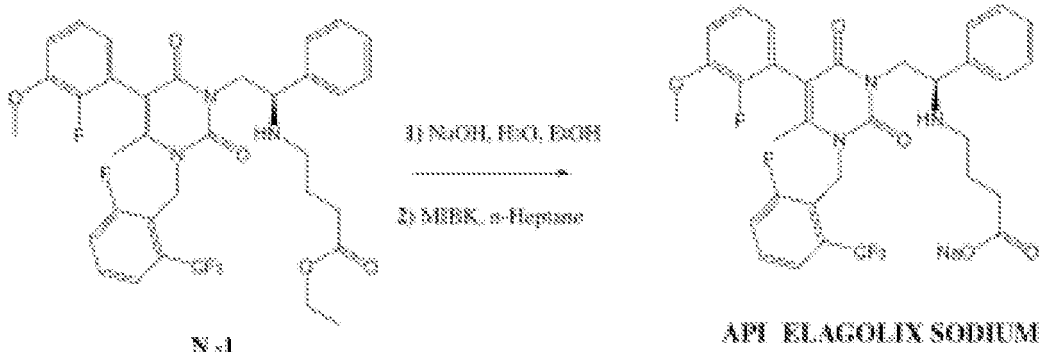
[0141] On concentre le solvant sous pression réduite et à T = 45 °C pour obtenir 3,9 g d'huile incolore (pureté CLHP 98,8%).

[0142] RMN ¹H (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 (d, 3H, J = 2,7 Hz) ; 1,53-1,51 (m, 2H) ; 1,13 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

EXEMPLE 6

[0143] Cet exemple se réfère à l'étape f) du procédé de l'invention, l'obtention du sel sodique de l'Elagolix.

[0144] [Chem.21]



[0145] Dans un ballon, on charge 1,84 g d'intermédiaire N-1 et 10 ml d'éthanol. On ajoute lentement goutte à goutte une solution d'hydroxyde de sodium (0,234 g dans 7,36 ml d'eau) et on chauffe à 35 °C pendant 1,5 heures.

[0146] La réaction est contrôlée par une analyse CCM.

[0147] Une fois la réaction terminée, on refroidit à 25 °C et on concentre le mélange sous pression réduite.

[0148] Au résidu, on ajoute 14 ml d'eau et 14 ml de méthylisobutylcétone, on chauffe à 55 °C pendant 10 minutes et on sépare les phases. On traite la phase aqueuse avec 4,6 ml d'hydroxyde de sodium à 30% et on la réextrait à deux reprises avec 14 ml de méthylisobutylcétone. On lave la phase organique avec 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium et on la concentre sous pression réduite pour donner une huile

jaune. On reprend le résidu avec 15 ml de méthylisobutylcétone et on filtre la solution sur un filtre Millipore (0,22 µm). On la concentre sous pression réduite à un volume résiduel de 6 ml et on l'ajoute lentement goutte à goutte dans une solution de n-heptane (18,4 ml) sous agitation vigoureuse et à 25 °C. On maintient sous agitation pendant une heure, on filtre le solide en le lavant avec du n-heptane (4 ml).

[0149] On sèche sous pression réduite à 45 °C pendant une heure.

[0150] On obtient 1,3 g de solide blanc, le sel sodique de l'Elagolix de pureté CLHP = 99,0%.

[0151] On dissout 0,840 g de sel sodique de l'Elagolix brut dans 4 volumes de méthylisobutylcétone (3,36 ml) et on l'ajoute lentement goutte à goutte dans 10 volumes de n-heptane (8,4 ml) sous agitation vigoureuse à 25 °C. On maintient sous agitation pendant 1 heure, on filtre le solide en le lavant avec du n-heptane et on le sèche sous pression réduite à 45 °C pendant 30 minutes. On effectue la même opération à trois reprises pour obtenir 0,550 g d'Elagolix sel sodique sous la forme d'un solide blanc (pureté CLHP = 99,6% ; titre CLHP = 99,6%) dont les données analytiques RMN ¹H et MS coïncident avec celles rapportées dans la littérature. La figure 1 reproduit la partie pertinente du chromatogramme CLHP obtenu sur un échantillon du produit avec le montage expérimental et dans les conditions indiquées ci-dessus.

[0152] Les inventeurs ont également constaté que le produit est constitué d'un mélange d'atropoisomères, c'est-à-dire d'isomères conformationnels dont l'existence est due à l'encombrement stérique des substituants présents sur le cycle central dans la molécule de l'Elagolix (radical 3,6-dihydro-4-méthyl-2,6-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyle) et sur le radical 2-fluoro-3-méthoxyphényle lié à ce cycle central. Cet encombrement stérique empêche la rotation libre autour de la liaison qui unit ces deux cycles, comme le montre la figure 3 : sur la figure, les rectangles en pointillés représentent le plan médian du cycle 3,6-dihydro-4-méthyl-2,6-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyle et, dans le premier des deux atropoisomères (montré dans la partie haute de la figure), le groupe 2-fluoro-3-méthoxyphényle présente les substituants fluoro et méthoxyphényle au-dessus dudit plan, tandis que dans le second (montré dans la partie basse de la figure), lesdits substituants sont en dessous du plan.

[0153] Sur un échantillon du produit obtenu dans cet exemple, on a ensuite réalisé un essai de chromatographie CLHP sur colonne chirale, avec le montage expérimental et dans les conditions indiquées ci-dessus. Le chromatogramme est reproduit sur la figure 2, qui montre la présence de deux pics dus aux deux atropoisomères séparés par la colonne chirale.

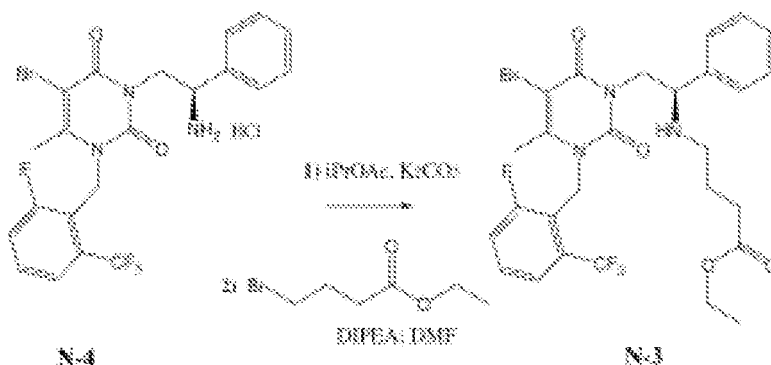
[0154] Le rapport entre les atropoisomères, déterminé par CLHP chirale, est égal à 1,03.

EXEMPLE 7 (COMPARATIF)

[0155] Cet exemple se réfère à l'étape c) effectuée à une température plus élevée par rapport

aux conditions de cette étape selon l'invention (80 °C au lieu de 35 °C).

[0156] [Chem.22]



[0157] Dans un ballon, on met 30 g d'intermédiaire N-4 en suspension dans 140 ml d'acétate d'isopropyle.

[0158] On ajoute la solution de carbonate de potassium (52 g) dans de l'eau (200 ml) et on maintient sous agitation vigoureuse à 25 °C pendant 2 heures.

[0159] On sépare les phases, on lave la phase organique à deux reprises avec de l'eau et on ajoute 30 ml de N,N-diméthylformamide.

[0160] On élimine l'acétate d'isopropyle sous pression réduite à 45 °C et on ajoute à la solution 10 ml de 4-bromobutanoate d'éthyle et 13,60 ml de N,N-diisopropyléthylamine.

[0161] On maintient la solution sous agitation à 80 °C pendant 20 heures.

[0162] Une fois la réaction terminée (la réaction est contrôlée par une analyse CLHP), on refroidit à 25 °C et on ajoute 150 ml d'eau et 150 ml d'acétate d'isopropyle.

[0163] On sépare les phases, on lave la phase organique avec de l'eau et on la concentre sous pression réduite à 45 °C à poids constant.

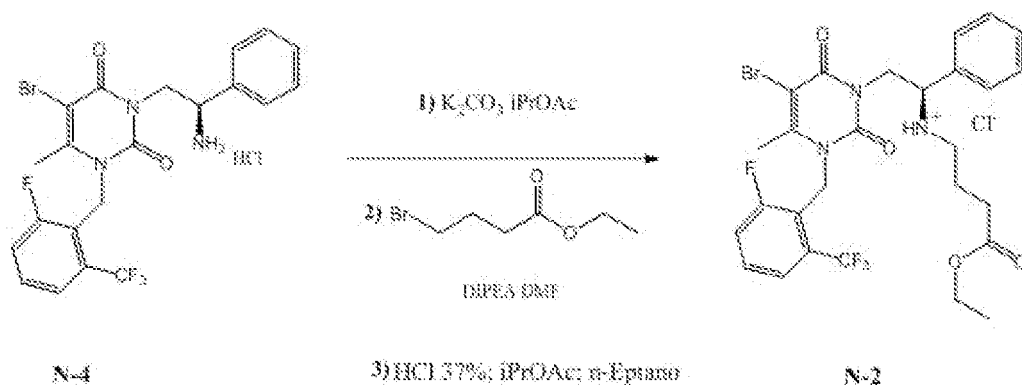
[0164] On obtient 33,6 g d'une huile jaune (pureté CLHP 59%, impureté principale 4%).

EXEMPLE 8

[0165] Cet exemple se réfère aux étapes c) et d) du procédé de l'invention effectuées en une étape synthétique unique qui amène de l'intermédiaire N-4 à l'intermédiaire N-2 salifié sous forme de chlorhydrate.

[0166]

[Chem.23]

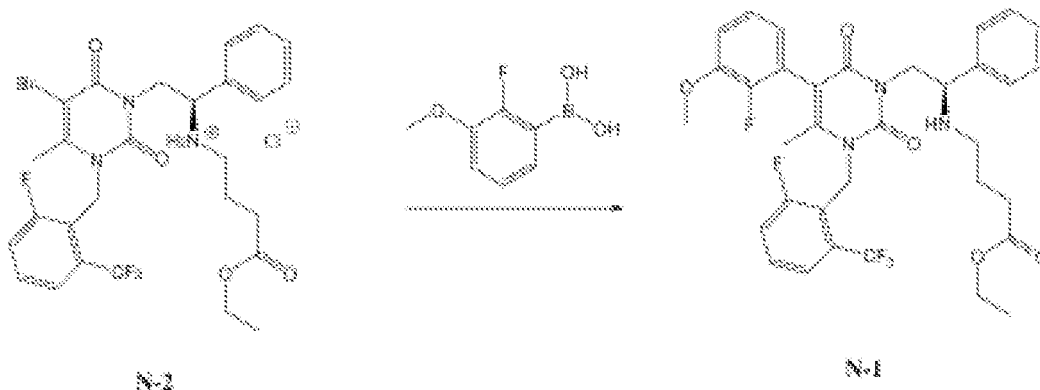


- [0167] Dans un ballon sous azote, on charge de l'intermédiaire N-4 (57,2 g) et de l'acétate d'isopropyle (268,7 ml). On maintient la suspension sous agitation ($T = 25^\circ\text{C}$ pendant 10 minutes), après quoi on y ajoute une solution préparée avec du carbonate de potassium (99,4 g) et de l'eau (383 ml) en maintenant la température en dessous de 25°C . On maintient sous agitation vigoureuse à 25°C pendant 12 heures.
- [0168] On sépare les phases, on lave la phase organique avec de l'eau et on y ajoute du N,N-diméthylformamide (138 ml).
- [0169] On élimine l'acétate d'isopropyle résiduel par distillation sous pression réduite à 45°C .
- [0170] On ajoute à la solution du 4-bromobutanoate d'éthyle (30,5 ml) et de la N,N-diisopropyléthylamine (44,5 ml), en maintenant la température en dessous de 25°C .
- [0171] On chauffe la solution à 35°C et on maintient sous agitation à 35°C pendant 40 heures (à la fin de cette période, on effectue un contrôle CLHP).
- [0172] On refroidit à 25°C , on ajoute 286 ml d'eau et 286 ml d'acétate d'isopropyle.
- [0173] On sépare les phases, on lave la phase organique avec de l'eau.
- [0174] À la phase organique, on ajoute de l'acétate d'isopropyle (550 ml), on refroidit la solution à 15°C et on ajoute de l'acide chlorhydrique à 37% (10,0 ml) en maintenant la température au voisinage de 25°C ($\text{pH} = 1$).
- [0175] On concentre la solution par distillation sous pression réduite puis on ajoute de l'acétate d'isopropyle (165 ml) et de l'éthanol (5,8 ml) et on agite pendant quelques minutes.
- [0176] On dépose cette solution goutte à goutte sur du n-heptane (705 ml) préalablement refroidi à 5°C (un solide blanc précipite).
- [0177] On maintient la suspension sous agitation à 0°C pendant 1 heure puis on filtre le solide et on le sèche sous pression réduite à 45°C à poids constant.
- [0178] Intermédiaire N-2 = 54,5 g (solide blanc, pureté CLHP 92,1%).

EXEMPLE 9

[0179] Cet exemple se réfère à l'étape e) du procédé de l'invention, où l'intermédiaire N-2 est salifié sous forme de chlorhydrate.

[0180] [Chem.24]



[0181] Dans un ballon sous azote, on charge l'intermédiaire N-2 (13,9 g), de l'acide 2-fluoro-3-méthoxyphénylboronique (9,56 g) et du tétrafluoroborate de tri-*t*-butylphosphonium (1,24 g).

[0182] On ajoute de l'acétone (166,8 ml) préalablement dégazée avec de l'azote et on maintient sous agitation à 25 °C pendant 10 minutes sous barbotage d'azote dans la solution.

[0183] On refroidit le mélange réactionnel à 5 °C puis on y ajoute une solution d'hydroxyde de potassium (5,52 g) dans de l'eau (55,6 ml) dégazée avec de l'azote en maintenant la température en dessous de 15 °C (pH = 9).

[0184] On chauffe à 40 °C en agitant pendant 1 heure, toujours sous barbotage d'azote dans la solution.

[0185] On chauffe à 50 °C, on ajoute de l'acétate de palladium (0,48 g) et on maintient sous agitation pendant 16 heures sous atmosphère d'azote (contrôle CLHP, intermédiaire N-2 inférieur à 0,2%).

[0186] Étant donné que le contrôle CLHP a montré que l'intermédiaire N-2 n'a pas complètement disparu, on ajoute de l'éthanol (27,8 ml) et on poursuit l'agitation pendant 3 heures (contrôle CLHP, intermédiaire N-2 non détectable).

[0187] On refroidit à 25 °C.

[0188] On ajoute de l'eau (70 ml) et de l'acétate d'isopropyle (70 ml).

[0189] On filtre le système biphasique obtenu, on sépare les phases en lavant la phase organique avec de l'eau.

[0190] On concentre la phase organique sous pression réduite à 40 °C à un volume d'environ 120 ml que l'on ajoute à une solution acide obtenue en mélangeant de l'acide ortho-phosphorique à 85% (10,6 g) avec de l'eau (100 ml).

[0191] On maintient le système biphasique obtenu sous agitation à 25 °C pendant 30

minutes.

[0192] On sépare les phases : le produit se trouve dans la phase aqueuse, que l'on lave avec de l'acétate d'isopropyle.

[0193] On sépare les phases et on verse la phase aqueuse (qui contient le produit) goutte à goutte sur une solution basique obtenue avec du carbonate de potassium (18,83 g) et de l'eau (24 ml), en maintenant la température à 25-30 °C.

[0194] On ajoute de l'acétate d'isopropyle (163 ml) en agitant le système biphasique à 25 °C pendant 20 minutes.

[0195] On sépare les phases ; à ce stade du procédé, le produit est contenu dans la phase organique, que l'on lave avec de l'eau (74 ml).

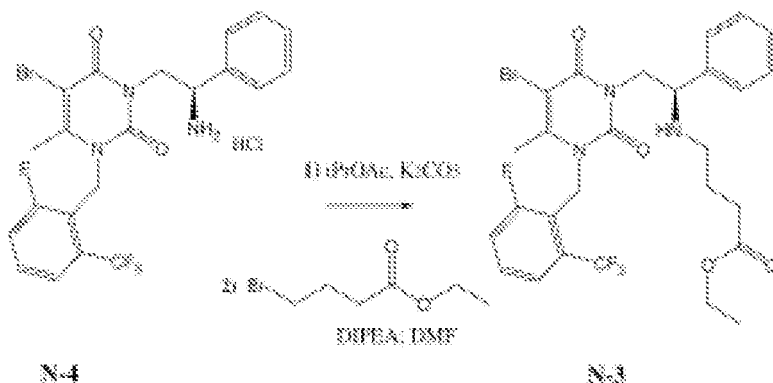
[0196] On concentre la phase organique sous pression réduite à 45 °C pour donner une huile que l'on filtre sur une couche de gel de silice (67,45 g) avec le mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'isopropyle 80:20.

[0197] On concentre la solution sous pression réduite à 45 °C pour obtenir 11,0 g d'intermédiaire N-1 (huile incolore, pureté CLHP 99%).

EXEMPLE 10

[0198] Cet exemple se réfère à la réalisation de l'étape c) du procédé de l'invention.

[0199] [Chem.25]



[0200] Dans un ballon, on met 5 g d'intermédiaire N-4 en suspension dans 23,5 ml d'acétate d'isopropyle.

[0201] On ajoute la solution de carbonate de potassium (8,68 g) dans de l'eau (33,5 ml) et on maintient sous agitation vigoureuse à 25 °C pendant 2 heures.

[0202] On sépare les phases, on lave la phase organique à deux reprises avec de l'eau et on ajoute 5 ml de N,N-diméthylformamide.

[0203] On élimine l'acétate d'isopropyle sous pression réduite à 45 °C et on ajoute à la solution 2,0 ml de 4-bromobutanoate d'éthyle et 2,9 ml de N,N-diisopropyléthylamine. On maintient la solution sous agitation à 35 °C pendant 40 heures.

[0204] Une fois la réaction terminée (la réaction est contrôlée par une analyse CLHP), on refroidit à 25 °C et on ajoute 25 ml d'eau et 25 ml d'acétate d'isopropyle.

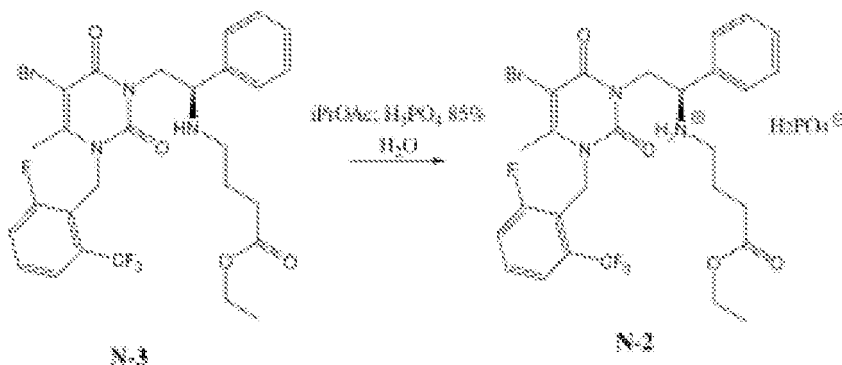
[0205] On sépare les phases, on lave la phase organique successivement avec de l'eau, avec une solution aqueuse de NaCl, avec une solution aqueuse acide 1M dans du HCl, avec une solution aqueuse basique à 8% dans du NaHCO₃ et pour finir avec de l'eau.

[0206] On concentre la phase organique sous pression réduite à 45 °C en éliminant au moins 90% du solvant pour obtenir une huile jaune qui est employée telle quelle dans la réaction de l'exemple suivant.

EXEMPLE 11

[0207] Cet exemple se réfère à la réalisation de l'étape d) du procédé de l'invention où l'acide protique est l'acide phosphorique.

[0208] [Chem.26]



[0209] On dissout l'intermédiaire N-3 (250 ml) obtenu ainsi que décrit à l'exemple 10 dans 1,1 l d'acétate d'isopropyle.

[0210] On traite la solution avec une solution d'acide orthophosphorique à 85% (57 g) dans de l'eau (614 ml).

[0211] On sépare les phases et on réextrait la phase organique avec une solution d'acide orthophosphorique à 85% (23,4 g) dans de l'eau (145 ml).

[0212] On maintient la phase aqueuse, contenant le produit, sous agitation à 25 °C jusqu'à la précipitation d'un solide blanc qui est filtré et lavé avec de l'eau sur le filtre.

[0213] On sèche sous pression réduite à 50 °C à poids constant.

[0214] On obtient 231 g d'intermédiaire N-2 (solide blanc, titre CLHP 98,1%) qui est employé tel quel pour l'étape suivante sans autres purifications.

[0215] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 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).

[0216] Les figures 4, 5 et 6 reproduisent respectivement le spectre de diffraction DRX, le thermogramme DSC et le spectre FT-IR, obtenus avec les matériels et les modalités décrites ci-dessus, de l'intermédiaire N-2 produit dans cet exemple.

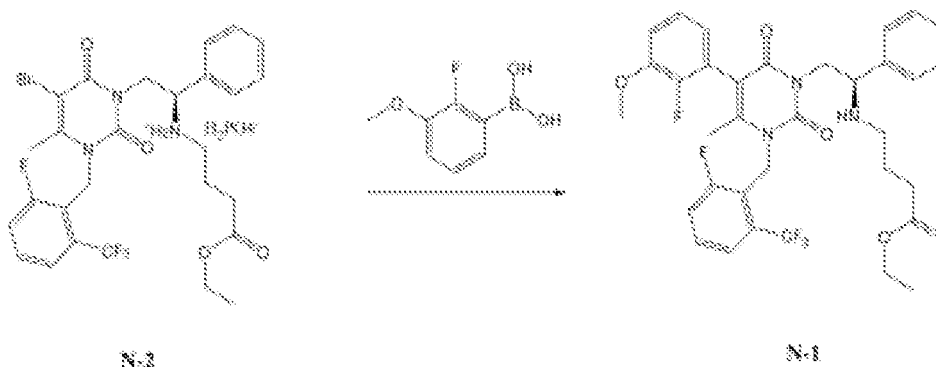
[0217] La composition de l'échantillon a été déterminée par une analyse élémentaire du carbone, hydrogène et azote, et par chromatographie ionique pour les phosphates, donnant les résultats suivants : carbone = 43,62% ; hydrogène = 4,27% ; azote =

5,60% ; phosphates = 15,78% conformément à la structure proposée (sel dihydrogénophosphate de l'intermédiaire N-3).

EXEMPLE 12

[0218] Cet exemple se réfère à l'étape e) du procédé de l'invention, où l'intermédiaire N-2 est salifié avec de l'acide phosphorique.

[0219] [Chem.27]



[0220] Dans un ballon sous azote, on charge l'intermédiaire N-2 obtenu suivant la procédure de l'exemple 11 (200 g), de l'acide 2-fluoro-3-méthoxyphénylboronique (138 g), du tétrafluoroborate de tri-t-butylphosphonium (18 g) et de l'acétone (2250 ml).

[0221] Après avoir dégazé la suspension avec de l'azote, on refroidit le mélange réactionnel à 5 °C puis on y ajoute une solution d'hydroxyde de potassium (88 g) dans de l'eau (880 ml) préalablement dégazée avec de l'azote en maintenant la température en dessous de 15 °C.

[0222] On chauffe à 45 °C, on ajoute de l'acétate de palladium (7 g) et on maintient sous agitation pendant 2 heures sous atmosphère d'azote (contrôle CLHP, intermédiaire N-2 non détectable).

[0223] On refroidit à 25 °C.

[0224] On ajoute de l'eau (1000 ml), de l'acétate d'isopropyle (1000 ml) et de la Dicalite.

[0225] On filtre le tout, on sépare les phases en lavant la phase organique avec de l'eau.

[0226] Après avoir concentré la phase organique sous pression réduite à 40 °C jusqu'à obtenir un petit volume, on la verse sur une solution acide obtenue en mélangeant de l'acide orthophosphorique à 85% (117 g) avec de l'eau (1250 ml).

[0227] On maintient le système biphasique obtenu sous agitation à 25 °C pendant 30 minutes.

[0228] On sépare les phases : le produit se trouve dans la phase aqueuse, que l'on lave avec de l'acétate d'isopropyle.

[0229] On sépare les phases et on dépose la phase aqueuse (qui contient le produit) goutte à goutte sur une solution basique obtenue avec du carbonate de potassium (271 g) et de l'eau (345 ml), en maintenant la température à 25-30 °C.

[0230] On ajoute de l'acétate d'isopropyle (2350 ml) en agitant le système biphasique à

25 °C pendant 20 minutes.

- [0231] On sépare les phases, on lave avec de l'eau la phase organique et on la concentre sous pression réduite à 45 °C jusqu'à obtenir une huile (pureté CLHP = 93,6%) qui est dissoute avec du dichlorométhane (145 ml).
- [0232] On met une partie de la solution (150 ml) sous agitation avec 70 g de gel de silice et 9 g de carbone décolorant pendant 2 heures.
- [0233] On filtre la suspension en lavant le résidu avec du dichlorométhane et ensuite on filtre la solution organique sur un filtre à membrane pour donner, après évaporation du solvant, l'intermédiaire N-1 (70 g d'huile, pureté CLHP = 98,1%).
- [0234] Cet intermédiaire peut être utilisé tel quel pour l'étape f) de l'invention.
- [0235] On filtre la partie restante de la solution contenant l'intermédiaire N-1 dans du dichlorométhane sur du gel de silice de manière analogue à ce qui est décrit à l'exemple 5 et on l'utilise dans l'étape suivante f) de l'invention.

Revendications

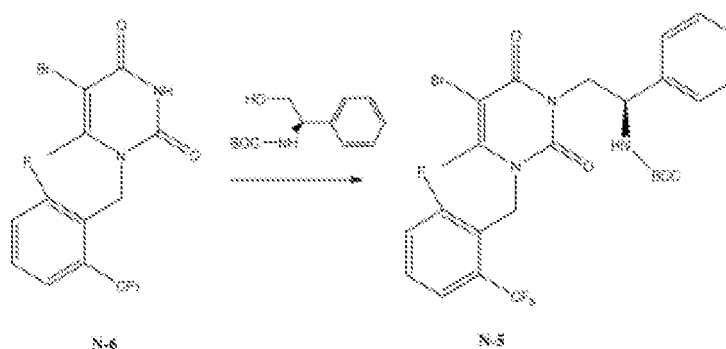
[Revendication 1]

Procédé de synthèse du sel sodique de l'Elagolix, comprenant les étapes suivantes :

a) réaction du composé

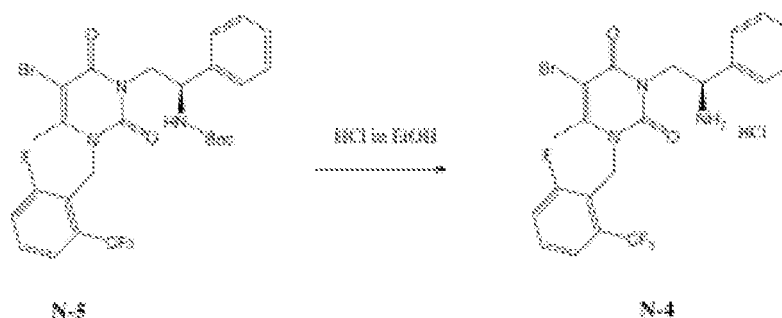
5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthylpyrimidine-2,4 (1*H*,3*H*)-dione (N-6) avec du D-Boc-phénylglycinol pour obtenir l'intermédiaire

5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthyl-3-[2(R)-tert-butoxycarbonylamino-2-phényléthyl]-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (N-5) :



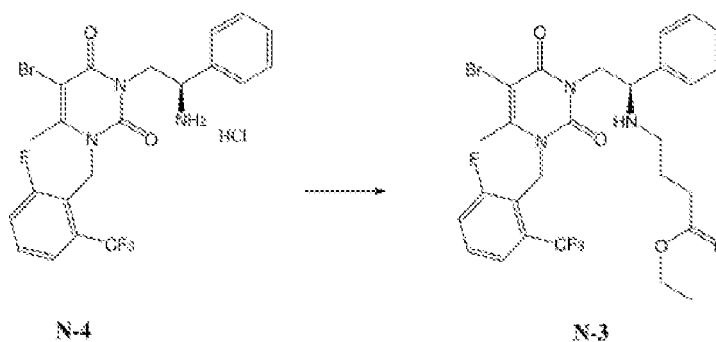
b) traitement de l'intermédiaire N-5 avec de l'acide chlorhydrique dans un solvant choisi parmi l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol, l'acétone, la méthyl-isobutylcétone (MIBC), l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle, purs ou en mélange entre eux, pour obtenir l'intermédiaire chlorhydrate de

5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthyl-3-[2(R)-amino-2-phényléthyl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (N-4) :

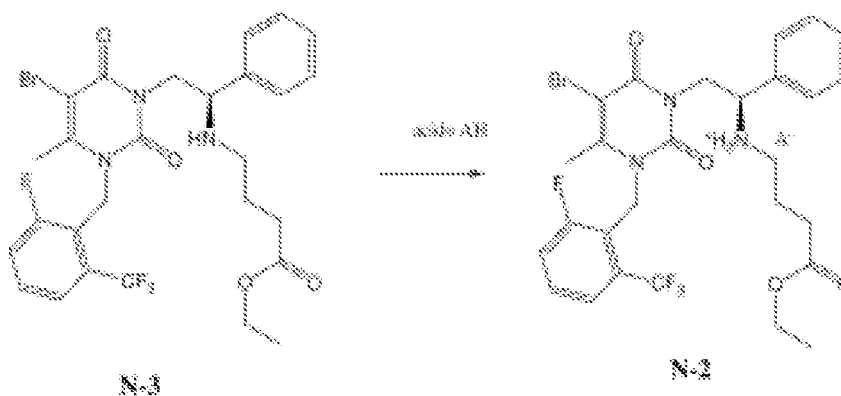


c) traitement avec une base de l'intermédiaire N-4 et réaction avec du 4-bromobutanoate d'éthyle pour obtenir l'intermédiaire

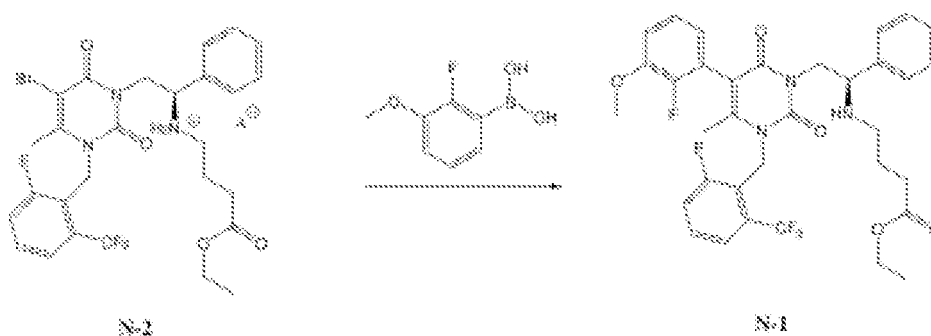
3-[2(R)-{éthoxycarbonylpropylamino}-2-phényléthyl]-5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthyl-pyrimidine-2,4(1*H*, 3*H*)-dione (N-3) :



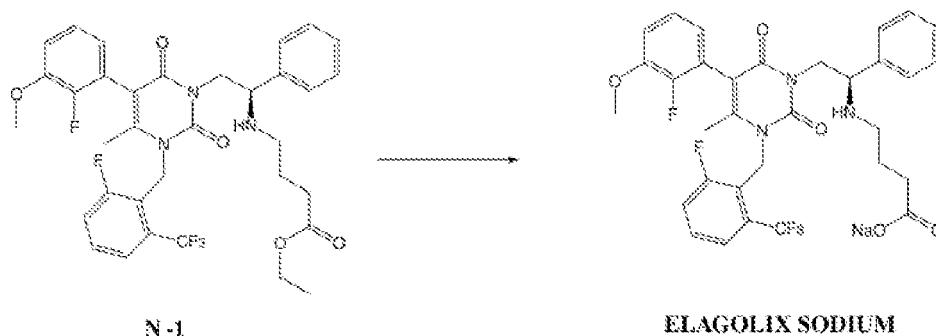
d) traitement de l'intermédiaire N-3 avec un acide protique pour obtenir le sel correspondant : intermédiaire N-2 :



e) réaction de l'intermédiaire N-2 avec de l'acide 2-fluoro-3-méthoxyphénylboronique pour obtenir l'intermédiaire 3-[2(R)-{éthoxycarbonylpropyl-amino}-2-phényléthyl]-5-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthyl-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (N-1) :



f) formation du sel sodique de l'Elagolix par réaction de l'intermédiaire N-1 avec de l'hydroxyde de sodium :

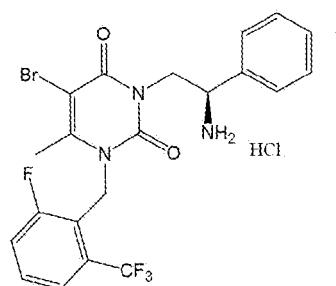


- [Revendication 2] Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'intermédiaire N-5 obtenu à l'étape a) est purifié par traitement du produit brut avec un ester organique choisi parmi l'acétate d'éthyle (AcOE), l'acétate de butyle (BuOAc) et l'acétate d'isopropyle (iPrOAc), suivi de l'élimination, par filtration à une température comprise entre 0 et 25 °C, de préférence entre 5 et 15 °C, des sous-produits de l'étape a).
- [Revendication 3] Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel l'étape b) se fait en ajoutant à une solution de l'intermédiaire N-5 dans un solvant organique, choisi parmi l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol, l'acétone, la méthylisobutylcétone, l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle et leurs mélanges, de l'acide chlorhydrique sous forme de gaz ou dissous dans ledit solvant organique, à une température comprise entre 5 et 35 °C, de préférence entre 20 et 30 °C.
- [Revendication 4] Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape c) se fait avec une séquence de deux opérations, dans lequel la première, c.1, consiste à mettre l'intermédiaire N-4 en suspension dans un ester organique choisi parmi l'acétate de éthyle (AcOE), l'acétate de butyle (ButOAc) et l'acétate d'isopropyle (iPrOAc) et à le traiter avec une base inorganique ; et la seconde, c.2, consiste à faire réagir la fonction aminique libérée dans l'opération c.1 avec le composé 4-bromobutanoate d'éthyle à une température comprise entre 35 et 55 °C, de préférence entre 40 et 50 °C.
- [Revendication 5] Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape d) se fait avec une séquence de deux opérations, dans lequel la première, d.1, consiste à préparer une solution de l'intermédiaire N-3 dans un solvant organique, choisi parmi l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol, l'acétone, la méthylisobutylcétone, l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle, l'acétate de butyle et leurs mélanges, et à ajouter à ladite solution un acide protique, sous forme de gaz ou dissous dans le solvant, à une température comprise entre 10 et 35 °C, de

préférence entre 20 et 30 °C ; et la seconde, d.2, consiste à isoler l'intermédiaire N-2 obtenu par filtration après précipitation du sel à partir de la phase organique acidifiée par l'ajout d'un antisolvant ou par filtration après précipitation du sel à partir de la phase aqueuse correspondante.

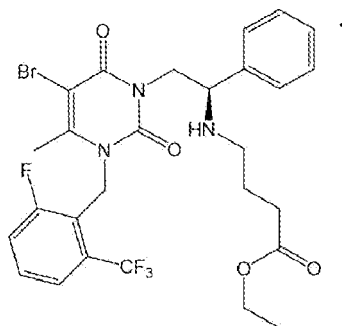
[Revendication 6] Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, dans l'étape d), on utilise comme acide protique de l'acide chlorhydrique ou de l'acide phosphorique.

[Revendication 7] Chlorhydrate de
5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthyl-3-[2(R)-amino-2-phényléthyl]-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (intermédiaire N-4) :



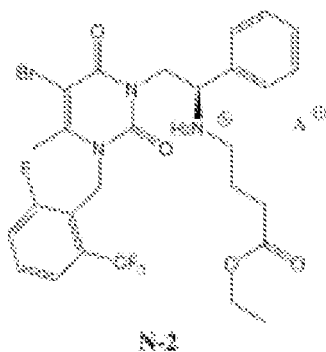
N-4

[Revendication 8] 3-[2(R)-{Éthoxycarbonylpropylamino}-2-phényléthyl]-5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-6-méthyl-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (intermédiaire N-3) :



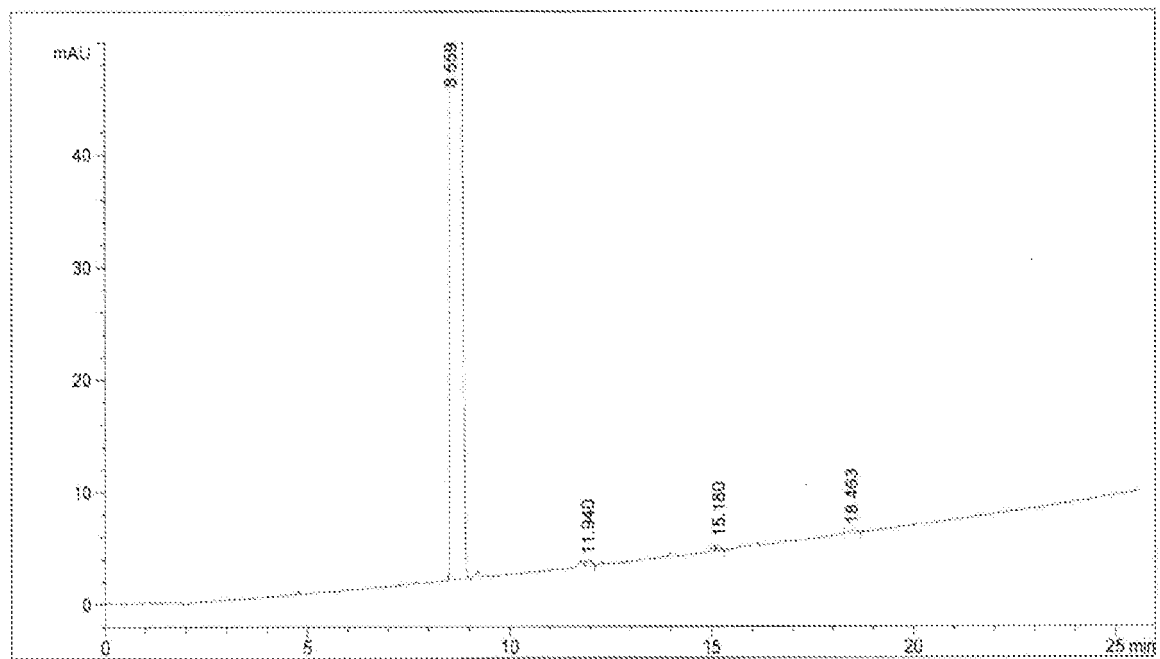
N-3

[Revendication 9] Sel de
3-[2(R)-{éthoxycarbonylpropyl-amino}-2-phényléthyl]-5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)-benzyl]-6-méthyl-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione avec un acide protique (intermédiaire N-2)

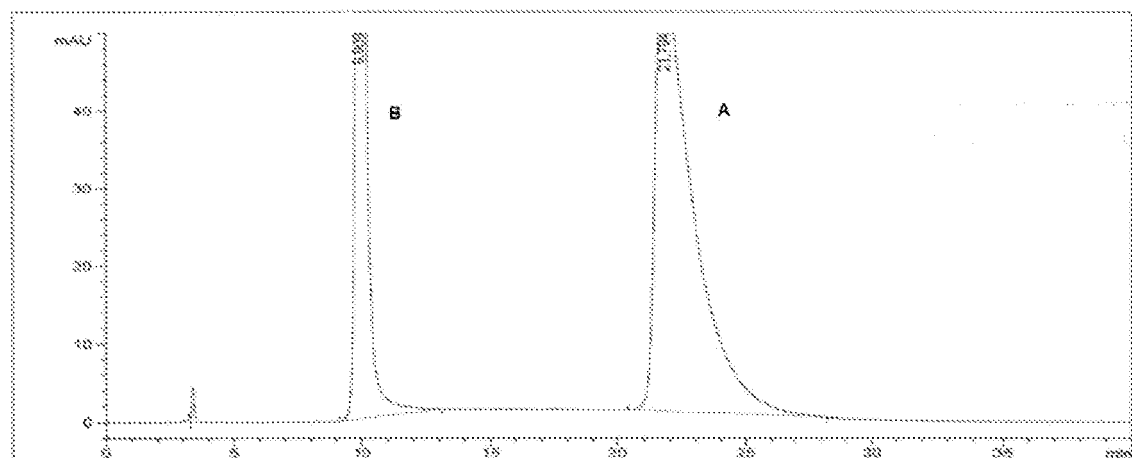


- [Revendication 10] Sel selon la revendication 9, dans lequel ledit acide est choisi parmi l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide bromhydrique, l'acide paratoluènesulfonique et l'acide trifluoroacétique.
- [Revendication 11] Sel selon la revendication 10, dans lequel ledit acide est choisi parmi l'acide chlorhydrique et l'acide phosphorique.
- [Revendication 12] Sel selon la revendication 9, dans lequel l'anion A^- est un phosphate (PO_4^{3-}), un hydrogénophosphate (HPO_4^{2-}), un dihydrogénophosphate ($H_2PO_4^-$) et leurs mélanges.

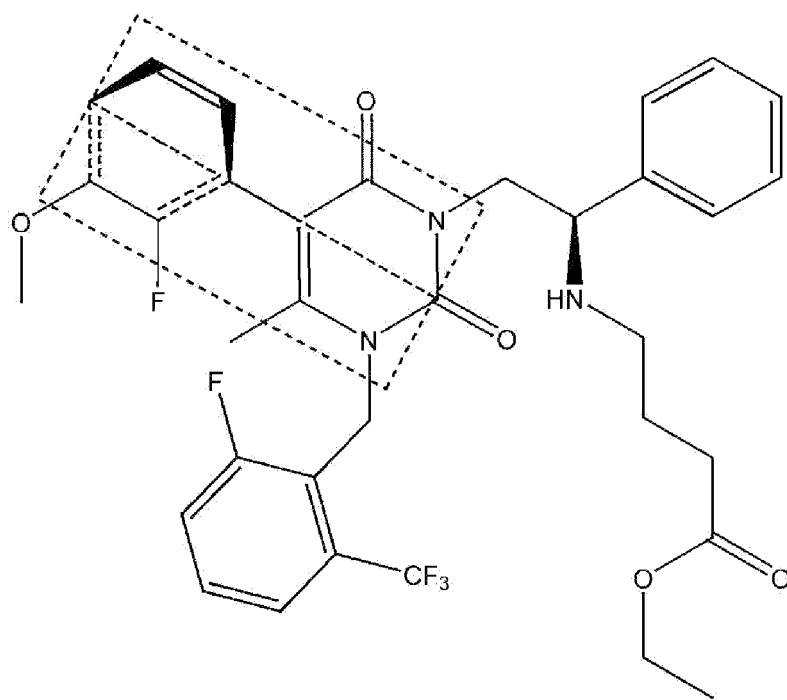
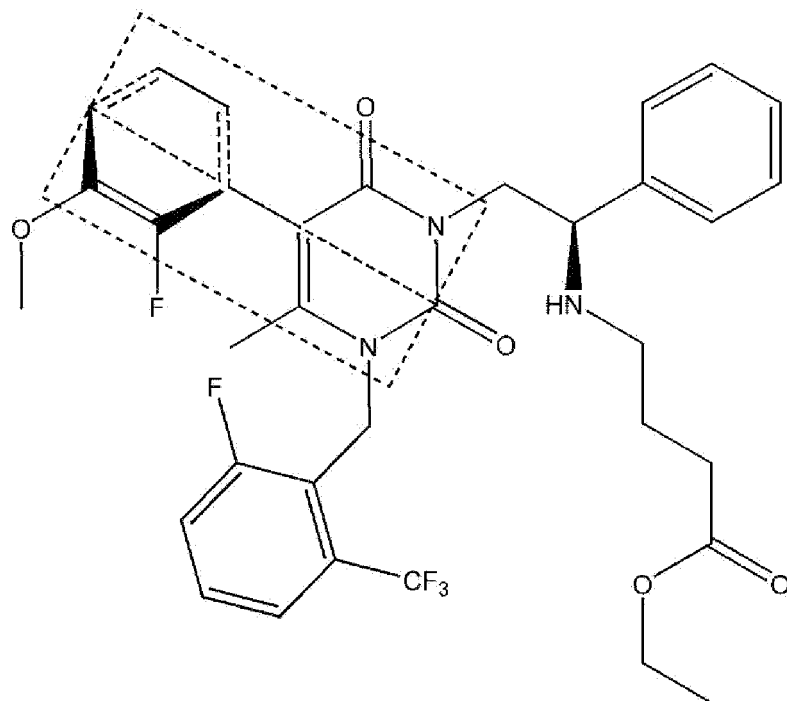
[Fig. 1]

**Fig. 1**

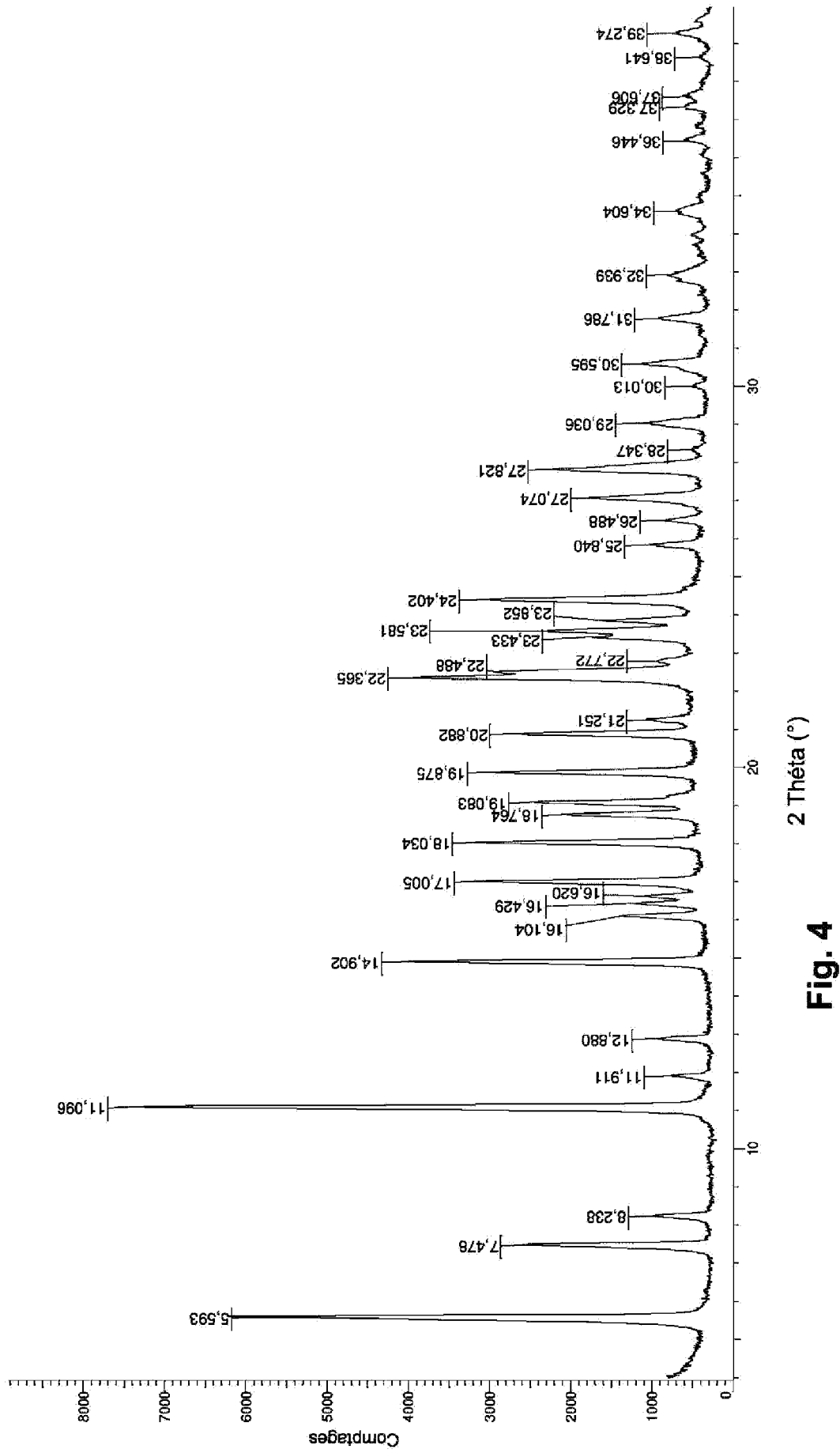
[Fig. 2]

**Fig. 2**

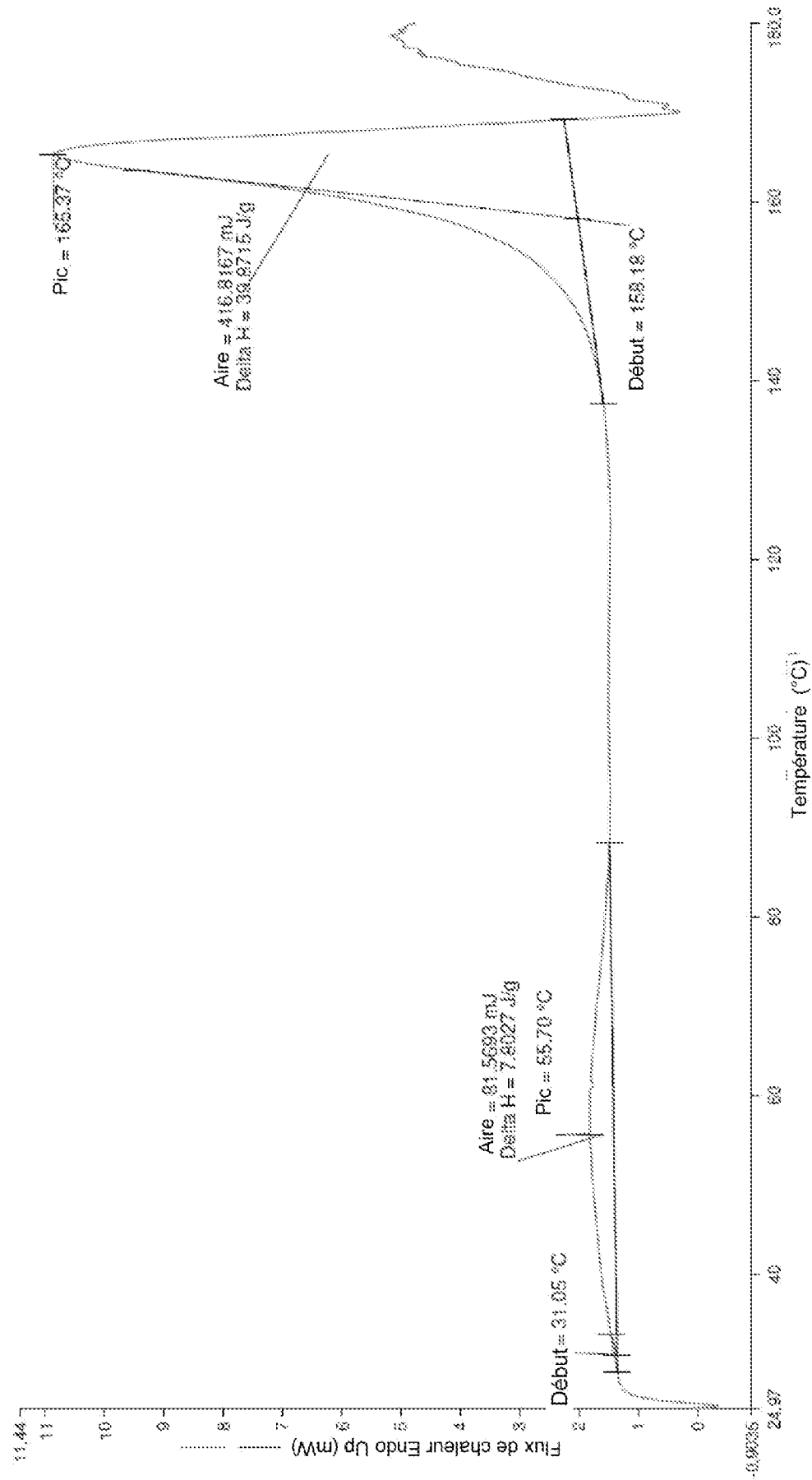
[Fig. 3]

**Fig. 3**

[Fig. 4]



[Fig. 5]

**Fig. 5**

[Fig. 6]

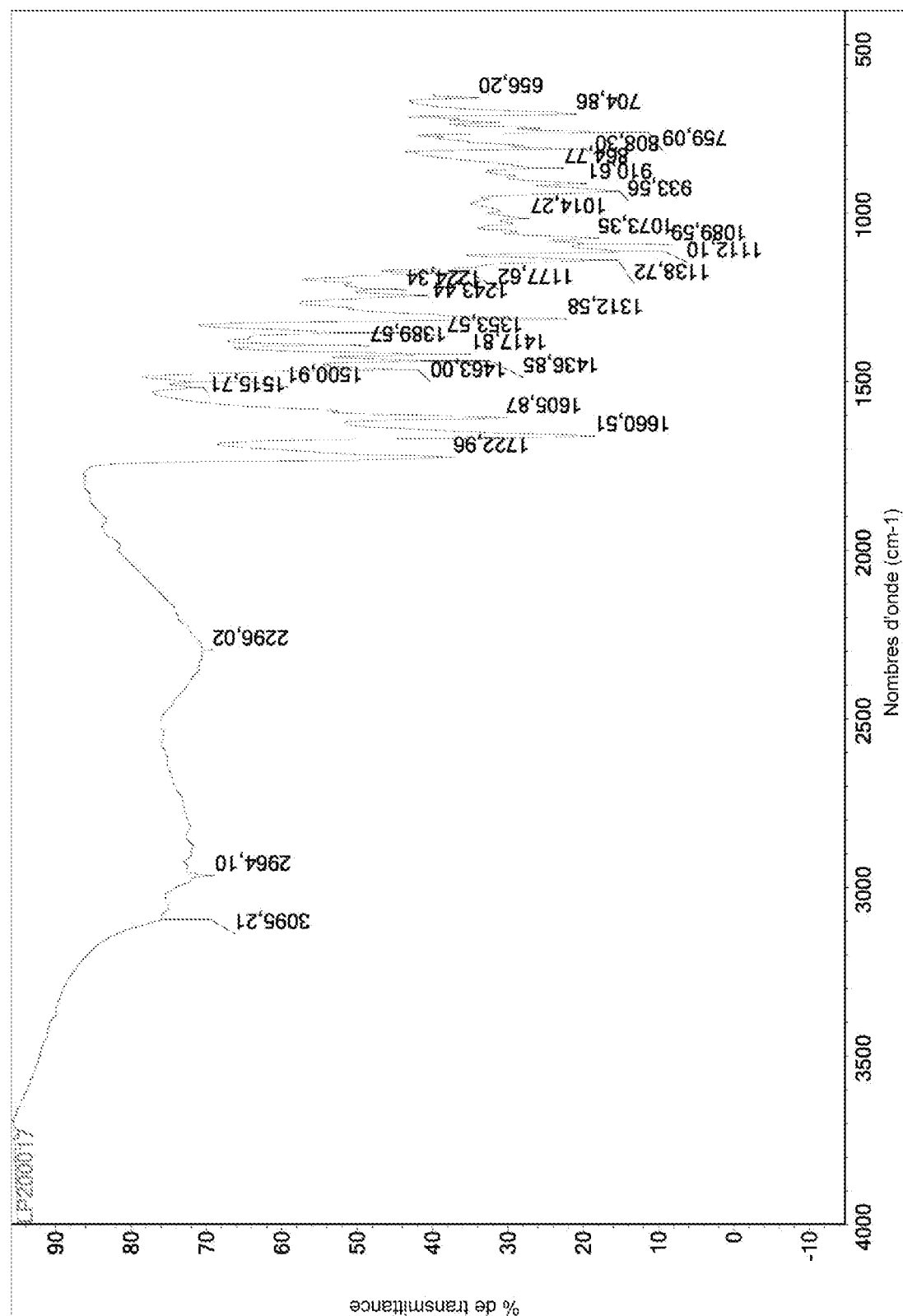


Fig. 6

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

☐ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

☒ Le demandeur a maintenu les revendications.

☐ Le demandeur a modifié les revendications.

☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

☒ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

NEANT

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

WO2017221144 A1 (DR REDDY'S LABORATORIES LTD [IN]) 28 décembre 2017 (2017-12-28)

WO2005007165 A1(NEUROCRINE BIOSCIENCES INC [US]; GUO ZHIQIANG [US] ET AL.) 27 janvier 2005 (2005-01-27)

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT