201718513

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201718513 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105122263 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 07 月 14 日

(51)Int. Cl.： *C07D235/16 (2006.01)* *A61K31/4184 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/07/27 歐洲專利局 15178413.9

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：史區莫 海可 SCHIRMER, HEIKO (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：1 共 48 頁

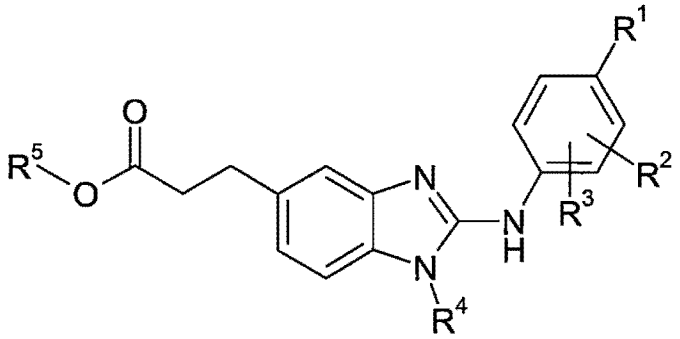
(54)名稱

製備經取代之３－（２－苯胺－１－環己基－１Ｈ－苯并咪唑－５－基）丙酸衍生物之方法

METHOD FOR PREPARING SUBSTITUTED 3-(2-ANILINO-1-CYCLOHEXYL-1H-BENZIMIDAZOL-5-YL)PROPANOIC ACID DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於一種用於製備通式(I)之經取代之 3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸衍生物的方法

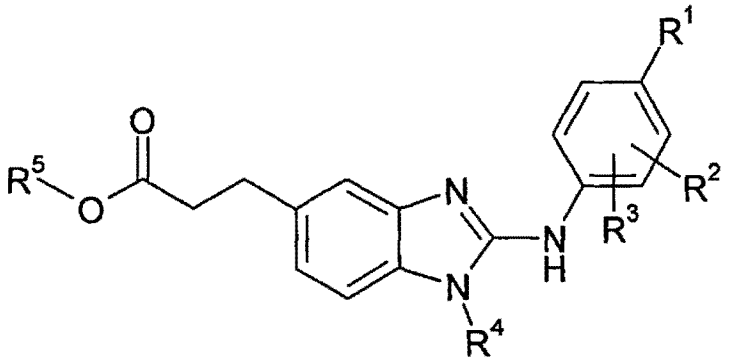


(I)

其中 R^1 表示氫原子或 R^1 表示選自 C_1-C_3 烷基-、C_1-C_3 烷氧基-、C_1-C_3 鹵烷基-及 C_1-C_3 鹵烷氧基-之系列的基團，R^2 表示氫原子或 C_1-C_3 烷基，R^3 表示氫原子或 C_1-C_3 烷基，R^4 表示環己基，其視情況經 C_1-C_3 烷基單取代或多取代，及 R^5 表示氫原子或 C_1-C_6 烷基；以及可用於製備經取代之 3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸衍生物之中間物。本發明亦關於 3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之結晶形態、包含此結晶形態之醫藥組合物以及此結晶形態用於製備用以治療疾病之藥劑的用途。

The present invention relates to a method for preparing substituted 3-(2-anilino-1-cyclohexyl-1H-benzimidazol-5-yl)propanoic acid derivatives of the general formula (I)

TW 201718513 A



(I)

in which R^1 represents a hydrogen atom or R^1 represents a group selected from the series of C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, C_1-C_3-haloalkyl- and C_1-C_3-haloalkoxy-, R^2 represents a hydrogen atom or a C_1-C_3-alkyl group, R^3 represents a hydrogen atom or a C_1-C_3-alkyl group, R^4 represents a cyclohexyl group, which is optionally singly or multiply substituted by a C_1-C_3-alkyl group, and R^5 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl group; and also intermediates which may be used to prepare substituted 3-(2-anilino-1-cyolohexyl-1H-benzimidazol-5-yl)propanoic acid derivatives. The present invention also relates to a crystalline form of 3-(2-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimethylcyclohexyl]-1H-benzimidazol-5-yl)propanoic acid, pharmaceutical compositions comprising this crystalline form, and also the use of this crystalline form for preparing a medicament for the treatment of a disease.

指定代表圖：

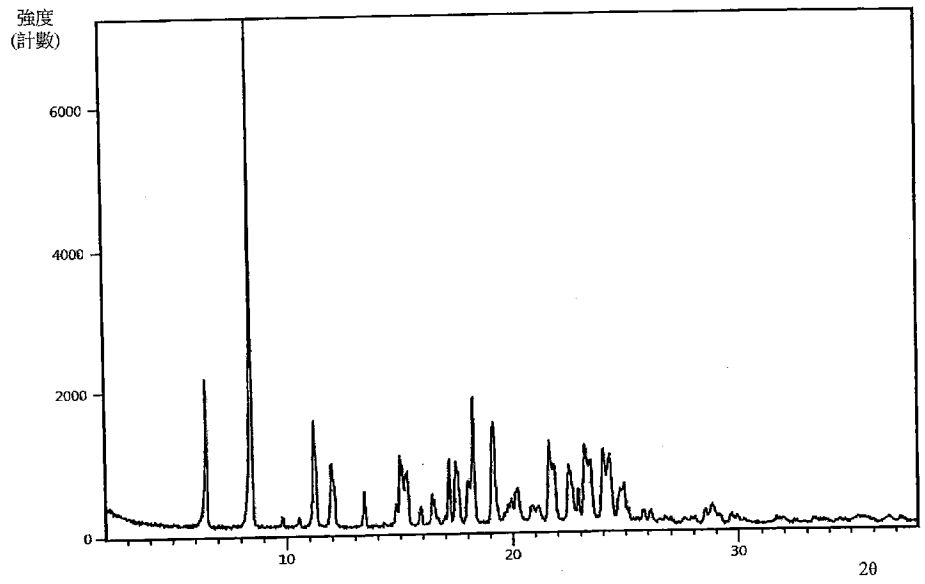
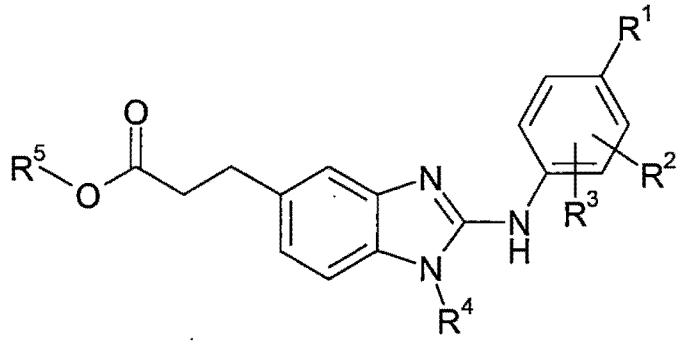


圖1

特徵化學式：



(I)

201718513

發明摘要

※ 申請案號：105122263

※ 申請日： 105/07/14 ※IPC 分類： C07D 235/16 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

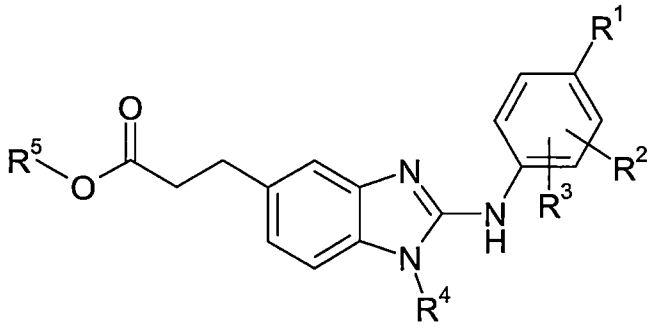
【發明名稱】

製備經取代之3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸衍生物之方法

METHOD FOR PREPARING SUBSTITUTED 3-(2-ANILINO-1-CYCLOHEXYL-1H-BENZIMIDAZOL-5-YL)PROPANOIC ACID DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於一種用於製備通式(I)之經取代之3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸衍生物的方法



(I)

其中

R^1 表示氫原子或R^1表示選自C_1-C_3烷基-、C_1-C_3烷氧基-、C_1-C_3鹵烷基-及C_1-C_3鹵烷氧基-之系列的基團，

R^2 表示氫原子或C_1-C_3烷基，

R^3 表示氫原子或C_1-C_3烷基，

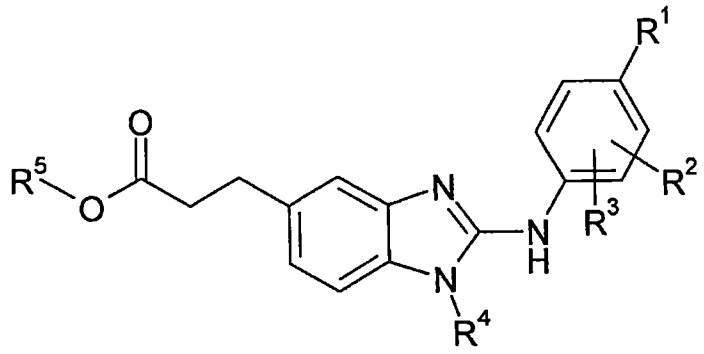
R^4 表示環己基，其視情況經C_1-C_3烷基單取代或多取代，及

R^5 表示氫原子或C_1-C_6烷基；

以及可用於製備經取代之3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸衍生物之中間物。本發明亦關於3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之結晶形態、包含此結晶形態之醫藥組合物以及此結晶形態用於製備用以治療疾病之藥劑的用途。

【英文】

The present invention relates to a method for preparing substituted 3-(2-anilino-1-cyclohexyl-1H-benzimidazol-5-yl)propanoic acid derivatives of the general formula (I)



(I)

in which

R^1 represents a hydrogen atom or R^1 represents a group selected from the series of C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, C_1-C_3-haloalkyl- and C_1-C_3-haloalkoxy-,

R^2 represents a hydrogen atom or a C_1-C_3-alkyl group,

R^3 represents a hydrogen atom or a C_1-C_3-alkyl group,

R^4 represents a cyclohexyl group, which is optionally singly or multiply substituted by a C_1-C_3-alkyl group, and

R^5 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl group;

and also intermediates which may be used to prepare substituted 3-(2-anilino-1-cyclohexyl-1H-benzimidazol-5-yl)propanoic acid derivatives. The present invention also relates to a crystalline form of 3-(2-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimethylcyclohexyl]-1H-benzimidazol-5-yl)propanoic acid, pharmaceutical compositions comprising this crystalline form, and also the use of this crystalline form for preparing a medicament for the treatment of a disease.

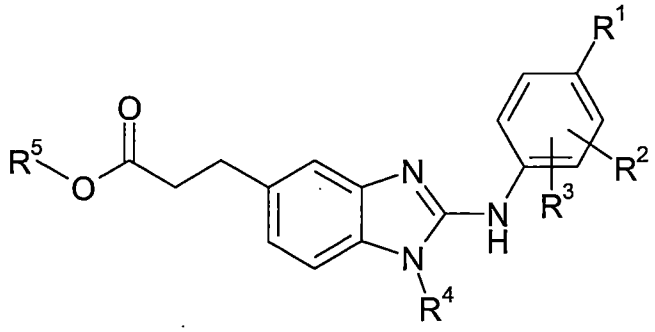
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

製備經取代之3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸衍生物之方法

METHOD FOR PREPARING SUBSTITUTED 3-(2-ANILINO-1-CYCLOHEXYL-1H-BENZIMIDAZOL-5-YL)PROPANOIC ACID DERIVATIVES

本發明係關於用於製備經取代之3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸衍生物之方法以及可用於製備經取代之3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸衍生物之中間物。本發明亦關於3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之結晶形態、包含此結晶形態之醫藥組合物以及此結晶形態用於製備用以治療疾病之藥劑的用途。

【先前技術】

3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸作為突變異檸檬酸去氫酶IDH1 R132H之抑制劑揭示於公開說明書WO2015/121210(A1)中。

IDH1 R132H涉及諸如檸檬酸循環、脂質代謝之各種細胞過程、諸如組蛋白甲基化及DNA甲基化之修復過程(Prensner, J.R.及Chinnaiyan, A.M.: Metabolism unhinged: IDH mutations in cancer, Nature Medicine 2011, 17, 291-293)。抑制IDH1突變代表腫瘤治療中之有前景的療法。

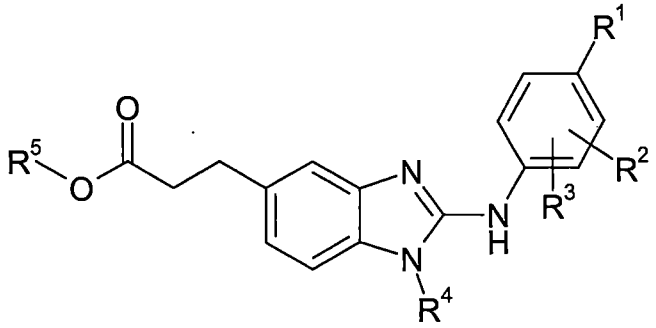
WO2010/151441(A1)揭示4-(1-環戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基胺基)-

N-羥基苯甲醯胺及用於製備此化合物之方法。

自此先前技術繼續，目標由提供用於製備3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之方法組成，藉由該方法可獲得高產量及高純度之3-(2-苯胺-1-環己基-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸，且該方法可用作工業生產方法。

【發明內容】

本發明係關於一種用於製備通式(I)之化合物之方法：



(I)

其中

R^1 表示氫原子或R^1表示選自C_1-C_3烷基-、C_1-C_3烷氧基-、C_1-C_3鹵烷基-及C_1-C_3鹵烷氧基-之系列的基團，

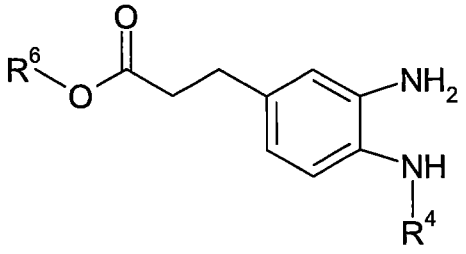
R^2 表示氫原子或C_1-C_3烷基，

R^3 表示氫原子或C_1-C_3烷基，

R^4 表示環己基，其視情況經C_1-C_3烷基單取代或多取代，及

R^5 表示氫原子或C_1-C_6烷基；

其中該方法包含如下步驟，其中使通式(II)之化合物：

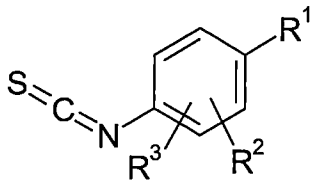


(II)

其中R^4具有與式(I)化合物相同的定義且R^6表示C_1-C_6烷基，或通

式(II)之化合物之鹽或溶劑合物或鹽的溶劑合物；

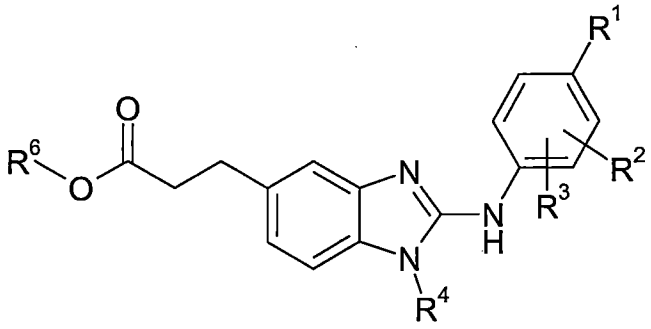
與通式(III)之化合物反應：



(III)

其中R^1、R^2及R^3具有與式(I)化合物相同的定義；

且在此反應中形成通式(IV)之化合物：



(IV)

其中R^1、R^2、R^3及R^4具有與式(I)化合物相同的定義且R^6具有與式(II)化合物相同的定義。

術語「經取代」表示在指定原子或指定基團上之一或多個氫已經選自所規定之基團的基團置換，其限制條件為在所討論之情況下並未超過指定原子之正常原子價。容許取代基及/或變數之組合。

術語「鹵素原子」係指氟、氯、溴或碘原子，較佳為氟、氯或溴原子。

術語「C_1-C_6烷基」係指具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁

基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3-二甲基丁基或其異構體。基團較佳具有1、2、3或4個碳原子(「C_1-C_4烷基」)，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基或第三丁基，尤其較佳具有1、2或3個碳原子(「C_1-C_3烷基」)，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。

術語「C_1-C_3鹵烷基」係指直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中術語「C_1-C_3烷基」如上文所定義，且其中一或多個氫原子已經相同或不同的鹵素原子置換。鹵素原子較佳為氟。C_1-C_3鹵烷基為例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基。

術語「C_1-C_3烷氧基」係指式(C_1-C_3烷基)-O-之直鏈或分支鏈飽和單價基團，其中術語「C_1-C_3烷基」如上文所定義，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或異丙氧基。

術語「C_1-C_3鹵烷氧基」係指直鏈或分支鏈飽和單價C_1-C_3烷氧基，如上文所定義，其中一或多個氫原子已經相同或不同的鹵素原子置換。鹵素原子尤其為氟。C_1-C_3鹵烷氧基為例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。

如本文中，例如在「C_1-C_3烷基」、「C_1-C_3鹵烷基」、「C_1-C_3烷氧基」或「C_1-C_3鹵烷氧基」之定義之情況下所使用，術語「C_1-C_3」係指具有限制在1至3個的一些碳原子，亦即1、2或3個碳原子之烷基。

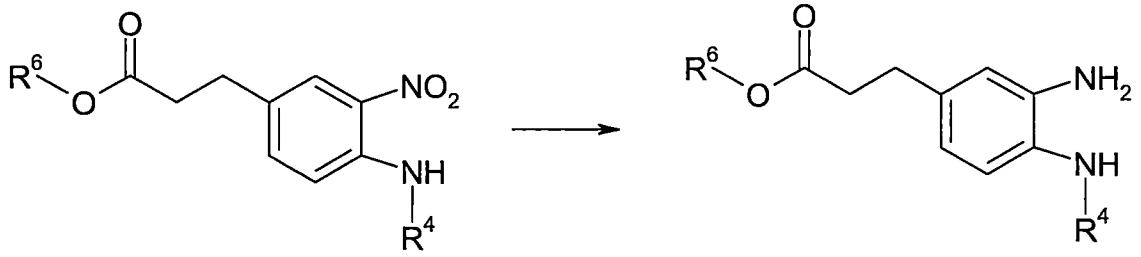
若列舉值之範圍，則此包括在該範圍內之每一個別值及子範圍。舉例而言，「C_1-C_6」涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5及C_5-C_6。

舉例而言，如本文所使用之術語「脫離基」係指與結合電子一起作為穩定物質在化學反應中經移位之原子或一群原子。脫離基較佳

選自包含以下之群：鹵離子(尤其氟離子、氯離子、溴離子或碘離子)、(甲基磺醯基)氧基、[(三氟甲基)磺醯基]氧基、[(九氟丁基)磺醯基]氧基、(苯基磺醯基)氧基、[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基、[(4-溴苯基)磺醯基]氧基、[(4-硝基苯基)磺醯基]氧基、[(2-硝基苯基)磺醯基]氧基、[(4-異丙基苯基)磺醯基]氧基、[(2,4,6-三異丙基苯基)磺醯基]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]氧基、[(4-第三丁基苯基)磺醯基]氧基及[(4-甲氧基苯基)磺醯基]氧基。

式(II)化合物與式(III)化合物的得到式(IV)之化合物之反應較佳使用偶合試劑(諸如1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI))在40℃至60℃之溫度下於諸如四氫呋喃(THF)之溶劑中進行。

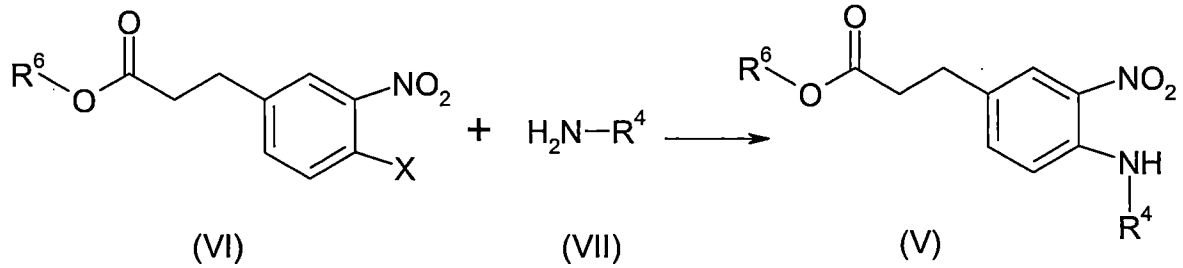
式(II)化合物亦可藉由還原式(V)之硝基化合物獲得：



(V) (IV)

還原可例如在氣態氫下，使用諸如鈀/碳載體(Pd/C)之催化劑在10℃至60℃範圍內之溫度下於諸如四氫呋喃(THF)之適合溶劑中進行。

式(V)之硝基化合物可例如在根據以下反應流程之親核芳族取代反應中獲得：



(VI) (VII) (V)

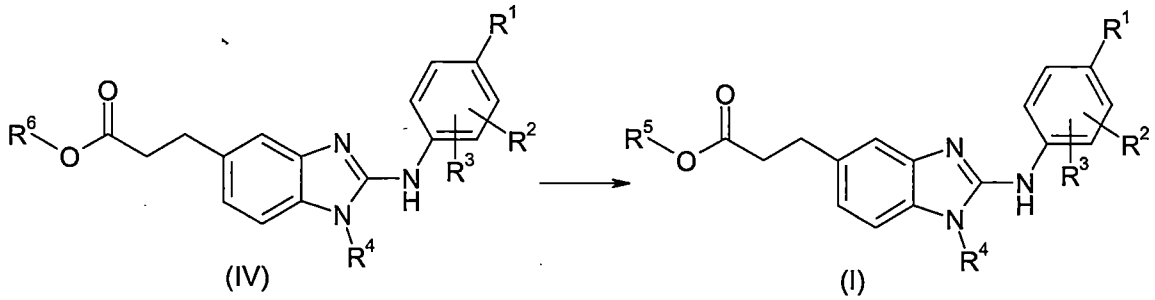
此處，X為適合脫離基，較佳為氟原子。

親核芳族取代可在回流條件(大約80℃)下使用諸如碳酸鉀

(K_2CO_3)之適合鹼於諸如乙腈之適合溶劑中進行。

式(III)、(VI)及(VII)之化合物大部分為市售的或可藉由已知方法由已知化合物產生。

式(I)之酸化合物可藉由根據以下流程之羧酸酯皂化由式(IV)之化合物製備：



(IV) (I)

其中R^5表示氫原子。

皂化可例如藉助於諸如氫氧化鈉(NaOH)之鹼於諸如四氫呋喃(THF)之適合溶劑中在20℃至60℃之溫度下進行。

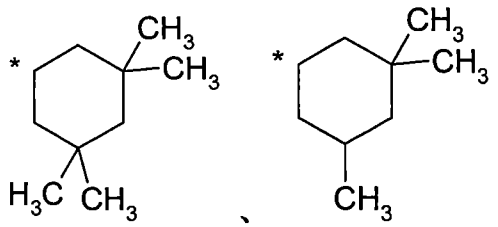
在一較佳實施例中，R^2為氫原子，R^3為氫原子，而R^1表示選自C_1-C_3烷基-、C_1-C_3烷氧基-、C_1-C_3鹵烷基-及C_1-C_3鹵烷氧基-之系列的基團。

在一尤其較佳實施例中，R^2為氫原子，R^3為氫原子，而R^1表示選自甲基、甲氧基、三氟甲基及三氟甲氧基之系列的基團。

在一尤其較佳實施例中，R^2為氫原子，R^3為氫原子且R^1為三氟甲氧基。

在另一較佳實施例中，R^4表示視情況經甲基單取代、二取代、三取代或四取代之環己基。

在一尤其較佳實施例中，R^4選自以下之系列：



其中*指示基團R^4連接至分子之其餘部分的位置。

在另一較佳實施例中，R^5表示氫原子或甲基。

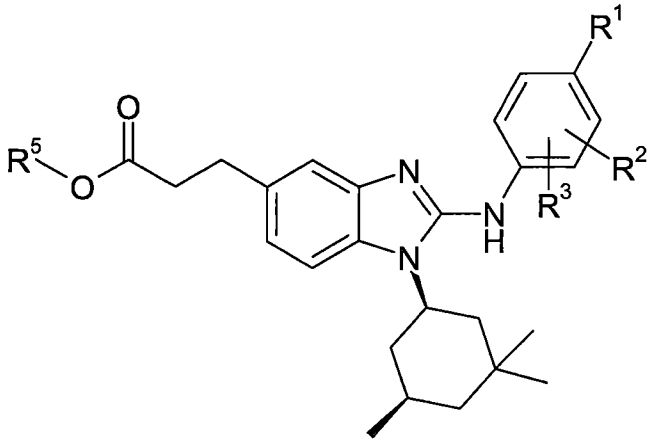
在一尤其較佳實施例中，R^5表示氫原子。

在另一較佳實施例中，R^6表示甲基、乙基、異丙基或第三丁基。

在一尤其較佳實施例中，R^6表示甲基或乙基。

在一尤其較佳實施例中，R^6表示甲基。

在另一尤其較佳實施例中，根據本發明之方法用以製備式(Ia)化合物：



(Ia)

其中

R^1　表示氫原子或R^1表示選自C_1-C_3烷基-、C_1-C_3烷氧基-、C_1-C_3鹵烷基-及C_1-C_3鹵烷氧基-之系列的基團，

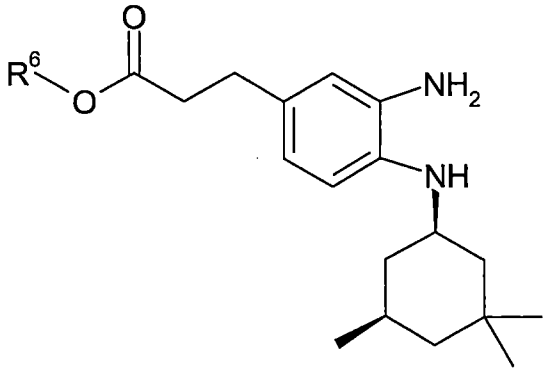
R^2　表示氫原子或C_1-C_3烷基，

R^3　表示氫原子或C_1-C_3烷基，

R^4　表示環己基，其視情況經C_1-C_3烷基單取代或多取代，及

R^5　表示C_1-C_3烷基，

其中該方法包含如下步驟，其中使通式(IIa)之化合物：

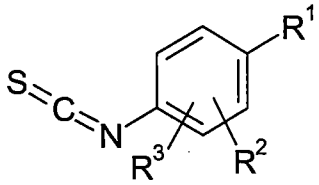


(IIa)

其中R^6表示C_1-C_6烷基；

或通式(IIa)之化合物之鹽或溶劑合物或鹽的溶劑合物，

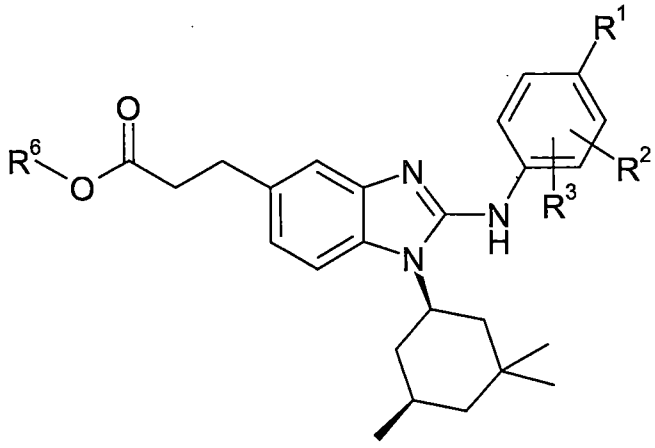
與通式(III)之化合物反應：



(III)

其中R^1、R^2及R^3具有與式(Ia)化合物相同的定義；

且在此反應中形成通式(IVa)之化合物：

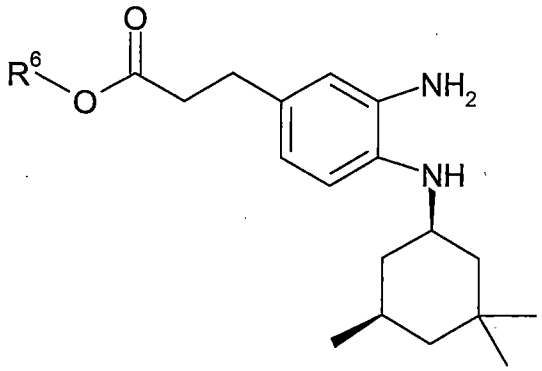


(IVa)

其中R^1、R^2及R^3具有與式(Ia)化合物相同的定義且R^6具有與式(IIa)之化合物相同的定義。

在一尤其較佳實施例中，根據本發明之方法用以製備3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪

唑-5-基)丙酸，其中該方法包含如下步驟，其中使式(IIa)之3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸之烷基酯

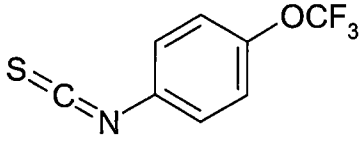


(IIa)

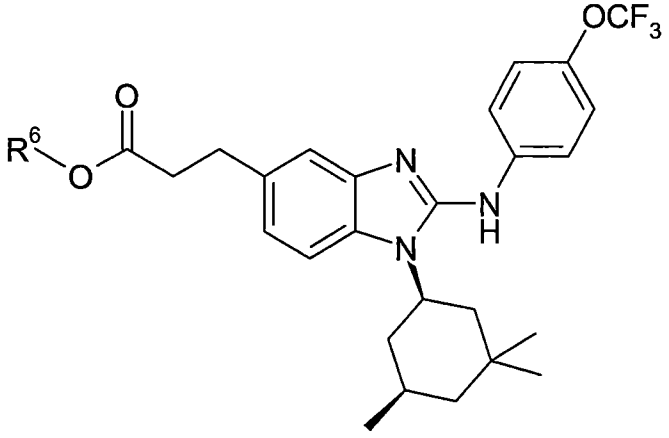
其中R^6表示C_1-C_6烷基；

或式(IIa)之化合物之鹽或溶劑合物或鹽的溶劑合物，

與4-異硫氰基苯基三氟甲基醚反應，



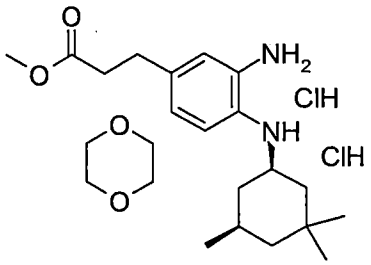
且在此反應中形成式(IVa)之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之烷基酯：



(IVa)

其中R^6具有與式(IIa)之化合物相同的定義。

在另一較佳實施例中，所使用之式(IIa)之化合物為3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽的二噁烷溶劑合物：



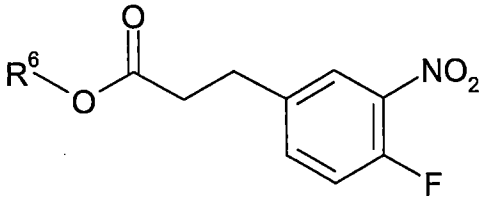
在各情況下由一分子3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯、一分子二噁烷及兩分子鹽酸組成的此加合物由例如用二噁烷及鹽酸處理溶解於THF中之3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯產生。

其可易於純化且與在3-(3-硝基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯還原為3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯中出現之副產物及起始化合物分離。

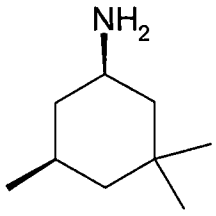
因此本發明進一步係關於3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯-1,4-二噁烷鹽酸鹽(1:1:2)。

因此本發明進一步提供用於自以下起始物質製備3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之方法。

3-(4-氟-3-硝基苯基)丙酸之烷基酯：

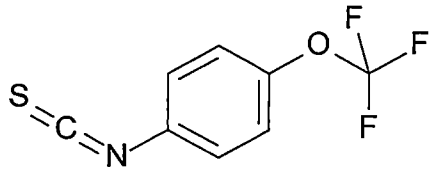


(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己胺：



及

4-異硫氰基苯基三氟甲基醚：



其中R^6表示C_1-C_6烷基。

根據本發明之用於製備3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸的方法較佳包含以下步驟：

(a) 使3-(4-氟-3-硝基苯基)丙酸之烷基酯與(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己胺反應得到3-(3-硝基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸之烷基酯

(b) 將來自步驟(a)之3-(3-硝基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸之烷基酯還原得到3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸之烷基酯

(c) 使來自步驟(b)之3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸之烷基酯與4-異硫氰基苯基三氟甲基醚反應得到3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之烷基酯

(d) 將來自步驟(c)之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之烷基酯皂化得到3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸。

在一較佳實施例中，步驟(a)之產物在無純化之情況下供應至步驟(b)。

在另一較佳實施例中，用鹽酸/二噁烷混合物處理來自步驟(a)之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之烷基酯，以便獲得3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-

3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸烷基酯-1,4-二噁烷鹽酸鹽(1:1:2)，其隨後供應至步驟(c)。

在另一較佳實施例中，來自步驟(c)之產物在無純化之情況下供應至步驟(d)。

在另一較佳實施例中，步驟(d)中之皂化藉助於THF中之氫氧化鈉水溶液來實現；隨後用鹽酸進行中和且藉由添加異丙醇使3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸結晶析出。

本發明進一步提供結晶形態之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸，其藉由用異丙醇處理溶解於THF中之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸獲得(以下亦簡稱為「結晶形態」)。

與在描述於WO2015/121210(A1)中之方法中所產生的非晶形態相比，藉由用異丙醇處理溶解於THF中之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸所形成的結晶形態可更簡單且更有效地純化。與非晶形態相比，其具有改良之藥理學及/或藥物動力學概況。

圖1展示結晶形態之X射線繞射圖。

本發明進一步係關於3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之結晶形態，其特徵在於在以下2θ角處X射線繞射圖中之最大值：6.5、8.5、11.2、11.3、11.9、12.1、13.4、14.3、14.8、15.0、15.1、15.2、15.3、15.9、16.4、17.1、17.4、17.6、18.0、18.2、19.1、19.1、19.6、19.9、20.1、20.2、20.8、21.1、21.6、21.8、22.4、22.6、22.9、23.2、23.4、24.0、24.3、24.3、24.7、24.9。

本發明進一步提供包含規定結晶形態之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之藥劑。

結晶形態適於用作治療及/或預防人類及動物之疾病的藥劑。

可由存在之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之效應來解釋結晶形態作為IDH1 R132H抑制劑的醫藥功效。

本發明進一步係關於結晶形態用於治療及/或預防病症，尤其用於治療腫瘤之用途。

本發明進一步提供用於治療及/或預防腫瘤之方法的結晶形態。

本發明進一步係關於結晶形態用於製備用以治療及/或預防病症，尤其用於治療腫瘤之藥劑的用途。

本發明進一步提供使用醫藥學上有效量之結晶形態治療及/或預防病症，尤其治療腫瘤的方法。

可根據本發明治療之實體腫瘤為例如乳房、呼吸道、腦、生殖器、胃腸道、泌尿生殖道、眼、肝、皮膚、頭部及頸部、甲狀腺、副甲狀腺、骨骼及結締組織之腫瘤及此等腫瘤之轉移。

可治療之血液腫瘤為例如：

- 多發性骨髓瘤，
- 淋巴瘤或
- 白血病。

可治療之乳房腫瘤為例如：

- 伴以陽性激素受體狀態之乳房癌
- 伴以陰性激素受體狀態之乳房癌
- Her-2陽性乳房癌
- 激素受體及Her-2陰性乳房癌

- BRCA相關之乳房癌
- 炎性乳房癌。

可治療之呼吸道腫瘤為例如：

- 非小細胞支氣管癌，諸如鱗狀細胞癌、腺癌、大細胞癌，及
- 小細胞支氣管癌。

可治療之腦腫瘤為例如：

- 神經膠質瘤，
- 神經膠母細胞瘤，
- 星形細胞瘤，
- 腦膜瘤，及
- 神經管胚細胞瘤。

可治療之雄性生殖器腫瘤為例如：

- 前列腺癌，
- 惡性附睾腫瘤，
- 惡性睾丸腫瘤，及
- 陰莖癌。

可治療之雌性生殖器腫瘤為例如：

- 子宮內膜癌
- 子宮頸癌
- 卵巢癌
- 陰道癌
- 外陰癌

可治療之胃腸道腫瘤為例如：

- 結腸直腸癌
- 肛門癌
- 胃癌

- 胰臟癌
- 食管癌
- 膽囊癌
- 小腸癌
- 唾液腺癌
- 神經內分泌腫瘤
- 胃腸道基質腫瘤

可治療之泌尿生殖道腫瘤為例如：

- 膀胱癌
- 腎細胞癌
- 腎盂及下泌尿道癌

可治療之眼腫瘤為例如：

- 視網膜胚細胞瘤
- 眼內黑色素瘤

可治療之肝腫瘤為例如：

- 肝細胞癌
- 膽管細胞癌

可治療之皮膚腫瘤為例如：

- 惡性黑色素瘤
- 基底細胞癌
- 棘細胞癌(spinaliomas)
- 卡堡氏肉瘤(Kaposi sarcomas)
- 梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinomas)

可治療之頭部及頸部腫瘤為例如：

- 喉癌
- 咽及口腔癌

- 中線結構癌(例如NMC, C.A. French, Annu. Rev. Pathol. 2012, 7:247-265)

可治療之肉瘤為例如：

- 軟組織肉瘤
- 骨肉瘤

可治療之淋巴瘤為例如：

- 非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphomas)
- 霍奇金氏淋巴瘤
- 皮膚淋巴瘤
- 中樞神經系統淋巴瘤
- AIDS相關淋巴瘤

可治療之白血病為例如：

- 急性骨髓白血病
- 慢性骨髓白血病
- 急性淋巴白血病
- 慢性淋巴白血病
- 毛細胞白血病

結晶形態可全身性及局部起作用。出於此目的，其可以適合方式投與，例如藉由經口、非經腸、經肺、經鼻、舌下、經舌、頰內、經直腸、真皮、經皮、經結膜或經耳途徑，或作為植入物或血管內支架。

結晶形態可以適用於此等投與途徑之投與形式來投與。

用於經口投與之適合投與形式為根據先前技術起作用之彼等形式，其可快速及以經修改方式釋放結晶形態，例如錠劑(未包覆包衣之錠劑或例如具有控制結晶形態之釋放的耐胃液或延遲溶解或不可溶包衣的包衣錠劑)、在口腔中快速崩解之錠劑或膜/粉片、膜/凍乾物、

膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖衣錠劑、顆粒劑、丸劑、粉劑、乳液、懸浮液或噴霧劑。

可在避免再吸收步驟之情況下(例如藉由靜脈內、動脈內、心內、脊柱內或腰髓內途徑)或在包括再吸收之情況下(例如藉由肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內途徑)實現非經腸投與。適用於非經腸投與之投與形式包括呈懸浮液、乳液、凍乾物或無菌粉劑形式之注射及輸注用製劑。

用於其他投與途徑之適合投與形式為例如用於吸入之醫藥形式(包括粉劑吸入器、噴霧器)、鼻滴劑或噴霧劑；用於經舌、舌下或頰內投與之錠劑、膜/粉片或膠囊、栓劑、用於耳或眼之製劑、陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑、振盪合劑)、親脂懸浮液、軟膏、乳膏、經皮治療系統(例如貼片)、乳狀物、糊劑、泡沫劑、敷粉、植入物或血管內支架。

結晶形態可轉化成所提及之投與形式。此可以本身已知之方式藉由與惰性、無毒、醫藥學上適合之助劑混合而實現。此等助劑包括載劑(例如微晶纖維素、乳糖、甘露醇)、乳化劑及分散或濕潤劑(例如十二烷基硫酸鈉、聚氧脫水山梨糖醇油酸酯)、黏合劑(例如聚乙烯吡咯啶酮)、合成及天然聚合物(例如白蛋白)、穩定劑(例如抗氧化劑，例如抗壞血酸)、著色劑(例如無機顏料，例如氧化鐵)及香味及/或臭味矯味藥。

本發明進一步提供包含通常與一或多種惰性、無毒、醫藥學上適合之助劑一起之結晶形態的藥劑，及其用於前述目的之用途。

醫藥製劑以本身已知之方式藉由使用在醫藥調配物中慣用之賦形劑將活性化合物轉化為所需投與形式來調配。

所使用之賦形劑可例如為載體物質、填充劑、崩解劑、黏合劑、保濕劑、滑動劑、吸收劑及吸附劑、稀釋劑、共溶劑、乳化劑、

矯味劑(taste corrector)、著色劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑、用於改變滲透壓之鹽或緩衝劑。應參考Remington's Pharmaceutical Science, 第15版Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)。

醫藥調配物可

以固體形式存在，例如以錠劑、糖衣錠劑、丸劑、栓劑、膠囊、經皮系統之形式或

以半固體形式存在，例如以軟膏、乳膏、凝膠、栓劑、乳液之形式或

以液體形式存在，例如以酊劑、懸浮液或乳液之形式。

助劑在本發明之情形下可例如為鹽、醣類(單糖、雙糖、三糖、寡糖及/或多糖)、蛋白質、胺基酸、肽、脂肪、蠟、油、烴及其衍生物，且助劑可為天然來源或藉由合成或部分合成方式獲得。

口服或經口投與之有用形式尤其為錠劑、糖衣錠劑、膠囊、丸劑、粉劑、顆粒劑、片劑、懸浮液或乳液。

非經腸投與之有用形式尤其為懸浮液及乳液。

結晶形態可單獨使用或必要時與一或多種其他藥理學上活性之物質組合，其限制條件為此組合不會導致非所需及不可接受之副作用。因此本發明進一步提供包含結晶形態及一或多種其他活性化合物，尤其用於預防及/或治療前述病症之藥劑。

舉例而言，結晶形態可與已知的用於治療贅生性病症之抗過度增殖、細胞生長抑制或細胞毒性物質組合，但其亦可同時與具有支撐或組成特性之彼等物質組合，或其亦可與在血管生成中展示積極效應之彼等化合物組合。

適用於組合之適合藥理學上活性之物質(但不為窮盡性清單)包括例如：

131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿克

拉黴素(aclarubicin)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素、阿侖單抗、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺、氨魯米特(aminoglutethimide)、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶、阿那曲唑、阿格拉濱(arglabin)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷、巴利昔單抗(basiliximab)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博萊黴素、硼替佐米(bortezomib)、伯舒替尼(bosutinib)、貝倫妥單抗(brentuximab)、布舍瑞林(buserelin)、硫酸布他卡因(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡博替尼-s-蘋果酸鹽(cabozantinib-s-malate)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡妥索單抗(catumaxomab)、塞內昔布(celecoxib)、西莫白介素(celmoleukin)、西地尼布(cediranib)、西妥昔單抗(cetuximab)、氯芥苯丁酸、氯地孕酮、氮芥、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸、氯法拉濱、柯柏西布(copanlisib)、克立他酶(crisantaspase)、克唑替尼(crizotinib)、環磷醯胺、環丙孕酮、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素、α達貝泊汀(darbepoetin alfa)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素、德伯拉菲尼布(debrafenib)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素(denileukin diftitox)、德諾單抗(denosumab)、德舍瑞林(deslorelin)、鹽酸右雷佐生、二溴螺氯銨、多烯紫杉醇、脫氧氟尿苷、小紅莓、小紅莓+雌酮、依庫珠單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋銨(elliptinium acetate)、艾曲波帕(eltrombopag)、內皮生長抑素、依諾他濱(enocitabine)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇、α依泊汀(epoetin alfa)、β依泊汀(epoetin beta)、依鉑(eptaplatin)、艾日布林(eribulin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌二醇、雌莫

司汀(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟他胺(flutamide)、福美司坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、硝酸鎵、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、穀卡匹酶(glucarpidase)、氧化型穀胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林(goserelin)、組胺二鹽酸鹽、組胺瑞林、羥基脲、I-125種子、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、依魯替尼(ibrutinib)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、α干擾素、β干擾素、γ干擾素、伊派利單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、蘭瑞肽(lanreotide)、拉帕替尼(lapatinib)、來那度胺(lenalidomide)、來格司亭(lenograstim)、香菇多醣(lentinan)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprorelin)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、左旋咪唑(levamisole)、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、二氯甲二乙胺、甲羥孕酮、甲地孕酮、美法侖(melphalan)、美雄烷、巰基嘌呤、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤、甲氧沙林、胺基乙醯丙酸甲酯、甲基睾酮、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑、二溴甘露醇(mitobronitol)、米托胍腙(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、尼曲吖啶(nitracrine)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate)、奧美拉唑

(omeprazole)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奧唑米星(ozogamicin)、p53基因療法、太平洋紫杉醇、帕利夫明(palifermin)、鈀-103種子、帕洛諾司瓊鹽酸鹽(palonosetron hydrochloride)、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕米膦酸二鈉、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶、PEG-β依泊汀(甲氧基PEG-β依泊汀)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化干擾素α-2b、培美曲塞(pemetrexed)、戊唑星(pentazocine)、噴司他汀(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、培磷醯胺(perfosfamide)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、畢西巴尼(picibanil)、吡柔比星(pirarubicin)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡糖、聚磷酸雌二醇、多醣-K、泊馬度胺(pomalidomide)、泊馬替尼(pomatinib)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼莫司汀(prednimustine)、潑尼松(prednisone)、丙卡巴肼、喹高利特(quinagolide)、氯化鐳-223、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、拉布立酶(rasburicase)、雷莫司汀(ranimustine)、雷佐生(razoxane)、瑞法美替尼(refametinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、利塞膦酸(risedronic acid)、利妥昔單抗(rituximab)、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、羅尼昔尼(roniciclib)、盧佐替尼(ruxolitinib)、沙格司亭(sargramostim)、西普亮塞-T (sipuleucel-T)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲佐菌素、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、滑石、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他索那明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、喃氟啶(tegafur)、喃氟啶+吉美拉西(gimeracil)+奧特拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、坦羅莫司(temsirolimus)、替尼泊甙、睾固酮、替曲膦(tetrofosmin)、

沙立度胺(thalidomide)、噻替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、硫鳥嘌呤、托西利單抗(tocilizumab)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西妥莫單抗(tositumomab)、I 131托西妥莫單抗、曲美替尼(trametinib)、曲貝替定(trabectedin)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲磷胺、色胺酸、烏苯美司(ubenimex)、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、維羅非尼(vemurafenib)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、長春氟甯、長春瑞賓、維莫德吉(vismodegib)、伏立諾他(vorinostat)、伏羅唑(vorozole)、釔-90玻璃微球、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、佐柔比星(zorubicin)。

一般而言，可藉由將結晶形態與其他細胞抑制或細胞毒性活性劑組合來實現以下目標：

• 與用個別活性成分進行之治療相比，延緩腫瘤生長、減小其尺寸或甚至使其完全消除之功效改良；

• 與在單藥療法之情況下相比，使用以較低劑量使用之化學治療劑之可能性；

• 與個別投與相比，具有更少副作用之耐受度更高之療法的可能性；

• 治療更廣範圍之贅生性病症之可能性；

• 實現對療法之較高反應率；

• 與現有標準療法相比，更長的患者存活時間。

另外，結晶形態亦可與放射線療法及/或手術干預組合使用。

【圖式簡單說明】

圖1展示結晶形態之X射線繞射圖。

【實施方式】

實驗部分

實例

實例1

製備3-(3-硝基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯(V)

首先將367 g (2.66 mol)碳酸鉀饋入呈於3.0 L乙腈中之溶液形式的402 g (1.77 mol) 3-(4-氟-3-硝基苯基)丙酸甲酯(VI)中，且添加300 g (2.12 mol) (1R,5R)-3,3,5-三甲基環己胺。在回流下於100℃之夾套溫度下將混合物攪拌12小時。在冷卻至20℃之後，將3.6 L水添加至混合物中。為改良相分離，添加1.0 L飽和氯化鈉溶液。移除下部水相。在減壓(大約50毫巴)下於50℃之夾套溫度下濃縮有機相，得到油狀殘餘物。產量：640.5 g (理論值之104%)高黏性橙色油狀物。

δ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ [ppm] = 0.75 - 0.87 (m, 2H), 0.89 (d, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.10 (t, 1H), 1.34 - 1.39 (m, 1H), 1.68 - 1.83 (m, 2H), 1.99 - 2.02 (m, 1H), 2.58 - 2.62 (m, 2H), 2.75 - 2.79 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.73 - 3.82 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.79 (br. d., 1H), 7.89 (d, 1H)。

實例2

製備3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯二鹽酸鹽二噁烷溶劑合物(IIa)

在氫化反應器中首先將32 g鈀催化劑(5重量%；0.05當量，32 g，88.5 mmol)饋入呈於3.2 L四氫呋喃中之溶液形式的640.5 g (1.77 mol) 3-(3-硝基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯(實例1之粗產物)中，且在氫氣氛圍(1.5巴正壓)下在25℃之溫度下將混合物攪拌10 h。經由壓力過濾器(Seitz K300濾板)濾出反應混合物且在減壓

(大約50毫巴)下於50℃之夾套溫度下濃縮濾液，得到油狀殘餘物。將殘餘物溶解於1.3 L二噁烷中且在20℃之內部溫度下經20 min之時段向此中添加二噁烷中之560 mL 4 N HCl (4.4 mol HCl)。在此過程中，產物結晶析出。將此攪拌2 h，濾出且洗滌兩次，每次使用500 mL MTBE。在真空下於40℃之溫度下在乾燥箱中乾燥濕產物4 h。

產量：785 g (理論值之91%，基於使用3-(4-氟-3-硝基苯基)丙酸甲酯)淺黃色固體。

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ [ppm] = 0.72 - 0.84 (m, 1H), 0.85 - 1.05 (m, 10H), 1.19 - 1.28 (m, 1H), 1.31 - 1.35 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 2H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.56 - 2.62 (m, 2H), 2.72 - 2.78 (m, 2H) 3.51 - 3.54 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.57 (s, 8H, 二噁烷), 6.28 - 6.37 (br. m., 5H), 6.69 (br. d., 1H), 6.70 (s, 1H), 7.01 (br. d., 1H)。

實例3

製備3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸(I)

在20℃之溫度下向500 g (1.043 mol) 3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯二鹽酸鹽二噁烷溶劑合物(IIa)於3.0 L THF中之懸浮液中添加296.5 g (2.29 mol) N,N-二異丙基乙胺，且將混合物攪拌30 min。添加252 g (1.15 mol)異硫氰酸4-(三氟甲氧基)苯酯且將溫度保持在50℃下1 h。隨後添加300 g (1.56 mol) EDCI且在回流下於80℃之夾套溫度下將混合物攪拌4 h。將混合物冷卻至20℃，添加1.5 L 20%檸檬酸水溶液，將混合物攪拌30 min，添加1.5 L MTBE且將混合物另外攪拌15 min。移除下部水相。將有機相萃取兩次，每次使用1.5 L 4.8%碳酸氫鈉水溶液。在減壓(大約50毫巴)下於50℃之夾套溫度下濃縮有機相，得到油狀殘餘物，隨後向其中添加3 L THF及2 L 3.7%氫氧化鈉溶液(1.56 mol)，且在50℃之溫度下將混合物攪拌

3 h。在冷卻至20℃之後，使用10%鹽酸水溶液將混合物調節為pH值4，添加500 mL飽和氯化鈉溶液且移除水相。於80℃之夾套溫度下濃縮有機相，得到油狀殘餘物，隨後向其中添加4 L異丙醇且於100℃之夾套溫度下餾出大約2.5 L。同時於80℃之內部溫度下歷經20 min之時段添加900 mL水。在此過程中，產物自熱混合物結晶析出。在冷卻至20℃之後，將產物濾出且使用500 mL異丙醇及500 mL水連續洗滌。在真空下於60℃之溫度下在乾燥箱中乾燥濕產物16 h。

產量：398 g (理論值之77%)白色結晶固體(熔點：248℃)。

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ [ppm] = 0.93 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.04 - 1.12 (m, 1H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.70 - 1.92 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.43 - 2.60 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 4.63 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.98 (br. s., 1H), 12.06 (br. s., 1H)。

X射線粉末繞射圖

圖1展示根據本發明之結晶形態的X射線繞射圖。

為了記錄X射線繞射圖，使用透射模式之自動化STOE粉末繞射儀，其使用鍺單色化CuKα_1輻射。在40 kV及40 mA下操作具有銅陽極之X射線管。在2°≤2θ≤40° (步長0.5°)之間記錄2θ掃描。使用軟體STOE WinX^{pow}來評估資料。

2θ值之最大值列於表1中。

表1：XRPD

波段最大值[°2θ]
6.5
8.5
9.8
10.5
11.2
11.3
11.9
12.1

13.4
14.3
14.8
15.0
15.1
15.2
15.3
15.9
16.4
17.1
17.4
17.6
18.0
18.2
19.1
19.1
19.6
19.9
20.1
20.2
20.8
21.1
21.6
21.8
22.4
22.6
22.9
23.2
23.4
24.0
24.3
24.3
24.7
24.9
25.1
25.7
26.1
26.7
27.0
27.6
27.8
28.0
28.5
28.8
29.2
29.7
29.9
30.2
31.6
31.9

32.5
33.3
33.8
34.4
35.3
36.6
37.1

生化分析中IDH1 R132H之抑制

IDH1 R132H催化α酮戊二酸(α-KG)至(2R)-2-羥戊二酸(2-HG)之NADPH依賴性還原。藉由發光測定NADPH消耗量。

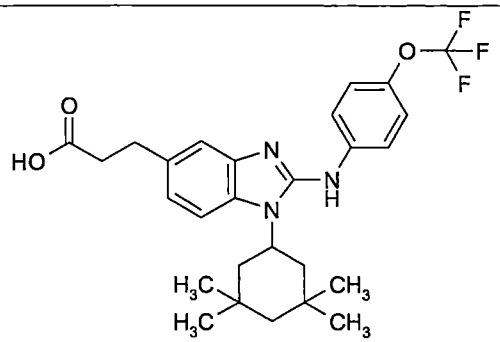
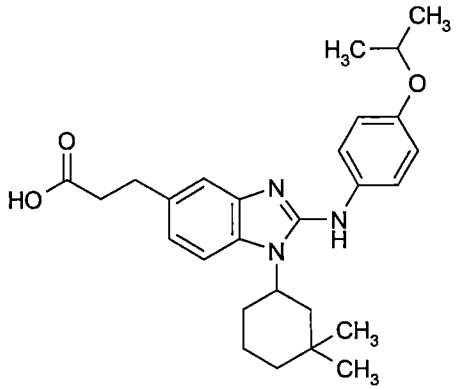
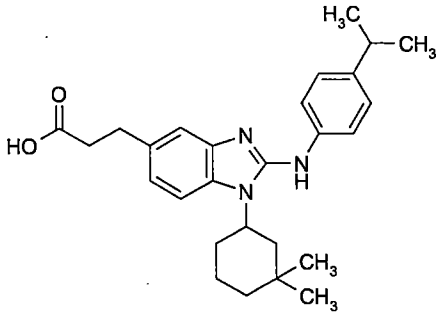
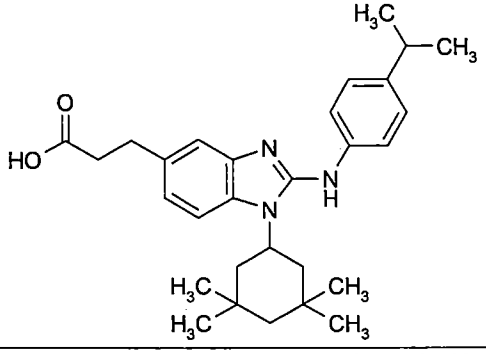
在32℃下在384孔滴定盤中在各情況下以41 μL之反應體積且在以下緩衝條件下進行生化反應：50 mM Tris pH 7.5、100 mM NaCl、20 mM $MgCl_2$、0.05% BSA、0.01% Brij、1 μM NADPH及250 μM α-KG。以1.5 nM之最終濃度使用IDH1 R132H酶。在0.002至10 μM之濃度範圍內分析測試化合物。最終DMSO濃度為2.4%。

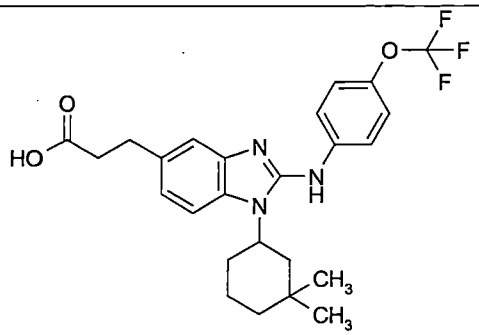
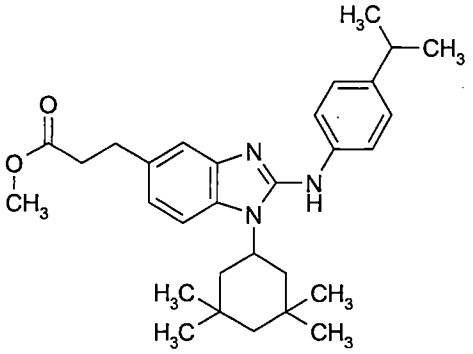
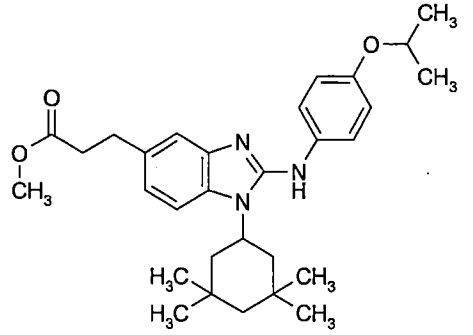
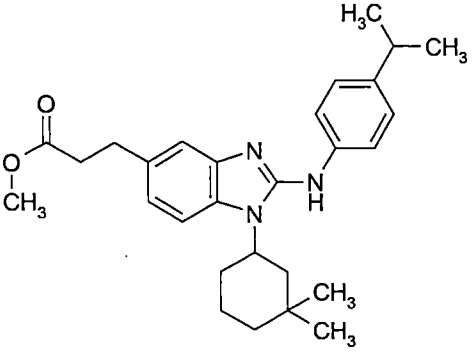
將反應混合物培育30分鐘，其後添加40 μL偵測混合物(0.75 μg/ml螢光素酶、0.02 U/ml氧化還原酶、4 μg/mL FMN、2 μL/ml癸醛/乙醇、50 mM Tris pH 7.5、0.5%甘油、0.01% Tween 20、0.05% BSA)。使用發光讀取器(10秒量測時間、1秒整合週期、30%靈敏度)來測定發光。發光之下降與mIDH1之活性成比例。藉由內插法自相對發光對抑制劑濃度的曲線圖來測定IC_{50}值。結果編輯於表2中。

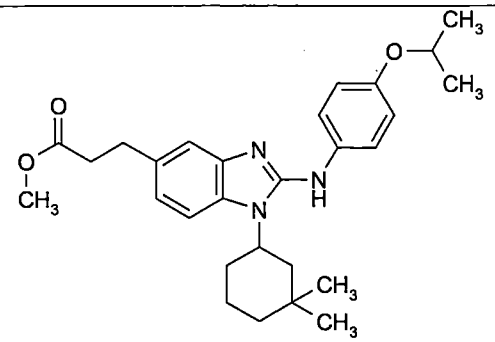
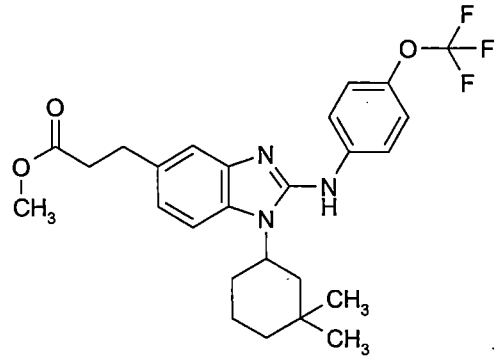
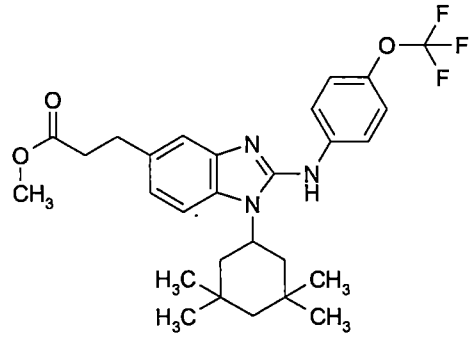
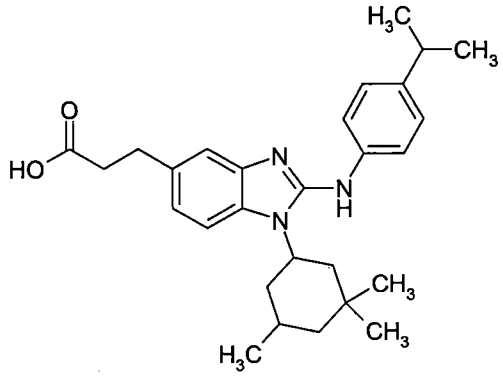
表2：

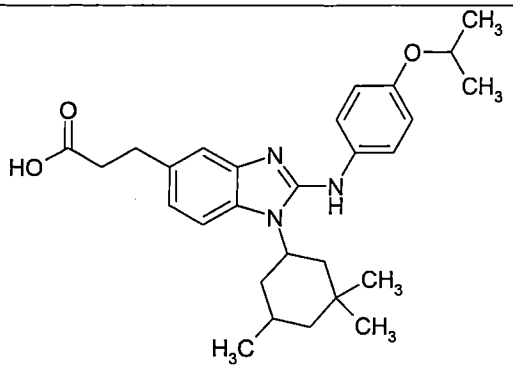
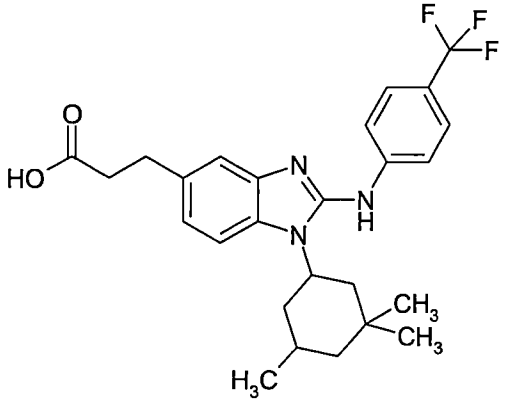
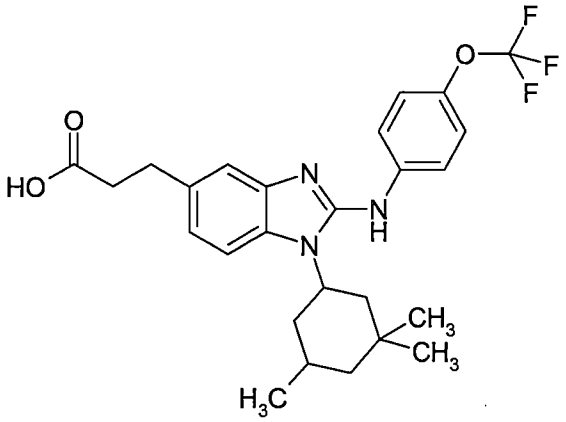
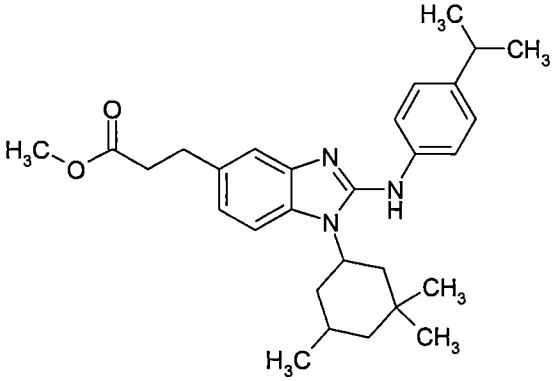
所選擇之IDH1 R132H抑制劑之IC_{50}值

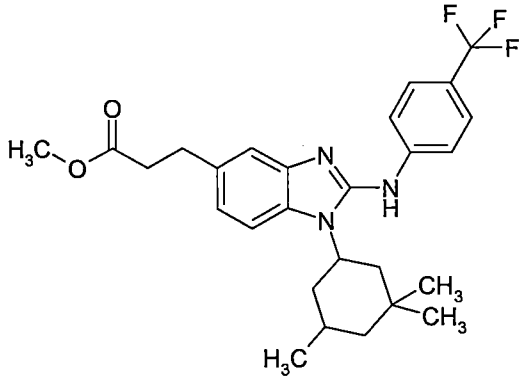
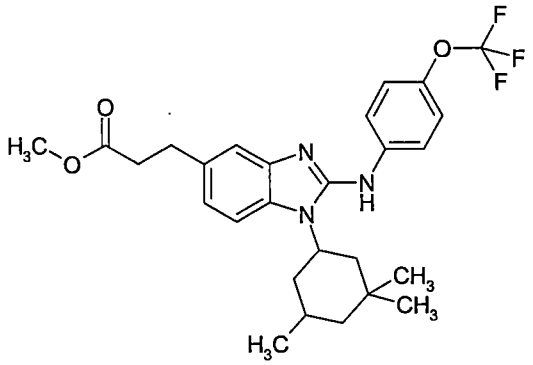
實例	IDH1 R132H IC_{50} [μM]
3-[1-(3,3,5,5-四甲基環己基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基]丙酸	0.03

實例	IDH1 R132H IC_{50} [μM]
	
(±)3-(1-[3,3-二甲基環己基]-2-{[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.30
(±) 3-(1-[3,3-二甲基環己基]-2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.05
3-[2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1-(3,3,5,5-四甲基環己基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]丙酸 	0.02
(±) 3-(1-[3,3-二甲基環己基]-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸	0.06

實例	IDH1 R132H IC_{50} [μM]
	
3-[2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1-(3,3,5,5-四甲基環己基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]丙酸甲酯 	0.09
3-[2-{[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-1-(3,3,5,5-四甲基環己基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]丙酸甲酯 	0.43
(±) 3-(1-[-3,3-二甲基環己基]-2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸甲酯 	0.9
(±) 3-(1-[3,3-二甲基環己基]-2-{[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸甲酯	1.9

實例	IDH1 R132H IC_{50} [μM]
	
(±) 3-(1-[3,3-二甲基環己基]-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸甲酯 	1.7
3-[1-(3,3,5,5-四甲基環己基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基]丙酸甲酯 	0.18
(±) 3-(2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.02
(±) 3-(2-{[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸	0.06

實例	IDH1 R132H IC_{50} [μM]
	
(±) 3-(2-{[4-(三氟甲基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.04
(±) 3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.02
(±) 3-(2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸甲酯 	0.17

實例	IDH1 R132H IC_{50} [μM]
(±) 3-(2-{[4-(三氟甲基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸甲酯 	0.28
(±) 3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸甲酯 	0.30

細胞分析

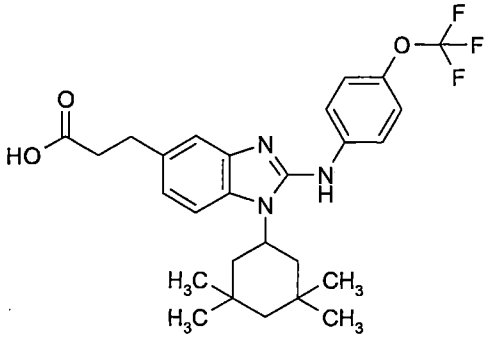
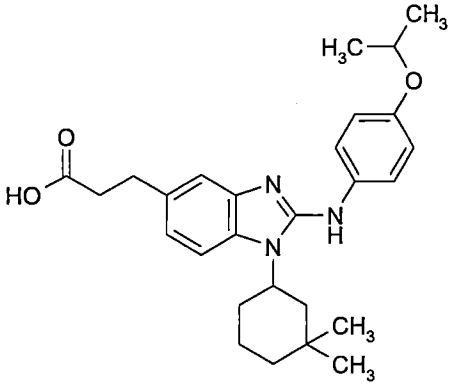
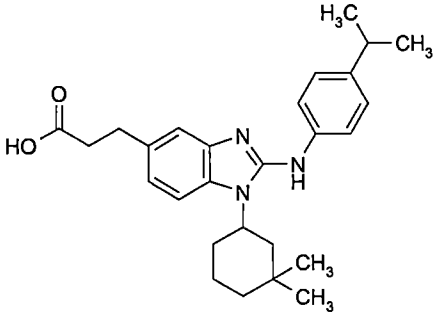
在具有突變異檸檬酸去氫酶蛋白過度表現之細胞株的培養基中測定(2R)-2-羥戊二酸(2HG)濃度。mIDH催化α酮戊二酸至2-HG之NADPH依賴性還原。在含有10% FCS之DMEM中培養細胞(LN229 R132H, Mohrenz等人, Apoptosis (2013) 18:1416-1425)。使用胰蛋白酶獲得細胞且將細胞置放於96孔滴定盤中。在37℃下在5% CO_2中將細胞培育隔夜。次日，將測試化合物添加至細胞中。DMSO之最終濃度為0.1%且使用DMSO對照。隨後將滴定盤置放於培育箱中24小時。

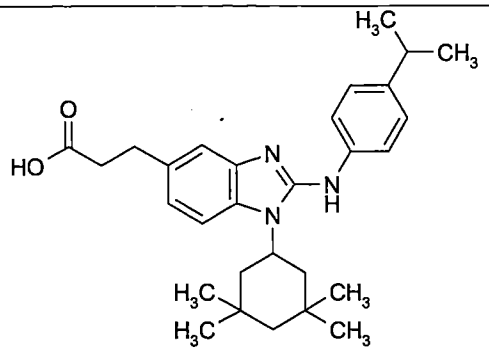
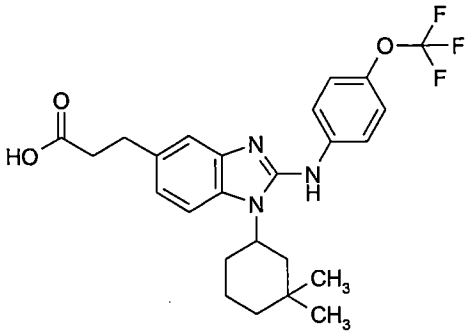
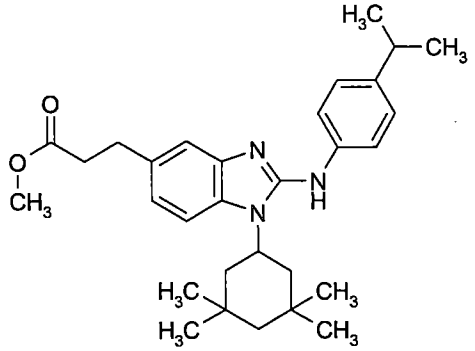
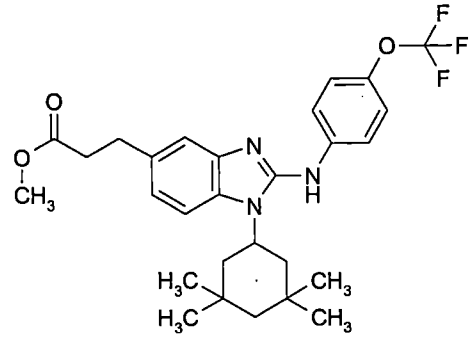
使用由Balss等人(Acta Neuropathol (2012) 124: 883-891)公開之方法量測2-HG。將$HClO_4$添加至各孔中且將滴定盤離心。移除等分試樣且與羥戊二酸去氫酶(HGDH)、黃遞酶、NAD+及刃天青一起培育。藉由Ex 540 nm Em 600 nm處之螢光光譜分析來測定刃天青至試鹵靈

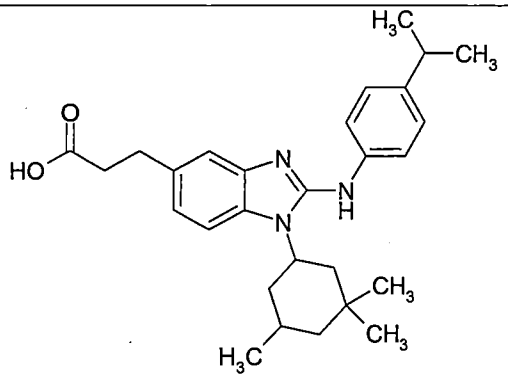
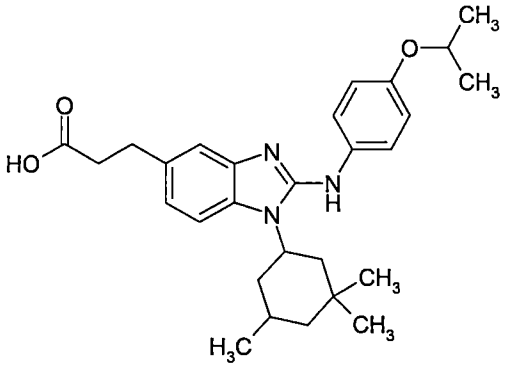
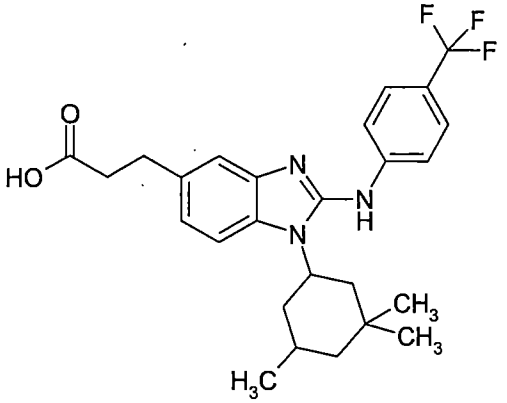
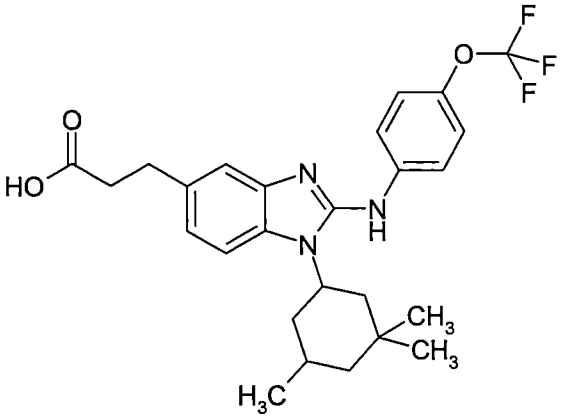
之轉化。螢光信號之增強與2-HG之形成成比例。藉由內插法自相對螢光對抑制劑濃度的曲線圖來測定IC_{50}值。結果編輯於表3中。

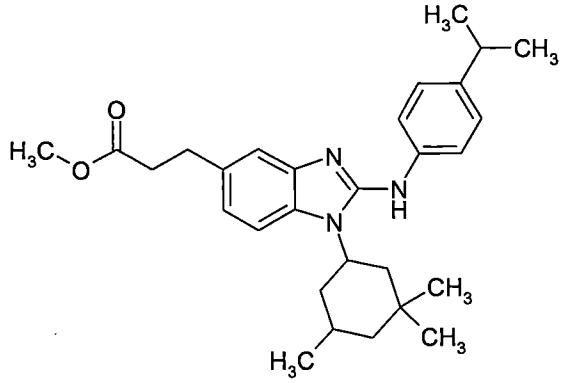
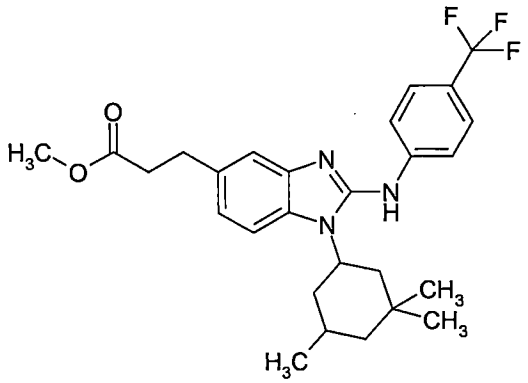
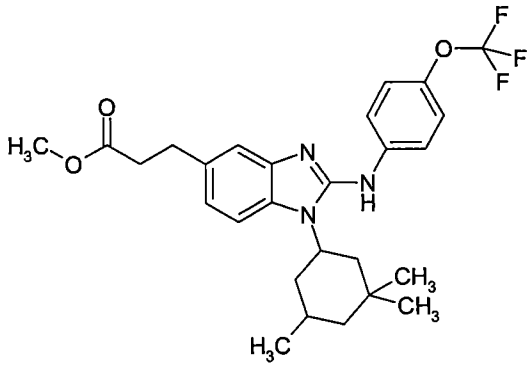
表3：

細胞分析中IDH1 R132H之抑制

實例	**IDH1 R132H IC_{50} [μM]**
3-[1-(3,3,5,5-四甲基環己基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基]丙酸 	0.30
(±) 3-(1-[3,3-二甲基環己基]-2-{[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.85
(±) 3-(1-[3,3-二甲基環己基]-2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.40
3-[2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1-(3,3,5,5-四甲基環己基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]丙酸	0.03

實例	IDH1 R132H IC_{50} [μM]
	
(±) 3-(1-[3,3-二甲基環己基]-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.85
3-[2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1-(3,3,5,5-四甲基環己基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]丙酸甲酯 	0.05
3-[1-(3,3,5,5-四甲基環己基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1*H*-苯并咪唑-5-基]丙酸甲酯 	0.08
(±) 3-(2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸	0.08

實例	IDH1 R132H IC_{50} [μM]
	
(±) 3-(2-{[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.40
(±) 3-(2-{[4-(三氟甲基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.07
(±) 3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸 	0.17
(±) 3-(2-{[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-	0.09

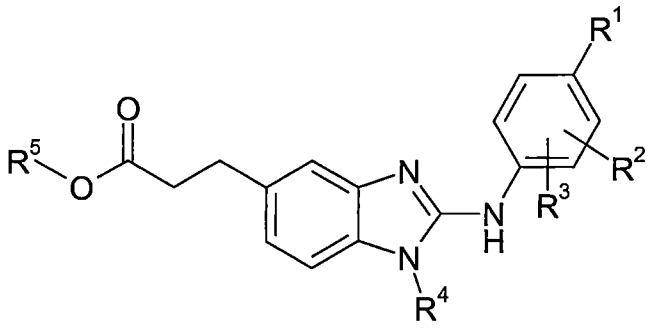
實例	IDH1 R132H IC_{50} [μM]
1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸甲酯 	
(±) 3-(2-{[4-(三氟甲基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸甲酯 	0.20
(±) 3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(順)-3,3,5-三甲基環己基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)丙酸甲酯 	0.30

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種用於製備通式(I)之化合物的方法，



(I)

其中

R^1 表示氫原子或R^1表示選自C_1-C_3烷基-、C_1-C_3烷氧基-、C_1-C_3鹵烷基-及C_1-C_3鹵烷氧基-之系列的基團，

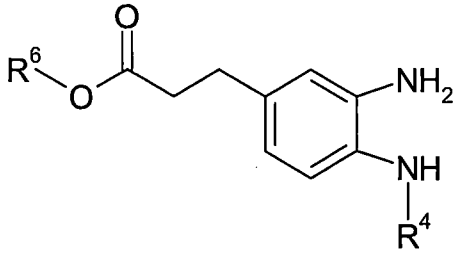
R^2 表示氫原子或C_1-C_3烷基，

R^3 表示氫原子或C_1-C_3烷基，

R^4 表示環己基，其視情況經C_1-C_3烷基單取代或多取代，及

R^5 表示氫原子或C_1-C_6烷基；

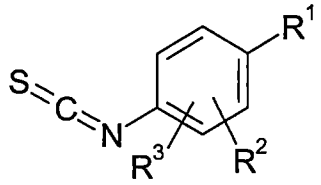
其中該方法包含如下步驟，其中使通式(II)之化合物：



(II)

其中R^4具有與該式(I)化合物相同的定義且R^6表示C_1-C_6烷基，或該通式(II)之化合物之鹽或溶劑合物或鹽的溶劑合物；

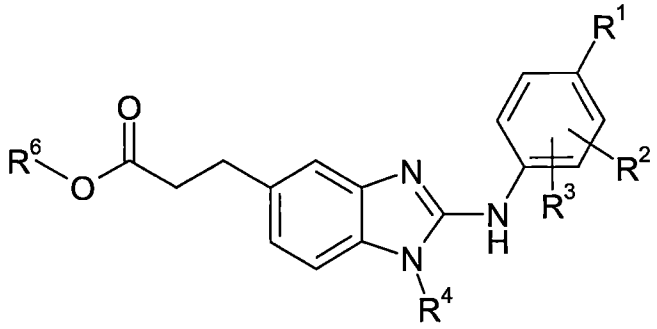
與通式(III)之化合物反應：



(III)

其中R^1、R^2及R^3具有與該式(I)化合物相同的定義；

且在此反應中形成通式(IV)之化合物：



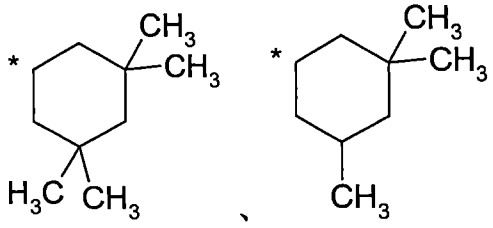
(IV)

其中R^1、R^2、R^3及R^4具有與該式(I)化合物相同的定義且R^6具有與該式(II)化合物相同的定義。

2. 如請求項1之方法，其中R^2為氫原子，R^3為氫原子且R^1表示選自C_1-C_3烷基-、C_1-C_3烷氧基-、C_1-C_3鹵烷基-及C_1-C_3鹵烷氧基-之系列的基團。

3. 如請求項1之方法，其中R^2為氫原子，R^3為氫原子且R^1表示選自甲基-、甲氧基-、三氟甲基-及三氟甲氧基-之系列的基團。

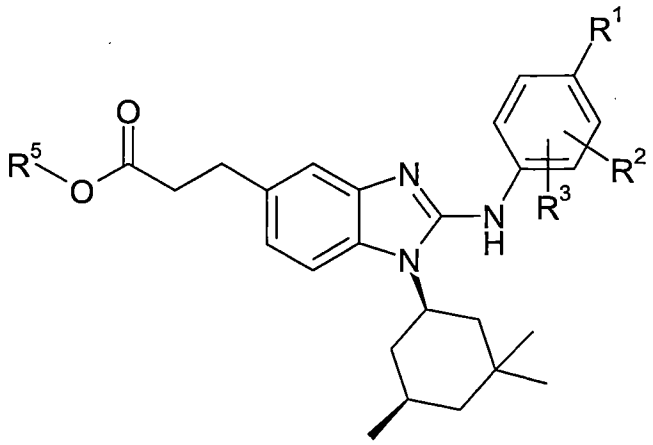
4. 如請求項1至3中任一項之方法，其中R^4選自以下之系列：



其中*指示該基團R^4連接至分子之其餘部分的位置。

5. 如請求項1至4中任一項之方法，其中R^5表示氫原子或甲基。

6. 如請求項1之方法，其用於製備式(Ia)化合物：



(Ia)

其中

R^1 表示氫原子或R^1表示選自C_1-C_3烷基-、C_1-C_3烷氧基-、C_1-C_3鹵烷基-及C_1-C_3鹵烷氧基-之系列的基團，

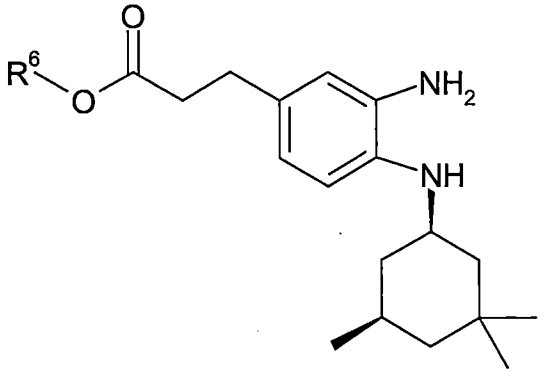
R^2 表示氫原子或C_1-C_3烷基，

R^3 表示氫原子或C_1-C_3烷基，

R^4 表示環己基，其視情況經C_1-C_3烷基單取代或多取代，及

R^5 表示C_1-C_3烷基，

其中該方法包含如下步驟，其中使通式(IIa)之化合物：

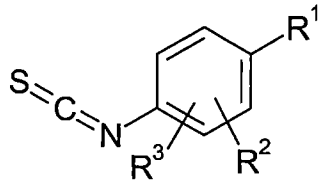


(IIa)

其中R^6表示C_1-C_6烷基；

或通式(IIa)之化合物之鹽或溶劑合物或鹽的溶劑合物，

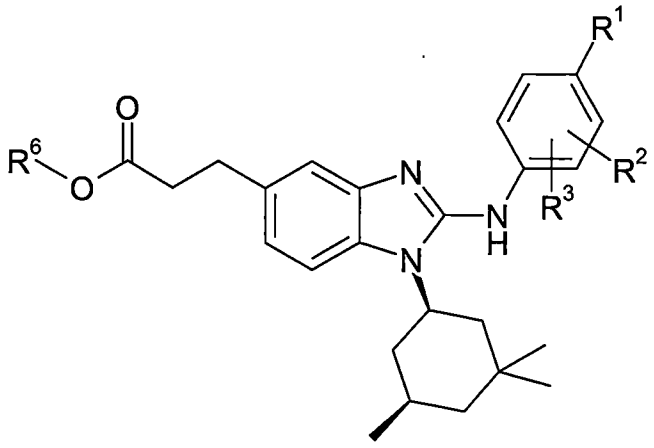
與該通式(III)之化合物反應：



(III)

其中R^1、R^2及R^3具有與該式(Ia)化合物相同的定義；

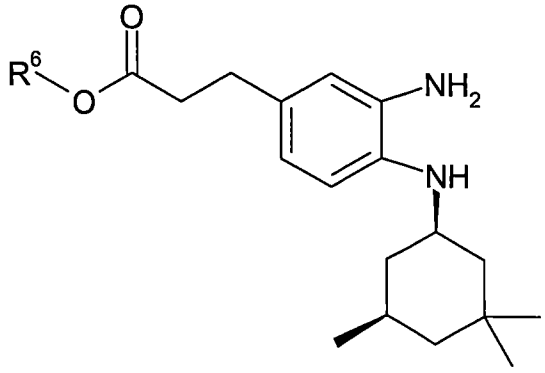
且在此反應中形成通式(IVa)之化合物：



(IVa)

其中R^1、R^2及R^3具有與該式(Ia)化合物相同的定義且R^6具有與該式(IIa)化合物相同的定義。

7. 如請求項1之方法，其用於製備3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸，其中該方法包含如下步驟，其中使式(IIa)之3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸之烷基酯：

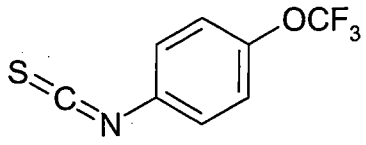


(IIa)

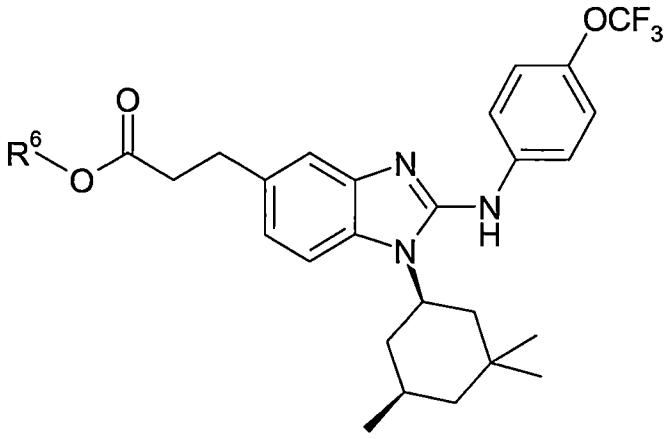
其中R^6表示C_1-C_6烷基；

或該式(IIa)化合物之鹽或溶劑合物或鹽的溶劑合物，

與4-異硫氰基苯基三氟甲基醚反應，



且在此反應中形成式(IVa)之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之烷基酯：

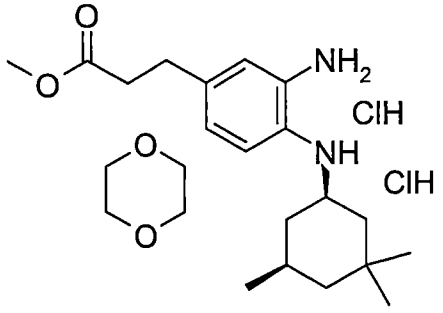


(IVa)

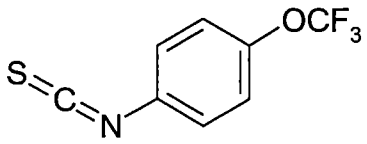
其中R^6具有與該式(IIa)化合物相同的定義。

8. 如請求項7之方法，其用於製備3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸，其中該方法包含如下步驟，其中

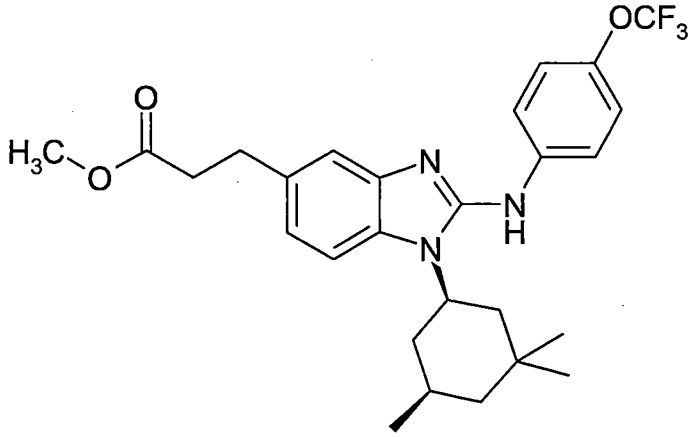
使3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸甲酯-1,4-二噁烷鹽酸鹽(1:1:2)



與4-異硫氰基苯基三氟甲基醚反應，



且在此反應中形成3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸甲酯：



。

9. 如請求項1之方法，其用於製備3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸，其包含以下步驟：

(a)使3-(4-氟-3-硝基苯基)丙酸之烷基酯與(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己胺反應得到3-(3-硝基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸之烷基酯

(b)將來自步驟(a)之3-(3-硝基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸之烷基酯還原得到3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸之烷基酯

(c)使來自步驟(b)之3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸之烷基酯與4-異硫氰基苯基三氟甲基醚反應得到3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之烷基酯

(d)將來自步驟(c)之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之烷基酯

皂化得到3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸。

10. 如請求項9之方法，其中用鹽酸/二噁烷混合物處理來自步驟(a)之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸之烷基酯，以便獲得3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸烷基酯-1,4-二噁烷鹽酸鹽(1:1:2)，其隨後供應至步驟(c)。

11. 如請求項9之方法，其中步驟(d)中之該皂化藉助於THF中之氫氧化鈉水溶液來實現，且隨後用鹽酸中和且藉由添加異丙醇使3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸結晶析出。

12. 一種結晶形態之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸，其藉由用異丙醇處理溶解於THF中之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸獲得。

13. 一種結晶形態之3-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙酸，其特徵在於在以下2θ角處X射線繞射圖中之最大值：6.5、8.5、11.2、11.3、11.9、12.1、13.4、14.3、14.8、15.0、15.1、15.2、15.3、15.9、16.4、17.1、17.4、17.6、18.0、18.2、19.1、19.1、19.6、19.9、20.1、20.2、20.8、21.1、21.6、21.8、22.4、22.6、22.9、23.2、23.4、24.0、24.3、24.3、24.7、24.9。

14. 一種3-(3-胺基-4-{[(1R,5R)-3,3,5-三甲基環己基]胺基}苯基)丙酸烷基酯-1,4-二噁烷鹽酸鹽(1:1:2)。

15. 一種藥劑，其包含如請求項12或13中任一項之化合物與惰性、無毒、醫藥學上適合之賦形劑，及視情況一或多種其他活性成

分之組合。

16. 如請求項15之藥劑，其用於治療及/或預防腫瘤。

圖式

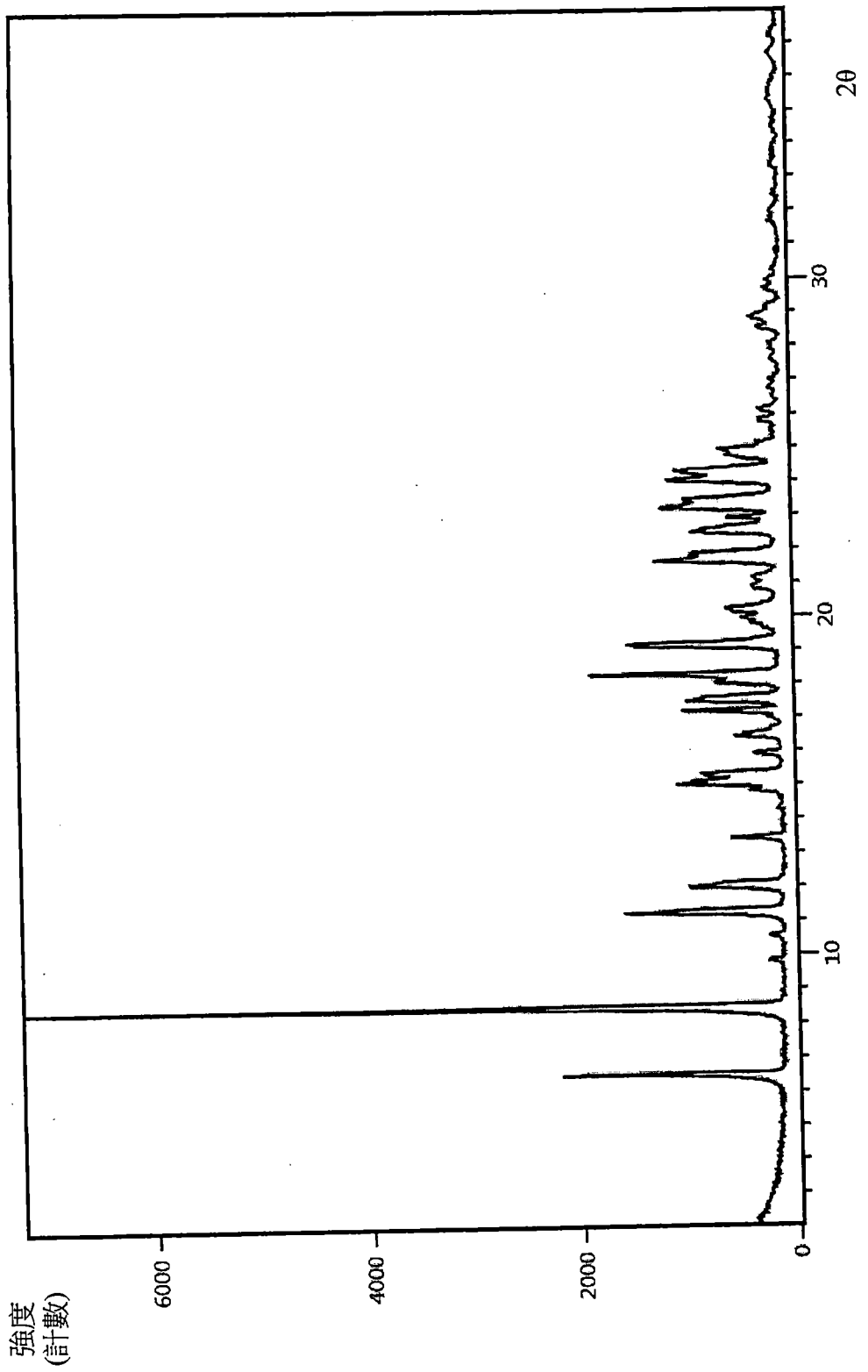


圖1