



(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 201032811 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099106629

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 08 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/505 (2006.01)

C07D239/42 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P17/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/13 歐洲專利局 EP 09382033.0

(71)申請人：艾美羅有限公司 (西班牙) ALMIRALL, S. A. (ES)

西班牙

(72)發明人：加西亞岡薩雷斯 努里亞 GARCIA GONZALEZ, NURIA (ES)；卡雷拉卡雷拉 弗蘭塞斯克 CARRERA CARRERA, FRANCESC (ES)；茱莉亞簡 蒙特塞拉特 JULIA JANE, MONTSERRAT (ES)；登貝圖恩 勞倫斯 DEBETHUNE, LAURENT (FR)；塞拉馬西亞姆 澤維爾 SERRA MASIA, XAVIER (ES)

(74)代理人：潘海濤；袁鐵生

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：3 共 36 頁

(54)名稱

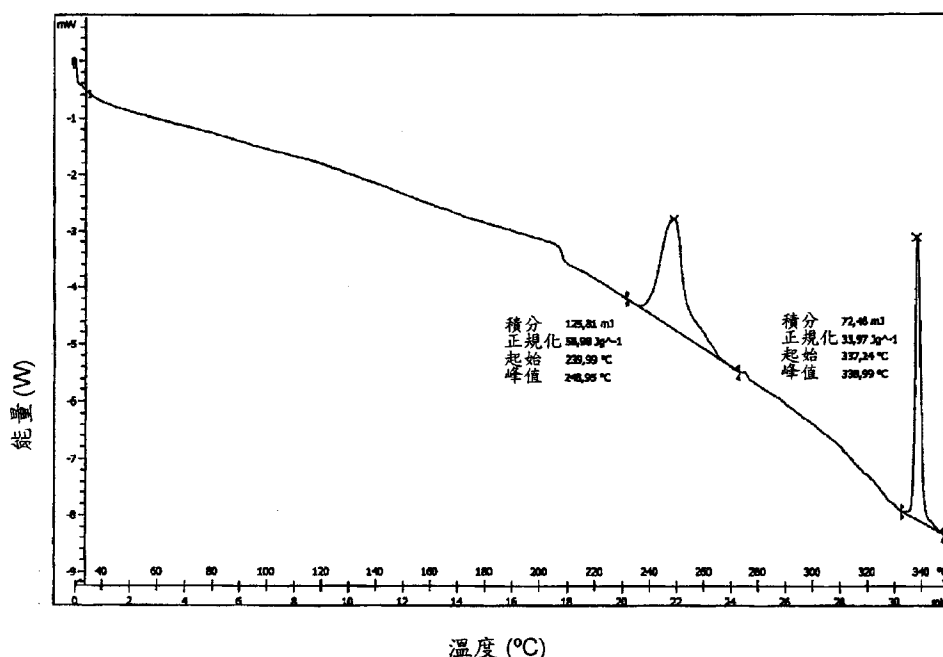
作為二氫乳清酸去氫酶 (DHODH) 抑制劑之 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘓啶-5-基]胺基} 苯甲酸鈉鹽

SODIUM SALT OF 5-CYCLOPROPYL-2-{[2-(2,6-DIFLUOROPHENYL)PYRIMIDIN-5-YL]AMINO} BENZOIC ACID AS DHODH INHIBITOR

(57)摘要

本發明是針對 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘓啶-5-基]胺基} 苯甲酸鈉鹽以及其醫藥學上可接受之溶劑合物。

5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘓啶-5-基]胺基} 苯甲酸鈉鹽之 DSC 熱分析圖





(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 201032811 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099106629

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 08 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/505 (2006.01)

C07D239/42 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P17/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/13 歐洲專利局 EP 09382033.0

(71)申請人：艾美羅有限公司 (西班牙) ALMIRALL, S. A. (ES)

西班牙

(72)發明人：加西亞岡薩雷斯 努里亞 GARCIA GONZALEZ, NURIA (ES)；卡雷拉卡雷拉 弗蘭塞斯克 CARRERA CARRERA, FRANCESC (ES)；茱莉亞簡 蒙特塞拉特 JULIA JANE, MONTSERRAT (ES)；登貝圖恩 勞倫斯 DEBETHUNE, LAURENT (FR)；塞拉馬西亞姆 澤維爾 SERRA MASIA, XAVIER (ES)

(74)代理人：潘海濤；袁鐵生

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：3 共 36 頁

(54)名稱

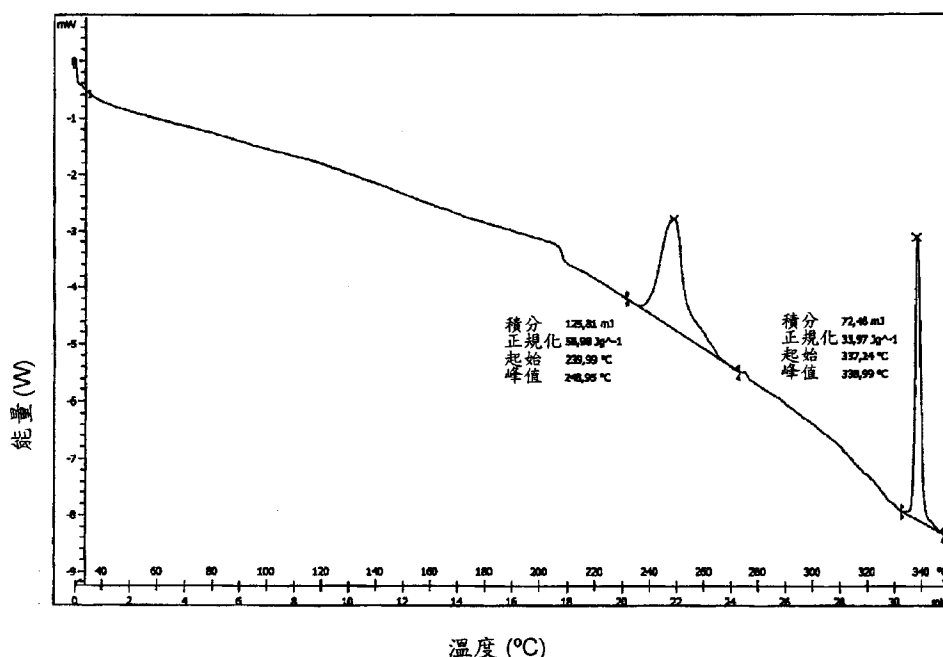
作為二氫乳清酸去氫酶〈DHODH〉抑制劑之 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽

SODIUM SALT OF 5-CYCLOPROPYL-2-{[2-(2,6-DIFLUOROPHENYL)PYRIMIDIN-5-YL]AMINO} BENZOIC ACID AS DHODH INHIBITOR

(57)摘要

本發明是針對 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽以及其醫藥學上可接受之溶劑合物。

5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽之DSC熱分析圖



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是針對 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸之水溶性結晶鈉鹽以及其溶劑合物。本發明亦針對包括所述鹽之醫藥組合物，使用其治療、預防或抑制易藉由抑制二氫乳清酸去氫酶來改善之疾病以及病症的方法，以及適用於製備所述鹽之方法以及中間物。

【先前技術】

二氫乳清酸去氫酶（dihydroorotate dehydrogenase；DHODH）抑制劑是適用於治療、預防或抑制已知易藉由抑制二氫乳清酸去氫酶來改善之疾病以及病症的化合物，所述疾病以及病症諸如自體免疫疾病、免疫以及發炎性疾病、破壞性骨病（destructive bone disorder）、惡性贅生性疾病（malignant neoplastic disease）、血管生成相關病症、病毒性疾病以及傳染性疾病。

鑒於藉由抑制二氫乳清酸去氫酶所介導之生理作用，最近已揭露若干種 DHODH 抑制劑用於治療或預防以上所示之疾病或病症。例如參見 WO2006/044741、WO2006/022442、WO2006/001961、WO2004/056747、WO2004/056746、WO2003/006425、WO2002/080897 以及 WO99/45926。

在製藥工業中對於配方設計師而言最具挑戰性的任務之一是將弱水溶性藥物併入欲用於非經腸（例如靜脈內）

或經口投與之有效醫藥組合物中。

另外，弱水溶性藥物之水溶性是影響其生物可用性之一重要因素。可使用多種不同系統（乳液、微乳液、自乳化或微粉化系統）來改良此等弱水溶性藥物之溶解性。然而，所有此等系統均可能需要存在界面活性劑以溶解或乳化所述藥物。

弱水溶性藥物之溶解性亦可藉由製備其加成鹽來改良。然而，在一些情況下，由於吸濕性（物質經由吸收或吸附作用自大氣吸引水分之過程）或潮解（物質自大氣吸收水分直至其溶解於所吸收之水中且形成溶液的過程），而形成不穩定鹽。

WO2009/021696 揭露作為有效 DHODH 抑制劑之 5-環丙基-2- $\{[2-(2,6\text{-二氟苯基})\text{嘧啶}-5\text{-基}]\text{胺基}\}$ 苯甲酸以及其他氮雜聯苯胺基苯甲酸衍生物。儘管此化合物已顯示適當藥理活性，但其具有弱水溶性。

因此，需要水溶性 DHODH 抑制劑，其在胃腸 pH 值範圍內亦可溶，且呈物理上以及化學上穩定的不潮解形式，具有可接受程度之吸濕性以及相對高的熔點。此將允許進一步處理物質（例如藉由微粉化）而無顯著分解、結晶度損失或展現多形現象之任何變化以製備醫藥組合物以及調配物。

【發明內容】

現已發現 5-環丙基-2- $\{[2-(2,6\text{-二氟苯基})\text{嘧啶}-5\text{-基}]\text{胺}$

基}苯甲酸鈉鹽可溶於水且可以結晶形態獲得，其既不吸濕，亦不潮解且具有相對高的熔點。

因此，本發明提供一種 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸之結晶鈉鹽以及其醫藥學上可接受之溶劑合物。

本發明亦提供一種包括本發明之鹽以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。本發明進一步提供包括本發明之鹽以及一或多種其他治療劑的組合以及包括所述組合之醫藥組合物。

本發明亦提供一種治療易藉由抑制二氫乳清酸去氫酶來改善之病理學病狀或疾病的方法，詳言之，其中所述病理學病狀或疾病是選自類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis）、牛皮癬性關節炎（psoriatic arthritis）、僵直性脊椎炎（ankylosing spondylitis）、多發性硬化症（multiple sclerosis）、韋格納氏肉芽腫病（Wegener's granulomatosis）、全身性紅斑狼瘡（systemic lupus erythematosus）、牛皮癬以及肉狀瘤病，所述方法包括投與治療有效量之本發明之鹽。本發明進一步提供一種治療方法，其包括投與治療有效量之本發明之鹽與一或多種其他治療劑的組合或投與治療有效量之包括所述組合的醫藥組合物。

本發明進一步提供本文所述之適用於製備本發明之鹽的合成方法以及中間物。

本發明亦提供如本文所述之本發明之鹽、本發明之鹽

與一或多種其他治療劑的組合或包括所述組合之醫藥組合物，其用於治療易藉由抑制二氫乳清酸去氫酶來改善之病理學病狀或疾病，詳言之，其中所述病理學病狀或疾病是選自類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病。本發明亦提供本發明之鹽、本發明之鹽與一或多種其他治療劑的組合或包括所述組合之醫藥組合物的用途，其用於製造供治療此等疾病之調配物或藥劑。

【實施方式】

當描述本發明之鹽、組合物以及方法時，除非另有指示，否則以下術語具有以下含義。

術語“治療有效量”是指當向需要治療之患者投與時足以實現治療之量。

如本文中所使用，術語“治療”是指對人類患者之疾病或醫學病狀的治療，其包含：

(a) 防止所述疾病或醫學病狀發生，亦即預防性處理患者；

(b) 改善疾病或醫學病狀，亦即使得患者之疾病或醫學病狀消退；

(c) 抑制疾病或醫學病狀，亦即減緩患者之疾病或醫學病狀的發展；或

(d) 減輕患者之疾病或醫學病狀的症狀。

術語“溶劑合物”是指由一或多個溶質分子（亦即本

發明之鹽或其醫藥學上可接受之鹽）與一或多個溶劑分子所形成之複合物或聚集體。所述溶劑合物通常是具有實質上固定之溶質溶劑莫耳比的結晶固體。代表性溶劑包含例如水、乙醇、異丙醇以及其類似物。當溶劑是水時，所形成之溶劑合物是水合物。

可預防或治療之自體免疫疾病包含（但不限於）類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症（multiple sclerosis）、牛皮癬、僵直性脊椎炎、韋格納氏肉牙腫病、多關節性幼年特發性關節炎（polyarticular juvenile idiopathic arthritis）、發炎性腸病（inflammatory bowel disease）（諸如潰瘍性結腸炎（ulcerative colitis）以及克羅恩氏病（Crohn's disease））、萊特爾氏症候群（Reiter's syndrome）、肌肉纖維疼痛以及1型糖尿病（type-1 diabete）。

可預防或治療之免疫以及發炎性疾病包含（但不限於）哮喘、慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease；COPD）、呼吸窘迫症候群（respiratory distress syndrome）、急性或慢性胰腺炎、移植物抗宿主疾病（graft versus-host disease）、慢性肉狀瘤病（chronic sarcoidosis）、移植排斥反應、接觸性皮膚炎（contact dermatitis）、異位性皮膚炎（atopic dermatitis）、過敏性鼻炎（allergic rhinitis）、過敏性結膜炎（allergic conjunctivitis）、貝切特氏症候群（Behcet syndrome）、發炎性眼病（inflammatory eye condition）（諸如結膜炎以及葡萄膜炎）。

可預防或治療之破壞性骨病包含（但不限於）骨質疏鬆症、骨關節炎以及多發性骨髓瘤相關骨病（multiple myeloma-related bone disorder）。

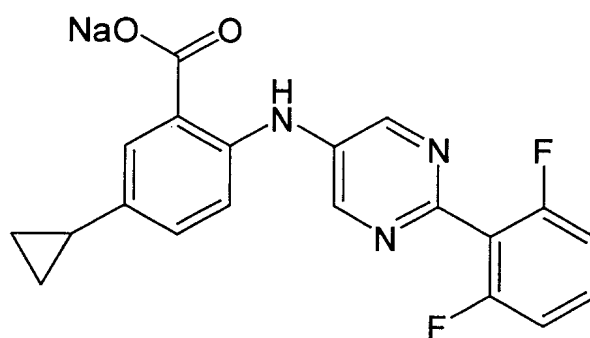
可預防或治療之惡性贅生性疾病包含（但不限於）前列腺癌、卵巢癌以及腦癌。

可預防或治療之血管生成相關病症包含（但不限於）血管瘤、眼部新血管生成（ocular neovascularization）、黃斑變性（macular degeneration）或糖尿病性視網膜病（diabetic retinopathy）。

可預防或治療之病毒性疾病包含（但不限於）人類免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus；HIV）感染、肝炎以及細胞巨大病毒感染（cytomegalovirus infection）。

可預防或治療之傳染性疾病包含（但不限於）敗血症、敗血性休克（septic shock）、內毒素性休克（endotoxic shock）、革蘭氏陰性敗血症（Gram negative sepsis）、中毒性休克症候群（toxic shock syndrome）、志賀桿菌病（Shigellosis）以及其他原蟲感染（諸如瘧疾）。

通常，5-環丙基-2- $\{[2-(2,6\text{-二氟苯基})\text{嘧啶}-5\text{-基}]\text{胺基}\}$ 苯甲酸之結晶鈉鹽對應於式（I）



(I)

本發明亦涵蓋包括治療有效量之如上文所定義之鹽以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

在本發明之一實施例中，所述醫藥組合物進一步包括治療有效量之一或多種其他治療劑。

本發明亦針對包括本發明之鹽以及一或多種其他治療劑的組合以及包括所述組合之醫藥組合物。

本發明亦針對如本文所述之本發明之鹽、本發明之鹽與一或多種其他治療劑的組合或包括所述組合之醫藥組合物，其用於治療易藉由抑制二氫乳清酸去氫酶來改善之病理學病狀或疾病，詳言之，其中所述病理學病狀或疾病是選自類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病。本發明亦涵蓋本發明之鹽、本發明之鹽與一或多種其他治療劑的組合或包括所述組合之醫藥組合物的用途，其用於製造供治療此等疾病之調配物或藥劑。

本發明亦涵蓋一種治療易藉由抑制二氫乳清酸去氫酶來改善之病理學病狀或疾病的方法，詳言之，其中所述

病理學病狀或疾病是選自類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病，所述方法包括投與治療有效量之本發明之鹽。本發明亦涵蓋一種治療方法，其包括投與治療有效量之本發明之鹽與一或多種其他治療劑的組合或投與治療有效量之包括所述組合的醫藥組合物。

通用合成程序

本發明之鹽可使用本文所述之方法以及程序或使用類似方法以及程序來製備。應瞭解當給定典型或較佳製程條件（亦即反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等）時，除非另有說明，否則亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所使用之特定反應物或溶劑而變化，但所述條件可由熟習此項技術者藉由常規優化程序來確定。

提供製備本發明之鹽的方法作為本發明之其他實施例且由以下程序來說明。

本發明之鹽可由 5-環丙基-2-[[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸以及購自例如 Scharlau 之氫氧化鈉或甲醇鈉（較佳氫氧化鈉）合成。

適合於此反應之惰性稀釋劑包含（但不限於）丙酮、乙腈、乙酸乙酯、氯仿、*N,N*-二甲基甲醯胺、乙醇、異丙醇、硝基甲烷、碳酸二甲酯、甲醇、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、二異丙醚、環己烷、丁醇、水、3-戊酮、甲苯、氯苯以及乙酸異丁酯以及其類似物，以及其混合物（視情

況含水)。

任一以上反應完成後，可藉由諸如沈澱、濃縮、離心以及其類似方法之任一習知方法將鹽與反應混合物分離。

應瞭解當給定特定製程條件（亦即反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等）時，除非另有說明，否則亦可使用其他製程條件。

本發明之水溶性鹽通常每莫耳當量游離鹼含有介於約 0.85 莫耳當量與 1.15 莫耳當量之間的 5-環丙基-2- $\{[2-(2,6\text{-二氟苯基})\text{嘧啶}-5\text{-基}]\text{胺基}\}$ 苯甲酸，更通常為每莫耳當量游離鹼含有約 1 莫耳當量 5-環丙基-2- $\{[2-(2,6\text{-二氟苯基})\text{嘧啶}-5\text{-基}]\text{胺基}\}$ 苯甲酸。

本發明之方法中所述之莫耳比可容易地藉由熟習此項技術者可用之多種方法來確定。舉例而言，所述莫耳比可容易藉由 $^1\text{H NMR}$ 來確定。或者，元素分析以及高效液相層析（HPLC）方法可用於確定莫耳比。

實例

總則。試劑、起始物質以及溶劑是購自商業供應商且按原樣使用。

對 5-環丙基-2- $\{[2-(2,6\text{-二氟苯基})\text{嘧啶}-5\text{-基}]\text{胺基}\}$ 苯甲酸與廣泛多種醫藥學上可接受之鹼（包括氨、*L*-精胺酸、膽鹼、離胺酸、甲醇鎂、葡甲胺、甲醇鉀以及氫氧化鈉）在多種不同醫藥學上可接受之溶劑（包含丙酮、乙腈、乙酸乙酯、氯仿、*N,N*-二甲基甲醯胺、乙醇、異丙醇、硝基甲烷、碳酸二甲酯、甲醇、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、

二異丙醚、環己烷、丁醇、水、3-戊酮、甲苯、氯苯以及乙酸異丁酯) 中形成之鹽進行結晶測試。

由 *L*-精胺酸、膽鹼、甲醇鎂以及甲醇鉀形成之鹽結晶，但吸濕。另外，所述鹽中之一些鹽具有不同多晶相。另一方面，由離胺酸以及葡甲胺形成之鹽產生油狀物或非晶型固體。最後，所有使用氨獲得之固體均對應於酸，此表明鹽在結晶過程期間分解。

僅本發明之鹽既不吸濕，亦不潮解且具有相對較高的熔點，此允許將其微粉化且其具有長期穩定性並且不呈現多晶相。

以下實例中說明製備本發明之鹽之尤其較好的方法。

使用 DSC-821 Mettler-Toledo 儀器第 5117423874 號獲得差示掃描熱量測定 (differential scanning calorimetry; DSC) 熱分析圖。將樣品稱量至鋁盤中，將鋁蓋置於樣品上且用黃銅棒壓縮。於 30°C 下平衡樣品且以 10°C/分鐘加熱至 350°C。使用鈾以及鋅標準物校準儀器。

使用裝備有通用衰減全反射 (ATR) 附件之 Perkin Elmer Spectrum One FT-IR 儀器第 70749 號獲得紅外光譜學 (infrared spectroscopy; IR) 光譜。將固體樣品直接引入 ATR 中。接收範圍為 650 cm^{-1} 至 4000 cm^{-1} 。

使用 Igasorp Hiden Isochema 儀器(第 IGA-SA-066 號) 獲得動態蒸氣吸著 (Dynamic Vapour Sorption; DVS) 概況。初始穩定期後，對於各樣品獲得至少兩條等溫線 (於 25°C 下): 0 至 95% 相對濕度之水汽吸著以及 95% 相對濕度至乾

燥之水汽解吸。以 10%濕度步驟完成兩條等溫線，其中各步驟之最短時間為 10 分鐘且最長時間為 30 分鐘。

實例 1：製備 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽

將氫氧化鈉（11.1 毫克，0.27 毫莫耳）之甲醇（0.2 毫升）溶液添加至 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸（100 毫克，0.27 毫莫耳）於 5 毫升異丙醇中之懸浮液中。於回流溫度（82℃）下加熱所得溶液 1 小時，冷卻至室溫且於 0℃下攪拌 8 小時。濾出固體，用冷異丙醇洗滌且於 100℃真空（5-7 毫巴）下乾燥 4 小時，得到 0.092 公克呈淺黃色固體狀之鹽（產率 83%）。殘餘溶劑：1.6%異丙醇。

圖 1 說明 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽之 DSC 熱分析圖。樣品展現可能對應於晶形轉變之於起始 240℃下的寬吸熱以及可能對應於鹽熔化之於起始 337℃下的窄吸熱。此表示樣品於低溫-中等溫度下未經歷任何分解，由此證實其高穩定性。

圖 2 說明 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽之 DVS 圖案。於 80%（0.7%增加）以及 90%（4.2%增加）相對濕度（RH）下量測到質量增加。根據結果，所述鹽不吸濕且不展現滯後現象。

圖 3 說明 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽之 IR 光譜。於 3232、1627、1575、1466、1439、1393、1291、1269、1227、1168、1052、1021、1001、

932、888、859、833、809、801、757、718 以及 675 cm^{-1} 下出現特徵信號。

水溶性測試：

測定室溫下實例 1 於水中之溶解性，以及相應游離酸之溶解性。結果展示於以下表 1 中。

實例	產物	於 25°C 下之水溶性 (毫克/毫升，呈酸形式)
比較實例 1	5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸	0.03
實例 1	5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸钠鹽	1.87

如由所述表中可見，本發明之鹽呈現高於相應游離酸之溶解性。

醫藥組合物

本發明之醫藥組合物包括本發明之鹽或其醫藥學上可接受之溶劑合物以及醫藥學上可接受之載劑。

本發明之鹽適用於治療或預防已知易藉由用二氫乳清酸去氫酶之抑制劑治療來改善的疾病。所述疾病包含(但不限於)類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病。

在治療已知易藉由用二氫乳清酸去氫酶之抑制劑治療來改善的疾病中，本發明之鹽亦可與其他活性化合物組合。

本發明之組合可視情況包括一或多種其他已知適用於治療自體免疫疾病、免疫以及發炎性疾病、破壞性骨病、惡性贅生性疾病、血管生成相關病症、病毒性疾病以及傳染性疾病之活性物質，所述活性物質諸如為：(a) 抗 TNF- α 單株抗體，諸如英利昔單抗 (Infliximab)、塞妥珠單抗 (Certolizumab pegol)、戈利木單抗 (Golimumab)、阿達木單抗 (Adalimumab) 以及來自 Applied Molecular Evolution 之 AME-527；(b) 抗代謝物化合物，諸如咪唑立賓 (Mizoribine)、環磷醯胺 (Cyclophosphamide) 以及氮雜硫代嘌呤 (Azathiopirine)；(c) 鈣調神經磷酸酶 (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑，諸如環孢黴素 A (cyclosporine A)、他克莫司 (Tacrolimus) 以及來自 Isotechnika 之 ISA-247；(d) 環加氧酶抑制劑，諸如醋氯芬酸 (Aceclofenac)、雙氯芬酸 (Diclofenac)、塞內昔布 (Celecoxib)、羅非昔布 (Rofecoxib)、依託昔布 (Etoricoxib)、伐地昔布 (Valdecoxib)、盧米羅可 (Lumiracoxib)、西米昔布 (Cimicoxib) 以及來自 Laboratorios Almirall (S.A.) 之 LAS-34475；(e) TNF- α 拮抗劑，諸如依那西普 (Etanercept)、來那西普 (Lenercept)、奧那西普 (Onercept) 以及培那西普 (Pegsunercept)；(f) NF- κ B (NFKB) 活化抑制劑，諸如柳氮磺胺吡啶 (Sulfasalazine) 以及艾拉莫德 (Iguratimod)；(g) IL-1 受體拮抗劑，諸如阿那白滯素 (Anakinra) 以及來自 Amgen 之 AMG-719；(h) 二氫葉酸還原酶

(Dihydrofolate Reductase ; DHFR) 抑制劑，諸如甲胺喋呤 (Methotrexate)、胺基喋呤 (aminopterin) 以及來自 Chelsea 之 CH-1504 ; (i) 肌苷 5'-單磷酸去氫酶 (Inosine 5'-Monophosphate Dehydrogenase ; IMPDH) 之抑制劑，諸如咪唑立賓、病毒唑 (Ribavirin)、噻唑呋啉 (Tiazofurin)、阿米替韋 (Amitivir)、黴酚酸嗎啉乙酯 (Mycophenolate mofetil)、利巴咪定 (Ribamidine) 以及美泊地布 (Merimepodib) ; (j) 糖皮質激素 (Glucocorticoid)，諸如潑尼龍 (Prednisolone)、甲潑尼龍 (Methylprednisolone)、地塞米松 (Dexamethasone)、皮質醇 (Cortisol)、氫皮質酮 (Hydrocortisone)、曲安奈德 (Triamcinolone acetonide)、氟輕松 (Fluocinolone acetonide)、醋酸氟輕松 (Fluocinonide)、特戊酸氯可托龍 (Clocortolone pivalate)、醋丙氫皮質酮 (Hydrocortisone aceponate)、磺庚甲潑尼龍 (Methylprednisolone suleptanate)、丁酸丙酸倍他米松 (Betamethasone butyrate propionate)、 δ -皮質酮 (Deltacortisone)、 δ -去氫皮質酮 (Deltadehydrocortisone)、潑尼松 (Prednisone)、地塞米松磷酸鈉 (Dexamethasone sodium phosphate)、曲安西龍 (Triamcinolone)、戊酸倍他米松 (Betamethasone valerate)、倍他米松 (Betamethasone)、氫皮質酮丁二酸鈉 (Hydrocortisone sodium succinate)、潑尼龍磷酸鈉 (Prednisolone sodium phosphate)、丙丁酸氫皮質酮 (Hydrocortisone probutate) 以及二氟潑尼酯 (Difluprednate) ; (k) 抗 CD20 單株抗體，

諸如利妥昔單抗(Rituximab)、奧伐木單抗(Ofatumumab)、奧克珠單抗(Ocrelizumab)以及來自 Trubion Pharmaceuticals 之 TRU-015 ; (l) B 靶向細胞療法, 諸如 BLYSS、BAFF、TACI-Ig 以及 APRIL ; (m) p38 抑制劑, 諸如 AMG-548 (來自 Amgen)、ARRY-797 (來自 Array Biopharma)、乙二磺酸氯美噻唑(Chlormethiazole edisylate)、多拉莫德(Doramapimod)、PS-540446 (來自 BMS)、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553 (所有均來自 GlaxoSmithKline)、KC-706 (來自 Kemia)、LEO-1606、LEO-15520 (所有均來自 Leo)、SC-80036、SD-06 (所有均來自 Pfizer)、RWJ-67657 (來自 R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257 (所有均來自 Roche)、AVE-9940 (來自 Aventis)、SCIO-323、SCIO-469 (所有均來自 Scios)、TA-5493 (來自 Tanabe Seiyaku) 以及 VX-745、VX-702 (所有均來自 Vertex) 以及西班牙專利申請案第 ES2303758 號以及第 ES2301380 號中所主張或描述之化合物 ; (n) JAK3 抑制劑, 諸如來自 Pfizer 之 CP690550 (他斯替尼(tasocitinib)); (o) Syk 抑制劑, 諸如 R-112、R-406 以及 R-788 (所有均來自 Rigel); (p) MEK 抑制劑, 諸如 ARRY-142886、ARRY-438162 (所有均來自 Array Biopharma)、AZD-6244 (來自 AstraZeneca)、PD-098059、PD-0325901 (所有均來自 Pfizer); (q) P2X7 受體拮抗劑, 諸如來自 AstraZeneca 之 AZD-9056 ; (r) S1P1 促效劑, 諸如芬戈莫德

(Fingolimod)、來自 Sankyo 之 CS-0777 以及來自 Actelion 之 R-3477；(s) 抗 CD49 單株抗體，諸如那他珠單抗 (Natalizumab)；(t) 整合素抑制劑，諸如西侖吉肽 (Cilengitide)、非拉司特 (Firategrast)、鹽酸伐拉格特 (Valategrast hydrochloride)、SB-273005、SB-683698 (所有均來自 Glaxo)、來自 Sanofi-Aventis 之 HMR-1031、來自 Roche 之 R-1295、來自 BMS 之 BMS-587101 以及來自 UCB Celltech 之 CDP-323；(u) 抗 CD88 單株抗體，諸如艾庫珠單抗 (Eculizumab) 以及培克珠單抗 (Pexelizumab)；(v) IL-6 受體拮抗劑，諸如來自 InKine 之 CBP-1011 以及來自 Amgen 之 C-326；(w) 抗 IL-6 單株抗體，諸如艾匹莫單抗 (Elsilimomab)、來自 Centocor 之 CNTO-328 以及來自 Vaccinex 之 VX-30；(x) 抗 CD152 單株抗體，諸如埃皮木單抗 (Ipilimumab) 以及替茲木單抗 (Ticilimumab)；(y) 包括與人類免疫球蛋白 G1 之部分連接的人類細胞毒性 T 淋巴細胞相關抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen; CTLA-4) 之細胞外域的融合蛋白，諸如阿巴西普 (Abatacept)；(z) 適用於治療骨骼病症之藥劑，諸如雙膦酸鹽，諸如替魯膦酸二鈉 (Tiludronate disodium)、氯屈膦酸二鈉 (Clodronate disodium)、帕米膦酸二鈉 (Disodium pamidronate)、依替膦酸二鈉 (Etidronate disodium)、西地風 (Xydiphone) (K、Na 鹽)、阿侖膦酸鈉 (Alendronate sodium)、奈立膦酸鹽 (Neridronate)、二甲基-APD、奧帕膦酸 (Olpadronic acid)

鈉鹽、米諾膦酸 (Minodronic acid)、阿坡胺 (Apomine)、水合伊班膦酸鈉 (Ibandronate sodium hydrate) 以及利塞膦酸鈉 (Risedronate sodium); (aa) VEGF Try 激酶抑制劑, 諸如哌加他尼八鈉 (Pegaptanib octasodium)、丁二酸凡塔藍尼 (Vatalanib succinate)、索拉非尼 (Sorafenib)、範得它尼 (Vandetanib)、蘋果酸舒尼替尼 (Sunitinib malate)、西地尼布 (Cediranib)、鹽酸帕唑帕尼 (Pazopanib hydrochloride) 以及來自 AEterna Zentaris 之 AE-941、(bb) 其他對於自體免疫疾病有效之化合物, 諸如金鹽 (Gold salt)、羥氯喹 (hydroxycloquine)、青黴胺 (Penicilamine)、K-832、SMP114 以及 AD452; (cc) 嘌呤-核苷磷酸化酶抑制劑, 諸如鹽酸氟羅德辛 (Forodesine hydrochloride)、來自 Albert Einstein College of Medicine 之 R-3421、CI-972 以及 CI-1000(兩者皆來自 Pfizer); (dd) 抗 RANKL 單株抗體, 諸如狄諾塞麥 (Denosumab); (ee) 抗 CD25 單株抗體, 諸如伊諾莫單抗 (Inolimomab)、達昔單抗 (Dacliximab)、巴利昔單抗 (Basiliximab) 以及來自美國國家癌症協會 (US National Cancer Institute) 之 LMB-2; (ff) 組蛋白去乙酰酶 (Histone Deacetylase; HDAC) 抑制劑, 諸如瓦羅西司鈉 (Divalproex sodium)、乙酰地那林 (Acetyldinaline)、縮肽 (Depsipeptide)、丁酸鈉、苯基丁酸鈉、伏林司他 (Vorinostat)、來自 Mitsui 之 MS-27-275、丙戊酸、N-羥基-N'-3-吡啶基辛二醯胺 (Pyroxamide)、三丁酸甘油酯 (Tributylin)、來自 TopoTarget 之 PX-105684、

來自 MethylGene 之 MG-0103、來自 TopoTarget 之 G2M-777 以及來自 Celera 之 CG-781；(gg) 抗群落刺激因子 (GM-CSF) 單株抗體，諸如來自 KaloBios 之 KB-002；(hh) 干擾素，包括干擾素 β 1a，諸如來自 Biogen Idec 之 Avonex、來自 CinnaGen 之 CinnoVex 以及來自 EMD Serono 之利比 (Rebif)；以及干擾素 β 1b，諸如來自 Schering 之倍泰龍 (Betaferon) 以及來自 Berlex 之倍泰龍 (Betaseron)；(ii) 免疫調節劑，諸如來自 Biogen Idec/Fumapharm AG 之 BG-12 (反丁烯二酸衍生物)；拉喹莫德 (laquinimod) (Teva and Active Biotech) 或乙酸格拉替美 (glatiramer acetate) (Teva)；以及 (jj) 腺苷胺基水解酶抑制劑，諸如來自 Merck Serono 之克拉屈濱 (Cladribine)。

當使用本發明之鹽治療類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病時，宜使用本發明之鹽與其他已知適用於治療所述疾病之活性化合物的組合，所述疾病諸如為類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病。

與本發明之鹽組合以治療或預防類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬或肉狀瘤病的尤其較佳活性劑為 (a) 抗 TNF- α 單株抗體，諸如英利昔單抗、塞妥珠單抗、戈利木單抗、阿達木單抗以及來自 Applied

Molecular Evolution 之 AME-527 ; (b) TNF- α 拮抗劑，諸如依那西普、來那西普、奧那西普以及培那西普；(c) 鈣調神經磷酸酶 (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑，諸如環孢黴素 A、他克莫司以及來自 Isotechnika 之 ISA-247；(d) IL-1 受體拮抗劑，諸如阿那白滯素以及來自 Amgen 之 AMG-719；(e) 抗 CD20 單株抗體，諸如利妥昔單抗、奧伐木單抗、奧克珠單抗以及來自 Trubion Pharmaceuticals 之 TRU-015；(f) p38 抑制劑，諸如 AMG-548 (來自 Amgen)、ARRY-797 (來自 Array Biopharma)、乙二磺酸氯美噻唑、多拉莫德、PS-540446 (來自 BMS)、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553 (所有均來自 GlaxoSmithKline)、KC-706 (來自 Kemia)、LEO-1606、LEO-15520 (所有均來自 Leo)、SC-80036、SD-06 (所有均來自 Pfizer)、RWJ-67657 (來自 R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257 (所有均來自 Roche)、AVE-9940 (來自 Aventis)、SCIO-323、SCIO-469 (所有均來自 Scios)、TA-5493 (來自 Tanabe Seiyaku) 以及 VX-745、VX-702 (所有均來自 Vertex) 以及西班牙專利申請案第 ES2303758 號以及第 ES2301380 號中所主張或描述之化合物；(g) NF- κ B (NFKB) 活化抑制劑，諸如柳氮磺胺吡啶以及艾拉莫德；(h) 二氫葉酸還原酶 (DHFR) 抑制劑，諸如甲胺喋呤、胺基喋呤以及來自 Chelsea 之 CH-1504；(n) JAK3 抑制劑，諸如來自 Pfizer 之 CP690550 (他斯替尼)；(p) MEK 抑制劑，諸如 ARRY-142886、ARRY-438162 (所有均來自 Array

Biopharma)、AZD-6244 (來自 AstraZeneca)、PD-098059、PD-0325901 (所有均來自 Pfizer);(r) S1P1 促效劑, 諸如芬戈莫德、來自 Sankyo 之 CS-0777 以及來自 Actelion 之 R-3477;(hh) 干擾素, 包括干擾素 β 1a, 諸如來自 Biogen Idec 之 Avonex、來自 CinnaGen 之 CinnoVex 以及來自 EMD Serono 之利比; 以及干擾素 β 1b, 諸如來自 Schering 之倍泰龍以及來自 Berlex 之倍泰龍;(ii) 免疫調節劑, 諸如來自 Biogen Idec/Fumapharm AG 之 BG-12 (反丁烯二酸衍生物); 以及 (jj) 腺苷胺基水解酶抑制劑, 諸如來自 Merck Serono 之克拉屈濱。

本發明之組合可用於治療易藉由抑制二氫乳清酸去氫酶來改善之病症。因此, 本發明涵蓋治療此等病症之方法, 以及本發明之組合用於製造供治療此等病症之藥劑的用途。

所述病症之較佳實例為類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病, 更佳為類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎以及牛皮癬且最佳為類風濕性關節炎。

視待治療之病症性質而定, 本發明之組合中的活性化化合物可藉由任何合適之途徑來投與, 例如經口 (以糖漿、錠劑、膠囊、口含錠、控制釋放製劑、快速溶解製劑等形式); 局部 (以乳膏、軟膏、洗劑、鼻用噴霧或氣溶膠等形式); 藉由注射 (皮下、皮內、肌肉內、靜脈內等) 或藉由

吸入（以乾粉、溶液、分散液等形式）。

組合中之活性化合物（亦即本發明之鹽以及其他視情況存在之活性化合物）可在同一醫藥組合物中投與或在欲用於藉由相同或不同途徑分開、同時、伴隨或依序投與之不同組合物中共同投與。

本發明之一個實施例由一種分裝部分之套組組成，其包括本發明之鹽以及關於與另一種適用於治療類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病之活性化合物同時、同步、分開或依序組合使用之說明書。

本發明之另一個實施例由一種包裝組成，其包括本發明之鹽以及另一種適用於治療類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、韋格納氏肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病之活性化合物。

醫藥調配物宜呈單位劑型且可依藥劑學技術中熟知之任一方法製備。

適合於經口投與之本發明之調配物可呈如下形式：不連續單位，諸如膠囊、藥囊（sachet）或錠劑，各含有預定量之活性成份；粉末或顆粒；於水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。活性成份亦可呈大丸劑（bolus）、舐劑（electuary）或糊劑形式。

糖漿調配物一般將基本上由化合物或鹽於具有調味

劑或著色劑之液體載劑（例如乙醇、花生油、橄欖油、甘油或水）中之懸浮液或溶液組成。

當組合物呈錠劑之形式時，可使用通常用於製備固體調配物之任何醫藥載劑。所述載劑之實例包含硬脂酸鎂、滑石、明膠、阿拉伯膠（acacia）、硬脂酸、澱粉、乳糖以及蔗糖。

錠劑可藉由視情況與一或多種輔助成份一起壓縮或模製來製備。壓製錠劑可藉由在合適之機器中壓縮視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合之呈自由流動形式（諸如粉末或顆粒）的活性成份來製備。模製錠劑可藉由在合適之機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物的混合物來製備。所述錠劑視情況可包覆包衣或經刻痕且可進行調配以提供其中活性成份之緩慢或控制釋放。

當組合物呈膠囊之形式時，任何常規囊封均為合適的，例如在硬明膠膠囊中使用上述載劑。當組合物呈軟明膠膠囊之形式時，可考慮通常用於製備分散液或懸浮液之任何醫藥載劑，例如水性樹膠（aqueous gum）、纖維素、矽酸鹽或油類，且將其併入軟明膠膠囊中。

用於藉由吸入局部傳遞至肺之乾粉組合物可例如呈例如明膠之膠囊以及藥筒（cartridge）或例如層壓鋁箔之發泡藥（blister）形式，以用於吸入器或吹入器中。調配物一般含有用於吸入本發明之化合物以及合適之粉末基質（載劑物質）（諸如乳糖或澱粉）之粉末混合物。較佳使用

乳糖。每一膠囊或藥筒一般可含有介於 2 微克與 150 微克之間的各治療活性成份。或者，活性成份可在無賦形劑之情況下提供。

用於經鼻傳遞之典型組合物包含上述用於吸入之組合物且進一步包含呈存於惰性媒劑（諸如水）中之溶液或懸浮液形式的非加壓組合物，其視情況與習知賦形劑（諸如緩衝劑、抗微生物劑、張力調節劑以及黏度調節劑）組合且可藉由鼻泵投與。

典型經皮以及透皮調配物包括習知水性或非水性媒劑，例如乳膏、軟膏、洗劑或糊劑，或呈加藥硬膏劑、貼片或膜之形式。

組合物較佳呈單位劑型，例如錠劑、膠囊或計量式氣溶膠劑量，以致患者可投與單次劑量。

當然，達成治療效果所需之各活性劑的量將隨特定活性劑、投藥途徑、所治療之個體以及所治療之特定病症或疾病而變化。

有效劑量通常在每日 2-2000 毫克活性成份之範圍內。日劑量可以每日一或多次治療、較佳 1 至 4 次治療之形式投與。活性成份較佳每日投與一或兩次。

當使用活性劑之組合時，預期所有活性劑均將同時或時間上極接近地投與。或者，一或兩種活性劑可在上午服用而其他活性劑在一天中稍晚的時候服用。或在另一方案中，一或兩種活性劑可每日服用兩次而其他活性劑每日服用一次，其與每日兩次給藥中之一次同時進行，或分開進

行。較佳至少兩種且更佳所有活性劑將同時服用。較佳至少兩種且更佳所有活性劑將以混合物形式投與。

引用以下製劑形式作為組合物（調配物）實例：

組合物實例 1

根據以下配方製備 50,000 個各含有 100 毫克 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽（活性成份）之膠囊：

活性成份	5 公斤
單水合乳糖	10 公斤
膠態二氧化矽	0.1 公斤
玉米澱粉	1 公斤
硬脂酸鎂	0.2 公斤

程序

經由 60 篩目篩將上述成份過篩，且裝載至合適之混合器中並填充至 50,000 個明膠膠囊中。

組合物實例 2

由以下配方製備 50,000 個各含有 50 毫克 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽（活性成份）之錠劑：

活性成份	2.5 公斤
微晶纖維素	1.95 公斤
經噴霧乾燥之乳糖	9.95 公斤
羧甲基澱粉	0.4 公斤
硬脂鹽反丁烯二酸鈉	0.1 公斤
膠態二氧化矽	0.1 公斤

程序

使所有粉末均通過孔徑為 0.6 毫米之篩，隨後在合適之混合器中混合 20 分鐘且使用 9 毫米盤狀平坦的斜刃衝壓機（bevelled punch）壓縮為 300 毫克錠劑。所述錠劑之崩解時間為約 3 分鐘。

【圖式簡單說明】

圖 1 說明 5-環丙基-2- $\{[2-(2,6\text{-二氟苯基})\text{嘧啶}-5\text{-基}]\text{胺基}\}$ 苯甲酸鈉鹽之 DSC 熱分析圖。

圖 2 說明 5-環丙基-2- $\{[2-(2,6\text{-二氟苯基})\text{嘧啶}-5\text{-基}]\text{胺基}\}$ 苯甲酸鈉鹽之 DVS 圖案。

圖 3 說明 5-環丙基-2- $\{[2-(2,6\text{-二氟苯基})\text{嘧啶}-5\text{-基}]\text{胺基}\}$ 苯甲酸鈉鹽之 IR 光譜。

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99106629

※申請日：99.3.8

※IPC 分類：

A61K 31/505 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

一、發明名稱：

作為二氫乳清酸去氫酶 (DHODH) 抑制劑之 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽

SODIUM SALT OF 5-CYCLOPROPYL-2-{[2-(2,6-DIFLUOROPHENYL)PYRIMIDIN-5-YL]AMINO}BENZOIC ACID AS DHODH INHIBITOR

二、中文發明摘要：

本發明是針對 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽以及其醫藥學上可接受之溶劑合物。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to the sodium salt of 5-cyclopropyl-2-{[2-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-5-yl]amino}benzoic acid and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

七、申請專利範圍：

1. 一種 5-環丙基-2-{[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸之結晶鈉鹽以及其醫藥學上可接受之溶劑合物。

2. 一種醫藥組合物，其包括治療有效量之如申請專利範圍第 1 項所述之鹽以及醫藥學上可接受之載劑。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之醫藥組合物，其中所述組合物進一步包括治療有效量之一或多種其他治療劑。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之醫藥組合物，其中所述其他治療劑是選自：

a) 抗 TNF- α 單株抗體，諸如英利昔單抗(Infliximab)、塞妥珠單抗 (Certolizumab pegol)、戈利木單抗 (Golimumab)、阿達木單抗 (Adalimumab) 以及來自 Applied Molecular Evolution 之 AME-527；

b) TNF- α 拮抗劑，諸如依那西普 (Etanercept)、來那西普 (Lenercept)、奧那西普 (Onercept) 以及培那西普 (Pegsunercept)；

c) 鈣調神經磷酸酶 (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑，諸如環孢黴素 A (cyclosporine A)、他克莫司 (Tacrolimus) 以及來自 Isotechnika 之 ISA-247；

d) IL-1 受體拮抗劑，諸如阿那白滯素 (Anakinra) 以及來自 Amgen 之 AMG-719；

e) 抗 CD20 單株抗體，諸如利妥昔單抗 (Rituximab)、奧伐木單抗 (Ofatumumab)、奧克珠單抗 (Ocrelizumab) 以及來自 Trubion Pharmaceuticals 之 TRU-015；

f) p38 抑制劑，諸如 AMG-548 (來自 Amgen)、ARRY-797 (來自 Array Biopharma)、乙二磺酸氯美噻唑 (Chlormethiazole edisylate)、多拉莫德 (Doramapimod)、PS-540446 (來自 BMS)、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553 (所有均來自 GlaxoSmithKline)、KC-706 (來自 Kemia)、LEO-1606、LEO-15520 (所有均來自 Leo)、SC-80036、SD-06 (所有均來自 Pfizer)、RWJ-67657 (來自 R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257 (所有均來自 Roche)、AVE-9940 (來自 Aventis)、SCIO-323、SCIO-469 (所有均來自 Scios)、TA-5493 (來自 Tanabe Seiyaku) 以及 VX-745 以及 VX-702 (所有均來自 Vertex)；

g) NF- κ B (NFKB) 活化抑制劑，諸如柳氮磺胺吡啶 (Sulfasalazine) 以及艾拉莫德 (Iguratimod)；

h) 二氫葉酸還原酶 (Dihydrofolate Reductase; DHFR) 抑制劑，諸如甲胺喋呤 (Methotrexate)、胺基蝶呤 (aminopterin) 以及來自 Chelsea 之 CH-1504；

n) JAK3 抑制劑，諸如來自 Pfizer 之 CP690550 (他斯替尼 (tasocitinib))；

p) MEK 抑制劑，諸如 ARRY-142886、ARRY-438162 (所有均來自 Array Biopharma)、AZD-6244 (來自 AstraZeneca)、PD-098059、PD-0325901 (所有均來自 Pfizer)；

r) S1P1 促效劑，諸如芬戈莫德 (Fingolimod)、來自

Sankyo 之 CS-0777 以及來自 Actelion 之 R-3477；

hh) 干擾素，包括干擾素 β 1a，諸如來自 Biogen Idec 之 Avonex、來自 CinnaGen 之 CinnoVex 以及來自 EMD Serono 之利比(Rebif)；以及干擾素 β 1b，諸如來自 Schering 之倍泰龍 (Betaferon) 以及來自 Berlex 之倍泰龍 (Betaseron)；

(ii) 免疫調節劑，諸如來自 Biogen Idec/Fumapharm AG 之 BG-12 (反丁烯二酸衍生物)；拉喹莫德 (laquinimod) (Teva and Active Biotech) 或乙酸格拉替美 (glatiramer acetate) (Teva)；以及

(jj) 腺苷胺基水解酶抑制劑，諸如來自 Merck Serono 之克拉屈濱 (Cladribine)。

5. 一種組合，其包括如申請專利範圍第 1 項所述之鹽以及一或多種如申請專利範圍第 4 項中所定義之其他治療劑。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之鹽、如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項所述之醫藥組合物或如申請專利範圍第 5 項所述之組合，其用於治療易藉由抑制二氫乳清酸去氫酶 (dihydroorotate dehydrogenase) 來改善之病理學病狀或疾病。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之鹽、醫藥組合物或組合，其中所述病理學病狀或疾病是選自類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)、牛皮癬性關節炎 (psoriatic arthritis)、僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis)、多發性

硬化症 (multiple sclerosis)、韋格納氏肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis)、全身性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus)、牛皮癬以及肉狀瘤病。

8. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之鹽、如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項所述之醫藥組合物或如申請專利範圍第 5 項所述之組合的用途，其用於製造供治療如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所定義之病理學病狀或疾病的藥劑。

9. 一種治療罹患如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所定義之病理學病狀或疾病之個體的方法，其包括向所述個體投與有效量之如申請專利範圍第 1 項所述之鹽、如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項所述之醫藥組合物或如申請專利範圍第 5 項所述之組合。

八、圖式：

5-環丙基-2-[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽之DSC熱分析圖

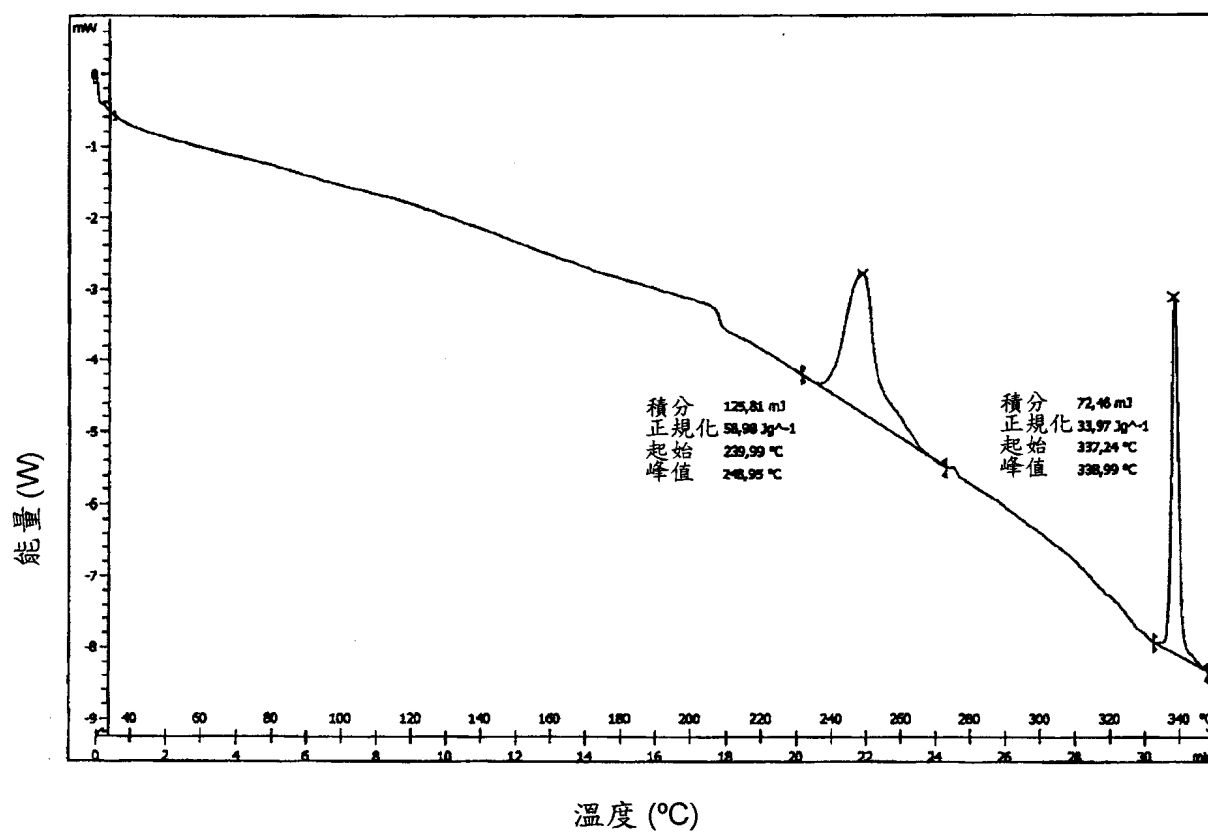


圖1

5-環丙基-2-[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽之DVS圖案

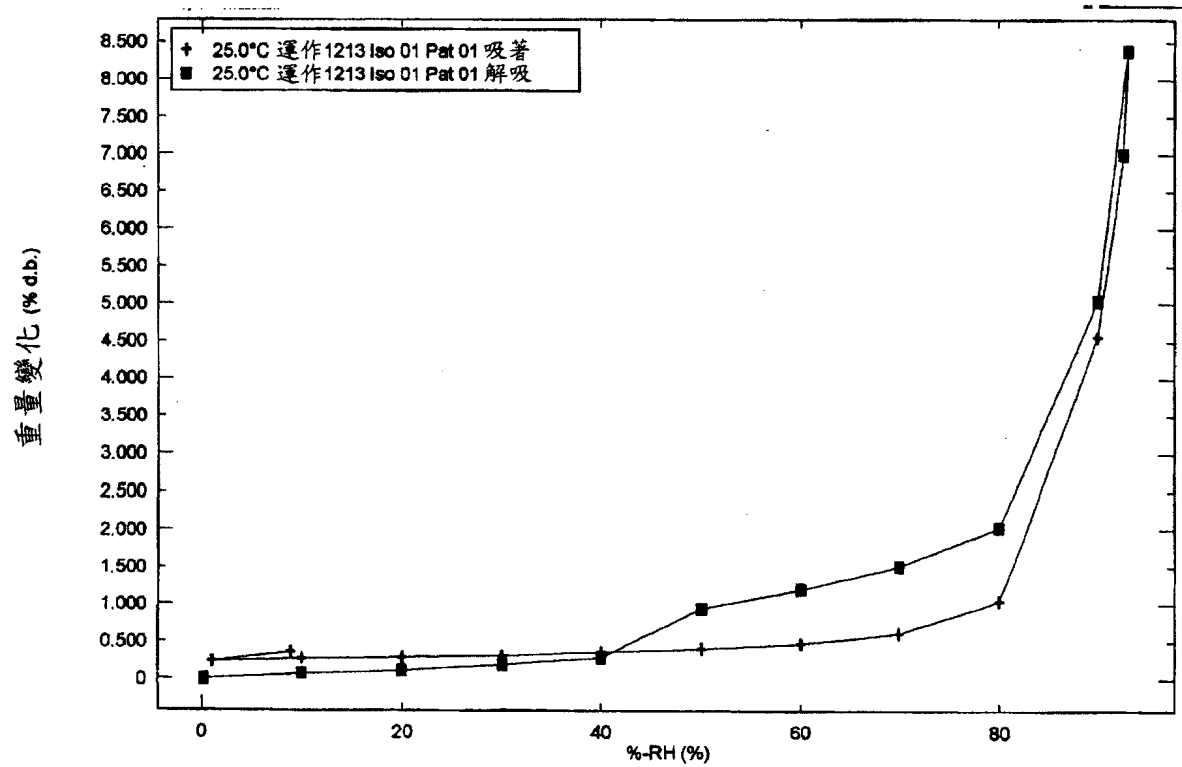


圖2

5-環丙基-2-[2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-5-基]胺基}苯甲酸鈉鹽之IR光譜

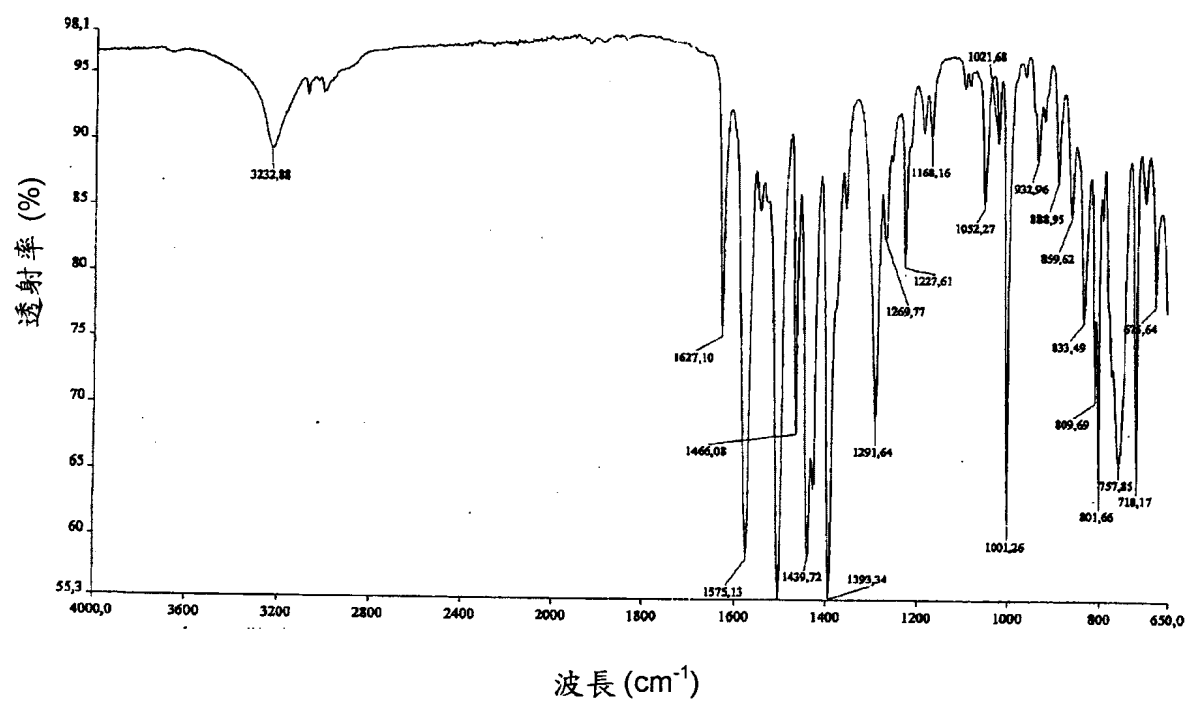


圖3

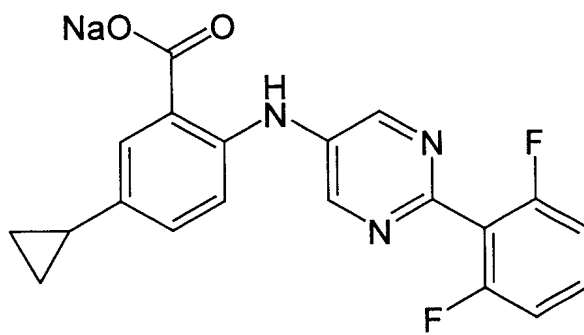
四、指定代表圖：

(一) 本案之指定代表圖：圖 1

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)