



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0067683
(43) 공개일자 2018년06월20일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)
 <i>A61K 47/10</i> (2017.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61P 11/00</i> (2006.01)
 <i>A61P 17/00</i> (2006.01) <i>C07D 403/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/506</i> (2013.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7014495
 (22) 출원일자(국제) 2016년10월25일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2018년05월23일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/075708
 (87) 국제공개번호 WO 2017/072131
 국제공개일자 2017년05월04일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/246,482 2015년10월26일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 4002 바젤</p> <p>(72) 발명자
 주, 지지안
 미국 01778 매사추세츠주 매사추세츠 웨이랜드 그
 린 웨이 13
 바커, 헬렌
 영국 오엑스33 1알더블유 옥스포드셔어 옥스포드
 호스페이스 매너 드라이브 3
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상영</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 200 항

(54) 발명의 명칭 **피리미딘 조성물, 그의 초순수한 조성물 및 염, 그의 제조 방법, 및 히스타민 H4 수용체 (H4) 매개 질환 및 상태를 치료하기 위한 그의 사용 방법**

(57) 요약

본 출원은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 초순수한 조성물, 그의 제조 방법, 그를 포함하는 제제, H₄-매개 질환 및 상태를 치료하기 위한 그의 사용 방법, 및 그의 대안적 염 형태에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/2009 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/2095 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 17/00 (2018.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

예든, 마이클

영국 씨티3 1알터 켄트 캔터베리 더 스트리트 오스
트 하우스

리우, 와이

영국 씨티5 3알에프 켄트 체스트필드 로지 필드 로
드 38

(30) 우선권주장

62/329,091 2016년04월28일 미국(US)
62/359,066 2016년07월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하며 적어도 98% 순수한 조성물.

청구항 2

N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하며, 1% 미만의 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민이 4-N-부틸-6-[(3R)-3-메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민인 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 0.95%, 0.90%, 0.85%, 0.80%, 0.75%, 0.70%, 0.65%, 0.60%, 0.55%, 0.50%, 0.45%, 0.40%, 0.35%, 0.30%, 0.29%, 0.28%, 0.27%, 0.26%, 0.25%, 0.24%, 0.23%, 0.22%, 0.21%, 0.20%, 0.15%, 0.10% 또는 0.05% 미만의 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 0.26% 미만의 불순물을 포함하는 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 0.5% 미만의 메탄올을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15%, 0.1% 또는 0.05% 미만의 메탄올을 포함하는 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 약 0.1% 내지 약 0.5%의 메탄올을 포함하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 0.1-0.2%, 0.1-0.3%, 0.1-0.4%, 0.2-0.3%, 0.2-0.4%, 0.2-0.5%, 0.3-0.4%, 0.3-0.5%, 또는 0.4-0.5%의 메탄올을 포함하는 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 6.7, 9.2, 22.4 및 24.4도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별되는 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 포함하는 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 다형체가 약 13.5 및 18.7도 2-세타에서의 추가의 피크 2개를 포함하는 것인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 다형체가 약 20.9, 21.4, 26.8 및 30.0도 2-세타에서의 추가의 피크 4개를 포함하는 것인 조

성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 다형체가 약 11.4, 15.6, 25.0 및 26.1도 2-세타에서의 추가의 피크 4개를 포함하는 것인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 다형체가 약 17.0, 21.8 및 22.0도 2-세타에서의 추가의 피크 3개를 포함하는 것인 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 17.0, 21.8 및 26.1도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별되는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 포함하는 조성물.

청구항 16

제1항의 조성물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

제2항의 조성물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 18

제10항의 조성물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 19

유효량의 제1항 또는 제2항의 조성물 또는 제16항, 제17항 또는 제18항의 제약 조성물을 포함하며, 캡슐-중-분말 형태, 캡슐, 정제, 액체, 분말, 로젠지, 츄, 다중- 및 나노-미립자, 겔, 고용체, 리포솜, 나노입자, 필름, 오블, 스프레이, 주사제 및 액체 제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 투여 형태.

청구항 20

제19항에 있어서, 캡슐-중-분말 형태인 투여 형태.

청구항 21

제19항에 있어서, 정제인 투여 형태.

청구항 22

유효량의 제1항의 조성물, 제16항, 제17항 또는 제18항의 제약 조성물, 또는 제19항의 투여 형태를 H₄ 매개 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, H₄ 매개 질환 또는 상태가 염증성 피부 질환, 소양성 질환, 호흡기 질환, 심장 질환, 위장관의 염증성 질환, 암, 관절 질환, 신장 질환, 통증 장애, 과민성 방광 상태, 전정 장애, 황반 변성 장애, 염증성 안질환, 및 면역 및 염증성 장애를 수반하는 다른 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

- a) 염증성 피부 질환이 아토피성 피부염 또는 건선이거나;

- b) 소양성 질환이 두드러기 또는 요독성 소양증이거나;
- c) 호흡기 질환이 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환 또는 알레르기성 비염이거나;
- d) 심장 질환이 심근 허혈이거나;
- e) 위장관의 염증성 질환이 크론병 또는 궤양성 결장염이거나;
- f) 관절 질환이 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염이거나;
- g) 신장 질환이 당뇨병성 신병증이거나;
- h) 통증 장애이 염증성 통증 또는 신경병증성 통증이거나;
- i) 전정 장애가 현기증 또는 이명이거나;
- j) 염증성 안질환이 결막염 또는 포도막염이거나; 또는
- k) 면역 및 염증성 장애를 수반하는 다른 질환이 다발성 경화증, 비만세포증 또는 염증성 또는 전신 홍반성 루푸스인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, H₁ 매개 질환 또는 상태가 아토피성 피부염, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 소양증, 요독성 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔 형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 편평 세포 암종 또는 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 질환 또는 상태가 건선, 아토피성 피부염 또는 다른 소양성 상태인 방법.

청구항 27

제22항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 경구, 국소, 정맥내, 동맥내, 안내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하 투여 경로를 통해 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 환자에게 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제22항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1mg 내지 약 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10 내지 약 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 5mg 내지 약 50mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1mg 내지 약 10mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 34

제29항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 3mg 내지 약 15mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 35

제29항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 5mg 내지 약 20mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 36

제29항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10mg 내지 약 30mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 37

제27항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 정맥내로, 피하로, 또는 안구내로, 약 0.005 내지 약 100mg/ml의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 투여 형태가 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.05 내지 약 100mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 40

제37항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.01 내지 약 90mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 41

제37항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.005 내지 약 10mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 42

제37항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.05 내지 약 15mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 43

제37항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.5 내지 약 20mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 44

제37항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10 내지 약 30mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 45

제22항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 히스타민 H₁ 수용체 길항제; 히스타민 H₃ 수용체 길항제; 히스타민 H₂ 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제; 포스포디에스테라제 억제제; 신경전달물질 재흡수 억제제; 5-리포옥시게나제 (5-LO) 억제제; 5-리포시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 억제제; α₁- 및 α₂-아드레날린수용체 효능제 혈관수축제 교감신경흥분제; 무스카린성 M₃ 수용체 길항제 또는 항콜린제; β₂-아드레날린수용체 효능제; 이중 작용 β₂/M₃ 작용제; 크산틴; 비-스테로이드성 항염증제; 케토티펜; COX-1 억제제 (NSAID) 및 COX-2 선택적 억제제; 경구, 흡입용 비강내 및 국소 글루코코르티코스테로이드; 내인성 염증성 물질에 대해 활성인 모노클로날 항체; 항종양 괴사 인자 (항-TNF-α) 작용제; VLA-4 길항제를 포함하는 부착 분자 억제제; 키닌-B₁- 및 B₂- 수용체 길항제; 면역억제제; 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제; 타키키닌 NK₁, NK₂ 및 NK₃ 수용체 길항제; 엘라스타제 억제제; 아데노신 A2a 수용체 효능제; 우로키나제의 억제제; 도파민 수용체에 작용하는 화합물; NFκb 경로의 조정제; 점액용해제 또는 진해 작용제로 분류될 수 있는 작용제; 항생제; 시토카인 신호전달 경로의 조정제; 프로스타글란딘 경로의 조정제; 케모카인 수용체 CXCR1 및 CXCR2의 길항제; 케모카인 수용체 CCR3, CCR4 및 CCR5의 길항제; 시토줄 및 가용성 포스포리파제 A₂ (cPLA₂ 및 sPLA₂)의 억제제; 포스포이노시티드-3-키나제의 억제제; HDAC 억제제; p38 억제제; CXCR2 길항제; 칼시뉴린 억제제; 항-인터류킨 17 (항-IL-17) 작용제; 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL4R) 작용제; 항-인터류킨 31 (항-IL-31) 작용제; CRTH2 길항제; 및 그의 조합으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 히스타민 H₁ 수용체 길항제인 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 히스타민 H₁ 수용체 길항제가 퀘소페나딘, 세티리진, 레보세트리진, 로라타딘, 테스로라타딘, 메피라민 및 디펜히드라민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 49

제46항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 류코트리엔 길항제인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 류코트리엔 길항제가 몬테루카스트, 자피르루카스트 및 프란루카스트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 51

제46항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 CRTH2 길항제인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, CRTH2 길항제가 ADC3680, NVP-QAV680 및 OC459로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 53

제46항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 포스포디에스테라제 억제제인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 포스포디에스테라제 억제제가 PDE4 포스포디에스테라제 억제제인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, PDE4 포스포디에스테라제 억제제가 아프레밀라스트 및 로플루밀라스트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 56

유효량의, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하는 조성물을, 칼시뉴린 억제제, 항-인터류킨 17 (항-IL17) 작용제, 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL-4R) 작용제, 항-인터류킨-31 (항-IL-31) 작용제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여, H₁ 매개 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, H₁ 매개 상태를 치료하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, H₁ 매개 질환 또는 상태가 염증성 피부 질환, 소양성 질환, 호흡기 질환, 심장 질환, 위장관의 염증성 질환, 암, 관절 질환, 신장 질환, 통증 장애, 과민성 방광 상태, 전정 장애, 황반 변성 장애, 염증성 안질환 및, 면역 및 염증성 장애를 수반하는 다른 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 58

제57항에 있어서,

- a) 염증성 피부 질환이 아토피성 피부염 또는 건선이거나;
- b) 소양성 질환이 두드러기 또는 요독성 소양증이거나;
- c) 호흡기 질환이 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환 또는 알레르기성 비염이거나;
- d) 심장 질환이 심근 허혈이거나;
- e) 위장관의 염증성 질환이 크론병 또는 궤양성 결장염이거나;
- f) 관절 질환이 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염이거나;
- g) 신장 질환이 당뇨병성 신병증이거나;
- h) 통증 장애가 염증성 통증 또는 신경병증성 통증이거나;
- i) 전정 장애가 현기증 또는 이명이거나;
- j) 염증성 안질환이 결막염 또는 포도막염이거나; 또는
- k) 면역 및 염증성 장애를 수반하는 다른 질환은 다발성 경화증, 비만세포증 또는 염증성 또는 전신 홍반성 루푸스인 방법.

청구항 59

제57항에 있어서, H₁ 매개 질환 또는 상태가 아토피성 피부염, 수포성 장애, 물라젠증, 건선, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 소양증, 요독성 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔 형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 편평 세포 암종 또는 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 질환 또는 상태가 건선, 아토피성 피부염 또는 다른 소양성 상태인 방법.

청구항 61

제56항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 경구, 국소, 정맥내, 동맥내, 안내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하 투여 경로를 통해 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 환자에게 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 63

제56항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1mg 내지 약 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10 내지 약 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 66

제63항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 5mg 내지 약 50mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 67

제63항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1mg 내지 약 10mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 68

제63항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 3mg 내지 약 15mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 69

제63항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 5mg 내지 약 20mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 70

제63항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10mg 내지 약 30mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 71

제56항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 정맥내로, 피하로, 또는 안구내로, 약 0.005 내지 약 100mg/ml의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.05 내지 약 100mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 74

제71항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.01 내지 약 90mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 75

제71항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.005 내지 약 10mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 76

제71항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.05 내지 약 15mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 77

제71항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.5 내지 약 20mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 78

제71항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10 내지 약 30mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 79

유효량의, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하는 조성물을 아토피성 피부염, 두드러기, 요독성 소양증, 건선성 관절염, 현기증, 황반 변성 장애, 비만세포증, 염증성 홍반성 루푸스, 전신 홍반성 루푸스, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 신경병증성 통증, 이명, 포도막염, 당뇨병성 신병증 및 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된 H₄ 매개 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 H₄ 매개 상태를 치료하는 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 경구, 국소, 정맥내, 동맥내, 안내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하 투여 경로를 통해 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 환자에게 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 82

제79항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1mg 내지 약 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 84

제82항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10 내지 약 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 85

제83항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 5mg 내지 약 50mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 86

제83항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1mg 내지 약 10mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 87

제83항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 3mg 내지 약 15mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 88

제83항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 5mg 내지 약 20mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 89

제83항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10mg 내지 약 30mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 90

제81항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 정맥내로, 피하로, 또는 안구내로, 약 0.005 내지 약 100mg/ml의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 92

제90항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.05 내지 약 100mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 93

제90항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.01 내지 약 90mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 94

제90항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.005 내지 약 10mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 95

제90항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.05 내지 약 15mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 96

제90항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.5 내지 약 20mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 97

제90항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10 내지 약 30mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 98

a) N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 수용액으로부터 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트를 결정화하고;

b) 결정화된 물질을 단리시키고;

c) 단리된 물질의 물 함량이 6 내지 10%이고 임의의 존재하는 유기 용매가 단리된 물질 중에 <0.5%으로 포함되도록 하는 시간까지 습윤 불활성 기체 흐름 하에 단리된 물질을 건조시키는 것

을 포함하며,

여기서 단리된 물질은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 것인,

N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 제조하는 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 단리된 물질이 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 포함하는 것인 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 다형체가 약 6.7, 9.2, 22.4 및 24.4도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별되는 것인 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 다형체가 약 13.5 및 18.7도 2-세타에서의 추가의 피크 2개를 포함하는 것인 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 다형체가 약 20.9, 21.4, 26.8 및 30.0도 2-세타에서의 추가의 피크 4개를 포함하는 것인 방법.

청구항 103

제98항에 있어서, 수용액을 유기 용매로 처리하는 것인 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, 유기 용매가 알콜인 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 유기 용매가 메탄올인 방법.

청구항 106

제98항에 있어서, 불활성 기체가 질소인 방법.

청구항 107

제98항에 있어서, 건조 챔버의 상대 물 습도가 약 40% RH 초과인 방법.

청구항 108

제98항에 있어서, 건조 챔버의 상대 물 습도가 약 50 내지 99% RH인 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 건조 챔버의 상대 물 습도가 약 60 내지 약 80% RH인 방법.

청구항 110

제98항에 있어서, 건조 챔버의 상대 물 습도가 약 69 내지 99% RH인 방법.

청구항 111

제98항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 수용액을 점진적으로 냉각시킴으로써 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트를 결정화시키는 것인 방법.

청구항 112

제99항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 다형체의 수용액을 점진적으로 냉각시킴으로써 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트를 결정화시키는 것인 방법.

청구항 113

제98항에 있어서,

- a) 소정량의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 (2R,3R)-타르트레이트를 소정 부피의 정제수에 첨가하여 제1 용액을 제조하고 50℃ 초과 온도로 가온시키고;
- b) 제1 용액에 유기 용매를 충전하여 제2 용액을 제조하고;
- c) 제2 용액을 40-60℃로 냉각시켜 슬러리를 제조하고;
- d) 슬러리를 20-35℃로 점진적으로 냉각시키고;
- e) 슬러리를 단리시키고;
- f) 단리된 물질을 세척하고;
- g) 단리된 물질의 물 함량이 6 내지 10%이고 임의의 존재하는 유기 용매가 단리된 물질 중에 <0.5%로 포함되도록 하는 시간까지 습윤 불활성 기체 흐름 하에 단리된 물질을 건조시키는 것을 포함하며,

여기서 단리된 물질은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 포함하는 것인 방법.

청구항 114

제99항에 있어서,

- a) 소정량의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 (2R,3R)-타르트레이트를 소정 부피의 정제수에 첨가하여 제1 용액을 제조하고 50℃ 초과 온도로 가온시키고;
- b) 제1 용액에 유기 용매를 충전하여 제2 용액을 제조하고;
- c) 제2 용액을 40-60℃로 냉각시켜 슬러리를 제조하고;

d) 슬러리를 20-35℃로 점진적으로 냉각시키고;

e) 슬러리를 단리시키고;

f) 단리된 물질을 세척하고;

g) 단리된 물질의 물 함량이 6 내지 10%이고 임의의 존재하는 유기 용매가 단리된 물질 중에 <0.5%으로 포함되도록 하는 시간까지 습윤 불활성 기체 흐름 하에 단리된 물질을 건조시키는 것

을 포함하며,

여기서 단리된 물질은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르테이트 2수화물의 다형체를 포함하는 것인 방법.

청구항 115

제113항에 있어서, 단계 a)가 약 55℃ 내지 약 65℃의 온도 범위에서 수행되는 것인 방법.

청구항 116

제114항에 있어서, 단계 a)가 약 55℃ 내지 약 65℃의 온도 범위에서 수행되는 것인 방법.

청구항 117

제113항에 있어서, 단계 c)에서 용액이 약 20 내지 약 60분의 기간에 걸쳐 약 50℃로 냉각되는 것인 방법.

청구항 118

제114항에 있어서, 단계 c)에서 용액이 약 20 내지 약 60분의 기간에 걸쳐 약 50℃로 냉각되는 것인 방법.

청구항 119

제115항에 있어서, 용액이 후속적으로 약 20 내지 약 60분의 기간에 걸쳐 약 40℃로 냉각되는 것인 방법.

청구항 120

제116항에 있어서, 용액이 후속적으로 20 내지 60분의 기간에 걸쳐 약 40℃로 냉각되는 것인 방법.

청구항 121

제119항에 있어서, 용액이 후속적으로 20 내지 60분의 기간에 걸쳐 약 30℃로 냉각되는 것인 방법.

청구항 122

제120항에 있어서, 용액이 후속적으로 20 내지 60분의 기간에 걸쳐 약 30℃로 냉각되는 것인 방법.

청구항 123

제98항에 있어서, 단리된 물질의 유기 용매 함량이 핵 자기 공명 (NMR) 또는 기체 크로마토그래피 (GC)를 이용하여 결정되는 것인 방법.

청구항 124

제113항 또는 제114항에 있어서, 유기 용매가 알콜인 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 알콜이 메탄올인 방법.

청구항 126

제113항 또는 제114항에 있어서, 불활성 기체가 질소인 방법.

청구항 127

제113항 또는 제114항에 있어서, 건조 챔버의 상대 물 습도가 약 >40% RH 초과인 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 건조 챔버의 상대 물 습도가 약 50 내지 99% RH인 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 건조 챔버의 상대 물 습도가 약 60 내지 약 80% RH인 방법.

청구항 130

N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의, 겐티세이트 염, 살리실레이트 염, 디-히드로클로라이드 염 및 에탄 디술포네이트 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 또는 수의 학상 허용되는 염을 포함하는 조성물.

청구항 131

제130항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 겐티세이트를 포함하는 조성물.

청구항 132

제130항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트를 포함하는 조성물.

청구항 133

제130항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물을 포함하는 조성물.

청구항 134

제130항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물을 포함하는 조성물.

청구항 135

제130항 내지 제134항 중 어느 한 항의 조성물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 136

유효량의, 제130항 내지 제134항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제135항의 제약 조성물을 포함하며, 캡슐-중-분말 형태, 캡슐, 정제, 액체, 분말, 로젠지, 츄, 다중- 및 나노-미립자, 겔, 고용체, 리포솜, 나노입자, 필름, 오블, 스프레이, 주사제 및 액체 제제로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 형태.

청구항 137

유효량의, 제130항 내지 제134항 중 어느 한 항의 조성물, 제135항의 제약 조성물 또는 제136항의 투여 형태를 H_1 매개 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, H_1 매개 상태를 치료하는 방법.

청구항 138

제137항에 있어서, H_1 매개 질환 또는 상태가 염증성 피부 질환, 소양성 질환, 호흡기 질환, 심장 질환, 위장관의 염증성 질환, 암, 관절 질환, 신장 질환, 통증 장애, 과민성 방광 상태, 전정 장애, 황반 변성 장애, 염증성 안질환, 및 면역 및 염증성 장애를 수반하는 다른 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 139

제138항에 있어서,

- a) 염증성 피부 질환이 아토피성 피부염 또는 건선이거나;
- b) 소양성 질환이 두드러기 또는 요독성 소양증이거나;
- c) 호흡기 질환이 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환 또는 알레르기성 비염이거나;
- d) 심장 질환이 심근 허혈이거나;
- e) 위장관의 염증성 질환이 크론병 또는 궤양성 결장염이거나;
- f) 관절 질환이 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염이거나;
- g) 신장 질환이 당뇨병성 신병증이거나;
- h) 통증 장애가 염증성 통증 또는 신경병증성 통증이거나;
- i) 전정 장애가 현기증 또는 이명이거나;
- j) 염증성 안질환이 결막염 또는 포도막염이거나; 또는
- k) 면역 및 염증성 장애를 수반하는 다른 질환이 다발성 경화증, 비만세포증 또는 염증성 또는 진신 흥반성 루푸스인 방법.

청구항 140

제138항에 있어서, H₄ 매개 질환 또는 상태가 아토피성 피부염, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 소양증, 요독성 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔 형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 편평 세포 암종 또는 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 141

제137항에 있어서, 질환 또는 상태가 건선, 아토피성 피부염 또는 다른 소양성 상태인 방법.

청구항 142

제137항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 경구, 국소, 정맥내, 동맥내, 안내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하 투여 경로를 통해 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 143

제142항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 환자에게 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 144

제137항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1mg 내지 약 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 145

제144항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 146

제144항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10mg 내지 약 60mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 147

제144항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 5mg 내지 약 50mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 148

제144항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 1mg 내지 약 10mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 149

제144항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 3mg 내지 약 15mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 150

제144항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 5mg 내지 약 20mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 151

제144항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10mg 내지 약 30mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 152

제142항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 정맥내로, 피하로, 또는 안구내로, 약 0.005-100mg/ml의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 153

제152항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 154

제152항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.05 내지 약 100mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 155

제152항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.01 내지 약 90mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 156

제152항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.005 내지 약 10mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 157

제152항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.05 내지 약 15mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 158

제152항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 0.5 내지 약 20mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 159

제152항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 약 10 내지 약 30mg/ml의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 160

제137항에 있어서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 161

제160항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 히스타민 H₁ 수용체 길항제; 히스타민 H₃ 수용체 길항제; 히스타민 H₂ 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제; 포스포디에스테라제 억제제; 신경전달물질 재흡수 억제제; 5-리포옥시게나제 (5-LO) 억제제; 5-리포시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 억제제; α₁- 및 α₂-아드레날린수용체 효능제 혈관수축제 교감신경흥분제; 무스카린성 M₃ 수용체 길항제 또는 항콜린제; β₂-아드레날린수용체 효능제; 이중작용 β₂/M₃ 작용제; 크산틴; 비-스테로이드성 항염증제; 케토티펜; COX-1 억제제 (NSAID) 및 COX-2 선택적 억제제; 경구, 흡입용 비강내 및 국소 글루코코르티코스테로이드; 내인성 염증성 물질에 대해 활성인 모노클로날 항체; 항종양 괴사 인자 (항-TNF-α) 작용제; VLA-4 길항제를 포함하는 부착 분자 억제제; 키닌-B₁- 및 B₂-수용체 길항제; 면역억제제; 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제; 타키키닌 NK₁, NK₂ 및 NK₃ 수용체 길항제; 엘라스타제 억제제; 아데노신 A_{2a} 수용체 효능제; 우로키나제의 억제제; 도파민 수용체에 작용하는 화합물; NFκb 경로의 조정제; 점액용해제 또는 진해 작용제로 분류될 수 있는 작용제; 항생제; 시토카인 신호전달 경로의 조정제; 프로스타글란딘 경로의 조정제; 케모카인 수용체 CXCR1 및 CXCR2의 길항제; 케모카인 수용체 CCR3, CCR4 및 CCR5의 길항제; 시토졸 및 가용성 포스포리파제 A₂ (cPLA₂ 및 sPLA₂)의 억제제; 포스포이노시티드-3-키나제의 억제제; HDAC 억제제; p38 억제제; CXCR2 길항제; 칼시뉴린 억제제; 항-인터류킨 17 (항-IL-17) 작용제; 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL4R) 작용제; 항-인터류킨 31 (항-IL-31) 작용제; CRTH2 길항제; 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 162

제161항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 히스타민 H₁ 수용체 길항제인 방법.

청구항 163

제162항에 있어서, 히스타민 H₁ 수용체 길항제가 펙소페나딘, 세티리진, 레보세트리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 메피라민 및 디펜히드라민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 164

제161항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 류코트리엔 길항제인 방법.

청구항 165

제164항에 있어서, 류코트리엔 길항제가 몬테루카스트, 자피르루카스트 및 프란루카스트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 166

제161항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 CRTH2 길항제인 방법.

청구항 167

제166항에 있어서, CRTH2 길항제가 ADC3680, NVP-QAV680 및 OC45로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 168

제161항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 포스포디에스테라제 억제제인 방법.

청구항 169

제168항에 있어서, 포스포디에스테라제 억제제가 PDE4 포스포디에스테라제 억제제인 방법.

청구항 170

제169항에 있어서, PDE4 포스포디에스테라제 억제제가 아프레밀라스트 및 로플루밀라스트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 171

30mg 이하의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법.

청구항 172

15mg 내지 30mg의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법.

청구항 173

5mg 내지 15mg의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법.

청구항 174

1mg 내지 5mg의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법.

청구항 175

30mg의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법.

청구항 176

제171항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 177

제171항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 캡슐-중-분말 형태, 캡슐, 정제, 액체, 분말, 로젠지, 츄, 다중- 및 나노-미립자, 겔, 고용체, 리포솜, 나노입자, 필름, 오벌, 스프레이, 주사제

및 액체 제제로 이루어진 군으로부터 선택된 형태인 방법.

청구항 178

제171항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민이 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물로서 투여되는 것인 방법.

청구항 179

제171항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민이 적어도 98% 순수한 것인 방법.

청구항 180

제171항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 1% 미만의 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 181

제180항에 있어서, 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민이 4-N-부틸-6-[(3R)-3-메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민인 방법.

청구항 182

치료 유효량의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 정제.

청구항 183

제182항에 있어서, 치료 유효량이 a) 1 내지 100mg, b) 1 내지 60mg; 또는 c) 30mg로부터 선택된 것인 정제.

청구항 184

제182항 또는 제183항에 있어서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민이 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 형태인 정제.

청구항 185

제182항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서, 1 내지 175mg의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 정제.

청구항 186

제182항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 1 내지 110mg의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 정제.

청구항 187

제182항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서, 약 52mg의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 정제.

청구항 188

제182항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서, 약 17.2mg의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 정제.

청구항 189

제182항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5.2mg의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 정제.

청구항 190

제182항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1.7mg의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 정제.

청구항 191

제182항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 건식 과립화 제제 방법에 의해 제조된 정제.

청구항 192

제182항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 습식 과립화 제제 방법에 의해 제조된 정제.

청구항 193

제182항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 직접 압축 제제 방법에 의해 제조된 정제.

청구항 194

제182항 내지 제193항 중 어느 한 항에 있어서, 미세결정질 셀룰로스, 소듐 스타치 글리콜레이트, 무수 인산이칼슘, 스테아르산마그네슘 또는 그의 임의의 조합을 추가로 포함하는 정제.

청구항 195

(a) 약 25.75 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물;

(b) 약 47.4 중량%의 미세결정질 셀룰로스; 및

(c) 약 17.85 중량%의 무수 인산이칼슘

을 포함하는 정제.

청구항 196

제195항에 있어서, 크로스카르멜로스 소듐, 스테아르산마그네슘 또는 그의 임의의 조합을 추가로 포함하는 정제.

청구항 197

제195항 또는 제196항에 있어서,

a) 약 8 중량%의 크로스카르멜로스 소듐; 및

b) 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘

을 추가로 포함하는 정제.

청구항 198

(a) 약 51.5 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물;

(b) 약 19.75 중량%의 미세결정질 셀룰로스; 및

(c) 약 19.75 중량%의 무수 인산이칼슘

을 포함하는 정제.

청구항 199

제198항에 있어서, 소듐 스타치 글리콜레이트, 히드록시프로필 셀룰로스, 스테아르산마그네슘 또는 그의 임의의 조합을 추가로 포함하는 정제.

청구항 200

제182항 내지 제199항 중 어느 한 항의 정제를 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2015년 10월 26일에 출원된 미국 가출원 번호 62/246,482, 2016년 4월 28일에 출원된 미국 가출원 번호 62/329,091, 및 2016년 7월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 62/359,066의 이익 및 우선권을 주장한다. 본원에 인용된 각각의 문헌은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 출원은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 함유하는 초순수한 조성물 및 그의 제조 방법, H₄-매개 질환 및 상태를 치료하기 위한 그의 사용 방법 및 그의 대안적 염 형태에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 조직이 손상되거나 또는 알레르기성 및 염증 반응 중에 있는 경우에 다양한 염증 세포 유형에 의해 방출되는 헤테로시클릭 아민인 히스타민은, 각각 다른 메커니즘에 의해 기능적 반응을 생성하는 4개의 별개의 개별 로돕신-유사 G 단백질 커플링된 수용체 (히스타민 H₁ 수용체, 히스타민 H₂ 수용체, 히스타민 H₃ 수용체 및 히스타민 H₄ 수용체)에 결합하고 그를 활성화함으로써, 다양한 조건에서 역할을 하고 그의 생물학적 효과를 나타낸다.

[0007] 히스타민 H₄ 수용체는 히스타민 H₃ 수용체에 대략 40% 상동성인, 390 아미노산, 7-막횡단 G 단백질 커플링된 수용체이다. 히스타민 H₄ 수용체 (HH4R 또는 H₄)는 G 단백질과 커플링하여 아데닐릴 시클라제를 억제한다.

[0008] 히스타민 H₄ 수용체는 골수 및 백혈구에서 고도로 발현되지만, 이는 또한 결장, 간, 폐, 소장, 비장, 고환, 흉선, 편도 및 기관에서도 발현된다. 따라서, H₄ 수용체는 알레르기성 및 염증성 질환에서 잠재적 표적이다. 더욱이, H₄ 수용체의 활성화는 또한 다른 화학유인물질의 활성화, 예컨대 호산구에 대한 케모카인의 활성을 증진시키고 분자의 부착을 상향조절할 수 있다.

[0009] 주로 뇌에 위치한 H₃ 수용체와 달리, H₄ 수용체는 다른 염증 세포 중에서 호산구 및 비만 세포에서 보다 높은 수준으로 발현된다. 따라서, H₄ 수용체 리간드는 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 결장염, 피부염, 건선, 결막염, 류마티스 관절염, 호흡기 질환 예컨대 성인 호흡 곤란 증후군, 급성 호흡 곤란 증후군, 기관지염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 낭성 섬유증, 천식, 기종, 비염, 만성 부비동염, 알레르기, 알레르기-유도된 기도 반응, 알레르기성 비염, 바이러스성 비염, 비-알레르기성 비염, 통년성 및 계절성 비염, 비강 울혈 및 알레르기성 울혈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 다양한 염증성 장애의 치료에 적합할 것이다.

[0010] H₄ 리간드 연구 및 특허화의 현재 수준에 대한 개관은 본원에 참조로 포함된 문헌 (Carlberg, C. et al. Expert Opin. Ther. Patents (2003) 13(6))에 주어졌다. 히스타민 H 수용체 리간드의 예는 본원에 참조로 각각 포

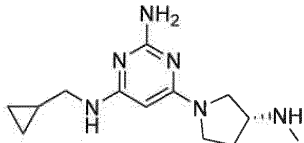
함된 WO 02/072548, WO 04/022537, 문헌 (Terzioglu et al., J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004), 5251-5256), 및 미국 특허 번호 7,943,628에서 찾아볼 수 있다.

[0011] H₄ 리간드가 알려져있지만, 우수한 약물 후보인 새로운 H₄ 리간드를 추가로 제공하는 것에 대한 필요는 여전히 있다. 특히, 바람직한 화합물은 다른 수용체에 대해서는 거의 친화성을 나타내지 않으면서 히스타민 H₄ 수용체에 대해서는 강력하게 결합하여야 한다. 이는 또한 위장관으로부터 잘 흡수되고, 대사적으로 안정하고, 유리한 약동학적 특성을 보유하고, 비-독성이고 부작용이 거의 없음을 증명하여야 한다.

발명의 내용

[0012] 발명의 개요

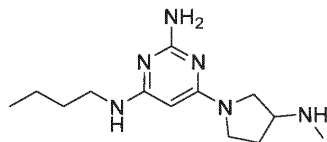
[0013] 본원에서는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민,



, 및 그의 염, 용매화물, 또는 수화물을 함유하거나 이와 관련된 조성물이 제공된다. 이 화합물은 또한 PF-03893787, PF-3893787, ZPL-389 및 ZPL-3893787로서 관련 기술분야에 알려져 있고 이들 용어는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0014] 본원에서는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 함유하는 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 적어도 98% 순수하다 (예를 들면, 적어도 98, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.7, 98.8, 98.9, 99.0, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 99.9 또는 그 이상의 %로 순수함). 이 화합물은 또한 PF-03893787-18, PF-3893787-18 및 ZPL-3893787-18로서 관련 기술분야에 알려져 있다.

[0015] 또한 본원에서는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 조성물이 제공되고, 여기서 조성물은 1% 미만 (즉, 0.95%, 0.90%, 0.85%, 0.80%, 0.75%, 0.70%, 0.65%, 0.60%, 0.55%, 0.50%, 0.45%, 0.40%, 0.35%, 0.30%, 0.29%, 0.28%, 0.27%, 0.26%, 0.25%, 0.24%, 0.23%, 0.22%, 0.21%, 0.20%, 0.15%, 0.10% 또는 0.05% 미만)의 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피



롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민, 즉 을 추가로 포함한다.

[0016] 예를 들면, 일부 실시양태에서, 이 불순물은 4-N-부틸-6-[(3R)-3-메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민이다.

[0017] 한 실시양태에서, 조성물은 0.26% 미만의 불순물을 함유한다.

[0018] 이들 조성물은 0.5% 미만 (즉, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15%, 0.1% 또는 0.05% 미만)의 메탄올을 추가적으로 함유한다. 비-제한적인 예로서, 조성물은 약 0.1% 내지 약 0.5% 메탄올, 예를 들어, 0.1-0.2%, 0.1-0.3%, 0.1-0.4%, 0.2-0.3%, 0.2-0.4%, 0.2-0.5%, 0.3-0.4%, 0.3-0.5%, 또는 0.4-0.5%의 메탄올을 함유할 수 있다.

[0019] 본원에 기재된 임의의 조성물은 약 6.7, 9.2, 22.4 및 24.4도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별되는, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 함유할 수 있다.

[0020] 일부 실시양태에서, 다형체는 약 13.5 및 18.7도 2-세타에서의 추가의 피크 2개에 의해 구별된다. 추가 실시양태에서, 다형체는 약 20.9, 21.4, 26.8 및 30.0도 2-세타에서의 추가의 피크 4개에 의해 구별된다. 추가 실시양태에서, 다형체는 약 11.4, 15.6, 25.0 및 26.1도 2-세타에서의 추가의 피크 4개에 의해 구별된다. 최종적으로, 추가 실시양태에서, 다형체는 약 17.0, 21.8 및 22.0도 2-세타에서의 추가의 피크 3개에 의해 구별된다.

- [0021] N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-메틸아미노]피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 함유하는 조성물이 또한 제공되고, 여기서 조성물은 적어도 98% 순수하고/거나 약 17.0, 21.8 및 26.1도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별되는, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 함유하는 1% 미만의 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 함유한다.
- [0022] 본원에 기재된 임의의 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제와 조합하여 제약 조성물을 형성할 수 있다.
- [0023] 마찬가지로, 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 제약 조성물을 포함하는 투여 형태가 또한 제공된다. 비-제한적인 예로서, 투여 형태는 캡슐-중-분말 형태, 캡슐, 정제, 액체, 분말, 로젠지, 츄, 다중- 및 나노-미립자, 겔, 고용체, 리포솜, 나노입자, 필름, 오블, 스프레이, 주사제 및 액체 제제일 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 캡슐-중-분말 형태이다. 또 다른 실시양태에서, 투여 형태는 정제이다.
- [0024] H_4 매개 질환 또는 상태를 치료하기 위한 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태에 더하여, 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 및/또는 투여 형태를 그를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 H_4 매개 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0025] H_4 매개 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태가 추가로 제공된다.
- [0026] 비-제한적인 예로서, H_4 매개 질환 또는 상태는 염증성 피부 질환 (즉, 아토피성 피부염 또는 건선), 소양성 질환 (즉, 두드러기 또는 요독성 소양증), 호흡기 질환 (즉 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환, 또는 알레르기성 비염), 심장 질환 (즉, 심근 허혈), 위장관의 염증성 질환 (즉, 크론병 또는 궤양성 결장염), 암, 관절 질환 (즉, 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염), 신장 질환 (즉, 당뇨병성 신병증), 통증 장애 (즉, 염증성 통증 또는 신경병증성 통증), 과민성 방광 상태, 전정 장애 (즉, 현기증 또는 이명), 황반 변성 장애, 염증성 안질환 (즉, 결막염 또는 포도막염), 및 면역 및 염증성 장애 (즉 다발성 경화증, 비만세포증, 또는 염증성 또는 전신 홍반성 루푸스)를 포함하는 다른 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0027] 일부 실시양태에서, H_4 매개 질환 또는 상태는 아토피성 피부염, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 소양증, 요독성 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔형성, 케로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 케로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 편평 세포 암종 또는 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0028] 일부 바람직한 실시양태에서, 질환 또는 상태는 건선, 아토피성 피부염 또는 다른 소양성 상태이다.
- [0029] 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 경구, 국소, 정맥내, 동맥내, 안내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하 투여 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있다.
- [0030] 예를 들면, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 환자에게 1일 1회 투여될 수 있다.
- [0031] 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 1mg 내지 약 60mg (예를 들면, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60mg)의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0032] 다양한 실시양태에서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 10 내지 약 60mg의 용량으로; 약 5mg 내지 약 50mg의 용량으로; 약 1mg 내지 약 10mg의 용량으로; 약 3mg 내지 약 15mg의 용량으로; 약 5mg 내지 약 20mg의 용량으로; 및/또는 약 10mg 내지 약 30mg의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0033] 임의의 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 정맥내로, 피하로, 또는 안구내로, 약 0.005 내지 약 100mg/ml (예를 들면, 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65,

66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg/ml)의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0034] 다양한 실시양태에서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 0.05 내지 약 100mg/ml의 용량으로; 약 0.01 내지 약 90mg/ml의 용량으로; 약 0.005 내지 약 10mg/ml의 용량으로; 약 0.05 내지 약 15mg/ml의 용량으로; 약 0.5 내지 약 20mg/ml의 용량으로; 약 10 내지 약 30mg/ml의 용량으로 투여될 수 있다.

[0035] 임의의 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 환자에게 투여될 수 있다. 비-제한적인 예로서, 하나 이상의 추가의 치료제는 히스타민 H₁ 수용체 길항제 (즉, 펙소페나딘, 세티리진, 레보세트리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 메피라민 및 디펜히드라민); 히스타민 H₃ 수용체 길항제; 히스타민 H₂ 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제 (즉 몬테루카스트, 자피르루카스트, 및 프란루카스트); 포스포디에스테라제 억제제 (즉, PDE4 포스포디에스테라제 억제제 예컨대 아프레밀라스트 또는 로플루밀라스트); 신경전달물질 재흡수 억제제; 5-리포옥시게나제 (5-LO) 억제제; 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 억제제; α₁- 및 α₂-아드레날린수용체 효능제 혈관수축제 교감신경흥분제; 무스카린성 M₃ 수용체 길항제 또는 항콜린제; β₂-아드레날린수용체 효능제; 이중 작용 β₂/M₃ 작용제; 크산틴; 비-스테로이드성 항염증제; 케토티펜; COX-1 억제제 (NSAID) 및 COX-2 선택적 억제제; 경구, 흡입용 비강내 및 국소 글루코코르티코스테로이드; 내인성 염증성 물질에 대해 활성인 모노클로날 항체; 항종양 피사 인자 (항-TNF-α) 작용제; VLA-4 길항제를 포함하는 부착 분자 억제제; 키닌-B₁- 및 B₂- 수용체 길항제; 면역억제제; 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제; 타키키닌 NK₁, NK₂ 및 NK₃ 수용체 길항제; 엘라스타제 억제제; 아테노신 A2a 수용체 효능제; 우로키나제의 억제제; 도파민 수용체에 작용하는 화합물; NFκB 경로의 조정제; 점액용해제 또는 진해 작용제로 분류될 수 있는 작용제; 항생제; 시토카인 신호전달 경로의 조정제; 프로스타글란딘 경로의 조정제; 케모카인 수용체 CXCR1 및 CXCR2의 길항제; 케모카인 수용체 CCR3, CCR4 및 CCR5의 길항제; 시토졸 및 가용성 포스포리파제 A₂ (cPLA₂ 및 sPLA₂)의 억제제; 포스포이노시티드-3-키나제의 억제제; HDAC 억제제; p38 억제제; CXCR2 길항제; 칼시뉴린 억제제; 항-인터류킨 17 (항-IL-17) 작용제; 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL4R) 작용제; 항-인터류킨 31 (항-IL-31) 작용제; CRTH2 길항제 (즉 ADC3680, NVP-QAV680, 및 OC459); 및 그의 조합으로부터 선택된다.

[0036] 칼시뉴린 억제제, 항-인터류킨 17 (항-IL-17) 작용제, 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL-4R) 작용제, 항-인터류킨-31 (항-IL-31) 작용제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여, 그를 필요로 하는 환자의 H₄ 매개 상태의 치료를 위한, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 함유하는 조성물이 또한 제공된다.

[0037] 마찬가지로, 유효량의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 함유하는 조성물을, 칼시뉴린 억제제, 항-인터류킨 17 (항-IL-17) 작용제, 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL-4R) 작용제, 항-인터류킨-31 (항-IL-31) 작용제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 그를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 H₄ 매개 상태를 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0038] H₄ 매개 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하는 조성물이 또한 제공되고, 여기서 조성물은 칼시뉴린 억제제, 항-인터류킨 17 (항-IL-17) 작용제, 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL-4R) 작용제, 항-인터류킨-31 (항-IL-31) 작용제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 조합되어 그를 필요로 하는 환자에게 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여된다.

[0039] 비-제한적인 예로서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 염증성 피부 질환 (즉, 아토피성 피부염 또는 건선), 소양성 질환 (즉, 두드러기 또는 요독성 소양증), 호흡기 질환 (즉 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환, 또는 알레르기성 비염), 심장 질환 (즉, 심근 허혈), 위장관의 염증성 질환 (즉, 크론병 또는 궤양성 결장염), 암, 관절 질환 (즉, 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염), 신장 질환 (즉, 당뇨병성 신병증), 통증 장애 (즉, 염증성 통증 또는 신

경병증성 통증), 과민성 방광 상태, 전정 장애 (즉, 현기증 또는 이명), 황반 변성 장애, 염증성 안질환 (즉, 결막염 또는 포도막염), 및 면역 및 염증성 장애 (즉 다발성 경화증, 비만세포증, 또는 염증성 또는 전신 홍반성 루푸스)를 포함하는 다른 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0040] 일부 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 아토피성 피부염, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 소양증, 요독성 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 편평 세포 암종 또는 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0041] 일부 바람직한 실시양태에서, 질환 또는 상태는 건선, 아토피성 피부염 또는 다른 소양성 상태이다.
- [0042] 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 경구, 국소, 정맥내, 동맥내, 안내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하 투여 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있다.
- [0043] 예를 들면, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 환자에게 1일 1회 투여될 수 있다.
- [0044] 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 1mg 내지 약 60mg (예를 들면, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60mg)의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0045] 다양한 실시양태에서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 10 내지 약 60mg의 용량으로; 약 5mg 내지 약 50mg의 용량으로; 약 1mg 내지 약 10mg의 용량으로; 약 3mg 내지 약 15mg의 용량으로; 약 5mg 내지 약 20mg의 용량으로; 및/또는 약 10mg 내지 약 30mg의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0046] 임의의 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 정맥내로, 피하로, 또는 안구내로, 약 0.005 내지 약 100mg/ml (예를 들면, 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg/ml)의 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0047] 다양한 실시양태에서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 0.05 내지 약 100mg/ml의 용량으로; 약 0.01 내지 약 90mg/ml의 용량으로; 약 0.005 내지 약 10mg/ml의 용량으로; 약 0.05 내지 약 15mg/ml의 용량으로; 약 0.5 내지 약 20mg/ml의 용량으로; 약 10 내지 약 30mg/ml의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0048] H₄ 매개 상태의 치료를 위한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 함유하는 조성물이 또한 제공되고, 여기서 H₄ 매개 상태는 아토피성 피부염, 두드러기, 건선성 관절염, 현기증, 황반 변성 장애, 비만세포증, 염증성 홍반성 루푸스, 전신 홍반성 루푸스, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 소양증, 요독성 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 신경병증성 통증, 이명, 포도막염, 당뇨병성 신병증 및 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0049] 마찬가지로, 유효량의, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하는 조성물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, H₄ 매개 상태를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 여기서 H₄ 매개 상태는 아토피성 피부염, 두드러기, 건선성 관절염, 현기증, 황반 변성 장애, 비만세포증, 염증성 홍반성 루푸스, 전신 홍반성 루푸스, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 소양증, 요독성 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버 질환, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화

상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 신경병증성 통증, 이명, 포도막염, 당뇨병성 신병증 및 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0050] N^4 -((시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 N^4 -((시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하는 조성물이 추가로 제공되며, 여기서 H_4 매개 상태는 아토피성 피부염, 두드러기, 요독성 소양증, 건선성 관절염, 현기증, 황반 변성 장애, 비만세포증, 염증성 홍반성 루푸스, 전신 홍반성 루푸스, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 소양증, 장미증, 결절성 양친, 비대성 반흔형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 신경병증성 통증, 이명, 포도막염, 당뇨병성 신병증 및 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0051] 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 경구, 국소, 정맥내, 동맥내, 안내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하 투여 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있다.
- [0052] 예를 들면, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 환자에게 1일 1회 투여될 수 있다.
- [0053] 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 1mg 내지 약 60mg (예를 들면, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60mg)의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0054] 다양한 실시양태에서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 10 내지 약 60mg의 용량으로; 약 5mg 내지 약 50mg의 용량으로; 약 1mg 내지 약 10mg의 용량으로; 약 3mg 내지 약 15mg의 용량으로; 약 5mg 내지 약 20mg의 용량으로; 및/또는 약 10mg 내지 약 30mg의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0055] 임의의 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 정맥내로, 피하로, 또는 안구내로, 약 0.005 내지 약 100mg/ml (예를 들면, 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg/ml)의 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0056] 다양한 실시양태에서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 0.05 내지 약 100mg/ml의 용량으로; 약 0.01 내지 약 90mg/ml의 용량으로; 약 0.005 내지 약 10mg/ml의 용량으로; 약 0.05 내지 약 15mg/ml의 용량으로; 약 0.5 내지 약 20mg/ml의 용량으로; 약 10 내지 약 30mg/ml의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0057] 하기에 의해 N^4 -((시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 제조하는 방법이 또한 제공된다:
- [0058] a) N^4 -((시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 수용액으로부터 N^4 -((시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트를 결정화하고;
- [0059] b) 결정화된 물질을 단리시키고;
- [0060] c) 단리된 물질의 물 함량이 6 내지 10%이고 임의의 존재하는 유기 용매가 단리된 물질 중에 <0.5%로 포함되도록 하는 시간까지 습윤 불활성 기체 흐름 하에 단리된 물질을 건조시키는 것;
- [0061] 여기서 단리된 물질은 N^4 -((시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 포함한다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 단리된 물질은 N^4 -((시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 포함한다. 예를 들면, 다형체는 약 6.7, 9.2, 22.4 및 24.4도 2-세타

에서의 PXRD 피크에 의해 구별된다. 추가의 실시양태에서, 다형체는 약 13.5 및 18.7도 2-세타에서의 추가의 피크 2개에 의해 확인될 수 있다. 추가 실시양태에서, 다형체는 약 20.9, 21.4, 26.8 및 30.0도 2-세타에서의 추가의 피크 4개에 의해 확인될 수 있다.

- [0063] 이들 방법에서, 수용액은 유기 용매 (예를 들면, 알콜 예컨대 메탄올)로 처리된다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 불활성 기체는 질소이다.
- [0065] 다양한 실시양태에서, 건조 챔버의 상대 물 습도는 약 40% RH 초과; 약 50 내지 99% RH; 약 60 내지 약 80% RH; 및/또는 약 69 내지 99% RH이다.
- [0066] 이 방법의 일부 실시양태에서, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 또는 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 다형체는 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 수용액을 점진적으로 냉각시킴으로써 결정화된다.
- [0067] 예를 들면, 이는 하기 단계를 추가적으로 포함할 수 있다:
- [0068] a) 소정량의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 (2R,3R)-타르트레이트를 소정 부피의 정제수에 첨가하여 제1 용액을 제조하고 50°C 초과 온도로 가온시키고;
- [0069] b) 제1 용액에 유기 용매 (예를 들면, 알콜 예컨대 메탄올)를 충전하여 제2 용액을 제조하고;
- [0070] c) 제2 용액을 40-60°C로 냉각시켜 슬러리를 제조하고;
- [0071] d) 슬러리를 20-35°C로 점진적으로 냉각시키고;
- [0072] e) 슬러리를 단리시키고;
- [0073] f) 단리된 물질을 세척하고;
- [0074] g) 단리된 물질의 물 함량이 6 내지 10%이고 임의의 존재하는 유기 용매가 단리된 물질 중에 <0.5%로 포함되도록 하는 시간까지 습윤 불활성 기체 (예를 들면 질소) 흐름 하에 단리된 물질을 건조시키는 것;
- [0075] 여기서 단리된 물질은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 건조 챔버의 상대 물 습도는 약 40% RH 초과; 약 50 내지 99% RH; 약 60 내지 약 80% RH; 및/또는 약 69 내지 99% RH이다.
- [0076] 예를 들면, 단계 a)는 약 55°C 내지 약 65°C의 온도 범위에 수행될 수 있고/거나 단계 c)에서 용액은 약 20 내지 약 60분의 기간에 걸쳐서 약 50°C로 냉각된다. 더욱이, 용액은 후속적으로 약 20 내지 약 60분의 기간에 걸쳐서 약 40°C로 냉각되고/거나 후속적으로 20 내지 60분의 기간에 걸쳐서 약 30°C로 냉각될 수 있다.
- [0077] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이들 방법에서, 단리된 물질의 유기 용매 함량이 핵 자기 공명 (NMR) 또는 기체 크로마토그래피 (GC)를 이용하여 결정될 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0078] N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 제약상 또는 수의학상 허용되는 염을 포함하는 조성물이 또한 제공되고, 여기서 제약상 또는 수의학상 허용되는 염은 겐티세이트 (겐티실레이트) 염, 살리실레이트 염, 디-히드로클로라이드 염 및 에탄 디술포네이트 염으로부터 선택된다.
- [0079] H_4 매개 상태를 치료하는데 사용하기 위한, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 제약상 또는 수의학상 허용되는 염을 포함하는 조성물이 또한 제공되고, 여기서 제약상 또는 수의학상 허용되는 염은 겐티세이트 염, 살리실레이트 염, 디-히드로클로라이드 염, 및 에탄 디술포네이트 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0080] 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는데 사용하기 위한 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 또한 제공되고, 여기서 30mg, 30mg 이하, 15mg 내지 30mg, 5mg 내지 15mg, 또는 1mg 내지 5mg의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 환자에게

1일 1회 투여된다.

- [0081] 예를 들면, 한 실시양태에서, 조성물은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 겐티세이트를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트를 포함한다. 추가 실시양태에서, 조성물은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물을 포함한다. 추가 실시양태에서, 조성물은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물을 포함한다.
- [0082] 임의의 조성물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다.
- [0083] 마찬가지로, 유효량의 임의의 이러한 조성물 또는 제약 조성물을 포함하는 투여 형태가 또한 고려된다. 비-제한적인 예로서, 투여 형태는 캡슐-중-분말, 캡슐, 정제, 액체, 분말, 로젠지, 츄, 다중- 및 나노-미립자, 젤, 고용체, 리포솜, 나노입자, 필름, 오벌, 스프레이, 주사제 및 액체 제제 형태일 수 있다.
- [0084] H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하기 위한 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태에 더하여, 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 및/또는 투여 형태를 그를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0085] 비-제한적인 예로서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 염증성 피부 질환 (즉, 아토피성 피부염 또는 건선), 소양성 질환 (즉, 두드러기 또는 요독성 소양증), 호흡기 질환 (즉 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환, 또는 알레르기성 비염), 심장 질환 (즉, 심근 허혈), 위장관의 염증성 질환 (즉, 크론병 또는 궤양성 결장염), 암, 관절 질환 (즉, 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염), 신장 질환 (즉, 당뇨병성 신병증), 통증 장애 (즉, 염증성 통증 또는 신경병증성 통증), 과민성 방광 상태, 전정 장애 (즉, 현기증 또는 이명), 황반 변성 장애, 염증성 안질환 (즉, 결막염 또는 포도막염), 및 면역과 염증성 장애 (즉 다발성 경화증, 비만세포증, 또는 염증성 또는 전신 홍반성 루푸스)를 포함하는 다른 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0086] 일부 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 아토피성 피부염, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 소양증, 요독성 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔형성, 케로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 케로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 편평 세포 암종 또는 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0087] 일부 바람직한 실시양태에서, 질환 또는 상태는 건선, 아토피성 피부염 또는 다른 소양성 상태이다.
- [0088] 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 경구, 국소, 정맥내, 동맥내, 안내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하 투여 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있다.
- [0089] 예를 들면, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 환자에게 1일 1회 투여될 수 있다.
- [0090] 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 1mg 내지 약 60mg (예를 들면, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60mg)의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0091] 다양한 실시양태에서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 10 내지 약 60mg의 용량으로; 약 5mg 내지 약 50mg의 용량으로; 약 1mg 내지 약 10mg의 용량으로; 약 3mg 내지 약 15mg의 용량으로; 약 5mg 내지 약 20mg의 용량으로; 및/또는 약 10mg 내지 약 30mg의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0092] 임의의 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 정맥내로, 피하로, 또는 안구내로, 약 0.005 내지 약 100mg/ml (예를 들면, 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90,

91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg/ml)의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0093] 다양한 실시양태에서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 0.05 내지 약 100mg/ml의 용량으로; 약 0.01 내지 약 90mg/ml의 용량으로; 약 0.005 내지 약 10mg/ml의 용량으로; 약 0.05 내지 약 15mg/ml의 용량으로; 약 0.5 내지 약 20mg/ml의 용량으로; 약 10 내지 약 30mg/ml의 용량으로 투여될 수 있다.

[0094] 임의의 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 환자에게 투여될 수 있다. 비-제한적인 예로서, 하나 이상의 추가의 치료제는 히스타민 H₁ 수용체 길항제 (즉, 펙소페나딘, 세티리진, 레보세트리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 메피라민 및 디펜히드라민); 히스타민 H₃ 수용체 길항제; 히스타민 H₂ 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제 (즉 몬테루카스트, 자피르루카스트, 및 프란루카스트); 포스포디에스테라제 억제제 (즉, PDE4 포스포디에스테라제 억제제 예컨대 아프레밀라스트 또는 로플루밀라스트); 신경전달물질 재흡수 억제제; 5-리포옥시게나제 (5-LO) 억제제; 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 억제제; α₁- 및 α₂-아드레날린 수용체 효능제 혈관수축제 교감신경 흥분제; 무스카린성 M₃ 수용체 길항제 또는 항콜린제; β₂-아드레날린 수용체 효능제; 이중 작용 β₂/M₃ 작용제; 크산틴; 비-스테로이드성 항염증제; 케토티펜; COX-1 억제제 (NSAID) 및 COX-2 선택적 억제제; 경구, 흡입용 비강내 및 국소 글루코코르티코스테로이드; 내인성 염증성 물질에 대해 활성인 모노클로날 항체; 항종양 괴사 인자 (항-TNF-α) 작용제; VLA-4 길항제를 포함하는 부착 분자 억제제; 키닌-B₁- 및 B₂- 수용체 길항제; 면역억제제; 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제; 타키키닌 NK₁, NK₂ 및 NK₃ 수용체 길항제; 엘라스타제 억제제; 아테노신 A_{2a} 수용체 효능제; 우로키나제의 억제제; 도파민 수용체에 작용하는 화합물; NFκB 경로의 조정제; 점액용해제 또는 진해 작용제로 분류될 수 있는 작용제; 항생제; 시토키인 신호전달 경로의 조정제; 프로스타글란딘 경로의 조정제; 케모카인 수용체 CXCR1 및 CXCR2의 길항제; 케모카인 수용체 CCR3, CCR4 및 CCR5의 길항제; 시토졸 및 가용성 포스포리파제 A₂ (cPLA₂ 및 sPLA₂)의 억제제; 포스포이노시티드-3-키나제의 억제제; HDAC 억제제; p38 억제제; CXCR2 길항제; 칼시뉴린 억제제; 항-인터류킨 17 (항-IL-17) 작용제; 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL4R) 작용제; 항-인터류킨 31 (항-IL-31) 작용제; CRTH2 길항제 (즉 ADC3680, NVP-QAV680, 및 OC459); 및 그의 조합으로부터 선택된다.

[0095] 30mg 이하의 ZPL-389를 환자에게 1일 1회 투여함으로써 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 또한 제공된다. 예를 들면, 15mg 내지 30mg의 ZPL-389를 환자에게 1일 1회 투여함으로써 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법 또는 5mg 내지 15mg의 ZPL-389를 환자에게 1일 1회 투여함으로써 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법, 또는 1mg 내지 5mg의 ZPL-389를 환자에게 1일 1회 투여함으로써 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 또한 제공된다. 30mg의 ZPL-389를 환자에게 1일 1회 투여함으로써 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 또한 제공된다. 예를 들면, ZPL-389는 경구로 즉, 캡슐-중-분말, 캡슐, 정제, 액체, 분말, 로젠지, 츄, 다중- 및 나노-미립자, 겔, 고용체, 리포솜, 나노입자, 필름, 오블, 스프레이 및 액체 제제로부터 선택된 형태로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 30mg의 ZPL-389이 중등도 내지 중증 아토피성 피부염 (습진의 가장 흔한 형태)을 앓고 있는 환자에게 경구로 1일 1회 투여된다. 8주의 치료 후에, 예를 들면, 습진 면적 및 중증도 지수의 감소, 스코어링 아토피성 피부염의 개선 및 체표면적의 개선에 의해 증명된 바와 같이, 환자는 위약과 비교하여 임상적으로 및 통계적으로 유의한 염증의 감소를 나타낸다.

[0096] 이전에, 12 시간 간격으로 주어진 2개 단일 용량의 ZPL-389는 경도 천식의 치료에서 효과가 없는 것으로 나타났다. 특히 경도 천식에 12시간 간격으로 2개 단일 용량으로 36mg의 ZPL-389가 투여된 인간 폐 알레르겐 시험에서 어떠한 효과도 관찰되지 않았다. 이 용량으로 실패한 결과, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 효과적인 경구 용량을 찾기 위한 시도로 환자에게 투여되는 ZPL-389의 양을 증가시켰다. 추가적으로 ZPL-389의 경구 투여가 천식 (또 다른 염증성 상태)를 치료하는데 효과가 없는 것으로 나타났기 때문에, 통상의 기술자는 또한 염증성 상태를 ZPL-389로 치료하기 위해 다양한 투여 경로를 이용하려고 시도하였다.

[0097] 따라서, 아토피성 피부염 및, 천식과 공통의 병리생물학을 공유하는 염증성 상태의 치료를 위해 경구로 1일 1회 투여되는 경우에, ZPL-389가 30mg의 낮은 용량에서 효과가 있음이 발견된 것은 놀랍고 예상외이다 (하기 실시예 10 참조).

[0098] N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민, 그의 제약상 허용되는 염 및 그를 포함하는 제약 조성물은 H₄ 매개 질환 또는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 그러나, 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 및/또는 투여 형태 (예를 들면, 정제) 중의 불순물, 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피

롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 존재는 H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하는데 조성물, 제약 조성물 및/또는 투여 형태의 효능에 유해할 것으로 예상된다. 불순물, 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 (또한 PF-04360799로서 지칭됨)은 다른 부정적인 결과 중에 환자에서 불필요한 부작용으로 이어질 수 있다. 특히, 이 불순물은 발암성이고/거나 피부 자극 또는 감각의 원인이 될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 및/또는 투여 형태 (예를 들면, 정제)에서 불순물의 양을 최소화하는 것은 H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하는데 유리할 것으로 예상된다.

- [0099] N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민과 불순물인 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민은 구조적으로 유사하다. 그들의 구조의 유일한 차이점은 불순물의 n-부틸 기 대신 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 시클로프로필 메틸 기이다. 그 결과, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민과 불순물인 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 물리화학적 특성 (예를 들어, 분배 계수 (Log P), 총 표면 극성 (tPSA), 비점, 용점, pKa 등)은 유사하다.
- [0100] 그들의 물리화학적 특성의 유사성 때문에, 전통적인 수단 예컨대 HPLC 또는 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민과 불순물인 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 분리하는 것은 어려울 것이다.
- [0101] 따라서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 및 그의 염의 초순수한 조성물의 개발은 H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하기 위한 신뢰가능한 방법을 개발하는데 중요하다.
- [0102] N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물의 제조에서 정제/건조 단계 동안 습윤 불활성 기체를 사용하는 것이 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 초순수한 조성물의 신뢰가능한 제조 방법인 것으로 밝혀졌다. 예를 들어 습윤 불활성 기체의 사용은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 초순수한 조성물의 신뢰가능한 제조 방법인 것으로 밝혀졌다.
- [0103] 본원에서는 또한 치료 유효량의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 정제가 제공된다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1 내지 100mg, 1 내지 60mg, 또는 30mg이다.
- [0105] 다른 실시양태에서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 형태이다.
- [0106] 다양한 실시양태에서, 정제 중의 N-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 치료 유효량은 1 내지 175mg이다. 예를 들면, 1 내지 약 110mg, 약 52mg, 약 17.2mg, 약 5.2mg 또는 약 1.7mg. 다른 예에서, 1 내지 110mg, 52mg, 17.2mg, 5.2mg 또는 1.7mg. 하기 실시예 11-14 참조. 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법은 정제를 제제화하는데 사용될 수 있다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 정제는 건식 과립화 제제 방법에 의해 제조된다.
- [0108] 다른 실시양태에서, 정제는 습식 과립화 제제 방법, 직접 압축 제제 방법, 또는 수분 활성화 건식 과립화 제제 방법에 의해 제조된다.
- [0109] 비-제한적인 예로서, 정제는 하나 이상의 추가의 성분, 예컨대 미세결정질 셀룰로스 (MCC), 만니톨, 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트, 무수 인산이칼슘 (DCP), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 포비돈, 크로스포비돈, 이산화규소, 스테아르산마그네슘 및/또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0110] 본원에서는 또한 하기를 포함하는 정제 (예를 들면, 건식 제제 방법에 의해 제조된 정제)가 제공된다:
- [0111] (a) 약 25.75 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르

트레이트 2수화물;

- [0112] (b) 약 47.4 중량%의 미세결정질 셀룰로스; 및
- [0113] (c) 약 17.85 중량%의 무수 인산이칼슘.
- [0114] 이러한 정제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐 및/또는 스테아르산마그네슘을 추가적으로 포함한다.
- [0115] 본원에서 사용되는 임의의 부형제는 과립내 부형제, 과립외 부형제 또는 그의 조합으로서 포함될 수 있다. 예를 들면, 비제한적으로, 미세결정질 셀룰로스, 무수 인산이칼슘, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐, 및/또는 스테아르산마그네슘이 과립내 부형제, 과립외 부형제 또는 그의 조합으로서 포함될 수 있다.
- [0116] 본원에서는 또한 하기를 포함하는 정제 (예를 들면, 건식 과립화 방법에 의해 제조된 정제)가 제공된다:
- [0117] (a) 약 25.75 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르 트레이트 2수화물;
- [0118] (b) 약 47.4 중량%의 미세결정질 셀룰로스;
- [0119] (c) 약 17.85 중량%의 무수 인산이칼슘; 및
- [0120] (d) 약 8 중량%의 크로스카르멜로스 소듐.
- [0121] 본원에서는 또한 하기를 포함하는 정제 (예를 들면, 건식 제제 방법에 의해 제조된 정제)가 제공된다:
- [0122] (a) 약 25.75 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르 트레이트 2수화물;
- [0123] (b) 약 47.4 중량%의 미세결정질 셀룰로스;
- [0124] (c) 약 17.85 중량%의 무수 인산이칼슘;
- [0125] (d) 약 8 중량%의 크로스카르멜로스 소듐; 및
- [0126] (e) 약 1 중량%의 윤활제.
- [0127] 또한 본원에서는 환자에서 아토피성 피부염을 치료하기 위한, 치료 유효량의 본 발명의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 정제가 제공되며, 여기서 정제는 환자에게 1일 1회 투여된다.
- [0128] 본원에서는 또한 하기를 포함하는 정제 (예를 들면, 건식 과립화 방법에 의해 제조된 정제)가 제공된다:
- [0129] (a) 약 25.75 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르 트레이트 2수화물;
- [0130] (b) 약 47.4 중량%의 미세결정질 셀룰로스;
- [0131] (c) 약 17.85 중량%의 무수 인산이칼슘;
- [0132] (d) 약 8 중량%의 크로스카르멜로스 소듐; 및
- [0133] (e) 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘.
- [0134] 본원에서는 또한 하기를 포함하는 정제 (예를 들면, 건식 과립화 방법에 의해 제조된 정제)가 제공된다:
- [0135] (a) 약 51.5 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르 트레이트 2수화물;
- [0136] (b) 약 19.75 중량%의 미세결정질 셀룰로스; 및
- [0137] (c) 약 19.75 중량%의 무수 인산이칼슘.
- [0138] 이러한 정제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 히드록시프로필 셀룰로스 및/또는 스테아르산마그네슘을 추가적으로

포함한다.

- [0139] 본원에서 사용되는 임의의 부형제는 과립내 부형제, 과립외 부형제 또는 그의 조합으로서 포함될 수 있다. 예를 들면, 비제한적으로, 미세결정질 셀룰로스, 무수 인산이칼슘, 소듐 스타치 글리콜레이트, 히드록시프로필 셀룰로스, 및/또는 스테아르산마그네슘이 과립내 부형제, 과립외 부형제 또는 그의 조합으로서 포함될 수 있다.
- [0140] 치료 유효량의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 정제를 환자에게 1일 1회 투여함으로써 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0141] 비-제한적인 예로서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 치료 유효량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg 이다.
- [0142] 비-제한적인 예로서, 본원에 기재된 정제는 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 31.5, 32, 32.5, 33, 33.5, 34, 34.5, 35, 35.5, 36, 36.5, 37, 37.5, 38, 38.5, 39, 39.5, 40, 40.5, 41, 41.5, 42, 42.5, 43, 43.5, 44, 44.5, 45, 45.5, 46, 46.5, 47, 47.5, 48, 48.5, 49, 49.5, 50, 50.5, 51, 51.5, 52, 52.5, 53, 53.5, 54, 54.5, 55, 55.5, 56, 56.5, 57, 57.5, 58, 58.5, 59, 59.5, 60, 60.5, 61, 61.5, 62, 62.5, 63, 63.5, 64, 64.5, 65, 65.5, 66, 66.5, 67, 67.5, 68, 68.5, 69, 69.5, 70, 70.5, 71, 71.5, 72, 72.5, 73, 73.5, 74, 74.5, 75, 75.5, 76, 76.5, 77, 77.5, 78, 78.5, 79, 79.5, 80, 80.5, 81, 81.5, 82, 82.5, 83, 83.5, 84, 84.5, 85, 85.5, 86, 86.5, 87, 87.5, 88, 88.5, 89, 89.5, 90, 90.5, 91, 91.5, 92, 92.5, 93, 93.5, 94, 94.5, 95, 95.5, 96, 96.5, 97, 97.5, 98, 98.5, 99, 99.5, 100, 100.5, 101, 101.5, 102, 102.5, 103, 103.5, 104, 104.5, 105, 105.5, 106, 106.5, 107, 107.5, 108, 108.5, 109, 109.5, 110, 110.5, 111, 111.5, 112, 112.5, 113, 113.5, 114, 114.5, 115, 115.5, 116, 116.5, 117, 117.5, 118, 118.5, 119, 119.5, 120, 120.5, 121, 121.5, 122, 122.5, 123, 123.5, 124, 124.5, 125, 125.5, 126, 126.5, 127, 127.5, 128, 128.5, 129, 129.5, 130, 130.5, 131, 131.5, 132, 132.5, 133, 133.5, 134, 134.5, 135, 135.5, 136, 136.5, 137, 137.5, 138, 138.5, 139, 139.5, 140, 140.5, 141, 141.5, 142, 142.5, 143, 143.5, 144, 144.5, 145, 145.5, 146, 146.5, 147, 147.5, 148, 148.5, 149, 149.5, 150, 150.5, 151, 151.5, 152, 152.5, 153, 153.5, 154, 154.5, 155, 155.5, 156, 156.5, 157, 157.5, 158, 158.5, 159, 159.5, 160, 160.5, 161, 161.5, 162, 162.5, 163, 163.5, 164, 164.5, 165, 165.5, 166, 166.5, 167, 167.5, 168, 168.5, 169, 169.5, 170, 170.5, 171, 171.5, 172, 172.5, 173, 173.5, 174, 174.5 또는 175mg의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함할 수 있다.
- [0143] 본원에 기재된 임의의 정제는 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함할 수 있다.
- [0144] 본원에 기재된 임의의 정제는 약 0, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 중량%의 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수

있다.

- [0145] 본원에 기재된 임의의 정제는 약 0, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 중량%의 무수 인산이칼슘을 포함할 수 있다.
- [0146] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 출원이 속하는 분야의 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 단수 형태는 또한 복수 형태를 포함한다.
- [0147] 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 출원의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 참조로 포함된다.
- [0148] 본원에 인용된 참고문헌은 청구된 출원에 대한 선행 기술에 해당하지 않는다. 상충되는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적이고, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0149] 본 출원의 다른 특색 및 이점은 실시예와 관련하여 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0150] 도 1은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 PXRD를 나타낸다.
- 도 2는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 PXRD의 피크 목록을 나타낸다.
- 도 3은 DMSO-d₆ 중 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 ¹H NMR을 나타낸다.
- 도 4는 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 IR 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 5는 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- 도 6은 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 TGA/SDTA 온도기록도를 나타낸다.
- 도 7은 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 TGA/MS 온도기록도를 나타낸다.
- 도 8은 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 LCMS에 의한 순도의 분석을 나타낸다.
- 도 9는 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 DVS 분석을 나타낸다.
- 도 10은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 겐티세이트의 PXRD를 나타낸다.
- 도 11은 DMSO-d₆ 중 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 겐티세이

트의 ^1H NMR을 나타낸다.

도 12는 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 겐티세이트의 TGA 분석을 나타낸다.

도 13은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 겐티세이트의 TGMS 분석을 나타낸다.

도 14는 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트의 PXRD를 나타낸다.

도 15는 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트의 PXRD의 피크 목록을 나타낸다.

도 16은 DMSO-d_6 중 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트의 ^1H NMR을 나타낸다.

도 17은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트의 IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 18은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트의 TGA 분석을 나타낸다.

도 19는 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트의 TGMS 분석을 나타낸다.

도 20은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물의 PXRD를 나타낸다.

도 21은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물의 PXRD의 피크 목록을 나타낸다.

도 22는 DMSO-d_6 중 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물의 ^1H NMR을 나타낸다.

도 23은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물의 IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 24는 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물의 TGS/SDTA 분석을 나타낸다.

도 25는 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물의 TGMS 분석을 나타낸다.

도 26은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물의 PXRD를 나타낸다.

도 27은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물의 PXRD의 피크 목록을 나타낸다.

도 28은 DMSO-d_6 중 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물의 ^1H NMR을 나타낸다.

도 29는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물의 IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 30은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물의 TGA/SDTA 분석을 나타낸다.

도 31은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물의 TGMS 분석을 나타낸다.

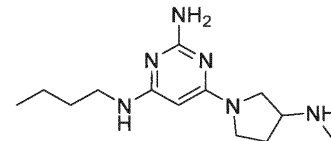
도 32는 0.01M HCl 중에서의 변형된 30mg 건식 및 습식 과립화 제제 정제의 용해 실험의 결과 비교를 보여준다 (하기 실시예 15 및 16 참조).

도 33은 pH 6.8 완충제 중에서의 변형된 30mg 건식 및 습식 과립화 제제 정제의 용해 실험의 결과 비교를 보여준다 (하기 실시예 15 및 16 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0151] 본 발명의 상세한 설명
- [0152] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 임의의 다형체 또는 다형체를 포함하는 조성물에 대한 PXRD 피크가 실험 조건 및/또는 기기의 조작자의 기술/경험 수준에 기반하여 달라질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본원에 사용된 용어 "약"은, 다형체 또는 다형체를 포함하는 조성물에 대한 PXRD 피크를 인용하는 문맥에서 사용되는 경우에, 인용된 피크 +/- 0.2도 2 세타를 지칭한다.
- [0153] 다른 문맥에서 본원에 사용된 용어 "약"은 달리 나타내지 않는 한, 인용된 값, 예를 들어, 양, 용량, 온도, 시간, 백분율 등, +/- 10%, +/- 9%, +/-8%, +/- 7%, +/- 6%, +/- 5%, +/- 4%, +/- 3%, +/- 2% 또는 +/- 1%를 지칭한다.
- [0154] 본원에 사용된, 어구 "습윤 불활성 기체"는 약 40% 초과 즉, >40% RH인 상대 물 습도를 갖는 불활성 기체를 지칭한다. 예를 들면, 습윤 불활성 기체는 약 45% 내지 약 99% RH, 약 50% 내지 약 99% RH, 약 55% 내지 약 99% RH, 약 60% 내지 약 99% RH, 약 65% 내지 약 99% RH, 약 66% 내지 약 99% RH, 약 67% 내지 약 99% RH, 약 68% 내지 약 99% RH, 약 69% 내지 약 99% RH, 약 70% 내지 약 99% RH, 약 71% 내지 약 99% RH, 약 72% 내지 약 99% RH, 약 73% 내지 약 99% RH, 약 74% 내지 약 99% RH, 약 75% 내지 약 99% RH, 약 80% 내지 약 99% RH, 약 85% 내지 약 99% RH, 약 90% 내지 약 99% RH, 약 75% 내지 약 99% RH, 약 80% 내지 약 99% RH일 수 있다. 다른 실시양태에서, 습윤 불활성 기체는 약 40% RH 내지 약 60% RH, 약 45% RH 내지 약 65% RH, 약 50% RH 내지 약 70% RH, 약 55% RH 내지 약 75% RH, 약 60% RH 내지 약 80% RH, 약 65% RH 내지 약 85% RH, 약 70% RH 내지 약 90% RH, 약 75% RH 내지 약 95% RH, 약 88% RH 내지 99% RH이다.
- [0155] 예를 들면, 습윤 불활성 기체는 정제되는 조성물을 포함한 장치에 물을 도입함으로써 제공될 수 있다. 예를 들면, 불활성 기체 흐름 하에서 정제되는 조성물은 물을 포함하는 용기와 함께 진공 오븐에 위치할 수 있다.
- [0156] 예를 들면, 불활성 기체는 질소 또는 아르곤이다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 불활성 기체는 질소이다. 또 다른 실시양태에서, 불활성 기체는 약 40% 초과, 예를 들어, 41% RH, 42% RH, 43% RH, 44% RH, 45% RH, 46% RH, 47% RH, 48% RH, 49% RH, 50% RH, 51% RH, 52% RH, 53% RH, 54% RH, 55% RH, 56% RH, 57% RH, 58% RH, 59% RH, 60% RH, 61% RH, 62% RH, 63% RH, 64% RH, 65% RH, 66% RH, 67% RH, 68% RH, 69% RH, 70% RH, 71% RH, 72% RH, 73% RH, 74% RH, 75% RH, 76% RH, 77% RH, 78% RH, 79% RH, 80% RH, 81% RH, 82% RH, 83% RH, 84% RH, 85% RH, 86% RH, 87% RH, 88% RH, 89% RH, 90% RH, 91% RH, 92% RH, 93% RH, 94% RH, 95% RH, 96% RH, 97% RH, 98% RH 또는 99% RH의 상대 물 습도를 갖는 질소이다.
- [0157] 본원에 사용된, 용어 "초순수한"은 "초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)" 및 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 또는 그의 염/용매화물 (예를 들면, 수화물)을 포함하는 다른 조성물 등과 관련하여, 화합물 및/또는 그의 염/용매화물의 고도로 순수한 형태를 지칭한다. 예를 들면, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는

그의 임의의 다른 염/용매화물의 초순수한 형태는 98%보다 더 순수한, 99%보다 더 순수한, 99.5%보다 더 순수한, 99.6%보다 더 순수한, 99.7%보다 더 순수한, 99.8%보다 더 순수한, 또는 99.9%보다 더 순수한 것이다. 특정 실시양태에서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 그의 임의의 다른 염/용매화물의 초순수한 형태는 1% 미만 (즉, 0.95%, 0.90%, 0.85%, 0.80%, 0.75%, 0.70%, 0.65%, 0.60%, 0.55%, 0.50%, 0.45%, 0.40%, 0.35%, 0.30%, 0.29%, 0.28%, 0.27%, 0.26%, 0.25%, 0.24%, 0.23%, 0.22%, 0.21%, 0.20%, 0.15%, 0.10% 또는 0.05% 미만)의 불순물을 포함한다. 한 비-제한적인 예에서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 초순수한 형태는 1% 미만 (즉, 0.95%, 0.90%, 0.85%, 0.80%, 0.75%, 0.70%, 0.65%, 0.60%, 0.55%, 0.50%, 0.45%, 0.40%, 0.35%, 0.30%, 0.29%, 0.28%, 0.27%, 0.26%, 0.25%, 0.24%, 0.23%, 0.22%, 0.21%, 0.20%, 0.15%, 0.10% 또는 0.05% 미만)의



4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)]피리미딘-2,4-디아민 즉, 를 포함한 다. 또 다른 예에서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 및/또는 그의 염/용매화물의 초순수한 형태는 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)이다. 여기서 언급된 바와 같이, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 초순수한 형태 (예를 들면, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물)는 미국 특허 번호 7,943,628에 기재된 화합물과 비교하여 보다 높은 순도를 가지고 있고/거나 보다 낮은 양의 불순물을 포함한다. 특히, 미국 특허 번호 7,943,628에 기재된 방법에 의해 만들어진 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물은 95.4% 및 96.1% 검정의 순도 (LCMS에 의해 측정됨)를 가졌다.

- [0158] 본원에 사용된 용어 "환자"는 비제한적으로, 설치류, 개, 소, 양, 및 영장류를 포함하는 생물체를 지칭한다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 용어 "환자"는 인간을 지칭한다.
- [0159] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 및 "치료"는, 달리 나타내지 않는 한, 이러한 용어가 적용되는 질환, 장애 또는 상태, 또는 이러한 질환, 장애 또는 상태 중 1종 이상의 증상의 과정의 역전, 완화, 억제 또는 예방을 지칭하며, 증상 또는 합병증의 발병의 예방, 또는 증상 또는 합병증의 완화, 또는 질환, 상태 또는 장애의 제거를 위한 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물, 또는 투여 형태의 투여를 포함한다. 바람직하게는 치료는 치유적이거나 호전적이다.
- [0160] 임상 효능은 습진 면적 및 중증도 지수(EASI)를 이용하여 평가될 수 있다. EASI 점수는 아토피성 습진의 범위 (면적) 및 중증도를 측정하는데 사용되는 도구이고, 면적 점수 및 중증도 점수로 이루어진다.
- [0161] 면적 점수는 신체의 4개 영역의 (두경부, 체간부, 상지, 하지) 각각에 대해 기록되고, 습진에 의해 영향을 받은 피부의 백분율이다.
- [0162] 중증도 점수는 신체의 4개 영역의 각각에 대해 기록되고, 4개 신호에 대한 강도 점수의 합계이다: 발적 (홍반, 염증), 두께 (경화, 구진형성, 종창), 스크래칭 (찰상), 태선화 (일직선 피부, 양진 결절). 각 신체 영역의 각 신호의 평균 강도는 없음 (0), 경미 (1), 중등도 (2) 및 중증 (3)으로 평가된다.
- [0163] 각 영역에 대해, 중증도 점수에 면적 점수를 곱하고 각 신체 부위에 대해 상이한 승수를 곱한다: 두경부 - 중증도 점수 x 면적 점수 x 0.1 (0-7세 소아에서, x 0.2); 체간부 - 중증도 점수 x 면적 점수 x 0.3; 상지 - 중증도 점수 x 면적 점수 x 0.2; 하지 - 중증도 점수 x 면적 점수 x 0.4 (0-7세 소아에서, x 0.3). 각 영역에 대한 총 점수를 더하여 최종 EASI 점수를 결정한다. 최소 EASI 점수는 0이고 최대 EASI 점수는 72이다. (Hanifin J. M. et al. Exp. Dermatol. 2001, 10(1): 11-8 참조).
- [0164] 임상 효능은 조사자 전반적 평가 (IGA)를 이용하여 또한 평가될 수 있으며, 이는 의사의 상태에 대한 전체적 또

는 전반적 평가이고, 혼합 병변 유형을 설명한다. IGA는 주어진 시간에서의 아토피성 피부염의 전체적 중증도의 정적 평가 (기준선에 대한 참조 없음)이다. 이는 전체적 질환 중증도를 주어진 한 시점 (깨끗한, 거의 깨끗한, 경미한 질환, 중증도 질환, 중증 질환)에서 평가한다. 이는 임상 특징 예컨대 홍반, 침윤, 구진형성 및 삼출/딱지를 이용한다. 이는 질환 중증도의 빠른 전체적인 평가를 가능하게 한다.

[0165] 대안적으로 (또는 추가적으로), 임상 효능은 스코어링 아토피성 피부염 (SCORAD)을 이용하여 평가될 수 있으며, 이는 습진의 범위 및 중증도를 평가하는데 사용되는 임상적 도구이다. 피부과전문의는 치료가 효과적인지를 결정하기 위해 치료 전후에 이 도구를 사용할 수 있다.

[0166] 범위를 결정하기 위해, 습진에 의해 영향을 받은 부위는 신체 도면에 음영 표시를 한다. 이환 부위 (A)를 전신의 백분율로서 계산하는데 9의 규칙 (즉 두경부 9%, 상지 각각 9%, 하지 각각 18%, 전방 체간부 18%, 배부 18%, 생식기에 대해 1%)이 사용되고 각 영역에 대한 점수가 집계된다. 전체 영역은 가능한 최대인 100%를 갖는 'A'이다. 이어서 습진의 대표 영역이 선택되고, 발적, 종창 삼출/딱지, 스크래치 마크, 피부 비후 (태선화)의 강도는 없음 (0), 경미 (1), 중증도 (2) 또는 중증 (3)으로 평가된다. 강도 점수가 함께 더해져 'B' (최대 18)를 얻는다. 자각 증상 (즉, 소양성증 및 불면)은 각각 환자에 의해 기록되거나 또는, 0이 소양성증 없음 (또는 불면 없음)이고 10이 상상할 수 있는 가장 나쁜 소양증 (또는 불면)인 시각 상사 척도를 이용하여 기록된다. 이들 점수가 더해져 'C' (최대 20)를 얻는다. 그 개체를 위한 총 점수는 이어서, $A/5 + 7B/2 + C$ 로 계산된다. (Dermatology 1993, 186:23-31 참조).

[0167] 본원에 사용된 어구 "카르 지수"는 분말의 압축성 및 유동 거동의 지표이다.

[0168] 본원에 사용된 어구 "치료 유효량"은 치료 효과, 예컨대 개선 또는 대안적으로 치유 효과를 달성하기 위해 숙주 또는 숙주의 세포, 조직 또는 기관에 투여하는데 필요한 양을 나타낸다.

[0169] 용어 "암"은 신생물성 세포의 증식에 의해 유발된 임의의 암, 예컨대 고형 종양, 신생물, 암종, 육종, 백혈병, 림프종 등을 지칭한다. 특히, 본원의 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종, (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골성 과오종, 중피종; 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, VIP종), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 용모성 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장 (선암종, 윌름스 종양, 신모세포종, 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 배아성 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); 간: 간세포암 (간세포성 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 골: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종 [송과체종], 다형성 교모세포종, 핏지교종, 슈반세포종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 (신경 섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 이형성증), 난소 (난소 암종, 장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종, 과립-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 (배아성 횡문근육종), 난관 (암종); 유방: 혈액 (급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 (악성 림프종); 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종.

[0170] 용어 "타르타르산" 및 "타르트레이트"는 달리 나타내지 않는 한 L-타르타르산 및 그의 짝염기를 지칭한다.

[0171] 본 출원은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수 화물을 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기서 조성물은 적어도 98% 순수하다. 예를 들면, 조성물은 적어도 98.1% 순수하고, 적어도 98.2% 순수하고, 적어도 98.3% 순수하고, 적어도 98.4% 순수하고, 적어도 98.5% 순수하고, 적어도 98.6% 순수하고, 적어도 98.7% 순수하고, 적어도 98.8% 순수하고, 적어도 98.9% 순수하고, 적어도

99.0% 순수하고, 적어도 99.1% 순수하고, 적어도 99.2% 순수하고, 적어도 99.3% 순수하고, 적어도 99.4% 순수하고, 적어도 99.5% 순수하고, 적어도 99.6% 순수하고, 적어도 99.7% 순수하고, 적어도 99.8% 순수하고 또는 적어도 99.9% 순수하다.

[0172] 한 실시양태에서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물은 화합물의 순도를 향상시키기 위해 재결정화될 수 있다.

[0173] 본 출원은 또한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기서 조성물은 1% 미만의 불순물 (예를 들어 0.95%, 0.90%, 0.85%, 0.80%, 0.75%, 0.70%, 0.65%, 0.60%, 0.55%, 0.50%, 0.45%, 0.40%, 0.35%, 0.30%, 0.29%, 0.28%, 0.27%, 0.26%, 0.25%, 0.24%, 0.23%, 0.22%, 0.21%, 0.20%, 0.15%, 0.10%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02% 또는 0.01% 미만의 불순물), 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 추가로 포함한다. 예를 들면, 본 출원은 또한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 조성물에 관한 것이고, 여기서 조성물은 1% 미만의 불순물 (예를 들어 0.95%, 0.90%, 0.85%, 0.80%, 0.75%, 0.70%, 0.65%, 0.60%, 0.55%, 0.50%, 0.45%, 0.40%, 0.35%, 0.30%, 0.29%, 0.28%, 0.27%, 0.26%, 0.25%, 0.24%, 0.23%, 0.22%, 0.21%, 0.20%, 0.15%, 0.10%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02% 또는 0.01% 미만의 불순물), 4-N-부틸-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함할 수 있다.

[0174] 일부 실시양태에서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 조성물은 또한 1% 미만의 불순물 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하고, 0.5% 미만의 메탄올 (예를 들면 0.45%, 0.40%, 0.35%, 0.30%, 0.25%, 0.20%, 0.15%, 0.10%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02% 또는 0.01% 미만의 메탄올)을 추가로 포함한다. 비-제한적인 예로서, 조성물은 약 0.01% 내지 약 0.05% 메탄올, 약 0.02% 내지 약 0.06% 메탄올, 약 0.03% 내지 약 0.07% 메탄올, 약 0.04% 내지 약 0.08% 메탄올, 약 0.05% 내지 약 0.09% 메탄올, 약 0.01% 내지 약 0.05% 메탄올, 약 0.05% 내지 약 0.1% 메탄올, 약 0.05% 내지 0.15% 메탄올, 약 0.05% 내지 약 0.2% 메탄올, 약 0.05% 내지 약 0.25% 메탄올, 약 0.1% 내지 약 0.2% 메탄올, 약 0.1% 내지 약 0.3% 메탄올, 약 0.1% 내지 약 0.4% 메탄올, 약 0.2% 내지 약 0.3% 메탄올, 약 0.2% 내지 약 0.4% 메탄올, 약 0.2% 내지 약 0.5% 메탄올, 약 0.3% 내지 약 0.4% 메탄올, 약 0.3% 내지 약 0.4% 메탄올, 또는 약 0.4% 내지 약 0.5% 메탄올을 포함한다.

[0175] 본 출원은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 조성물에 관한 것이고, 여기서 조성물은 적어도 98% 순수하거나 또는 조성물 중에 1% 미만의 불순물 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하고, 여기서 조성물은 약 6.7, 9.2, 22.4 및 24.4도 2-세타에서의 분말 X-선 회절 피크 (즉, PXRD 피크)에 의해 구별되는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 포함한다.

[0176] 이러한 조성물은 약 13.5 및 18.7도 2-세타에서의 PXRD 피크를 갖는 다형체를 포함함으로써 추가적으로 구별될 수 있다. 예를 들어, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 조성물은 적어도 98% 순수하거나, 1% 미만의 불순물 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하고 약 6.7, 9.2, 13.5, 18.7, 22.4 및/또는 24.4도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별된다.

[0177] 마찬가지로, 조성물은 약 20.9, 21.4, 26.8 및 30.0도 2-세타에서의 PXRD 피크를 갖는 다형체를 포함함으로써 추가적으로 구별될 수 있다. 예를 들면, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 조성물은 적어도 98% 순수하거나, 1% 미만의 불순물 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하고 약 6.7, 9.2, 13.5, 18.7, 20.9, 21.4, 22.4, 24.4, 26.8 및/또는 30.0도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별된다.

[0178] 또 다른 실시양태에서, 조성물은 약 11.4, 15.6, 25.0 및 26.1도 2-세타에서의 PXRD 피크를 갖는 다형체를 포함함으로써 추가적으로 구별될 수 있다. 예를 들면, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 조성물은 적어도 98% 순수하거나, 1% 미만의 불순물

물 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-피리미딘-2,4-디아민을 포함하고 6.7, 9.2, 11.4, 13.5, 15.6, 18.7, 20.9, 21.4, 22.4, 24.4, 25.0, 26.1, 26.8 및/또는 30.0도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별된다.

- [0179] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 조성물은 약 17.0, 21.8 및 22.0도 2-세타에서의 PXRD 피크를 갖는 다형체를 포함함으로써 추가적으로 구별될 수 있다. 예를 들면, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함하는 조성물은 적어도 98% 순수하거나, 1% 미만의 불순물 4-N-부틸-6-[(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-피리미딘-2,4-디아민을 포함하고 6.7, 9.2, 11.4, 13.5, 15.6, 17.0, 18.7, 20.9, 21.4, 21.8, 22.0, 22.4, 24.4, 25.0, 26.1, 26.8 및/또는 30.0도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별된다.
- [0180] 본원에 기재된 임의의 조성물은 제약 조성물을 제조하기 위해 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 조합될 수 있다.
- [0181] 마찬가지로, 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물 및/또는 제약 조성물은 투여 형태로 제조될 수 있다.
- [0182] 비-제한적인 예로서, 적합한 투여 형태는 캡슐-중-분말 형태, 캡슐, 정제, 액체 (예를 들면, 흡입, 주사 또는 경구 투여를 위한), 분말 (예를 들면, 흡입, 주사 또는 경구 투여를 위한), 로젠지, 츄, 다중- 및 나노-미립자, 흡입제, 겔, 고용체, 리포솜, 나노입자, 필름, 오벌, 스프레이, 주사제, 액체 제제 및 그의 임의의 조합으로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 캡슐-중-분말은 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 캡슐 중에 활성 제약 성분 (API) (분말)을 포함할 수 있다.
- [0183] 한 실시양태에서, 투여 형태는 캡슐-중-분말 형태이다.
- [0184] 또 다른 실시양태에서, 투여 형태는 정제 형태이다. 정제 형태는 임의로, 코팅된 필름일 수 있다.
- [0185] 본 출원은 또한 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 제약 조성물 또는 임의의 투여 형태를 투여함으로써 H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0186] H₄ 매개 질환 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 및/또는 형태가 또한 제공된다.
- [0187] H₄ 매개 질환 또는 상태는 염증성 피부 질환, 소양성 질환, 호흡기 질환, 심장 질환, 위장관의 염증성 질환, 암, 관절 질환, 신장 질환, 통증 장애, 과민성 방광 상태, 전정 장애, 황반 변성 장애, 염증성 안질환 및/또는 면역 및 염증성 장애를 수반하는 다른 질환을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0188] H₄ 매개 질환 또는 상태는 염증성 피부 질환, 예를 들어, 아토피성 피부염 및/또는 건선을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0189] 또 다른 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 소양성 질환, 예를 들어, 두드러기 및/또는 요독성 소양증이다.
- [0190] 추가 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 호흡기 질환, 예를 들어, 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환 및/또는 알레르기성 비염이다.
- [0191] 한 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 심장 질환, 예를 들어, 심근 허혈이다.
- [0192] 추가 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 위장관의 염증성 질환, 예를 들어, 크론병 및/또는 궤양성 결장염이다.
- [0193] 또 다른 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 관절 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염 및/또는 건선성 관절염이다.
- [0194] 또 다른 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 신장 질환, 예를 들어, 당뇨병성 신병증이다.
- [0195] 다른 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 통증 장애, 예를 들어, 염증성 통증 및/또는 신경병증성 통증이다.

- [0196] 추가 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 전정 장애, 예를 들어, 현기증 및/또는 이명이다.
- [0197] 다양한 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 염증성 안질환, 예를 들어, 결막염 및/또는 포도막염이다.
- [0198] 또 다른 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 면역 및 염증성 장애를 포함하는 또 다른 질환, 예를 들어, 다발성 경화증, 비만세포증 및/또는 염증성 또는 전신 홍반성 루푸스이다.
- [0199] H₄ 매개 질환 또는 상태의 추가의 예는 아토피성 피부염, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 소양증, 요독성 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 편평 세포 암종 및/또는 흑색종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0200] 하나의 바람직한 실시양태에서, H₄ 매개 질환 또는 상태는 건선, 아토피성 피부염 및/또는 다른 소양성 상태이다.
- [0201] 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 및/또는 투여 형태는 경구, 국소, 정맥내, 흡입, 귀, 점막내, 동맥내, 안내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및/또는 피하 투여 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있다.
- [0202] 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 및/또는 투여 형태는 환자에게 매일 (예를 들면, 1일에 1, 2 또는 3회), 매주 (예를 들면, 1주에 1, 2, 3, 4 또는 5회) 또는 월별 기준 (예를 들면, 1개월에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회)으로 투여될 수 있다. 적절한 투여 스케줄의 결정은 관련 기술분야의 상용 기술 수준 내에 있다.
- [0203] 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 및/또는 투여 형태는 약 1mg 내지 약 60mg의 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60mg의 용량.
- [0204] 다양한 실시양태에서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 약 1 내지 약 10mg, 약 1 내지 약 15mg, 약 3 내지 약 15mg, 약 5 내지 약 15mg, 약 5 내지 약 20mg, 약 5 내지 약 25mg, 약 5 내지 약 30mg, 약 5 내지 약 35mg, 약 5 내지 약 40mg, 약 5 내지 약 45mg, 약 5 내지 약 50mg, 약 10 내지 약 25mg, 약 10 내지 약 30mg, 약 10 내지 약 35mg, 약 10 내지 약 40mg, 약 10 내지 약 50mg, 약 10 내지 약 60mg, 약 15 내지 약 30mg, 약 15 내지 약 35mg, 약 15 내지 약 40mg, 약 15 내지 약 45mg, 약 20 내지 약 35mg, 약 20 내지 약 40mg, 약 20 내지 약 45mg, 약 20 내지 약 50mg, 약 20 내지 약 55mg, 약 20 내지 약 60mg, 약 25 내지 약 40mg, 약 25 내지 약 50mg, 약 25 내지 약 60mg, 약 30 내지 약 45mg, 약 30 내지 약 55mg, 약 30 내지 약 60mg, 약 35 내지 약 60mg, 약 40 내지 약 50mg, 약 40 내지 약 55mg, 약 40 내지 약 60mg, 약 45 내지 약 60mg 또는 약 50 내지 약 60mg의 용량으로 투여된다.
- [0205] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물 및/또는 투여 형태는 정맥내로, 피하로, 또는 안구내로, 약 0.005 내지 약 100mg/ml의 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg/ml의 용량. 다양한 실시양태에서, 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 정맥내로, 피하로, 또는 안구내로, 약 0.05 내지 약 100mg/ml, 약 0.01 내지 약 90mg/ml, 약 0.005 내지 약 10mg/ml, 약 0.05 내지 약 15mg/ml, 약 0.5 내지 약 20mg/ml, 약 1 내지 약 10mg/ml, 약 5 내지 약 20mg/ml, 약 10 내지 약 25mg/ml, 약 15 내지 약 25mg/ml, 약 10mg/ml 내지 약 30mg/ml, 약 15 내지 35mg/ml, 약 20 내지 40mg/ml, 약 25 내지 45mg/ml, 약 30 내지 50mg/ml, 약 35 내지 55mg/ml, 약 40 내지 60mg/ml, 약 45 내지 65mg/ml, 약 50 내지 70mg/ml, 약 55 내지 75mg/ml, 약 60 내지 80mg/ml, 약 65 내지 85mg/ml, 약 70 내지 90mg/ml, 약 75 내지 95mg/ml, 또는 약 80 내지 100mg/ml의 용량으로 투여된다.

- [0206] 본 출원은 치료하기 위한 조성물에 더하여, 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 제약 조성물 또는 임의의 투여 형태를 투여함으로써 H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 조성물 또는 제약 조성물 또는 투여 형태는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 환자에게 투여된다. 예를 들면, 하나 이상의 추가의 치료제는 히스타민 H₁ 수용체 길항제; 히스타민 H₃ 수용체 길항제; 히스타민 H₂ 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제; 포스포디에스테라제 억제제; 신경전달물질 재흡수 억제제; 5-리포옥시게나제 (5-LO) 억제제; 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 억제제; α₁- 및 α₂-아드레날린수용체 효능제 혈관수축제 교감신경흥분제; 무스카린성 M₃ 수용체 길항제 또는 항콜린제; β₂-아드레날린수용체 효능제; 이중 작용 β₂/M₃ 작용제; 크산틴; 비-스테로이드성 항염증제; 케토티펜; COX-1 억제제 (NSAID) 및 COX-2 선택적 억제제; 경구, 흡입용 비강내 및 국소 글루코코르티코스테로이드; 내인성 염증성 물질에 대해 활성인 모노클로날 항체; 항종양 괴사 인자 (항-TNF-α) 작용제; VLA-4 길항제를 포함하는 부착 분자 억제제; 키닌-B₁- 및 B₂- 수용체 길항제; 면역억제제; 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제; 타키키닌 NK₁, NK₂ 및 NK₃ 수용체 길항제; 엘라스타제 억제제; 아테노신 A_{2a} 수용체 효능제; 우로키나제의 억제제; 도파민 수용체에 작용하는 화합물; NF κ b 경로의 조정제; 점액용해제 또는 진해 작용제로 분류될 수 있는 작용제; 항생제; 시토카인 신호전달 경로의 조정제; 프로스타글란딘 경로의 조정제; 케모카인 수용체 CXCR1 및 CXCR2의 길항제; 케모카인 수용체 CCR3, CCR4 및 CCR5의 길항제; 시토졸 및 가용성 포스포리파제 A₂ (cPLA₂ 및 sPLA₂)의 억제제; 포스포이노시티드-3-키나제의 억제제; HDAC 억제제; p38 억제제; CXCR2 길항제; 칼시뉴린 억제제; 항-인터류킨 17 (항-IL-17) 작용제; 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL4R) 작용제; 항-인터류킨 31 (항-IL-31) 작용제; CRTH2 길항제 (즉 ADC3680, NVP-QAV680, 및 OC459); 및 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0207] 한 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는, 비제한적으로 펙소페나딘, 세티리진, 레보세트리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 메피라민, 및 디펜히드라민을 포함하는 히스타민 H₁ 수용체 길항제이다.
- [0208] 한 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는, 비제한적으로 몬테루카스트, 자피르루카스트 및 프란루카스트를 포함하는 류코트리엔 길항제이다.
- [0209] 한 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는, 비제한적으로 ADC3680, NVP-QAV680 및 OC459를 포함하는 CRTH2 길항제이다.
- [0210] 한 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 비제한적으로, 아프레밀라스트, 로플루밀라스트 등으로부터 선택될 수 있는 PDE4 포스포디에스테라제 억제제를 포함하는 포스포디에스테라제 억제제이다.
- [0211] 본 출원은 또한 치료하기 위한 조성물에 더하여 유효량의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 N-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하는 조성물을, 하나 이상의 추가의 치료제, 예를 들어 비제한적으로, 칼시뉴린 억제제, 항-인터류킨 17 (항-IL-17) 작용제, 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL-4R) 작용제, 항-인터류킨-31 (항-IL-31) 작용제, 및 그의 조합과 조합하여 그를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 H₄ 매개 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 하나 이상의 추가의 치료제와의 조합을 포함하는 이들 방법은 본원에 기재된 경로 및 투여량에 의해 투여될 수 있다.
- [0212] 본 출원은 또한 유효량의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 포함하는 조성물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 H₄ 매개 상태를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 H₄ 매개 상태는 아토피성 피부염, 두드러기, 건선성 관절염, 현기증, 황반 변성 장애, 비만세포증, 염증성 홍반성 루푸스, 전신 홍반성 루푸스, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 소양증, 요독성 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 신경병증성 통증, 이명, 포도막염, 당뇨병성 신병증과 다발성 경화증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 하나 이상의 추가의 치료제와의 조합을 포함하는 이들 방법은 본원에 기재된 경로 및 투여량에 의해 투여될 수 있다.

- [0213] 치료 유효량의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 정제가 또한 제공된다.
- [0214] 다양한 실시양태에서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 치료 유효량은 1 내지 100mg이다. 예를 들면, 1 내지 60mg 또는 30mg.
- [0215] 다양한 실시양태에서, 치료 유효량의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민은 상응하는 염, 용매화물 및/또는 수화물로서 투여된다. 예를 들면, 비제한적으로, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물.
- [0216] 다양한 실시양태에서, 정제 중 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 치료 유효량은 1 내지 175mg이다. 예를 들면, 1 내지 110mg, 52mg, 17.2mg, 5.2mg 또는 1.7mg. 이들 정제를 제조하는데 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 제제 방법이 사용될 수 있다.
- [0217] 예를 들면, 일부 실시양태에서, 정제는 건식 과립화 제제 방법에 의해 제조된다.
- [0218] 일부 다른 실시양태에서, 정제는 습식 과립화 제제 방법, 직접 압축 제제 방법 또는 수분 활성화 건식 과립화 제제 방법에 의해 제조된다.
- [0219] 본원에 기재된 임의의 정제는 하나 이상의 추가의 성분, 예컨대 미세결정질 셀룰로스 (MCC), 만니톨, 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트, 무수 인산이칼슘 (DCP), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 포비돈, 크로스포비돈, 이산화규소, 스테아르산마그네슘 및/또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 부형제를 추가적으로 포함한다.
- [0220] 예를 들면, 본원에 기재된 적합한 정제는 하기를 포함한다:
- [0221] (a) 약 25.75 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물;
- [0222] (b) 약 47.4 중량%의 미세결정질 셀룰로스; 및
- [0223] (c) 약 17.85 중량%의 무수 인산이칼슘;
- [0224] 여기서 상기 정제는 건식 과립화 제제 방법에 의해 제조된다.
- [0225] 본원에 기재된 또 다른 적합한 정제는 하기를 포함한다:
- [0226] (a) 약 25.75 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물;
- [0227] (b) 약 47.4 중량%의 미세결정질 셀룰로스; 및
- [0228] (c) 약 17.85 중량%의 무수 인산이칼슘.
- [0229] 이러한 정제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐 및/또는 스테아르산마그네슘을 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0230] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 부형제는 과립내 부형제, 과립의 부형제 또는 그의 조합일 수 있다. 예를 들면, 비제한적으로, 미세결정질 셀룰로스, 무수 인산이칼슘, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐, 및/또는 스테아르산마그네슘이 과립내 부형제, 과립의 부형제 또는 그의 조합으로서 포함될 수 있다.
- [0231] 본원에 기재된 또 다른 적합한 정제는 하기를 포함한다:
- [0232] (a) 약 25.75 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물;
- [0233] (b) 약 47.4 중량%의 미세결정질 셀룰로스;
- [0234] (c) 약 17.85 중량%의 무수 인산이칼슘; 및

- [0235] (d) 약 8 중량%의 크로스카르멜로스 소듐
- [0236] 본원에 기재된 또 다른 적합한 정제는 하기를 포함한다:
- [0237] (a) 약 25.75 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르 트레이트 2수화물;
- [0238] (b) 약 47.4 중량%의 미세결정질 셀룰로스;
- [0239] (c) 약 17.85 중량%의 무수 인산이칼슘;
- [0240] (d) 약 8 중량%의 크로스카르멜로스 소듐; 및
- [0241] (e) 약 1 중량%의 윤활제.
- [0242] 본원에 기재된 또 다른 적합한 정제는 하기를 포함한다:
- [0243] (a) 약 25.75 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르 트레이트 2수화물;
- [0244] (b) 약 47.4 중량%의 미세결정질 셀룰로스;
- [0245] (c) 약 17.85 중량%의 무수 인산이칼슘;
- [0246] (d) 약 8 중량%의 크로스카르멜로스 소듐; 및
- [0247] (e) 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘.
- [0248] 본원에 기재된 또 다른 적합한 정제는 하기를 포함한다:
- [0249] (a) 약 51.5 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르 트레이트 2수화물;
- [0250] (b) 약 19.75 중량%의 미세결정질 셀룰로스;
- [0251] (c) 약 19.75 중량%의 무수 인산이칼슘;
- [0252] 여기서 상기 정제는 습식 과립화 제제 방법에 의해 제조된다.
- [0253] 본원에 기재된 또 다른 적합한 정제는 하기를 포함한다:
- [0254] (a) 약 51.5 중량%의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르 트레이트 2수화물;
- [0255] (b) 약 19.75 중량%의 미세결정질 셀룰로스;
- [0256] (c) 약 19.75 중량%의 무수 인산이칼슘.
- [0257] 이러한 정제는 하나 이상의 소듐 스타치 글리콜레이트, 히드록시프로필 셀룰로스 및/또는 스테아르산마그네슘을 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0258] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 부형제는 과립내 부형제, 과립외 부형제 또는 그의 조합일 수 있다. 예를 들면, 비제한적으로, 미세결정질 셀룰로스, 무수 인산이칼슘, 소듐 스타치 글리콜레이트, 히드록시프로필 셀룰로스, 및/또는 스테아르산마그네슘이 과립내 부형제, 과립외 부형제 또는 그의 조합으로서 포함될 수 있다.
- [0259] 다른 실시양태에서, 정제 중의 미세결정질 셀룰로스 대 무수 인산이칼슘의 중량 기준 비는 약 10:1, 9.5:1, 9.0:1, 8.5:1, 8.0:1, 7.5:1, 7.0:1, 6.5:1, 6.0:1, 5.5:1, 5.0:1, 4.5:1, 3.5:1, 3.3:1, 3.0:1, 2.9:1, 2.8:1, 2.7:1, 2.6:1, 2.5:1, 2.4:1, 2.3:1, 2.2:1, 2.1:1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2.0, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.3, 1:2.4, 1:2.5, 1:2.6, 1:2.7, 1:2.8, 1:2.9, 1:3.0, 1:3.3, 1:3.5, 1:4.0, 1:4.5, 1:5.0, 1:5.5, 1:6.0, 1:6.5, 1:7.0, 1:7.5, 1:8.0, 1:8.5, 1:9.0, 1:9.5 또는 1:10.0이다. 예를 들면, 미세결정질 셀룰로스 대 무수 인산이칼슘의 비는 임의의 상기일 수 있고 미세결정질 셀룰로스 및 무수 인산이칼슘은 각각 과립내 부형제, 과립외 부형제 또는 그의 조합일 수 있다.

- [0260] 본원에 기재된 임의의 정제는 약 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9%, 5.0%, 5.1%, 5.2%, 5.3%, 5.4%, 5.5%, 5.6%, 5.7%, 5.8%, 5.9%, 6.0%, 6.1%, 6.2%, 6.3%, 6.4%, 6.5%, 6.6%, 6.7%, 6.8%, 6.9%, 7.0%, 7.1%, 7.2%, 7.3%, 7.4%, 8.5%, 8.6%, 8.7%, 8.8%, 8.9%, 9.0%, 9.1%, 9.2%, 9.3%, 9.4%, 9.5%, 9.6%, 9.7%, 9.8%, 9.9%, 10.0%, 10.1%, 10.2%, 10.3%, 10.4%, 10.5%, 10.6%, 10.7%, 10.8%, 10.9%, 11.0%, 11.1%, 11.2%, 11.3%, 11.4%, 11.5%, 11.6%, 11.7%, 11.8%, 11.9%, 12.0%, 12.1%, 12.2%, 12.3%, 12.4%, 12.5%, 12.6%, 12.7%, 12.8%, 12.9% 또는 13.0 중량%의 양으로 크로스카르멜로스 소듐을 포함할 수 있다.
- [0261] 마찬가지로, 임의의 정제는 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9%, 5.0%, 5.1%, 5.2%, 5.3%, 5.4%, 5.5%, 5.6%, 5.7%, 5.8%, 5.9%, 6.0%, 6.1%, 6.2%, 6.3%, 6.4%, 6.5%, 6.6%, 6.7%, 6.8%, 6.9%, 7.0%, 7.1%, 7.2%, 7.3%, 7.4%, 8.5%, 8.6%, 8.7%, 8.8%, 8.9%, 9.0%, 9.1%, 9.2%, 9.3%, 9.4%, 9.5%, 9.6%, 9.7%, 9.8%, 9.9% 또는 10.0 중량%의 양으로 소듐 스타치 글리콜레이트를 포함할 수 있다.
- [0262] 일부 실시양태에서, 정제는 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9%, 5.0%, 5.1%, 5.2%, 5.3%, 5.4%, 5.5%, 5.6%, 5.7%, 5.8%, 5.9% 또는 6.0 중량%의 양으로 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)를 포함할 수 있다.
- [0263] 정제는 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9% 또는 3.0 중량%의 양으로 윤활제를 포함할 수 있다.
- [0264] 정제는 약 0.1 %, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9% 또는 3.0 중량%의 양으로 스테아르산마그네슘을 포함할 수 있다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 정제 중 어느 것의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 및/또는 임의의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 임의의 부형제는 독점적으로 과립 안에 (즉 과립내) 또는 독점적으로 과립 밖에 (즉 과립외) 있을 수 있다. 대안적으로, 과립내 및 과립외 담체, 희석제 및/또는 부형제의 조합이 사용될 수 있다.
- [0266] N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물, 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제 중 임의의 것의 과립내:과립외의 중량 기준 비는 10:1, 9.5:1, 9.0:1, 8.5:1, 8.0:1, 7.5:1, 7.0:1, 6.5:1, 6.0:1, 5.5:1, 5.0:1, 4.5:1, 3.5:1, 3.3:1, 3.0:1, 2.9:1, 2.8:1, 2.7:1, 2.6:1, 2.5:1, 2.4:1, 2.3:1, 2.2:1, 2.1:1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2.0, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.3, 1:2.4, 1:2.5, 1:2.6, 1:2.7, 1:2.8, 1:2.9, 1:3.0, 1:3.3, 1:3.5, 1:4.0, 1:4.5, 1:5.0, 1:5.5, 1:6.0, 1:6.5, 1:7.0, 1:7.5, 1:8.0, 1:8.5, 1:9.0, 1:9.5 또는 1:10.0이다.
- [0267] 치료 유효량의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 정제를 환자에게 1일 1회 투여함으로써 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0268] 비-제한적인 예로서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 치료 유효량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100mg이다.

[0269] 비-제한적인 예로서, 본원에 기재된 정제는 1, 1.5, 1.7, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.2, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.2, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 31.5, 32, 32.5, 33, 33.5, 34, 34.5, 35, 35.5, 36, 36.5, 37, 37.5, 38, 38.5, 39, 39.5, 40, 40.5, 41, 41.5, 42, 42.5, 43, 43.5, 44, 44.5, 45, 45.5, 46, 46.5, 47, 47.5, 48, 48.5, 49, 49.5, 50, 50.5, 51, 51.5, 52, 52.5, 53, 53.5, 54, 54.5, 55, 55.5, 56, 56.5, 57, 57.5, 58, 58.5, 59, 59.5, 60, 60.5, 61, 61.5, 62, 62.5, 63, 63.5, 64, 64.5, 65, 65.5, 66, 66.5, 67, 67.5, 68, 68.5, 69, 69.5, 70, 70.5, 71, 71.5, 72, 72.5, 73, 73.5, 74, 74.5, 75, 75.5, 76, 76.5, 77, 77.5, 78, 78.5, 79, 79.5, 80, 80.5, 81, 81.5, 82, 82.5, 83, 83.5, 84, 84.5, 85, 85.5, 86, 86.5, 87, 87.5, 88, 88.5, 89, 89.5, 90, 90.5, 91, 91.5, 92, 92.5, 93, 93.5, 94, 94.5, 95, 95.5, 96, 96.5, 97, 97.5, 98, 98.5, 99, 99.5, 100, 100.5, 101, 101.5, 102, 102.5, 103, 103.5, 104, 104.5, 105, 105.5, 106, 106.5, 107, 107.5, 108, 108.5, 109, 109.5, 110, 110.5, 111, 111.5, 112, 112.5, 113, 113.5, 114, 114.5, 115, 115.5, 116, 116.5, 117, 117.5, 118, 118.5, 119, 119.5, 120, 120.5, 121, 121.5, 122, 122.5, 123, 123.5, 124, 124.5, 125, 125.5, 126, 126.5, 127, 127.5, 128, 128.5, 129, 129.5, 130, 130.5, 131, 131.5, 132, 132.5, 133, 133.5, 134, 134.5, 135, 135.5, 136, 136.5, 137, 137.5, 138, 138.5, 139, 139.5, 140, 140.5, 141, 141.5, 142, 142.5, 143, 143.5, 144, 144.5, 145, 145.5, 146, 146.5, 147, 147.5, 148, 148.5, 149, 149.5, 150, 150.5, 151, 151.5, 152, 152.5, 153, 153.5, 154, 154.5, 155, 155.5, 156, 156.5, 157, 157.5, 158, 158.5, 159, 159.5, 160, 160.5, 161, 161.5, 162, 162.5, 163, 163.5, 164, 164.5, 165, 165.5, 166, 166.5, 167, 167.5, 168, 168.5, 169, 169.5, 170, 170.5, 171, 171.5, 172, 172.5, 173, 173.5, 174, 174.5 또는 175mg의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함할 수 있다.

[0270] 더욱이, 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물, 및/또는 투여 형태는 H₄ 수용체에 결합하는 히스타민의 능력을 억제, 간섭, 방해 등을 하는데 사용될 수 있다. 마찬가지로, 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 및/또는 투여 형태는 H₄ 수용체의 효능제 (예를 들면, 4-메틸히스타민, VUF-8430 (2-[(아미노이미노메틸)아미노]에틸 카르바미도티오산 에스테르), 또는 OUP-16) 또는 H₄ 수용체의 길항제 (예를 들면, 티오피아미드, JNJ 7777120, 또는 VUF-6002 (1-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)카르보닐]-4-메틸피페라진)의 결합을 억제, 간섭, 방해 등을 하는데 사용될 수 있다.

[0271] 이성질체

[0272] 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물 또는 2수화물 또는 전구약물은 기하 이성질체 (즉, 시스-트랜스 이성질체), 광학 이성질체 또는 입체이성질체, 예컨대 부분입체이성질체, 뿐만 아니라 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태의 정의는 그 안에 포함된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 예를 들어 수화물 또는 2수화물의 구조 화학식에 상응하는, 시스-트랜스 이성질체, 입체이성질체 및 호변이성질체뿐만 아니라 이들의 라세미 혼합물을 포함하는 각각의 및 모든 개별 이성질체를 포함함이 이해되어야 한다. 또한, 본원에 기재된 임의의 조성물, 제약 조성물 또는 투여 형태는 예를 들어, 가능한 하나의 이성질체는 풍부하고 (즉, 거울상이성질체 과잉 또는 부분입체이성질체 과잉) 다른 이성질체는 상응하는 더 작은 비로, 화학 구조의 모든 R- 및 S-이성질체를 임의의 비로 포괄하는 것으로 의도된다.

[0273] 부분입체이성질체, 즉, 비-중첩가능한 입체화학적 이성질체는, 통상적인 수단 예컨대 크로마토그래피, 증류, 결정화 또는 승화에 의해 분리될 수 있다. 광학 이성질체는 통상적인 방법에 따라, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기로의 처리에 의한 부분입체이성질체 염의 형성에 의한 라세미 혼합물의 분해에 의해 획득될 수 있다. 적절한 산의 예는, 비제한적으로, 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디플루오일타르타르산 및 캄포르술포산을 포함한다. 부분입체이성질체의 혼합물은 결정화에 이은 이들 염으로부터의 광학 활성 염기의 유리에 의해 분리될 수 있다. 광학 이성질체의 분리를 위한 대안적 방법은 거울상이성질체의 분리를 극대화하도록 최적으로 선택된 키랄 크로마토그래피 칼럼을 사용하는 것을 포함한다. 또 다른 이용가능한 방법은 본 출원의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물, 또는 전구약물을 활성화 형태의 광학적으로 순수한 산 또는 광학적으로 순수한 이소시아네이트와 반응시킴으로써 공유 부분입체이성질체 분자의 합성을 수반한다. 합성된 부분입체이성질체는 통상적인 수단 예컨대 크로마토그래피, 증류, 결정화 또는 승화에 의해 분리되고, 이어서 가수분해되어 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 제공할 수 있다. 본 출원의 광학 활성 화합물 또

는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물, 예를 들어 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물은 마찬가지로 광학 활성 출발 물질을 이용함으로써 및/또는 키랄 촉매를 이용함으로써 획득될 수 있다. 이들 이성질체는 유리산, 유리 염기, 에스테르 또는 염 형태일 수 있다. 키랄 분리 기술의 예는 본원에 그의 전문이 참조로 포함된 문헌 (Chiral Separation Techniques, A Practical Approach, 2nd ed. by G. Subramanian, Wiley- VCH, 2001)에 주어진다.

- [0274] 동위원소 변형
- [0275] 원소 기호 및 원소 명칭은 명명된 원소의 동위원소를 포함하기 위해 본원에 사용된다. 특히, 1개, 일부 또는 모든 수소는 중수소일 수 있다. 방사성 동위원소는, 예를 들어 투여 후에 화합물 또는 그의 대사 산물의 운명의 추적을 용이하게 하는데 사용될 수 있다.
- [0276] 본 출원의 화합물을 제조하는 방법
- [0277] 본 출원은 하기 단계를 포함하는, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 제조하는 방법에 관한 것이다:
- [0278] a) N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 수용액으로부터 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트를 결정화하고;
- [0279] b) 결정화된 물질을 단리시키고;
- [0280] c) 단리된 물질의 물 함량이 6 내지 10%이고 임의의 존재하는 유기 용매가 단리된 물질 중에 <0.5%로 포함되도록 하는 시간까지 습윤 불활성 기체 흐름 하에 단리된 물질을 건조시키는 것;
- [0281] 여기서 단리된 물질은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 포함한다.
- [0282] 이들 방법에서, 단리된 물질은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 포함할 수 있다. 예를 들면, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 단리된 다형체는 약 6.7, 9.2, 22.4 및 24.4도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별될 수 있다.
- [0283] 이러한 다형체는 약 13.5 및 18.7도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 추가적으로 구분될 수 있다. 예를 들어, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 단리된 다형체는 약 6.7, 9.2, 13.5, 18.7, 22.4 및/또는 24.4도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별될 수 있다.
- [0284] 마찬가지로, 이러한 다형체는 약 20.9, 21.4, 26.8 및 30.0도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 추가적으로 구분될 수 있다. 예를 들어, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 단리된 다형체는 약 6.7, 9.2, 13.5, 18.7, 20.0, 21.4, 22.4, 24.4, 26.8 및/또는 30.0도 2-세타에서의 PXRD 피크에 의해 구별될 수 있다.
- [0285] 하기 단계를 포함하는, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 제조 방법이 또한 제공된다:
- [0286] a) 소정량의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 (2R,3R)-타르트레이트를 소정 부피의 정제수에 첨가하여 제1 용액을 제조하고 50°C 초과 온도 (약 55°C 내지 약 65°C)로 가온시키고;
- [0287] b) 제1 용액에 유기 용매를 충전하여 제2 용액을 제조하고;
- [0288] c) 제2 용액을 40-60°C (예를 들면, 약 20 내지 약 60분, 약 30 내지 90분, 약 45 내지 180분, 약 60 내지 240분의 기간에 걸쳐 약 50°C로, 또는 약 20 내지 약 60분, 약 30 내지 90분, 약 45 내지 180분, 약 60 내지 240분의 기간에 걸쳐 약 40°C로, 또는 약 20 내지 약 60분, 약 30 내지 90분, 약 45 내지 180분, 약 60 내지 240

분의 기간에 걸쳐 약 30℃로)로 냉각시켜 슬러리를 제조하고;

- [0289] d) 슬러리를 20-35℃로 점진적으로 냉각시키고;
- [0290] e) 슬러리를 단리시키고;
- [0291] f) 단리된 물질을 세척하고;
- [0292] g) 단리된 물질의 물 함량이 6 내지 10%이고 임의의 존재하는 유기 용매가 단리된 물질 중에 <0.5%으로 포함되도록 하는 시간까지 습윤 불활성 기체 흐름 하에 단리된 물질을 건조시키는 것;
- [0293] 여기서 단리된 물질은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 다형체를 포함한다.
- [0294] 단리된 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 또는 그의 다형체 중 유기 용매의 양은 핵 자기 공명 (NMR) 또는 기체 크로마토그래피 (GC)를 이용하여 결정될 수 있다.
- [0295] 본원에 기재된 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 제조하는 임의의 방법에 대해, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 수용액은 유기 용매로 처리된다. 예를 들면, 유기 용매는 알콜, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올 또는 이소-프로판올일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 유기 용매는 메탄올이다.
- [0296] 본원에 기재된 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 제조하는 임의의 방법에 대해, 단리된 물질은 습윤 불활성 기체 흐름 하에서 건조되고, 여기서 불활성 기체는 예를 들어 아르곤, 질소, 또는 헬륨이다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 불활성 기체는 질소이다.
- [0297] 본원에 기재된 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 제조하는 임의의 방법에 대해, 건조 챔버 즉, 단리된 물질이 습윤 불활성 기체 흐름 하에 건조되는 위치의 상대 물 습도는 약 40% RH 초과이다. 예를 들면, 건조 챔버의 상대 습도는 약 45% 내지 약 99% RH, 약 50% 내지 약 99% RH, 약 55% 내지 약 99% RH, 약 60% 내지 약 99% RH, 약 65% 내지 약 99% RH, 약 66% 내지 약 99% RH, 약 67% 내지 약 99% RH, 약 68% 내지 약 99% RH, 약 69% 내지 약 99% RH, 약 70% 내지 약 99% RH, 약 71% 내지 약 99% RH, 약 72% 내지 약 99% RH, 약 73% 내지 약 99% RH, 약 74% 내지 약 99% RH, 약 75% 내지 약 99% RH, 약 80% 내지 약 99% RH, 약 85% 내지 약 99% RH, 약 90% 내지 약 99% RH, 약 75% 내지 약 99% RH, 약 80% 내지 약 99% RH일 수 있다. 다른 실시양태에서, 건조 챔버의 상대 습도는 약 40% RH 내지 약 60% RH, 약 45% RH 내지 약 65% RH, 약 50% RH 내지 약 70% RH, 약 55% RH 내지 약 75% RH, 약 60% RH 내지 약 80% RH, 약 65% RH 내지 약 85% RH, 약 70% RH 내지 약 90% RH, 약 75% RH 내지 약 95% RH 또는 약 88% RH 내지 99% RH일 수 있다.
- [0298] 본원에 기재된 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물을 제조하는 방법에 대해, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 수용액을 점진적으로 냉각시킴으로써 결정화된다. 마찬가지로, 또 다른 실시양태에서, N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 다형체는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트의 수용액을 점진적으로 냉각시킴으로써 결정화된다.
- [0299] 치료 방법
- [0300] 본 출원은 치료하기 위한 조성물에 더하여 H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 임의의 조성물, 제약 조성물, 투여 형태 및/또는 임의의 그의 조합은 그러한 H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 마찬가지로, 임의의 조성물, 제약 조성물, 투여 형태 및/또는 임의의 그의 조합은 H₄ 매개 질환 또는 상태의 치료를 위한 것이다.

- [0301] H₄ 매개 질환 또는 상태는 비제한적으로, 하기 질환 및 상태를 포함한다: 염증성 피부 질환, 소양성 질환 및 상태, 호흡기 질환, 심장 질환, 위장관의 염증성 질환, 암, 관절 질환, 신장 질환, 통증 장애, 과민성 방광 상태, 전정 장애, 황반 변성 장애, 염증성 안질환, 및 면역 및 염증성 장애를 수반하는 다른 질환.
- [0302] 비-제한적인 예로서, 염증성 피부 질환은 아토피성 피부염 또는 건선이고; 소양성 질환은 두드러기 또는 요독성 소양증이고; 호흡기 질환은 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환 또는 알레르기성 비염이고; 심장 질환은 심근 허혈이고; 위장관의 염증성 질환은 크론병 또는 궤양성 결장염이고; 관절 질환은 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염이고; 신장 질환은 당뇨병성 신병증이고, 통증 장애는 염증성 통증 또는 신경병증성 통증이고; 전정 장애는 현기증 또는 이명이고; 염증성 안질환은 결막염 또는 포도막염이고; 면역 및 염증성 장애를 수반하는 다른 질환은 다발성 경화증, 비만세포증 또는 염증성 또는 전신 홍반성 루푸스이다.
- [0303] 추가적으로, 임의의 조성물 또는 제약 조성물 또는 임의의 그의 조합은 수포성 장애, 콜라겐증, 건선, 건선성 병변, 지루성 피부염 또는 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 요독성 소양증, 소양증, 장미증, 결절성 양진, 비대성 반흔형성, 켈로이드 반흔 형성, 경피증, 목덜미 켈로이드성 모낭염, 가와사키병, 쇼그렌-라르손 증후군, 그로버병, 1도 화상, 2도 화상, 3도 화상, 4도 화상, 피부 점액증, 일광 각화증, 편평 세포 암종 및 흑색종으로부터 선택된 H₄ 매개 질환 또는 상태를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0304] 제약상 및 수의학상 허용되는 염
- [0305] 본 출원은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 제약상 및/또는 수의학상 허용되는 염을 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0306] 제약상 및/또는 수의학상 허용되는 염은 임상적 및/또는 수의학적 용도에 허용될 수 있는 것으로 간주되는 본원에 기재된 임의의 화합물의 염을 지칭한다. 전형적인 제약상 허용되는 염은 화합물과 무기 또는 유기 산 또는 유기 또는 무기 염기의 반응에 의해 제조된 그러한 염을 포함한다. 이러한 염은 각각 산 부가염 및 염기 부가염으로서 공지되어 있다. 이들 염은 통상의 기술자에게 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 예를 들어 그의 전문이 본원에 포함된 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mack Publishing Company, Easton, PA, U.S.A., 1985 및 그의 더 최근의 간행물뿐만 아니라 the Encyclopedia of Pharmaceutical Technology)에 기재 및 논의되어 있는 것이다.
- [0307] 예를 들면, 제약상 및/또는 수의학상 허용되는 염은 비제한적으로 무기 산 예를 들면, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 아이오딘화수소산, 메타인산 또는 인산; 및 유기 산 예를 들어, 숙신산, 말레산, 아세트산, 푸마르산, 시트르산, 타르타르산, 벤조산, 트리플루오로아세트산, 말산, 락트산, 포름산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 캄포르황산, 이소티온산, 뮤신산, 겐티산, 이소니코틴산, 사카르산, 글루쿠론산, 푸로산, 글루탐산, 아스코르브산, 안트라닐산, 살리실산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산 (과모산), 에탄술폰산, 판토텐산, 스테아르산, 스페르민산, 알긴산 및 갈락투론산; 및 아릴술폰산 예를 들어 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 옥살산, 메탄술폰산 또는 나프탈렌술폰산으로 형성된, 모노- 및 디-염을 포함하는 산 부가염을 포함할 수 있다. 또한, 모노- 및 디-염을 포함하는, 본원에 기재된 제약상 및/또는 수의학상 허용되는 염은 그의 상응하는 용매화물, 예를 들어, 수화물 및 2수화물을 추가로 포함한다.
- [0308] 한 실시양태에서, 조성물은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 겐티세이트 염, 살리실레이트 염, 디-히드로클로라이드 염 및/또는 에탄 디술포네이트 염을 포함한다.
- [0309] N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 제약상 및/또는 수의학상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 하나 이상의 제약상 및/또는 허용되는 담체 및/또는 희석제를 추가적으로 포함한다.
- [0310] 마찬가지로, 유효량의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 제약상 및/또는 수의학상 허용되는 염, 예를 들어, 겐티세이트 염, 살리실레이트 염, 디-히드로클로라이드 염 또는 에탄 디술포네이트 염을 포함하는 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 임의의 그의 제약 조성물은 투여 형태로 만들어질 수 있다. 비-제한적인 예로서, 적합한 투여 형태는 캡슐-중-분말 형태, 캡슐, 정제, 액체 (예를 들면, 흡입, 주사 또는 경구 투여를 위한), 분말 (예를 들면, 흡입, 주사 또는 경구 투여를 위한), 로젠지, 츄, 다중- 및 나노-미립자, 겔, 고용체, 리포솜, 나노입자, 필름, 오벌, 스프레이, 주사제, 액체 체제 및 그의 임의의 조합으로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 캡슐 중 분말은 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 캡슐 중에

활성 제약 성분 (API) (분말)을 포함할 수 있다.

- [0311] 한 실시양태에서, 투여 형태는 캡슐-중-분말 형태이다.
- [0312] 또 다른 실시양태에서, 투여 형태는 정제 형태이다. 정제 형태는 임의로 코팅된 필름일 수 있다.
- [0313] 제약 조성물 및 투여 형태
- [0314] 활성 성분으로서, 적어도 1종의 본 출원의 조성물 또는 제약 조성물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매 화물, 예를 들어 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물, 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다. 본 출원의 조성물 또는 제약 조성물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물 예를 들어 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물은 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합되어 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 희석제 및 부형제는 불활성 고체 희석제 또는 충전제, 평균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0315] 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 제약 조성물은 통상적인 기술, 예컨대 본원에 전문이 포함된 문헌 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins)에 개시된 기술에 따라 제약상 허용되는 담체 또는 희석제뿐만 아니라 임의의 다른 공지된 아주반트 및 부형제와 함께 제제화될 수 있다.
- [0316] 본원에 정의된 바와 같은 본원에 기재된 조성물 또는 제약 조성물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물 또는 2수화물 또는 그의 전구약물을 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합함으로써 형성된 제약 조성물은 다양한 투여 형태 예컨대 정제, 분말 (예를 들면, 흡입, 주사 또는 경구 투여를 위한), 로젠지, 시럽, 좌제, 주사액 등으로 용이하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 흡입, 주사 또는 경구 투여를 위한 분말에서, 담체는 미분된 고체 예컨대 미분된 활성 성분을 갖는 혼합물 중의 미세결정질 셀룰로스 또는 전분이다. 정제에서, 활성 성분은 필요 결합 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 원하는 형상 및 크기로 압축된다.
- [0317] 조성물 또는 제약 조성물은 구체적으로 임의의 적합한 경로 예컨대 경구 및 비경구 (흡입, 귀, 점막내, 피하, 근육내, 척수강내, 정맥내 및 피내 포함)에 의한 투여를 위해 제조될 수 있다. 바람직한 경로는 전반적 상태 및 치료될 대상체의 연령, 치료될 상태의 성질 및 선택된 활성 성분에 따라 달라질 수 있음이 인지될 것이다.
- [0318] 경구 투여를 위한 조성물 또는 제약 조성물은 고체 투여 형태 예컨대 캡슐, 정제, 당의정, 환제, 로젠지, 분말 (예를 들어 흡입, 주사 또는 경구 투여를 위한), 및 과립을 포함한다. 적절한 경우에, 이들은 코팅 예컨대 장용 또는 미적 코팅으로 제조될 수 있거나 또는 이들은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 따라 제조되어 활성 성분의 제어 방출 예컨대 지속 또는 장기 방출을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 경구 투여를 위한 조성물 또는 제약 조성물은 고체 투여 형태 예컨대 캡슐, 정제, 당의정, 환제, 로젠지, 분말 및 과립을 포함한다. 정제는 임의로, 수성 필름 예컨대 비제한적으로 오파드라이(Opadry)® II (브라운) 또는 오파드라이® II (화이트)를 포함하는 오파드라이® II와 함께 제조될 수 있다.
- [0319] 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 본원에 정의된 바와 같은 조성물 또는 제약 조성물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물 예를 들어 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물은 하나 이상의 경구, 비-독성, 제약상 허용되는 담체, 희석제, 부형제와 적합하게 조합될 수 있다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 비제한적으로 충전제, 결합제, 윤활제, 봉해제, 활택제 (예를 들면, 이산화규소), 향미제 및 착색제를 포함한다. 적합한 결합제는 예를 들어 미세결정질 셀룰로스 (예를 들어, 아비셀(Avicel) PH200 LM, PH112, PH101, PH102, PH103, PH113, PH105, PH200, DG), 만니톨, 인산이칼슘, 무수 인산이칼슘, 포비돈, 락토스, 글루코스, 전분, 젤라틴, 아카시아 검, 트라가칸트 검, 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 윤활제는 예를 들어 글리세릴 디베헤네이트 (콤프리트®), 수소화 식물성 오일 (루브리택®), 올레산 나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 이산화규소, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 봉해제는 예를 들어 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 소듐 등을 포함한다. 캡슐을 위한 추가의 부형제는 마크로골 또는 지질을 포함한다.
- [0320] 고체 조성물 또는 제약 조성물 예컨대 정제의 제조를 위해, 본 출원의 활성 조성물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물 예를 들어 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물은 1종 이상의 부형제, 예컨대 상기 기재된 것들 및 다른 제약상 희석제 예컨대 물과 혼합되어 조성물 또는 제약 조성물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또

는 용매화물 예를 들어 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비-제제 조성물을 만든다. 용어 "균질"은 조성물 또는 제약 조성물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물 예를 들어 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물이 조성물 전반에 걸쳐 균등하게 분산되어 조성물이 동등하게 유효한 단위 투여 형태 예컨대 정제 또는 캡슐로 용이하게 세분될 수 있는 것을 의미하는 것으로 이해된다.

[0321] 조성물 또는 제약 조성물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물의 경구 또는 비경구 투여를 위한 액체 조성물은 예를 들어 수용액, 시럽, 엘릭시르, 수성 또는 오일 현탁액 및 식용 오일 예컨대 목화씨 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일 또는 땅콩 오일을 함유한 에멀전을 포함한다. 수성 현탁액을 위한 적합한 분산화제 또는 현탁화제는 합성 또는 천연 검 예컨대 트라가칸트, 알기네이트, 아카시아, 벡스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 젤라틴, 메틸셀룰로스 또는 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0322] 비경구 투여를 위한 조성물 또는 제약 조성물은 멸균 수성 및 비-수성 주사액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전 뿐만 아니라 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성되는, 예를 들어 흡입, 주사, 또는 경구 투여를 위한 멸균 분말을 포함한다. 비경구 투여를 위해, 조성물 또는 제약 조성물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물 예를 들어 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물을 함께 또는 땅콩 오일, 수성 프로필렌 글리콜 중에, 또는 멸균 수용액 중에 함유하는 용액이 이용될 수 있다. 이러한 수용액은 필요한 경우에 적합하게 완충시켜, 액체 희석제가 먼저 충분한 염수 또는 글루코스와 등장성이 되도록 해야 한다. 이들 특정한 수용액은 특히 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 투여에 적합하다. 유성 용액은 관절내, 근육내 및 피하 주사 목적을 위해 적합하다.

[0323] 멸균 조건 하의 모든 이들 용액의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 표준 제약 기술에 의해 용이하게 달성된다.

[0324] 데포 주사가 가능한 조성물 또는 제약 조성물은 또한 본 출원의 범주 내인 것으로서 고려된다.

[0325] 상기 언급된 성분에 더하여, 조성물 또는 제약 조성물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물 예를 들어, 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물은 1종 이상의 추가의 성분 예컨대 희석제, 완충제, 향미제, 착색제, 표면 활성제, 증점제, 보존제, 예를 들어, 메틸 히드록시벤조에이트 (항산화제 포함), 유화제 등을 포함할 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 초순수한 본원에 기재된 조성물은 임의의 추가의 제제 성분 없이 백색 HPMC 캡슐에 포함된다. 더욱이, 이들 투여 형태는 임의로 코팅될 필름일 수 있다.

[0326] 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 그의 제약 조성물의 적합한 투여량은 환자의 연령 및 상태, 치료될 질환의 중증도 및 진료 의사와에게 널리 공지된 다른 인자에 따라 달라질 것이다. 조성물 또는 제약 조성물은 경구, 국소, 흡입, 귀, 점막내, 정맥내, 동맥내, 안내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 또는 피하 투여 경로를 제한 없이 포함하는 수많은 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 상이한 투여 스케줄, 예를 들어, 1일 2회, 매일 또는 간격을 두고, 예컨대 1주 간격을 상기 언급된 인자에 따라 달라질 것이다. 조성물 또는 제약 조성물은 볼루스 (즉, 전체 1일 용량이 한 번에 투여됨)로서 또는 분할 용량으로 1일 2회 이상 투여될 수 있다. 공지된 고려사항 예컨대 치료될 사람의 체중, 연령 및 상태, 통증의 중증도, 및 특정한 투여 경로를 참작하여 통상의 의사에 의해 상기 언급된 투여량 범위를 기준으로 하는 변동이 일어날 수 있다.

[0327] 본 출원의 조성물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물 예를 들어 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물은 또한 1종 이상의 추가의 활성 물질을 단독으로, 또는 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 단일 또는 다중 용량으로 조합하여 포함하는 제약 조성물로 제조될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 희석제 및 부형제는 상기 본원에 기재된 바와 같고, 1종 이상의 추가의 활성 물질은 임의의 활성 물질, 또는 바람직하게는 하기 본원에 기재된 바와 같은 활성 물질일 수 있다.

[0328] 제제

[0329] 본 출원은 또한 ZPL-389를 포함하는, 확장가능하며 강건한 가공가능한 고체 제제의 개발 및 이러한 제제의 제조 공정에 관한 것이다. 예를 들면, 제제는 본원에 기재된 임의의 형태 (정제, 환제, 캡슐 등)일 수 있다. 예를 들면, ZPL-389의 제제는 약 1 내지 100mg의 ZPL-389, 약 1 내지 90mg의 ZPL-389, 약 1 내지 80mg의 ZPL-389, 약 1 내지 70mg의 ZPL-389, 약 1 내지 60mg의 ZPL-389, 약 1 내지 50mg의 ZPL-389, 약 1 내지 40mg의 ZPL-389, 약 1 내지 30mg의 ZPL-389, 약 1 내지 20mg의 ZPL-389, 또는 약 1 내지 10mg의 ZPL-389를 포함하는 정제 형태일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제제는 3mg, 10mg 또는 30mg의 ZPL-389를 포함할 수 있다. 함량 균일성 (CU)를 보장하기 위해, 1% 초과와 약물 로딩을 달성하기 위해 표적 정제 중량은 100mg 내지 500mg (즉, 100, 125,

150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 또는 500mg)으로 유지된다.

[0330] 예를 들면, ZPL-389를 포함하는 강건한 가공가능한 제제는 건식 과립화 (예를 들면, 툴러 압착 또는 슬러깅 및 밀링), 습식 과립화, 직접 압축 및/또는 수분 활성화 건식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 제제 방법이 이용될 수 있다.

[0331] 건식 과립화는 액체 용액의 사용 없이 과립의 형성을 포함한다. 이는 활성 제약 성분 (API)/ 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제 분말을 압착하고 치밀화하는 것을 요구한다. 분말이 적절히 압축된 후, 그들은 정제 압축 전에 밀 및 최종 블렌드를 통하여 통과될 수 있다.

[0332] 습식 과립화는 분말 층 상에 과립화 액체를 첨가하는 것에 의한 과립의 형성을 포함하고 이는 임펠러, 하나 이상의 스크류 및/또는 공기의 영향 하일 수 있다. 과립의 형성 후에, 과립화 액체는 건조에 의해 제거된다.

[0333] 직접 압축은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제와 API의 혼합 및 이어서 압축을 포함한다.

[0334] 수분 활성화 건식 과립화는 (1) 응집 및 (2) 수분 분배의 2단계를 포함한다. 응집 동안, API의 주요 부분은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제와 블렌딩된다. 다음 단계에서, 블렌딩하는 동안 소량의 물을 블렌드 상에 작은 액적으로서 분무하며 수분 응집체가 형성된다. API의 잔류 부분 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제를 첨가하고 수분 응집체와 블렌딩한다.

[0335] 다양한 ZPL-389의 제제 및 그들의 특성의 개요를 표 1에 상세히 나타냈다.

[0336] 표 1. ZPL-389의 제제의 개요

제제 유형	정제 농도 & 중량	힘 정도	카르 지수	붕해	제조성	용해
습식 과립화	100mg 중 30mg	가파름	17%	8-13 min	좋음	나쁨
건식 과립화	200mg 중 30mg	가파름	31%	3-8 min	좋음	좋음
직접 압축	200mg 중 30mg	NA	41%	NA	매우 나쁨	NA
직접 압축	100mg 중 10mg	가파름	23%	1-2 min (고리 형성)	OK	NA
수분 활성화 건식 과립화	200mg 중 30mg	매우 가파름	27%	1-3 min (고리 형성)	비-표준 공정. 낮은 강건성	NA

[0337]

[0338] 본원에 기재된 임의의 제제에 대한 추가의 개선 및/또는 변경은 ZPL-389 대 임의의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제의 비를 조정함으로써; 임의의 제약상 허용되는 담체, 희석제, 및/또는 부형제를 조정함으로써; 및/또는 과립내 및/또는 과립의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제의 비를 조정함으로써 발견될 수 있다. 제제에 대한 적합한 개선 및/또는 변경의 결정은 관련 기술분야의 상용 기술 수준 내에 있다.

[0339] 건식 과립화 (툴러 압착 또는 슬러깅 및 밀링), 습식 과립화, 직접 압축 또는 수분 활성화 건식 과립화에 의해 제조된 ZPL-389를 포함하는 제제는 에탄올, 글리세롤, 물 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 임의의 적합한 경구, 비-독성의 관련 기술분야에 공지된 제약상 허용되는 담체와 조합될 수 있다.

[0340] 추가로, 적절할 경우에 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제, 활택제, 향미제 및/또는 착색제가 혼합물에 첨가될 수 있다. 적합한 결합제는 미세결정질 셀룰로스 (예를 들면, 아비셀 PH200 LM, PH112, PH101, PH102, PH103, PH113, PH105, PH200, DG), 만니톨, 인산이칼슘, 무수 인산이칼슘 또는 포비돈을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 윤활제는 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 지방산 (예를 들면, 스테아르산, 미리스틴산, 팔미트산), 글리세릴 디베헤네이트 (콤프리트®), 수소화 식물성 오일 (루브리팸®), 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 이산화규소, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨을 포함한다. 붕해제는 예를 들어 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스포비돈 및/또는 크로스카르멜로스 소

음을 포함한다.

- [0341] 적합한 활택제는 예를 들어 이산화규소를 포함한다.
- [0342] 본원에 기재된 정제 제제는 수많은 방법으로 향후의 발전과 규모 확장을 위해 평가될 수 있다. 예를 들면, 정제의 물리적 특징 예를 들어 전체적인 농도 (API의 양), 전체적 중량, 경도, 마손도, 균질성, 제조성 등이 결정되고 평가된다.
- [0343] 추가적으로, 정제는 또한 실시예 15 (하기)에 기재된 바와 같이 용해 특성에 의해 평가될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 제제의 용해 프로파일에 대한 개선은 봉해제, 제제 중 봉해제의 양 및/또는 과립내 및 과립외 부형제 수준의 비를 조정함으로써 달성될 수 있다. 예를 들면, 제제는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 또는 10 중량%의 봉해제를 포함할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 용해 특성이, 다양한 제제 방법에 의해 제조된 정제 사이에 중요한 차별화요인일 수 있다는 것을 인식할 것이다.
- [0344] 정제는 또한 그의 봉해 특성에 의해 평가될 수 있다. 예를 들면, 실시예 11-16 (하기)에 기재된 정제는 먼저 정제의 중심으로부터 봉해하고 수초 또는 수분, 전형적으로 약 1-10분 내에 완전히 봉해한다.
- [0345] 조합 치료
- [0346] 본원에 기재된 임의의 조성물 및/또는 제약 조성물은 본원에 기재된 임의의 투여 형태 및 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있고, 또한 히스타민 H₁ 수용체 길항제; 히스타민 H₃ 수용체 길항제; 히스타민 H₂ 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제; 포스포디에스테라제 억제제; 신경전달물질 재흡수 억제제; 5-리포옥시게나제 (5-LO) 억제제; 5-리포옥시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 억제제; α₁- 및 α₂-아드레날린수용체 효능제 혈관수축제 교감신경흥분제; 무스카린성 M₃ 수용체 길항제 또는 항콜린제; β₂-아드레날린수용체 효능제; 이중 작용 β₂/M₃ 작용제; 크산틴; 비-스테로이드성 항염증제; 케토티펜; COX-1 억제제 (NSAID) 및 COX-2 선택적 억제제; 경구, 흡입용 비강내 및 국소 글루코코르티코스테로이드; 내인성 염증성 물질에 대해 활성인 모노클로날 항체; 항종양 피사 인자 (항-TNF-α) 작용제; VLA-4 길항제를 포함하는 부착 분자 억제제; 키닌-B₁- 및 B₂- 수용체 길항제; 면역억제제; 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제; 타키닌 NK₁, NK₂ 및 NK₃ 수용체 길항제; 엘라스타제 억제제; 아테노신 A_{2a} 수용체 효능제; 우로키나제의 억제제; 도파민 수용체에 작용하는 화합물; NFκb 경로의 조절제; 점액용해제 또는 진해 작용제로 분류될 수 있는 작용제; 항생제; 시토카인 신호전달 경로의 조절제; 프로스타글란딘 경로의 조절제; 케모카인 수용체 CXCR1 및 CXCR2의 길항제; 케모카인 수용체 CCR3, CCR4 및 CCR5의 길항제; 시토졸 및 가용성 포스포리파제 A₂ (cPLA₂ 및 sPLA₂)의 억제제; 포스포이노시티드-3-키나제의 억제제; HDAC 억제제; p38 억제제; CXCR2 길항제; 칼시뉴린 억제제; 항-인터류킨 17 (항-IL-17) 작용제; 항-인터류킨 4 수용체 (항-IL4R) 작용제; 항-인터류킨 31 (항-IL-31) 작용제; CRTH2 길항제; 및 그의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 환자에게 투여될 수 있다.
- [0347] 특정 실시양태에서, 히스타민 H₁ 수용체 길항제는 비제한적으로 펙소페나딘, 세티리진, 레보세트리진, 로라타딘, 테스로라타딘, 메피라민, 및 디펜히드라민을 포함한다.
- [0348] 특정 실시양태에서, 류코트리엔 길항제는 비제한적으로 몬테루카스트, 자피르루카스트, 및 프란루카스트를 포함한다.
- [0349] 특정 실시양태에서, CRTH2 길항제는 비제한적으로 ADC3680, NVP-QAV680, 및 OC459를 포함한다.
- [0350] 특정 실시양태에서, PDE4 포스포디에스테라제 억제제는 비제한적으로 아프레밀라스트 및 로플루밀라스트를 포함한다.
- [0351] 본원에 기재된 조성물 또는 제약 조성물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물 예를 들어 수화물 또는 2수화물, 또는 전구약물은 본원에 기재된 바와 같이 다른 공지된 치료 과정, 예를 들어, 호르몬의 투여 또는 종양 세포 손상 접근법, 특히 이온화 방사선과 조합되어 유리하게 사용될 수 있다.
- [0352] 일반적 절차
- [0353] N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민은 본원에 그의 전문이 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,943,628에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

- [0354] 예를 들면, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민은 tert-부틸 [(3R)-1-(2-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]메틸-카르바메이트 및 시클로프로필메틸아민을 N-메틸-2-피롤리돈 중에서 디-이소프로필-에틸아민과 반응시키는 것으로부터 제조될 수 있다. 산성 조건 (디옥산 중 HCl 및 메탄올) 하에 tert-부틸옥시카르보닐 보호기의 후속적 제거는 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 제공한다. tert-부틸 [(3R)-1-(2-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]메틸-카르바메이트는 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘 및 tert-부틸 (R)-메틸(피롤리딘-3-일)카르바메이트를 이소프로판올 중에서 트리에틸아민과 반응시키는 것으로부터 제조될 수 있다 (미국 특허 번호 7,943,628 참조).
- [0355] N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 잠재적으로 유용한 염은 염 스크리닝 절차를 통하여 확인되었다. 초기 염 스크린을 API에 대해 화학량론적 비가 1 대 1인 32종 반대 이온에 대해 수행하였다. 실험의 대부분은 무정형 분말 또는 유성 물질을 형성한다. 그러나, 일부 실험은 결정질 고체를 형성한다. 이들 고체는 단기간 가속된 스트레스 인큐베이션에 의해 그의 물리적 안정성을 평가하였다. 이 스트레스 시험의 결과로서, 일부 샘플은 무정형 분말로 되돌아갔거나, 조해성이 되는 수준의 흡습성이었다. 안정적인 비-흡습성 염은 최종 후보가 선택되기 전에 더 상세한 물리-화학적 분석을 받았다.
- [0356] 1 대 1 화학량론에 더하여, 또한 2 대 1 화학량론적 염을 제조하려는 시도가 있었다. 이들 실험에서 시험된 14종 반대 이온 중 오직 염산만이 안정한 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 디-히드로클로라이드 염으로 이어졌다.
- [0357] N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민과 겐티스산, 살리실산, 에탄 디술폰산 및 염산과의 안정한 결정질 염은 본원에 기재되어 있다.
- [0358] N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 염은 일반적으로 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 적절한 용매 중에 용해시키고 이어서 상응하는 유기 또는 무기 산 또는 이산, 예를 들어, 겐티스산, 살리실산, 염산, 에탄 디술폰산을 첨가하여 제조될 수 있다. 대안적으로, N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 염은 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 용액을 상응하는 유기 또는 무기 산 또는 이산, 예를 들어, 겐티스산, 살리실산, 염산, 에탄 디술폰산에 첨가하여 제조될 수 있다. N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민에 첨가된 산 또는 이산의 성질을 기준으로 하여, 반응 용액의 가온 또는 냉각이 필요할 수 있다. 염은 용매를 제거하고 통상적인 수단 예컨대 여과 또는 재결정화에 의해 정제함으로써 분리될 수 있다. 추가로 열 및/또는 진공 하에 건조시키는 것이 필요할 수 있다.
- [0359] X선 분말 회절 (XRPD)는 본원에 기재된 임의의 결정질 고체를 확인 및/또는 특징화하는데 사용될 수 있다. 하기 실시예 1-3 참조.
- [0360] 본 발명을 기술하였으며, 제한이 아닌 예시로써 하기의 실시예를 제시한다.
- [0361] 실시예:
- [0362] 실시예 1. 분석 방법
- [0363] 고처리량 X선 분말 회절: XRPD 패턴을 크리스탈릭스(Crystallics) T2 고처리량 XRPD 셋업을 이용하여 획득하였다. 플레이트를 강도 및 기하학적 변형에 대해 보정된 반택(VANTEC)-500 기체 영역 검출기를 갖춘 브루커 전체 영역 검출기 회절 시스템 (GADDS)에 장착하였다. 측정 정확도 (피크 위치)의 보정은 NIST SRM 1976 표준 (코린덤(Corundum))을 이용하여 수행하였다.
- [0364] 데이터 수집은 XRPD 패턴의 가장 특징적인 부분인 1.5° 내지 41.5° 의 2θ 영역에서 단색 CuK α 방사선을 이용하여 실온에서 수행하였다. 각 웰의 회절 패턴은 각 프레임마다 90초의 노출 시간 동안 2개의 2θ 범위 (먼저 $1.5^\circ < 2\theta < 21.5^\circ$, 두번째로 $19.5^\circ < 2\theta < 41.5^\circ$)에서 수집하였다. XRPD 패턴에 임의의 배경 차감 또는 곡선 평활화는 적용하지 않았다.

- [0365] XRPD 분석 동안 사용된 담체 물질은 X선에 투과성이고, 단지 배경에만 약간 기여했다.
- [0366] 열 분석-DSC: 용해 특성을 열 유속 DSC822e 기기 (메틀러-톨레도 게엠베하, 스위스)로 기록된 DSC 온도기록도로 부터 취득하였다. 작은 인덱스 조각 (m.p. = 156.6°C; $\Delta H_f = 28.45 \text{ J/g}$)으로 온도 및 엔탈피에 대해 DSC822e를 보정하였다. 샘플 (약 2 mg)을 표준 40 μL 알루미늄 팬에 밀봉하고, 핀 구멍을 뚫고, 10°C/분의 가열 속도로 DSC 내에서 25°C에서 300°C로 가열하였다. 측정 동안 건조 N_2 기체를 50 ml/분의 유량으로 DSC 장비를 퍼징하는데 사용하였다.
- [0367] 열 - 분석-DSC/TGMS: 결정으로부터의 용매 또는 수분 손실로 인한 질량 손실은 TGA/SDTA에 의해 결정하였다. TGA/SDTA851e 기기 (메틀러-톨레도 게엠베하, 스위스) 내에서 가열하는 동안 샘플 중량을 모니터링하여 중량 vs. 온도 곡선을 얻었다. 인덱스 및 알루미늄으로 TGA/SDTA851e를 온도에 대해 보정하였다. 샘플 (약 2mg)을 100 μL 알루미늄 도가니로 칭량하고 밀봉하였다. 밀봉에 핀 구멍을 뚫고 도가니를 10°C/분의 가열 속도로 TGA 내에서 25에서 300°C로 가열하였다. 건조 N_2 기체를 퍼징에 사용하였다.
- [0368] TGA 샘플로부터 기체가 발생하였고 옴니스타(Omnistar) GSD 301 T2 질량 분광계 (파이퍼 배큘 게엠베하 (Pfeiffer Vacuum GmbH), 독일)로 분석하였다. 이 MS는 사중극자 질량 분광계이고, 0-200 amu 범위의 질량을 분석한다.
- [0369] HPLC 분석 방법:
- [0370] HPLC: 애질런트 1200
- [0371] 검출기 1: 284 nm에 세팅된 DAD, 검출기 2: 양성 스캔 모드의 HP1100 LC/MSD
- [0372] HPLC 조건: 오토샘플러 온도: 15°C
- [0373] 칼럼: 워터스 선파이어 C 18 (100 x 4.6mm; 3.5 μm).
- [0374] 칼럼 온도: 35°C 플로우셀(Flowcel): 10 mm 경로
- [0375] 구배: 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄
- [0376] 이동상 B: 아세토니트릴
- [0377] 유량: 1.0 ml/분.
- [0378] HPLC 이동상 구배.
- | 시간 | 용리액 | 용리액 |
|----|-----|-----|
| 0 | 90% | 10% |
| 1 | 90% | 10% |
| 6 | 10% | 90% |
| 9 | 10% | 90% |
| 10 | 90% | 10% |
- [0379]
- [0380] 농도: 약 0.8mg/mL
- [0381] 용매: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (50:50 v/v) 주입 부피: 5 μl
- [0382] 화합물 완전성은 피크-면적 백분율로 표현되고, '주입 피크'를 제외하고, 크로마토그램에서 각 피크의 면적 및 전체 피크-면적으로부터 하기와 같이 계산한다:
- [0383] = $\frac{\text{피크} - \text{면적}}{(\text{합계} - \text{면적})} * 100\%$
- [0384] 관심 화합물의 피크-면적 백분율은 샘플 중 성분의 순도의 지표로 사용된다.
- [0385] 동적 증기 수착: 수분 수착 등온선을 서피스 메저먼트 시스템즈(Surface Measurement Systems) (런던, 영국)로부터의 DVS-1 시스템으로 수집하였다. 전형적 샘플 크기는 5 내지 10mg의 고체 물질이다. 상대 습도는, 초기 안정화 단계는 40% RH에서 6시간 동안으로 40%에서 0%로 (탈착) 하여, 95% (수착)까지, 다시 0% RH (탈착)로 및 95% RH (수착)까지로, 25°C의 일정한 온도에서 10%의 스텝으로 순환하였다.

- [0386] 실시예 2. HPLC에 의한 ZPL-3893787-18의 결정:
- [0387] 이 분석 방법은 ZPL-3893787-18 캡슐 (30mg 활성 모이어티)에 존재하는, ZPL-3893787-18 약물 물질 중의 ZPL-3893787-18 및 관련 물질 둘 다의 확인과 결정에 적용된 HPLC 절차를 기재한다.
- [0388] 장치:
- [0389] 청결 등급 A 유리제품
- [0390] 이동상 탈기기, 구배 펌프, 230 nm에서 작업시킬 수 있는 UV 검출기, 10 μ L 용량의 샘플 주입 시스템 및 데이터 획득 시스템 또는 적분기가 장착된 적합한 액체 크로마토그래프.
- [0391] HPLC 칼럼 - 제미니 5 μ m C 18, 150 x 4.6 mm (또는 등가물).
- [0392] 시약:
- [0393] 아세트니트릴, HPLC 등급
- [0394] 수산화암모늄 28 - 30 %, 시약 등급
- [0395] 과염소산, 70 % ACS 등급 또는 등가물
- [0396] HPLC 사용을 위한 정제수 (예를 들어 밀리(Milli)-Q 또는 등가물)
- [0397] 용액의 제조:
- [0398] 샘플 용매 (0.1 % 수산화암모늄 (aq) / 아세트니트릴 (90/ 10))
- [0399] 5.0 mL의 수산화암모늄을 5000 mL의 정제수에 첨가하고 잘 혼합한다. 900 mL의 0.1 % 수산화암모늄 (aq)을 100 mL의 아세트니트릴에 첨가하고 잘 혼합한다.
- [0400] 이동상 A - 0.1 % 수산화암모늄 (aq)
- [0401] 5.0 mL의 수산화암모늄을 5000 mL의 정제수에 첨가하고 잘 혼합하고, 이어서 10분 동안 초음파처리에 의해 탈기한다.
- [0402] 이동상 B - 아세트니트릴 중 0.1 % 과염소산
- [0403] 2.0 mL의 과염소산을 2000 mL의 아세트니트릴에 첨가하고, 잘 혼합하고, 이어서 10분 동안 초음파처리에 의해 탈기한다.
- [0404] 표준 용액의 제조
- [0405] ZPL-3893787-18 검정 작업 표준 용액 (240 μ g / mL)
- [0406] 대략 24mg \pm 0.5mg의 ZPL-3893787- 18 참조 표준물을 100 mL 부피 플라스크에 첨가하였다. 80 mL의 샘플 용매를 첨가하고 5분 동안 초음파처리하여 용해시킨다. 샘플 용매로 희석하고 이어서 혼합하여 "작업 표준 용액"을 제공하였다.
- [0407] ZPL-3893787-18 관련 물질 표준 용액 (2.4 μ g / mL)
- [0408] 1.0 mL의 "검정 참조 표준물 제조"를 샘플 용매로 100.0 mL로 희석하고 잘 혼합한다. 이는 "작업 관련 물질 표준 용액"이다.
- [0409] 진한 LOQ 용액 (오직 관련 물질만 포함) (60 μ g / mL)
- [0410] 5.0 mL의 "작업 표준 용액"을 샘플 용매로 20.0 mL로 희석하고 잘 혼합한다. 이는 "진한 LOQ 용액"이다.
- [0411] 작업 LOQ 용액 (오직 관련 물질만 포함) (0.6 μ g / mL)
- [0412] 1.0 mL의 "진한 LOQ 용액"을 샘플 용매로 100.0 mL로 희석하고 잘 혼합한다. 이는 "작업 LOQ 용액"이다.
- [0413] 샘플 용액의 제조
- [0414] API 샘플 - 관련 물질
- [0415] 120mg \pm 1.0mg의 ZPL-3893787-18 API를 100 mL 부피 플라스크에 첨가하였다. 80 mL의 샘플 용매를 첨가하고

5분 동안 초음파처리하여 용해시켰다. 샘플 용매로 희석하고 이어서 혼합하여 "관련 물질 샘플"을 수득하였다.

[0416] API 샘플 - 검정 샘플

[0417] 20 mL의 "관련 물질 샘플"을 100 mL 부피 플라스크에 첨가하고 샘플 용매 80 mL로 희석하고, 5분 동안 초음파처리하여 용해시켰다. 샘플 용매로 희석하고 이어서 혼합하여 "검정 샘플"을 수득하였다.

[0418] 캡슐 샘플 - 관련 물질

[0419] 10 캡슐의 내용물을 비우고 주의깊게 혼합하였다. 120mg의 캡슐 내용물을 100 mL 부피 플라스크에 칭량하였다. 샘플 용매 80 mL를 첨가하고 5분 동안 초음파처리하여 용해시켰다. 샘플 용매로 희석하고 이어서 혼합하여 "캡슐 관련 물질 샘플"을 수득하였다.

[0420] 캡슐 샘플 - 검정 샘플

[0421] 20 mL의 "캡슐 관련 물질 샘플"을 100 mL 부피 플라스크에 첨가하고 샘플 용매 80 mL로 희석하고, 5분 동안 초음파처리하여 용해시켰다. 샘플 용매로 희석하고 이어서 혼합하여 "캡슐 검정 샘플"을 수득하였다.

[0422] 크로마토그래피 세부사항

칼럼	제미니 5 μ m C18, 150 x 4.6 mm, 또는 등가물 (pH 범위 2-11)		
칼럼 온도	주위 온도		
유량	1.0 mL / 분		
검출기	λ 230 nm 에서 UV		
주입 부피	10 μ L		
실행 시간	44 분		
이동상 조성	구배		
	시간	% 이동상 A	이동상 B
	0	90	10
	37.0	30	70
	39.0	30	70
	39.1	90	10
44.0	90	10	

[0423]

[0424] 크로마토그래피 순서

[0425] 일련의 표준 용액, 분해 용액, LOQ 용액 및 샘플 용액을 주입하였다. 예시 순서는 하기에 기재하였다:

주입 번호*	표준물/샘플	주입 횟수
1	샘플 용매	1
2	검정 작업 표준물 A	1
3	검정 작업 표준물 B	1
4	검정 작업 표준물 A	1
5	검정 작업 표준물 A	1
6	검정 작업 표준물 A	1
7	검정 작업 표준물 A	1
8	검정 작업 표준물 A	1
9	샘플 용매	1
10	관련 물질 작업 표준물 A	1
11	관련 물질 작업 표준물 B	1
12	샘플 용매	1
13	LOQ 용매	1
14	검정 작업 표준물 A	1
15	관련 물질 작업 표준물 A	1
16	샘플 1	1
17	샘플 2	1
18	샘플 3	1
19	샘플 4	1
20	샘플 5	1
21	샘플 6	1
22	샘플 7	1
23	샘플 8	1
24	작업 표준물 A	1
25	관련 물질 작업 표준물 A	1
26	느린 유동	NA

[0426]

[0427] *주입 번호는 기기에서의 바이알 위치와 관련되지 않는다.

[0428] 단일 바이알로부터의 다중 주입을 수행할 수 있고, 예를 들어 작업 표준물 A이다.

[0429] 표준물 주입 사이에 10개 이하의 샘플 주입을 수행한다. 분석을 돕기 위해, 순서는 일련의 보다 작은 순서 예를 들어 주입 번호 1 내지 14 및 주입 번호 14 내지 25로 수행할 수 있다. 이러한 접근법이 적용될 때, 시스템 적합성 기준은 제1 순서에 적용된다. 연속적 순서는 주입기 정밀도가 유지되는 한 브라켓 표준물에 대하여 평가된다. 연속적 순서는 단지 기기 상태가 변경되지 않는 경우에만 수행될 수 있고, 예를 들어 새로운 이동상의 도입은 시스템 적합성 순서의 반복을 요구할 것이다.

[0430] 결과 해석:

[0431] 피크 면적은 모든 관심 피크에 대해 결정한다. 약물 물질의 대략적인 체류 시간은 13분이다.

피크 명	상대 체류 시간	할당
미지	0.31	분해 불순물
PF-04188744	0.88	공정 불순물
ZPL-3893787-18	1.00	API
PF-04360799	1.17	공정 불순물
PF-04626829	1.90	공정 불순물
PF-01012688	2.10	출발 물질

[0432]

[0433] 시스템 적합성:

[0434] 하기 시스템 적합성 기준이 적용된다:

시스템 적합성 시험	수용 기준
작업 표준물 A (n=6)의 주입기 정밀도	≤ 2.0 RSD
작업 표준물 A의 주입기 정밀도	≤ 2.0 RSD
표준물 회수 / 일치	98.0 내지 102.0 %
선택성	ZPL-3893787-18의 체류 시간에서 간섭 피크 없음
ZPL-3893787-18 피크에 대한 LOQ 신호 대 잡음 비	≥ 10:1

[0435]

[0436] 동일성

[0437] ZPL-3893787-18의 동일성은 샘플에서 관찰된 ZPL-3893787-18 피크의 체류 시간과 작업 표준 용액에서 관찰된 체류 시간을 비교하여 결정한다. 동일성은 샘플 (RT1) 중 ZPL-3893787-18 피크의 체류 시간이 작업 표준 용액 (RT2)에서의 체류 시간과 RT1/RT2가 0.98 내지 1.02 내에서 상응하는 경우에 확인된다.

[0438] 검정 및 관련 물질 계산

[0439] 캡슐 중의 ZPL-3893787-18의 함량은 하기와 같이 계산한다:

[0440] ZPL-3893787-18 함량 (%w/w) =

[0441]
$$\frac{Asam}{Astd} \times \frac{Wstd}{100} \times \frac{p}{100} \times \frac{100}{Wsam} \times 100$$

[0442] 여기서:

[0443] Astd = 검정 표준 용액 중의 ZPL-3893787-18 피크 면적의 평균

[0444] Wstd = ZPL-3893787-18 참조 표준물의 중량 (mg)

[0445] Wsam = 샘플의 중량 (mg)

[0446] Asam = 샘플 용액 중의 ZPL-3893787-18의 면적

[0447] P = ZPL-3893787-18 참조 표준물의 순도 (%)

[0448] 알려진 및 알려지지 않은 관련 물질의 함량은 하기와 같이 계산하였다:

[0449] ZPL-3893787-18 함량 (%w/w) =

[0450]
$$\frac{Asam}{Astd} \times \frac{Wstd}{100} \times \frac{p}{100} \times DF \times \frac{100}{Wsam} \times 100$$

[0451] 여기서:

[0452] Astd = 작업 관련 물질 표준 용액 중의 ZPL-3893787-18 피크 면적의 평균

[0453] Wstd = ZPL-3893787-18 참조 표준물의 중량 (mg)

[0454] Wsam = 샘플의 중량 (mg)

[0455] Asam = 샘플 용액 중의 ZPL-3893787-18의 면적

[0456] P = ZPL-3893787-18 참조 표준물의 순도 (%)

[0457] DF = 관련 물질 표준물의 희석 배율 (0.01)

[0458] 보고 기준

[0459] ZPL-3893787-18은 반복 샘플 용액 제조의 개별적 결과의 평균으로 보고한다. 그의 각 상대적 체류 시간이 0.05%보다 크거나 같은 모든 알려진 및 알려지지 않은 관련 물질이 또한 보고된다.

[0460] 실시예 3. 염 스크린

[0461] N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 타르트레이트 염은 그의 제조에 부정적으로 영향을 미칠 수 있는 가변량의 물을 포함할 수 있는 채널 수화물이다.

[0462] 스크린은 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 타르트레이트 염으로부터 유리 염기의 제조로 시작하였다. 이어서, 32종의 반대 이온 및 2종의 용매 (1-부탄올과 디클로로메탄)로 염을 형성한다. 염 스크린에서 평가된 반대이온을 표 2에 나열하였다.

[0463] 표 2.

#	반대 이온	#	반대 이온	#	반대 이온
1	브로민화수소산	12	인산	23	히푸르산
2	염산	13	에탄술폰산	24	글루콘산
3	황산	14	글루탐산	25	락트산
4	에탄-1,2-디술폰산	15	젠티스산	26	L-아스코르브산
5	p-톨루엔술폰산	16	살리실산	27	벤조산
6	메탄술폰산	17	(+)-L-타르타르산	28	숙신산
7	나프탈렌-2-술폰산	18	푸마르산	29	4-아세트아미도-벤조산
8	벤젠술폰산	19	시트르산	30	글루타르산
9	옥살산	20	D-글루쿠론산	31	아세트산
10	L-아스파르트산	21	DL-만델산	32	스테아르산
11	말레산	22	(-)-L-말산		

[0464]

[0465] 염 형성 실험의 초기의 결과를 표 3에 요약하였다.

[0466] 1-부탄올 및 디클로로메탄 중 약 175mg의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민을 각각 약간의 물 과잉의 고체 또는 액체 반대 이온에 결합하였다. 샘플을 RT에서 배양하였다. 5일 후에 고체를 수집하고, 진공 하에 건조시키고 HT-XRPD (XRPD 1)으로 분석하였다.

[0467] 후속적으로, 고체를 2일 동안 가속 노화 조건 (40°C, 75% RH)에 노출시키고 HT-XRPD (XRPD 2)로 재분석하였다. 결정질 염 (다형체)는 약칭된 반대 이온 코드와 수 (1, 2 등)로 나타내었다. 0번 (0)은 결정질 반대 이온 자체를 나타낸다.

[0468] 표 3.

반대 이온	1-부탄올		디클로로메탄	
	XRPD 1	XRPD 2	XRPD 1	XRPD 2
브로민화수소산	무정형	무정형	무정형	무정형
염산	HCl1	무정형	무정형	무정형
황산	Sul1+Sul2	무정형	Sul1	무정형
에탄-1,2-디술폰산	Eds2	Eds1+Eds2	Eds1	Eds1
p-톨루엔술폰산	무정형	무정형	무정형	무정형
메탄술폰산	무정형	무정형	무정형	무정형
나프탈렌-2-술폰산	무정형	Nap1 + Nap0	무정형	무정형
벤젠술폰산	무정형	무정형	무정형	무정형
옥살산	Oxa2	Oxa3	Oxa1	Oxa3
L-아스파르트산	Asp1+Asp0	Asp0	Asp1+Asp0	무정형
말레산	Mae1	무정형	무정형	무정형
인산	Pho2	Pho2 플러스	Pho1	Pho3
에탄술폰산	무정형	무정형	무정형	무정형
글루탐산	Gltm0	Gltm0	Gltm1+Gltm0	무정형
겐티스산	Gen2	Gen2	Gen1	Gen2
살리실산	Sal1 플러스	Sal1 플러스	무정형	무정형
(+)-L-타르타르산	Tar2	무정형	Tar2	무정형
푸마르산	Fum2	무정형	Fum0+Fum1	Fum0+Fum3
시트르산	Cit0	무정형	Cit1+Cit0	무정형
D-글루쿠론산	무정형+Gluc0	무정형	무정형+Gluc0	무정형
DL-만델산	Mad1	무정형	무정형	무정형
(-)-L-말산	무정형	무정형	Mal1	무정형
히푸르산	Hip1	무정형	Hip1	무정형
글루콘산	무정형	무정형	무정형	무정형
락트산	Lac2	무정형	Lac1	무정형
L-아스코르브산	Asc0	무정형	Asc0	무정형
벤조산	Ben1+Ben2	Ben1+Ben2 플러스	Ben1+Ben2	Ben1+Ben2 플러스
숙신산	Suc1+Suc2	Suc1	Suc1	Suc1
4-아세트아미도-벤조산	ABen1+ABen0	ABen1+ABen0	ABen1+ABen0	ABen1+ABen0
글루타르산	무정형	Glut1	무정형	Glut1
아세트산	무정형	무정형	Ace1	무정형
스테아르산	Ste2+Ste0	Ste0+Ste1	Ste1	Ste0+Ste1

[0469]

[0470]

1차 염 스크린에서 수득된 샘플의 대부분은 외관상 무정형 또는 유성이었다. 결정화도를 개선하기 위해, 염 스크린에서 수득된 모든 고체를 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 아세토니트릴 및 아니솔에서 각각 재결정화시켰다. 재결정화된 고체를 가속 노화 조건 (40°C, 75% RH)에 대한 노출 전후에 HT-XRPD로 분석하였다. 재결정화 실험의 결과는 재결정화 절차를 위해 다양한 용매를 사용했지만 많은 염이 무정형으로 남아있는 것을 보여준다. 그러나, 일부 경우에서 재결정화가 결정질 고체를 형성하였으며, 예를 들어, 옥살산, 인산, 겐티스산, 살리실산, 푸마르산, 벤조산, 에탄-1,2-디술폰산 및 4-아세트아미도 벤조산이다. 이들 결정질 고체의 일부는 가속 노화 조건 (40°C, 75% RH)에 대한 노출 시에 안정적이지 않았다. 단지 결정질로 남은 고체 만 보다 상세한 분석을 수행하였다. 이를 표 4에 요약하였다.

[0471] 표 4.

반대 이온	HPLC	SDTA			TGA	
	순도%	용융(°C)	분해(°C)	중량 손실(%)	범위(°C)	용매 ID
에탄-1,2-디술폰산 (Eds1)	98	-	229	1	25-190	물
에탄-1,2-디술폰산 (Eds2)	99	-	218	7.1	25-160	톨루엔
옥살산	98	-	165	4.8	25-145	톨루엔
인산	99	144	220	3.2	25-180	에틸아세테이트
겐티스산 (Gen1)	96	-	224	2.1	25-140	물
겐티스산 (Gen2)	97	134	230	1.5	25-150	물
살리실산	99	173	192	1.5	25-160	물
푸마르산	96	168	175	5.7	25-160	에틸아세테이트
벤조산	87	-	156	2.5	25-160	테트라히드로푸란
숙신산	97	105	160	3.1	25-110	테트라히드로푸란
4-아세트아미도-벤조산	93	138	243	3.3	25-180	테트라히드로푸란+ 물

[0472]

[0473]

추가적으로, 유사한 스크리닝 실험을 수행하여 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 결정질 디-염을 형성하였다. 시험된 산은 브로민화수소산, 염산, 황산, 에탄-1,2-디술폰산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 벤젠 술폰산, 옥살산, L-아스파르트산, 글루탐산, (+)-L-타르타르산, 푸마르산, 및 시트르산. 이들 산 중, 단지 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 디-HCl 염만이 결정질 물질을 제공하였다.

[0474]

실시예 4. 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 제조

[0475]

N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 (4.21 g, 16.04 mmol)을 메탄올 (14 mL) 및 물 (14 mL) 중에 용해시키고, 60°C로 가열하였다. 메탄올 (14 mL) 중 L-타르타르산 (2.4 g, 16.04 mmol)의 용액을 첨가하고, 추가의 메탄올 (14 mL)로 행구었다. 투명한 용액을 고체가 형성되기 시작하기 전에 60°C에서 약 10분 동안 계속해서 가열하였다. 현탁액을 50°C로 1.5 시간 동안 냉각시키고 이어서 30분 동안 40°C로 냉각시키고 2 시간 동안 40°C에서 유지하였다. 이어서, 현탁액을 30분 동안 30°C로 냉각시키고 밤새 30°C에서 유지하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 메탄올 (20 mL)로 세척하고, 오픈 내 물의 비커에서 진공 하에 실온에서 2일 동안 건조시켜 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 백색 고체 (6.617 g, 86.9%)의 초순수한 형태를 수득하였다. 건조 제1 일 이후 추가의 중량 손실은 없었다. 이 초순수한 물질은 재결정화될 수 있다 (실시예 5 참조). 이 절차에 의해 제조된 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물은 LCMS에 의해 >98%의 순도를 갖는 것으로 측정되었다. 반면, LCMS에 의해 측정된 경우, 미국 특허 번호 7,943,628에 기재된 방법에 의해 제조된 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물은 95.4% 및 96.1% 검정의 순도 (LCMS에 의해 측정됨)를 가졌다.

[0476]

상기와 같이 제조된 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물은 도 1 및 도 2의 PXRD 패턴 및 PXRD 피크 목록을 특징으로 하는 다형체 형태 A를 제공한다.

[0477]

¹H NMR: (도 3) DMSO-d₆ 중의 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 ¹H NMR.

[0478]

IR: (도 4) 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물 (형태 A)의 IR 스펙트럼.

[0479]

DSC 온도기록도: (도 5) 2개의 흡열 사건은 각각 96°C 및 153°C에서 관찰되었고, 각각 수분 손실과 용융에 해당한다.

- [0480] TGA/SDTA 온도기록도: (도 6) SDTA 신호의 흡열 사건을 동반한 7.9%의 질량 손실이 관찰되었다. 수분 손실 후에, 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 타르트레이트 염의 용융이 147°C에서 관찰되었다. 분해는 약 200°C에서 시작한다.
- [0481] TGA/MS 온도기록도: (도 7) 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 분자당 2개의 물 분자에 상응하는 7.9%의 질량 손실이 25-150°C에서 관찰되어 화합물의 2수화물 성질을 확인하였다.
- [0482] LCMS에 의한 순도 분석: (도 8) 상기 기재된 바와 유사한 절차에 의해 제조된 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 순도를 LCMS를 이용하여 평가하였다. 스펙트럼에서 4.31분의 체류 시간을 갖는 1개의 피크가 관찰되었다. 이 피크는 99.1% 면적에 상응하였다. 피크는 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민의 중량에 상응하는 263 amu의 m/z를 가졌다.
- [0483] DVS 분석: (도 9) 상대 습도 (RH) 40% 내지 0% (탈착), 95% (수착)까지로 10%의 스텝으로 순환하였다. 탈착 동안, RH가 10% RH 미만으로 감소할 때 탈수 단계가 발생한다. 수분 흡수는 0 - 20 % RH (1.9% 질량 흡수)와 20 - 30 % (총 질량 흡수 6.9%) 사이에서 관찰된다. 30 - 90% RH 사이에서 중량은 안정적이다.
- [0484] 실시예 5. 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물의 재결정화
- [0485] 초순수한 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 타르트레이트 2수화물은 제어된 냉각 경사 후에 메탄올/물로부터 재결정화되었다. 고체를 여과하여 축축한 케이크를 수득하였고 이어서 습도를 제어하면서 이를 건조시켰다.
- [0486] 실시예 6. N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 겐티세이트의 제조
- [0487] 176mg/ml의 ZPL-3893787 용액을 1-부탄올 중에서 제조하였다. 염 형성은 1:1 화학량론 염을 제조하기 위해 작은 물 과잉의 겐티스산을 사용하여 유리 바이알에서 수행하였다. 겐티스산 (647.9mg)을 8 ml 유리 바이알에서 칭량하고 ZPL-3893787 용액을 첨가했다. 바이알을 실온에서 인큐베이션하고 5일 동안 교반하였다. 염 형성이 완료된 후에 고체를 수집하고 진공 하에 건조시켰다.
- [0488] N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 겐티세이트는 도 10의 PXRD 패턴을 특징으로 하는 다형체를 제공하였다.
- [0489] ¹H NMR: (도 11) DMSO-d₆ 중의 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 겐티세이트의 ¹H NMR.
- [0490] TGA 분석 (도 12): 작은 흡열 사건이 134°C (용융)에서 관찰되고 분해는 약 230°C에서 발생한다.
- [0491] TGMS 분석 (도 13): 물로부터의 건조로 인한 1.5% 중량 손실은 25 내지 150°C에서 관찰된다.
- [0492] 실시예 7. N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트의 제조
- [0493] 300mg/ml의 ZPL-3893787 용액을 디클로로메탄 중에서 제조하였다. 염 형성은 1:1 화학량론 염을 제조하기 위해 작은 물 과잉의 살리실산을 사용하여 유리 바이알에서 수행하였다. 살리실산 (580.4mg)을 8 ml 유리 바이알에서 칭량하고 ZPL-3893787 용액을 첨가했다. 바이알을 실온에서 인큐베이션하고 5일 동안 교반하였다. 염 형성이 완료된 후에 고체를 수집하고 진공 하에 건조시켰다.
- [0494] 상기와 같이 제조된 N⁴-(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트는 도 14 및 도 15의 PXRD 패턴 및 PXRD 피크 목록을 각각 특징으로 하는 다형체를 제공하였다.

- [0495] ^1H NMR: (도 16) DMSO- d_6 중의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트의 ^1H NMR.
- [0496] IR: (도 17) N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 살리실레이트의 IR 스펙트럼.
- [0497] TGA 분석 (도 18): 흡열 사건이 173°C (용융)에서 관찰되고 분해는 약 190°C 이상에서 발생한다.
- [0498] TGMS 분석 (도 19): 물로부터의 건조로 인한 1.5% 중량 손실은 25 내지 160°C에서 관찰된다.
- [0499] 실시예 8. N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물의 제조
- [0500] 176mg/ml의 ZPL-3893787 용액을 1-부탄올 중에서 제조하였다. 염 형성은 1:2 화학량론 염을 제조하기 위해 작은 물 과잉의 염산을 사용하여 유리 바이알에서 수행하였다. 염산 (658 μL)을 8 ml 유리 바이알의 ZPL-3893787 용액에 첨가했다. 바이알을 실온에서 인큐베이션하고 5일 동안 교반하였다. 염 형성이 완료된 후에 고체를 수집하고 진공 하에 건조시켰다.
- [0501] 상기와 같이 제조된 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물은 도 20 및 도 21의 PXRD 패턴 및 PXRD 피크 목록을 각각 특징으로 하는 다형체를 제공하였다.
- [0502] ^1H NMR: (도 22) DMSO- d_6 중의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물의 ^1H NMR.
- [0503] IR: (도 23) N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 디-히드로클로라이드 수화물의 IR 스펙트럼.
- [0504] TGA/SDTA 분석 (도 24): 용매 손실 및 용융과 관련된 흡열 사건이 50-75°C에서 관찰되고 이어서 분해는 235°C에서 발생한다.
- [0505] TGMS 분석 (도 25): 물로부터의 건조로 인한 1.5% 중량 손실은 25 내지 160°C에서 관찰된다.
- [0506] 실시예 9. N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물의 제조
- [0507] 300mg/ml의 ZPL-3893787 용액을 디클로로메탄 중에서 제조하였다. 염 형성은 1:1 화학량론 염을 제조하기 위해 작은 물 과잉의 1,2-에탄디술포산을 사용하여 유리 바이알에서 수행하였다. 1,2-에탄디술포산 (957.0mg)을 8 ml 유리 바이알에서 칭량하고 ZPL-3893787 용액을 첨가했다. 바이알을 실온에서 인큐베이션하고 5일 동안 교반하였다. 염 형성이 완료된 후에 고체를 수집하고 진공 하에 건조시켰다.
- [0508] 상기와 같이 제조된 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물은 도 26 및 도 27의 PXRD 패턴 및 PXRD 피크 목록을 각각 특징으로 하는 다형체를 제공하였다.
- [0509] ^1H NMR: (도 28) DMSO- d_6 중의 N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물의 ^1H NMR.
- [0510] IR: (도 29) N^4 -(시클로프로필메틸)-6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리미딘-2,4-디아민 에탄 디술포네이트 수화물의 IR 스펙트럼.
- [0511] TGA/SDTA 분석 (도 30): 질량 손실, 용융, 분해와 관련된 흡열 사건이 229°C에서 관찰된다.
- [0512] TGMS 분석 (도 31): 분해 전에 2.0%의 질량 손실이 관찰된다.

- [0513] 실시예 10. ZPL-389를 사용한 중등도 내지 중증 아토피성 피부염의 2a 상 연구
- [0514] 1 상 시험에서, 62명의 대상체를 ZPL-389로 처리하였다. 단일 상승 용량 (0.01-48mg) 및 다중 상승 용량 (14일 동안 1일 1회 5, 15 및 50mg)의 ZPL-389를 안전하게 허용하였고 관찰된 유해 사건의 대부분은 경미하고, 일시적이고, 용량과 관련이 없었다. 중요하게, ZPL-389는 빠르게 흡수되고 용량-비례 약동학을 나타냈다.
- [0515] 1 상 시험 후에, 중등도 내지 중증 아토피성 피부염을 앓는 성인 대상체에게 8주 동안 30mg의 ZPL-389를 1일 1회 투여한 치료의 효능을 평가하기 위해 2a 상 시험을 수행하였다. 연구는 또한 중등도 내지 중증 아토피성 피부염을 앓는 성인 대상체에서 ZPL-389의 안전성 및 내약성을 평가하기 위해 설계되었다.
- [0516] 이 연구는 소양증 수치 등급화 척도(NRS) ≥ 5 (0-10 척도), 조사자 종합 평가(IGA) ≥ 3 (0-3 척도), 중등도-중증 AD 습진 면적 및 중증도 지수 (EASI) ≥ 12 및 ≤ 48 (0-72 척도)인 대상체에 대한 무작위화, 이중 맹검, 위약 대조, 평행 그룹 연구이다. 또한 주관적 환자 보고 결과 도구는 지아르코 가려움증 소양증 (전자) 일지 (Ziarco Itch Diary (Electronic) Pruritus); 5D 소양증 척도; 피부과 삶의 질 지수 (DLQI); 및 환자 전반적 변화 인상 (PGIG)를 포함한다.
- [0517] 각 대상체 (18-65세)는 연구 참여에 대한 적격성을 확인하기 위해 1회 이상의 스크리닝 방문을 하였다. 중등도 내지 중증 아토피성 피부염을 앓는 98명의 대상체를 2:1로 무작위화하여 8주 (56일) 동안 경구로 30mg ZPL-389 또는 위약을 1일 1회 받도록 하였다.
- [0518] 시험을 위한 효능 종점은 하기를 포함한다:
- [0519] - 24시간 동안의 소양증 (가장 심한 가려움증)에 대한 NRS에서 기준선으로부터의 변화;
- [0520] - 소양증 (가장 심한 가려움증)에 대한 주간 NRS에서 기준선으로부터의 변화;
- [0521] - 소양증 (가장 심한 가려움증)에 대한 야간 NRS에서 기준선으로부터의 변화;
- [0522] - 수면 장애에 대한 NRS에서 기준선으로부터의 변화;
- [0523] - 가려움증의 지속시간에서 기준선으로부터의 변화;
- [0524] - 소양증에 대한 구두 등급화 점수에서 기준선으로부터의 변화;
- [0525] - EASI 점수에서 기준선으로부터의 변화;
- [0526] - SCORAD 점수에서 기준선으로부터의 변화;
- [0527] - IGA 점수;
- [0528] - 구급 의약의 사용량; 및/또는
- [0529] -PGIC.
- [0530] ZPL-389를 사용한 치료는 3종의 모든 염증 효능 도구에서 위약과 비교하여 임상적으로 및 통계적으로 유의한 염증 감소를 나타냈다. 특히 8주차에서, ZPL-389는 EASI를 50%만큼 감소시켰고 이와 비교하여 위약의 경우는 27%였다 ($p=0.01$). 또한 ZPL-389는 SCORAD를 41%만큼 감소시켰고 이와 비교하여 위약의 경우는 26%였으며 ($p=0.004$), 염증에 의해 영향 받은 BSA(체표면적)의 기준선으로부터의 변화는 -18% 활성이었고 이와 비교하여 위약의 경우는 -12%였다 ($p=0.044$). 추가적으로, IGA는 36%만큼 감소되었고 이와 비교하여 위약의 경우는 25%였으며, 대상체의 19%가 깨끗한 또는 거의 깨끗한 피부를 가졌다 (IGA에 의해 증명된 바와 같이 반응 및 완화는 오즈비 2.51 및 2.71을 갖는다).
- [0531] 연구 전반에 걸쳐, ZPL-389는 위약과 비교할만한 유리한 안전성 프로파일을 가지며 내약성이 우수한 것으로 밝혀졌고 치료 발현성 유해 사건(TEAE)에서 ZPL-389와 위약 사이에 어떠한 차이도 관찰되지 않았다. 연구에서 효능의 부족으로 인해 회수한 7명은 모두 위약군이였다. 더욱이, 구급 의약 사용은 ZPL-389를 받은 환자에서 더욱 낮았다.
- [0532] 따라서, 3종의 각각의 효능 도구 (EASI, IGA 및 SCORAD)에 의해 증명된 바와 같이, ZPL-389는 중등도 내지 중증 아토피성 피부염을 앓는 성인 대상체의 징후에서 임상적으로 및 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다. 더욱이, 소양증은 현저하게 감소되었고 이 연구에서 보여진, 기준선에 비해 소양증이 감소한 정도는 임상적으로 의미 있고, 통계적으로 유의한 수준이다.

[0533] 따라서, ZPL-389는 중등도 내지 중증 아토피성 피부염에서 유의하게 염증을 감소시킨다는 것이 보여진 최초의 히스타민 H₁ 길항제이다.

[0534] 실시예 11. 건식 과립화에 의한, ZPL-389를 포함하는 정제의 초기 제제

[0535] 건식 과립화는 60g 규모로 수행하였다. 표 5에 제시된 건식 과립화 제제는 블렌드의 낮은 유동성으로 인해 슬러그로 용이하게 형성되지 않아 슬러깅 동안 개입하여 슬러그를 형성하도록 수동 압축이 요구되었다. 형성된 슬러그는 우수한 품질이었고 쉽게 부서지지 않고 취급할 수 있는 강건한 압축물을 제공하였다. 12 mm의 편평한 면의 톨링을 이용하여 슬러그를 압축하였고, 슬러그는 4 내지 5mm의 두께를 가졌고 991 μm 스크린을 갖는 코밀(Comil)을 이용하여 이를 밀링하였다.

[0536] 최종 정제를 압축할 때 호퍼를 통한 물질의 유동성을 개선하여 과립은 블렌드보다 우수한 유동성을 가졌다 (블렌드와 과립에 대한 카르 지수는 각각 36% 대 31%). 정제는 8.5 mm의 통상적인 원형의 오목한 톨링을 이용하여 압축하였고 경도는 65, 85 및 105N을 표적으로 했다. 정제는 적합한 두께 및 경도를 가졌다. 표 6을 참조한다. 이 배치에 대해 힘/경도 곡선은 가팔랐고 F-프레스 상에서 0.5만크의 변화는 경도의 큰 변화로 이어졌다. 슬러그는 요구되는 것보다 다소 단단했으나 과립내 블렌드는, 리본의 다공성을 우수하게 제어하고 슬러깅보다 공정에 더욱 부합하는 물리 압착에 적합하다.

[0537] 건식 과립화에 대한 봉해 시간은 습식 과립화 배치보다 더 빨랐고 경도와 봉해 시간 사이의 관계가 관찰되었다.

[0538] 표 5. ZPL-389 출발점: 건식 과립화 제제

성분	% w/w	양 (mg)
P717	28	56.0
미세결정질 셀룰로스	47.4	94.8
DCP	18.6	37.2
크로스카르멜로스 소듐	5	10
스테아르산마그네슘	1*	2
합계	100	200

[0539]

[0540] * 0.5% 과립내, 0.5% 과립외

[0541] (P717=ZPL-389)

[0542] 표 6. 정제 데이터

목적 경도 (N)	프레스에 설정한 힘	중량 (mg)	경도 (N)	두께 (mm)	봉해 시간 (NMT 분)
65N	22.5	202.8	65.2	4.41	3
85N 출발	23.15	197.8	77.2	3.576	5
85N 종결	23	198	44.6	3.576	N/A
105N	23	196	78.8	3.58	8

[0543]

[0544] 실시예 12. 습식 과립화에 의한, ZPL-389를 포함하는 정제의 초기 제제

[0545] 표 7에 제시된 제제는 물을 과립화 액체로 사용하여 소규모 (40g)로 제조하였다. 하기 제시된 제제에 대한 습식 과립화 공정은 신속하였고, 6 mL (15%)의 물이 약간 과다 과립화 습윤 덩어리의 원인이다. 블렌드의 초기 수분 함량은 5.25%였고, 건조 과립의 수분 함량은 2.77%였다. 이 단계 (60°C 오븐에서 60분)에서 건조를 제어하지는 않지만 보다 큰 배치에는 초기 ±0.5% (w/w)의 표적 수분이 사용될 것이다.

[0546] 표 7. ZPL-389 출발점: 습식 과립화 제제

성분	% w/w	양 (mg)
P717	56	56
만니톨	23.8	23.8
DCP	10.2	10.2
소듐 스타치 글리콜레이트	5	5
HPC EXF	4	4
스테아르산마그네슘	1	1
합계	100	100

[0547]
 [0548] (P717 = ZPL-389, DCP = 무수 인산이칼슘, HPC = 히드록시프로필 셀룰로스)

[0549] 건조 과립을 브러싱이 있는 경우와 없는 경우로 1000 μm 스크린을 통해 스크리닝하였다. 브러싱이 없는 경우에 과립의 대략 50%는 스크린을 통과하였고 브러싱이 있는 경우에 4.29 g의 단단한 덩어리를 제외한 나머지 물질이 통과하였다. 손실은 다소 과다 과립화로 인한 것일 수 있다. 과립을 윤택화시키고 5 mm의 통상적인 원형의 오목한 (nrc) 도구 세트를 이용하여 압축시켰다.

[0550] 25N, 50N 및 75N의 경도 값을 표적으로 하였고 배치에 대한 압축 프로파일로 이어졌다. 표 8을 참조한다. 정제는 예상보다 다소 더 두꺼웠고 6 mm 도구 세트가 보다 적합하였다.

[0551] 15분 미만의 봉해 시간, 및 경도와 봉해 사이의 관계가 관찰되었다.

[0552] 표 8. 정제 데이터

목적 경도 (N)	프레스에 설정한 힘	중량 (mg)	경도 (N)	두께 (mm)	봉해 시간 (NMT 분)
25N	24	101.8	23	4.41	8
50N 출발	24.75	103	55.4	4.26	11
50N 종결	24.75	97	44.6	4.272	N/A
75N	28	100	77.6	4.13	13

[0553]
 [0554] 실시예 13. 직접 압축에 의한 ZPL-389를 포함하는 정제의 제제

[0555] 30mg의 직접 압축 블렌드를 100g 규모로 제조하였다. 건식 과립화 제제의 유동성이 낮고 정제로 압축될 수 없기 때문에 제제를 10mg 용량으로 재제제화하였다. 표 9를 참조한다.

[0556] 표 9. ZPL-389의 직접 압축 제제

성분	% w/w	양 (mg)
P717	9.335	18.67
만니톨 200SD	84.665	169.33
크로스카르멜로스 소듐	5	10
스테아르산마그네슘	1	2
합계	100	200

[0557]
 [0558] 10mg 용량의 직접 압축 제제를 40g 배치 크기로 수행하였다. API 로딩을 감소시킴으로써, 유동성이 개선될 것으로 예상하였다. ZPL-389의 10mg 용량의 직접 압축 제제는 우수한 유동 특성 (23%의 카르 지수)을 나타냈고, 8.5 mm nrc 틀링을 이용하여 압축되기에 충분한 유동성을 가졌다. 정제가 고리 모양을 형성하며 중심으로부터 봉해하였고, 봉해 시간은 매우 빨랐다. 정제 데이터를 하기 표 10에 나타냈다.

[0559] 표 10. 정제 데이터

목적 경도 (N)	프레스에 설정한 힘	중량 (mg)	경도 (N)	두께 (mm)	붕해 시간 (NMT 분)
65N	23.75	195.6	55.6	3.952	1
85N 출발	24.5	203	90.8	3.91	1
85N 종결	24.5	202	80.4	3.91	N/A
105N	25.25	203.6	117.8	3.814	2

[0560]

[0561] 실시예 14. 수분 활성화 건식 과립화에 의한 ZPL-389를 포함하는 정제의 제제

[0562] 40g 배치 크기로 제조한 ZPL-389의 수분 활성화 건식 과립화 제제를 표 11에 나타냈다.

[0563] 표 11. ZPL-389의 수분 활성화 건식 과립화 제제

성분	% w/w	양 (mg)
수분 활성화		
P717	22.4	56.0
DCP	19.28	48.2
포비돈 K12	4	10.0
과립의		
미세결정질 셀룰로스 PH200	47.32	118.3
크로스카르멜로스 소듐	5	12.5
이산화규소	1	2.5
스테아르산마그네슘	1	2.5

[0564]

[0565] 과립내 물질을 0.5mL의 물로 활성화하였고 과립화는 매우 짧았다. 초기 수분은 4.81 중량%였지만, 그러나 과립을 과립의 물질과 블렌딩한 후의 블렌드 수분은 2.59 중량%였다. 카르 지수에 의한 과립의 유동성은 과립 및 최종 유효화된 블렌드에 대해 27%였다. 10 mm nrc 틀링을 이용하여 허용가능한 정제를 압축하였다. 단지 일부 정제만이 100N의 중간 경도에서 압축되었고 80N 및 120N의 낮은 및 높은 경도를 또한 표적화하였다. 힘 설정은 0.1만크 조정하는 경우 경도의 광범위한 변화로 이어졌다. 정제가 고리 모양을 형성하며 중심으로부터 붕해하였다. 붕해 시간은 빨랐다. 정제 데이터를 하기 표 12에 나타냈다.

[0566] 표 12. 정제 데이터

목적 경도 (N)	프레스에 설정한 힘	중량 (mg)	경도 (N)	두께 (mm)	붕해 시간 (NMT 분)
80N	27.75	261.2	77.8	4.41	1
100N 출발	27.85	258.2	117.8	3.778	2
120N	28.05	259.4	138.6	3.766	3

[0567]

[0568] 실시예 15. 건식 과립화에 의한 ZPL-389를 포함하는 정제의 변형된 제제

[0569] 개선된 가공성을 위해, 일정한 API 균일성 및 목적 정제 크기에 대한 압축 프로파일을 갖는 ZPL-389의 분말 또는 과립을 제조하는 공정을 확립하기 위해, 그리고 제제 공정이 재현가능하다는 것을 증명하기 위해 상기 실시예 11에 기재된 초기 건식 과립화의 변형을 시험하였다. 예를 들면, 제제는 과립내 부분으로부터 무수 인산이 칼슘 (DCP)을 제거하고 붕해제 수준을 5%에서 8 중량% 즉, (w/w)로 증가시키도록 변형되었다.

[0570] 또한 비-관능성 코팅 (예를 들면, 오파드라이 II)를 정제에 적용할 수 있다.

[0571] 목적은 3mg, 10mg 및 30mg의 용량 농도를 갖는 코팅된 정제 제제를 확립하는 것이다. 적합한 압축 특성, 우수한 과립 유동성, 우수한 정제 특성, 및 빠른 붕해 및 용해를 갖는 정제가 가장 바람직할 것으로 예상된다.

[0572] 표 13에 설명된 제제 변화와 다른 건식 과립화 제제를 위한 과립내 물질 제조 사이에는 어떠한 차이도 없었다.

[0573] 표 13. 건식 과립화 변형된 제제

물질	백분율 제제 (%w/w)	최종 단위 투여량 (mg)	배치 양 (g)
P717	25.75	51.5	15.45
아비셀 PH200 LM	47.4	94.8	28.44
크로스카르멜로스 소듐	4	8	2.4
스테아르산마그네슘	0.5	1	0.3
과립내 물질 합계 (E)	77.65	155.3	46.59
과립외 물질			
DCP	17.85	35.7	10.71
크로스카르멜로스 소듐	4	8	2.4
스테아르산마그네슘	0.5	1	0.3
합계	100	200	60

[0574]

[0575]

호퍼로부터 다이로 블렌드의 유동성이 여전히 낮기 때문에, 이 전달은 수동으로 수행하였다. 설정 동안 수많은 슬러그가 생성되어 낮은 수율이 유발되었다. 그러나, 슬러그는 브러싱하기에는 매우 두껍기 때문에 막자를 사용하여 1mm 체를 통하여 스크리닝하는 경우에 슬러그가 용이하게 부서졌다. 이어서 과립을 과립의 물질과 혼합하고 윤활화시켜 27%의 카르 지수를 획득하였다. 8.5mm의 통상적인 원형의 오목한 도구 세트를 이용한, 중간 경도에서의 정제의 압축은 단지 슬러그 공정으로부터 낮은 수율로 인해 달성될 수 있다. 85 N의 표적 경도가 30의 힘 설정을 이용하여 달성될 수 있지만, 일부 변동성이 있었고, 정제의 중량은 실행 전체에 걸쳐 감소하였고, 이는 약간의 분리가 있었다는 것을 시사한다. 카르 지수로부터 낮은 유동성에도 불구하고, 다이를 충전하는 것에는 어떠한 문제도 없었다. 0.25의 힘 설정 변화로 경도가 현저하게 변화하였다. 정제 데이터를 표 14에 나타냈다.

[0576]

표 14. 정제 데이터

목적 경도 (N)	프레스에 설정한 힘	중량 (mg)	경도 (N)	두께 (mm)	방해 시간 (NMT 분)
65N	30	209	61	3.89	N/A
85N	30.25	198.6	80.8	3.81	N/A*
105N	31.5	200	105	3.67	N/A

[0577]

실시에 16. 습식 과립화에 의한 ZPL-389를 포함하는 정제의 변형된 제제

[0578]

건식 과립화 제제에서와 같이, 습식 과립화에 의한 정제의 제제 (상기 실시에 12 참조)를 변형시키고 개선된 가공성에 대해 시험하였다. 표 15를 참조한다. 예를 들면, 제제에서 만니톨을 사용하는 중점이 매우 갑작스러웠기 때문에, 만니톨을 미세결정질 셀룰로스로 대체하였다.

[0579]

습식 과립화 제제를 위한 과립내 물질은 켄우드 초퍼 보울의 90% 충진을 설명했고, 고전단을 이용한 블렌딩 후에 이 부피가 60%로 감소한다. 블렌드는 초기에 외양상으로 백색이었지만, 과립화 후에, 블렌드는 회백색 내지 황색이었다. 혼합 동안 블렌드에 10mL의 물을 적가하여 중점에서 급격한 변화를 유발하였다. MCC 제제가 만니톨 제제만큼 과다 과립화된 것으로 보이지 않으므로 미세결정질 셀룰로스(MCC), 예를 들어 아비셀 PH200 제제는 만니톨 제제보다 더욱 우수하게 수행되었다.

[0580]

표 15. 습식 과립화 변형된 제제

물질	백분율 제제 (%w/w)	최종 단위 투여량 (mg)	배치 양 (g)
P717	51.5	51.5	30.9
아비셀 PH200	19.75	19.75	11.85
DCP	19.75	19.75	11.85
소듐 스타치 글리콜레이트	5	5	3
HPC EXF	3	3	1.8
스테아르산마그네슘	1	1	0.6
정제수	q.s.	N/A	5 - 10
합계	100	100	60

[0581]

[0582]

과립을 60°C에서 건조시켰고 수분이 규격 내에 있으므로 과다 건조는 발생하지 않았다. 과립 내의 소수의 단단한 덩어리가 관찰되었지만 이들을 막자 사발로 감소시켜 97% 수율의 과립을 획득하였다.

[0583]

[0584] 과립을 윤활화시키고 60N의 중간 표적 경도에서 6 mm 툴링을 이용하여 압축시켰다. 60N 경도를 위한 힘 설정은 22.25였지만, 22-25 범위는 55 내지 115N의 경도 범위를 수득하였다. 윤활화 과립의 유동성은 카르 지수 상으로 14%로 매우 우수했다. 정제 데이터를 표 16에 나타냈다.

[0585] 표 16. 정제 데이터

목적 경도 (N)	프레스에 설정한 힘	중량 (mg)	경도 (N)	두께 (mm)	봉쇄 시간 (NMT 분)*
25N	20	106	27	3.22	N/A
50N	22.25	112.8	60.2	3.38	N/A
75N	25	111	115	2.91	N/A

[0586]

[0587] *수행하지 않음

[0588] 실시예 17. 용해 방법 확립

[0589] ZPL-389 제제의 용해 방법 확립을 2개의 매질에서 수행하였다: 0.01 M HCl (pH = 2) 및 pH 6.8 완충제. 이들 데이터를 ZPL-389의 기존 투여 형태와 비교하였다. 초기 건식 및 습식 과립화 제제 (상기 실시예 11 및 12 참조)는 둘 다 50 rpm에서 60분 후에 완전히 용해되지 않았고 이는 ZPL-389의 방출이 지연되고 있다는 것을 제시하였다.

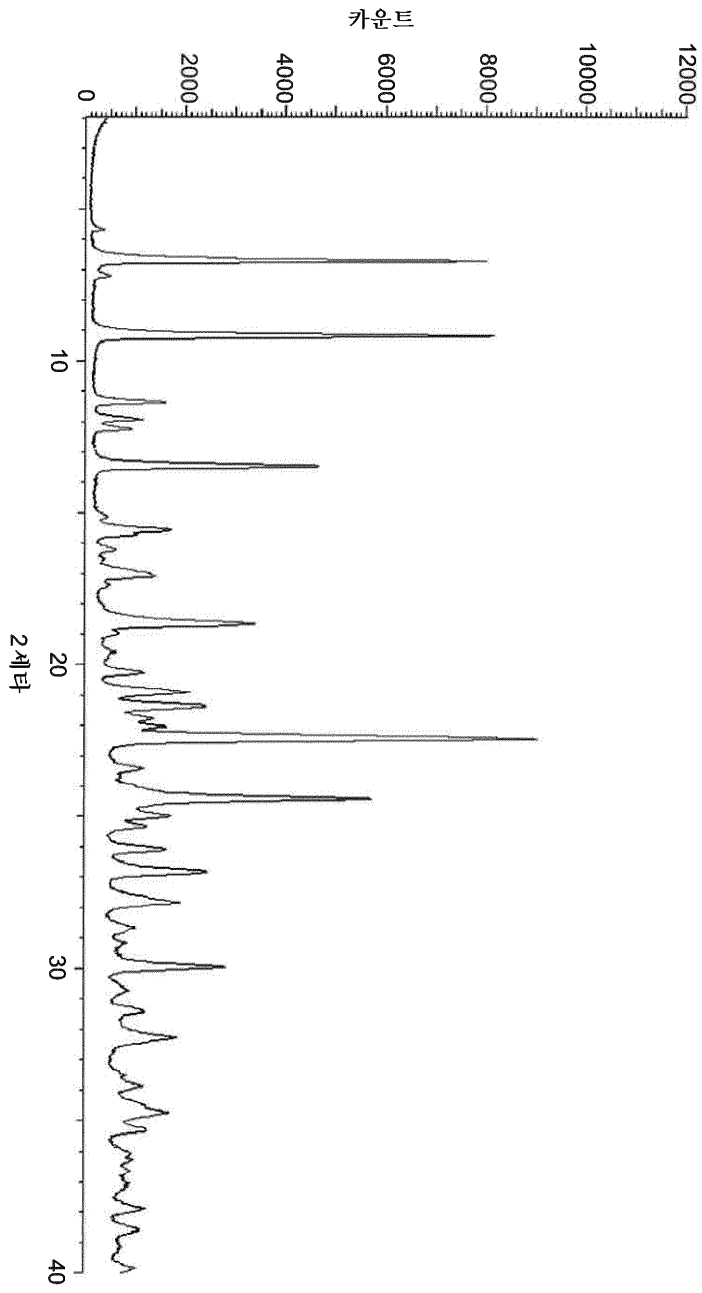
[0590] 용해 방법의 속도를 75 rpm으로 증가시킨 경우에 60분에서 용해는 여전히 완료되지 않았고 정제 방출 프로파일 사이에 약간의 변동성이 있었다. 이 변동성은 주로 제제와 가공 파라미터 사이의 차이로 인한 것으로, 예를 들어 건식 과립화 제제가 슬러깅 동안 요구되는 것보다 다소 단단하게 압축된 반면 습식 과립화 제제는 약간 과다-과립화된 것이다.

[0591] 75 rpm에서 0.01 M HCl 및 pH 6.8 완충제 중의 30mg의 변형된 건식 및 습식 과립화 제제 정제 (상기 실시예 15 및 16 참조) 상에서 추가의 용해 실험을 수행하였다. 이들 실험의 결과를 도 32 및 33에 요약하였다. 0.01 M HCl (도 32) 및 pH 6.8 완충제 (도 33) 둘 다에서, 건식 과립화 (DG) 정제 제제가 습식 과립화 (WG) 정제 제제보다 더욱 빨리 방출한다.

[0592] 등가물

[0593] 본 출원은 그의 취지 및 본질적인 특징으로부터 벗어나지 않고 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 모든 관점에서 본원에 기재된 출원을 제한하는 것이 아니라 예시하는 것으로 고려되어야 한다. 따라서, 본 출원의 범주는 상기 기재에 의해서 보다는 첨부된 청구범위에 의해 나타나고, 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화가 그에 포괄되는 것으로 의도된다.

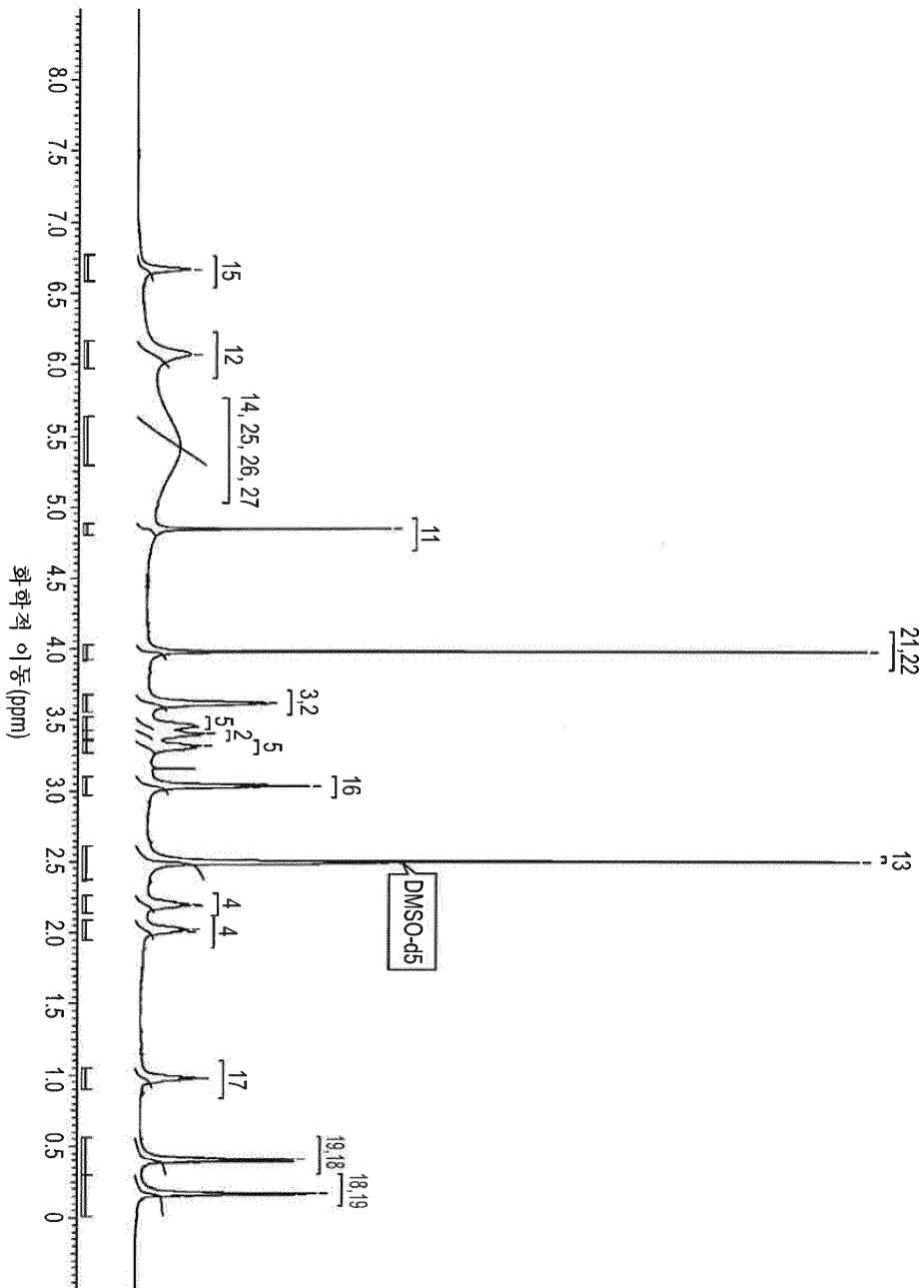
도면
도면1



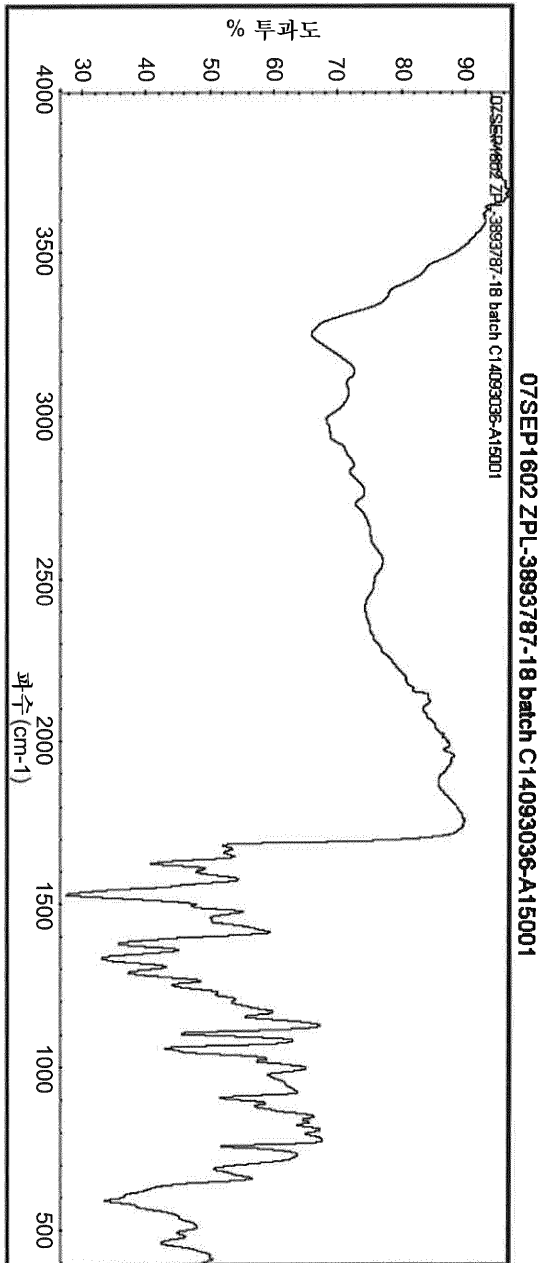
도면2

피크 번호	2-세타 각	상대 강도 (%)
1	6.7	82.2
2	9.2	87.5
3	11.4	16.1
4	13.5	53.7
5	15.6	17.1
6	17.0	11.9
7	18.7	36.8
8	20.9	19.7
9	21.4	23.0
10	21.8	10.7
11	22.0	13.7
12	22.4	100
13	24.4	62.9
14	25.0	14.7
15	26.1	14.0
16	26.8	23.5
17	27.8	16.9
18	30.0	27.2
19	32.3	16.1
20	34.8	13.3

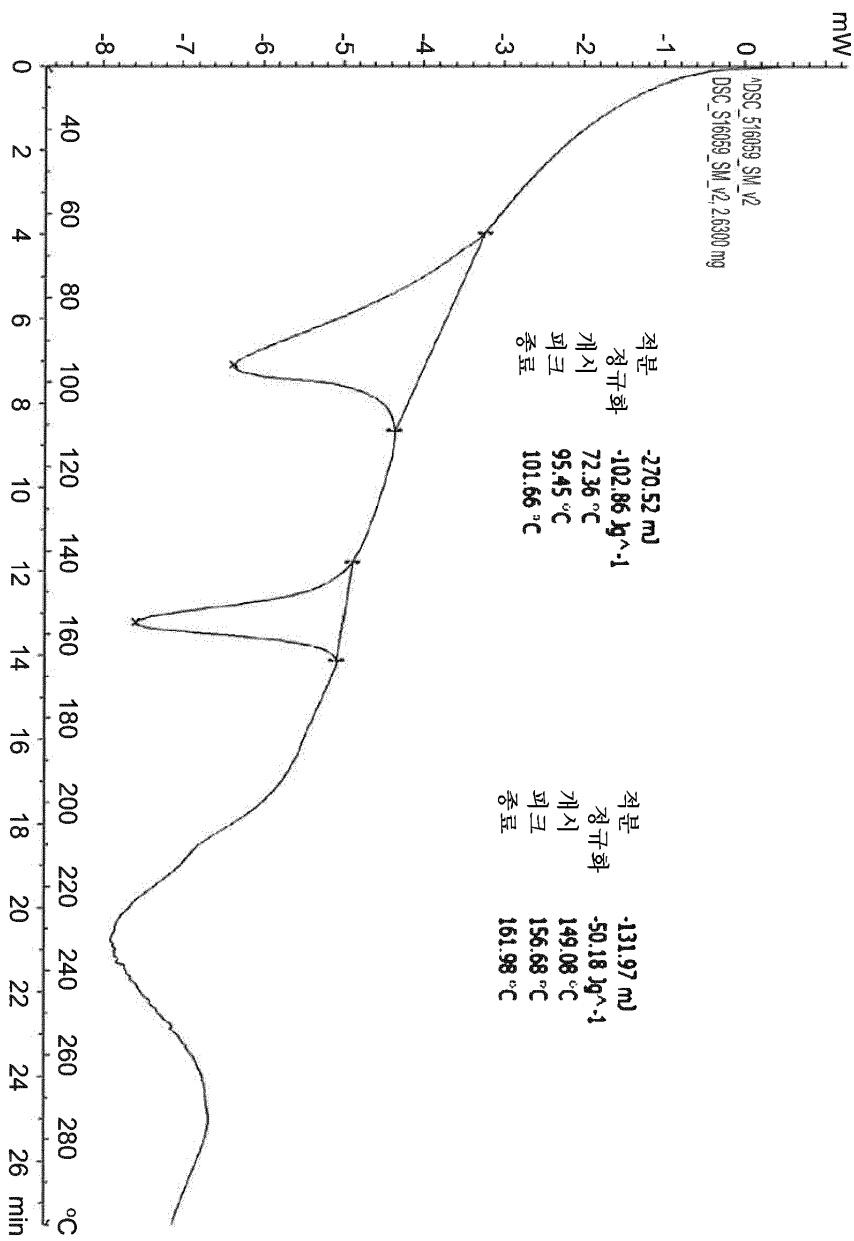
도면3



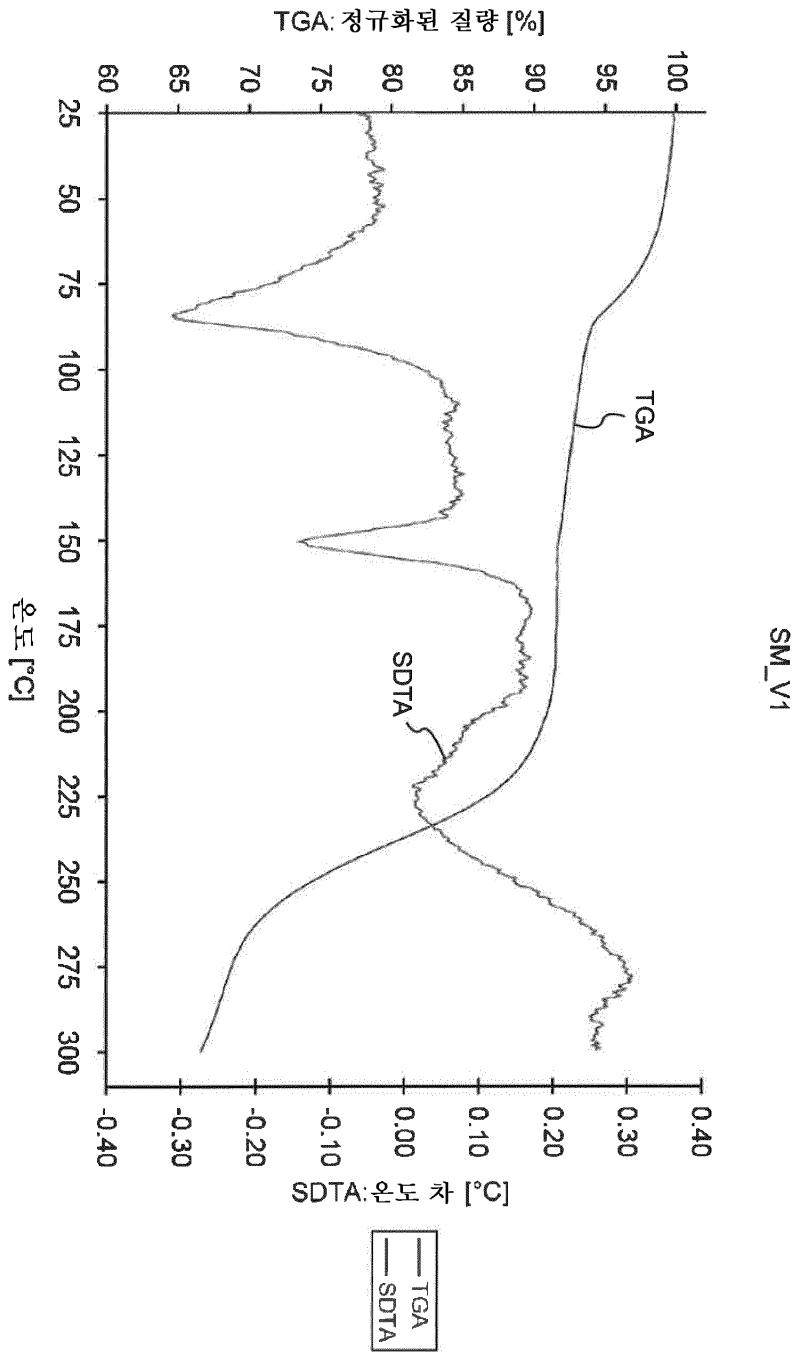
도면4

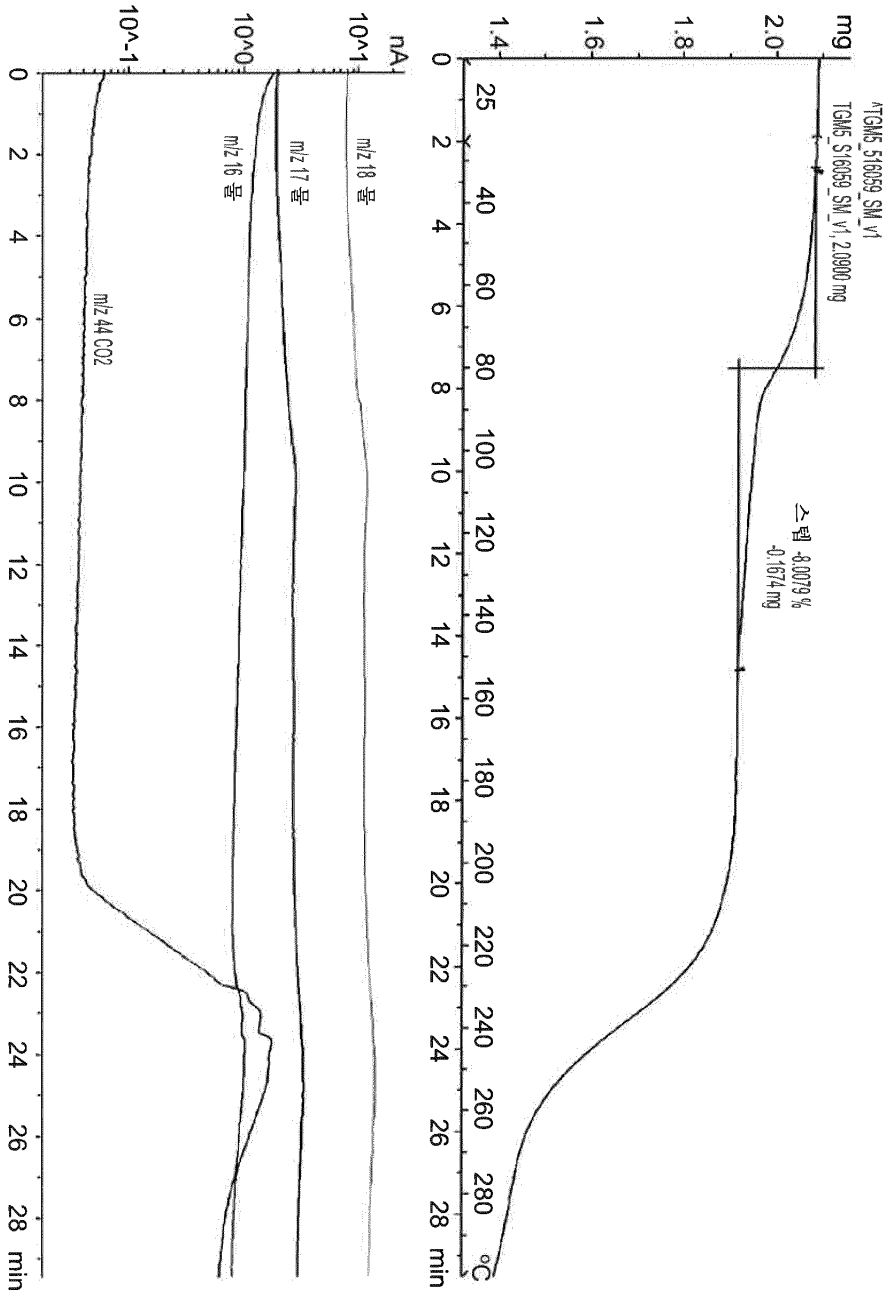


도면5



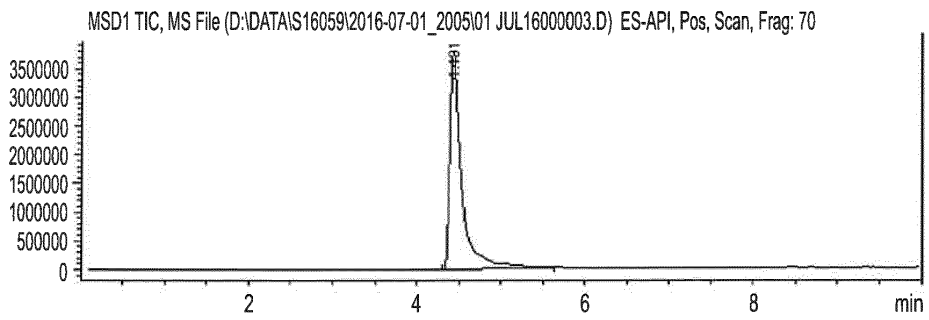
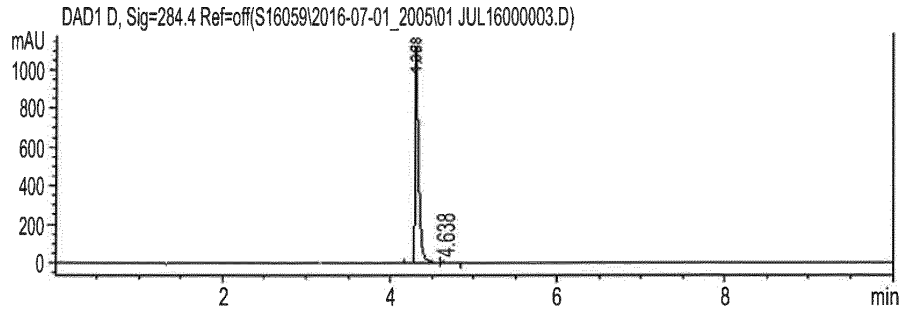
도면6



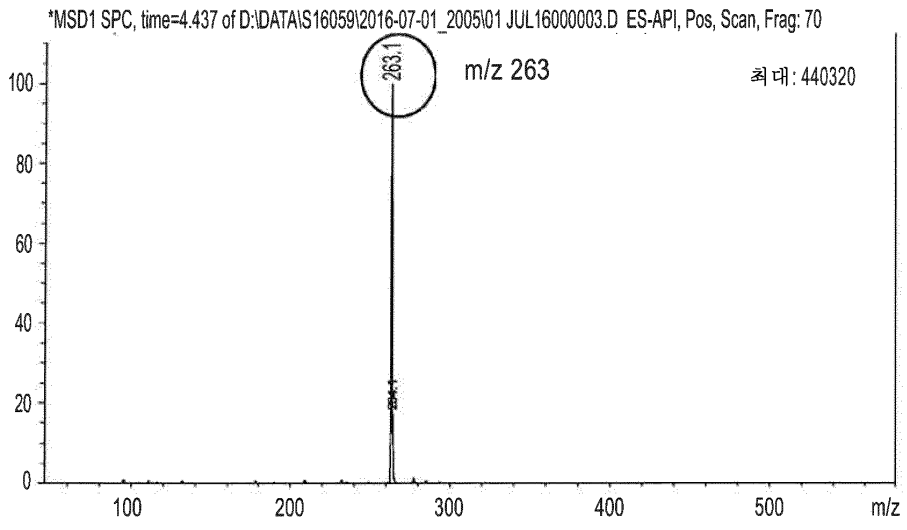


도면7

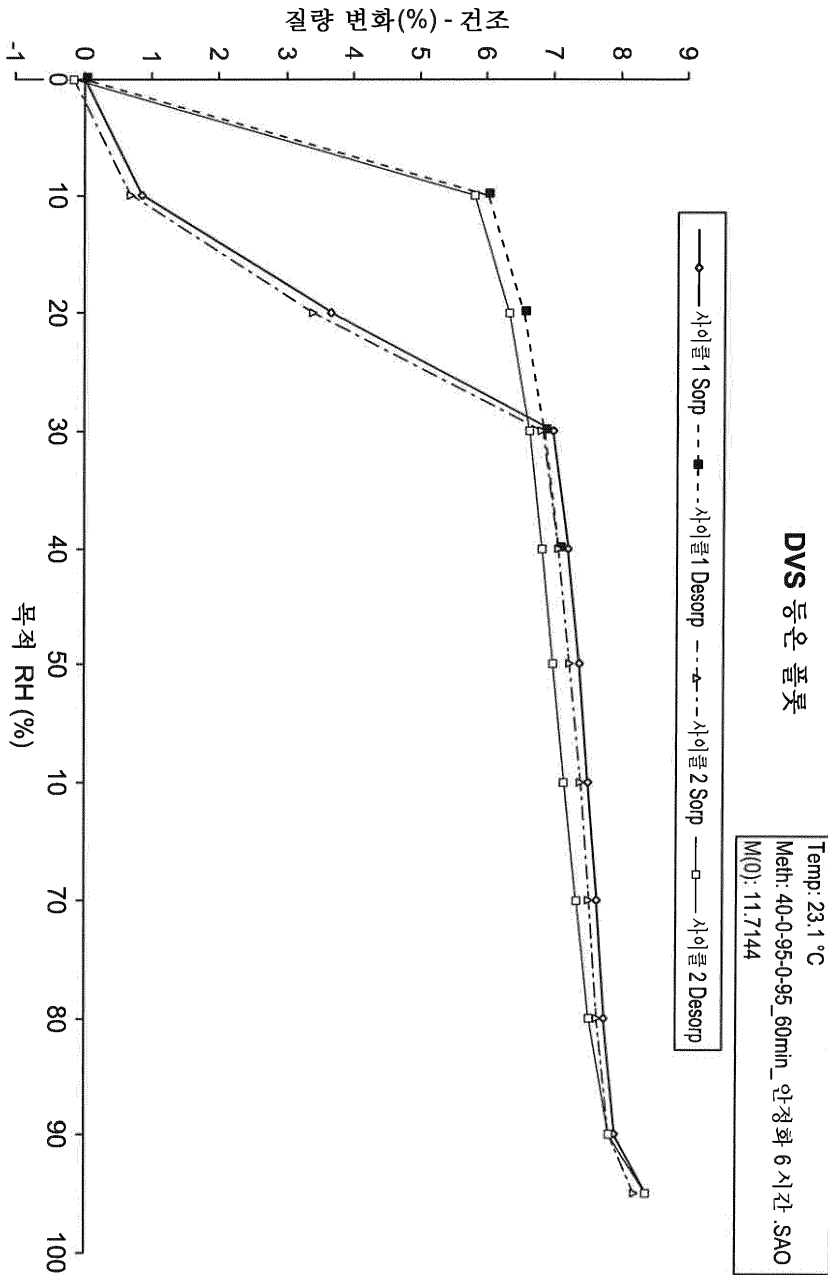
도면8



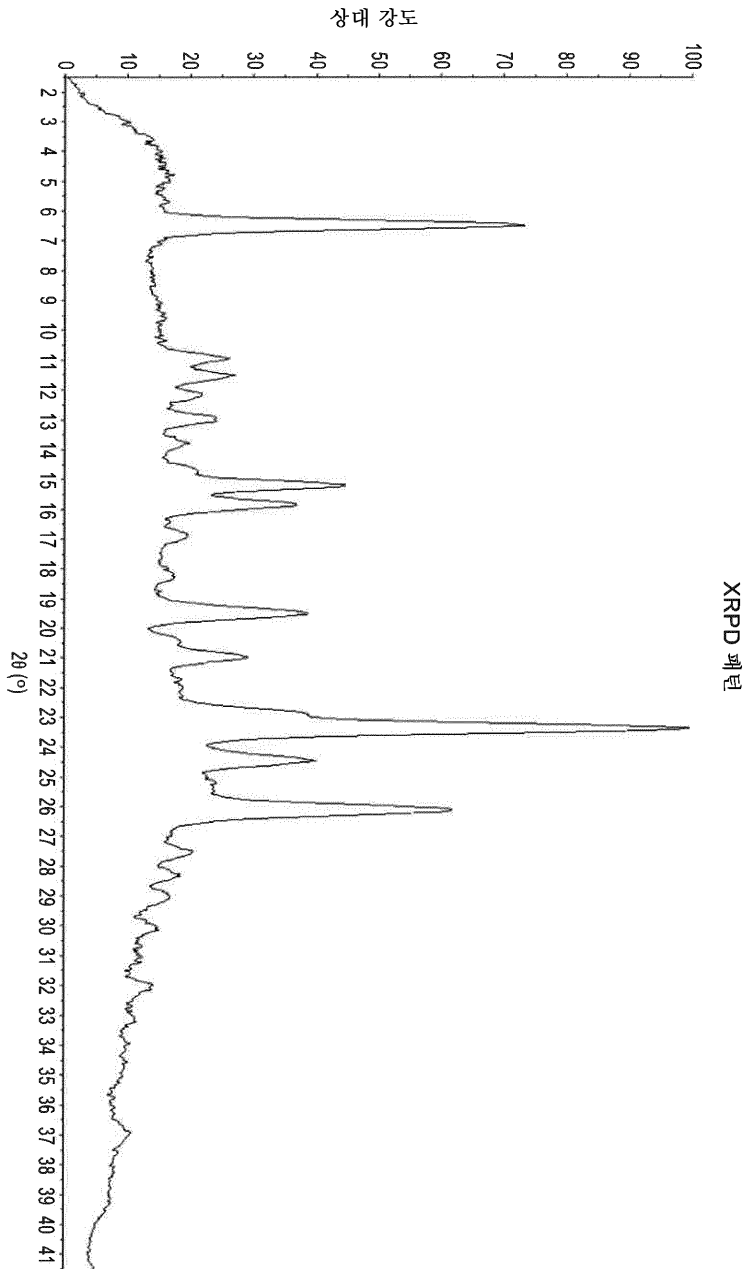
피크 #	체류 시간 [min]	유형	폭 [min]	면적 [mAU*s]	높이 [mAU]	면적 %
1	4.308	BV	0.0427	3231.38208	1120.07739	99.0788
2	4.638	VV	0.0787	30.04461	5.10589	0.9212



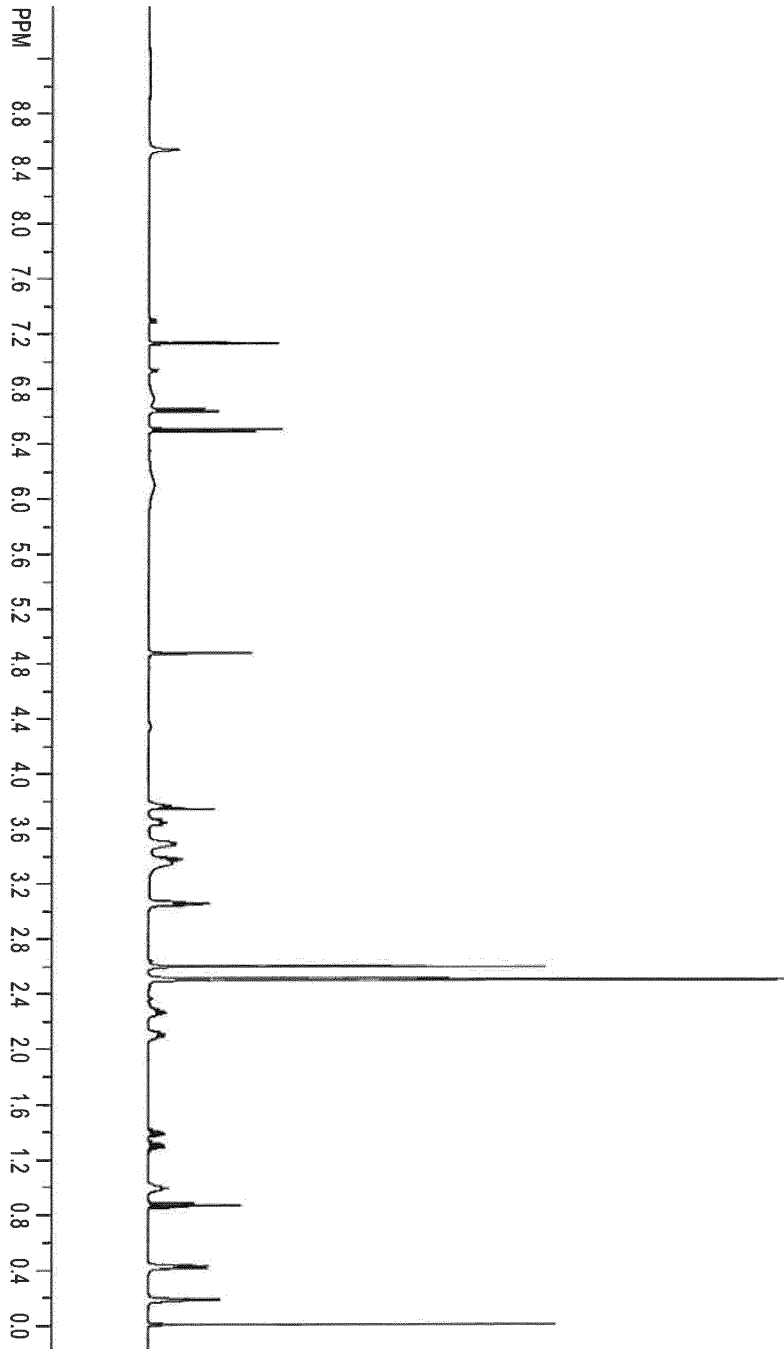
도면9



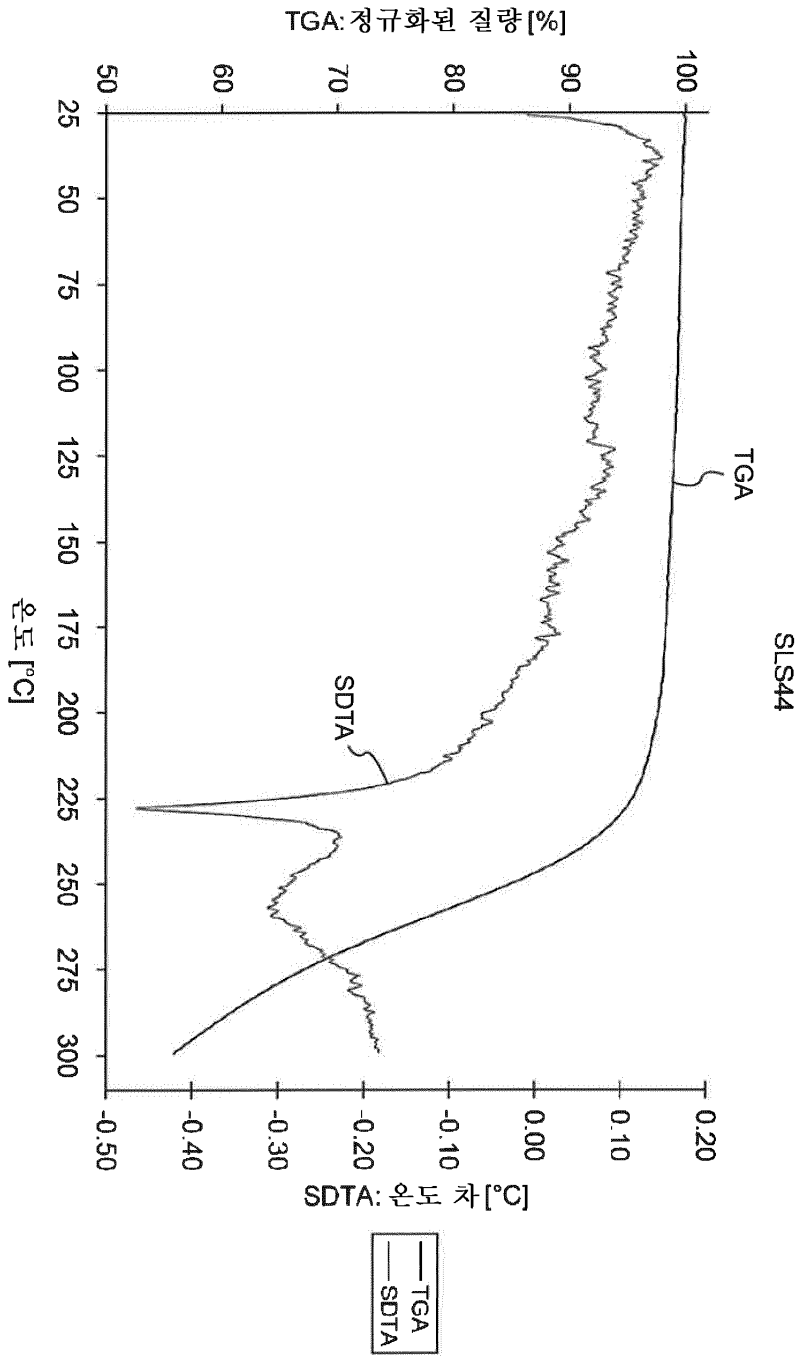
도면10



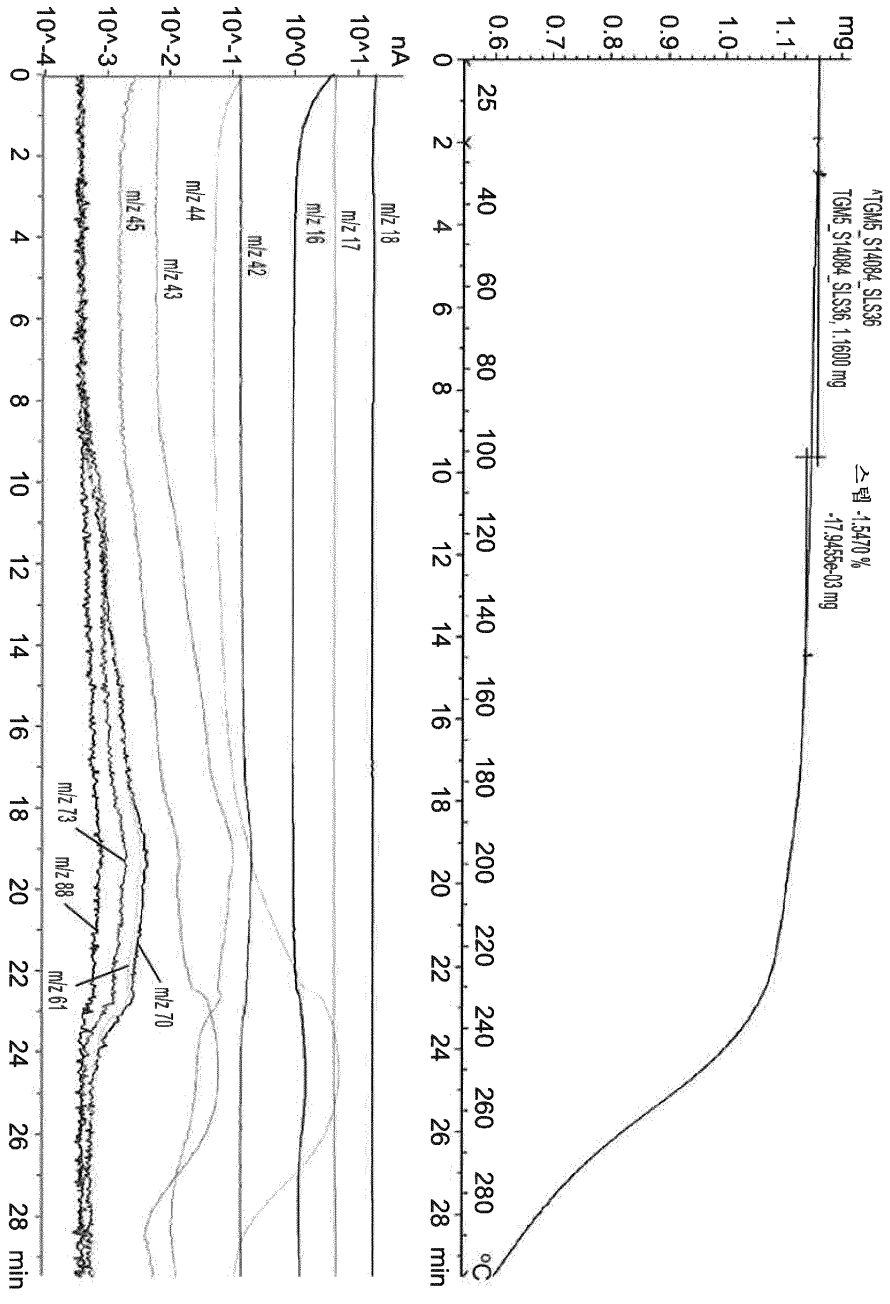
도면11



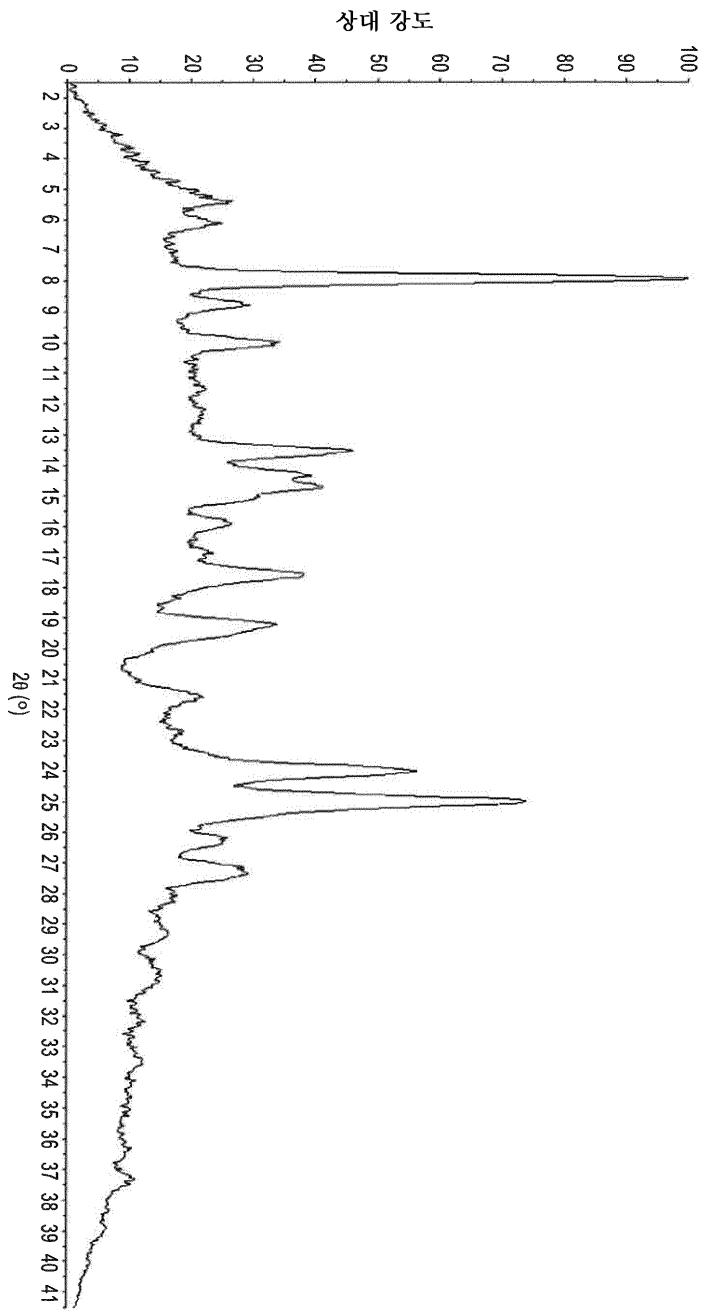
도면12



도면13



도면14

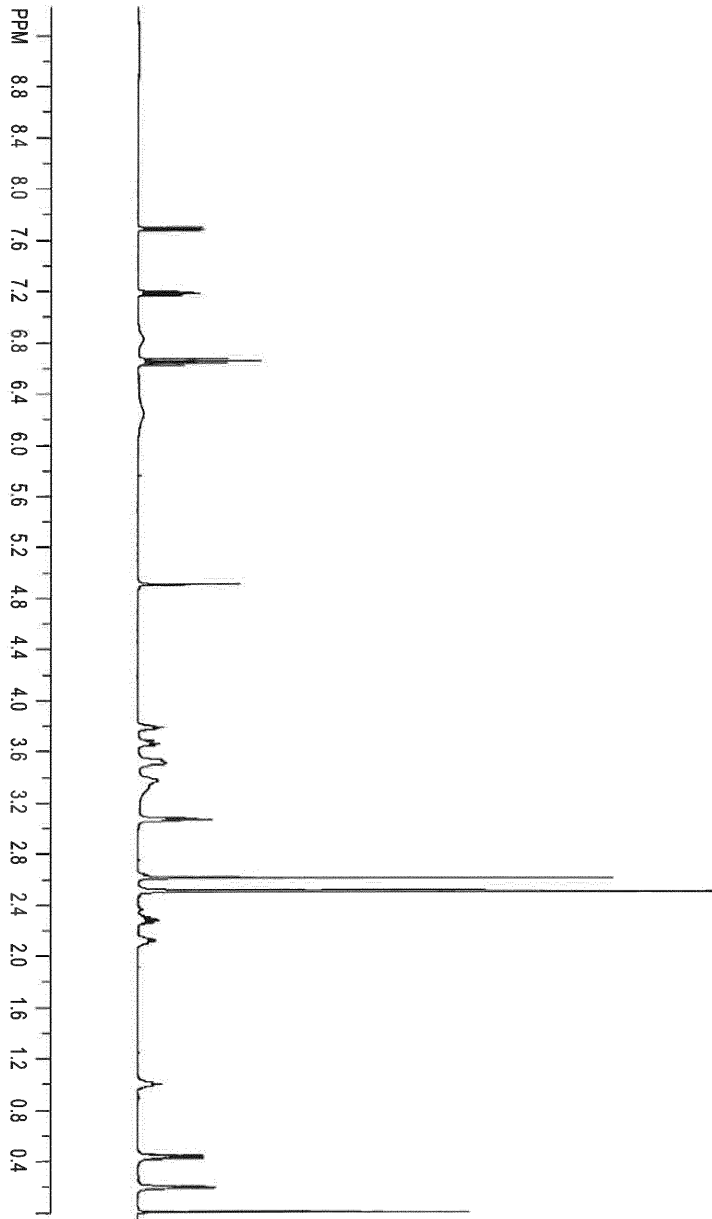


XRPD 패턴

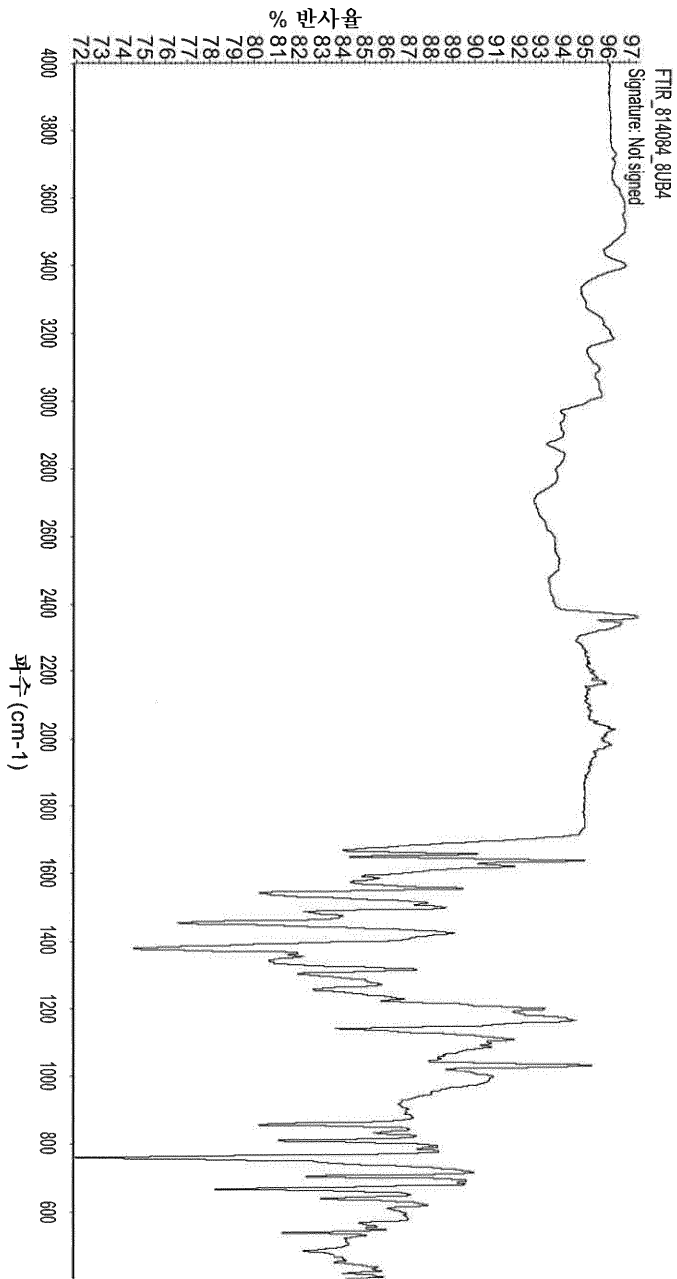
도면15

2θ [°]	d 값[Å]	강도 [%]
4.86	18.17	24
5.34	16.55	33
6.08	14.52	32
7.92	11.15	94
8.76	10.09	39
10.02	8.82	44
11.47	7.71	27
12.31	7.18	27
13.56	6.53	47
14.71	6.02	54
15.14	5.85	39
15.95	5.55	30
16.94	5.23	29
17.58	5.04	52
19.32	4.59	39
21.61	4.11	28
22.82	3.89	26
24.00	3.70	59
25.03	3.55	100
27.21	3.27	34
28.17	3.16	22
29.42	3.03	21
30.60	2.92	18
32.21	2.78	14
33.51	2.67	15
35.94	2.50	11
36.35	2.47	12
37.30	2.41	13

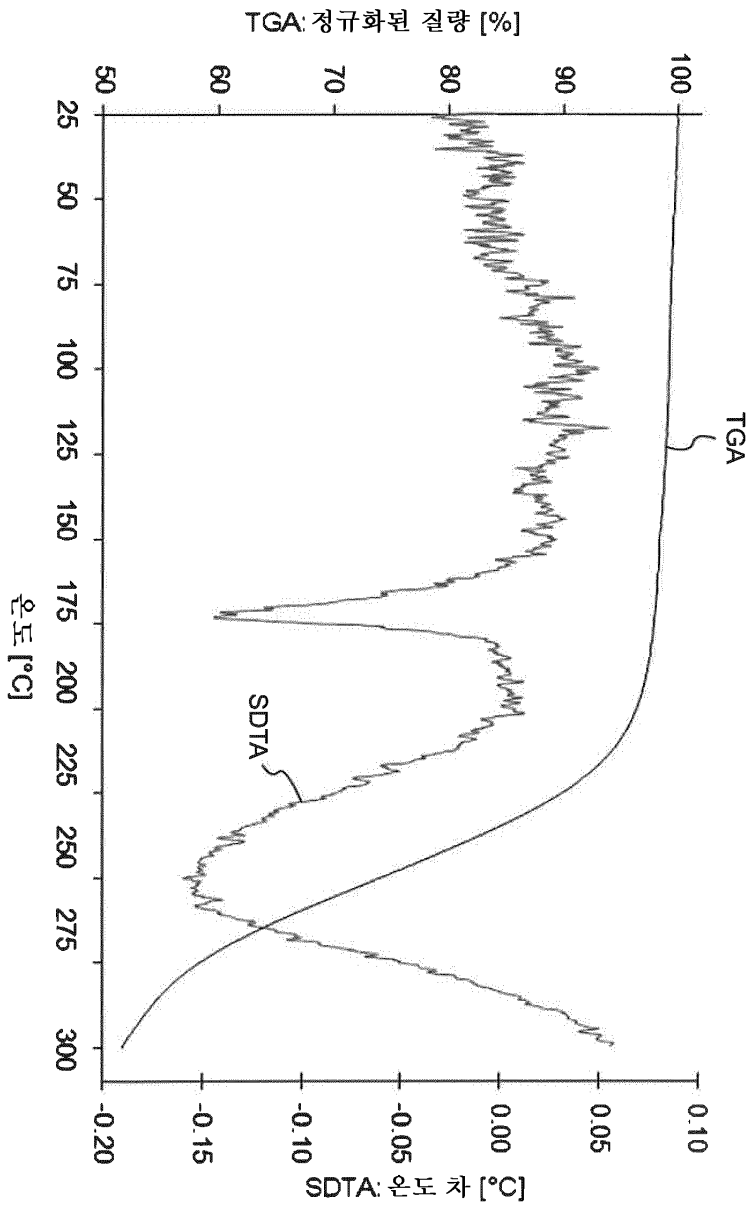
도면16



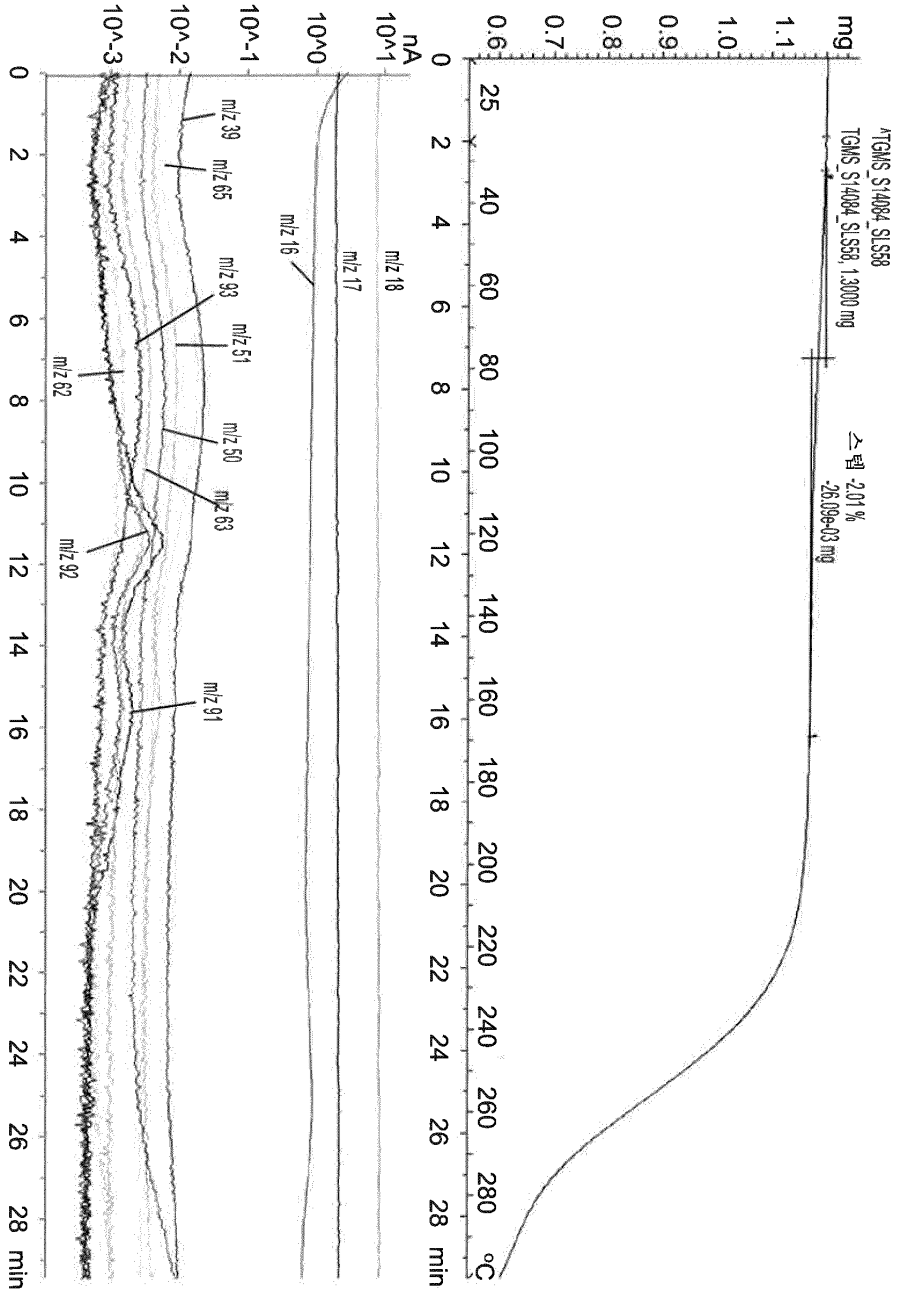
도면17



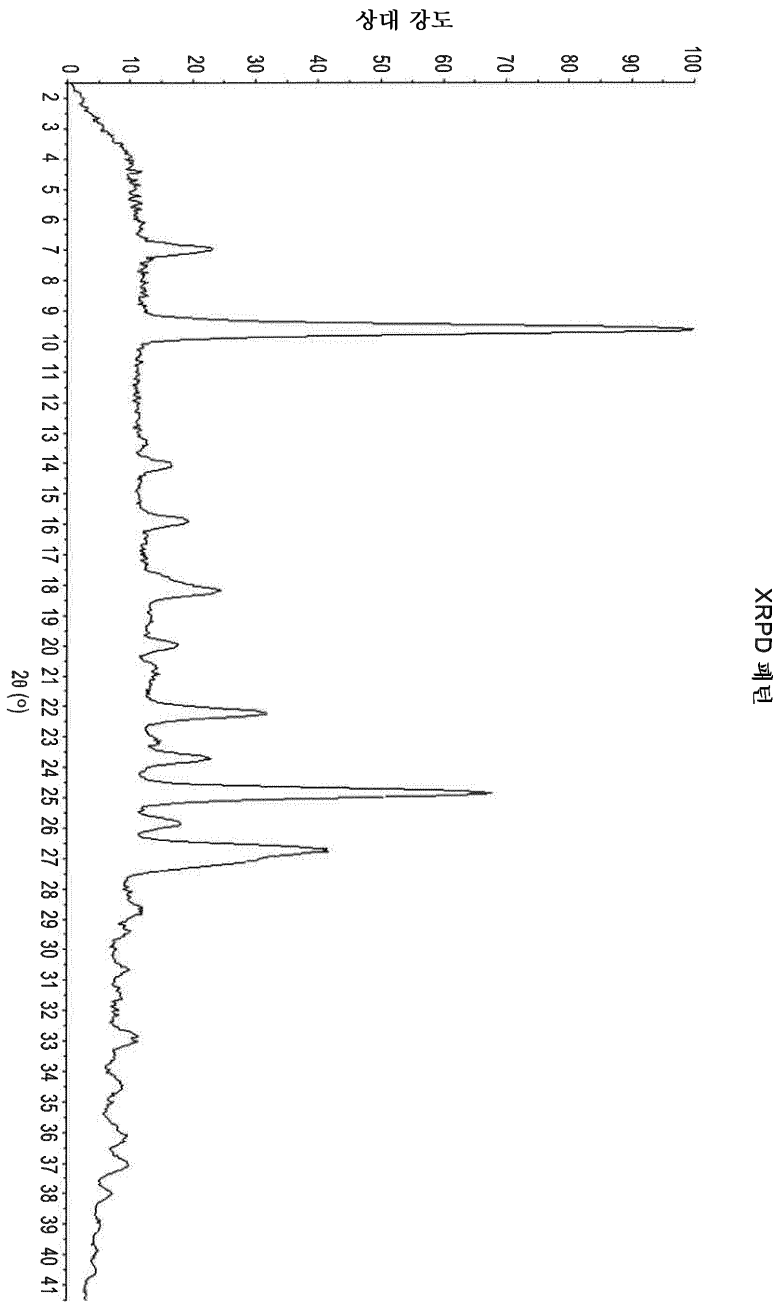
도면18



도면19



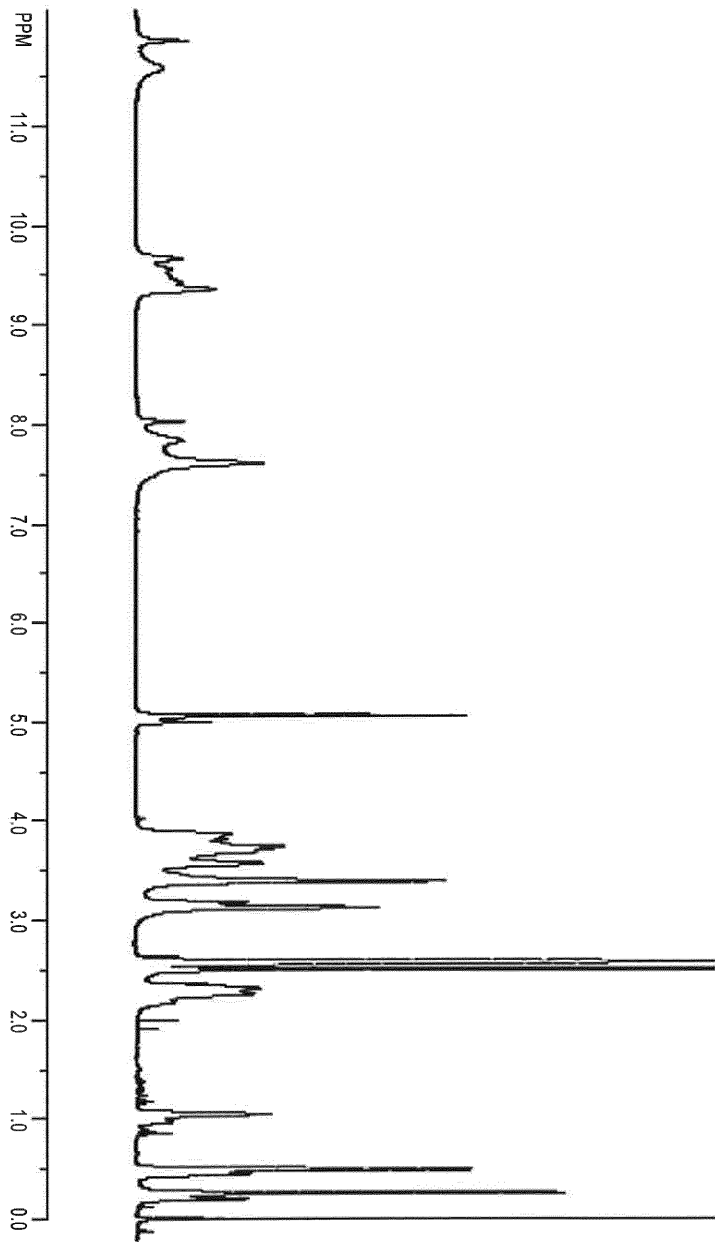
도면20



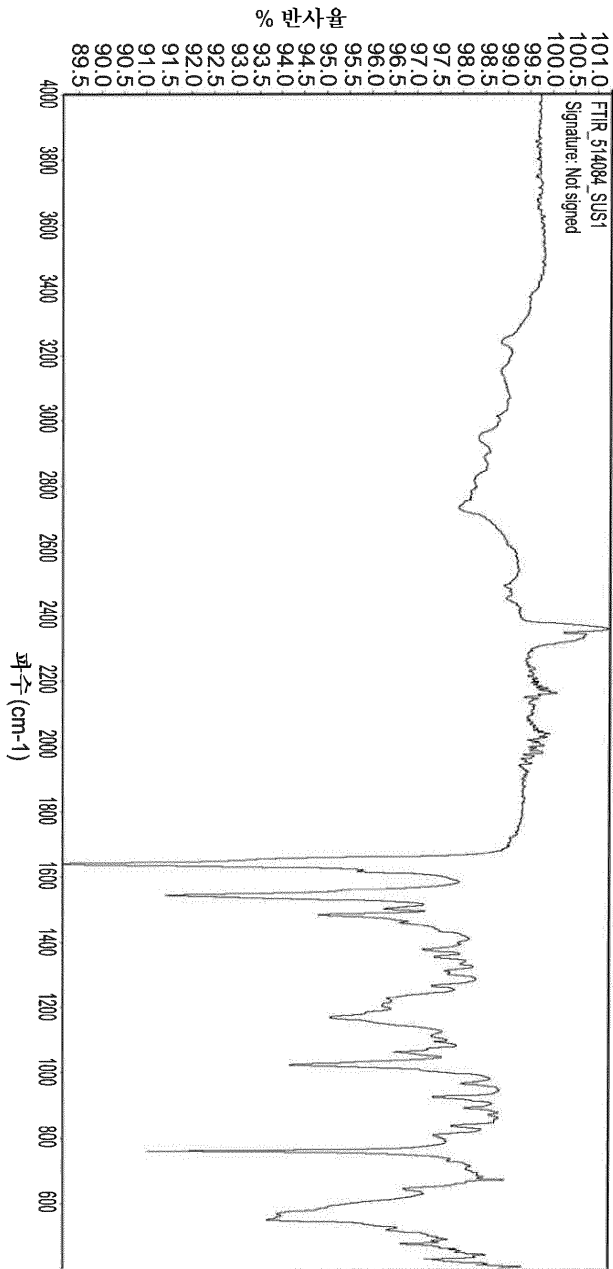
도면21

2θ [°]	d 값 [Å]	강도 [%]
6.97	12.68	23
9.61	9.19	100
13.30	6.65	13
14.04	6.30	17
15.89	5.57	20
17.70	5.01	17
18.19	4.87	25
19.98	4.44	18
20.67	4.29	15
22.23	4.00	32
23.14	3.84	15
23.71	3.75	23
24.85	3.58	68
25.84	3.45	18
26.73	3.33	42
27.10	3.29	31
28.76	3.10	12
29.39	3.04	10
30.64	2.92	10
31.56	2.83	9
32.08	2.79	8
32.81	2.73	12
33.49	2.67	8
34.53	2.60	9
35.82	2.50	8
36.11	2.49	10
37.04	2.43	10
38.00	2.37	7
39.07	2.30	5
39.87	2.26	5
40.56	2.22	5

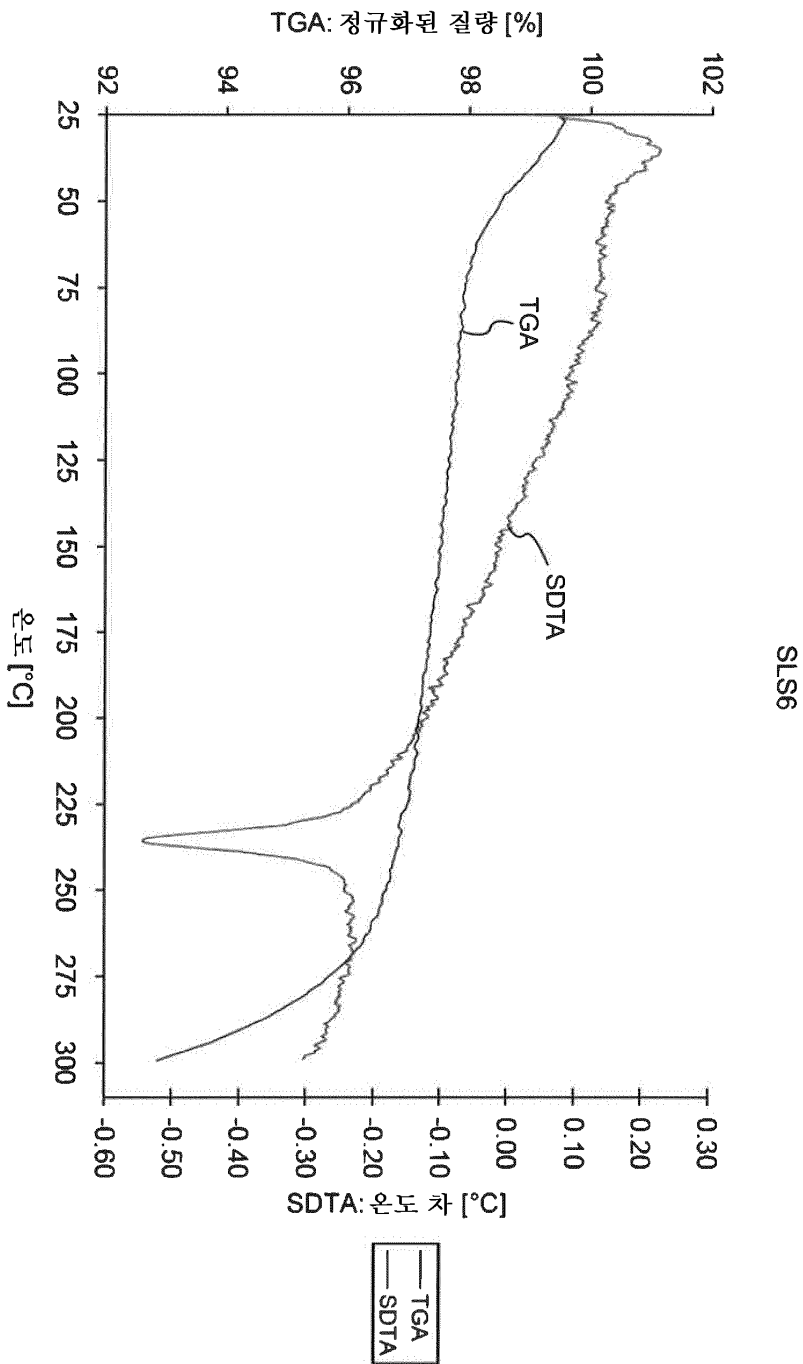
도면22



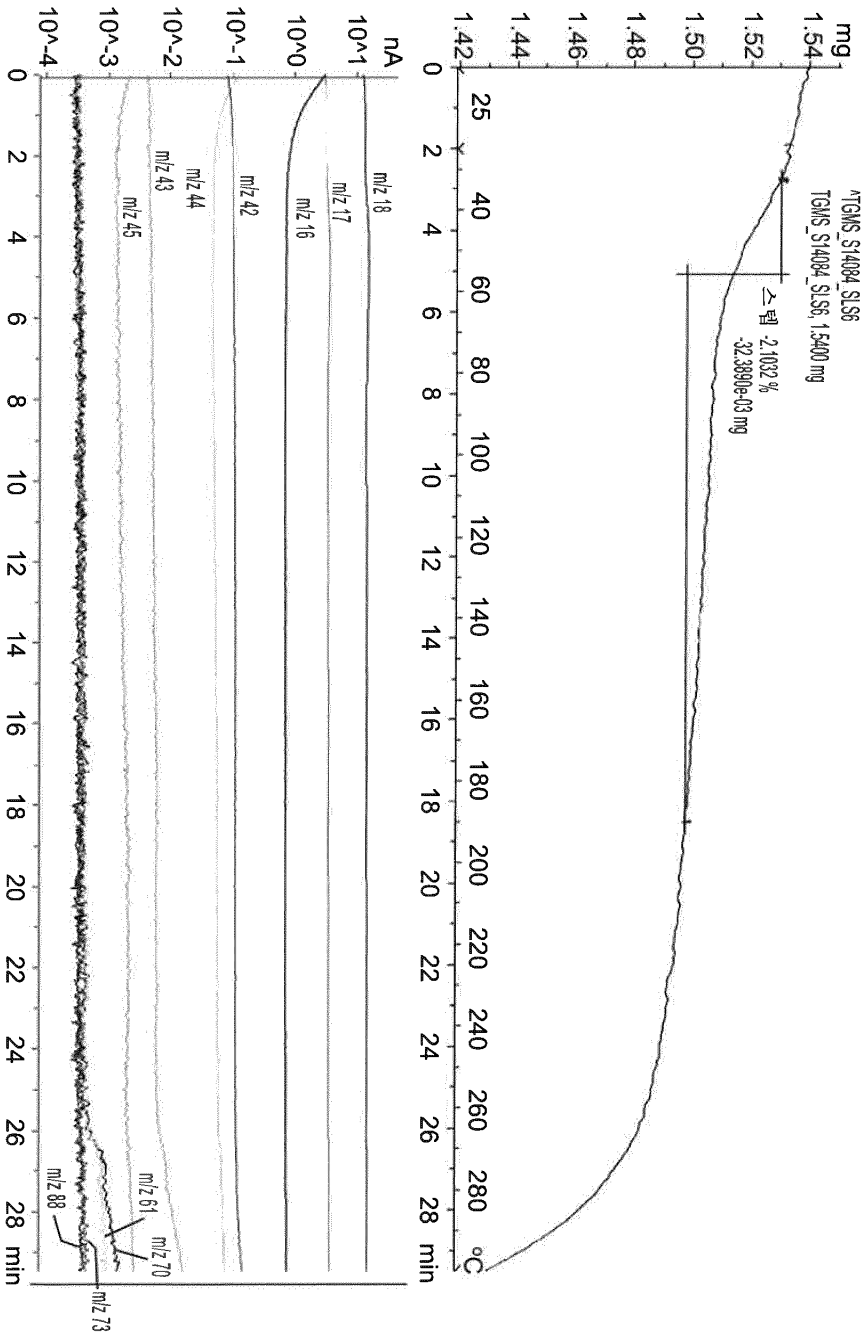
도면23



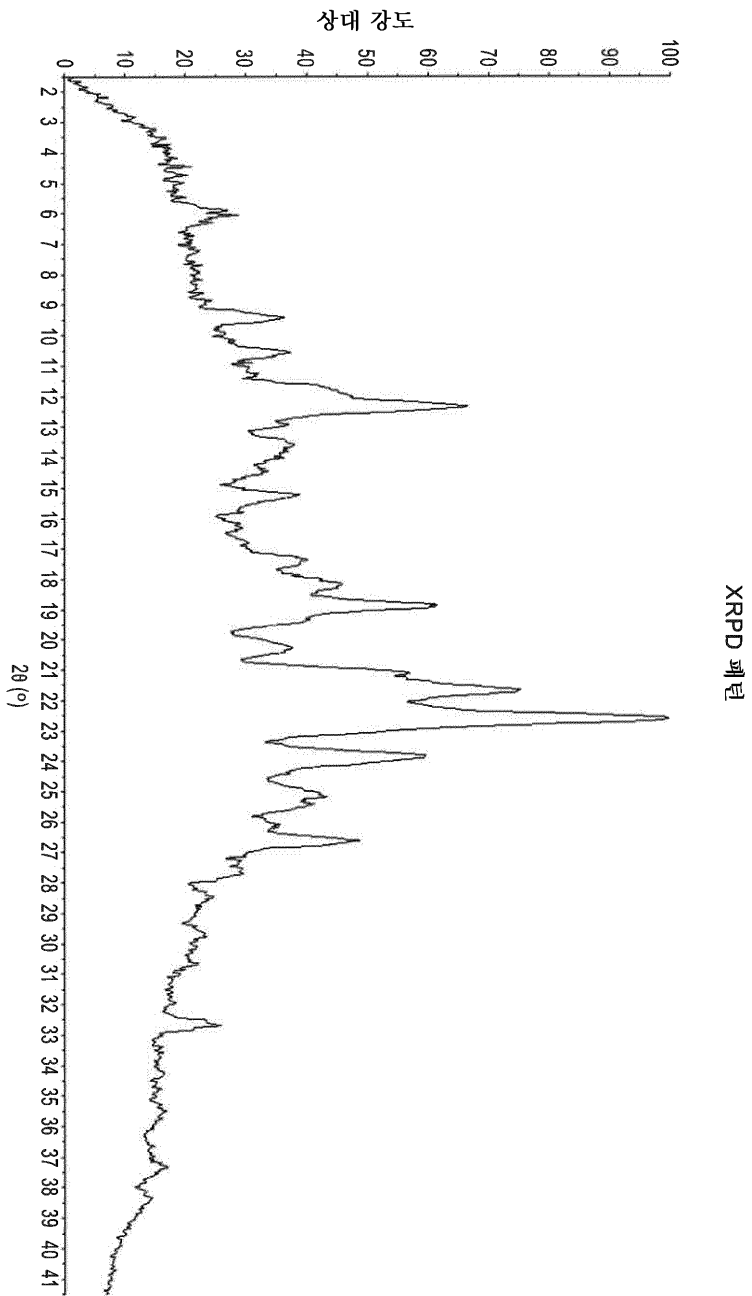
도면24



도면25



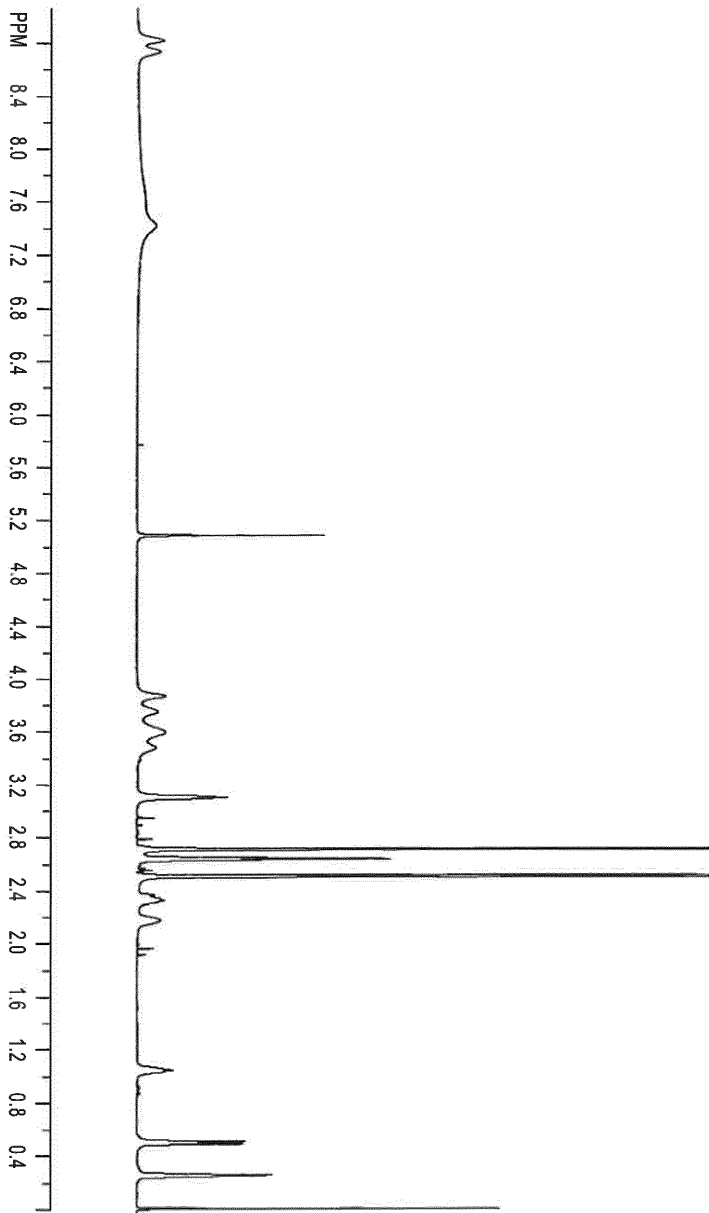
도면26



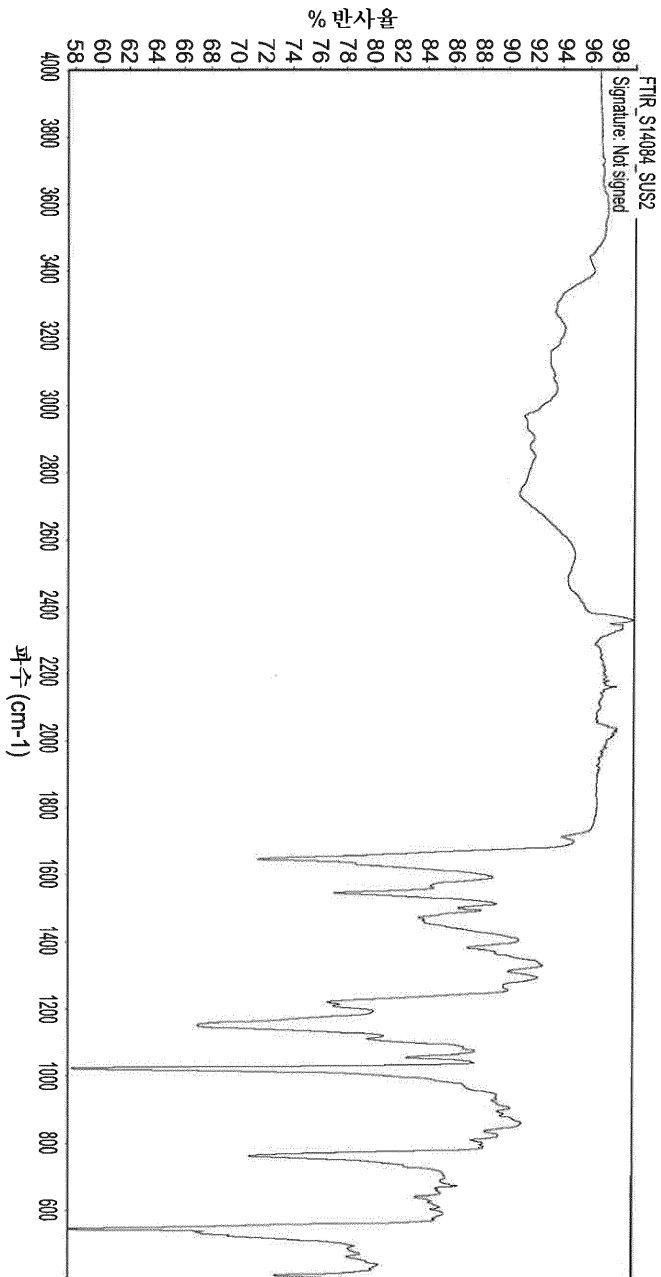
도면27

2θ [°]	d 값 [Å]	강도 [%]
6.00	14.71	29
9.44	9.36	36
10.58	8.36	37
11.78	7.51	45
12.35	7.16	67
12.94	6.84	37
13.60	6.51	38
13.94	6.35	36
14.47	6.12	34
15.27	5.80	39
16.30	5.43	30
17.39	5.10	40
18.22	4.87	46
18.89	4.69	62
19.38	4.58	41
20.27	4.38	42
21.13	4.20	57
21.71	4.09	76
22.63	3.93	100
23.86	3.73	60
25.13	3.54	44
25.46	3.50	41
26.12	3.41	36
26.63	3.34	49
27.62	3.23	29
28.49	3.13	25
29.72	3.00	24
30.67	2.91	22
32.67	2.74	26
34.29	2.61	17
35.53	2.52	17
37.34	2.41	17
38.38	2.34	15

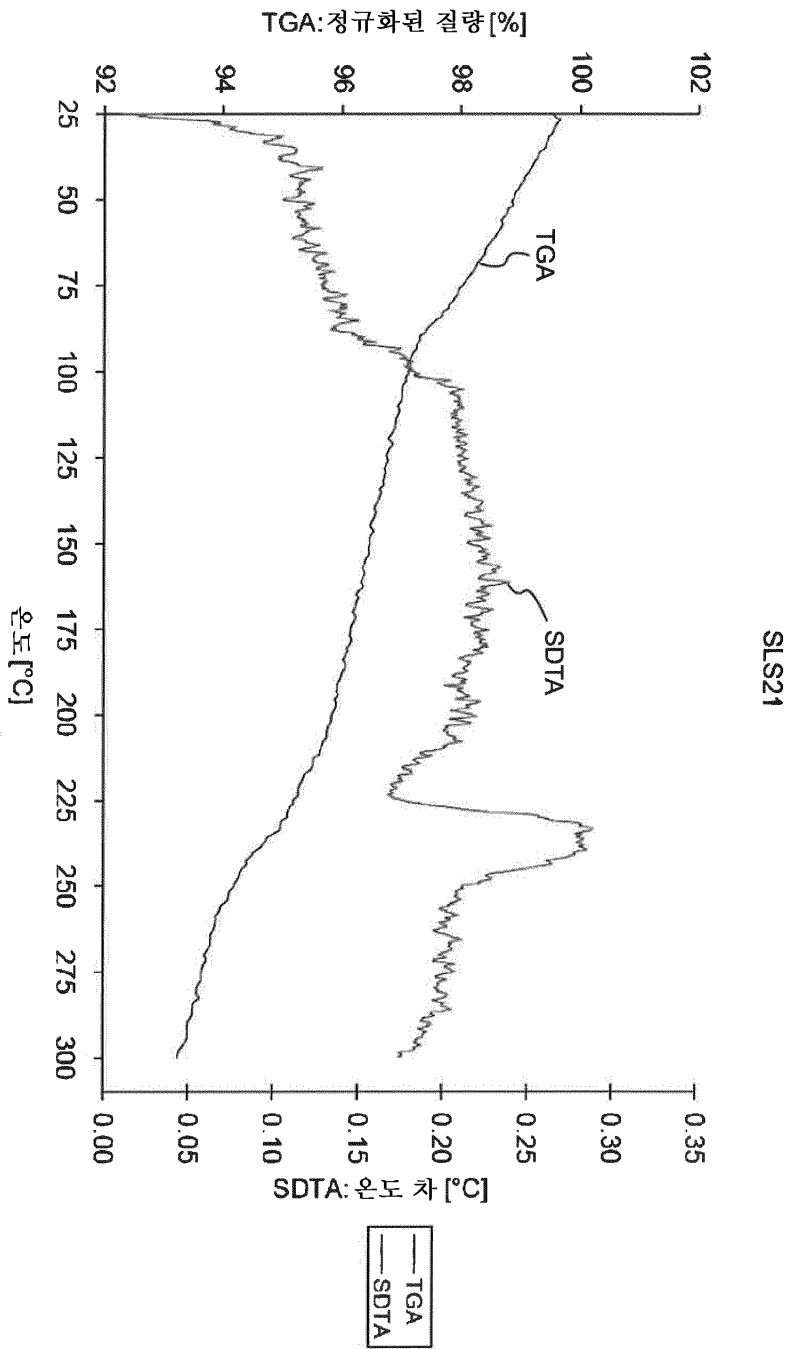
도면28



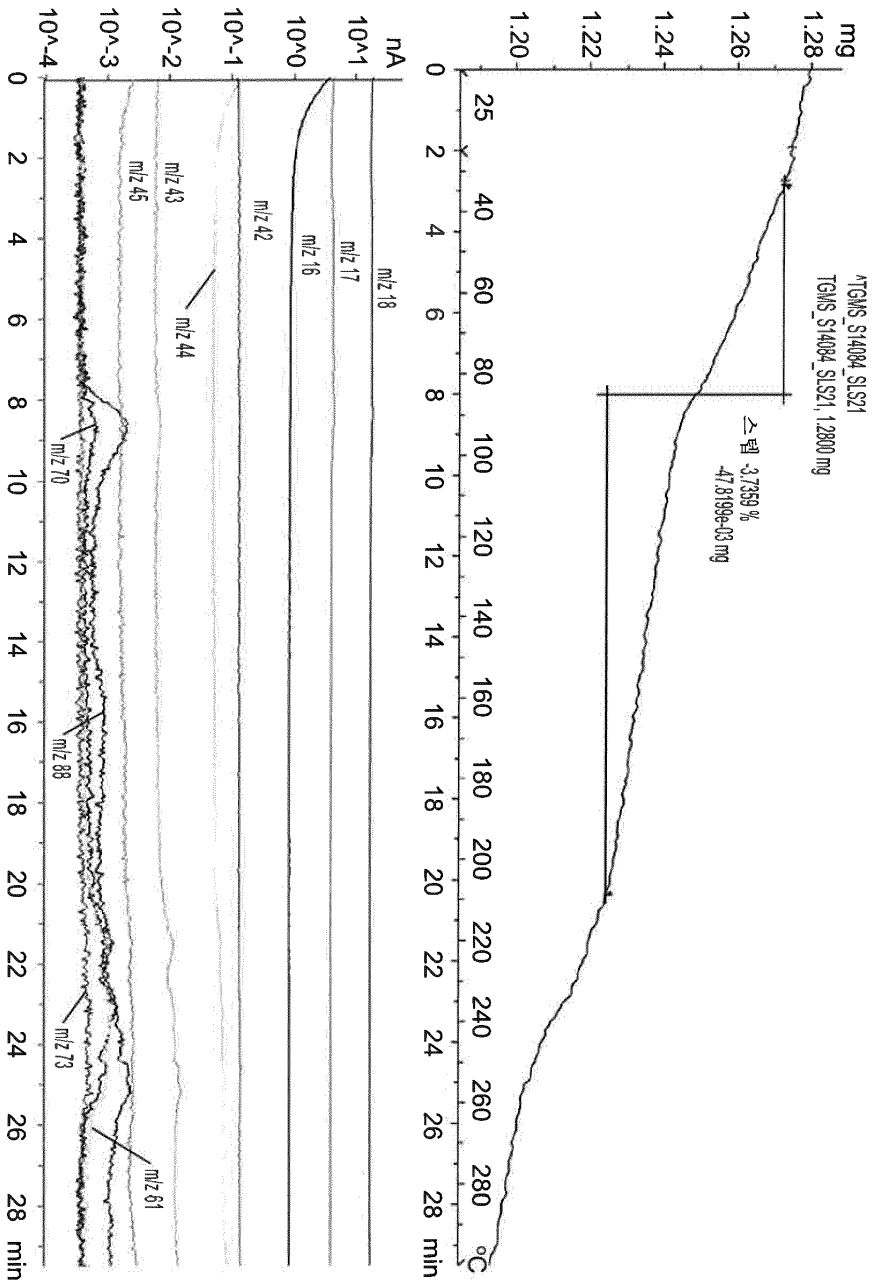
도면29



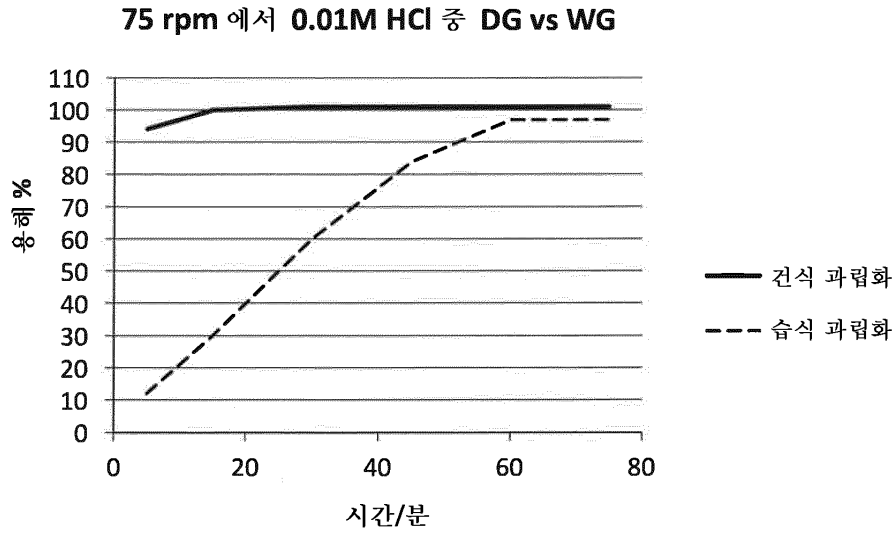
도면30



도면31



도면32



도면33

