



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018119104, 25.10.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

26.10.2015 US 62/246,482;

28.04.2016 US 62/329,091;

06.07.2016 US 62/359,066

(43) Дата публикации заявки: 28.11.2019 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 28.05.2018

(86) Заявка РСТ:

EP 2016/075708 (25.10.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/072131 (04.05.2017)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО

"Юридическая фирма Городиский и

Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**НОВАРТИС АГ (СН)**

(72) Автор(ы):

**ЧЖУ Чжицзянь (US),****БАРКЕР Хелен (GB),****ЙИДОН Майкл (GB),****ЛЮ Вай (GB)**

(54) ПИРИМИДИНОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ, ИХ СВЕРХЧИСТЫЕ КОМПОЗИЦИИ И СОЛИ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОСТОЯНИЙ, ОПОСРЕДОВАННЫХ Н4-ГИСТАМИНОВЫМ РЕЦЕПТОРОМ (Н4)

## (57) Формула изобретения

1. Композиция, содержащая N<sup>4</sup>-(циклопропилметил)-6-[(3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]пиримидин-2,4-диамин тартрат дигидрат, где композиция имеет чистоту по меньшей мере 98%.

2. Композиция, содержащая N<sup>4</sup>-(циклопропилметил)-6-[(3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]пиримидин-2,4-диамин тартрат дигидрат, где композиция дополнительно содержит менее 1% 4-N-бутил-6-[(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиримидин-2,4-диамина.

3. Композиция по п.2, где 4-N-бутил-6-[(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиримидин-2,4-диамин представляет собой 4-N-бутил-6-[(3R)-3-метиламино)пирролидин-1-ил]пиримидин-2,4-диамин.

4. Композиция по п. 2, где композиция дополнительно содержит менее 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% или 0,05% 4-N-бутил-6-[(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиримидин-2,4-диамина.

5. Композиция по п. 4, где композиция содержит менее 0,26% примеси.

6. Композиция по п. 1, где композиция содержит полиморф N<sup>4</sup>-(циклопропилметил)-6-[(3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]пиримидин-2,4-диамин тартрат дигидрата, характеризующийся PXRD-пиками при приблизительно 6,7, 9,2, 22,4 и 24,4 градусах 2-тета.

7. Композиция по п. 2, где композиция содержит полиморф N<sup>4</sup>-(циклопропилметил)-6-[(3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]пиримидин-2,4-диамин тартрат дигидрата, характеризующийся PXRD-пиками при приблизительно 6,7, 9,2, 22,4 и 24,4 градусах 2-тета.

8. Композиция по п. 6, где полиморф имеет два дополнительных пика при приблизительно 13,5 и 18,7 градусах 2-тета.

9. Композиция по п. 7, где полиморф имеет четыре дополнительных пика при приблизительно 20,9, 21,4, 26,8 и 30,0 градусах 2-тета.

10. Композиция по п. 9, где полиморф имеет четыре дополнительных пика при приблизительно 11,4, 15,6, 25,0 и 26,1 градусах 2-тета.

11. Композиция по п. 10, где полиморф имеет три дополнительных пика при приблизительно 17,0, 21,8 и 22,0 градусах 2-тета.

12. Композиция по п. 1 или 2, где композиция содержит полиморф N<sup>4</sup>-(циклопропилметил)-6-[(3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]пиримидин-2,4-диамин тартрат дигидрата, характеризующийся PXRD-пиками при приблизительно 17,0, 21,8 и 26,1 градусах 2-тета.

13. Композиция по п. 1, где композиция содержит полиморф N<sup>4</sup>-(циклопропилметил)-6-[(3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]пиримидин-2,4-диамин тартрат дигидрата, характеризующийся PXRD-пиками при приблизительно 17,0, 21,8 и 26,1 градусах 2-тета.

14. Композиция по п. 2, где композиция содержит полиморф N<sup>4</sup>-(циклопропилметил)-6-[(3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]пиримидин-2,4-диамин тартрат дигидрата, характеризующийся PXRD-пиками при приблизительно 17,0, 21,8 и 26,1 градусах 2-тета.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по п.1, или 2, или 6 и один или несколько фармацевтически приемлемых носитель(ей) или разбавитель(ей).

16. Лекарственная форма, содержащая эффективное количество композиции по п.1 или 2 или фармацевтической композиции по п.15, где лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из форм порошок-в-капсуле, капсул, таблеток, жидкостей, порошков, пастилок для рассасывания, жвачек, мульти- и нано-частиц, гелей, твердых растворов, липосом, наночастиц, пленок, вагинальных суппозиторий, спреев, инъекционных форм и жидких составов.

17. Лекарственная форма по п.16, где лекарственная форма представляет собой форму порошок-в-капсуле.

18. Лекарственная форма по п.16, где лекарственная форма представляет собой таблетку.

19. Композиция по п. 1, фармацевтическая композиция по п. 15 или лекарственная форма по п. 16 для применения в лечении H<sub>4</sub>-опосредованного заболевания или состояния.

20. Композиция по п. 1, фармацевтическая композиция по п. 15 или лекарственная форма по п. 16 для применения в лечении H<sub>4</sub>-опосредованного заболевания или состояния, где H<sub>4</sub>-опосредованное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из воспалительных заболеваний кожи, зудящих заболеваний, заболеваний органов дыхательной системы, кардиологических заболеваний, воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, рака, заболеваний суставов, заболеваний почек, болевых состояний, состояний гиперактивного мочевого пузыря, вестибулярных нарушений, макулярных дегенеративных заболеваний, воспалительных заболеваний

глаз и других заболеваний, связанных с иммунными и воспалительными нарушениями.

21. Композиция по п. 1, фармацевтическая композиция по п. 15 или лекарственная форма по п. 16 для применения в лечении  $H_4$ -опосредованного заболевания или состояния, где  $H_4$ -опосредованное заболевание или состояние представляет собой атопический дерматит.

22. Композиция по п. 1, фармацевтическая композиция по п. 15 или лекарственная форма по п. 16 для применения по п. 19, где композицию, фармацевтическую композицию или лекарственную форму вводят пациенту с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

23. Композиция по п. 1, фармацевтическая композиция по п. 15 или лекарственная форма по п. 16 для применения по п. 22, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из антагонистов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов; антагонистов  $H_3$ -гистаминовых рецепторов; антагонистов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов; антагонистов лейкотриена; ингибиторов фосфодиэстеразы; ингибиторов повторного поглощения нейротрансмиттеров; ингибиторов 5-липоксигеназы (5-LO); ингибиторов белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP); сосудосуживающих симпатомиметических средств агониста  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецептора; антагонистов мускаринового рецептора  $M_3$  или антихолинергических средств; агонистов  $\beta_2$ -адренорецептора; средств двойного действия  $\beta_2/M_3$ ; ксантинов; нестероидных противовоспалительных средств; кетотифена; ингибиторов COX-1 (NSAID) и селективных ингибиторов COX-2; пероральных, ингаляционных интраназальных и местных глюкокортикостероидов; моноклональных антител, активных против эндогенных воспалительных факторов; средств против фактора некроза опухоли (анти-TNF- $\alpha$ ); ингибиторов молекулы адгезии, включая антагонисты VLA-4; антагонистов кинин- $B_1$ - и  $B_2$ -рецептора; иммуносупрессивных средств; ингибиторов матриксных металлопротеиназ (MMP); антагонистов рецептора тахикинина  $NK_1$ ,  $NK_2$  и  $NK_3$ ; ингибиторов эластазы; агонистов рецептора аденозина  $A_2a$ ; ингибиторов урокиназы; соединений, которые действуют на дофаминовые рецепторы; модуляторов NF $\kappa$ b-пути; средств, которые можно классифицировать как муколитические и противокашлевые средства; антибиотиков; модуляторов цитокиновых сигнальных путей; модуляторов путей простагландина; антагонисты хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2; антагонистов хемокиновых рецепторов CCR3, CCR4 и CCR5; ингибиторов цитозольной и растворимой фосфолипазы  $A_2$  (сPLA $_2$  и sPLA $_2$ ); ингибиторов фосфоинозитид-3-киназы; ингибиторов HDAC; ингибиторов p38; антагонистов CXCR2; ингибиторов кальциневрина; агентов против интерлейкина 17 (анти-IL-17); агентов против рецептора интерлейкина 4 (анти-IL4R); агентов против интерлейкина-31 (анти-IL-31); антагонистов CRTN2; и их комбинаций.