



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0021075
(43) 공개일자 2023년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/84 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 213/84 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7000115
(22) 출원일자(국제) 2021년06월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/035796
(87) 국제공개번호 WO 2021/247934
국제공개일자 2021년12월09일
(30) 우선권주장
63/034,900 2020년06월04일 미국(US)

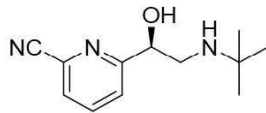
(71) 출원인
큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, #306, 930
브리탄 애비뉴
(72) 발명자
첸 웨이
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 넘버 306,
930 브리탄 애비뉴, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인
코포레이티드
수예 빙
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 넘버 306,
930 브리탄 애비뉴, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인
코포레이티드
카터 데이비드 스콧
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 넘버 306,
930 브리탄 애비뉴, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인
코포레이티드
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 207 항

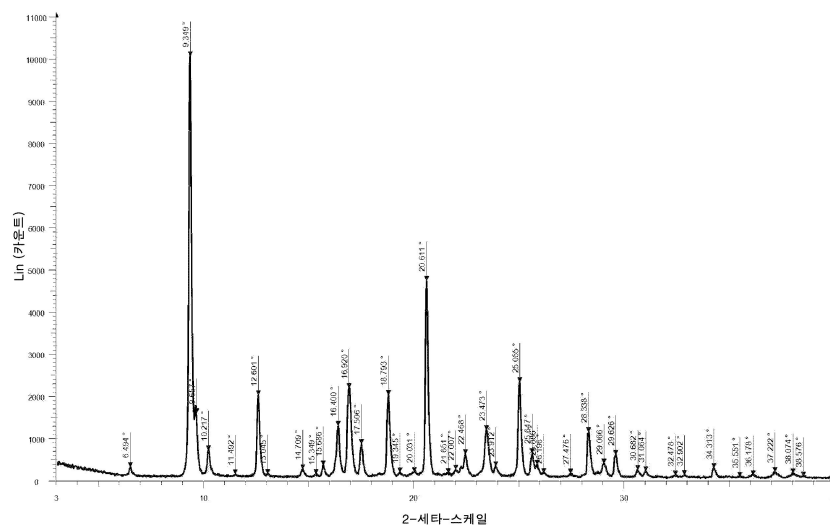
(54) 발명의 명칭 베타 아드레날린성 작용제의 형태 및 조성물

(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로 베타 아드레날린성 작용제로서 유용한 다양한 형태 및 조성물, 및 아드레날린성 수용체와 관련된 질환의 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다. 일 측면에서, 본 개시내용은 하기 화합물 1의 결정질 고체 형태를 제공하며, 이는 형태 A 및 형태 B 및 이들의 염 형태로부터 선택된다:



대표도



(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

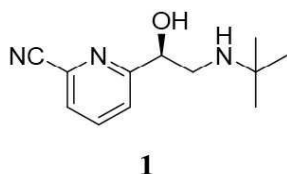
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화합물 1의 결정질 고체 형태로서,



형태 A 및 형태 B로부터 선택되는, 결정질 고체 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 무정형 화합물 1이 실질적으로 없는 결정질 고체인, 결정질 고체 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없는 것인, 결정질 고체 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 고체 형태는 화합물 1의 형태 A인, 결정질 고체 형태.

청구항 5

제4항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 6

제4항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 7

제4항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 8

제4항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 9

제4항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 10

제4항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 11

제4항에 있어서, 약 100℃ 및 약 104℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 12

제4항에 있어서, 실질적으로 도 1aa에 나타난 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 13

제4항에 있어서, 실질적으로 도 1ab에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 고체 형태는 형태 B인, 결정질 고체 형태.

청구항 15

제14항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 16

제14항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 17

제14항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 18

제14항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 19

제14항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 20

제14항에 있어서, 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 21

제14항에 있어서, 약 100℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 22

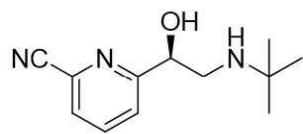
제14항에 있어서, 실질적으로 도 1ba에 나타난 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 23

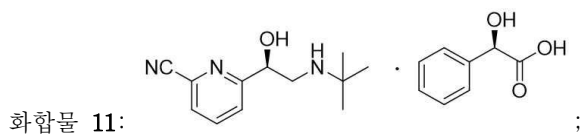
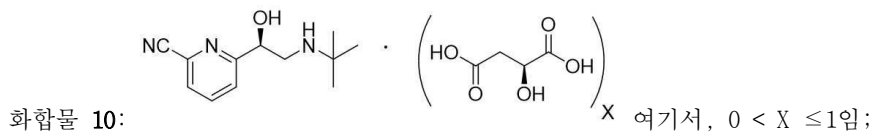
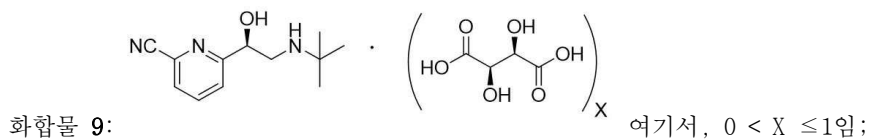
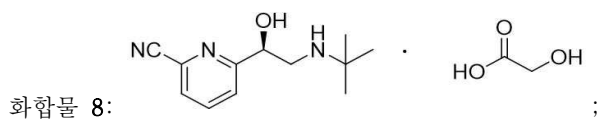
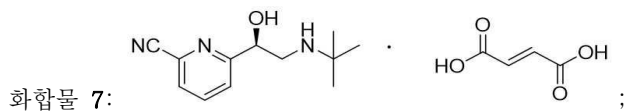
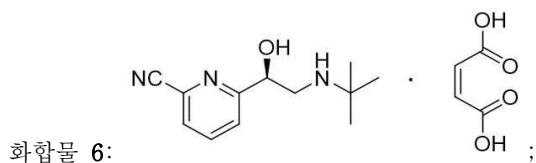
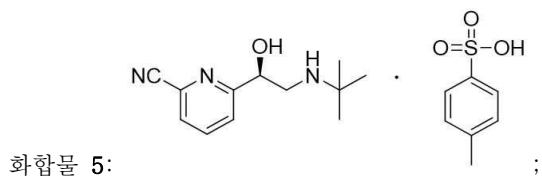
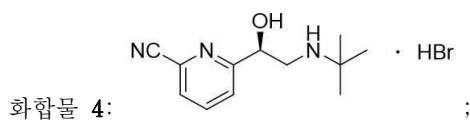
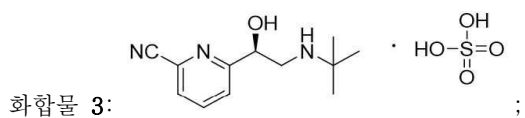
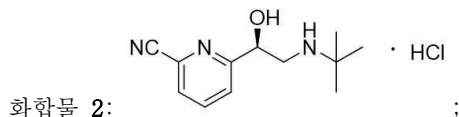
제14항에 있어서, 실질적으로 도 1bb에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

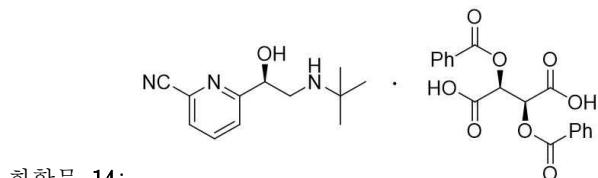
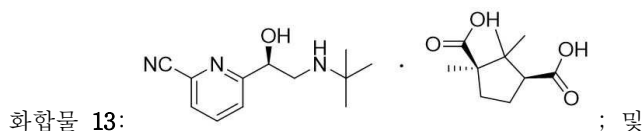
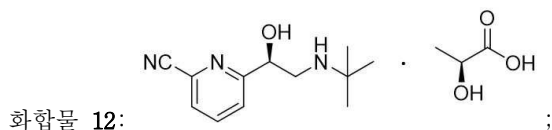
청구항 24

하기 화합물 1의 염 형태로서,



1

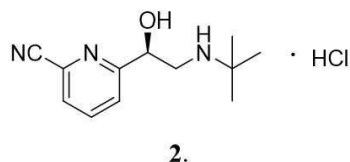




로부터 선택되는, 염 형태.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 2인, 염 형태:



청구항 26

제25항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 2가 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 2의 형태 A인, 염 형태.

청구항 30

제29항에 있어서, 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 31

제29항에 있어서, 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 32

제29항에 있어서, 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 33

제29항에 있어서, 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 34

제29항에 있어서, 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 35

제29항에 있어서, 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 6개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 36

제29항에 있어서, 약 215℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 37

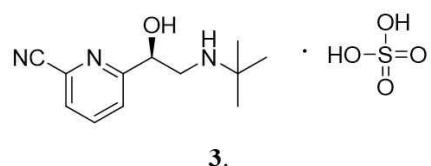
제29항에 있어서, 실질적으로 도 2aa에 나타난 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 38

제29항에 있어서, 실질적으로 도 2ab에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 39

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 3인, 염 형태:



청구항 40

제39항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 3이 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 3의 형태 A인, 염 형태.

청구항 44

제43항에 있어서, 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 45

제43항에 있어서, 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 46

제43항에 있어서, 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 47

제43항에 있어서, 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 48

제43항에 있어서, 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 49

제43항에 있어서, 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 50

제43항에 있어서, 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 7개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 51

제43항에 있어서, 약 247°C에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 52

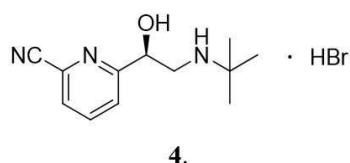
제43항에 있어서, 실질적으로 도 3aa에 나타낸 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 53

제43항에 있어서, 실질적으로 도 3ab에 나타낸 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 54

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 4인, 염 형태:



청구항 55

제54항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 56

제54항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 4가 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 57

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 58

제54항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 4의 형태 A인, 염 형태.

청구항 59

제58항에 있어서, 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 60

제58항에 있어서, 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 61

제58항에 있어서, 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 62

제58항에 있어서, 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 63

제58항에 있어서, 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 64

제58항에 있어서, 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 6개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 65

제58항에 있어서, 약 173℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 66

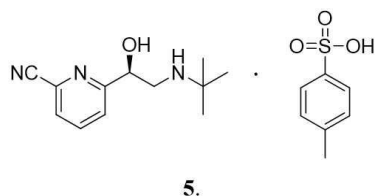
제58항에 있어서, 실질적으로 도 4aa에 나타낸 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 67

제58항에 있어서, 실질적으로 도 4ab에 나타낸 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 68

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 5인, 염 형태:



청구항 69

제68항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 70

제68항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 5가 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 71

제68항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 72

제68항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 5의 형태 A인, 염 형태.

청구항 73

제72항에 있어서, 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 74

제72항에 있어서, 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 75

제72항에 있어서, 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 76

제72항에 있어서, 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 77

제72항에 있어서, 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 78

제72항에 있어서, 약 139℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 79

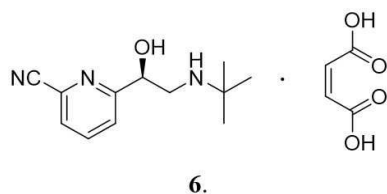
제72항에 있어서, 실질적으로 도 5aa에 나타난 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 80

제72항에 있어서, 실질적으로 도 5ab에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 81

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 6인, 염 형태:



청구항 82

제81항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 83

제81항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 6이 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 84

제81항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 85

제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 6의 형태 A인, 염 형태.

청구항 86

제85항에 있어서, 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 87

제85항에 있어서, 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 88

제85항에 있어서, 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 89

제85항에 있어서, 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 90

제85항에 있어서, 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 91

제85항에 있어서, 약 132℃ 및 약 146℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 92

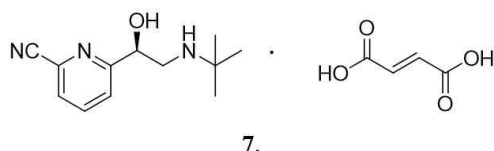
제85항에 있어서, 실질적으로 도 6aa에 나타난 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 93

제85항에 있어서, 실질적으로 도 6ab에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 94

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 7인, 염 형태:



청구항 95

제94항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 96

제94항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 7이 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 97

제94항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 98

제94항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 7의 형태 A인, 염 형태.

청구항 99

제98항에 있어서, 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 100

제98항에 있어서, 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 101

제98항에 있어서, 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 102

제98항에 있어서, 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 103

제98항에 있어서, 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 104

제98항에 있어서, 약 138℃ 및 약 155℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 105

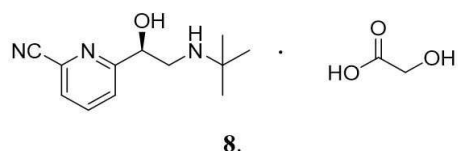
제98항에 있어서, 실질적으로 도 7aa에 나타난 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 106

제98항에 있어서, 실질적으로 도 7ab에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 107

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 8인, 염 형태:



청구항 108

제107항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 109

제107항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 8이 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 110

제107항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 111

제107항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 8의 형태 A인, 염 형태.

청구항 112

제111항에 있어서, 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 113

제111항에 있어서, 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 114

제111항에 있어서, 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 115

제111항에 있어서, 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 116

제111항에 있어서, 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 117

제111항에 있어서, 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 6개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 118

제111항에 있어서, 약 122℃ 및 약 136℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 119

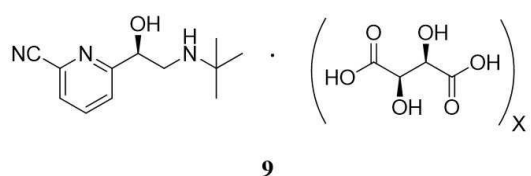
제111항에 있어서, 실질적으로 도 8aa에 나타낸 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 120

제111항에 있어서, 실질적으로 도 8ab에 나타낸 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 121

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 9인, 염 형태:



여기서, $0 < X \leq 1$ 임.

청구항 122

제121항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 123

제121항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 9가 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 124

제121항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 125

제121항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 9의 형태 A이고, 여기서 $X = 0.5$ 인, 염 형태.

청구항 126

제125항에 있어서, 약 11.2, 약 22.0 및 약 22.5도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 127

제125항에 있어서, 약 11.2, 약 22.0 및 약 22.5도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 128

제125항에 있어서, 약 11.2, 약 22.0 및 약 22.5도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 3개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 129

제125항에 있어서, 약 212°C에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 130

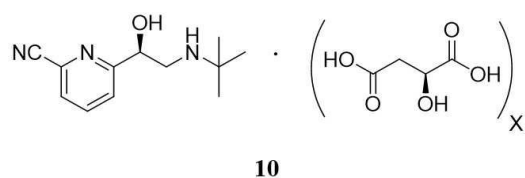
제125항에 있어서, 실질적으로 도 9aa에 나타낸 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 131

제125항에 있어서, 실질적으로 도 9ab에 나타낸 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 132

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 10인, 염 형태:



여기서, $0 < X \leq 1$ 임.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 134

제132항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 10이 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 135

제132항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 136

제132항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 10의 형태 A이고, 여기서 $X = 0.5$ 인, 염 형태.

청구항 137

제136항에 있어서, 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 138

제136항에 있어서, 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 139

제136항에 있어서, 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 140

제136항에 있어서, 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 141

제136항에 있어서, 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 142

제136항에 있어서, 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 143

제136항에 있어서, 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 7개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 144

제136항에 있어서, 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 8개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 145

제136항에 있어서, 약 53°C, 약 107°C, 약 155°C에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 146

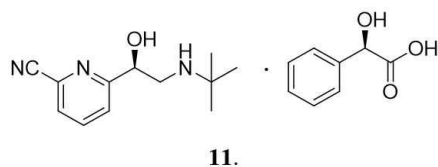
제136항에 있어서, 실질적으로 도 10aa에 나타난 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 147

제136항에 있어서, 실질적으로 도 10ab에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 148

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 11인, 염 형태:

**청구항 149**

제148항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 150

제148항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 11이 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 151

제148항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 152

제148항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 11의 형태 A인, 염 형태.

청구항 153

제152항에 있어서, 약 6.5, 약 14.0, 약 22.8 및 약 26.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 154

제152항에 있어서, 약 6.5, 약 14.0, 약 22.8 및 약 26.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 155

제152항에 있어서, 약 6.5, 약 14.0, 약 22.8 및 약 26.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 156

제152항에 있어서, 약 6.5, 약 14.0, 약 22.8 및 약 26.3도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 4개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 157

제152항에 있어서, 약 142℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 158

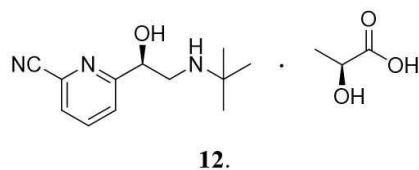
제152항에 있어서, 실질적으로 도 11aa에 나타난 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 159

제152항에 있어서, 실질적으로 도 11ab에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 160

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 12인, 염 형태:

**청구항 161**

제160항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 162

제160항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 12가 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 163

제160항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 164

제160항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 12의 형태 A인, 염 형태.

청구항 165

제164항에 있어서, 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 166

제164항에 있어서, 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 167

제164항에 있어서, 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 168

제164항에 있어서, 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 169

제164항에 있어서, 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 170

제164항에 있어서, 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 171

제164항에 있어서, 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 7개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 172

제164항에 있어서, 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 8개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 173

제164항에 있어서, 약 39℃, 약 76℃ 및 약 95℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 174

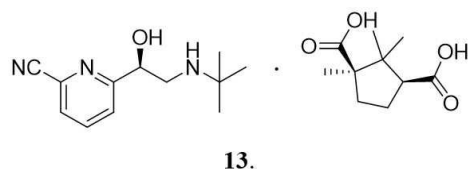
제164항에 있어서, 실질적으로 도 12aa에 나타난 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 175

제164항에 있어서, 실질적으로 도 12ab에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 176

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 13인, 염 형태:

**청구항 177**

제176항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 178

제176항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 13이 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 179

제176항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 180

제176항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 13의 형태 A인, 염 형태.

청구항 181

제180항에 있어서, 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로 부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 182

제180항에 있어서, 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로 부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 183

제180항에 있어서, 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로 부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 184

제180항에 있어서, 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로

부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 185

제180항에 있어서, 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로 부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 186

제180항에 있어서, 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로 부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 187

제180항에 있어서, 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 7개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 188

제180항에 있어서, 약 147℃ 및 약 166℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 189

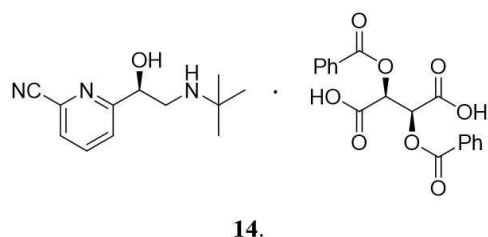
제180항에 있어서, 실질적으로 도 13aa에 나타난 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 190

제180항에 있어서, 실질적으로 도 13ab에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 191

제24항에 있어서, 상기 화합물 1의 염 형태는 하기 화합물 14인, 염 형태:



청구항 192

제191항에 있어서, 상기 염 형태는 결정질인, 염 형태.

청구항 193

제191항에 있어서, 상기 염 형태는 무정형 화합물 14가 실질적으로 없는 결정질 고체인, 염 형태.

청구항 194

제191항 내지 제193항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인, 염 형태.

청구항 195

제191항 내지 제194항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태는 화합물 14의 형태 A인, 염 형태.

청구항 196

제195항에 있어서, 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 197

제195항에 있어서, 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 198

제195항에 있어서, 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 199

제195항에 있어서, 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 200

제195항에 있어서, 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는, 염 형태.

청구항 201

제195항에 있어서, 약 182℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는, 염 형태.

청구항 202

제195항에 있어서, 실질적으로 도 14aa에 나타난 바와 같은 XRPD를 갖는, 염 형태.

청구항 203

제195항에 있어서, 실질적으로 도 14ab에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는, 결정질 고체 형태.

청구항 204

제1항 내지 제203항 중 어느 한 항에 따른 결정질 고체 형태 또는 염 형태 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 205

제1항 내지 제203항 중 어느 한 항에 따른 결정질 고체 형태 또는 염 형태, 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체 중 하나 또는 둘다의 활성을 조절하는 방법.

청구항 206

제1항 내지 제203항 중 어느 한 항에 따른 결정질 고체 형태 또는 염 형태, 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 207

제206항에 있어서, 상기 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애는 MCI(경도 인지 장애), aMCI(건망성 MCI), 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두측두엽 치매; 피크병), HD(헌팅팅병), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저 퇴화), SCA(척수소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(사이드레거 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 과다수면증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매), ADHD(주의력 결핍 과잉행동 장애), 알츠하이머병(AD), 초기 AD 및 다운 증후군(DS)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원(들)에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2020년 6월 4일자로 출원된 미국 특허 가출원 번호 제63/034,900호의 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권의 이익을 주장한다. 선출원의 개시내용은 본 출원의 개시내용의 일부로 간주되고, 이는 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명의 분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 베타 아드레날린성 작용제로서 유용한 다양한 형태 및 조성물, 및 아드레날린성 수용체와 관련된 질환의 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] PCT 출원 공개번호 WO 2017/197324호는 "대상 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 아드레날린성 수용체와 관련된 질환 또는 병태에 대하여 대상체를 치료하는 ... 방법 및 [아]드레날린성 수용체 조절 화합물."을 개시한다.

[0006] 미국 특허 출원 공개번호 제2013/0096126호는 "신경퇴행성 장애로부터 손상된 학습 또는 기억 또는 둘 다를 갖는 포유동물에서 학습 또는 기억 또는 둘 다를 향상시키는 방법으로서, 이는 포유동물의 학습 또는 기억 또는 둘 다를 개선하는데 효과적인 양으로 β 1-아드레날린성 수용체 작용제, 부분적 작용제 또는 수용체 리간드인 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 투여하는 단계를 수반하는 방법."을 개시한다.

[0007] 미국 특허 출원 공개번호 제2014/0235726호는 "다운 증후군을 가진 환자에서 인지능을 개선시키는 방법으로서, 이는 맥락적 학습 테스트에 의해 측정된 바와 같이 환자의 인지능을 개선하는데 효과적인 양 및 빈도로 환자에게 하나 이상의 β 2 아드레날린성 수용체 작용제를 투여하는 단계를 수반하는 방법."을 개시한다.

[0008] 미국 특허 출원 공개번호 제2016/0184241호는 "다운 증후군을 가진 환자에서 인지능을 개선시키는 방법으로서, 이는 맥락적 학습 테스트에 의해 측정된 바와 같이 환자의 인지능을 개선하는데 효과적인 양 및 빈도로 환자에게 하나 이상의 β 2-ADR 작용제 또는 약학적으로-허용가능한 염 중 어느 하나 또는 둘 다를 비강내로 투여하는 단계를 수반하는 방법."을 개시한다.

발명의 내용

[0009] 본 발명의 요약

[0010] 본 개시내용의 신규한 형태 및 이의 조성물이 베타 아드레날린성 작용제로서 유용하고 이에 대한 바람직한 특성을 나타낸다는 것이 이제 밝혀졌다. 일반적으로, 염 형태 또는 유리 염기 형태, 및 이의 약학적으로 허용가능한 조성물은 본원에 상세히 기술된 바와 같은 다양한 질환 또는 장애의 중증도를 치료하거나 경감시키는데 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1aa는 화합물 1의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 1ab는 화합물 1의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스(trace)를 도시한다.

도 1ac는 화합물 1의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 1ba는 화합물 1의 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 1bb는 화합물 1의 형태 B의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.

도 1bc는 화합물 1의 형태 B의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 2aa는 화합물 2의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 2ab는 화합물 2의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.

- 도 2ac 및 2ad는 화합물 2의 형태 A의 DVS 플롯을 도시한다.
- 도 3aa는 화합물 3의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 3ab는 화합물 3의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.
- 도 4aa는 화합물 4의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 4ab는 화합물 4의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.
- 도 5aa는 화합물 5의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 5ab는 화합물 5의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.
- 도 5ac는 화합물 5의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 5ad 및 5ae는 화합물 5의 형태 A의 DVS 플롯을 도시한다.
- 도 6aa는 화합물 6의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 6ab는 화합물 6의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.
- 도 6ac는 화합물 6의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 7aa는 화합물 7의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 7ab는 화합물 7의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.
- 도 7ac는 화합물 7의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 8aa는 화합물 8의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 8ab는 화합물 8의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시하고, 상기 DSC 써모그램은 화합물 8의 형태 A의 2개의 별개의 배치의 결과를 나타낸다.
- 도 8ac는 화합물 8의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 9aa는 화합물 9의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 9ab는 화합물 9의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.
- 도 9ac는 화합물 9의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 9ad 및 9ae는 화합물 9의 형태 A의 DVS 플롯을 도시한다.
- 도 10aa는 화합물 10의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 10ab는 화합물 10의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.
- 도 10ac는 화합물 10의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 11aa는 화합물 11의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 11ab는 화합물 11의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.
- 도 11ac는 화합물 11의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 12aa는 화합물 12의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 12ab는 화합물 12의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.
- 도 13aa는 화합물 13의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 13ab는 화합물 13의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.
- 도 13ac는 화합물 13의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 14aa는 화합물 14의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

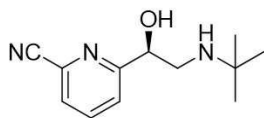
도 14ab는 화합물 14의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다.

도 14ac는 화합물 14의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명의 특정 측면에 대한 일반적인 설명:

본 개시내용은 적어도 부분적으로 아드레날린성 수용체를 조절하는 화합물의 식별 및 이를 사용하여 아드레날린성 수용체와 관련된 질환을 치료하는 방법에 기초한다. 화합물 1이 본원에 개시된다:



1

화합물 1, (S)-6-(2-(tert-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴은, 다양한 검정 및 치료적 모델에서 활성이며, 이는 $\beta 2$ 아드레날린성 수용체의 저농도 부분적 작용제로서 작용한다. 화합물 1은 혈뇌 장벽을 통과하여 뇌척수액에 축적되는 예상치 못한 높은 능력을 입증하는 것으로 추가로 밝혀졌다.

개선된 수성 용해도, 안정성 및 제제의 용이성과 같은 특징을 부여하는(예를 들어, 이의 유리 염기 또는 이의 염으로서) 화합물 1의 고체 형태를 제공하는 것이 바람직할 것이다. 따라서, 본 개시는 화합물 1의 유리 염기 형태 및 염 형태 둘 다를 제공한다.

화합물 1의 유리 염기 형태

화합물 1은 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 1은 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 1은 고체 형태이다. 화합물 1이 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 1의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 1의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 1의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 1의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 1의 형태가 존재한다.

일 구현예에 따르면, 화합물 1의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 1의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 1의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

화합물 1의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 1의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

화합물 1은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "다형체"는 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물이 결정화될 수 있는 상이한 결정 구조를 지칭한다.

특정 구현예에서, 화합물 1은 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 1은 무정형 화합물 1이 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 1이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한

양의 무정형 화합물 1을 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 1이 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 1이 존재한다.

[0025] 유리 염기 화합물 1은 적어도 2개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로 지칭되는 화합물 1의 다형성 형태를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 B로 지칭되는 화합물 1의 다형성 형태를 제공한다.

[0026] 일부 구현예에서, 화합물 1은 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 무정형이고, 결정질 화합물 1이 실질적으로 없다.

[0027] 화합물 1의 형태 A

[0028] 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 A는 하기 표 1에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0029] 표 1 - 화합물 1의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.5	3.1	23.5	11.8
9.3	100.0	23.9	3.3
9.7	15.8	25.1	23.1
10.2	7.0	25.6	6.4
11.5	1.4	25.9	3.7
12.6	20.0	26.2	1.7
13.0	1.5	27.5	1.6
14.7	2.6	28.3	11.4
15.3	1.5	29.1	3.9
15.7	3.5	29.6	6.0
16.4	12.8	30.7	2.4
16.9	21.7	31.1	2.2
17.5	8.6	32.5	1.1
18.8	20.0	32.9	1.2
19.3	1.9	34.3	2.8
20.0	2.0	35.6	0.8
20.6	47.0	36.2	1.2
21.7	1.7	37.2	2.0
22.0	2.5	38.1	1.6
22.5	6.2	38.6	0.9

[0030]

[0031] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0032] 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 A는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도(degree) 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 A는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 A는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 A는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 A는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 A는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 6개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 도 2-세타 값과 관련하여 사용되는 경우, 용어 "약"은 명시된 값 ± 0.2도 2-세타를

지칭한다.

[0033] 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 1에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 1a에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0034] 화합물 1의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0035] 화합물 1의 형태 B

[0036] 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 B는 하기 표 2에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0037] 표 2 - 화합물 1의 형태 B에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.9	6.7	23.9	18.3
9.3	100.0	24.1	10.8
9.6	23.7	25.0	37.7
10.6	12.0	25.4	7.3
12.6	25.2	25.9	7.3
14.7	7.3	27.4	3.8
15.7	8.2	28.4	18.6
16.4	22.3	29.1	9.8
16.9	56.5	29.6	11.6
17.5	13.0	30.6	6.8
18.1	5.0	31.6	3.6
18.8	34.2	32.4	3.9
19.3	9.5	34.3	7.0
19.9	6.8	36.1	3.6
20.6	68.2	37.3	4.9
22.0	6.6	38.3	5.0
22.4	18.3	38.5	4.4
23.5	24.3		

[0038]

[0039] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

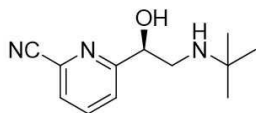
[0040] 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 B는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.0도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 B는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.0도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 B는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.0도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 B는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.0도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 B는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.0도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 B는 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.0도 2-세타에서의 X-선 분말 회절 패턴에서 6개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0041] 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 B는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 2에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0042] 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 1b에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0043] 화합물 1의 형태 B를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0044] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공한다:



1

[0045]

[0046] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 1이 실질적으로 없다.

[0047] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0048] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공하며, 상기 화합물은 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공하며, 상기 화합물은 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공하며, 상기 화합물은 형태 A의 것이다.

[0049] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공하며, 상기 화합물은 도 1aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

[0050] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공하며, 상기 화합물은 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.0도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공하며, 상기 화합물은 약 9.3, 약 12.6, 약 16.9, 약 18.8, 약 20.6 및 약 25.0도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공하며, 상기 화합물은 형태 B의 것이다.

[0051] 일부 구현예에서, 화합물 1의 형태 B는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 2에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1을 제공하며, 상기 화합물은 도 1ba에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

[0052] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0053] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

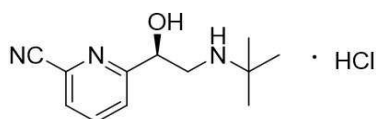
[0054] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0055] 화합물 1의 염 형태

[0056] 일부 구현예에서, 산 및 화합물 1은 이온적으로 결합하여 하기 기술된 화합물 2 내지 14 중 하나를 형성한다. 화합물 2 내지 14는 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 2 내지 14는 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 2 내지 14는 고체 형태이다. 화합물 2 내지 14가 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 화합물 2 내지 14의 예시적인 해당 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0057] 화합물 2(화합물 1의 염산염)

[0058] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 2로 표시되는 화합물 1의 염산염을 제공한다:



2

[0059]

- [0060] 상기 염산 및 화합물 1이 이온적으로 결합하여 화합물 2를 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 2는 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 2는 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 2는 고체 형태이다. 화합물 2가 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.
- [0061] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 2의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 2의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 2의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 2의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 2의 형태가 존재한다.
- [0062] 일 구현예에 따르면, 화합물 2의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 2의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 2의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.
- [0063] 화합물 2의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 2의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.
- [0064] 화합물 2는 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.
- [0065] 특정 구현예에서, 화합물 2는 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 2는 무정형 화합물 2가 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 2가 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 2를 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 2가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 2가 존재한다.
- [0066] 화합물 2는 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 2의 다형성 형태를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 B로 지칭되는 화합물 2의 다형성 형태를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 C로 지칭되는 화합물 2의 다형성 형태를 제공한다.
- [0067] 일부 구현예에서, 화합물 2는 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 2는 무정형이고, 결정질 화합물 2가 실질적으로 없다.
- [0068] *화합물 2의 형태 A*
- [0069] 일부 구현예에서, 화합물 2의 형태 A는 하기 표 3에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

표 3 - 화합물 2의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.9	12.4	27.8	6.7
10.6	100.0	28.0	29.0
12.6	1.8	28.4	2.1
13.9	3.6	29.4	2.6
15.6	19.7	30.4	1.7
17.7	2.5	31.6	5.5
19.3	59.9	32.2	18.1
19.9	8.5	34.6	2.2
21.0	8.6	35.4	2.5
21.3	6.0	36.3	1.6
23.8	83.2	36.8	1.3
25.4	6.9	37.4	3.6
25.6	4.4	38.3	2.3
26.6	2.0	39.3	2.5

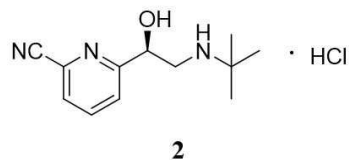
상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

일부 구현예에서, 화합물 2의 형태 A는 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 2의 형태 A는 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 2의 형태 A는 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 2의 형태 A는 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 2의 형태 A는 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 2의 형태 A는 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

일부 구현예에서, 화합물 2의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 3에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 2aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

화합물 2의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 2를 제공한다:



여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 2를 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 2가 실질적으로 없다.

일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 2를 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 2를 제공하며, 상기 화합물은 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 2를 제공하며, 상기 화합물은 약 10.6, 약 15.6, 약 19.3, 약 23.8, 약 28.0 및 약 32.2

도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 2를 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0081] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 2를 제공하며, 상기 화합물은 도 2aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

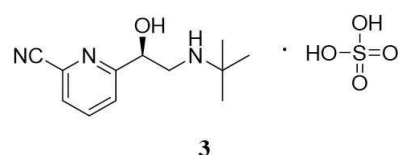
[0082] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 2 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0083] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 2 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0084] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 2 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0085] 화합물 3(화합물 1의 황산염)

[0086] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 3으로 표시되는 화합물 1의 황산염을 제공한다:



[0087]

[0088] 상기 황산 및 화합물 1이 이온적으로 결합하여 화합물 3을 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 3은 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 3은 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 3은 고체 형태이다. 화합물 3이 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0089] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 3의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 3의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 3의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 3의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 3의 형태가 존재한다.

[0090] 일 구현예에 따르면, 화합물 3의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 3의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 3의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0091] 화합물 3의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 3의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0092] 화합물 3은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0093] 특정 구현예에서, 화합물 3은 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 3은 무정형 화합물 3이 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 3이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 3을 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 3이 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 3이 존재한다.

[0094] 화합물 3은 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 3의 다형성 형태를 제공한다.

[0095] 일부 구현예에서, 화합물 3은 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 3은 무정형이고, 결정질 화합물 3이 실질적으로 없다.

[0096] 화합물 3의 형태 A

[0097] 일부 구현예에서, 화합물 3의 형태 A는 하기 표 4에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0098] 표 4 - 화합물 3의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.4	60.8	25.8	5.0
10.2	6.0	26.4	5.1
11.1	100.0	26.9	8.2
12.2	5.8	27.9	6.6
13.3	12.7	28.9	5.7
15.8	15.9	30.5	4.9
16.1	37.7	31.0	5.3
17.8	18.7	31.4	4.7
18.4	35.7	31.7	5.8
19.3	5.4	31.9	7.4
21.3	12.4	32.4	6.0
21.9	32.7	33.6	7.4
22.7	39.1	34.9	4.6
23.4	15.5	35.4	4.1
23.8	73.9	36.8	5.3
24.7	13.3	37.4	3.8

[0099] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

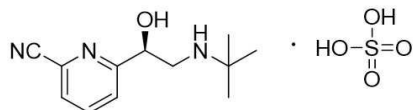
[0100]

[0101] 일부 구현예에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 3의 형태 A는 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 7개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0102] 일부 구현예에서, 화합물 3의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 4에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 3aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0103] 화합물 3의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0104] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **3**을 제공한다:



3

[0105]

[0106] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **3**을 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 **3**이 실질적으로 없다.

[0107] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **3**을 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0108] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **3**을 제공하며, 상기 화합물은 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 **3**을 제공하며, 상기 화합물은 약 6.4, 약 11.1, 약 16.1, 약 18.4, 약 21.9, 약 22.7 및 약 23.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 **3**을 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0109] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **3**을 제공하며, 상기 화합물은 도 3aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

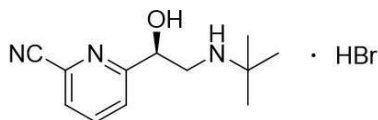
[0110] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **3** 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0111] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **3** 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에게 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β1-아드레날린성 수용체 및 β2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0112] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **3** 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에게 β1-아드레날린성 수용체 또는 β2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0113] 화합물 4(화합물 1의 브롬화수소산염)

[0114] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 **4**로 표시되는 화합물 **1**의 브롬화수소산염을 제공한다:



4

[0115]

[0116] 상기 브롬화수소산 및 화합물 **1**이 이온적으로 결합하여 화합물 **4**를 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 **4**는 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 **4**는 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 **4**는 고체 형태이다. 화합물 **4**가 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0117] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 **4**의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 **4**의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 **4**의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 **4**의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 **4**의 형태가 존재한다.

[0118] 일 구현예에 따르면, 화합물 **4**의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 **4**의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 **4**의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정

구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0119] 화합물 4의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 4의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0120] 화합물 4는 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0121] 특정 구현예에서, 화합물 4는 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 4는 무정형 화합물 4가 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 4가 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 4를 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 4가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 4가 존재한다.

[0122] 화합물 4는 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 4의 다형성 형태를 제공한다.

[0123] 일부 구현예에서, 화합물 4는 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 4는 무정형이고, 결정질 화합물 4가 실질적으로 없다.

[0124] 화합물 4의 형태 A

[0125] 일부 구현예에서, 화합물 4의 형태 A는 하기 표 5에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0126] 표 5 - 화합물 4의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
6.8	42.7	28.9	3.2
10.6	100.0	30.1	3.7
11.5	11.5	30.4	3.4
13.6	5.9	30.9	11.7
15.6	31.1	31.3	6.3
17.5	5.6	31.6	6.1
18.8	40.0	32.1	11.7
19.5	10.7	32.5	2.8
20.5	2.4	34.1	3.4
21.1	2.6	34.5	6.0
21.3	8.4	35.2	3.3
23.5	55.9	35.5	4.0
24.9	13.5	36.7	2.6
25.4	15.2	37.1	4.3
26.8	4.7	37.4	5.1
27.4	48.2	38.2	5.0
28.1	4.8	39.2	1.6
28.6	10.0	39.7	2.1

[0127] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치($^{\circ} 2\theta$)는 ± 0.2 이내이다.

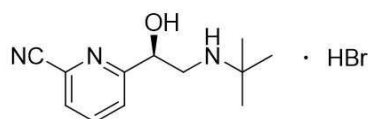
[0129] 일부 구현예에서, 화합물 4의 형태 A는 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 4의 형태 A는 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 4의 형태 A는 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선

분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 4의 형태 A는 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 4의 형태 A는 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 4의 형태 A는 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0130] 일부 구현예에서, 화합물 4의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 5에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 4aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0131] 화합물 4의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0132] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 4를 제공한다:



4

[0133]

[0134] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 4를 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 4가 실질적으로 없다.

[0135] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 4를 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0136] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 4를 제공하며, 상기 화합물은 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 4를 제공하며, 상기 화합물은 약 6.8, 약 10.6, 약 15.6, 약 18.8, 약 23.5 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 4를 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0137] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 4를 제공하며, 상기 화합물은 도 4aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

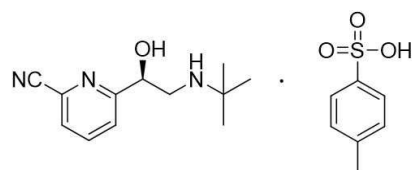
[0138] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 4 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0139] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 4 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0140] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 4 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0141] 화합물 5(화합물 1의 토실레이트 염)

[0142] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 5로 표시되는 화합물 1의 토실레이트 염을 제공한다:



5

[0143]

[0144] 상기 파라-톨루엔설폰산 및 화합물 1이 이온적으로 결합하여 화합물 5를 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 5는 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 5는 용액,

현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 5는 고체 형태이다. 화합물 5가 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0145] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 5의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 5의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 5의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 5의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 5의 형태가 존재한다.

[0146] 일 구현예에 따르면, 화합물 5의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 5의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 5의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0147] 화합물 5의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 5의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0148] 화합물 5는 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0149] 특정 구현예에서, 화합물 5는 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 5는 무정형 화합물 5가 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 5가 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 5를 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 5가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 5가 존재한다.

[0150] 화합물 5는 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 5의 다형성 형태를 제공한다.

[0151] 일부 구현예에서, 화합물 5는 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 5는 무정형이고, 결정질 화합물 5가 실질적으로 없다.

[0152] *화합물 5의 형태 A*

[0153] 일부 구현예에서, 화합물 5의 형태 A는 하기 표 6에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0154] 표 6 - 화합물 5의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
3.2	8.2	23.8	5.6
7.1	100.0	24.3	2.7
7.6	25.5	24.9	5.2
9.9	10.0	25.1	12.9
13.6	4.6	25.7	2.9
14.1	11.8	26.6	6.0
15.4	24.5	27.6	7.4
15.9	9.8	27.8	6.0
17.0	15.6	28.6	1.7
17.4	3.1	28.8	2.2
18.8	4.0	29.8	5.4
19.5	6.5	31.2	2.6
19.9	28.0	33.1	2.5
20.8	9.4	34.4	1.9
21.1	11.1	35.1	2.8
21.8	7.2	36.3	4.0
22.3	3.5	37.1	1.2
22.7	4.7	38.1	1.8
23.3	31.9	38.5	2.3

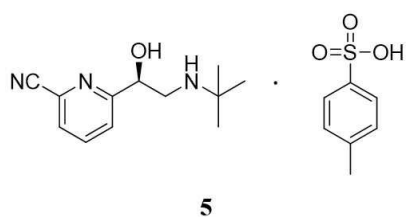
[0155] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0157] 일부 구현예에서, 화합물 5의 형태 A는 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 5의 형태 A는 약 7.094, 약 7.644, 약 15.432, 약 19.92 및 약 23.254에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 5의 형태 A는 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 5의 형태 A는 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 5의 형태 A는 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0158] 일부 구현예에서, 화합물 5의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 6에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 5aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0159] 화합물 5의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0160] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 5를 제공한다:



[0161] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 5를 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 5가 실질적으로 없다.

[0163] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 5를 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0164] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 5를 제공하며, 상기 화합물은 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 5를 제공하며, 상기 화합물은 약 7.1, 약 7.6, 약 15.4, 약 19.9 및 약 23.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 5를 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0165] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 5를 제공하며, 상기 화합물은 도 5aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

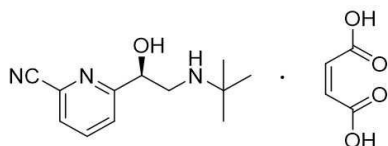
[0166] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 5 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0167] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 5 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0168] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 5 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0169] 화합물 6(화합물 1의 말레이이트 염)

[0170] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 6으로 표시되는 화합물 1의 말레이이트 염을 제공한다:



6

[0171]

[0172] 상기 말레산 및 화합물 1이 이온적으로 결합하여 화합물 6을 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 6은 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 6은 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 6은 고체 형태이다. 화합물 6이 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0173] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 6의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 6의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 6의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 6의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 6의 형태가 존재한다.

[0174] 일 구현예에 따르면, 화합물 6의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 6의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 6의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0175] 화합물 6의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 6의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0176] 화합물 6은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0177] 특정 구현예에서, 화합물 6은 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 6은 무정형 화합물 6이 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 6이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한

양의 무정형 화합물 6을 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 6이 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 6이 존재한다.

[0178] 화합물 6은 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 6의 다형성 형태를 제공한다.

[0179] 일부 구현예에서, 화합물 6은 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 6은 무정형이고, 결정질 화합물 6이 실질적으로 없다.

[0180] 화합물 6의 형태 A

[0181] 일부 구현예에서, 화합물 6의 형태 A는 하기 표 7에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0182] 표 7 - 화합물 6의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.4	2.7	24.7	2.8
7.7	100.0	25.6	4.4
8.6	22.1	26.0	28.2
10.2	4.2	26.3	17.2
10.8	40.7	27.4	20.2
12.9	7.2	29.1	5.4
14.0	1.4	30.0	3.4
14.5	12.9	30.8	3.0
15.1	4.6	31.1	4.8
15.5	7.5	32.8	2.3
16.4	5.0	33.2	2.0
17.4	5.7	33.8	2.2
18.0	19.5	34.1	3.4
18.5	9.1	34.7	2.5
19.5	2.2	35.3	5.7
19.9	16.1	36.1	1.6
20.5	4.2	36.6	2.0
21.3	2.7	37.2	1.6
22.2	2.1	37.8	1.1
22.7	8.4	38.3	2.3
23.4	16.6	38.8	1.9
24.3	5.4	39.6	2.0

[0183]

[0184] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

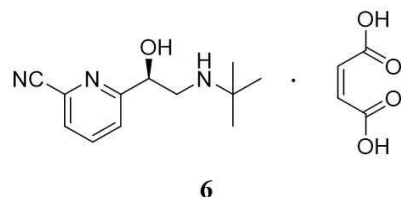
[0185] 일부 구현예에서, 화합물 6의 형태 A는 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 6의 형태 A는 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 6의 형태 A는 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 6의 형태 A는 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 6의 형태 A는 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0186] 일부 구현예에서, 화합물 6의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 7에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴

은 도 6aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0187] 화합물 6의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0188] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 6을 제공한다:



[0189]

[0190] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 6을 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 6이 실질적으로 없다.

[0191] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 6을 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0192] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 6을 제공하며, 상기 화합물은 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 6을 제공하며, 상기 화합물은 약 7.7, 약 8.6, 약 10.8, 약 26.0 및 약 27.4도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 6을 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0193] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 6을 제공하며, 상기 화합물은 도 6aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

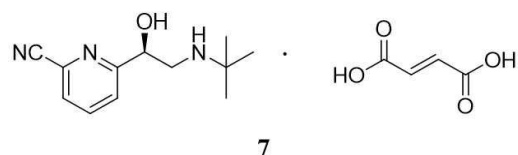
[0194] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 6 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0195] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 6 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0196] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 6 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0197] 화합물 7(화합물 1의 푸마레이트 염)

[0198] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 7로 표시되는 화합물 1의 푸마레이트 염을 제공한다:



[0199]

[0200] 상기 푸마르산 및 화합물 1이 이온적으로 결합하여 화합물 7을 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 7은 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 7은 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 7은 고체 형태이다. 화합물 7이 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0201] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 7의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 7의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 7의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 7의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 7의 형태가 존재한다.

[0202] 일 구현예에 따르면, 화합물 7의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 7의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물

의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 7의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0203] 화합물 7의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 7의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0204] 화합물 7은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0205] 특정 구현예에서, 화합물 7은 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 7은 무정형 화합물 7이 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 7이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 7을 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 7이 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 7이 존재한다.

[0206] 화합물 7은 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 7의 다형성 형태를 제공한다.

[0207] 일부 구현예에서, 화합물 7은 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 7은 무정형이고, 결정질 화합물 7이 실질적으로 없다.

[0208] 화합물 7의 형태 A

[0209] 일부 구현예에서, 화합물 7의 형태 A는 하기 표 8에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0210] 표 8 - 화합물 7의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
4.9	11.3	17.5	11.3
5.5	14.7	18.3	4.1
5.8	12.0	19.5	6.4
7.4	15.5	21.4	4.3
10.1	15.7	22.6	12.1
11.1	100.0	23.0	34.5
12.2	6.3	23.9	8.4
12.8	4.7	24.6	43.3
14.0	5.5	26.4	13.3
15.0	6.6	27.1	11.3
15.7	6.4	28.2	11.7
16.0	7.1	30.8	4.7
16.7	5.1	35.5	3.1

[0211] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(2θ)는 ± 0.2 이내이다.

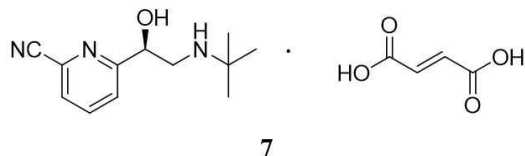
[0213] 일부 구현예에서, 화합물 7의 형태 A는 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 7의 형태 A는 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 7의 형태 A는 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 7의 형태 A는 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 7의 형태 A는 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서

의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0214] 일부 구현예에서, 화합물 7의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 8에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 7aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0215] 화합물 7의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0216] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 7을 제공한다:



[0217]

[0218] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 7을 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 7이 실질적으로 없다.

[0219] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 7을 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0220] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 7을 제공하며, 상기 화합물은 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 7을 제공하며, 상기 화합물은 약 7.4, 약 10.1, 약 11.1, 약 23.0 및 약 24.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 7을 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0221] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 7을 제공하며, 상기 화합물은 도 7aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

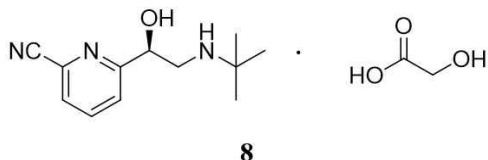
[0222] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 7 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0223] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 7 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0224] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 7 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0225] 화합물 8(화합물 1의 글리콜레이트 염)

[0226] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 8로 표시되는 화합물 1의 글리콜레이트 염을 제공한다:



[0227]

[0228] 상기 글리콜산 및 화합물 1이 이온적으로 결합하여 화합물 8을 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 8은 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 8은 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 8은 고체 형태이다. 화합물 8이 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0229] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 8의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 8의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 8의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 8의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 8의 형태가 존재한다.

- [0230] 일 구현예에 따르면, 화합물 8의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 8의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 8의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.
- [0231] 화합물 8의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 8의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ¹³C- 또는 ¹⁴C-농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.
- [0232] 화합물 8은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.
- [0233] 특정 구현예에서, 화합물 8은 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 8은 무정형 화합물 8이 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 8이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 8을 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 8이 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 8이 존재한다.
- [0234] 화합물 8은 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 8의 다형성 형태를 제공한다.
- [0235] 일부 구현예에서, 화합물 8은 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 8은 무정형이고, 결정질 화합물 8이 실질적으로 없다.
- [0236] 화합물 8의 형태 A
- [0237] 일부 구현예에서, 화합물 8의 형태 A는 하기 표 9에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.
- [0238] 표 9 - 화합물 8의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
3.7	25.0	24.3	19.6
5.7	55.2	25.1	13.3
6.4	11.3	25.5	13.9
10.1	14.1	25.8	19.3
10.9	19.9	26.3	5.9
11.6	68.6	27.2	7.1
12.0	20.3	27.6	5.7
15.4	12.9	29.6	13.1
15.7	100.0	31.4	5.3
16.7	12.5	31.8	6.0
17.5	68.4	32.6	6.9
18.4	12.1	32.9	8.3
18.7	8.4	34.2	5.7
19.8	12.6	35.1	4.4
20.4	40.4	37.2	5.7
22.2	8.9	38.5	4.8
22.7	8.0	39.5	7.8
23.1	70.5		

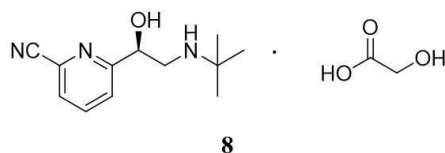
- [0239]
- [0240] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0241] 일부 구현예에서, 화합물 8의 형태 A는 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 8의 형태 A는 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 8의 형태 A는 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 8의 형태 A는 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 8의 형태 A는 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 8의 형태 A는 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0242] 일부 구현예에서, 화합물 8의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 9에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 8aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0243] 화합물 8의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0244] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 8을 제공한다:



[0245]

[0246] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 8을 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 8이 실질적으로 없다.

[0247] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 8을 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0248] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 8을 제공하며, 상기 화합물은 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 8을 제공하며, 상기 화합물은 약 5.7, 약 11.6, 약 15.7, 약 17.5, 약 20.4 및 약 23.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 8을 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0249] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 8을 제공하며, 상기 화합물은 도 8aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

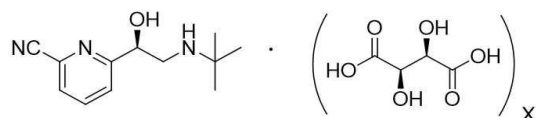
[0250] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 8 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0251] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 8 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0252] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 8 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0253] 화합물 9(화합물 1의 L-타르타르산염)

[0254] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 9로 표시되는 화합물 1의 L-타르타르산염을 제공한다:



9

[0255]

[0256] 여기서, $0 < X \leq 1$ 이다.

[0257]

상기 L-(+)-타르타르산 및 화합물 1이 이온적으로 결합하여 화합물 9를 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 9는 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 9는 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 9는 고체 형태이다. 화합물 9가 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0258]

일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 9의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 9의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 9의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 9의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 9의 형태가 존재한다.

[0259]

일 구현예에 따르면, 화합물 9의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 9의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 9의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0260]

화합물 9의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 9의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0261]

화합물 9는 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0262]

특정 구현예에서, 화합물 9는 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 9는 무정형 화합물 9가 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 9가 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 9를 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 9가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 9가 존재한다.

[0263]

화합물 9는 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 9의 다형성 형태를 제공한다.

[0264]

일부 구현예에서, 화합물 9는 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 9는 무정형이고, 결정질 화합물 9가 실질적으로 없다.

[0265]

일부 구현예에서, X는 0.5이다.

[0266]

화합물 9의 형태 A

[0267]

일부 구현예에서, 화합물 9의 형태 A는 하기 표 10에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

표 10 - 화합물 9의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
3.7	16.8	20.0	7.1
5.6	12.4	20.7	4.6
10.9	14.7	21.2	3.4
11.2	100.0	22.0	27.7
12.4	6.8	22.5	21.8
13.6	8.8	23.3	8.4
14.2	5.5	24.5	11.2
16.0	10.3	27.2	4.5
16.8	6.3	28.5	2.9
17.1	6.7	32.3	2.7
18.4	10.0	33.5	4.3

상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(2θ)는 ± 0.2 이내이다.

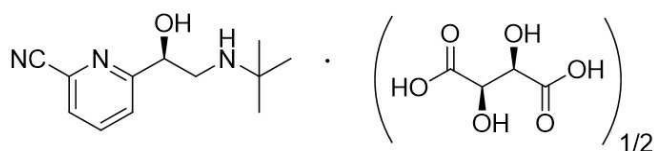
일부 구현예에서, 화합물 9의 형태 A는 X가 0.5인 염이다.

일부 구현예에서, 화합물 9의 형태 A는 약 11.2, 약 22.0 및 약 22.5도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 9의 형태 A는 약 11.2, 약 22.0 및 약 22.5도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 9의 형태 A는 약 11.2, 약 22.0 및 약 22.5도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

일부 구현예에서, 화합물 9의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 10에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 9aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

화합물 9의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 9를 제공한다:



9

여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 9를 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 9가 실질적으로 없다.

일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 9를 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 9를 제공하며, 상기 화합물은 약 11.2, 약 22.0 및 약 22.5도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 9를 제공하며, 상기 화합물은 약 11.2, 약 22.0 및 약 22.5도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 9를 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 9를 제공하며, 상기 화합물은 도 9aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 9 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

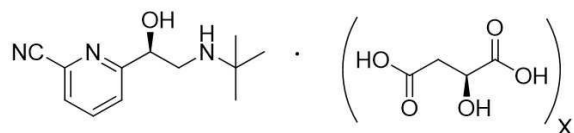
일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 9 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드

레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0283] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 9 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0284] 화합물 10(화합물 1의 L-말레이트 염)

[0285] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 10으로 표시되는 화합물 1의 L-말레이트 염을 제공한다:



10

[0286]

[0287] 여기서, $0 < X \leq 1$ 이다.

[0288] 상기 L-말산 및 화합물 1이 이온적으로 결합하여 화합물 10을 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 10은 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 10은 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 10은 고체 형태이다. 화합물 10이 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0289] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 10의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 10의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 10의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 10의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 10의 형태가 존재한다.

[0290] 일 구현예에 따르면, 화합물 10의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 10의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 10의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0291] 화합물 10의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 10의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0292] 화합물 10은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0293] 특정 구현예에서, 화합물 10은 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 10은 무정형 화합물 10이 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 10이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 10을 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 10이 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 10이 존재한다.

[0294] 화합물 10은 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 10의 다형성 형태를 제공한다.

[0295] 일부 구현예에서, 화합물 10은 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 10은 무정형이고, 결정질 화합물 10이 실질적으로 없다.

[0296] 일부 구현예에서, X는 0.5이다.

[0297] 화합물 10의 형태 A

[0298] 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 하기 표 11에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0299] 표 11 - 화합물 10의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
5.7	44.9	21.6	29.5
10.3	100.0	22.0	16.4
10.8	41.3	22.4	34.9
11.1	16.9	23.1	22.5
11.5	36.4	23.7	75.8
11.7	63.5	24.6	17.5
12.7	13.8	25.3	53.5
14.4	39.3	26.6	35.6
15.0	47.3	27.9	9.6
16.5	64.4	29.2	10.7
17.5	15.3	29.9	9.8
18.8	13.5	31.5	12.4
19.6	39.8	32.1	11.1
20.3	21.6	32.9	15.3
21.3	32.9		

[0300] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(2θ)는 ± 0.2 이내이다.

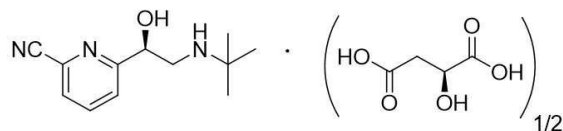
[0302] 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 X가 0.5인 염이다.

[0303] 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 7개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 8개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0304] 일부 구현예에서, 화합물 10의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 11에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 10aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0305] 화합물 10의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0306] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 10을 제공한다:



10

[0307]

[0308] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 10을 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 10이 실질적으로 없다.

[0309] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 10을 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0310] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 10을 제공하며, 상기 화합물은 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 10을 제공하며, 상기 화합물은 약 10.3, 약 10.8, 약 11.7, 약 15.0, 약 16.5, 약 23.7, 약 25.3 및 약 26.6도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 10을 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0311] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 10을 제공하며, 상기 화합물은 도 10aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

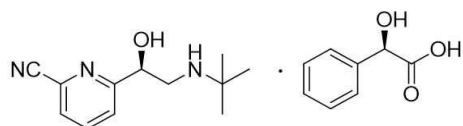
[0312] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 10 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0313] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 10 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0314] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 10 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0315] 화합물 11(화합물 1의 D-만델레이트 염)

[0316] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 11로 표시되는 화합물 1의 D-만델레이트 염을 제공한다:



11

[0317]

[0318] 상기 D-만델산 및 화합물 1이 이온적으로 결합하여 화합물 11을 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 11은 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 11은 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 11은 고체 형태이다. 화합물 11이 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0319] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 11의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 11의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 11의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 11의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 11의 형태가 존재한다.

[0320] 일 구현예에 따르면, 화합물 11의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 11의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 11의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에

대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0321] 화합물 11의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 11의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0322] 화합물 11은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0323] 특정 구현예에서, 화합물 11은 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 11은 무정형 화합물 11이 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 11이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 11을 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 11이 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 11이 존재한다.

[0324] 화합물 11은 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 11의 다형성 형태를 제공한다.

[0325] 일부 구현예에서, 화합물 11은 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 11은 무정형이고, 결정질 화합물 11이 실질적으로 없다.

[0326] *화합물 11의 형태 A*

[0327] 일부 구현예에서, 화합물 11의 형태 A는 하기 표 12에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0328] **표 12 - 화합물 11의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치**

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
6.5	69.6	23.7	2.0
7.4	8.9	26.3	22.3
9.0	7.1	27.0	2.9
13.1	13.9	27.4	17.0
14.0	34.9	28.3	6.8
14.8	3.0	31.1	2.4
15.2	4.6	31.9	2.3
16.1	3.9	32.9	2.0
17.2	2.9	34.3	8.1
19.8	8.9	37.2	1.9
20.0	5.4	39.7	3.4
22.8	100.0		

[0329]

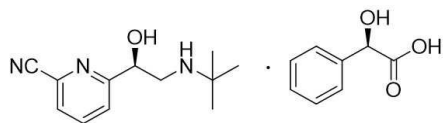
[0330] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0331] 일부 구현예에서, 화합물 11의 형태 A는 약 6.5, 약 14.0, 약 22.8 및 약 26.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11의 형태 A는 약 6.5, 약 14.0, 약 22.8 및 약 26.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11의 형태 A는 약 6.5, 약 14.0, 약 22.8 및 약 26.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11의 형태 A는 약 6.5, 약 14.0, 약 22.8 및 약 26.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0332] 일부 구현예에서, 화합물 11의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과 상대 강도를 갖는 표 12에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 11a에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0333] 화합물 11의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0334] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 11을 제공한다:



11

[0335]

[0336] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 11을 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 11이 실질적으로 없다.

[0337] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 11을 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0338] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 11을 제공하며, 상기 화합물은 약 6.5, 약 14.0, 약 22.8 및 약 26.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 11을 제공하며, 상기 화합물은 약 6.5, 약 14.0, 약 22.8 및 약 26.3도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 11을 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0339] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 11을 제공하며, 상기 화합물은 도 11aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

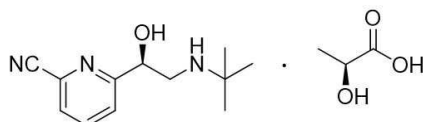
[0340] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 11 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0341] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 11 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0342] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 11 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0343] 화합물 12(화합물 1의 L-락테이트 염)

[0344] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 12로 표시되는 화합물 1의 L-락테이트 염을 제공한다:



12

[0345]

[0346] 상기 L-락트산 및 화합물 1이 이온적으로 결합하여 화합물 12를 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 12는 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 12는 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 12은 고체 형태이다. 화합물 12가 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0347] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 12의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 12의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 12의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 12의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 12의 형태가 존재한다.

[0348] 일 구현예에 따르면, 화합물 12의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 12의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 12의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에

대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0349] 화합물 12의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 12의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0350] 화합물 12는 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0351] 특정 구현예에서, 화합물 12는 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 12는 무정형 화합물 12가 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 12가 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 12를 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 12가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 12가 존재한다.

[0352] 화합물 12는 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 12의 다형성 형태를 제공한다.

[0353] 일부 구현예에서, 화합물 12는 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 12는 무정형이고, 결정질 화합물 12가 실질적으로 없다.

[0354] 화합물 12의 형태 A

[0355] 일부 구현예에서, 화합물 12의 형태 A는 하기 표 13에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0356] 표 13 - 화합물 12의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2 θ)	강도 %	위치 (°2 θ)	강도 %
5.0	58.5	22.1	59.5
6.4	18.5	22.8	27.9
7.1	15.0	23.2	19.1
10.1	100.0	24.0	15.8
10.4	77.7	24.6	29.6
10.8	47.7	25.0	19.3
11.1	56.6	25.6	29.6
13.7	25.1	25.8	19.4
15.2	28.3	26.4	20.1
15.7	23.2	27.7	22.3
16.2	53.1	28.6	16.9
17.0	24.1	29.1	13.4
17.4	26.3	30.2	9.9
17.7	27.9	31.0	13.9
19.1	16.0	31.3	13.4
19.8	24.0	31.9	12.4
20.4	29.2	32.6	12.5
21.3	65.0	35.8	11.6

[0357] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2 θ)는 ± 0.2 이내이다.

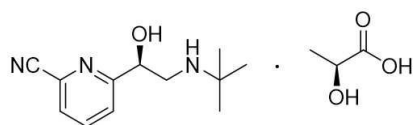
[0359] 일부 구현예에서, 화합물 12의 형태 A는 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 12의 형태 A는 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을

특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 **12**의 형태 A는 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 **12**의 형태 A는 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 **12**의 형태 A는 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 **12**의 형태 A는 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 **12**의 형태 A는 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 7개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 **12**의 형태 A는 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 8개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0360] 일부 구현예에서, 화합물 **12**의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 13에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 12aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0361] 화합물 **12**의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0362] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **12**를 제공한다:



12

[0363]

[0364] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **12**를 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 **12**가 실질적으로 없다.

[0365] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **12**를 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0366] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **12**를 제공하며, 상기 화합물은 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 **12**를 제공하며, 상기 화합물은 약 5.0, 약 10.1, 약 10.4, 약 10.8, 약 11.1, 약 16.2, 약 21.3 및 약 22.1도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 **12**를 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0367] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **12**를 제공하며, 상기 화합물은 도 12aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

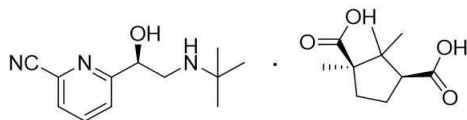
[0368] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **12** 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0369] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **12** 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0370] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **12** 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0371] 화합물 13(화합물 1의 D-캄포레이트 염)

[0372] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 **13**으로 표시되는 화합물 **1**의 D-캄포레이트 염을 제공한다:



13

[0373]

[0374] 상기 D-캄포르산 및 화합물 **1**이 이온적으로 결합하여 화합물 **13**을 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 **13**은 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 **13**은 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 **13**은 고체 형태이다. 화합물 **13**이 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0375]

일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 **3**의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 **13**의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 **13**의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 **13**의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 **13**의 형태가 존재한다.

[0376]

일 구현예에 따르면, 화합물 **13**의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 **13**의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 **13**의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0377]

화합물 **13**의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 **13**의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0378]

화합물 **13**은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0379]

특정 구현예에서, 화합물 **13**은 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 **13**은 무정형 화합물 **13**이 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 **13**이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 **13**을 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 **13**이 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 **13**이 존재한다.

[0380]

화합물 **13**은 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 **13**의 다형성 형태를 제공한다.

[0381]

일부 구현예에서, 화합물 **13**은 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 **13**은 무정형이고, 결정질 화합물 **13**이 실질적으로 없다.

[0382]

화합물 **13**의 형태 A

[0383]

일부 구현예에서, 화합물 **13**의 형태 A는 하기 표 14에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

표 14 - 화합물 13의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
4.5	10.9	22.2	3.2
7.9	100.0	23.2	4.0
8.6	10.3	23.6	3.4
9.5	35.3	24.9	3.6
10.1	7.6	25.6	3.7
10.9	3.6	26.1	6.1
11.7	23.7	26.5	4.7
12.9	19.4	27.9	2.8
13.3	2.5	28.6	2.8
14.7	20.4	29.1	2.6
15.7	3.6	29.4	3.9
16.2	10.0	29.7	5.9
16.8	13.1	31.0	5.3
17.2	21.4	32.0	1.9
17.8	4.9	32.9	2.3
18.1	11.3	33.1	3.4
18.5	20.5	34.8	1.9
18.9	21.6	36.5	2.0
19.1	13.4	37.4	2.8
20.3	3.8	37.7	2.2
20.6	3.9	38.8	2.2
21.1	7.5	39.6	2.1
21.8	7.2		

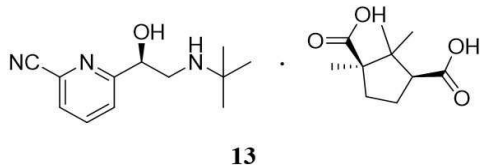
상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

일부 구현예에서, 화합물 13의 형태 A는 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 13의 형태 A는 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 13의 형태 A는 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 13의 형태 A는 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 13의 형태 A는 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 13의 형태 A는 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 6개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 13의 형태 A는 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 7개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

일부 구현예에서, 화합물 13의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 14에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 13a에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

화합물 13의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0390] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **13**을 제공한다:



[0391]

[0392] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **13**을 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 **13**이 실질적으로 없다.

[0393] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **13**을 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0394] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **13**을 제공하며, 상기 화합물은 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 **13**을 제공하며, 상기 화합물은 약 7.9, 약 9.5, 약 11.7, 약 14.737, 약 17.2, 약 18.5 및 약 18.9도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 **13**을 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0395] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **13**을 제공하며, 상기 화합물은 도 13aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

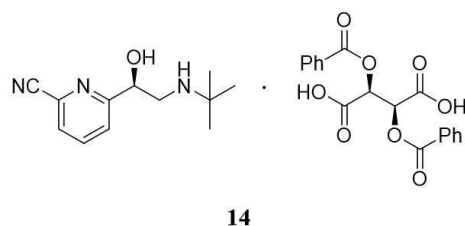
[0396] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **13** 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0397] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **13** 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0398] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **13** 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0399] 화합물 14(화합물 1의 디벤조일-D-타르타르산염)

[0400] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화합물 **14**로 표시되는 화합물 **1**의 디벤조일-D-타르타르산염을 제공한다:



[0401]

[0402] 상기 디벤조일-D-타르타르산 및 화합물 **1**이 이온적으로 결합하여 화합물 **14**를 형성함이 당업계의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 화합물 **14**는 다양한 물리적 형태로 존재할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 화합물 **14**는 용액, 현탁액 또는 고체 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 **14**는 고체 형태이다. 화합물 **14**가 고체 형태인 경우, 상기 화합물은 무정형, 결정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태는 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0403] 일부 구현예에서, 본 개시는 불순물이 실질적으로 없는 화합물 **14**의 형태를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 함유하지 않음을 의미한다. 해당 외래 물질은 화합물 **14**의 상이한 형태, 잔류 용매, 또는 화합물 **14**의 제조 및/또는 분리로부터 발생할 수 있는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 **14**의 형태가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 **14**의 형태가 존재한다.

[0404] 일 구현예에 따르면, 화합물 **14**의 형태는 적어도 약 97, 97.5, 98.0, 98.5, 99, 99.5, 99.8 중량%의 양으로 존재하며, 상기 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 다른 구현예에 따르면, 화합물 **14**의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해 총 유기 불순물의 HPLC 약 3.0 면적% 이하 및, 특정 구현예에서, 총 유기 불순물

의 HPLC 약 1.5 면적% 이하를 함유한다. 다른 구현예에서, 화합물 **14**의 형태는 HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 1.0% 면적% 이하; 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.6 면적% 이하, 및 특정 구현예에서, 임의의 단일 불순물의 HPLC 약 0.5 면적% 이하를 함유한다.

[0405] 화합물 **14**의 형태에 대해 도시된 구조는 또한 화합물 **14**의 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 추가적으로, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ¹³C- 또는 ¹⁴C-농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0406] 화합물 **14**는 다양한 고체 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 예시적인 해당 형태는 본원에 기술된 것과 같은 다형체를 포함한다.

[0407] 특정 구현예에서, 화합물 **14**는 결정질 고체이다. 다른 구현예에서, 화합물 **14**는 무정형 화합물 **14**가 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 화합물 **14**가 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 **14**를 함유하지 않음을 의미한다. 특정 구현예에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 **14**가 존재한다. 본 개시의 또 다른 구현예에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 **14**가 존재한다.

[0408] 화합물 **14**는 적어도 1개의 별개의 다형성 형태로 존재할 수 있음이 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본 개시는 본원에서 형태 A로서 지칭되는 화합물 **14**의 다형성 형태를 제공한다.

[0409] 일부 구현예에서, 화합물 **14**는 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 **14**는 무정형이고, 결정질 화합물 **14**가 실질적으로 없다.

[0410] 화합물 **14**의 형태 A

[0411] 일부 구현예에서, 화합물 **14**의 형태 A는 하기 표 15에 나열된 피크들로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 스펙트럼 피크(들)를 갖는다.

[0412] 표 15 - 화합물 **14**의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
4.9	8.6	19.6	5.6
6.3	100.0	20.3	2.9
6.8	9.6	20.7	5.6
8.8	36.1	21.1	2.8
11.2	7.7	22.3	4.6
12.2	26.9	22.6	5.7
12.6	34.7	23.0	7.5
12.8	25.3	23.4	7.9
14.0	18.0	23.8	8.8
14.2	12.8	24.3	10.5
14.8	4.3	24.6	4.4
15.3	4.4	25.1	6.9
15.6	9.0	25.3	5.4
16.2	4.9	25.9	4.3
16.5	7.3	26.2	4.7
16.9	18.1	26.5	5.0
17.2	13.8	27.2	5.1
17.6	7.7	27.8	3.2
18.2	7.7	28.2	2.5
18.9	13.7	32.5	2.4
19.3	11.7		

[0413]

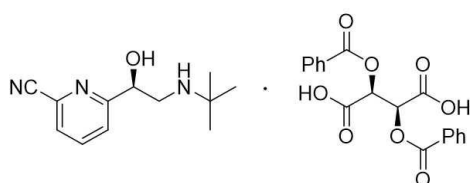
[0414] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0415] 일부 구현예에서, 화합물 **14**의 형태 A는 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 **14**의 형태 A는 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 **14**의 형태 A는 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 **14**의 형태 A는 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 **14**의 형태 A는 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 X-선 분말 회절 패턴에서 5개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0416] 일부 구현예에서, 화합물 **14**의 형태 A는 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과와 상대 강도를 갖는 표 15에 나열된 X-선 분말 회절 패턴에서 각각의 스펙트럼 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 14aa에 제공된 XRPD와 실질적으로 유사하다.

[0417] 화합물 **14**의 형태 A를 제조하는 방법은 하기에 기술된다.

[0418] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **14**를 제공한다:



14

[0419]

[0420] 여기서 상기 화합물은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **14**를 제공하며, 상기 화합물은 무정형 화합물 **14**가 실질적으로 없다.

[0421] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **14**를 제공하며, 상기 화합물은 불순물이 실질적으로 없다.

[0422] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **14**를 제공하며, 상기 화합물은 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 1개 이상의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 **14**를 제공하며, 상기 화합물은 약 6.3, 약 8.8, 약 12.2, 약 12.6 및 약 12.8도 2-세타에서의 것들로부터 선택되는 XRPD에서 적어도 2개의 피크를 갖는다. 일부 해당 구현예에서, 본 개시는 화합물 **14**를 제공하며, 상기 화합물은 형태 A이다.

[0423] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **14**를 제공하며, 상기 화합물은 도 14aa에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD를 갖는다.

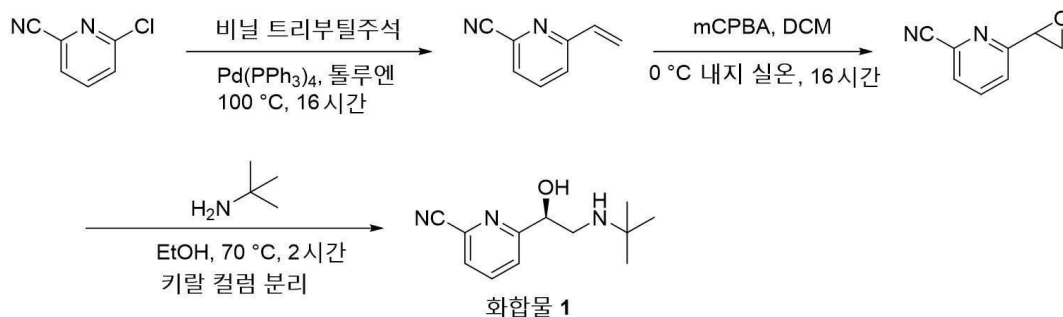
[0424] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **14** 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0425] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **14** 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 아드레날린성 수용체를 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체는 β 1-아드레날린성 수용체 및 β 2-아드레날린성 수용체로부터 선택된다.

[0426] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 **14** 또는 이의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 β 1-아드레날린성 수용체 또는 β 2-아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0427] **염 화합물을 제공하는 일반적인 방법**

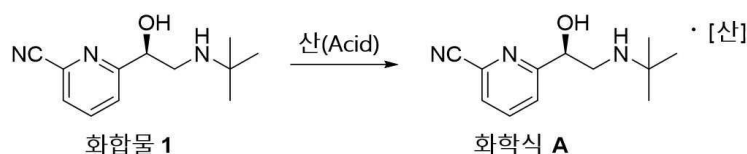
[0428] **화합물 1**은 하기 제공된 일반 반응식에 따라 제조될 수 있다:



[0429]

[0430] 반응식 1. 화합물 1의 제조

[0431] 특히, 염 화합물 2 내지 12, 및/또는 이의 특정 형태를 포함하는 화학식인, 일반식 A의 염 화합물은 하기 일반 반응식에 따라 화합물 1로부터 제조된다.

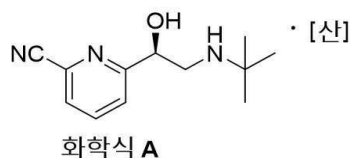


[0432]

[0433] 반응식 2. 화학식 A의 염의 제조

[0434] 예를 들어, 각각의 화합물 2 내지 14, 및 이의 형태는 화합물 1을 적절한 산과 조합하여 그 산의 염을 형성함으로써 화합물 1로부터 제조된다. 따라서, 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2 내지 14, 및 이의 형태를 제조하는 방법을 제공한다.

[0435] 상기 일반적으로 기술된 바와 같이, 일부 구현예에서, 본 개시는 하기 일반 화학식 A의 염 화합물을 제조하는 방법을 제공하며:



[0436]

[0437] 이는 화학식 A의 염을 형성하기에 적합한 조건 하에서 하기 화합물 1을 적합한 산 및 선택적으로 적합한 용매와 조합하는 단계를 포함한다:



[0438]

[0439] 일부 구현예에서, 적합한 산은 염산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 염산염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 염산염은 화합물 2이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 염산염은 화합물 2의 형태 A이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 염산염은 화합물 2의 형태 B이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 염산염은 화합물 2의 형태 C이다.

[0440] 일부 구현예에서, 적합한 산은 황산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 황산염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 황산염은 화합물 3이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 황산염은 화합물 3의 형태 A이다.

[0441] 일부 구현예에서, 적합한 산은 브롬화수소산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 브롬화수소산염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 브롬화수소산염은 화합물 4이다. 특정 구현예에서, 화합

물 1의 브롬화수소산염은 화합물 4의 형태 A이다.

- [0442] 일부 구현예에서, 적합한 산은 파라-톨루엔설폰산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 토실레이트 염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 토실레이트 염은 화합물 5이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 토실레이트 염은 화합물 5의 형태 A이다.
- [0443] 일부 구현예에서, 적합한 산은 말레산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 말레레이트 염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 말레레이트 염은 화합물 6이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 말레레이트 염은 화합물 6의 형태 A이다.
- [0444] 일부 구현예에서, 적합한 산은 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 푸마레이트 염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 푸마레이트 염은 화합물 7이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 푸마레이트 염은 화합물 7의 형태 A이다.
- [0445] 일부 구현예에서, 적합한 산은 글리콜산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 글리콜레이트 염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 글리콜레이트 염은 화합물 8이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 글리콜레이트 염은 화합물 8의 형태 A이다.
- [0446] 일부 구현예에서, 적합한 산은 L-타르타르산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 L-타르타르산염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 L-타르타르산염은 화합물 9이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 L-타르타르산염은 화합물 9의 형태 A이다.
- [0447] 일부 구현예에서, 적합한 산은 L-말산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 L-말레이트 염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 L-말레이트 염은 화합물 10이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 L-말레이트 염은 화합물 10의 형태 A이다.
- [0448] 일부 구현예에서, 적합한 산은 D-만델산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 D-만델레이트 염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 D-만델레이트 염은 화합물 11이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 D-만델레이트 염은 화합물 11의 형태 A이다.
- [0449] 일부 구현예에서, 적합한 산은 L-락트산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 L-락테이트 염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 L-락테이트 염은 화합물 12이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 L-락테이트 염은 화합물 12의 형태 A이다.
- [0450] 일부 구현예에서, 적합한 산은 D-캄포르산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 D-캄포레이트 염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 D-캄포레이트 염은 화합물 13이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 D-캄포레이트 염은 화합물 13의 형태 A이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 D-캄포레이트 염은 화합물 13의 형태 B이다.
- [0451] 일부 구현예에서, 적합한 산은 디벤조일-D-타르타르산이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 1의 디벤조일-D-타르타르산염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 디벤조일-D-타르타르산염은 화합물 14이다. 특정 구현예에서, 화합물 1의 디벤조일-D-타르타르산염은 화합물 14의 형태 A이다.
- [0452] 적합한 용매는 화합물 1 및/또는 산이 가용성이거나 적어도 부분적으로 가용성인 임의의 용매 시스템(예를 들어, 하나의 용매 또는 용매 혼합물)일 수 있다.
- [0453] 현재 개시된 방법에 유용한 적합한 용매의 예는 이에 제한되지는 않으나, 양성자성 용매, 비양성자성 용매, 극성 비양성자성 용매 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 적합한 용매는 에테르, 에스테르, 알코올, 케톤 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매는 하나 이상의 유기 알코올이다. 일부 구현예에서, 용매는 염소화된다. 일부 구현예에서, 용매는 방향족 용매이다.
- [0454] 특정 구현예에서, 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세톤이며, 여기서 상기 용매는 무수물이거나 물 또는 헵탄과의 조합이다. 일부 구현예에서, 적합한 용매는 테트라히드로푸란, 디메틸 포름아미드, 디메틸 설펝사이드, 글라임, 디글라임, 메틸 t-부틸 에테르, t-부탄올, n-부탄올 및 아세토니트릴을 포함한다. 일부 구현예에서, 적합한 용매는 에탄올이다. 일부 구현예에서, 적합한 용매는 무수 에탄올이다. 일부 구현예에서, 적합한 용매는 MTBE이다.
- [0455] 일부 구현예에서, 적합한 용매는 에틸 아세테이트이다. 일부 구현예에서, 적합한 용매는 메탄올이다. 일부 구현예에서, 적합한 용매는 메틸렌 클로라이드이다. 일부 구현예에서, 적합한 용매는 아세토니트릴이다. 일부 구현

예에서, 적합한 용매는 이소프로판올이다. 특정 구현예에서, 적합한 용매는 메틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 아세톤 또는 테트라히드로푸란이다. 특정 구현예에서, 적합한 용매는 디에틸 에테르이다. 특정 구현예에서, 적합한 용매는 물이다. 특정 구현예에서, 적합한 용매는 메틸 에틸 케톤이다. 특정 구현예에서, 적합한 용매는 톨루엔이다.

- [0456] 일부 구현예에서, 본 개시는 용매를 제거하고 용매를 첨가하는 하나 이상의 단계를 포함하는, 일반식 A의 염 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 추가된 용매는 제거된 용매와 동일하다. 일부 구현예에서, 첨가된 용매는 제거된 용매와 상이하다. 용매 제거 수단은 합성 및 화학 기술 분야에 공지되어 있으며, 이에 제한되지는 않으나, 본원 및 실시예에 기술된 임의의 것들을 포함한다.
- [0457] 일부 구현예에서, 일반식 A의 염 화합물을 제조하는 방법은 제제를 가열 또는 냉각하는 하나 이상의 단계를 포함한다.
- [0458] 일부 구현예에서, 일반식 A의 염 화합물을 제조하는 방법은 제제를 진탕 또는 교반하는 하나 이상의 단계를 포함한다.
- [0459] 일부 구현예에서, 일반식 A의 염 화합물을 제조하는 방법은 용매의 느린 증발을 포함한다. 일부 구현예에서, 일반식 A의 염 화합물을 제조하는 방법은 실온에서 주위 대기로의 노출을 통한 용매의 느린 증발을 포함한다. 일부 구현예에서, 일반식 A의 염 화합물을 제조하는 방법은 불활성 가스, 예를 들어 질소 가스의 흐름 하에서의 용매의 증발을 포함한다.
- [0460] 일부 구현예에서, 일반식 A의 염 화합물을 제조하는 방법은 화합물 1의 용액 또는 슬러리에 적합한 산을 첨가하는 단계를 포함한다.
- [0461] 일부 구현예에서, 일반식 A의 염 화합물을 제조하는 방법은 가열하는 단계를 포함한다.
- [0462] 특정 구현예에서, 화학식 A의 염 화합물은 혼합물로부터 침전된다. 다른 구현예에서, 화학식 A의 염 화합물은 혼합물로부터 결정화된다. 다른 구현예에서, 화학식 A의 염 화합물은 용액의 시딩(즉, 화학식 A의 염 화합물의 결정을 용액에 첨가) 후 용액으로부터 결정화된다.
- [0463] 화학식 A의 염 화합물은 반응 혼합물로부터 침전될 수 있거나, 증발, 증류, 여과(예를 들어, 나노여과, 한외여과), 역삼투, 흡수 및 반응과 같은 방법을 통해 용매의 일부 또는 전부를 제거함에 의해, 헵탄과 같은 반-용매(anti-solvent)를 첨가함에 의해, 냉각에 의해 또는 이들 방법의 상이한 조합에 의해 생성될 수 있다.
- [0464] 상기 일반적으로 기술된 바와 같이, 화학식 A의 염 화합물은 선택적으로 분리된다. 화학식 A의 염 화합물은 당 업계의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 물리적 수단에 의해 분리될 수 있음을 인식할 것이다. 특정 구현예에서, 화학식 A의 침전된 고체 염 화합물은 여과에 의해 상층액으로부터 분리된다. 다른 구현예에서, 화학식 A의 침전된 고체 염 화합물은 상층액을 디칸팅(decanting) 함으로써 상층액으로부터 분리된다.
- [0465] 특정 구현예에서, 화학식 A의 염 화합물은 여과에 의해 상층액으로부터 분리된다.
- [0466] 특정 구현예에서, 화학식 A의 분리된 염 화합물은 공기 중에서 건조된다. 다른 구현예에서, 화학식 A의 분리된 염 화합물은 감압 하에서, 선택적으로 상승된 온도에서 건조된다.
- [0467] *화합물 및 약학적으로 허용가능한 조성물의 용도*
- [0468] 상기 일반적으로 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 화합물 1, 및 이의 약학적으로 허용가능한 고체 형태 및 염은 아드레날린성 수용체 조절 화합물(예를 들어, 아드레날린성 수용체의 작용제, 부분적 작용제 또는 길항제)일 수 있다. 본 개시의 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 일부 구현예에서 시험관내 또는 생체내 표적 아드레날린성 수용체의 활성을 조절하는데 그 용도를 찾을 수 있다. 대상 방법의 측면은 샘플을 (예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은) 유효량의 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 접촉시켜 목적인 활성이 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0469] 아드레날린성 수용체(ADR)는 신체 전반에 걸쳐 광범위하게 발현되고, 인지, 스트레스-관련 행동, 염증, 및 평활근 수축/확장, 심장 근육 수축, 기도 반응성 및 인지를 포함하는 다수의 생리학적 과정을 조절하는데 중요한 역할을 하는 G-단백질 결합 수용체(GPCR)이다. 아드레날린성 수용체는 노르아드레날린(NA) 및 아드레날린의 중추성 및 말초성 효과를 매개한다. α -아드레날린성 수용체 및 β -아드레날린성 수용체를 포함하는, ADR의 다수의 아형이 존재한다. 각각의 아형은 뚜렷한 패턴으로 발현되고 상이한 생리학적 과정에 관여된다. 따라서, 하나의 아형을 선택적으로 표적하는 리간드는 상이한 ADR 아형의 역할을 식별하기 위한 연구 도구로서 그리고 NA 및 아

드레날린 시스템의 기능장애와 관련된 다수의 질환에 대한 치료제로서 둘 다 가치가 있다.

- [0470] β -아드레날린성 수용체는 3개의 아형을 더 포함한다: β 1-아드레날린성 수용체(β 1-ADR), β 2-아드레날린성 수용체(β 2-ADR), 및 β 3-아드레날린성 수용체(β 3-ADR). 이들 아형은 뚜렷한 패턴으로 발현되고 상이한 생리학적 과정에 관여하기 때문에, 하나의 아형을 선택적으로 표적할 수 있는 리간드는 다수의 질환에 대한 치료적 잠재력을 갖는다. 그러나, 아형-선택적 리간드의 발견은 이들 아형에 의해 공유되는 높은 수준의 서열 상동성으로 인해 도전적이었다. β -아드레날린성 수용체에 대한 기존의 많은 작용제는 또한 열등한 혈액-뇌-장벽(BBB) 침투를 나타내며, 이는 중추 신경계(CNS) 적응증에 대한 약물 발견을 위한 노력이 요구된다.
- [0471] G-단백질 결합 수용체의 한 부류로서, 아드레날린성 수용체는 G 단백질- 및 β -아레스틴-의존성 경로를 통해 신호를 보낸다. G 단백질- 또는 β -아레스틴 신호전달은 상이한 생리학적 반응을 매개할 수 있다. 최근, 작용제가 신호전달 경로의 편향된 활성화를 보여줄 수 있음이 명확해졌다. 상기 수용체를 활성화시키고, 경로-의존성 방식으로 반응을 생성하는 리간드의 능력은 "신호전달 편향" 또는 "기능적 선택성"으로 명명되었다. G 단백질 및 β -아레스틴이 뚜렷한 생리학적 과정을 매개하기 때문에, 편향된 작용제는 감소된 부작용과 더불어 개선된 치료적 선택성을 제공할 수 있다. 따라서, 본 개시는 개선된 혈액-뇌-장벽(BBB) 침투를 갖는 β -아드레날린성 수용체 아형-선택적 작용제에 관한 것이다.
- [0472] 특정 구현예에서 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 아드레날린성 수용체의 작용제, 부분적 작용제 또는 길항제이고; 일부 구현예에서 화합물은 β 1-아드레날린성 수용체 작용제, β 2-아드레날린성 수용체 작용제 또는 비-선택적 β 1/ β 2-아드레날린성 수용체 작용제이고; 일부 구현예에서 화합물은 β 1-아드레날린성 수용체 작용제이고; 일부 구현예에서 화합물은 β 2-아드레날린성 수용체 작용제이고; 일부 구현예에서 화합물은 비-선택적 β 1/ β 2-아드레날린성 작용제인 화합물이다.
- [0473] 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 표적 아드레날린성 수용체의 작용제일 수 있다. 일부 경우에, 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 유효량은 세포에서 아드레날린성 수용체에 관련된 활성을 대조군, 예를 들어, 수용체의 공지된 활성 수준을 나타내는 대조군 세포에 비해 10% 이상, 예컨대 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 200% 또는 훨씬 더 활성화시키기에 충분한 양이다.
- [0474] 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 표적 아드레날린성 수용체의 부분적 작용제일 수 있다. 일부 경우에, 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 유효량은 세포에서 아드레날린성 수용체의 부분적 아고니즘을 달성하기에 충분한 양이며, 예를 들어, 상기 대상 화합물은 대조군, 예를 들어, 완전히 활성화되는 수용체에 비해 수용체의 10% 이상의 활성화, 예컨대 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상을 달성한다. 부분적 아고니즘은 임의의 편리한 방법, 예컨대 100% 활성화 대조군으로서 공지된 완전한 작용제를 사용하는 세포-기반 검정을 사용하여 평가될 수 있으며, 상기 수용체의 상대적 최대 활성화는 완전한 작용제에 대해 측정될 수 있다.
- [0475] 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 표적 아드레날린성 수용체의 길항제일 수 있다. 일부 경우에, 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 유효량은 샘플에서 표적 아드레날린성 수용체의 활성을 대조군, 예를 들어, 관심 화합물과 접촉되지 않는 샘플에 비해 10% 이상, 예컨대 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 또는 훨씬 더 억제하거나 감소시키기에 충분한 양이다.
- [0476] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 β 2 아드레날린성 수용체의 낮은 nM 부분적 작용제로서 작용한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 약 1 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 15 nM 미만, 약 20 nM 미만, 25 nM 미만, 30 nM 미만, 35 nM 미만, 40 nM 미만, 45 nM 미만, 50 nM 미만, 55 nM 미만, 60 nM 미만, 65 nM 미만, 70 nM 미만, 75 nM 미만, 80 nM 미만, 85 nM 미만, 90 nM 미만, 95 nM 미만, 또는 100 nM 미만의 EC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 β 2 아드레날린성 수용체의 낮은 nM 부분적 작용제로서 작용하고 약 0.001 nM 내지 약 200 nM, 0.001 nM 내지 약 150 nM, 약 0.001 nM 내지 약 100 nM, 0.01 nM 내지 약 100 nM, 0.1 nM 내지 약 100 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 80 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 60 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 40 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 30 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 20 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 10 nM의 EC₅₀을 갖는다.
- [0477] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 β 2 아드레날린성 수용체의 낮은 μ M 부분적 작용제로서 작용한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 약 0.1 μ M 미만, 약 0.5 μ M 미만, 약 1.0 μ M 미만, 약 1.5 μ M 미만, 약 2.0 μ M 미만, 약 2.5 μ M 미만, 약 3.0 μ M 미만, 약 3.5 μ M 미만, 약 4.0 μ M 미만, 약 4.5 μ M 미만, 약 5.0 μ M 미만, 약 5.5 μ M 미만, 약 6.0 μ M 미만, 약 6.5 μ M 미만, 약 7.0 μ M 미만, 약 7.5 μ M

미만, 약 8.0 μM 미만, 약 8.5 μM 미만, 약 9.0 μM 미만, 약 9.5 μM 미만, 또는 약 10.0 μM 미만의 EC_{50} 을 갖는다.

[0478] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 $\beta 2$ 아드레날린성 수용체의 낮은 μM 부분적 작용제로서 작용하고 약 0.01 μM 내지 약 10 μM , 약 0.01 μM 내지 약 9.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 8.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 7.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 6.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 5.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 4.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 3.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 2.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 1.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 9.0 μM , 약 0.1 μM 내지 약 1.0 μM 의 EC_{50} 을 갖는다.

[0479] 방법의 일부 구현예에서, 표적 아드레날린성 수용체는 $\beta 1$ -아드레날린성 수용체이다. 방법의 일부 구현예에서, 표적 아드레날린성 수용체는 $\beta 2$ -아드레날린성 수용체이다. 방법의 일부 구현예에서, 표적 아드레날린성 수용체는 $\beta 3$ -아드레날린성 수용체이다. 일부 구현예에서, 화합물은 $\beta 1$ -아드레날린성 수용체 및 $\beta 2$ -아드레날린성 수용체 모두에 대한 작용제이다. 특정 경우에, 화합물은 $\beta 1$ -아드레날린성 수용체보다 $\beta 2$ -아드레날린성 수용체에 대해 선택적이다.

[0480] 표적 아드레날린성 수용체는 세포에서 세포내 신호 또는 경로를 매개하는 것을 담당하는 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 세포를 포함하고 아드레날린성 수용체를 조절하는 것은 세포에서 생리학적 과정을 조절한다. 임의의 편리한 생리학적 과정은 상기 대상 방법을 사용하여 세포에서 조절을 위해 표적화될 수 있다. 일부 구현예에서, 생리학적 과정은 심장 기능에 연루되는 것이고, 특정 경우에, 생리학적 과정은 인지적 기능에 연루되는 것이다. 특정 경우에, 생리학적 과정은 염증성 경로 또는 병태에 연루되는 것이다. 상기 대상 방법은 세포에서 신호전달 분자, 예컨대 cAMP의 세포내 농도의 매개를 제공할 수 있다. 상기 대상 방법은 표적 아드레날린성 수용체의 부분적 또는 전체 차단을 제공하여 샘플에서 cAMP의 조절 (예를 들어, 활성화)을 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 세포의 β -아레스틴 경로를 조절하지 않는다. 일부 경우에, 세포는 염증성 세포이고 세포의 기능이 조절된다. 상기 대상 방법은 세포에서 염증성 경로의 억제를 제공할 수 있다. 일부 경우에, TNF-알파가 세포에서 억제되며, 예를 들어, 상기 대상 방법을 실시함으로써 TNF-알파의 농축 또는 생산이 감소된다. 상기 방법의 특정 구현예에서, 세포는 뉴런이다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체를 조절하는 것은 신경 발생을 향상시킨다.

[0481] 추가로, 질환이 있는 대상체를 치료하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 즉 화합물 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 및 14로부터 선택되는 화합물 및 이의 임의의 다형성 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 질환은 환자에서 $\beta 1$ -아드레날린성 수용체 또는 $\beta 2$ -아드레날린성 수용체 매개 질환 또는 장애이다.

[0482] 일부 구현예에서, 상기 질환은 심근 경색증, 뇌졸중, 허혈, 알츠하이머병, 파킨슨병, 루게릭병(근위축성 측색 경화증), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 노인성 치매, 파질하 치매, 동맥경화성 치매, AIDS-관련 치매, 기타 치매, 뇌혈관염, 간질, 투렛 증후군, 윌슨병, 피크병, 뇌염, 뇌척수염, 뇌수막염, 프리온 질환, 소뇌 운동실조증, 소뇌 변성, 척수소뇌 변성 증후군, 프리드리히 운동실조증, 모세혈관확장성 운동실조증, 척추성 근위축증, 진행성 핵상 마비, 근긴장이상, 근육 경직, 떨림, 색소성 망막염, 선조체 흑질 변성, 미토콘드리아 뇌근병증, 및 신경 세포이도 리포푸신증으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화합물은 경구, 장내, 국소, 흡입, 경점막, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 비강내, 경막외, 뇌내, 뇌실내, 표피, 양막외, 동맥내, 관절내, 심장내, 해면내, 피내, 병변내, 안구내, 골내 주입, 복강내, 척수강내, 자궁내, 질내, 방광내, 유리체강내, 경피, 혈관주위, 협측, 질, 설하 또는 직장 경로를 통해 대상체에게 투여된다.

[0483] 일부 구현예에서, 상기 질환은 신경퇴행성 질환이며, 이는 MCI(경도 인지 장애), aMCI(건망성 MCI), 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두측두엽 치매; 피크병), HD(헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저 퇴화), SCA(척수소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래거 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 과다수면증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매), ADHD(주의력 결핍 과잉행동 장애), 알츠하이머병(AD), 초기 AD, 및 다운 증후군(DS)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 상기 질환은 신경퇴행성 질환이며, 이는 MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두측두엽 치매; 피크병), HD(헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저 퇴화), SCA(척수소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래거 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민

결핍증), 정상 뇌압 수두증, 과다수면증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매), 및 ADHD(주의력 결핍 과잉행동 장애)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 대상체는 알츠하이머병(AD)을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 다운 증후군을 갖지 않는다.

[0484] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및 말초 작용형 β -차단제(PABRA)를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0485] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "말초 작용형 β -차단제(PABRA)"는 β 아드레날린성 수용체 길항제 또는 단순히 $\beta 1$ -, $\beta 2$ - 또는 비-선택적 β -차단제를 의미한다. 특정 구현예에서 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있는 선택적 말초 작용형 β -차단제(PABRA)의 예는 나돌롤, 아테놀롤, 소탈롤 및 라베탈롤을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 방법에서 사용될 수 있는 β -차단제는 아세부톨롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 에스몰롤, 메타프롤롤 및 네비볼롤로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이고; 다른 구현예에서, 상기 방법은 아세부톨롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 에스몰롤, 메타프롤롤 또는 네비볼롤을 β -차단제로서 사용하지 않는다.

[0486] 특정 구현예에서, 말초 작용형 β -차단제(PABRA)는 본 개시의 화합물의 투여 전에 대상체에게 투여되며; 다른 구현예에서, 말초 작용형 β -차단제(PABRA)는 본 개시의 화합물의 투여와 동시에 대상체에게 투여된다.

[0487] 본원에 제공된 조성물 및 방법의 특정 구현예에서, 하나 이상의 말초 작용형 β -차단제(PABRA)는 본 개시의 화합물에 의한 말초 $\beta 1$ 및/또는 $\beta 2$ 아드레날린성 수용체의 아고니즘을 억제하거나 배제하기 위해 본 개시의 화합물 이전에 또는 동시에 투여된다. 다양한 구현예에서, 치료되는 인간에 대한 임의의 불리한 말초 심장, 대사 또는 근육 효과를 배제하거나 적어도 최소화하기 위해 본 개시의 조성물 및 방법에 따라 말초 $\beta 1$ 및/또는 $\beta 2$ 아드레날린성 수용체를 차단하는 것이 바람직하다.

[0488] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, $\beta 1$ 작용제 및/또는 $\beta 2$ 작용제, 또는 비-선택적 $\beta 1/\beta 2$ 작용제는 본원에 개시된 바와 같은 화합물에 더하여 환자에게 투여된다.

[0489] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " $\beta 1$ 작용제"는 $\beta 1$ -아드레날린성 수용체 작용제 또는 $\beta 1$ -ADR 작용제를 의미하는데 사용된다. 특정 구현예에서, 용어 $\beta 1$ 작용제는 주로 $\beta 1$ 작용제인 화합물을 포함하는 것으로 이해되며, 그러나 이는 다른 아드레날린성 수용체, 예컨대 $\beta 2$ -아드레날린성 수용체에 대해 일부 말초적 아고니즘을 또한 나타낼 수 있다. 본 출원에서, 용어들 " $\beta 1$ -아드레날린성 수용체 작용제", " $\beta 1$ -ADR 작용제", " $\beta 1AR$ 작용제" 및 " $\beta 1$ 작용제"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 용어 $\beta 1$ -ADR 작용제는 명시적으로 선택적 및 부분적 작용제 둘 다, 뿐만 아니라 편향된 및 비-편향된 작용제를 포함한다. $\beta 1$ 아드레날린성 작용제의 예는, 예를 들어, 자모테롤, 노르아드레날린, 이소프레날린, 도파민, 핀돌롤 및 도부타민 및 상기 임의의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. $\beta 1$ -ADR의 부분적 작용제 및 리간드가 알려져 있다. 추가로, Ko1b 등의 방법론을 사용하지만, $\beta 1$ -ADR 대신에, 당업계의 기술자는 구조-기반된 발견에 의해 새로운 리간드를 결정할 수 있다. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 6843-648을 참조한다.

[0490] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 $\beta 2$ 작용제는 $\beta 2$ -아드레날린성 수용체 작용제 또는 $\beta 2$ -ADK 작용제를 의미하는데 사용된다. 특정 구현예에서, 용어 $\beta 2$ 작용제는 주로 $\beta 2$ 작용제인 화합물을 포함하는 것으로 이해되며, 그러나 이는 다른 아드레날린성 수용체, 예컨대 $\beta 1$ -아드레날린성 수용체에 대해 일부 말초적 아고니즘을 또한 나타낼 수 있다. 본 출원에서, 용어들 " $\beta 2$ -아드레날린성 수용체 작용제", " $\beta 2$ -ADR 작용제", " $\beta 2AR$ 작용제" 및 " $\beta 2$ 작용제"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 $\beta 2$ -ADR 작용제는 명시적으로 선택적 및 부분적 작용제 둘 다를 포함한다. 본 개시의 다양한 측면 및 구현예에 따라 사용될 수 있는 $\beta 2$ 작용제는 단기-작용, 장기-작용 또는 초장기-작용일 수 있다. 사용될 수 있는 단기-작용 $\beta 2$ 작용제의 예는 살부타몰, 레보 살부타몰, 터부탈린, 피르부테롤, 프로카테롤, 메타프로테레놀, 비톨테롤 메실레이트, 오리토드린, 이소프레날린, 살메테롤, 페노테롤, 테르부탈린, 알부테롤, 및 이소에타린이다. 사용될 수 있는 장기-작용 $\beta 2$ 작용제의 예는 살메테롤, 밤부테롤, 포르모테롤 및 클렌부테롤이다. 초장기-작용 $\beta 2$ 작용제의 예는 인다카테롤, 빌란테롤 및 울로다테롤을 포함한다.

[0491] 본원에 사용된 바와 같이, 용어들 "조합", "조합된", 및 관련된 용어들은 본 개시에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 기술된 화합물은 별도의 단위 투약 형태로 동시에 또는 순차적으로 또는 단일 단위 투약 형태로 함께 또 다른 치료제와 투여될 수 있다. 따라서, 본 개시는 기술된 화합물, 추가의 치료제, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제(adjuvant), 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투약 형태를 제공한다.

다. 2개 이상 제제는 환자 또는 개체가 둘 다의 제제에 동시에 노출되는 경우 전형적으로 "조합으로" 투여되는 것으로 간주된다. 많은 구현예에서, 2개 이상 제제는 환자 또는 개체가 특정 표적 조직 또는 샘플(예를 들어, 뇌, 혈청 등)에서 제제의 치료학적으로 관련된 수준을 동시에 보여주는 경우 "조합으로" 투여되는 것으로 간주된다.

[0492] 본 개시의 화합물이 다른 제제와 조합 요법으로 투여되는 경우, 이들은 환자에게 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 개시에 따른 약학적 또는 예방적 조성물은 이버멕틴, 또는 본원에 기술된 임의의 다른 화합물, 및 또 다른 치료적 또는 예방적 제제의 조합을 포함한다. 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 정상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료되는 질환 또는 병태에 적절한 제제"로서 지칭될 수 있다.

[0493] 일부 구현예에서, 상기 대상 방법은 치료적 유효량의 하나 이상의 추가 활성제를 투여하는 단계를 포함한다. 조합 요법이란 아드레날린성 수용체 조절 화합물이 단일 질환 또는 병태를 치료하기 위해 또 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있음을 의미한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 화합물은 본 개시의 화합물을 포함하는 조성물의 성분으로서 또는 상이한 조성물의 성분으로서 투여될 수 있는 또 다른 치료제의 투여와 동시에 투여된다.

[0494] 상기 대상 화합물은 다양한 치료적 적용에서 다른 치료제와 조합으로 투여될 수 있다. 조합 요법에 대한 관심 치료적 적용은 표적 아드레날린성 수용체의 활성이 질환 진행의 원인이거나 복합 요인인 이들 적용을 포함한다. 이와 같이, 상기 대상 화합물은 대상체에서 표적 아드레날린성 수용체의 억제가 바람직한 조합 요법에서 용도를 찾는다. 대상 화합물을 포함하는 조합 요법에 의해 치료될 수 있는 질환 병태의 예는 이에 제한되지는 않으나, 심장 병태 또는 질환, 신경퇴행성 또는 신경발달성 질환, 호흡기 장애, 천식, 기억 장애, 우울증, 염증성 질환, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상 및 암을 포함한다. 상기 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 공동으로 함께 사용될 수 있는 관심 제제는 이에 제한되지는 않으나, 항우울제, 항정신병제, 베타-차단제, 혈관수축제, 항저혈압제, 충혈 완화제, 화학요법제, 알츠하이머병에 사용되는 제제, 및 항-염증제를 포함한다.

[0495] 상기 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 심장 병태, 예컨대 심인성 쇼크, 고혈압, 울혈성 심부전, 관상동맥 심장 질환, 부정맥, 심근 경색증 또는 허혈성 심장 질환의 치료에서 유용한 임의의 제제와 공동으로 함께 사용될 수 있다. 상기 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 공동으로 함께 사용될 수 있는 관심 제제는 이에 제한되지는 않으나, 데노파민, 도부타민, 자모데롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 핀돌롤, 에스몰롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 보르티옥세틴, 카르베딜롤, 라베탈롤, 펜톨라민, 프라조신, 시라줄린, 메톡사민, 시네프린, 에틸레프린, 메타라미놀, 미도드린, 및 쿠마린을 포함한다.

[0496] 상기 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 신경퇴행성 또는 신경발달성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 기억 손상, 인지 손상, 우울증, 뇌졸중 및 허혈성 뇌 또는 조직 부상, 다운 증후군 또는 자폐증의 치료에서 유용한 임의의 제제와 공동으로 함께 사용될 수 있다. 상기 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 공동으로 함께 사용될 수 있는 관심 제제는 이에 제한되지는 않으나, 아세프로마진을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 콜린에스테라제 억제제 또는 NMDA 수용체 조절제와 조합으로, 질환, 예컨대 신경퇴행성 또는 신경발달성 질환의 치료에서 사용될 수 있다. 관심 제제는 이에 제한되지는 않으나, 도네페질, 아리셉트, 갈란타민, 라자다인, 메만틴, 나멘다, 리바스티그민, 엑셀론, 타크린 및 코그넥스를 포함한다. 상기 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 공동으로 함께 사용될 수 있는 기타 관심 제제는 이에 제한되지는 않으나, 4-NEMD, 7-Me-마르사니딘, 아그마틴, 아프라클로니딘, 브리모니딘, 칸나비게롤, 클로니딘, 데토미딘, 텍스메데토미딘, 파돌미딘, 구아나벤즈, 구안파신, 로펙시딘, 마르사니딘, 메데토미딘, 메탐페타민, 미바제롤, 릴메니딘, 로미피딘, 탈리팩솔, 티아메니딘, 티자니딘, 톨로니딘, 자일라진, 자일로메타줄린, 아리피프라졸, 아세나핀, 아티파메졸, 시라줄린, 클로자핀, 에파록산, 이다옥산, 루라시돈, 멜페론, 미안세린, 미르타자핀, 나피탄, 올란자핀, 팔리페리돈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 피리베딜, 라우윌스신, 리스페리돈, 로티고틴, 퀘티아핀, 노르케티아핀, 세티프틸린, 톨라줄린, 요힘빈, 지프라스돈 및 조테핀을 포함한다. 상기 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 공동으로 함께 사용될 수 있는 기타 관심 제제는 이에 제한되지는 않으나, 비톨테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이소프레날린 또는 이소프로테레놀, 레보살부타몰 또는 레발부테롤, 오르시프레날린 또는 메타프로테레놀, 피르부테롤, 프로카테롤, 살부타몰 또는 알부테롤, 테르부탈린, 밤부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 살메테롤, 카모테롤, 인다카테롤, 밀메테롤, 올로다테롤, 빌란테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이속수프린, 리토드린, 살부타몰 또는 알부테롤, 테르부탈린, 질파테롤, ICI-118,551 및 부톡사민을 포함한다.

[0497] 본 개시의 조성물 및 방법에서 활용된 화합물은 또한 선택적 생물학적 속성을 향상시키기 위해 적절한 기능성을 부가함으로써 변형될 수 있다. 해당 변형은 당업계에 공지되어 있으며, 주어진 생물학적 시스템 (예를 들어, 혈액, 림프계, 또는 중추 신경계)에 생물학적 침투를 증가시키고, 경구 이용 가능성을 증가시키고, 주사에 의한

투여를 허용하도록 용해도를 증가시키고, 대사를 변경시키고/시키거나 배설의 속도를 변경시키는 것들을 포함한다.

- [0498] 용어 "치료"는 용어 "치료적 방법"과 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 1) 진단된 병리학적 병태, 질환 또는 장애의 증상을 치유, 둔화, 경감하고/하거나, 이의 진행을 중단하는 치료적 처치 또는 조치, 및 2) 예방성/ 예방적 조치 둘 다를 지칭한다. 치료가 필요한 이들은 특정 의학적 질환 또는 장애를 이미 갖는 개체 뿐만 아니라 궁극적으로 장애를 획득할 수 있는 이들 (즉, 위험에 처해 있거나 예방적 조치가 필요한 이들)을 포함할 수 있다.
- [0499] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 대상 방법이 수행되는 개체 또는 환자를 지칭한다. 일반적으로, 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 대상체가 동물일 수 있지만, 대상체는 인간이다.
- [0500] 용어들 "치료적 유효량", "유효 용량", "치료적 유효 용량", "유효량," 등은 상기 화합물을 투여함으로써 추구되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 대상 화합물의 양을 지칭한다. 일반적으로, 반응은 환자의 증상 개선 또는 목적인 생물학적 결과이다. 일부 구현예에서, 해당 양은 아드레날린성 수용체를 조절하는데 충분해야 한다.
- [0501] 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 유효량은 약 50 ng/ml 내지 50 pg/ml (예를 들어, 약 50 ng/ml 내지 40 pg/ml, 약 30 ng/ml 내지 20 pg/ml, 약 50 ng/ml 내지 10 µg/ml, 약 50 ng/ml 내지 1 µg/ml, 약 50 ng/ml 내지 800 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 700 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 600 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 500 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 400 ng/ml, 약 60 ng/ml 내지 400 ng/ml, 약 70 ng/ml 내지 300 ng/ml, 약 60 ng/ml 내지 100 ng/ml, 약 65 ng/ml 내지 85 ng/ml, 약 70 ng/ml 내지 90 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 900 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 800 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 700 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 600 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 500 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 400 ng/ml, 또는 약 200 ng/ml 내지 약 ng/ml) 범위의 양이다.
- [0502] 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 유효량은 약 10 pg 내지 100 mg, 예를 들어, 약 10 pg 내지 50 pg, 약 50 pg 내지 150 pg, 약 150 pg 내지 250 pg, 약 250 pg 내지 500 pg, 약 500 pg 내지 750 pg, 약 750 pg 내지 1 ng, 약 1 ng 내지 10 ng, 약 10 ng 내지 50 ng, 약 50 ng 내지 150 ng, 약 150 ng 내지 250 ng, 약 250 ng 내지 500 ng, 약 500 ng 내지 750 ng, 약 750 ng 내지 1 mg, 약 1 pg 내지 10 pg, 약 10 pg 내지 50 pg, 약 50 pg 내지 150 pg, 약 150 pg 내지 250 pg, 약 250 pg 내지 500 pg, 약 500 pg 내지 750 pg, 약 750 pg 내지 1 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 약 1 mg 내지 100 mg, 또는 약 50 mg 내지 100 mg 범위의 양이다. 양은 단일 투여량일 수 있거나 총 일일 양일 수 있다. 총 일일 양은 약 10 pg 내지 100 mg 범위일 수 있거나, 약 100 mg 내지 500 mg 범위일 수 있거나, 약 500 mg 내지 1000 mg 범위일 수 있다.
- [0503] 또한 본원에는 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 예를 들어 화합물 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 중 임의의 하나 및 이의 임의의 다형성 형태를 포함하는 약학적 조성물이 개시되어 있다.
- [0504] 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 본 개시의 화합물과 함께, 환자에게 투여될 수 있고, 이의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 무독성 담체를 지칭한다. 이들 조성물에서 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체는 이에 제한되지는 않으나, 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질 예컨대 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화된 식물성 지방산의 부분적 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질 예컨대 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함한다.
- [0505] 활성 성분으로서 본원에 기술된 화합물만을 포함하는 약학적 조성물에서, 이들 조성물을 투여하는 방법은 대상체에게 추가의 제제 또는 요법을 투여하는 단계를 추가적으로 포함할 수 있다. 상기 요법은 이에 제한되지는 않으나, 빈혈 요법, 당뇨병 요법, 고혈압 요법, 콜레스테롤 요법, 신경약리학적 약물, 심혈관 기능 조절 약물, 염증, 면역 기능, 혈액 세포의 생산을 조절하는 약물; 위장 기능에 영향을 미치는 호르몬 및 길항제, 약물, 미생물 질환의 화학요법제, 및/또는 신생물 질환의 화학요법제를 포함한다. 다른 약리학적 요법은 임의의 약물 부류에서 발견되는 임의의 기타 약물 또는 생물체제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 다른 약물 부류는 알레르기/감기/ENT 요법, 진통제, 마취제, 항-염증제, 항미생물제, 항바이러스제, 천식/폐 요법, 심혈관 요법, 피부학 요법, 내분비/대사 요법, 위장관 요법, 암 요법, 면역학 요법, 신경학적 요법, 안과 요법, 정신과 요법 또는 류마티스 요법을 포함할 수 있다. 본원에 기술된 화합물과 투여될 수 있는 제제 또는 요법의 다른 예는 매트릭스 메탈로

프로테아제 억제제, 리폭시게나제 억제제, 사이토카인 길항제, 면역억제제, 사이토카인, 성장 인자, 면역조절제, 프로스타글란딘 또는 항-혈관성 과증식 화합물을 포함한다.

[0506] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 추구되는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 지칭하며, 이는 하기 중 하나 이상을 포함한다: (1) 질환을 예방하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 잘 걸릴 수 있지만 아직 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것, (2) 질환을 억제하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 억제하는 것 (즉, 병리 및/또는 증상의 추가 발달을 정지시키는 것), 및 (3) 질환을 개선하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선하는 것 (즉, 병리 및/또는 증상을 역전시키는 것).

[0507] *약학적으로 허용가능한 조성물*

[0508] 본 개시의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 상기 제공된 장애의 중증도를 치료하거나 경감시키는데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여된다. 요구되는 정확한 양은 종, 연령 및 대상체의 일반적인 병태, 감염의 중증도, 특정 작용제, 이의 투여 방식 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 본 개시의 화합물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투약 단위 형태로 제형화된다. 본원에 사용된 바와 같이, 표현 "투약 단위 형태"는 치료될 환자에 적절한 제제의 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 그러나, 본 개시의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 특정 유효 투여량 수준은 치료 중인 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 사용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 조합으로 또는 동시에 사용되는 약물, 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0509] 본 개시의 약학적으로 허용가능한 조성물은 치료되는 감염의 중증도에 따라, 경구 또는 비강 스프레이 등으로서, 인간 및 다른 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내로, 질내로, 복강내로, (분말, 연고 또는 점적제와 같이) 국소적으로, 흡입으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시의 화합물은 목적한 치료적 효과를 얻기 위해, 1일 1회 이상, 1일 당 대상체 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 그리고 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량 수준으로 경구로 또는 비경구로 투여된다.

[0510] 경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 이에 제한되지는 않으나, 약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액체 투약 형태는 예를 들어, 물 또는 다른 용매와 같은 당업계에서 흔히 사용되는 불활성 희석제, 가용화제 및 유화제, 에컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0511] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중 용액으로서, 무독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산 에컨대 올레산은 주사가능한 물질의 제조에 사용된다.

[0512] 주사가능한 제제는 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통해 여과함으로써, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태에 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0513] 본 개시의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 낮은 수용성을 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 화합물의 흡수 속도는 용해 속도에 따라 달라지며, 결국, 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대

안적으로, 비경구적으로 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에서 약물을 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가가능한 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락타이드-폴리글리콜라이드에서 상기 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출 속도를 제어할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르소에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가가능한 제제는 또한 신체 조직과 호환가능한 리포솜 또는 마이크로에멀전에 화합물을 봉입함으로써 제조된다.

[0514] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본 개시의 화합물을 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 같은 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조될 수 있는 좌약이며, 이는 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고 따라서 직장 또는 질강에서 녹으며 활성 화합물을 방출한다.

[0515] 경구 투여를 위한 고체 투약 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말제 및 과립제를 포함한다. 해당 고체 투약 형태에서, 활성 화합물은 구연산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 적어도 하나의 불활성, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 및/또는 a) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 습윤제, d) 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용액 지연제; f) 사차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들어, 세틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, 및 i) 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투약 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0516] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 또한 사용될 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투약 형태는 장용 코팅 및 약학적 제형화 기술분야에서 널리 공지된 기타 코팅과 같은 코팅 및 셸로 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 이들은 활성 성분(들)만을, 또는 바람직하게는, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 또한 사용될 수 있다.

[0517] 상기 활성 화합물은 또한 상기 언급된 바와 같이 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투약 형태는 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 약학적 제형화 기술분야에서 널리 공지된 기타 코팅과 같은 코팅 및 셸로 제조될 수 있다. 해당 고체 투약 형태에서, 상기 활성 화합물은 수크로스, 락토스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 해당 투약 형태는 또한 일반적인 관행과 같이, 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어, 타정 윤활제 및 기타 타정 보조제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투약 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 이들은 활성 성분(들)만을, 또는 바람직하게는, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0518] 본 개시의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 약학적으로 허용가능한 담체 및 요구될 수 있는 바와 같은 임의의 필요한 방부제 또는 완충제와 멸균 조건 하에서 혼합된다. 또한 안과용 제제, 점적제 및 점안액은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 추가로, 본 개시는 신체에 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가적인 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 해당 투여 형태는 화합물을 적절한 매질에 용해시키거나 분배함으로써 제조될 수 있다. 흡수 촉진제는 또한 피부부를 가로지르는 화합물의 흐름을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0519] 본 개시의 각 측면의 모든 특징은 필요한 부분만 약간 수정하여 다른 모든 측면에 적용된다. 특허, 특허 출원 및 저널 기사를 포함하나 이에 제한되지 않는, 본원에 언급된 각 참고문헌은 전체적으로 완전히 제시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

[0520] 본원에 기술된 개시가 보다 충분히 이해될 수 있도록 하기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 임의의 방식으로든 본 개시가 제한되는 것으로 해석되어서는 아니 됨을 이해해야

한다.

[0521] 실시예

[0522] 하기 실시예에 기술된 바와 같이, 특정 예시적인 구현예에서, 화합물은 하기 일반적인 절차에 따라 제조된다. 일반적인 방법은 본 개시의 특정 화합물의 합성을 기술하지만, 하기 일반적인 방법 및 당업계의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법은 본원에 기술된 바와 같이, 모든 화합물 및 이들 화합물 각각의 서브클래스 및 중에 적용될 수 있음이 인식될 것이다.

[0523] 일반적인 절차

[0524] 용매 목록

용매	약어
메탄올	MeOH
에탄올	EtOH
2-프로판올	IPA
이소부탄올	IBA
2-부타논	MEK
테트라히드로푸란	THF
아세토니트릴	ACN
tert-부틸 메틸 에테르	MTBE
아세톤	-
물	-
톨루엔	Tol
에틸 아세테이트	EtOAc
이소프로필 아세테이트	iPrOAc
n-헵탄	Hept

[0526] 분석 방법

[0527] X-선 분말 회절(XRPD)

[0528] XRPD 패턴은 X-선 회절계(Bruker D8 advance)로 확인하였다. 시스템은 LynxEye 검출기가 장착되었다. 샘플은 0.02° 2θ 의 단계 크기로, 3에서 40° 2θ 까지 스캐닝하였다. 관 전압 및 전류는 각각 40 KV 및 40 mA였다.

[0529] 시차 주사 열량계(DSC)

[0530] DSC는 Discovery DSC 250(TA Instruments, 미국)을 사용하여 수행하였다. 샘플을 알루미늄 핀-구멍이 있는 밀폐된 팬에 넣고, 중량을 정확하게 기록하였다. 샘플을 25°C 에서 최종 온도까지 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 속도로 가열하였다.

[0531] 열중량 분석(TGA)

[0532] TGA 분석은 Discovery TGA 55(TA Instruments, 미국) 상에서 수행하였다. 샘플을 개방형 공허중량 알루미늄 팬에 넣고, 자동으로 칭량하고, TGA 용광로에 투입하였다. 샘플을 주위 온도에서 최종 온도까지 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 속도로 가열하였다.

[0533] 동적 증기 흡착(DVS)

[0534] 수분 흡착/탈착 데이터는 DVS Intrinsic(SMS, 영국)에 수집되었다. 샘플을 공허중량 샘플 챔버에 넣고 자동으로 칭량하였다. 샘플을 dm/dt 가 0.002% 미만일 때까지 40°C 에서 건조하고 25°C 로 냉각시켰다. 장비 매개변수는 하기에 상세히 설명된 바와 같이 설정되었다. 단계 시간(분): 60분; 샘플 온도: 25°C ; 주기: 전체 주기; 흡착: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90; 탈착: 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0; 저장 데이터 속도: 5초; 총 유량: 200 sccm; 실험 후 총 유량: 200 sccm.

[0535] 편광 현미경 검사(PLM)

[0536] 편광 현미경 ECLIPSE LV100POL(Nikon, 일본)을 사용하여 광학 현미경 검사를 수행하였다.

[0537] 양성자 핵 자기 공명법(^1H NMR)

[0538] 자동화된 샘플(B-ACS 120)이 장착된 Bruker Advance 300을 사용하여 ^1H NMR을 수행하였다.

[0539] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)

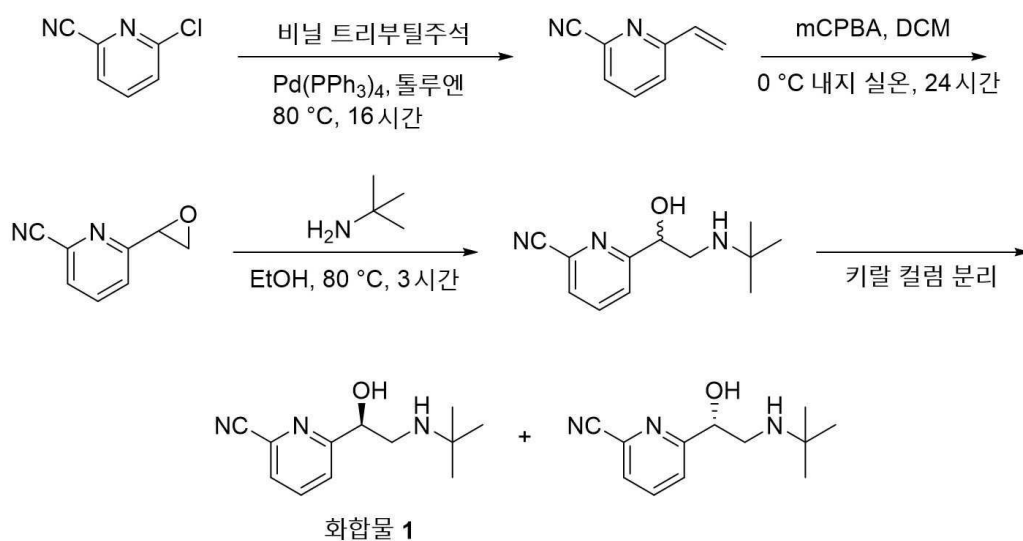
[0540] 애질런트 HPLC 1260 시리즈 장비로 HPLC 분석을 수행하였다. 용해도 및 안정성 테스트를 위한 HPLC 방법은 표 16에 나열되어 있다.

[0541] 표 16. 용해도 및 안정성 테스트를 위한 HPLC 방법

장비	애질런트 1260 시리즈
컬럼	이클립스 플러스 C18, 5.0 μm , 4.6 mm x 100 mm
컬럼 온도	40 °C
이동상	A: 물 중 0.1% TFA B: ACN 중 0.1% TFA
구배 조건 (B 의 %)	0 분: 10% 6 분: 50% 8 분: 100%
유량	1.0 mL/분
주입량	5 μL
UV 파장	220 nm
포스트 시간(Post time)	2 분
희석제	ACN/물 (1/1)

[0542]

[0543] 실시예 A: 화합물 1의 일반적 제조



[0544]

[0545] 단계 1: 2-시아노-6-비닐피리딘의 합성

[0546] 무수 톨루엔(150 mL) 중 2-클로로-6-시아노피리딘(8.0 g, 69.3 mmol), 1-비닐트리-n-부틸주석(21.97 g, 69.29 mmol, 20.34 mL), 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.34 g, 3.61 mmol)의 교반된 혼합물을 5분 동안 N_2 로 버블링한 후, 밤새 80°C

로 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 KF 수용액(200 mL 중 40 g)에 붓고 30분 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 고체를 EtOAc(2 x 50 mL)로 세척하였다. 여액의 수성상을 분리하고 EtOAc(2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 헥산/EtOAc(실리카, 95/5에서 90/10)로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-시아노-6-비닐피리딘을 담황색 액체(6.5 g, 86%)로서 제공하였다. MS (m/z): 131.1 (M+H)⁺.

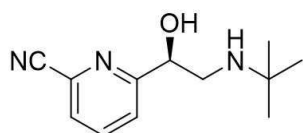
[0547] **단계 2: 6-(옥시란-2-일)피콜리노니트릴의 합성**

[0548] DCM(300 mL) 중 2-시아노-6-비닐피리딘(6.5 g, 49.94 mmol)의 교반된 용액에 메타-클로로퍼옥시벤조산(mCPBA) (61.56 g, 249.72 mmol)을 0°C에서 30분의 기간에 걸쳐 서서히 적가하고 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 5°C로 냉각시키고 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고 용액을 DCM(200 mL x 2)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 헥산/EtOAc(실리카, 90/10 내지 80/20)로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-(옥시란-2-일)피콜리노니트릴을 무색 액체(3.85 g, 52%)로서 제공하였다. MS (m/z): 147.1 (M+H)⁺.

[0549] **단계 3: 화합물 1의 합성**

[0550] 에탄올(25 mL) 중 6-(옥시란-2-일)피콜리노니트릴(3.5 g, 18.2 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸아민(6.66 g, 91.0 mmol)을 첨가하였다. TLC 및 LCMS로 반응을 모니터링하면서, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 3시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 증발시켜 잔류물을 얻었고, 이를 역상 크로마토그래피로 정제하여 목적인 생성물을 라세미 혼합물로서 제공하였다. 라세미 혼합물을 SFC(Chiralpak AS-H (30*250) mm, 5μ 컬럼, CO₂: 80% 공용매: 20%(용리액으로서 IPA 중 0.2% 이소프로필아민)로 분리하여 화합물 1 (S)- 6-(2-(*tert*-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴(1.05 g, 26.3%) 및 (R)-6-(2-(*tert*-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴(0.98 g, 24.5%)을 백색 고체로서 제공하였다. 화합물 1: ¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 0.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.60 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 0.98 (s, 9H). (R)-6-(2-(*tert*-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴: ¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.6 (s, 1H), 2.81-2.82 (m, 1H), 2.62-2.64 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 0.98 (s, 9H).

[0551] **실시예 1: 화합물 1의 유리 염기 형태 A 및 B의 제조**



화합물 1

[0552] 화합물 1은 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이 제조된다.

[0554] **화합물 1의 형태 A**

[0555] 화합물 1의 형태 A는 실시예 A에 기술된 바와 같이 제조되었고, 백색 고체로서 IPA/이소프로필아민 공용매로부터 직접 형성되었다.

[0556] 생성된 물질의 특성화는 화합물 1 유리 염기의 결정질 형태 A를 입증하였다.

[0557] 상기 표 1은 하기에 재현되며, 화합물 1의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0558] 표 1 - 화합물 1의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
6.5	3.1	23.5	11.8
9.3	100.0	23.9	3.3
9.7	15.8	25.1	23.1
10.2	7.0	25.6	6.4
11.5	1.4	25.9	3.7
12.6	20.0	26.2	1.7
13.0	1.5	27.5	1.6
14.7	2.6	28.3	11.4
15.3	1.5	29.1	3.9
15.7	3.5	29.6	6.0
16.4	12.8	30.7	2.4
16.9	21.7	31.1	2.2
17.5	8.6	32.5	1.1
18.8	20.0	32.9	1.2
19.3	1.9	34.3	2.8
20.0	2.0	35.6	0.8
20.6	47.0	36.2	1.2
21.7	1.7	37.2	2.0
22.0	2.5	38.1	1.6
22.5	6.2	38.6	0.9

[0559] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0561] 도 1aa는 화합물 1의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0562] 도 1ab는 화합물 1의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. 화합물 1의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 100°C 및 약 104°C에서의 2개의 흡열 피크를 특징으로 한다.

[0563] 도 1ac는 화합물 1의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

[0564] 화합물 1의 형태 B

[0565] 화합물 1의 형태 B를 하기와 같이 제조하였다:

[0566] 절차 A: 화합물 1의 용액을 THF(5 부피)에 용해시키고, 실온(< 25°C)에서 교반하였다. 2시간 후, H_2O (5부피)를 첨가한 후 3M 수성 HCl(2부피)을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(4 X 1 부피)으로 추출하였다. 생성된 수용액의 pH를 농축된 수성 NH_4OH 로 ~9로 조정하고 디클로로메탄(5 X 3 부피)으로 추출하였다. 합한 유기물을 여과하고 농축하여 밝은 갈색 고체로서 화합물 1의 형태 B를 얻었다.

[0567] 생성된 물질의 특성화는 화합물 1 유리 염기의 결정질 형태 B를 입증하였다.

[0568] 상기 표 2는 하기에 재현되며, 화합물 1의 형태 B에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0569] 표 2 - 화합물 1의 형태 B에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.9	6.7	23.9	18.3
9.3	100.0	24.1	10.8
9.6	23.7	25.0	37.7
10.6	12.0	25.4	7.3
12.6	25.2	25.9	7.3
14.7	7.3	27.4	3.8
15.7	8.2	28.4	18.6
16.4	22.3	29.1	9.8
16.9	56.5	29.6	11.6
17.5	13.0	30.6	6.8
18.1	5.0	31.6	3.6
18.8	34.2	32.4	3.9
19.3	9.5	34.3	7.0
19.9	6.8	36.1	3.6
20.6	68.2	37.3	4.9
22.0	6.6	38.3	5.0
22.4	18.3	38.5	4.4
23.5	24.3		

[0570]

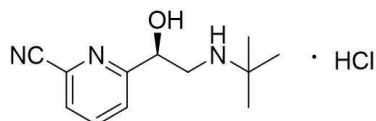
[0571] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0572] 도 1ba은 화합물 1의 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0573] 도 1bb는 화합물 1의 형태 B의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. 화합물 1의 형태 B의 DSC 써모그램은 약 100℃에서의 흡열 피크를 특징으로 한다.

[0574] 도 1bc은 화합물 1의 형태 B의 ¹H NMR 스펙트럼을 도시한다.

[0575] 실시예 2: 화합물 2의 형태 A의 제조



화합물 2

[0576]

[0577] 화합물 2의 형태 A

[0578] 화합물 2의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0579] 절차 A: 화합물 1(3.5 g)을 50℃에서 35 mL IPA에 용해시켰다. 염산(1.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 2시간 후 고체를 여과에 의해 수집하고 50℃에서 2시간 동안 진공 하에서 건조시켜 화합물 2 형태 A(3.28 g, 80% 수율, ~100% 순도, 0.16% IPA)를 수득하였다.

[0580] 절차 B: 화합물 1(20.0 mg)을 50℃에서 IPA(15 V)에 용해시켰다. 용액을 실온으로 냉각시켰다. 염산(1.05 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 50℃에서 2시간 동안 진공 하에서 건조시켜 화합물 2 형태 A(71% 수율, ~100% 순도, 0.31% IPA)를 수득하였다.

[0581] 절차 C: 화합물 1(20.0 mg)을 50℃에서 IPA(10 V)에 용해시켰다. 염산(1.05 당량)을 50℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음 실온으로 데워지도록 하였다. 1.5시간 후 고체를 여과에 의해 수집하고 50℃에서 2시간 동안 진공 하에서 건조시켜 화합물 2 형태 A(77% 수율, ~100% 순도, 0.12% IPA)를 수득하였다.

[0582] 절차 D: 화합물 1(20.0 mg)을 실온에서 IPA(10 V)에 첨가하였다. 염산(1.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 2시간 동안 교반되도록 하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 50℃에서 2시간 동안 진공 하에서 건조시켜 화합물 2 형태 A(76% 수율, ~100% 순도, 0.20% IPA)를 수득하였다.

[0583] 절차 E: 화합물 1(20.0 mg)을 실온에서 대부분 EtOH/EtOAc(1:3; 10 V)에 용해시켰다. 염산(1.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 50℃에서 2시간 동안 진공 하에서 건조시켜 화합물 2 형태 A(70% 수율, ~100% 순도, 무시해도 될 정도의 용매)를 수득하였다.

[0584] 절차 F: 화합물 1을 실온에서 EtOAc(15 V)에 첨가하였다. 염산(1.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 화합물 2 형태 A를 수득하였다.

[0585] 절차 G: 화합물 1(198.1 mg)을 실온에서 EtOAc(4 mL)에 첨가하였다. 염산(1.05 당량)을 첨가하고 생성된 침전물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 고체를 50℃에서 1일 동안 여과에 의해 수집하여 화합물 2 형태 A를 수득하였다.

[0586] 절차 H: 화합물 1(4 g)을 EtOAc(8 V)에 용해시켰다. 이후, D-만델산(2.4 g)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 헵탄(25 V)을 실온에서 혼합물에 첨가하고 현탁액을 50℃에서 2시간 동안 교반한 후 실온에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 50℃에서 밤새 진공 하에서 건조시켜 화합물 11(5.8 g, 91% 수율)을 수득하였다. 생성된 화합물 11을 EtOAc(2.58 V)에 첨가하고 혼합하여 현탁액을 제조하였다. 농축된 HCl(1.2 mL)을 첨가하였고 현탁액이 투명해졌다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반하고 MTBE(25.8 V) 및 화합물 2 형태 A 시드(10.12 mg)를 첨가하였다. 고체가 즉시 침전되었다. 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 50℃에서 밤새 진공 하에서 건조시켰다. 고체를 EtOAc/MTBE 용매 혼합물(0.88 vol EtOAc + 7.92 vol MTBE)에 첨가하고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 50℃에서 3시간 동안 진공 하에서 건조시켜 화합물 2 형태 A(2.23 g, 53% 수율, 99.9% 순도)를 수득하였다.

[0587] 생성된 물질의 특성화는 화합물 2의 무수 결정질 형태 A를 입증하였다.

[0588] 상기 표 3은 하기에 재현되며, 화합물 2의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0589] 표 3 - 화합물 2의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.9	12.4	27.8	6.7
10.6	100.0	28.0	29.0
12.6	1.8	28.4	2.1
13.9	3.6	29.4	2.6
15.6	19.7	30.4	1.7
17.7	2.5	31.6	5.5
19.3	59.9	32.2	18.1
19.9	8.5	34.6	2.2
21.0	8.6	35.4	2.5
21.3	6.0	36.3	1.6
23.8	83.2	36.8	1.3
25.4	6.9	37.4	3.6
25.6	4.4	38.3	2.3
26.6	2.0	39.3	2.5

[0590] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

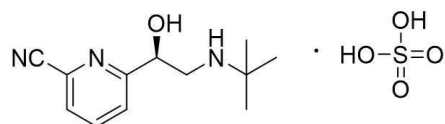
[0592] 도 2aa는 화합물 2의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0593] 도 2ab는 화합물 2의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 분해 전에 중량 손실이 거의 없음을 나타내었다. 화합물 2의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 215℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

[0594] 도 2ac 및 2ad는 화합물 2의 형태 A의 DVS 플롯을 도시한다. DVS 결과는 형태 A가 80%RH에서 0.58% 물 흡수로 약간 흡습성이었음을 나타내었다. XRPD 패턴은 DVS 테스트 후에도 변함없이 유지되었다.

[0595] 화합물 2의 형태 A의 이온 크로마토그래피 분석은 약 13.5%의 HCl 함량을 결정하였으며, 이는 화합물 2의 형태 A가 모노-HCl 염(이론상으로 14.26%)임을 나타낸다.

[0596] 실시예 3: 화합물 3의 형태 A의 제조



화합물 3

[0597]

[0598] 화합물 3의 형태 A

[0599] 화합물 3의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0600] 절차 A: 화합물 1(20.4 mg)을 실온에서 iPrOAc(20 V)에 용해시켰다. 황산(0.6 당량)을 첨가하였다. 고체가 빠르게 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 3 형태 A를 수득하였다.

[0601] 생성된 물질의 특성화는 NMR에 의해 관찰된 잔류 유기 용매 없이, 화합물 3의 무수 결정질 형태 A를 입증하였다.

[0602] 상기 표 4는 하기에 재현되며, 화합물 3의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0603] 표 4 - 화합물 3의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.4	60.8	25.8	5.0
10.2	6.0	26.4	5.1
11.1	100.0	26.9	8.2
12.2	5.8	27.9	6.6
13.3	12.7	28.9	5.7
15.8	15.9	30.5	4.9
16.1	37.7	31.0	5.3
17.8	18.7	31.4	4.7
18.4	35.7	31.7	5.8
19.3	5.4	31.9	7.4
21.3	12.4	32.4	6.0
21.9	32.7	33.6	7.4
22.7	39.1	34.9	4.6
23.4	15.5	35.4	4.1
23.8	73.9	36.8	5.3
24.7	13.3	37.4	3.8

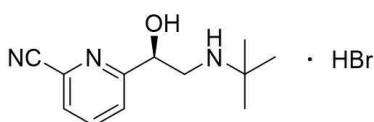
[0604]

[0605] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0606] 도 3aa는 화합물 3의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0607] 도 3ab는 화합물 3의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 분해 전에 중량 손실이 거의 없음을 나타내었다. 화합물 3의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 247°C에서의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

[0608] 실시예 4: 화합물 4의 형태 A의 제조



화합물 4

[0609]

[0610] 화합물 4의 형태 A

[0611] 화합물 4의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0612] 절차 A: 화합물 1을 실온에서 EtOAc(20 V)에 용해시켰다. HBr 산(1.05 당량)을 첨가하여 침전물을 생성하였다.

고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50℃로 건조시켜 화합물 4 형태 A를 수득하였다.

생성된 물질의 특성화는 NMR에 의해 관찰된 잔류 유기 용매 없이, 화합물 4의 무수 결정질 형태 A를 입증하였다.

상기 표 5는 하기에 재현되며, 화합물 4의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

표 5 - 화합물 4의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

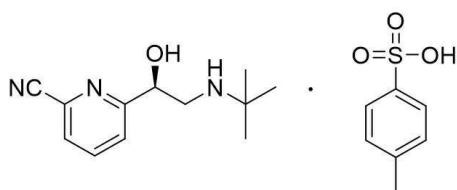
위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.8	42.7	28.9	3.2
10.6	100.0	30.1	3.7
11.5	11.5	30.4	3.4
13.6	5.9	30.9	11.7
15.6	31.1	31.3	6.3
17.5	5.6	31.6	6.1
18.8	40.0	32.1	11.7
19.5	10.7	32.5	2.8
20.5	2.4	34.1	3.4
21.1	2.6	34.5	6.0
21.3	8.4	35.2	3.3
23.5	55.9	35.5	4.0
24.9	13.5	36.7	2.6
25.4	15.2	37.1	4.3
26.8	4.7	37.4	5.1
27.4	48.2	38.2	5.0
28.1	4.8	39.2	1.6
28.6	10.0	39.7	2.1

상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

도 4aa는 화합물 4의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 4ab는 화합물 4의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 분해 전에 중량 손실이 거의 없음을 나타내었다. 화합물 4의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 173℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

실시예 5: 화합물 5의 형태 A의 제조



화합물 5

화합물 5의 형태 A

화합물 5의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

절차 A: 화합물 1(20.2 mg)을 실온에서 교반하면서 iPrOAc(20 V)에 용해시켰다. *p*-톨루엔설폰산(1.05 당량)을 첨가하여 슬러리를 생성하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 5 형태 A를 수득하였다.

생성된 물질의 특성화는 NMR에 의해 관찰된 잔류 유기 용매 없이, 화합물 5의 무수 결정질 형태 A를 입증하였다. 화합물 5의 형태 A에서 토실레이트 대 화합물 1의 비율은 ¹H NMR 분석에 의해 1:1인 것으로 결정되었다.

상기 표 6은 하기에 재현되며, 화합물 5의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

표 6 - 화합물 5의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
3.2	8.2	23.8	5.6
7.1	100.0	24.3	2.7
7.6	25.5	24.9	5.2
9.9	10.0	25.1	12.9
13.6	4.6	25.7	2.9
14.1	11.8	26.6	6.0
15.4	24.5	27.6	7.4
15.9	9.8	27.8	6.0
17.0	15.6	28.6	1.7
17.4	3.1	28.8	2.2
18.8	4.0	29.8	5.4
19.5	6.5	31.2	2.6
19.9	28.0	33.1	2.5
20.8	9.4	34.4	1.9
21.1	11.1	35.1	2.8
21.8	7.2	36.3	4.0
22.3	3.5	37.1	1.2
22.7	4.7	38.1	1.8
23.3	31.9	38.5	2.3

상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

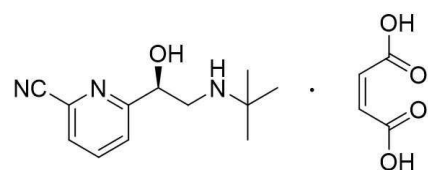
도 5aa는 화합물 5의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 5ab는 화합물 5의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 분해 전에 중량 손실이 거의 없음을 나타내었다. 화합물 5의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 139℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

도 5ac는 화합물 5의 형태 A의 ¹H NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 5ad 및 5ae는 화합물 5의 형태 A의 DVS 플롯을 도시한다. DVS 플롯은 화합물 5의 형태 A가 80%RH 및 90%RH에서 각각 1.25% 및 2.77% 물 흡수로 약간 흡습성이었음을 나타내었다. 테스트된 샘플의 XRPD 패턴은 DVS 테스트 후에도 변함없이 유지되었다.

실시예 6: 화합물 6의 형태 A의 제조



화합물 6

화합물 6의 형태 A

화합물 6의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

절차 A: 화합물 1(20 mg)을 실온에서 EtOAc(15 V)에 용해시켰다. 고체 말레산(1.05 당량)을 첨가하였다. 용액을 4시간 동안 교반하였고, 그 동안 고체가 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 6 형태 A를 수득하였다.

절차 B: 화합물 1(20 mg)을 실온에서 EtOAc(20 V)에 용해시켰다. 말레산(MeOH 중 1 M, 1.05 당량)의 용액을 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 교반하였다. MTBE(150 V)를 첨가하고 용액을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 6 형태 A를 수득하였다.

절차 C: 화합물 1(20 mg)을 50℃에서 EtOAc(20 V)에 용해시켰다. 말레산(MeOH 중 1 M, 1.0 당량)의 용액을 첨

가하였다. 용액을 1시간 동안 교반하였다. MTBE(150 V)를 첨가하고 용액을 50℃에서 1일 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 6 형태 A를 수득하였다.

[0641] 절차 D: 화합물 1(20 mg)을 50℃에서 EtOAc(20 V)에 용해시켰다. 말레산(MeOH 중 1 M, 0.55 당량)의 용액을 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반하고, MTBE(150 V)를 첨가하고 용액을 50℃에서 1일 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 6 형태 A를 수득하였다.

[0642] 생성된 물질의 특성화는 ^1H NMR에 의해 관찰된 잔류 유기 용매 없이, 화합물 6의 무수 결정질 형태 A를 입증하였다. 형태 A에서 말레레이트 대 화합물 1의 비율은 ^1H NMR 분석에 기초하여 1:1인 것으로 결정되었다.

[0643] 상기 표 7은 하기에 재현되며, 화합물 6의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0644] 표 7 - 화합물 6의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
6.4	2.7	24.7	2.8
7.7	100.0	25.6	4.4
8.6	22.1	26.0	28.2
10.2	4.2	26.3	17.2
10.8	40.7	27.4	20.2
12.9	7.2	29.1	5.4
14.0	1.4	30.0	3.4
14.5	12.9	30.8	3.0
15.1	4.6	31.1	4.8
15.5	7.5	32.8	2.3
16.4	5.0	33.2	2.0
17.4	5.7	33.8	2.2
18.0	19.5	34.1	3.4
18.5	9.1	34.7	2.5
19.5	2.2	35.3	5.7
19.9	16.1	36.1	1.6
20.5	4.2	36.6	2.0
21.3	2.7	37.2	1.6
22.2	2.1	37.8	1.1
22.7	8.4	38.3	2.3
23.4	16.6	38.8	1.9
24.3	5.4	39.6	2.0

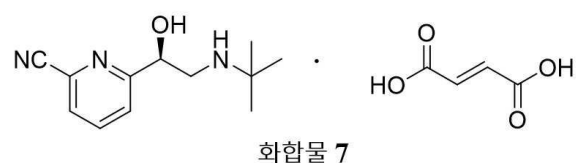
[0645] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0647] 도 6aa는 화합물 6의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0648] 도 6ab는 화합물 6의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 분해 전에 중량 손실이 거의 없음을 나타내었다. 화합물 6의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 132℃, 및 약 146℃에서의 2개의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

[0649] 도 6ac는 화합물 6의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

[0650] 실시예 7: 화합물 7의 형태 A의 제조



[0651]

[0652] 화합물 7의 형태 A

[0653] 화합물 7의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0654] 절차 A: 화합물 1(20.3 mg)을 실온에서 EtOH(20 V)에 용해시켰다. 푸마르산(1.05 당량)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. MTBE(250 V)를 첨가하고 용액을 50℃에서 1일 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50℃로 건조시켜 화합물 7 형태 A를 수득하였다.

[0655] 생성된 물질의 특성화는 ^1H NMR에 의해 관찰된 잔류 유기 용매 없이, 화합물 7의 무수 결정질 형태 A를 입증하였다. 형태 A에서 푸마레이트 대 화합물 1의 비율은 ^1H NMR 분석에 기초하여 1:1인 것으로 결정되었다.

[0656] 상기 표 8은 하기에 재현되며, 화합물 7의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0657] 표 8 - 화합물 7의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
4.9	11.3	17.5	11.3
5.5	14.7	18.3	4.1
5.8	12.0	19.5	6.4
7.4	15.5	21.4	4.3
10.1	15.7	22.6	12.1
11.1	100.0	23.0	34.5
12.2	6.3	23.9	8.4
12.8	4.7	24.6	43.3
14.0	5.5	26.4	13.3
15.0	6.6	27.1	11.3
15.7	6.4	28.2	11.7
16.0	7.1	30.8	4.7
16.7	5.1	35.5	3.1

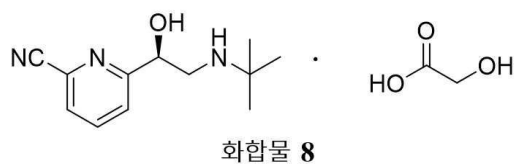
[0658] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0660] 도 7aa는 화합물 7의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0661] 도 7ab는 화합물 7의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 분해 전에 중량 손실이 거의 없음을 나타내었다. 화합물 7의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 138℃, 및 약 155℃에서의 2개의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

[0662] 도 7ac는 화합물 7의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

[0663] 실시예 8: 화합물 8의 형태 A의 제조



[0664] 화합물 8의 형태 A

[0666] 화합물 8의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0667] 절차 A: 화합물 1(20.1 mg)을 실온에서 EtOAc(20 V)에 첨가하였다. 글리콜산(1.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 4시간 동안 교반하고, 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 8 형태 A를 수득하였다.

[0668] 절차 B: 화합물 1(20.0 mg)을 50℃에서 EtOAc(30 V)에 용해시켰다. 글리콜산(1.05 당량)을 첨가하였다. 용액을 50℃에서 1일 동안 교반하였고, 그 동안 고체가 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 8 형태 A를 수득하였다.

[0669] 생성된 물질의 특성화는 NMR에 의해 관찰된 잔류 유기 용매 없이, 화합물 8의 무수 결정질 형태 A를

입증하였다. 형태 A에서 글리콜레이트 대 화합물 1의 비율은 ^1H NMR 분석에 기초하여 1:1인 것으로 결정되었다.

상기 표 9는 하기에 재현되며, 화합물 8의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

표 9 - 화합물 8의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
3.7	25.0	24.3	19.6
5.7	55.2	25.1	13.3
6.4	11.3	25.5	13.9
10.1	14.1	25.8	19.3
10.9	19.9	26.3	5.9
11.6	68.6	27.2	7.1
12.0	20.3	27.6	5.7
15.4	12.9	29.6	13.1
15.7	100.0	31.4	5.3
16.7	12.5	31.8	6.0
17.5	68.4	32.6	6.9
18.4	12.1	32.9	8.3
18.7	8.4	34.2	5.7
19.8	12.6	35.1	4.4
20.4	40.4	37.2	5.7
22.2	8.9	38.5	4.8
22.7	8.0	39.5	7.8
23.1	70.5		

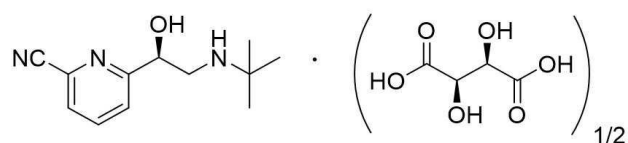
상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(2θ)는 ± 0.2 이내이다.

도 8aa는 화합물 8의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 8ab는 화합물 8의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 분해 전에 중량 손실이 거의 없음을 나타내었다. 화합물 8의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 122°C , 및 약 136°C 에서의 2개의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

도 8ac는 화합물 8의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

실시예 9: 화합물 9의 형태 A의 제조



화합물 9 형태 A

화합물 9의 형태 A

화합물 9의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

절차 A(염 스크리닝 방법): 화합물 1(180 mg)을 MeOH(6 mL)에 용해시켜 스톱 용액을 제조하였다. 스톱 용액(100 μL)을 96웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 웰의 한 컬럼에 L-타르타르산(150 μL 0.1M 용액, 1.1 당량)을 첨가하였다. 플레이트의 각 행에 상이한 용매(MeOH, IPA, THF, ACN, MTBE, 아세톤, 물 및 EtOAc, 각각 200 μL)를 첨가하였다. 웰을 상부에 핀홀이 있는 필름으로 덮고 주위 조건 하에서 증발시켜 건조되도록 하였다. 건조된 물질을 수집하고 XRPD 분석을 위해 추출하였다. IPA, THF, ACN, 아세톤 및 EtOAc 각각을 함유하는 웰에 L-타르타르산을 첨가하여 화합물 9 형태 A를 수득하였다.

절차 B: 화합물 1(~20 mg)을 실온에서 EtOAc(22 V)에 용해시켰다. L-타르타르산(MeOH 중 1 M 용액, 1.05 당량)을 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였으며, 그 동안 산 용액의 첨가 즉시 고체가 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50°C 로 건조시켜 화합물 9 형태 A를 수득하였다.

[0683] 절차 C: 화합물 1(~20 mg)을 실온에서 아세톤(25 V)에 용해시켰다. L-타르타르산(고체, 1.05 당량)을 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였으며, 그 동안 고체 L-타르타르산의 첨가 직후 고체가 침전되었다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50℃로 건조시켜 화합물 9 형태 A를 수득하였다.

[0684] 절차 D: 화합물 1(121.0 mg)을 실온에서 EtOAc(20 V)에 용해시켰다. MeOH 중 1 M L-타르타르산 용액(303.5 μ L, 0.55 당량)을 용액에 첨가하고, 고체 L-타르타르산의 첨가 직후 고체가 침전되었다. 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50℃로 건조시켜 화합물 9 형태 A(134.5 mg, 82.8% 수율)를 수득하였다.

[0685] 생성된 물질의 특성화는 NMR에 의해 관찰된 잔류 유기 용매 없이, 화합물 9의 무수 결정질 형태 A를 입증하였다. 화합물 9 형태 A에서 L-타르타르산염 대 화합물 1의 비율은 ^1H NMR 분석에 기초하여 0.5:1인 것으로 결정되었다.

[0686] 상기 표 10은 하기에 재현되며, 화합물 9의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0687] 표 10 - 화합물 9의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
3.7	16.8	20.0	7.1
5.6	12.4	20.7	4.6
10.9	14.7	21.2	3.4
11.2	100.0	22.0	27.7
12.4	6.8	22.5	21.8
13.6	8.8	23.3	8.4
14.2	5.5	24.5	11.2
16.0	10.3	27.2	4.5
16.8	6.3	28.5	2.9
17.1	6.7	32.3	2.7
18.4	10.0	33.5	4.3

[0688] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(2θ)는 ± 0.2 이내이다.

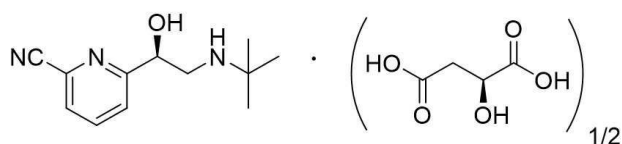
[0690] 도 9aa는 화합물 9의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0691] 도 9ab는 화합물 9의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 150℃ 미만에서 중량 손실이 거의 없음을 나타내었다. 화합물 9의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 122℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

[0692] 도 9ac는 화합물 9의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

[0693] 도 9ad 및 9ae는 화합물 9의 형태 A의 DVS 플롯을 도시한다. DVS 플롯은 화합물 9의 형태 A가 80%RH에서 1.05%로 약간 흡습성이었음을 나타내었다. 테스트된 샘플의 XRPD 패턴은 DVS 테스트 후에도 변함없이 유지되었다.

[0694] 실시예 10: 화합물 10의 형태 A의 제조



화합물 10 형태 A

[0695] 화합물 10의 형태 A

[0697] 화합물 10의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0698] 절차 A: 화합물 1(~20 mg)을 실온에서 EtOAc(22 V)에 용해시켰다. L-말산(MeOH 중 1 M 용액, 1.05 당량)을 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였으며, 그 동안 산 용액의 첨가 직후 고체가 침전되었다.

고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50℃로 건조시켜 화합물 10 형태 A를 수득하였다.

[0699] 생성된 물질의 특성화는 NMR에 의해 관찰된 바와 같이, 소량의 물 및 약 1% 잔류 MeOH를 갖는 용매화물/수화물 형태로서 화합물 10의 결정질 형태 A를 입증하였다. 화합물 10 형태 A에서 L-말레이트 대 화합물 1의 비율은 ^1H NMR 분석에 기초하여 0.5:1인 것으로 결정되었다.

[0700] 상기 표 11은 하기에 재현되며, 화합물 10의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0701] 표 11 - 화합물 10의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (2θ)	강도 %	위치 (2θ)	강도 %
5.7	44.9	21.6	29.5
10.3	100.0	22.0	16.4
10.8	41.3	22.4	34.9
11.1	16.9	23.1	22.5
11.5	36.4	23.7	75.8
11.7	63.5	24.6	17.5
12.7	13.8	25.3	53.5
14.4	39.3	26.6	35.6
15.0	47.3	27.9	9.6
16.5	64.4	29.2	10.7
17.5	15.3	29.9	9.8
18.8	13.5	31.5	12.4
19.6	39.8	32.1	11.1
20.3	21.6	32.9	15.3
21.3	32.9		

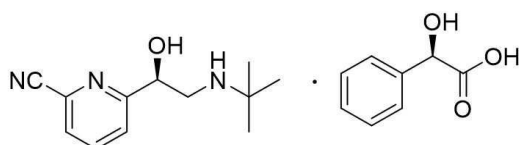
[0702] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0704] 도 10aa는 화합물 10의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0705] 도 10ab는 화합물 10의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 155℃ 미만에서 2가지 중량 손실 특징을 나타내었다. 실온과 70℃ 사이에서 1.0% 중량 손실 및 70℃와 125℃ 사이에서 1.8% 중량 손실. 임의의 특정 이론에 제한될 의도 없이, 이러한 중량 손실은 형태 A의 일부인 것으로 밝혀진 MeOH 및 물의 손실에 기인한 것일 수 있다. 화합물 10의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 53℃, 약 107℃ 및 155℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

[0706] 도 10ac는 화합물 10의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

[0707] 실시예 11: 화합물 11의 형태 A의 제조



화합물 11

[0708] 화합물 11의 형태 A

[0710] 화합물 11의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0711] 절차 A(염 스크리닝 방법): 화합물 1(180 mg)을 MeOH(6 mL)에 용해시켜 스톱 용액을 제조하였다. 스톱 용액(100 μL)을 96웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 웰의 한 컬럼에 D-만델산(150 μL 0.1M 용액, 1.1 당량)을 첨가하였다. 플레이트의 각 행에 상이한 용매(MeOH, IPA, THF, ACN, MTBE, 아세톤, 물 및 EtOAc, 각각 200 μL)를 첨가하였다. 웰을 상부에 핀홀이 있는 필름으로 덮고 주위 조건 하에서 증발시켜 건조되도록 하였다. 건조된 물질을 수집하고 XRPD 분석을 위해 제출하였다. THF, MTBE 및 EtOAc 각각을 함유하는 웰에 D-만델산을 첨가하여 화합물 11 형태 A를 수득하였다.

[0712] 절차 B: 화합물 1(~20 mg)을 실온에서 아세톤(25 V)에 용해시켰다. D-만델산(1.05 당량)을 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 교반 후 고체가 나타나지 않았다. N₂ 흐름 하에서 용매를 증발시키고 건조된 물질을 EtOAc(25 V)에 용해시키고 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였고, 그 동안 고체가 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50℃로 건조시켜 화합물 11 형태 A를 수득하였다.

[0713] 절차 C: 화합물 1(~20 mg)을 실온에서 EtOAc(20 V)에 용해시켰다. D-만델산(1.05 당량)을 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였으며, 그 동안 산의 첨가 직후 고체가 침전되었다. 헵탄(40 V)을 첨가하여 침전물의 수율을 증가시키고, 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50℃로 건조시켜 화합물 11 형태 A를 수득하였다.

[0714] 생성된 물질의 특성화는 ¹H NMR에 의해 관찰된 바와 같이, 잔류 유기 용매 없이, 화합물 11의 무수 결정질 형태 A를 입증하였다. 화합물 11 형태 A에서 D-만델레이트 대 화합물 1의 비율은 ¹H NMR 분석에 기초하여 1:1인 것으로 결정되었다.

[0715] 상기 표 12는 하기에 재현되며, 화합물 11의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0716] 표 12 - 화합물 11의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
6.5	69.6	23.7	2.0
7.4	8.9	26.3	22.3
9.0	7.1	27.0	2.9
13.1	13.9	27.4	17.0
14.0	34.9	28.3	6.8
14.8	3.0	31.1	2.4
15.2	4.6	31.9	2.3
16.1	3.9	32.9	2.0
17.2	2.9	34.3	8.1
19.8	8.9	37.2	1.9
20.0	5.4	39.7	3.4
22.8	100.0		

[0717]

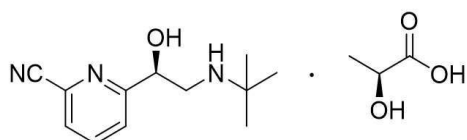
[0718] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0719] 도 11aa는 화합물 11의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0720] 도 11ab는 화합물 11의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 100℃ 미만에서 중량 손실이 없음을 나타내었다. 화합물 11의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 142℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

[0721] 도 11ac는 화합물 11의 형태 A의 ¹H NMR 스펙트럼을 도시한다.

[0722] 실시예 12: 화합물 12의 형태 A의 제조



화합물 12

[0723]

[0724] 화합물 12의 형태 A

[0725] 화합물 12의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0726] 절차 A(염 스크리닝 방법): 화합물 1(180 mg)을 MeOH(6 mL)에 용해시켜 스톱 용액을 제조하였다. 스톱 용액(100 μL)을 96웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 웰의 한 컬럼에 L-락트산(150 μL 0.1M 용액, 1.1 당량)을 첨가하였다. 플레이트의 각 행에 상이한 용매(MeOH, IPA, THF, ACN, MTBE, 아세톤, 물 및 EtOAc, 각각 200 μL)를 첨

가하였다. 웰을 상부에 핀홀이 있는 필름으로 덮고 주위 조건 하에서 증발시켜 건조되도록 하였다. 건조된 물질을 수집하고 XRPD 분석을 위해 제출하였다. MeOH, THF, MTBE 및 아세톤 각각을 함유하는 웰에 L-락트산을 첨가하여 화합물 12 형태 A를 수득하였다.

[0727] 절차 B: 화합물 1(~20 mg)을 실온에서 아세톤(25 V)에 용해시켰다. L-락트산(1.05 당량)을 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 교반 후 고체가 나타나지 않았다. N₂ 흐름 하에서 용매를 증발시키고 건조된 물질을 EtOAc(25 V)에 용해시키고 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 헵탄(80 V)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하였고, 그 동안 고체가 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50℃로 건조시켜 화합물 12 형태 A를 수득하였다.

[0728] 절차 B로부터 생성된 물질의 특성화는 화합물 12의 결정질 형태 A로서 지정되는 낮은 결정화도를 갖는 형태를 입증하였다. 절차 A로부터 생성된 물질은 더 큰 결정화도를 입증하였다.

[0729] 상기 표 13은 하기에 재현되며, 화합물 12의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0730] 표 13 - 화합물 12의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

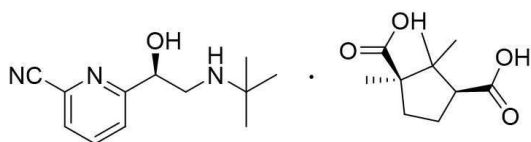
위치 (°2θ)	강도 %	위치 (°2θ)	강도 %
5.0	58.5	22.1	59.5
6.4	18.5	22.8	27.9
7.1	15.0	23.2	19.1
10.1	100.0	24.0	15.8
10.4	77.7	24.6	29.6
10.8	47.7	25.0	19.3
11.1	56.6	25.6	29.6
13.7	25.1	25.8	19.4
15.2	28.3	26.4	20.1
15.7	23.2	27.7	22.3
16.2	53.1	28.6	16.9
17.0	24.1	29.1	13.4
17.4	26.3	30.2	9.9
17.7	27.9	31.0	13.9
19.1	16.0	31.3	13.4
19.8	24.0	31.9	12.4
20.4	29.2	32.6	12.5
21.3	65.0	35.8	11.6

[0731] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0733] 도 12aa는 화합물 12의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0734] 도 12ab는 화합물 12의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 100℃ 전에 약 2.9%의 중량 손실을 나타내었다. 화합물 12의 형태 A의 DSC 써모그램은 복합적이었고, 약 39℃, 76℃ 및 95℃에서의 현저한 흡열 특징과 더불어, 실온과 120℃ 사이에서 다수의 중첩된 흡열 피크를 나타내었다.

[0735] 실시예 13: 화합물 13의 형태 A 및 B의 제조



화합물 13

[0736] 화합물 13의 형태 A

[0738] 화합물 13의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0739] 절차 A: 화합물 1(20 mg)을 실온에서 EtOAc(20 V)에 용해시켰다. D-캄포르산(1.05 당량)을 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 교반 후 고체가 나타나지 않았다. 헵탄(0.8 mL)을 첨가하고 혼합물을 실

온에서 추가로 2시간 동안 교반하였고, 그 동안 고체가 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50℃로 건조시켜 화합물 13 형태 A를 수득하였다.

[0740] 생성된 물질의 특성화는 ^1H NMR에 의해 관찰된 바와 같이, 잔류 유기 용매 없이, 화합물 13의 무수 결정질 형태 A를 입증하였다. 화합물 13 형태 A에서 D-캄포레이트 대 화합물 1의 비율은 ^1H NMR 분석에 기초하여 1:1인 것으로 결정되었다.

[0741] 상기 표 14는 하기에 재현되며, 화합물 13의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0742] 표 14 - 화합물 13의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2 θ)	강도 %	위치 (°2 θ)	강도 %
4.5	10.9	22.2	3.2
7.9	100.0	23.2	4.0
8.6	10.3	23.6	3.4
9.5	35.3	24.9	3.6
10.1	7.6	25.6	3.7
10.9	3.6	26.1	6.1
11.7	23.7	26.5	4.7
12.9	19.4	27.9	2.8
13.3	2.5	28.6	2.8
14.7	20.4	29.1	2.6
15.7	3.6	29.4	3.9
16.2	10.0	29.7	5.9
16.8	13.1	31.0	5.3
17.2	21.4	32.0	1.9
17.8	4.9	32.9	2.3
18.1	11.3	33.1	3.4
18.5	20.5	34.8	1.9
18.9	21.6	36.5	2.0
19.1	13.4	37.4	2.8
20.3	3.8	37.7	2.2
20.6	3.9	38.8	2.2
21.1	7.5	39.6	2.1
21.8	7.2		

[0743]

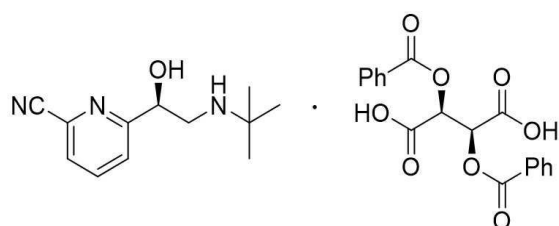
[0744] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2 θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0745] 도 13aa는 화합물 13의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0746] 도 13ab는 화합물 13의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 100℃ 미만에서 중량 손실이 없음을 나타내었다. 화합물 13의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 147℃에서의 작은 흡열 피크 및 약 166℃에서의 더 큰 흡열 피크를 특징으로 하였다.

[0747] 도 13ac는 화합물 13의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

[0748] 실시예 14: 화합물 14의 형태 A의 제조



화합물 14

[0749]

[0750] 화합물 14의 형태 A

[0751] 화합물 **14**의 형태 A를 하기와 같이 제조하였다:

[0752] 절차 A: 화합물 **1**(~20 mg)을 실온에서 IPA(0.6 mL)에 용해시켰다. 디벤조일-D-타르타르산(1.05 당량)을 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였으며, 그 동안 산을 첨가한 직후 고체가 침전되기 시작하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 50℃로 건조시켜 화합물 **14** 형태 A를 수득하였다.

[0753] 생성된 물질의 특성화는 NMR에 의해 관찰된 바와 같이, 잔류 유기 용매 없이, 화합물 **14**의 무수 결정질 형태 A를 입증하였다. 화합물 **14** 형태 A에서 디벤조일-D-타르타르산염 대 화합물 **1**의 비율은 ^1H NMR 분석에 기초하여 1:1인 것으로 결정되었다.

[0754] 상기 표 15는 하기에 재현되며, 화합물 **14**의 형태 A에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 제시한다.

[0755] 표 15 - 화합물 **14**의 형태 A에 대한 XRPD 피크 위치

위치 (°2 θ)	강도 %	위치 (°2 θ)	강도 %
4.9	8.6	19.6	5.6
6.3	100.0	20.3	2.9
6.8	9.6	20.7	5.6
8.8	36.1	21.1	2.8
11.2	7.7	22.3	4.6
12.2	26.9	22.6	5.7
12.6	34.7	23.0	7.5
12.8	25.3	23.4	7.9
14.0	18.0	23.8	8.8
14.2	12.8	24.3	10.5
14.8	4.3	24.6	4.4
15.3	4.4	25.1	6.9
15.6	9.0	25.3	5.4
16.2	4.9	25.9	4.3
16.5	7.3	26.2	4.7
16.9	18.1	26.5	5.0
17.2	13.8	27.2	5.1
17.6	7.7	27.8	3.2
18.2	7.7	28.2	2.5
18.9	13.7	32.5	2.4
19.3	11.7		

[0756]

[0757] 상기 표 및 모든 후속 표에서, 위치(° 2 θ)는 ± 0.2 이내이다.

[0758] 도 **14aa**는 화합물 **14**의 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

[0759] 도 **14ab**는 화합물 **14**의 형태 A의 DSC 써모그램 및 TGA 트레이스를 도시한다. TGA 트레이스는 150℃ 미만에서 중량 손실이 없음을 나타내었다. 화합물 **14**의 형태 A의 DSC 써모그램은 약 182℃에서의 흡열 피크를 특징으로 하였다.

[0760] 도 **14ac**는 화합물 **14**의 형태 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

[0761] 실시예 15: 키랄산 염의 형성을 통한 화합물 **1**의 키랄 정제

[0762] 화합물 **1** 및 이의 거울상 이성질체의 혼합물의 키랄 순도를 향상시키는 이들의 능력에 대해 상기 기술된 여러 결정질 염 형성 산을 테스트하였다. 화합물 **1**, (S)-6-(2-(tert-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴), 및 이의 거울상 이성질체, (R)-6-(2-(tert-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴을 80/20 또는 90/10 비율로 함께 혼합하고, 실온 또는 60℃에서 용매에 용해시키고, 하기 표 17에 기술된 바와 같이, 산 형성 염 중 하나를 용액에 첨가하였다:

[0763] 표 17 - 키랄 정제 평가

항목	초기 키랄 순도	용매	산	Cmpd	결정화 방법	최종 키랄 순도
1	80%	EtOAc (20V)	MeOH 중 1 ML- 타르타르산	9	산을 첨가한 후 빠르게 침전이 발생하였고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였음	87.14%
2	80%	EtOH (20V)	고체 L- 타르타르산	9	산을 첨가한 후 빠르게 침전이 발생하였고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였음	88.20%
3	80%	EtOH (20V)	MeOH 중 1 ML- 타르타르산	9	60 °C 에서 산을 첨가한 후 ~2 분에 침전이 발생하였고, 60 °C 에서 2 시간 동안 및 실온에서 1 시간 동안 교반하였음	89.89%
4*	80%	EtOH (30V)	MeOH 중 1 ML- 타르타르산	9	60 °C 에서 산을 첨가한 후 빠르게 침전이 발생하였고, 60 °C 에서 2 시간 동안 교반하였음	86.35%
5*	80%	THF (20V)	MeOH 중 1 ML- 타르타르산	9	60 °C 에서 산을 첨가한 후 빠르게 침전이 발생하였고, 60 °C 에서 2 시간 동안 교반하였음	85.15%
6*	80%	ACN (20V)	MeOH 중 1 ML- 타르타르산	9	60 °C 에서 산을 첨가한 후 빠르게 침전이 발생하였고, 60 °C 에서 2 시간 동안 교반하였음	86.96%
7*	80%	DCM (20V)	MeOH 중 1 ML- 타르타르산	9	실온에서 산을 첨가한 후 빠르게 침전이 발생하였고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였음	89.37%
8*	90%	EtOH (30V)	MeOH 중 1 ML- 타르타르산	9	60 °C 에서 산을 첨가한 후 빠르게 침전이 발생하였고, 60 °C 에서 2 시간 동안 교반하였음	94.64%

[0764]

9*	90%	DCM (30V)	MeOH 중 1 M L- 타르타르산	9	실온에서 산을 첨가한 후 ~10 분에 침전이 발생하였고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였음	95.72%
10	80%	EtOAc (20V)	MeOH 중 1 M L- 말산	10	실온에서 1 시간 동안 교반한 후 미량 고체가 침전되었으며, 추가 15V EtOAc 를 첨가하고, 추가 1 시간 동안 교반하였음	95.12%
11	80%	EtOAc (20V)	MeOH 중 1 M L- 말산	10	60 °C 에서 2 시간 교반한 후에는 침전이 없었으며, 추가 18V EtOAc 를 첨가하고, 실온에서 1 일 동안 교반하고, 실온에서 >2 시간에 침전이 발생하였음	95.92%
12*	80%	EtOAc (20V)	MeOH 중 1 M L- 말산	10	60 °C 에서 2 시간 교반한 후에는 침전이 없었으며, 추가 100V EtOAc 를 첨가하고, 실온에서 1 일 동안 교반하였음	점작성
13*	80%	IPA (30V)	MeOH 중 1 M L- 말산	10	60 °C 에서 2 시간 교반한 후에는 침전이 없었으며, 150V EtOAc 를 첨가하고, 실온에서 1 일 동안 교반하였음	점작성
14*	80%	MEK (20V)	MeOH 중 1 M L- 말산	10	60 °C 에서 1 시간 교반한 후에는 침전이 없었으며, 250V MTBE 를 첨가하고, 실온에서 1 일 동안 교반하였음	용액
15*	80%	iPrOAc (20V)	MeOH 중 1 M L- 말산	10	60 °C 에서 1 시간 교반한 후에는 침전이 없었으며, 실온에서 2 시간 동안 교반한 후 침전이 발생하였음	점작성
16*	80%	iPrOAc (20V)	고체 L-말산	10	60 °C 에서 1 시간 동안 교반한 후 오일을 수득하였으며, 100V 헵탄을 첨가하고 60 °C 에서 1 일 동안 교반하였음	80.33%

[0765]

17*	80%	2-Me-2-부탄올 (30V)	고체 L-말산	10	산을 첨가한 후 빠르게 침전이 발생하였으나, 50 °C 에서 1 시간 동안 교반한 후에는 양이 거의 없었음. 50V MTBE 를 첨가하고 추가 2 시간 동안 50 °C 에서 교반하였음	83.24% 고수율
18	80%	EtOAc (20V)	고체 D-만델산	11	실온에서 산을 첨가한 후 ~10 분에 침전이 발생하였고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였음	92.19%
19	80%	EtOAc (20V)	고체 D-만델산	11	60 °C 에서 산을 첨가한 후 2 시간에 침전이 발생하였고, 실온으로 냉각시키고 추가 1 시간 동안 교반하였음	88.12%
20	80%	MEK (25V)	고체 D-캄포르산	13	60 °C 에서 1 시간 동안 및 실온에서 2 시간 동안 교반한 후에는 침전이 없었으며, 100V MTBE 를 첨가하고 실온에서 1 일 동안 교반하였음	용액
21	80%	iPrOAc (25V)	고체 D-캄포르산	13	60 °C 에서 산을 첨가한 후 빠르게 침전이 발생하였고, 60 °C 에서 2 시간 동안 교반하였음	59.71%

[0766]

[0767]

비고: *로 표시된 염은 0.55 당량의 산을 사용하여 형성하였으며, 다른 염은 1.05 당량의 산을 사용하여 형성하였다.

[0768]

키랄 순도는 HPLC 분석을 통해 결정되었다. 키랄 정제 스크리닝의 결과는 L-타르타르산의 첨가가 최종 수집된 고체 중에 (R)-6-(2-(tert-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴의 함량을 실질적으로 감소시킴을 나타내었다. 특정 조건 하에서, L-타르타르산의 첨가는 바람직하지 않은 거울상 이성질체의 함량을 절반 이상 감소시킬 수 있었다.

[0769]

실시예 16: 용해도 및 안정성 테스트

[0770]

용해도 테스트

[0771]

화합물 1 형태 A, 화합물 2 형태 A 및 화합물 9 형태 A를 0.5, 2 및 24시간 동안 37°C에서 3개의 생체 관련 매질 및 물에서 안정성에 대해 테스트하였다. 약 15 mg의 화합물 1 형태 A, 화합물 2 형태 A 및 화합물 9 형태 A를 각각 4개의 개별 바이알에 칭량하고, 각 바이알 세트에 하기 생체 관련 매질 중 하나를 3 mL 첨가하였다: 인공 위액 및 장액(SGF), 공복 상태 인공 장액(FaSSIF), 식후 상태 인공 장액(FeSSIF) 및 물. 모든 샘플을 최대 24시간 동안 37°C에서 200 rpm으로 셰이킹하였다. 화합물 2 형태 A는 실온에서 각각의 4개의 매질에 즉시 용해되었다. 화합물 9 형태 A는 37°C에서 약 15분의 셰이킹 후 각 매질에 용해되었다. 화합물 1 형태 A는 37°C에서 약 2시간의 셰이킹의 과정에 걸쳐 각각의 매질에 용해되었다. 화합물 1 형태 A, 화합물 2 형태 A 및 화합물 9 형태 A는 모두 각각의 매질에서 높은 용해도(> 5 mg/ml)를 나타내었다. 용해도 테스트의 결과는 하기 표 18에 요약되어 있다:

[0772] 표 18 - 용해도 평가 결과

화합물	매질	용해도 (mg/mL)		pH
		0.5 시간	2 및 24 시간	24 시간
화합물 1 형태 A	SGF	4.76	>5	1.20
	FeSSIF	4.41	>5	5.52
	FaSSIF	4.33	>5	8.03
	물	4.19	>5	10.35
화합물 2 형태 A	SGF	>5	>5	1.11
	FeSSIF	>5	>5	5.01
	FaSSIF	>5	>5	6.47
	물	>5	>5	5.24
화합물 9 형태 A	SGF	>5	>5	1.18
	FeSSIF	>5	>5	5.01
	FaSSIF	>5	>5	6.51
	물	>5	>5	5.68

[0773]

[0774] 비교: 물, SGF, FaSSIF 및 FeSSIF 대조군의 pH는 각각 5.26, 1.19, 6.53 및 5.01이었다.

[0775] 모든 샘플이 약 2시간 후 용해됨에 따라, 추정된 용해도 테스트를 수행하였으며, 이때 약 5 mg의 화합물 1 형태 A, 화합물 2 형태 A 및 화합물 9 형태 A를 각각 4개의 개별 바이알에 칭량하고, 각각의 매질을 고체가 용해될 때까지 실온에서 교반하면서 단계적으로 첨가하였다. 추정된 용해도 테스트의 결과는 표 19에 요약되어 있다:

[0776] 표 19 - 추정된 용해도 결과

화합물	용해도 (mg/mL)			
	SGF	FeSSIF	FaSSIF	물
화합물 1 형태 A	~12.7	~9.1	~6.3	~5.0
화합물 2 형태 A	>101.2	>100.4	>100	>101.6
화합물 9 형태 A	>71.4	>101.4	>71.4	>71.3

[0777]

[0778] 화합물 2 형태 A 및 화합물 9 형태 A는 유리 염기 화합물 1 형태 A보다 훨씬 더 가용성이었고, HCl 염 화합물 2는 모든 매질에서 가장 높은 용해도를 가졌음이 밝혀졌다.

[0779] 안정성 테스트

[0780] 화합물 1 형태 A, 화합물 2 형태 A 및 화합물 9 형태 A의 고체 안정성을 60°C 및 40°C/75%RH에서 7일 동안 평가하였다. 순도는 HPLC를 통해 결정되었다. 결과는 하기 표 20에 요약되어 있다. 화합물 2 HCl 염의 순도가 거의 변하지 않은 채로 유지되는 것과 더불어, 화합물 2 및 화합물 9는 7일 실험에 걸쳐 매우 안정적으로 유지되었다. 유리 염기는 둘 다의 조건 세트 하에서 ~0.3%의 순도 감소를 나타내었다. 모든 테스트된 화합물은 7일 실험 후 동일한 고체 형태를 유지하였다.

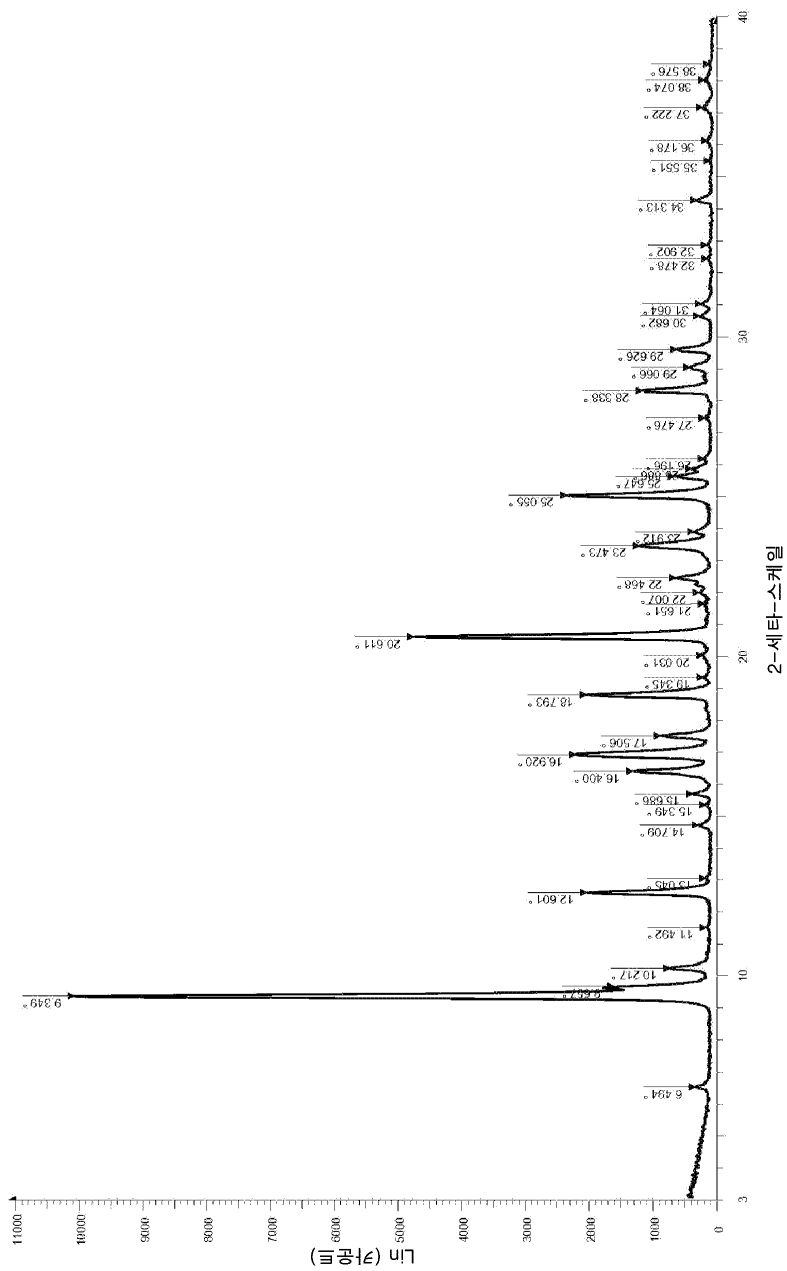
[0781] 표 20 - 안정성 평가 결과

화합물	순도 @ 0 일 (면적%)	순도 @ 7 일 (면적%)		고체 형태 @ 7 일	
		40 °C/75%RH	60 °C	40 °C/75%RH	60 °C
화합물 1 형태 A	96.09%	95.78%	95.76%	변하지 않음	변하지 않음
화합물 2 형태 A	99.27%	99.27%	99.25%	변하지 않음	변하지 않음
화합물 9 형태 A	98.62%	98.49%	98.62%	변하지 않음	변하지 않음

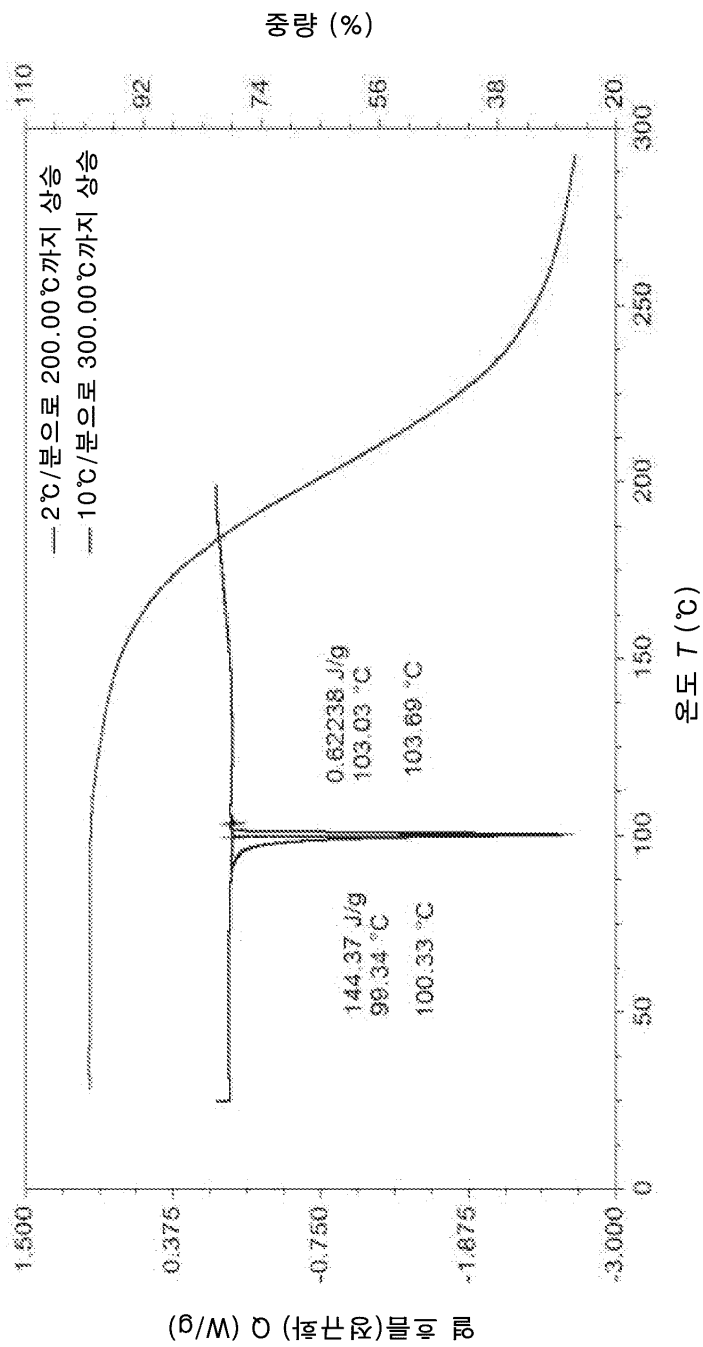
[0782]

도면

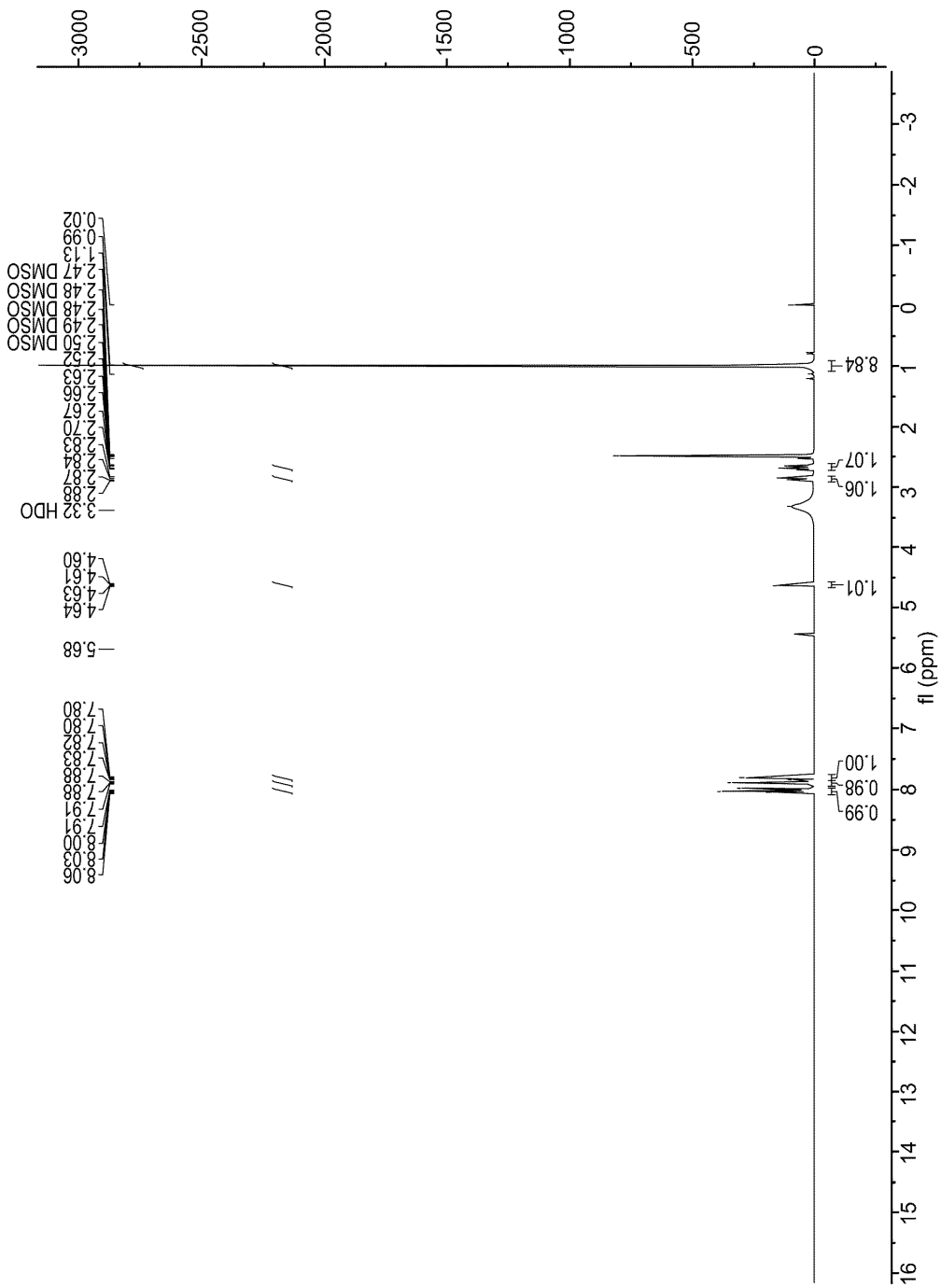
도면1aa



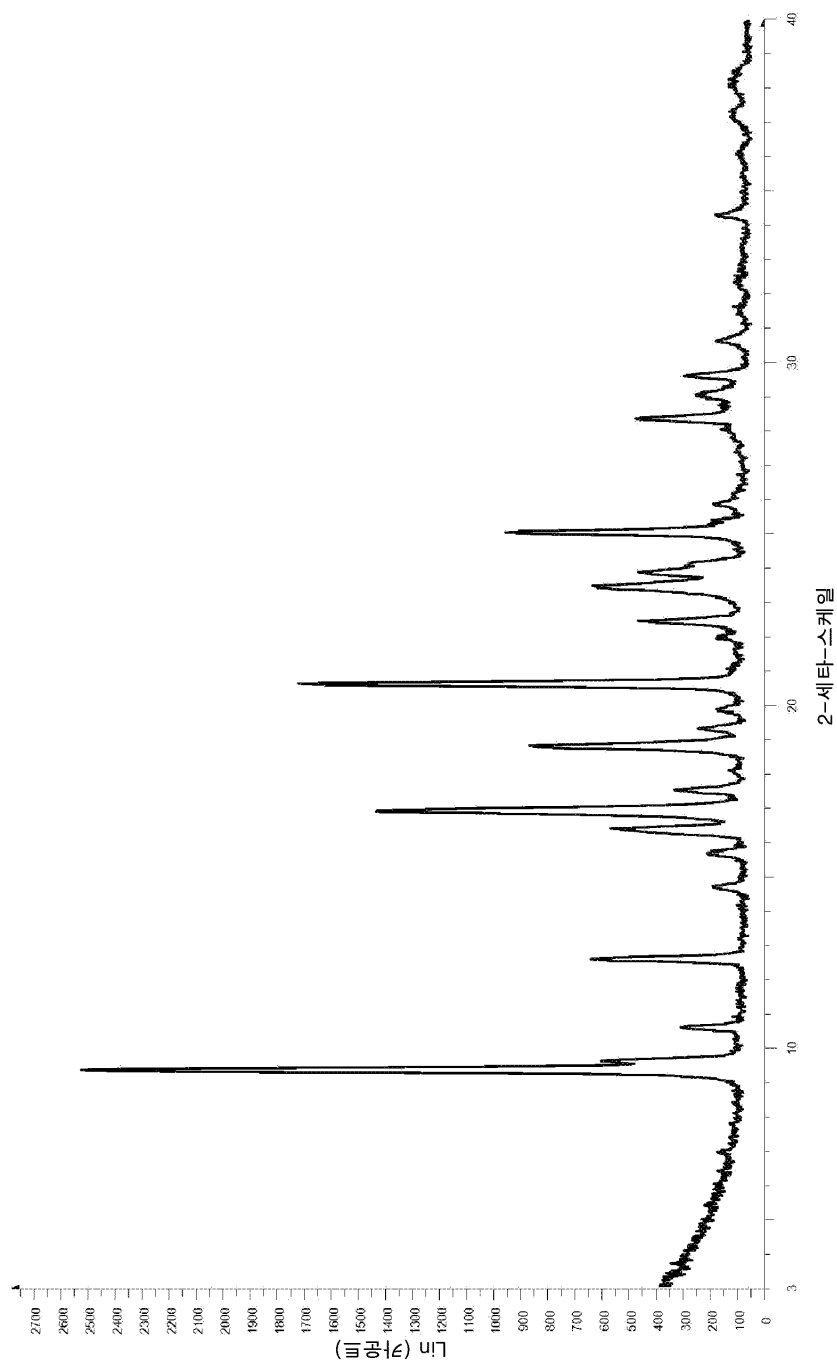
도면 1ab



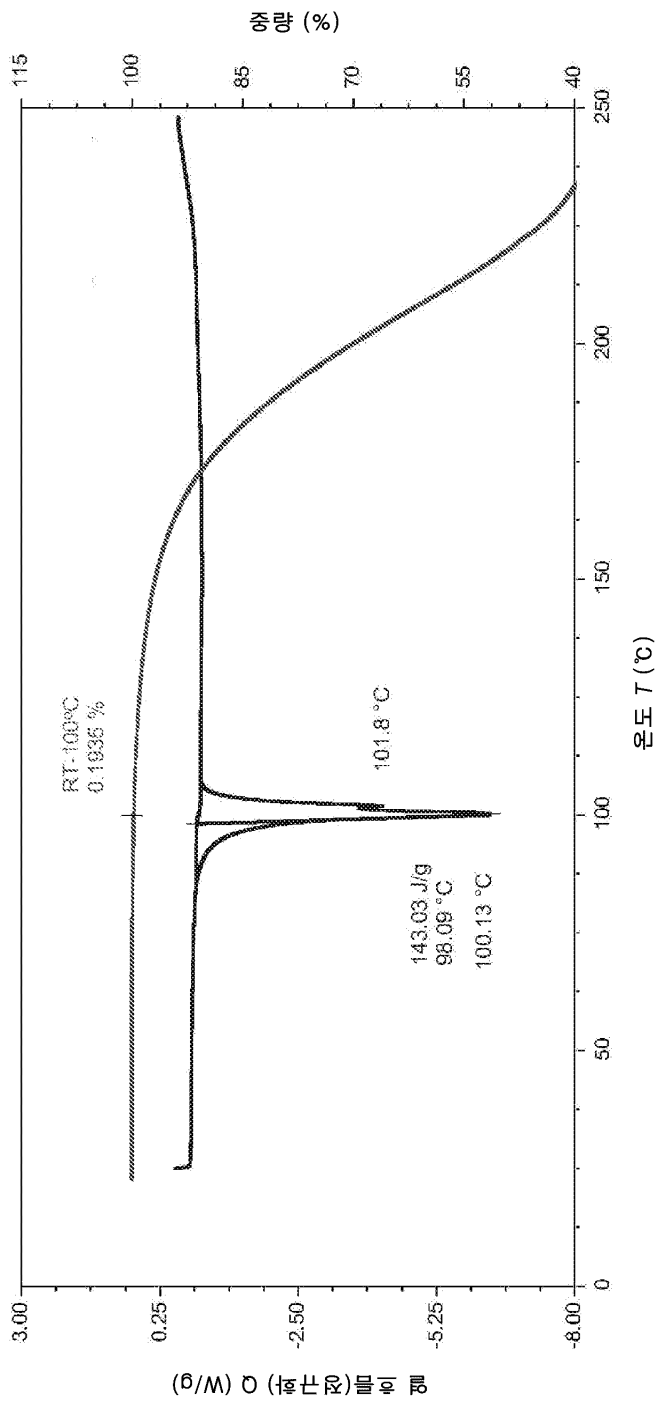
도면 1ac



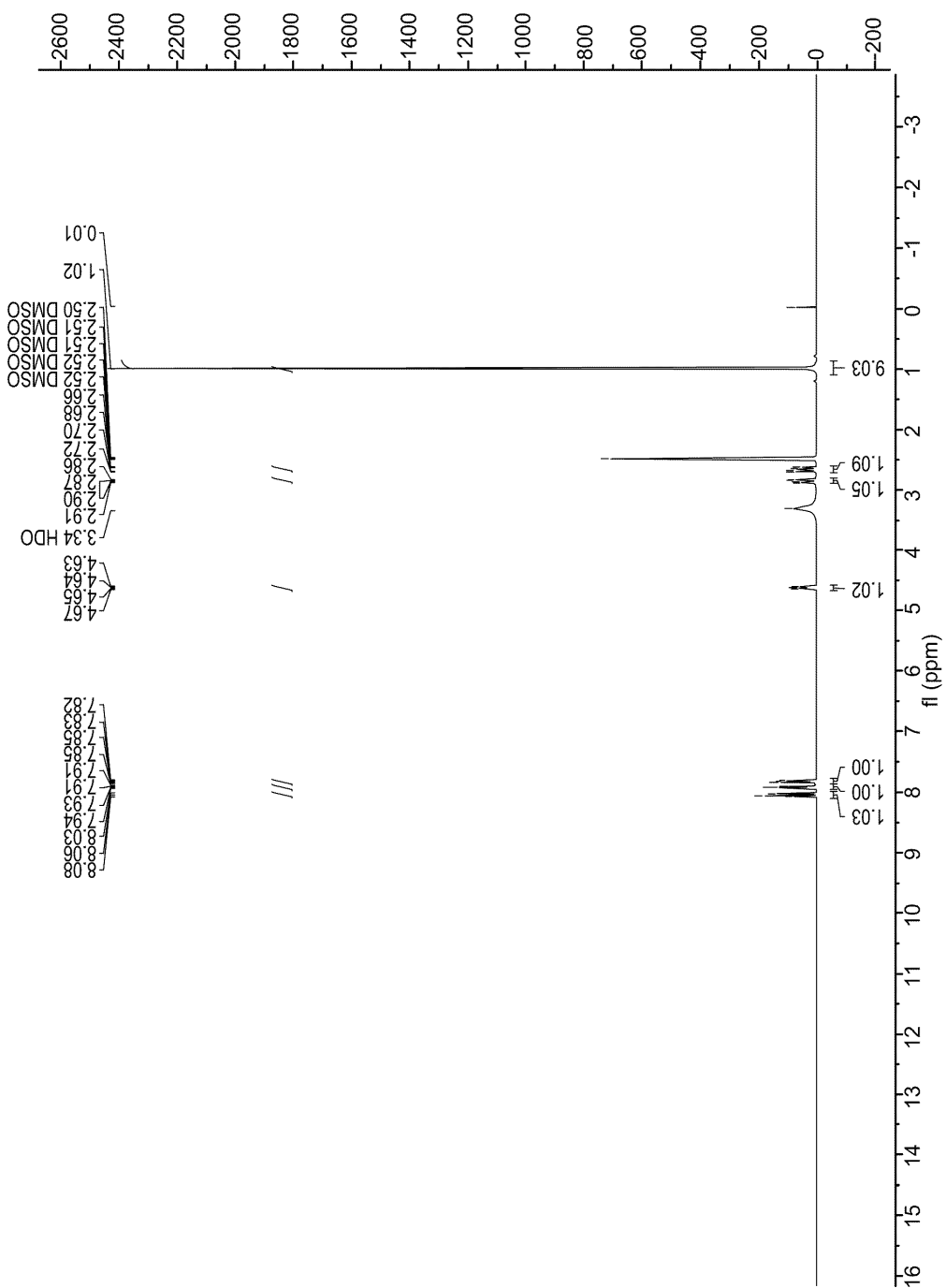
도면 1ba



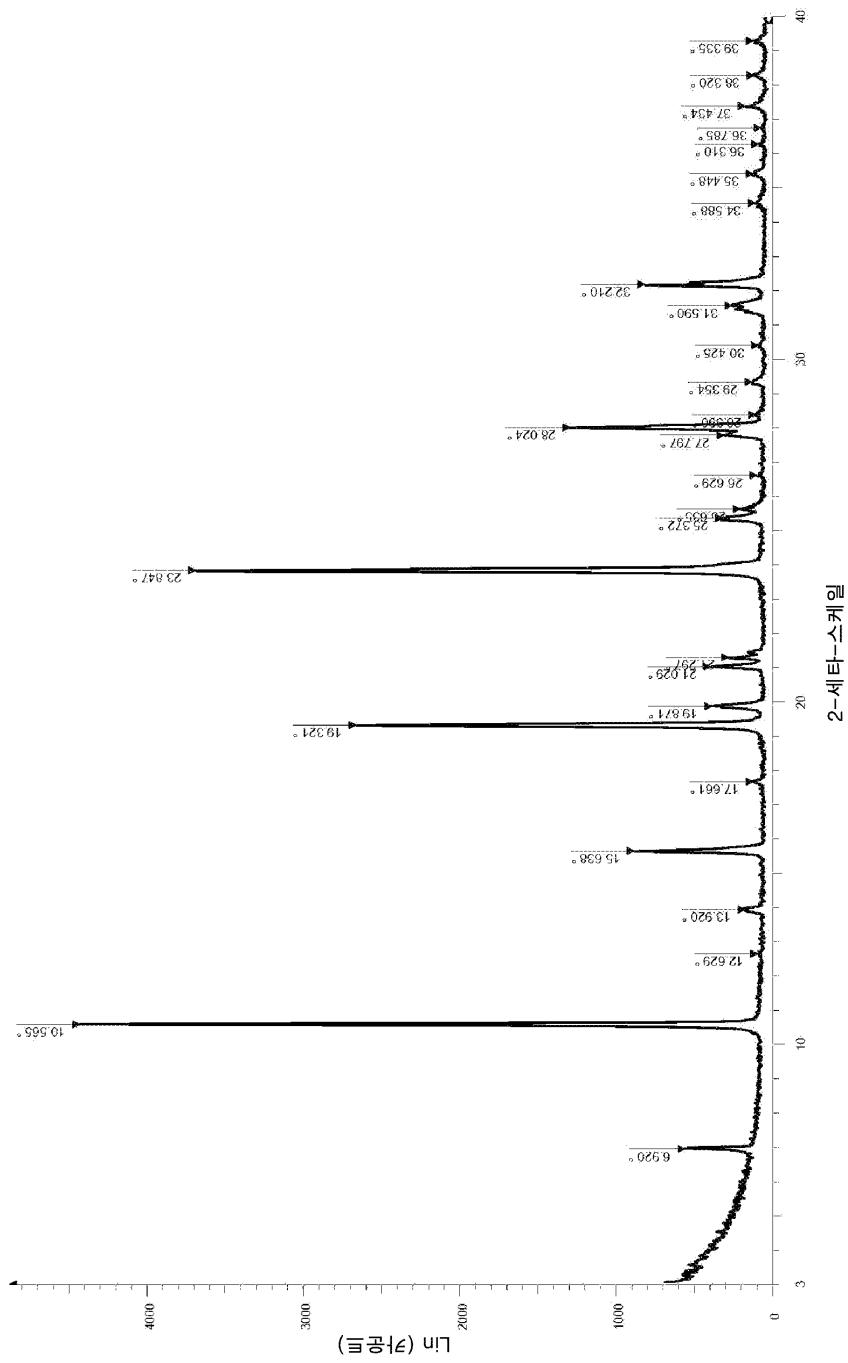
도면1bb



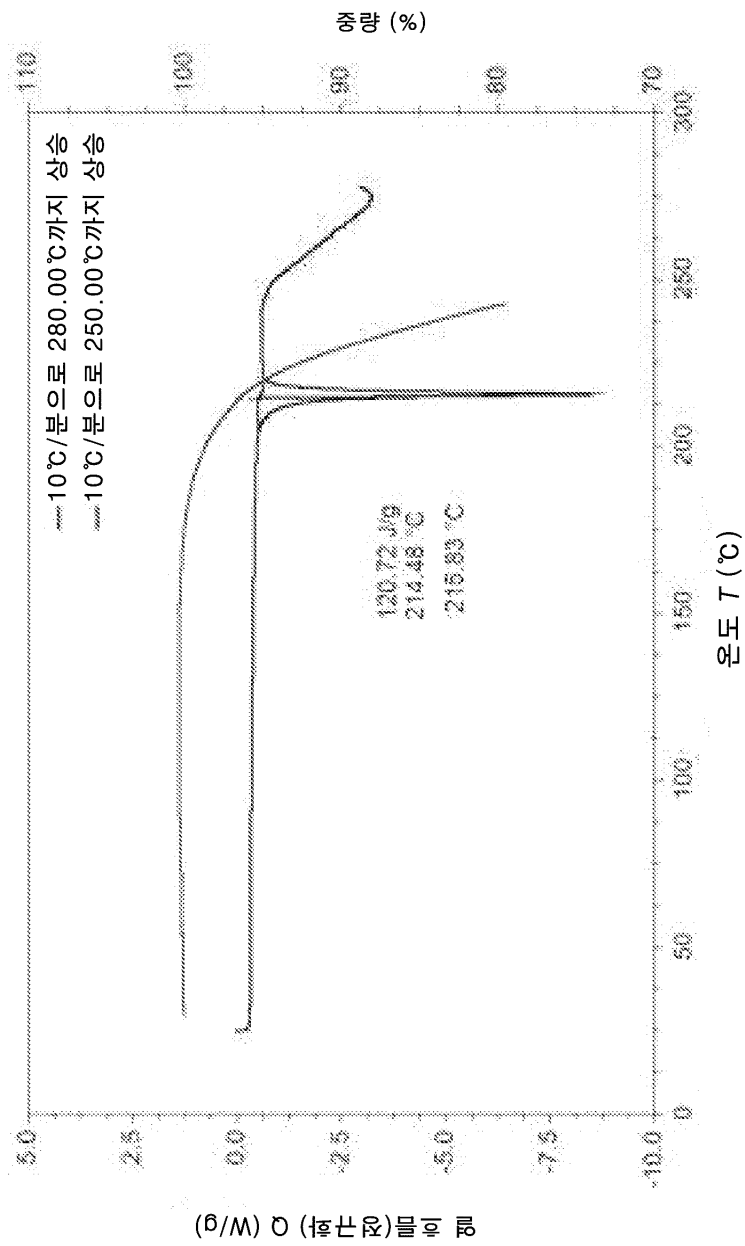
도면1bc



도면2aa

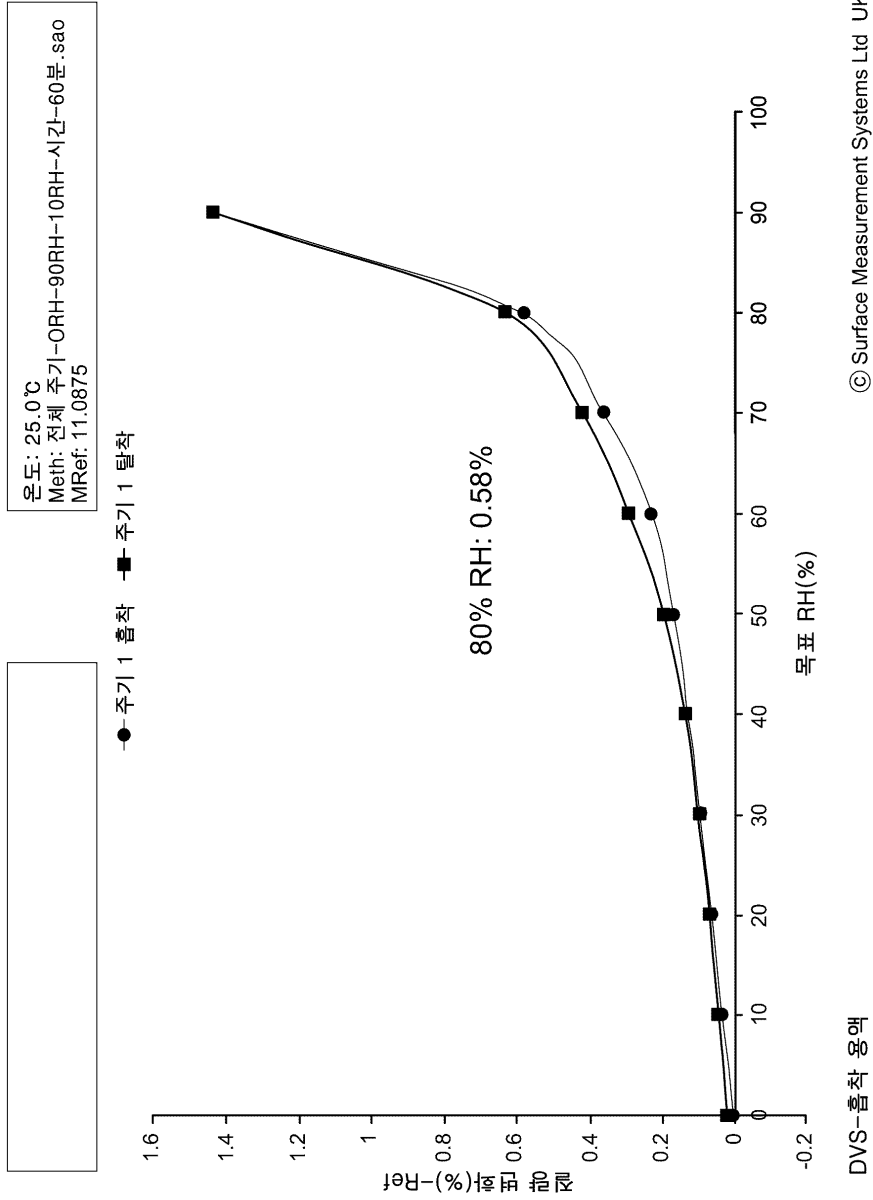


도면2ab

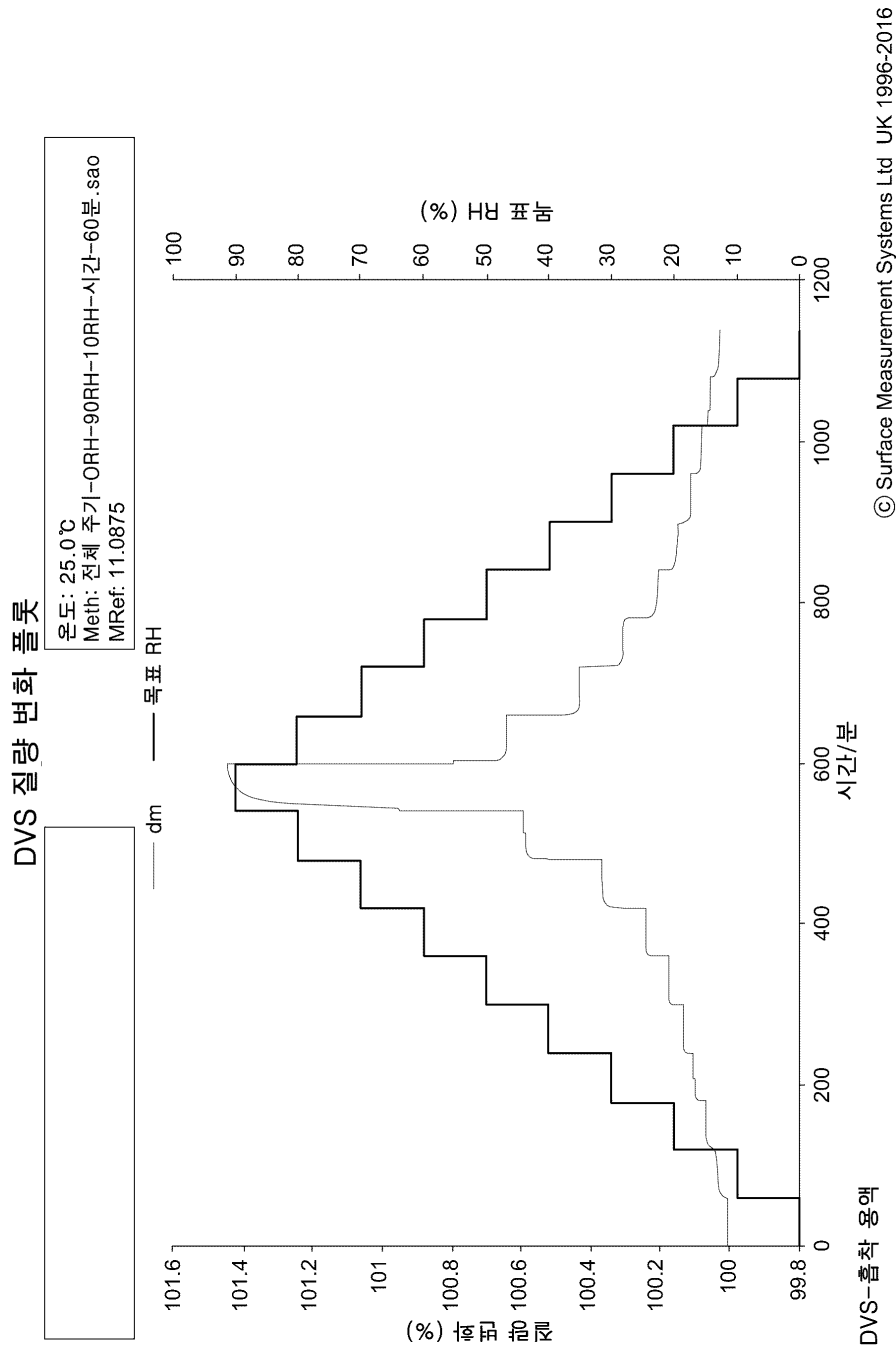


도면2ac

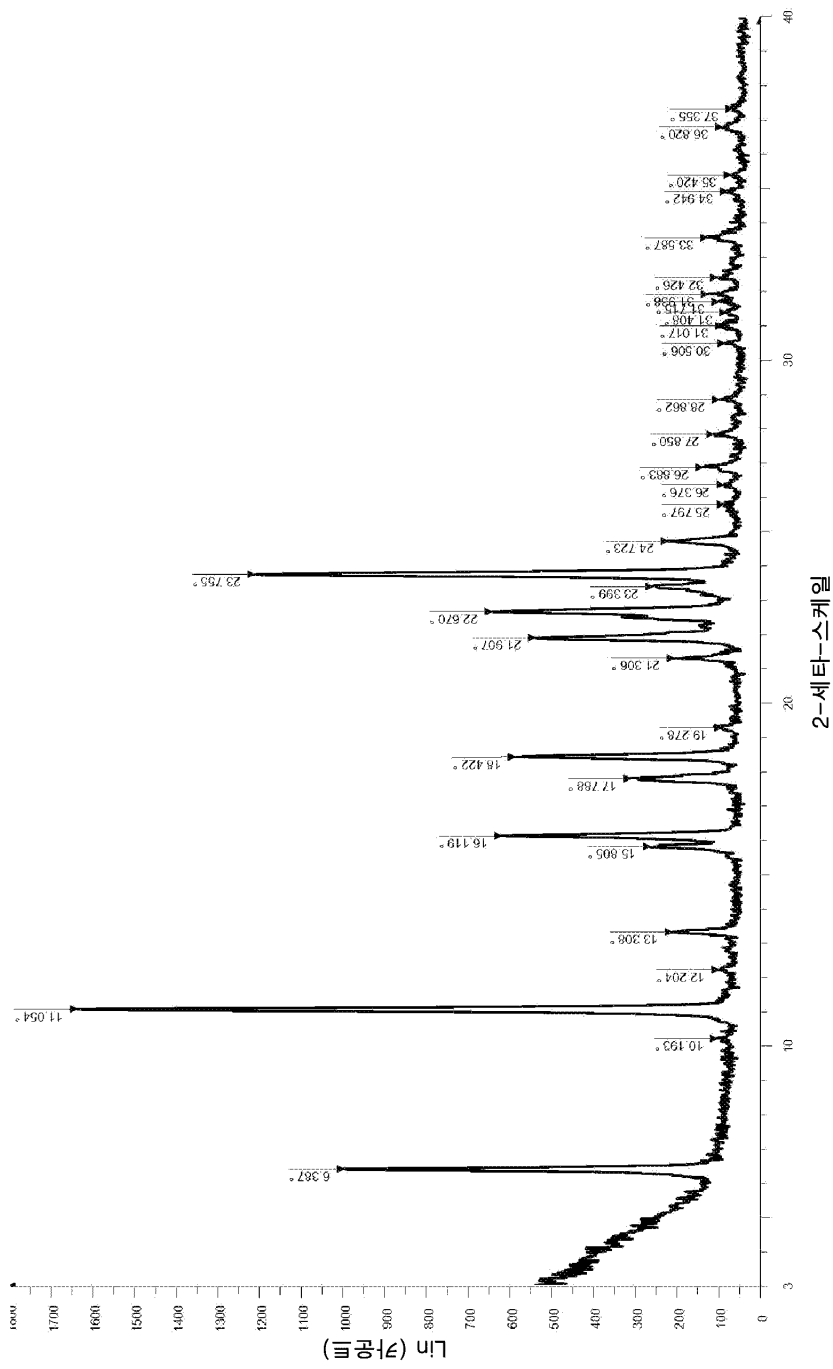
DVS 등온선 플롯



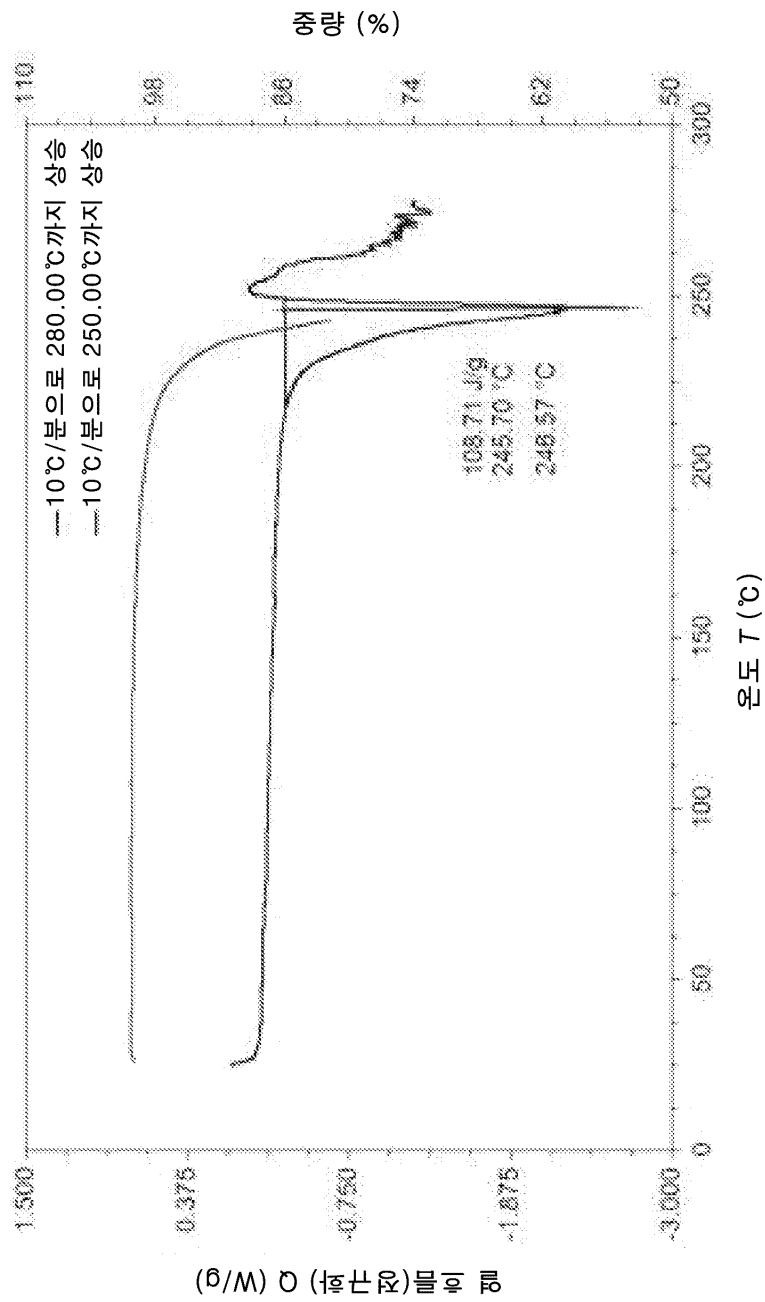
도면2ad



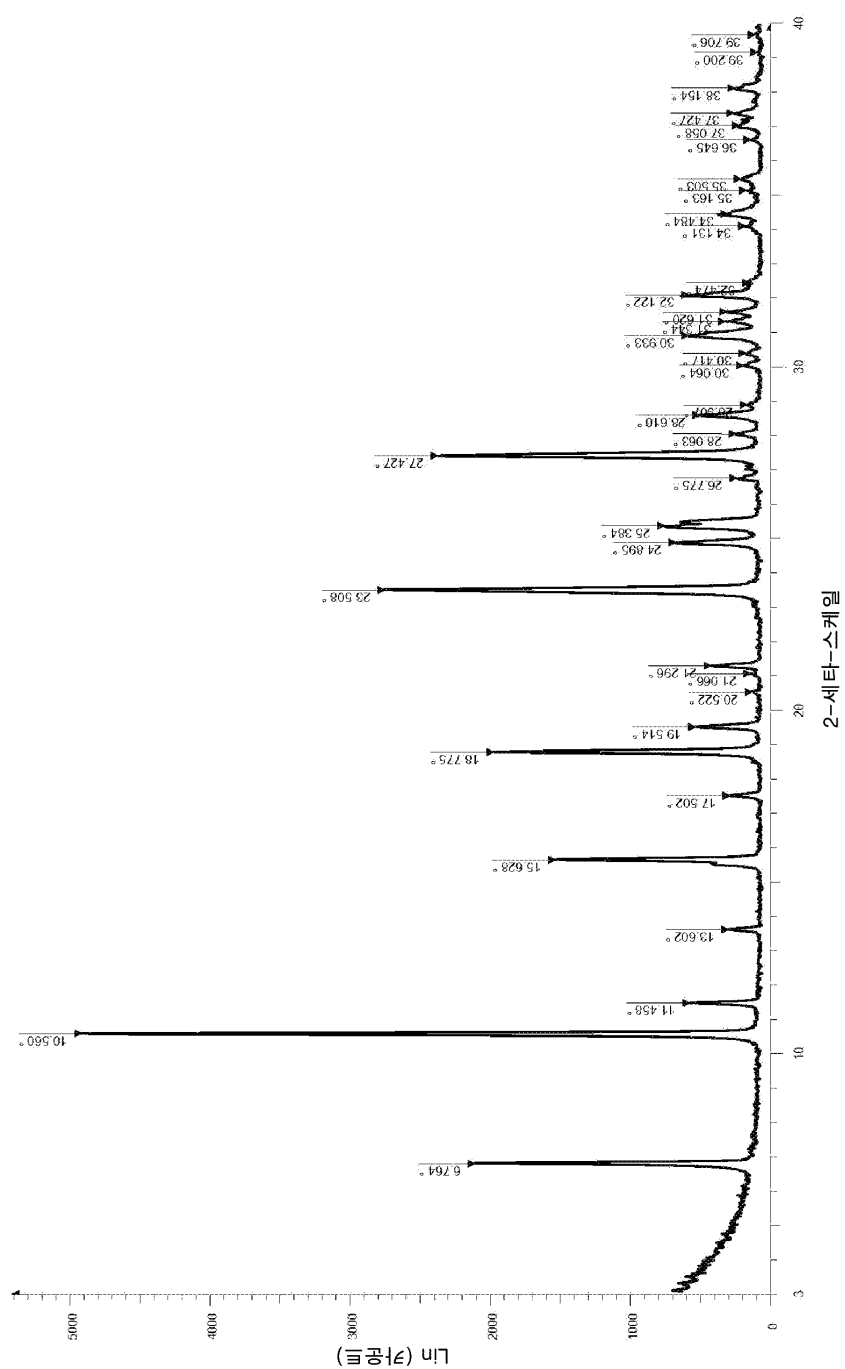
도면 3aa



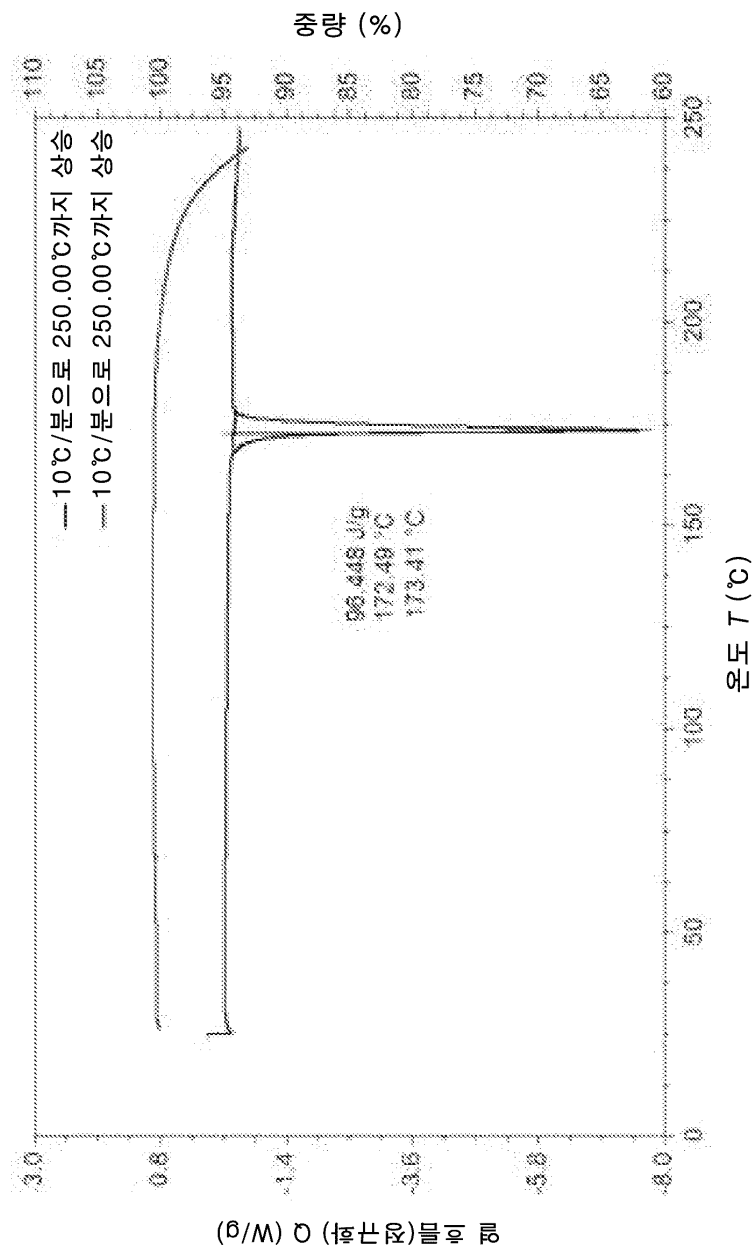
도면3ab



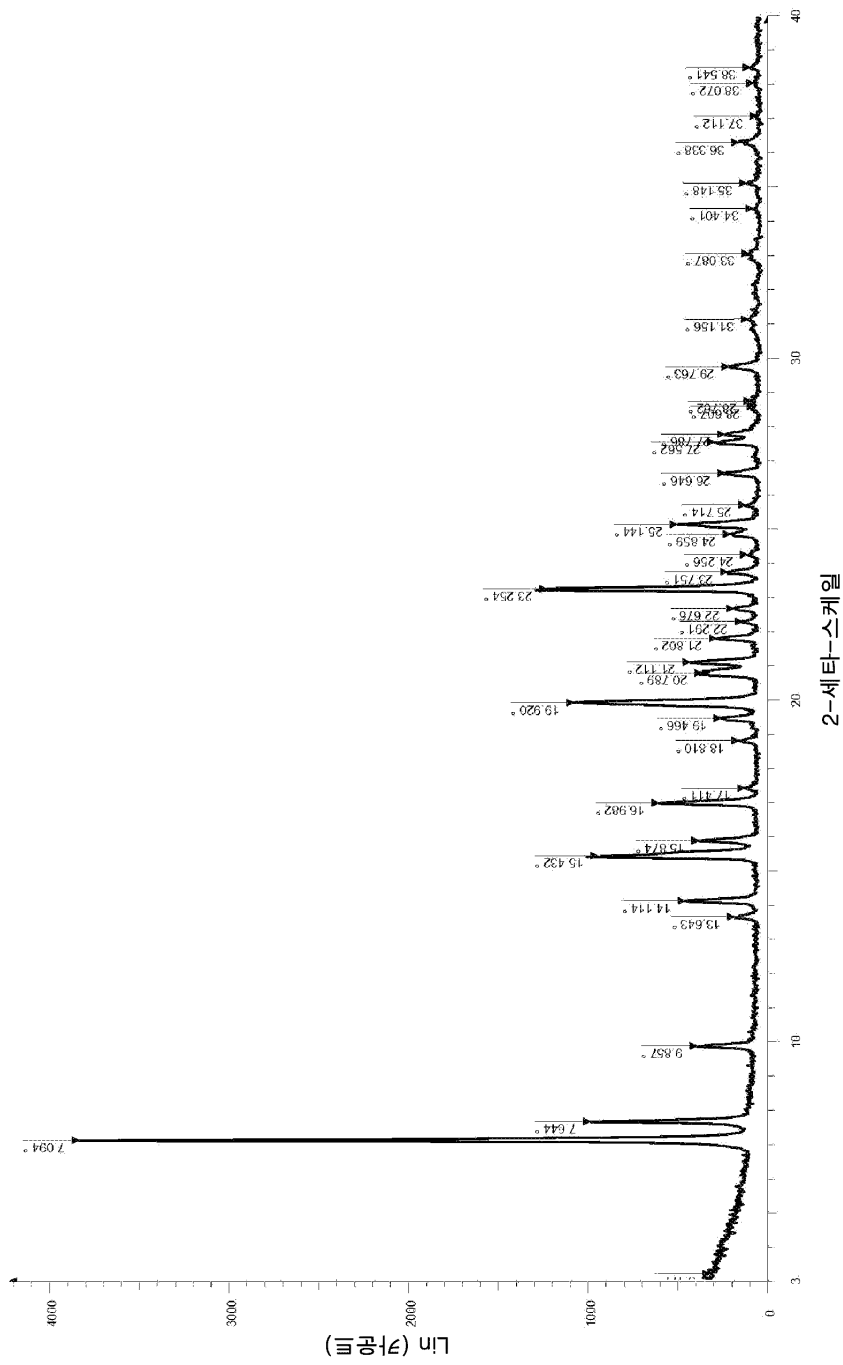
도면4aa



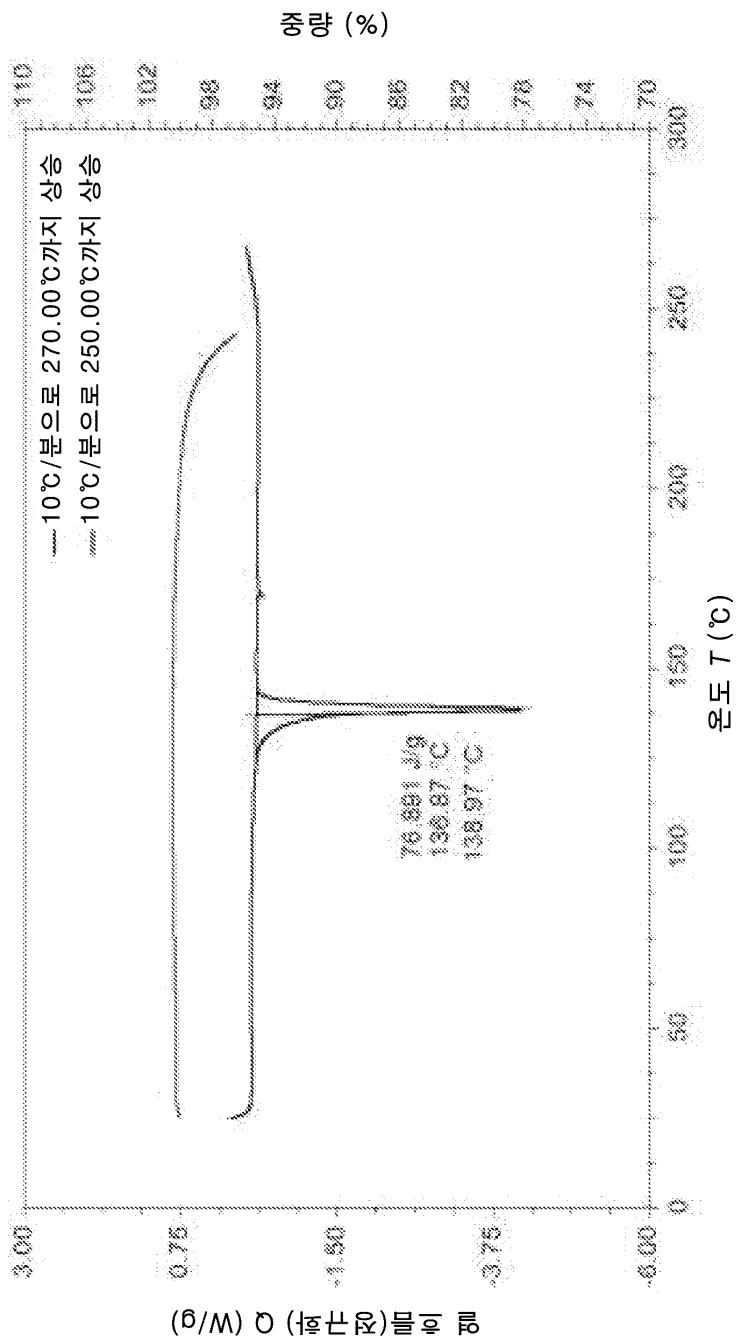
도면4ab



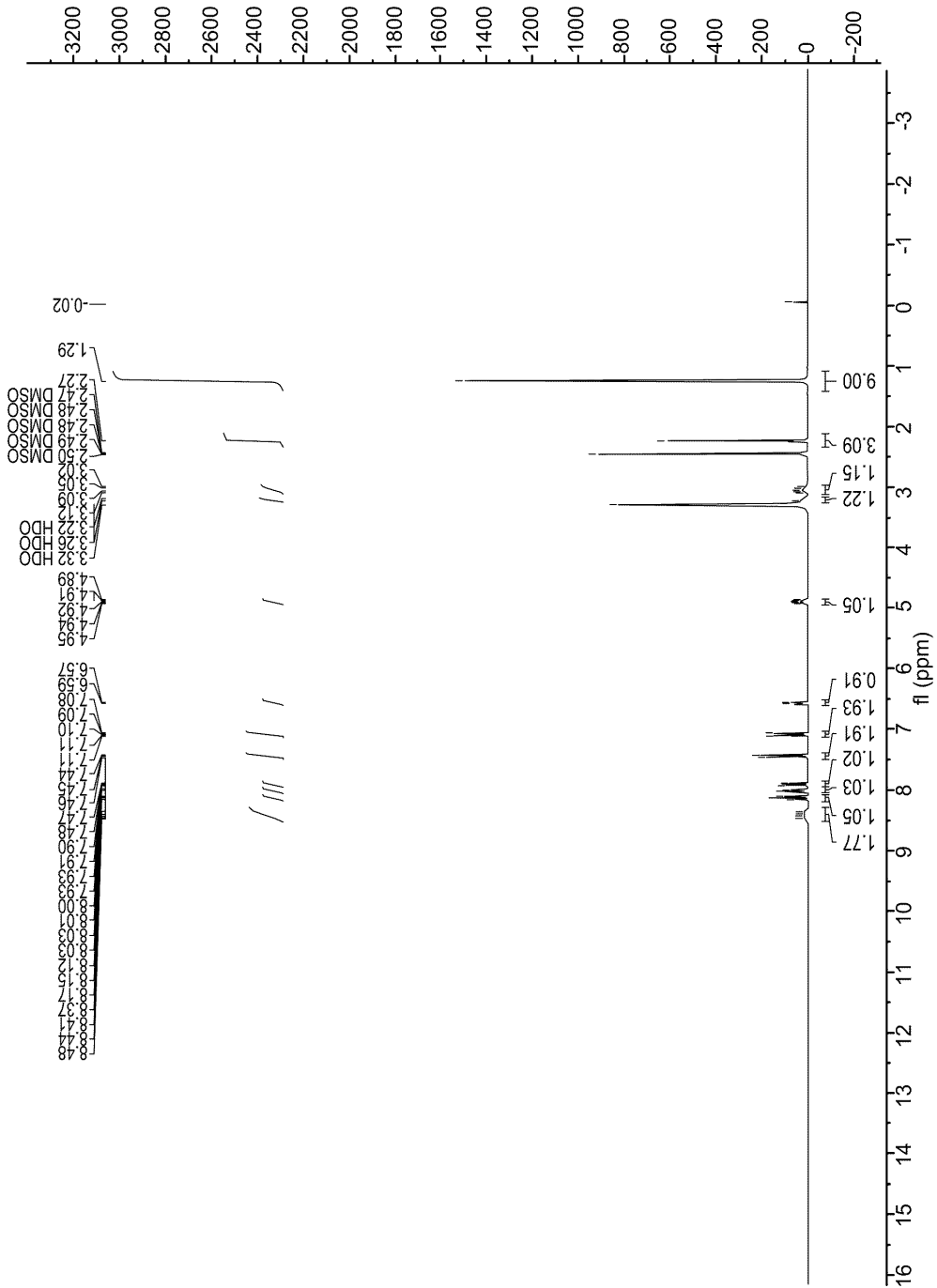
도면 5aa



도면5ab

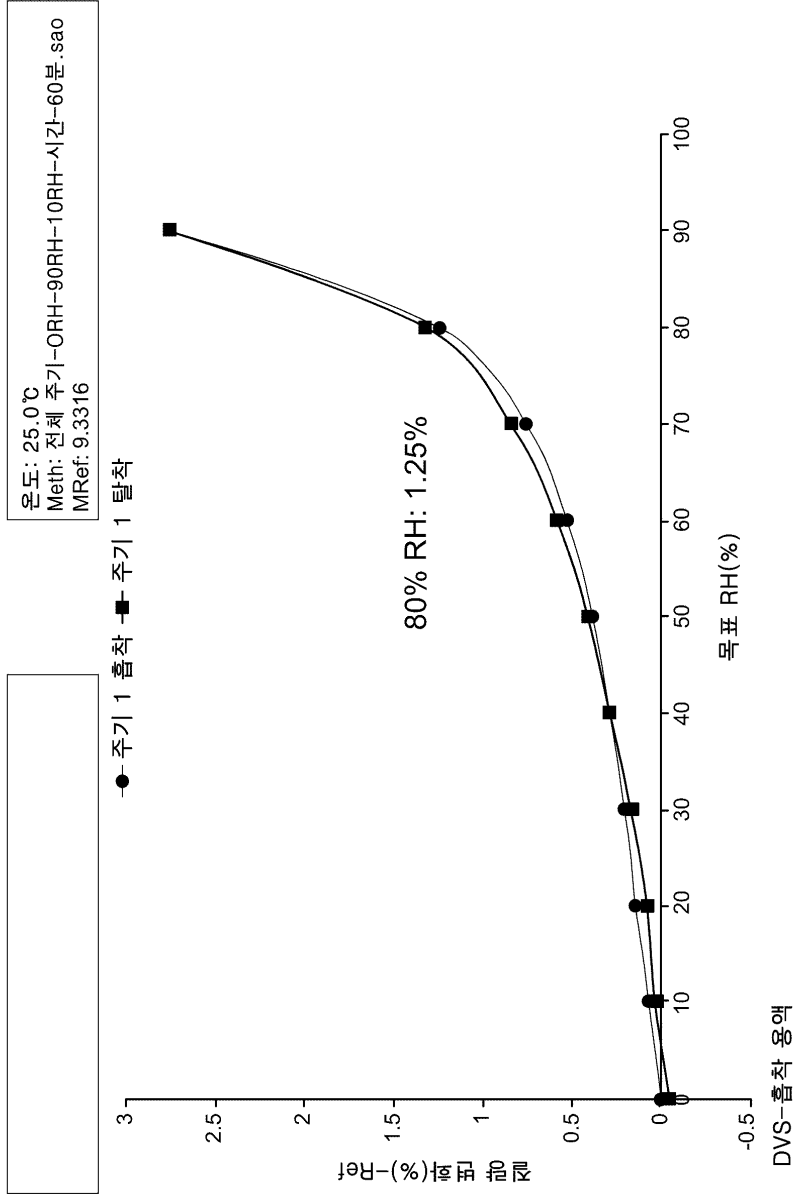


도면5ac



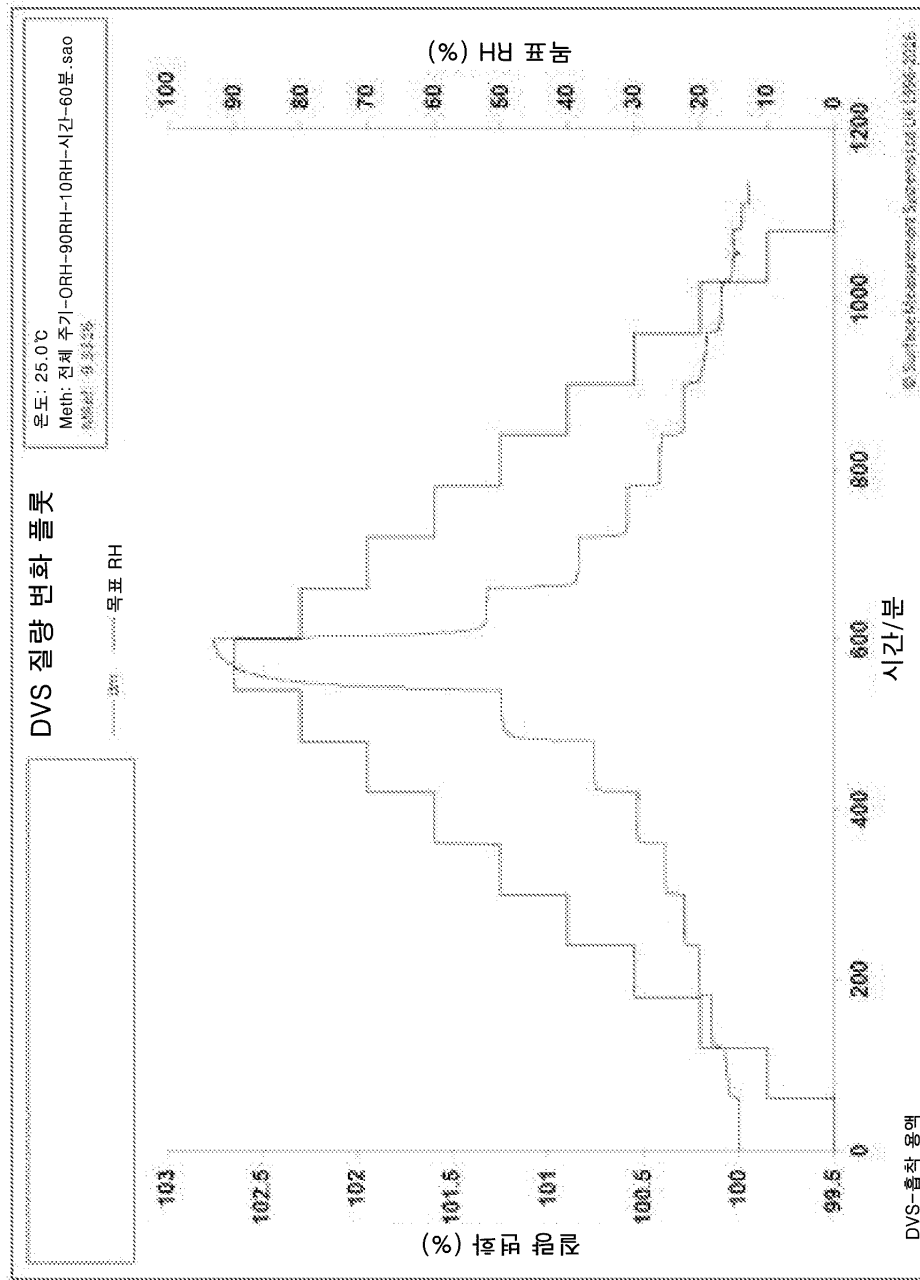
도면5ad

DVS 등온선 플롯

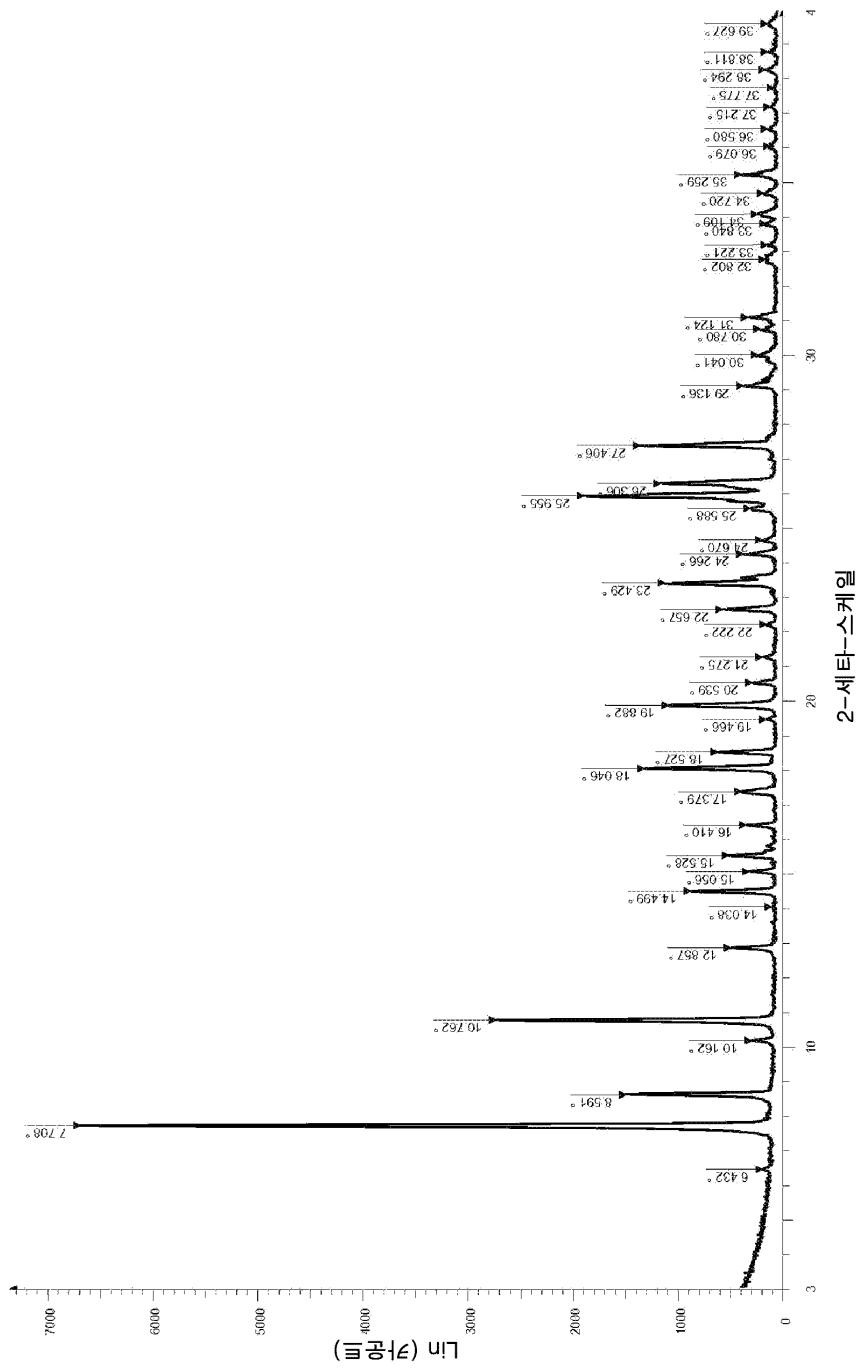


© Surface Measurement Systems Ltd UK 1996-2016

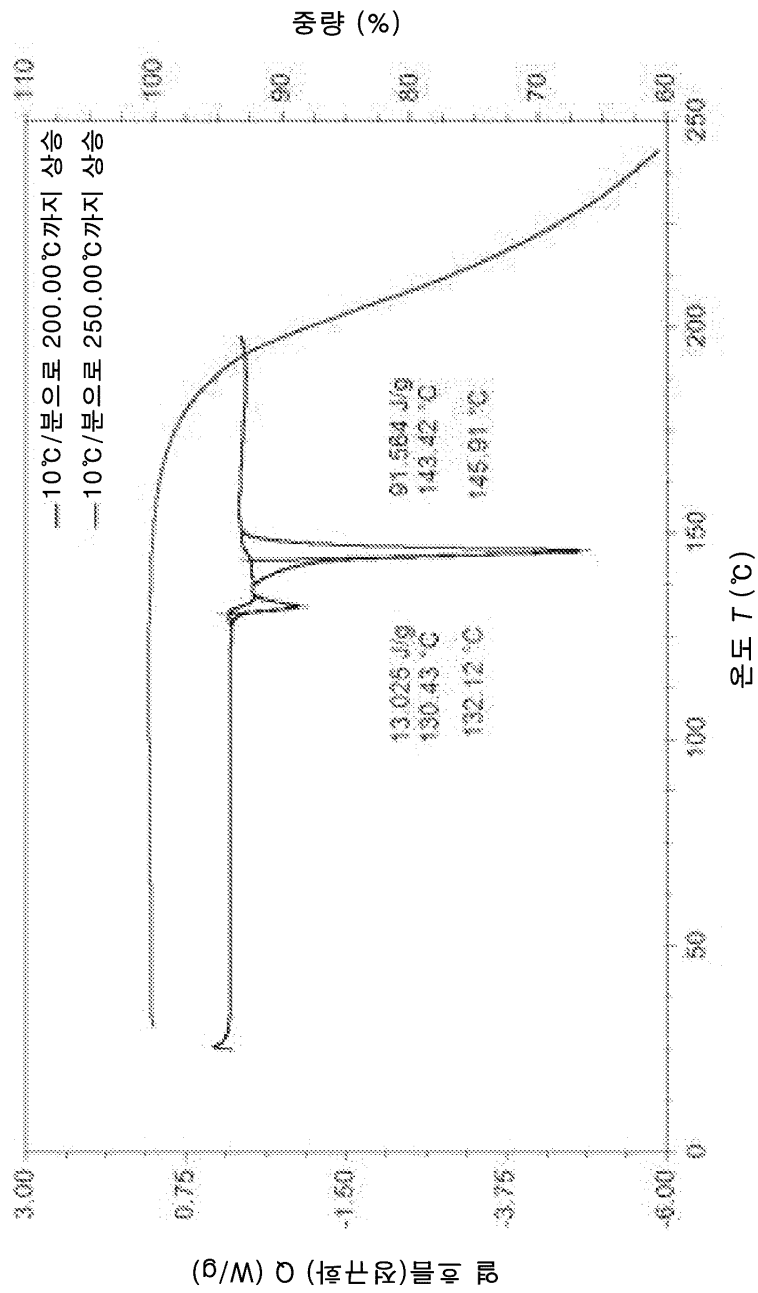
도면5ae



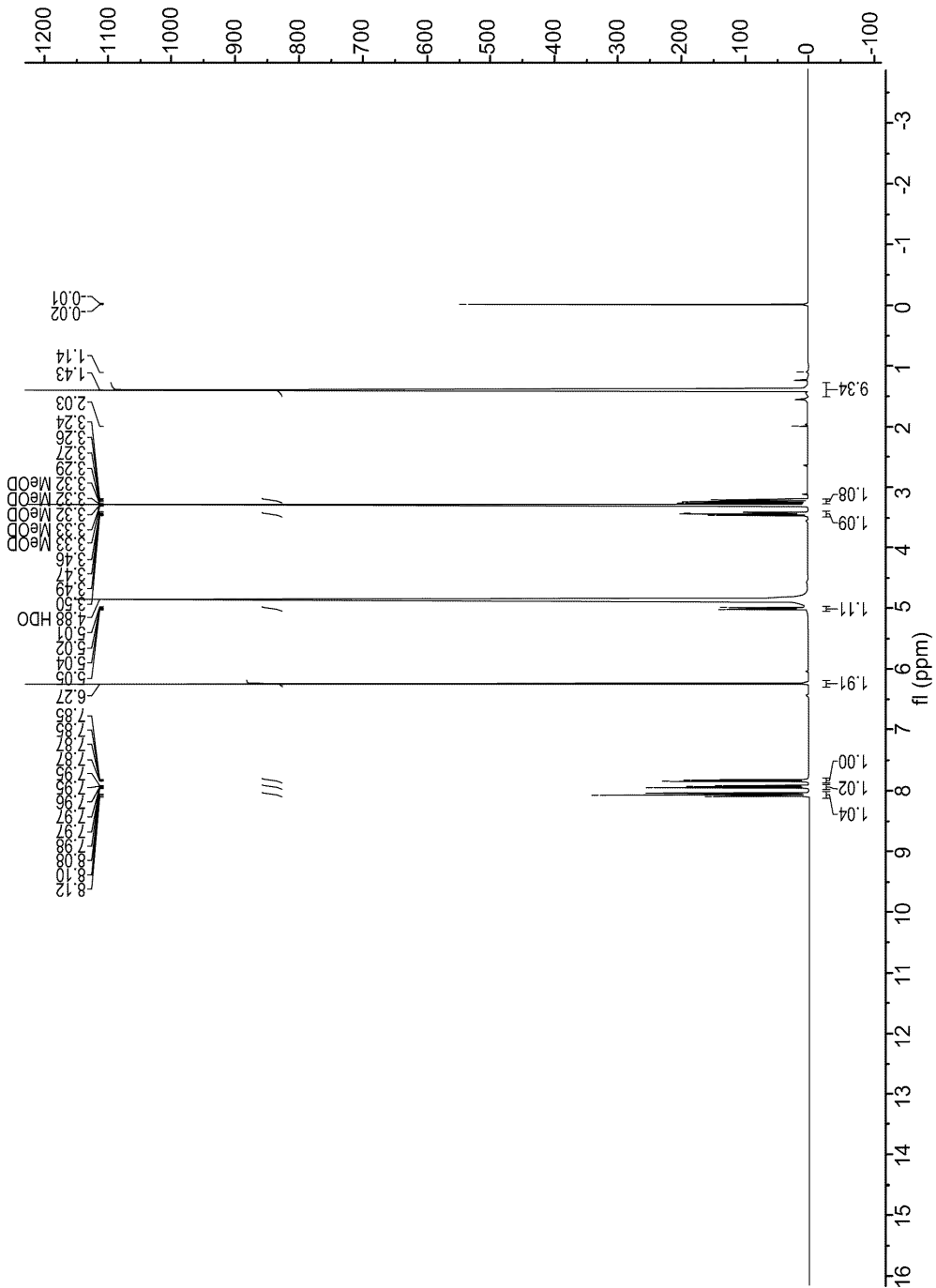
도면 6aa



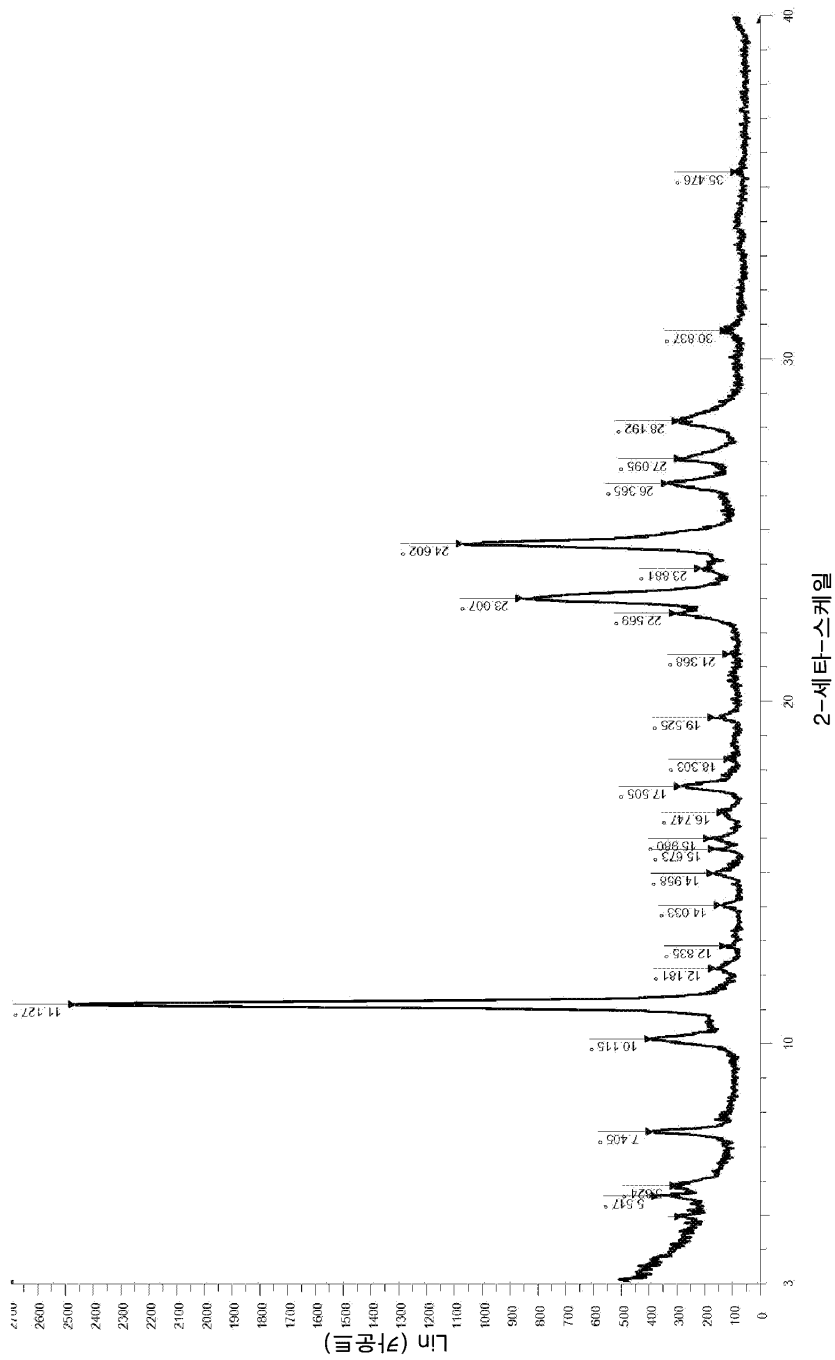
도면6ab



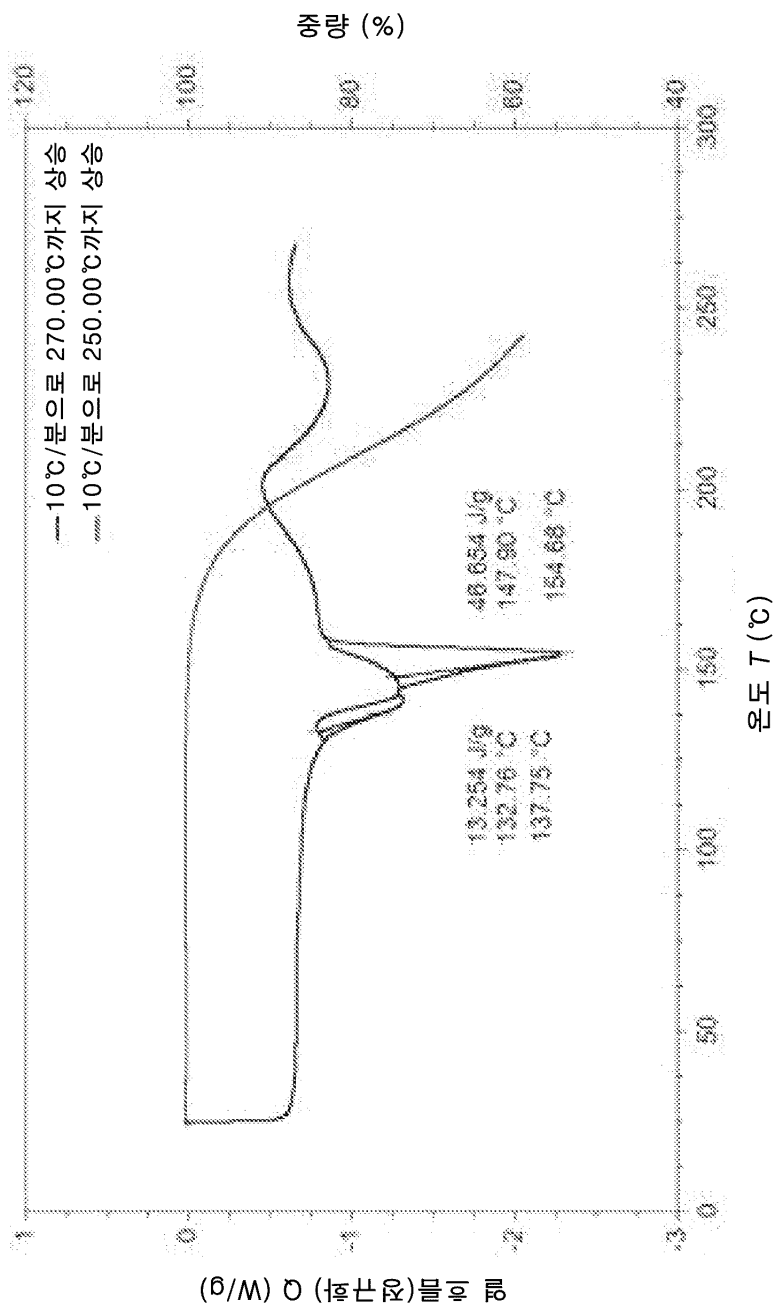
도면6ac



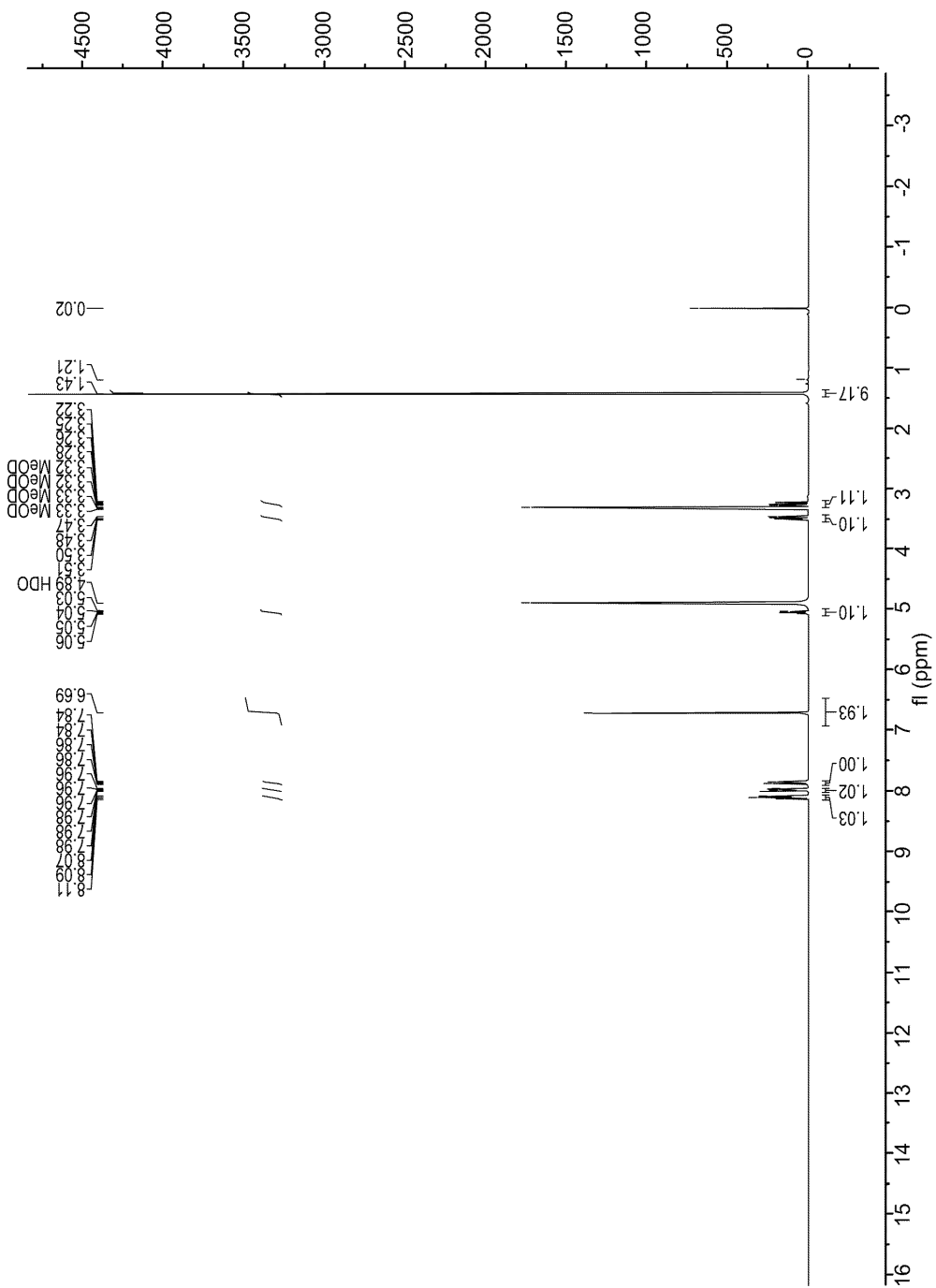
도면7aa



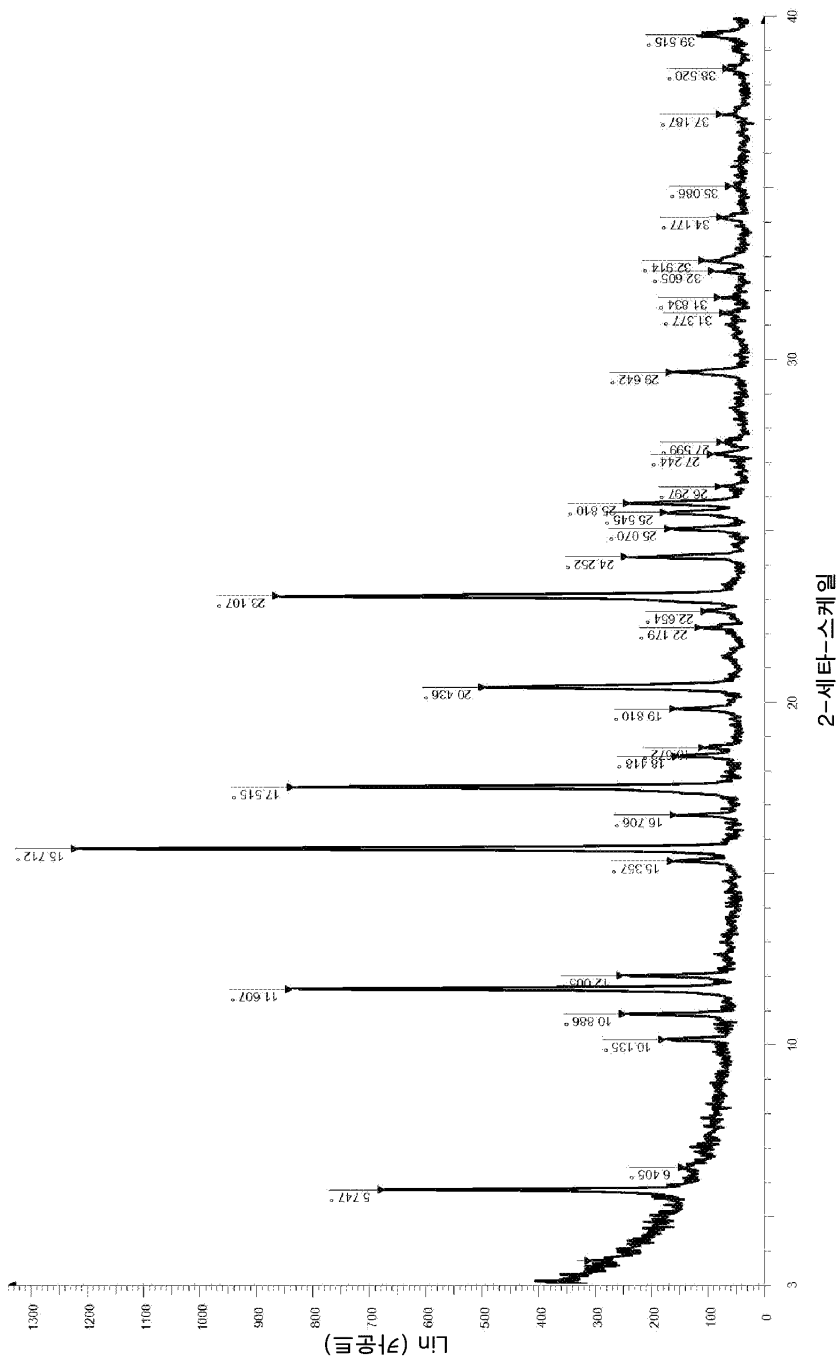
도면7ab



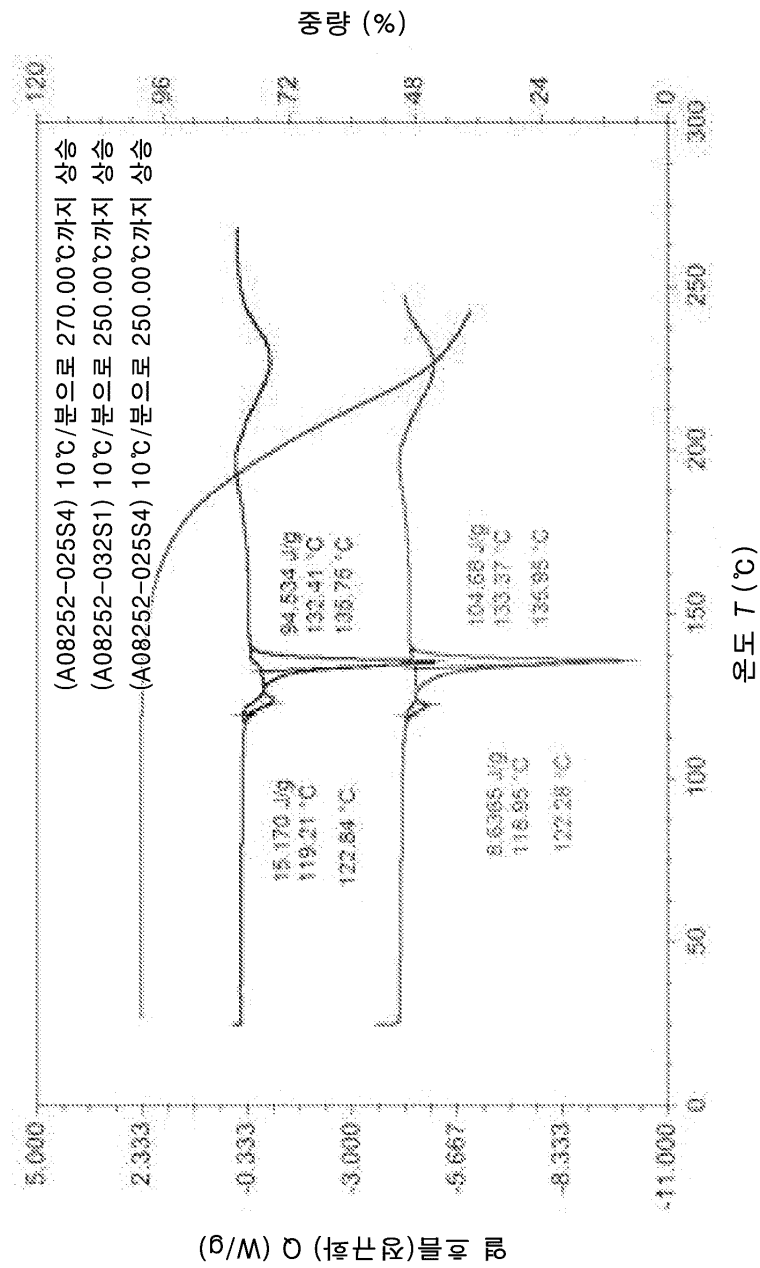
도면7ac



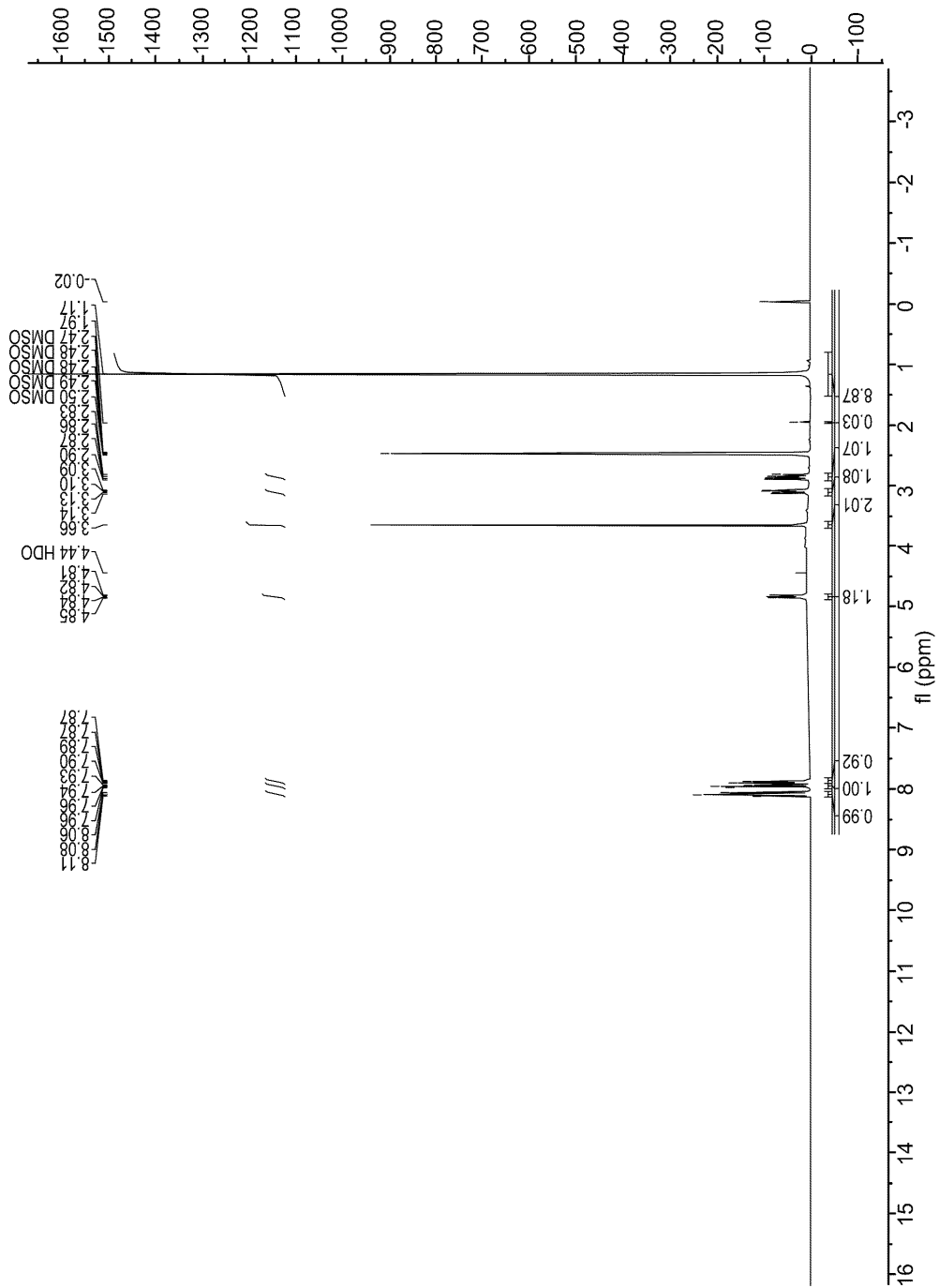
도면 8aa



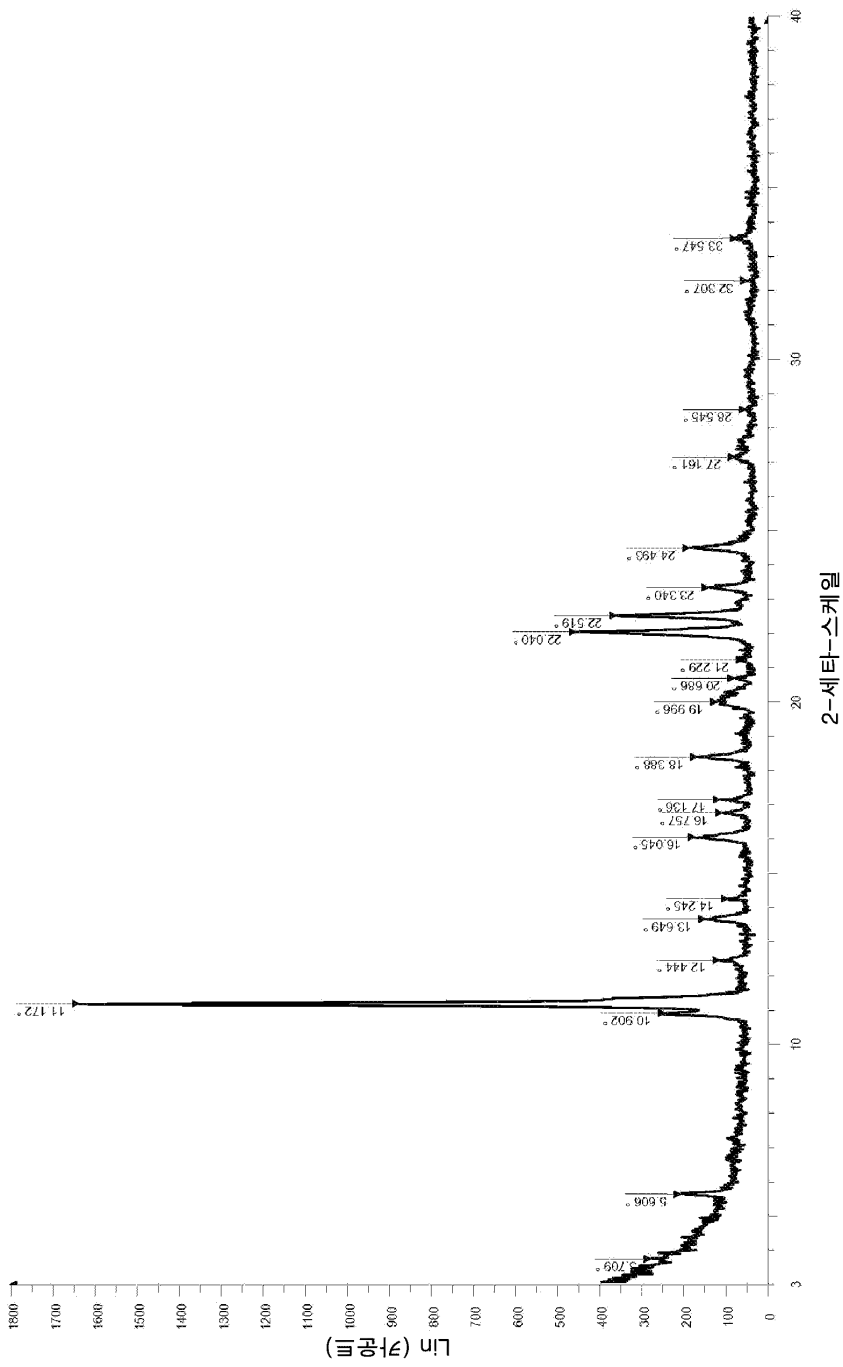
도면8ab



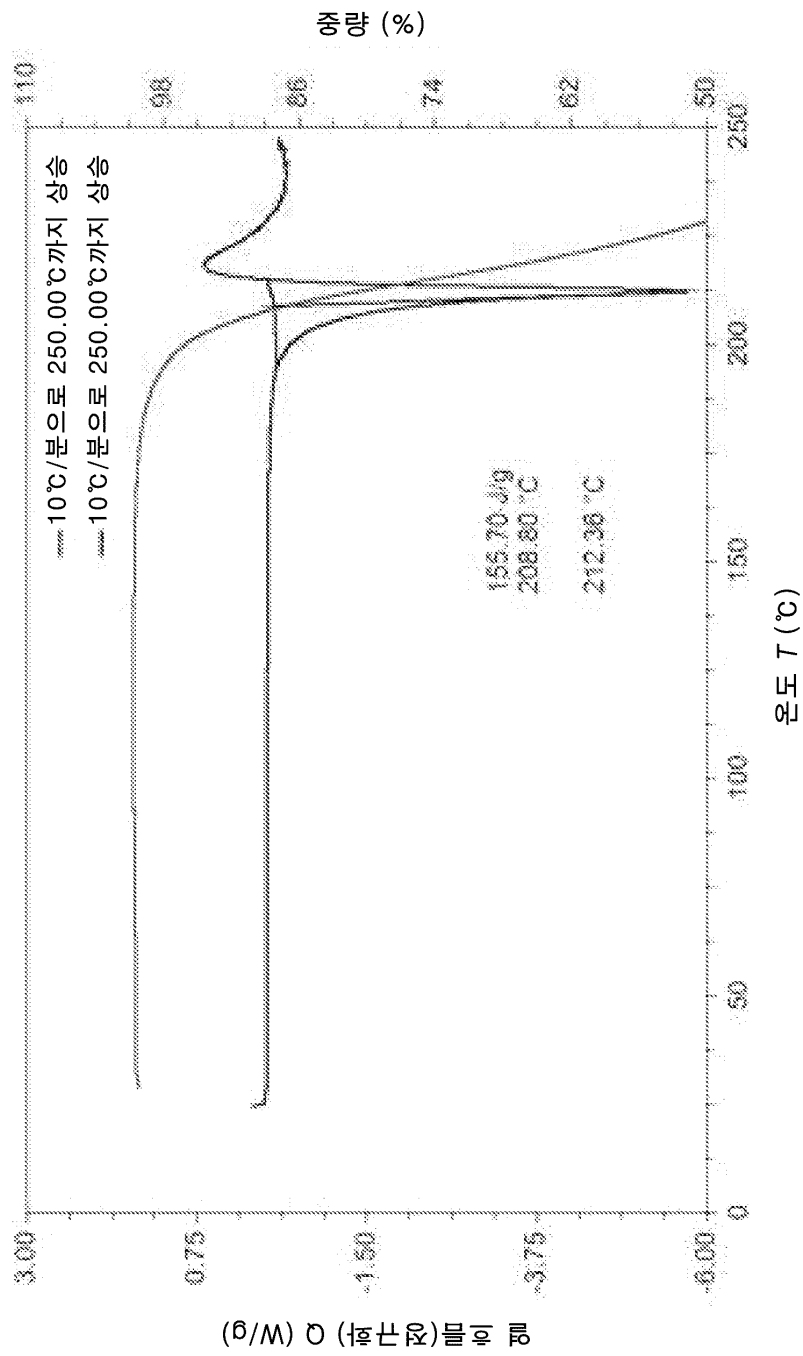
도면 8ac



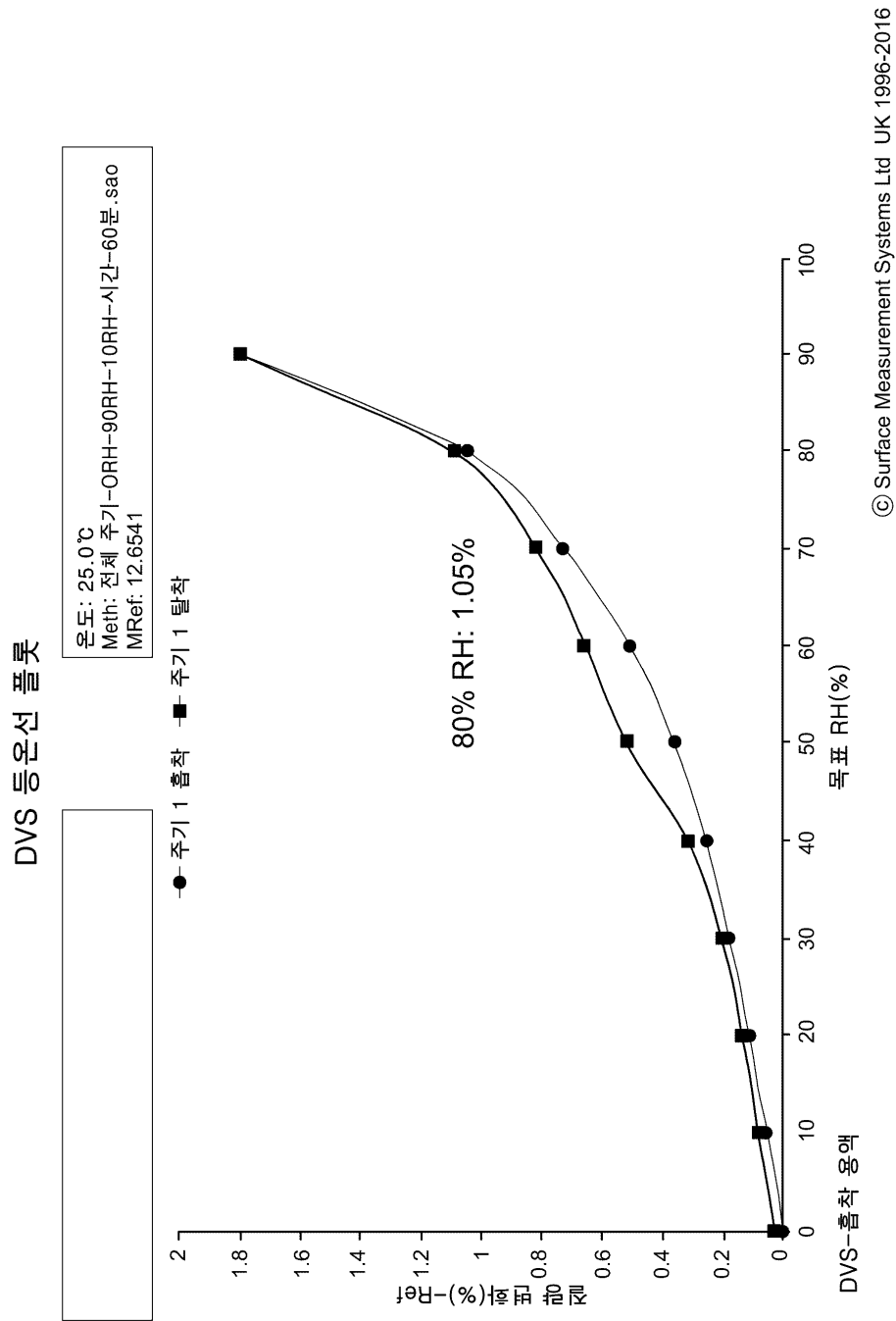
도면9aa



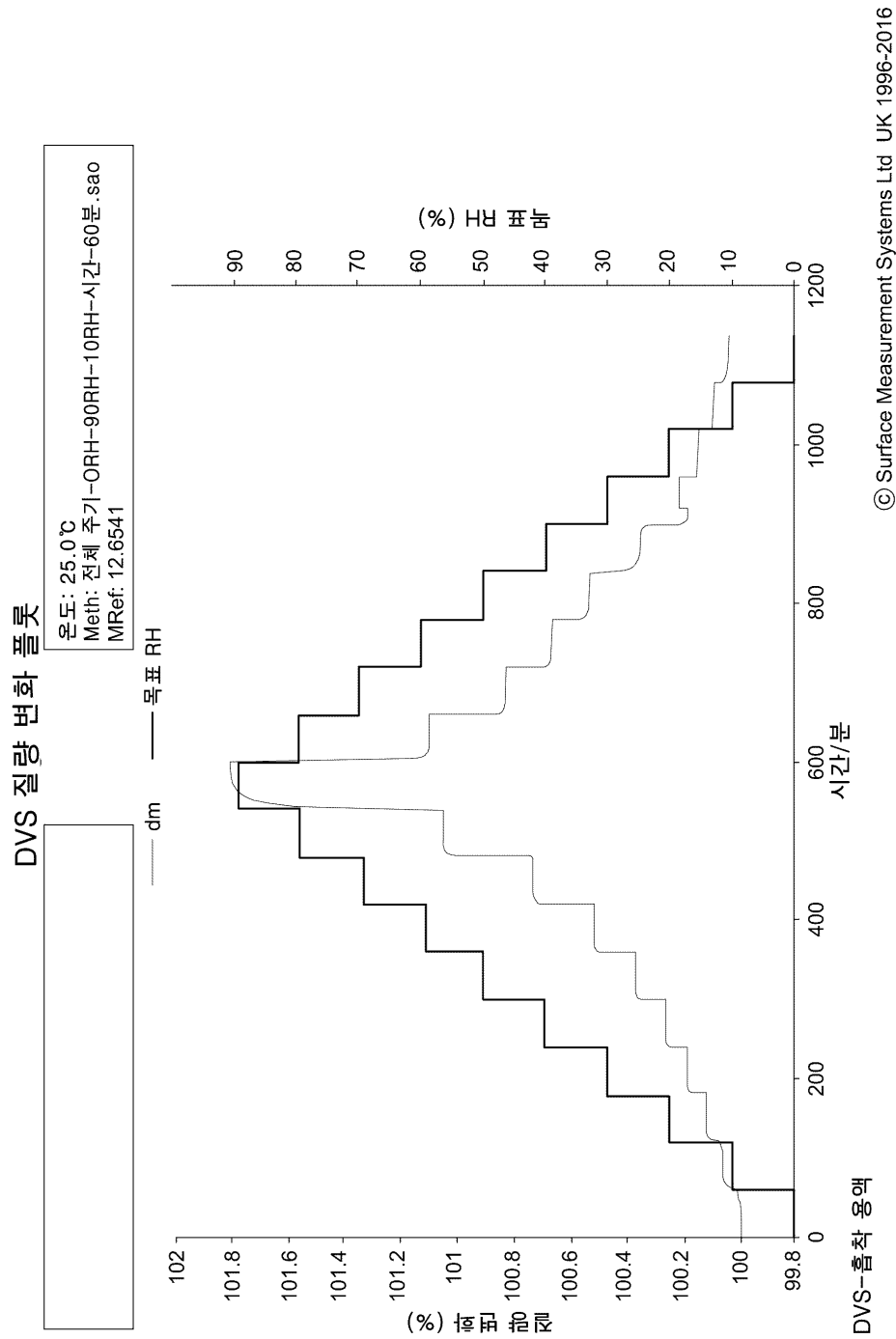
도면9ab



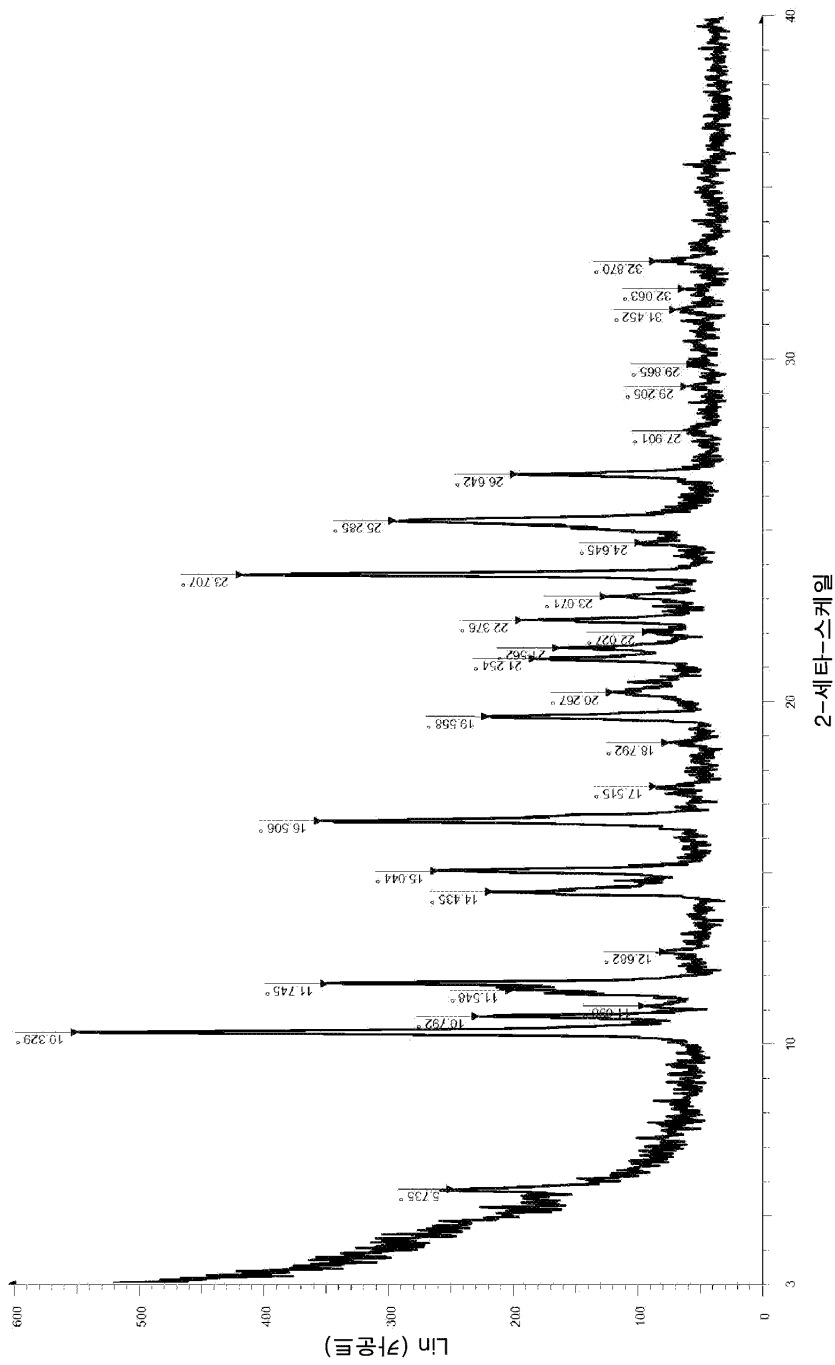
도면9ad



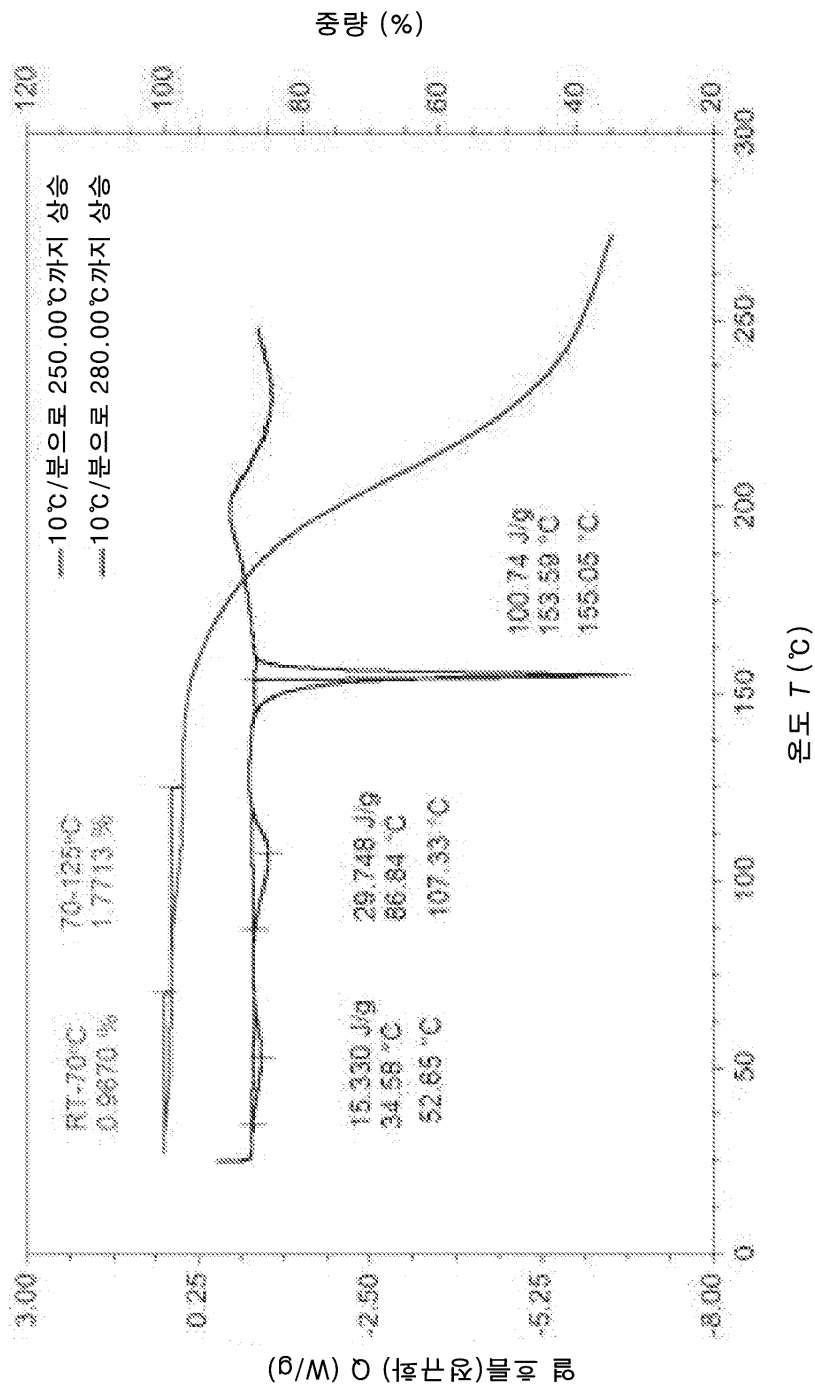
도면9ae



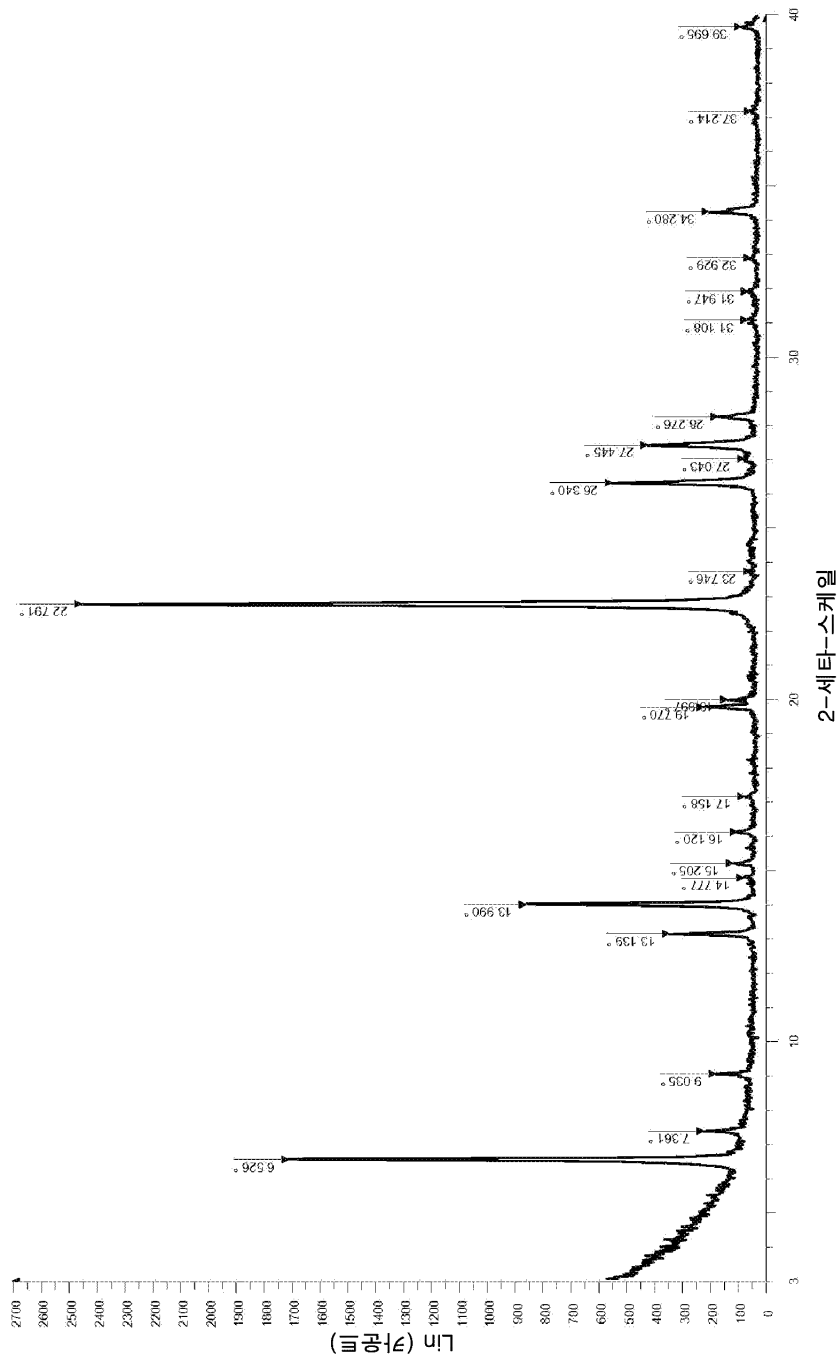
도면10aa



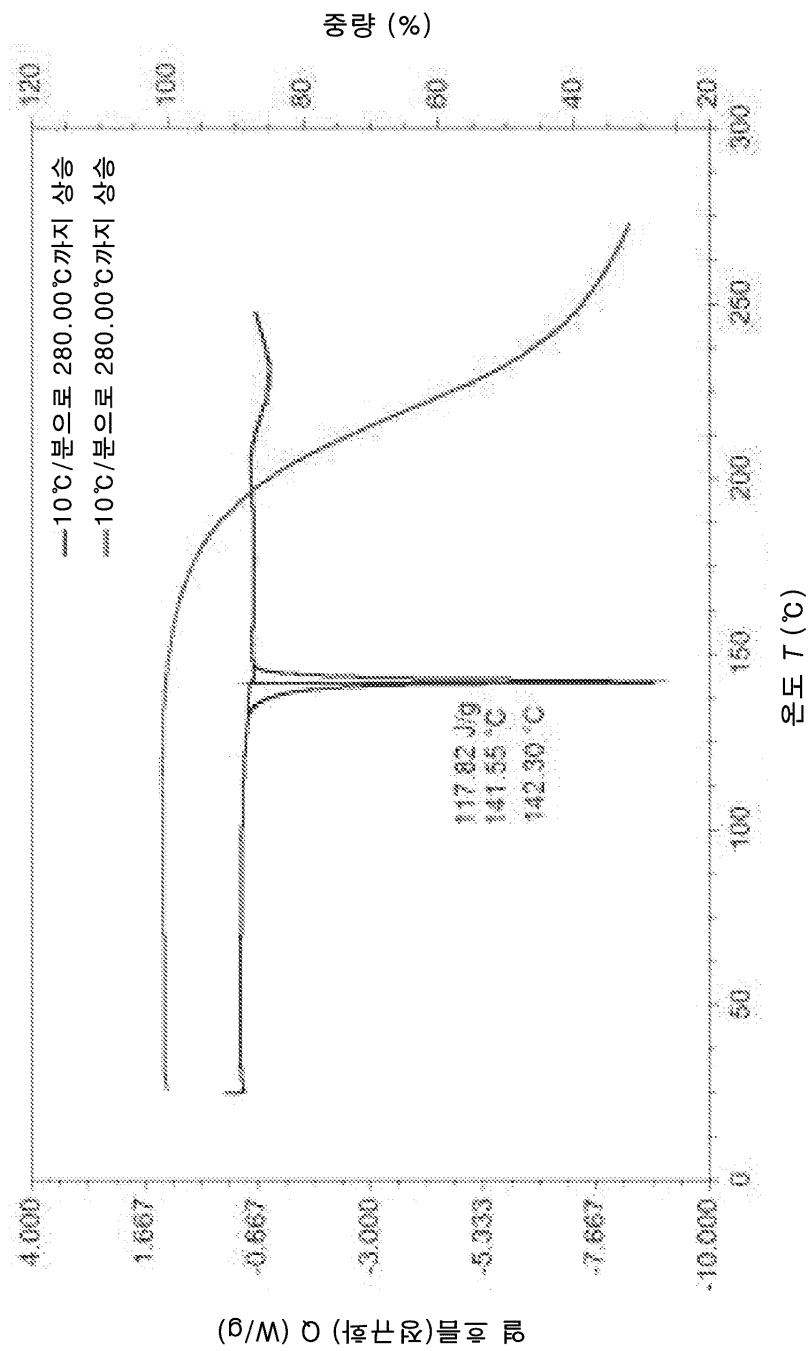
도면10ab



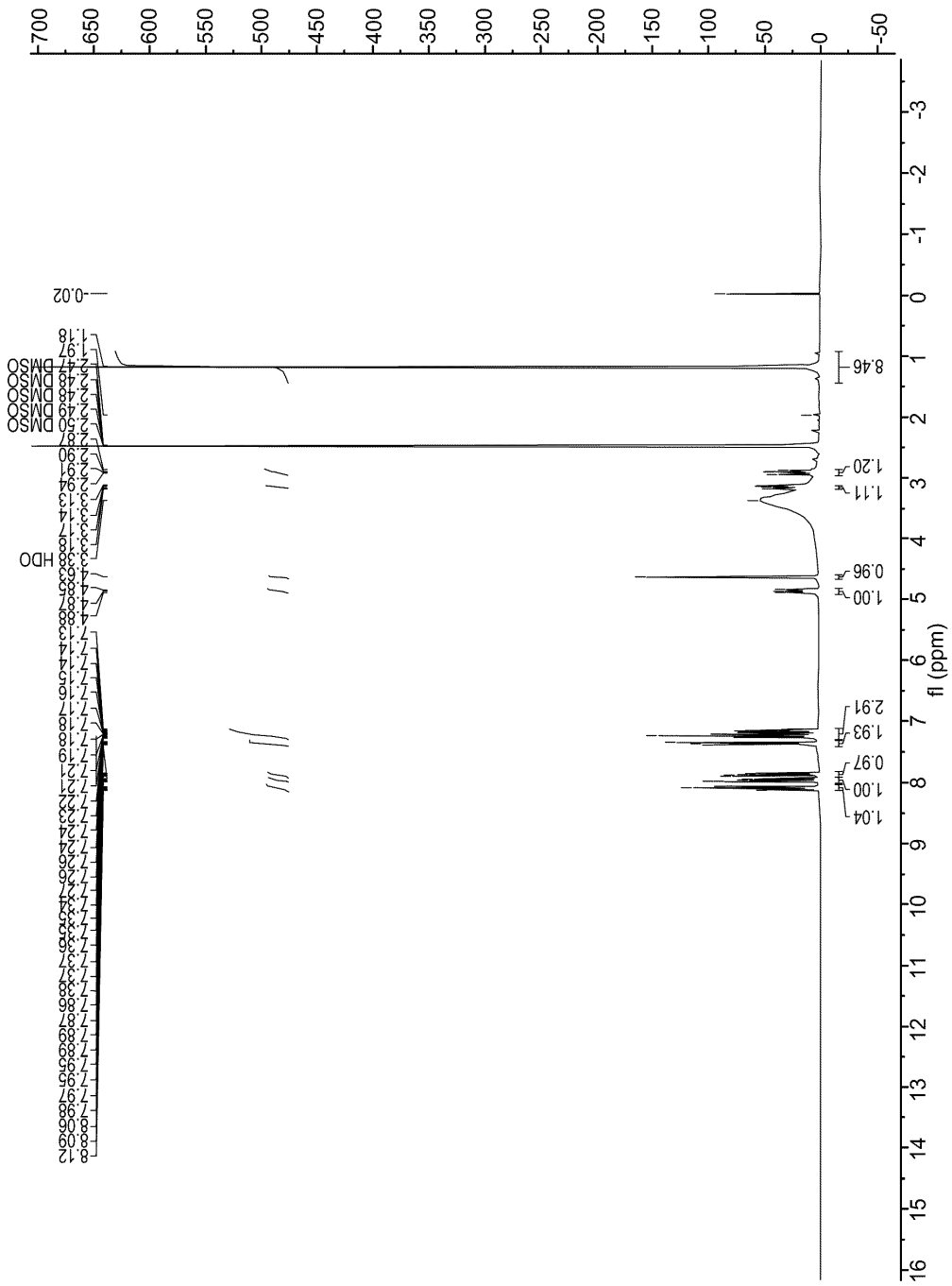
도면11aa



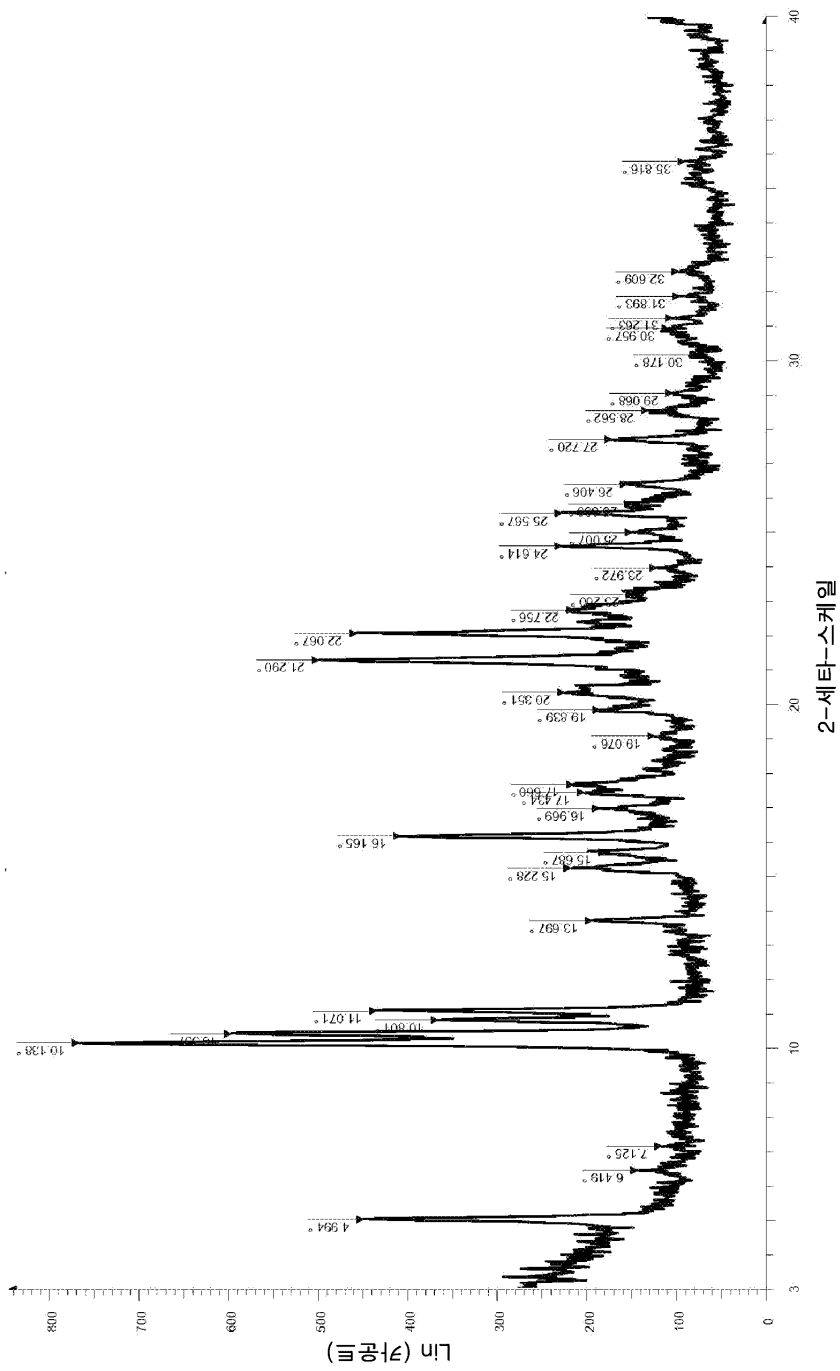
도면11ab



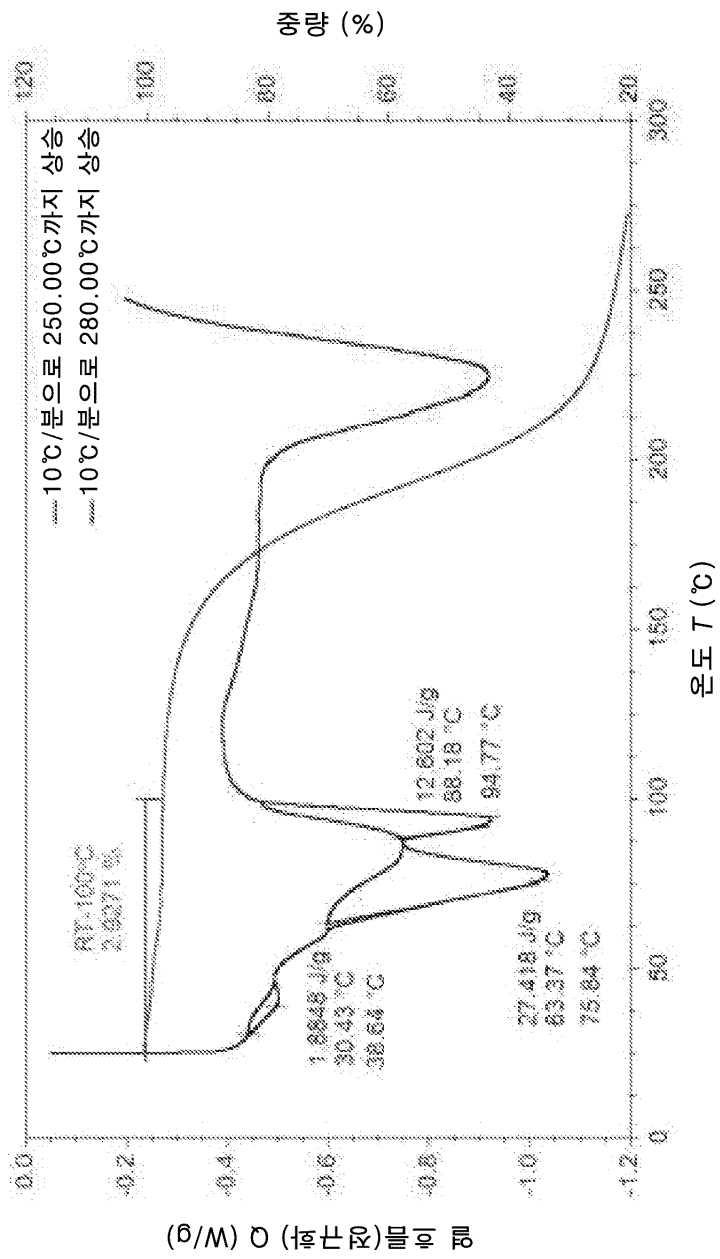
도면11ac



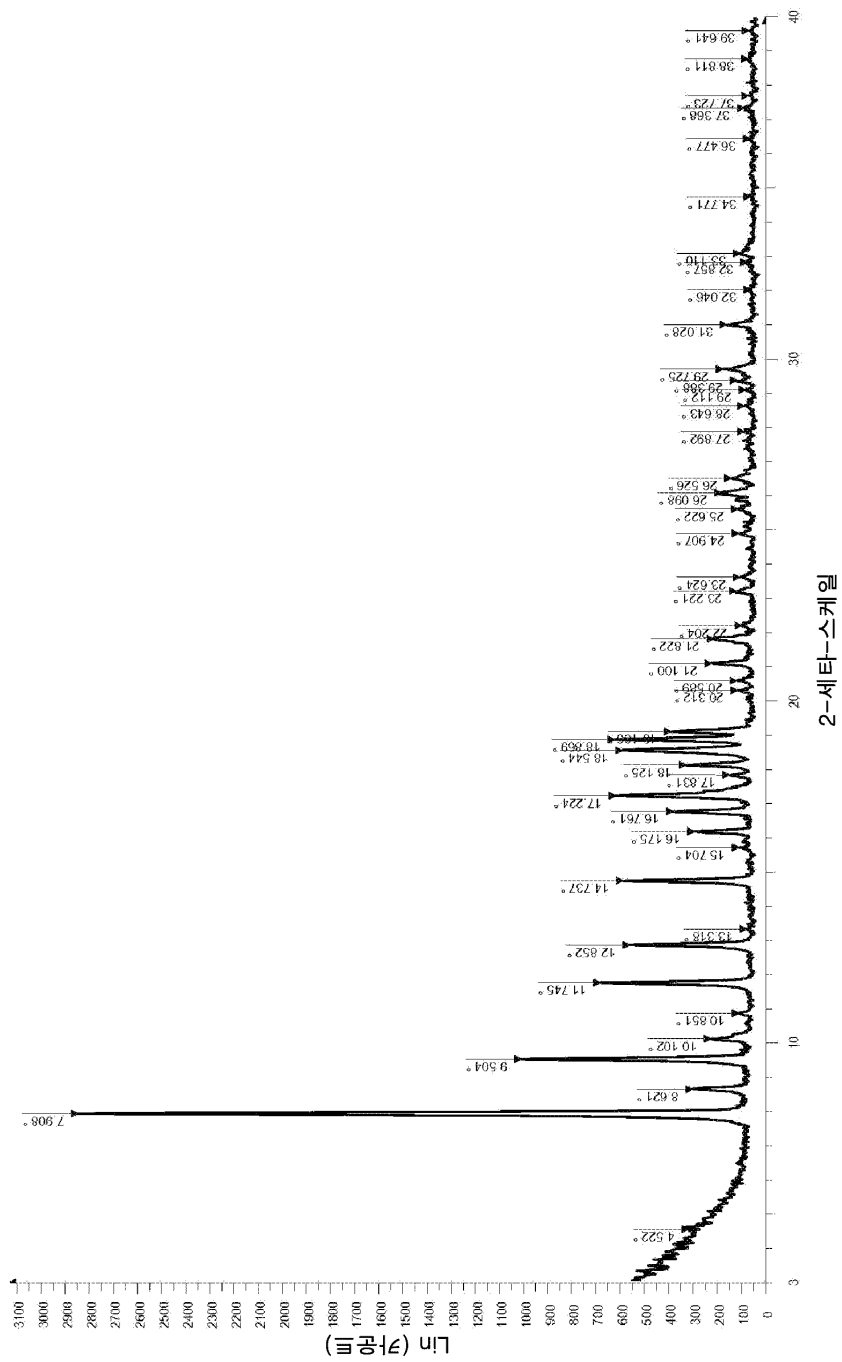
도면 12aa



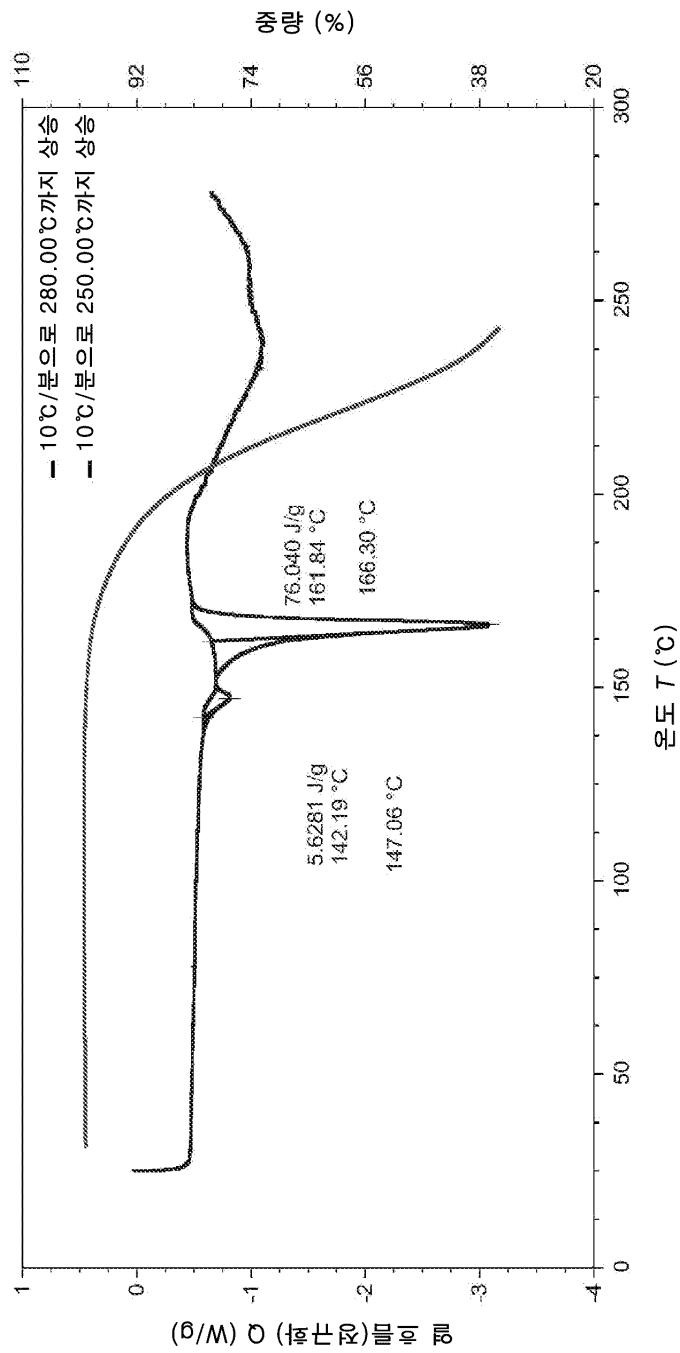
도면12ab



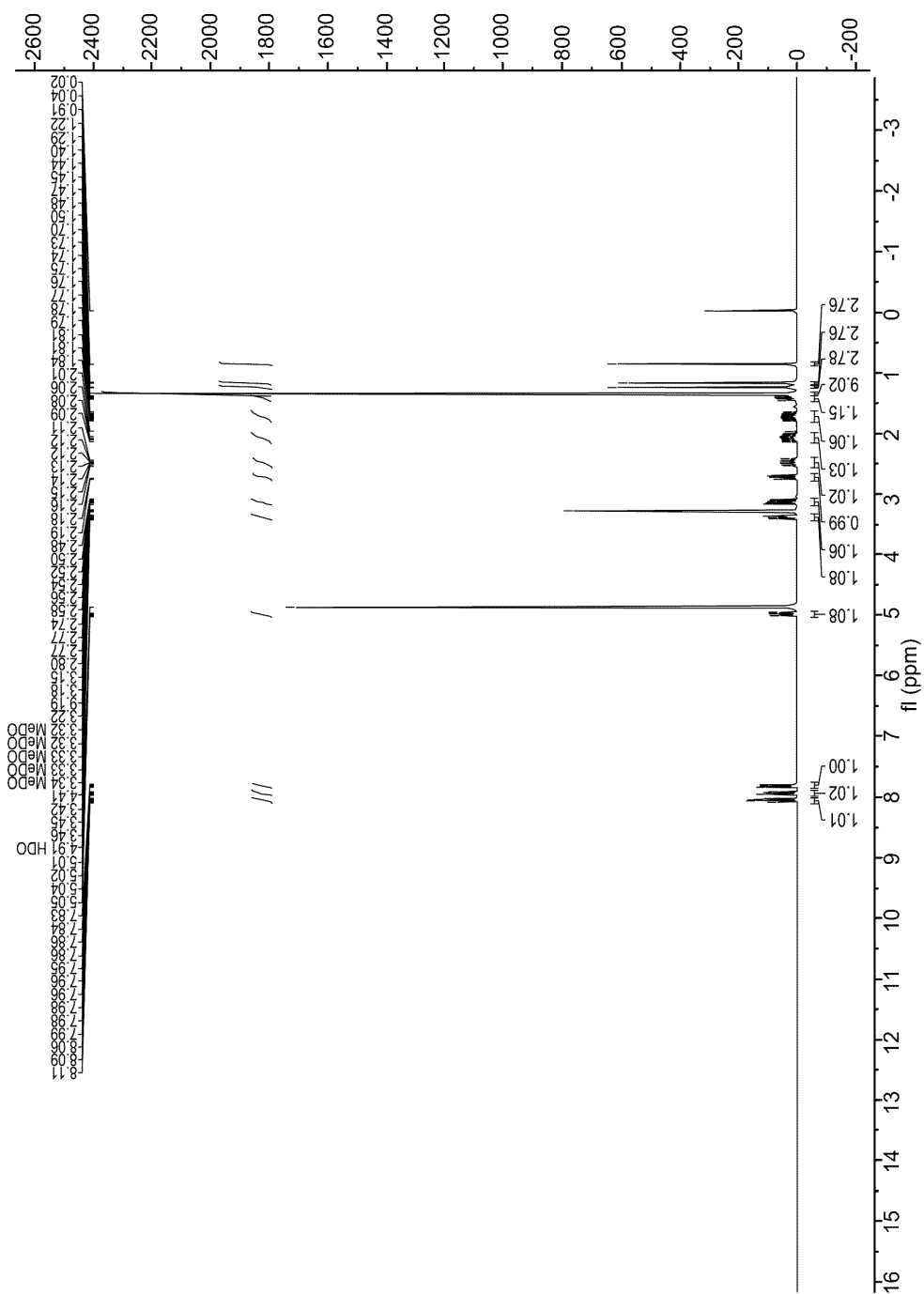
도면 13aa



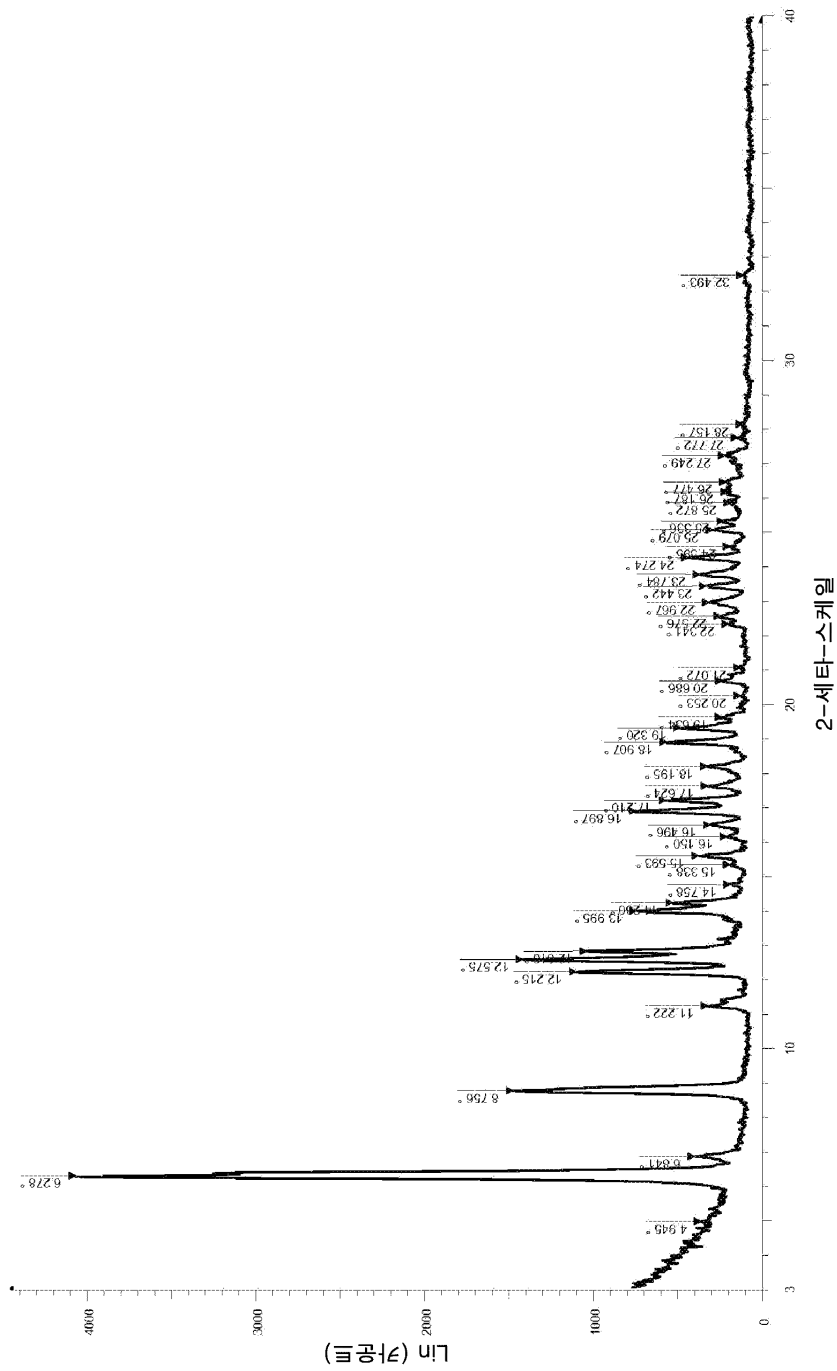
도면13ab



도면13ac



도면14aa



도면14ab

