



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2022-0084008  
(43) 공개일자 2022년06월21일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)<br/>A61P 9/00 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 413/12 (2013.01)<br/>A61K 31/4245 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7004639<br/>(22) 출원일자(국제) 2022년07월16일<br/>심사청구일자 없음<br/>(85) 번역문제출일자 2022년02월10일<br/>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/042387<br/>(87) 국제공개번호 WO 2021/011807<br/>국제공개일자 2021년01월21일<br/>(30) 우선권주장<br/>62/875,350 2019년07월17일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>싸이토키네틱스, 인코포레이티드<br/>미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코<br/>오이스터 포인트 블르바르 350</p> <p>(72) 발명자<br/>툼, 노르마<br/>미국 94002 캘리포니아주 벨몬트 크리스티안 드라<br/>이브 3913<br/>파이퍼, 매튜<br/>미국 84103 유타주 솔트 레이크 시티 이스트 6번<br/>애비뉴 567<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>박영우</p> |
|---|---|

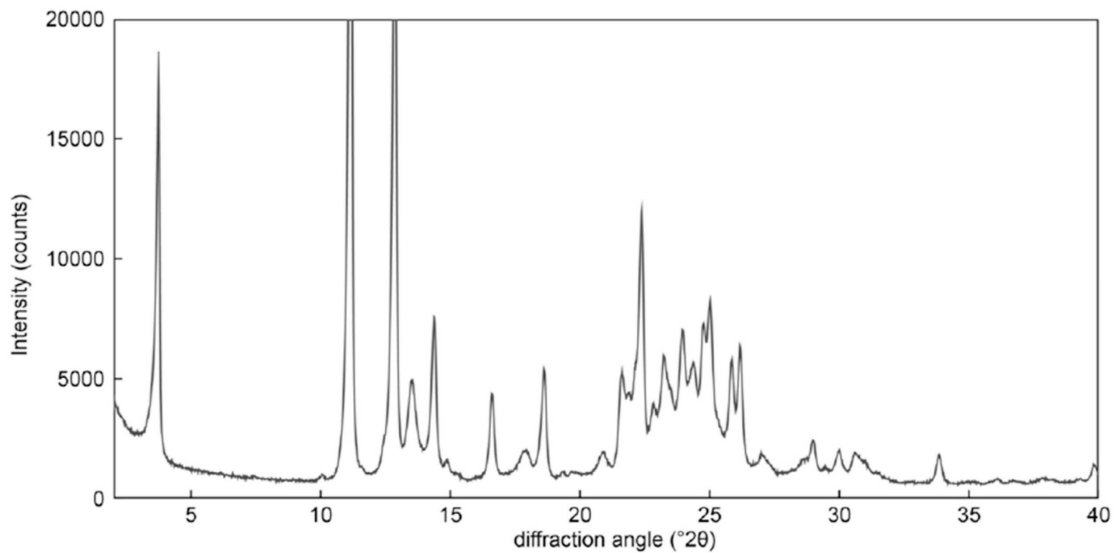
전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체들

**(57) 요약**

(R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체들, 그 조성물들, 그 제조 방법들 및 그 사용 방법들이 여기에 제공된다.

**대표도** - 도1a



(52) CPC특허분류

*A61P 9/00* (2018.01)

*A61P 9/04* (2018.01)

*C07B 2200/13* (2013.01)

(72) 발명자

**안데르센, 데니스**

미국 94037 캘리포니아주 몬타라 피오 박스 371608

**가오, 치**

미국 08823 뉴저지주 프랭클린 파크 호그랜드 플레  
이스 5

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(R)-N-(5-(5-에틸(ethyl)-1,2,4-옥사디아졸(oxadiazol)-3-일(y1))-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-일(y1))-1-메틸(methyl)-1H-피라졸(pyrazole)-4-카르복사미드(carboxamide)의 다형체(polymorph).

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $11.2 \pm 0.2$ 도,  $12.9 \pm 0.2$ 도,  $14.4 \pm 0.2$ 도 및  $22.4 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타(theta)에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $11.2 \pm 0.2$ 도,  $12.9 \pm 0.2$ 도,  $13.5 \pm 0.2$ 도,  $14.4 \pm 0.2$ 도,  $18.6 \pm 0.2$ 도,  $22.4 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.0 \pm 0.2$ 도 및  $26.1 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 1a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 1b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약  $199^{\circ}\text{C}$ 에서 흡열 개시(endotherm onset)를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 1b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 1c에 도시한 바와 같은 DVS 그래프를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

#### 청구항 9

제1항에 있어서,  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $9.8 \pm 0.2$ 도,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도 및  $20.4 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

#### 청구항 10

제1항 또는 제9항에 있어서,  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $9.8 \pm 0.2$ 도,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도,  $14.7 \pm 0.2$ 도,  $16.1 \pm 0.2$ 도,  $18.5 \pm 0.2$ 도,  $20.4 \pm 0.2$ 도,  $22.3 \pm 0.2$ 도 및  $23.3 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

#### 청구항 11

제1항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 2a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 것

을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 12**

제1항 및 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 2b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 13**

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 199℃에서 흡열 개시를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 14**

제1항 및 제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 2b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 15**

제1항에 있어서,  $9.6 \pm 0.2$ 도,  $10.9 \pm 0.2$ 도,  $15.8 \pm 0.2$ 도 및  $18.1 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 16**

제1항에 있어서,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도,  $13.5 \pm 0.2$ 도,  $22.8 \pm 0.2$ 도 및  $24.4 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 17**

제1항 또는 제16항에 있어서,  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도,  $13.5 \pm 0.2$ 도,  $21.9 \pm 0.2$ 도,  $22.8 \pm 0.2$ 도,  $23.1 \pm 0.2$ 도,  $23.5 \pm 0.2$ 도,  $24.4 \pm 0.2$ 도 및  $24.8 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 18**

제1항, 제16항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 4a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 19**

제1항 및 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 4b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 20**

제1항 및 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 200℃에서 흡열 개시를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 21**

제1항 및 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 4b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 22**

제1항에 있어서,  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도 및  $24.7 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 23**

제1항 또는 제22항에 있어서,  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $19.1 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $20.2 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$

도,  $24.0 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.6 \pm 0.2$ 도 및  $26.7 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 24**

제1항, 제22항 및 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  $5.7 \pm 0.2$ 도,  $8.3 \pm 0.2$ 도,  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $17.2 \pm 0.2$ 도,  $19.1 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $20.2 \pm 0.2$ 도,  $20.7 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도,  $23.3 \pm 0.2$ 도,  $24.0 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.6 \pm 0.2$ 도,  $26.7 \pm 0.2$ 도,  $28.1 \pm 0.2$ 도,  $29.2 \pm 0.2$ 도,  $29.7 \pm 0.2$ 도,  $29.9 \pm 0.2$ 도, 그리고  $31.1 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 25**

제1항 및 제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 5에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 26**

제1항에 있어서,  $10.6 \pm 0.2$ 도,  $12.1 \pm 0.2$ 도,  $15.0 \pm 0.2$ 도,  $16.1 \pm 0.2$ 도 및  $17.8 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 27**

제1항 또는 제26항에 있어서,  $5.4 \pm 0.2$ 도,  $5.9 \pm 0.2$ 도,  $8.1 \pm 0.2$ 도,  $9.6 \pm 0.2$ 도,  $10.6 \pm 0.2$ 도,  $12.1 \pm 0.2$ 도,  $14.0 \pm 0.2$ 도,  $15.0 \pm 0.2$ 도,  $16.1 \pm 0.2$ 도 및  $17.8 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 28**

제1항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 6a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 29**

제1항 및 제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 6b 또는 도 6c에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 30**

제1항 및 제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약  $200^{\circ}\text{C}$ 에서 흡열 개시를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 31**

제1항 및 제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 6d 또는 도 6e에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가지는 것을 특징으로 하는 다형체.

**청구항 32**

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항의 다형체를 제조하는 방법에 있어서,

- (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일))-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계; 및
- (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하거나, 상기 단계 (1)의 혼합물로부터 상기 용매를 제거하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 상기 용매는 디클로로메탄(dichloromethane)(DCM)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 34**

제32항 또는 제33항에 있어서, 상기 단계 (2)는 상기 용매를 제거하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 35**

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항의 다형체를 제조하는 방법에 있어서, 물속에서 형태 I을 분쇄하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 36**

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항의 다형체를 제조하는 방법에 있어서,

- (1) 형태 I 및 에탄올의 혼합물을 형성하는 단계; 및
- (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 상기 단계 (1)은 상기 혼합물을 약 60℃까지 가열하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 38**

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 -5℃, 약 -10℃, 약 -15℃, 또는 약 -20℃까지 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 39**

제16항 내지 제21항 중 어느 한 항의 다형체를 제조하는 방법에 있어서,

- (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하며, 상기 용매는 아세토니트릴(acetonitrile)(ACN) 또는 ACN 및 물의 혼합물을 포함하고;
- (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 상기 단계 (1)은 상기(R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 상기 용매의 혼합물을 약 80℃까지 가열하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 41**

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 단계 (2)는 상기 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 상기 용매의 혼합물을 약 20℃까지 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 42**

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항의 다형체를 제조하는 방법에 있어서,

- (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하며, 상기 용매는 아세트산염(acetate)을 포함하고;
- (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 용매는 에틸 아세테이트(ethyl acetate)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 44**

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 5°C까지 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 45**

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 긴 바늘 형태들로 존재하는 상기 다형체를 분리하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 46**

제26항 내지 제31항 중 어느 한 항의 다형체를 제조하는 방법에 있어서,

(1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하며, 상기 용매는 니트릴 및 물을 포함하고;

(2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 휘etting 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 상기 용매는 아세토니트릴을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 48**

제46항 또는 제47항에 있어서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 0°C 내지 약 10°C까지 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 49**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 다형체 및 약학적으로 허용 가능한 부형제(excipient)를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 50**

필요로 하는 대상에서 심장병을 치료하는 방법에 있어서, 상기 대상에 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 다형체 또는 제49항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 상기 심장병은 비대형 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy)(HCM)인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 52**

제51항에 있어서, 상기 HCM은 근섬유분절(sarcomeric) 및/또는 비근섬유분절 돌연변이와 연관된 폐쇄성 또는 비폐쇄성인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 53**

제50항에 있어서, 상기 심장병은 보존된 박출률(preserved ejection fraction)(HFpEF)이 있는 심부전인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 54**

제50항에 있어서, 상기 심장병은 심장 확장성 기능장애(diastolic dysfunction), 일차 또는 이차 제한성 심근병증(primary or secondary restrictive cardiomyopathy), 심근 경색증(myocardial infarction)과 협심증(angina pectoris), 좌심실 유출로 폐색(left ventricular outflow tract obstruction), 고혈압성 심장병(hypertensive heart disease), 선천성 심장병, 심장 허혈(cardiac ischemia), 관상동맥 심장병(coronary heart disease), 당뇨병성 심장병(diabetic heart disease), 울혈성 심부전(congestive heart failure), 우심부전(right heart failure), 심신 증후군(cardiorenal syndrome), 그리고 침윤성 심근병증(infiltrative cardiomyopathy)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 55**

제47항에 있어서, 상기 심장병은 심장 노쇠(cardiac senescence), 노화로 인한 심장 확장성 기능장애, 좌심실 비대 및 동심 좌심실 재형성(concentric left ventricular remodeling)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 상태들이거나 연관되는 상태들인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 56**

필요로 하는 대상에서 HCM과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법에 있어서, 상기 대상에 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 다형체, 또는 제49항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 상기 질병 또는 상태는 파브리병(Fabry's disease), 다논병(Danon disease), 미토콘드리아 심근병증(mitochondrial cardiomyopathy)들 및 누난 증후군(Noonan Syndrome)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 58**

필요로 하는 대상에서 이차 좌심실벽 비후화(secondary left ventricular wall thickening)와 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법에 있어서, 상기 대상에 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 다형체, 또는 제49항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 59**

제58항에 있어서, 상기 질병 또는 상태는 고혈압(hypertension), 판막성 심장병(valvular heart disease)들, 대사 증후군(metabolic syndrome)들, 말기 신장 질환(end stage renal disease), 피부 경화증(scleroderma), 수면 무호흡증(sleep apnea), 아밀로이드증(amyloidosis), 파브리병, 프리드리히 운동실조(Friedreich Ataxia), 다논병, 누난 증후군, 그리고 폼페병(Pompe disease)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 60**

필요로 하는 대상에서 작은 좌심실 공동과 공동 폐색(cavity obliteration), 과역동성(hyperdynamic) 좌심실 수축, 심근 허혈, 또는 심장 섬유증(cardiac fibrosis)과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법에 있어서, 상기 대상에 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 다형체, 또는 제49항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 61**

필요로 하는 대상에서 근위축증(muscular dystrophy)들 및 글리코겐 축적병(glycogen storage disease)과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법에 있어서, 상기 대상에 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 다형체, 또는 제49항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 62**

필요로 하는 대상에서 심장 근섬유분절을 억제하는 방법에 있어서, 상기 심장 근섬유분절을 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 다형체, 또는 제49항의 약학 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] (R)-N-(5-(5-에틸(ethyl)-1,2,4-옥사디아졸(oxadiazol)-3-일(y1))-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-일(y1))-1-메틸(methyl)-1H-피라졸(pyrazole)-4-카르복사미드(carboxamide)의 다형체들, 그 조성물들, 그 제조 방법들 및 그 사용 방법들이 여기에 제공된다.

[0002] 본 출원은 2019년 7월 17일에 출원된 미국 임시 특허 출원 제62/875,350호를 우선권으로 수반하는 출원이며, 그

전체적인 개시 사항은 여기에 전체적으로 참조로 포함된다.

### 배경 기술

- [0003] 심장 근섬유분절(cardiac sarcomere)은 심장 근육 기능을 조절하는 수축 및 구조 단백질들의 네트워크로 구성된다. 상기 심장 근섬유분절의 구성 요소들은, 예를 들면, 수축 및 확장 기능을 각기 조절하기 위해 수축성을 증가시키거나, 완전한 이완을 가능하게 하여 다양한 심장 질병들 및 상태들의 치료에 대한 목표들을 제시한다. 심장 근육 수축의 힘과 속도는 조직 기능의 주요한 결정 인자이며, 액틴(actin)과 미오신(myosin)의 순환적 상호작용들에 의해 조절된다. 액틴 및 미오신 결합의 조절은 미오필라멘트(myofilament) 조절 단백질들의 네트워크 및 세포 내의  $Ca^{2+}$ 의 레벨에 의해 결정된다. 트로포닌(troponin) 복합체와 트로포미오신(tropomyosin)은 액틴 결합 부위들의 가용성과 본질적인 조절 경계들을 지배하는 얇은 필라멘트(filament) 단백질들이며, 미오신 결합 단백질 C는 미오신의 위치와 기계적 성질들을 조절한다.
- [0004] 상기 심장 근섬유분절 내의 이상들은 비대형 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy)(HCM) 및 보존된 박출률(preserved ejection fraction)(HFpEF)이 있는 심부전과 같은 다양한 심장 질병들 및 상태들에 대한 유도 원인으로 확인되었다. 상기 근섬유분절의 단백질들 내의 돌연변이들은 심근을 '과다' 또는 '과소' 수축하게 함으로써 질병을 야기한다. 상기 심장 근섬유분절의 조정자들이 수축성을 재조정하고, 질병의 과정을 중단시키거나 역행시키도록 사용될 수 있다.
- [0005] 이노트로프(inotrope)들(심장의 수축 능력을 증가시키는 약물들)과 같은 상기 심장 근섬유분절을 표적으로 하는 현재의 약물들은 심장 조직에 대해 좋지 못한 선택이며, 이들의 사용을 제한하는 인식된 역효과들을 유발한다. 이들 역효과들은 에너지 소비의 증가된 속도에 의해 야기되는 세포 손상, 이완 이상들의 악화, 그리고 근수축성으로 자극된 심근 내의 증가된 세포액  $Ca^{++}$  및 순환 AMP 농도들로부터 야기될 수 있는 잠재적인 부정맥 유발 부작용들을 포함한다. 주어진 현재의 약물들의 한계들에 대해, 새로운 접근 방식들이 HCM 및 HFpEF에서 심장 기능을 향상시키기 위해 요구되고 있다.
- [0006] 액틴의 새로운 기전들을 개발하고, 단기 및 장기 모두에 걸쳐 증상들의 경감, 안전성 및 환자 사망률의 측면에서 보다 우수한 결과들을 낳을 수 있는 약물들에 대한 커다란 필요성이 남아 있다. 현재의 약물들에 대해 향상된 치료 지수(therapeutic index)를 가지는 새로운 약물들은 이들의 임상 결과들을 구현하기 위한 수단을 제공할 것이다. 상기 심장 근섬유분절을 지향하는(예를 들면, 심장 미오신을 표적으로 하여) 약물들의 선택은 이러한 개선된 치료 지수를 구현하기 위한 중요한 수단인 것으로 확인되었다. (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드는 평활근 미오신에 적은 효과를 미치거나, 효과를 미치지 않는 심장 미오신의 선택적인 알로스테릭 억제제(allosteric inhibitor)이다. 이러한 화합물의 이점은 보다 넓은 치료 지수, 심장 이완에 대한 보다 적은 충격, 보다 우수한 약동학 및 보다 우수한 안전성을 포함하며, 이에 따라 심장 질병들 및 상태들을 위해 제공된다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0007] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드와 같은 약물 후보를 실용 가능한 약학적 제품으로 구현하기 위해, 상기 약물 후보가 다형체 형태(polymorph form)들 뿐만 아니라, 대규모의 생산, 이송, 저장 및 선사용 제조에서 직면할 수 있는 조건들 하에서 이들 형태들의 상대적인 안정성 및 상호 변환을 가지는 지를 이해하는 것이 중요할 수 있다. 탄탄한 제조 프로세스들로 안정한 다형체를 제어하고 생산하는 역량은 규제 인가 및 시판을 위해 중요한 요소가 될 수 있다.
- [0008] 고순도의 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드를 위한 대규모 생산 프로세스들은 특정한 다형체 형태들의 이용에 의해 개선될 수 있다. 이에 따라, 상이한 화학적 및 물리적인 안정성들을 가지는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다양한 새로운 결정성 형태들과 제제(formulation)들 및 그 용도들에 대한 요구가 존재한다.

#### 과제의 해결 수단

- [0009] 일 측면에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카

르복사미드의 다형체들이 여기에 제공된다.

- [0010] 다른 측면에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체들을 제조하는 방법들이 여기에 제공된다.
- [0011] 또 다른 측면에서, 여기에 설명되는 바와 같은 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체들을 함유하는 조성물들이 여기에 제공된다.
- [0012] 또 다른 측면에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체들을 사용하여 필요로 하는 대상에서 심장병을 치료하는 방법들이 여기에 제공된다.

**도면의 간단한 설명**

- [0013] 도 1a는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I의 실험 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- 도 1b는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I의 시차 주사 열량 측정(DSC) 그래프 및 열 중량 분석(TGA) 그래프를 나타낸다.
- 도 1c는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I의 동적 증기 수착(DVS) 그래프를 나타낸다.
- 도 2a는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 II의 실험 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 2b는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 II의 DSC 그래프 및 TGA 그래프를 나타낸다.
- 도 3a는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I 및 형태 III의 혼합물의 실험 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 3b는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I 및 형태 III의 혼합물의 DSC 그래프 및 TGA 그래프를 나타낸다.
- 도 4a는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 IV의 실험 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 4b는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 IV의 DSC 그래프 및 TGA 그래프를 나타낸다.
- 도 5는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 V의 실험 XRPD 패턴 및 둘의 모의실험 패턴들(위에서부터 아래로: 223K에서의 모의 실험; 273K에서의 모의 실험; 실험)을 나타낸다.
- 도 6a는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 형태 VI의 둘의 실험 XRPD 패턴들을 나타내며, (a) 위는 건조 이전에 취해진 형태 VI의 XRPD이고, (b) 아래는 건조 이후(오븐, 진공, 24시간, 25°C)에 취해진 형태 VI의 XRPD이다.
- 도 6b 및 도 6c는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 VI의 TGA 그래프들을 나타낸다. 도 6b는 25°C-300°C의 범위에 걸친 형태 VI의 오븐 건조된 샘플(오븐, 진공, 하룻밤, 25°C)의 중량 손실을 나타낸다. 도 6c는 오븐 건조(오븐, 진공, 하룻밤, 25°C)가 수행되었고, 열 중량 분석 이전에 150°C에서의 가열이 추가되었던 형태 VI의 샘플에 대한 25°C-300°C의 범위에 걸친 TGA 도표를 나타낸다.
- 도 6d 및 도 6e는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 VI의 DSC 그래프들을 나타낸다. 도 6d는 25°C-300°C의 범위에 걸친 형태 VI의 오븐 건조된 샘플(오븐, 진공, 하룻밤, 25°C)의 DSC 도표를 나타낸다. 도 6e는 오븐 건조(오븐, 진공, 하룻밤, 25°C)가 수행되었고, 열 중량 분석 이전에 150°C에서의 가열이 추가되었던 형태 VI의 샘플에 대한 25°C-300°C의 범위에 걸친 DSC 도표를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

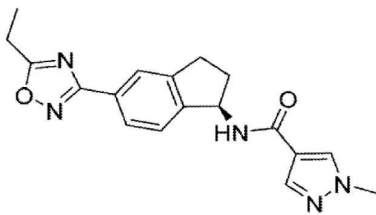
- [0014] 정의
- [0015] 여기에 사용되는 바에 있어서, "일", "하나" 및 "한"과 같은 단수 표현들은 본문에서 명백하게 다르게 나타내지 않는 한은 복수의 표현들을 포함한다.
- [0016] 여기에 사용되는 바에 있어서, 다르게 명시되지 않는 한, "약" 및 "대략"이라는 표현들은 용량(dose)들, 양들, 또는 조성물이나 제형(dosage form)의 성분들의 중량 퍼센트와 관련하여 사용될 때에 특정된 용량, 양, 또는 중량 퍼센트로부터 얻어지는 경우와 동등한 약학적 효과를 제공하는 것으로 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 인식되는 용량, 양, 또는 중량 퍼센트를 의미한다. 구체적으로, "약" 및 "대략"이라는 표현들은 본문에서 사용될 때에 특정된 용량, 양, 또는 중량 퍼센트의 15% 이내, 10% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내, 또는 0.5% 이내의 용량, 양, 또는 중량 퍼센트를 고려한 것들이다.
- [0017] 여기에 사용되는 바에 있어서, "다형체(polymorph)" 또는 "다형체 형태(polymorphic form)"라는 표현은 화합물의 결정성 형태를 지칭한다. 상이한 다형체들은, 예를 들면, 결정격자 내의 분자들이나 이온들의 배치 또는 입체 형태의 결과로서 녹는점들, 용해열들, 용해도들, 용해율(dissolution rate)들 및/또는 진동 스펙트럼들과 같은 상이한 물리적 성질들을 가질 수 있다. 다형체들에 의해 나타나는 물리적 성질들의 차이들은 저장 안정성, 압축성, 밀도(제제(formulation) 및 제품 제조에서 중요함), 그리고 용해율(생체 이용률에서 중요한 인자)과 같은 약학적 파라미터들에 영향을 미칠 수 있다. 안정성의 차이들은 화학적 반응성(예를 들어, 제형이 다른 다형체로 이루어질 때보다 하나의 다형체로 구성될 때에 보다 빠르게 변색되게 하는 것과 같은 차등 산화), 기계적 변화들(예를 들어, 동력학적으로 바람직한 다형체가 열역학적으로 보다 안정한 다형체로 변환되면서 저장에 따라 정제(tablet)들이 부서짐), 또는 이들 모두(예를 들어, 하나의 다형체의 정제들이 높은 습도에서의 붕괴에 보다 민감함)의 변화들로부터 야기될 수 있다. 용해도/용해 차이들의 결과로 심할 경우에는, 일부 다형체 변이들은 효능의 손실을 가져올 수 있거나, 보다 심할 경우에는 독성을 가져올 수 있다. 또한, 결정성 형태의 물리적 성질들은 처리에서 중요할 수 있으며, 예를 들면, 하나의 다형체가 용매화물(solvate)들을 보다 형성하기 쉽거나, 여과되고 불순물들이 없게 세정되기에 어려울 수 있다(예를 들어, 입자 형상 및 크기 분포가 다형체들 사이에서 다를 수 있다).
- [0018] 여기에 사용되는 바에 있어서, "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"이라는 표현은 상기 상태에 대해 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 야기하는 양을 지칭한다. 상기 효과는 그 상태나 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 측면에서 예방적이 될 수 있거나 및/또는 상기 상태 및/또는 상기 상태에 기인할 수 있는 부작용에 대한 부분적이거나 완전한 치유의 측면에서 치료적이 될 수 있다.
- [0019] 여기에 사용되는 바에 있어서, "약학적으로 허용 가능한 운반체(pharmaceutically acceptable carrier)" 및 이와 유사한 표현들은 개체(예를 들어, 포유동물이나 비-포유동물)에 대한 투여를 위해 적합한 것으로 해당 기술 분야의 숙련자에게 알려진 보조제(adjuvant)들, 결합제(binder)들, 희석제(diluent)들 등을 지칭한다. 둘 또는 그 이상의 운반체들의 결합도 고려된다. 여기에 설명되는 바와 같은 약학적으로 허용 가능한 운반체(들) 및 임의의 추가적인 구성 성분들은 해당 기술 분야의 숙련자에게 인지될 수 있는 바와 같이 특정한 제형을 위한 투여의 의도되는 루트(예를 들어, 경구, 비경구)로의 사용과 양립할 수 있어야 한다.
- [0020] "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 표현들은 장애, 질병 혹은 상태, 또는 상기 장애, 상기 질병 혹은 상기 상태와 연관되는 증상들 중의 하나 또는 그 이상의 완화 또는 제거를 포함하거나, 질병, 장애 혹은 상태, 또는 그 증상들 중의 하나 또는 그 이상의 진행, 확산 또는 악화를 지연시키는 것을 의미한다. 흔히, 치료제(therapeutic agent)로부터 유도되는 대상에 대한 유의한 효과가 상기 질병, 장애 혹은 상태의 완전한 치유를 가져오지는 않는다.
- [0021] "대상"이라는 표현은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 영장류(예를 들어, 인간), 원숭이, 소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 랫(rat) 또는 마우스(mouse)를 포함하는 동물을 지칭한다. "대상" 및 "환자"라는 표현들은, 예를 들면, 인간과 같은 포유류 대상에 관하여 여기서는 상호 교환적으로 사용된다.
- [0022] 여기에 사용되는 바에 있어서, "실질적으로 도시된 바와 같은"이라는 표현은, 예를 들면, XRPD 패턴, DSC 그래프, TGA 그래프, 또는 GVS 그래프에 대해 언급될 때에 여기에 도시되는 경우들과 반드시 동일하지는 않지만, 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 고려될 때에 실험 오차나 편차의 한계 이내에 해당되는 패턴 또는 그래프를 포함한다.

[0023] 일부 실시예들에서, "실질적으로 순수한"이라는 표현은 상기 다형체 형태들이 약 30중량% 보다 작거나, 약 20중량% 보다 작거나, 약 15중량% 보다 작거나, 약 10중량% 보다 작거나, 약 5중량% 보다 작거나, 또는 약 1중량% 보다 작은 불순물들을 함유하는 것을 의미한다. 다른 실시예들에서, "실질적으로 순수한"이라는 표현은 불순물들이 없는 물질을 지칭한다. 불순물들은, 예를 들면, 화학 반응들로부터의 부산물들이나 남겨진 시약들, 오염물들, 분해 생성물들, 다른 다형체 형태들, 물 및 용매들을 포함할 수 있다.

[0024] 여기에 사용되는 바에 있어서, "실질적으로 없는"이라는 표현은 상기 다형체 형태를 포함하는 조성물이 50중량% 보다 작거나, 40중량% 보다 작거나, 30중량% 보다 작거나, 20중량% 보다 작거나, 15중량% 보다 작거나, 10중량% 보다 작거나, 5중량% 보다 작거나, 4중량% 보다 작거나, 3중량% 보다 작거나, 2중량% 보다 작거나, 1중량% 보다 작은 나타낸 물질이나 물질들을 포함하는 것을 의미한다.

[0025] 다형체들

[0026] 일 측면에서, 다음에 나타내는 구조를 가지는 화합물인 (R)-N-(5-(5-에틸(ethyl)-1,2,4-옥사디아졸(oxadiazol)-3-일(y1))-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-일(y1))-1-메틸(methyl)-1H-피라졸(pyrazole)-4-카르복사미드(carboxamide)의 다형체들이 여기에 제공된다.



[0027]

[0028] 상기 다형체들은 의학 또는 약학적 용도들을 위해 적합한 특정 조건들 하에서 생체 이용률 및 안정성과 같은 성질들을 가질 수 있다.

[0029] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체는 생체 이용률 및 안정성의 이점들을 제공할 수 있고, 약학 조성물(pharmaceutical composition) 내에 활성제로서의 이용에 적합할 수 있다. 약학적 약물 물질의 결정 구조의 변화들은 약학적 약물 제품의 용해율(생체 이용률 등에 영향을 미칠 수 있음), 제조 가능성(예를 들어, 취급의 용이성, 정제의 용이성, 알려진 강도의 용량들을 지속적으로 제조하는 능력 등), 그리고 안정성(예를 들어, 열적 안정성, 저장 기간(분해에 대한 저항성을 포함함) 등)에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 변형들은 다른 투여량(dosage) 또는 정제들 및 캡슐들을 포함하는 고체 경구 제형(dosage form)들과 같은 전달 형태들 내의 약학 조성물들의 제조 또는 조제의 방법들에 영향을 미칠 수 있다. 비결정성이나 비정질 형태들과 같은 다른 형태들과 비교할 경우, 다형체들은 원하거나 적합한 흡습성, 입자 크기 제어, 용해율, 용해도, 순도, 물리적 및 화학적 안정성, 제조 가능성, 수율, 재현성 및/또는 프로세스 제어를 제공할 수 있다. 이에 따라, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체들은 활성제의 제조 프로세스 또는 상기 활성제의 약물 제품 형태의 안정성 또는 저장 가능성을 증진시키거나, 활성제로서 적합한 생체 이용률 및/또는 안정성을 가지는 이점들을 제공할 수 있다.

[0030] 다른 용매들 및/또는 온도들의 이용과 같은 특정 조건들의 이용이 여기에 설명되는 다형체 형태 I-형태 V를 포함하여, 여기서 설명되는 하나 또는 그 이상의 바람직한 특성들을 나타낼 수 있는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다른 다형체들을 생성하는 것으로 발견되었다. 여기에 설명되는 다형체들의 제조 및 이들 다형체들의 특성화를 위한 프로세스들이 이하에 보다 상세하게 설명된다.

[0031] 형태 I

[0032] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I이 여기에 제공된다.

[0033] 일부 실시예들에서, 형태 I은 실질적으로 도 1a에 도시한 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가진다. XRPD를 이용하여 형태 I에 대해 관찰될 수 있는 각도 2-세타(theta) 및 상대 피크 강도들은 표 1에 나타나있다.

[0034] 표 1

| 각도(°2θ) | d 값(Å) | 강도(카운트)  |
|---------|--------|----------|
| 3.7     | 23.6   | 55228.97 |
| 11.2    | 7.9    | 126123.6 |
| 12.9    | 6.9    | 94231.09 |
| 13.5    | 6.6    | 12945.13 |
| 14.4    | 6.2    | 22543.29 |
| 14.9    | 6.0    | 1982.81  |
| 16.6    | 5.3    | 12426.88 |
| 17.8    | 5.0    | 3641.86  |
| 18.6    | 4.8    | 15100.54 |
| 21.6    | 4.1    | 10927.77 |
| 22.2    | 4.0    | 10386.49 |
| 22.4    | 4.0    | 29345.32 |
| 22.8    | 3.9    | 4094.45  |
| 23.2    | 3.8    | 9276.26  |
| 23.9    | 3.7    | 12944.35 |
| 24.4    | 3.7    | 8288.4   |
| 24.7    | 3.6    | 14182.35 |
| 25.0    | 3.6    | 16601.84 |
| 25.8    | 3.4    | 11350.3  |
| 26.1    | 3.4    | 14448.7  |
| 28.6    | 3.1    | 3088.71  |
| 29.0    | 3.1    | 4033.18  |
| 29.4    | 3.0    | 2451.42  |
| 29.9    | 3.0    | 3631.24  |
| 30.6    | 2.9    | 4172.12  |
| 33.8    | 2.6    | 3752.58  |
| 36.1    | 2.5    | 543.33   |
| 36.8    | 2.4    | 405.69   |
| 37.8    | 2.4    | 482.5    |
| 39.8    | 2.3    | 2685.52  |

[0035]

[0036]

일부 실시예들에서, 다형체 형태 I은 실질적으로 도 1a에 도시되거나, 표 1에 제공되는 바와 같이 상기 XRPD 패턴 내의 가장 큰 강도를 가지는 각도 2-세타에서의 피크들의 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷, 적어도 다섯, 적어도 여섯, 적어도 일곱, 적어도 여덟, 적어도 아홉, 또는 적어도 열을 표시하는 XRPD 패턴을 가진다. 상대 강도들이 스펙트럼을 얻기 위해 이용되는 샘플 제조, 장착, 그리고 기구 및 분석 절차와 설정들을 포함하여 수많은 인자들에 따라 변화될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다. 상대 피크 강도들과 피크 배치는 실험 오차 이내에서 변화될 수 있다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 I에 대한 경우를 포함하여 여기에 열거되는 피크 배치는 약 ±0.6도, ±0.4도, ±0.2도, 또는 ±0.1도의 2-세타로 변화될 수 있다.

[0037]

일부 실시예들에서, 다형체 형태 I은 3.7±0.2도, 11.2±0.2도, 12.9±0.2도, 13.5±0.2도, 14.4±0.2도, 14.9±0.2도, 16.6±0.2도, 17.8±0.2도, 18.6±0.2도, 21.6±0.2도, 22.2±0.2도, 22.4±0.2도, 22.8±0.2도, 23.2±0.2도, 23.9±0.2도, 24.4±0.2도, 24.7±0.2도, 25.0±0.2도, 25.8±0.2도, 26.1±0.2도, 28.6±0.2도, 29.0±0.2도, 29.4±0.2도, 29.9±0.2도, 30.6±0.2도, 33.8±0.2도, 36.1±0.2도, 36.8±0.2도, 37.8±0.2도, 그리고 39.8±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 I은 3.7±0.2도, 11.2±0.2도, 12.9±0.2도, 13.5±0.2도, 14.4±0.2도, 18.6±0.2도, 22.4±0.2도, 24.7±0.2도, 25.0±0.2도 및 26.1±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 I은 3.7±0.2도, 11.2±0.2도, 12.9±0.2도, 14.4±0.2도 및 22.4±0.2도의 각도 2-세타에

서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 도 1a에 도시되거나, 표 1에 제공되는 경우 이외의 XRPD 패턴 내의 추가적인 피크들이, 예를 들어, 테스트 샘플 내에 존재하는 불순물들, 용매, 또는 다른 다형체들이나 비정질 형태들의 존재로 인하여 관찰될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다.

- [0038] 일부 실시예들에서, 형태 I은 실질적으로 도 1b에 도시한 바와 같은 시차주사 열량 측정(DSC) 그래프를 가진다. 일부 실시예들에서, 형태 I은 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 199°C에서 흡열 개시(endotherm onset)를 가지는 것으로 특징지어진다. 일부 실시예들에서, 형태 I은 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 199±2°C(예를 들어, 199±1.9°C, 199±1.8°C, 199±1.7°C, 199±1.6°C, 199±1.5°C, 199±1.4°C, 199±1.3°C, 192±1.2°C, 199±1, 199±0.9°C, 199±0.8°C, 199±0.7°C, 199±0.6°C, 199±0.5°C, 199±0.4°C, 199±0.3°C, 199±0.2°C, 또는 199±0.1°C)에서 흡열 개시를 가지는 것으로 특징지어진다.
- [0039] 일부 실시예들에서, 형태 I은 실질적으로 도 1b에 도시한 바와 같은 온도 기록 분석(TGA) 그래프를 가진다.
- [0040] 일부 실시예들에서, 형태 I은 실질적으로 도 1c에 도시한 바와 같은 동적 증기 수착(DVS) 그래프를 가진다.
- [0041] 형태 I의 일부 실시예들에서, 다음의 사항 (a)–사항 (f)의 적어도 하나, 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷, 적어도 다섯, 또는 모두가 적용된다.
- [0042] (a) 형태 I은 3.7±0.2도, 11.2±0.2도, 12.9±0.2도, 14.4±0.2도 및 22.4±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴; 3.7±0.2도, 11.2±0.2도, 12.9±0.2도, 13.5±0.2도, 14.4±0.2도, 18.6±0.2도, 22.4±0.2도, 24.7±0.2도, 25.0±0.2도 및 26.1±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴; 또는 3.7±0.2도, 11.2±0.2도, 12.9±0.2도, 13.5±0.2도, 14.4±0.2도, 14.9±0.2도, 16.6±0.2도, 17.8±0.2도, 18.6±0.2도, 21.6±0.2도, 22.2±0.2도, 22.4±0.2도, 22.8±0.2도, 23.2±0.2도, 23.9±0.2도, 24.4±0.2도, 24.7±0.2도, 25.0±0.2도, 25.8±0.2도, 26.1±0.2도, 28.6±0.2도, 29.0±0.2도, 29.4±0.2도, 29.9±0.2도, 30.6±0.2도, 33.8±0.2도, 36.1±0.2도, 36.8±0.2도, 37.8±0.2도, 그리고 39.8±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.
- [0043] (b) 형태 I은 실질적으로 도 1a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.
- [0044] (c) 형태 I은 실질적으로 도 1b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가진다.
- [0045] (d) 형태 I은 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 199°C에서 흡열 개시를 가지는 것으로 특징지어진다.
- [0046] (e) 형태 I은 실질적으로 도 1b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가진다.
- [0047] (f) 형태 I은 실질적으로 도 1c에 도시한 바와 같은 DVS 그래프를 가진다.
- [0048] 형태 II
- [0049] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 II가 여기에 제공된다.
- [0050] 일부 실시예들에서, 형태 II는 실질적으로 도 2a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다. XRPD를 이용하여 형태 II에 대해 관찰될 수 있는 각도 2-세타 및 상대 피크 강도들은 표 2에 나타나있다.

[0051] 표 2

| 각도( $2\theta$ ) | d 값(Å) | 강도(카운트)  |
|-----------------|--------|----------|
| 3.7             | 23.6   | 46289.09 |
| 7.4             | 12.0   | 2626.2   |
| 9.8             | 9.0    | 13093.89 |
| 11.1            | 7.9    | 15067.72 |
| 12.8            | 6.9    | 24560.2  |
| 13.5            | 6.6    | 4597.35  |
| 14.4            | 6.2    | 4359.38  |
| 14.7            | 6.0    | 12272.37 |
| 16.1            | 5.5    | 12841.63 |
| 17.0            | 5.2    | 8725.7   |
| 18.5            | 4.8    | 11802.76 |
| 20.4            | 4.4    | 16037.66 |
| 21.6            | 4.1    | 4907.93  |
| 22.3            | 4.0    | 10307.6  |
| 23.3            | 3.8    | 8940.83  |
| 24.0            | 3.7    | 6680.21  |
| 24.3            | 3.7    | 7959.39  |
| 24.8            | 3.6    | 6336.24  |
| 25.8            | 3.4    | 4019.98  |
| 27.4            | 3.3    | 1872.66  |
| 28.8            | 3.1    | 1783     |
| 29.5            | 3.0    | 1203.02  |
| 30.5            | 2.9    | 1080.7   |

[0052]

[0053]

일부 실시예들에서, 다형체 형태 II는 실질적으로 도 2a에 도시되거나, 표 2에 제공되는 바와 같은 XRPD 패턴 내의 가장 큰 강도를 가지는 각도 2-세타에서 피크들의 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷, 적어도 다섯, 적어도 여섯, 적어도 일곱, 적어도 여덟, 적어도 아홉, 또는 적어도 열을 표시하는 XRPD 패턴을 가진다. 상대 강도들이 스펙트럼을 얻기 위해 이용되는 샘플 제조, 장착, 그리고 기구 및 분석 절차와 설정들을 포함하여 수많은 인자들에 따라 변화될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다. 상대 피크 강도들 및 피크 배치들은 실험 오차 이내에서 변화될 수 있다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 II에 대한 경우를 포함하여 여기에 열거되는 피크 배치들은 약  $\pm 0.6^\circ$ ,  $\pm 0.4^\circ$ ,  $\pm 0.2^\circ$ , 또는  $\pm 0.1^\circ$ 의 2-세타로 변화될 수 있다.

[0054]

일부 실시예들에서, 다형체 형태 II는  $3.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $7.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $9.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $21.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $23.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $25.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $27.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $28.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $29.5 \pm 0.2^\circ$ , 그리고  $30.5 \pm 0.2^\circ$ 의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 II는  $3.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $9.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.3 \pm 0.2^\circ$  및  $23.3 \pm 0.2^\circ$ 의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 II는  $3.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $9.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.8 \pm 0.2^\circ$  및  $20.4 \pm 0.2^\circ$ 의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 도 2a에 도시되거나, 표 2에 제공되는 경우 이외의 XRPD 패턴 내의 추가적인 피크들이, 예를 들어, 테스트 샘플 내에 존재하는 불순물들, 용매, 또는 다른 다형체들이나 비정질 형태들의 존재로 인하여 관찰될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다.

[0055]

일부 실시예들에서, 형태 II는 실질적으로 도 2b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가진다. 일부 실시예들에서, 형태 II는 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약  $199^\circ\text{C}$ 에서 흡열 개시를 가지는 것으로 특징지어진다. 일부 실시예들에서, 형태 II는 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약  $199 \pm 2^\circ\text{C}$ (예를 들어,  $199 \pm 1.9^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 1.8^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 1.7^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 1.6^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 1.5^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 1.4^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 1.3^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 1.2^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 1$ ,  $199 \pm 0.9^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 0.8^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 0.7^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 0.6^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 0.4^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ,  $199 \pm 0.2^\circ\text{C}$ , 또는  $199 \pm 0.1^\circ\text{C}$ )에서 흡열 개시를 가

지는 것으로 특징지어진다.

- [0056] 일부 실시예들에서, 형태 II는 실질적으로 도 2b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가진다.
- [0057] 형태 II의 일부 실시예들에서, 다음의 사항 (a)-사항 (e) 중의 적어도 하나, 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷, 또는 모두가 적용된다.
- [0058] (a) 형태 II는  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $9.8 \pm 0.2$ 도,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도 및  $20.4 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴;  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $9.8 \pm 0.2$ 도,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도,  $14.7 \pm 0.2$ 도,  $16.1 \pm 0.2$ 도,  $18.5 \pm 0.2$ 도,  $20.4 \pm 0.2$ 도,  $22.3 \pm 0.2$ 도 및  $23.3 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴; 또는  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $7.4 \pm 0.2$ 도,  $9.8 \pm 0.2$ 도,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도,  $13.5 \pm 0.2$ 도,  $14.4 \pm 0.2$ 도,  $14.7 \pm 0.2$ 도,  $16.1 \pm 0.2$ 도,  $17.0 \pm 0.2$ 도,  $18.5 \pm 0.2$ 도,  $20.4 \pm 0.2$ 도,  $21.6 \pm 0.2$ 도,  $22.3 \pm 0.2$ 도,  $23.3 \pm 0.2$ 도,  $24.0 \pm 0.2$ 도,  $24.3 \pm 0.2$ 도,  $24.8 \pm 0.2$ 도,  $25.8 \pm 0.2$ 도,  $27.4 \pm 0.2$ 도,  $28.8 \pm 0.2$ 도,  $29.5 \pm 0.2$ 도, 그리고  $30.5 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.
- [0059] (b) 형태 II는 실질적으로 도 2a 또는 도 12에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.
- [0060] (c) 형태 II는 실질적으로 도 2b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가진다.
- [0061] (d) 형태 II는 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 199°C에서 흡열 개시를 가지는 것으로 특징지어진다.
- [0062] (e) 형태 II는 실질적으로 도 2b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가진다.
- [0063] 형태 III
- [0064] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 III이 여기에 제공된다.
- [0065] 일부 실시예들에서, 다형체 형태 I 및 형태 III의 혼합물은 실질적으로 도 3a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다. XRPD를 이용하여 다형체 형태 I 및 형태 III의 혼합물에 대해 관찰될 수 있는 각도 2-세타 및 상대 강도들은 표 3에 나타나있다.

[0066] 표 3

| 각도(°2θ) | d 값(Å) | 강도(카운트)  |
|---------|--------|----------|
| 3.6     | 24.3   | 4294.42  |
| 7.2     | 12.2   | 1591.53  |
| 9.6     | 9.2    | 7874.85  |
| 10.9    | 8.1    | 14071.97 |
| 11.1    | 7.9    | 4718.33  |
| 12.6    | 7.0    | 3488.46  |
| 12.8    | 6.9    | 11281.44 |
| 13.1    | 6.8    | 2684.87  |
| 13.5    | 6.5    | 1648.15  |
| 14.5    | 6.1    | 7367.71  |
| 15.8    | 5.6    | 35234.75 |
| 16.6    | 5.3    | 3504.83  |
| 18.1    | 4.9    | 41037.79 |
| 18.9    | 4.7    | 1062.55  |
| 19.2    | 4.6    | 6379.73  |
| 20.2    | 4.4    | 16176.19 |
| 20.3    | 4.4    | 17371.66 |
| 21.9    | 4.1    | 5995.19  |
| 22.2    | 4.0    | 6813.28  |
| 22.7    | 3.9    | 994.33   |
| 23.1    | 3.8    | 8769.11  |
| 23.9    | 3.7    | 16157.73 |
| 24.5    | 3.6    | 4099.43  |
| 24.9    | 3.6    | 927.84   |
| 25.5    | 3.5    | 5405.35  |
| 25.8    | 3.4    | 1470.89  |
| 26.1    | 3.4    | 2594.53  |
| 26.3    | 3.4    | 4109.63  |
| 27.1    | 3.3    | 6802.97  |
| 27.5    | 3.2    | 2786.18  |
| 28.6    | 3.1    | 2999.86  |
| 29.0    | 3.1    | 3257.84  |
| 29.9    | 3.0    | 1863.20  |
| 31.2    | 2.9    | 1010.52  |
| 31.9    | 2.8    | 1185.03  |
| 34.4    | 2.6    | 417.85   |

[0067]

|      |     |        |
|------|-----|--------|
| 36.7 | 2.4 | 364.18 |
| 37.6 | 2.4 | 414.02 |
| 38.4 | 2.3 | 560.53 |

[0068]

[0069]

일부 실시예들에서, 다형체 형태 III은  $9.6 \pm 0.2$ 도,  $10.9 \pm 0.2$ 도,  $15.8 \pm 0.2$ 도 및  $18.1 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 III은  $9.6 \pm 0.2$ 도,  $10.9 \pm 0.2$ 도,  $14.5 \pm 0.2$ 도,  $15.8 \pm 0.2$ 도 및  $18.1 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 III은  $9.6 \pm 0.2$ 도,  $10.9 \pm 0.2$ 도,  $14.5 \pm 0.2$ 도,  $15.8 \pm 0.2$ 도,  $18.1 \pm 0.2$ 도 및  $20.2 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 상대 강도들이 스펙트럼을 얻기 위해 이용되는 샘플 제조, 장착, 그리고 기구와 분석 절차와 설정들을 포함하여 수많은 인자들에 따라 변화될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다. 상대 피크 강도들 및 피크 배치들은 실험 오차 이내에서 변화될 수 있다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 III에 대한 경우를 포함하여 여기에 열거되는 피크 배치들은 약  $\pm 0.6$ 도,  $\pm 0.4$ 도,  $\pm 0.2$ 도,

또는  $\pm 0.1$ 도의 2-세타로 변화될 수 있다.

[0070] 일부 실시예들에서, 다형체 I 및 형태 III의 혼합물은 실질적으로 도 3b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가진다.

[0071] 일부 실시예들에서, 다형체 I 및 형태 III의 혼합물은 실질적으로 도 3b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가진다.

[0072] 형태 IV

[0073] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 IV가 여기에 제공된다.

[0074] 일부 실시예들에서, 형태 IV는 실질적으로 도 4a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다. XRPD를 이용하여 형태 IV에 대해 관찰될 수 있는 각도 2-세타 및 상대 강도들은 표 4에 나타나있다.

[0075] 표 4

| 각도( $2\theta$ ) | d 값(Å) | 강도(카운트)   |
|-----------------|--------|-----------|
| 3.7             | 23.6   | 20546.07  |
| 7.7             | 11.5   | 316.33    |
| 11.1            | 7.9    | 50282.89  |
| 12.4            | 7.1    | 9463.20   |
| 12.8            | 6.9    | 128952.37 |
| 13.5            | 6.6    | 73004.53  |
| 14.3            | 6.2    | 1107.15   |
| 15.5            | 5.7    | 1601.21   |
| 16.6            | 5.3    | 4393.72   |
| 17.9            | 4.9    | 18738.68  |
| 18.5            | 4.8    | 10243.00  |
| 18.6            | 4.8    | 5141.69   |
| 19.1            | 4.6    | 807.92    |
| 19.9            | 4.4    | 1686.97   |
| 20.9            | 4.2    | 14781.60  |
| 21.5            | 4.1    | 11233.06  |
| 21.6            | 4.1    | 8729.09   |
| 21.9            | 4.1    | 29321.27  |
| 22.3            | 4.0    | 16474.92  |
| 22.4            | 4.0    | 12987.42  |
| 22.8            | 3.9    | 35633.79  |

[0076]

|      |     |          |
|------|-----|----------|
| 23.1 | 3.8 | 21970.49 |
| 23.5 | 3.8 | 24153.01 |
| 23.9 | 3.7 | 6592.59  |
| 24.4 | 3.6 | 42430.12 |
| 24.8 | 3.6 | 27600.62 |
| 25.0 | 3.6 | 18197.26 |
| 25.3 | 3.5 | 17487.34 |
| 25.8 | 3.4 | 20166.11 |
| 26.2 | 3.4 | 9283.12  |
| 27.1 | 3.3 | 1860.56  |
| 27.4 | 3.3 | 3534.99  |
| 28.0 | 3.2 | 2537.61  |
| 28.6 | 3.1 | 13746.55 |
| 29.0 | 3.1 | 1991.34  |
| 30.0 | 3.0 | 11236.64 |
| 30.5 | 2.9 | 5185.28  |
| 30.8 | 2.9 | 7657.41  |
| 31.0 | 2.9 | 2753.63  |
| 31.4 | 2.8 | 5359.89  |
| 33.8 | 2.6 | 1085.12  |
| 35.0 | 2.6 | 1833.47  |
| 35.7 | 2.5 | 1218.65  |
| 36.1 | 2.5 | 496.93   |
| 36.7 | 2.4 | 1373.07  |
| 37.9 | 2.4 | 2127.34  |
| 38.1 | 2.4 | 883.05   |
| 39.8 | 2.3 | 1200.46  |

[0077]

[0078]

일부 실시예들에서, 다형체 형태 IV는 실질적으로 도 4a에 도시되거나, 표 4에 제공되는 바와 같이 상기 XRPD 패턴 내의 가장 큰 강도를 가지는 각도 2-세타에서의 피크들의 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷, 적어도 다섯, 적어도 여섯, 적어도 일곱, 적어도 여덟, 적어도 아홉, 또는 적어도 열을 표시하는 XRPD 패턴을 가진다. 상대 강도들이 스펙트럼을 얻기 위해 이용되는 샘플 제조, 장착, 그리고 기구와 분석 절차와 설정들을 포함하여 수많은 인자들에 따라 변화될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다. 상대 피크 강도들 및 피크 배치들은 실험 오차 이내에서 변화될 수 있다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 IV에 대한 경우를 포함하여 여기에 열거되는 피크 배치들은 약 ±0.6도, ±0.4도, ±0.2도, 또는 ±0.1도의 2-세타로 변화될 수 있다.

[0079]

일부 실시예들에서, 다형체 형태 IV는 3.7±0.2도, 7.7±0.2도, 11.1±0.2도, 12.4±0.2도, 12.8±0.2도, 13.5±0.2도, 14.3±0.2도, 15.5±0.2도, 16.6±0.2도, 17.9±0.2도, 18.5±0.2도, 18.6±0.2도, 19.1±0.2도, 19.9±0.2도, 20.9±0.2도, 21.5±0.2도, 21.6±0.2도, 21.9±0.2도, 22.3±0.2도, 22.4±0.2도, 22.8±0.2도, 23.1±0.2도, 23.5±0.2도, 23.9±0.2도, 24.4±0.2도, 24.8±0.2도, 25.0±0.2도, 25.3±0.2도, 25.8±0.2도, 26.2±0.2도, 27.1±0.2도, 27.4±0.2도, 28.0±0.2도, 28.6±0.2도, 29.0±0.2도, 30.0±0.2도, 30.5±0.2도, 30.8±0.2도, 31.0±0.2도, 31.4±0.2도, 33.8±0.2도, 35.0±0.2도, 35.7±0.2도, 36.1±0.2도, 36.7±0.2도, 37.9±0.2도, 38.1±0.2도, 그리고 39.8±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 IV는 3.7±0.2도, 11.1±0.2도, 12.8±0.2도, 13.5±0.2도, 21.9±0.2도, 22.8±0.2도, 23.1±0.2도, 23.5±0.2도, 24.4±0.2도 및 24.8±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 IV는 11.1±0.2도, 12.8±0.2도, 13.5±0.2도, 22.8±0.2도 및 24.4±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 도 4a에 도시되거나, 표 4에 제공되는 경우 이외의 XRPD 패턴 내의 추가적인 피크들이, 예를 들어, 테스트 샘플 내에 존재하는 불순물들, 용매, 또는 다른 다형체들 또는 비정질 형태들의 존재로 인하여 관찰될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다.

[0080]

일부 실시예들에서, 형태 IV는 실질적으로 도 4b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가진다. 일부 실시예들에서,

형태 IV는 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 200°C에서 흡열 개시를 가지는 것으로 특징지어진다. 일부 실시예들에서, 형태 IV는 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 200±2°C(예를 들어, 200±1.9°C, 200±1.8°C, 200±1.7°C, 200±1.6°C, 200±1.5°C, 200±1.4°C, 200±1.3°C, 200±1.2°C, 200±1, 200±0.9°C, 200±0.8°C, 200±0.7°C, 200±0.6°C, 200±0.5°C, 200±0.4°C, 200±0.3°C, 200±0.2°C, 또는 200±0.1°C)에서 용융 흡열 개시를 가지는 것으로 특징지어진다.

- [0081] 일부 실시예들에서, 형태 IV는 실질적으로 도 4b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가진다.
- [0082] 형태 IV의 일부 실시예들에서, 다음의 사항 (a)-사항 (e)의 적어도 하나, 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷 또는 모두가 적용된다.
- [0083] (a) 형태 IV는 11.1±0.2도, 12.8±0.2도, 13.5±0.2도, 22.8±0.2도 및 24.4±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴; 3.7±0.2도, 11.1±0.2도, 12.8±0.2도, 13.5±0.2도, 21.9±0.2도, 22.8±0.2도, 23.1±0.2도, 23.5±0.2도, 24.4±0.2도 및 24.8±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴; 또는 3.7±0.2도, 7.7±0.2도, 11.1±0.2도, 12.4±0.2도, 12.8±0.2도, 13.5±0.2도, 14.3±0.2도, 15.5±0.2도, 16.6±0.2도, 17.9±0.2도, 18.5±0.2도, 18.6±0.2도, 19.1±0.2도, 19.9±0.2도, 20.9±0.2도, 21.5±0.2도, 21.6±0.2도, 21.9±0.2도, 22.3±0.2도, 22.4±0.2도, 22.8±0.2도, 23.1±0.2도, 23.5±0.2도, 23.9±0.2도, 24.4±0.2도, 24.8±0.2도, 25.0±0.2도, 25.3±0.2도, 25.8±0.2도, 26.2±0.2도, 27.1±0.2도, 27.4±0.2도, 28.0±0.2도, 28.6±0.2도, 29.0±0.2도, 30.0±0.2도, 30.5±0.2도, 30.8±0.2도, 31.0±0.2도, 31.4±0.2도, 33.8±0.2도, 35.0±0.2도, 35.7±0.2도, 36.1±0.2도, 36.7±0.2도, 37.9±0.2도, 38.1±0.2도, 그리고 39.8±0.2도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.
- [0084] (b) 형태 IV는 실질적으로 도 4a에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.
- [0085] (c) 형태 IV는 실질적으로 도 4b에 도시된 바와 같은 DSC 그래프를 가진다.
- [0086] (d) 형태 IV는 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 200°C에서 용융 흡열 개시를 가지는 것으로 특징지어진다.
- [0087] (e) 형태 IV는 실질적으로 도 4b에 도시된 바와 같은 TGA 그래프를 가진다.
- [0088] 형태 V
- [0089] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 V가 여기에 제공된다.
- [0090] 일부 실시예들에서, 형태 V는 형태 V는 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다. XRPD를 이용하여 형태 V에 대해 관찰될 수 있는 각도 2-세타 및 상대 강도들은 표 5에 나타나있다.

[0091] 표 5

| 각도( $2\theta$ ) | d 값(Å) | 강도(카운트) |
|-----------------|--------|---------|
| 5.7             | 15.4   | 920.22  |
| 8.3             | 10.7   | 902.83  |
| 11.5            | 7.7    | 9978.6  |
| 13.8            | 6.4    | 370.79  |
| 15.5            | 5.7    | 100.26  |
| 15.8            | 5.6    | 290.17  |
| 16.3            | 5.4    | 3772.89 |
| 16.6            | 5.4    | 397.64  |
| 17.2            | 5.1    | 500.92  |
| 17.8            | 5.0    | 473.82  |
| 18.5            | 4.8    | 237.44  |
| 18.9            | 4.7    | 388.87  |
| 19.1            | 4.6    | 2061.82 |
| 19.8            | 4.5    | 391.52  |
| 20.0            | 4.4    | 2661.48 |
| 20.2            | 4.4    | 1338.2  |
| 20.7            | 4.3    | 650.6   |
| 21.2            | 4.2    | 3071.64 |
| 21.6            | 4.1    | 295.42  |
| 23.0            | 3.9    | 446.39  |
| 23.1            | 3.9    | 165.78  |
| 23.3            | 3.8    | 1093.75 |
| 24.0            | 3.7    | 1807.48 |
| 24.2            | 3.7    | 176.77  |
| 24.3            | 3.7    | 472.09  |
| 24.6            | 3.6    | 216.92  |
| 24.7            | 3.6    | 3905.17 |
| 25.2            | 3.5    | 138.38  |
| 25.6            | 3.5    | 2004.45 |
| 26.7            | 3.3    | 1751.94 |
| 27.1            | 3.3    | 53.39   |

[0092]

|      |     |         |
|------|-----|---------|
| 27.3 | 3.3 | 55.93   |
| 27.5 | 3.2 | 25.62   |
| 27.9 | 3.2 | 217.7   |
| 28.1 | 3.2 | 1093.17 |
| 28.4 | 3.1 | 215.32  |
| 28.9 | 3.1 | 222.86  |
| 29.2 | 3.1 | 615.11  |
| 29.7 | 3.0 | 856.96  |
| 29.8 | 3.0 | 361.62  |
| 29.9 | 3.0 | 544.6   |
| 30.4 | 2.9 | 248.45  |
| 30.6 | 2.9 | 181.85  |
| 31.1 | 2.9 | 481.57  |
| 31.3 | 2.9 | 57.68   |
| 31.5 | 2.8 | 312.95  |
| 32.0 | 2.8 | 174.91  |
| 32.9 | 2.7 | 101.41  |
| 33.0 | 2.7 | 61.9    |
| 33.2 | 2.7 | 71.42   |
| 33.5 | 2.7 | 99.57   |
| 34.4 | 2.6 | 162.66  |
| 34.6 | 2.6 | 42.98   |
| 34.9 | 2.6 | 15.79   |
| 35.3 | 2.5 | 33.86   |
| 35.7 | 2.5 | 241.09  |
| 36.0 | 2.5 | 67.72   |
| 36.2 | 2.5 | 17.68   |
| 36.5 | 2.5 | 12.09   |
| 36.6 | 2.5 | 100.18  |
| 37.0 | 2.4 | 39.38   |
| 37.1 | 2.4 | 63.03   |
| 37.5 | 2.4 | 49.61   |
| 37.8 | 2.4 | 59.59   |
| 37.9 | 2.4 | 68.66   |
| 38.3 | 2.4 | 18.63   |
| 38.4 | 2.3 | 28.07   |
| 38.7 | 2.3 | 21.55   |

[0093]

|      |     |        |
|------|-----|--------|
| 38.8 | 2.3 | 52.54  |
| 39.3 | 2.3 | 31.1   |
| 39.4 | 2.3 | 123.61 |
| 39.6 | 2.3 | 51.44  |
| 39.9 | 2.3 | 74.51  |

[0094]

[0095]

일부 실시예들에서, 다형체 형태 V는 실질적으로 도 5에 도시되거나, 표 5에 제공되는 바와 같이 상기 XRPD 패턴 내의 가장 큰 강도를 가지는 각도 2-세타에서의 피크들의 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷, 적어도 다섯, 적어도 여섯, 적어도 일곱, 적어도 여덟, 적어도 아홉, 또는 적어도 열을 표시하는 XRPD 패턴을 가진다. 상대 강도들이 스펙트럼을 얻기 위해 이용되는 샘플 제조, 장착, 그리고 기구와 분석 절차와 설정들을 포함하여 수많은 인자들에 따라 변화될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다. 상대 피크 강도들 및 피크 배치들은 실험 오차 이내에서 변화될 수 있다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 V에 대한 경우를 포함하여 여기에 열거되는 피크 배

치들은 약  $\pm 0.6$ 도,  $\pm 0.4$ 도,  $\pm 0.2$ 도, 또는  $\pm 0.1$ 도의 2-세타로 변화될 수 있다.

[0096] 일부 실시예들에서, 다형체 형태 V는  $5.7 \pm 0.2$ 도,  $8.3 \pm 0.2$ 도,  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $13.8 \pm 0.2$ 도,  $15.5 \pm 0.2$ 도,  $15.8 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $16.6 \pm 0.2$ 도,  $17.2 \pm 0.2$ 도,  $17.8 \pm 0.2$ 도,  $18.5 \pm 0.2$ 도,  $18.9 \pm 0.2$ 도,  $19.1 \pm 0.2$ 도,  $19.8 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $20.2 \pm 0.2$ 도,  $20.7 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도,  $21.6 \pm 0.2$ 도,  $23.0 \pm 0.2$ 도,  $23.1 \pm 0.2$ 도,  $23.3 \pm 0.2$ 도,  $24.0 \pm 0.2$ 도,  $24.2 \pm 0.2$ 도,  $24.3 \pm 0.2$ 도,  $24.6 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.2 \pm 0.2$ 도,  $25.6 \pm 0.2$ 도,  $26.7 \pm 0.2$ 도,  $27.1 \pm 0.2$ 도,  $27.3 \pm 0.2$ 도,  $27.5 \pm 0.2$ 도,  $27.9 \pm 0.2$ 도,  $28.1 \pm 0.2$ 도,  $28.4 \pm 0.2$ 도,  $28.9 \pm 0.2$ 도,  $29.2 \pm 0.2$ 도,  $29.7 \pm 0.2$ 도,  $29.8 \pm 0.2$ 도,  $29.9 \pm 0.2$ 도,  $30.4 \pm 0.2$ 도,  $30.6 \pm 0.2$ 도,  $31.1 \pm 0.2$ 도,  $31.3 \pm 0.2$ 도,  $31.5 \pm 0.2$ 도,  $32.0 \pm 0.2$ 도,  $32.9 \pm 0.2$ 도,  $33.0 \pm 0.2$ 도,  $33.2 \pm 0.2$ 도,  $33.5 \pm 0.2$ 도,  $34.4 \pm 0.2$ 도,  $34.6 \pm 0.2$ 도,  $34.9 \pm 0.2$ 도,  $35.3 \pm 0.2$ 도,  $35.7 \pm 0.2$ 도,  $36.0 \pm 0.2$ 도,  $36.2 \pm 0.2$ 도,  $36.5 \pm 0.2$ 도,  $36.6 \pm 0.2$ 도,  $37.0 \pm 0.2$ 도,  $37.1 \pm 0.2$ 도,  $37.5 \pm 0.2$ 도,  $37.8 \pm 0.2$ 도,  $37.9 \pm 0.2$ 도,  $38.3 \pm 0.2$ 도,  $38.4 \pm 0.2$ 도,  $38.7 \pm 0.2$ 도,  $38.8 \pm 0.2$ 도,  $39.3 \pm 0.2$ 도,  $39.4 \pm 0.2$ 도,  $39.6 \pm 0.2$ 도, 그리고  $39.9 \pm 0.2$ 도의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 V는  $5.7 \pm 0.2$ 도,  $8.3 \pm 0.2$ 도,  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $17.2 \pm 0.2$ 도,  $19.1 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $20.2 \pm 0.2$ 도,  $20.7 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도,  $23.3 \pm 0.2$ 도,  $24.0 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.6 \pm 0.2$ 도,  $26.7 \pm 0.2$ 도,  $28.1 \pm 0.2$ 도,  $29.2 \pm 0.2$ 도,  $29.7 \pm 0.2$ 도,  $29.9 \pm 0.2$ 도, 그리고  $31.1 \pm 0.2$ 도의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 V는  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $19.1 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $20.2 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도,  $24.0 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.6 \pm 0.2$ 도, 그리고  $26.7 \pm 0.2$ 도의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 V는  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도 및  $24.7 \pm 0.2$ 도의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 도 5에 도시되거나, 표 5에 제공되는 경우 이외의 XRPD 패턴 내의 추가적인 피크들이, 예를 들어, 테스트 샘플 내에 존재하는 불순물들, 용매, 또는 다른 다형체들 또는 비정질 형태들의 존재로 인하여 관찰될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다.

[0097] 형태 V의 일부 실시예들에서, 다음의 사항 (a)-사항 (b) 중의 적어도 하나 또는 모두가 적용된다.

[0098] (a) 형태 V는  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도 및  $24.7 \pm 0.2$ 도의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴;  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $19.1 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $20.2 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도,  $24.0 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.6 \pm 0.2$ 도 및  $26.7 \pm 0.2$ 도의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴; 또는  $5.7 \pm 0.2$ 도,  $8.3 \pm 0.2$ 도,  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $17.2 \pm 0.2$ 도,  $19.1 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $20.2 \pm 0.2$ 도,  $20.7 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도,  $23.3 \pm 0.2$ 도,  $24.0 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.6 \pm 0.2$ 도,  $26.7 \pm 0.2$ 도,  $28.1 \pm 0.2$ 도,  $29.2 \pm 0.2$ 도,  $29.7 \pm 0.2$ 도,  $29.9 \pm 0.2$ 도, 그리고  $31.1 \pm 0.2$ 도의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0099] (b) 형태는 V는 실질적으로 도 5에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0100] 형태 VI

[0101] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 VI이 여기에 제공된다.

[0102] 일부 실시예들에서, 형태 VI은 실질적으로 도 6a에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다. XRPD를 이용하여 형태 VI에 대해 관찰될 수 있는 각도 2-세타 및 상대 강도들은 표 6에 나타나있다.

[0103] 표 6

| 각도( $2\theta$ ) | d 값( $\text{\AA}$ ) | 강도(카운트) |
|-----------------|---------------------|---------|
| 3.0             | 29.4                | 54.91   |
| 5.0             | 17.7                | 127.50  |
| 5.4             | 16.3                | 453.97  |
| 5.9             | 14.9                | 587.10  |
| 7.2             | 12.3                | 125.69  |
| 8.1             | 10.9                | 567.03  |
| 8.9             | 10.0                | 345.88  |
| 9.6             | 9.2                 | 432.70  |
| 9.9             | 8.9                 | 79.69   |
| 10.6            | 8.3                 | 788.69  |
| 12.1            | 7.3                 | 797.99  |
| 13.3            | 6.6                 | 159.40  |
| 14.0            | 6.3                 | 476.49  |
| 14.4            | 6.1                 | 77.78   |
| 14.7            | 6.0                 | 220.91  |
| 15.0            | 5.9                 | 593.87  |
| 15.4            | 5.8                 | 46.97   |
| 16.1            | 5.5                 | 1350.47 |
| 16.5            | 5.4                 | 388.67  |
| 17.8            | 5.0                 | 805.27  |
| 18.9            | 4.7                 | 55.59   |
| 19.0            | 4.7                 | 100.12  |
| 19.2            | 4.6                 | 53.05   |
| 19.6            | 4.5                 | 24.26   |
| 20.0            | 4.4                 | 98.96   |
| 20.3            | 4.4                 | 55.64   |
| 20.7            | 4.3                 | 145.05  |
| 21.1            | 4.2                 | 226.01  |
| 21.9            | 4.1                 | 246.53  |
| 22.6            | 3.9                 | 115.35  |
| 22.9            | 3.9                 | 78.78   |
| 23.6            | 3.8                 | 399.26  |

[0104]

|      |     |        |
|------|-----|--------|
| 23.6 | 3.8 | 373.80 |
| 23.8 | 3.7 | 58.05  |
| 24.4 | 3.6 | 146.88 |
| 24.8 | 3.6 | 348.39 |
| 25.5 | 3.5 | 226.63 |
| 26.4 | 3.4 | 42.15  |
| 26.7 | 3.3 | 137.53 |
| 27.3 | 3.3 | 112.85 |
| 27.6 | 3.2 | 120.57 |
| 28.2 | 3.2 | 55.34  |
| 28.5 | 3.1 | 60.37  |
| 29.0 | 3.1 | 26.44  |
| 29.6 | 3.0 | 70.01  |
| 29.9 | 3.0 | 60.95  |
| 30.4 | 2.9 | 49.00  |
| 30.9 | 2.9 | 14.91  |
| 31.6 | 2.8 | 12.97  |
| 32.2 | 2.8 | 38.90  |
| 32.6 | 2.7 | 40.95  |
| 33.1 | 2.7 | 16.26  |
| 33.3 | 2.7 | 16.56  |
| 34.5 | 2.6 | 10.35  |
| 35.0 | 2.6 | 16.35  |
| 35.5 | 2.5 | 36.10  |
| 38.5 | 2.3 | 20.00  |

[0105]

[0106]

일부 실시예들에서, 다형체 형태 VI은 실질적으로 도 6a에 도시되거나, 표 6에 제공되는 바와 같이 상기 XRPD 패턴 내의 가장 큰 강도를 가지는 각도 2-세타에서의 피크들의 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷, 적어도 다섯, 적어도 여섯, 적어도 일곱, 적어도 여덟, 적어도 아홉, 또는 적어도 열을 표시하는 XRPD 패턴을 가진다. 상대 강도들이 스펙트럼을 얻기 위해 이용되는 샘플 제조, 장착, 그리고 기구와 분석 절차와 설정들을 포함하여 수많은 인자들에 따라 변화될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다. 상대 피크 강도들 및 피크 배치들은 실험 오차 이내에서 변화될 수 있다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 VI에 대한 경우를 포함하여 여기에 열거되는 피크 배치들은 약  $\pm 0.6^\circ$ ,  $\pm 0.4^\circ$ ,  $\pm 0.2^\circ$ , 또는  $\pm 0.1^\circ$ 의 2-세타로 변화될 수 있다.

[0107]

일부 실시예들에서, 다형체 형태 VI은  $0 \pm 0.2^\circ$ ,  $5.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $5.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $5.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $7.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $9.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $9.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $19.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $19.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $19.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $21.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $21.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $23.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $23.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $25.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $27.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $27.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $28.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $28.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $29.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $29.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $29.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $30.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $30.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $31.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $32.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $32.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $33.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $33.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $34.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $35.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $35.5 \pm 0.2^\circ$ , 그리고  $38.5 \pm 0.2^\circ$ 의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 VI은  $5.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $5.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $9.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.1 \pm 0.2^\circ$  및  $17.8 \pm 0.2^\circ$ 의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 실시예들에서, 다형체 형태 VI은  $10.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.1 \pm 0.2^\circ$  및  $17.8 \pm 0.2^\circ$ 의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 도 6a에 도시되거나, 표 6에 제공되는 경우 이외의 XRPD 패턴 내의 추가적인 피크들이, 예를 들어, 테스트 샘플 내에 존재하는 불순물들, 용매, 또는 다른 다형체들 또는 비정질 형태들의 존재로 인하여 관찰될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다.

[0108]

일부 실시예들에서, 형태 VI은 실질적으로 도 6b에 도시된 바와 같은 TGA 그래프, 또는 도 6c에 도시된 바와 같

은 TGA 그래프를 가진다. 일부 실시예들에서, 형태 VI은 TGA에 의해 결정되는 바와 같이 25℃ 내지 200℃에서 약 2%±0.5%의 중량 손실을 나타낸다.

[0109] 일부 실시예들에서, 형태 VI은 실질적으로 도 6d에 도시된 바와 같은 DSC 그래프, 또는 도 6e에 도시된 바와 같은 DSC 그래프를 가진다. 일부 실시예들에서, 형태 VI은 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 200±2℃(예를 들어, 200±1.9℃, 200±1.8℃, 200±1.7℃, 200±1.6℃, 200±1.5℃, 200±1.4℃, 200±1.3℃, 200±1.2℃, 200±1, 200±0.9℃, 200±0.8℃, 200±0.7℃, 200±0.6℃, 200±0.5℃, 200±0.4℃, 200±0.3℃, 200±0.2℃, 또는 200±0.1℃)에서 흡열 개시를 가지는 것으로 특징지어진다. 일부 실시예들에서, 형태 VI은 약 200±2℃(예를 들어, 200±1.9℃, 200±1.8℃, 200±1.7℃, 200±1.6℃, 200±1.5℃, 200±1.4℃, 200±1.3℃, 200±1.2℃, 200±1, 200±0.9℃, 200±0.8℃, 200±0.7℃, 200±0.6℃, 200±0.5℃, 200±0.4℃, 200±0.3℃, 200±0.2℃, 또는 200±0.1℃)에서의 흡열 개시, 약 115±2℃(예를 들어, 115±1.9℃, 115±1.8℃, 115±1.7℃, 115±1.6℃, 115±1.5℃, 115±1.4℃, 115±1.3℃, 115±1.2℃, 115±1, 115±0.9℃, 115±0.8℃, 115±0.7℃, 115±0.6℃, 115±0.5℃, 115±0.4℃, 115±0.3℃, 115±0.2℃, 또는 115±0.1℃)에서의 흡열 개시, 또는 약 41±2℃(예를 들어, 41±1.9℃, 41±1.8℃, 41±1.7℃, 41±1.6℃, 41±1.5℃, 41±1.4℃, 41±1.3℃, 41±1.2℃, 41±1, 41±0.9℃, 41±0.8℃, 41±0.7℃, 41±0.6℃, 41±0.5℃, 41±0.4℃, 41±0.3℃, 41±0.2℃, 또는 41±0.1℃)에서의 흡열 개시, 또는 이들의 임의의 결합을 가지는 것으로 특징지어진다.

[0110] 형태 VI의 일부 실시예들에서, 다음의 사항 (a)-사항 (g) 중의 적어도 하나, 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷, 적어도 다섯, 적어도 여섯, 또는 모두가 적용된다.

[0111] (a) 형태 VI은 10.6±0.2도, 12.1±0.2도, 15.0±0.2도, 16.1±0.2도 및 17.8±0.2도의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴; 5.4±0.2도, 5.9±0.2도, 8.1±0.2도, 9.6±0.2도, 10.6±0.2도, 12.1±0.2도, 14.0±0.2도, 15.0±0.2도, 16.1±0.2도 및 17.8±0.2도의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴; 또는 3.0±0.2도, 5.0±0.2도, 5.4±0.2도, 5.9±0.2도, 7.2±0.2도, 8.1±0.2도, 8.9±0.2도, 9.6±0.2도, 9.9±0.2도, 10.6±0.2도, 12.1±0.2도, 13.3±0.2도, 14.0±0.2도, 14.4±0.2도, 14.7±0.2도, 15.0±0.2도, 15.4±0.2도, 16.1±0.2도, 16.5±0.2도, 17.8±0.2도, 18.9±0.2도, 19.0±0.2도, 19.2±0.2도, 19.6±0.2도, 20.0±0.2도, 20.3±0.2도, 20.7±0.2도, 21.1±0.2도, 21.9±0.2도, 22.6±0.2도, 22.9±0.2도, 23.6±0.2도, 23.8±0.2도, 24.4±0.2도, 24.8±0.2도, 25.5±0.2도, 26.4±0.2도, 26.7±0.2도, 27.3±0.2도, 27.6±0.2도, 28.2±0.2도, 28.5±0.2도, 29.0±0.2도, 29.6±0.2도, 29.9±0.2도, 30.4±0.2도, 30.9±0.2도, 31.6±0.2도, 32.2±0.2도, 32.6±0.2도, 33.1±0.2도, 33.3±0.2도, 34.5±0.2도, 35.0±0.2도, 35.5±0.2도, 그리고 38.5±0.2도의 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0112] (b) 형태 VI은 실질적으로 도 6a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가진다.

[0113] (c) 형태 VI은 실질적으로 도 6b 또는 도 6c에 도시한 바와 같은 TGA를 가진다.

[0114] (d) 형태 VI은 TGA에 의해 결정되는 바와 같이 25℃ 내지 200℃에서 약 2%±0.5%의 중량 손실을 가진다.

[0115] (e) 형태 VI은 실질적으로 도 6d 또는 도 6e에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가진다.

[0116] (f) 형태 IV은 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 200℃에서 용융 흡열 개시를 가지는 것으로 특징지어진다.

[0117] (g) 형태 VI은 DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약 200℃에서의 흡열 개시, 약 41℃에서의 흡열 개시, 또는 이들의 임의의 결합을 가지는 것으로 특징지어진다.

[0118] 조성물들

[0119] 또한, 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI 또는 이들의 혼합물과 같이 여기에 설명되는 다형체들을 함유하는 조성물들이 여기에 제공된다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 형태 I을 함유한다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 형태 II를 함유한다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 형태 III을 함유한다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 형태 I 및 형태 III의 혼합물을 함유한다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 형태 IV를 함유한다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 형태 V를 함유한다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 형태 VI을 함유한다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용 가능한 운반체를 더 포함한다.

[0120] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 형태 I을 함유하는 조성물이 제공된다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 II-형태 VI 중에서 적어도 하나, 적어도 둘, 적어도 셋, 또는 모두가 실질적으로 없다. 일부 실시예들에서, 상기



어도 약 20중량%, 적어도 약 30중량%, 적어도 약 40중량%, 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 85중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 96중량%, 적어도 약 97중량%, 적어도 약 98중량%, 적어도 약 99중량%, 또는 적어도 약 99.9중량%가 형태 III이다. (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 형태 III을 함유하는 상기 조성물의 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 적어도 약 0.1중량%, 적어도 약 0.3중량%, 적어도 약 0.5중량%, 적어도 약 0.8중량%, 적어도 약 1.0중량%, 적어도 약 5.0중량%, 적어도 약 10중량%, 적어도 약 20중량%, 적어도 약 30중량%, 적어도 약 40중량%, 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 85중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 96중량%, 적어도 약 97중량%, 적어도 약 98중량%, 적어도 약 99중량%, 또는 적어도 약 99.9중량%가 형태 III으로 존재한다.

[0126] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 형태 IV를 함유하는 조성물이 제공된다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I-형태 III, 형태 V 및 형태 VI 중에서 적어도 하나, 적어도 둘, 적어도 셋, 또는 모두가 실질적으로 없다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 비정질 또는 비결정성 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 염들이 실질적으로 없다.

[0127] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 형태 IV를 함유하는 상기 조성물의 일부 실시예들에서, 전체 조성물의 적어도 약 0.1중량%, 적어도 약 0.3중량%, 적어도 약 0.5중량%, 적어도 약 0.8중량%, 적어도 약 1.0중량%, 적어도 약 5.0중량%, 적어도 약 10중량%, 적어도 약 20중량%, 적어도 약 30중량%, 적어도 약 40중량%, 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 85중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 96중량%, 적어도 약 97중량%, 적어도 약 98중량%, 적어도 약 99중량%, 또는 적어도 약 99.9중량%가 형태 IV이다. (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 형태 IV를 함유하는 상기 조성물의 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 적어도 약 0.1중량%, 적어도 약 0.3중량%, 적어도 약 0.5중량%, 적어도 약 0.8중량%, 적어도 약 1.0중량%, 적어도 약 5.0중량%, 적어도 약 10중량%, 적어도 약 20중량%, 적어도 약 30중량%, 적어도 약 40중량%, 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 85중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 96중량%, 적어도 약 97중량%, 적어도 약 98중량%, 적어도 약 99중량%, 또는 적어도 약 99.9중량%가 형태 IV로 존재한다.

[0128] 일부 실시예들에서, 형태 I 및 형태 IV (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 형태 I 및 형태 IV를 함유하는 조성물이 제공된다. 일부 실시예들에서, 형태 I 및 형태 IV는 99 대 1, 90 대 10, 80 대 20, 70 대 30, 60 대 40, 50 대 50, 40 대 60, 30 대 70, 20 대 80, 10 대 90, 또는 1 대 99의 중량비로 존재한다. 일부 실시예들에서, 형태 I 대 형태 IV의 중량비는 90 대 10 내지 99 대 1이다. 형태 I 및 형태 IV를 함유하는 조성물의 일부 실시예들에서, 전체 조성물의 적어도 약 0.1중량%, 적어도 약 0.3중량%, 적어도 약 0.5중량%, 적어도 약 0.8중량%, 적어도 약 1.0중량%, 적어도 약 5.0중량%, 적어도 약 10중량%, 적어도 약 20중량%, 적어도 약 30중량%, 적어도 약 40중량%, 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 85중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 96중량%, 적어도 약 97중량%, 적어도 약 98중량%, 적어도 약 99중량%, 또는 적어도 약 99.9중량%가 형태 I이다. 형태 I 및 형태 IV를 함유하는 조성물의 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 적어도 약 0.1중량%, 적어도 약 0.3중량%, 적어도 약 0.5중량%, 적어도 약 0.8중량%, 적어도 약 1.0중량%, 적어도 약 5.0중량%, 적어도 약 10중량%, 적어도 약 20중량%, 적어도 약 30중량%, 적어도 약 40중량%, 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 85중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 96중량%, 적어도 약 97중량%, 적어도 약 98중량%, 적어도 약 99중량%, 또는 적어도 약 99.9중량%가 형태 I로 존재한다. 형태 I 및 형태 IV를 함유하는 조성물의 일부 실시예들에서, 전체 조성물의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 0.3%, 적어도 약 0.5%, 적어도 약 0.8%, 적어도 약 1.0%, 적어도 약 5.0%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 적어도 약



[0133] 일부 실시예들에서, 여기에 설명되는 다형체 형태들 중의 하나 또는 그 이상(예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 또는 이들의 혼합물), 그리고 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 운반체들을 함유하는 정제 또는 캡슐이 제공된다. 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 실질적으로 순수한 다형체 형태 I 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 운반체들을 함유하는 정제 또는 캡슐이 제공된다. 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 실질적으로 순수한 다형체 형태 II 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 운반체들을 함유하는 정제 또는 캡슐이 제공된다. 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 실질적으로 순수한 다형체 형태 III 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 운반체들을 함유하는 정제 또는 캡슐이 제공된다. 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 실질적으로 순수한 다형체 형태 IV 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 운반체들을 함유하는 정제 또는 캡슐이 제공된다. 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 실질적으로 순수한 다형체 형태 V 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 운반체들을 함유하는 정제 또는 캡슐이 제공된다. 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 실질적으로 순수한 다형체 형태 VI 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 운반체들을 함유하는 정제 또는 캡슐이 제공된다.

[0134] 제조 방법

[0135] 형태 I

[0136] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I을 제조하는 방법이 제공되며, (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계; 그리고 (2) 상기 (1)의 혼합물을 냉각하거나, 상기 단계 (1)의 혼합물로부터 상기 용매를 제거하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 용매는 알코올(예를 들어, 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 또는 프로판올(propanol)), 아세테이트(acetate)(예를 들어, 이소프로필 아세테이트(isopropyl acetate) 또는 에틸 아세테이트(ethyl acetate)), 에테르(ether)(예를 들어, 메틸 t-부틸 에테르(methyl t-butyl ether), 디에틸 에테르(diethyl ether), 또는 2-메틸 테트라하이드로푸란(methyl tetrahydrofuran)), 케톤(ketone)(예를 들어, 메틸 에틸 케톤(methyl ethyl ketone) 또는 메틸 이소부틸 케톤(methyl isobutyl ketone)), 니트릴(nitrile)(예를 들어, 아세토니트릴(acetonitrile)), 아마이드(amide)(예를 들어, N,N-디메틸포름아미드(dimethylformamide)), 비방향족 탄화수소(예를 들어, 헥산(hexane)), 방향족 탄화수소(예를 들어, 톨루엔(toluene)), 물, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 용매는 아세톤(acetone), 아세토니트릴(acetonitrile)(ACN), 디클로로메탄(dichloromethane)(DCM), 1,4-디옥산(dioxane), N,N-디메틸포름아미드(dimethylformamide)(DMF), 에탄올(EtOH), 메탄올(MeOH), 2-메틸테트라하이드로푸란(methyltetrahydrofuran)(2-MeTHF), 2-프로판올(IPA), 테트라하이드로푸란(tetrahydrofuran)(THF), 물, 디에틸 에테르(diethyl ether)(Et<sub>2</sub>O), 메틸 에틸 케톤(methyl ethyl ketone)(MEK), 톨루엔, 물, 에틸 아세테이트, 헥산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 용매는 DCM을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)은 상기 혼합물을 약 80°C, 약 75°C, 약 70°C, 약 65°C, 약 60°C, 약 55°C, 약 50°C, 약 45°C, 약 40°C, 또는 약 35°C와 같이 상승된 온도(예를 들어, 실온 보다 높은 온도)까지 가열하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)은 실온에서 수행된다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물로부터 상기 용매를 제거하는 단계를 포함한다. 또한, 형태 I이 다음의 실험예 6에서 설명되는 바와 같은 적합한 방법을 이용하여 제조될 수 있는 점이 이해될 것이다.

[0137] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I을 제조하는 방법은 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드를 제조하는 방법을 더 포함하며, 이는 (1) 삼차 부틸(tert-butyl) N-[(1R)-5-(N-디하이드록시카르바미도일(hydroxycarbamimidoyl))-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-일(y1)]카르바메이트(carbamate)를 프로판올 프로파노에이트(propanoyl propanoate)와 반응시켜, 삼차 부틸(tert-butyl) N-[(1R)-5-(5-에틸(ethyl)-1,2,4-옥사디아졸(oxadiazol)-3-일(y1))-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-일(y1)] 카르바메이트(carbamate)를 형성하는 단계; (2) 삼차 부틸 N-[(1R)-5-(5-

에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]카르바메이트를 트리플루오로아세트산 (trifluoroacetic acid)(TFA)과 반응시켜, (1R)-5-(5-에틸(ethyl)-1,2,4-옥사디아졸(oxadiazol)-3-일(y1))-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-아민(amine)을 형성하는 단계; 그리고 (3) (1R)-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민을 1-메틸(methyl)-1H-피라졸(pyrazole)-4-카르복시산(carboxylic acid)과 반응시켜, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드를 형성하는 단계를 포함한다.

[0138] 형태 II

[0139] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 형태 II를 제조하는 방법이 제공되며, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 형태 I을 물속에서 분쇄하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 II를 제조하는 방법이 제공되며, (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 용매는 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 또는 프로판올)을 포함하며; (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 용매는 에탄올을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)은 상기 혼합물을 약 80°C, 약 75°C, 약 70°C, 약 65°C, 약 60°C, 약 55°C, 약 50°C, 약 45°C, 약 40°C, 또는 약 35°C와 같은 상승된 온도까지 가열하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)은 상기 혼합물을 약 60°C까지 가열하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 반응매(anti-solvent)가 상기 단계 (2)가 수행되기 이전에 첨가된다. 일부 실시예들에서, 상기 반응매는 물이다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 20°C, 약 15°C, 약 10°C, 약 5°C, 약 0°C, 약 -5°C, 약 -10°C, 약 -15°C, 또는 약 -20°C로 냉각하는 것과 같이 상기 단계 (1)의 혼합물을 상기 단계 (1)이 수행되는 온도보다 낮은 온도로 냉각하는 단계를 포함한다. 또한, 형태 II가 다음에 실험예 6에서 설명되는 바와 같은 적합한 방법을 이용하여 제조될 수 있는 점이 이해될 것이다.

[0140] 형태 I 및 형태 III의 혼합물

[0141] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I 및 형태 III의 혼합물을 제조하는 방법이 제공되며, (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 용매는 에테르(예를 들어, 메틸 t-부틸 에테르, 디에틸 에테르, 2-메틸 테트라하이드로푸란, 또는 디옥산) 또는 비방향족 탄화수소(예를 들어, 헥산), 또는 이들의 혼합물을 포함하며; (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 용매는 헥산이나 디옥산 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)은 상기 혼합물을 약 80°C, 약 75°C, 약 70°C, 약 65°C, 약 60°C, 약 55°C, 약 50°C, 약 45°C, 약 40°C, 또는 약 35°C와 같이 상승된 온도까지 가열하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)은 약 60°C에서 수행된다. 일부 실시예들에서, 반응매가 상기 단계 (2)가 수행되기 이전에 첨가된다. 일부 실시예들에서, 상기 반응매는 물이다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 20°C, 약 15°C, 약 10°C, 약 5°C, 약 0°C, 약 -5°C, 약 -10°C, 약 -15°C, 또는 약 -20°C까지 냉각시키는 것과 같이 상기 단계 (1)의 혼합물을 상기 단계 (1)이 수행되는 온도보다 낮은 온도까지 냉각하는 단계를 포함한다. 또한, 형태 I 및 형태 III의 혼합물이 다음의 실험예 6에 기재되어 있는 바와 같은 적합한 방법을 이용하여 제조될 수 있는 점이 이해될 것이다.

[0142] 형태 IV

[0143] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 IV를 제조하는 방법이 제공되며, (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 용매는 니트릴(예를 들어, 아세토니트릴(ACN))이나 물 또는 이들의 혼합물을 포함하며; (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 용매는 ACN이나 물 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 용매는 ACN 또는 ACN 및 물의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)은 상기 혼합물 또는 용매를 약 80°C, 약 75°C, 약 70°C, 약 65°C, 약 60°C, 약 55°C, 약 50°C, 약 45°C, 약 40°C, 또는 약 35°C와 같이 상승된 온도까지 가열하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)은 상기 혼합물 또는 용매를 약 80°C까지 가열하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상

기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 20℃, 약 15℃, 약 10℃, 약 5℃, 약 0℃, 약 -5℃, 약 -10℃, 약 -15℃, 또는 약 -20℃까지 냉각하는 것과 같이 상기 단계 (1)의 혼합물 상기 단계 (1)이 수행되는 온도보다 낮은 온도까지 냉각하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 20℃까지 냉각하는 단계를 포함한다.

[0144] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 IV를 제조하는 방법은 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드를 제조하는 단계를 더 포함하며, 이는 (1) 1-메틸(methyl)-1H-피라졸(pyrazole)-4-카르복시산(carboxylic acid)을 (R)-1-아미노(amino)-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(indene)-5-카르보니트릴 하이드로클로라이드(carbonitrile hydrochloride)와 반응시켜, (R)-N-(5-시아노(cyano)-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-일(y1))-1-메틸(methyl)-1H-피라졸(pyrazole)-4-카르복사미드(carboxamide)를 형성하는 단계; (2) (R)-N-(5-시아노-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드를 하이드록실아민(hydroxylamine)과 반응시켜, (R,Z)-N-(5-(N'-하이드록시카르바미도일(hydroxycarbamidoyl))-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-일(y1))-1-메틸(methyl)-1H-피라졸(pyrazole)-4-카르복사미드(carboxamide)를 형성하는 단계; 그리고 (3) (R,Z)-N-(5-(N'-하이드록시카르바미도일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드를 프로피온산(propionic acid)과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0145] 형태 V

[0146] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 V를 제조하는 방법이 제공되며, (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 용매는 아세테이트(예를 들어, 이소프로필 아세테이트 또는 에틸 아세테이트)를 포함하며; (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 용매는 에틸 아세테이트를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)은 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 상기 용매를 실온에서 혼합하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 15℃, 약 10℃, 약 5℃, 약 0℃, 약 -5℃, 약 -10℃, 약 -15℃, 또는 약 -20℃까지 냉각하는 것과 같이 상기 단계 (1)의 혼합물을 상기 단계 (1)이 수행되는 온도보다 낮은 온도까지 냉각하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 5℃까지 냉각하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 방법은 긴 바늘(long-needle) 형태들로 존재하는 상기 다형체를 분리하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 방법은 (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 용매는 에틸 아세테이트를 포함하고; (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 5℃까지 냉각하는 단계를 포함하며; (3) 긴 바늘 형태들로 존재하는 상기 다형체를 분리하는 단계를 포함한다.

[0147] 형태 VI

[0148] 일부 실시예들에서, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 VI를 제조하는 방법이 제공되며, (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 용매는 니트릴(예를 들어, 아세트니트릴) 및 물을 포함하며; (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 휘젓는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 용매는 ACN 및 물을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)에서 제조된 혼합물은 거의 포화 용액, 포화 용액, 또는 슬러리(slurry)이다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (1)에서 제조된 혼합물은 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 고체 형태를 포함하며, 여기서 상기 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 고체 형태는 형태 I, 형태 IV, 형태 V, 또는 이들의 임의의 결합을 함유한다. 일부 실시예들에서, 상기 고체 형태는 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드(예를 들어, 형태 I, 형태 IV, 또는 형태 V)의 다른 고체 형태와 결합하여 형태 VI를 함유한다. 일부 실시예들에서, 상기 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 고체 형태는 형태 IV 및 형태 VI의 결합을 함유한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (2)는 상기 혼합물을 약 0℃ 내지 약 30℃, 약 0℃ 내지 약 25℃, 약 0℃ 내지 약 20℃, 약 0℃ 내지 약 15℃, 또는 약 0℃ 내지 약 10℃의 온도에서 휘젓

는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 0℃ 내지 약 20℃, 약 0℃ 내지 약 15℃, 또는 약 0℃ 내지 약 10℃까지 냉각하는 것과 같이 상기 단계 (1)의 혼합물을 상기 단계 (1)이 수행되는 온도보다 낮은 온도까지 냉각하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 20℃, 약 15℃, 약 12℃, 약 10℃, 약 8℃, 약 5℃, 약 2℃, 또는 약 0℃의 온도까지 냉각하는 단계를 포함한다.

[0149] 이용 방법

[0150] 여기에 제공되는 다형체 형태들 및 조성물들은 개체 또는 대상에서 질병이나 상태를 치료하거나 방지하기 위해 사용될 수 있다.

[0151] 이론에 구속되지 않고, 제공되는 다형체 형태들 및 조성물들은 미오신(myosin)을 억제하는 것에 의해 작용하는 것으로 여겨진다. 이러한 억제는 잠재적으로 수축의 양을 감소시키는 액틴 필라멘트(actin filament)들과 상호 작용하는 독립적인 미오신 헤드들의 숫자를 감소시킨다. 심장 근육의 수축을 감소시키는 것은 지나친 수축이 문 제인 심장병들의 치료를 위해 중요할 수 있다. 일부 실시예들에서, 개체 또는 대상에서 심장병을 치료하거나 방 지하는 방법들이 제공되며, 필요로 하는 상기 개체 또는 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물을 투 여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 필요로 하는 대상에서 심장병을 치료하거나 방지하는 방법들이 제 공되며, 상기 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 필요로 하는 대상에서 심장병을 치료하는 방법들이 제공되며, 상기 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 필요로 하는 대 상에서 확립되거나 진단된 심장병을 치료하는 방법들이 제공되며, 상기 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 필요로 하는 대상에서 심장병을 방지 하는 방법들이 제공되며, 상기 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0152] 또한, 대상에서 심장병의 치료를 위한 의약의 제조에서 여기서 제공되는 다형체 형태 또는 조성물의 사용이 여 기에 제공된다. 일부 측면들에서, 요법에 의한 인간 신체 또는 동물 몸체의 치료의 방법에서의 사용을 위해 여 기에 설명되는 바와 같은 다형체 형태 또는 조성물이 여기에 제공된다. 일부 실시예들에서, 요법에 의한 인간 신체 또는 동물 몸체의 치료의 방법에서의 사용을 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 일부 실시예들에서, 심장병을 치료하거나 방지하 는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 일부 실시예들에서, 심장병을 치료하는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 일부 실시예들에서, 확 립되거나 진단된 심장병을 치료하는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 다른 실시예들에서, 심장병을 방지하는 데 사용되기 위 한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 일부 실시예들에서, HCM과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형 태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 일부 실시예들 에서, 이차 좌심실벽 비후화(secondary left ventricular wall thickening)와 연관된 질병 또는 상태를 치료하 는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 일부 실시예들에서, 심장병과 연관된 증상을 개선하는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 다른 실 시예들에서, 심장병과 연관된 증상의 위험을 감소시키는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 다른 실시예들에서, 작은 좌 심실 공동, 공동 폐색(cavity obliteration), 과역동성(hyperdynamic) 좌심실 수축, 좌심실로부터의 혈류의 폐 색, 심장 비대(cardiac hypertrophy), 작은 심장 박출량(small cardiac stroke volume), 좌심실의 손상된 이완, 높은 좌심실 충전 압력, 심근 허혈(myocardial ischemia), 또는 심장 섬유증(cardiac fibrosis)과 연관 된 질병 또는 상태를 치료하는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 특정 실시예들에서, 작은 좌심실 공동과 공동 폐색, 과역 동성 좌심실 수축, 심근 허혈, 또는 심장 섬유증과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 일부 실시예들에서, 근위축증(muscular dystrophy)들을 치료하는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 일부 실시예들에서, 글

리코겐 축적병(glycogen storage disease)을 치료하는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 다른 실시예들에서, 심장 근섬유 분절(cardiac sarcomere)을 억제하는 것과 같이 심장 근섬유분절을 조절하는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다. 또 다른 실시예들에서, 심장 미오신을 강화시키는 데 사용되기 위한 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V나 형태 VI, 또는 이들의 결합과 같은 다형체 형태가 여기에 제공된다.

[0153] 일부 실시예들에서, 상기 대상은 포유동물이다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 마우스(mouse), 랫(rat), 개, 고양이, 돼지, 양, 말, 소, 또는 인간이다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 인간이다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 확립되거나 진단된 심장병을 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 확립되거나 진단된 비대형 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy)(HCM)을 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 심장병이 진단될 위험이 있다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 심장병에 대한 위험을 증가시키는 돌연변이를 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 비대형 심근병증(HCM)에 위험을 증가시키는 돌연변이를 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 돌연변이는 근섬유분절 돌연변이(sarcomeric mutation)이다. 일부 실시예들에서, 돌연변이는 미오신 중쇄  $\beta$ (MHC- $\beta$ ), 심장 근육 트로포닌(troponin)T(cTnT), 트로포미오신(tropomyosin) 알파-1 사슬(TPM1), 미오신-결합 단백질 C 심장형(MYBPC3), 심장 트로포닌 I(cTnI), 미오신 기본 경쇄(ELC), 티틴(titin)(TTN), 미오신 조절 경쇄 2 심실/심장 근육 아이소폼(isoform)(MLC-2), 심장 근육 알파 액틴, 근육 LIM 단백질(MLP), 또는 프로테인 키나아제(protein kinase) AMP-활성화 비촉매 서브유닛 감마 2(PRKAG2) 내의 돌연변이이다. 일부 실시예들에서, 상기 돌연변이는 MHC- $\beta$  내의 돌연변이이다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 인정된 유전적 병인이 없이 확립되거나 진단된 비대형 심근병증을 가진다

[0154] 일부 실시예들에서, 진행성 증상들의 높은 위험을 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 심방 세동(atrial fibrillation), 심실 빈맥성 부정맥(ventricular tachyarrhythmias), 뇌졸중 및/또는 돌연사의 높은 위험을 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 감소된 운동 능력을 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 감소된 운동 능력은 동일 연령의 대조 집단과 비교된다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 심장병을 치료하기 위한 외과 수술처치 또는 경피적 제거(percutaneous ablation)에 적격이 될 수 있다

[0155] 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 비대형 심근병증(HCM)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 폐쇄성(obstructive) HCM이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 비폐쇄성 HCM이다. 일부 실시예들에서, 상기 HCM은 근섬유분절 돌연변이와 연관된다. 일부 실시예들에서, 상기 HCM은 비근섬유분절 돌연변이와 연관된다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 근섬유분절 및/또는 비-근섬유분절 돌연변이들에 의해 야기되는 폐쇄성 또는 비폐쇄성 HCM이다. 일부 실시예들에서, 상기 근섬유분절 돌연변이는 미오신 중쇄  $\beta$ (MHC- $\beta$ ), 심장 근육 트로포닌 T(cTnT), 트로포미오신 알파-1 사슬(TPM1), 미오신-결합 단백질 C 심장형(MYBPC3), 심장 트로포닌 I(cTnI), 미오신 기본 경쇄(ELC), 티틴(TTN), 미오신 조절 경쇄 2 심실/심장 근육 아이소폼(MLC-2), 심장 근육 알파 액틴, 또는 근육 LIM 단백질(MLP) 내의 돌연변이이다. 일부 실시예들에서, 상기 근섬유분절 돌연변이는 MHC- $\beta$  내의 돌연변이이다. 일부 실시예들에서, 상기 비근섬유분절 돌연변이는 프로테인 키나아제 AMP-활성화 비촉매 서브유닛 감마 2(PRKAG2) 내의 돌연변이이다

[0156] 일부 실시예들에서, HCM과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법들이 여기에 제공되며, 필요로 하는 개체 또는 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 질병 또는 상태는 파브리병(Fabry's disease), 다논병(Danon disease), 미토콘드리아 심근병증(mitochondrial cardiomyopathy)들, 또는 누난 증후군(N Noonan syndrome)이다.

[0157] 또한, HCM과 연관된 질병 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에서 여기서 제공되는 다형체 형태 또는 조성물의 사용이 여기에 제공된다.

[0158] 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 보존된 박출률(preserved ejection fraction)(HFpEF)을 가지는 심부전이다. 일부 실시예들에서, 심장병은 심장 확장성 기능장애(diastolic dysfunction)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 심근병증(cardiomyopathy)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 일차 또는 이차 제한성 심근병증(restrictive cardiomyopathy)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 관상동맥 질환(coronary artery disease)에 의해 야기되는 상태 또는 증상들이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 심근 경색증(myocardial infarction) 또는 협심증(angina pectoris)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 좌심실 유출로 폐쇄(left ventricular outflow tract obstruction)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 고혈압성 심장병(hypertensive heart disease)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 선천성 심장병이다. 일부 실시예들에서,

상기 심장병은 심장 허혈(cardiac ischemia) 및/또는 관상동맥 심장병(coronary heart disease)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 당뇨병 심장병(diabetic heart disease)이다. 다른 실시예들에서, 상기 심장병은 울혈성 심부전(congestive heart failure)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 우심부전(right heart failure)이다. 다른 실시예들에서, 상기 심장병은 심신 증후군(cardiorenal syndrome)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 침윤성 심근병증(infiltrative cardiomyopathy)이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 심장 노쇠(cardiac senescence) 또는 노화로 인한 심장확장성 기능장애이거나 이와 관련된 상태이다. 일부 실시예들에서, 상기 심장병은 좌심실 비대 및/또는 동심 좌심실 재형성(concentric left ventricular remodeling)이거나 이와 관련된 상태이다.

- [0159] 일부 실시예들에서, 개체 또는 대상에서 이차 좌심실벽 비후화와 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법들이 제공되며, 필요로 하는 상기 개체 또는 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 질병은 고혈압(hypertension), 판막성 심장병(valvular heart disease)들(대동맥 판막 협착증(aortic stenosis), 승모판막 폐쇄 부전증(Mitral valve regurgitation)), 대사 증후군(metabolic syndrome)들(당뇨병, 비만), 말기 신장 질환(end stage renal disease), 피부 경화증(scleroderma), 수면 무호흡증(sleep apnea), 아밀로이드증(amyloidosis), 파브리병, 프리드라이히 운동실조(Friedreich Ataxia), 다논병, 누난 증후군, 또는 폼페병(Pompe disease)이다.
- [0160] 또한, 이차 좌심실벽 비후화와 연관된 질병 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에서 여기서 제공되는 다형체 형태 또는 조성물의 사용이 여기에 제공된다.
- [0161] 일부 실시예들에서, 대상에서 심장병과 연관된 증상을 개선하는 방법들이 제공되며, 필요로 하는 상기 개체 또는 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 증상은 저조하거나 감소된 심장 탄력성, 저조하거나 감소된 확장기 좌심실 이완, 비정상적 좌심방 압력(예를 들어, 비정상적으로 높은 좌심방 압력), 발작성 또는 영구적 심방 세동, 증가된 좌심방 및 폐 모세혈관 폐기 압력들, 증가된 좌심실 확장기 압력들, 실신, 확장기 동안의 심실 이완, 심실 섬유증, 좌심실 비대, 좌심실 덩어리, 증가된 좌심실벽 두께, 좌심실 중간 공동 폐색, 승모판의 증가된 수축기 전방 운동, 좌심실 유출로 폐색, 가슴 통증, 운동성 호흡곤란, 실신전, 비정상 운동 능력, 그리고 피로 중에서 선택되는 하나 또는 그 이상이다.
- [0162] 일부 실시예들에서, 개체 또는 대상에서 작은 좌심실 공동, 공동 폐색, 과역동성 좌심실 수축, 좌심실의 혈류 유출의 폐색, 심장 비대, 작은 심장 박출량, 좌심실의 손상된 이완, 높은 좌심실 충전 압력, 심근 허혈, 또는 심장 섬유증과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법들이 제공되며, 필요로 하는 상기 개체 또는 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0163] 일부 실시예들에서, 개체 또는 대상에서 작은 좌심실 공동과 공동 폐색, 과역동성 좌심실 수축, 심근 허혈, 또는 심장 섬유증과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법들이 제공되며, 필요로 하는 상기 개체 또는 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0164] 또한, 작은 좌심실 공동과 공동 폐색, 과역동성 좌심실 수축, 심근 허혈, 또는 심장 섬유증과 연관된 질병 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에서 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물의 사용이 여기에 제공된다.
- [0165] 일부 실시예들에서, 개체 또는 대상에서 근위축증(예를 들어, 뒤센 근위축증(Duchenne muscular dystrophy))을 치료하는 방법들이 제공되며, 필요로 하는 상기 개체 또는 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 근위축증(예를 들어, 뒤센 근위축증)의 치료를 위한 의약의 제조에서 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물의 사용이 여기서 제공된다.
- [0166] 일부 실시예들에서, 개체 또는 대상에서 글리코겐 축적병을 치료하는 방법들이 제공되며, 필요로 하는 상기 개체 또는 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 글리코겐 축적병의 치료를 위한 의약의 제조에서 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물의 사용이 여기서 제공된다.
- [0167] 또한, 개체 또는 대상에서 심장 근섬유분절을 조정하기 위한 방법들이 제공되며, 상기 방법은 필요로 하는 개체 또는 대상에 여기에 설명되는 바와 같은 적어도 하나의 화학적 엔티티(chemical entity)의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 심장 근섬유분절(cardiac sarcomere)을 억제하는 방법들이 제공되며, 상기 심장 근섬유분절을 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물과 같이 여기에 설명되는 바와 같은 적어도 하나의 화학적 엔티티와 접촉시키는 단계를 포함한다. 또한, 개체 또는 대상의 심장 근섬유분절을 억제하기 위한 의약의 제조에서 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물과 같이 여기서 설명되는 바와 같은 적어도 하나의 화학적 엔티티의 사용이 여기에 제공된다.

- [0168] 또한, 개체 또는 대상에서 심장 미오신을 강화하기 위한 방법들이 제공되며, 상기 방법은 필요로 하는 개체 또는 대상에 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물과 같은 여기서 설명되는 바와 같은 적어도 하나의 화학적 엔터티의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 개체 또는 대상에서 심장 미오신을 강화하기 위한 의약의 제조에서 여기에 제공되는 다형체 형태 또는 조성물과 같은 여기서 설명되는 바와 같은 적어도 하나의 화학적 엔터티가 여기에 제공된다.
- [0169] 일부 실시예들에서, 여기에 제공되는 방법들은 치료의 효과를 모니터링하는 단계를 더 포함한다. 지표들의 예들은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 다음 중에서 하나 또는 그 이상의 개선을 포함한다. 뉴욕 심장 학회(New York Heart Association)(NYHA) 기능 분류인 운동 능력, 심장 탄력성, 확장기 좌심실 이완, 좌심방 압력, 발작성 또는 영구적 심방 세동, 좌심방 및 폐 모세혈관 췌기 압력들, 좌심실 확장기 압력들, 실신, 확장기 동안의 심실 이완, 심실 섬유증, 좌심실 비대, 좌심실 덩어리, 좌심실벽 두께, 좌심실 중간 공동 폐색, 승모판의 증가된 수축기 전방 운동, 좌심실 유출로 폐색, 가슴 통증, 운동성 호흡곤란, 실신전, 비정상적 운동 능력, 그리고 피로. 이들 지표들은 자기 보고; 외래 ECG를 포함하는 ECG; 심장 초음파(echocardiography); 심장 MRI; CT; 생검(biopsy); 심폐 운동부하 검사(cardiopulmonary exercise testing)(CPET); 그리고 액티그래피(actigraphy)를 포함하여 해당 기술 분야에 알려진 기술들에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0170] 일부 실시예들에서, 여기에 설명되는 다형체 형태들 또는 조성물들은 심장 근육세포(cardiomyocyte)의 수축성을 감소시킨다. 일부 실시예들에서, 상기 다형체 형태들 또는 조성물들은 심장 근육세포의 수축성을 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 보다 큰 경우와 같이 40% 보다 크게 감소시킨다. 일부 실시예들에서, 상기 다형체 형태들 또는 조성물들은 심장 근육세포의 수축성을 40%-80%, 40-70%, 50%-90%, 50%-80% 또는 50%-70%와 같이 40%-90%로 감소시킨다. 일부 실시예들에서, 상기 다형체 형태들 또는 조성물들은 상기 심장 근육세포 내의 칼슘 채널을 상당히 변경시키지는 않는다. 일부 실시예들에서, 상기 다형체 형태들 또는 조성물들은 심장 근육세포 내의 에이티피아제(ATPase) 활성을 감소시킨다. 수축성, 에이티피아제 활성 및 칼슘 채널들을 측정하는 방법들은, 예를 들면, 칼슘 표지, 전자생리학적 기록들 및 현미경 영상화로 해당 기술 분야에 알려져 있다. 일부 실시예들에서, 상기 다형체 형태들 또는 조성물들은 시토크롬(cytochrome) P450(CYP) 단백질을 상당히 억제하거나 유도하지 않는다.
- [0171] 일부 실시예들에서, 상기 대상은 치료 이전의 통상적인 경우보다 두꺼운 좌심실 벽을 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 18mm, 20mm, 22mm, 25mm, 또는 30mm 보다 큰 경우와 같이 15mm 보다 큰 좌심실 벽두께를 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 좌심실 벽두께는 치료에 후속하여 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 또는 30% 보다 크게 경우와 같이 5% 보다 크게 감소된다. 상기 좌심실 벽두께는 심장 초음파, CT 스캔, 또는 심장 MRI에 의해서와 같이 해당 기술 분야에 알려진 방법들에 의해 측정될 수 있다.
- [0172] 일부 실시예들에서, 상기 대상은 치료 이전에 비정상적인 심장 섬유증을 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 비정상적인 심장 섬유증은 치료에 후속하여 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 또는 30% 보다 큰 경우와 같이 5% 보다 크게 감소된다. 심장 섬유증은 생검 또는 심장 MRI에 의해서와 같이 해당 기술 분야에 알려진 방법들에 의해 측정될 수 있다.
- [0173] 일부 실시예들에서, 상기 대상은 치료 이전에 감소된 운동 능력을 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 대상의 운동 능력은 치료 이후에 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 또는 30% 보다 큰 경우와 같이 5% 보다 크게 증가된다. 일부 실시예들에서, 상기 운동 능력은 심폐 운동부하 검사(CPET)에 의해 측정된다. CPET는 산소 소모( $VO_2 \text{ max}$ )의 변화들을 측정한다. CPET 및  $VO_2 \text{ max}$ 를 측정하는 방법들은 해당 기술 분야에 잘 알려져 있다(Malhotra 등의 "JACC: Heart Failure"(2016, 4(8): 607-616); Guazzi 등의 "J Amer College Cardiol"(2017, 70 (13): 1618-1636); Rowin 등의 "JACC: Cardiovasc Imaging"(2017, 10(11): 1374-1386)). 일부 실시예들에서,  $VO_2 \text{ max}$ 는 치료 이후에  $1.2\text{ml/kg/m}^2$ ,  $1.4\text{ml/kg/m}^2$ ,  $1.5\text{ml/kg/m}^2$ ,  $1.7\text{ml/kg/m}^2$ ,  $2\text{ml/kg/m}^2$ ,  $2.2\text{ml/kg/m}^2$ ,  $2.5\text{ml/kg/m}^2$ ,  $3\text{ml/kg/m}^2$ ,  $3.2\text{ml/kg/m}^2$ , 또는  $3.5\text{ml/kg/m}^2$  이상과 같이  $1\text{ml/kg/m}^2$  이상 향상된다.
- [0174] 일부 실시예들에서, 상기 대상은 치료 이전에 뉴욕 심장 학회(NYHA) 기능 분류 II, III, 또는 IV를 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 치료 이전에 뉴욕 심장 학회(NYHA) 기능 분류 III 또는 IV를 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 치료 이전에 뉴욕 심장 학회(NYHA) 기능 분류 IV를 가진다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 치료 이후에 동일한 NYHA 기능 등급으로 남거나, 감소된 NYHA 기능 등급을 가진다.
- [0175] 일부 실시예들에서,  $VO_2 \text{ max}$ 는  $1.2\text{ml/kg/m}^2$ ,  $1.4\text{ml/kg/m}^2$ ,  $1.5\text{ml/kg/m}^2$ ,  $1.7\text{ml/kg/m}^2$ , 또는  $2\text{ml/kg/m}^2$  이상과 같이  $1\text{ml/kg/m}^2$  이상으로 개선되며, 상기 대상은 치료 이후에 감소된 NYHA 기능 등급을 가진다. 일부 실시예들

에서,  $VO_2 \text{ max}$ 는  $2.5\text{ml/kg/m}^2$ ,  $3\text{ml/kg/m}^2$ ,  $3.2\text{ml/kg/m}^2$ , 또는  $3.5\text{ml/kg/m}^2$  이상으로 개선되며, 상기 대상은 치료 이후에 동일한 NYHA 기능 등급으로 남거나, 감소된 NYHA 기능 등급을 가진다.

[0176] 일부 실시예들에서, 상기 대상의 일일 기능 및/또는 활성 레벨이 치료 후에 개선된다. 개선된 일일 기능 및/또는 활성 레벨은, 예를 들면, 피트니스(FitBit) 또는 피트니스 유사형 모니터들과 같은 저널링(journaling) 또는 액티그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0177] 일부 실시예들에서, 상기 대상은 치료 이후에 감소된 숨참, 감소된 가슴 통증, 심방 세동 및 심실 부정맥과 같은 감소된 부정맥 부담, 감소된 신부전의 발생률, 그리고 감소된 심실 유출 폐색 중에서 하나 또는 그 이상을 가진다.

[0178] 투여량들

[0179] 여기에 개시되거나 및/또는 설명되는 다형체 형태들 및 조성물들은 치료적으로 유효한 투여량, 예를 들어, 질병 상태에 대한 치료를 제공하기에 충분한 투여량으로 투여될 수 있다. 인간 투여량 레벨들은 여기에 설명되는 화학적 엔티티들에 대해 아직 최적화되지 않았지만, 대체로 일일 용량 범위는 체중의 약  $0.01\text{mg/kg}$ 부터  $100\text{mg/kg}$  까지이고, 일부 실시예들에서는 체중의 약  $0.05\text{mg/kg}$ 부터  $10.0\text{mg/kg}$ 까지이며, 일부 실시예들에서는 체중의 약  $0.10\text{mg/kg}$ 부터  $1.4\text{mg/kg}$ 까지이다. 이에 따라,  $70\text{kg}$ 의 사람에게 대한 투여를 위해, 일부 실시예들에서 상기 투여량 범위는 하루에 약  $0.7\text{mg}$ 부터  $7000\text{mg}$ 까지가 될 수 있고, 일부 실시예들에서는 하루에 약  $3.5\text{mg}$ 부터  $700.0\text{mg}$ 까지가 될 수 있으며, 일부 실시예들에서는 하루에  $7\text{mg}$ 부터  $100.0\text{mg}$ 까지가 될 수 있다. 투여되는 상기 화학적 엔티티의 양은, 예를 들면, 대상 및 치료되는 질병 상태, 고통의 중증도, 투여의 방식과 계획, 그리고 처방하는 의사의 판단에 의존할 것이다. 예를 들면, 각각의 약동학에 따라 경구 투여를 위한 예시적인 투여량 범위는 하루에 약  $5\text{mg}$ 부터 약  $500\text{mg}$ 까지이고, 예시적인 정맥 내의 투여량은 하루에 약  $5\text{mg}$ 부터 약  $500\text{mg}$ 까지이다.

[0180] 일일 용량은 하루에 투여되는 전체적인 양이다. 일일 용량은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 매일, 격일, 매주, 매 2주, 매월, 또는 변화되는 간격으로 투여될 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 일일 용량은 매일로부터 상기 대상의 수명에 걸치는 기간 동안 투여된다. 일부 실시예들에서, 상기 일일 용량은 매일 한 번 투여된다. 일부 실시예들에서, 상기 일일 용량은 2, 3, 또는 4의 분할된 용량들과 같은 다중의 분할된 용량들로 투여된다. 일부 실시예들에서, 상기 일일 용량은 2의 분할된 용량들로 투여된다.

[0181] 여기에 설명되는 다형체 형태들 및 조성물들의 투여는 치료제들을 위한 투여의 임의의 승인된 모드, 이에 한정되는 것은 아니지만, 경구로, 설하로(sublingual), 피하로(subcutaneous), 비경구로(parenteral), 정맥내로(intravenous), 비강내로(intranasal), 국소로(topical), 경피로(transdermal), 복강내로(intraperitoneal), 근육내로(intramuscular), 폐내로(intrapulmonary), 질내로(vaginal), 직장으로(rectal), 또는 안구내(intraocular)로의 투여를 통할 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 다형체 형태 또는 조성물은 경구로 또는 정맥 내로 투여된다. 일부 실시예들에서, 여기에 개시되거나 및/또는 설명되는 다형체 형태 또는 조성물은 경구로 투여된다.

[0182] 약학적으로 허용 가능한 조성물들은 정제, 캡슐, 분말, 액체, 서스펜션, 좌약 및 에어로졸 형태들과 같은 고체, 반고체, 액체 및 에어로졸 제형들을 포함한다. 또한, 여기에 개시되거나 및/또는 설명되는 다형체 형태들은 소정의 속도로 연장된 시한 및/또는 간헐적인 투여를 위해 지속(sustained) 또는 제어 방출(controlled release) 제형들(예를 들어, 제어/지속 방출 알약, 축적 주사(depot injection), 삼투 펌프(osmotic pump), 또는 경피(전자수송을 포함) 패치 형태들)로 투여될 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물들은 정확한 용량의 단일의 투여를 위해 적합한 단위 제형들로 제공된다.

[0183] 여기에 설명되는 다형체 형태들은 단독으로 또는 하나 또는 그 이상의 종래의 약학적으로 허용 가능한 운반체들 또는 부형제(excipient)들(예를 들어, 만니톨(mannitol), 락토오스(lactose), 전분(starch), 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate), 사카린 나트륨(sodium saccharine), 탈컴(talcum), 셀룰로오스(cellulose), 크로스 카르멜로스 나트륨(sodium crosscarmellose), 글루코오스(glucose), 젤라틴(gelatin), 수크로오스(sucrose), 탄산 마그네슘(magnesium carbonate))과 결합되어 투여될 수 있다. 원하는 경우, 상기 약학 조성물은 습윤제(wetting agent)들, 에멀선화제(emulsifying agent)들, 가용화제(solubilizing agent)들, pH 완충제(buffering agent)들 및 이들과 유사한 것(예를 들어, 아세트산나트륨(sodium acetate), 시트르산나트륨(sodium citrate), 시클로덱스트린(cyclodextrine) 유도체들, 소르비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate), 트리에탄올아민 아세테이트(triethanolamine acetate), 트리에탄올아민 올리에이트(triethanolamine oleate))과 같은 비독성의 보조 물질들의 미소한 양들도 함유할 수 있다. 일반적으로, 투여의 의도되는 모드에 의존하여, 상기 약학 조성

물은 약 0.005중량% 내지 95중량%, 또는 약 0.5중량% 내지 50중량%의 여기에 개시되거나 및/또는 설명되는 화합물을 함유할 것이다. 이러한 제형들을 제조하는 실제적인 방법은 알려져 있거나, 또는 해당 기술 분야의 숙련자에게는 명백할 것이다. 예를 들면, Remington의 "Pharmaceutical Sciences"(Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania)를 참조하기 바란다.

[0184] 일부 실시예들에서, 상기 조성물들은 알약 또는 정제의 형태를 취할 것이며, 이에 따라 상기 조성물은 여기에 개시되거나 및/또는 설명되는 다형체 형태와 함께 희석제(diluent)(예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 인산 이칼슘(dicalcium phosphate)), 윤활제(lubricant)(예를 들어, 스테아린산 마그네슘) 및/또는 결합제(binder)(예를 들어, 전분, 아카시아 검(gum acacia), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 젤라틴, 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체들) 중에서 하나 또는 그 이상을 함유할 수 있다. 다른 고체 제형들은 젤라틴 캡슐 내에 캡슐화된 분말, 마루메(marume), 용액 또는 서스펜션(예를 들어, 프로필렌 카보네이트(propylene carbonate), 식물성 오일들 또는 트리글리세리드(triglyceride)들 내)을 포함한다.

[0185] 액상의 약학적으로 투여 가능한 조성물들은, 예를 들면, 용해, 분산, 서스펜션화 등에 의해 제조될 수 있다. 운반체(예를 들어, 물, 식염수, 수성 덱스트로오스(dextrose), 글리세롤(glycerol), 글리콜(glycol)들, 에탄올 또는 이들과 유사한 것) 내의 여기에 개시되거나 및/또는 설명되는 다형체 형태 및 선택적인 약학적 첨가제들은 용액 또는 서스펜션을 형성한다. 주사 가능한 약물들은 주사 이전에 액상 용액들이나 서스펜션들로서, 에멀션들로서, 또는 액체 내의 분산이나 서스펜션을 위해 적합한 고체 형태들인 종래의 형태들로 제조될 수 있다. 이러한 비경구 조성물들 내에 함유되는 상기 다형체 형태의 퍼센티지는, 예를 들면, 상기 다형체 형태의 물리적 성질, 상기 다형체 형태의 활성 및 상기 대상의 필요에 의존한다. 그러나 용액 내에 0.01% 내지 10%의 활성 성분의 퍼센티지들이 적용될 수 있으며, 상기 조성물이 다른 농도로 후속하여 희석될 것인 고체일 경우에는 보다 높을 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 조성물은 용액 내에 약 0.2%로부터 2%까지의 여기에 개시되거나 및/또는 설명되는 다형체 형태를 포함할 것이다.

[0186] 또한, 여기에 설명되는 다형체 형태들 및 조성물들의 약학 조성물들은 단독으로 또는 락토오스와 같은 불활성 운반체와 결합되어 분무기(nebulizer)를 위한 에어로졸이나 용액으로, 또는 흡입을 위한 초미세 분말로서 기도(respiratory tract)로 투여될 수 있다. 이와 같은 경우에, 상기 약학 조성물의 입자들은 50미크론(micron) 보다 작은 직경을 가질 수 있거나, 일부 실시예들에서 10미크론 보다 작은 직경을 가질 수 있다.

[0187] 또한, 약학 조성물들은 여기에 개시되거나 및/또는 설명되는 다형체 형태와 하나 또는 그 이상의 추가적인 약물들, 약제들, 보조제들 및 이들과 유사한 것들을 포함할 수 있다. 적합한 의학적 및 약학적 약물들은 여기에 설명되는 것들을 포함한다.

[0188] 키트들

[0189] 여기에 제공되는 다형체 형태들 또는 조성물들 중의 임의의 것을 함유하는 제조의 물품들 및 키트들도 제공된다. 상기 제조의 물품들은 라벨이 있는 용기(container)를 포함할 수 있다. 적합한 용기들은, 예를 들면, 병들, 바이알(vial)들 및 테스트 튜브들을 포함한다. 상기 용기들은 글라스 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질들로 형성될 수 있다. 상기 용기는 여기에 제공되는 약학 조성물을 유지할 수 있다. 상기 용기 상의 라벨은 상기 약학 조성물이 여기에 설명되는 상태를 방지하거나, 치료하거나, 억제하기 위해 사용되는 것을 나타낼 수 있으며, 생체 내(in vivo) 또는 생체 외(in vitro)의 사용을 위한 지시들도 나타낼 수 있다.

[0190] 일 측면에서, 여기에 설명되는 다형체 형태 또는 조성물과 사용을 위한 지시들을 함유하는 키트들이 여기에 제공된다. 상기 키트들은 필요로 하는 개체 또는 대상에서 심장병의 치료에 사용되기 위한 지시들을 포함할 수 있다. 키트는 바이알들, 주사기들, 또는 IV 백(bag)들과 같은 상기 다형체 형태들 또는 조성물의 투여에 사용될 수 있는 임의의 물질들이나 장비들을 추가적으로 포함할 수 있다. 또한, 키트는 멸균 포장을 포함할 수 있다.

[0191] 결합들

[0192] 여기에 설명되는 다형체 형태들 및 조성물들은 단독으로 또는 앞서 언급한 장애들, 질병들, 또는 상태들의 치료에 유용한 다른 요법들 및/또는 치료제들과 결합되어 투여될 수 있다.

[0193] 여기에 설명되는 다형체 형태들 및 조성물들은 HCM 또는 HFpEF와 같은 심장병을 치료하기 위해 하나 또는 그 이상의 다른 요법들과 결합될 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 다른 요법들은 심장의 신경 호르몬 자극을 하향 조절하여 심부전의 진행을 지연시키고, 심장 재형성을 방지하기 위해 시도하는 요법들(예를 들어, ACE 억제제들, 안지오텐신(angiotensin) 수용체 차단제(ARB)들,  $\beta$ -차단제들, 알도스테론(aldosterone) 수용체 길항제(antagonist)들, 또는 신경 엔도펩티다아제(endopeptidase) 억제제들)을 포함한다. 일부 실시예들

에서, 상기 하나 또는 그 이상의 다른 요법들은 심장 수축성을 자극하여 심장 기능을 향상시키는 요법들(예를 들어,  $\beta$ -아드레날린 작용제 도부타민(dobutamine) 또는 포스포디에스테라아제(phosphodiesterase) 억제제 밀리논(milrinone)과 같은 양성 수축 촉진제(positive inotropic agent)들)를 포함한다. 다른 실시예들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 다른 요법들은 심장의 전부하(preload)(예를 들어, 푸로세미드(furosemide)와 같은 이뇨제(diuretic)들), 또는 후부하(afterload)(이에 한정되는 것은 아니지만, 칼슘 통로 차단제들, 포스포디에스테라아제(phosphodiesterase) 억제제들, 엔도텔린(endothelin) 수용체 길항제들, 레닌(renin) 억제제들, 또는 평활근 미오신 조정자들을 포함하는 임의의 등급의 혈관 확장제(vasodilator)들)를 감소시키는 요법들을 포함한다.

- [0194] 여기에 설명되는 다형체 형태들 및 조성물들은 HCM 또는 HFpEF를 치료하기 위해 하나 또는 그 이상의 다른 요법들과 결합될 수 있다. 일부 실시예들에서, 여기에 설명되는 다형체 형태들 및 조성물들은  $\beta$ -차단제, 베라파밀(verapamil) 및/또는 디소피라미드(disopyramide)와 결합될 수 있다.
- [0195] 일부 예시적인 실시예들이 이하에서 제공된다.
- [0196] 1. (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체.
- [0197] 2. 실시예 1의 다형체에서,  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $11.2 \pm 0.2$ 도,  $12.9 \pm 0.2$ 도,  $14.4 \pm 0.2$ 도 및  $22.4 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0198] 3. 실시예 1 또는 실시예 2의 다형체에서,  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $11.2 \pm 0.2$ 도,  $12.9 \pm 0.2$ 도,  $13.5 \pm 0.2$ 도,  $14.4 \pm 0.2$ 도,  $18.6 \pm 0.2$ 도,  $22.4 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.0 \pm 0.2$ 도 및  $26.1 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0199] 4. 실시예 1 내지 실시예 3 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 1a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0200] 5. 실시예 1 내지 실시예 4 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 1b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0201] 6. 실시예 1 내지 실시예 5 중에서 어느 하나의 다형체에서, DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약  $199^\circ\text{C}$ 에서 흡열 개시를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0202] 7. 실시예 1 내지 실시예 6 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 1b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0203] 8. 실시예 1 내지 실시예 7 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 1c에 도시한 바와 같은 DVS 그래프를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0204] 9. 실시예 1의 다형체에서,  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $9.8 \pm 0.2$ 도,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도 및  $20.4 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0205] 10. 실시예 1 또는 실시예 9의 다형체에서,  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $9.8 \pm 0.2$ 도,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도,  $14.7 \pm 0.2$ 도,  $16.1 \pm 0.2$ 도,  $18.5 \pm 0.2$ 도,  $20.4 \pm 0.2$ 도,  $22.3 \pm 0.2$ 도 및  $23.3 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0206] 11. 실시예 1, 실시예 9 및 실시예 10 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 2a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0207] 12. 실시예 1 및 실시예 9 내지 실시예 11 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 2b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0208] 13. 실시예 9 내지 실시예 12 중에서 어느 하나의 다형체에서, DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약  $199^\circ\text{C}$ 에서 흡열 개시를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0209] 14. 실시예 1 및 실시예 9 내지 실시예 13 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 2b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0210] 15. 실시예 1의 다형체에서,  $9.6 \pm 0.2$ 도,  $10.9 \pm 0.2$ 도,  $15.8 \pm 0.2$ 도 및  $18.1 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.

- [0211] 16. 실시예 1의 다형체에서,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도,  $13.5 \pm 0.2$ 도,  $22.8 \pm 0.2$ 도 및  $24.4 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0212] 17. 실시예 1 또는 실시예 16의 다형체에서,  $3.7 \pm 0.2$ 도,  $11.1 \pm 0.2$ 도,  $12.8 \pm 0.2$ 도,  $13.5 \pm 0.2$ 도,  $21.9 \pm 0.2$ 도,  $22.8 \pm 0.2$ 도,  $23.1 \pm 0.2$ 도,  $23.5 \pm 0.2$ 도,  $24.4 \pm 0.2$ 도 및  $24.8 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0213] 18. 실시예 1, 실시예 16 및 실시예 17 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 4a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0214] 19. 실시예 1 및 실시예 16 내지 실시예 18 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 4b에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0215] 20. 실시예 1 및 실시예 16 내지 실시예 19 중에서 어느 하나의 다형체에서, DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약  $200^\circ\text{C}$ 에서 흡열 개시를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0216] 21. 실시예 1 및 실시예 16 내지 실시예 20 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 4b에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0217] 22. 실시예 1의 다형체에서,  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도 및  $24.7 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0218] 23. 실시예 1 또는 실시예 22의 다형체에서,  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $19.1 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $20.2 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도,  $24.0 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.6 \pm 0.2$ 도 및  $26.7 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0219] 24. 실시예 1, 실시예 22 및 실시예 23 중에서 어느 하나의 다형체에서,  $5.7 \pm 0.2$ 도,  $8.3 \pm 0.2$ 도,  $11.5 \pm 0.2$ 도,  $16.3 \pm 0.2$ 도,  $17.2 \pm 0.2$ 도,  $19.1 \pm 0.2$ 도,  $20.0 \pm 0.2$ 도,  $20.2 \pm 0.2$ 도,  $20.7 \pm 0.2$ 도,  $21.2 \pm 0.2$ 도,  $23.3 \pm 0.2$ 도,  $24.0 \pm 0.2$ 도,  $24.7 \pm 0.2$ 도,  $25.6 \pm 0.2$ 도,  $26.7 \pm 0.2$ 도,  $28.1 \pm 0.2$ 도,  $29.2 \pm 0.2$ 도,  $29.7 \pm 0.2$ 도,  $29.9 \pm 0.2$ 도, 그리고  $31.1 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0220] 25. 실시예 1 및 실시예 22 내지 실시예 24 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 5에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0221] 26. 실시예 1의 다형체에서,  $10.6 \pm 0.2$ 도,  $12.1 \pm 0.2$ 도,  $15.0 \pm 0.2$ 도,  $16.1 \pm 0.2$ 도 및  $17.8 \pm 0.2$ 도의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0222] 27. 실시예 1 또는 실시예 26의 다형체에서,  $5.4 \pm 0.2$ 도,  $5.9 \pm 0.2$ 도,  $8.1 \pm 0.2$ 도,  $9.6 \pm 0.2$ 도,  $10.6 \pm 0.2$ 도,  $12.1 \pm 0.2$ 도,  $14.0 \pm 0.2$ 도,  $15.0 \pm 0.2$ 도,  $16.1 \pm 0.2$ 도 및  $17.8 \pm 0.2$ 의 각도 2-세타에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0223] 28. 실시예 1, 실시예 26 및 실시예 27 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 6a에 도시한 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0224] 29. 실시예 1 및 실시예 26 내지 실시예 28 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 6b 또는 도 6c에 도시한 바와 같은 TGA 그래프를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0225] 30. 실시예 1 및 실시예 26 내지 실시예 29 중에서 어느 하나의 다형체에서, DSC에 의해 결정되는 바와 같이 약  $200^\circ\text{C}$ 에서 흡열 개시를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0226] 31. 실시예 1 및 실시예 26 내지 실시예 30 중에서 어느 하나의 다형체에서, 실질적으로 도 6d 또는 도 6e에 도시한 바와 같은 DSC 그래프를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0227] 32. 실시예 2 내지 실시예 8 중에서 어느 하나의 다형체를 제조하는 방법에서,
- [0228] (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일))-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0229] (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하거나, 상기 단계 (1)의 혼합물로부터 상기 용매를 제거하는 단계를 포함한다.

- [0230] 33. 실시예 32의 방법에서, 상기 용매는 디클로로메탄(DCM)을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0231] 34. 실시예 32 또는 실시예 33의 방법에서, 상기 단계 (2)는 상기 용매를 제거하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0232] 35. 실시예 9 내지 실시예 14 중에서 어느 하나의 다형체를 제조하는 방법에서, 물속에서 형태 I을 분쇄하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0233] 36. 실시예 9 내지 실시예 14 중에서 어느 하나의 다형체를 제조하는 방법에서,
- [0234] (1) 형태 I 및 에탄올의 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0235] (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하는 단계를 포함한다.
- [0236] 37. 실시예 36의 방법에서, 상기 단계 (1)은 상기 혼합물을 약 60°C까지 가열하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0237] 38. 실시예 36 또는 실시예 37의 방법에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 -5°C, 약 -10°C, 약 -15°C, 또는 약 -20°C까지 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0238] 39. 실시예 16 내지 실시예 21 중에서 어느 하나의 다형체를 제조하는 방법에서,
- [0239] (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하며, 상기 용매는 아세토니트릴(ACN) 또는 ACN 및 물의 혼합물을 포함하고;
- [0240] (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하는 단계를 포함한다.
- [0241] 40. 실시예 39의 방법에서, 상기 단계 (1)은 상기(R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 상기 용매의 혼합물을 약 80°C까지 가열하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0242] 41. 실시예 39 또는 실시예 40의 방법에서, 상기 단계 (2)는 상기 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 상기 용매의 혼합물을 약 20°C까지 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0243] 42. 실시예 22 내지 실시예 25 중에서 어느 하나의 다형체를 제조하는 방법에서,
- [0244] (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하며, 상기 용매는 아세트산염을 포함하고;
- [0245] (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 냉각하는 단계를 포함한다.
- [0246] 43. 실시예 42의 방법에서, 상기 용매는 에틸 아세테이트를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0247] 44. 실시예 42 또는 실시예 43의 방법에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 5°C까지 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0248] 45. 실시예 42 내지 실시예 44 중에서 어느 하나의 방법에서, 긴 바늘 형태들로 존재하는 상기 다형체를 분리하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0249] 46. 실시예 26 내지 실시예 31 중에서 어느 하나의 다형체를 제조하는 방법에서,
- [0250] (1) (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하며, 상기 용매는 니트릴 및 물을 포함하고;
- [0251] (2) 상기 단계 (1)의 혼합물을 휘젓는 단계를 포함한다.
- [0252] 47. 실시예 46의 방법에서, 상기 용매는 아세토니트릴을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0253] 48. 실시예 46 또는 실시예 47의 방법에서, 상기 단계 (2)는 상기 단계 (1)의 혼합물을 약 0°C 내지 약 10°C까지 냉각하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0254] 49. 실시예 1 내지 실시예 31 중에서 어느 하나의 다형체 및 약학적으로 허용 가능한 부형체를 포함하는 약학

조성물.

- [0255] 50. 필요로 하는 대상에서 심장병을 치료하는 방법에서, 상기 대상에 실시예 1 내지 실시예 31 중에서 어느 하나의 다형체, 또는 실시예 49의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0256] 51. 실시예 50의 방법에서, 상기 심장병은 비대형 심근병증(HCM)인 것을 특징으로 한다.
- [0257] 52. 실시예 51의 방법에서, 상기 HCM은 근섬유분절 및/또는 비근섬유분절 돌연변이와 연관된 폐쇄성 또는 비폐쇄성인 것을 특징으로 한다.
- [0258] 53. 실시예 50의 방법에서, 상기 심장병은 보존된 박출률(HFpEF)이 있는 심부전인 것을 특징으로 한다.
- [0259] 54. 실시예 50의 방법에서, 상기 심장병은 심장 확장성 기능장애, 일차 또는 이차 제한성 심근병증, 심근 경색증과 협심증, 좌심실 유출로 폐색, 고혈압성 심장병, 선천성 심장병, 심장 허혈, 관상동맥 심장병, 당뇨병 심장병, 울혈성 심부전, 우심부전, 심신 증후군, 그리고 침윤성 심근병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 한다.
- [0260] 55. 실시예 50의 방법에서, 상기 심장병은 심장 노쇠, 노화로 인한 심장 확장성 기능장애, 좌심실 비대 및 동심좌심실 재형성으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 상태들이거나 연관되는 상태들인 것을 특징으로 한다.
- [0261] 56. 필요로 하는 대상에서 HCM과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법에서, 상기 대상에 실시예 1 내지 실시예 31 중에서 어느 하나의 다형체, 또는 실시예 49의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0262] 57. 실시예 56의 방법에서, 상기 질병 또는 상태는 파브리병, 다논병, 미토콘드리아 심근병증들 및 누난 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 한다.
- [0263] 58. 필요로 하는 대상에서 이차 좌심실벽 비후화와 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법에서, 상기 대상에 실시예 1 내지 실시예 31 중에서 어느 하나의 다형체, 또는 실시예 49의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0264] 59. 실시예 58의 방법에서, 상기 질병 또는 상태는 고혈압, 판막성 심장병들, 대사 증후군들, 말기 신장 질환, 피부 경화증, 수면 무호흡증, 아밀로이드증, 파브리병, 프리드라이히 운동실조, 다논병, 누난 증후군, 그리고 품폐병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 한다.
- [0265] 60. 필요로 하는 대상에서 작은 좌심실 공동과 공동 폐색, 과역동성 좌심실 수축, 심근 허혈, 또는 심장 섬유증과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법에서, 상기 대상에 실시예 1 내지 실시예 31 중에서 어느 하나의 다형체, 또는 실시예 49의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0266] 61. 필요로 하는 대상에서 근위축증들 및 글리코겐 축적병과 연관된 질병 또는 상태를 치료하는 방법에서, 상기 대상에 실시예 1 내지 실시예 31 중에서 어느 하나의 다형체, 또는 실시예 49의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0267] 62. 필요로 하는 대상에서 심장 근섬유분절을 억제하는 방법에서, 상기 심장 근섬유분절을 실시예 1 내지 실시예 31 중에서 어느 하나의 다형체, 또는 실시예 49의 약학 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0268] 실험예들
- [0269] 다음의 실험예들은 본 발명에서 개시되는 실시예들을 이해하는 데 더욱 기여하고, 실험예들이 속하는 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려진 종래의 방법들의 이해를 상징하도록 제공된다. 이하에서 설명되는 특정한 물질과 조건들은 여기에 개시되는 실시예들의 특정 측면들을 예시하도록 의도되며, 이의 합당한 범주에 한정되는 것으로 간주되지는 않아야 한다.

[0270] 다음의 약어들이 여기에 사용될 수 있다.

|               |  |
|---------------|--|
| XRPD          | X선 분말 회절(X-Ray Powder Diffraction)             |
| DSC           | 시차 주사 열량 측정(Differential Scanning Calorimetry) |
| TGA           | 열 중량 분석(Thermal Gravimetric Analysis)          |
| DVS           | 동적 증기 수착(Dynamic Vapor Sorption)               |
| 2-MeTHF       | 2-메틸테트라하이드로푸란(methyltetrahydrofuran)           |
| equiv. 또는 eq. | 당량(equivalents)                                |
| vol           | 용적(volumes)                                    |
| RH            | 상대 습도(relative humidity)                       |
| ca.           | 대략(approximately)                              |
| RT            | 실온(room temperature)                           |
| MEK           | 메틸 에틸 케톤(methyl ethyl ketone)                  |
| iProAc        | 이소프로필 아세테이트(isopropyl acetate)                 |
| MIBK          | 메틸 이소부틸 케톤(methyl isobutyl ketone)             |
| EtOH          | 에탄올(ethanol)                                   |
| DMSO          | 디메틸 술폭시드(dimethyl sulfoxide)                   |
| TBME          | 삼차 부틸 메틸 에테르(tert-butyl methyl ether)          |
| THF           | 테트라하이드로푸란(tetrahydrofuran)                     |
| DCM           | 디클로로메탄(dichloromethane)                        |
| MeOH          | 메탄올(methanol)                                  |
| DMF           | N,N-디메틸포름아미드(dimethylformamide)                |
| ACN           | 아세토니트릴(acetonitrile)                           |
| NMP           | N-메틸피롤리돈(methylpyrrolidone)                    |
| IPA           | 2-프로판올(isopropanol)                            |
| TFA           | 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic Acid)               |

[0271]

[0272] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태들이 다음에 설명되는 절차들을 이용하여 XRPD, DSC 및 TGA를 포함하는 다양한 분석 기술들에 의해 특징지어졌다.

[0273]

XRPD

[0274]

리가쿠 스마트-랩(Rigaku Smart-Lab) X선 회절 시스템이 라인 소스(line source) X선 빔을 이용하여 반사 브래그-브렌타노 기하 구조(Bragg-Brentano geometry)에 대해 구성되었다. 상기 X선 소스는 40kV 및 44ma에서 동작되었던 Cu 룡 파인 포커스(Long Fine Focus) 튜브이다. 상기 소스는 높은 각도들에서 좁은 라인으로부터 낮은 각도들에서 넓은 사각형까지 변화하는 샘플에서의 입사 빔 프로파일을 제공한다. 빔 조절 슬릿들이 최대 빔 크기가 상기 라인 및 상기 라인의 법선을 따라 10mm 보다 작은 점을 확보하도록 상기 라인 X선 소스 상에 사용된다. 상기 브래그-브렌타노 기하학적 구조는 광학체의 초점 조정 구성 요소로 기능하는 샘플 자체와 함께 수동 발산 및 수용 슬릿들에 의해 제어되는 파라-포커싱(para-focusing) 기하학 구조이다. 브래그-브렌타노 기하 구조의 고유 해상도는 회절계(diffractometer) 반경 및 사용되는 수용 슬릿의 폭에 의해 부분적으로 지배된다. 통상적으로, 상기 리가쿠 스마트-랩은 0.1° 의 2θ 또는 그 보다 적은 피크 폭들이 얻어지도록 동작된다. 상기 X선 빔의 축방향 발산은 입사 및 회절된 빔 경로들 모두에서 5.0도 솔러(Soller) 슬릿들에 의해 제어된다.

[0275]

분말 샘플들은 상기 샘플 표면들을 평탄하고, 샘플 홀더의 기준 표면과 평행하게 유지하도록 약간의 수동 압력을 이용하여 저배경(low background)의 Si 홀더 내에서 제조되었다. 각각의 샘플은 0.02° 의 2θ의 유효 스텝 크기로 분당 6° 의 2θ의 연속적인 스캔을 이용하여 2° 부터 40° 까지의 2θ로 분석되었다.

[0276]

DSC

[0277]

DSC 분석들은 TA 인스트루먼트(Instruments) Q2000 기구를 이용하여 수행되었다. 기구 온도 보정은 인듐을 이용하여 수행되었다. DSC 세포들은 각각의 분석 동안에 분당 ~50ml의 질소 퍼지 하에서 유지되었다. 상기 샘플은

표준 주름 알루미늄 팬 내에 두어졌고, 분당 10℃의 속도로 25℃부터 350℃까지 가열되었다.

[0278] TGA

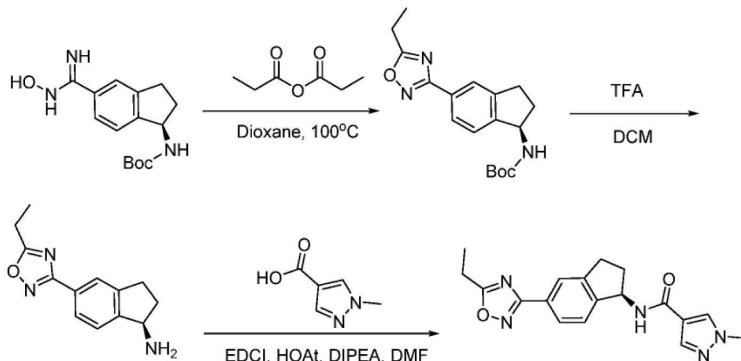
[0279] TGA는 TA 인스트루먼트 Q50 기구를 이용하여 수행되었다. 기구 평형은 클래스 M 웨이트들을 이용하여 보정되었고, 온도 보정은 알루미늄(alumel)을 이용하여 수행되었다. 질소 퍼지는 평형에서 분당 ~40ml 및 퍼니스에서 분당 ~60ml이었다. 각각의 샘플은 미리 계량된 백금 팬 내에 두어졌고, 20℃부터 350℃까지 분당 10℃의 속도로 가열되었다.

[0280] DVS

[0281] DVS 분석들은 TA 인스트루먼트 Q5000 동적 증기 수착 분석기(Dynamic Vapor Sorption analyzer)를 이용하여 수행되었다. 상기 기구는 습도에 대해 표준 웨이트 및 브롬화나트륨 표준으로 보정되었다. 샘플들은 5%부터 95%까지의 RH(흡착 사이클) 및 95%부터 5%까지의 RH(탈착 사이클)로 10%의 상대 습도(RH) 단계들에서 60분의 최대 평형 시간으로 25℃에서 분석되었다.

[0282] 실험예 1: 형태 I의 제조

[0283] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I이 다음에 제공되는 계획에 따라 제조되었다.



[0284]

[0285] 단계 1: 삼차 부틸(tert-butyl) N-[(1R)-5-(5-에틸(ethyl)-1,2,4-옥사디아졸(oxadiazol)-3-일(y1))-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-일(y1)]카르바메이트(carbamate)의 제조: 디옥산(dioxane)(300ml) 내의 삼차 부틸(tert-butyl) N-[(1R)-5-(N-디하이드록시카르바미도일(hydroxycarbamimidoyl))-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-일(y1)]카르바메이트(carbamate)(16g, 54.9mmol, 1.0equiv) 용액에 프로파노일 프로파노에이트(propanoyl propanoate)(8.4g, 64.5mmol, 1.2equiv)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 105℃에서 8시간 동안 교반되었고, 실온까지 냉각되었으며, 감소된 압력 하에서 농축되었고, 백색 고체로서 17.5g(97%)의 삼차 부틸 N-[(1R)-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]카르바메이트가 얻어지도록 실리카겔 크로마토그래피(EA/PE, 1/9)에 의해 정제되었다.

[0286] 단계 2: (1R)-5-(5-에틸(ethyl)-1,2,4-옥사디아졸(oxadiazol)-3-일(y1))-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-아민(amine)의 제조: DCM(120ml) 내의 삼차 부틸 N-[(1R)-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]카르바메이트(17.6g, 53.4mmol, 1.0equiv)의 용액에 TFA(24ml)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 실온에서 하룻밤 동안 교반되었고, 감소된 압력 하에서 농축되었다. 상기 혼합물은 이후에 에탄올(50ml) 및 물(5ml) 속으로 부어졌으며, pH가 수산화나트륨 용액(2N)으로 12까지 조정되었다. 상기 혼합물은 이후에 디클로로메탄(200ml)으로 세 번 추출되었다. 결합된 유기층들은 무수 황산나트륨 상부에서 건조되었고, 갈색 오일로서 11.2g의 (1R)-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민이 얻어지도록 감소된 압력 하에서 농축되었다.

[0287] 단계 3: (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I의 제조. DMF(540ml) 내의 1-메틸(methyl)-1H-피라졸(pyrazole)-4-카르복시산(carboxylic acid)(27.1g, 214.55mmol, 1.05equiv) 및 EDCI(58.8g, 306.50mmol, 1.5equiv)의 교반된 용액에 HOAt(41.7g, 306.50mmol, 1.5equiv) 및 DIPEA(105.6g, 817.34mmol, 4equiv)가 실온에서 첨가되었다. 혼합물은 실온에서 5분 동안 교반되었고, 이후에 (1R)-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민(54.3g, 204.34mmol, 1equiv)가 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 추가로 2시간 동안 실온에서

교반되었다. 반응물은 물/얼음 내로 실온에서 부어졌다. 침전된 고체들은 여과에 의해 수집되었고, 물(1000ml)로 세 번 세척되었다. 상기 고체는 DCM(1500ml) 내에 용해되었다. 유기상은 NH<sub>4</sub>Cl(500ml sat.aq)으로 세 번 및 브라인(brine)(500ml)으로 세 번 세척되었고, 무수 황산나트륨 상부에서 건조되었으며, 황백색 고체로서 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드(62.0704 g, 89.14%)의 형태 I을 얻기 위해 EtOAc/n-헥산=1/2(600ml)로의 분쇄에 의해 정제되었던 원료 생성물이 제공되도록 감소된 압력 하에서 농축되었다. LRMS(ES) m/z 338[M+H]. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO, 300MHz, ppm): δ 8.41(1H, d, J=8.4Hz), 8.16(1H, s), 7.91-7.79(3H, m), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 5.53(1H, q, J=8.3Hz), 3.84(3H, s), 3.13-2.81(4H, m), 2.44(1H, dd, J=7.9, 4.7Hz), 1.95(1H, m), 1.33(3H, t, J=7.5Hz).

[0288] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I은 XRPD, DSC, TGA 및 DVS에 의해 분석되었다. 도 1a는 형태 I의 XRPD 패턴을 도시한다. 도 1b는 형태 I의 DSC 그래프 및 TGA 그래프를 도시한다. 상기 DSC 그래프에 도시한 바와 같이, 약 199°C에서 흡열 개시(endotherm onset)가 관찰되었다. 상기 TGA 그래프에 도시한 바와 같이, 200°C 아래에서 0.2%의 중량 손실이 관찰되었다. 도 1c는 형태 I의 DVS 그래프를 도시한다. 도 1c에 도시한 바와 같이, DVS에 의해 결정되는 바와 같이 5%-90%의 상대 습도(RH) 범위에 걸쳐 0.60% w/w의 수분 흡수가 관찰되었다.

[0289] 실험예 2: 형태 II의 제조

[0290] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 II가 다음에 제공되는 방법들에 따라 제조되었다.

[0291] 방법 1

[0292] 18.2mg의 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I이 피크스테인리스 스틸 볼을 구비하는 피크(PEEK) 분쇄 컵 내에 두어졌고, 10μl의 물이 첨가되었다. 상기 분쇄 컵은 렛치 밀(Retsch mill) 상에 20분 동안 100%의 전력으로 두어졌다. 고체들은 주걱으로 상기 분쇄 컵으로부터 긁어내어졌고, XRPD에 의해 분석되었다. 상기 고체들은 형태 II로 결정되었다.

[0293] 방법 2

[0294] 19.5mg의 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I이 20ml의 글라스 바이알 내에 두어졌고, 자기 교반과 함께 60°C의 플레이트 상에서 가열되었다. 고체들이 용해되었을 때까지 에탄올이 상기 글라스 바이알에 첨가되었다(4ml의 에탄올이 첨가됨). 상기 바이알은 이후에 상기 플레이트로부터 제거되었고, 16ml의 차가운 물(냉장고 내에서 냉각됨)이 첨가되었다. 상기 바이알은 이후에 냉장고 내에서 4일 동안 두어졌다. 4일 후, 상기 바이알은 원심 분리되었고, 액체는 가부어졌으며, 결과적인 고체들은 공기 건조되었고, XRPD에 의해 분석되었다. 상기 고체들은 형태 II로 결정되었다.

[0295] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 II는 XRPD, DSC 및 TGA에 의해 분석되었다. 도 2a는 형태 II의 XRPD 패턴을 도시한다. 도 2b는 형태 II의 DSC 그래프 및 TGA 그래프를 도시한다. 상기 DSC 그래프에 도시한 바와 같이, 약 199°C에서 흡열 개시가 관찰되었다. 상기 TGA 그래프에 도시한 바와 같이, 출발로부터 200°C까지 약 0.18%의 중량 손실이 관찰되었다.

[0296] 실험예 3: 형태 I 및 형태 III의 혼합물의 제조

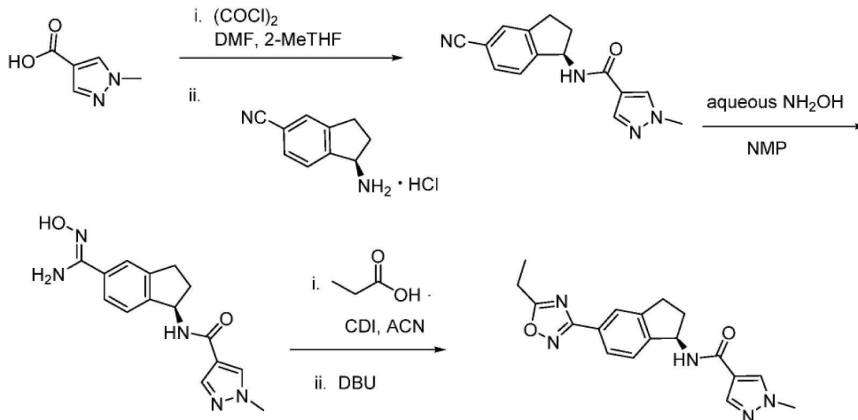
[0297] 19.1mg의 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I이 1-드램(dram)의 글라스 바이알 내에서 1ml의 헥산 내에 현탁되었다. 60°C의 핫플레이트(hot plate) 상에서 자기적으로 교반하면서, 고체들이 용해되었을 때까지 디옥산이 서서히 첨가되었다(2.2ml의 디옥산이 첨가됨). 상기 바이알은 이후에 가열 기구를 끄고 마개가 덮여졌다. 상기 바이알은 냉동기(약 -15°C) 내에 2일 동안 두어졌다. 2일 후, 상기 바이알은 4일 동안 냉장고 내에 두어졌다. 4일 후, 상기 바이알은 원심 분리되었고, 액체는 부어졌으며, 결과적인 고체는 공기 건조되었고, XRPD에 의해 분석되었으며, 형태 I 및 형태 III의 혼합물로 결정되었다.

[0298] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I 및 형태 III의 혼합물은 XRPD, DSC 및 TGA에 의해 분석되었다. 도 3a는 형태 I 및 형태 III의 혼합물의 XRPD 패턴을 도시한다. 도 3b는 형태 I 및 형태 III의 혼합물의 DSC 그래프 및 TGA 그래프를 도시한다. 상기 DSC 그래프에 도시한 바와 같이, 약 107°C에서의 발열 개시 및 약 196°C에서의 흡열 개시가 관찰되었다.

상기 TGA 그래프에 도시한 바와 같이, 출발로부터 125℃까지 약 18.89%의 중량 손실이 관찰되었다.

[0299] 실험예 4: 형태 IV의 제조

[0300] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 IV가 다음에 제공되는 계획에 따라 제조되었다.



[0301]

[0302] 단계 1: (R)-N-(5-시아노(cyano)-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(inden)-1-일(yl))-1-메틸(metyl)-1H-피라졸(pyrazole)-4-카르복사미드(carboxamide)의 제조. 2-MeTHF(71.6g, 83.3ml, 7.93vol) 내의 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복시산(10.5g, 0.0833mol, 1.00equiv) 및 N,N-디메틸포름아미드(dimethylformamide)(0.054g, 0.057ml, 0.00074mol, 0.0089equiv)의 혼합물이 20±5℃에서 교반되었다. 옥살릴 클로라이드(oxalyl chloride)(9.98g, 0.0786mol, 0.945equiv)의 용액이 적어도 45분의 시간에 걸쳐 첨가되었고, ≤15%의 출발 물질인 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복시산이 남을 때까지 30±5℃에서 반응되도록 두어졌다. 상기 혼합물은 20±5℃까지 냉각되었다(베셀(Vessel) 1). 2-MeTHF(66.1ml, (R)-1-아미노-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카본니트릴 하이드로클로라이드에 대하여 4.3vol) 내의 (R)-1-아미노(amino)-2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴(indene)-5-카본니트릴 하이드로클로라이드(carbonitrile hydrochloride)(15.4g, 0.0791mol, 0.95equiv)의 혼합물은 20±5℃에서 4N의 수산화나트륨 용액(79ml, 0.316mol, 3.8eq.)으로 처리되었다. 결과적인 혼합물은 20±5℃에서 적어도 30분 동안 교반되었다(베셀 2). 새롭게 제조된 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 클로라이드 용액이 <30℃의 온도를 유지하면서 반응 혼합물에 첨가되었다. 첨가를 완료한 후, 상기 혼합물은 ≤5%의 중간체인 (R)-1-아미노-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카본니트릴 하이드로클로라이드가 남았을 때까지 20±5℃에서 반응되도록 두어졌다. 상기 혼합물은 이후에 여과되었다. 결과적인 여과 케이크는 상기 여과물의 pH가 8.5±1.5였을 때까지 물을 수반하여 2-MeTHF(25ml)로 세척되었다. 이후에, 고체는 건조되었고, 분리되었다. 얻은 회색 고체로 18.9g(89.6%)의 (R)-N-(5-시아노-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드가 얻어졌다.

[0303] 단계 2: (R,Z)-N-(5-(N'-하이드록시카르바미도일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 제조. NMP(77.3g, 75.1ml, 5.0vol) 내의 (R)-N-(5-시아노-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드(15.0g, 0.0563mol, 1.00equiv)의 용액이 5±5℃까지 냉각되었고, 수성 하이드록실아민(hydroxylamine)(50% om의 물. 11.2g, 0.169mol, 3.00equiv)이 ≤15℃의 온도를 유지하면서 서서히 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 ≤2%의 (R)-N-(5-시아노-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드가 남을 때까지 20±5℃에서 적어도 16시간 동안 휘저어졌다. 반응 혼합물은 65±5℃까지 가열되었고, ≥50℃의 온도를 유지하면서 이소프로필 아세테이트(150ml, 10vol)로 처리되었다. 결과적인 혼합물은 20±5℃까지 서서히 냉각되었고, 적어도 2시간 동안 교반되었다. 이후에, 상기 혼합물은 15±5℃까지 냉각되었고, 적어도 1시간 동안 교반되었다. 고체 생성물이 여과에 의해 수집되었다. 습윤 여과 케이크는 이소프로필 아세테이트(2 x 70ml)로 세척되었고, 고체는 건조되었다. 물질은 이후에 포장되었다. 황백색 고체로 14.62g(86.7%)의 (R,Z)-N-(5-(N'-하이드록시카르바미도일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드가 얻어졌다.

[0304] 단계 3: (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 IV의 제조. 아세트니트릴(105.1g, 133.7ml) 내의 프로피온산(4.25g, 0.057mol, 1.10equiv) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸(carbonyldiimidazole)(CDI)(8.87g, 0.0547mol, 1.05equiv)의 혼합물이 <sup>1</sup>H NMR에 의해 결정되는 바와 같이 20% 이하의 반응하지 않은 프로피온산이 남았을 때까지 20±5℃에서 교반되

었다. 활성화된 프로피온산 용액은 아세트니트릴(45.0g, 57.3ml) 내의 (R,Z)-N-(5-(N'-하이드록시카르바미도일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드(15.6g, 0.0521mol, 1.00equiv)에 옮겨졌다. 반응 혼합물의 온도는 50±5℃까지 조정되었고, 상기 혼합물은 상기 (R,Z)-N-(5-(N'-하이드록시카르바미도일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드가 ≤2%로 남아있었을 때까지 50±5℃에서 휘저어졌다. 반응 완료가 확인되면, 1,8-디아자비시클로(diazabicyclo)[5.4.0]운데크(undec)-7-에네(ene)(DBU)(15.87g, 0.104mol, 2.00equiv)가 반응 혼합물에 첨가되었다. 상기 혼합물의 온도는 70±5℃까지 조정되었고, 상기 혼합물은 2% 이하의 고리화되지 않은 중간체가 남아있었을 때까지 70±5℃에서 휘저어졌다. 반응 완료의 확인 후, 상기 반응 혼합물은 물(48ml)로 급격하게 냉각되었다. 배치 온도는 55±5℃까지 조정되었고, 상기 용액은 여과되었다. 결과적인 여과물은 대략 10vol까지 농축되었다. 상기 혼합물은 80±5℃까지 조정되었고, 물(310ml)이 ≥70℃의 온도를 유지하면서 적어도 1시간의 기간에 걸쳐 서서히 추가되었다. 상기 혼합물은 80±5℃까지 조정되었고, 결과적인 슬러리는 80±5℃에서 적어도 2시간 동안 휘저어졌다. 상기 혼합물은 적어도 4시간의 기간에 걸쳐 20±5℃까지 서서히 냉각되었고, 20±5℃에서 적어도 2시간 동안 휘저어졌다. 상기 혼합물은 여과되었다. 결과적인 여과 케이크는 물로 세척되었고(3 x 120ml), 진공 오븐 내에서 LOD ≤1%의 LOD가 구현될 때까지 건조되었다. 물질들은 이후에 포장되었다. 전체 16.32g의 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 IV가 92.8%의 수율로 황백색 고체로 얻어졌다.

[0305] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 IV가 XRPD, DSC 및 TGA에 의해 분석되었다. 도 4a는 형태 IV의 XRPD 패턴을 도시한다. 도 4b는 형태 IV의 DSC 그래프 및 TGA 그래프를 도시한다. 상기 DSC 그래프에 도시한 바와 같이, 약 200℃에서 흡열 개시가 관찰되었다. 상기 TGA 그래프에 도시한 바와 같이, 출발로부터 200℃까지 약 0.003%의 중량 손실이 관찰되었다.

[0306] 실험예 5: 형태 V의 제조

[0307] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 V가 다음에 제공되는 방법에 따라 제조되었다.

[0308] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드가 에틸 아세테이트와 실온에서 혼합되었다. 혼합물은 5℃까지 냉각되었다. 두 가지 유형들의 다형체들이 발생되었다. 미세한 바늘(fine-needle)과 같은 섬유 형태들로 존재하는 유형이 분리되었고, XRPD에 의해 다형체 형태 IV인 것으로 확인되었다. 긴 바늘(long-needle) 형태들로 존재하는 유형이 분리되었고, XRPD에 의해 다형체 형태 V인 것으로 확인되었다. 도 5는 형태 V의 실험 및 모의실험 XRPD 패턴들을 도시한다.

[0309] 실험예 6: 형태 VI의 제조

[0310] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 VI이 다음에 제공되는 방법들에 따라 제조되었다.

[0311] 방법 1

[0312] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 (형태 VI)(500mg)에 60 : 40의 아세트니트릴 : 물(8ml)이 첨가되었고, 주변 온도에서 48시간 동안 교반 바로 휘저어졌다. 고체들은 진공 여과에 의해 분리되었고, XRPD, DSC 및 TGA에 의해 분석되었다.

[0313] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 VI는 XRPD, DSC 및 TGA에 의해 분석되었다. 도 6a는 형태 VI의 실험 XRPD 패턴을 도시한다. 도 6b 및 도 6d는 각기 오븐 건조(25℃에서 24시간 동안) 이후에 취해진 형태 VI의 TGA 그래프 및 DSC 그래프를 도시한다. 도 6b의 TGA 그래프에 도시한 바와 같이, 약 2.185%의 중량 손실이 25℃-65℃ 사이에서 관찰되었다. 도 6d의 DSC 그래프에 도시한 바와 같이, 약 41℃에서의 넓은 흡열 개시, 약 115℃에서의 작은 발열 개시 및 200℃에서의 예리한 흡열 개시가 관찰되었다.

[0314] 도 6c 및 도 6e 각기 오븐 건조 및 가열(25℃에서 24시간 동안의 오븐 건조; 150℃에서의 가열) 이후에 취해진 형태 VI의 TGA 그래프 및 DSC 그래프를 도시한다. 도 6c의 TGA 그래프에 도시한 바와 같이, 200℃까지는 무시할 수 있는 중량 손실이 관찰되었다. 도 6e의 DSC 그래프에 도시한 바와 같이, 200℃에서 예리한 흡열 개시가 관찰되었다.

[0315] 방법 2

[0316] 슬러리는 물(1ml) 속에서 10%-90%의 아세토니트릴 내의 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드(형태 I, 형태 IV 또는 형태 V)(30mg)의 고체들로 제조되었으며, 상기 슬러리는 이후에 2°C-8°C에서 24시간 동안 교반 바로 휘저어졌다. 고체들은 진공 여과에 의해 분리되었고, 다형체 형태 VI by XRPD에 의해 다형체 형태 VI인 것으로 확인되었다.

[0317] 실험예 7: 다형체 선별

[0318] (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 다형체 형태 I이 다양한 조건들 하에서 다양한 용매들과 혼합되었다. 샘플들은 XRPD에 의해 분석되었다. 결과들은 다음의 표 6에 나타나있다.

[0319] 표 6

| 방법 | 용매      | 조건들                              | XRPD        |
|----|---------|----------------------------------|-------------|
| 냉각 | 아세톤     | 헥스(hex) AS, 60°C→-15°C           | 형태 I        |
|    |         | 물 AS, 70°C→-15°C                 | 형태 I        |
|    | ACN     | 60°C→5°C                         | 형태 I        |
|    |         | 물 AS, 60°C→-15°C                 | 형태 I        |
|    |         | 물 AS, 70°C→-15°C                 | 형태 I        |
|    | DCM     | 헥스 AS, 60°C→-15°C                | 형태 I        |
|    | 1,4-디옥산 | 헥스 AS, 60°C→-15°C                | 형태 III+형태 I |
|    |         | 헥스 AS, 60°C→-15°C                | 형태 III+형태 I |
|    |         | 헥스 AS, 60°C→-15°C                | 형태 III+형태 I |
|    |         | 물 AS, 70°C→-15°C                 | 형태 III+형태 I |
|    | DMF     | 물 AS, 70°C→-15°C                 | 형태 I        |
|    | EtOH    | 60°C→-15°C                       | 형태 I        |
|    |         | 물 AS, 70°C→-15°C                 | 형태 I        |
|    | EtOAc   | 60°C→-15°C                       | 형태 I        |
|    | MeOH    | Et <sub>2</sub> O AS, 60°C→-15°C | 형태 I        |
|    |         | 물 AS, 70°C→-15°C                 | 형태 I        |
|    | 2-MeTHF | 60°C→-15°C                       | 형태 I        |
|    | 2-PrOH  | 60°C→-15°C                       | 형태 I        |
|    | THF     | 헥스 AS, 60°C→-15°C                | 형태 I        |
|    |         | 물 AS, 70°C→-15°C                 | 형태 I        |

[0320]

|    |                   |            |       |
|----|-------------------|------------|-------|
| 증발 | 아세톤               | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | ACN               | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | DCM               | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | 1,4-디옥산           | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | DMF               | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | EtOH              | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | EtOAc             | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | MeOH              | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | MEK               | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | 2-MeTHF           | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | 2-PrOH            | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | THF               | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | 아세톤/물(95/5)       | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | ACN/물(95/5)       | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | EtOH/물(95/5)      | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | MeOH/물(95/5)      | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | 2-PrOH/물(95/5)    | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
|    | THF/물(95/5)       | 개방 바이알, RT | 형태 I  |
| 분쇄 | 아세톤               | ~20분, RT   | 형태 I  |
|    | ACN               | ~20분, RT   | 형태 IV |
|    | DCM               | ~20분, RT   | 형태 IV |
|    | 1,4-디옥산           | ~20분, RT   | 형태 I  |
|    | DMF               | ~20분, RT   | 형태 IV |
|    | EtOH              | ~20분, RT   | 형태 I  |
|    | EtOAc             | ~20분, RT   | 형태 I  |
|    | Et <sub>2</sub> O | ~20분, RT   | 형태 I  |
|    | MeOH              | ~20분, RT   | 형태 I  |
|    | MEK               | ~20분, RT   | 형태 I  |
|    | 2-MeTHF           | ~20분, RT   | 형태 I  |
|    | 2-PrOH            | ~20분, RT   | 형태 I  |
|    | THF               | ~20분, RT   | 형태 IV |
|    | 톨루엔               | ~20분, RT   | 형태 I  |
|    | 물                 | ~20분, RT   | 형태 II |
|    |                   | ~30분, RT   | 형태 II |
| 없음 | ~20분, RT          | 형태 IV      |       |

[0321]

|                  |                   |                                    |       |
|------------------|-------------------|------------------------------------|-------|
| 침전               | 아세톤               | 헥스 AS, 60°C → -15°C                | 형태 I  |
|                  | ACN               | 물 AS, 60°C → 5°C                   | 형태 I  |
|                  | DCM               | Et <sub>2</sub> O AS, 60°C → -15°C | 형태 I  |
|                  |                   | 헥스 AS, 60°C → -15°C                | 형태 I  |
|                  | EtOH              | 헥스 AS, 60°C → -15°C                | 형태 I  |
|                  |                   | 물 AS, 60°C → 5°C                   | 형태 I  |
|                  | EtOAc             | 헥스 AS, 60°C → -15°C                | 형태 I  |
|                  | MeOH              | Et <sub>2</sub> O AS, 60°C → -15°C | 형태 I  |
|                  |                   | 물 AS, 60°C → 5°C                   | 형태 II |
|                  | 2-PrOH            | 헥스 AS, 60°C → -15°C                | 형태 I  |
|                  | THF               | Et <sub>2</sub> O AS, 60°C → -15°C | 형태 I  |
|                  |                   | 헥스 AS, 60°C → -15°C                | 형태 I  |
| 물 AS, 60°C → 5°C |                   | 형태 I                               |       |
| 슬러리              | 아세톤               | RT, 4일                             | 형태 IV |
|                  | ACN               | RT, 5일                             | 형태 I  |
|                  | 1,4-디옥산           | RT, 4일                             | 형태 IV |
|                  | EtOH              | RT, 5일                             | 형태 I  |
|                  | EtOAc             | RT, 5일                             | 형태 I  |
|                  | EtOAc(습윤)         | RT, 5일                             | 형태 I  |
|                  | Et <sub>2</sub> O | RT, 7일                             | 형태 I  |
|                  | MEK               | RT, 4일                             | 형태 IV |
|                  | 2-MeTHF           | RT, 5일                             | 형태 I  |
|                  | 2-PrOH            | RT, 5일                             | 형태 I  |
|                  | 톨루엔               | 슬러리 훔, RT, 7일                      | 형태 I  |
|                  | 물                 | 슬러리 훔, RT, 7일                      | 형태 I  |
|                  |                   | 80°C, 2일                           | 형태 I  |
| 2-PrOH/물(95/5)   | RT, 5일            | 형태 I                               |       |
| 열/습도             | 수증기               | RT, 59% RH                         | 형태 I  |
|                  |                   | RT, 75% RH                         | 형태 I  |
|                  |                   | RT, 97% RH                         | 형태 I  |
|                  |                   | 40°C, 75% RH                       | 형태 I  |
|                  | 없음                | RT, 0% RH                          | 형태 I  |

[0322]

[0323]

AS= 반응매; NC= 비결정화; RH= 상대 습도; RT= 실온

[0324]

실험예 8: 형태 I 및 형태 IV 사이의 경쟁 슬러리 실험들

[0325]

(R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 형태 I 및 형태 IV에 대해 경쟁 슬러리 실험들이 온도 범위(2°C-60°C)에 걸쳐 가장 안정한 형태를 결정하기 위해 수행되었다. 형태 IV가 테스트된 전체 온도 범위에 걸쳐 형태 I보다 안정한 것으로 발견되었다. 상기 경쟁 슬러리 실험들의 결과들은 다음의 표 7에 제공된다.

[0326]

표 7

| 출발 물질들       | 용매  | 온도(°C) | XRPD  |
|--------------|-----|--------|-------|
| 형태 I 및 형태 IV | 아세톤 | 2      | 형태 IV |
|              | ACN |        | 형태 IV |
|              | 아세톤 | 25     | 형태 IV |
|              | ACN |        | 형태 IV |
|              | 아세톤 | 60     | 형태 IV |
|              | ACN |        | 형태 IV |

[0327]

[0328] 실험예 9: 근원섬유 분석들

[0329] 천연 근섬유분절 내의 조직 내에서 전체 길이의 심장 미오신의 에이티피아제(ATPase) 활성에 대한 (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 효과를 평가하기 위하여, 무막 근원섬유(skinned myofibril) 분석들이 수행되었다. 소 심장 근원섬유들이 트리톤(triton) X-100과 같은 세척제의 존재에서 소 심장 좌심실 조직을 균질화하여 얻어졌다. 이러한 처리는 막들과 대다수의 가용성 세포질 단백질들을 제거하지만, 온전한 심장 근섬유분절 액토-미오신(acto-myosin) 기구는 남긴다. 근원섬유 제조물들은  $Ca^{2+}$  조절 방식으로 ATP를 가수분해하는 능력을 유지한다. 이러한 근원섬유 제조물들의 에이티피아제 활성들은 화합물들의 존재 및 부존재에서 최대 비율의 정해진 부분(즉, 25%, 75%)까지 활성화시키는  $Ca^{2+}$  농도들에서 분석되었다. 저분자제(small molecule agent)들은 피루브산염 키나아제(pyruvate kinase) 및 젖산염 탈수소효소(lactate dehydrogenase)(PK/LDH)-결합 효소계를 이용하여 소 심장 근원섬유들의 항정 상태 에이티피아제 활성을 억제하는 이들의 능력에 대해 평가되었다. 이러한 분석은 NADH를 산화시켜 ATP로 미오신-생성 ADP를 재생하며, 340nm에서 흡수도 변화를 생성한다. 저분자제들을 시험하기 이전에, 상기 소 심장 근원섬유들이 이들의 칼슘 반응성에 대해 평가되었고, 상기 근원섬유계의 50%(pCa<sub>50</sub>) 또는 75%(pCa<sub>75</sub>) 활성화를 구현하는 칼슘 농도가 상기 저분자제들의 억제 활성을 평가하기 위한 최종 조건으로 선택되었다. 모든 효소 활성들은 pH 6.8에서에서의 12mM의 PIPES(피페라진(piperazine)-N,N'-비스(2-에탄술포산(ethanesulfonic acid))), 2mM의 염화마그네슘을 함유하는 완충 용액(PM 12의 완충액) 내에서 측정되었다. 최종 분석 조건들은 1mg/ml의 소 심장 근원섬유들, 4U/ml의 피루브산염 키나아제, 6U/ml의 젖산염 탈수소효소, 50 μM의 ATP, 0.1mg/ml의 BSA(소혈청 알부민), 10ppm의 소포제(antifoam), 1mM의 DTT, 0.5mM의 NADH, 1.5mM의 PEP, 0.6mM의 EGTA, 그리고 상기 근원섬유 에이티피아제의 50% 또는 75% 활성화를 구현하기에 충분한 CaCl<sub>2</sub>의 양이었다. (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드에 대한 IC<sub>15</sub>(CDMF 75)는 0.4 μM이며, (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드에 대한 IC<sub>50</sub>(CDMF 75)은 1.4 μM이다.

[0330] 실험예 10: 근육세포 분석들

[0331] 성체 수컷 스프래그-다우리 랫(Sprague-Dawley rat)들이 마취되었으며, 심장들은 신속하게 절제되었으며, 세정되었으며, 상행 대동맥(ascending aorta)에 캐놀라(cannula)가 삽입되었다. 연속적인 역행 관류(retrograde perfusion)가 60cm의 H<sub>2</sub>O의 관류 압력으로 상기 심장들에 대해 개시되었다. 심장들은 우선 명목적으로 다음의 조성의 Ca<sup>2+</sup>가 없는 변형 크렙스 용액(modified Krebs solution)으로 관류되었다. 113mM의 NaCl, 4.7mM의 KCl, 0.6mM의 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.6mM의 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1.2mM의 MgSO<sub>4</sub>, 12mM의 NaHCO<sub>3</sub>, 10mM의 KHCO<sub>3</sub>, 30mM의 타우린(taurine), 5.5mM의 글루코오스, 그리고 10mM 헤페스(Hepes)(모두 시그마(Sigma)). 이러한 배지는 재순환되지 않았으며, 95%의 O<sub>2</sub>/5%의 CO<sub>2</sub> 혼합물로 지속적으로 통기되었다. 대략 3분 후에 상기 심장은 콜라겐 분해효소(collagenase)(워싱턴(Worthington)) 및 12.5mM의 최종 칼슘 농도로 보강된 변형 크렙스 완충액으로 관류되었다. 상기 심장은 상기 심장이 외양이 희어지고 부드러워진 후에 상기 캐놀라들로부터 제거되었다. 심방과 혈관들이 제거되었고, 심실들은 검자로 작은 조각들로 부드럽게 절개되었다. 상기 조직은 반복된 피펫 분쇄에 의해 균질화되었고, 상기 콜라겐 분해효소 반응은 5%의 BCS 및 12.5 μM의 CaCl<sub>2</sub>를 함유하는 관류 완충액 내의 10%의 송아지 혈청(BCS), 침강 및 재현탁에 의해 중단되었다. 근육세포들은 1.2mM의 최종 농도까지 CaCl<sub>2</sub> 용액의 순차적인 첨가에 의해 칼슘 내성으로 만들어졌다. 세포들은 이후에 세척되었고, 타이로드 완충액(Tyrode's buffer)(137mM의 NaCl, 3.7mM의 KCl, 0.5mM의 MgCl<sub>2</sub>, 11mM의 글루코오스, 4mM의 헤페스 및 1.2mM의 CaCl<sub>2</sub>, pH 7.4) 내에 재현탁되었다. 세포들은 실험들을 개시하기 이전에 37°C에서 60분 동안 유지되었고, 분리의 5시간 이내에 사용되었다. 세포들의 제조물들은 세포들이 먼저 표준(>150%의 기저) 및 이소프로테레놀(isoproterenol)(ISO; >250%의 기저) 처리까지 수축 반응이 입증됨에 의해 QC 기준을 통과하였을 경우에만 이용되었다. 또한, 기저 수축성이 3% 내지 8% 사이였던 세포들만이 화합물들로의 후속하는 실험들에 이용되었다. 또한, 기저 수축성이 3% 내지 8% 사이였던 세포들만이 화합물들로 후속하는 실험들에 이용되었다.

[0332] 타이로드 완충액 내의 근육세포들의 부분 표본들은 가열 플랫폼들을 준비한 관류 챔버들(시리즈 20 RC-27NE; 와르너 인스트루먼트(Warner Instruments)) 내에 두어졌다. 근육 세포들은 부착되도록 두어졌으며, 상기 챔버들은 37°C까지 가열되었고, 상기 세포들에 37°C의 타이로드 완충액이 관류되었다. 근육세포들은 백금 전극들로 1Hz에

서 전체 자극되었다(20%의 상부 임계값). 깨끗한 줄무늬를 가졌고, 조울 이전에 정지되었던 세포들만이 수축성 실험들에 대해 사용되었다. 기저 수축성을 결정하기 위해, 근육 세포들은 40x 대물렌즈를 통해 영상으로 되었다. 가변적인 프레임 속도(60Hz-240Hz)의 전하 결합 소자 카메라를 이용하여, 상기 영상들은 디지털화되었고, 240Hz(이온옵티스 밀톤(IonOptix Milton), 메사추세츠)의 샘플링 속도로 컴퓨터 스크린 상에 표시되었다. 세포 수축이 시간에 걸쳐 안정되었으면, 테스트 화합물들(0.01mM-15mM)이 5분 동안 상기 근육세포들에 대해 챔버 내로 관류되었다. 상기 근육세포들의 수축성과 수축 및 이완 속도들은 이후에 에지 검출(edge detection)을 이용하여 기록되었다.

[0333] 다섯 또는 그 이상의 개개의 근육세포들이 둘 또는 그 이상의 다른 근육세포 제조물들로부터의 화합물마다 테스트되었다. 각 세포에 대해, 기저(화합물 주입 이전의 1분으로 정의됨) 및 화합물 첨가 후(화합물 관류를 개시한 후의 5분으로 정의됨)에서 이십 또는 그 이상의 수축성 전환들이 평균화되었고, 비교되었다. 이들 평균 전환들은 확장기 길이 및 분획 단축(fractional shortening)의 변화들을 결정하기 위해 이온위자드(IonWizard) 소프트웨어(IonOptix)를 이용하여 분석되었다. 분획 단축은 (휴지 길이로 나눈 (휴지 길이 - 피크 수축에서의 길이))로 계산되었다. 베이스라인(baseline)으로부터의 분획 단축의 퍼센트 변화는 ((용량 투여 후의 분획 단축/기저 분획 단축)\*100)으로 계산되었다. 베이스라인으로부터의 분획 단축의 퍼센트 감소는 (100 - 베이스라인으로부터의 분획 단축의 퍼센트)로 계산되었다. 최대 수축 및 이완 속도들( $\mu\text{m}/\text{초}$ )도 결정되었다. 개개의 세포들로부터의 결과들은 평균화되었고, SEM이 계산되었다. (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드의 효과가 다음에 제공된다.

| 농도 ( $\mu\text{M}$ ) | % FS(% 베이스라인으로부터의 감소) $\pm$ SEM | 테스트된 세포들의 # |
|----------------------|---------------------------------|-------------|
| 5                    | 67.4 $\pm$ 5.8                  | 5           |

[0334]

[0335] % FS = 각 세포의 평균(후-베이스라인 퍼센트 피크 높이/전-베이스라인 퍼센트 피크 높이) x 100

[0335]

[0336] 실험예 11: 랫 심장 수축성에서 신속한 약동학적 효과의 심장 초음파 평가

[0336]

[0337] 심장 초음파에 의한 생체 내의 심장 기능의 평가가 이소푸란(1%-3%) 마취 하의 수컷 스프래그-다우리 랫들에 대해 수행되었다. 좌심실의 2-D M-모드 영상들은 연속적인 IV 주입 또는 경구 섭식에 의한 화합물들의 투여 이전, 동안 및 이후에 흉골연 장축 견해(parasternal long-axis view)로 획득되었다. 생체 내의 분획 단축은 다음의 계산으로 M-모드 영상 분석에 의해 결정되었다. ((말단 심장 확장기 직경-말단 심장 수축기 직경)/말단 심장 확장기 직경 x 100). 연속적인 IV 주입 실험들에 대해, 셋의 투여전의 베이스라인 M-모드 영상들이 화합물의 주입 이전에 1분의 간격들로 취해졌다. 화합물들은 50%의 프로필렌글리콜(PG): 16%의 캡티솔(Captisol): 10%의 디메틸아세트아미드(DMA) 내에서 조제되었고, 1ml/kg/h의 속도로 목 정맥 카테터(catheter)를 통해 주입되었다. 주입 동안, M-모드 영상들이 5분의 간격들로 취해졌다. 상기 주입은 분획 단축이 베이스라인으로부터 60%까지의 감소에 도달되었을 때에 중단되었다. 혈액 샘플들이 상기 화합물들의 혈장 농도를 결정하기 위해 취해졌다. 데이터는 분획 단축이 50%의 투여전의 베이스라인 수축성인 농도가 되는 산정된 IC<sub>50</sub> 값으로 보고되었다. (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드에 대해 얻어진 IC<sub>50</sub> 값은 7.2  $\pm$  0.20  $\mu\text{M}$ (평균  $\pm$  S.D.)이다.

[0337]

[0338] 경구 투여 연구들을 위해, 셋의 투여전의 베이스라인 M-모드 영상들이 화합물 투여 이전에 1분의 간격들로 취해졌다. (R)-N-(5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드가 0.5%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose) 2910(HPMC 2910): 0.1%의 트윈(Tween) 80 서스펜션 내에서 조제되었고, 경구 섭식에 의해 단일 용량(5ml/kg)으로 전달되었다. 랫들은 24시간의 기간에 걸쳐 선택 시점들에서 M-모드 심장 초음파 측정들을 위해 가볍게 마취되었다. 다른 용량 레벨들이 평가되었다. 평가된 가장 높은 용량에서 심장 분획 단축에 대한 화합물 효과는 베이스라인 분획 단축(=100%)의 퍼센트 감소로 제시된다.

[0338]

| 용량<br>(mg/kg) | 투여 후 1h-2h에서의<br>FS(베이스라인으로부터의 %<br>감소)(평균±S.D.) | 투여 후 4h에서의<br>FS(베이스라인으로부터의 %<br>감소)(평균±S.D.) |
|---------------|--|---|
| 2             | 43±9   | 31±9  |

[0339]

[0340]

심장 초음파 측정과 동시에 혈액 샘플들이 상응하는 화합물 혈장 농도를 결정하기 위해 취해졌다. 분획 단축이 투여전의 베이스라인 수축성의 50% 및 10%인 농도가 되는 산정된 IC<sub>50</sub> 및 IC<sub>10</sub> 값들은 각기 7.9 μM(IC<sub>50</sub>) 및 0.8 μM(IC<sub>10</sub>)이다.

[0341]

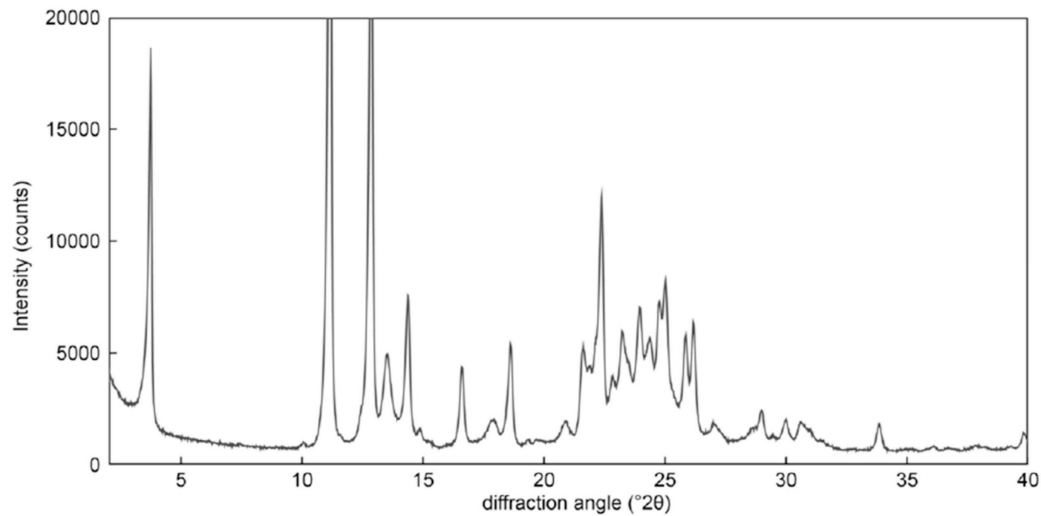
여기서 언급되는 특허들, 특허 출원들 및 공개 특허들을 포함하여 여기에 언급되는 모든 문헌들, 도표들 및 도면들을 포함하는 문헌들 모두는 모든 목적들을 위해 명백하게 전체적으로 여기에 참조로 포함된다.

[0342]

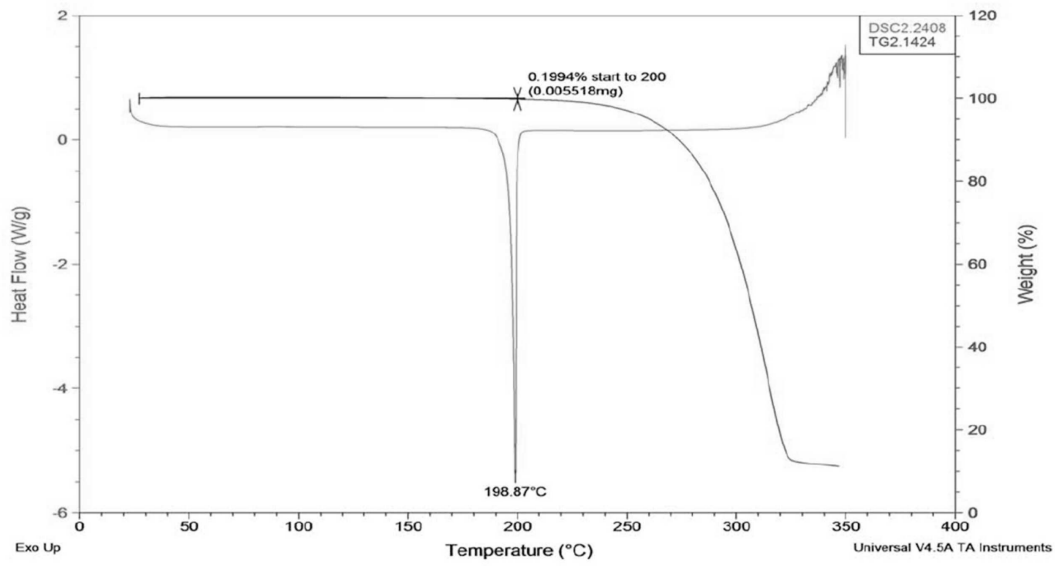
여기에 설명되는 화합물들, 용도들 및 방법들에 대한 앞서의 서술적인 설명들은 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 여기에 설명되는 화합물들, 용도들 및 방법들을 구현하고 이용할 수 있게 하지만, 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 여기서의 특정 실시예들, 방법들 및 실험예들에 대한 변형들, 결합들 및 균등물들의 존재를 이해하고 인식할 수 있을 것이다. 여기에 제공되는 화합물들, 용도들 및 방법들은 이에 따라 상술한 실시예들, 방법들 또는 실험예들에 의해 제한되지 않아야 하며, 오히려 여기에 제공되는 화합물들, 용도들 및 방법들의 사상과 범주 내에서 모든 실시예들과 방법들을 포괄하는 것으로 이해되어야 할 것이다.

**도면**

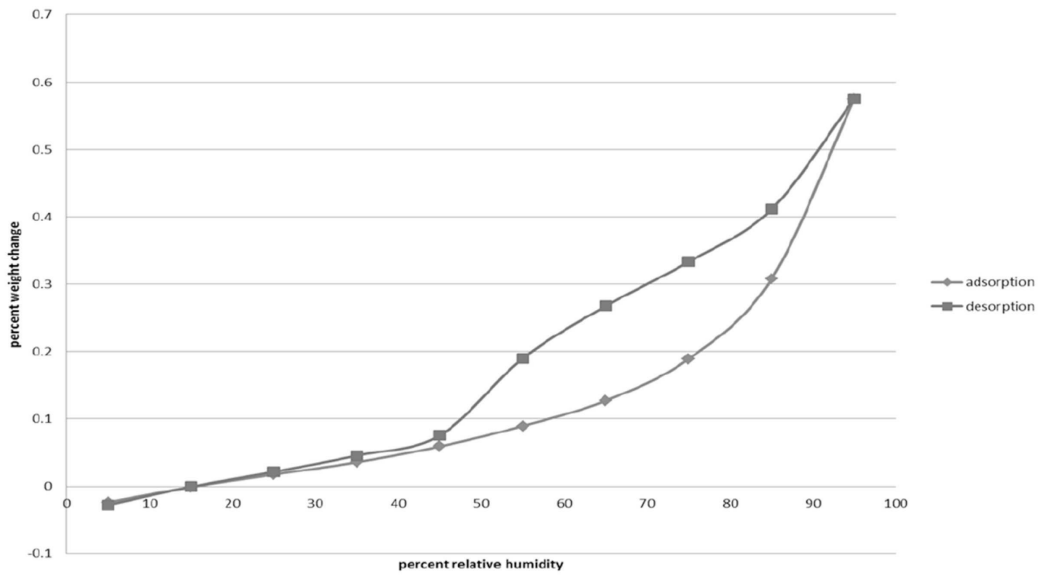
**도면 1a**



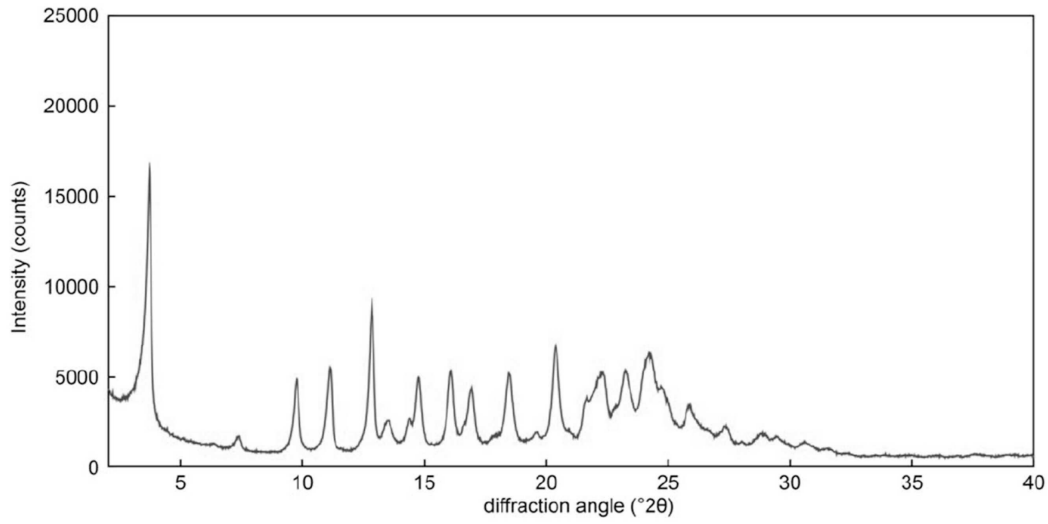
도면1b



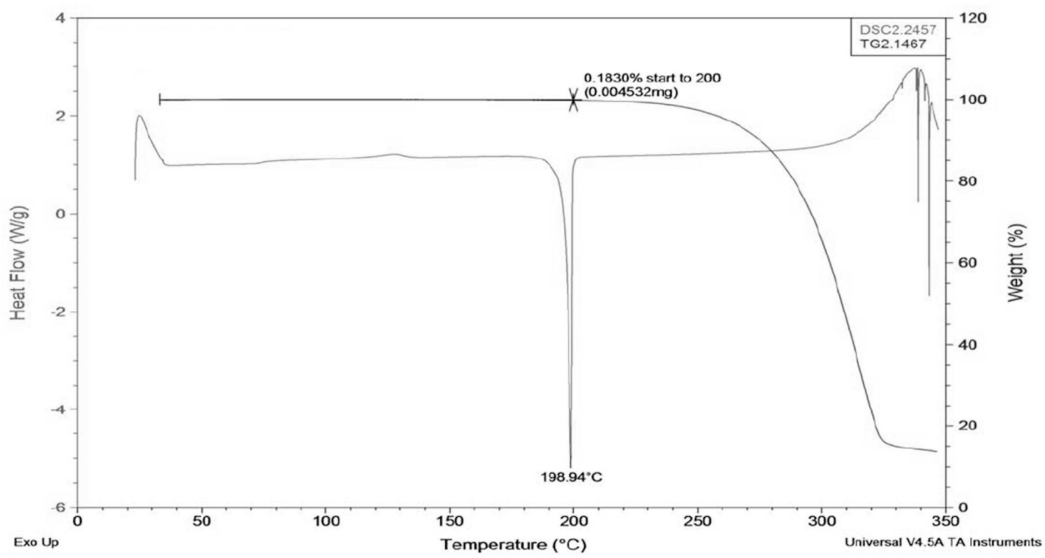
도면1c



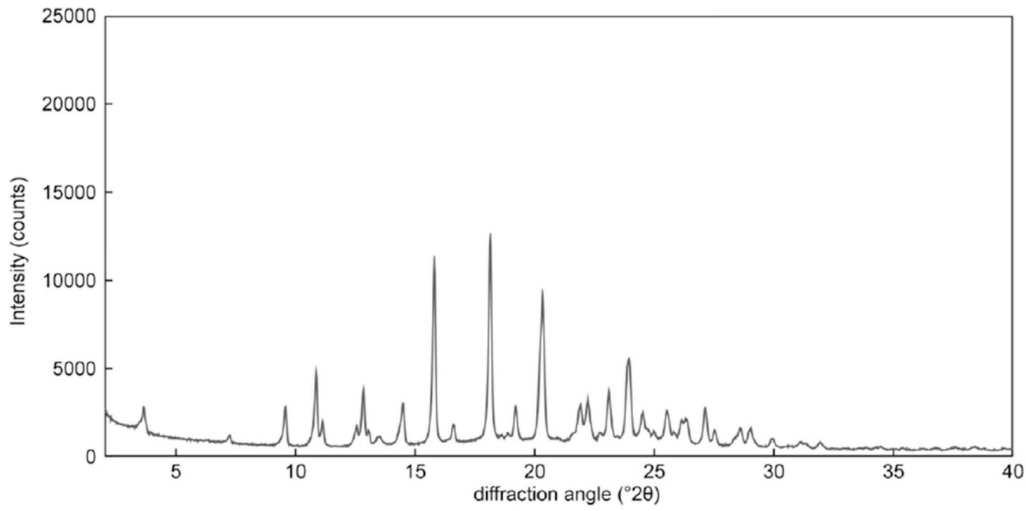
도면2a



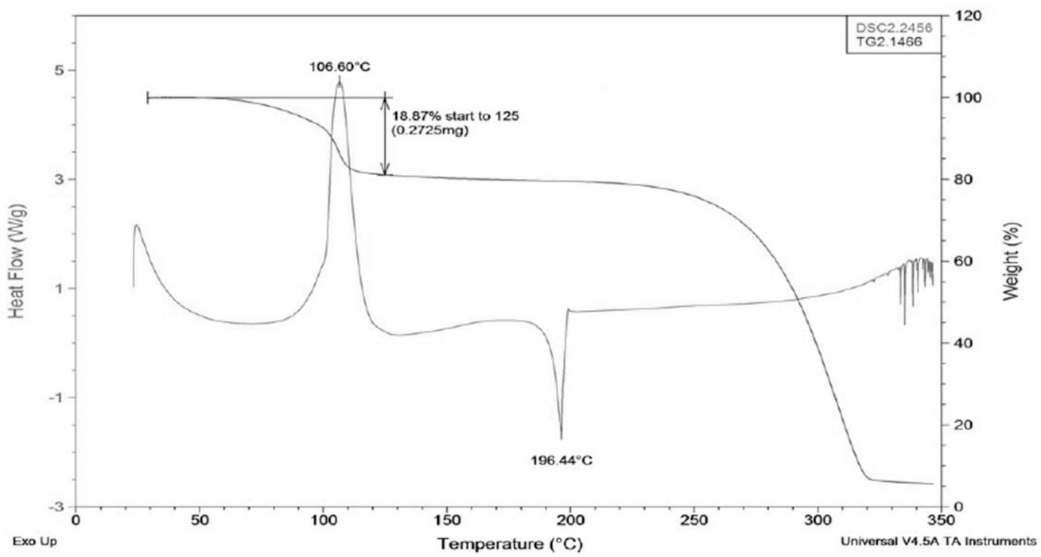
도면2b



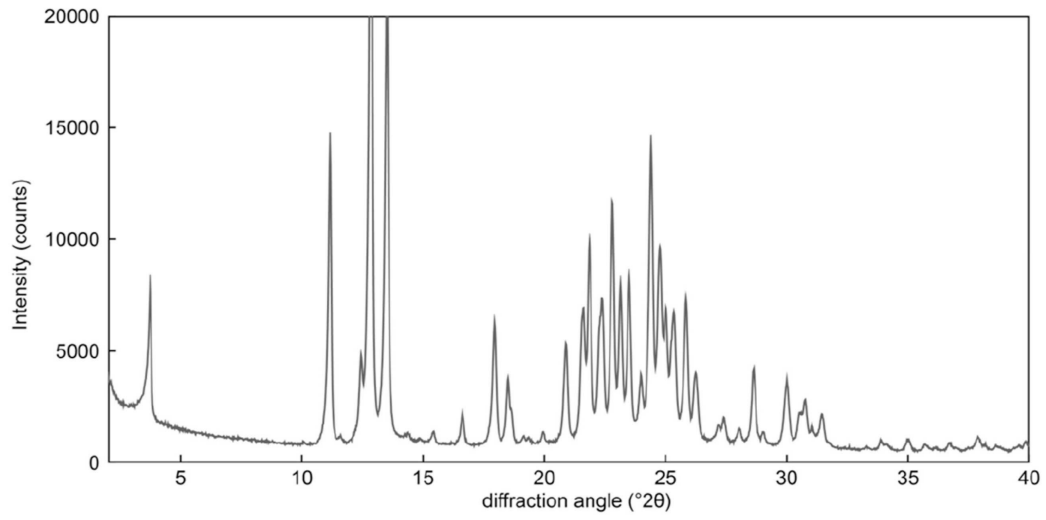
도면3a



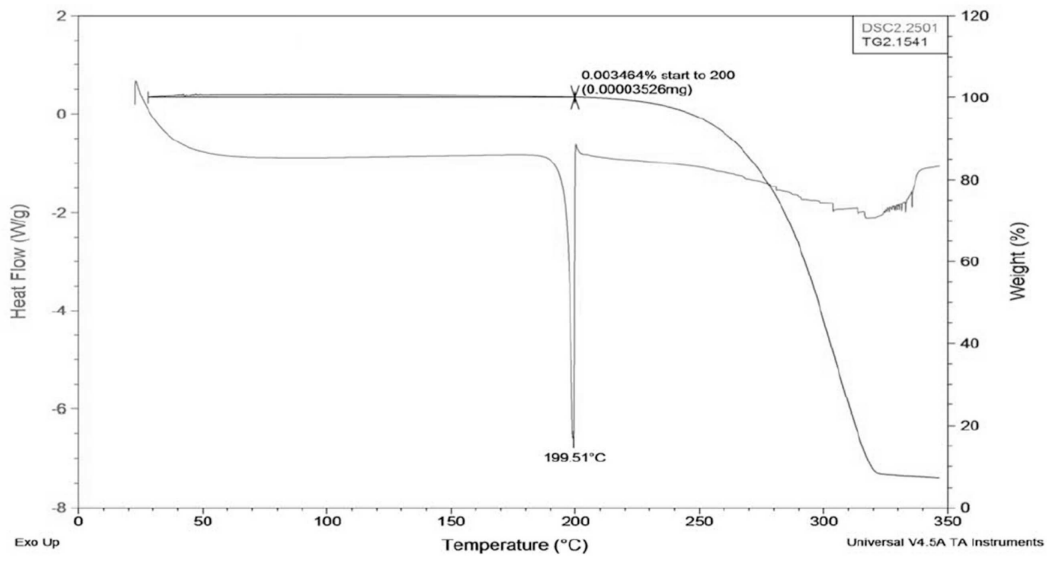
도면3b



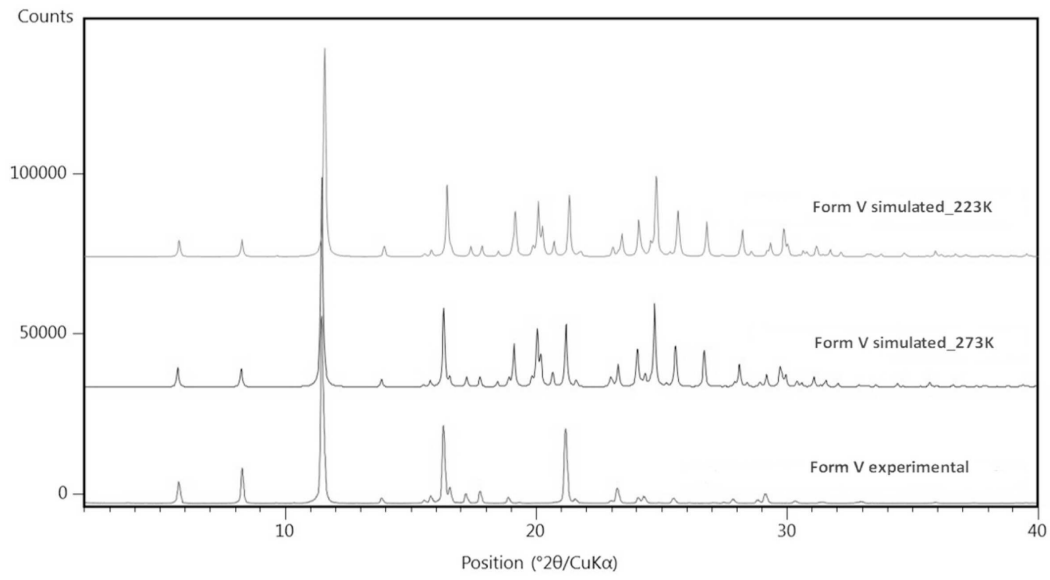
도면4a



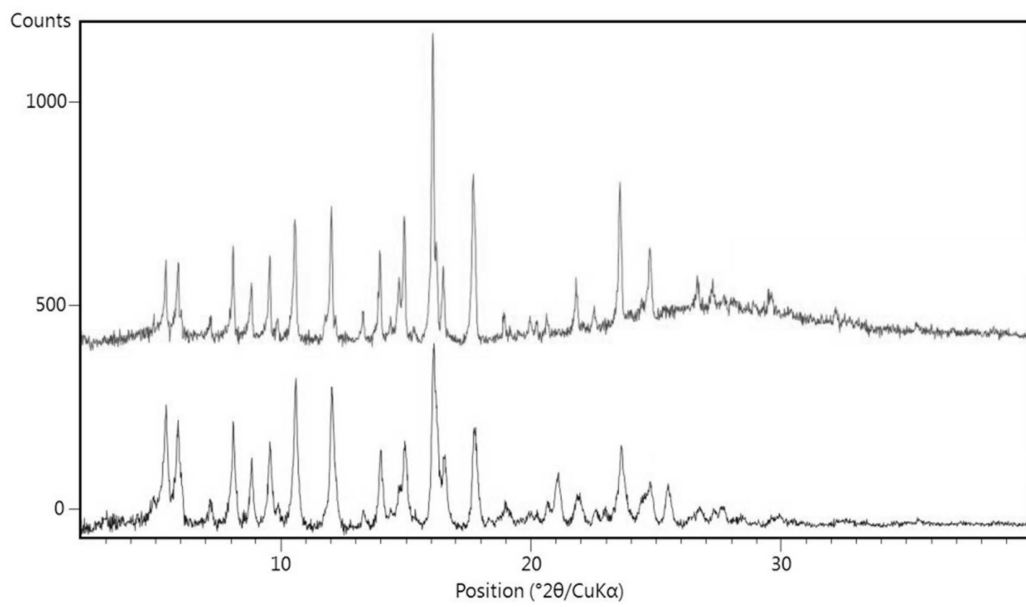
도면4b



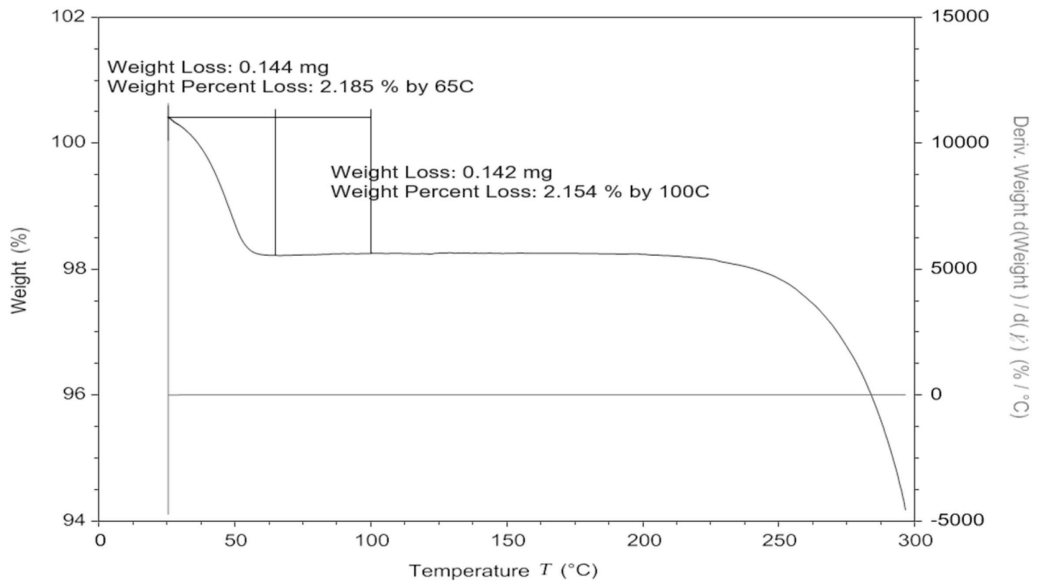
도면5



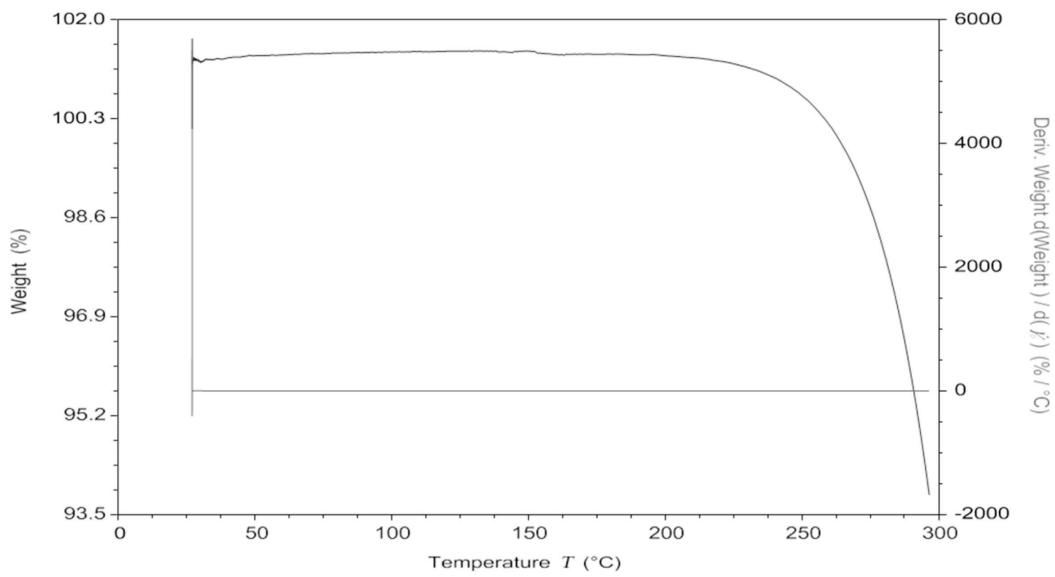
도면6a



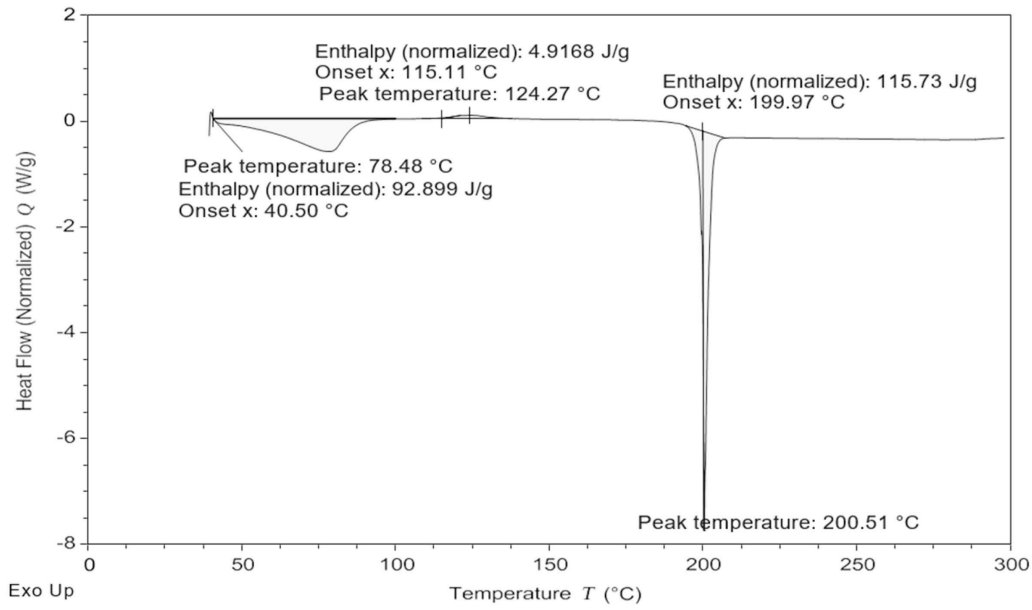
도면6b



도면6c



도면6d



도면6e

