

EI58590R/EX7682R

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 3999180

a nome di:

Cytokinetics, Inc.

“Polimorfi di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossamide”

DESCRIZIONE

CAMPO

Nella presente sono forniti polimorfi di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, loro composizioni, metodi per la loro preparazione, e metodi per i loro usi.

FONDAMENTO

Il sarcomero cardiaco è composto da una rete di proteine contrattili e strutturali che regolano la funzione del muscolo cardiaco. I componenti del sarcomero cardiaco presentano bersagli per il trattamento di varie malattie e condizioni cardiache, ad esempio aumentando la contrattilità o facilitando il completo rilassamento per modulare rispettivamente la funzione sistolica e diastolica. La forza e velocità della contrazione del muscolo cardiaco è un importante determinante della funzione dell'organo ed è modulata dalle interazioni cicliche di actina e miosina. La regolazione del legame di actina e miosina è determinata da una rete di proteine regolatrici del miofilamento e dal livello di Ca^{2+} intracellulare. Il complesso della troponina e la tropomiosina sono proteine a filamento sottile che governano la disponibilità dei siti di legame dell'actina, mentre le catene leggere essenziali e regolatrici e la proteina C legante la miosina modulano la posizione e le proprietà meccaniche della miosina.

Le anomalie nel sarcomero cardiaco sono state identificate come la causa principale di una varietà di malattie e condizioni cardiache, come la cardiomiopatia ipertrofica (HCM) e l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF). Le mutazioni nelle proteine del sarcomero causano malattie rendendo il muscolo cardiaco "iper" o "ipo" contrattile. I modulatori del sarcomero cardiaco possono essere utilizzati per riequilibrare la contrattilità e arrestare o invertire il decorso della malattia.

Gli attuali agenti che prendono di mira il sarcomero cardiaco, come gli inotropi (farmaci che aumentano la capacità contrattile del cuore) sono scarsamente selettivi per il tessuto cardiaco, il che porta a effetti avversi riconosciuti che ne limitano l'uso. Questi effetti avversi includono danno cellulare causato da un aumento del dispendio energetico, esacerbazione delle anomalie del rilassamento e potenziali effetti collaterali aritmogeni che possono derivare da un aumento delle concentrazioni di Ca^{++} citosolico e di AMP ciclico nel miocardio stimolato con inotropi. Date le limitazioni degli agenti attuali, sono necessari nuovi approcci per migliorare la

funzione cardiaca nell'HCM e nell'HFpEF.

Rimane una grande necessità di agenti che sfruttino nuovi meccanismi d'azione e possano avere risultati migliori in termini di sollievo dei sintomi, sicurezza e mortalità del paziente, sia a breve che a lungo termine. Nuovi agenti con un indice terapeutico migliore rispetto agli agenti attuali forniranno un mezzo per ottenere questi risultati clinici. La selettività degli agenti diretti al sarcomero cardiaco (ad esempio, indirizzando la miosina cardiaca) è stata identificata come un mezzo importante per ottenere questo indice terapeutico migliorato. (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossamide è un inibitore allosterico selettivo della miosina cardiaca che ha un effetto minimo o nullo sulla miosina della muscolatura liscia. I vantaggi di questo composto includono un indice terapeutico più ampio, un minore impatto sul rilassamento cardiaco, una migliore farmacocinetica e una migliore sicurezza e quindi fornisce un potenziale trattamento per malattie e condizioni cardiache.

Per portare un farmaco candidato come (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossamide ad un prodotto farmaceutico valido, può essere importante capire se il farmaco candidato presenta forme polimorfe, nonché la stabilità relativa e le interconversioni di queste forme nelle condizioni che è probabile che si incontrino sulla produzione su larga scala, sul trasporto, sullo stoccaggio e sulla preparazione pre-utilizzo. La capacità di regolare e produrre un polimorfo stabile con un procedimento di produzione robusto può essere fondamentale per l'approvazione normativa e la commercializzazione. Procedimenti di produzione su larga scala per (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossamide di elevata purezza possono essere migliorati mediante l'uso di particolari forme polimorfe. Di conseguenza, vi è la necessità di varie nuove forme cristalline di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossamide con diverse stabilità chimiche e fisiche, e formulazioni e usi delle stesse.

BREVE RIASSUNTO

In un aspetto, nella presente vengono forniti polimorfi di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossamide.

In un altro aspetto, nella presente sono forniti metodi per preparare polimorfi di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In un altro aspetto, nella presente vengono fornite composizioni contenenti i polimorfi di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide come descritti nella presente.

In un altro aspetto, nella presente sono forniti metodi per trattare le malattie cardiache in un soggetto che ne ha bisogno utilizzando polimorfi di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

DESCRIZIONE DEI DISEGNI

FIG. 1A mostra un modello sperimentale di diffrazione di raggi X su polvere (XRPD) della Forma polimorfica I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

FIG. 1B mostra i grafici di calorimetria a scansione differenziale (DSC) e analisi termogravimetrica (TGA) della Forma polimorfica I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

FIG. 1C mostra un grafico di assorbimento dinamico del vapore (DVS) della Forma polimorfica I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

FIG. 2A mostra un modello sperimentale XRPD della Forma polimorfica II di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

FIG. 2B mostra i grafici DSC e TGA della Forma polimorfica II di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

FIG. 3A mostra un modello sperimentale XRPD di una miscela di forme polimorfe I e III di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

FIG. 3B mostra i grafici DSC e TGA di una miscela di forme polimorfe I e III di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

FIG. 4A mostra un modello sperimentale XRPD della Forma polimorfica IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

FIG. 4B mostra i grafici DSC e TGA della Forma polimorfica IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

FIG. 5 mostra un modello XRPD sperimentale e due modelli simulati della Forma polimorfica V di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide (dall'alto al basso: simulato a 223K; simulato a 273K; sperimentale).

FIG. 6A mostra due modelli sperimentali XRPD della Forma polimorfica VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide: (a) in alto, l'XRPD della Forma VI preso prima dell'essiccazione; e (b) in basso, dopo essiccazione (forno, vuoto, 24 ore, a 25°C).

FIGG. 6B e 6C mostrano i grafici TGA della Forma polimorfica VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. FIG. 6B mostra la perdita di peso di un campione essiccato in forno (forno, vuoto, durante la notte, a 25°C) della Forma VI nell'intervallo 25-300°C. FIG. 6C mostra il grafico TGA nell'intervallo 25-300°C per un campione di Forma VI che è stato sottoposto ad essiccazione in forno (forno, vuoto, durante la notte, a 25°C) e ulteriore riscaldamento a 150°C prima dell'analisi termogravimetrica.

FIGG. 6D e 6E mostrano i grafici DSC della Forma polimorfica VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. FIG. 6D mostra il grafico DSC di un campione essiccato in forno (forno, vuoto, durante la notte, a 25°C) della Forma VI nell'intervallo 25-300°C. FIG. 6E mostra il grafico DSC nell'intervallo 25-300°C per un campione di Forma VI che è stato sottoposto ad essiccazione in forno (forno, vuoto, durante la notte, a 25°C) e ulteriore riscaldamento a 150°C prima dell'analisi termogravimetrica.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Definizioni

Come usate nella presente e nelle rivendicazioni allegate, le forme singolari "un", "uno" e "il" includono forme plurali, a meno che il contesto non indichi chiaramente diversamente.

Come usati nella presente, e se non diversamente specificato, i termini "circa" e "approssimativamente", quando

usati in relazione a dosi, quantità o percentuale in peso degli ingredienti di una composizione o di una forma di dosaggio, indicano una dose, una quantità, o percentuale in peso che è riconosciuta dagli esperti nella tecnica per fornire un effetto farmacologico equivalente a quello ottenuto dalla dose, quantità o percentuale in peso specificata. Nello specifico, i termini "circa" e "approssimativamente", se usati in questo contesto, contemplano una dose, quantità o percentuale in peso entro il 15%, entro il 10%, entro il 5%, entro il 4%, entro il 3%, entro il 2%, entro l'1% o entro lo 0,5% della dose, quantità o percentuale in peso specificata.

Come usato nella presente, il termine "polimorfo" o "forma polimorfica" si riferisce ad una forma cristallina di un composto. Polimorfi differenti possono avere proprietà fisiche diverse come, ad esempio, temperature di fusione, calori di fusione, solubilità, velocità di dissoluzione e/o spettri vibrazionali come risultato della disposizione o conformazione delle molecole o degli ioni nel reticolo cristallino. Le differenze nelle proprietà fisiche manifestate dai polimorfi possono influenzare i parametri farmaceutici, come stabilità alla conservazione, comprimibilità, densità (importante nella formulazione e nella produzione del prodotto) e velocità di dissoluzione (un fattore importante nella biodisponibilità). Differenze nella stabilità possono derivare da cambiamenti nella reattività chimica (ad esempio, ossidazione differenziale, tale che una forma di dosaggio scolorisce più rapidamente quando è composta da un polimorfo rispetto a quando è composta da un altro polimorfo), cambiamenti meccanici (ad esempio, le compresse si sbriciolano durante la conservazione quando un polimorfo cineticamente favorito si converte in un polimorfo termodinamicamente più stabile), o entrambi (ad esempio, le compresse di un polimorfo sono più suscettibili a degradazione in condizioni di elevata umidità). Come risultato delle differenze di solubilità/dissoluzione, nel caso estremo, alcune transizioni polimorfe possono provocare mancanza di potenza o, all'estremo opposto, tossicità. Inoltre, le proprietà fisiche di una forma cristallina possono essere importanti nella lavorazione; ad esempio, un polimorfo potrebbe avere maggiori probabilità di formare solvati o potrebbe essere difficile da filtrare e lavare per privarlo di impurità (ad esempio, la forma delle particelle e la distribuzione delle dimensioni potrebbero essere diverse tra i polimorfi).

Come usato nella presente, "quantità terapeuticamente efficace" indica una quantità che determina l'effetto farmacologico e/o fisiologico desiderato per la condizione. L'effetto può essere profilattico in termini di

prevenzione completa o parziale di una condizione o di un suo sintomo e/o può essere terapeutico in termini di cura parziale o completa della condizione e/o dell'effetto avverso attribuibile alla condizione.

Come usato nella presente, il termine "veicolo accettabile farmaceuticamente", e suoi affini, si riferisce ad adiuvanti, leganti, diluenti, *ecc.* noti al tecnico esperto che sono adatti per la somministrazione a un individuo (*ad esempio*, un mammifero o non-mammifero). Sono previste anche combinazioni di due o più veicoli. Il veicolo/i accettabile farmaceuticamente ed eventuali componenti aggiuntivi, come descritti nella presente, dovrebbero essere compatibili per l'uso nella via di somministrazione prevista (*ad esempio* orale, parenterale) per una particolare forma di dosaggio, come riconosciuto dal tecnico esperto.

I termini "tratta", "trattare" e "trattamento" intendono includere l'alleviamento o l'eliminazione di un disturbo, malattia o condizione, o di uno o più sintomi associati al disturbo, malattia o condizione; o il rallentamento della progressione, diffusione o peggioramento di una malattia, disturbo o condizione o di uno o più sintomi della stessa. Spesso gli effetti benefici che un soggetto trae da un agente terapeutico non si traducono in una guarigione completa della malattia, disturbo o condizione.

Il termine "soggetto" si riferisce ad un animale, incluso, ma non limitato a, un primate (*ad esempio* umano), scimmia, mucca, maiale, pecora, capra, cavallo, cane, gatto, coniglio, ratto o topo. I termini "soggetto" e "paziente" vengono qui usati in modo equivalente in riferimento, *ad esempio*, a un soggetto mammifero, come un essere umano.

Come usato nella presente, il termine "sostanzialmente come mostrato in" quando si fa riferimento, *ad esempio*, a un modello XRPD, un grafico DSC, un grafico TGA o un grafico GVS, include un modello o un grafico che non è necessariamente identico a quelli qui illustrati, ma che rientra nei limiti dell'errore sperimentale o delle deviazioni se considerato da un esperto nella tecnica.

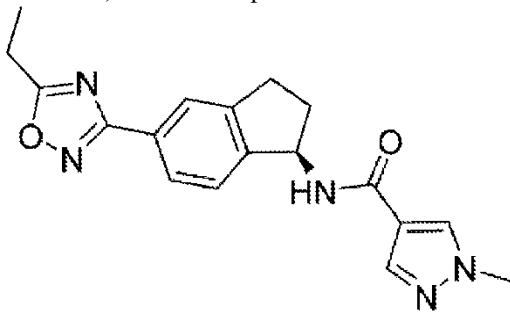
In alcune realizzazioni, il termine "sostanzialmente puro" significa che la forma polimorfica contiene circa meno del 30%, circa meno del 20%, circa meno del 15%, circa meno del 10%, circa meno del 5%, o circa meno dell'1% in peso di impurità. In altre realizzazioni, "sostanzialmente puro" si riferisce a una sostanza priva di impurità. Le impurità possono, *ad esempio*, includere sottoprodotti o reagenti rimasti da reazioni chimiche,

contaminanti, prodotti di degradazione, altre forme polimorfe, acqua e solventi.

Come usato nella presente, il termine "sostanzialmente privo di" significa che la composizione comprendente la forma polimorfica contiene meno del 50%, meno del 40%, meno del 30%, meno del 20%, meno del 15%, meno del 10%, meno del 5%, meno del 4%, meno del 3%, meno del 2% o meno dell'1% in peso della sostanza o delle sostanze indicate.

Polimorfi

In un aspetto, nella presente vengono forniti polimorfi di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, un composto avente la struttura mostrata di seguito.



I polimorfi possono avere proprietà come biodisponibilità e stabilità in certe condizioni che sono adatte per usi medici o farmaceutici.

Un polimorfo di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide può fornire i vantaggi di biodisponibilità e stabilità e può essere adatta per l'uso come agente attivo in una composizione farmaceutica. Le variazioni nella struttura cristallina di una sostanza farmaceutica possono influenzare la velocità di dissoluzione (che può influenzare la biodisponibilità, *ecc.*), la producibilità (*ad esempio*, facilità di manipolazione, facilità di purificazione, capacità di preparare costantemente dosi di concentrazione nota, *ecc.*) e stabilità (*ad esempio* stabilità termica, durata di conservazione (compresa la resistenza alla degradazione), *ecc.*) di un prodotto farmaceutico. Tali variazioni possono influenzare i metodi di preparazione o formulazione di composizioni farmaceutiche in diverse forme di dosaggio o di somministrazione, come forme di dosaggio orale solide comprendenti compresse e capsule. Rispetto ad altre forme come forme non cristalline o amorfe, i polimorfi possono fornire igroscopicità desiderata o adatta, controllo della dimensione

delle particelle, velocità di dissoluzione, solubilità, purezza, stabilità fisica e chimica, producibilità, resa, riproducibilità e/o regolazione del procedimento. Pertanto, i polimorfi di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide può fornire vantaggi nel migliorare il procedimento di produzione di un agente attivo o la stabilità o conservabilità di una forma di prodotto farmaceutico dell'agente attivo, o avere un'adeguata biodisponibilità e/o stabilità come agente attivo.

È stato trovato che l'uso di certe condizioni, come l'uso di diversi solventi e/o temperature, produce diversi polimorfi di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, comprese le forme polimorfe I-VI qui descritte, che possono presentare una o più caratteristiche favorevoli qui descritte. I procedimenti per la preparazione dei polimorfi qui descritti e la caratterizzazione di questi polimorfi sono descritti in maggiore dettaglio di seguito. L'invenzione è rispecchiata nelle rivendicazioni.

Forma I

In alcune realizzazioni, nella presente è fornita la Forma polimorfica I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni, la Forma I ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 1A. Gli angoli 2-theta e le relative intensità di picco che possono essere osservate per la Forma I usando XRPD sono mostrati nella Tabella 1.

TABELLA 1

Angolo (°2θ)	valore d (Å)	Intensità (conteggi)
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

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica I ha un modello XRPD che mostra almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, almeno sei, almeno sette, almeno otto, almeno nove, o almeno dieci dei picchi agli angoli 2-theta con la massima intensità nel modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 1A o come fornito nella Tabella 1. È opportuno comprendere che le intensità relative possono variare in base a una serie di fattori, tra cui la preparazione del campione, il montaggio, lo strumento, la procedura analitica e le impostazioni usate per ottenere lo spettro. Le intensità di picco relative e le assegnazioni dei picchi possono variare entro l'errore sperimentale. In alcune realizzazioni, le assegnazioni dei picchi qui elencate, inclusa la Forma polimorfica I, possono variare di circa $\pm 0,6$ gradi, $\pm 0,4$ gradi, $\pm 0,2$ gradi o $\pm 0,1$ gradi 2-theta.

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica I ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$, $28,6 \pm 0,2$, $29,0 \pm 0,2$, $29,4 \pm 0,2$, $29,9 \pm 0,2$, $30,6 \pm 0,2$, $33,8 \pm 0,2$, $36,1 \pm 0,2$, $36,8 \pm 0,2$, $37,8 \pm 0,2$ e $39,8 \pm 0,2$ gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica I ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$ e $26,1 \pm 0,2$ gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica I ha un modello XRPD comprendente picchi ad angoli 2-theta di $3,7 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$ e $22,4 \pm 0,2$ gradi. Resta inteso che si possono osservare picchi aggiuntivi nel modello XRPD diversi da quelli mostrati in FIG. 1 o come previsto nella Tabella 1, ad esempio, a causa della presenza di impurità, solvente o altre forme polimorfe o amorfe presenti nel campione di prova.

In alcune realizzazioni, la Forma I ha un grafico DSC differenziale sostanzialmente come mostrato in FIG. 1B.

In alcune realizzazioni, la Forma I è caratterizzata come avente un inizio dell'endotermia a circa 199°C come determinato mediante DSC. In alcune realizzazioni, la Forma I è caratterizzata dall'inizio dell'endotermia a $199 \pm 2^\circ\text{C}$ (ad esempio, $199 \pm 1,9^\circ\text{C}$, $199 \pm 1,8^\circ\text{C}$, $199 \pm 1,7^\circ\text{C}$, $199 \pm 1,6^\circ\text{C}$, $199 \pm 1,5^\circ\text{C}$, $199 \pm 1,4^\circ\text{C}$, $199 \pm 1,3^\circ\text{C}$,

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 o 199±0,1°C) come determinato mediante DSC.

In alcune realizzazioni, la Forma I ha un grafico TGA sostanzialmente come mostrato in FIG. 1B.

In alcune realizzazioni, la Forma I ha un grafico DVS sostanzialmente come mostrato in FIG. 1C.

In alcune realizzazioni della Forma I, si applicano almeno uno, almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, o tutti i seguenti punti (a)-(f):

(a) La Forma I ha un modello XRPD che comprende picchi agli angoli 2-theta di 3,7±0,2, 11,2±0,2, 12,9±0,2, 14,4±0,2 e 22,4±0,2 gradi; un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 3,7±0,2, 11,2±0,2, 12,9±0,2, 13,5±0,2, 14,4±0,2, 18,6±0,2, 22,4±0,2, 24,7±0,2, 25,0±0,2 e 26,1±0,2 gradi; o un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 3,7±0,2, 11,2±0,2, 12,9±0,2, 13,5±0,2, 14,4±0,2, 14,9±0,2, 16,6±0,2, 17,8±0,2, 18,6±0,2, 21,6±0,2, 22,2±0,2, 22,4±0,2, 22,8±0,2, 23,2±0,2, 23,9±0,2, 24,4±0,2, 24,7±0,2, 25,0±0,2, 25,8±0,2, 26,1±0,2, 28,6±0,2, 29,0±0,2, 29,4±0,2, 29,9±0,2, 30,6±0,2, 33,8±0,2, 36,1±0,2, 36,8±0,2, 37,8±0,2 e 39,8±0,2 gradi;

(b) La Forma I ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 1A;

(c) La Forma I ha un grafico DSC sostanzialmente come mostrato in FIG. 1B;

(d) La Forma I è caratterizzata dall'inizio dell'endotermia a circa 199°C come determinato mediante DSC;

(e) La Forma I ha un grafico TGA sostanzialmente come mostrato in FIG. 1B; e

(f) La Forma I ha un grafico DVS sostanzialmente come mostrato in FIG. 1C.

Forma II

In alcune realizzazioni, nella presente è fornita la Forma polimorfica II di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossamide.

In alcune realizzazioni, la Forma II ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 2A. Gli angoli 2-theta e le relative intensità di picco che possono essere osservate per la Forma II usando XRPD sono mostrati nella Tabella 2.

TABELLA 2

Angolo ($^{\circ}2\theta$)	valore d (Å)	Intensità (conteggi)
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

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica II ha un modello XRPD che mostra almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, almeno sei, almeno sette, almeno otto, almeno nove, o almeno dieci dei picchi agli angoli 2-theta con la massima intensità nel modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 2A o come fornito nella Tabella 2. È opportuno comprendere che le intensità relative possono variare in base a una serie di fattori, inclusi la preparazione del campione, il montaggio, lo strumento, la procedura analitica e le impostazioni usate per ottenere lo spettro. Le intensità di picco relative e le assegnazioni dei picchi possono variare entro l'errore sperimentale. In alcune realizzazioni, le assegnazioni dei picchi qui elencate, inclusa la Forma polimorfica II, possono variare di circa $\pm 0,6$ gradi, $\pm 0,4$ gradi, $\pm 0,2$ gradi o $\pm 0,1$ gradi 2-theta.

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica II ha un modello XRPD che comprende picchi agli angoli 2-theta di $3,7 \pm 0,2$, $7,4 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $11,1 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,5 \pm 0,2$ e $30,5 \pm 0,2$ gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica II ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $11,1 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ e $23,3 \pm 0,2$ gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica II ha un modello XRPD comprendente picchi ad angoli 2-theta di $3,7 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $11,1 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$ e $20,4 \pm 0,2$ gradi. Resta inteso che possono essere osservati picchi aggiuntivi nel modello XRPD diversi da quelli mostrati in FIG. 2A o come previsto nella Tabella 2, ad esempio, a causa della presenza di impurezze, solventi o altri polimorfi o forme amorfe presenti nel campione di prova.

In alcune realizzazioni, la Forma II ha un grafico DSC sostanzialmente come mostrato in FIG. 2B. In alcune realizzazioni, la Forma II è caratterizzata come avente un inizio dell'endotermia a circa 199°C come determinato mediante DSC. In alcune realizzazioni, la Forma II è caratterizzata da inizio dell'endotermia a circa $199 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (ad esempio, $199 \pm 1,9^{\circ}\text{C}$, $199 \pm 1,8^{\circ}\text{C}$, $199 \pm 1,7^{\circ}\text{C}$, $199 \pm 1,6^{\circ}\text{C}$, $199 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$, $199 \pm 1,4^{\circ}\text{C}$, $199 \pm 1,3^{\circ}\text{C}$, $199 \pm 1,2^{\circ}\text{C}$,

199±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 o 199±0,1°C) come determinato mediante DSC.

In alcune realizzazioni, la Forma II ha un grafico TGA sostanzialmente come mostrato in FIG. 2B.

In alcune realizzazioni della Forma II, si applicano almeno uno, almeno due, almeno tre, almeno quattro, o tutti i seguenti punti (a)-(e):

(a) La Forma II ha un modello XRPD che comprende picchi agli angoli 2-theta di 3,7±0,2, 9,8±0,2, 11,1±0,2, 12,8±0,2 e 20,4±0,2 gradi; un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 3,7±0,2, 9,8±0,2, 11,1±0,2, 12,8±0,2, 14,7±0,2, 16,1±0,2, 18,5±0,2, 20,4±0,2, 22,3±0,2 e 23,3±0,2 gradi; o un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 3,7±0,2, 7,4±0,2, 9,8±0,2, 11,1±0,2, 12,8±0,2, 13,5±0,2, 14,4±0,2, 14,7±0,2, 16,1±0,2, 17,0±0,2, 18,5±0,2, 20,4±0,2, 21,6±0,2, 22,3±0,2, 23,3±0,2, 24,0±0,2, 24,3±0,2, 24,8±0,2, 25,8±0,2, 27,4±0,2, 28,8±0,2, 29,5±0,2, e 30,5±0,2 gradi;

(b) La Forma II ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 2A;

(c) La Forma II ha un grafico DSC sostanzialmente come mostrato in FIG. 2B;

(d) La Forma II è caratterizzata dall'inizio della endotermica di fusione a circa 199°C come determinato mediante DSC; e

(e) La Forma II ha un grafico TGA sostanzialmente come mostrato in FIG. 2B.

Forma III

In alcune realizzazioni, nella presente è fornita la Forma polimorfica III di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni, una miscela delle Forme I e III ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 3A. Gli angoli 2-theta e le relative intensità di picco che possono essere osservate per una miscela di Forme I e III usando XRPD sono mostrati nella Tabella 3.

TABELLA 3

Angolo (°2θ)	valore d (Å)	Intensità (conteggi)
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
36,7	2,4	364,18
37,6	2,4	414,02
38,4	2,3	560,53

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica III ha un modello XRPD che comprende picchi ad angoli 2-theta di $9,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$ e $18,1\pm 0,2$ gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica III ha un modello XRPD comprendente picchi ad angoli 2-theta di $9,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$ e $18,1\pm 0,2$ gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica III ha un modello XRPD comprendente picchi ad angoli 2-theta di $9,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$ e $20,2\pm 0,2$ gradi. Dovrebbe essere chiaro che le intensità

relative possono variare in base a una serie di fattori, tra cui la preparazione del campione, il montaggio, lo strumento, la procedura analitica e le impostazioni usate per ottenere lo spettro. Le intensità di picco relative e le assegnazioni dei picchi possono variare entro l'errore sperimentale. In alcune realizzazioni, le assegnazioni dei picchi qui elencate, inclusa la Forma polimorfica III, possono variare di circa $\pm 0,6$ gradi, $\pm 0,4$ gradi, $\pm 0,2$ gradi o $\pm 0,1$ gradi 2-theta.

In alcune realizzazioni, una miscela di Forme polimorfe I e III ha un grafico DSC sostanzialmente come mostrato in FIG. 3B.

In alcune realizzazioni, una miscela di Forme polimorfe I e III ha un grafico TGA sostanzialmente come mostrato in FIG. 3B.

Forma IV

In alcune realizzazioni, nella presente è fornita la Forma polimorfica IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni, la Forma IV ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 4A. Gli angoli 2-theta e le relative intensità di picco che possono essere osservate per la Forma IV usando XRPD sono mostrati nella Tabella 4.

TABELLA 4

Angolo ($^{\circ}2\theta$)	valore d (Å)	Intensità (conteggi)
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
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

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica IV ha un modello XRPD che mostra almeno due, almeno tre,

almeno quattro, almeno cinque, almeno sei, almeno sette, almeno otto, almeno nove, o almeno dieci dei picchi agli angoli 2-theta con la massima intensità nel modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 4A o come fornito nella Tabella 4. È opportuno comprendere che le intensità relative possono variare in base a una serie di fattori, tra cui la preparazione del campione, il montaggio, lo strumento, la procedura analitica e le impostazioni usate per ottenere lo spettro. Le intensità di picco relative e le assegnazioni dei picchi possono variare entro l'errore sperimentale. In alcune realizzazioni, le assegnazioni dei picchi qui elencate, inclusa la Forma polimorfica IV, possono variare di circa $\pm 0,6$ gradi, $\pm 0,4$ gradi, $\pm 0,2$ gradi o $\pm 0,1$ gradi 2-theta.

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica IV ha un modello XRPD che comprende picchi agli angoli 2-theta di $3,7 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $11,1 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,3 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$, $28,6 \pm 0,2$, $29,0 \pm 0,2$, $30,0 \pm 0,2$, $30,5 \pm 0,2$, $30,8 \pm 0,2$, $31,0 \pm 0,2$, $31,4 \pm 0,2$, $33,8 \pm 0,2$, $35,0 \pm 0,2$, $35,7 \pm 0,2$, $36,1 \pm 0,2$, $36,0,7 \pm 0,2$, $37,9 \pm 0,2$, $38,1 \pm 0,2$, $39,8 \pm 0,2$ gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica IV ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7 \pm 0,2$, $11,1 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$ e $24,8 \pm 0,2$ gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica IV ha un modello XRPD comprendente picchi ad angoli 2-theta di $11,1 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$ e $24,4 \pm 0,2$ gradi. Resta inteso che possono essere osservati picchi aggiuntivi nel modello XRPD diversi da quelli mostrati in FIG. 4A o come previsto nella Tabella 4, ad esempio, a causa della presenza di impurezze, solventi o altri polimorfi o forme amorfe presenti nel campione di prova.

In alcune realizzazioni, la Forma IV ha un grafico DSC sostanzialmente come mostrato in FIG. 4B. In alcune realizzazioni, la Forma IV è caratterizzata come avente un inizio dell'endotermia a circa 200°C come determinato mediante DSC. In alcune realizzazioni, la Forma IV è caratterizzata dall'inizio della fusione endotermica a circa $200 \pm 2^\circ\text{C}$ (ad esempio, $200 \pm 1,9^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,8^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,7^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,6^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,5^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,4^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,3^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,2^\circ\text{C}$, 200 ± 1 , $200 \pm 0,9^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,8^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,7^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,6^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,5^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,4^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,3^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,2^\circ\text{C}$ o $200 \pm 0,1^\circ\text{C}$) come determinato mediante DSC.

In alcune realizzazioni, la Forma IV ha un grafico TGA sostanzialmente come mostrato in FIG. 4B.

In alcune realizzazioni della forma IV, si applicano almeno uno, almeno due, almeno tre, almeno quattro, o tutti i seguenti punti (a)-(e):

(a) La Forma IV ha un modello XRPD che comprende picchi agli angoli 2-theta di $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ e $24,4\pm 0,2$ gradi; un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ e $24,8\pm 0,2$ gradi; o un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7\pm 0,2$, $7,7\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,6\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$, $28,0\pm 0,2$, $28,6\pm 0,2$, $29,0\pm 0,2$, $30,0\pm 0,2$, $30,5\pm 0,2$, $30,8\pm 0,2$, $31,0\pm 0,2$, $31,4\pm 0,2$, $33,8\pm 0,2$, $35,0\pm 0,2$, $35,7\pm 0,2$, $36,1\pm 0,2$, $36,7\pm 0,2$, $37,9\pm 0,2$, $38,1\pm 0,2$, $39,8\pm 0,2$ gradi;

(b) La Forma IV ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 4A;

(c) La Forma IV ha un grafico DSC sostanzialmente come mostrato in FIG. 4B;

(d) La Forma IV è caratterizzata dall'inizio della fusione endotermica a circa 200°C come determinato mediante DSC; e

(e) La Forma IV ha un grafico TGA sostanzialmente come mostrato in FIG. 4B.

Forma V

In alcune realizzazioni, nella presente è fornita la Forma polimorfica V di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni, la Forma V ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 5. Gli angoli 2-theta e le relative intensità di picco che possono essere osservate per la Forma V usando XRPD sono mostrati nella Tabella 5.

TABELLA 5

Angolo ($^{\circ}2\theta$)	valore d (Å)	Intensità (conteggi)
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
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
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

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica V ha un modello XRPD che mostra almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, almeno sei, almeno sette, almeno otto, almeno nove, o almeno dieci dei picchi agli angoli 2-theta con la massima intensità nel modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 5 o come fornito nella Tabella 5. È opportuno comprendere che le intensità relative possono variare in base a una serie di fattori, tra cui la preparazione del campione, il montaggio, lo strumento, la procedura analitica e le impostazioni usate per ottenere lo spettro. Le intensità di picco relative e le assegnazioni dei picchi possono variare entro l'errore sperimentale. In alcune realizzazioni, le assegnazioni dei picchi qui elencate, inclusa la Forma polimorfica V, possono variare di circa $\pm 0,6$ gradi, $\pm 0,4$ gradi, $\pm 0,2$ gradi o $\pm 0,1$ gradi 2-theta.

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica V ha un modello XRPD che comprende picchi agli angoli 2-theta di $5,7\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $16,6\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $24,6\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,7\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $27,3\pm 0,2$, $27,5\pm 0,2$, $27,9\pm 0,2$, $28,1\pm 0,2$, $28,4\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$, $29,2\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$, $29,8\pm 0,2$, $29,9\pm 0,2$, $30,4\pm 0,2$, $30,6\pm 0,2$, $31,1\pm 0,2$, $31,3\pm 0,2$, $31,5\pm 0,2$, $32,0\pm 0,2$, $32,9\pm 0,2$, $33,0\pm 0,2$, $33,2\pm 0,2$, $33,5\pm 0,2$, $34,4\pm 0,2$, $34,6\pm 0,2$, $34,9\pm 0,2$, $35,3\pm 0,2$,

35,7±0,2, 36,0±0,2, 36,2±0,2, 36,5±0,2, 36,6±0,2, 37,0±0,2, 37,1±0,2, 37,5±0,2, 37,8±0,2, 37,9±0,2, 38,3±0,2, 38,4±0,2, 38,7±0,2, 38,8±0,2, 39,3±0,2, 39,4±0,2, 39,6±0,2 e 39,9±0,2 gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica V ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 5,7±0,2, 8,3±0,2, 11,5±0,2, 16,3±0,2, 17,2±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 20,2±0,2, 20,7±0,2, 21,2±0,2, 23,3±0,2, 24,0±0,2, 24,7±0,2, 25,6±0,2, 26,7±0,2, 28,1±0,2, 29,2±0,2, 29,7±0,2, 29,9±0,2 e 31,1±0,2 gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica V ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 11,5±0,2, 16,3±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 20,2±0,2, 21,2±0,2, 24,0±0,2, 24,7±0,2, 25,6±0,2 e 26,7±0,2 gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica V ha un modello XRPD comprendente picchi ad angoli 2-theta di 11,5±0,2, 16,3±0,2, 20,0±0,2, 21,2±0,2 e 24,7±0,2 gradi. Resta inteso che possono essere osservati picchi aggiuntivi nel modello XRPD diversi da quelli mostrati in FIG. 5 o come previsto nella Tabella 5, ad esempio, a causa della presenza di impurezze, solventi o altre forme polimorfe o amorfie presenti nel campione di prova.

In alcune realizzazioni della Forma V, si applica almeno uno o entrambi dei seguenti punti (a)-(b):

(a) La Forma V ha un modello XRPD che comprende picchi agli angoli 2-theta di 11,5±0,2, 16,3±0,2, 20,0±0,2, 21,2±0,2 e 24,7±0,2 gradi; un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 11,5±0,2, 16,3±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 20,2±0,2, 21,2±0,2, 24,0±0,2, 24,7±0,2, 25,6±0,2 e 26,7±0,2 gradi; o un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 5,7±0,2, 8,3±0,2, 11,5±0,2, 16,3±0,2, 17,2±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 20,2±0,2, 20,7±0,2, 21,2±0,2, 23,3±0,2, 24,0±0,2, 24,7±0,2, 25,6±0,2, 26,7±0,2, 28,1±0,2, 29,2±0,2, 29,7±0,2, 29,9±0,2 e 31,1±0,2 gradi; e

(b) La Forma V ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 5.

Forma VI

In alcune realizzazioni, nella presente è fornita la Forma polimorfica VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni, la Forma VI ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 6A. Gli angoli 2-theta e le relative intensità di picco che possono essere osservate per la Forma VI usando XRPD sono mostrati nella Tabella 6.

TABELLA 6

Angolo ($^{\circ}2\theta$)	valore d (\AA)	Intensità (conteggi)
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
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

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica VI ha un modello XRPD che mostra almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, almeno sei, almeno sette, almeno otto, almeno nove, o almeno dieci dei picchi agli angoli 2-theta con la massima intensità nel modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 6A o come fornito nella Tabella 6. È opportuno comprendere che le intensità relative possono variare in base a una serie di fattori, tra cui la preparazione del campione, il montaggio, lo strumento, la procedura analitica e le

impostazioni usate per ottenere lo spettro. Le intensità di picco relative e le assegnazioni dei picchi possono variare entro l'errore sperimentale. In alcune realizzazioni, le assegnazioni dei picchi qui elencate, inclusa la Forma VI polimorfica, possono variare di circa $\pm 0,6$ gradi, $\pm 0,4$ gradi, $\pm 0,2$ gradi o $\pm 0,1$ gradi 2-theta.

In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica VI ha un modello XRPD che comprende picchi agli angoli 2-theta di $3,0 \pm 0,2$, $5,0 \pm 0,2$, $5,4 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $8,1 \pm 0,2$, $8,9 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27,3 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $28,5 \pm 0,2$, $29,0 \pm 0,2$, $29,6 \pm 0,2$, $29,9 \pm 0,2$, $30,4 \pm 0,2$, $30,9 \pm 0,2$, $31,6 \pm 0,2$, $32,2 \pm 0,2$, $32,6 \pm 0,2$, $33,1 \pm 0,2$, $33,3 \pm 0,2$, $34,5 \pm 0,2$, $35,0 \pm 0,2$, $35,5 \pm 0,2$ e $38,5 \pm 0,2$ gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica VI ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $5,4 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$, $8,1 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$ e $17,8 \pm 0,2$ gradi. In alcune realizzazioni, la Forma polimorfica VI ha un modello XRPD comprendente picchi ad angoli 2-theta di $10,6 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$ e $17,8 \pm 0,2$ gradi. Resta inteso che possono essere osservati picchi aggiuntivi nel modello XRPD diversi da quelli mostrati in FIG. 6A o come previsto nella Tabella 6, ad esempio, a causa della presenza di impurezze, solventi o altri polimorfi o forme amorfe presenti nel campione di prova.

In alcune realizzazioni, la Forma VI ha un grafico TGA sostanzialmente come mostrato in FIG. 6B o un grafico TGA sostanzialmente come mostrato in FIG. 6C. In alcune realizzazioni, la Forma VI presenta una perdita di peso di circa il $2\% \pm 0,5\%$ tra 25°C e 200°C come determinato mediante TGA.

In alcune realizzazioni, la Forma VI ha un grafico DSC sostanzialmente come mostrato in FIG. 6D o un grafico DSC sostanzialmente come mostrato in FIG. 6E. In alcune realizzazioni, la Forma VI è caratterizzata da un inizio endotermico di fusione a circa $200 \pm 2^\circ\text{C}$ (ad esempio, $200 \pm 1,9^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,8^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,7^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,6^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,5^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,4^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,3^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,2^\circ\text{C}$, 200 ± 1 , $200 \pm 0,9^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,8^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,7^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,6^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,5^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,4^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,3^\circ\text{C}$, $200 \pm 0,2^\circ\text{C}$ o $200 \pm 0,1^\circ\text{C}$) come determinato mediante DSC. In alcune realizzazioni, la Forma VI è caratterizzata dall'inizio dell'endotermia a circa $200 \pm 2^\circ\text{C}$ (ad esempio, $200 \pm 1,9^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,8^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,7^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,6^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,5^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,4^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,3^\circ\text{C}$, $200 \pm 1,2^\circ\text{C}$, 200 ± 1 , $200 \pm 0,9^\circ\text{C}$,

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 o 200±0,1°C), un inizio esotermico a circa 115±2°C (ad es., 115±1,9°C, 115±1,8°C, 115±1,7°C, 115±1,6°C, 115±1,5°C, 115±1,4°C, 115±1,3°C, 115±1,2°C, 115±1, 115±0,9°C C, 115±0,8°C, 115±0,7°C, 115±0,6°C, 115±0,5°C, 115±0,4°C, 115±0,3°C, 115±0,2°C o 115±0,1°C), o un inizio dell'endotermia a circa 41±2°C (ad es., 41±1,9°C, 41±1,8°C, 41±1,7°C, 41±1,6°C, 41±1,5°C, 41±1,4°C C, 41±1,3°C, 41±1,2°C, 41±1, 41±0,9°C, 41±0,8°C, 41±0,7°C, 41±0,6°C, 41±0,5°C, 41±0,4°C, 41±0,3°C, 41±0,2°C o 41±0,1°C) o qualsiasi loro combinazione.

In alcune realizzazioni della Forma VI, si applicano almeno uno, almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, almeno sei o tutti i seguenti punti (a)-(g):

(a) La Forma VI ha un modello XRPD che comprende picchi agli angoli 2-theta di 10,6±0,2, 12,1±0,2, 15,0±0,2, 16,1±0,2 e 17,8±0,2 gradi; un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 5,4±0,2, 5,9±0,2, 8,1±0,2, 9,6±0,2, 10,6±0,2, 12,1±0,2, 14,0±0,2, 15,0±0,2, 16,1±0,2 e 17,8±0,2 gradi; o un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 3,0±0,2, 5,0±0,2, 5,4±0,2, 5,9±0,2, 7,2±0,2, 8,1±0,2, 8,9±0,2, 9,6±0,2, 9,9±0,2, 10,6±0,2, 12,1±0,2, 13,3±0,2, 14,0±0,2, 14,4±0,2, 14,7±0,2, 15,0±0,2, 15,4±0,2, 16,1±0,2, 16,5±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 19,0±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 20,0±0,2, 20,3±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 21,9±0,2, 22,6±0,2, 22,9±0,2, 23,6±0,2, 23,8±0,2, 24,4±0,2, 24 0,8±0,2, 25,5±0,2, 26,4±0,2, 26,7±0,2, 27,3±0,2, 27,6±0,2, 28,2±0,2, 28,5±0,2, 29,0±0,2, 29,6±0,2, 29,9±0,2, 30,4±0,2, 30,9±0,2, 31,6±0,2, 32,2±0,2, 32,6±0,2, 33,1±0,2, 33,3±0,2, 34,5±0,2, 35,0±0,2, 35,5±0,2 e 38,5±0,2 gradi;

(b) La Forma VI ha un modello XRPD sostanzialmente come mostrato in FIG. 6A;

(c) La Forma VI ha un grafico TGA sostanzialmente come mostrato in FIG. 6B o FIG. 6C.

(d) La Forma VI ha una perdita di peso di circa il 2%±0,5% tra 25°C e 200°C come determinato mediante TGA;

(e) La Forma VI ha un grafico DSC sostanzialmente come mostrato in FIG. 6D o FIG. 6E; e

(f) La Forma IV è caratterizzata dall'inizio della fusione endotermica a circa 200°C come determinato mediante DSC; e

(g) La Forma VI è caratterizzata dal fatto di avere un inizio dell'endotermia a circa 200°C, un inizio esotermico a circa 115°C, o un inizio dell'endotermia a circa 41°C, o qualsiasi loro combinazione, come determinato mediante

DSC.

Composizioni

Nella presente sono fornite anche composizioni contenenti polimorfi descritti nella presente, come Forma I, Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI o una loro miscela. In alcune realizzazioni, la composizione contiene la Forma I. In alcune realizzazioni, la composizione contiene la Forma II. In alcune realizzazioni, la composizione contiene la Forma III. In alcune realizzazioni, la composizione contiene una miscela delle Forme I e III. In alcune realizzazioni, la composizione contiene la Forma IV. In alcune realizzazioni, la composizione contiene la Forma V. In alcune realizzazioni, la composizione contiene la Forma VI. In alcune realizzazioni, la composizione comprende inoltre un veicolo accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, è fornita una composizione contenente la Forma I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di almeno una, almeno due, almeno tre, o tutte le forme polimorfe II-VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva della forma amorfa o non cristallina di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di sali di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99% o almeno il 99,9% in peso della composizione totale è la Forma I. In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%,

almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0 %, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99% o almeno il 99,9% in peso di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide esiste nella Forma I.

In alcune realizzazioni, è fornita una composizione contenente la Forma II di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di almeno una, almeno due, almeno tre, o di tutte le Forme polimorfe I, III, IV, V e VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva della forma amorfa o non cristallina di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di sali di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma II di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99% o almeno il 99,9% in peso della composizione totale è la Forma II. In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma II di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99%, o almeno il 99,9% in peso di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-

il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide esiste nella forma II.

In alcune realizzazioni, è fornita una composizione contenente la Forma III di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di almeno una, almeno due, almeno tre, o di tutte le Forme polimorfe I, II, IV, V e VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva della forma amorfa o non cristallina di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di sali di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma III di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99% o almeno il 99,9% in peso della composizione totale è la Forma III. In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma III di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99%, o almeno il 99,9% in peso di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide esiste nella forma III.

In alcune realizzazioni, è fornita una composizione contenente la Forma IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di almeno una, almeno due, almeno tre, o di tutte le forme polimorfe I-III, V e VI di (R)-

N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva della forma amorfa o non cristallina di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di sali di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99% o almeno il 99,9% in peso della composizione totale è la Forma IV. In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99%, o almeno il 99,9% in peso di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide esiste nella forma IV.

In alcune realizzazioni, è fornita una composizione contenente la Forma I e la Forma IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la Forma I e la Forma IV sono presenti in un rapporto in peso di 99 a 1, 90 a 10, 80 a 20, 70 a 30, 60 a 40, 50 a 50, 40 a 60, 30 a 70, 20 a 80, 10 a 90 o 1 a 99. In alcune realizzazioni, il rapporto in peso tra Forma I e Forma IV è compreso tra 90 e 10 e tra 99 e 1. In alcune realizzazioni di una composizione contenente Forma I e Forma IV, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno

circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99% o almeno il 99,9% in peso della composizione totale è la Forma I. In alcune realizzazioni di una composizione contenente Forma I e Forma IV, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99%, o almeno 99,9% in peso di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide esiste nella Forma I. In alcune realizzazioni di una composizione contenente Forma I e Forma IV, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90 %, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99% o almeno il 99,9% in peso della composizione totale è la Forma IV. In alcune realizzazioni di una composizione contenente la Forma I e la Forma IV, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99%, o almeno 99,9% in peso di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide esiste nella forma IV.

In alcune realizzazioni, è fornita una composizione contenente la Forma V di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di almeno una, almeno due, almeno tre, o di tutte le forme polimorfe I-IV e VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva della forma amorfa o non cristallina di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni,

la composizione è sostanzialmente priva di sali di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma V di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99% o almeno il 99,9% in peso della composizione totale è la Forma V. In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma V di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0 %, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99% o almeno il 99,9% in peso di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide esiste nella forma V.

In alcune realizzazioni, è fornita una composizione contenente la Forma VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di almeno una, almeno due, almeno tre, o tutte le Forme polimorfe IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva della forma amorfa o non cristallina di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. In alcune realizzazioni, la composizione è sostanzialmente priva di sali di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno

circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99% o almeno il 99,9% in peso della composizione totale è la Forma VI. In alcune realizzazioni della composizione contenente la Forma VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, almeno circa 0,1%, almeno circa 0,3%, almeno circa 0,5%, almeno circa 0,8%, almeno circa 1,0%, almeno circa 5,0%, almeno circa 10%, almeno circa 20%, almeno circa 30%, almeno circa 40%, almeno circa 50%, almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 85%, almeno circa 90%, almeno circa 95%, almeno circa 96%, almeno circa 97%, almeno circa 98%, almeno circa 99%, o almeno il 99,9% in peso di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide esiste nella forma VI.

In alcune realizzazioni, è fornita una compressa o capsula contenente una o più delle forme polimorfe descritte nella presente (ad esempio, la Forma I, II, III, IV, V, VI o una loro miscela), e uno o più veicoli accettabili farmaceuticamente. In alcune realizzazioni, è fornita una compressa o capsula contenente la Forma I polimorfica sostanzialmente pura di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e uno o più veicoli accettabili farmaceuticamente. In alcune realizzazioni, è fornita una compressa o capsula contenente la Forma II polimorfica sostanzialmente pura di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e uno o più veicoli accettabili farmaceuticamente. In alcune realizzazioni, è fornita una compressa o capsula contenente la Forma III polimorfica sostanzialmente pura di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e uno o più veicoli accettabili farmaceuticamente. In alcune realizzazioni, è fornita una compressa o capsula contenente la Forma polimorfica IV sostanzialmente pura di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e uno o più veicoli accettabili farmaceuticamente. In alcune realizzazioni, è fornita una compressa o capsula contenente la Forma polimorfica V sostanzialmente pura di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-

1H-pirazolo-4-carbossammide e uno o più veicoli accettabili farmaceuticamente. In alcune realizzazioni, è fornita una compressa o capsula contenente la Forma VI polimorfica sostanzialmente pura di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e uno o più veicoli accettabili farmaceuticamente.

Metodo di preparazione

Forma I

In alcune realizzazioni, è fornito un metodo per preparare la Forma I polimorfica di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, comprendente: (1) il formare una miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente; e (2) raffreddare la miscela del passaggio (1) o rimuovere il solvente dalla miscela del passaggio (1). In alcune realizzazioni, il solvente comprende un alcol (*ad esempio*, metanolo, etanolo o propanolo), un acetato (*ad esempio*, acetato di isopropile o acetato di etile), un etere (*ad esempio*, metil t-butil etere, dietil etere o 2-metiltetraidrofurano), un chetone (*ad esempio*, metil etil chetone o metil isobutil chetone), un nitrile (*ad esempio*, acetonitrile), un'ammide (*ad esempio*, *N,N*-dimetilformammide), un idrocarburo non aromatico (*ad esempio*, esano), un idrocarburo aromatico (*ad esempio*, toluene), o acqua, o una loro miscela. In alcune realizzazioni, il solvente comprende acetone, acetonitrile (ACN), diclorometano (DCM), 1,4-diossano, *N,N*-dimetilformammide (DMF), etanolo (EtOH), metanolo (MeOH), 2-metiltetraidrofurano (2-MeTHF), 2-propanolo (IPA), tetraidrofurano (THF), acqua, dietil etere (Et₂O), metil etil chetone (MEK), toluene, acqua, acetato di etile o esano o una loro miscela. In alcune realizzazioni, il solvente comprende DCM. In alcune realizzazioni, il passaggio (1) comprende il riscaldare la miscela ad una temperatura elevata (*ad esempio*, una temperatura superiore alla temperatura ambiente) come circa 80°C, circa 75°C, circa 70°C, circa 65°C, circa 60°C, circa 55°C, circa 50°C, circa 45°C, circa 40°C o circa 35°C. In alcune realizzazioni, il passaggio (1) viene eseguito a temperatura ambiente. In alcune realizzazioni, il passaggio (2) comprende il rimuovere il solvente dalla miscela del passaggio (1). Resta inteso che la Forma I può anche essere preparata usando un metodo adatto come descritto nell'Esempio 6 seguente.

In alcune realizzazioni, un metodo per preparare la Forma I polimorfica di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide comprende inoltre un metodo per preparare (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, che comprende: (1) reazione di *terz*-butil *N*-[(1R)-5-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il] carbammato con propanoil propanoato, formando così *terz*-butil *N*-[(1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato; (2) reazione di *terz*-butil *N*-[(1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato con acido trifluoroacetico (TFA), formando così (1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina; e (3) reazione di (1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina con acido 1-metil-1H-pirazolo-4-carbossilico, formando così (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

Forma II

In alcune realizzazioni, è fornito un metodo per preparare la Forma II polimorfica di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, comprendente il macinare la Forma I polimorfica di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide in acqua. In alcune realizzazioni, è fornito un metodo per preparare la Forma II polimorfica di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, comprendente (1) il formare una miscela della Forma I polimorfica di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente, in cui il solvente comprende un alcol (ad esempio, metanolo, etanolo, o propanolo); e (2) raffreddare la miscela del passaggio (1). In alcune realizzazioni, il solvente comprende etanolo. In alcune realizzazioni, il passaggio (1) comprende il riscaldare la miscela ad una temperatura elevata come circa 80°C, circa 75°C, circa 70°C, circa 65°C, circa 60°C, circa 55°C, circa 50°C, circa 45°C, circa 40°C o circa 35°C. In alcune realizzazioni, il passaggio (1) comprende il riscaldare la miscela a circa 60°C. In alcune realizzazioni, viene aggiunto un antisolvente prima di eseguire il passaggio (2). In alcune realizzazioni, l'antisolvente è l'acqua. In alcune realizzazioni, il passaggio (2) comprende il raffreddamento della miscela del passaggio (1) ad una temperatura inferiore alla temperatura alla quale viene

eseguito il passaggio (1), come il raffreddamento della miscela del passaggio (1) a circa 20°C, circa 15°C, circa 10°C, circa 5°C, circa 0°C, circa -5°C, circa -10°C, circa -15°C o circa -20°C. Resta inteso che la Forma II può anche essere preparata usando un metodo adatto come descritto nell'Esempio 6 seguente.

Miscela di Forme I e III

In alcune realizzazioni, è fornito un metodo per preparare una miscela di Forme polimorfe I e III di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, comprendente (1) il formare una miscela della Forma polimorfica I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente, in cui il solvente comprende un etere (ad esempio, metil t-butile etere, dietil etere, 2-metil tetraidrofurano o diossano) o un idrocarburo non aromatico (ad esempio, esano), o una loro miscela; (2) raffreddare la miscela del passaggio (1). In alcune realizzazioni, il solvente comprende esano o diossano o una loro miscela. In alcune realizzazioni, il passaggio (1) comprende il riscaldare la miscela ad una temperatura elevata come circa 80°C, circa 75°C, circa 70°C, circa 65°C, circa 60°C, circa 55°C, circa 50°C, circa 45°C, circa 40°C o circa 35°C. In alcune realizzazioni, il passaggio (1) viene eseguito a circa 60°C. In alcune realizzazioni, viene aggiunto un antisolvente prima di eseguire il passaggio (2). In alcune realizzazioni, l'antisolvente è l'acqua. In alcune realizzazioni, il passaggio (2) comprende il raffreddamento della miscela del passaggio (1) ad una temperatura inferiore alla temperatura alla quale viene eseguito il passaggio (1), come il raffreddamento della miscela del passaggio (1) a circa 20°C, circa 15°C, circa 10°C, circa 5°C, circa 0°C, circa -5°C, circa -10°C, circa -15°C o circa -20°C. Resta inteso che una miscela delle Forme I e III può anche essere preparata usando un metodo adatto come descritto nell'Esempio 6 seguente.

Forma IV

In alcune realizzazioni, è fornito un metodo per preparare la Forma polimorfica IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, comprendente: (1) il formare una miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente, in cui il solvente comprende un nitrile (ad esempio, acetonitrile (ACN)) o acqua o una loro miscela; e (2) raffreddare la miscela del passaggio (1). In alcune realizzazioni, il solvente comprende

ACN o acqua o una loro miscela. In alcune realizzazioni, il solvente comprende ACN o una miscela di ACN e acqua. In alcune realizzazioni, il passaggio (1) comprende il riscaldare la miscela o il solvente ad una temperatura elevata come circa 80°C, circa 75°C, circa 70°C, circa 65°C, circa 60°C, circa 55°C, circa 50°C, circa 45°C, circa 40°C o circa 35°C. In alcune realizzazioni, il passaggio (1) comprende il riscaldamento della miscela o del solvente a circa 80°C. In alcune realizzazioni, il passaggio (2) comprende il raffreddamento della miscela del passaggio (1) ad una temperatura inferiore alla temperatura alla quale viene eseguito il passaggio (1), come il raffreddamento della miscela del passaggio (1) a circa 20°C, circa 15°C, circa 10°C, circa 5°C, circa 0°C, circa -5°C, circa -10°C, circa -15°C o circa -20°C. In alcune realizzazioni, il passaggio (2) comprende il raffreddamento della miscela del passaggio (1) a circa 20°C.

In alcune realizzazioni, un metodo per preparare la Forma polimorfica IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide comprende inoltre la preparazione di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, che comprende: (1) il far reagire acido 1-metil-1H-pirazolo-4-carbossilico con (R)-1-ammino-2,3-diidro-1H-indene-5-carbonitrile cloridrato, formando così (R)-N-(5-ciano-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide; (2) far reagire (R)-N-(5-ciano-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide con idrossilammina, formando così (R,Z)-N-(5-(N'-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide; e (3) far reagire (R,Z)-N-(5-(N'-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide con acido propionico.

Forma V

In alcune realizzazioni, è fornito un metodo per preparare la Forma polimorfica V di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, comprendente: (1) il formare una miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente, in cui il solvente comprende un acetato (ad esempio, acetato di isopropile o acetato di etile); e (2) raffreddare la miscela del passaggio (1). In alcune realizzazioni, il solvente comprende acetato di etile. In alcune realizzazioni, il passaggio (1) comprende la miscelazione di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-

ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e il solvente a temperatura ambiente. In alcune realizzazioni, il passaggio (2) comprende il raffreddamento della miscela del passaggio (1) ad una temperatura inferiore alla temperatura alla quale viene eseguito il passaggio (1), come il raffreddamento della miscela del passaggio (1) a circa 15°C, circa 10°C, circa 5°C, circa 0°C, circa -5°C, circa -10°C, circa -15°C o circa -20°C. In alcune realizzazioni, il passaggio (2) comprende il raffreddamento della miscela del passaggio (1) a circa 5°C. In alcune realizzazioni, il metodo comprende inoltre il separare il polimorfo esistente in forme ad aghi lunghi. In alcune realizzazioni, il metodo comprende: (1) il formare una miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente, in cui il solvente comprende acetato di etile; (2) raffreddare la miscela del passaggio (1) a circa 5°C; e (3) separare il polimorfo esistente nelle forme ad ago lungo.

Forma VI

In alcune realizzazioni, è fornito un metodo per preparare la Forma VI polimorfica di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, comprendente: (1) il formare una miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente, in cui il solvente comprende un nitrile (ad esempio, acetonitrile (ACN)) e acqua; e (2) agitare la miscela del passaggio (1). In alcune realizzazioni, il solvente comprende ACN e acqua. In alcune realizzazioni, la miscela preparata nel passaggio 1 è una soluzione quasi satura, una soluzione satura o un impasto liquido. In alcune realizzazioni, la miscela preparata nel passaggio 1 comprende la combinazione di una forma solida di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente, in cui la forma solida di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide contiene la Forma I, la Forma IV, la Forma V o qualsiasi loro combinazione. In alcune realizzazioni, la forma solida contiene la Forma VI in combinazione con un'altra forma solida di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide (ad esempio, Forme I, IV o V). In alcune realizzazioni, la forma solida di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide contiene una combinazione di Forma IV e

Forma VI. In alcune realizzazioni, il passaggio (2) comprende l'agitare la miscela a una temperatura compresa tra circa 0°C e circa 30°C, tra circa 0°C e circa 25°C, tra circa 0°C e circa 20°C, tra circa 0°C e circa 15°C, o tra circa 0°C e circa 10°C. In alcune realizzazioni, il passaggio (2) comprende il raffreddamento della miscela del passaggio (1) ad una temperatura inferiore alla temperatura alla quale viene eseguito il passaggio (1), come il raffreddamento della miscela del passaggio (1) tra circa 0°C e circa 20°C, tra circa 0°C e circa 15°C, o tra circa 0°C e circa 10°C. In alcune realizzazioni, il passaggio (2) comprende il raffreddamento della miscela del passaggio (1) ad una temperatura di circa 20°C, circa 15°C, circa 12°C, circa 10°C, circa 8°C, circa 5°C, circa 2°C, o circa 0°C.

Metodi d'uso

I riferimenti ai metodi di trattamento mediante terapia o chirurgia o metodi di diagnosi *in vivo* in questa descrizione devono essere interpretati come riferimenti a composti, composizioni farmaceutiche e medicinali da usare in tali metodi.

Le forme polimorfe e le composizioni fornite nella presente possono essere usate per trattare o prevenire una malattia o una condizione in un individuo o soggetto.

Senza essere vincolati alla teoria, si ritiene che le forme polimorfe e le composizioni fornite agiscano inibendo la miosina. Questa inibizione diminuisce potenzialmente il numero di teste di miosina indipendenti che interagiscono con i filamenti di actina riducendo la quantità di contrazione. Ridurre la contrazione del muscolo cardiaco può essere importante per il trattamento delle malattie cardiache in cui la contrazione eccessiva è un problema. In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per trattare o prevenire malattie cardiache in un individuo o soggetto, comprendenti la somministrazione all'individuo o al soggetto che ne ha bisogno di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente. In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per trattare o prevenire malattie cardiache in un soggetto che ne ha bisogno, comprendenti la somministrazione al soggetto di una quantità terapeuticamente efficace di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente. In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per trattare una malattia cardiaca in un soggetto che ne ha bisogno, comprendenti la somministrazione al soggetto di una quantità terapeuticamente efficace di una forma o

composizione polimorfica fornita nella presente. In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per trattare una malattia cardiaca accertata o diagnosticata in un soggetto che ne ha bisogno, comprendenti la somministrazione al soggetto di una quantità terapeuticamente efficace di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente. In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per prevenire malattie cardiache in un soggetto che ne ha bisogno, comprendenti la somministrazione al soggetto di una quantità terapeuticamente efficace di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente.

Nella presente è anche fornito l'uso di una forma o composizione polimorfica qui fornita nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento di una malattia cardiaca in un soggetto. In alcuni aspetti, è fornita una forma polimorfica come qui descritta per l'uso in un metodo di trattamento del corpo umano o animale mediante terapia. In alcune realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, per l'uso in un metodo di trattamento del corpo umano o animale mediante terapia. In alcune realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, per l'uso nel trattamento o nella prevenzione delle malattie cardiache. In alcune realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, per l'uso nel trattamento delle malattie cardiache. In alcune realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, per l'uso nel trattamento di una malattia cardiaca accertata o diagnosticata. In altre realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, da usare nella prevenzione delle malattie cardiache. In alcune realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione associata all'HCM. In alcune realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione associata all'ispessimento secondario della parete ventricolare sinistra. In alcune realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, da usare per migliorare un sintomo associato a una malattia cardiaca. In altre realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o

VI, o una sua composizione, da usare per ridurre il rischio di un sintomo associato a una malattia cardiaca. In altre realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione associata a cavità ventricolare sinistra piccola, obliterazione della cavità, contrazione iperdinamica del ventricolo sinistro, ostruzione del flusso sanguigno in uscita dal ventricolo sinistro, ipertrofia cardiaca, volume sistolico cardiaco ridotto, rilassamento compromesso del ventricolo sinistro, pressione di riempimento del ventricolo sinistro elevata, ischemia miocardica, o fibrosi cardiaca. In alcune realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione associata a cavità ventricolare sinistra piccola e obliterazione della cavità, contrazione iperdinamica del ventricolo sinistro, ischemia miocardica o fibrosi cardiaca. In alcune realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, per l'uso nel trattamento delle distrofie muscolari. In alcune realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, per l'uso nel trattamento di una malattia da accumulo di glicogeno. In altre realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, da usare nella modulazione del sarcomero cardiaco, come l'inibizione del sarcomero cardiaco. In ancora altre realizzazioni, nella presente è fornita una forma polimorfica, come la Forma I, II, III, IV, V o VI, o una sua composizione, da usare per potenziare la miosina cardiaca.

In alcune realizzazioni, il soggetto è un mammifero. In alcune realizzazioni, il soggetto è un topo, un ratto, un cane, un gatto, un maiale, una pecora, un cavallo, una mucca o un essere umano. In alcune realizzazioni, il soggetto è un essere umano. In alcune realizzazioni, il soggetto ha una malattia cardiaca accertata o diagnosticata. In alcune realizzazioni, il soggetto ha una cardiomiopatia ipertrofica (HCM) accertata o diagnosticata. In alcune realizzazioni, il soggetto è a rischio di sviluppare malattie cardiache. In alcune realizzazioni, il soggetto ha una mutazione che aumenta il rischio di malattie cardiache. In alcune realizzazioni, il soggetto ha una mutazione che aumenta il rischio di cardiomiopatia ipertrofica (HCM). In alcune realizzazioni, la mutazione è una mutazione sarcomerica. In alcune realizzazioni, la mutazione è una mutazione nella catena

pesante della miosina β (MHC- β), nella troponina T del muscolo cardiaco (cTnT), nella catena alfa-1 della tropomiosina (TPM1), nella proteina C legante la miosina di tipo cardiaco (MYBPC3), nella troponina I (cTnI), catena leggera essenziale della miosina (ELC), titina (TTN), isoforma della catena leggera regolatrice della miosina 2 del muscolo ventricolare/cardiaco (MLC-2), alfa actina del muscolo cardiaco, proteina LIM muscolare (MLP) o proteina chinasi subunità non catalitica gamma 2 attivata da AMP (PRKAG2). In alcune realizzazioni, la mutazione è una mutazione in MHC- β . In alcune realizzazioni, il soggetto ha una cardiomiopatia ipertrofica accertata o diagnosticata senza un'eziologia genetica confermata.

In alcune realizzazioni, il soggetto presenta un alto rischio di sintomi progressivi. In alcune realizzazioni, il soggetto presenta un rischio elevato di fibrillazione atriale, tachiaritmie ventricolari, ictus e/o morte improvvisa. In alcune realizzazioni, il soggetto ha una capacità di esercizio ridotta. In alcune realizzazioni, la ridotta capacità di esercizio viene confrontata con una popolazione di controllo di pari età. In alcune realizzazioni, il soggetto è idoneo all'intervento chirurgico o all'ablazione percutanea per trattare la malattia cardiaca.

In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è la cardiomiopatia ipertrofica (HCM). In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è una HCM ostruttiva. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è una HCM non ostruttiva. In alcune realizzazioni, l'HCM è associata ad una mutazione sarcomerica. In alcune realizzazioni, l'HCM è associata a una mutazione non sarcomerica. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è una HCM ostruttiva o non ostruttiva causata da mutazioni sarcomeriche e/o non sarcomeriche. In alcune realizzazioni, la mutazione sarcomerica è una mutazione in una catena pesante della miosina β (MHC- β), troponina T del muscolo cardiaco (cTnT), catena alfa-1 della tropomiosina (TPM1), proteina C legante la miosina di tipo cardiaco (MYBPC3), troponina cardiaca I (cTnI), catena leggera essenziale della miosina (ELC), titina (TTN), isoforma della catena leggera regolatrice della miosina 2 del muscolo ventricolare/cardiaco (MLC-2), alfa actina del muscolo cardiaco o proteina LIM muscolare (MLP). In alcune realizzazioni, la mutazione sarcomerica è una mutazione in MHC- β . In alcune realizzazioni, la mutazione non sarcomerica è una mutazione nella subunità gamma 2 non catalitica attivata da AMP di proteina chinasi (PRKAG2).

In alcune realizzazioni, nella presente sono forniti metodi per trattare una malattia o una condizione associata

all'HCM, comprendenti la somministrazione all'individuo o al soggetto che ne ha bisogno, di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente. In alcune realizzazioni, la malattia o condizione è la malattia di Fabry, la malattia di Danon, le cardiomiopatie mitocondriali, o la sindrome di Noonan.

Nella presente è inoltre fornito l'uso di una forma o composizione polimorfica qui fornita nella produzione di un medicamento per il trattamento di una malattia o condizione associata all'HCM.

In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF). In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è la disfunzione diastolica. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è la cardiomiopatia. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è una cardiomiopatia restrittiva primaria o secondaria. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è una condizione o un sintomo causato da malattia coronarica. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è l'infarto del miocardio o l'angina pectoris. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è una malattia cardiaca ipertensiva. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è una malattia cardiaca congenita. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è ischemia cardiaca e/o malattia coronarica. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è la malattia cardiaca diabetica. In altre realizzazioni, la malattia cardiaca è insufficienza cardiaca congestizia. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è l'insufficienza cardiaca destra. In altre realizzazioni, la malattia cardiaca è la sindrome cardiorenale. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è la cardiomiopatia infiltrativa. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è una condizione che è o è correlata a senescenza cardiaca o disfunzione diastolica dovuta all'invecchiamento. In alcune realizzazioni, la malattia cardiaca è una condizione che è o è correlata all'ipertrofia ventricolare sinistra e/o al rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro.

In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per trattare una malattia o una condizione associata all'ispessimento secondario della parete ventricolare sinistra in un individuo o soggetto, comprendente la somministrazione all'individuo o al soggetto che ne ha bisogno di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente. In alcune realizzazioni, la malattia è ipertensione, malattie cardiache valvolari (stenosi aortica, rigurgito della valvola mitrale), sindromi metaboliche (diabete, obesità), malattia renale allo stadio terminale, sclerodermia,

apnea notturna, amiloidosi, malattia di Fabry, atassia di Friedreich, malattia di Danon, sindrome di Noonan, o malattia di Pompe.

Nella presente è inoltre fornito l'uso di una forma o composizione polimorfica qui fornita nella produzione di un medicamento per il trattamento di una malattia o condizione associata all'ispessimento secondario della parete ventricolare sinistra.

In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per migliorare un sintomo associato alla malattia cardiaca in un soggetto, comprendenti la somministrazione all'individuo o al soggetto che ne ha bisogno di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente, in cui il sintomo è uno o più scelti tra insufficiente o ridotta elasticità cardiaca, rilassamento diastolico ventricolare sinistro scarso o ridotto, pressione atriale sinistra anomala (ad es., pressione atriale sinistra elevata in maniera anomala), fibrillazione atriale parossistica o permanente, aumento della pressione di incuneamento dei capillari polmonari e dell'atrio sinistro, aumento della pressione diastolica del ventricolo sinistro, sincope, rilassamento ventricolare durante la diastole, fibrosi ventricolare, ipertrofia ventricolare sinistra, massa ventricolare sinistra, aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra, ostruzione della cavità media del ventricolo sinistro, aumento del movimento sistolico anteriore della valvola mitrale, ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro, dolore toracico, dispnea da sforzo, pre-sincope, capacità di esercizio anormale, e affaticamento.

In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per trattare una malattia o una condizione associata a cavità ventricolare sinistra piccola, obliterazione di cavità, contrazione ventricolare sinistra iperdinamica, ostruzione del flusso sanguigno in uscita dal ventricolo sinistro, ipertrofia cardiaca, volume sistolico cardiaco ridotto, rilassamento compromesso del ventricolo sinistro, elevata pressione di riempimento del ventricolo sinistro, ischemia miocardica o fibrosi cardiaca in un individuo o soggetto, comprendente la somministrazione all'individuo o al soggetto che ne ha bisogno di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente.

In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per trattare una malattia o condizione associata a cavità ventricolare sinistra piccola e obliterazione della cavità, contrazione ventricolare sinistra iperdinamica, ischemia miocardica o fibrosi cardiaca in un individuo o soggetto, comprendenti la somministrazione all'individuo o soggetto che ne ha

bisogno, di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente.

Nella presente è inoltre fornito l'uso di una forma o composizione polimorfica qui fornita nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento di una malattia o condizione associata a cavità ventricolare sinistra di piccole dimensioni e oblitterazione di cavità, contrazione ventricolare sinistra iperdinamica, ischemia miocardica, o fibrosi.

In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per trattare distrofie muscolari in un individuo o soggetto (ad esempio, la distrofia muscolare di Duchenne), comprendenti la somministrazione all'individuo o al soggetto che ne ha bisogno di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente. Nella presente è fornito anche l'uso di una forma o composizione polimorfica qui fornita nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento di distrofie muscolari (ad esempio, la distrofia muscolare di Duchenne).

In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per trattare una malattia da accumulo di glicogeno in un individuo o soggetto, comprendente la somministrazione all'individuo o soggetto che ne ha bisogno di una forma o composizione polimorfica fornita nella presente. Nella presente è fornito anche l'uso di una forma o composizione polimorfica qui fornita nella produzione di un medicamento per il trattamento di una malattia da accumulo di glicogeno.

Sono inoltre forniti metodi per modulare il sarcomero cardiaco in un individuo o soggetto, il quale metodo comprende la somministrazione ad un individuo o soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di almeno un'entità chimica come descritta nella presente. In alcune realizzazioni, sono forniti metodi per inibire il sarcomero cardiaco, comprendenti il portare a contatto il sarcomero cardiaco con almeno un'entità chimica come qui descritta, come una forma o composizione polimorfica fornita nella presente. Inoltre nella presente è fornito l'uso di almeno un'entità chimica come qui descritta, come una forma o composizione polimorfica qui fornita nella produzione di un medicamento per inibire il sarcomero cardiaco di un individuo o soggetto.

Sono inoltre forniti metodi per potenziare la miosina cardiaca in un individuo o soggetto il quale metodo comprende la somministrazione ad un individuo o soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente

efficace di almeno un'entità chimica come qui descritta, come una forma polimorfica o una composizione fornita nella presente. Inoltre nella presente è fornito l'uso di almeno un'entità chimica come qui descritta, come una forma o composizione polimorfica qui fornita nella produzione di un medicamento per potenziare la miosina cardiaca in un individuo o soggetto.

In alcune realizzazioni, i metodi forniti nella presente comprendono inoltre il monitoraggio dell'efficacia del trattamento. Esempi di indicatori includono, ma non sono limitati a, il miglioramento di uno o più dei seguenti parametri: classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA), capacità di esercizio, elasticità cardiaca, rilassamento diastolico del ventricolo sinistro, pressione atriale sinistra, fibrillazione atriale parossistica o permanente, pressioni di incuneamento dei capillari polmonari e atriali di sinistra, pressioni diastoliche del ventricolo sinistro, sincope, rilassamento ventricolare durante la diastole, fibrosi ventricolare, ipertrofia ventricolare sinistra, massa ventricolare sinistra, spessore della parete ventricolare sinistra, ostruzione della cavità media del ventricolo sinistro, movimento anteriore sistolico della valvola mitrale, sinistro ostruzione del tratto di efflusso ventricolare, dolore toracico, dispnea da sforzo, presincope, capacità di esercizio anormale, e affaticamento. Questi indicatori possono essere monitorati mediante tecniche note nel settore, inclusi auto-valutazione; ECG, incluso ECG ambulatoriale; ecocardiografia; risonanza magnetica cardiaca; TC; biopsia; test da sforzo cardiopolmonare (CPET); e actigrafia.

In alcune realizzazioni, le forme o composizioni polimorfe qui descritte riducono la contrattilità di un cardiomiocita. In alcune realizzazioni, le forme o composizioni polimorfe riducono la contrattilità di un cardiomiocita di oltre il 40%, ad esempio di oltre il 45%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90%. In alcune realizzazioni, le forme o composizioni polimorfe riducono la contrattilità di un cardiomiocita del 40%-90%, come 40%-80%, 40-70%, 50%-90%, 50%-80% o 50%-70%. In alcune realizzazioni, le forme o composizioni polimorfe non alterano in modo significativo i transitori del calcio nel cardiomiocita. In alcune realizzazioni, le forme o composizioni polimorfe diminuiscono l'attività dell'ATPasi in un cardiomiocita. Metodi per misurare la contrattilità, l'attività dell'ATPasi e i transitori del calcio sono noti nella tecnica, ad esempio, mediante marcatura del calcio, registrazioni elettrofisiologiche e visualizzazione microscopica. In alcune realizzazioni, le forme o

composizioni polimorfe non inibiscono o inducono significativamente una proteina del citocromo P450 (CYP).

In alcune realizzazioni, il soggetto ha una parete ventricolare sinistra che è più spessa del normale prima del trattamento. In alcune realizzazioni, il soggetto ha uno spessore della parete ventricolare sinistra maggiore di 15 mm, ad esempio maggiore di 18 mm, 20 mm, 22 mm, 25 mm o 30 mm prima del trattamento. In alcune realizzazioni, lo spessore della parete ventricolare sinistra viene ridotto di oltre il 5%, ad esempio di oltre 8%, 10%, 12%, 15%, 20% o 30% in seguito al trattamento. Lo spessore della parete ventricolare sinistra può essere misurato mediante metodi noti nella tecnica, come mediante ecocardiografia, scansione TC o risonanza magnetica cardiaca.

In alcune realizzazioni, il soggetto presenta una fibrosi cardiaca anomala prima del trattamento. In alcune realizzazioni, la fibrosi cardiaca anomala viene ridotta di oltre il 5%, ad esempio di oltre 8%, 10%, 12%, 15%, 20% o 30% in seguito al trattamento. La fibrosi cardiaca può essere misurata mediante metodi noti nella tecnica, come mediante biopsia o risonanza magnetica cardiaca.

In alcune realizzazioni, il soggetto ha una capacità di esercizio ridotta prima del trattamento. In alcune realizzazioni, la capacità di esercizio del soggetto viene aumentata di oltre il 5%, ad esempio di oltre 8%, 10%, 12%, 15%, 20% o 30% in seguito al trattamento. In alcune realizzazioni, la capacità di esercizio viene misurata mediante test da sforzo cardiopolmonare (CPET). Il CPET misura le variazioni nel consumo di ossigeno (VO_2 max). I metodi di misurazione del CPET e del VO_2 max sono ben noti nella tecnica (Malhotra et al., JACC: Heart Failure, 2016, 4(8): 607-616; Guazzi et al., J Amer College Cardiol, 2017, 70 (13): 1618-1636 Rowin et al., JACC: Cardiovasc Imaging, 2017, 10(11):1374-1386). In alcune realizzazioni, il VO_2 max è migliorato di più di 1 mL/kg/m², come più di 1,2 mL/kg/m², 1,4 mL/kg/m², 1,5 mL/kg/m², 1,7 mL /kg/m², 2 ml/kg/m², 2,2 ml/kg/m², 2,5 ml/kg/m², 3 ml/kg/m², 3,2 ml/kg/m² o 3,5 ml/kg/m² dopo il trattamento.

In alcune realizzazioni, il soggetto ha una classificazione funzionale II, III o IV della New York Heart Association (NYHA) prima del trattamento. In alcune realizzazioni, il soggetto ha una classificazione funzionale III o IV della New York Heart Association (NYHA) prima del trattamento. In alcune realizzazioni, il soggetto ha una classificazione funzionale IV della New York Heart Association (NYHA) prima del trattamento. In alcune

realizzazioni, il soggetto rimane nella stessa classe funzionale NYHA o ha una classe funzionale NYHA ridotta dopo il trattamento.

In alcune realizzazioni, il VO_2 max è migliorato di più di 1 mL/kg/m², ad esempio più di 1,2 mL/kg/m², 1,4 mL/kg/m², 1,5 mL/kg/m², 1,7 mL/kg/m², o 2 mL/kg/m² e il soggetto ha una classe funzionale NYHA ridotta in seguito al trattamento. In alcune realizzazioni, il VO_2 max è migliorato di oltre 2,5 mL/kg/m², 3 mL/kg/m², 3,2 mL/kg/m² o 3,5 mL/kg/m² e il soggetto rimane nella stessa classe funzionale NYHA o presenta una classe funzionale NYHA ridotta in seguito al trattamento.

In alcune realizzazioni, la funzione quotidiana e/o il livello di attività del soggetto migliorano dopo il trattamento. Il miglioramento della funzione quotidiana e/o del livello di attività può essere misurato, ad esempio, mediante compilazione di un diario o actigrafia, come un monitor FITBIT® o simile a FITBIT®.

In alcune realizzazioni, il soggetto presenta una o più tra diminuzione della mancanza di respiro, diminuzione del dolore toracico, diminuzione del carico aritmico, come fibrillazione atriale e aritmie ventricolari, diminuzione dell'incidenza di insufficienza cardiaca e diminuzione dell'ostruzione del deflusso ventricolare dopo il trattamento.

Dosaggi

Le forme polimorfe e le composizioni divulgate e/o descritte nella presente vengono somministrate ad un dosaggio terapeuticamente efficace, ad esempio un dosaggio sufficiente a fornire un trattamento per lo stato patologico. Sebbene i livelli di dosaggio umano debbano ancora essere ottimizzati per le entità chimiche qui descritte, generalmente, una dose giornaliera varia da circa 0,01 a 100 mg/kg di peso corporeo; in alcune realizzazioni, da circa 0,05 a 10,0 mg/kg di peso corporeo, e in alcune realizzazioni, da circa 0,10 a 1,4 mg/kg di peso corporeo. Pertanto, per la somministrazione a una persona di 70 kg, in alcune realizzazioni, l'intervallo di dosaggio andrebbe da circa 0,7 a 7000 mg al giorno; in alcune realizzazioni, da circa 3,5 a 700,0 mg al giorno, e in alcune realizzazioni, da circa 7 a 100,0 mg al giorno. La quantità dell'entità chimica somministrata dipenderà, ad esempio, dal soggetto e dallo stato patologico da trattare, dalla gravità del disturbo, dal modo e dal programma di somministrazione e dal giudizio del medico prescrittore. Ad esempio, un intervallo di dosaggio

illustrativo per la somministrazione orale va da circa 5 mg a circa 500 mg al giorno, e un dosaggio illustrativo per somministrazione endovenosa va da circa 5 mg a circa 500 mg al giorno, ciascuno a seconda della farmacocinetica.

Una dose giornaliera è la quantità totale somministrata in un giorno. Una dose giornaliera può essere, ma non è limitata ad essere, somministrata ogni giorno, a giorni alterni, ogni settimana, ogni 2 settimane, ogni mese o ad intervalli variabili. In alcune realizzazioni, la dose giornaliera viene somministrata per un periodo che va da un singolo giorno fino a tutta la vita del soggetto. In alcune realizzazioni, la dose giornaliera viene somministrata una volta al giorno. In alcune realizzazioni, la dose giornaliera viene somministrata in dosi divise multiple, come in 2, 3 o 4 dosi divise. In alcune realizzazioni, la dose giornaliera viene somministrata in 2 dosi divise.

La somministrazione delle forme polimorfe e delle composizioni descritte nella presente può avvenire tramite qualsiasi modalità di somministrazione accettata per agenti terapeutici incluse, ma non limitate a, somministrazione orale, sublinguale, sottocutanea, parenterale, endovenosa, intranasale, topica, transdermica, intraperitoneale, intramuscolare, intrapolmonare, vaginale, rettale o intraoculare. In alcune realizzazioni, la forma o composizione polimorfica viene somministrata per via orale o endovenosa. In alcune realizzazioni, la forma o composizione polimorfica qui divulgata e/o descritta viene somministrata per via orale.

Le composizioni accettabili farmaceuticamente includono forme di dosaggio solide, semisolide, liquide e aerosol, come forme di compresse, capsule, polvere, liquido, sospensione, supposta e aerosol. Le forme polimorfe divulgate e/o descritte nella presente possono anche essere somministrate in forme di dosaggio a rilascio prolungato o regolato (ad esempio, pillola a rilascio regolato/prolungato, iniezione a deposito, pompa osmotica o forme di cerotto transdermico (compreso l'elettrotrasporto)) per tempi prolungati e/o o somministrazione pulsata ad una velocità predeterminata. In alcune realizzazioni, le composizioni sono fornite in forme di dosaggio unitario adatte per la somministrazione singola di una dose precisa.

Le forme polimorfe descritte nella presente possono essere somministrate da sole o in combinazione con uno o più veicoli o eccipienti farmaceutici convenzionali (ad esempio, mannitolo, lattosio, amido, stearato di magnesio, saccarina sodica, talco, cellulosa, croscarmellosa sodica, glucosio, gelatina, saccarosio, carbonato di magnesio).

Se lo si desidera, la composizione farmaceutica può anche contenere quantità secondarie di sostanze ausiliarie non tossiche come agenti umettanti, agenti emulsionanti, agenti solubilizzanti, agenti tampone del pH e simili (ad esempio, acetato di sodio, citrato di sodio, derivati di ciclodestrina, monolaurato di sorbitano, trietanolammina acetato, trietanolammina oleato). Generalmente, a seconda della modalità di somministrazione prevista, la composizione farmaceutica conterrà da 0,005% a 95% circa, o da 0,5% circa a 50% circa, in peso, di un composto divulgato e/o descritto nella presente. I metodi effettivi per preparare tali forme di dosaggio sono noti, o risulteranno evidenti, agli esperti in questa tecnica; ad esempio, vedere *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

In alcune realizzazioni, le composizioni assumeranno la forma di una pillola o compressa e quindi la composizione può contenere, insieme ad una forma polimorfica divulgata e/o descritta nella presente, uno o più diluenti (ad esempio, lattosio, saccarosio, fosfato bicalcico), un lubrificante (ad esempio stearato di magnesio) e/o un legante (ad esempio amido, gomma di acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, cellulosa, derivati di cellulosa). Altre forme di dosaggio solide includono polvere, marume, soluzione o sospensione (ad esempio, in propilene carbonato, oli vegetali o trigliceridi) incapsulati in una capsula di gelatina.

Le composizioni liquide farmaceuticamente somministrabili possono, ad esempio, essere preparate sciogliendo, disperdendo o sospendendo ecc. una forma polimorfica divulgata e/o descritta nella presente e additivi farmaceutici opzionali in un veicolo (ad esempio, acqua, soluzione salina, destrosio acquoso, glicerolo, glicoli, etanolo o simili) per formare una soluzione o sospensione. Gli iniettabili possono essere preparati in forme convenzionali, sia come soluzioni liquide o sospensioni, come emulsioni, sia in forme solide adatte per la dissoluzione o sospensione in liquido prima dell'iniezione. La percentuale della forma polimorfica contenuta in tali composizioni parenterali dipende, ad esempio, dalla natura fisica della forma polimorfica, dall'attività della forma polimorfa e dalle esigenze del soggetto. Tuttavia, si possono impiegare percentuali di ingrediente attivo dallo 0,01% al 10% in soluzione, e possono essere più elevate se la composizione è un solido che verrà successivamente diluito ad un'altra concentrazione. In alcune realizzazioni, la composizione comprenderà dallo 0,2 al 2% circa di una forma polimorfica divulgata e/o descritta nella presente in soluzione.

Le composizioni farmaceutiche delle forme polimorfe e delle composizioni descritte nella presente possono anche essere somministrate al tratto respiratorio come aerosol o soluzione per nebulizzatore, o come polvere microfine per insufflazione, da sola o in combinazione con un veicolo inerte come il lattosio. In tal caso, le particelle della composizione farmaceutica possono avere diametri inferiori a 50 micron o, in alcune realizzazioni, inferiori a 10 micron.

Inoltre, le composizioni farmaceutiche possono includere una forma polimorfica divulgata e/o descritta nella presente e uno o più agenti medicinali, agenti farmaceutici, adiuvanti e simili aggiuntivi. Agenti medicinali e farmaceutici adatti includono quelli descritti nella presente.

Kit

Sono forniti anche articoli di fabbricazione e kit contenenti qualsiasi delle forme o composizioni polimorfe fornite nella presente. Il manufatto può comprendere un contenitore con un'etichetta. Contenitori adatti comprendono, ad esempio, flaconi, fiale e provette. I contenitori possono essere formati da una varietà di materiali come vetro o plastica. Il contenitore può contenere una composizione farmaceutica fornita nella presente. L'etichetta sul contenitore può indicare che la composizione farmaceutica è usata per prevenire, trattare o sopprimere una condizione qui descritta e può anche indicare istruzioni per l'uso in vivo o in vitro.

In un aspetto, nella presente sono forniti kit contenenti una forma o composizione polimorfica qui descritta e istruzioni per l'uso. I kit possono contenere istruzioni per l'uso nel trattamento di una malattia cardiaca in un individuo o soggetto che ne ha bisogno. Un kit può inoltre contenere qualsiasi materiale o attrezzatura che possa essere usata nella somministrazione delle forme o composizioni polimorfe, come fiale, siringhe, o sacche IV. Un kit può anche contenere una confezione sterile.

Combinazioni

Le forme polimorfe e le composizioni descritte nella presente possono essere somministrate da sole o in combinazione con altre terapie e/o agenti terapeutici utili nel trattamento dei suddetti disturbi, malattie o condizioni.

Le forme polimorfe e le composizioni descritte nella presente possono essere combinate con una o più altre

terapie per trattare una malattia cardiaca, come HCM o HFpEF. In alcune realizzazioni, l'una o più terapie includono terapie che ritardano la progressione dell'insufficienza cardiaca sotto-regolando la stimolazione neuroormonale del cuore e tentano di prevenire il rimodellamento cardiaco (ad esempio, ACE inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), β -bloccanti, antagonisti dei recettori dell'aldosterone o inibitori dell'endopeptidasi neurale). In alcune realizzazioni, l'una o più terapie includono terapie che migliorano la funzione cardiaca stimolando la contrattilità cardiaca (ad esempio, agenti inotropi positivi, come l'agonista β -adrenergico dobutamina o l'inibitore della fosfodiesterasi milrinone). In altre realizzazioni, l'una o più terapie includono terapie che riducono il precarico cardiaco (ad esempio, diuretici, come furosemide) o il postcarico (vasodilatatori di qualsiasi classe, inclusi ma non limitati a bloccanti dei canali del calcio, inibitori della fosfodiesterasi, antagonisti dei recettori dell'endotelina, inibitori della renina, o modulatori della miosina del muscolo liscio).

Le forme polimorfe e le composizioni descritte nella presente possono essere combinate con una o più di altre terapie per trattare HCM o HFpEF. In alcune realizzazioni, le forme e/o composizioni polimorfe possono essere combinate con un β -bloccante, verapamil e/o disopiramide.

Gli esempi che seguono vengono forniti per facilitare ulteriormente la comprensione delle realizzazioni descritte nella domanda e presuppongono una comprensione dei metodi convenzionali ben noti alle persone con ordinaria esperienza nella tecnica a cui si rivolgono gli esempi. I materiali e le condizioni particolari descritti di seguito sono destinati a illustrare aspetti particolari delle realizzazioni qui descritte e non devono essere interpretati in modo da limitare la portata ragionevole degli stessi.

Nella presente possono essere usate le seguenti abbreviazioni:

XRPD	Diffrazione di raggi X da polvere
DSC	Calorimetria differenziale a scansione
TGA	Analisi termogravimetrica
DVS	Assorbimento dinamico del vapore

2-MeTHF	2-metiltetraidrofurano
equiv o eq	Equivalenti
vol	Volumi
RH	Umidità relativa
ca.	Circa
RT	Temperatura ambiente
MEK	Metil etil chetone
iProAc	Isopropile acetato
MIBK	Metil isobutil chetone
EtOH	Etanolo
DMSO	Dimetil solfossido
TBME	terz-butil metil etere
THF	Tetraidrofurano
DCM	Diclorometano
MeOH	Metanolo
DMF	N,N-Dimetilformammide
ACN	Acetonitrile
NMP	N-metilpirrolidone
IPA	2-propanolo
TFA	Acido trifluoroacetico

Le forme polimorfe di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-

carbossammide sono state caratterizzate mediante varie tecniche analitiche, incluse XRPD, DSC e TGA, usando le procedure descritte di seguito.

XRPD

Il sistema di diffrazione di raggi X Rigaku Smart-Lab è stato configurato per la geometria di Bragg-Brentano a riflessione usando un fascio di raggi X con sorgente lineare. La sorgente di raggi X è un tubo Cu Long Fine Focus che è stato usato a 40 kV e 44 ma. Tale sorgente fornisce un profilo del fascio incidente sul campione che cambia da una linea stretta ad angoli elevati a un ampio rettangolo ad angoli bassi. Le fessure di condizionamento del fascio vengono usate sulla sorgente di raggi X della linea per garantire che la dimensione massima del fascio sia inferiore a 10 mm sia lungo la linea che perpendicolarmente alla linea. La geometria di Bragg-Brentano è una geometria para-focalizzante controllata da divergenza passiva e fenditure riceventi con il campione stesso che funge da componente di focalizzazione per l'ottica. La risoluzione intrinseca della geometria di Bragg-Brentano è governata in parte dal raggio del diffrattometro e dalla larghezza della fenditura ricevente usata. In genere, il Rigaku Smart-Lab viene usato per fornire ampiezze di picco pari a $0,1^\circ 2\theta$ o inferiori. La divergenza assiale del fascio di raggi X è regolata da fenditure di Soller da 5,0 gradi sia nel percorso del fascio incidente che in quello diffratto.

Campioni di polvere sono stati preparati in un supporto di Si a basso fondo usando una leggera pressione manuale per mantenere le superfici del campione piane e livellate con la superficie di riferimento del portacampione. Ciascun campione è stato analizzato da 2 a $40^\circ 2\theta$ usando una scansione continua di $6^\circ 2\theta$ al minuto con un passo effettivo di $0,02^\circ 2\theta$.

DSC

Le analisi DSC sono state effettuate usando uno strumento TA Instruments Q2000. La calibrazione della temperatura dello strumento è stata eseguita usando indio. La cella DSC è stata mantenuta sotto uno spurgo di azoto di circa 50 ml al minuto durante ciascuna analisi. Il campione è stato posto in un piattino di alluminio standard morsettato, ed è stato riscaldato da 25°C a 350°C ad una velocità di 10°C al minuto.

TGA

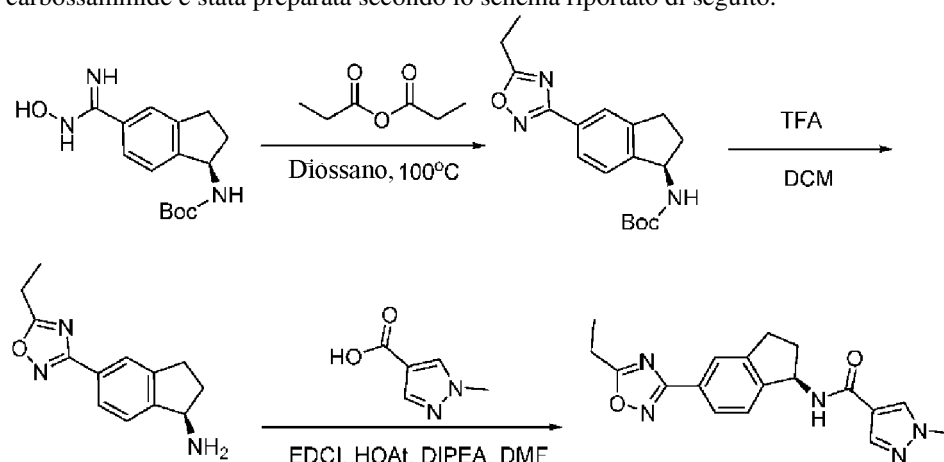
La TGA è stata effettuata usando uno strumento TA Instruments Q50. La bilancia dello strumento è stata calibrata usando pesi di classe M e la calibrazione della temperatura è stata eseguita usando *alumel*. Lo spurgo dell'azoto era di circa 40 ml al minuto alla bilancia e di circa 60 ml al minuto al forno. Ciascun campione è stato posto in un piattino di platino pre-tarato e riscaldato da 20°C a 350°C ad una velocità di 10°C al minuto.

DVS

Le analisi DVS sono state eseguite sull'analizzatore TA Instruments Q5000 Dynamic Vapor Sorption. Lo strumento è stato calibrato con pesi standard e uno standard di bromuro di sodio per l'umidità. I campioni sono stati analizzati a 25°C con un tempo massimo di equilibratura di 60 minuti in passaggi di umidità relativa (RH) del 10% dal 5 al 95% RH (ciclo di adsorbimento) e dal 95 al 5% RH (ciclo di desorbimento).

Esempio 1. Preparazione della forma I

Forma polimorfica I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stata preparata secondo lo schema riportato di seguito.



Passaggio 1: preparazione di *terz-butile* N-[(1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato: A una soluzione di *terz-butil* N-[(1R)-5-(N-idrossicarbamimidoyl)-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato (16 g, 54,9 mmoli, 1,0 equiv) in diossano (300 mL) è stato aggiunto propanoil propanoato (8,4 g, 64,5 mmoli, 1,2 equiv). La miscela è stata agitata a 105°C per 8 ore, raffreddata a t.a., concentrata sotto pressione ridotta e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/9) per dare 17,5 g (97%) di *terz-butile* N-[(1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato come solido bianco.

Passaggio 2: preparazione di (1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina: Ad una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato (17,6 g, 53,4 mmoli, 1,0 equiv) in DCM (120 mL) è stato aggiunto TFA (24 mL). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte e concentrata sotto pressione ridotta. La miscela è stata quindi versata in etanolo (50 mL) e acqua (5 mL) e il pH è stato regolato a 12 con una soluzione di idrossido di sodio (2 N). La miscela è stata poi estratta con diclorometano (200 mL) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro e concentrati sotto pressione ridotta per dare 11,2 g di (1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina come olio marrone.

Passaggio 3: preparazione della Forma polimorfica I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. Ad una soluzione agitata di acido 1-metil-1H-pirazolo-4-carbossilico (27,1 g, 214,55 mmoli, 1,05 equiv) e EDCI (58,8 g, 306,50 mmoli, 1,5 equiv) in DMF (540 mL) sono stati aggiunti HOAt (41,7 g, 306,50 mmoli, 1,5 equiv) e DIPEA (105,6 g, 817,34 mmoli, 4 equiv) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata per 5 minuti a temperatura ambiente e poi è stata aggiunta (1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina cloridrato (54,3 g, 204,34 mmoli, 1 equiv). La miscela risultante è stata agitata per altre 2 ore a temperatura ambiente. La reazione è stata versata in acqua/ghiaccio a temperatura ambiente. I solidi precipitati sono stati raccolti mediante filtrazione e lavati con acqua (1000 mL) tre volte. Il solido è stato sciolto in DCM (1500 mL). La fase organica è stata lavata con NH₄Cl (500 mL sat. aq.) tre volte e salamoia (500 mL) tre volte, essiccata su solfato di sodio anidro e concentrata sotto pressione ridotta per dare un prodotto grezzo, che è stato purificato mediante triturazione con EtOAc/n-esano=1/2(600 mL) per ottenere la Forma I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide (62,0704 g, 89,14%) come solido biancastro. LRMS (ES) *m/z* 338 [M+H]. ¹H NMR: (DMSO, 300 MHz, *ppm*): δ 8,41 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,16 (1H, s), 7,91-7,79 (3H, m), 7,34 (1H, d, J=7,9 Hz), 5,53 (1H, q, J=8,3 Hz), 3,84 (3H, s), 3,13-2,81 (4H, m), 2,44 (1H, gg, J=7,9, 4,7 Hz), 1,95 (1H, m), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

Forma polimorfica I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-

carbrossammide è stata analizzata mediante XRPD, DSC, TGA e DVS. FIG. 1A mostra un modello XRPD della Forma I. FIG. 1B mostra i grafici DSC e TGA della Forma I. Come mostrato nel grafico DSC, è stato osservato un inizio di endotermia a circa 199°C. Come mostrato nel grafico TGA, è stata osservata una perdita di peso dello 0,2% al di sotto di 200°C. FIG. 1C mostra un grafico DVS della Forma I. Come mostrato in FIG. 1C, è stato osservato un assorbimento di umidità dello 0,60% p/p su un intervallo di umidità relativa (RH) del 5-90% come determinato mediante DVS.

Esempio 2. Preparazione della forma II

Forma polimorfica II di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbrossammide è stata preparata secondo i metodi forniti di seguito.

Metodo 1

18,2 mg di Forma I polimorfica di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbrossammide sono stati posti in una tazza di macinazione in PEEK con sfera in acciaio inossidabile e sono stati aggiunti 10 µl di acqua. La tazza di macinazione è stata posizionata sul mulino Retsch per 20 minuti al 100% di potenza. I solidi sono stati raschiati dalla tazza di macinazione con una spatola e analizzati mediante XRPD. I solidi sono stati determinati come Forma II.

Metodo 2

19,5 mg di Forma I polimorfica di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbrossammide sono stati posti in una fiala di vetro da 20 mL e riscaldati su una piastra a 60°C con agitazione magnetica. Alla fiala di vetro è stato aggiunto etanolo finché i solidi non si sono sciolti (sono stati aggiunti 4 mL di etanolo). La fiala è stata poi rimossa dalla piastra e sono stati aggiunti 16 mL di acqua fredda (raffreddata in frigorifero). La fiala è stata poi posta in frigorifero per 4 giorni. Dopo 4 giorni, la fiala è stata centrifugata, il liquido è stato decantato e i solidi risultanti sono stati essiccati all'aria e analizzati mediante XRPD. I solidi sono stati determinati come Forma II.

Forma polimorfica II di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbrossammide è stata analizzata mediante XRPD, DSC e TGA. FIG. 2A mostra un modello XRPD della Forma

II. FIG. 2B mostra i grafici DSC e TGA della Forma II. Come mostrato nel grafico DSC, è stato osservato un inizio di endotermia a circa 199°C. Come mostrato nel grafico TGA, è stata osservata una perdita di peso di circa 0,18% dall'inizio a 200°C.

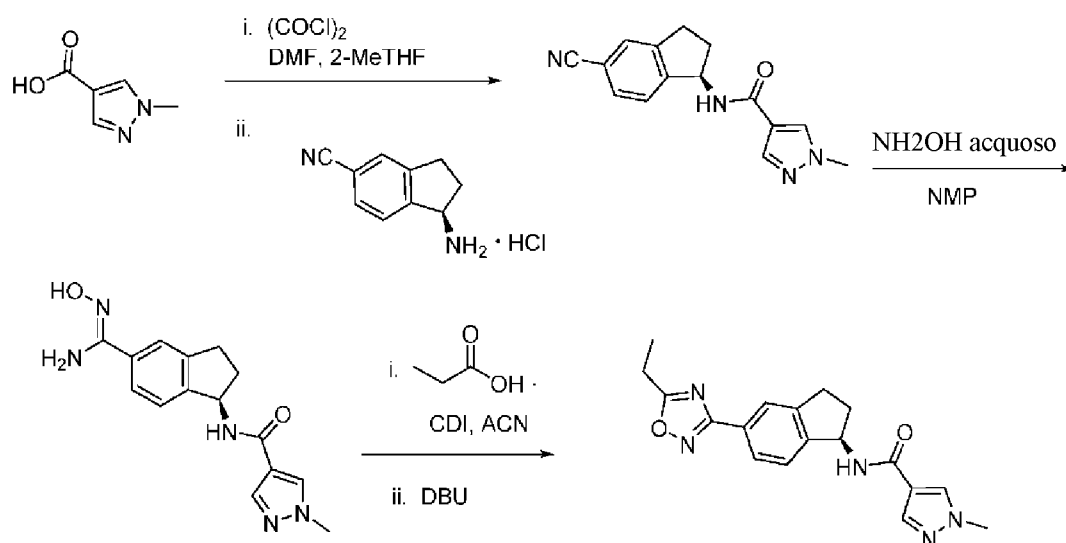
Esempio 3. Preparazione di una miscela delle Forme I e III

19,1 mg di Forma I polimorfica di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide sono stati sospesi in 1 mL di esano in una fiala di vetro da 1 dram. Sotto agitazione magnetica su una piastra riscaldante a 60°C, è stato aggiunto lentamente diossano fino alla dissoluzione dei solidi (aggiunti 2,2 mL di diossano). La fiala è stata poi tappata spegnendo il riscaldamento. La fiala è stata posta in congelatore (circa -15°C) per 2 giorni. Dopo 2 giorni. La fiala è stata poi posta in frigorifero per 4 giorni. Dopo 4 giorni, la fiala è stata centrifugata, il liquido è stato decantato, il solido risultante è stato essiccato all'aria e analizzato mediante XRPD e determinato come una miscela delle Forme I e III.

La miscela delle Forme polimorfe I e III di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stata analizzata mediante XRPD, DSC e TGA. FIG. 3A mostra un modello XRPD della miscela delle Forme I e III. FIG. 2B mostra i grafici DSC e TGA della miscela delle Forme I e III. Come mostrato nel grafico DSC, sono stati osservati un inizio esotermico a circa 107°C e un inizio dell'endotermia a circa 196°C. Come mostrato nel grafico TGA, è stata osservata una perdita di peso di circa il 18,89% dall'inizio a 125°C.

Esempio 4. Preparazione della forma IV

Forma polimorfica IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stata preparata secondo lo schema riportato di seguito.



Passaggio 1: preparazione di (R)-N-(5-ciano-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

Una miscela di acido 1-metil-1H-pirazolo-4-carbossilico (10,5 g, 0,0833 moli, 1,00 equiv) e N,N-dimetilformammide (0,054 g, 0,057 mL, 0,00074 moli, 0,0089 equiv) in 2-MeTHF (71,6 g, 83,3 mL, 7,93 vol) è stata agitata a $20\pm 5^\circ\text{C}$. Una soluzione di ossalil cloruro (9,98 g, 0,0786 moli, 0,945 equiv) è stata aggiunta in un periodo di almeno 45 minuti e lasciata reagire a $30\pm 5^\circ\text{C}$ fino a quando rimaneva $\leq 15\%$ del materiale di partenza acido 1-metil-1H-pirazolo-4-carbossilico. La miscela è stata raffreddata a $20\pm 5^\circ\text{C}$ (recipiente 1). Una miscela di (R)-1-ammino-2,3-diidro-1H-indene-5-carbonitrile cloridrato (15,4 g, 0,0791 moli, 0,95 equiv) in 2-MeTHF (66,1 mL, 4,3 vol rispetto a (R)-1-ammino-2,3-diidro-1H-indene-5-carbonitrile cloridrato) è stata trattata con una soluzione di idrossido di sodio 4N (79 mL, 0,316 moli, 3,8 eq.) a $20\pm 5^\circ\text{C}$. La miscela risultante è stata agitata a $20\pm 5^\circ\text{C}$ per almeno 30 minuti (recipiente 2). La soluzione di cloruro dell'acido 1-metil-1H-pirazolo-4-carbossilico appena preparata è stata aggiunta alla miscela di reazione mantenendo una temperatura $< 30^\circ\text{C}$. Dopo il completamento dell'aggiunta, la miscela è stata lasciata reagire a $20\pm 5^\circ\text{C}$ finché rimaneva $\leq 5\%$ dell'intermedio (R)-1-ammino-2,3-diidro-1H-indene-5-carbonitrile cloridrato. La miscela è stata poi filtrata. Il pannello di filtrazione risultante è stato lavato con 2-MeTHF (25 mL) seguito da acqua fino a quando il pH del filtrato era $8,5\pm 1,5$. Quindi, il solido è stato essiccato e isolato. Si ottengono 18,9 g (89,6%) di (R)-N-(5-ciano-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide come solido grigio chiaro.

Passaggio 2: preparazione di (R,Z)-N-(5-(N'-idrossicarbammimidoil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-

pirazolo-4-carbossammide. Una soluzione di (R)-N-(5-ciano-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide (15,0 g, 0,0563 moli, 1,00 equiv) in NMP (77,3 g, 75,1 mL, 5,0 vol) è stata raffreddata a $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ e idrossilammina acquosa (50% in acqua, 11,2 g, 0,169 moli, 3,00 equiv) è stata aggiunta lentamente mantenendo una temperatura di $\leq 15^{\circ}\text{C}$. C. La miscela risultante è stata agitata a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ per almeno 16 ore, fino a quando rimaneva $\leq 2\%$ di (R)-N-(5-ciano-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. La miscela di reazione è stata riscaldata a $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ e trattata con acetato di isopropile (150 mL, 10 vol) mantenendo una temperatura $\geq 50^{\circ}\text{C}$. La miscela risultante è stata raffreddata lentamente a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ e agitata per almeno 2 ore. Quindi, la miscela è stata raffreddata a $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ e agitata per almeno 1 ora. Il prodotto solido è stato raccolto mediante filtrazione. Il pannello di filtrazione umido è stato lavato con acetato di isopropile (2 x 70 mL) e il solido è stato essiccato. Il materiale è stato poi confezionato. Si ottengono 14,62 g (86,7%) di (R,Z)-N-(5-(N'-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide come solido biancastro.

Passaggio 3: preparazione della Forma polimorfica IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide. Una miscela di acido propionico (4,25 g, 0,057 moli, 1,10 equiv) e 1,1'-carbonildiimidazolo (CDI) (8,87 g, 0,0547 moli, 1,05 equiv) in acetonitrile (105,1 g, 133,7 mL) è stata agitata a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ finché non rimaneva più del 20% di acido propionico non reagito come determinato mediante ^1H NMR. La soluzione di acido propionico attivato è stata trasferita a (R,Z)-N-(5-(N'-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide (15,6 g, 0,0521 moli, 1,00 equiv) in acetonitrile (45,0 g, 57,3 mL). La temperatura della miscela di reazione è stata regolata a $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ e la miscela è stata agitata a $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ fino a quando (R,Z)-N-(5-(N'-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide rimanente era $\leq 2\%$. Una volta confermato il completamento della reazione, alla miscela di reazione è stato aggiunto 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (15,87 g, 0,104 moli, 2,00 equiv). La temperatura della miscela è stata regolata a $70\pm 5^{\circ}\text{C}$ e la miscela è stata agitata a $70\pm 5^{\circ}\text{C}$ fino a quando non rimaneva più del 2% di intermedio non ciclizzato. Dopo la conferma del completamento della reazione, la miscela di reazione è stata spenta con acqua (48 mL). La temperatura del lotto è stata regolata a $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ e la soluzione è stata purificata per filtrazione. Il filtrato risultante è stato concentrato

fino a circa 10 volumi. La miscela è stata regolata a $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ e l'acqua (310 mL) è stata caricata lentamente per un periodo di almeno 1 ora mantenendo la temperatura $\geq 70^{\circ}\text{C}$. La miscela è stata regolata a $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ e la sospensione risultante è stata agitata a $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ per almeno 2 ore. La miscela è stata raffreddata lentamente a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ per un periodo di almeno 4 ore e agitata a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ per almeno 2 ore. La miscela è stata filtrata. Il pannello di filtrazione risultante è stato lavato con acqua (3 x 120 mL) ed essiccato in un forno a vuoto fino al raggiungimento di un $\text{LOD} \leq 1\%$. Il materiale è stato poi confezionato. Un totale di 16,32 g di Forma polimorfica IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stato ottenuto come solido biancastro con una resa del 92,8%.

Forma polimorfica IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stata analizzata mediante XRPD, DSC e TGA. FIG. 4A mostra un modello XRPD della Forma IV. FIG. 4B mostra i grafici DSC e TGA della Forma IV. Come mostrato nel grafico DSC, è stato osservato un inizio di endotermia a circa 200°C . Come mostrato nel grafico TGA, è stata osservata una perdita di peso di circa 0,003% dall'inizio a 200°C .

Esempio 5. Preparazione della forma V

Forma polimorfica V di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stata preparata secondo il metodo fornito di seguito.

(R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stata miscelata con acetato di etile a temperatura ambiente. La miscela è stata raffreddata a 5°C . Sono stati generati due tipi di forme polimorfe. Il tipo esistente in forme aghiformi simili a fibre è stato separato e confermato essere la Forma polimorfica IV mediante XRPD. Il tipo esistente nelle forme ad aghi lunghi è stato separato e confermato essere la Forma polimorfica V mediante XRPD. FIG. 5 mostra modelli XRPD sperimentali e simulati della Forma V.

Esempio 6: Preparazione della forma VI

Forma polimorfica VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stata preparata secondo i metodi forniti di seguito.

Metodo 1

A (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide (Forma VI) (500 mg) è stato aggiunto acetonitrile:acqua 60:40 (8 mL) e agitato con un'ancoretta a temperatura ambiente per 48 ore. I solidi sono stati isolati mediante filtrazione sotto vuoto e analizzati mediante XRPD, DSC e TGA.

Forma polimorfica VI di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stata analizzata mediante XRPD, DSC e TGA. FIG. 6A mostra un modello XRPD sperimentale della Forma VI. FIGG. 6B e 6D mostrano i grafici TGA e DSC, rispettivamente, della Forma VI, presi dopo essiccazione in forno (25°C per 24 ore). Come mostrato nel grafico TGA di FIG. 6B, è stata osservata una perdita di peso di circa 2,185% tra 25-65°C. Come mostrato nel grafico DSC di FIG. 6D, è stato osservato un ampio inizio di endotermia a circa 41°C, un piccolo inizio di endotermia a circa 115°C e un netto inizio di endotermia a 200°C.

FIGG. 6C e 6E mostrano i grafici TGA e DSC, rispettivamente, della Forma VI, presi dopo essiccazione e riscaldamento in forno (essiccazione in forno a 25°C per 24 ore; riscaldamento a 150°C). Come mostrato nel grafico TGA di FIG. 6C, è stata osservata una perdita trascurabile fino a 200°C. Come mostrato nel grafico DSC di FIG. 6E, è stato osservato un brusco inizio di endotermia a 200°C.

Metodo 2

È stata preparata una sospensione con solidi di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide (forma I, IV o V) (30 mg) in acetonitrile al 10-90% in acqua (1 mL), l'impasto liquido è stato poi agitato con un'ancoretta a 2-8°C per 24 ore. I solidi sono stati isolati mediante filtrazione sotto vuoto e identificati come Forma VI polimorfa mediante XRPD.

Esempio 7. Screening di polimorfismi

Forma polimorfica I di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stata miscelata con vari solventi in varie condizioni. I campioni generati sono stati analizzati mediante XRPD. I risultati sono forniti di seguito nella Tabella 6.

TABELLA 6

Metodo	Solvente	Condizioni	XRPD
raffreddamento	acetone	esano AS, 60°C → -15°C	Forma I
		acqua AS, 70°C → -15°C	Forma I
	ACN	60°C → 5°C	Forma I
		acqua AS, 60°C → -15°C	Forma I
		acqua AS, 70°C → -15°C	Forma I
	DCM	esano AS, 60°C → -15°C	Forma I
	1,4-diossano	esano AS, 60°C → -15°C	Forme III+I
		esano AS, 60°C → -15°C	Forme III+I
		esano AS, 60°C → -15°C	Forme III+I
		acqua AS, 70°C → -15°C	Forme III+I
	DMF	acqua AS, 70°C → -15°C	Forma I
	EtOH	60°C → -15°C	Forma I
		acqua AS, 70°C → -15°C	Forma I
	EtOAc	60°C → -15°C	Forma I
	MeOH	Et ₂ O AS, 60°C → -15°C	Forma I
		acqua AS, 70°C → -15°C	Forma I
	2-MeTHF	60°C → -15°C	Forma I
	2-ProOH	60°C → -15°C	Forma I
THF	Esano AS, 60°C → -15°C	Forma I	

		Acqua AS, 70°C → -15°C	Forma I
evaporazione	acetone	fiala aperta, RT	Forma I
	ACN	fiala aperta, RT	Forma I
	DCM	fiala aperta, RT	Forma I
	1,4-diossano	fiala aperta, RT	Forma I
	DMF	fiala aperta, RT	Forma I
	EtOH	fiala aperta, RT	Forma I
	EtOAc	fiala aperta, RT	Forma I
	MeOH	fiala aperta, RT	Forma I
	MEK	fiala aperta, RT	Forma I
	2-MeTHF	fiala aperta, RT	Forma I
	2-ProOH	fiala aperta, RT	Forma I
	THF	fiala aperta, RT	Forma I
	acetone/acqua (95/5)	fiala aperta, RT	Forma I
	ACN/acqua (95/5)	fiala aperta, RT	Forma I
	EtOH /acqua (95/5)	fiala aperta, RT	Forma I
	MeOH /acqua (95/5)	fiala aperta, RT	Forma I
	2-ProOH/acqua (95/5)	fiala aperta, RT	Forma I

	THF/acqua (95/5)	fiala aperta, RT	Forma I
macinazione	acetone	~ 20 minuti, RT	Forma I
	ACN	~ 20 minuti, RT	Forma IV
	DCM	~ 20 minuti, RT	Forma IV
	1,4-diossano	~ 20 minuti, RT	Forma I
	DMF	~ 20 minuti, RT	Forma IV
	EtOH	~ 20 minuti, RT	Forma I
	EtOAc	~ 20 minuti, RT	Forma I
	Et ₂ O	~ 20 minuti, RT	Forma I
	MeOH	~ 20 minuti, RT	Forma I
	MEK	~ 20 minuti, RT	Forma I
	2-MeTHF	~ 20 minuti, RT	Forma I
	2-ProOH	~ 20 minuti, RT	Forma I
	THF	~ 20 minuti, RT	Forma IV
	toluene	~ 20 minuti, RT	Forma I
	acqua	~ 20 minuti, RT	Forma II
		~ 30 minuti, RT	Forma II
	nessuno	~ 20 minuti, RT	Forma IV
precipitazione	Acetone	esano AS, 60°C→-15°C	Forma I
	ACN	acqua AS, 60°C→5°C	Forma I
	DCM	Et ₂ O AS, 60°C→-15°C	Forma I

		esano AS, 60°C→-15°C	Forma I
	EtOH	esano AS, 60°C→-15°C	Forma I
		acqua AS, 60°C→5°C	Forma I
	EtOAc	esano AS, 60°C→-15°C	Forma I
	MeOH	Et ₂ O AS, 60°C→-15°C	Forma I
		acqua AS, 60°C→5°C	Forma II
	2-ProOH	esano AS, 60°C→-15°C	Forma I
	THF	Et ₂ O AS, 60°C→-15°C	Forma I
		esano AS, 60°C→-15°C	Forma I
		acqua AS, 60°C→5°C	Forma I
sospensione	acetone	RT, 4 giorni	Forma IV
	ACN	RT, 5 giorni	Forma I
	1,4-diossano	RT, 4 giorni	Forma IV
	EtOH	RT, 5 giorni	Forma I
	EtOAc	RT, 5 giorni	Forma I
	EtOAc (umido)	RT, 5 giorni	Forma I
	Et ₂ O	RT, 7 giorni	Forma I
	MEK	RT, 4 giorni	Forma IV
	2-MeTHF	RT, 5 giorni	Forma I
	2-ProOH	RT, 5 giorni	Forma I

	toluene	Girante per sospensioni, RT, 7 giorni	Forma I
	acqua	Girante per sospensioni, RT, 7 giorni	Forma I
		80°C, 2 giorni	Forma I
	2-ProOH/acqua (95/5)	RT, 5 giorni	Forma I
calore / umidità	vapore acqueo	RT, 59% UR	Forma I
		RT, 75% UR	Forma I
		RT, 97% UR	Forma I
		40°C, 75% di umidità relativa	Forma I
	nessuno	RT, 0% UR	Forma I

AS = antisolvente; NC = nessuna cristallizzazione; UR = umidità relativa; TA = temperatura ambiente

Esempio 8. Esperimenti competitivi su sospensioni tra Forma I e Forma IV

Esperimenti competitivi su sospensioni prima delle Forme I e IV di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide sono stati eseguiti per determinare la forma più stabile in un intervallo di temperature (2-60°C). La Forma IV è risultata più stabile della Forma I nell'intero intervallo di temperature esaminato. I risultati degli esperimenti competitivi su sospensioni sono forniti di seguito nella Tabella 7.

TABELLA 7

Materiali di partenza	Solvente	Temperatura (°C)	XRPD
Forme I e IV	acetone	2	Forma IV

	ACN		Forma IV
	acetone	25	Forma IV
	ACN		Forma IV
	acetone	60	Forma IV
	ACN		Forma IV

Esempio 9. Saggi su miofibrille

Per valutare l'effetto di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide sull'attività dell'ATPasi della miosina cardiaca a tutta lunghezza nel contesto del sarcomero nativo, sono stati eseguiti saggi su miofibrille isolate. Miofibrille cardiache bovine sono state ottenute omogeneizzando il tessuto ventricolare sinistro cardiaco di bovino in presenza di un detergente come triton X-100. Tale trattamento rimuove le membrane e la maggior parte delle proteine citoplasmatiche solubili ma lascia intatto l'apparato acto-miosinico del sarcomero cardiaco. I preparati di miofibrille mantengono la capacità di idrolizzare l'ATP in modo regolato dal Ca^{2+} . Le attività dell'ATPasi di tali preparazioni di miofibrille in presenza e in assenza di composti sono state analizzate a concentrazioni di Ca^{2+} attivanti ad una frazione definita del regime massimo (cioè 25%, 75%). Gli agenti a piccole molecole sono stati valutati per la loro capacità di inibire l'attività dell'ATPasi allo stato stazionario delle miofibrille cardiache bovine usando il sistema enzimatico accoppiato di piruvato chinasi e lattato deidrogenasi (PK/LDH). Questo saggio rigenera l'ADP prodotto dalla miosina in ATP ossidando il NADH, producendo una variazione di assorbanza a 340 nm. Prima di provare agenti a piccole molecole, le miofibrille cardiache bovine sono state valutate per la loro reattività al calcio e la concentrazione di calcio che raggiunge un'attivazione del sistema miofibrillare del 50% (pCa_{50}) o del 75% (pCa_{75}) è stata scelta come condizione finale per valutare l'attività inibitoria degli agenti a piccole molecole. Tutta l'attività enzimatica è stata misurata in una soluzione tamponata contenente PIPES 12 mM (piperazina-N,N'-bis(acido 2-etansolfonico), cloruro di magnesio 2 mM a pH 6,8 (tampone PM 12). Le condizioni finali del saggio erano 1 mg/mL di miofibrille cardiache bovine, 4 U/mL piruvato chinasi, 6 U/mL lattato deidrogenasi, 50

μM ATP, 0,1 mg/mL BSA (albumina sierica bovina), 10 ppm antischiuma, 1 mM DTT, 0,5 mM NADH, 1,5 mM PEP, 0,6 mM EGTA e una quantità di CaCl_2 sufficiente a raggiungere il 50% o 75% di attivazione dell'attività di ATPasi della miofibrilla. La IC_{15} (CDMF75) per (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è di 0,4 μM e la IC_{50} (CDMF75) per (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è di 1,4 μM .

Esempio 10. Saggi su miociti

Ratti Sprague-Dawley maschi adulti sono stati anestetizzati e i cuori sono stati rapidamente asportati, risciacquati e l'aorta ascendente è stata incannulata. La perfusione retrograda continua è stata avviata sui cuori ad una pressione di perfusione di 60 cm H_2O . I cuori sono stati prima perfusi con una soluzione di Krebs modificata nominalmente priva di Ca^{2+} della seguente composizione: 113 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 0,6 mM KH_2PO_4 , 0,6 mM Na_2HPO_4 , 1,2 mM MgSO_4 , 12 mM NaHCO_3 , 10 mM KHCO_3 , 30 mM taurina, 5,5 mM glucosio e 10 mM Hepes (tutti Sigma). Questo terreno non viene ricircolato ed è continuamente aerato con una miscela al 95% di O_2 /5% di CO_2 . Dopo circa 3 minuti il cuore è stato perfuso con un tampone di Krebs modificato addizionato con collagenasi (Worthington) e una concentrazione finale di calcio di 12,5 μM . Il cuore è stato rimosso dalle cannule dopo che appariva sbiancato e morbido. Gli atri e i vasi sono stati rimossi e i ventricoli sono stati delicatamente sezionati in pezzi più piccoli con una pinza. Il tessuto è stato omogeneizzato mediante triturazione ripetuta con pipetta e la reazione della collagenasi è stata interrotta mediante siero di vitello bovino al 10% (BCS), sedimentazione e risospensione in tampone di perfusione contenente 5% di BCS e 12,5 μM di CaCl_2 . I miociti sono stati resi tolleranti al calcio mediante aggiunta graduale di una soluzione di CaCl_2 ad una concentrazione finale di 1,2 mM. Le cellule sono state poi lavate e risospese nel tampone di Tyrode (137 mM NaCl, 3,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl_2 , 11 mM glucosio, 4 mM Hepes e 1,2 mM CaCl_2 , pH 7,4). Le cellule sono state mantenute per 60 minuti a 37°C prima di iniziare gli esperimenti e usate entro 5 ore dall'isolamento. Le preparazioni cellulari venivano usate solo se le cellule superavano prima i criteri di controllo qualità dimostrando una risposta contrattile al trattamento standard (>150% del basale) e isoproterenolo (ISO; >250% del basale). Inoltre, negli esperimenti successivi con i composti sono state usate solo cellule la cui contrattilità basale era

compresa tra il 3 e l'8%.

Aliquote di miociti nel tampone di Tyrode sono state collocate in camere di perfusione (serie 20 RC-27NE; Warner Instruments) complete di piattaforme riscaldanti. I miociti sono stati lasciati attaccare, le camere sono state riscaldate a 37°C e le cellule sono state perfuse con tampone di Tyrode a 37°C. I miociti sono stati stimolati con campo a 1 Hz con elettrodi di platino (20% sopra la soglia). Per gli esperimenti di contrattilità sono state usate solo cellule che presentavano striature chiare ed erano quiescenti prima della stimolazione. Per determinare la contrattilità basale, i miociti sono stati ripresi attraverso un obiettivo 40x. Utilizzando una fotocamera con dispositivo ad accoppiamento di carica a frequenza variabile (60-240 Hz), le immagini sono state digitalizzate e visualizzate sullo schermo di un computer a una velocità di campionamento di 240 Hz (IonOptix Milton, MA). Una volta che la contrazione cellulare si è stabilizzata nel tempo, i composti in esame (0,01 - 15 µM) sono stati perfusi nelle camere sui miociti per 5 minuti. La contrattilità dei miociti e le velocità di contrazione e rilassamento sono state poi registrate usando rilevamento ai margini.

Cinque o più miociti individuali sono stati provati per composto da due o più diverse preparazioni di miociti. Per ciascuna cellula, venti o più transitori di contrattilità basale (definita come 1 minuto prima dell'infusione del composto) e dopo l'aggiunta del composto (definita come 5 minuti dopo l'inizio della perfusione del composto) sono stati mediati e confrontati. Questi transitori medi sono stati analizzati usando il software IonWizard (IonOptix) per determinare i cambiamenti nella lunghezza diastolica e nell'accorciamento frazionario. L'accorciamento frazionario è stato calcolato come: $((\text{lunghezza a riposo} - \text{lunghezza al picco di contrazione}) / \text{lunghezza a riposo})$. La variazione percentuale dell'accorciamento frazionario rispetto al basale è stata calcolata come: $((\text{accorciamento frazionario post-dose} / \text{accorciamento frazionario basale}) * 100)$. La riduzione percentuale dell'accorciamento frazionario rispetto al basale è stata calcolata come: $(100 - \text{variazione percentuale nell'accorciamento frazionario rispetto al basale})$. Sono state inoltre determinate le velocità massime di contrazione e rilassamento (µm/sec). I risultati delle singole cellule vengono mediati e calcolato il SEM. L'effetto di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è fornito di seguito.

Concentrazione (μM)	%FS (% di riduzione rispetto al basale) \pm SEM	N. di cellule provate
5	67,4 \pm 5,8	5

%FS = Media di (altezza di picco percentuale post-basale / altezza di picco percentuale pre-basale) \times 100 di ciascuna cellula

Esempio 11. Valutazione ecocardiografica dell'effetto farmacodinamico acuto nella contrattilità cardiaca del ratto

La valutazione della funzione cardiaca in vivo mediante ecocardiografia è stata eseguita in ratti maschi Sprague Dawley sotto anestesia con isoflurano (1-3%). Immagini 2-D in modalità-M del ventricolo sinistro sono state acquisite nella vista parasternale in asse lungo prima, durante e dopo la somministrazione di composti mediante infusione endovenosa continua o sonda gastrica. L'accorciamento frazionario *in vivo* è stato determinato mediante analisi dell'immagine in modalità M con il seguente calcolo: ((diametro diastolico finale - diametro sistolico finale)/diametro diastolico finale \times 100). Per gli esperimenti di infusione endovenosa continua, sono state acquisite tre immagini in modalità M al basale pre-dose a intervalli di 1 minuto prima dell'infusione del composto. I composti sono stati formulati in 50% glicole propilenico (PG):16% Captisol:10% dimetilacetammide (DMA) e somministrati tramite un catetere nella vena giugulare al regime di 1 mL/kg/h. Durante l'infusione, le immagini in modalità M sono state scattate a intervalli di 5 minuti. L'infusione è stata interrotta quando l'accorciamento frazionario ha raggiunto una riduzione fino al 60% rispetto al basale. Sono stati prelevati campioni di sangue per determinare la concentrazione plasmatica dei composti. I dati sono stati riportati come valore stimato di IC_{50} , che è la concentrazione alla quale l'accorciamento frazionario è pari al 50% della contrattilità basale pre-dose. Il valore di IC_{50} ottenuto per (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è di 7,2 \pm 0,20 μM (media \pm D.S.).

Per gli studi sul dosaggio orale, sono state scattate tre immagini in modalità M basali pre-dose ad intervalli di 1 minuto prima della somministrazione del composto. (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide è stata formulata in una sospensione di idrossipropilmetilcellulosa 2910 (HPMC 2910):0,1% di Tween 80 e somministrata come dose singola (5 mL/kg) mediante sonda gastrica. I

ratti sono stati leggermente anestetizzati per le misurazioni ecocardiografica in modalità M in punti temporali selezionati nell'arco di un periodo di 24 ore. Sono stati valutati diversi livelli di dose. L'effetto dei composti sull'accorciamento frazionario cardiaco alla dose più alta valutata è presentato di seguito come riduzione percentuale dell'accorciamento frazionario alla linea di base (=100%).

Dose (mg/kg)	FS (%riduzione rispetto al basale) a 1-2 ore post-dose (media±DS)	FS (%riduzione rispetto al basale) a 4 ore post- dose (media±DS)
2	43±9	31±9

Contemporaneamente alle misurazioni ecocardiografiche, sono stati prelevati campioni di sangue per determinare la concentrazione plasmatica del composto corrispondente. I valori stimati di IC₅₀ e IC₁₀, che rappresentano la concentrazione alla quale l'accorciamento frazionario è pari al 50% e al 10% della contrattilità basale pre-dose, sono rispettivamente di 7,9 µM (IC₅₀) e 0,8 µM (IC₁₀).

Sebbene la suddetta descrizione scritta dei composti, usi e metodi descritti nella presente consenta a un esperto nella tecnica di preparare e usare i composti, gli usi e i metodi qui descritti, gli esperti nella tecnica comprenderanno e saranno a conoscenza dell'esistenza di variazioni, combinazioni ed equivalenti della specifica realizzazione, metodo ed esempi della presente. I composti, gli usi e i metodi qui forniti pertanto non dovrebbero essere limitati dalle realizzazioni, metodi o esempi sopra descritti, ma piuttosto comprendono tutte le realizzazioni e i metodi che rientrano nell'ambito dei composti, degli usi e dei metodi definiti nelle rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente un polimorfo di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide, e un eccipiente accettabile farmaceuticamente; in cui il polimorfo è la Forma polimorfica IV, in cui la Forma polimorfica IV ha un modello XRPD comprendente picchi ad angoli 2-theta di $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ e $24,4\pm 0,2$ gradi.
2. Composizione farmaceutica della rivendicazione 1, in cui la Forma polimorfica IV ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ e $24,8\pm 0,2$ gradi.
3. Composizione farmaceutica della rivendicazione 1 o 2, in cui la Forma polimorfica IV ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7\pm 0,2$, $7,7\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,6\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$, $28,0\pm 0,2$, $28,6\pm 0,2$, $29,0\pm 0,2$, $30,0\pm 0,2$, $30,5\pm 0,2$, $30,8\pm 0,2$, $31,0\pm 0,2$, $31,4\pm 0,2$, $33,8\pm 0,2$, $35,0\pm 0,2$, $35,7\pm 0,2$, $36,1\pm 0,2$, $36,7\pm 0,2$, $37,9\pm 0,2$, $38,1\pm 0,2$, $39,8\pm 0,2$ gradi.
4. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui la Forma polimorfica IV ha un inizio dell'endotermy a $200\pm 2^\circ\text{C}$ come determinato mediante DSC.
5. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, in cui la Forma polimorfica IV ha una perdita di peso di $0,003\%$ dall'inizio a 200°C , come mostrato nel grafico TGA.
6. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, in cui la composizione contiene da $0,5\%$ a 50% in peso di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.
7. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, in cui almeno 90% in peso di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide esiste nella Forma IV.
8. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, in cui almeno $5,0\%$ o almeno 10% in

peso della composizione totale è la Forma polimorfica IV.

9. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, in cui la composizione è sostanzialmente priva di forme amorfe o non cristalline di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide.

10. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui l'eccipiente accettabile farmaceuticamente è scelto tra uno o più di mannitolo, cellulosa, croscarmellosa sodica, e stearato di magnesio.

11. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10, in cui la composizione è una compressa o capsula e contiene meno del 5% in peso di impurezze.

12. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10, in cui la composizione è una compressa o capsula e contiene meno dell'1% in peso di impurezze.

13. Polimorfo di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide; in cui il polimorfo è la Forma polimorfica I, in cui la Forma polimorfica I ha:

a) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$ e $22,4\pm 0,2$ gradi; e/o

b) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$ e $26,1\pm 0,2$ gradi; e/o

c) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $16,6\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $28,6\pm 0,2$, $29,0\pm 0,2$, $29,4\pm 0,2$, $29,9\pm 0,2$, $30,6\pm 0,2$, $33,8\pm 0,2$, $36,1\pm 0,2$, $36,8\pm 0,2$, $37,8\pm 0,2$ e $39,8\pm 0,2$ gradi.

14. Polimorfo della rivendicazione 13, in cui la Forma polimorfica I ha un inizio dell'endotermia a $199\pm 2^\circ\text{C}$ come determinato mediante DSC.

15. Polimorfo della rivendicazione 13 o 14, in cui la Forma polimorfica I ha una perdita di peso dello 0,2% al di sotto di 200°C , come mostrato nel grafico TGA.

16. Polimorfo di una qualsiasi delle rivendicazioni 13-15, in cui la Forma polimorfica I ha un assorbimento di

umidità dello 0,60% p/p nell'intervallo di umidità relativa (RH) di 5-90% come determinato mediante DVS.

17. Polimorfo di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide; in cui il polimorfo è la Forma polimorfica II, in cui la Forma polimorfica II ha:

a) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$ e $20,4\pm 0,2$ gradi; e/o

b) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$ e $23,3\pm 0,2$ gradi; e/o

c) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $3,7\pm 0,2$, $7,4\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$, $28,8\pm 0,2$, $29,5\pm 0,2$ e $30,5\pm 0,2$ gradi.

18. Polimorfo della rivendicazione 17, in cui la Forma polimorfica II ha un inizio dell'endotermia a $199\pm 2^\circ\text{C}$ come determinato mediante DSC.

19. Polimorfo della rivendicazione 17 o 18, in cui la Forma polimorfica II ha una perdita di peso dello 0,18% dall'inizio a 200°C , come mostrato nel grafico TGA.

20. Polimorfo di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide; in cui il polimorfo è la Forma polimorfica III, in cui la Forma polimorfica III ha un modello XRPD comprendente picchi ad angoli 2-theta di $9,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$ e $18,1\pm 0,2$ gradi.

21. Polimorfo di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide; in cui il polimorfo è la Forma polimorfica V, in cui la Forma polimorfica V ha:

a) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $11,5\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$ e $24,7\pm 0,2$ gradi; e/o

b) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $11,5\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$ e $26,7\pm 0,2$ gradi; e/o

c) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di $5,7\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,7\pm 0,2$, $28,1\pm 0,2$,

29,2±0,2, 29,7±0,2, 29,9±0,2 e 31,1±0,2 gradi; e/o

d) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 5,7±0,2, 8,3±0,2, 11,5±0,2, 13,8±0,2, 15,5±0,2, 15,8±0,2, 16,3±0,2, 16,6±0,2, 17,2±0,2, 17,8±0,2, 18,5±0,2, 18,9±0,2, 19,1±0,2, 19,8±0,2, 20,0±0,2, 20,2±0,2, 20,7±0,2, 21,2±0,2, 21,6±0,2, 23,0±0,2, 23,1±0,2, 23,3±0,2, 24,0±0,2, 24,2±0,2, 24,3±0,2, 24,6±0,2, 24,7±0,2, 25,2±0,2, 25,6±0,2, 26,7±0,2, 27,1±0,2, 27,3±0,2, 27,5±0,2, 27,9±0,2, 28,1±0,2, 28,4±0,2, 28,9±0,2, 29,2±0,2, 29,7±0,2, 29,8±0,2, 29,9±0,2, 30,4±0,2, 30,6±0,2, 31,1±0,2, 31,3±0,2, 31,5±0,2, 32,0±0,2, 32,9±0,2, 33,0±0,2, 33,2±0,2, 33,5±0,2, 34,4±0,2, 34,6±0,2, 34,9±0,2, 35,3±0,2, 35,7±0,2, 36,0±0,2, 36,2±0,2, 36,5±0,2, 36,6±0,2, 37,0±0,2, 37,1±0,2, 37,5±0,2, 37,8±0,2, 37,9±0,2, 38,3±0,2, 38,4±0,2, 38,7±0,2, 38,8±0,2, 39,3±0,2, 39,4±0,2, 39,6±0,2 e 39,9±0,2 gradi.

22. Polimorfo di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide; in cui il polimorfo è la Forma polimorfica VI, in cui la Forma polimorfica VI ha:

a) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 10,6±0,2, 12,1±0,2, 15,0±0,2, 16,1±0,2 e 17,8±0,2 gradi; e/o

b) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 5,4±0,2, 5,9±0,2, 8,1±0,2, 9,6±0,2, 10,6±0,2, 12,1±0,2, 14,0±0,2, 15,0±0,2, 16,1±0,2 e 17,8±0,2 gradi; e/o

c) un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 3,0±0,2, 5,0±0,2, 5,4±0,2, 5,9±0,2, 7,2±0,2, 8,1±0,2, 8,9±0,2, 9,6±0,2, 9,9±0,2, 10,6±0,2, 12,1±0,2, 13,3±0,2, 14,0±0,2, 14,4±0,2, 14,7±0,2, 15,0±0,2, 15,4±0,2, 16,1±0,2, 16,5±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 19,0±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 20,0±0,2, 20,3±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 21,9±0,2, 22,6±0,2, 22,9±0,2, 23,6±0,2, 23,8±0,2, 24,4±0,2, 24,8±0,2, 25,5±0,2, 26,4±0,2, 26,7±0,2, 27,3±0,2, 27,6±0,2, 28,2±0,2, 28,5±0,2, 29,0±0,2, 29,6±0,2, 29,9±0,2, 30,4±0,2, 30,9±0,2, 31,6±0,2, 32,2±0,2, 32,6±0,2, 33,1±0,2, 33,3±0,2, 34,5±0,2, 35,0±0,2, 35,5±0,2 e 38,5±0,2 gradi.

23. Polimorfo della rivendicazione 22, in cui la Forma polimorfica VI ha una perdita di peso del 2%±0,5% tra 25°C e 200°C come determinato mediante TGA.

24. Polimorfo della rivendicazione 22 o rivendicazione 23, in cui la Forma polimorfica VI ha un inizio dell'endotermia a 200±2°C come determinato mediante DSC.

25. Polimorfo di una qualsiasi delle rivendicazioni 22-24, in cui la Forma polimorfica VI ha un inizio dell'endotermy a $200\pm 2^{\circ}\text{C}$, un inizio dell'esotermy a $115\pm 2^{\circ}\text{C}$, o un inizio dell'endotermy a $41\pm 2^{\circ}\text{C}$, o qualsiasi loro combinazione, come determinato mediante DSC.

26. Metodo per preparare il polimorfo di una qualsiasi delle rivendicazioni 13-16, comprendente:

(1) il formare una miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente; e

(2) il raffreddare la miscela del passaggio (1) o rimuovere il solvente dalla miscela del passaggio (1); opzionalmente in cui:

a) il solvente comprende diclorometano (DCM); e/o

b) il passaggio (2) comprende la rimozione del solvente.

27. Metodo per preparare il polimorfo di una qualsiasi delle rivendicazioni 17-19, comprendente:

a) il macinare la Forma I di una qualsiasi delle rivendicazioni 13-16 in acqua; o

b) (1) il formare una miscela della Forma I delle rivendicazioni 13-16 ed etanolo; e

(2) il raffreddare la miscela del passaggio (1); opzionalmente in cui:

i) il passaggio (1) comprende il riscaldare la miscela a 60°C ; e /o

ii) il passaggio (2) comprende il raffreddare la miscela del passaggio (1) a -5°C , -10°C , -15°C o -20°C .

28. Metodo per preparare il polimorfo di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide; in cui il polimorfo è la Forma polimorfica IV, in cui la Forma polimorfica IV ha un modello XRPD comprendente picchi ad angoli 2-theta di $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ e $24,4\pm 0,2$ gradi, in cui il metodo comprende:

(1) il formare una miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente, in cui il solvente comprende acetonitrile (ACN) o una miscela di ACN e acqua; e

(2) il raffreddare la miscela del passaggio (1); opzionalmente in cui:

A) il passaggio (1) comprende il riscaldare la miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-

inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e il solvente a 80°C; e/o

B) il passaggio (2) comprende il raffreddare la miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e il solvente a 20°C.

29. Metodo della rivendicazione 28, in cui la Forma polimorfica IV ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 3,7±0,2, 11,1±0,2, 12,8±0,2, 13,5±0,2, 21,9±0,2, 22,8±0,2, 23,1±0,2, 23,5±0,2, 24,4±0,2 e 24,8±0,2 gradi.

30. Metodo della rivendicazione 28 o 29, in cui la Forma polimorfica IV ha un modello XRPD comprendente picchi agli angoli 2-theta di 3,7±0,2, 7,7±0,2, 11,1±0,2, 12,4±0,2, 12,8±0,2, 13,5±0,2, 14,3±0,2, 15,5±0,2, 16,6±0,2, 17,9±0,2, 18,5±0,2, 18,6±0,2, 19,1±0,2, 19,9±0,2, 20,9±0,2, 21,5±0,2, 21,6±0,2, 21,9±0,2, 22,3±0,2, 22,4±0,2, 22,8±0,2, 23,1±0,2, 23,5±0,2, 23,9±0,2, 24,4±0,2, 24,8±0,2, 25,0±0,2, 25,3±0,2, 25,8±0,2, 26,2±0,2, 27,1±0,2, 27,4±0,2, 28,0±0,2, 28,6±0,2, 29,0±0,2, 30,0±0,2, 30,5±0,2, 30,8±0,2, 31,0±0,2, 31,4±0,2, 33,8±0,2, 35,0±0,2, 35,7±0,2, 36,1±0,2, 36,7±0,2, 37,9±0,2, 38,1±0,2, 39,8±0,2 gradi.

31. Metodo di una qualsiasi delle rivendicazioni 28-30, in cui la Forma polimorfica IV ha un inizio dell'endotermia a 200±2°C come determinato mediante DSC.

32. Metodo di una qualsiasi delle rivendicazioni 28-31, in cui la Forma polimorfica IV ha una perdita di peso dello 0,003% dall'inizio a 200°C, come mostrato nel grafico TGA.

33. Metodo per preparare il polimorfo della rivendicazione 21, comprendente:

(1) il formare una miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazolo-4-carbossammide e un solvente, in cui il solvente comprende un acetato; e

(2) il raffreddare la miscela del passaggio (1); opzionalmente:

a) in cui il solvente comprende etil acetato; e/o

b) in cui il passaggio (2) comprende il raffreddare la miscela del passaggio (1) a 5°C; e/o

c) comprendente inoltre il separare il polimorfo esistente in forme ad aghi lunghi.

34. Metodo per preparare il polimorfo di una qualsiasi delle rivendicazioni 22-25, comprendente:

(1) il formare una miscela di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-

pirazolo-4-carbossammide e un solvente, in cui il solvente comprende un nitrile e acqua; e

(2) l'agitare la miscela del passaggio (1); opzionalmente in cui:

a) il solvente comprende acetonitrile; e/o

b) il passaggio (2) comprende il raffreddare la miscela del passaggio (1) tra 0°C e 10°C.

35. Composizione farmaceutica comprendente il polimorfo di una qualsiasi delle rivendicazioni 13-25, ed un eccipiente accettabile farmaceuticamente.

36. Polimorfo di una qualsiasi delle rivendicazioni 13-25, o composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-12 o 35, per uso in un metodo per trattare una malattia cardiaca in un soggetto che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al soggetto di detto polimorfo o composizione farmaceutica.

37. Polimorfo o composizione per l'uso secondo la rivendicazione 36, in cui la malattia cardiaca è la cardiomiopatia ipertrofica (HCM).

38. Polimorfo o composizione per l'uso secondo la rivendicazione 37, in cui la HCM è ostruttiva o non ostruttiva o è associata a una mutazione sarcomerica e/o non sarcomerica.

39. Polimorfo o composizione per l'uso secondo la rivendicazione 36, in cui la malattia cardiaca è insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF).

40. Polimorfo o composizione per l'uso secondo la rivendicazione 36, in cui la malattia cardiaca è scelta dal gruppo costituito da disfunzione diastolica, cardiomiopatia restrittiva primaria o secondaria, infarto miocardico e angina pectoris, ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, cardiopatia ipertensiva, cardiopatia congenita, ischemia cardiaca, cardiopatia coronarica, cardiopatia diabetica, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca destra, sindrome cardiorenale, e cardiomiopatia infiltrativa.

41. Polimorfo o composizione per l'uso secondo la rivendicazione 36, in cui la malattia cardiaca è o è correlata a una o più condizioni scelte dal gruppo costituito da senescenza cardiaca, disfunzione diastolica dovuta all'invecchiamento, ipertrofia ventricolare sinistra e rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro.

42. Polimorfo di una qualsiasi delle rivendicazioni 13-25 o composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-12 o 35, per uso in un metodo di trattamento di una malattia o condizione associata a cavità

ventricolare sinistra piccola e obliterazione della cavità, contrazione iperdinamica del ventricolo sinistro, ischemia miocardica, o fibrosi cardiaca in un soggetto che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al soggetto di detto polimorfo o composizione farmaceutica.

43. Polimorfo di una qualsiasi delle rivendicazioni 13-25 o composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-12 o 35, per uso in un metodo di inibizione del sarcomero cardiaco, comprendente il mettere in contatto il sarcomero cardiaco con detto polimorfo o composizione farmaceutica.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.

LEGENDA – DISEGNI

FIGURA 1A	
Diffraction angle	Angolo di diffrazione
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
FIGURA 1B	
Start to 200	Dall'inizio a 200
Weight	Peso
Heat flow	Flusso di calore
Exo up	Esotermica in alto
Temperature	Temperatura
FIGURA 1C	
Percent weight change	Variazione di peso percentuale
Adsorption	Adsorbimento
Desorption	Desorbimento
Percent relative humidity	Umidità relativa percentuale
FIGURA 2A	
Diffraction angle	Angolo di diffrazione
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
FIGURA 2B	
Start to 200	Dall'inizio a 200
Weight	Peso
Heat flow	Flusso di calore
Exo up	Esotermica in alto
Temperature	Temperatura

FIGURA 3A	
Diffraction angle	Angolo di diffrazione
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
FIGURA 3B	
Start to 125	Dall'inizio a 120
Weight	Peso
Heat flow	Flusso di calore
Exo up	Esotermica in alto
Temperature	Temperatura
FIGURA 4A	
Diffraction angle	Angolo di diffrazione
Intensity (counts)	Intensità (conteggi)
FIGURA 4B	
Start to 200	Dall'inizio a 200
Weight	Peso
Heat flow	Flusso di calore
Exo up	Esotermica in alto
Temperature	Temperatura
FIGURA 5	
Counts	Conteggi
Form V simulated	Forma V simulata
Form V experimental	Forma V sperimentale
Position	Posizione
FIGURA 6A	
Counts	Conteggi

Position	Posizione
FIGURA 6B	
Weight loss	Perdita di peso
Weight percent loss: 2.185 % by 65C	Perdita di peso percentuale: 2,185% a 65°C
Weight percent loss: 2.154 % by 100C	Perdita di peso percentuale: 2,185% a 100°C
Weight	Peso
Deriv. Weight $d(\text{Weight}) / d(T)$ (%/°C)	Deriv. Peso $d(\text{peso})/d(T)$ (%/°C)
Temperature	Temperatura
FIGURA 6C	
Weight	Peso
Deriv. Weight $d(\text{Weight}) / d(T)$ (%/°C)	Deriv. Peso $d(\text{peso})/d(T)$ (%/°C)
Temperature	Temperatura
FIGURA 6D	
Enthalpy (normalized)	Entalpia (normalizzata)
Onset x	Inizio x
Peak temperature	Temperatura di picco
Heat flow (normalized)	Flusso di calore (normalizzato)
Exo up	Esotermica in alto
Temperature	Temperatura
FIGURA 6E	
Enthalpy (normalized)	Entalpia (normalizzata)
Onset x	Inizio x
Peak temperature	Temperatura di picco
Heat flow (normalized)	Flusso di calore (normalizzato)

Exo up	Esotermica in alto
Temperature	Temperatura

FIG. 1A

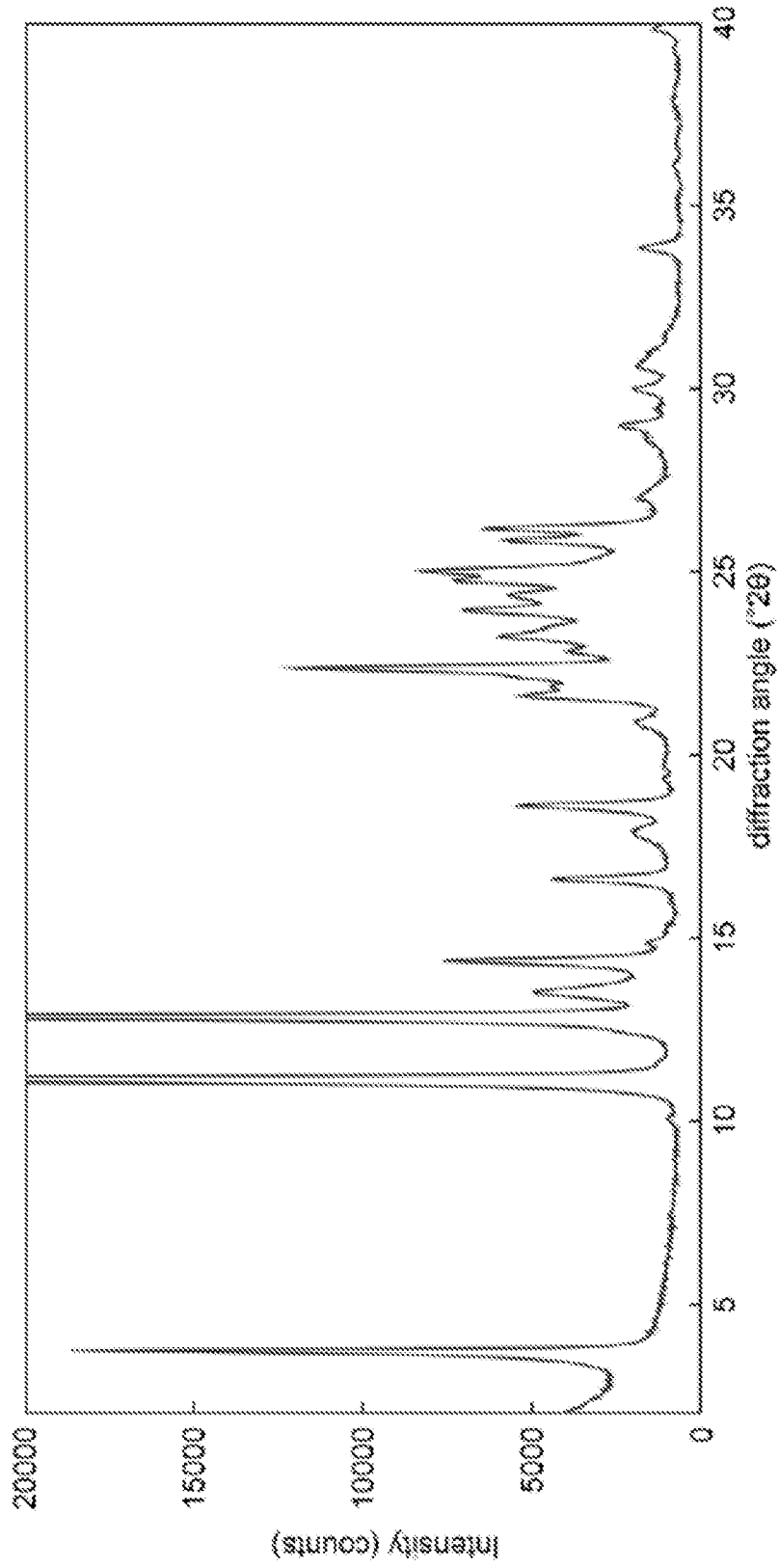


FIG. 1B

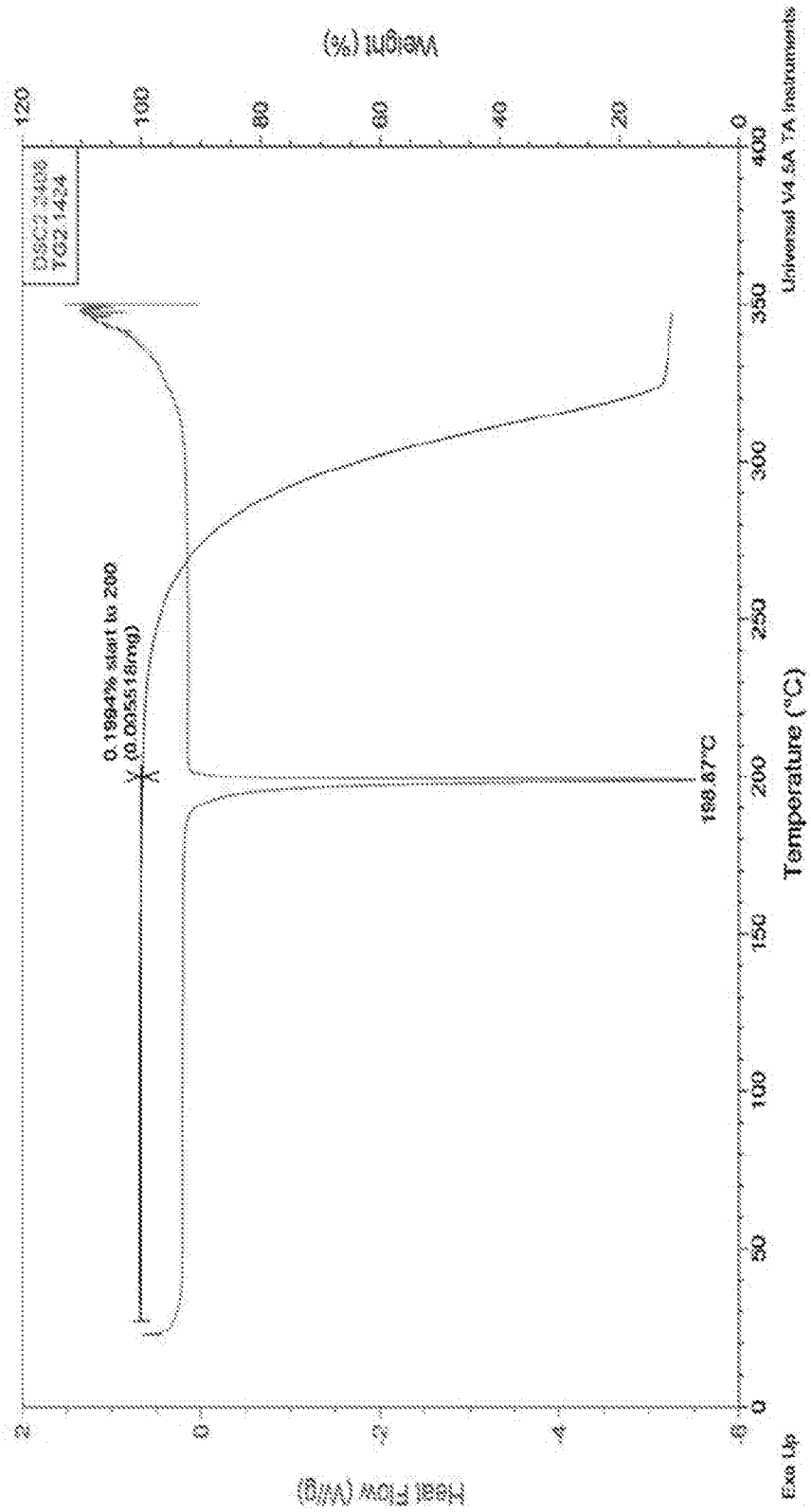


FIG. 1C

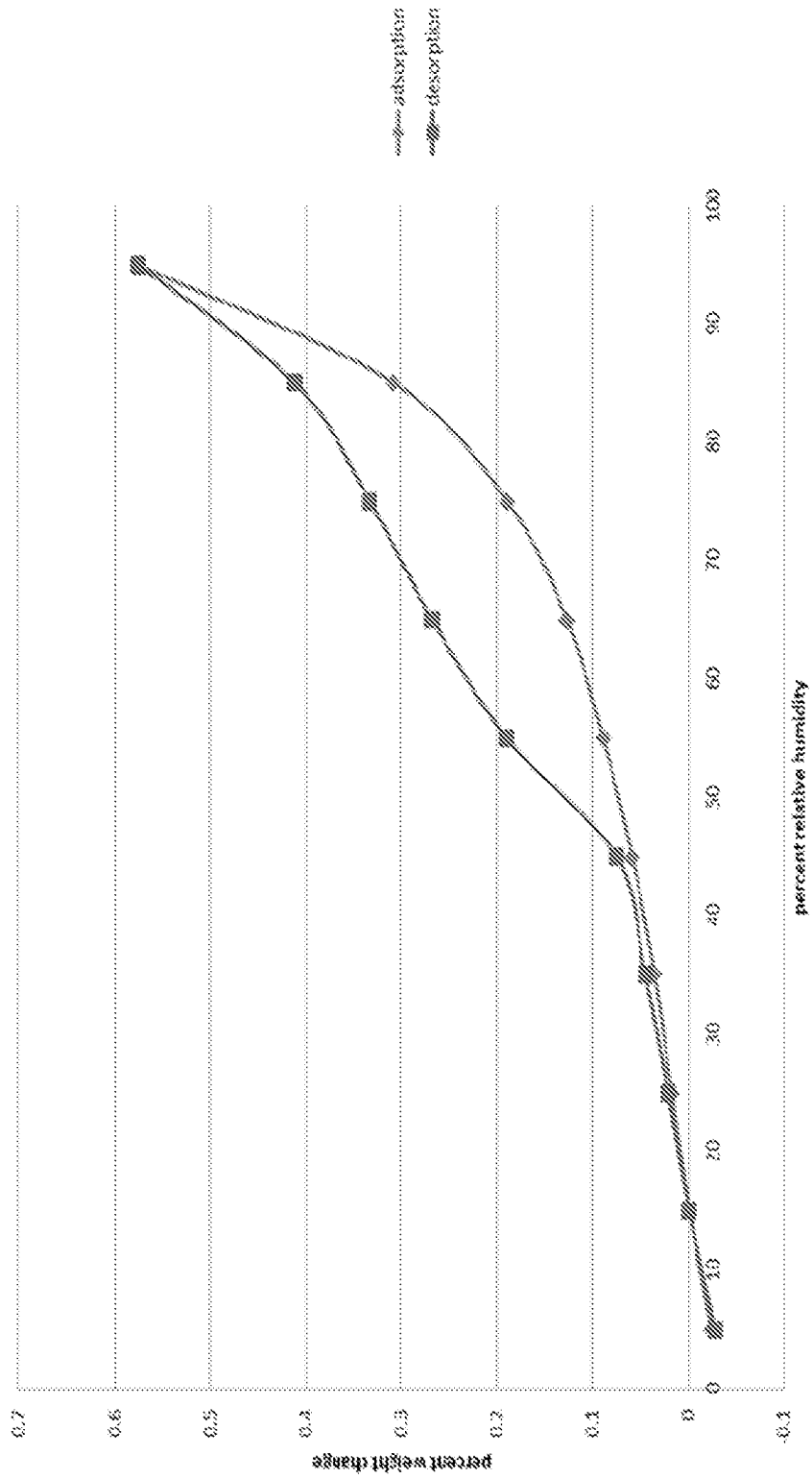


FIG. 2A

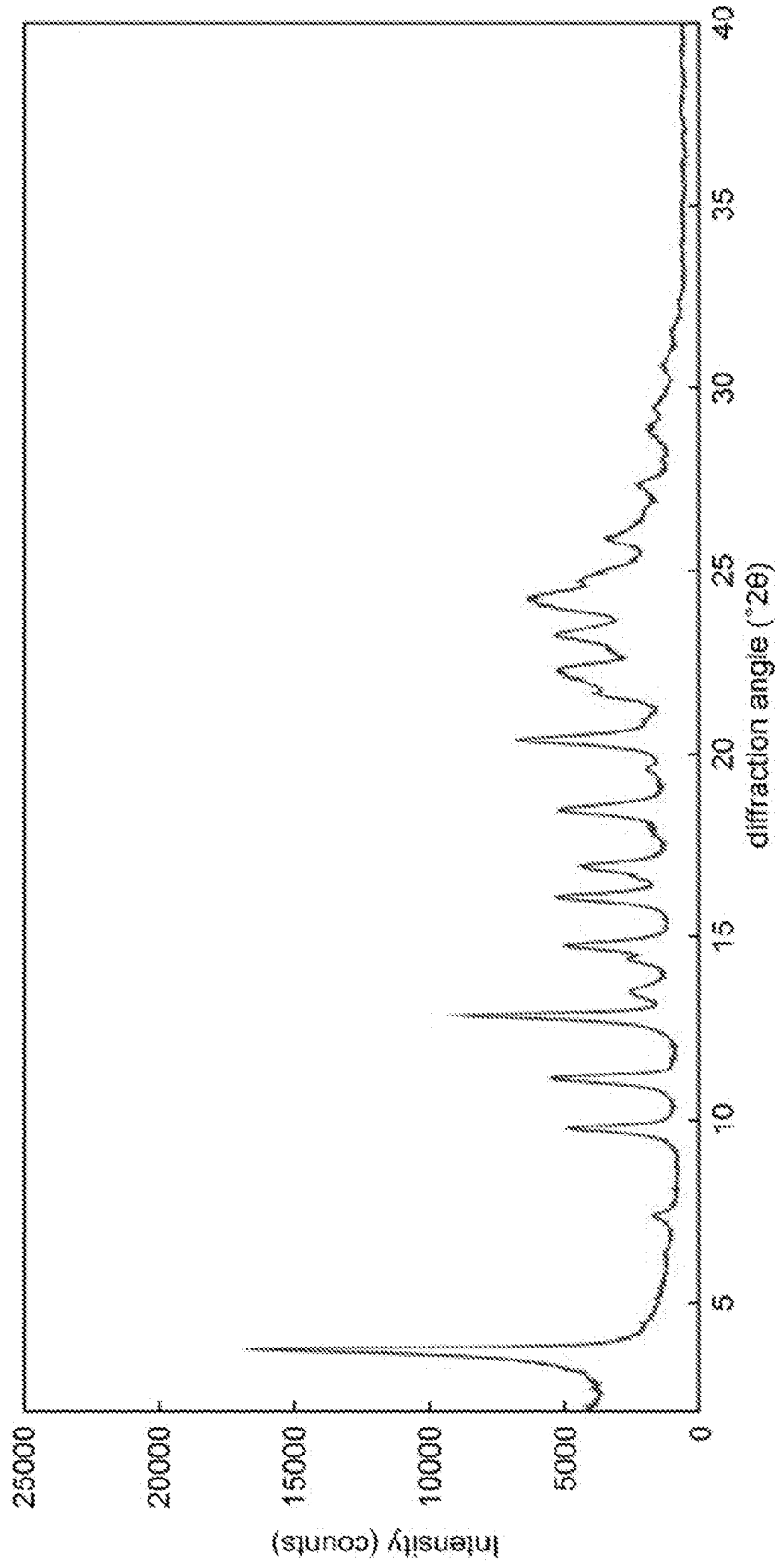


FIG. 2B

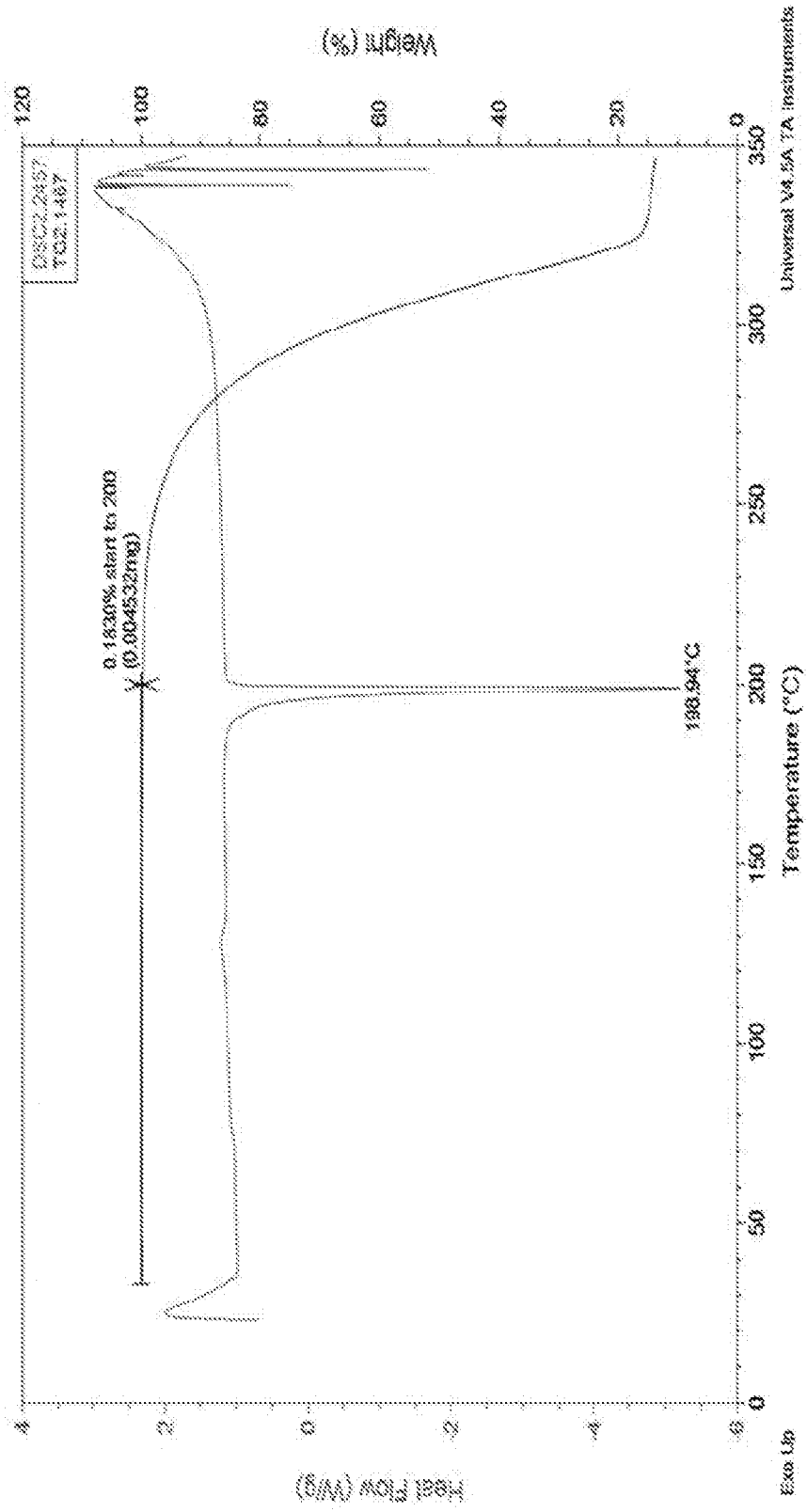


FIG. 3A

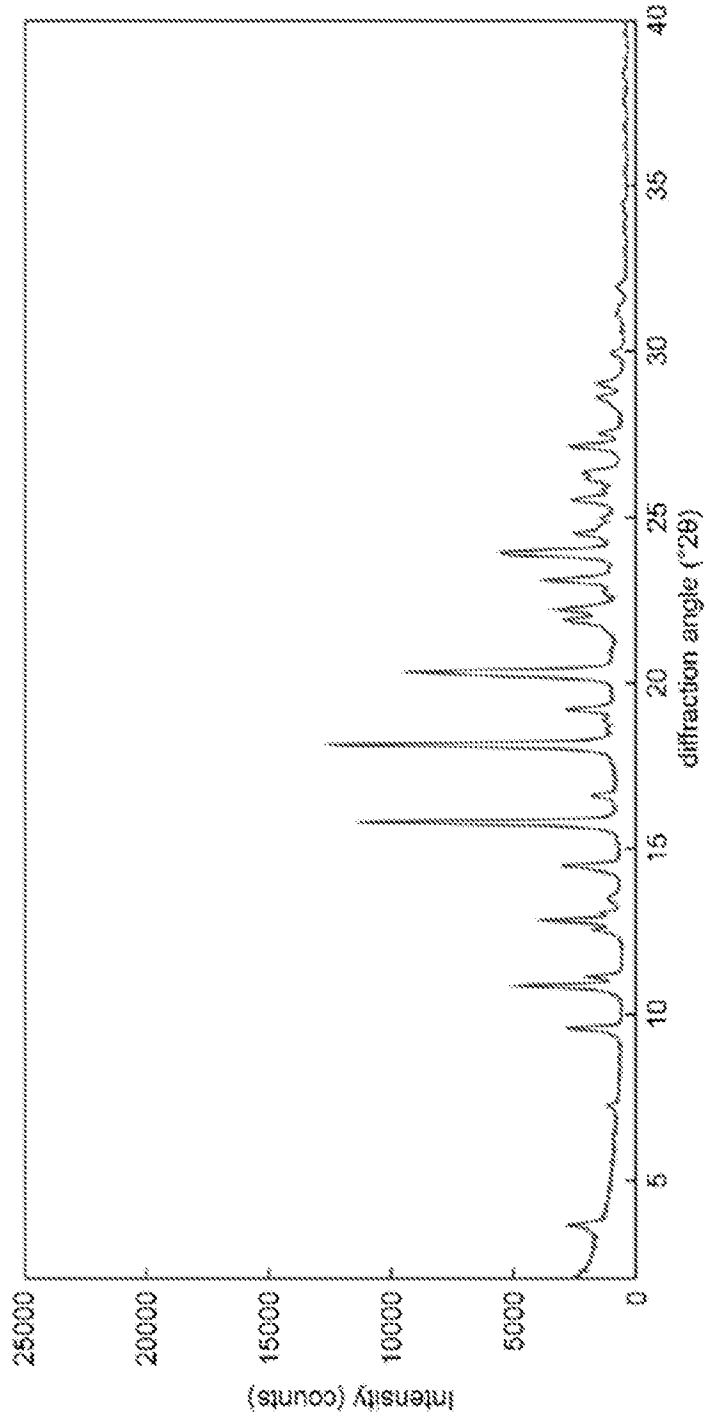


FIG. 3B

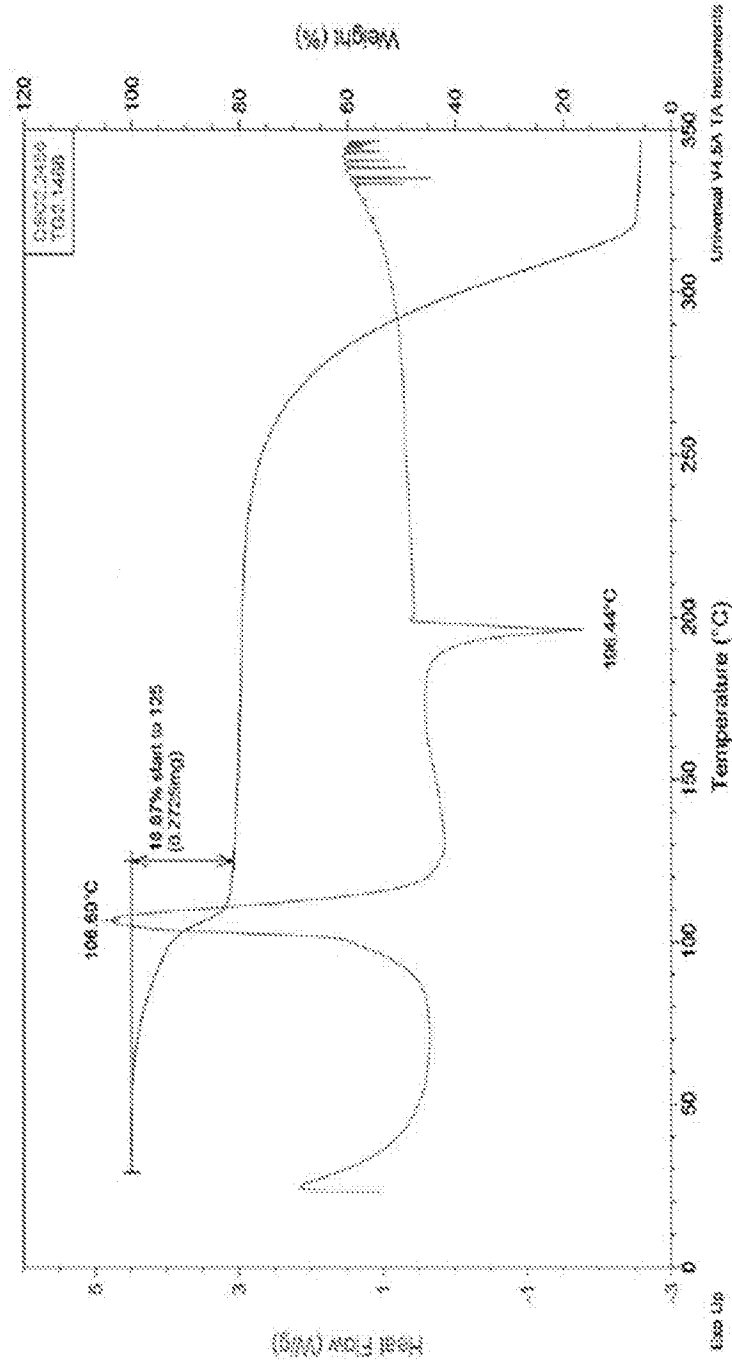


FIG. 4A

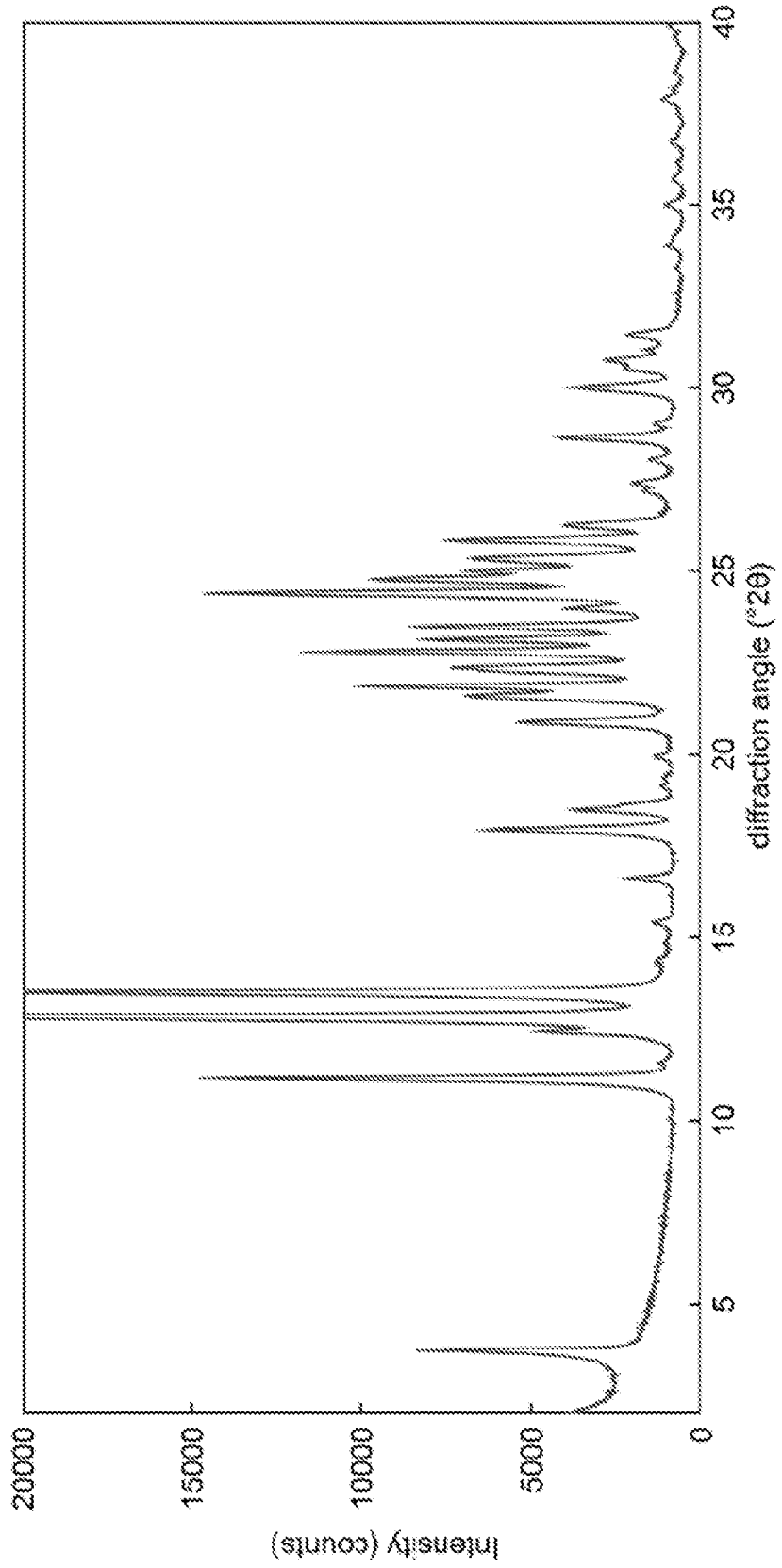


FIG. 4B

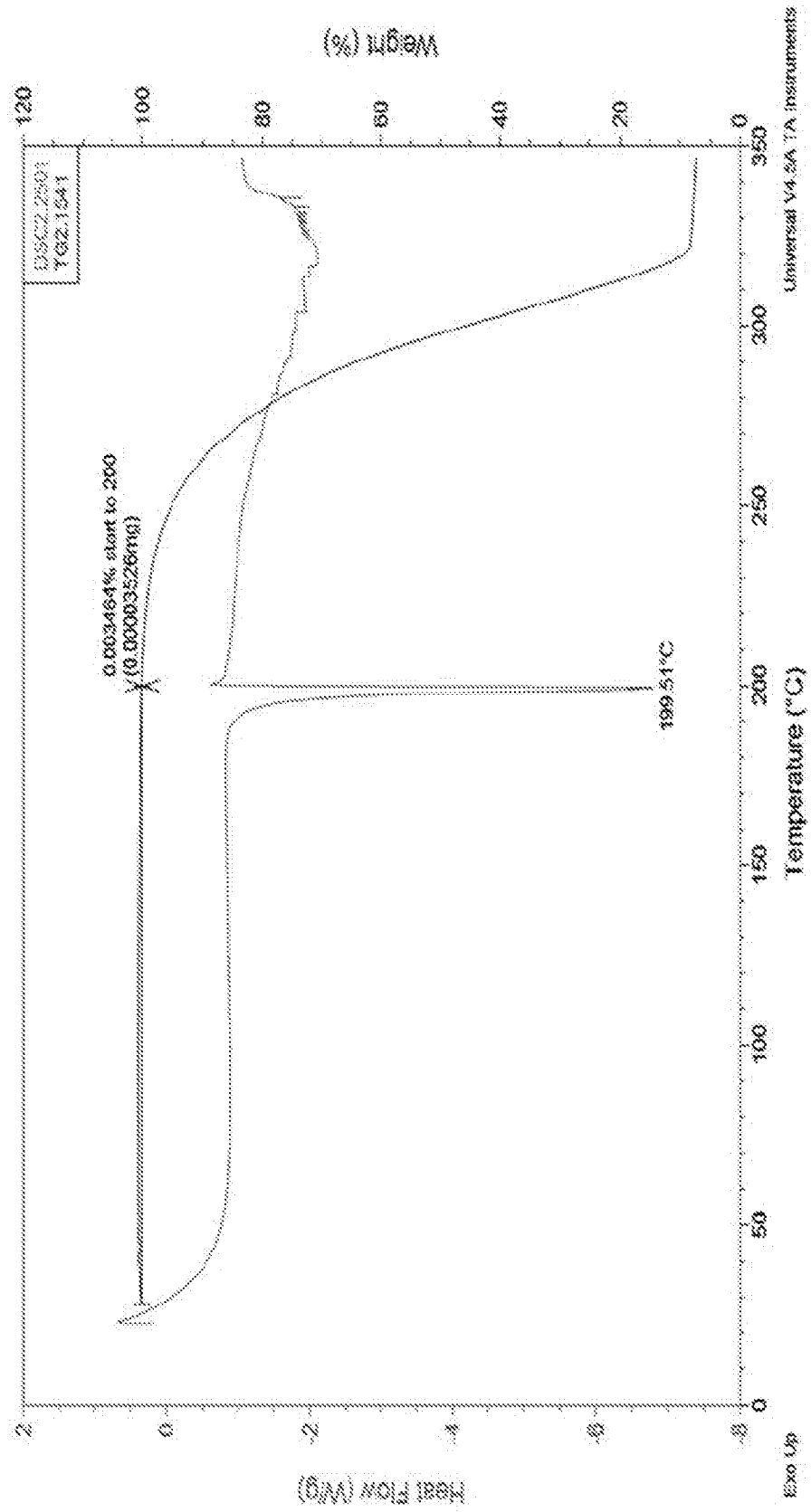


FIG. 5

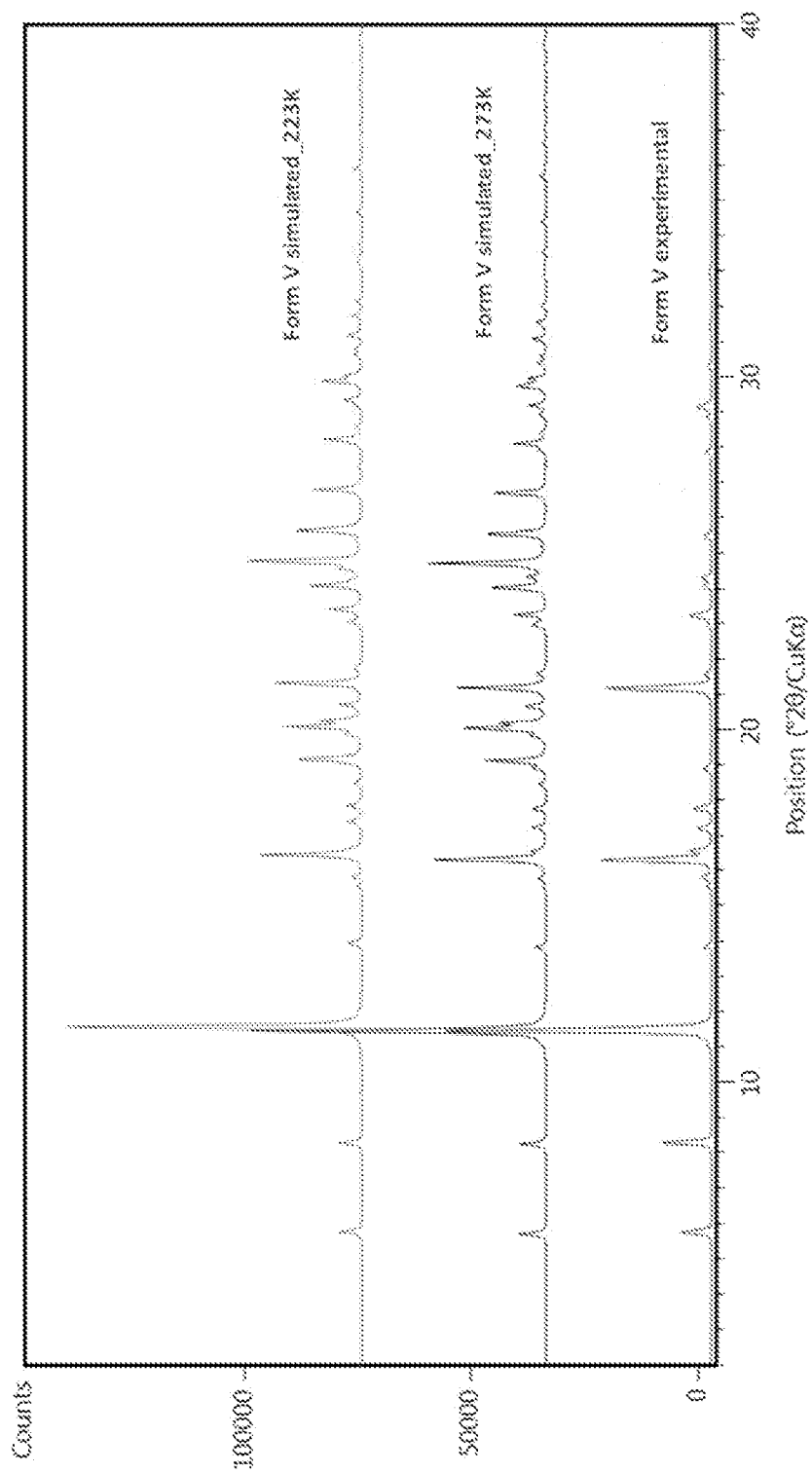


FIG. 6A

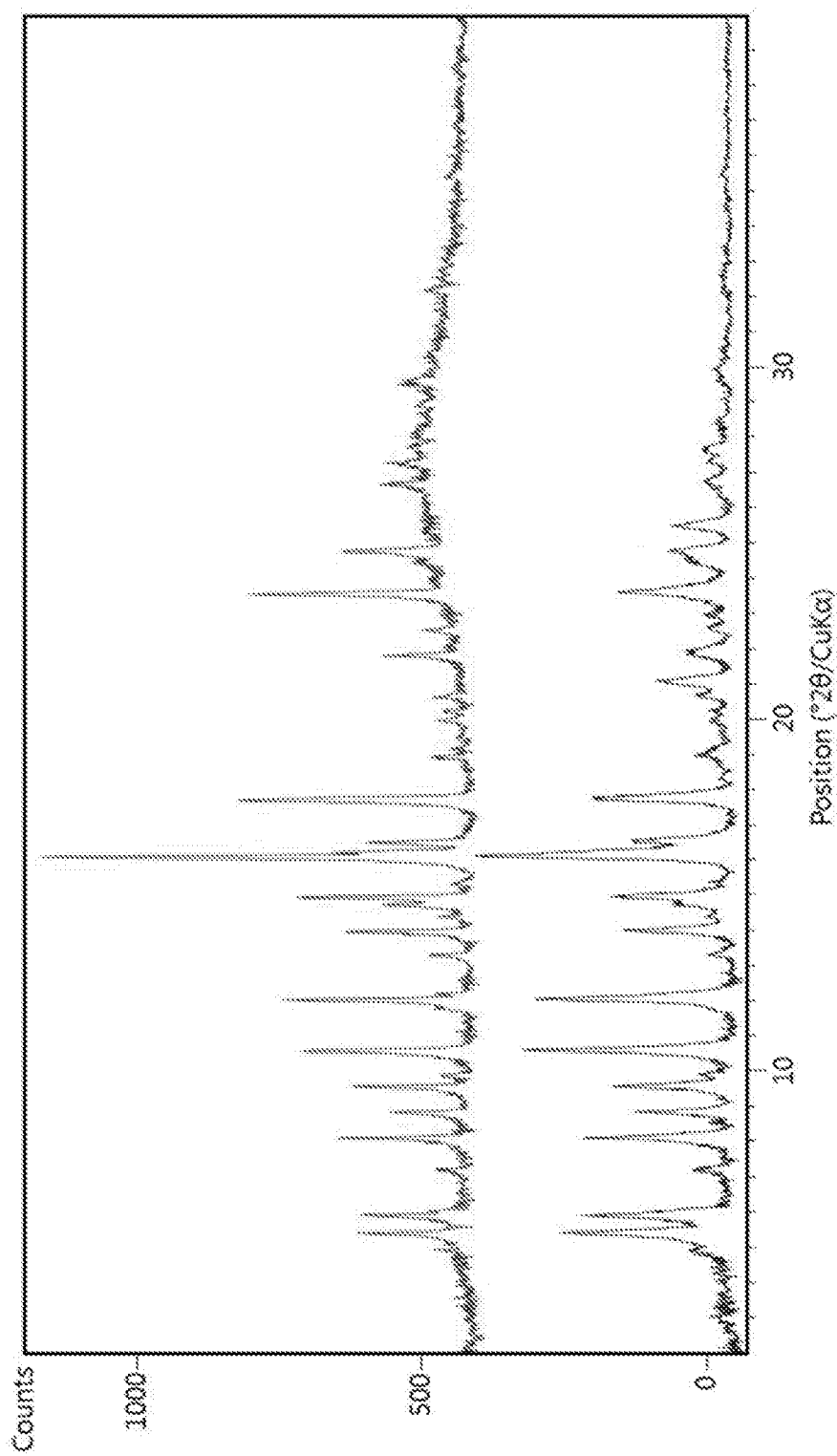


FIG. 6B

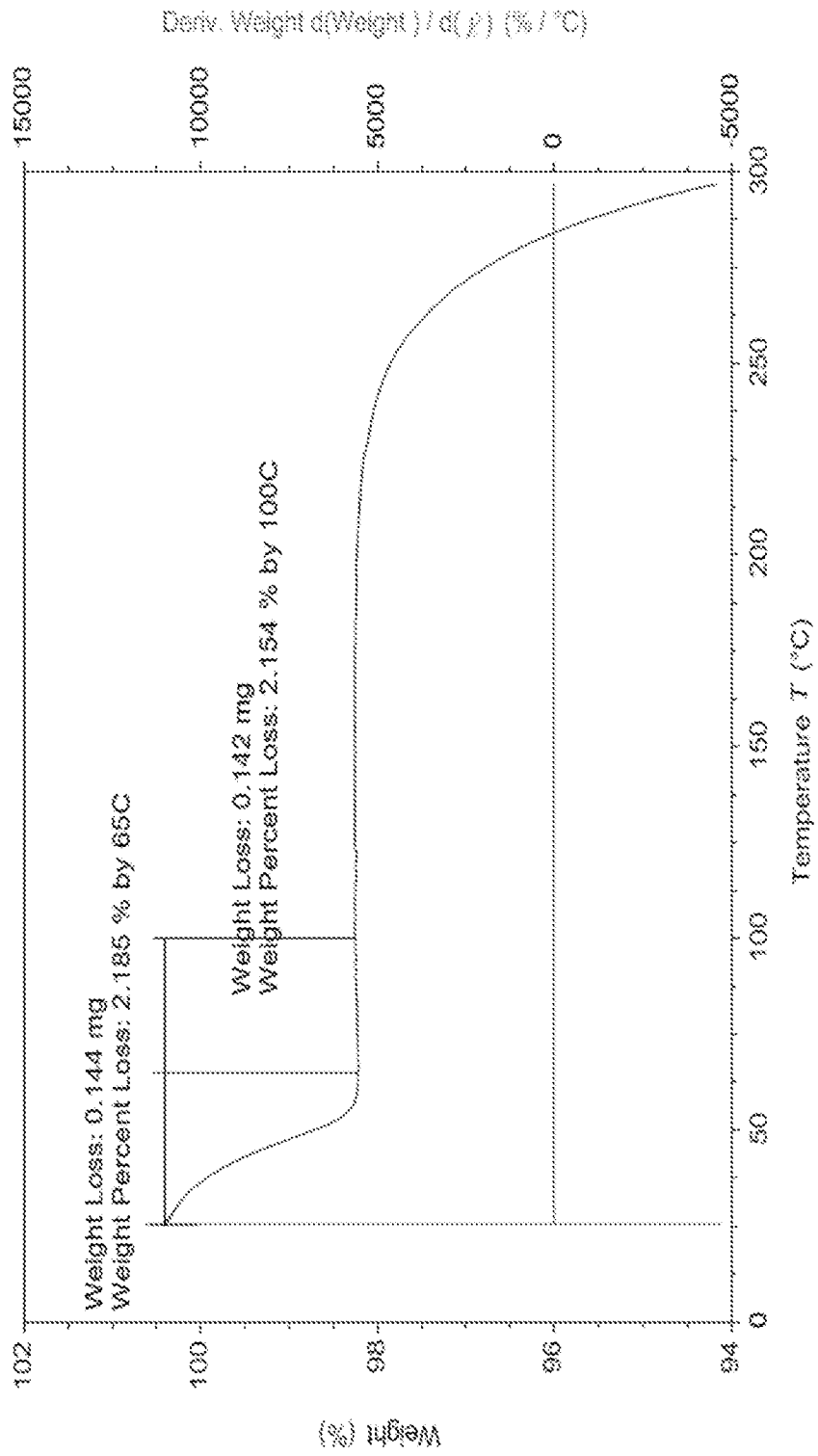


FIG. 6C

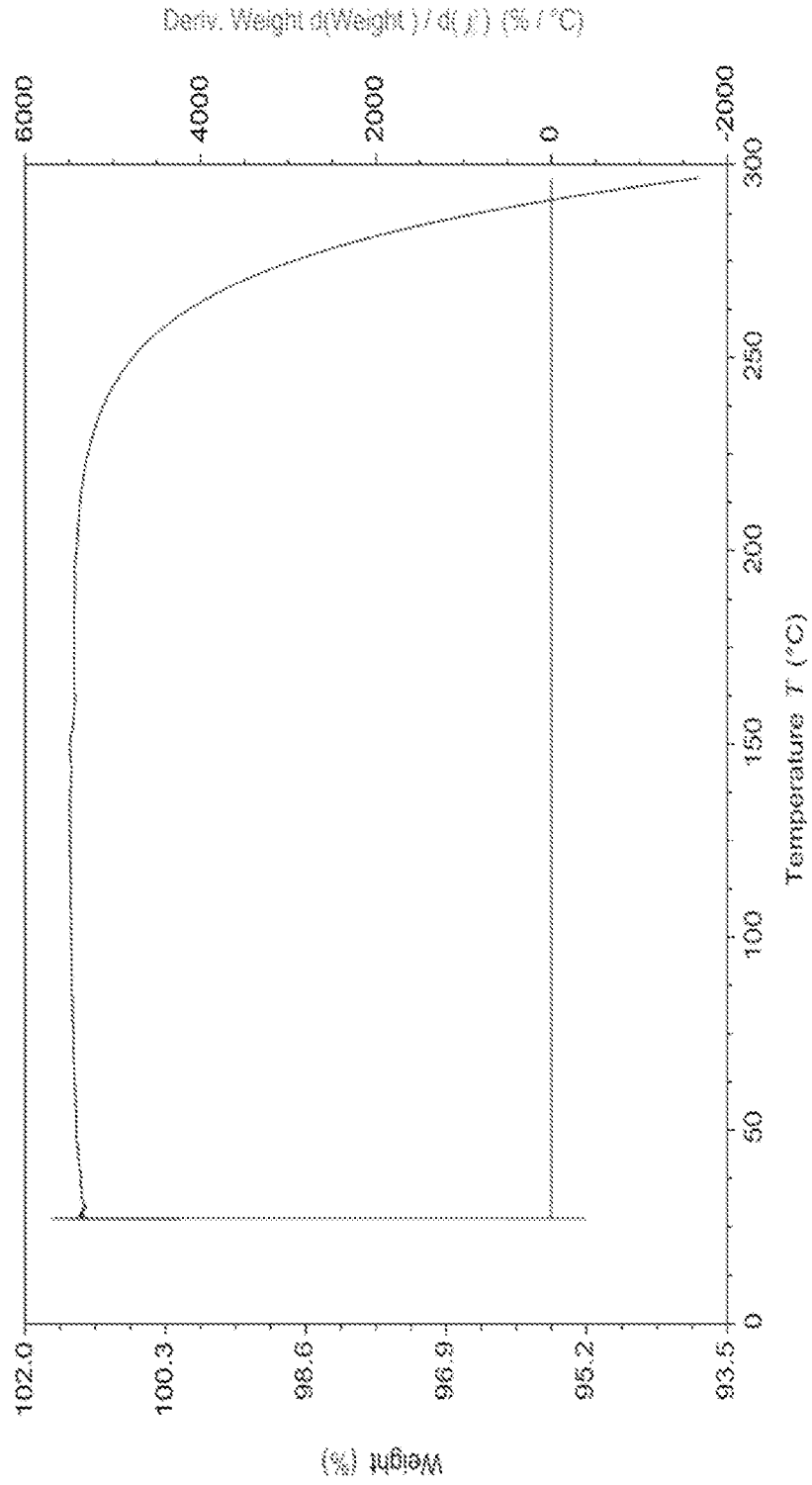


FIG. 6D

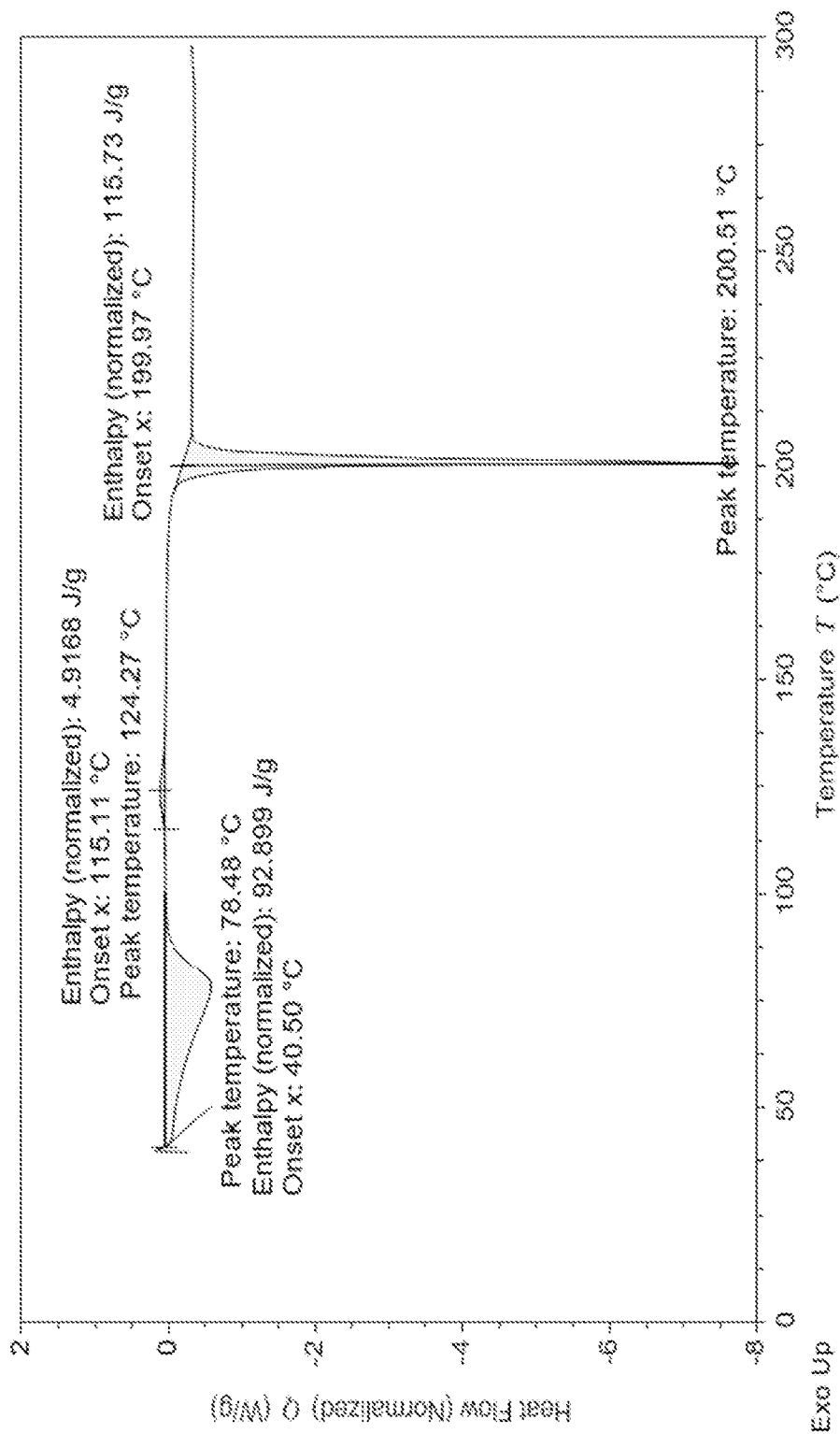


FIG. 6E

