

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 247**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
| C07D 487/04 | (2006.01) | A61P 37/08 | (2006.01) |
| A61K 31/519 | (2006.01) | | |
| A61P 11/02 | (2006.01) | | |
| A61P 17/00 | (2006.01) | | |
| A61P 19/02 | (2006.01) | | |
| A61P 29/00 | (2006.01) | | |
| A61P 35/00 | (2006.01) | | |
| A61P 35/02 | (2006.01) | | |
| A61P 37/02 | (2006.01) | | |
| A61P 37/06 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2016 PCT/JP2016/052733**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16121954**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2016 E 16743557 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 3115365**

54 Título: **Sal novedosa de compuesto de pirimidina condensado y cristal del mismo**

30 Prioridad:

30.01.2015 JP 2015017387

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.05.2018

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

OSHIUMI, HIROMI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 667 247 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sal novedosa de compuesto de pirimidina condensado y cristal del mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una sal novedosa de un compuesto que tiene una actividad inhibidora frente a la quinasa de Bruton (BTK), y a un cristal del mismo.

10 Antecedentes de la técnica

Es conocido que diversas proteínas quinasa existen in vivo y están implicadas en la regulación de diversas funciones. La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es una proteína quinasa que pertenece a las quinasas de la familia Tec, y es una tirosina quinasa no receptora que desempeña un importante papel relacionado con el control de, por ejemplo, la proliferación, supervivencia, diferenciación y activación de linfocitos B en sentido 3' de la señal de receptor de linfocitos B (BCR) (bibliografía de no de patente 1). Un inhibidor que es capaz de controlar la actividad de BTK se considera útil como agente terapéutico para enfermedades asociadas con una hiperactividad anómala de la ruta de señalización de BTK (por ejemplo, cáncer).

20 Con respecto a un compuesto que tiene actividad inhibidora de BTK, son conocidos PCI-32765 (bibliografía no de patente 2) y los compuestos que se describen en las bibliografías de patente 1 y 2.

Los compuestos divulgados en las bibliografías de patente 1 y 2 son también conocidos por mostrar una alta actividad inhibidora para EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, receptor de factor de crecimiento epidérmico) y JAK3 (quinasa Janus 3) por ejemplo, además de BTK. Sin embargo, puesto que un inhibidor de multiquinasa modera, por ejemplo, la proliferación celular mediante la inhibición de diversas rutas de señalización, existe una preocupación en cuanto a varios efectos adversos. Por ejemplo, es conocido que el EGFR se une a su ligando, por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y participa en la proliferación y supervivencia (por ejemplo, inhibición de la apoptosis) de diversas células (bibliografía de no de patente 3). Sin embargo, es conocido que los inhibidores que seleccionan como objetivo EGFR provocan efectos adversos tales como trastornos cutáneos y disfunción gastrointestinal en común, y se supone en general que estos efectos adversos pueden estar relacionados con la inhibición de la ruta de señalización de EGFR de tipo natural (bibliografía de no de patente 4).

De este modo, PCI-45292 es conocido como un compuesto, que tiene una actividad inhibidora frente a BTK con una débil actividad inhibidora frente a EGFR (bibliografía no de patente 5).

El documento EP 2 947 086 A1 desvela compuestos de piridina condensados, que incluye (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida, que tiene una actividad inhibidora. El documento US 2014 335 203 A1 desvela formas cristalinas de inhibidores de BTK.

40

Lista de citas**Bibliografías de patente**

45 Bibliografía de patente 1: WO 2011/090760
Bibliografía de patente 2: documento WO 2009/158571.

Bibliografías no de patente

50 Bibliografía no de patente 1: Curr. Opin. Immunol., junio de 2000; 12 (3): 282-8
Bibliografía no de patente 2: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 20 de julio de 2010; 107(29):13075-80
Bibliografía no de patente 3: Nature Rev. Cancer, Vol. 6, págs. 803-811 (2006)
Bibliografía no de patente 4: Nature Rev. Clin. Oncol., Vol. 6, págs. 98-109 (2012)
55 Bibliografía no de patente 5: American College of Rheumatology Annual Meeting, Atlanta, GA, 6-11 de noviembre de 2010)

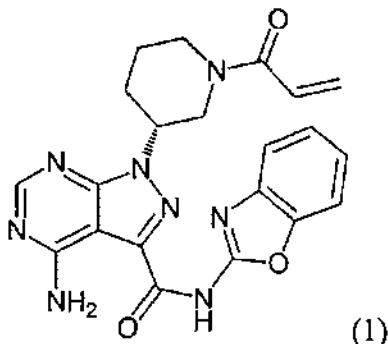
Sumario de la invención**Problema técnico**

60

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una sal que es un inhibidor de BTK con una alta selectividad, que tiene una alta actividad inhibidora frente a BTK y una baja actividad inhibidora frente a otras quinasas tales como EGFR, y que es útil como ingrediente de fármaco para un producto farmacéutico.

Solución al problema

Como resultado de una seria investigación para resolver el problema, el presente solicitante ha encontrado que la (R)-1-(1-acriolipirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto A) representada por la siguiente fórmula (1) tiene una alta actividad inhibitora frente a BTK, que tiene una baja actividad inhibitora frente a otras quinasas tales como EGFR y es útil como una medicina para el tratamiento de cánceres, enfermedades autoinmunitarias, y enfermedades alérgicas.



A continuación, durante una investigación de propiedades fisicoquímicas del Compuesto A con el fin del desarrollo de una formulación del Compuesto A, el presente solicitante ha encontrado que (1) el Compuesto A es difícil de usar como ingrediente de fármaco para un producto farmacéutico, para tener una característica como un hidrato de canal de absorción de humedad en el aire cuando una forma libre del compuesto A se expone a una atmósfera de elevada humedad y descargar humedad cuando se expone a una atmósfera de baja humedad, (2) una sal de adición ácida de produce solo con ácido tartárico, ácido fosfórico o ácido fumárico, con respecto a una sal de adición ácida del Compuesto A y (3) de forma incluso más sorprendente, entre estas sales de adición ácida, solo el fumarato está libre de la característica de hidrato de canal y ha logrado la presente invención.

Más específicamente, en una producción industrial de un producto farmacéutico, se requiere que un ingrediente de fármaco tenga estabilidad, etc. Sin embargo, la estabilidad, etc. depende del atributo de cada compuesto. Por lo tanto, en un compuesto complejo, es difícil predecir una sal que tenga propiedades apropiadas como ingrediente de fármaco para un producto farmacéutico y, por consiguiente, se desea encontrar, para cada compuesto, diversas sales que sean útiles para productos farmacéuticos. Desde tal punto de vista, el presente solicitante ha sintetizado diversas sales del Compuesto A y ha alcanzado propiedades, estabilidad, etc. del mismo. Como resultado, nuestra investigación ha resultado exitosa en la formación de una sal de un fumarato, un tartrato, un fosfato y una sal de magnesio. Sin embargo, entre estas sales y una forma libre, el tartrato y la forma libre tenían la característica de hidrato de canal y una estabilidad sólida pobre; el fosfato no puedo mantener su forma de cristal original en una prueba de absorción/desorción de humedad y, además, tuvo una estabilidad sólida pobre; y la sal de magnesio tenía una pureza de cristal baja, para incluir muchas sustancias análogas. Se encontró que solo el fumarato podría evitar la característica de hidrato de canal y, al mismo tiempo, era excelente en la obtención-operatividad y reproducibilidad y estable y excelente en propiedad absorbente y, por lo tanto, se ha conseguido la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a la materia sujeto de las reivindicaciones 1 a 17, en particular a

- 1) Un fumarato de (R)-1-(1-acriolipiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto A).
- 2) La sal de acuerdo con 1) que es (R)-1-(1-acriolipiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto A) hemifumarato.
- 3) La sal de acuerdo con 2), que es un cristal que tiene un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0.1^\circ$) con al menos dos, preferentemente al menos cinco o más máximos seleccionada de $4,5^\circ$, $5,8^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,4^\circ$, $16,6^\circ$, $17,3^\circ$, $18,2^\circ$, $20,2^\circ$, $26,4^\circ$ y $27,1^\circ$, en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
- 4) La sal de acuerdo con 2) o 3), que es un cristal que tiene un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0.1^\circ$) con máximos a $4,5^\circ$, $5,8^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,4^\circ$, $16,6^\circ$, $17,3^\circ$, $18,2^\circ$, $20,2^\circ$, $26,4^\circ$ y $27,1^\circ$, en un espectro de difracción de rayos X en polvo, preferentemente es un cristal que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo tal como se muestra en la Fig. 2.
- 5) La sal de acuerdo con cualquiera una de 2) a 4) que es un cristal que tiene una temperatura máxima en una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) con un máximo endotérmico en la proximidad de desde 197°C a 199°C .
- 6) La sal de acuerdo con 1) que es (R)-1-(1-acriolipiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto A) monofumarato.
- 7) La sal de acuerdo con 6), que es un cristal que tiene un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$) con al menos dos, preferentemente al menos cinco o más máximos seleccionados de $7,2^\circ$, $12,4^\circ$, $14,4^\circ$, $15,0^\circ$, $15,6^\circ$, $19,0^\circ$, $22,3^\circ$, $22,6^\circ$, $23,4^\circ$, $25,5^\circ$, $25,9^\circ$ y $27,6^\circ$, en un espectro de difracción de rayos X en polvo.

8) La sal de acuerdo con 6) o 7), que es un cristal que tiene un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$) con máximos a $7,2^\circ$, $12,4^\circ$, $14,4^\circ$, $15,0^\circ$, $15,6^\circ$, $19,0^\circ$, $22,3^\circ$, $22,6^\circ$, $23,4^\circ$, $25,5^\circ$, $25,9^\circ$ y $27,6^\circ$, en un espectro de difracción de rayos X en polvo, preferentemente es un cristal que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo tal como se muestra en la Fig. 4.

5 9) La sal de acuerdo con cualquiera una de 6) a 8) que es un cristal que tiene una temperatura máxima en una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) con un máximo endotérmico en la proximidad de desde 219°C a 224°C .

10) La sal de acuerdo con 6) que es un amorfo que muestra un patrón halo en el espectro de difracción de rayos X en polvo.

10 11) La sal de acuerdo con 6 o 10) que es un amorfo, que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo tal como se muestra en la Fig. 1.

12) Un inhibidor de BTK o una composición farmacéutica, que comprende cada uno la sal de acuerdo con una cualquiera de 1) a 11) como un principio activo.

15 13) Un agente antitumoral que es preferentemente un tumor hematológico, o un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria, preferentemente para rinitis alérgica, polinosis, dermatitis atópica, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, comprendiendo dicho agente la sal de acuerdo con una cualquiera de 1) a 11) como un principio activo.

20 14) Uso de la sal de acuerdo con una cualquiera de 1) a 11) para una producción de un inhibidor de BTK o una composición farmacéutica.

25 15) Uso de la sal de acuerdo con una cualquiera de 1) a 11) para una producción de un agente antitumoral o un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria, preferentemente para una producción de un agente antitumoral frente a un tumor hematológico o un agente preventivo y/o terapéutico para rinitis alérgica, polinosis, dermatitis atópica, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

16) La sal de acuerdo con una cualquiera de 1) a 11) para su uso en una inhibición de BTK o para su uso como una medicina.

30 17) La sal de acuerdo con una cualquiera de 1) a 11) para su uso en la prevención o tratamiento de un tumor, una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria, preferentemente para su uso en la prevención o tratamiento de un tumor hematológico, rinitis alérgica, polinosis, dermatitis atópica, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

Efectos ventajosos de la invención

35 El fumarato del Compuesto A de la presente invención tiene una excelente estabilidad sólida como ingrediente de fármaco para un producto farmacéutico y es capaz de evitar la característica de hidrato de canal, en comparación con el Compuesto A o sales distintas que el fumarato del Compuesto A y es excelente en la obtención-operabilidad y reproducibilidad. Además, el fumarato del Compuesto A de la presente invención muestra una propiedad excelente de absorción oral y es extremadamente útil como producto farmacéutico o como un ingrediente de fármaco para un
40 producto farmacéutico.

Breve descripción de los dibujos

45 La Fig.1 ilustra el espectro de difracción de rayos X en polvo de monofumarato del Compuesto A (amorfo) sintetizado en el Ejemplo 1 (el eje de coordenadas representa la intensidad (cps) y el eje de abcisas representa el ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$)).

La Fig. 2 ilustra el espectro de difracción de rayos X en polvo de hemifumarato del Compuesto A (cristal) sintetizado en el Ejemplo 2 (el eje de coordenadas representa la intensidad (cps) y el eje de abcisas representa el ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$)).

50 La Fig. 3 ilustra una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de hemifumarato del Compuesto A (cristal) sintetizado en el Ejemplo 2.

La Fig. 4 ilustra el espectro de difracción de rayos X en polvo de monofumarato del Compuesto A (cristal) sintetizado en el Ejemplo 3 (el eje de coordenadas representa la intensidad (cps) y el eje de abcisas representa el ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$)).

55 La Fig. 5 ilustra una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de monofumarato del Compuesto A (cristal) sintetizado en el Ejemplo 3.

La Fig. 6 ilustra una curva isotérmica de absorción/desorción de humedad del Compuesto A.

La Fig. 7 ilustra una curva isotérmica de absorción/desorción de monofumarato del Compuesto A (cristal).

60 La Fig. 8 ilustra una curva isotérmica de absorción/desorción de humedad de hemifumarato del Compuesto A (cristal).

La Fig. 9 ilustra una curva isotérmica de absorción/desorción de humedad de hemitartrato del Compuesto A.

La Fig. 10 ilustra una curva isotérmica de absorción/desorción de humedad de monofosfato del Compuesto A.

La Fig. 11 ilustra un efecto del monofumarato del Compuesto A (cristal) en un modelo de ratón con artritis inducido con colágeno.

65

Descripción de las realizaciones

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá con detalle.

5 El "Compuesto A" descrito de forma simple en la presente memoria descriptiva se refiere a (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida es forma libre.

"Fumarato de Compuesto A" descrito de forma simple en la presente memoria descriptiva puede ser cualquiera una de las formas de sal del Compuesto A con ácido fumárico, que involucra monofumarato y hemifumarato. El término se usa adicionalmente en un significado que implica tanto un cristal de fumarato del Compuesto A como un amorfo de fumarato del Compuesto A. El fumarato de Compuesto A es preferentemente monofumarato de Compuesto A (que puede abreviarse como "monofumarato de Compuesto A") y hemifumarato de Compuesto A (que puede abreviarse como "hemifumarato de Compuesto A"); más preferentemente monofumarato de Compuesto A (cristal), hemifumarato de Compuesto A (cristal) y monofumarato de Compuesto A (amorfo); y particularmente preferentemente monofumarato de Compuesto A (cristal) y hemifumarato de Compuesto A (cristal).

En la presente memoria descriptiva, los términos "cristal" y "amorfo" se usan con su significación usual.

En algunos casos de producen múltiples formas de cristal que son distintas entre sí en disposición atómica en orden espacial y en propiedades físicoquímicas (polimorfismos). La sal de la presente invención puede ser cualquiera una de estos polimorfismos y puede ser una mezcla de dos o más polimorfismos o una mezcla de un cristal y un amorfo.

La presente invención también implica una forma marcada de fumarato del Compuesto A, es decir, un compuesto que tiene uno o más átomos del Compuesto A o un fumarato sustituido con un elemento radioisotópico o un elemento no radioisotópico.

A este respecto, en un espectro de difracción de rayos X en polvo, el ángulo de difracción o un patrón general son importantes en el reconocimiento de una identidad de cristales, para una naturaleza de los datos. La intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X en polvo puede variar ligeramente dependiendo de la dirección del crecimiento del cristal, tamaño de partículas o condiciones de medición y, por lo tanto, no deben interpretarse de forma estricta.

Un valor numérico obtenido a partir de diversos patrones puede acompañarse por un ligero error debido a la dirección del crecimiento del cristal, tamaño de partículas o condiciones de medición del mismo. Por lo tanto, en la presente memoria descriptiva, el término ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$) en un espectro de difracción de rayos X en polvo se refiere a un valor que puede encontrarse en el intervalo de $\pm 0,1^\circ$ de un valor.

El término "en la proximidad" que se usa con una temperatura máxima de un máximo endotérmico en una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) se refiere a un valor que aproximadamente es la temperatura, preferentemente se refiere a un valor que puede encontrarse dentro de un intervalo de $\pm 5^\circ\text{C}$ del valor. Más preferentemente, se refiere a un valor que puede encontrarse en un intervalo dentro de $\pm 2^\circ\text{C}$ del valor.

Es preferente que el monofumarato del Compuesto A (cristal) tenga el espectro de difracción de rayos X en polvo tal como se muestra en la Fig. 4 y/o una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) tal como se muestra en la Fig. 5.

En el presente caso, los máximos característicos del monofumarato del Compuesto A (cristal) en un espectro de difracción de rayos X en polvo pueden incluir $7,2^\circ$, $12,4^\circ$, $15,6^\circ$, $25,9^\circ$ y $27,6^\circ$, más preferentemente $7,2^\circ$, $12,4^\circ$, $14,4^\circ$, $15,0^\circ$, $15,6^\circ$, $19,0^\circ$, $22,3^\circ$, $22,6^\circ$, $23,4^\circ$, $25,5^\circ$, $25,9^\circ$ y $27,6^\circ$, en términos del ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

El monofumarato del Compuesto A (cristal) de la presente invención es un cristal que tiene al menos dos o más máximos seleccionados a partir de los máximos más preferidos descritos anteriormente, preferentemente un cristal que tiene al menos tres o más máximos seleccionados a partir de los máximos, más preferentemente un cristal que tiene al menos cinco o más máximos seleccionados a partir de los máximos, incluso más preferentemente un cristal que tiene al menos ocho o más máximos seleccionados a partir de los máximos y, particularmente de forma preferente un cristal que tiene todos los máximos descritos anteriormente.

El máximo endotérmico en una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del monofumarato del Compuesto A (cristal) puede incluir aquellos en la proximidad de desde 219°C a 224°C y, preferentemente en la proximidad de 223°C .

Otro modo preferido del monofumarato del Compuesto A (cristal) de la presente invención puede ser un cristal cuyo ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$) tiene al menos dos o más, preferentemente al menos tres o más, y más preferentemente al menos cinco o más máximos seleccionados de $7,2^\circ$, $12,4^\circ$, $15,6^\circ$, $25,9^\circ$ y $27,6^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo; y una temperatura máxima en una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) tiene un máximo endotérmico en la proximidad de desde 219 a 224°C , y preferentemente en la proximidad de

223 °C. Incluso otro modo preferente puede ser un cristal en el cual un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$) en un espectro de difracción de rayos X en polvo tiene al menos dos o más, preferentemente al menos tres o más, más preferentemente al menos cinco o más, incluso más preferentemente al menos ocho o más y aún más preferentemente todos los máximos seleccionados de 7,2°, 12,4°, 14,4°, 15,0°, 15,6°, 19,0°, 22,3°, 22,6°, 23,4°, 25,5°, 25,9° y 27,6°; y al mismo tiempo, una temperatura máxima en una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) tiene un máximo endotérmico en la proximidad de desde 219 °C a 224 °C y preferentemente en la proximidad de 223 °C.

Es preferente que el hemifumarato del Compuesto A (cristal) tenga el espectro de difracción de rayos X en polvo tal como se muestra en la Fig. 2 y/o una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) tal como se muestra en la Fig. 3.

En el presente caso, los máximos característicos del hemifumarato del Compuesto A (cristal) en un espectro de difracción de rayos X en polvo pueden incluir 4,5°, 5,8°, 16,6°, 20,2° y 26,4°, y más preferentemente 4,5°, 5,8°, 11,2°, 12,1°, 12,4°, 13,4°, 16,6°, 17,3°, 18,2°, 20,2°, 26,4° y 27,1°, en términos del ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

El hemifumarato del Compuesto A (cristal) de la presente invención es un cristal que tiene al menos dos o más máximos seleccionados a partir de los máximos más preferidos descritos anteriormente, preferentemente un cristal que tiene al menos tres o más máximos seleccionados a partir de los máximos, más preferentemente un cristal que tiene al menos cinco o más máximos seleccionados a partir de los máximos, incluso más preferentemente un cristal que tiene al menos ocho o más máximos seleccionados a partir de los máximos y, particularmente de forma preferente un cristal que tiene todos los máximos.

El máximo endotérmico en una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del hemifumarato (cristal) del Compuesto A puede incluir aquellos en la proximidad de desde 197 °C a 199 °C y, preferentemente en la proximidad de 198 °C.

Otros modos preferidos del hemifumarato del Compuesto A (cristal) de la presente invención puede incluir un cristal en el cual un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$) tiene al menos dos o más, preferentemente al menos tres o más, y más preferentemente al menos cinco o más máximos seleccionados de 4,5°, 5,8°, 16,6°, 20,2° y 26,4° en un espectro de difracción de rayos X en polvo; y una temperatura máxima en una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) tiene un máximo endotérmico en la proximidad de desde 197 a 199 °C, y preferentemente en la proximidad de 198 °C. Aún otros modos preferentes del mismo pueden incluir un cristal en el cual un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1^\circ$) en un espectro de difracción de rayos X en polvo tiene al menos dos o más, preferentemente al menos tres o más, más preferentemente al menos cinco o más, incluso más preferentemente al menos ocho o más y aún más preferentemente todos los máximos seleccionados de 4,5°, 5,8°, 11,2°, 12,1°, 12,4°, 13,4°, 16,6°, 17,3°, 18,2°, 20,2°, 26,4° y 27,1°; y al mismo tiempo, una temperatura máxima en la curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) tiene un máximo endotérmico en la proximidad de desde 197 °C a 199 °C y preferentemente en la proximidad de 198 °C.

También es posible obtener el fumarato del Compuesto A de la presente invención como un amorfo. Específicamente, un amorfo del fumarato del Compuesto A de la presente invención tiene una imagen de difracción que muestra un patrón halo que es amplio y no claro en un espectro de difracción de rayos X en polvo, y más preferentemente tiene el espectro de difracción de rayos X en polvo tal como se muestra en la Fig. 1.

El Compuesto A puede sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo a los ejemplos de referencia 1 y 2 que se describirán a continuación. El método de síntesis del Compuesto A no se limita a los ejemplos de referencia 1 y 2 que se describirán a continuación.

Más específicamente, el cloruro de metanosulfonilo se hace reaccionar con (S)-N-Boc-3-piridinol en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, para obtener (S)-3-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Posteriormente, este compuesto se hace reaccionar con 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina en presencia de una base tal como carbonato de potasio, para obtener (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A continuación, este compuesto se hace reaccionar con un catalizador de paladio y una base en la presencia de benzo[d]oxazol-2-amina, con una atmósfera de monóxido de carbono, para obtener (R)-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Posteriormente, un grupo protector de Boc se retira de su compuesto el cual se hace reaccionar a continuación con cloruro de acríloilo, para obtener, de este modo, el Compuesto A.

El monofumarato del Compuesto A de la presente invención (amorfo) puede producirse, por ejemplo, en el método siguiente.

Al Compuesto A se le añade tetrahidrofurano (THF) en una cantidad de desde 100 a 300 veces y preferentemente 150 veces del mismo, y agua en una cantidad de desde 0,01 a 1 veces, preferentemente 0,1 veces del mismo. A la mezcla, se añade y disuelve ácido fumárico en una cantidad molar igual al Compuesto A.

El disolvente se retira por destilación mediante la destilación azeotrópica de la mezcla con THF varias veces, preferentemente 2 veces a 5 veces. De este modo, es posible obtener un monofumarato amorfo del Compuesto A como un polvo blanco.

- 5 El monofumarato del Compuesto A (cristal) de la presente invención puede obtenerse como un polvo blanco, por ejemplo, mediante la suspensión de monofumarato del Compuesto A (amorfo) en acetonitrilo en una cantidad de 5 a 50 veces, preferentemente 20 veces del mismo y llevando a cabo una suspensión de calentamiento durante 12 a 72 horas, preferentemente durante 24 horas.
- 10 El hemifumarato del Compuesto A (cristal) de la presente invención puede obtenerse como un polvo blanco, por ejemplo, mediante la suspensión de monofumarato del Compuesto A (amorfo) en metiletilcetona en una cantidad de 10 a 100 veces, preferentemente 60 veces del mismo y llevando a cabo una suspensión de calentamiento durante 12 a 72 horas, preferentemente durante 24 horas.
- 15 De acuerdo con el fumarato del Compuesto A de la presente invención, es posible evitar la característica de hidrato de canal del Compuesto A.

20 En general, en un producto farmacéutico o un ingrediente de fármaco para un producto farmacéutico que se prepara con un compuesto sin la característica de hidrato de canal, se conoce que los problemas en el almacenamiento y el control de calidad en una humedad de unas condiciones de almacenamiento del mismo se reducen; y también que, cuando se produce una preparación sólida tal como un comprimido o una cápsula, es posible reducir problemas en la preparación debido a un cambio en el peso de un principio activo.

25 Por lo tanto, puede decirse que, de acuerdo con el fumarato del Compuesto A de la presente invención, es posible esperar un almacenamiento estable y un fácil control de calidad y también que, en términos de preparación, el fumarato del Compuesto A de la presente invención es un compuesto excelente que es fácil de manejar.

30 El fumarato del Compuesto A de la presente invención es excelente en la obtención-operabilidad y en reproducibilidad, en comparación con otras sales del Compuesto A. Específicamente, por ejemplo, una sal del Compuesto A con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido succínico, ácido málico, ácido cítrico o ácido acético, no se formó mediante el método de investigación descrito en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, en una sal de sodio de formación del compuesto A, se produjo una notable descomposición. Cuando se sintetizó una sal de hemi magnesio del Compuesto A, el número de sustancias análogas se aumentó y, además, la operación de obtención de la sal fue complejo y la sal fue difícil de volver a disolver, por su baja solubilidad al agua y a un disolvente orgánico.

35 El fumarato del Compuesto A de la presente invención es fácil de manipular como un ingrediente de fármaco para un producto farmacéutico y contribuye a la producción industrial de un producto farmacéutico que tenga una calidad estable.

40 El fumarato del Compuesto A de la presente invención es excelente en estabilidad sólida. Es importante para un compuesto candidato desarrollarse como un producto farmacéutico para tener una estabilidad sólida, en una operación industrial y en el mantenimiento de una calidad. Por lo tanto, el fumarato del Compuesto A de la presente invención tiene propiedades excelentes requeridas para un producto farmacéutico o un ingrediente de fármaco para un producto farmacéutico.

45 El fumarato del Compuesto A de la presente invención es excelente en propiedad de absorción oral y contribuye en proporcionar un producto farmacéutico excelente con una elevada calidad.

50 Entre las sales del Compuesto A, el fumarato del Compuesto A de la presente invención es excelente en cualquiera de obtención-operabilidad, reproducibilidad, estabilidad sólida y propiedad de absorción oral, mientras que evita la característica de hidrato de canal que tiene el Compuesto A y mantiene una solubilidad suficiente como ingrediente de fármaco para un producto farmacéutico.

55 El fumarato del Compuesto A de la presente invención tiene una actividad inhibidora de BTK excelente y es útil como agente preventivo y/o terapéutico de, por ejemplo, cánceres, tumores y diversas enfermedades inmunes (por ejemplo, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias). Además, el fumarato tiene una selectividad excelente a BTK y tiene también una ventaja de tener efectos adversos reducidos derivados de la inhibición de otras quinasas (por ejemplo, EGFR).

60 El fumarato del Compuesto A de la presente invención tiene una actividad inhibidora excelente de BTK. "BTK" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluye BTK de mamífero humano o no humano, y la BTK es preferiblemente BTK. Por casualidad, el término "BTK" incluye sus isoformas.

65 Además, debido a su excelente actividad inhibidora de BTK, el fumarato del Compuesto A de la presente invención es útil como una medicina para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con BTK. Las "enfermedades asociadas con BTK" incluyen enfermedades que experimentan una disminución en la tasa de

- 5 incidencia y remisión, alivio y/o recuperación completa de los síntomas, como resultado de la delección, supresión y/o inhibición de las funciones de BTK. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen cánceres o tumores, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedad de injerto contra huésped sin limitación y son preferentemente cánceres, tumores, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunitarias.
- 10 No hay limitación particular alguna sobre los cánceres y tumores diana, y ejemplos de los mismos incluyen cánceres epiteliales (por ejemplo, cánceres del sistema respiratorio, cánceres del sistema gastrointestinal, cánceres del sistema reproductor y cánceres del sistema excretor), sarcomas, tumores del sistema hematopoyético, tumores del sistema nervioso central, y tumores de nervios periféricos. Ejemplos preferidos son tumores del sistema hematopoyético (por ejemplo, leucemia, mieloma múltiple y linfoma maligno). Además, no hay limitación particular alguna sobre el tipo de órganos de desarrollo tumoral, y ejemplos de los mismos incluyen carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, cáncer de las vías biliares, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, 15 cáncer de ovarios, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de riñón, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, tumores testiculares, sarcoma de tejido óseo/blando, tumores hematológicos, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumores cerebrales y cáncer mesotelial. Ejemplos preferidos de los tumores del sistema hematopoyético incluyen leucemia aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma linfoblastico, neoplasias mieloproliferativas, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, 20 síndromes mielodisplásicos, linfoma folicular, linfoma MALT, linfoma de la zona marginal, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenstroem, linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma de células NK/T extranodal, linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple. Ejemplos particularmente preferidos incluyen tumores hematológicos tales como linfoma/leucemia linfocítica B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal nodal folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, macroglobulinemia de Waldenstroem, linfoma de células NK/T extranodal, linfoma de Hodgkin, síndromes mielodisplásicos, leucemia mielógena aguda y leucemia linfocítica aguda.
- 30 No hay limitación particular alguna sobre las enfermedades alérgicas diana, y ejemplos de las mismas incluyen, por ejemplo, asma bronquial, rinitis alérgica, polinosis, dermatitis atópica, alergia alimentaria, anafilaxis, alergia a fármacos, urticaria y conjuntivitis. Ejemplos preferentes de los mismos incluyen asma bronquial, rinitis alérgica, polinosis y dermatitis atópica; y ejemplos particularmente preferentes de los mismos incluyen rinitis alérgica, polinosis y dermatitis atópica,
- 35 No hay limitación particular alguna sobre las enfermedades autoinmunitarias diana, y ejemplos de las mismas incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatoesclerosis, polimiositis, síndrome de Sjögren y enfermedad de Behçet. Ejemplos preferentes de los mismos incluyen artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, y un ejemplo particularmente preferente es artritis reumatoide.
- 40 No hay limitación particular alguna sobre las enfermedades inflamatorias diana, y ejemplos de las mismas incluyen apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis de contacto, dermatomiositis, cerebritis, endocarditis, endometritis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastroenteritis, hepatitis, absceso sudorífico, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, nefritis, oovitis, didimitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, 45 faringitis, pleuritis, flebitis, neumonía, rectitis, prostatitis, pielonefritis, salpingitis, nasosinusitis, estomatitis, osteoartritis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis y vulvitis. Ejemplos preferentes pueden incluir colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, dermatitis de contacto, cistitis y osteoartritis. Ejemplos particularmente preferentes pueden incluir dermatitis de contacto, cistitis y osteoartritis.
- 50 Cuando el fumarato del Compuesto A de la presente invención se usa como una composición farmacéutica, pueden emplearse diversas formas farmacéuticas de acuerdo con el fin de la prevención o el tratamiento mediante la incorporación de vehículos farmacéuticos según sea necesario. La forma farmacéutica puede ser, por ejemplo, cualquiera de una preparación oral, una preparación inyectable, una preparación en supositorio, una pomada y un parche. Cualquiera de estas formas de dosificación puede producirse mediante un método de formulación que es 55 públicamente conocido y convencionalmente usado por los expertos en la técnica. En particular, un comprimido para administración oral, un comprimido recubierto, una píldora, una preparación granular, una preparación en polvo y una preparación en cápsula que contiene un cristal del fumarato del Compuesto A como un ingrediente de fármaco para su producción son ventajosos como una preparación sólida estable.
- 60 Con respecto a los vehículos farmacéuticos, se usan diversos materiales de vehículo orgánicos o inorgánicos que se usan convencionalmente como materiales de formulación, y los vehículos farmacéuticos se incorporan como, por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y un agente de recubrimiento en preparaciones sólidas; y como un disolvente, un adyuvante de disolución, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente de ajuste de pH, un agente tamponante, y un agente analgésico en preparaciones líquidas. Además, si es 65 necesario, aditivos de formulación tales como un antiséptico, un antioxidante, un colorante, un agente aromatizante/saborizante y un estabilizador también pueden ser usados.

- Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina y silicato de calcio.
- Ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, azúcar en polvo e hipromelosa.
- 5 Ejemplos del disgregante incluyen almidón glicolato de sodio, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, y almidón parcialmente gelatinizado.
- 10 Ejemplos del lubricante incluyen talco, estearato de magnesio, ésteres de ácido graso de sacarosa, ácido esteárico y estearil fumarato de sodio.
- Ejemplos del agente de recubrimiento incluyen etil celulosa, copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, hipromelosa y sacarosa.
- 15 Ejemplos del disolvente incluyen agua, propilenglicol y solución salina fisiológica.
- Ejemplos del adyuvante de disolución incluyen polietilenglicol, etanol, α -ciclodextrina, Macrogol 400 y Polisorbato 80.
- 20 Ejemplos del agente de suspensión incluyen carragenano, celulosa cristalina, carmelosa sódica y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno.
- Los del agente isotónico incluyen cloruro de sodio, glicerina y cloruro de potasio.
- 25 Ejemplos del agente de ajuste de pH y el agente tamponante incluyen citrato de sodio, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico y dihidrogenofosfato de sodio.
- Ejemplos del agente analgésico incluyen clorhidrato de procaína y lidocaína.
- 30 Ejemplos del agente antiséptico incluyen para-oxibenzoato de etilo, cresol y cloruro de benzalconio.
- Ejemplos del antioxidante incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico y vitamina E natural.
- Ejemplos del colorante incluyen óxido de titanio, sesquióxido de hierro, Azul Comestible n.º 1, y clorofila de cobre.
- 35 Ejemplos del agente aromatizante/saborizante incluyen aspartamo, sacarina, sucralosa, 1-mentol y aroma de menta.
- Ejemplos del estabilizante incluyen piro sulfito sódico, edetato de sodio, ácido eritórbico, óxido de magnesio y dibutilhidroxitolueno.
- 40 En la preparación de una preparación sólida oral, un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, y un agente aromatizante/saborizante se añaden opcionalmente al fumarato del Compuesto A y, a continuación, por ejemplo, un comprimido, un comprimido recubierto, una preparación granular, una preparación en polvo o una preparación en cápsula se pueden producir por un método convencional.
- 45 En la preparación de una preparación inyectable, un agente de ajuste de pH, un agente tamponante, un estabilizante, un agente isotónico y un anestésico local se añaden al fumarato del Compuesto A y pueden producirse preparaciones inyectables subcutáneas, intramusculares e intravenosas mediante métodos convencionales.
- 50 Las cantidades del fumarato del Compuesto A que se va a incorporar en las diversas formas de dosificación unitarias pueden variar dependiendo de los síntomas del paciente al que debe aplicarse este fumarato, o dependiendo de la forma de formulación; sin embargo, en general es deseable ajustar la cantidad de desde 0,05 a 1.000 mg en una preparación oral, de desde 0,01 a 500 mg en una preparación inyectable, y de 1 a 1.000 mg en una preparación en supositorio, por forma farmacéutica unitaria.
- 55 Además, la dosis diaria de un medicamento que tiene la forma farmacéutica que se ha descrito en lo anterior puede variar con, por ejemplo, los síntomas, peso corporal, la edad y el sexo del paciente, y no puede determinarse indiscriminadamente. Sin embargo, la dosis puede ajustarse habitualmente de 0,05 a 5.000 mg, y preferiblemente de 0,1 a 1.000 mg, por día para un adulto (peso corporal: 50 kg), y es preferible administrar esta cantidad una vez al día, o en porciones divididas en aproximadamente de dos a tres veces al día.
- 60

Ejemplos

- En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá de forma más concreta por medio de Ejemplos, pero no se tiene por objeto que la presente invención se limite a estos.
- 65 Con respecto a los diversos reactivos usados en los Ejemplos, a menos que se indique particularmente otra cosa, se usan productos comercialmente disponibles. Par la cromatografía en columna sobre gel de sílice, un PURIF-PACK

(marca comercial registrada) SI fabricado por Schott Moritex Corp., una columna preempaquetada de sílice KP-Sil (marca comercial registrada) fabricada por Biotage AB, o una columna preempaquetada de sílice HP-Sil (marca comercial registrada) fabricada por Biotage AB. Para la cromatografía básica en columna sobre gel de sílice, se usó PURIF-PACK (marca comercial registrada) NH fabricado por Moritex Corp., o una columna preempaquetada KP-NH (marca comercial registrada) fabricada por Biotage AB. Para la cromatografía de capa fina para fraccionamiento, se usó KIESELGEL TM60F254, Art. 5744 fabricado por Merck KGaA, o una placa 60F254 de gel de sílice NH2 fabricada por Wako Pure Chemical Industries. El espectro RMN se midió con un AL400 (400 MHz ; JEOL, Ltd.), un espectrómetro de tipo MERCURY400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) o un INOVA400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) equipado con un espectrómetro de tipo sonda de 400MNMR(Protasis Corp.), y con tetrametilsilano como la referencia interna en un caso en el que el disolvente deuterado contenga tetrametilsilano, aunque en otros casos, con un disolvente para RMN como la referencia interna. Todos los valores de δ se expresaron en ppm.

El espectro de CLEM se midió con un aparato ACQUITY SQD (de tipo cuadrupolo) fabricado por Waters Corp. bajo las condiciones que se describen en lo sucesivo.

Columna: YMC-TRIART C18 fabricada por YMC Co., Ltd., 2. 0 x 50 mm, 1,9 μ m
 Detección de EM: ESI positiva
 Detección UV: 254 nm y 210 nm
 Velocidad de flujo de columna: 0,5 ml/min
 Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)
 Cantidad de inyección: 1 μ l
 Gradiente (Tabla 1)

25

[Tabla 1]

| Tiempo (min) | Agua | Acetonitrilo |
|--------------|------------|--------------|
| 0-0,1 | 95 % | 5 % |
| 0,1-2,1 | 95 % a 5 % | 5 % a 95 % |
| 2,1-3,1 | 5 % | 95 % |

Además, la purificación de HPLC preparativa de fase inversa se realizó con un sistema preparativo fabricado por Waters Corp. bajo las condiciones que se describen en lo sucesivo.

Columna: YMC-ACTUS TRIART C18 fabricada por YMC Co., Ltd., 20 x 50 mm, 5 μ m, conectada con YMC ACTUS TRIART C18 fabricada por YMC Co., Ltd. 20 x 10 mm, 5 μ m, se usó.
 Detección UV: 254 nm
 Detección de EM: ESI positiva
 Velocidad de flujo de columna: 25 ml/min
 Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)
 Cantidad de inyección: de 0,1 a 0,5 ml

Los significados de las abreviaturas se muestran a continuación.

s: Singlete
 d: Doblete
 t: Triplete
 c: Cuartete
 dd: Doble doblete
 dt: Doble triplete
 td: Triple doblete
 tt: Triple triplete
 ddd: Doble doble doblete
 ddt: Doble doble triplete
 dtd: doble triple doblete
 tdd: Triple doble doblete
 m: Multiplete
 a: Ancho
 sa: singlete ancho
 CDI: Carbonildiimidazol
 DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado
 CDCl₃: cloroformo deuterado
 CD₃OD: metanol deuterado
 THF: Tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida
 DMA: N,N-dimetilacetamida
 NMP: 1-Metil-2-pirrolidinona
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 5 TFA: Ácido trifluoroacético
 WSC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 HOBt: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 HATU: hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metanoiminio
 10 DIAD: Azodicarboxilato de diisopropilo
 TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio
 DIPEA: Diisopropiletilamina
 Boc: Terc-butoxicarbonilo
 Boc₂O: Dicarbonato de di-terc-butilo
 15 DMAP: Dimetilaminopiridina

Medición de difracción de rayos X en polvo

La difracción de rayos X en polvo se midió de acuerdo con las siguientes condiciones de ensayo, después de que una sustancia de prueba se pulveriza ligeramente según se necesite en un mortero ágata.

20 Dispositivo: Rigaku MiniFlexII
 Objetivo: Cu
 Ajuste de salida de rayos X: 15 mA, 30 kV
 Área de escaneo: 2,0 a 40,0°,
 25 Tamaño de etapa: 0,010°
 Velocidad de escaneo: 5,00°/min.
 Hendidura de divergencia: 1,25°
 Hendidura de dispersión: Abierta
 Hendidura de recepción de luz: Abierta

30 La manipulación de los dispositivos que incluyen el procesamiento de datos se basó en el método y el procedimiento indicado en cada dispositivo.

35 Los valores numéricos obtenidos a partir de diversos espectros pueden fluctuar ligeramente de acuerdo con la dirección del crecimiento del cristal, tamaño de partículas o condiciones de medición del mismo. Por lo tanto, esos valores numéricos no deben interpretarse de forma estricta.

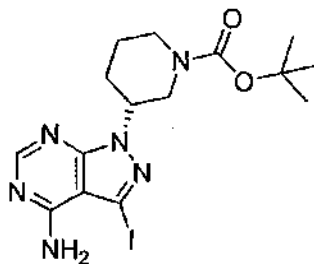
Medición de análisis térmico (medición de calorimetría diferencial de barrido (DSC))

La medición de DSC se midió de acuerdo con las siguientes condiciones de ensayo.

40 Dispositivo: TA Instrument Q1000
 Muestra: Aproximadamente 1 mg
 Recipiente de muestra: fabricado con aluminio
 Velocidad de aumento de temperatura: Aumentado por 5 °C/min., hasta 250 °C
 45 Gas atmosférico: Nitrógeno
 Caudal de gas d nitrógeno: 50 ml/min.

La manipulación de los dispositivos que incluyen el procesamiento de datos se basó en el método y el procedimiento indicado en cada dispositivo.

50 Ejemplo de referencia 1 Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



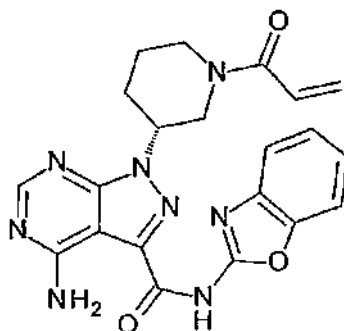
55 (Etapa 1) Síntesis de (S)-3-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 g de (S)-N-Boc-3-piperidinol se disolvieron en 100 ml de tolueno, y se le añadieron 21 ml de trietilamina y 9,2 ml de cloruro de metanosulfonilo a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, subsiguientemente se le añadieron acetato de etilo y agua, y se separó una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y, de este modo, se obtuvieron 26,8 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

(Etapa 2) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 10 Una solución en suspensión de 14,6 g de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina sintetizada por el método descrito en el documento WO 2007/126841, 25 g de (S)-3-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1, y 69 g de carbonato de potasio en 150 ml de DMA se calentó a 100 °C y se agitó durante 10 horas. La solución en suspensión se enfrió a temperatura ambiente, y entonces se le añadieron 300 ml de agua. Un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración y se lavó con agua, y el sólido se secó. De este modo, se obtuvieron 26,9 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de referencia 2 Síntesis de (R)-1-(1-acriolipiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto A)



- 20 (Etapa 1) Síntesis de (R) 3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 300 mg de (R) 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de referencia 1 se disolvieron en 3 ml de NMP. 118 mg de benzo[d]oxazol-2-amina, se le añadieron 20 mg de xantphos y 0,15 ml de N-metilmorfolina, y se realizó una operación de desgasificación. Posteriormente, se le añadieron 7,6 mg de acetato de paladio, y con una atmósfera de monóxido de carbono, la mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 2 horas. Después de que la mezcla se enfriara, se le añadieron 4,5 ml de metanol y 0,45 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, el pH se ajustó a 5,3 con HCl 2 N, y un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y, de este modo, se obtuvieron 257 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 35 (Etapa 2) Síntesis del Compuesto A 5,0 g de (R) 3-(4-amino-3-((5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 se suspendieron en 50 ml de acetonitrilo, y se le añadieron a la mezcla 7,85 g de yoduro sódico.

- 40 Se le añadieron 6,65 ml de cloruro de trimetilsililo gota a gota con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se le añadieron 87,5 ml de agua y 12,5 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio, y entonces el sistema se enfrió con hielo. Una solución preparada mediante la disolución de 0,895 ml de cloruro de acrilóilo a 4,1 de acetonitrilo se añadieron gota a gota a la misma, y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron 50 ml de agua al mismo y un sólido producido de este modo se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a una presión reducida. De este modo, se obtuvieron 4,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (Compuesto A).

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δppm 1,53-1,68 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 0,5H), 3,10-3,22 (m, 0,5H), 3,23-3,37 (m, 0,5H), 3,68-3,78 (m, 0,5H), 4,04-4,14 (m, 0,5H), 4,22-4,38 (m, 1H), 4,52-4,65 (m, 0,5H), 4,67-4,81 (m, 1H), 5,58-5,74 (m, 1H), 6,03-6,19 (m, 1H), 6,68-6,92 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, 2H), 8,22 (s a, 2H), 8,28 (s, 1H), 12,15 (s a, 1H)

50

Ejemplo de referencia 3 Investigación de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto A) y sales de adición ácidas o de base

(1) Investigación de sales de adición ácidas del Compuesto A

5 Se llevó a cabo una investigación en la formación de sal con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico entre ácidos inorgánicos. Específicamente, El Compuesto A se disolvió en un disolvente adecuado y cada tipo de los ácidos en una cantidad adecuada (desde 0,5 a 1,5 de equivalente) se añadió al mismo y se llevó a cabo agitación durante la noche, para determinar de este modo si se produjo una formación de sal o no. Como resultado, al añadir ácido clorhídrico o ácido sulfúrico al Compuesto A, se produjo una descomposición notable y, por lo tanto, la investigación se suspendió. Al añadir ácido fosfórico al Compuesto A, se obtuvo monofosfato del Compuesto A (Ejemplo de referencia 4).

15 Además, la investigación se llevó a cabo en la formación de sal con ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico y ácido acético. Específicamente, El Compuesto A se disolvió en un disolvente adecuado y cada tipo de los ácidos en una cantidad molar igual al Compuesto A se añadió al mismo y, a continuación, el disolvente se retiró por destilación para preparar de este modo un amorfo de cada tipo de ácidos orgánicos. Posteriormente, este amorfo se suspendió con calentamiento en un disolvente orgánico (por ejemplo, metiletilcetona, etanol, acetato de etilo y acetato de butilo), para determinar de este modo si se produjo una formación de sal o no. Como resultado, no se formó sal con ácido málico, ácido cítrico o ácido acético. A partir de un amorfo de ácido succínico, aunque se obtuvo una sustancia cristalina, no fue posible obtener succinato en una cantidad equivalente a una cantidad teórica. A partir de ácido fumárico, se obtuvo monofumarato de Compuesto A (amorfo) y a partir de ácido tartárico, se obtuvo hemitartrato de Compuesto A (Ejemplo 1 y Ejemplo de referencia 5).

25 (2) Investigación de sales de adición de base del Compuesto A

Se llevó a cabo una investigación en la formación de sal con sodio y magnesio, entre bases inorgánicas. Específicamente, El Compuesto A se disolvió en un disolvente adecuado y cada tipo de las bases se añadió al mismo (desde 0,5 a 1,5 de equivalente) y se llevó a cabo agitación durante la noche, para determinar de este modo si se produjo una formación de sal o no. Como resultado, en la formación de sal con sodio, se produjo una notable descomposición y, por lo tanto, la investigación se suspendió. A partir del caso de magnesio, se obtuvo sal de hemi magnesio del Compuesto A (Ejemplo de referencia 6). Sin embargo, en la sal de hemi magnesio del compuesto A, el número de sustancias análogas se aumentó y, además, una operación de obtención de la sal fue compleja y la redisolución fue complicada, por su baja solubilidad a un disolvente orgánico y, por lo tanto, se determinó que la sal era inapropiada para una producción práctica.

Ejemplo de referencia 4 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida monofosfato (monofosfato de Compuesto A)

40 Al Compuesto A obtenido anterior (150 mg) se añadió THF (18 ml) y a continuación la mezcla se calentó a 70 °C, se añadió ácido fosfórico (27,3 µl) al mismo. Posteriormente, la mezcla se agitó a la misma temperatura ambiente durante 72 horas, y se recogió un sólido depositado mediante filtración, a continuación se secó a presión reducida y el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. Cantidad de rendimiento: 158 mg, Relación de rendimiento: 85,9 %

45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δppm 1,51-1,69 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 1H), 2,84-2,95 (m, 0,5H), 3,09-3,22 (m, 0,5H), 3,22-3,38 (m, 0,5H), 3,67-3,83 (m, 0,5H), 4,04-4,17 (m, 0,5H), 4,23-4,40 (m, 1H), 4,54-4,65 (m, 0,5H), 4,66-4,83 (m, 1H), 5,58-5,76 (m, 1H), 6,05-6,22 (m, 1H), 6,70-6,96 (m, 1H), 7,32-7,48 (m, 2H), 7,61-7,75 (m, 2H), 8,15-8,26 (s a, 2H), 8,30 (s, 1H)

50 Ejemplo de referencia 5 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida hemi-L-(+) -tartrato (hemitartrato de Compuesto A)

El Compuesto A obtenido anteriormente (600 mg) se disolvió en una mezcla de THF (90 ml) y agua (60 µl) y la solución resultante, L-(+)-tartrato (209 mg) se vertió y disolvió completamente. El disolvente se retiró por destilación mediante destilación azeotrópica de la mezcla con THF dos veces, para obtener de este modo un sólido blanco. Se añadió metiletilcetona (1,5 ml) a este sólido blanco (130 mg) y se llevó a cabo una suspensión de calentamiento a 70 °C durante 21 horas. El sólido se recogió por filtración, a continuación se secó a presión reducida y se obtuvo como un sólido blanco. Cantidad de rendimiento: 96 mg, Relación de rendimiento: 85,9 % de RMN ¹H (DMSO-d₆): 5ppm 1,55-1,68 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 0,5H), 3,15-3,65 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 0,5H), 4,05-4,15 (m, 0,5H), 4,24-4,36 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,53-4,62 (m, 0,5H), 4,67-4,79 (s a, 1H), 5,67 (dd, J = 9,99 Hz, 1H), 6,08-6,18 (m, 1H), 6,71-6,92 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,61-7,73 (m, 2H), 8,22 (s a, 2H), 8,29 (s, 1H)

Ejemplo de referencia 6 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida de sal de hemi magnesio (sal de hemi magnesio de Compuesto A)

5 Al Compuesto A obtenido anterior (159,8 mg) se añadió THF (3 ml) y metanol (1 ml) para suspenderlo. A continuación, 2M de solución acuosa de hidróxido de sodio (185 µl) se añadió al mismo y el Compuesto A se disolvió completamente dentro de este. Posteriormente, se vertió dentro del mismo cloruro de magnesio (17,6 mg) y la mezcla se agitó, para obtener de este modo un sólido blanco. Después de añadir agua (2 ml), el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua (1 ml) dos veces y se secó con presión reducida para obtener de este modo un sólido blanco. Se añadió metiletilcetona (1 ml) a este sólido blanco (50 mg) y se llevó a cabo una suspensión de calentamiento a 70 °C durante 24 horas. El sólido se recogió por filtración, a continuación se secó a presión reducida y se obtuvo como un sólido blanco. Cantidad de rendimiento: 44,7 mg, Relación de rendimiento: 57,3 %

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δppm 1,52-1,67 (m, 1H), 1,88-2,01 (m, 1H), 2,19-2,41 (m, 2H), 2,75-2,89 (m, 0,5H), 3,07-3,21 (m, 1H), 3,57-3,71 (m, 0,5H), 4,15-4,23 (m, 0,5H), 4,36-4,55 (m, 1H), 4,69-4,88 (m, 2H), 5,60-5,80 (m, 1H), 6,08-6,22 (m, 1H), 6,79-6,96 (m, 1H), 7,08-7,23 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H), 8,13-8,22 (s a, 2H), 8,49 (s, 1H), 10,42-10,50 (s a, 1H)

Ejemplo 1 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida monofumarato (monofumarato de Compuesto A (amorfo))

20 El Compuesto A obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (1,4 g) se disolvió en THF (210 ml) y agua (140 µl) a temperatura ambiente y a continuación se vertió ácido fumárico (376 mg) y se disolvió completamente dentro del mismo. El disolvente se retiró con destilación mediante destilación azeotrópica de la mezcla con THF dos veces, para obtener de este modo monofumarato del Compuesto A (forma amorfa) como un polvo blanco. Cantidad de rendimiento: 1,57 g, Relación de rendimiento: 90,1 %

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δppm 1,53-1,68 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 0,5H), 3,10-3,22 (m, 0,5H), 3,23-3,37 (m, 0,5H), 3,68-3,78 (m, 0,5H), 4,04-4,14 (m, 0,5H), 4,22-4,38 (m, 1H), 4,52-4,65 (m, 0,5H), 4,67-4,81 (m, 1H), 5,58-5,74 (m, 1H), 6,03-6,19 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,68-6,92 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, 2H), 8,22 (s a, 2H), 8,28 (s, 1H), 12,15 (s a, 1H)

30 Espectro de difracción de rayos X en polvo: Mostrado en la Fig. 1.

Ejemplo 2 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida hemifumarato (hemifumarato de Compuesto A (cristal))

35 El monofumarato de Compuesto A obtenido en el Ejemplo 1 (amorfo) (450 mg) se suspendió en metiletilcetona (27 ml) y se llevó a cabo una suspensión de calentamiento a 80 °C durante 24 horas. Mediante una recogida por filtración y un secado posterior con presión reducida, el hemifumarato del Compuesto A (cristal) se obtuvo como un polvo blanco. Cantidad de rendimiento: 279 mg, Relación de rendimiento: 62,0 %

40 RMN ¹H (DMSO-d₆): δppm 1,53-1,68 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 0,5H), 3,10-3,22 (m, 0,5H), 3,23-3,37 (m, 0,5H), 3,68-3,78 (m, 0,5H), 4,04-4,14 (m, 0,5H), 4,22-4,38 (m, 1H), 4,52-4,65 (m, 0,5H), 4,67-4,81 (m, 1H), 5,58-5,74 (m, 1H), 6,03-6,19 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,68-6,92 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, 2H), 8,22 (s a, 2H), 8,28 (s, 1H), 12,15 (s a, 1H)

Espectro de difracción de rayos X en polvo: Mostrado en la Fig. 2.

45 Ángulo de difracción característico (2θ ± 0,1°):

4,5°, 5,8°, 11,2°, 12,1°, 12,4°, 13,4°, 16,6°, 17,3°, 18,2°, 20,2°, 26,4°, 27,1°

50 Curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC): Mostrado en la Fig. 3.

Máximo endotérmico en curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC): en la proximidad de desde 197 °C a 199 °C

55 Ejemplo 3 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida monofumarato (monofumarato de Compuesto A (cristal))

60 El monofumarato de Compuesto A obtenido en el Ejemplo 1 (amorfo) (500 mg) se suspendió en acetonitrilo (10 ml) y se llevó a cabo una suspensión de calentamiento a 80 °C durante 24 horas. Mediante una recogida por filtración y un secado posterior con presión reducida, el monofumarato del Compuesto A (cristal) se obtuvo como un polvo blanco. Cantidad de rendimiento: 448 mg, Relación de rendimiento: 89,6 %

65 RMN ¹H (DMSO-d₆): δppm 1,53-1,68 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 0,5H), 3,10-3,22 (m, 0,5H), 3,23-3,37 (m, 0,5H), 3,68-3,78 (m, 0,5H), 4,04-4,14 (m, 0,5H), 4,22-4,38 (m, 1H), 4,52-4,65 (m, 0,5H), 4,67-4,81 (m, 1H), 5,58-5,74 (m, 1H), 6,03-6,19 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,68-6,92 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, 2H), 8,22 (s a, 2H), 8,28 (s, 1H), 12,15 (s a, 1H)

Espectro de difracción de rayos X en polvo: Mostrado en la Fig. 4.

Ángulo de difracción característico ($2\theta \pm 0,1^\circ$):

5 7,2°, 12,4°, 14,4°, 15,0°, 15,6°, 19,0°, 22,3°, 22,6°, 23,4°, 25,5°, 25,9° y 27,6°

Curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC): Mostrado en la Fig. 5.

10 Máximo endotérmico en curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC): en la proximidad de desde 219 °C a 224 °C

Ejemplo comparativo 1 Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto comparativo 1)

15 La síntesis se llevó a cabo según el método descrito en el folleto WO 2008/121742 para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δppm 1,21-1,28 (m, 1H), 1,42-1,71 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 2,04-2,36 (m, 2H), 2,91-3,10 (m, 1H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,59-3,76 (m, 1H), 4,04-4,26 (m, 2H), 4,47-4,80 (m, 2H), 5,51-5,78 (m, 1H), 5,96-6,21 (m, 1H), 6,64-6,95 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 11,46, 8,54 Hz, 6H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,26 (s, 1H)

20 Los efectos del fumarato del Compuesto A de la presente invención se confirmaron mediante los siguientes ejemplos de prueba. A este respecto, como el Compuesto A y la sal del mismo de los presentes ejemplos de prueba, se usaron cristales de los mismos, a menos que se describa lo contrario.

25 Ejemplo de prueba 1 Prueba de absorción/desorción de humedad

La prueba de absorción/desorción de humedad se llevó a cabo con respecto al Compuesto A, monofumarato del Compuesto A, hemifumarato del Compuesto A, hemitartrato del Compuesto A y monofosfato del Compuesto A, para alcanzar la presencia o ausencia de la característica de hidrato de canal.

30 En la prueba de absorción/desorción de humedad, las mediciones se llevaron a cabo según las siguientes condiciones.

35 Un soporte exclusivo de cuarzo se rellena con aproximadamente de 5 a 10 mg de muestra y se midió un peso de la muestra en cada humedad y se registró de modo continuo con las siguientes condiciones. La manipulación de los dispositivos que incluyen el procesamiento de datos se basó en el método y el procedimiento indicado en cada dispositivo.

Dispositivo: VTI SA+ (fabricado por TA Instruments Inc.)

40 Temperatura de secado: 60 °C Velocidad de aumento de temperatura: 1 °C/min.

Equilibrio en secado: Se confirmó que no se produce una reducción de 0,01 % en peso en 5 minutos, en un intervalo que no excede los 300 minutos.

Temperatura para medición: 25 °C

45 Equilibrio en humidificación: Se confirmó que no se produce un aumento de 0,01 % en peso en 5 minutos, en un intervalo que no excede los 120 minutos.

Programa de humedad relativa: Aumentada por 5 % HR de 5 % HR a 95 % RH, y disminuido por 5 % HR de 95 % HR a 5 % HR.

50 Los gráficos obtenidos mediante estas pruebas se muestran en la Fig. 6 a Fig. 10. Los cambios de peso en el intervalo de condición de medición se muestran en la Tabla 2-1 a Tabla 2-5.

[Tabla 2-1]

| Resultado de prueba de absorción/desorción de humedad del Compuesto A | | |
|---|--------------------------------|-----------|
| | Relación de cambio de peso (%) | |
| Humedad relativa (%) | Adsorción | Desorción |
| 5 | 0,42 | 0,67 |
| 20 | 3,08 | 3,20 |
| 40 | 3,60 | 3,65 |
| 60 | 3,88 | 3,88 |
| 80 | 4,09 | 4,11 |

ES 2 667 247 T3

| | | |
|----|------|------|
| 95 | 4,39 | 4,39 |
|----|------|------|

[Tabla 2-2]

| Resultado de prueba de absorción/desorción de humedad de monofumarato del Compuesto A | | |
|---|--------------------------------|-----------|
| | Relación de cambio de peso (%) | |
| Humedad relativa (%) | Adsorción | Desorción |
| 5 | 0,01 | 0,05 |
| 20 | 0,14 | 0,17 |
| 40 | 0,30 | 0,33 |
| 60 | 0,37 | 0,41 |
| 80 | 0,45 | 0,49 |
| 95 | 0,60 | 0,60 |

[Tabla 2-3]

| Resultado de prueba de absorción/desorción de humedad de hemifumarato del Compuesto A | | |
|---|--------------------------------|-----------|
| | Relación de cambio de peso (%) | |
| Humedad relativa (%) | Adsorción | Desorción |
| 5 | 0,00 | 0,04 |
| 20 | 0,07 | 0,11 |
| 40 | 0,16 | 0,23 |
| 60 | 0,28 | 0,40 |
| 80 | 0,42 | 0,54 |
| 95 | 0,81 | 0,81 |

5

[Tabla 2-4]

| Resultado de prueba de absorción/desorción de humedad de hemitartrato del Compuesto A | | |
|---|--------------------------------|-----------|
| | Relación de cambio de peso (%) | |
| Humedad relativa (%) | Adsorción | Desorción |
| 5 | 0,01 | -0,28 |
| 20 | 1,25 | 1,17 |
| 40 | 1,56 | 1,32 |
| 60 | 1,67 | 1,45 |
| 80 | 1,64 | 1,72 |
| 95 | 3,31 | 3,31 |

[Tabla 2-5]

| Resultado de prueba de absorción/desorción de humedad de monofosfato del Compuesto A | | |
|--|--------------------------------|-----------|
| | Relación de cambio de peso (%) | |
| Humedad relativa (%) | Adsorción | Desorción |
| 5 | 0,01 | 5,76 |
| 20 | 0,19 | 8,06 |

| | | |
|----|-------|-------|
| 40 | 0,36 | 9,29 |
| 60 | 0,61 | 10,38 |
| 80 | 1,29 | 12,12 |
| 95 | 17,90 | 17,90 |

5 Tal como se muestra en la Tabla 2-1 a Tabla 2-5, cuando el Compuesto A se humidificó a una humedad relativa de 5 a 95 % que se encuentra dentro del intervalo de condición de medición, el cambio de peso del mismo fue de aproximadamente 4,4 % en un máximo. También se confirmó que, cuando la humedad se redujo desde la humedad relativa de 95 %, el Compuesto A casi volvió a la condición original. Es decir, se encontró que el Compuesto A tenía la característica de hidrato de canal lo que absorbería/desorbería humedad dependiendo de la humedad.

10 De manera similar, el hemitartrato del Compuesto A mostró un cambio de peso de aproximadamente 3,3 % en un máximo, cuando se humidificó a una humedad relativa de 5 a 95 %. También se confirmó que, cuando la humedad se redujo desde la humedad relativa de 95 %, el Compuesto A casi volvió a la condición original. Es decir, se encontró que el hemitartrato del Compuesto A también tenía la característica de hidrato de canal lo que absorbería/desorbería humedad dependiendo de la humedad.

15 También se encontró que, en el monofosfato del Compuesto A, la forma de cristal después de la prueba de absorción/desorción de humedad no mantuvo la forma original de cristal.

20 En cambio, en tanto el monofumarato del Compuesto A y el hemifumarato del Compuesto A de la presente invención, el cambio de masa se mantuvo a aproximadamente menos del 1 % de aumento, en la humedad relativa de 95 % y se encontró que el Compuesto A casi volvió a la condición original, cuando se redujo una humedad. De este modo, se confirmó que el fumarato del Compuesto A de la presente invención es capaz de evitar la característica de hidrato de canal y tenía propiedades excelentes como producto farmacéutico o como un ingrediente de fármaco para un producto farmacéutico.

25 Ejemplo de prueba 2 Prueba de estabilidad sólida (prueba de aceleración)

30 La estabilidad sólida se midió con las siguientes condiciones, con respecto al monofumarato del Compuesto A, hemifumarato del Compuesto A, hemitartrato del Compuesto A y monofosfato del Compuesto A los cuales se obtuvieron en los Ejemplos y Ejemplos de referencia, cuando se almacenaron durante 2 semanas o 4 semanas a 40 °C/75 % HR (condición hermética y condición abierta).

Condiciones de almacenamiento: 40 °C/75 % HR (hermético y abierto) (abierto se refiere a una condición en la que el recipiente de vidrio tiene la tapa retirada y se cubre con un KimWipe).

35 Puntos de medición: 2 semanas y 4 semanas
Cantidad de almacenamiento: Aproximadamente 30 mg
Recipiente de almacenamiento: Recipiente de vidrio marrón

40 Método de preparación de la solución de muestra: La muestra se disolvió en un 50 % de acetonitrilo de modo que una concentración de la muestra sería 0,4 mg/ml.

La masa de la sustancia análoga en la solución de muestra se midió mediante análisis de HPLC. La manipulación de los dispositivos que incluyen el procesamiento de datos se basó en el método y el procedimiento indicado en cada dispositivo. (Dispositivo: Shimadzu Corporation SIL-HTc/IC-20AB)

45 Columna: InertSustain C18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, fabricado por GL Sciences Inc.

50 Detección de EM: ESI positiva
Detección UV: 220 nm
Temperatura de la columna: 40 °C
Velocidad de flujo de columna: 1,0 ml/min
Fase móvil: A; 10 mmol/l de tampón de fosfato (pH 6,0): Solución mezclada de acetonitrilo (17:3), B; Acetonitrilo
Cantidad de inyección: 5µl
Gradiente: Tabla 3

55

[Tabla 3]

| Tiempo (min) | A | B |
|--------------|--------------|-------------|
| 0-18 | 100 % a 90 % | 0 % a 10 % |
| 18-30 | 90 % a 55 % | 10 % a 45 % |
| 30-35 | 55 % a 45 % | 45 % a 55 % |
| 35-45 | 45 % | 55 % |
| 45-55 | 100 % | 0 % |

La Tabla 4 muestra los resultados de evaluación en la masa medida de la sustancia análoga. En la Tabla, A, B y C se refieren a los porcentajes de la masa total de sustancia análoga de menos del 0,1 %, 0,1 % o más y menos de 0,5 % y 0,5 % o más, respectivamente. Por casualidad, aquellos marcados con * se midieron a las 2 semanas y los otros se midieron a las 4 semanas.

[Tabla 4]

| | 40 °C/75 % RH | |
|------------------------------|---------------|-----------|
| | Abierto | Hermético |
| monofumarato del Compuesto A | A | A |
| hemifumarato del Compuesto A | A | A |
| hemitartrato del Compuesto A | B | B |
| monofosfato del Compuesto A | C* | C* |

10 Como resultado de esto, se encontró que el monofumarato del Compuesto A y el hemifumarato del Compuesto A producían una pequeña cantidad de sustancia análoga y mostraron estabilidades sólidas excelentes en comparación con el hemitartrato del Compuesto A o el monofosfato del Compuesto A. De este modo, se confirmó que el fumarato del Compuesto A de la presente invención muestra una excelente estabilidad sólida.

15 Ejemplo de prueba 3 Prueba de estabilidad sólida (prueba rigurosa)

La estabilidad sólida se midió con las siguientes condiciones, con respecto al monofumarato del Compuesto A, hemitartrato del Compuesto A y monofosfato del Compuesto A los cuales se obtuvieron en los Ejemplos y Ejemplos de referencia, cuando se almacenaron durante 2 semanas o 4 semanas a 60 °C.

20 Condiciones de almacenamiento: 60 °C (hermético)
 Puntos de medición: 2 semanas y 4 semanas
 Cantidad de almacenamiento: Aproximadamente 30 mg
 Recipiente de almacenamiento: Recipiente de vidrio marrón
 25 Método de preparación de la solución de muestra: La muestra se disolvió en un 50 % de acetonitrilo de modo que una concentración de la muestra sería 0,4 mg/ml.

De la misma manera que en el Ejemplo de prueba 2, La Tabla 5 muestra los resultados de evaluación en la masa de la sustancia análoga en la solución de muestra, medida mediante análisis de HPLC. En la Tabla, A y B se refieren a los porcentajes de la masa total de sustancia análoga de menos del 0,1 % y 0,1 o más y menos del 0,5 %, respectivamente. Por casualidad, el valor marcado con * se midió a las 2 semanas y los otros se midieron a las 4 semanas.

[Tabla 5]

| | 60 °C |
|------------------------------|-------|
| monofumarato del Compuesto A | A |
| hemitartrato del Compuesto A | B |
| monofosfato del Compuesto A | B* |

35 Como resultado, se encontró que el monofumarato del Compuesto A produjo una pequeña cantidad de sustancia análoga y mostraron estabilidades sólidas excelentes en comparación con el hemitartrato del Compuesto A o el monofosfato del Compuesto A. De este modo, se confirmó que el fumarato del Compuesto A de la presente

invención muestra una excelente estabilidad sólida.

Ejemplo de prueba 4 Prueba de medición de concentración de sangre

5 Con respecto al Compuesto A, hemifumarato de Compuesto A y monofumarato de Compuesto A obtenidos en los ejemplos, las suspensiones de 50 mg/10 ml/kg en términos de peso molecular del Compuesto A se preparación con un 0,5 % de HPMC. Estas soluciones de administración se administraron vía oral a ratones (Balb/ cA) que se habían alimentado en una condición de alimentación, en una dosis de 10 ml 1 kg de peso corporal, con una sonda para la administración oral. Después de la administración, los ratones se devolvieron a una jaula para ratones y se revisaron las condiciones. Dentro de la jaula se proporcionó una condición en la que había accesible agua y alimentos ad libitum. Después de 0,25, 0,5, 1, 2, 4 y 6 h desde la administración, los ratones fueron anestesiados con isoflurano y se recogieron 60 µl de sangre a partir del seno orbital con un tubo de recogida de sangre capilar.

15 La sangre recogida se enfrió con hielo y el plasma sanguíneo se separó mediante una operación de centrifugado. Los ratones después de la recogida de sangre fueron devueltos a una jaula de alimentación de animales y se revisaron las condiciones después de la recuperación de la anestesia. Cuando se finalizó la recogida de sangre, los ratones se sometieron a autanasia mediante dislocación cervical, después de una revisión del nivel de anestesia de isoflurano.

20 AUC_{0-6hr} , C_{max} and T_{max} se calcularon mediante el método logarítmico lineal trapezoidal con Phoenix WinNonlin (v6.3.0) el cual es un software fabricado por Pharsight Corporation, a partir de una concentración de Compuesto A en cada plasma sanguíneo medido mediante método MRM con LC-MS/MS.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 6. A partir de la prueba, se encontró que con respecto a C_{max} (concentración máxima en sangre), el hemifumarato del Compuesto A mostró un valor equivalente al del compuesto A, y el monofumarato del Compuesto A mostró un valor aproximadamente dos veces al del compuesto A; y con respecto a AUC_{0-6hr} (área según la curva de concentración-tiempo sanguínea, 0-6 horas desde la administración), el hemifumarato del Compuesto A mostró un valor aproximadamente dos veces al del compuesto A, y el monofumarato del Compuesto A mostró un valor aproximadamente 1,3 veces superior al del compuesto A. De este modo, se confirmó que el fumarato del Compuesto A de la presente invención muestra una excelente propiedad de absorción oral.

[Tabla 6]

| Parámetro | Administración oral | | |
|-----------------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Compuesto A | monofumarato del Compuesto A | hemifumarato del Compuesto A |
| AUC_{0-6hr} (µM·hr) | 5,45 | 7,33 | 10,32 |
| C_{max} (µM) | 3,98 | 7,53 | 4,22 |
| T_{max} (h) | 0,25 | 0,25 | 0,5 |

35 Ejemplo de Ensayo 5 Medición de la actividad inhibidora de BTK (in vitro)

En un conjunto de condición para un método de medición de la actividad inhibitoria in vitro de los compuestos frente a la actividad quinasa de BTK, se usó FL-Peptide 2 como un sustrato, puesto que se describió en una lista de venta de LabChip (marca comercial registrada) muestra de serie de consumibles de PerkinElmer Co., Ltd que FL-Peptide 2 correspondía a un péptido de sustrato en una medición de la actividad quinasa BTK. La proteína BTK humana recombinante refinada usada en el ensayo se adquirió de Carna Biosciences, Inc.

45 Con respecto a la medición de la actividad inhibidora de los compuestos, en primer lugar, el monofumarato del Compuesto A se diluyó progresivamente con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, proteína BTK, un péptido de sustrato (la concentración final fue de 1 nM), cloruro de magnesio (la concentración final fue de 10 mM), ATP (la concentración final fue de 45 µM), y una solución de DMSO de los compuestos de prueba (la concentración final de DMSO fue de un 5 %) se añadieron a una solución tampón para una reacción de quinasa (HEPES 20 mM (pH 7,5), ditioteitol 2 mM, Triton X-100 al 0,01 %), y después de que la solución se hubiera incubado durante 40 minutos a 25 °C, se realizó una reacción de quinasa. La reacción se terminó mediante la adición de EDTA a la misma con el fin de obtener una concentración final de 30 mM. Finalmente, un péptido de sustrato que no se había fosforilado (S) y un péptido fosforilado (P) se separaron y detectaron mediante electroforesis capilar de microcanales con un lector LabChip EZ II (PerkinElmer, Inc.). Las cantidades de reacción de fosforilación se determinaron a partir de las alturas de pico individuales de S y P, y la concentración de compuesto a la que la reacción de fosforilación se pudo suprimir en un 50 % se definió como el valor de CI50 (nM). Los resultados se muestran en la tabla 7 a continuación.

55

[Tabla 7]

| Compuesto de prueba | Actividad inhibidora de BTK Valor de CI50 (nM) |
|------------------------------|--|
| monofumarato del Compuesto A | 1,19 |

A partir del resultado de la prueba, se encontró que el fumarato del Compuesto A de la presente invención tiene una actividad inhibidora de BTK in vitro.

5 Ejemplo de Ensayo 6 Selectividad de inhibición de BTK en comparación con la actividad inhibidora de EGFR quinasa (in vitro)

1) Medición de la actividad inhibidora de BTK

10 La actividad inhibidora de BTK se midió de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 5.

2) Medición de la actividad inhibidora de EGFR

15 Con respecto al establecimiento de las condiciones para un método para medir la actividad inhibidora de un compuesto frente a la actividad de la EGFR quinasa in vitro, en la lista de precios de suministros de reactivos consumibles para la serie LabChip (marca comercial registrada) de PerkinElmer, Inc. que FL-PEPTIDE 22 corresponde a un péptido de sustrato para la medición de la actividad EGFR quinasa. Por lo tanto, un péptido biotinado (biotina-EEPLYWSFPAKKK) se produjo haciendo referencia a la secuencia de aminoácidos del péptido. La proteína EGFR humana recombinante purificada usada en el ensayo se adquirió de Carna Biosciences, Inc.

25 Con respecto a la medición de la actividad inhibidora de los compuestos, en primer lugar, el monofumarato del Compuesto A se diluyó progresivamente con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, proteína EGFR, un péptido de sustrato (la concentración final fue de 250 nM), cloruro de magnesio (la concentración final fue de 10 mM), cloruro de manganeso (la concentración final fue de 10 mM), ATP (la concentración final fue de 1,5 µM), y una solución de DMSO de los compuestos de prueba (la concentración final de DMSO fue de un 2,5 %) se añadieron a una solución tampón para una reacción de quinasa (HEPES 20 mM (pH 7,5), ditioteitol 2 mM, Triton X-100 al 0,01 %), y después de que la solución se hubiera incubado durante 120 minutos a 25 °C, se realizó una reacción de quinasa. La reacción se terminó mediante la adición de EDTA a la misma con el fin de obtener una concentración final de 24 mM. Posteriormente, se le añadió un líquido de detección que contenía anticuerpo PT66 anti-fosfotirosina fosforilada marcado con Eu (PerkinElmer, Inc.) y SURELIGHT APC-SA (PerkinElmer, Inc.), y el sistema se dejó en reposo durante 2 horas o más a temperatura ambiente. Finalmente, la cantidad de fluorescencia con la irradiación con luz de excitación que tenía una longitud de onda de 337 nm se midió a dos longitudes de onda de 620 nm y 665 nm, con un aparato PHERAstar FS (BMG Labtech GmbH). La cantidad de reacción de fosforilación se determinó a partir de la relación de las cantidades de fluorescencia a las dos longitudes de onda, y la concentración de compuesto a la que la reacción de fosforilación se pudo suprimir por un 50 % se definió como el valor de CI50 (nM).

3) Selectividad de inhibición de BTK

40 El "valor de CI50 de actividad inhibidora de EGFR (nM)/valor de CI50 de actividad inhibidora de BTK (nM)" se calculó basándose en los resultados obtenidos en las secciones anteriores 1) y 2) y, de este modo, se identificó la selectividad de inhibición de BTK del compuesto de ensayo.

[Tabla 8]

| Compuesto de prueba | Valor de CI50 de actividad inhibidora de EGFR (nM) /valor de CI50 de actividad inhibidora de BTK (nM) |
|------------------------------|---|
| monofumarato del Compuesto A | 16,90 |
| Compuesto de comparativo 1 | 1,3 |

45 A partir de los resultados de la prueba, se encontró que la selectividad de inhibición de BTK frente a EGFR quinasa de monofumarato del Compuesto A de la presente invención fue de aproximadamente 13 veces superior que el del compuesto de comparativo 1 in vitro y el monofumarato del Compuesto A de la presente invención tenía una excelente selectividad de inhibición de BTK. A partir de estos resultados, se demostró que el fumarato del Compuesto A de la presente invención podían haber reducido los efectos adversos en comparación con los inhibidores de BTK existentes.

Ejemplo de Ensayo 7 Ensayo para medir la actividad inhibidora de la proliferación frente a líneas celulares que expresan BTK y EGFR (in vitro), y comparación de su selectividad

55 Células TMD8, que son de una línea celular del linfoma difuso de linfocitos B grandes que expresan BTK, se

suspendieron en medio RPMI1640 (fabricado por Life Technologies Corp.) que contiene suero bovino fetal al 10 %. Células A431, que son de una línea celular de carcinoma epidermoide humano altamente activado y que sobreexpresa EGFR, se suspendieron en DMEM, medio de alto contenido de glucosa (fabricado por Life Technologies Corp.) que contiene suero bovino fetal al 10 %. Las suspensiones celulares se inocularon en cada pocillo de microplacas de fondo plano de 384 pocillos, y las células se cultivaron durante 1 día a 37 °C en un incubador que contiene gas dióxido de carbono al 5 %. El monofumarato del Compuesto A y el compuesto de comparativo 1 se disolvieron en DMSO, y las soluciones se diluyeron a una concentración de 500 veces la concentración final del compuesto de prueba, usando DMSO. Una solución de DMSO de los compuestos de ensayo se diluyó con el medio usado en la suspensión de cada célula, y esta se añadió a cada uno de los pocillos de las placas de cultivo celular de tal modo que la concentración final de DMSO fuera del 0,2 %. Las células se cultivaron adicionalmente durante 3 días a 37 °C en un incubador que contiene gas dióxido de carbono al 5 %. El recuento del número de células antes de la adición de los compuestos y después del cultivo durante 3 días en presencia de los compuestos, se realizó con un aparato CELLTITER GLO (fabricado por Promega Corp.) basándose en el protocolo recomendado por Promega Corp. La relación de inhibición de proliferación mediante la siguiente fórmula, y se determinó la concentración del compuesto de ensayo que inhibía el 50 % (CI50 (nM)).

$$\text{Relación de inhibición de proliferación (\%)} = (C - T)/(C - CO) \times 100$$

T: Intensidad de luminiscencia de un pocillo con el compuesto de prueba
 C: Intensidad de luminiscencia de un pocillo sin el compuesto de prueba
 C0: Intensidad de luminiscencia de un pocillo medido antes de la adición del compuesto de prueba

Con una comparación entre la actividad inhibidora de la proliferación celular frente a células A431 que depende de la señalización de la proliferación de EGFR y la actividad inhibidora de la proliferación celular frente a células TMD8 que depende de la señalización de la proliferación de BTK, es posible evaluar la influencia de las quinasas respectivas a un nivel celular. Es decir, calculando la "relación de inhibición de proliferación celular de A431/relación de inhibición de proliferación celular de TMD8", se contempla que, a medida que el valor de la relación es más grande, la selectividad para BTK por encima de EGFR en las células aumenta. Los valores de "relación de inhibición de proliferación celular de A431/relación de inhibición de proliferación celular de TMD8" se muestran en la Tabla 9.

[Tabla 9]

| Compuesto de prueba | Relación de inhibición de proliferación celular de A431 / relación de inhibición de proliferación celular de TMD8 |
|------------------------------|---|
| monofumarato del Compuesto A | 7643 |
| Compuesto de comparativo 1 | 117,9 |

A partir de los resultados de la prueba, se encontró que la selectividad de inhibición de BTK frente a EGFR quinasa de monofumarato del Compuesto A de la presente invención en la relación de inhibición de proliferación celular in vitro fue de aproximadamente 65 veces tan alto como el compuesto de comparativo 1. De este modo, se encontró que el fumarato del Compuesto A de la presente invención tenía una selectividad de inhibición de BTK excelente, no solo en quinasa sino también en células. A partir de los resultados, se demostró que el fumarato del Compuesto A de la presente invención podía reducir los efectos adversos en comparación con los inhibidores de BTX existentes.

40 Ejemplo de prueba 8 Modelo de ratón con artritis inducido con colágeno

La prueba se llevó a cabo según el método descrito en la Bibliografía no de patente (BrandDD, et al., Nat Protoc. 2007; 2, 1269-1275, XuD. y col., JPET, abril de 2012; 341 (1): 90-103). Ratones /DBA/1 macho de siete semanas de edad (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) fueron inyectados por vía intracutánea en el dorso con 100 µl/cuerpo de una solución con la misma cantidad mezclada (emulsión) de 4 mg/ml de solución de colágeno de tipo 2 bovino (Collagen Research Center) ay adyuvante completo de Freund (DIFCO Inc.) (inmunización inicial). Después de 21 días, los ratones fueron inyectados por vía intracutánea en el espinazo con 100 µl/cuerpo de una solución con la misma cantidad mezclada (emulsión) de 4 mg/ml de solución de colágeno de tipo 2 bovino (Collagen Research Center) ay adyuvante completo de Freund (DIFCO) para proporcionar una inmunización adicional. La administración oral de 1 vez al día se continuó durante 17 días estableciendo el día de iniciación de administración (día 0) como el octavo día desde la inmunización adicional. Los síntomas de artritis el día 0, el día 3, el día 7, el día 10, el día 14 y el día 17 se puntuaron macroscópicamente (0: No hay cambio, 1: Inflamación de un dedo, 2: Inflamación de dos dedos o más, 3: Inflamación de empeine, 4: Inflamación de todos los dedos extendiéndose a la muñeca/tobillo) y un total de cuatro patas se obtuvo como punto de cuerpo individual (máximo 16 puntos). Los resultados se muestran en la Fig. 11.

La Fig. 11 muestra que el grupo administrado con prednisolona (3 mg/kg) que se estableció como compuesto de control positivo del sistema de prueba, estuvo solo en un grado de mantener la puntuación de artritis aumentada, mientras que el grupo administrado con el monofumarato del Compuesto A de la presente invención (0,381 mg/kg) disminuyó la puntuación de artritis eficazmente. A partir de los resultados, Se confirmó que el fumarato del

Compuesto A de la presente invención tenía un efecto terapéutico excelente frente a artritis reumatoide que ya había aparecido.

REIVINDICACIONES

1. Un fumarato de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida.
5
2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida-hemifumarato.
3. La sal de acuerdo con la reivindicación 2, que es un cristal que tiene un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0.1^\circ$) con al menos dos, preferentemente al menos cinco o más máximos seleccionados de $4,5^\circ$, $5,8^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,4^\circ$, $16,6^\circ$, $17,3^\circ$, $18,2^\circ$, $20,2^\circ$, $26,4^\circ$ y $27,1^\circ$, en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
10
4. La sal de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, que es un cristal que tiene un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0.1^\circ$) con máximos a $4,5^\circ$, $5,8^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,4^\circ$, $16,6^\circ$, $17,3^\circ$, $18,2^\circ$, $20,2^\circ$, $26,4^\circ$ y $27,1^\circ$, en un espectro de difracción de rayos X en polvo, preferentemente es un cristal que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo tal como se muestra en la Fig. 2.
15
5. La sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que es un cristal que tiene una temperatura máxima en una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) con un máximo endotérmico en la proximidad de desde 197°C a 199°C .
20
6. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida-monofumarato.
7. La sal de acuerdo con la reivindicación 6, que es un cristal que tiene un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0.1^\circ$) con al menos dos, preferentemente al menos cinco o más máximos seleccionados de $7,2^\circ$, $12,4^\circ$, $14,4^\circ$, $15,0^\circ$, $15,6^\circ$, $19,0^\circ$, $22,3^\circ$, $22,6^\circ$, $23,4^\circ$, $25,5^\circ$, $25,9^\circ$ y $27,6^\circ$, en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
25
8. La sal de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, que es un cristal que tiene un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0.1^\circ$) con máximos a $7,2^\circ$, $12,4^\circ$, $14,4^\circ$, $15,0^\circ$, $15,6^\circ$, $19,0^\circ$, $22,3^\circ$, $22,6^\circ$, $23,4^\circ$, $25,5^\circ$, $25,9^\circ$ y $27,6^\circ$, en un espectro de difracción de rayos X en polvo, preferentemente es un cristal que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo tal como se muestra en la Fig. 4.
30
9. La sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que es un cristal que tiene una temperatura máxima en una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) con un máximo endotérmico en la proximidad de desde 219°C a 224°C .
35
10. La sal de acuerdo con la reivindicación 6, que es un amorfo que muestra un patrón halo en el espectro de difracción de rayos X en polvo.
40
11. La sal de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 10, que es un amorfo, que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo tal como se muestra en la Fig. 1.
12. Un inhibidor de BTK o una composición farmacéutica, que comprende cada uno la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un principio activo.
45
13. Un agente antitumoral que es preferentemente contra un tumor hematológico, o un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria, preferentemente para rinitis alérgica, polinosis, dermatitis atópica, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, comprendiendo dicho agente la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un principio activo.
50
14. Uso de la sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la producción de un inhibidor de BTK o de una composición farmacéutica.
55
15. Uso de la sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la producción de un agente antitumoral o un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria, preferentemente para la producción de un agente antitumoral frente a un tumor hematológico o un agente preventivo y/o terapéutico para rinitis alérgica, polinosis, dermatitis atópica, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.
60
16. La sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en una inhibición de BTK o para su uso como una medicina.
17. La sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la prevención o el tratamiento de un tumor, una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria,
65

preferentemente para su uso en la prevención o el tratamiento de un tumor hematológico, rinitis alérgica, polinosis, dermatitis atópica, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

FIG.1

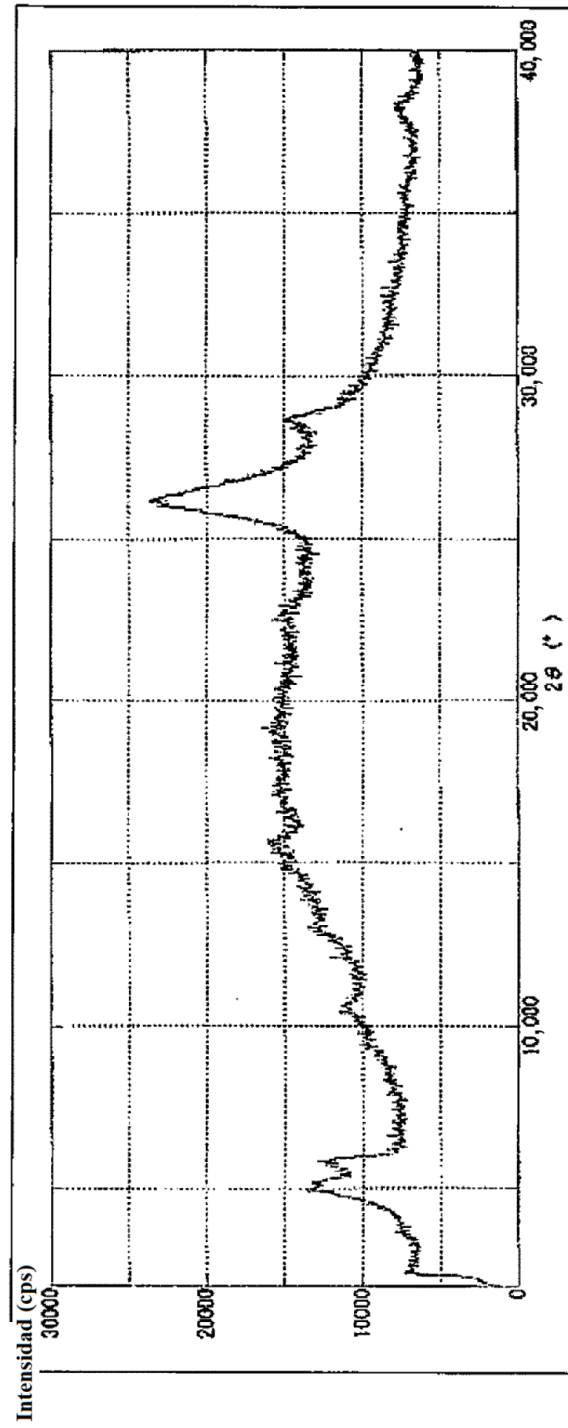


FIG.2

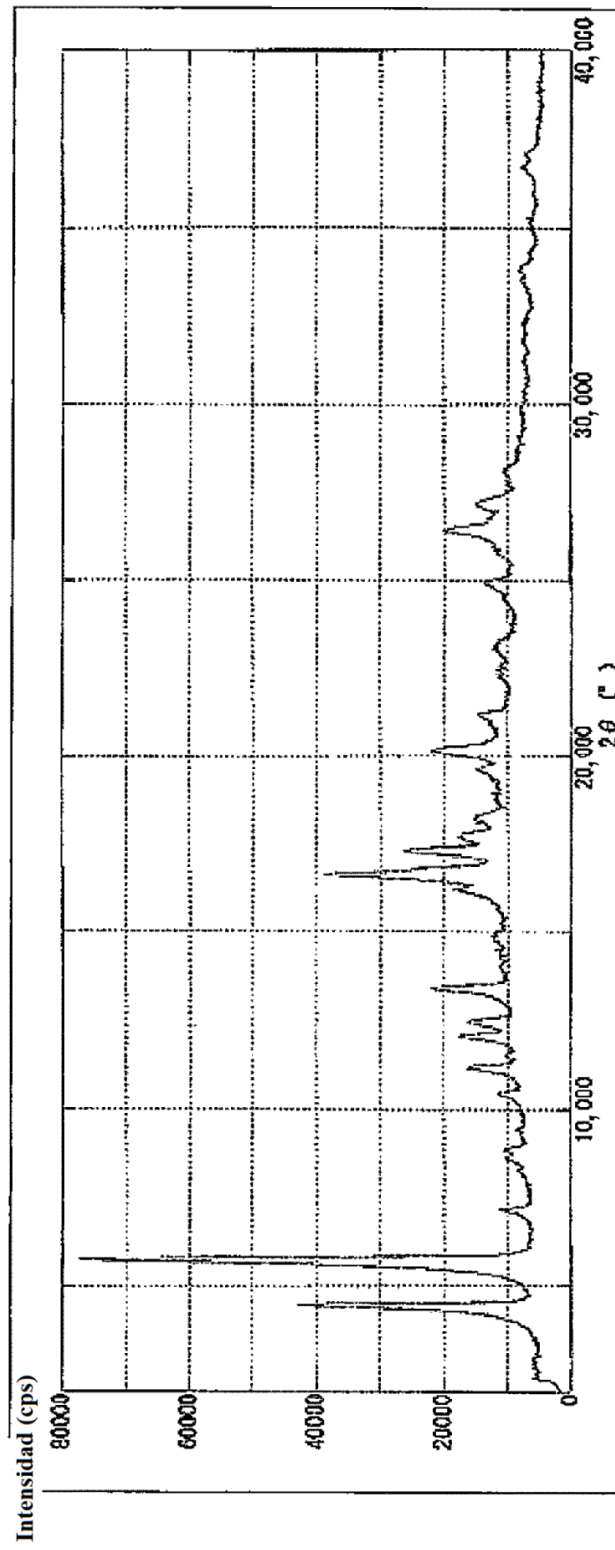


FIG.3

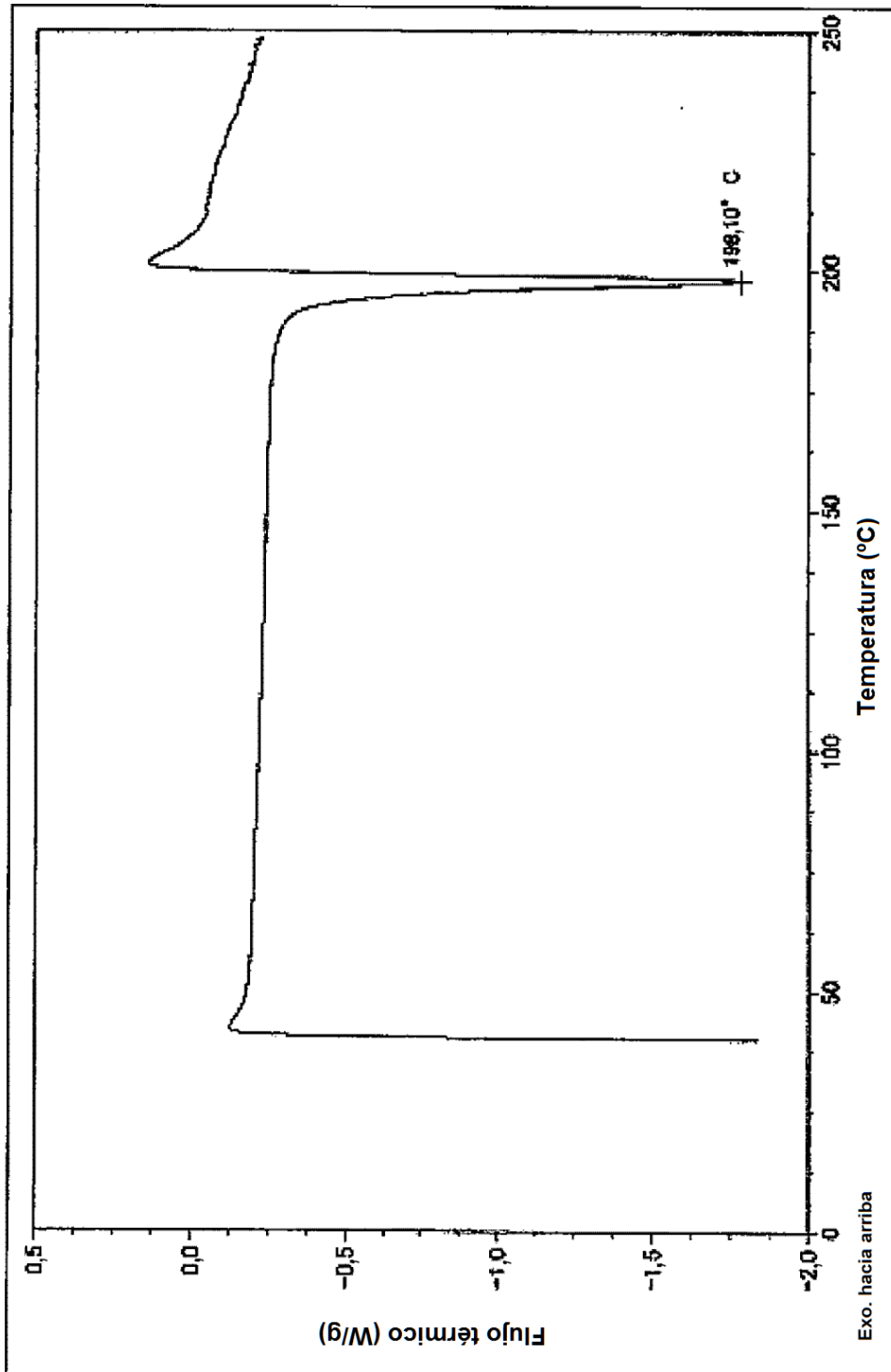


FIG.4

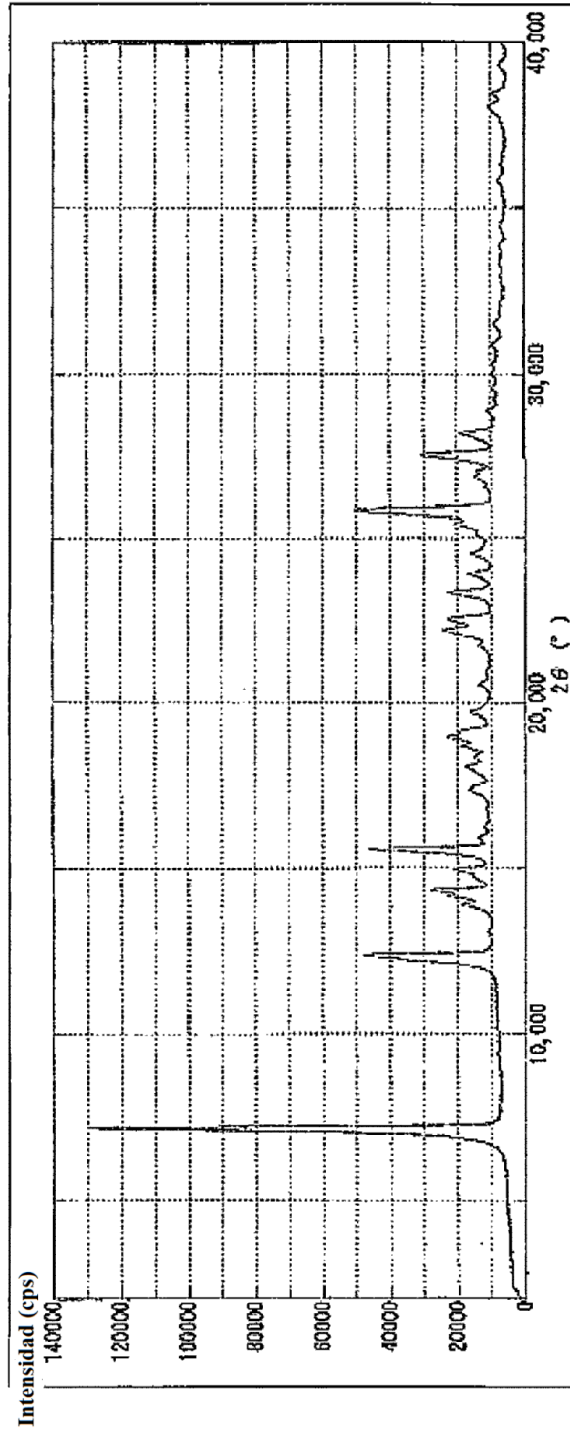


FIG.5

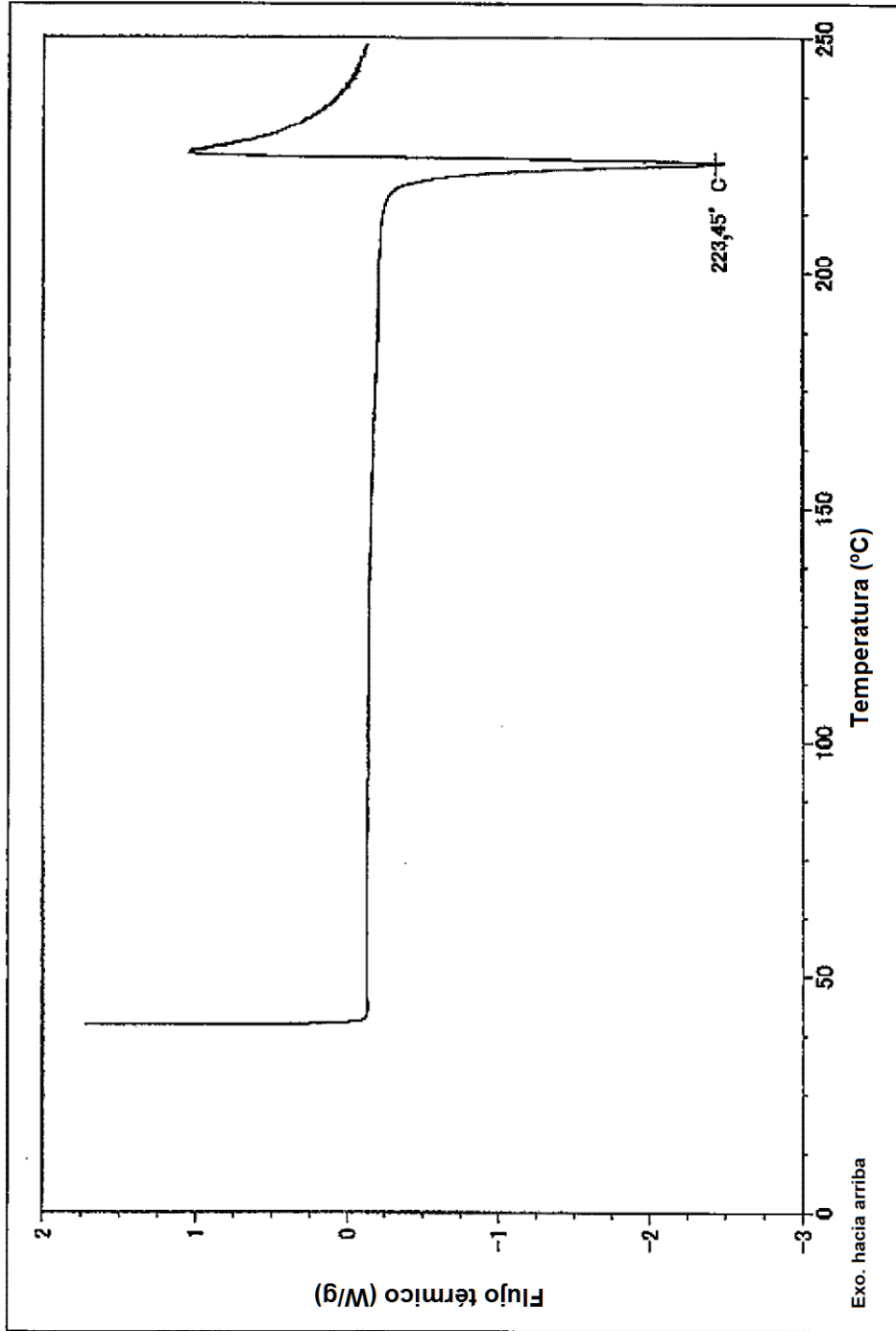


FIG.6

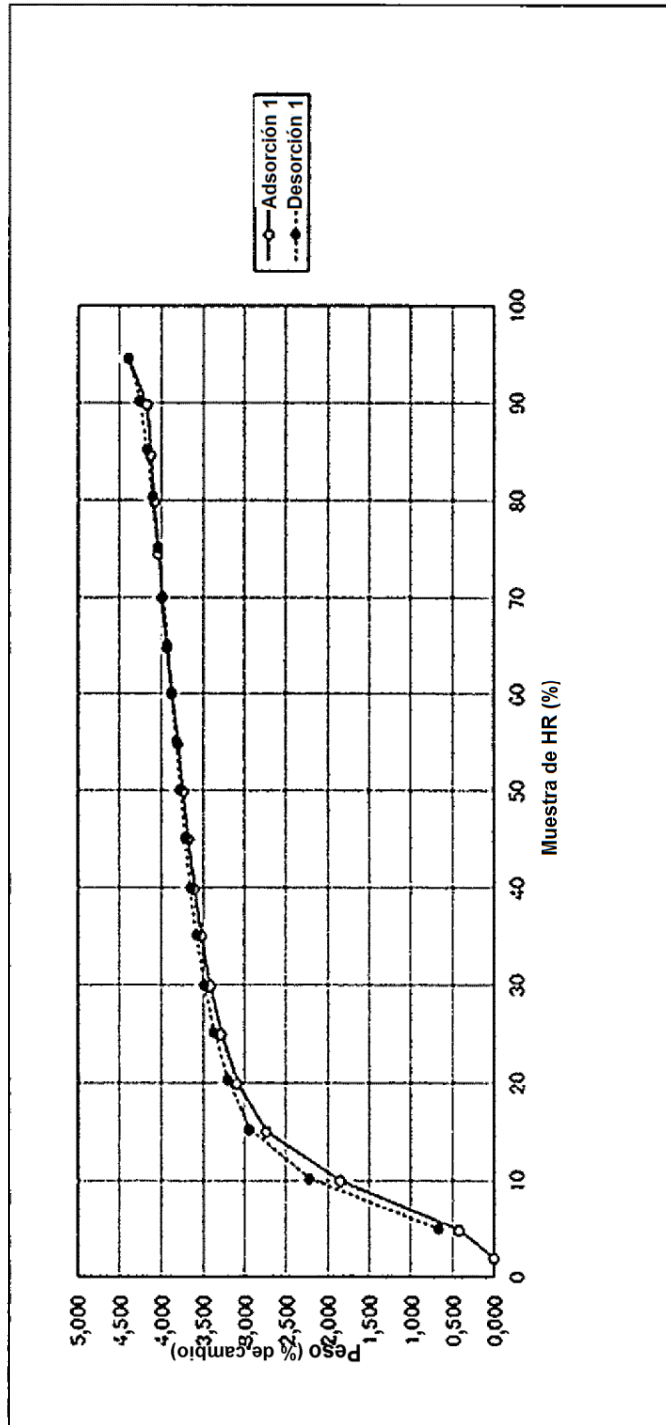


FIG.7

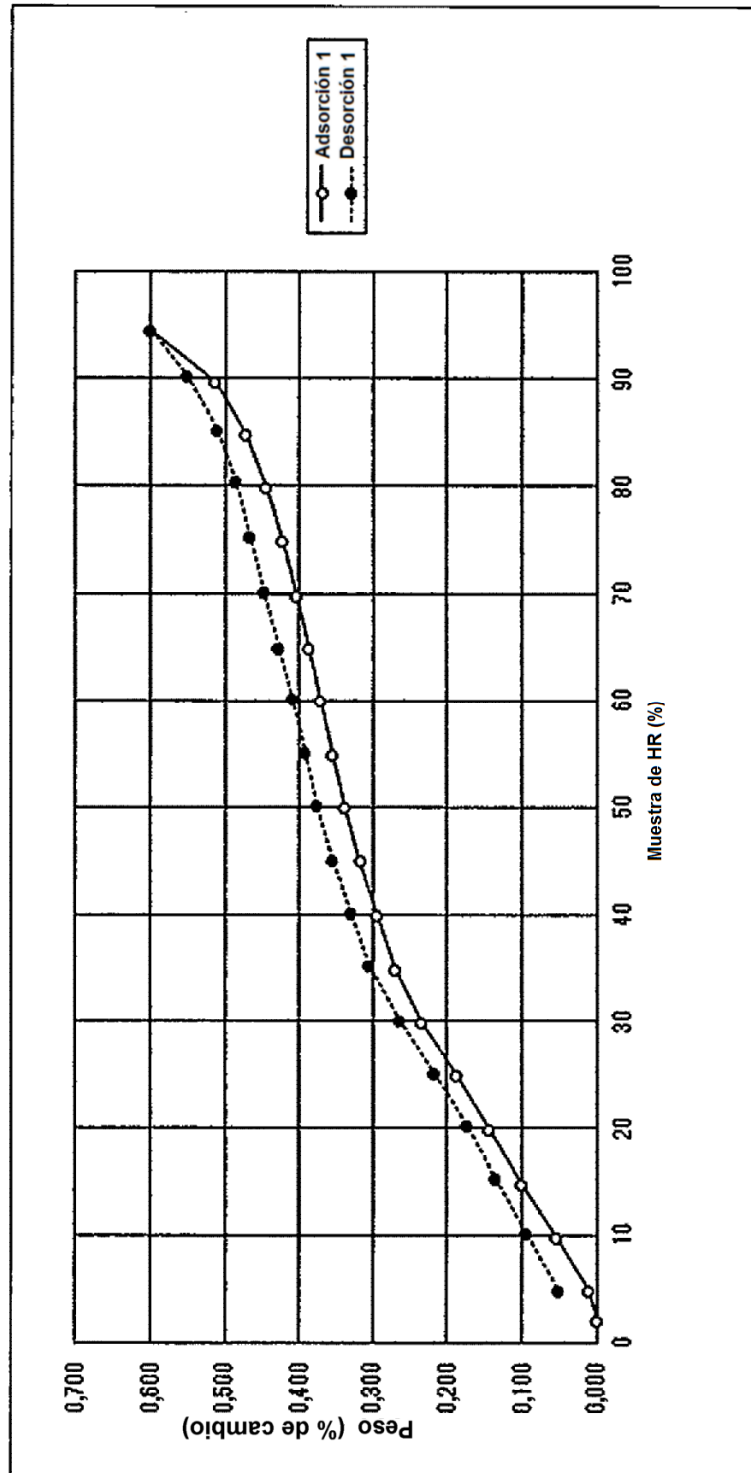


FIG.8

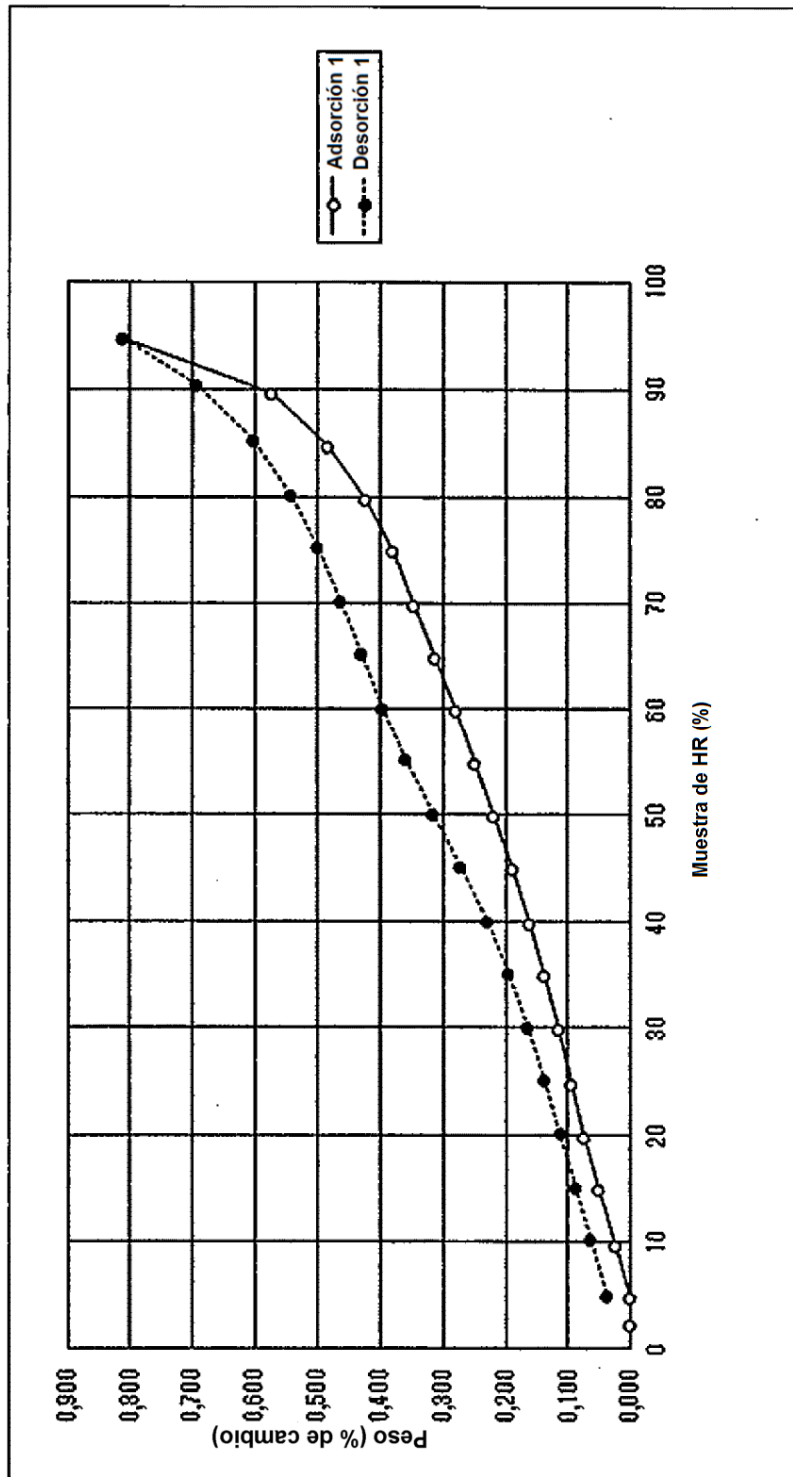


FIG.9

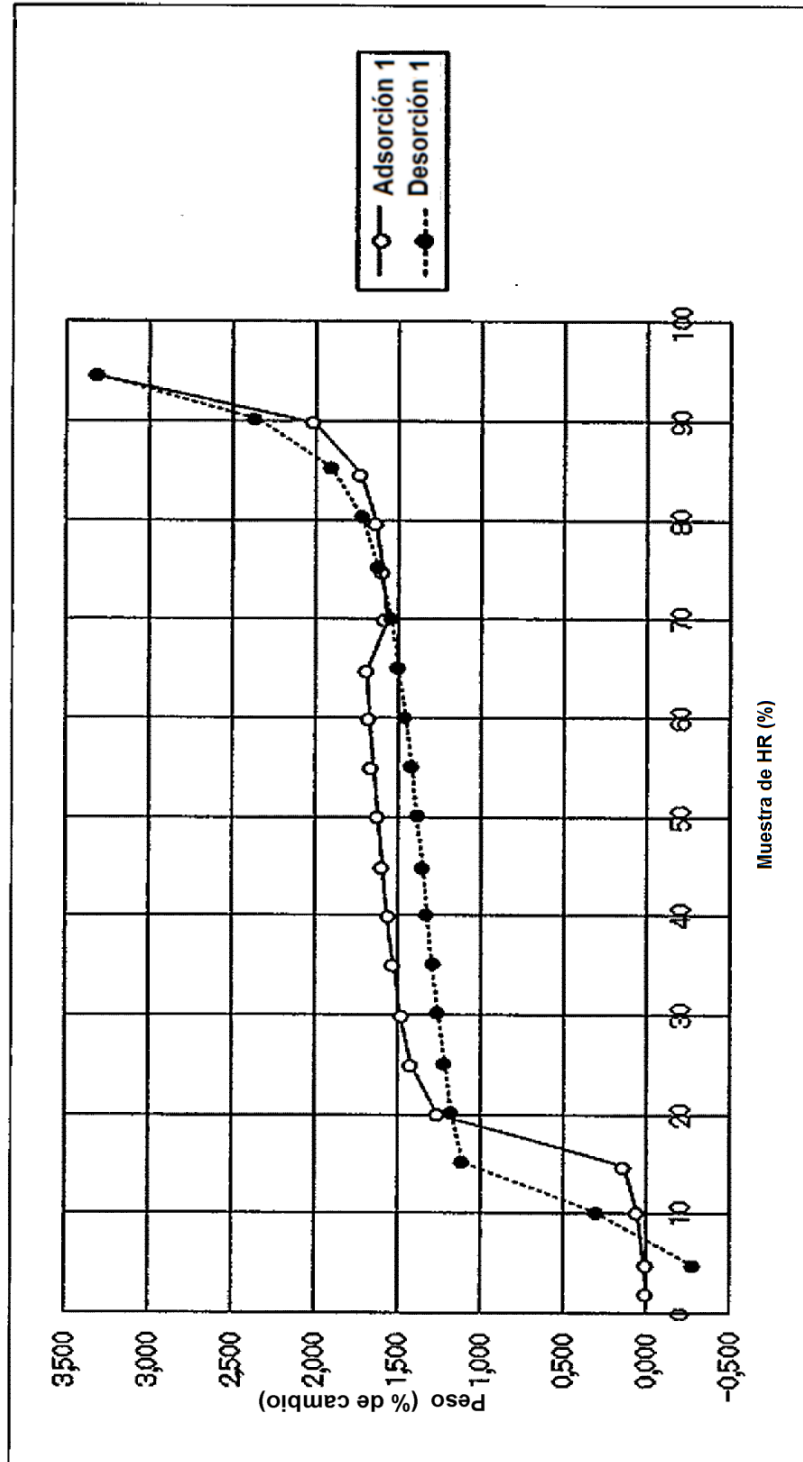


FIG.10

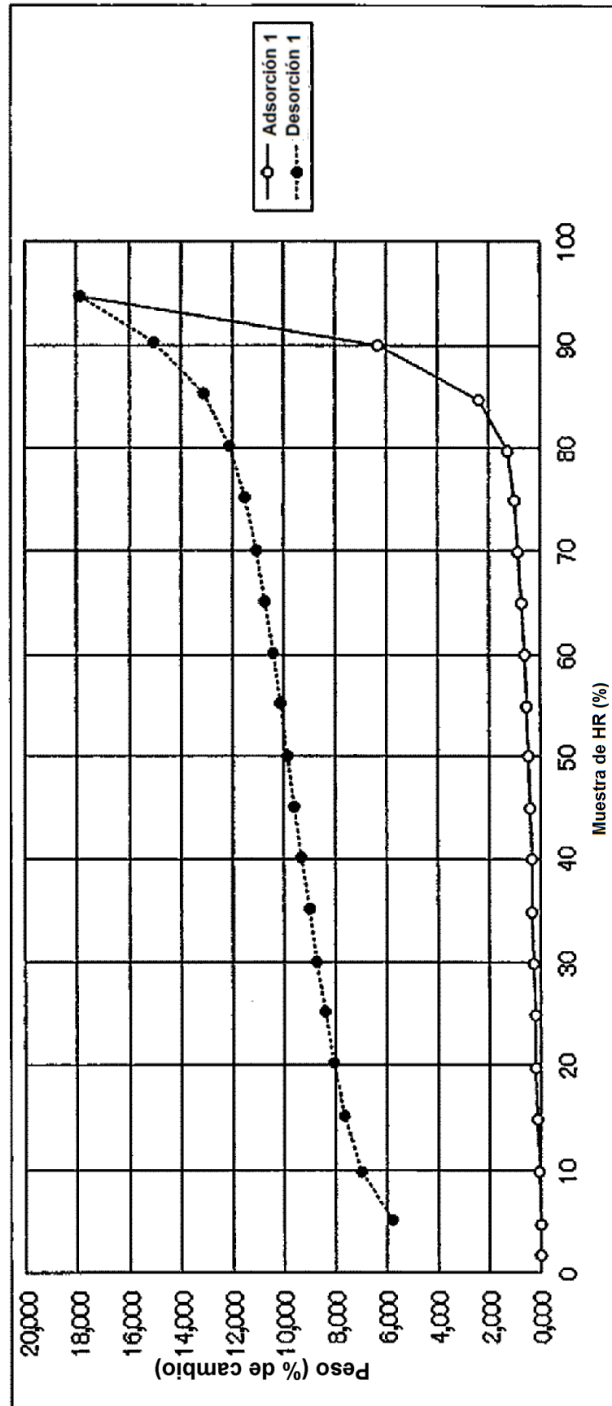


FIG.11

