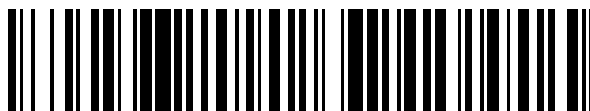


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 763**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2011 PCT/US2011/046926**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012 WO12021444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2011 E 11816874 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2603081**

54 Título: **Sal de besilato de un inhibidor de BTK**

30 Prioridad:

10.08.2010 US 372349 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:

**CELGENE AVILOMICS RESEARCH, INC. (100.0%)
45 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730, US**

72 Inventor/es:

**WITOWSKI, STEVEN RICHARD;
WESTLIN III, WILLIAM FREDERICK y
TESTER, RICHLAND WAYNE**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 617 763 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 de besilato de un inhibidor de BTK

5 **Referencia cruzada con solicitudes relacionadas**

La presente invención reivindica la prioridad con respecto a la solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 61/372349, presentada el 10 de agosto del 2010.

10 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona una forma de sal, y composiciones de la misma, útiles como inhibidores de proteínas quinasas.

15 **Antecedentes de la invención**

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido muy apoyada en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y de otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de un extenso estudio es la de las proteínas quinasas.

20 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. Se cree que las proteínas quinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y de su función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250 a 300 aminoácidos. Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína serina/treonina, lípidos, etc.).

En general, las proteínas quinasas median la señalización intracelular efectuando una transferencia de fosforilo desde un tirofosfato nucleósido a un aceptor de proteínas que participa en una vía de señalización. Estas fosforilaciones actúan como interruptores moleculares de encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estas fosforilaciones se desencadenan en último término en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y otros. Los ejemplos de dichos estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana y H₂O₂), citocinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis del tumor α (TNF- α)), y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la migración, la diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular.

40 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por proteínas quinasas como se ha descrito anteriormente. Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con las hormonas. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de encontrar inhibidores de proteínas quinasas útiles como agentes terapéuticos.

45 **Sumario de la invención**

Ahora se ha encontrado que la nueva forma de sal de la presente invención, y las composiciones de la misma, son útiles como inhibidores de una o más proteínas quinasas, y presentan características deseables para ello. En general, esta forma de sal, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la misma, es útil para tratar o reducir la gravedad de una variedad de enfermedades o trastornos como se describe en detalle en el presente documento.

55 **Breve descripción de las figuras**

La **Figura 1** representa el espectro de FT-Raman (3.400-100 cm⁻¹) de la Forma P1 del Compuesto 2.

La **Figura 2** representa el patrón de PXRD de la Forma P1 del Compuesto 2.

60 La **Figura 3** representa el TG-FTIR de la Forma P1 del Compuesto 2.

La **Figura 4** representa el termograma de DSC de la Forma P1 del Compuesto 2 que muestra la etapa 2 de enfriamiento.

La **Figura 5** representa el termograma de DSC de la Forma P1 del Compuesto 2 que muestra el proceso de calentamiento y enfriamiento de cuatro etapas.

65 La **Figura 6** representa el patrón de PXRD de la Forma P22 del Compuesto 2 en comparación con el patrón de PXRD de la Forma P1 del Compuesto 2.

La **Figura 7** representa el espectro de FT-Raman ($3.400-100\text{ cm}^{-1}$) de la Forma P22 del Compuesto **2**.

La **Figura 8** representa el TG-FTIR de la Forma P22 del Compuesto **2**.

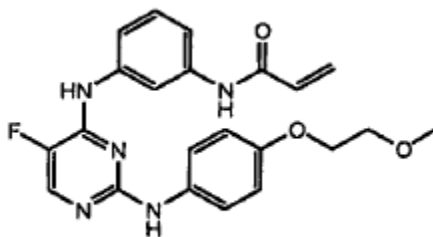
La **Figura 9** representa la RMN de ^1H de la Forma P22 del Compuesto **2** preparada de acuerdo con el Ejemplo 3, *infra*.

La **Figura 10** representa el termograma de DSC de la Forma P22 del Compuesto **2**.

Descripción detallada de la invención

Descripción general de ciertos aspectos de la invención:

La solicitud de patente publicada de Estados Unidos n.º 20100029610, publicada el 4 de febrero de 2010 ("la publicación '610"), describe ciertos compuestos de pirimidina 2,4-disustituidos, que inhiben covalente e irreversiblemente la actividad de una o más proteínas quinasas, incluyendo la tirosina quinasa de Bruton ("BTK"), un miembro de las TEC quinasas. Dichos compuestos incluyen el Compuesto **1**:



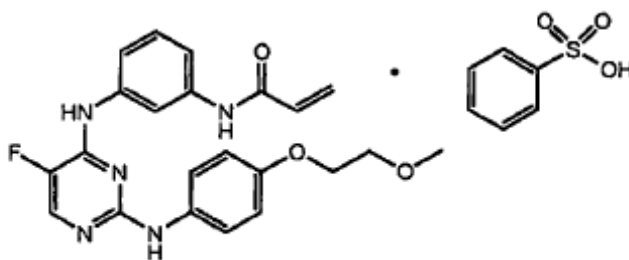
1

El Compuesto **1** (*N*-(3-(5-fluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)) se designa compuesto número **I-182**, y la síntesis del Compuesto **1** se describe en detalle en el Ejemplo 20 de la publicación '610.

El Compuesto **1** es activo en una variedad de ensayos y modelos terapéuticos que demuestran la inhibición covalente e irreversible de BTK (en ensayos enzimáticos y celulares). En particular, se encontró que el Compuesto **1** inhibe la proliferación de los linfocitos B tanto *in vitro* como *in vivo*. Por consiguiente, el Compuesto **1** es útil para el tratamiento de uno o más trastornos asociados con la actividad de BTK.

Sería deseable proporcionar una forma de sal del Compuesto **1** que, en comparación con el Compuesto **1**, confiriera características tales como una mejor hidrosolubilidad, estabilidad y facilidad de formulación. Por consiguiente, la presente invención proporciona la sal de besilato del Compuesto **1**.

La presente invención proporciona una sal de besilato del Compuesto **1**, representada por el Compuesto **2**:



2.

El experto habitual en la materia apreciará que el ácido bencenosulfónico y el Compuesto **1** se unen iónicamente para formar el Compuesto **2**. Se contempla que el Compuesto **2** puede existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el Compuesto **2** puede estar en solución, suspensión o en forma sólida. En ciertas realizaciones, el Compuesto **2** está en forma sólida. Cuando el Compuesto **2** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de los mismos. Las formas sólidas ilustrativas se describen en más detalle a continuación.

En otras realizaciones, se proporciona el Compuesto **2** sustancialmente exento de impurezas. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente exento de impurezas" significa que el compuesto no contiene ninguna cantidad significativa de materia extraña. Dicha materia extraña puede incluir un exceso de ácido bencenosulfónico, exceso de Compuesto **1**, disolventes residuales o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación y/o del aislamiento del Compuesto **2**. En ciertas realizaciones, está presente al menos

aproximadamente el 95 % en peso de Compuesto **2**. En otras realizaciones más de la invención, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto **2**.

De acuerdo con una realización, el Compuesto **2** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso, donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. De acuerdo con otra realización, el Compuesto **2** contiene no más del aproximadamente 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas realizaciones, no más del aproximadamente 1,5 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales en relación con el área total del cromatograma de HPLC. En otras realizaciones, el Compuesto **2** contiene no más del aproximadamente 1,0 % por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más del aproximadamente 0,6 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas realizaciones, no más del aproximadamente 0,5 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, en relación con el área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para el Compuesto **2** también se entiende que incluye todas las formas tautoméricas del Compuesto **2**. Además, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo del hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención.

Las formas sólidas del Compuesto 2:

Se ha encontrado que el Compuesto **2** puede existir en una variedad de formas sólidas. Dichas formas incluyen polimorfos, solvatos, hidratos y formas amorfas. La presente invención contempla la totalidad de dichas formas. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el Compuesto **2** como una mezcla de una o más formas sólidas seleccionadas entre polimorfos, solvatos, hidratos y el compuesto amorfo **2**.

Como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" se refiere a las diferentes estructuras de cristal (de formas no solvatadas) en las que un compuesto puede cristalizar. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una forma cristalina, ya sea con una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente incorporada en la estructura cristalina. Del mismo modo, el término "hidrato" se refiere a una forma cristalina, ya sea con una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua incorporada en la estructura cristalina.

En ciertas realizaciones, el Compuesto **2** es un sólido cristalino. En otras realizaciones, el Compuesto **2** es un sólido cristalino sustancialmente exento de compuesto amorfo **2**. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente exento de compuesto amorfo **2**" significa que el compuesto no contiene ninguna cantidad significativa de compuesto amorfo **2**. En ciertas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del compuesto cristalino **2**. En otras realizaciones más de la invención, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del compuesto cristalino **2**.

En ciertas realizaciones, el Compuesto **2** es una forma cristalina pura y, por lo tanto, no tiene agua ni disolvente incorporado en la estructura cristalina. Se ha encontrado que el Compuesto **2** puede existir en al menos una forma cristalina pura distinta (es decir, anhidra) o polimorfo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una forma polimórfica del Compuesto **2** denominada en el presente documento Forma P1. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una forma polimórfica del Compuesto **2** denominada en el presente documento Forma P22.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona la Forma P1 del Compuesto **2**. De acuerdo con un aspecto, la Forma P1 del Compuesto **2** tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar al representado en la **Figura 2**. De acuerdo con otra realización, la Forma P1 del Compuesto **2** se caracteriza por que tiene uno o más picos de su patrón de difracción de rayos X en polvo seleccionados de entre aproximadamente 6,21, aproximadamente 9,48 y aproximadamente 13,29 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma P1 del Compuesto **2** se caracteriza por que tiene dos o más picos de su patrón de difracción de rayos X en polvo seleccionados de entre aproximadamente 6,21, aproximadamente 9,48 y aproximadamente 13,29 grados 2-theta. La forma P1 del Compuesto **2** se caracteriza por que tiene los tres picos de su patrón de difracción de rayos X en polvo seleccionados de entre aproximadamente 6,21, aproximadamente 9,48 y aproximadamente 13,29 grados 2-theta.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a un valor de grados 2-theta se refiere al valor indicado $\pm 0,1$ grados 2-theta. Los métodos de preparación de la Forma P1 del Compuesto **2** se describen *infra*.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona la Forma P22 del Compuesto **2**. De acuerdo con un aspecto, la Forma P22 del Compuesto **2** tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar al representado en la **Figura 6**. De acuerdo con otra realización, la Forma P22 del Compuesto **2** se caracteriza por que tiene uno o más picos de su patrón de difracción de rayos X en polvo seleccionados de entre aproximadamente

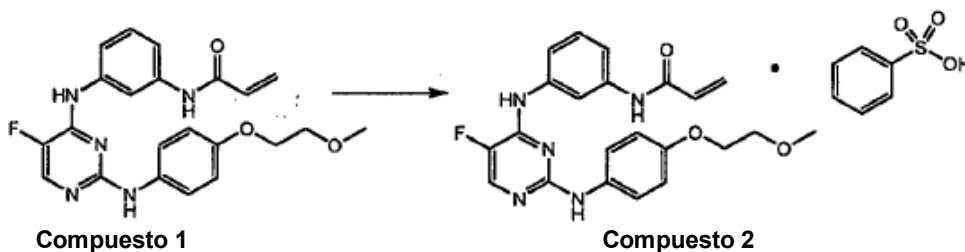
7,29, aproximadamente 8,38 y aproximadamente 11,12 grados 2- theta. En algunas realizaciones, la Forma P22 del Compuesto 2 se caracteriza por que tiene dos o más picos de su patrón de difracción de rayos X en polvo seleccionados de entre aproximadamente 7,29, aproximadamente 8,38, y aproximadamente 11,12 grados 2-theta. La Forma P22 de Compuesto 2 se caracteriza por que tiene los tres picos de su patrón de difracción de rayos X en polvo seleccionados de entre aproximadamente 7,29, aproximadamente 8,38 y aproximadamente 11,12 grados 2-theta.

En algunas realizaciones, la Forma P22 se caracteriza por un punto de fusión de 194 °C. Los métodos de preparación de la Forma P22 del Compuesto 2 se describen *infra*.

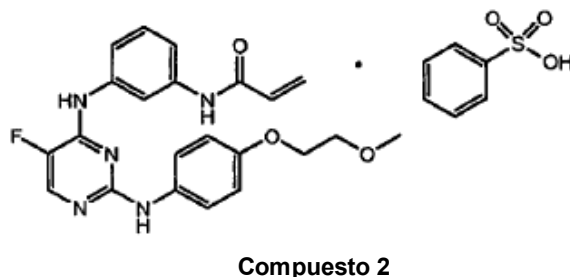
De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona el Compuesto 2 como un sólido amorfo. Los sólidos amorfos son bien conocidos para el experto habitual en la materia, y normalmente se preparan mediante métodos tales como la liofilización, la fusión y la precipitación de fluido supercrítico, entre otros.

Métodos generales para proporcionar el Compuesto 2:

El Compuesto 1 se prepara de acuerdo con los métodos descritos en detalle en la publicación '610. El Compuesto 2 se prepara a partir del Compuesto 1, de acuerdo con el siguiente esquema.

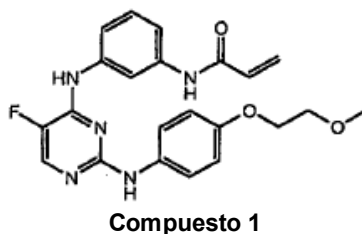


Como se muestra en el esquema general anterior, el Compuesto 2 se prepara a partir del Compuesto 1 mediante la combinación del Compuesto 1 con ácido bencenosulfónico para formar la sal de besilato del mismo. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un método de preparación del Compuesto 2:



que comprende las etapas de:

proporcionar el Compuesto 1:

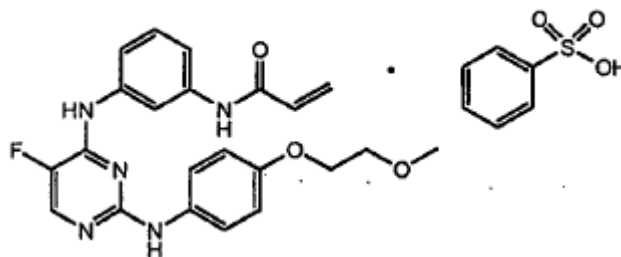


combinar el Compuesto 1 con ácido bencenosulfónico en un disolvente adecuado; y, opcionalmente, aislar el Compuesto 2.

Un disolvente adecuado puede disolver uno o más de los componentes de reacción o, como alternativa, el disolvente adecuado puede facilitar la agitación de una suspensión de uno o más de los componentes de reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados útiles en la presente invención son un disolvente prótico, un disolvente aprótico polar, o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, los disolventes adecuados incluyen un éter, un éster, un alcohol, una cetona o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, el disolvente adecuado es

metanol, etanol, isopropanol o acetona, siendo dicho disolvente anhidro o estando en combinación con agua o heptano. En otras realizaciones, los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glicina, diglicina, éter metil-*t*-butílico, *t*-butanol, *n*-butanol y acetonitrilo. En otra realización, el disolvente adecuado es etanol anhidro. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es MTBE.

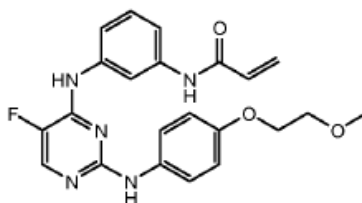
5 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación proporciona un método de preparación del Compuesto 2:



Compuesto 2

10 que comprende las etapas de:

combinar el Compuesto 1:



Compuesto 1

15 con un disolvente adecuado y, opcionalmente, calentar para formar una solución de los mismos; añadir ácido bencenosulfónico a dicha solución; y opcionalmente, aislar el Compuesto 2.

20 Como se ha descrito en general con anterioridad, el Compuesto 1 se disuelve en un disolvente adecuado, opcionalmente, con calentamiento. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se disuelve a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 °C. En otras realizaciones, el Compuesto 1 se disuelve a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 55 °C. En otras realizaciones más, el Compuesto 1 se disuelve a la temperatura de ebullición del disolvente. En otras realizaciones, el Compuesto 1 se disuelve sin calentamiento.

25 En ciertas realizaciones, se añade aproximadamente 1 equivalente de ácido bencenosulfónico al Compuesto 1, proporcionando el Compuesto 2. En otras realizaciones, se añade menos de 1 equivalente de ácido bencenosulfónico al Compuesto 1, proporcionándose el Compuesto 2. En otras realizaciones más, se añade más de 1 equivalente de ácido bencenosulfónico al Compuesto 1, proporcionándose el Compuesto 2. En otras realizaciones más, se añaden de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes de ácido bencenosulfónico al Compuesto 1, proporcionándose el Compuesto 2. En otra realización, se añaden de aproximadamente 0,99 a aproximadamente 1,01 equivalentes de ácido bencenosulfónico al Compuesto 1, proporcionándose el Compuesto 2.

35 Se apreciará que el ácido bencenosulfónico se puede añadir a la mezcla del Compuesto 1 y un disolvente adecuado en cualquier forma adecuada. Por ejemplo, el ácido bencenosulfónico se puede añadir en forma sólida o como una solución o una suspensión en un disolvente adecuado. El disolvente adecuado puede ser el mismo disolvente adecuado que el que se combina con el Compuesto 1 o puede ser un disolvente diferente. De acuerdo con una realización, el ácido bencenosulfónico se añade en forma sólida. En ciertas realizaciones, el ácido bencenosulfónico se combina con un disolvente adecuado antes de añadirlo al Compuesto 1. De acuerdo con otra realización, el ácido bencenosulfónico se añade como una solución en un disolvente adecuado. En otras realizaciones, el disolvente adecuado en el que se disuelve el ácido bencenosulfónico es un disolvente prótico polar o aprótico polar. Dichos disolventes incluyen agua, alcoholes, éteres y cetonas. Los ejemplos de dichos disolventes incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glicina, diglicina, éter metil-*t*-butílico, *t*-butanol, *n*-butanol y acetonitrilo. En ciertas realizaciones, el disolvente adecuado se selecciona entre los anteriores y es anhidro. De acuerdo con una realización, el ácido bencenosulfónico se disuelve en MTBE.

En ciertas realizaciones, la mezcla resultante que contiene el Compuesto **2** se enfría. En otras realizaciones, la mezcla que contiene el Compuesto **2** se enfría por debajo de 20 °C.

5 En ciertas realizaciones, el Compuesto **2** se precipita de la mezcla. En otra realización, el Compuesto **2** se cristaliza de la mezcla. En otras realizaciones, el Compuesto **2** se cristaliza de la solución después de la siembra de la solución (es decir, la adición de cristales del Compuesto **2** a la solución).

10 El Compuesto **2** cristalino puede precipitar de la mezcla de reacción o generarse mediante la extracción de parte o de la totalidad del disolvente a través de métodos tales como evaporación, destilación, filtración (por ejemplo, nanofiltración, ultrafiltración), ósmosis inversa, absorción y reacción, mediante la adición de un anti-disolvente tal como heptano, mediante enfriamiento o mediante diferentes combinaciones de estos métodos.

15 Como se ha descrito en general con anterioridad, opcionalmente, el Compuesto **2** se aísla. Se apreciará que el Compuesto **2** se puede aislar mediante cualquier medio físico adecuado conocido para un experto habitual en la materia. En ciertas realizaciones, el Compuesto **2** sólido precipitado se separa del sobrenadante por filtración. En otras realizaciones, el Compuesto **2** sólido precipitado se separa del sobrenadante mediante la decantación del sobrenadante.

20 En ciertas realizaciones, el Compuesto **2** sólido precipitado se separa del sobrenadante por filtración.

En ciertas realizaciones, el Compuesto **2** aislado se seca al aire. En otras realizaciones el Compuesto **2** aislado se seca bajo presión reducida, opcionalmente, a temperatura elevada.

Usos, formulación y administración

25 **Composiciones farmacéuticamente aceptables**

30 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende el Compuesto **2** y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de Compuesto **2** de las composiciones de la presente invención es aquella que es eficaz para inhibir mensurablemente una proteína quinasa, particularmente, al menos una de una TEC-quinasa, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto **2** de las composiciones de la presente invención es aquella que es eficaz para inhibir mensurablemente al menos una de TEC-quinasa, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para la administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para la administración oral a un paciente.

40 El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

45 La expresión "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

50 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites no volátiles, estériles, se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión.

65 Con este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables,

- como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente, en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas, u otras, farmacéuticamente aceptables también se pueden usar con fines de formulación.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para el uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para el uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.
- Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, que se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluya zonas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo las enfermedades de los ojos, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas zonas u órganos.
- La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar los parches de vía tópica-transdérmica.
- Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- Para un uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril de pH ajustado, isotónica, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril de pH ajustado, isotónica, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para los usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica, y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.
- En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para la administración oral.
- La cantidad de compuestos de la presente invención que se puede combinar con los materiales portadores para producir una composición en una forma farmacéutica individual variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas se formulan de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal/día del Compuesto 2 a un paciente que recibe estas composiciones.
- También se ha de entender que una dosis específica y una pauta de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la

edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, la dieta, el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la opinión del médico tratante y la gravedad de la enfermedad que se esté tratando en particular. La cantidad de Compuesto **2** de la composición también dependerá del compuesto particular de la composición.

5

Usos de Compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

El Compuesto **2** y las composiciones descritas en el presente documento, en general, son útiles para la inhibición de la actividad de proteína quinasa de una o más enzimas. Los ejemplos de quinasas que son inhibidas por el Compuesto **2** y las composiciones que se describen en el presente documento y contra los que son útiles los métodos descritos en el presente documento incluyen BTK y otras TEC-quinasas, incluyendo ITK, TEC, BMX y RLK, o un mutante de las mismas.

10

La tirosina quinasa de Bruton ("BTK"), un miembro de las TEC-quinasas, es una enzima clave de señalización expresada en todos los tipos de células hematopoyéticas a excepción de los linfocitos T y los linfocitos citolíticos naturales. La BTK desempeña un papel esencial en la vía de señalización de los linfocitos B que une la estimulación del receptor de linfocitos B de la superficie celular (BCR) con las respuestas intracelulares aguas abajo.

15

La BTK es un regulador clave del desarrollo, de la activación, de la señalización y de la supervivencia de los linfocitos B (Kurosaki, *Curr Op Imm*, 2000, 276-281; Schaeffer y Schwartzberg, *Curr Op Imm* 2000, 282-288). Además, la BTK desempeña un papel en una serie de otras vías de señalización de células hematopoyéticas, por ejemplo, la producción de TNF- α mediada por el receptor de tipo Toll (TLR) y el receptor de citocinas en los macrófagos, la señalización del receptor de IgE (Fc_epsilon_RI) en los mastocitos, la inhibición de la señalización apoptótica de Fas/APO-1 en células linfoides de linaje B y la agregación de plaquetas estimulada por el colágeno. Véase, por ejemplo, C. A. Jeffries, *et al.*, (2003), *Journal of Biological Chemistry* 278:26258-26264; N. J. Horwood, *et al.*, (2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197:1603-1611; Iwaki *et al.* (2005), *Journal of Biological Chemistry* 280(48):40261-40270; Vassilev *et al.* (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3): 1646-1656, y Quek *et al.* (1998), *Current Biology* 8(20): 1137-1140.

20

25

Los pacientes con mutaciones en BTK tienen un bloqueo profundo del desarrollo de los linfocitos B, lo que da lugar a una ausencia casi completa de linfocitos B maduros y células plasmáticas, niveles de Ig gravemente reducidos y una profunda inhibición de la respuesta humoral para reclutar antígenos (revisado en Vihinen *et al.*, *Frontiers in Bioscience* 5: d917-928). Los ratones deficientes en BTK también tienen un número reducido de linfocitos B periféricos y una gran reducción de los niveles séricos de IgM e IgG3. La delección de BTK en ratones tiene un profundo efecto sobre la proliferación de los linfocitos B inducida por anti-IgM, e inhibe las respuestas inmunes hacia antígenos de tipo II independientes del timo (Ellmeier *et al.*, *J Exp Med* 192: 1611-1623 (2000)). La BTK también desempeña un papel crucial en la activación de los mastocitos a través del receptor de IgE de alta afinidad (Fc_epsilon_RI). Los mastocitos murinos deficientes en BTK tienen desgranulación reducida y reducción de la producción de citocinas proinflamatorias tras la reticulación de Fc_epsilon_RI (Kawakami *et al.* *Journal of Leukocyte Biology* 65: 286-290).

30

35

40

El Compuesto **2** es un inhibidor de BTK y, por lo tanto, es útil para el tratamiento de uno o más trastornos asociados con la actividad de BTK. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno mediado por BTK que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesita Compuesto **2** o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

Como se usa en el presente documento, la expresión trastornos o afecciones "mediados por BTK", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que la BTK, o un mutante de la misma, se sabe que desempeña un papel. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere a tratar o disminuir la gravedad de una o más enfermedades en las que la BTK, o un mutante de la misma, se sabe que desempeña un papel. En concreto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una enfermedad o una afección seleccionada entre un trastorno proliferativo o un trastorno autoinmune, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesita Compuesto **2** o una composición de acuerdo con la presente invención.

50

55

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con la BTK. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis sorriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomielititis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonos-mioclono, espondilosis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis de la temporal, anemia hemolítica autoinmune cálida, granulomatosis de Wegener, soriasis, alopecia universalis, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma o vulvodinia. En algunas realizaciones, la

60

65

enfermedad o afección es una enfermedad hiperproliferativa o enfermedades mediadas inmunológicamente, incluyendo el rechazo de órganos o tejidos trasplantados y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA, también conocido como VIH).

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con la BTK, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre afecciones o enfermedades heteroimmunes, que incluyen, pero sin limitación, enfermedad de injerto contra hospedador, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia (por ejemplo, alergias al polen de plantas, al látex, a fármacos, a alimentos, a venenos de insectos, a pelos de animales, a caspa de animales, a ácaros del polvo, o a cáliz de cucaracha), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con la BTK, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, oophoritis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con la BTK, en el que la enfermedad o afección se selecciona de un cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno de la proliferación de los linfocitos B, por ejemplo, linfoma de linfocitos B grande y difuso, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple (también conocido como mieloma de células plasmáticas), linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, plasmocitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B mediastínico (tímico) grande, linfoma de linfocitos B grande intravascular, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de próstata o cáncer de los mastocitos (por ejemplo, mastocitoma, leucemia de mastocitos, sarcoma de mastocitos, mastocitosis sistémica). En una realización, el cáncer es cáncer de huesos. En otra realización, el cáncer es de otro origen primario y tiene metástasis en el hueso.

35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades o afecciones asociadas con la BTK, incluyendo enfermedades de los huesos y articulaciones que incluyen, sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis soriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, osteoporosis, cáncer de hueso y metástasis ósea.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con la BTK, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre un trastorno tromboembólico, por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de la angioplastia, restenosis después de la angioplastia, reoclusión tras una derivación aortocoronaria, reestenosis tras una derivación aortocoronaria, apoplejía, isquemia transitoria, trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.

50 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con la BTK, incluyendo eventos inflamatorios infecciosos y no infecciosos, y enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias. Estas enfermedades, trastornos y síndromes autoinmunes e inflamatorios incluyen enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemaduras solares de la piel, sinusitis, neumonía, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colicistitis, agammaglobulinemia, soriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejidos, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), alopecia autoinmune, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados hemolíticos autoinmunes y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo I, choque séptico, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis soriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad degenerativa de las articulaciones, vitíligo, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Behcet, esclerodermia, micosis fungoide, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome agudo de dificultad respiratoria y lesión por isquemia/reperfusión) y enfermedad de Graves.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con la BTK, seleccionadas entre artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, leucemia linfocítica aguda, leucemia de células pilosas, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer de hueso, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, metástasis ósea, osteoporosis, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, lupus y trasplante renal.

La BTK es un miembro de las TEC-quinasas, cuyos miembros comparten una cisteína en la posición equivalente de Cys481 de Btk también capaz de la inhibición irreversible como se describe en la publicación '610. Por consiguiente, los ejemplos de quinazinas que son inhibidas por el Compuesto **2** y las composiciones que se describen en el presente documento y contra los que son útiles los métodos descritos en el presente documento incluyen TEC-quinazinas adicionales aparte de las BTK, incluyendo ITK, TEC, BMX y RLK, o un mutante de las mismas.

La actividad del Compuesto **2** como un inhibidor de una TEC-quinasa, o un mutante de la misma, se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación y/o las consecuencias funcionales posteriores, o de la actividad ATPasa de una TEC-quinasa activada, o un mutante de la misma. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del Compuesto **2** para unirse a una TEC-quinasa. La unión del inhibidor puede medirse mediante el radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, aislando el complejo de inhibidor/TEC-quinasa (es decir, TEC, BTK, ITK, RLK y BMX) y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Las condiciones detalladas para ensayar el Compuesto **2** como un inhibidor de una TEC-quinasa, o un mutante de la misma, se exponen en detalle en la publicación '610.

Las proteínas tirosina quinazinas son una clase de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP o GTP a un resto de tirosina situado en un sustrato de proteína. Las tirosina quinazinas receptoras actúan para transmitir señales desde el exterior de una célula hacia el interior mediante la activación de los efectores de mensajería secundarios a través de una fosforilación. Una variedad de procesos celulares son potenciados por estas señales, incluyendo la proliferación, la utilización de carbohidratos, la síntesis de proteínas, la angiogénesis, el crecimiento celular y la supervivencia celular.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a invertir, aliviar, retrasar la aparición de, o inhibir el progreso de una enfermedad o de un trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar una vez que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se puede continuar una vez desaparecidos los síntomas, por ejemplo, para prevenir o retrasar su repetición.

La familia TEC de tirosina quinazinas no receptoras, denominadas en el presente documento "TEC-quinazinas", desempeña un papel central en la señalización a través de los receptores de antígenos tales como los receptores TCR, BCR y Fc (revisado en Miller A, *et al. Current Opinion in Immunology* 14; 331-340 (2002)). Las TEC-quinazinas son esenciales para la activación de los linfocitos T. Tres miembros de la familia, Itk, Rlk y, se activan corriente abajo de la unión del receptor de antígenos en los linfocitos T, y transmiten señales a efectores corriente abajo, incluyendo PLC- γ . La delección combinada de Itk y Rlk en ratones conduce a una profunda inhibición de las respuestas de TCR, incluyendo la proliferación, la producción de citocinas y la respuesta inmune a un parásito intracelular (*Toxoplasma gondii*) (Schaeffer *et al., Science* 284; 638-641 (1999)). La señalización intracelular tras la unión de TCR se efectúa en los linfocitos T deficientes en ITK/RLK; se reducen la producción de trifosfato de inositol, la movilización del calcio y la activación de la MAP quinasa. Las Tec-quinazinas también son esenciales para el desarrollo y la activación de los linfocitos B.

Las TEC-quinazinas incluyen cinco miembros en la familia, que se expresan principalmente en las células hematopoyéticas: TEC, BTK, ITK (también conocida como TSK y EMT), RLK (también conocida como TXK) y BMX (también conocida como ETK). Se han encontrado TEC-quinazinas relacionadas adicionales en *Drosophila melanogaster*, pez cebra (*Danio rerio*), raya (*Raja eglanteria*) y erizo de mar (*Anthocidaris crassispina*).

El Compuesto **2** es un inhibidor de una o más TEC-quinazinas y, por lo tanto, es útil para el tratamiento de uno o más trastornos asociados con la actividad de una o más TEC-quinazinas. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la presente divulgación incluye un método de tratamiento de un trastorno mediado por TEC que comprende la etapa de administrar, a un paciente que lo necesita, el Compuesto **2** o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "afección mediada por TEC", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que las TEC-quinazinas desempeñan un papel. Dichas afecciones incluyen las descritas en el presente documento y en Melcher, M *et al.*, "The Role of TEC Family Kinases in Inflammatory Processes", *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, Vol. 6, n.º 1, pág. 61-69 (Feb. 2007). Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento o a la reducción de la gravedad

de una o más enfermedades en las que se sabe que las TEC-quinasas desempeñan un papel. En concreto, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades mediadas inmunológicamente, incluyendo el rechazo de órganos o tejidos trasplantados y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (también conocido como VIH), en el que dicho método comprende administrar, a un paciente que lo necesita, Compuesto **2** o una composición del mismo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con las TEC-quinasas, que incluyen enfermedades del tracto respiratorio incluyendo, sin limitación, enfermedades reversibles obstructivas de las vías respiratorias incluyendo el asma, tal como el asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco y asma por el polvo, particularmente asma crónico o inveterado (por ejemplo, la hipersensibilidad de las vías respiratorias por asma tardío) y bronquitis. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con las TEC-quinasas, incluyendo las afecciones caracterizadas por la inflamación de la membrana mucosa nasal, incluyendo rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica y rinitis crónica, incluyendo la rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluyendo la rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa, y rinitis escrofulosa, rinitis estacional, incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora, sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con las TEC-quinasas, incluyendo enfermedades de los huesos y de las articulaciones que incluyen, sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis sorriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, osteoporosis, cáncer de huesos y metástasis ósea.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con las TEC-quinasas, incluyendo enfermedades y trastornos de la piel, incluyendo, sin limitación, soriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo ampolloso, epidermolisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia, areata y conjuntivitis vernal.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con las TEC-quinasas incluyendo enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal, incluyendo, sin limitación, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos lejos del intestino, por ejemplo, migrañas, rinitis y eczema.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con las TEC-quinasas, incluyendo las enfermedades y los trastornos de otros tejidos y la enfermedad sistémica, incluyendo, sin limitación, esclerosis múltiple, arterosclerosis, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis después de angioplastia, tumores (por ejemplo, leucemia, linfomas y cáncer de próstata) y arteriosclerosis.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con las TEC-quinasas, incluyendo el rechazo de aloinjertos incluyendo, sin limitación, el rechazo agudo y crónico de aloinjerto después, por ejemplo, del trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y la enfermedad crónica del injerto contra el hospedador.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento o de reducción de la gravedad de una o más de las enfermedades o afecciones asociadas con las TEC-quinasas que se han citado anteriormente, en el que dicho método comprende administrar, a un paciente que lo necesita, el Compuesto **2** o una composición de acuerdo con la presente invención.

El Compuesto **2** y las composiciones del mismo, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad del cáncer, de un trastorno autoinmune, de un trastorno neurodegenerativo o neurológico, de la esquizofrenia, de un trastorno relacionado con los huesos, de la enfermedad hepática o de un trastorno cardiaco. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, de la edad y del estado general del sujeto, de la gravedad de la infección, del agente en particular, de su modo de administración, y similares. El Compuesto **2** y las composiciones de la invención se formulan preferiblemente en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el

presente documento, se refiere a una unidad físicamente diferenciada de agente apropiado para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y de composiciones de la presente invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o que coinciden con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas), bucal, como un pulverizado oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtenerse el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del Compuesto 2, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Los preparados inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados, y agentes de suspensión. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites no volátiles, estériles, se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro bacteriano de retención, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que puedan disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto del Compuesto 2 de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa hidrosolubilidad. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del compuesto con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero empleado en particular, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mediante la mezcla del Compuesto 2 de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, que se fundan en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el Compuesto 2 se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como, por ejemplo,

carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como los compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que solamente liberen el/los principio/s activo/s, o preferiblemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

El Compuesto **2** también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como los indicados anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros ayudantes de formación de comprimidos, tales como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que solamente liberen el/los principio/s activo/s, o preferiblemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizados, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según lo requerido. También se contemplan la formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas para los ojos dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o un gel.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método de inhibición de la actividad de las proteínas quinasas en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra realización, la divulgación se refiere a un método de inhibición de la actividad de una TEC-quinasa, o un mutante de la misma, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con el Compuesto **2**, o una composición que comprende dicho compuesto. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente la actividad de una TEC-quinasa, o un mutante de la misma, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con el Compuesto **2**, o una composición que comprende dicho compuesto.

La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la proteína quinasa, o una proteína quinasa seleccionada de la actividad de una TEC-quinasa, o un mutante de la misma, en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que son conocidos para un experto en la materia. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero sin limitación, la transfusión de sangre, el trasplante de órganos, el almacenamiento de muestras biológicas y los ensayos biológicos.

Otra realización de la presente invención se refiere a un método de inhibición de la actividad de proteína quinasa en un paciente que comprende la etapa de administrar, a dicho paciente, el Compuesto **2**, o una composición que comprende dicho compuesto.

5 De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método de inhibición de una o más de una actividad de TEC-quinasa, o un mutante de la misma, en un paciente que comprende la etapa de administrar, a dicho paciente, el Compuesto **2** o una composición que comprende dicho compuesto. De acuerdo con ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente una o más de una actividad de TEC-quinasa, o un mutante de la misma, en un paciente que comprende la etapa de administrar, a dicho paciente, el Compuesto **2** o una composición que comprende dicho compuesto. En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno mediado por una o más de una TEC-quinasa, o un mutante de la misma, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar, a dicho paciente, el Compuesto **2** o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos trastornos se describen en detalle en el presente documento.

15 Todas las características de cada uno de los aspectos de la invención se aplican a todos los demás aspectos mutatis mutandis.

20 Para que la invención descrita en el presente documento se pueda comprender de manera más completa, se exponen los siguientes ejemplos. Se ha de entender que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos, y, de ninguna manera, se deben interpretar como limitantes de la presente invención.

EJEMPLIFICACIÓN

25 Como se muestra en los siguientes ejemplos, en ciertas realizaciones ilustrativas, los compuestos se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, si bien los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por el experto habitual en la materia, se pueden aplicar a todos los compuestos, y las subclases y especies de cada uno de estos compuestos, según lo descrito en el presente documento.

30 *Procedimientos generales*

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se obtuvieron en un Bruker D8 Avance con radiación de Cu-K α y detector LynxEye. Se depositaron las muestras de polvo sobre un soporte de muestras de silicio pulido de fondo cero y se hicieron girar durante la medición. Las mediciones se realizaron de la siguiente manera: potencia del tubo de 40 kV/40 mA, tamaño del paso 2-theta de 0,02 °, tiempo de paso de 37 segundos e intervalo de barrido 2-theta de 2,5-50 °.

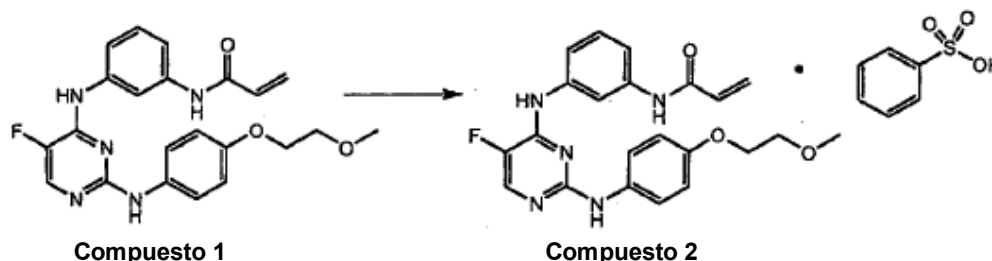
40 Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN de ^1H) se obtuvieron en un espectrómetro de RMN de 300 MHz modelo Bruker DPX. Los espectros de RMN de ^1H se registraron a 300,13 MHz, usando un pulso de excitación de 30 grados, con un retraso de pulso de 1 segundo, 16 barridos. Se usó DMSO deuterado como disolvente.

45 Los datos de DSC se obtuvieron en un Perkin Elmer DSC 7 usando crisoles de oro cerrados. La muestra se llenó y se secó bajo nitrógeno. El instrumento calentó la muestra de -50 °C a 250 °C a 10 K/min.

50 Los datos de TG-FTIR se obtuvieron usando una microbalanza térmica Netzsch TG 209 con un espectrómetro FT-IR Bruker Vector 22. Las muestras se midieron en un crisol de aluminio (con microrificio) en atmósfera de nitrógeno y se calentaron a una temperatura de 25 a 250 °C a 10 K/min.

Ejemplo 1

Preparación del Compuesto **2** (Forma P1)



El Compuesto **1** se prepara de acuerdo con el método descrito en detalle en el Ejemplo 20 de la publicación '610.

La sal de besilato del Compuesto **1**, es decir, el Compuesto **2**, se preparó de la siguiente manera. Se añadió el Compuesto **1** a MTBE en atmósfera de nitrógeno, formándose una suspensión, y se calentó la mezcla hasta 50-55 °C. Se añadió ácido bencenosulfónico, en MTBE, y se agitó la mezcla resultante durante una hora. Se enfrió la mezcla hasta 0-5 °C y se dejó agitar durante una hora. Se recogieron los sólidos resultantes por filtración y después se secaron a 65-70 °C al vacío, proporcionando el Compuesto **2**. La caracterización del material resultante demostró que el Compuesto **2** era cristalino, y esta forma cristalina se denomina Forma P1.

En la **Figura 1**, se representa el espectro de FT-Raman para el Compuesto **2**, Forma P1.

En la **Figura 2**, se representa el PXRD para el Compuesto **2**, Forma P1. La siguiente Tabla 1 expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma P22 del Compuesto **2**, en la que cada valor está en grados 2-theta.

Tabla 1. Picos de difracción de rayos X observados para el Compuesto 2 (Forma P1)

2-Theta	2-Theta
6,21	20,70
9,48	21,78
11,79	22,21
13,29	23,33
14,67	23,82
16,71	24,19
17,18	24,44
17,59	24,99
19,07	25,47
19,60	26,78
19,96	27,89

En la **Figura 3**, se representa el TG-FTIR para el Compuesto **2**, Forma P1. El termograma resultante muestra la pérdida del aproximadamente 0,9 % en peso diclorometano (disolvente residual) en una etapa de 130-160 °C.

En la **Figura 4** y en la **Figura 5**, se representa el DSC para el Compuesto **2**, Forma P1.

Ejemplo 2

Solubilidad del Compuesto 2

Se midió la solubilidad del Compuesto **2**, a temperatura ambiente, en diecisiete disolventes y dos mezclas de disolventes por dilución manual combinada con la observación visual. Los resultados se resumen en la Tabla 2 que se presenta a continuación.

Tabla 2. Solubilidades del Compuesto 2

Disolvente	Solubilidad mg/ml	Disolvente	Solubilidad mg/ml
Agua	< 1	THF	~ 2
Tolueno	< 1	Acetona	~ 2.5
TBME	< 1	Etilenglicol	22 < S < 17
1,4-dioxano	< 1	Metanol	26 < S < 29
Acetato de etilo	< 1	Alcohol bencílico	97 < S < 194
CH ₂ Cl ₂	< 1	DMF	> 184
Isopropanol	< 1	Piridina	> 234
Anisol	< 1	DMF:H ₂ O (1:1)	71 < S < 106

Disolvente	Solubilidad mg/ml	Disolvente	Solubilidad mg/ml
CH ₃ CN	~ 2	DMF:H ₂ O (3:7)	16 < S < 18
Etanol	~ 2	-	-

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto 2 (Forma P22)

5 Se suspendió el Compuesto 2 (82,2 mg) en metiletilcetona (6 ml), y se calentó la suspensión hasta 68 °C mientras se añadían 8 ml de metiletilcetona. Se obtuvo una solución clara y se calentó hasta 75 °C. Se enfrió la solución hasta 5 °C y se evaporó el disolvente parcialmente, obteniéndose un precipitado blanco. Se extrajo el sólido resultante por centrifugación de filtración, proporcionándose la forma P22. Se caracterizó el material y los resultados fueron los siguientes.

10 En la **Figura 6**, se representa el patrón de PXRD del Compuesto 2, Forma P22, en comparación con la Forma P1. En la **Figura 7**, se representa el espectro de FT-Raman de la Forma P22. En la **Figura 8**, se representa el espectro de TG-FTIR de la Forma P22. En la **Figura 9**, se representa la RMN de ¹H de la Forma P22, y coincide con la estructura del Compuesto 2 que tiene una proporción de 1:1 con su sal de besilato. En la **Figura 10**, se representa el termograma de DSC, y muestra una sola reacción endotérmica a 193,7 °C.

15 La siguiente Tabla 3 expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma P22 del Compuesto 2, en los que cada valor está en grados 2-theta.

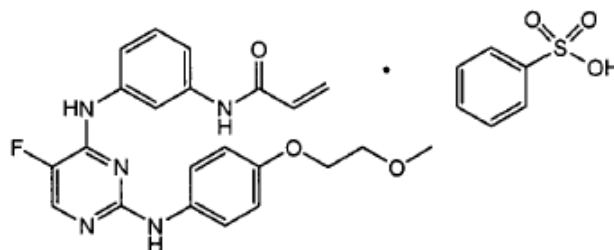
20

Tabla 3. Picos de difracción de rayos X observados para el Compuesto 2 (Forma P22)

2-Theta	2-Theta
7,29	19,43
8,38	20,00
8,79	20,53
11,12	22,08
12,99	22,38
13,88	23,21
14,65	23,66
15,57	24,34
16,56	24,60
16,89	26,22
17,04	27,93
17,69	28,78
18,35	29,76
19,10	

REIVINDICACIONES

1. Compuesto **2**:



2.

- 5
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está en forma sólida.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho compuesto es cristalino.
- 10
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente exento de Compuesto **2** amorfo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está sustancialmente exento de impurezas.
- 15
6. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la forma sólida es la Forma P1, estando la Forma P1 **caracterizada por que** tiene uno o más picos en su patrón de PXRD seleccionados entre aquellos a $6,21 \pm 0,1$ grados 2-theta, $9,48 \pm 0,1$ grados 2-theta y $13,29 \pm 0,1$ grados 2-theta.
- 20
7. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 6, que tiene al menos dos picos en su patrón de PXRD seleccionados entre aquellos a $6,21 \pm 0,1$ grados 2-theta, $9,48 \pm 0,1$ grados 2-theta y $13,29 \pm 0,1$ grados 2-theta.
8. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la forma es la Forma P22, estando la Forma P22 **caracterizada por que** tiene uno o más picos en su patrón de PXRD seleccionados entre aquellos a $7,29 \pm 0,1$ grados 2-theta, $8,38 \pm 0,1$ grados 2-theta y $11,12 \pm 0,1$ grados 2-theta.
- 25
9. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 8, que tiene al menos dos picos en su patrón de PXRD seleccionados entre aquellos a $7,29 \pm 0,1$ grados 2-theta, $8,38 \pm 0,1$ grados 2-theta y $11,12 \pm 0,1$ grados 2-theta.
- 30
10. Una composición que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o composición del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por BTK en un paciente.
- 35
12. El compuesto o la composición para el uso de la reivindicación 11, en el que el trastorno se selecciona entre una enfermedad autoinmune, una enfermedad heteroimune, una enfermedad inflamatoria, un cáncer, una enfermedad de los huesos y de las articulaciones, o un trastorno tromboembólico, estando preferiblemente el trastorno seleccionado entre artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, leucemia linfocítica aguda, leucemia de células pilosas, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de hueso, metástasis ósea, osteoporosis, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico o trastornos asociados con el trasplante renal.
- 40
13. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 6 que tiene un patrón de PXRD sustancialmente similar al representado en la Figura 2.
- 45
14. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 8 que tiene un patrón de PXRD sustancialmente similar al representado en la Figura 6.

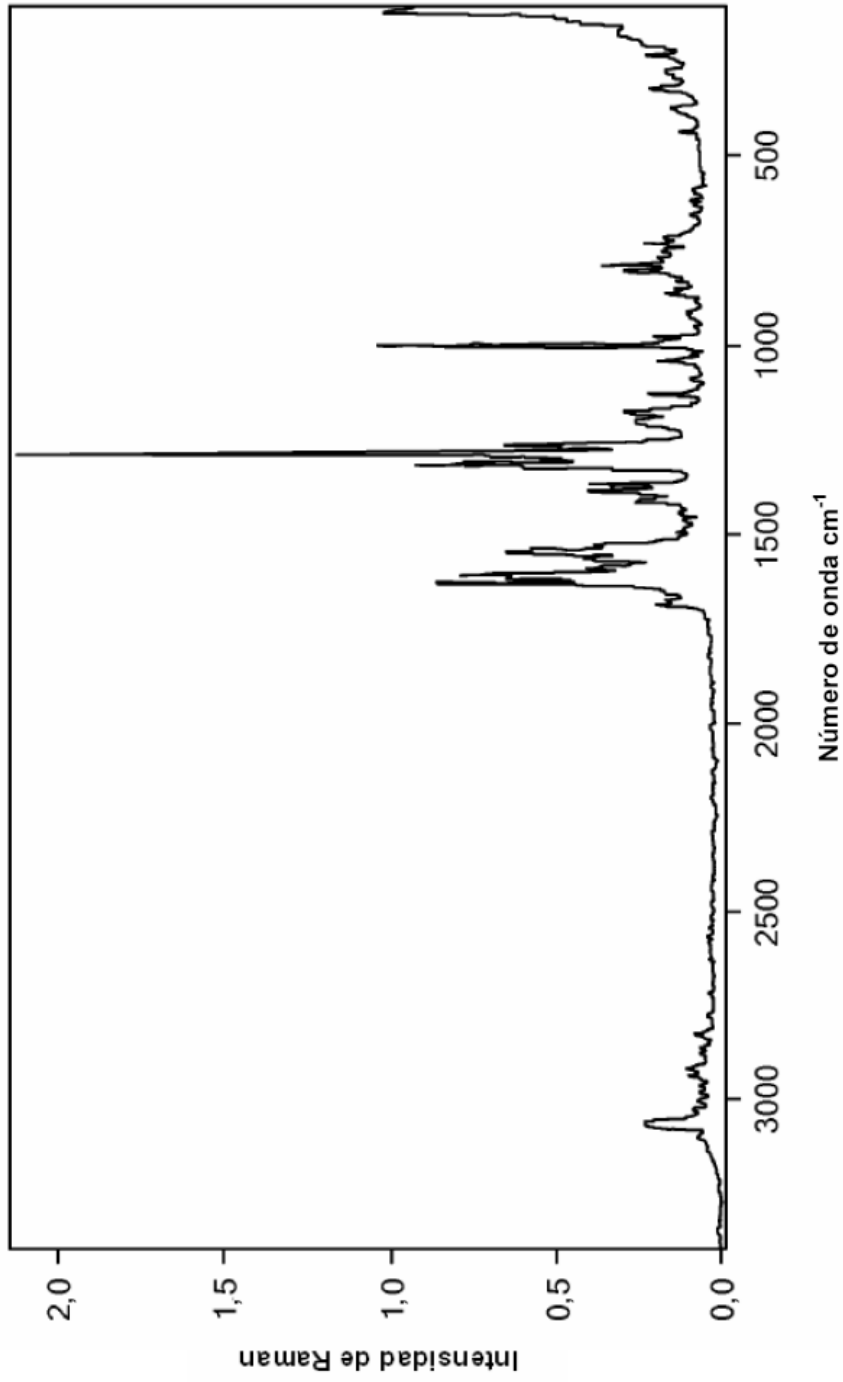


FIGURA 1

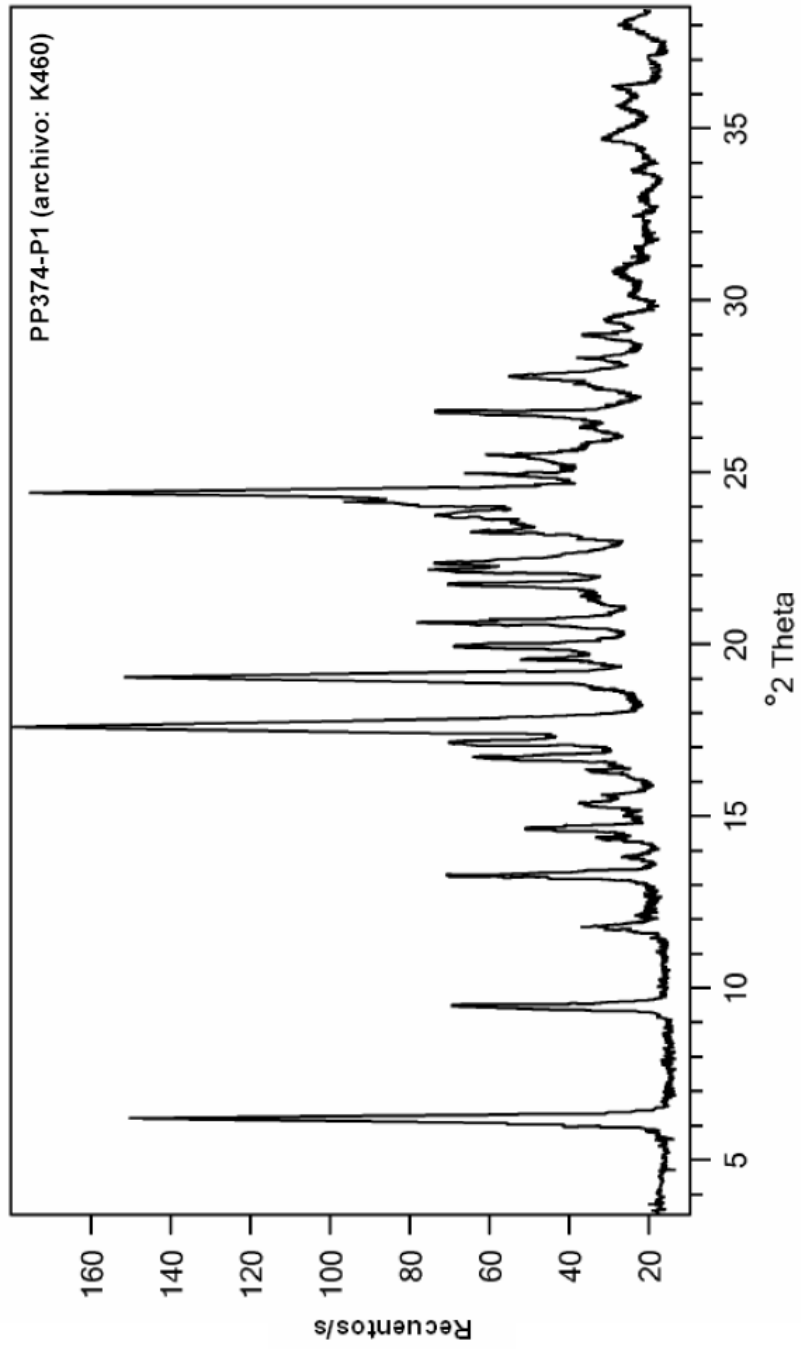


FIGURA 2

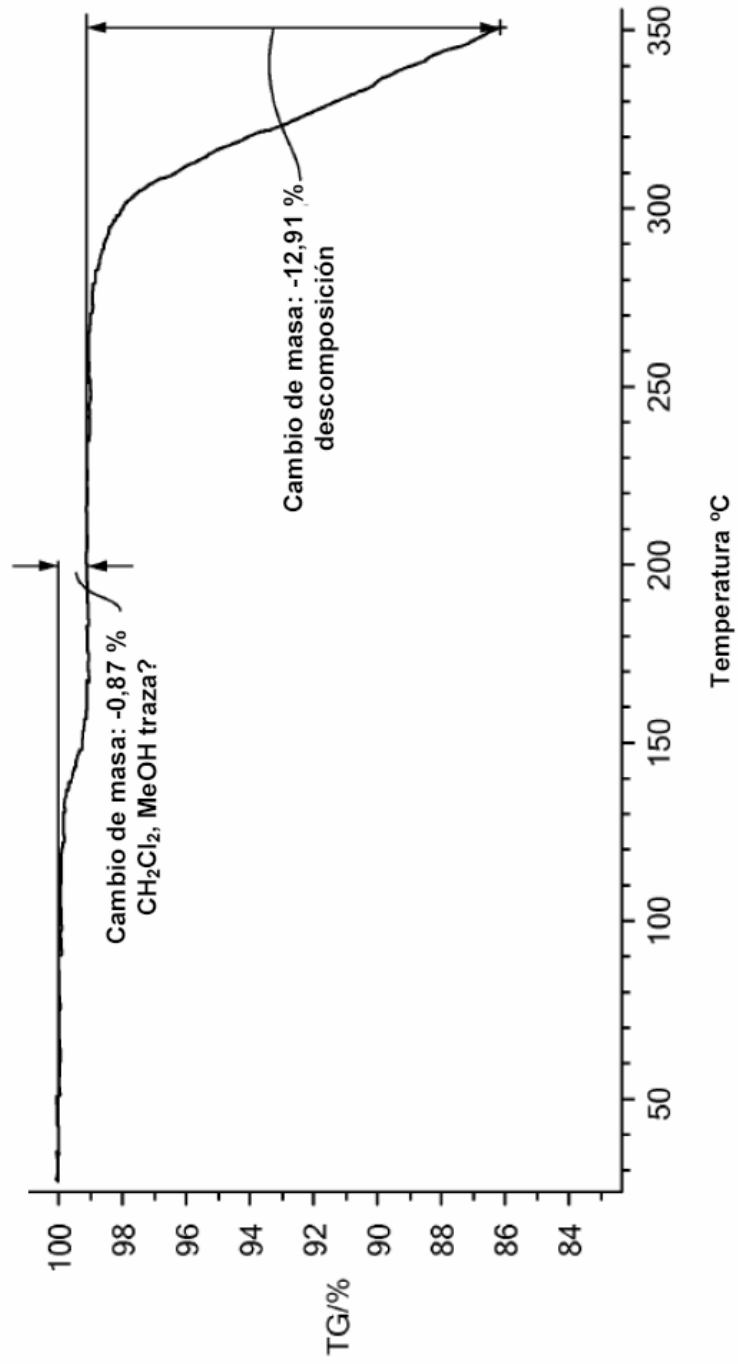
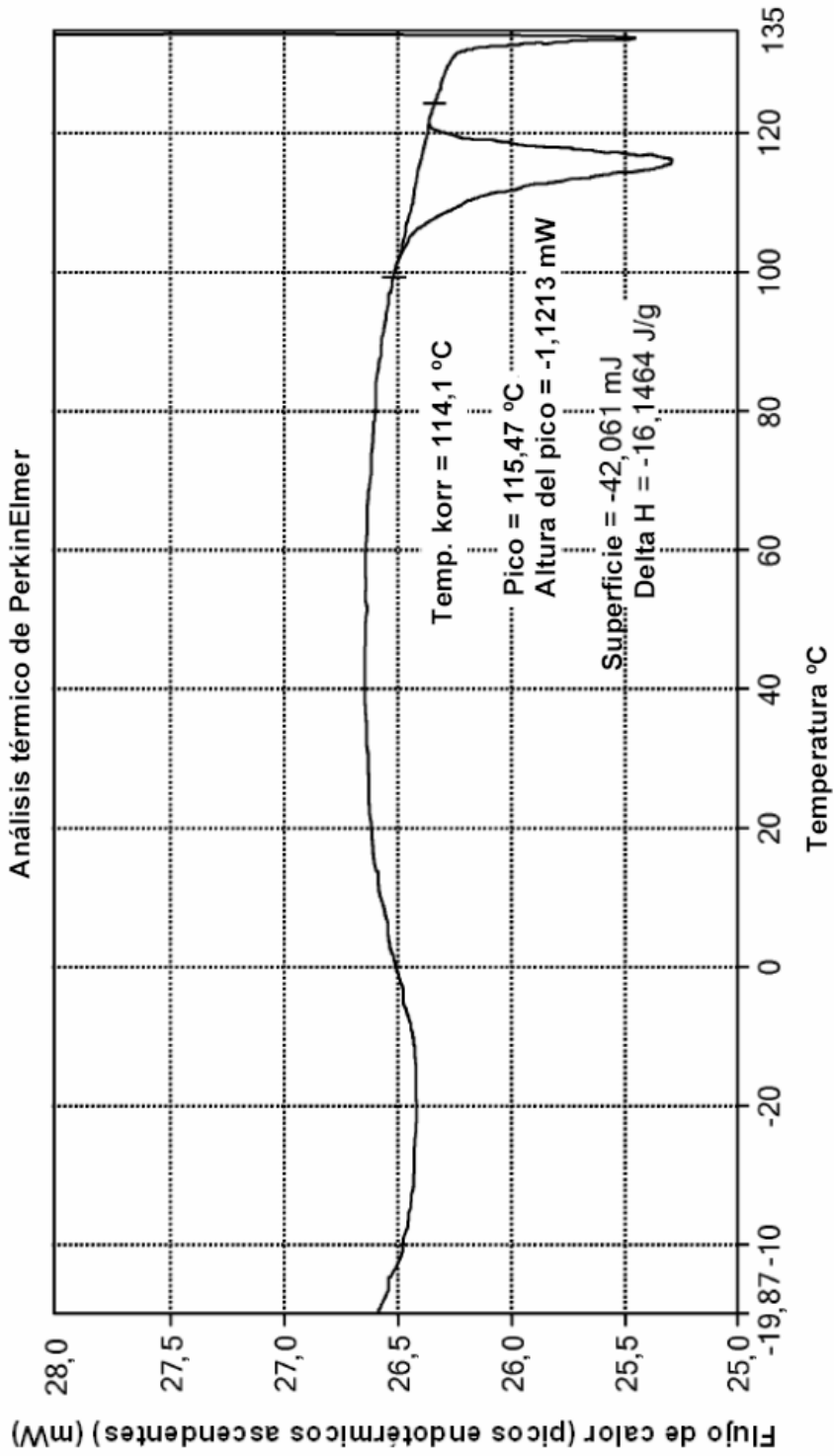
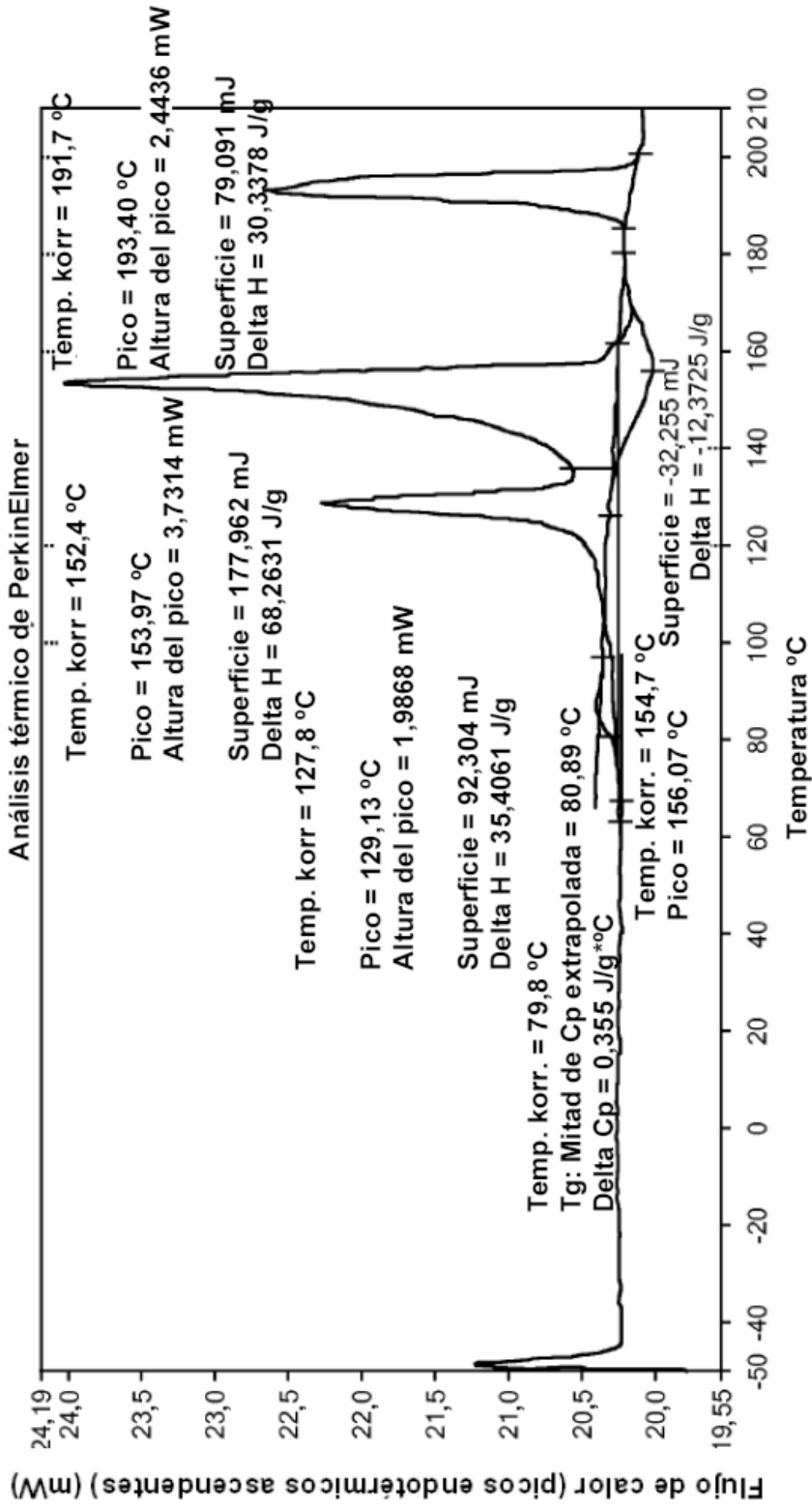


FIGURA 3



- 1) Calentar de 60,00 °C a 135,00 °C a 10,00 °C/min
- 2) Enfriar de 135,00 °C a -50,00 °C a 10,00 °C/min
- 3) Mantener durante 8,0 min a -50,00 °C
- 4) Calentar de -50,00 °C a 210,00 °C a 10,00 °C/min

FIGURA 4



- 1) Calentar de -50,00 °C a 170,00 °C a 10,00 °C/min
- 2) Enfriar de 170,00 °C a -50,00 °C a 200,00 °C/min
- 3) Mantener durante 8,0 min a -50,00 °C
- 4) Calentar de -50,00 °C a 210,00 °C a 10,00 °C/min

FIGURA 5

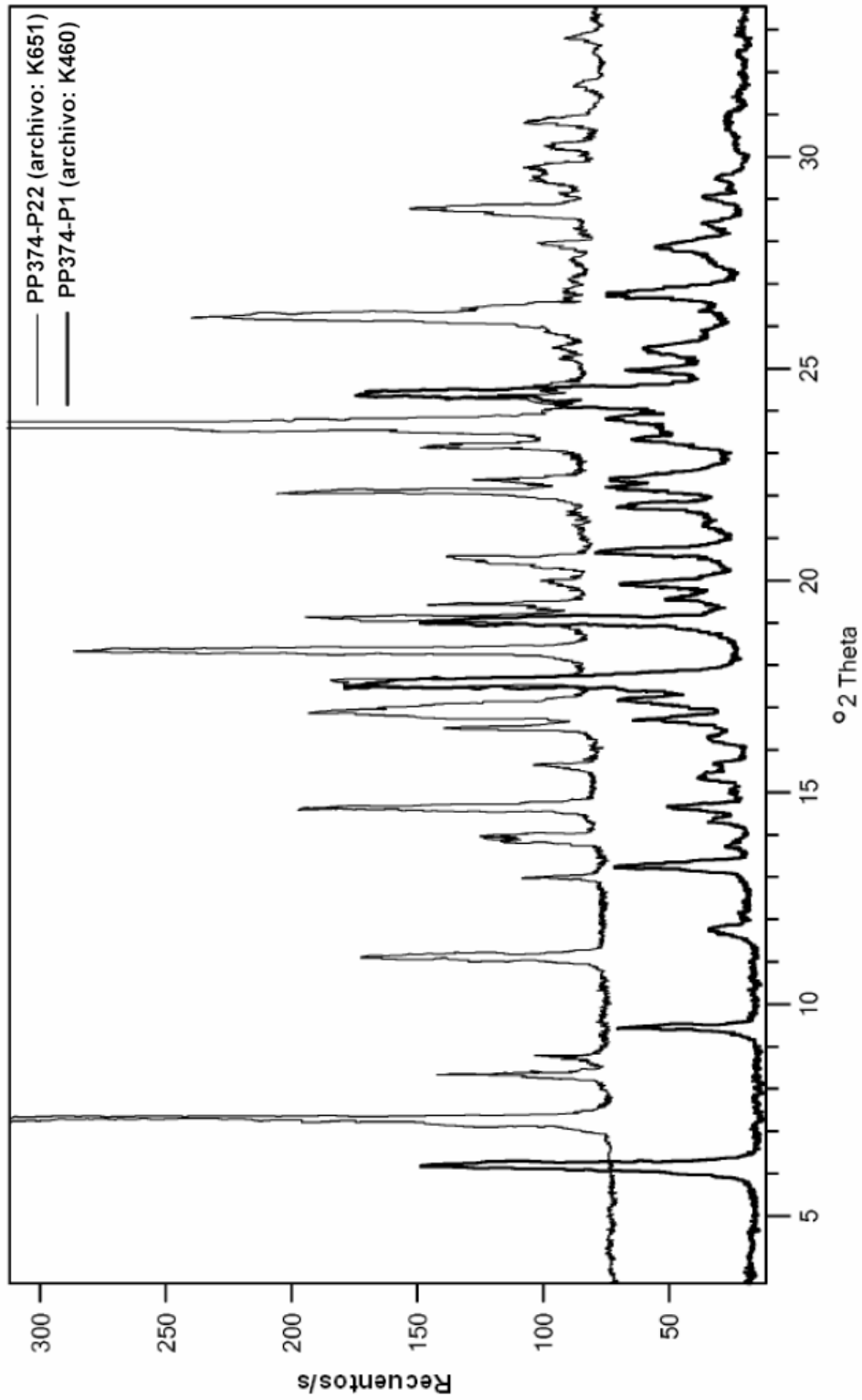


FIGURA 6

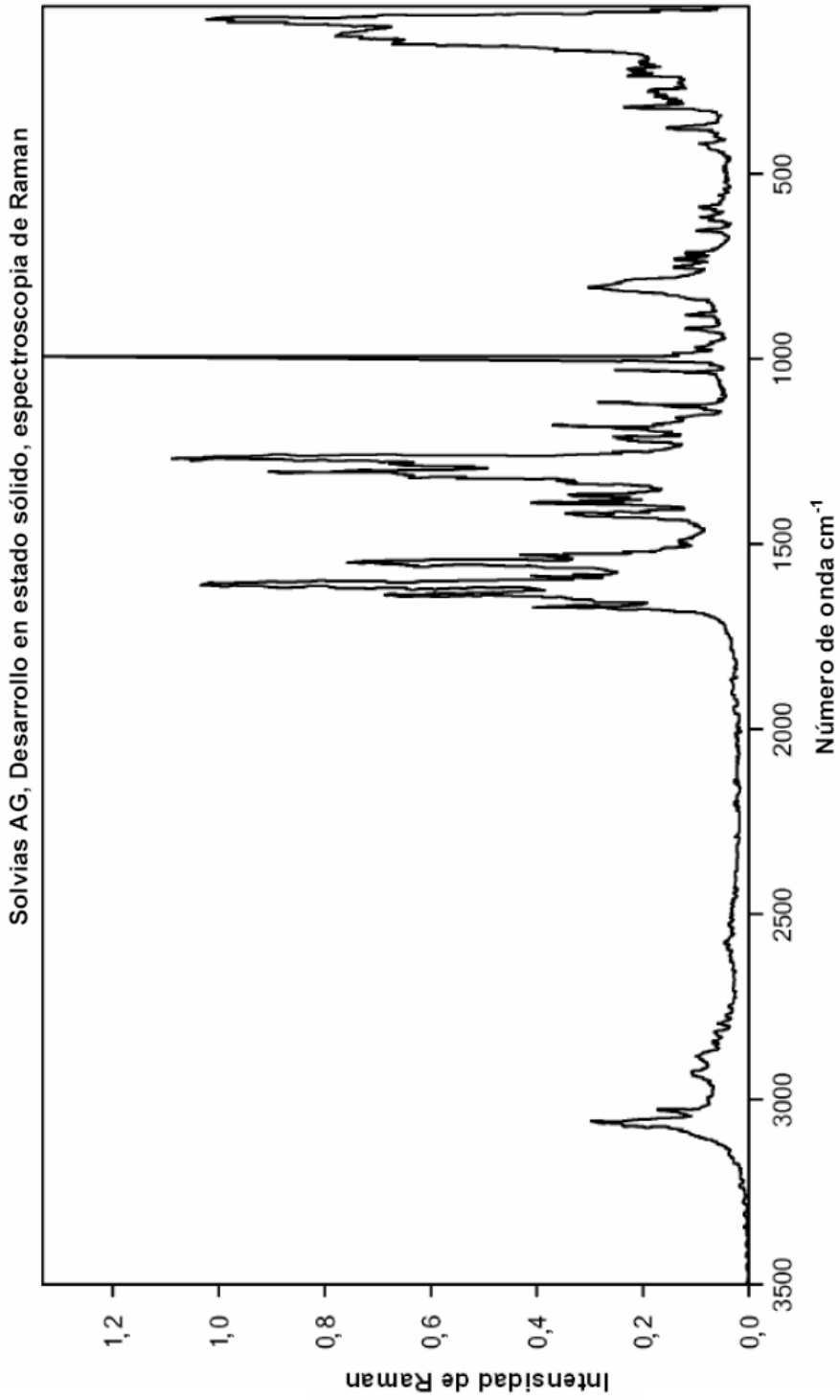


FIGURA 7

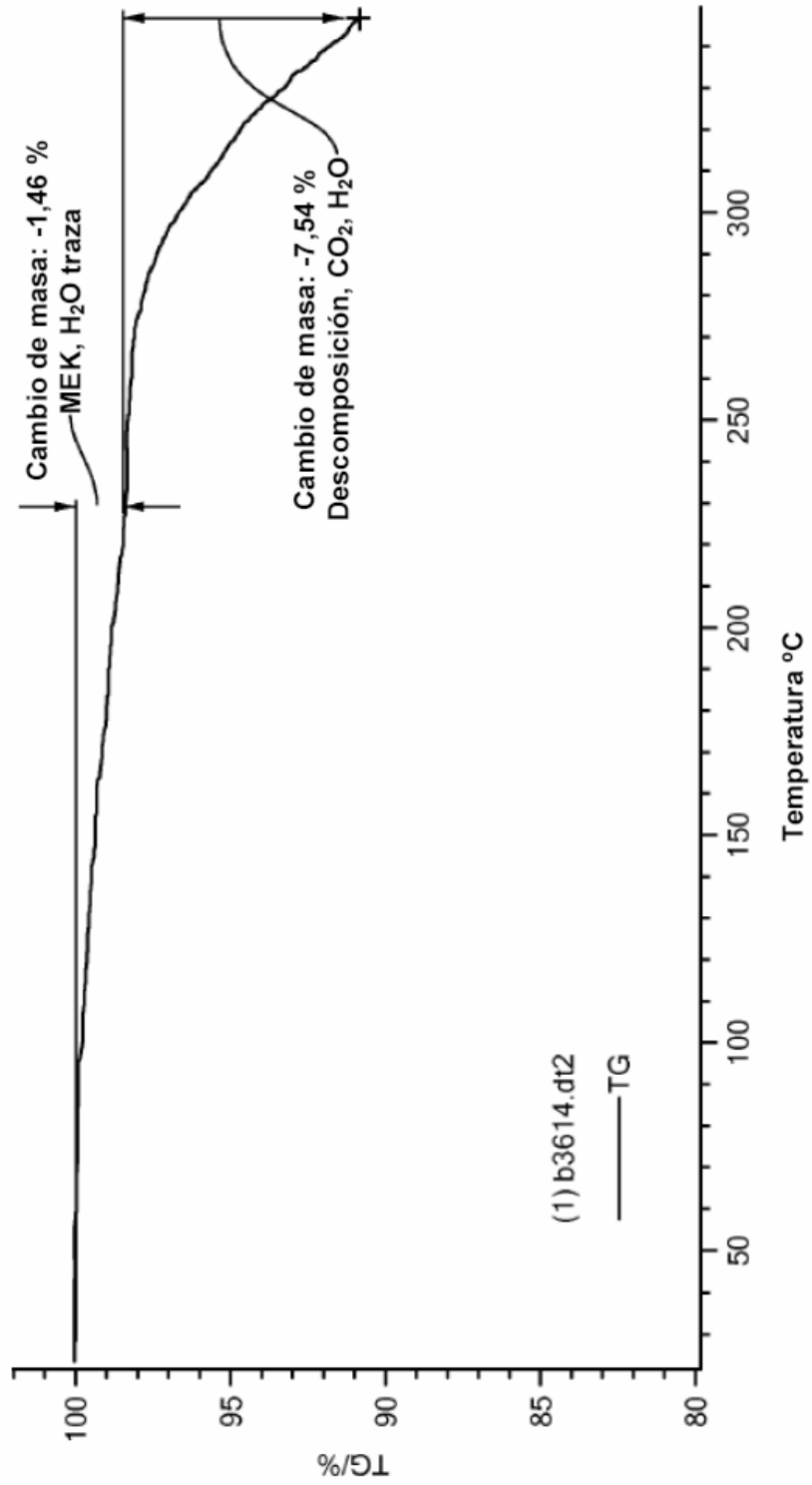


FIGURA 8

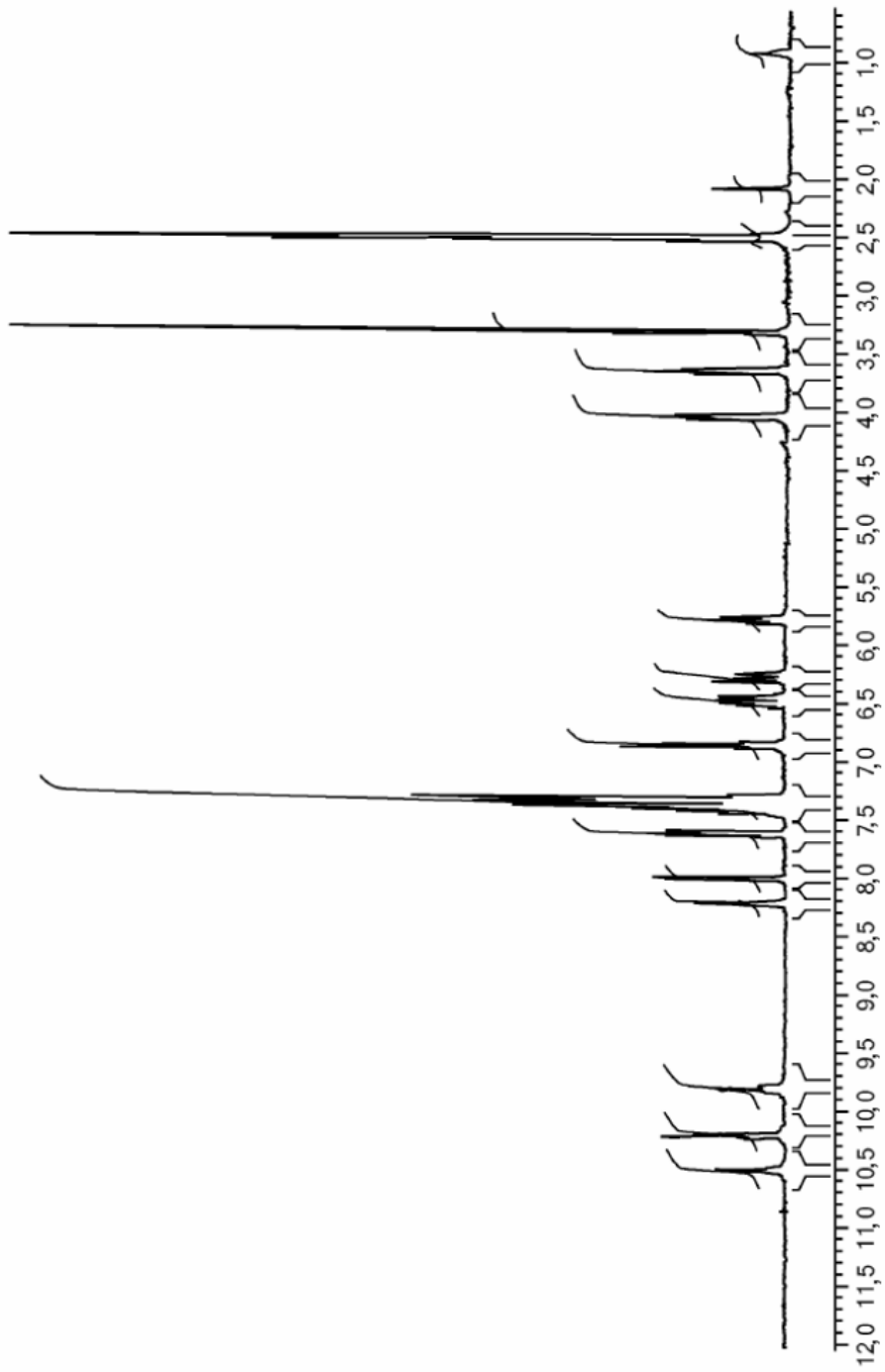


FIGURA 9

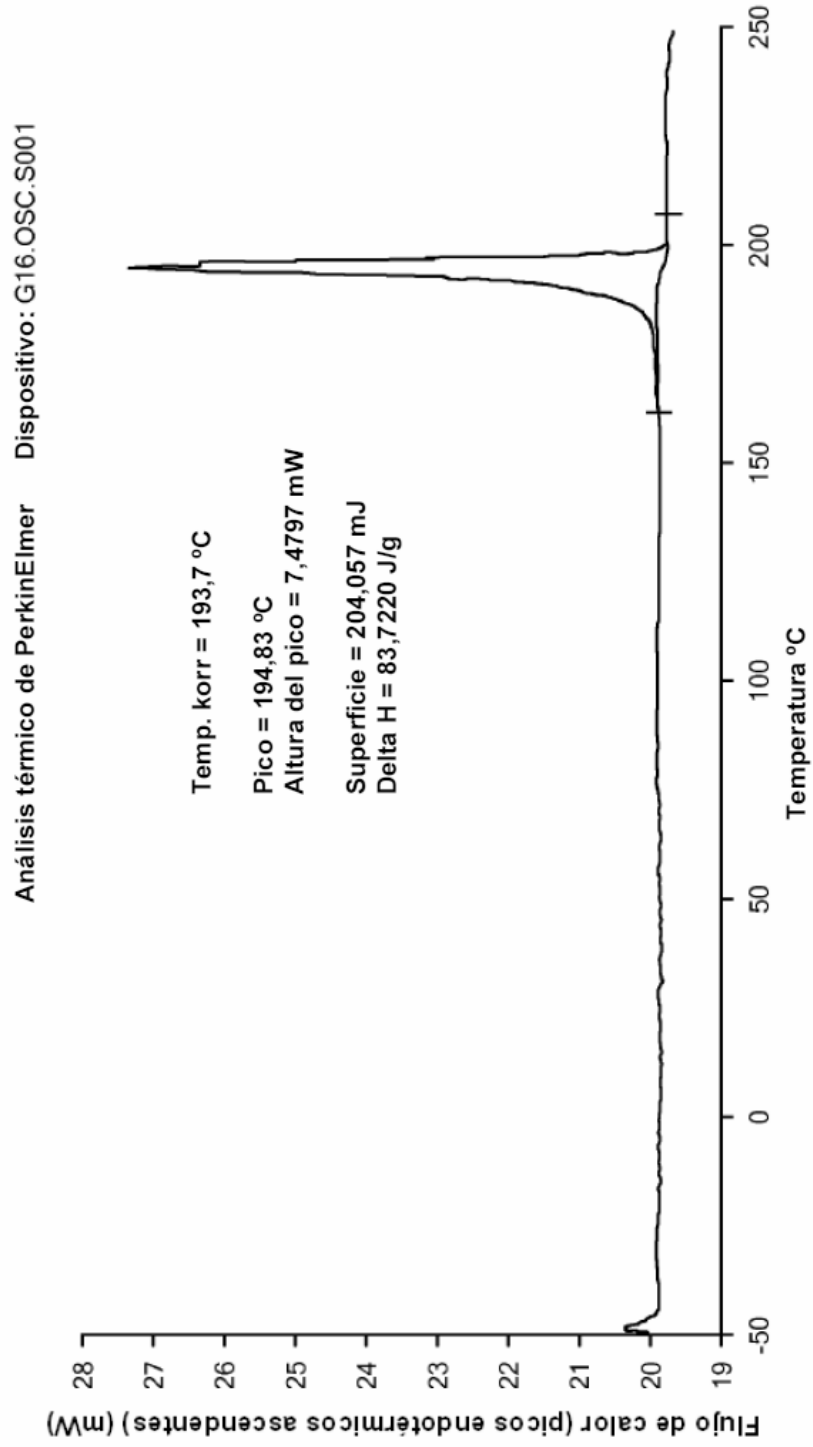


FIGURA 10