

REIVINDICACIONES

1. Una forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo elegida de una forma de sal de HCl, sal de oxalato, o sal de maleato de la misma.
2. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 1, que es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina birrefringente de HCl.
3. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 2, en donde la 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina birrefringente de HCl se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que los de la Figura 1
4. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 1, que es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: hidrato de sal cristalina de HCl.
5. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 4, en donde el 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: hidrato de sal cristalina de HCl se caracteriza por al menos uno de
un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 2;
un perfil de DSC/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 3.
6. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 1, que es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de HCl, Forma A.

7. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 6, en donde la 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de HCl, Forma A, se caracteriza por al menos uno de
 - un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 4;
 - un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 5;
 - un perfil de DSC sustancialmente el mismo que el de la Figura 6;
 - un perfil de TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 7.
8. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 6 o 7, en donde la 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de HCl, Forma A, se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende cuatro o más picos, en términos de grados 2-theta, elegidos de los picos a aproximadamente $9,7 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, y $29,3 \pm 0,3$.
9. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 1, que es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina birrefringente de oxalato, Forma A.
10. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 9, en donde la 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina birrefringente de oxalato, Forma A, se caracteriza por al menos uno de:
 - un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 8;
 - un perfil de DSC/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 9.
11. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 1, que es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina birrefringente de maleato.

12. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 11, en donde la 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina birrefringente de maleato se caracteriza por al menos uno de:
un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 10;
un perfil de DSC/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 11.
13. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 1, que es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A.
14. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 13, en donde el 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A, se caracteriza por al menos uno de:
un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 14;
un perfil de DSC sustancialmente el mismo que el de la Figura 15A;
un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 16;
un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 17;
un perfil de TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 18;
un perfil de DCS/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 19.
15. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 1, que es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma B.
16. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 15, en donde el 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-

4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma B, se caracteriza por al menos uno de:

un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 12;

un perfil de DSC/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 13;

un perfil de DSC sustancialmente el mismo que el de la Figura 15B.

17. La forma sustancialmente cristalina de las reivindicaciones 13 o 14, en donde el 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A, se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende cuatro o más picos, en términos de grados 2-theta, elegidos de los picos a aproximadamente $4,8 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, y $22,6 \pm 0,2$.
18. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 1, que es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de maleato, Forma B solvato de MeCN.
19. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 18, en donde the 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de maleato, Forma B solvato de MeCN se caracteriza por al menos uno de:
 - un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 20;
 - un perfil de DSC/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 21.
20. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 1, que es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de maleato, Forma A.

21. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 20, en donde la 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de maleato, Forma A, se caracteriza por al menos uno de:
un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 22;
un perfil de TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 23.
22. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 20 o 21, en donde la 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de maleato, Forma A, se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende cuatro o más picos, en términos de grados 2-theta, elegidos de los picos a aproximadamente $9,7 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, y $22,8 \pm 0,2$.
23. Una forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, que es un cocrystal con metil parabeno.
24. La forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 23, en donde el cocrystal 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: metil parabeno se caracteriza por al menos uno de:
un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 27;
un perfil de DCS/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 28.
25. La forma sustancialmente cristalina de las reivindicaciones 23 o 24, en donde el cocrystal 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: metil parabeno se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende cuatro o más

picos, en términos de grados 2-theta, elegidos de los picos a aproximadamente $4,6 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ y $22,5 \pm 0,2$.

26. La forma sustancialmente cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que es una forma al menos un 50 % cristalina, tal como al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 % cristalina.
27. Una composición farmacéutica que comprende al menos una forma sustancialmente cristalina de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
28. Un método para tratar una enfermedad mediada por la actividad de BTK en un sujeto que necesita tratamiento que comprende administrar al sujeto una forma cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.