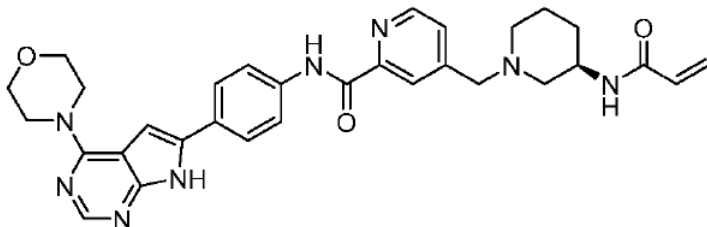


LO QUE SE RECLAMA ES:

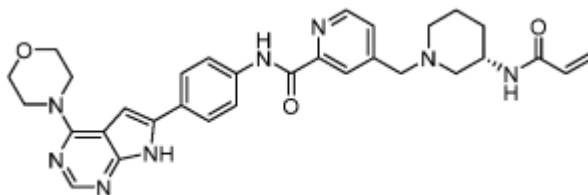
1. Un compuesto según la Fórmula (I):



(I)

N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. Un compuesto según la Fórmula (II):



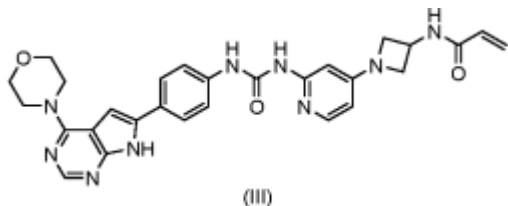
(II)

N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2 que se encuentra en un exceso enantiomérico.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se encuentre en un exceso enantiomérico de al menos 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%.
5. Una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el peso relativo del compuesto en la composición es al

menos del 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99% en comparación con el peso total de todos los estereoisómeros del compuesto en la composición.

6. Un compuesto según la Fórmula (III) (Compuesto P):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable.

8. Una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

- (a) alrededor de 10 mg a aproximadamente 250 mg de cualquier compuesto o composición de las declaraciones anteriores;
- (b) alrededor del 50% en peso a aproximadamente el 80% en peso de uno o más diluyentes;
- (c) alrededor del 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de uno o más agentes desintegradores;
- (d) alrededor del 0,2% en peso a aproximadamente el 3% en peso de uno o más planeadores; y
- (e) alrededor de 0.2% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de uno o más lubricantes.

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el diluyente se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el diluyente es almidón de maíz pregelatinizado y lactosa.

11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el agente desintegrador se selecciona del grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, almidón reticulado como glicolato de almidón sódico, polímero reticulado como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma.

12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el agente desintegrador es la crospovidona.

13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el glidante se selecciona del grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, palmitato de calcio, estearato de magnesio, sílice pirógena, almidón y talco.

14. La formulación farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el planeador es sílice pirógena.

15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el lubricante se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc y ceras.

16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, en la que el lubricante es estearato de magnesio.

17. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el diluyente es almidón de maíz pregelatinizado y lactosa, el agente desintegrador es crospovidona, el deslizante es sílice pirógena y el lubricante es estearato de magnesio.

18. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende:
(a) alrededor de 25, 50, 100, 150, 200 o 250 mg del compuesto;
(b) entre el 70 % en peso y el 80 % en peso de almidón de maíz pregelatinizado y lactosa;

- (c) alrededor del 5% en peso de crospovidona;
- d) alrededor del 0,5% en peso al 1% en peso de sílice pirógena; y
- e) Alrededor del 0,2% en peso al 0,5% en peso de estearato de magnesio.

19. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8-18, en la que la forma farmacéutica es una cápsula de gelatina dura.

20. Un envase que consta de uno o más blísteres discretos, en el que cada blíster comprende una forma farmacéutica unitaria que comprende:

- a) alrededor de 25, 50, 100, 150, 200 o 250 mg de N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;
- b) alrededor del 70% en peso a aproximadamente el 80% en peso del diluyente; c) alrededor del 3 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de un agente desintegrador; d) alrededor del 0,5% en peso a aproximadamente el 1% en peso de un planeador; y
- e) alrededor del 0,2% en peso a aproximadamente el 1,0% en peso de un lubricante; en el que cada bolsa de blíster se compone de una lámina de metal o plástico.

21. El envase de la reivindicación 20, en el que cada unidad de dosificación comprende:

- a) alrededor de 25, 50, 100, 150, 200 o 250 mg de N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;
- b) 70 % en peso a 80 % en peso de almidón de maíz pregelatinizado y lactosa;
- c) 2 % en peso a 5 % en peso de crospovidona; y
- d) 0,5% en peso a 1% en peso de sílice pirógena; y
- e) 0,2 % en peso a 1,0 % en peso de estearato de magnesio.

22. Una forma D de N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 4A;

(b) un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o trece de $3,4\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $5,3\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $7\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $8,7\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $10,8\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $12,9\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $14,3\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $15,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $17\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $18,5\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $19,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $21,5\pm 0,1^\circ$ 2-Theta y $24,2\pm 0,1^\circ$ 2-Theta,

(c) un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos a $3,4\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $8,7\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $10,7\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $15,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $18,5\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $19,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta y $24,2\pm 0,1^\circ$ 2-Theta;

(d) sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente abierto a 40°C y 75% de humedad relativa (HR) durante al menos una semana;

(e) sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente abierto a 25°C y 92 % de humedad relativa durante al menos una semana;

(f) sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente cerrado a 60°C y 75 % de humedad relativa durante al menos una semana;

(g) Espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al establecido en la Fig. 9A;

(h) El espectro infrarrojo (IR) (Fig. 9A) alcanza su punto máximo a unos 3332 cm^{-1} , unos 2853 cm^{-1} , unos 1561 cm^{-1} , unos 1524 cm^{-1} , unos 1319 cm^{-1} , unos 1258 cm^{-1} y unos 1067 cm^{-1}

(i) un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al que se presenta en la Fig. 10;

(j) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar al que se presenta en la Fig. 11;

(k) un termograma DSC con un endotermo que tiene un inicio a unos $260,5^\circ\text{C}$ y un pico a unos 273°C ;

(l) Espectro de RMN ^1H (RMN) sustancialmente similar al establecido en la Fig. 12;

(m) se observó una higroscopicidad y una absorción de agua de aproximadamente el 2,1 % desde el 40 % HR hasta el 70 % HR a 25°C ;

(n) una solubilidad acuosa observada de aproximadamente $0,004\text{ mg/ml}$ a un pH aproximado de 4,5;

o

(o) sus combinaciones

23. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D es una forma cristalina.
24. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D es un hidrato.
25. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Fig. 4A.
26. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra a continuación:

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Relación de intensidades
1	3.354°	26.32488A	123.441	290.6	42.8%
2	5.314°	16.61580 A	32.3960	129.144	11.2%
3	6.986°	12.64352 A	59.6702	163.276	20.7%
4	8.689°	10.16814A	145.824	261.449	50.6%
5	10.747°	8.22587 A	139.539	268.016	48.4%
6	12.900°	6.85704A	27.2461	166.544	9.4%
7	14.250°	6.21032 A	54.4465	202.156	18.9%
8	15.632°	5.66419A	130.038	299.722	45.1%
9	16.982°	5.21684 A	81.8461	276.600	28.4%
10	18.461°	4.80220 A	228.372	444.437	79.2%
11	19.618°	4.52148 A	193.879	421.715	67.2%
12	21.514°	4.12702 A	55.4205	289.294	19.2%
13	24.150°	3.68223A	288.350	503.268	100.0%

*±0.1°

27. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos a 3,4±0,1° 2-Theta, 5,3±0,1° 2-Theta, 7±0,1° 2-Theta, 8,7±0,1° 2-Theta, 10,8±0,1° 2-Theta, 12,9±0,1° 2-Theta, 14,3±0,1° 2-Theta, 15,6±0,1° 2-Theta, 17±0,1° 2-Theta, 18,5±0,1° 2-Theta, 19,6±0,1° 2-Theta, 21,5±0,1° 2-Theta y 24,2±0,1° 2-Theta.

28. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con picos característicos a 3,4±0,1° 2-Theta, 8,7±0,1° 2-Theta, 10,7±0,1° 2-Theta, 15,6±0,1° 2-Theta, 18,5±0,1° 2-Theta, 19,6±0,1° 2-Theta y 24,2±0,1° 2-Theta.

29. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente abierto a 40 °C y 75% de humedad relativa durante al menos una semana.

30. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente abierto a 25 °C y 92% de humedad relativa durante al menos una semana.

31. El formulario según la reivindicación 22, en el que el formulario D tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente cerrado a 60 °C y 75% de humedad relativa durante al menos una semana.

32. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene un espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al establecido en la Fig. 9A.

33. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene un espectro infrarrojo (IR) con picos a unos 3332 cm^{-1} , unos 2853 cm^{-1} , unos 1561 cm^{-1} , unos 1524 cm^{-1} , unos 1319 cm^{-1} , unos 1258 cm^{-1} y unos 1067 cm^{-1} .

34. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene una temperatura de fusión de unos 272-274°C.

35. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al establecido en la Fig. 10.

36. El formulario según la reivindicación 22, en el que el formulario D tiene un termograma DSC sustancialmente similar al establecido en la Fig. 11.

37. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene un termograma DSC con un endotermino que tiene un inicio a unos 260,5 °C y un pico a unos 273 °C.

38. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene un espectro de ^1H NMR (NMR) sustancialmente similar al establecido en la Fig. 12.
39. La forma según la reivindicación 22, en la que la forma D tiene una solubilidad acuosa observada de aproximadamente 0,004 mg/ml a aproximadamente un pH de 4,5.
40. La forma según la reivindicación 23, en la que la forma cristalina que se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n) u (o).
41. La forma según la reivindicación 23, en la que la forma cristalina que se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n) y (o).
42. La forma de cualquiera de las reivindicaciones 23-41, en la que la forma es cristalina, y la forma cristalina se obtuvo a partir de acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, metil isobutil cetona (MIBK), metiletilcetona (MEK), nitrometano, metanol, etanol, acetonitrilo, dioxano, metil tert-butil éter (MTBE), anisol, acetona, heptanos, una mezcla de metanol:agua, o una mezcla de acetona:heptano.
43. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 23-42, en la que la forma cristalina no está aislada.
44. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 23-43, en la que la forma cristalina es anhidra.
45. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8-19, en la N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida es una forma cristalina D.
46. Una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:
- (a) 25 mg de N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida como forma cristalina D;
 - (b) alrededor del 21 % en peso de almidón de maíz pregelatinizado (Almidón 1500);
 - (c) alrededor del 37% de la lactosa (lactosa FastFlo 316);

- (d) alrededor del 5% en peso de crospovidona;
- (e) alrededor del 1% en peso de sílice pirógena; y
- (f) alrededor del 0,5% en peso de estearato de magnesio.

47. Una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

- (a) 100 mg de N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida como forma cristalina D;
- (b) alrededor del 28 % en peso de almidón de maíz pregelatinizado (Almidón 1500);
- (c) alrededor del 27% de lactosa (lactosa FastFlo 316);
- (d) alrededor del 4% en peso de crospovidona;
- (e) alrededor del 0,8% en peso de sílice pirógena; y
- (f) alrededor del 0,4% en peso de estearato de magnesio.

48. Una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

- (a) 25 mg de N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida como forma cristalina D;
- (b) unos 45 mg de fécula de maíz pregelatinizada (Almidón 1500);
- (c) unos 43 mg de lactosa (lactosa FastFlo 316);
- (d) aproximadamente 6 mg de crospovidona;
- (e) aproximadamente 1 mg de sílice pirógena o dióxido de silicio coloidal; y
- (f) Alrededor de 0,6 mg de estearato de magnesio.

49. Una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

- (a) 100 mg de N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida como forma cristalina D;
- (b) unos 331 mg de fécula de maíz pregelatinizada (Almidón 1500);
- (c) unos 174 mg de lactosa (lactosa FastFlo);
- (d) alrededor de 24 mg de crospovidona;
- (e) unos 5 mg de sílice pirógena o dióxido de silicio coloidal; y
- (f) aproximadamente 2,4 mg de estearato de magnesio.

50. El paquete de la reivindicación 20 o de la reivindicación 21, en el que N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida es la forma cristalina D.

51. Método para tratar el cáncer en un mamífero que consiste en administrar al mamífero una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-49.

52. El método de la reivindicación 51, en el que el cáncer es una leucemia.

53. El método de la reivindicación 51, en el que el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia linfoblástica aguda (LLA).

54. El procedimiento de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene un reordenamiento del gen MLL/KMT2A.

55. El método de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene una mutación NPM1.

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-55, en el que la formulación farmacéutica se administra en combinación con un inhibidor de BCL-2.

57. El procedimiento de la reivindicación 56 en el que el inhibidor de BCL-2 es venetoclax.

58. Método para tratar un cáncer con mutación de KRAS en un mamífero que consiste en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

59. El método de la reivindicación 58, en el que el cáncer es un tumor sólido.

60. El método de la reivindicación 58, en el que la mutación KRAS es una mutación KRAS G12.

61. El método de la reivindicación 58, en el que la mutación KRAS es una mutación KRAS G12C, G12V, G12D o G13D.

62. El método de cualquiera de las reivindicaciones 58-61, en el que la N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida se encuentra en una forma o formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-49.

63. Método para tratar un linfoma difuso de células B grandes o un mieloma múltiple en un mamífero

que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

64. El método de la reivindicación 63, en el que el mamífero tiene un linfoma de triple golpe.

65. El método de la reivindicación 63, en el que el mamífero tiene un linfoma de doble expresor.

66. El procedimiento de la reivindicación 63, en el que el mamífero tiene mieloma múltiple.

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 58-61, en el que la N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida se encuentra en una forma o formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-49.

68. El procedimiento de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene una mutación TP53.

69. El método de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene una mutación NOTCH1.

70. El método de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene una mutación NPM1.

71. El procedimiento de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene una mutación ATM.

72. El método de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene una mutación WT1.

73. El procedimiento de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene una mutación KMT2A.

74. El procedimiento de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene una mutación TET2.

75. El método de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene un reordenamiento MLL.

76. El procedimiento de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene una amplificación MYC.

77. El procedimiento de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene un cariotipo del(13q).

78. El método de la reivindicación 51, en el que el mamífero tiene un cariotipo de trisomía 12.

79. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-78, en el que el mamífero es un ser humano.

80. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-79, en el que se selecciona una dosis de compuesto, forma o formulación farmacéutica de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 325 mg, 500 mg y 650 mg.

81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-79, en el que se administra diariamente una dosis de compuesto, forma o formulación farmacéutica.

82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-79, en el que se administra diariamente una dosis de compuesto, forma o formulación farmacéutica durante 28 días.