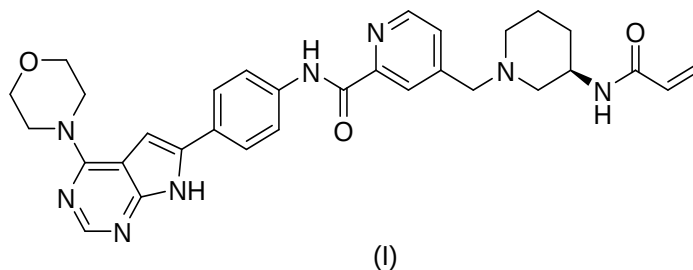


REIVINDICACIONES

1. Una Forma D cristalina 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 (Compuesto A) de Fórmula (I):



en donde la Forma D cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos en ángulos ($^{\circ} 2\theta$) seleccionados del grupo que consiste en $18.5^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $19.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ y $24.2^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$.

2. Un método para tratar un cáncer en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1.

3. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde el cáncer es una leucemia.

4. El método de conformidad con la reivindicación 2, en

donde el cáncer es leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfoblástica aguda (ALL).

5. Un método para tratar un cáncer con mutación KRAS en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1.

6. El método de conformidad con la reivindicación 5, en donde el cáncer es un tumor sólido.

7. Un método para tratar el linfoma difuso de células B grandes o mieloma múltiple en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1.

8. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde la Forma D cristalina 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 se administra al mamífero que lo necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz seleccionada del grupo que consiste en 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 325 mg, 500 mg y 650 mg.

9. La Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la Forma D cristalina se caracteriza además por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende uno, dos, tres o cuatro picos característicos adicionales en ángulos ($^{\circ} 2\theta$) seleccionados del grupo que consiste en $3.4^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $8.7^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $10.7^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ y $15.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$.

10. La Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la Forma D cristalina se caracteriza además por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende cuatro, cinco o seis picos característicos adicionales en ángulos ($^{\circ} 2\theta$) seleccionados del grupo que consiste en $3.4^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $5.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $7^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $8.7^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $10.8^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $12.9^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $14.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $15.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ y $17^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$.

11. La Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la Forma D cristalina se caracteriza además por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende siete, ocho o nueve picos característicos adicionales en ángulos ($^{\circ} 2\theta$) seleccionados del grupo que consiste en $3.4^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $5.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $6.9^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $7^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $8.7^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $10.8^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $12.9^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $14.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $15.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $17^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ y $21.5^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$.

12. La Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la Forma D cristalina se caracteriza además por un patrón de difracción de polvo de rayos X como el mostrado en la figura 4A.

13. La Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la Forma D cristalina tiene el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo después del almacenamiento en un recipiente abierto a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR) durante al menos una semana.

14. La Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la Forma D cristalina tiene el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo después del almacenamiento en un recipiente abierto a 25 °C y 92% de humedad relativa (HR) durante al menos una semana.

15. La Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la Forma D cristalina tiene el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo después del almacenamiento en un recipiente cerrado a 60 °C y 75% de humedad relativa (HR) durante al menos una semana.

16. La Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la Forma D cristalina se caracteriza

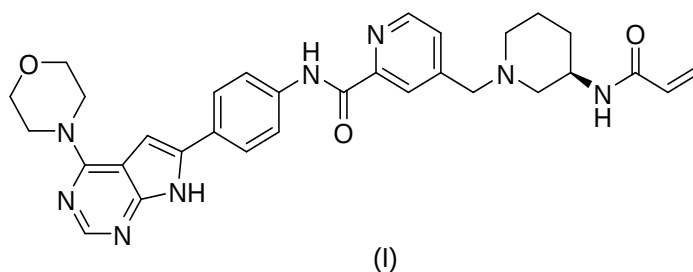
además por cualquiera de las siguientes propiedades (a), (b) o (c):

(a) la Forma D cristalina tiene el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo después del almacenamiento en un recipiente abierto a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR) durante al menos una semana; o

(b) la Forma D cristalina tiene el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo después del almacenamiento en un recipiente abierto a 25 °C y 92% de humedad relativa (HR) durante al menos una semana; o

(c) la Forma D cristalina tiene el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo después del almacenamiento en un recipiente cerrado a 60 °C y 75% de humedad relativa (HR) durante al menos una semana.

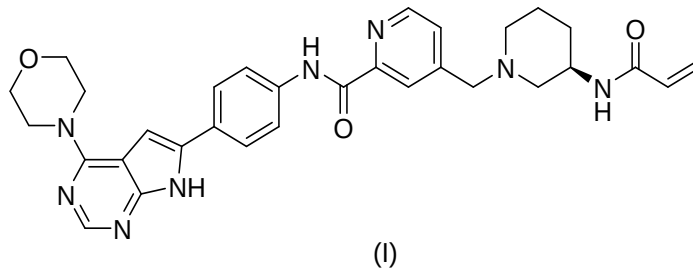
17. Un proceso para preparar la Forma D cristalina de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida (Compuesto A) de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1:



en donde la forma cristalina D se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos característicos en ángulos ($^{\circ} 2\theta$) seleccionados del grupo que consiste en $18.5^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, $19.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ y $24.2^{\circ}\pm 0.1^{\circ} 2\theta$; y

en donde el proceso comprende los siguientes pasos:

(1) añadir *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 (Compuesto A) de la Fórmula (I):



a un vial que contenga una mezcla de tetrahidrofurano:agua, para formar una suspensión;

(2) suspender la suspensión formada en el paso (1) anterior a 50°C durante cuatro días con protección de la luz;

(3) filtrar la suspensión formada en el paso (3) anterior, para obtener una torta húmeda que contenga la Forma D cristalina 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 (Compuesto A) de la Fórmula (I) anterior; y

(4) secar la torta húmeda obtenida en el paso (3) anterior a 50°C al vacío durante tres horas, para obtener la Forma

D cristalina 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 (Compuesto A) de la Fórmula (I) anterior.

18. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, en donde la mezcla de tetrahidrofurano:agua es una mezcla 80:20 v/v de tetrahidrofurano:agua.

19. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y la Forma D cristalina de conformidad con la reivindicación 1.

20. 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 D cristalina;

(b) aproximadamente 28% en peso de almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500);

(c) aproximadamente 27% de lactosa (FastFlo Lactose 316);

(d) aproximadamente 4% en peso de crospovidona;

(e) aproximadamente 0.8% en peso de sílice pirógena; y

(f) aproximadamente 0.4% en peso de estearato de

magnesio.

21. Un envase que comprende uno o más cavidades tipo blíster discretas, en donde cada cavidad tipo blíster comprende una forma de dosificación unitaria que comprende:

(a) aproximadamente 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) aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 80% en peso de diluyente;

(c) aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 10% en peso de un agente desintegrante;

(d) aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1% en peso de un deslizante; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de un lubricante;

en donde cada cavidad tipo blíster comprende una lámina de metal o plástico.