

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto, en donde el compuesto es una forma cristalina de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1) o un atropisómero de la misma.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es el atropisómero M del Compuesto 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es una forma anhidra cristalina del Compuesto 1.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende un pico a 9.0 ± 0.2 grados 2θ según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 9.0, 12.0, 12.6, y 19.0 ± 0.2 grados 2θ según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres picos seleccionados de 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2, 15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0 ± 0.2 grados 2θ según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos cinco picos seleccionados de 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2, 15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0 ± 0.2 grados 2θ según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos siete picos seleccionados de 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2, 15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0 ± 0.2 grados 2θ según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2,

15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 293 °C.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 0.2 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 275 °C.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende al menos tres picos seleccionados de picos a aproximadamente 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167.7, y 168 ppm.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende al menos cinco picos seleccionados de picos a aproximadamente 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167.7, y 168 ppm.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende al menos siete picos seleccionados de picos a aproximadamente 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167.7, y 168 ppm.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende picos a aproximadamente 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167.7, y 168 ppm.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{19}F que comprende picos a aproximadamente -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168, y -179 ppm.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el compuesto es sustancialmente puro.

18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 7.3, 9.8, 10.1, 11.3, 13.3, y 17.2 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres picos seleccionados de 7.3, 9.8, 10.1, 10.4, 11.3, 11.5, 11.9, 13.3, 14.3, 14.7, 17.2, y 18.4 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos cinco picos seleccionados de 7.3, 9.8, 10.1, 10.4, 11.3, 11.5, 11.9, 13.3, 14.3, 14.7, 17.2, y 18.4 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos siete picos seleccionados de 7.3, 9.8, 10.1, 10.4, 11.3, 11.5, 11.9, 13.3, 14.3, 14.7, 17.2, y 18.4 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 7.3, 9.8, 10.1, 10.4, 11.3, 11.5, 11.9, 13.3, 14.3, 14.7, 17.2, y 18.4 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 19-23, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 193 °C.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 19-24, en donde el compuesto está caracterizado por tener un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 1.8 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 250 °C.

26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 19-25, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende picos a aproximadamente 16, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32, 38, 40, 43, 46, 51, 57, 105, 107, 110, 117, 120, 123, 124, 125, 128, 132, 149, 152, 155, 158, 159, 163, y 166 ppm.

27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 19-26, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{19}F , que comprende picos a aproximadamente -59, -62, -89, -92, -119, -122, -148, -151, -179 y -181 ppm.

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 19-27, en donde el compuesto es sustancialmente puro.

29. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 19-28 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 6.3, 8.4, 9.5, y 16.0 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres picos seleccionados de 6.3, 8.4, 9.5, 10.4, 14.9, 15.4, 15.5, 16.0, y 17.6 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos cinco picos seleccionados de 6.3, 8.4, 9.5, 10.4, 14.9, 15.4, 15.5, 16.0, y 17.6 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos siete picos seleccionados de 6.3, 8.4, 9.5, 10.4, 14.9, 15.4, 15.5, 16.0, y 17.6 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 6.3, 8.4, 9.5, 10.4, 14.9, 15.4, 15.5, 16.0, y

17.6 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

35. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 30-34, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 194 °C.

36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 30-35, en donde el compuesto está caracterizado por tener una pérdida de peso aproximadamente insignificante cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 250 °C.

37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 30-36, en donde el compuesto es sustancialmente puro.

38. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 30-37 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

39. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es una forma de hidrato cristalina del Compuesto 1.

40. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 39, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 6.9, 8.0, 9.6, 12.4, y 13.1 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

41. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 39, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres picos seleccionados de 4.0., 4.4, 4.8, 6.9, 8.0, 8.8, 9.6, 11.3, 12.4, 13.0, 13.1, 14.6, 14.9, 15.2, 16.6, 17.3, 17.4, 17.9, y 19.5 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

42. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 39, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos cinco picos seleccionados de 4.0., 4.4, 4.8, 6.9, 8.0, 8.8, 9.6, 11.3, 12.4, 13.0, 13.1, 14.6, 14.9, 15.2, 16.6, 17.3, 17.4, 17.9, y 19.5 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

43. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 39, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos siete picos seleccionados de 4.0., 4.4, 4.8, 6.9, 8.0, 8.8, 9.6, 11.3, 12.4, 13.0, 13.1, 14.6, 14.9, 15.2, 16.6, 17.3, 17.4, 17.9, y 19.5 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

44. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 39, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 4.0., 4.4, 4.8, 6.9, 8.0, 8.8, 9.6, 11.3, 12.4, 13.0, 13.1, 14.6, 14.9, 15.2, 16.2, 16.4, 16.6, 17.3, 17.4, 17.9, y 19.5 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

45. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 39-44, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 91 °C.

46. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 39-45, en donde el compuesto está caracterizado por tener un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 11 % cuando se calienta de aproximadamente 39 °C a aproximadamente 160 °C.

47. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 39-46, en donde el compuesto es sustancialmente puro.

48. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 39-47 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

49. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es una forma de solvato cristalina del Compuesto 1.

50. El compuesto de la reivindicación 49, en donde el compuesto es un solvato con tetrahidrofurano, acetonitrilo, metil etil cetona, acetato de etilo, diclorometano, acetona, p-dioxano, metanol, alcohol isopropílico o etanol.

51. Un compuesto, en donde el compuesto es una forma amorfa de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1) o un atropisómero de la misma.

52. El compuesto de la reivindicación 51, en donde el compuesto es el atropisómero M del Compuesto 1.

53. El compuesto de la reivindicación 51 o reivindicación 52, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 144 °C.

54. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 51-53, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 1.5 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 275 °C.

55. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 51-54, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{19}F que comprende picos a aproximadamente -86, -96, -116, -127, -146 y -156 ppm.

56. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 51-55, en donde el compuesto es sustancialmente puro.

57. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 51-56 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

58. Una composición farmacéutica que comprende (1) el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-16, (2) el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 19-27, (3) el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 30-36, (4) el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 39-46, o (5) el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 52-55, o cualquier mezcla de los mismos; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.