

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 857 805**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2016** **PCT/CN2016/111717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.09.2017** **WO17161937**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2016** **E 16895281 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2021** **EP 3434673**

54 Título: **Forma policristalina de base libre o sal ácida del inhibidor de EGFR, método de preparación y aplicación**

30 Prioridad:

22.03.2016 CN 201610165018

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.09.2021

73 Titular/es:

JIANGSU HANSO PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (50.0%)
Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, CN y SHANGHAI HANSO BIOMEDICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

CHEN, ZHONGKE;
LIU, FUPING;
LIU, LEI y
BAO, RUDI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 857 805 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

Forma policristalina de base libre o sal ácida del inhibidor de EGFR, método de preparación y aplicación

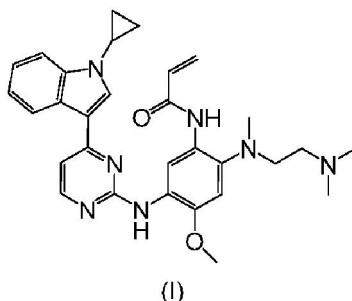
5 Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo técnico del desarrollo de fármacos y se refiere específicamente a un polimorfo de base libre o sal ácida del inhibidor de EGFR, un método de preparación y aplicación del mismo.

10 Antecedentes de la invención

El EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) es un miembro de la familia de receptores erbB, que incluye receptores de proteína tirosina quinasa transmembrana. Al unirse a su ligando, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), EGFR puede formar un homodímero en la membrana celular o formar un heterodímero con otros receptores de la familia, como erbB2, erbB3 o erbB4. La formación de estos dímeros puede provocar la fosforilación de residuos clave de tirosina en las células EGFR, activando así una serie de vías de señalización en las células. Estas vías de señalización intracelular juegan un papel importante en la proliferación celular, supervivencia y anti-apoptosis. Los trastornos de las vías de transducción de señales de EGFR, incluida la expresión aumentada de ligandos o receptores, la amplificación y mutación del gen EGFR y similares, pueden promover la transformación maligna de células y desempeñar un papel importante en la proliferación o invasión de células tumorales, metástasis y angiogénesis. Por tanto, el EGFR es un objetivo razonable para el desarrollo de fármacos contra el cáncer.

Por lo tanto, Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group Co., Ltd. desarrolló un inhibidor de EGFR de molécula pequeña en la solicitud de patente PCT/CN2015/091189 (un compuesto de fórmula I, el nombre químico es: N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida), que tiene la siguiente estructura:



Este inhibidor de EGFR de molécula pequeña puede inhibir de forma muy selectiva el mutante EGFR T790M y tiene poca o ninguna actividad sobre el EGFR de tipo salvaje. Debido a esta alta selectividad, el daño cutáneo y gastrointestinal causado por la inhibición del EGFR de tipo salvaje se puede reducir en gran medida y se puede tratar el tumor resistente a fármacos causado por la mutación secundaria de EGFR-T790M. Además, tiene sentido mantener la actividad inhibidora del mutante activado por EGFR (incluidos EGFR L858R y del E746_A750 con delección del exón 19). Debido a la mayor selectividad y seguridad de este inhibidor de EGFR de molécula pequeña, se espera que se convierta en un fármaco terapéutico clínico de primera línea.

El documento WO2013/014 448 se refiere a algunos derivados de pirimidina, que pueden usarse en el tratamiento o en la prevención de una enfermedad o afección médica mediada por formas mutadas de receptores del factor de crecimiento epidérmico. Entre los derivados preferidos, se cita N-(2{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il] amino}fenil)prop-2-enamida.

Descripción de la invención

Con el fin de resolver los problemas técnicos de la técnica anterior, los inventores han estudiado intensamente los diferentes estados de agregación de la base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I para obtener una serie de polimorfos de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I, que puede mejorar en gran medida las propiedades físicas y químicas de la forma amorfa del compuesto de fórmula I, tales como cristalinidad, solubilidad, higroscopicidad y estabilidad química, y se mejora la operabilidad del proceso, filtrando así las propiedades farmacéuticamente aceptables, el estado de agregación más adecuado y proporcionando una base científica para el desarrollo de fármacos.

En el primer aspecto, la presente invención proporciona una base libre o polimorfo de sal ácida del compuesto de fórmula (I), es decir, N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida.

En una realización preferida, la sal ácida comprende una sal de ácido inorgánico o una sal de ácido orgánico.

En otra realización preferida, la sal de ácido inorgánico se selecciona del grupo que consiste en hidrocloruro, sulfato, hidrobromuro, hidrof fluoruro, yoduro y fosfato; preferiblemente, la sal de ácido inorgánico se selecciona del grupo que consiste en hidrocloruro, sulfato y fosfato.

En una realización preferida adicional, la sal de ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en acetato, propionato, hexanoato, caprilato, fumarato, maleato, malonato, succinato, glutarato, adipato, sebacato, dicloroacetato, tricloroacetato, acetohidroxamato, salicilato, 4-aminosalicilato, benzoato, 4-acetilaminobenzoato, 4-aminobenzoato, caprato, cinamato, citrato, aspartato, canforato, gluconato, glucuronato, glutamato, eritorbato, lactato, aspartato, malato, mandelato, piroglutamato, tartrato, lauril sulfato, dibenzoiltartrato, 2,5-dihidroxibenzoato, 1-hidroxi-2-naftoato, mesilato, etil-1,2-disulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, 4-clorobencenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato, canforsulfonato, 1,5-naftalenodisulfonato, naftaleno-2-sulfonato, formato, galactonato, gentisato, 2-cetoglutarato, glicolato, hipurato, isetionato, lactobionato, ascorbato, aspartato, laurato, canforato, nicotinato, oleato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, estearato, tiocianato, undecilenato, trifluoroacetato, preferiblemente la sal de ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en mesilato, fumarato, maleato y acetato.

En una realización aún más preferida, la presente invención proporciona un polimorfo de base libre del compuesto de fórmula I. El polimorfo de base libre comprende tres formas cristalinas, denominadas forma cristalina I, forma cristalina II y forma cristalina III de la base libre, respectivamente.

La presente invención proporciona una forma cristalina I de la base libre del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $24,4 \pm 0,2^\circ$, $15,1 \pm 0,2^\circ$, $25,2 \pm 0,2^\circ$ y $7,4 \pm 0,2^\circ$.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $23,1 \pm 0,2^\circ$, $19,6 \pm 0,2^\circ$, $14,1 \pm 0,2^\circ$, $16,7 \pm 0,2^\circ$ y $11,4 \pm 0,2^\circ$.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $24,9 \pm 0,2^\circ$, $20,6 \pm 0,2^\circ$, $22,7 \pm 0,2^\circ$, $9,7 \pm 0,2^\circ$, $26,1 \pm 0,2^\circ$ y $21,8 \pm 0,2^\circ$.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la base libre del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2θ) como se muestra en la Figura 1, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1

2θ ($^\circ$)	intensidad %	2θ ($^\circ$)	intensidad %
7,4	55,2	19,6	39,9
9,7	15,8	20,6	23,9
10,8	11,2	21,8	11,5
11,4	28,8	22,7	16,8
14,1	38,4	23,1	44,2
15,1	65,5	24,4	100,0
15,5	9,0	24,9	25,6
16,7	37,2	25,2	58,3
17,8	7,5	26,1	14,7
18,5	10,3	30,4	10,9

La presente invención proporciona una forma cristalina II de la base libre del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $18,9 \pm 0,2^\circ$, $25,9 \pm 0,2^\circ$, $31,6 \pm 0,2^\circ$ y $21,0 \pm 0,2^\circ$.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $15,0 \pm 0,2^\circ$, $16,1 \pm 0,2^\circ$, $24,4 \pm 0,2^\circ$, $19,1 \pm 0,2^\circ$ y $8,7 \pm 0,2^\circ$.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $8,4 \pm 0,2^\circ$, $10,4 \pm 0,2^\circ$, $22,0 \pm 0,2^\circ$, $17,7 \pm 0,2^\circ$, $22,5 \pm 0,2^\circ$ y $26,4 \pm 0,2^\circ$.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de la base libre del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2θ) como se muestra en la Figura 2, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
8,4	41,4	20,2°	25,0
8,7	47,3	21,0	85,5
9,5	19,6	22,0	39,8
10,4	40,1	22,5	37,5
15,0	58,7	23,5	21,7
16,1	57,6	24,4	54,7
17,7	37,9	25,5	20,1
18,6	21,4	25,9	95,9
18,9	100,0	26,4	28,8
19,1	47,6	31,6	94,3

La presente invención proporciona una forma cristalina III o la base libre del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 8,0 $\pm$ 0,2°, 23,7 $\pm$ 0,2°, 19,0 $\pm$ 0,2° y 18,6 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 23,9 $\pm$ 0,2°, 16,1 $\pm$ 0,2°, 22,5 $\pm$ 0,2°, 22,1 $\pm$ 0,2° y 11,1 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 10,4 $\pm$ 0,2°, 14,1 $\pm$ 0,2°, 15,7 $\pm$ 0,2°, 12,1 $\pm$ 0,2°, 8,7 $\pm$ 0,2° y 28,9 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina III de la base libre del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 3, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
8,0	100,0	14,1	13,3
23,7	64,7	15,7	13,1
19,0	42,9	12,1	10,8
18,6	37,4	8,7	9,3
23,9	36,4	28,9	8,6
16,1	28,8	18,0	6,9
22,5	18,8	28,4	6,2
22,1	16,0	14,7	5,4
11,1	14,7	16,9	5,3
10,4	13,7	26,5	4,5

En una realización aún más preferida, la presente invención proporciona una forma cristalina I de una sal de hidrocloreuro del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 24,0 $\pm$ 0,2°, 6,6 $\pm$ 0,2°, 8,8 $\pm$ 0,2° y 25,8 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 14,2 $\pm$ 0,2°, 21,6 $\pm$ 0,2°, 6,9 $\pm$ 0,2°, 25,2 $\pm$ 0,2° y 27,0 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 22,7 $\pm$ 0,2°, 12,7 $\pm$ 0,2°, 6,4 $\pm$ 0,2°, 20,2 $\pm$ 0,2°, 17,8 $\pm$ 0,2° y 11,0 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la sal de hidrocloreuro del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 4, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 4:

Tabla 4

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
6,4	36,5	18,0	31,0
6,6	75,6	20,2	32,5
6,9	47,0	21,6	51,9
8,8	74,4	22,7	37,4
11,0	31,7	24,0	100,0

(continuación)

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
12,3	27,2	25,2	39,7
12,7	36,7	25,8	68,7
13,3	27,6	26,8	24,2
14,2	53,9	27,0	39,0
17,8	31,9	28,2	25,0

En una realización aún más preferida, la presente invención proporciona un polimorfo de sal de sulfato del compuesto de fórmula I en forma policristalina. El polimorfo de sal de sulfato comprende cuatro formas cristalinas, denominadas forma cristalina I, forma cristalina II, forma cristalina III y forma cristalina IV, respectivamente.

La presente invención proporciona una forma cristalina I de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 16,3 $\pm$ 0,2°, 11,9 $\pm$ 0,2°, 13,7 $\pm$ 0,2° y 22,3 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 24,3 $\pm$ 0,2°, 19,6 $\pm$ 0,2°, 24,9 $\pm$ 0,2°, 20,7 $\pm$ 0,2° y 18,8 $\pm$ 0,2°.

Más preferentemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 24,0 $\pm$ 0,2°, 8,5 $\pm$ 0,2°, 10,5 $\pm$ 0,2°, 17,8 $\pm$ 0,2°, 21,9 $\pm$ 0,2° y 22,8 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 5, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 5:

Tabla 5

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
8,5	44,3	19,6	57,6
8,8	26,7	20,7	51,6
10,5	44,1	21,9	42,5
11,9	90,9	22,3	74,2
13,7	76,6	22,8	36,1
15,6	31,4	24,0	49,6
16,3	100,0	24,3	72,4
17,2	30,4	24,9	53,1
17,8	43,4	25,6	32,9
18,8	51,0	29,4	29,1

La presente invención proporciona una forma cristalina II de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 10,7 $\pm$ 0,2°, 22,5 $\pm$ 0,2°, 25,8 $\pm$ 0,2° y 9,3 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 21,6 $\pm$ 0,2°, 15,8 $\pm$ 0,2°, 19,9 $\pm$ 0,2°, 18,9 $\pm$ 0,2° y 22,2 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en los ángulos de difracción (2 θ) de 14,0 $\pm$ 0,2°, 27,9 $\pm$ 0,2°, 11,5 $\pm$ 0,2°, 23,0 $\pm$ 0,2°, 31,7 $\pm$ 0,2° y 24,0 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 6, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 6:

Tabla 6

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
7,2	19,1	20,6	22,1
7,6	21,0	21,6	69,0
9,3	78,1	22,2	39,0
10,7	100,0	22,5	96,5
11,5	34,0	23,0	28,6
14,0	36,4	23,4	19,2
15,2	18,8	24,0	23,6

(continuación)

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
15,8	58,9	25,8	90,3
18,9	48,7	27,9	34,2
19,9	55,5	31,7	27,1

La presente invención proporciona una forma cristalina III de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 22,1 $\pm$ 0,2°, 23,6 $\pm$ 0,2°, 10,4 $\pm$ 0,2° y 21,6 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 24,0 $\pm$ 0,2°, 12,7 $\pm$ 0,2°, 8,0 $\pm$ 0,2°, 25,7 $\pm$ 0,2° y 14,6 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 17,1 $\pm$ 0,2°, 20,9 $\pm$ 0,2°, 27,0 $\pm$ 0,2°, 11,0 $\pm$ 0,2°, 18,2 $\pm$ 0,2° y 16,5 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina III de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 7, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 7:

Tabla 7

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
7,4	13,4	18,2	17,9
8,0	38,4	19,2	13,7
9,0	10,9	20,9	25,6
10,4	90,0	21,6	83,6
11,0	21,2	22,1	100,0
12,7	41,2	23,6	97,7
14,6	32,3	24,0	81,3
15,2	13,6	25,7	33,2
16,5	16,9	27,0	23,9
17,1	30,4	29,4	16,7

La presente invención proporciona una forma cristalina IV de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 20,0 $\pm$ 0,2°, 6,8 $\pm$ 0,2°, 9,3 $\pm$ 0,2° y 23,2 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 25,2 $\pm$ 0,2°, 22,5 $\pm$ 0,2°, 17,7 $\pm$ 0,2°, 20,5 $\pm$ 0,2° y 14,9 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 14,4 $\pm$ 0,2°, 24,2 $\pm$ 0,2°, 17,4 $\pm$ 0,2°, 26,3 $\pm$ 0,2°, 16,9 $\pm$ 0,2° y 14,2 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina IV de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) que se muestran en la Figura 8, y los datos de difracción de rayos X en polvo muestran en la Tabla 8:

Tabla 8

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
6,8	92,7	20,0	100,0
9,3	74,4	20,5	52,1
14,2	32,6	22,5	59,6
14,4	48,9	23,2	63,6
14,9	51,2	24,2	45,4
16,2	25,5	25,2	59,9
16,9	33,1	25,5	27,3
17,4	43,4	26,3	37,9
17,7	59,3	28,0	26,8
18,2	23,1	30,2	23,3

En otra realización preferida más, la presente invención proporciona una forma cristalina I de una sal de fosfato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de

difracción (2θ) de $22,6\pm 0,2^\circ$, $10,7\pm 0,2^\circ$, $21,6\pm 0,2^\circ$ y $17,8\pm 0,2^\circ$.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $24,4\pm 0,2^\circ$, $13,3\pm 0,2^\circ$, $15,3\pm 0,2^\circ$, $12,8\pm 0,2^\circ$ y $20,1\pm 0,2^\circ$.

5 Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $14,4\pm 0,2^\circ$, $20,6\pm 0,2^\circ$, $25,4\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$ y $12,3\pm 0,2^\circ$ en la difracción de rayos X en polvo.

10 Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la sal de fosfato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2θ) como se muestra en la Figura 9, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 9:

15 Tabla 9

2θ ($^\circ$)	intensidad %	2θ ($^\circ$)	intensidad %
10,1	19,8	17,8	56,2
10,7	80,4	19,2	19,9
12,0	14,1	20,1	26,0
12,3	19,6	20,6	22,3
12,8	26,5	21,6	56,8
13,3	31,6	22,6	100,0
14,4	24,0	23,4	18,3
15,3	28,0	24,4	40,7
15,6	18,6	25,4	20,0
16,7	18,0	26,3	13,1

En una realización aún más preferida, la presente invención proporciona un polimorfo de sal de mesilato del compuesto de fórmula I. El polimorfo de sal de mesilato comprende seis formas cristalinas, denominadas forma cristalina I, forma cristalina II, forma cristalina III, forma cristalina IV, forma cristalina V y forma cristalina VI de la sal de mesilato, respectivamente.

La presente invención proporciona una forma cristalina I de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $19,1\pm 0,2^\circ$, $25,6\pm 0,2^\circ$, $15,0\pm 0,2^\circ$ y $25,0\pm 0,2^\circ$.

25 Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $20,5\pm 0,2^\circ$, $10,2\pm 0,2^\circ$, $19,7\pm 0,2^\circ$, $24,4\pm 0,2^\circ$ y $23,0\pm 0,2^\circ$.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $9,4\pm 0,2^\circ$, $16,3\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $21,2\pm 0,2^\circ$ y $22,6\pm 0,2^\circ$.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2θ) como se muestra en la Figura 10, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 10:

35 Tabla 10

2θ ($^\circ$)	intensidad %	2θ ($^\circ$)	intensidad %
6,8	19,6	19,7	58,6
8,6	29,9	20,5	66,8
9,4	43,1	21,2	28,2
10,2	59,9	22,6	26,5
15,0	75,7	23,0	48,6
16,3	41,1	24,4	52,9
16,9	24,0	25,0	68,8
17,4	30,7	25,6	79,3
17,9	22,3	27,6	20,9
19,1	100,0	32,4	20,7

La presente invención proporciona una forma cristalina II de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $24,3\pm 0,2^\circ$, $20,1\pm 0,2^\circ$, $11,0\pm 0,2^\circ$ y $20,6\pm 0,2^\circ$.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción

(2 θ) de 17,4 $\pm$ 0,2°, 22,7 $\pm$ 0,2°, 23,8 $\pm$ 0,2°, 12,1 $\pm$ 0,2° y 15,7 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 8,7 $\pm$ 0,2°, 16,7 $\pm$ 0,2°, 15,1 $\pm$ 0,2, 18,5 $\pm$ 0,2°, 17,7 $\pm$ 0,2° y 6,5 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 11, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 11:

Tabla 11

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
6,5	11,6	17,7	15,7
7,0	10,2	18,5	19,9
8,7	22,9	20,1	52,0
11,0	41,4	20,6	39,5
12,1	25,2	22,7	38,1
12,7	7,6	23,8	37,3
15,1	21,4	24,3	100,0
15,7	23,2	26,8	7,5
16,7	22,6	32,8	8,2
17,4	39,4	40,6	9,5

La presente invención proporciona una forma cristalina III de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 24,5 $\pm$ 0,2°, 22,6 $\pm$ 0,2°, 6,1 $\pm$ 0,2° y 18,8 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 15,7 $\pm$ 0,2°, 11,7 $\pm$ 0,2°, 21,3 $\pm$ 0,2°, 23,8 $\pm$ 0,2° y 8,4 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 16,7 $\pm$ 0,2°, 17,3 $\pm$ 0,2°, 9,4 $\pm$ 0,2°, 15,3 $\pm$ 0,2°, 22,0 $\pm$ 0,2° y 12,2 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina III de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 12, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 12:

Tabla 12

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
6,1	68,4	18,4	12,2
8,4	27,4	18,8	50,9
9,4	24,8	21,3	44,0
11,7	50,3	22,0	18,8
12,2	17,9	22,6	77,7
13,7	14,8	23,8	30,1
15,3	22,8	24,5	100,0
15,7	50,5	27,2	14,6
16,7	25,1	28,7	15,5
17,3	25,1	30,3	12,1

La presente invención proporciona una forma cristalina IV de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 21,0 $\pm$ 0,2°, 18,0 $\pm$ 0,2°, 25,1 $\pm$ 0,2° y 13,6 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 21,4 $\pm$ 0,2°, 22,6 $\pm$ 0,2°, 19,9 $\pm$ 0,2°, 19,1 $\pm$ 0,2° y 10,4 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 30,4 $\pm$ 0,2°, 33,5 $\pm$ 0,2°, 12,4 $\pm$ 0,2°, 31,7 $\pm$ 0,2°, 17,5 $\pm$ 0,2°, y 8,3 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina IV de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 13, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 13:

Tabla 13

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
8,3	29,1	21,4	65,6
10,4	44,2	22,6	63,3
12,4	31,0	23,9	24,8
13,6	68,6	25,1	77,1
16,8	27,6	25,5	24,4
17,5	29,8	30,4	36,5
18,0	91,9	31,7	30,7
19,1	46,6	33,5	34,9
19,9	51,9	34,2	27,4
21,0	100,0	37,0	27,7

5 La presente invención proporciona una forma cristalina V de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 24,6 $\pm$ 0,2°, 23,3 $\pm$ 0,2°, 14,9 $\pm$ 0,2° y 20,1 $\pm$ 0,2°.

10 Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 22,9 $\pm$ 0,2°, 10,9 $\pm$ 0,2°, 17,0 $\pm$ 0,2°, 25,7 $\pm$ 0,2° y 13,9 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 15,3 $\pm$ 0,2°, 27,0 $\pm$ 0,2°, 30,5 $\pm$ 0,2°, 18,7 $\pm$ 0,2°, 20,6 $\pm$ 0,2° y 21,9 $\pm$ 0,2°.

15 Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina V de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 14, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 14:

20

Tabla 14

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
8,4	15,0	20,6	23,3
9,4	20,6	21,9	22,2
10,9	51,1	22,9	52,5
13,9	41,0	23,3	78,9
14,9	58,2	24,6	100,0
15,3	27,9	25,7	44,0
15,9	14,1	27,0	26,9
17,0	45,1	30,5	26,9
18,7	25,0	39,3	22,0
20,1	53,8	39,8	17,4

La presente invención proporciona una forma cristalina VI de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 11,7 $\pm$ 0,2°, 19,8 $\pm$ 0,2°, 17,2 $\pm$ 0,2° y 6,8 $\pm$ 0,2°.

25

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 23,6 $\pm$ 0,2°, 22,6 $\pm$ 0,2°, 25,5 $\pm$ 0,2°, 24,2 $\pm$ 0,2° y 23,2 $\pm$ 0,2°.

30 Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 18,9 $\pm$ 0,2°, 18,6 $\pm$ 0,2°, 22,4 $\pm$ 0,2°, 14,1 $\pm$ 0,2°, 24,6 $\pm$ 0,2° y 10,9 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina VI de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 15, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 15:

35

Tabla 15

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
6,8	63,4	18,9	44,8
7,9	23,2	19,8	91,7
8,7	34,0	22,0	33,6
10,9	34,1	22,4	38,6

(continuación)

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
11,7	100,0	22,6	51,7
12,6	34,0	23,2	45,7
14,1	38,3	23,6	55,8
17,2	80,9	24,2	48,0
17,8	26,7	24,6	36,8
18,6	42,8	25,5	49,9

En una realización aún más preferida, la presente invención proporciona un polimorfo de sal de fumarato del compuesto de fórmula I. El polimorfo de sal de fumarato comprende dos formas cristalinas, denominadas forma cristalina I y forma cristalina II de la sal de fumarato, respectivamente.

La presente invención proporciona una forma cristalina I de la sal de fumarato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 7,1 $\pm$ 0,2°, 12,0 $\pm$ 0,2°, 14,9 $\pm$ 0,2° y 17,1 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 19,1 $\pm$ 0,2°, 23,4 $\pm$ 0,2°, 23,7 $\pm$ 0,2°, 26,6 $\pm$ 0,2° y 28,7 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 25,2 $\pm$ 0,2°, 10,5 $\pm$ 0,2°, 25,6 $\pm$ 0,2°, 38,7 $\pm$ 0,2°, 13,3 $\pm$ 0,2° y 7,8 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la sal de fumarato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 16, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 16:

Tabla 16

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
7,1	100,0	23,4	41,0
7,8	7,7	23,7	36,6
10,5	13,7	25,2	15,1
12,0	94,6	25,6	12,9
13,3	8,5	26,6	27,2
14,9	80,7	28,7	23,4
17,1	62,2	30,1	5,5
19,1	49,7	30,3	5,8
19,8	6,0	30,5	7,6
21,2	6,7	38,7	9,0

La presente invención proporciona una forma cristalina II de la sal de fumarato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 6,0 $\pm$ 0,2°, 22,7 $\pm$ 0,2°, 25,1 $\pm$ 0,2° y 23,3 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 16,9 $\pm$ 0,2°, 25,5 $\pm$ 0,2°, 24,2 $\pm$ 0,2°, 8,8 $\pm$ 0,2° y 11,9 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 20,5 $\pm$ 0,2°, 29,5 $\pm$ 0,2°, 8,3 $\pm$ 0,2°, 19,9 $\pm$ 0,2°, 13,7 $\pm$ 0,2° y 37,6 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de la sal de fumarato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 17, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 17:

Tabla 17

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
6,0	100,0	20,5	34,4
8,3	21,9	21,6	15,2
8,8	50,2	22,7	75,3
11,9	49,0	23,3	58,9
13,7	19,8	24,2	54,5
14,3	17,7	25,1	59,6

(continuación)

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
16,9	56,7	25,5	56,4
17,7	18,2	29,5	25,9
18,2	13,6	34,5	13,5
19,9	20,2	37,6	18,6

En una realización aún más preferida, la presente invención proporciona un polimorfo de sal de maleato del compuesto de fórmula I. El polimorfo de sal de maleato comprende tres formas cristalinas, denominadas forma cristalina I, forma cristalina II y forma cristalina III de la sal de maleato, respectivamente.

La presente invención proporciona una forma cristalina I de la sal de maleato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 7,9 $\pm$ 0,2°, 24,6 $\pm$ 0,2°, 7,5 $\pm$ 0,2° y 18,2 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 7,2 $\pm$ 0,2°, 22,5 $\pm$ 0,2°, 14,5 $\pm$ 0,2°, 25,4 $\pm$ 0,2° y 21,0 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 19,7 $\pm$ 0,2°, 13,0 $\pm$ 0,2°, 15,1 $\pm$ 0,2°, 19,1 $\pm$ 0,2°, 22,0 $\pm$ 0,2° y 11,7 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la sal de maleato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 18, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 18:

Tabla 18

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
7,2	69,5	19,1	27,3
7,5	88,8	19,7	39,5
7,9	100,0	21,0	45,4
11,7	26,4	22,0	26,6
13,0	31,9	22,5	61,6
14,1	26,0	23,3	24,5
14,5	56,2	23,6	22,7
15,1	30,2	24,6	97,6
15,9	25,7	25,4	54,5
18,2	71,5	27,2	24,8

La presente invención proporciona una forma cristalina II de la sal de maleato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 20,3 $\pm$ 0,2°, 24,9 $\pm$ 0,2°, 23,4 $\pm$ 0,2° y 16,8 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 7,2 $\pm$ 0,2°, 18,6 $\pm$ 0,2°, 21,0 $\pm$ 0,2°, 10,1 $\pm$ 0,2° y 9,8 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 25,5 $\pm$ 0,2°, 13,6 $\pm$ 0,2°, 18,3 $\pm$ 0,2°, 12,5 $\pm$ 0,2°, 21,6 $\pm$ 0,2° y 15,4 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de la sal de maleato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 19, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 19:

Tabla 19

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
7,2	43,4	18,6	38,3
9,8	27,5	20,3	100,0
10,1	31,6	21,0	38,1
12,5	21,3	21,6	21,3
12,9	9,9	22,5	12,0
13,6	24,5	23,4	55,6
15,4	19,5	24,9	56,0
15,9	11,5	25,5	27,0

(continuación)

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
16,8	44,5	26,7	11,2
18,3	21,5	27,2	13,0

La presente invención proporciona una forma cristalina III de la sal de maleato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 21,6 $\pm$ 0,2°, 22,4 $\pm$ 0,2°, 17,9 $\pm$ 0,2° y 25,8 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 7,7 $\pm$ 0,2°, 23,4 $\pm$ 0,2°, 24,4 $\pm$ 0,2°, 11,9 $\pm$ 0,2° y 26,6 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 16,4 $\pm$ 0,2°, 15,4 $\pm$ 0,2°, 17,6 $\pm$ 0,2°, 12,4 $\pm$ 0,2°, 19,7 $\pm$ 0,2° y 21,2 $\pm$ 0,2°.

Lo más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina III de la sal de maleato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 20, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 20:

Tabla 20

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
7,7	73,4	21,2	32,9
11,9	47,4	21,6	100,0
12,4	34,8	22,4	89,9
14,7	27,4	23,1	30,7
15,4	42,7	23,4	72,1
16,4	43,5	24,4	62,1
16,8	26,9	25,8	77,2
17,6	36,6	26,6	44,0
17,9	82,5	28,2	32,0
19,7	33,3	30,2	22,6

En una realización aún más preferida, la presente invención proporciona un polimorfo de sal de acetato del compuesto de fórmula I. El polimorfo de sal de acetato comprende dos formas cristalinas, denominadas forma cristalina I y forma cristalina II de la sal de acetato, respectivamente.

La presente invención proporciona una forma cristalina I de la sal de acetato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2 θ) de 23,0 $\pm$ 0,2°, 11,8 $\pm$ 0,2°, 16,3 $\pm$ 0,2° y 7,4 $\pm$ 0,2°.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 22,5 $\pm$ 0,2°, 13,0 $\pm$ 0,2°, 14,9 $\pm$ 0,2°, 13,4 $\pm$ 0,2° y 6,5 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2 θ) de 29,3 $\pm$ 0,2°, 12,4 $\pm$ 0,2°, 20,1 $\pm$ 0,2°, 9,7 $\pm$ 0,2°, 24,0 $\pm$ 0,2° y 28,0 $\pm$ 0,2°.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la sal de acetato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2 θ) como se muestra en la Figura 21, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 21:

Tabla 21

2 θ (°)	intensidad %	2 θ (°)	intensidad %
6,5	23,8	15,9	15,2
7,4	56,4	16,3	67,3
9,7	21,4	17,8	16,5
10,3	15,4	20,1	21,5
11,8	72,8	20,5	17,0
12,4	21,6	22,5	56,0
13,0	32,8	23,0	100,0
13,4	26,0	24,0	18,0
14,2	13,6	28,0	17,8
14,9	29,6	29,3	23,7

La presente invención proporciona una forma cristalina II de la sal de acetato del compuesto de fórmula I que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $8,4\pm 0,2^\circ$, $19,9\pm 0,2^\circ$, $23,0\pm 0,2^\circ$ y $24,8\pm 0,2^\circ$.

Preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $24,4\pm 0,2^\circ$, $16,9\pm 0,2^\circ$, $13,9\pm 0,2^\circ$, $19,6\pm 0,2^\circ$ y $11,0\pm 0,2^\circ$.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $6,4\pm 0,2^\circ$, $17,8\pm 0,2^\circ$, $24,1\pm 0,2^\circ$, $9,7\pm 0,2^\circ$, $11,9\pm 0,2^\circ$ y $26,6\pm 0,2^\circ$.

Más preferiblemente, el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de la sal de acetato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende sustancialmente los mismos picos en ángulos de difracción (2θ) como se muestra en la Figura 22, y los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran en la tabla 22:

Tabla 22

2θ ($^\circ$)	intensidad %	2θ ($^\circ$)	intensidad %
6,4	35,2	19,9	68,4
8,4	100,0	20,8	13,6
9,7	25,4	22,0	16,0
11,0	37,3	23,0	64,3
11,9	21,1	23,7	14,8
13,9	41,4	24,1	26,7
16,9	45,9	24,4	50,9
17,8	34,3	24,8	57,1
18,8	17,7	26,6	18,9
19,6	40,3	30,4	18,3

El término sustancialmente el mismo relacionado con la posición del pico de difracción de rayos X como se usa en este documento significa considerar la posición del pico típico y la variabilidad de la intensidad. Por ejemplo, los expertos en la técnica entenderán que los valores medidos de las posiciones de los picos (2θ) cambiarán debido a los diferentes instrumentos XRPD, y en ocasiones este cambio puede llegar hasta $0,2^\circ$. Además, los expertos en la técnica comprenderán que el método de preparación de la muestra de XRPD, los instrumentos de XRPD, la cristalinidad de la muestra, la cantidad de muestra, la orientación preferida del cristal y otros factores provocarán un cambio en la intensidad relativa del pico de la muestra en el espectro XRPD.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el polimorfo de base libre, la sal ácida o el polimorfo de sal ácida del compuesto de fórmula I. El método para preparar el polimorfo de base libre se selecciona de los siguientes métodos de preparación:

- método 1: paso 1: disolver la base libre del compuesto de fórmula I en un disolvente acuoso, un disolvente orgánico o un disolvente mixto; paso 2: enfriar la solución para precipitar el polimorfo, o agregar un antidisolvente a la solución clara del compuesto para precipitar el polimorfo, o evaporar la solución transparente del compuesto lentamente, o agregar un compuesto original sólido u otro aditivo de partículas sólidas como semilla de cristal heteronuclear a la solución del compuesto para inducir el polimorfo;
- método 2: dispersar el compuesto en un disolvente acuoso, un disolvente orgánico o un disolvente mixto, o en una atmósfera de estos medios para obtener el polimorfo; y
- método 3: combinar el método 1 y el método 2 para obtener el polimorfo de base libre.

El método para preparar el polimorfo de sal ácida del compuesto de fórmula I comprende los siguientes pasos de:

- paso 1: preparar la sal ácida del compuesto de fórmula I, siendo los pasos específicos los siguientes: disolver o dispersar la base libre del compuesto en un solvente acuoso o un solvente orgánico adecuado, y luego agregar un líquido o sólido o solución de ácido orgánico o inorgánico al sistema anterior para preparar la sal ácida del compuesto de fórmula I; o añadir el sólido de base libre a una solución ácida para preparar la sal ácida del compuesto de fórmula I; y
- paso 2: preparar el polimorfo de la sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con el método anterior para preparar el polimorfo de base libre.

En una realización preferida adicional, el disolvente orgánico comprende, pero no se limita a, los disolventes enumerados a continuación, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, n-butanol, ciclohexano, diclorometano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, éter etílico, n-heptano, n-hexano, metiletilcetona, isooctano, pentano, dipropanol, tetrahidrofurano, dimetiltetrahidrofurano, tricloroetano, dimetilbenceno o una de sus mezclas. Otros disolventes pueden ser fluidos

supercríticos tales como líquidos de dióxido de carbono, líquidos iónicos, soluciones poliméricas y similares.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo de base libre o sal ácida anterior del compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso del polimorfo de sal de ácido o base libre anterior del compuesto de fórmula I, o la composición farmacéutica anterior en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por la actividad de un mutante de EGFR o la actividad de un mutante activado por la delección del exón 19.

Preferiblemente, el mutante de EGFR se selecciona del grupo que consiste en mutante de EGFR-L858R y EGFR-T790M.

Más preferiblemente, la enfermedad mediada por la actividad de un mutante de EGFR comprende una enfermedad mediada sola o parcialmente por la actividad de un mutante de EGFR.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso del polimorfo de sal de ácido o base libre anterior del compuesto de fórmula I, o la composición farmacéutica anterior en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer.

Preferiblemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, linfoma no Hodgkin, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), cáncer de tiroides, colangiocarcinoma, cáncer de endometrio, cáncer renal, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma.

Más preferiblemente, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Descripción de los dibujos

La FIGURA 1 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la base libre del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 2 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de la base libre del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 3 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina III de la base libre del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 4 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de una sal de hidrocloreto del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 5 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de una sal de sulfato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 6 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de una sal de sulfato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 7 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina III de una sal de sulfato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 8 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina IV de una sal de sulfato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 9 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de una sal de fosfato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 10 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 11 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 12 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina III de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 13 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina IV de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 14 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina V de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 15 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina VI de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 16 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de una sal de fumarato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 17 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de una sal de fumarato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 18 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de una sal de maleato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 19 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de una sal de maleato del compuesto de fórmula I.

5 La FIGURA 20 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina III del maleato del compuesto de fórmula I.

La FIGURA 21 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de una sal de acetato del compuesto de fórmula I.

10 La FIGURA 22 es el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de una sal de acetato del compuesto de fórmula I.

Realizaciones preferidas

1. Términos

15 El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico sólido, son adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otras complicaciones problemáticas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

20 El término "sustancialmente puro" como se usa en este documento se refiere en ciertas realizaciones preferidas, la presente invención la estructura cristalina del compuesto de fórmula I está en forma sustancialmente pura, es decir, la pureza de HPLC o forma cristalina es sustancialmente superior al 90% (incluyendo el número en sí), preferiblemente por encima del 95%, más preferiblemente por encima del 98% y lo más preferiblemente por encima del 99,5%.

30 El término "polimorfismo" o "polimorfo" como se usa en este documento se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero una disposición espacial diferente de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal. Aunque los polimorfos tienen la misma composición química, difieren en empaquetamiento y disposición geométrica, y pueden exhibir diferentes propiedades físicas como punto de fusión, forma, color, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución y propiedades similares. Dependiendo de su relación temperatura-estabilidad, dos polimorfos pueden ser monotrópicos o enantiotrópicos. Para un sistema monotrópico, la estabilidad relativa entre las dos fases sólidas permanece constante a medida que cambia la temperatura. Por el contrario, en un sistema enantiotrópico, existe una temperatura de transición a la que se invierte la estabilidad de las dos fases (Teoría y origen del polimorfismo en "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" (1999) ISBN:) - 8247-0237).

35 El fenómeno de un compuesto que existe en diferentes estructuras cristalinas se denomina fenómeno de polimorfismo farmacológico.

40 Las estructuras cristalinas de la presente invención se pueden preparar mediante varios métodos, que incluyen cristalización o recristalización en un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una masa fundida, transformación en estado sólido de otra fase, cristalización en un fluido supercrítico, pulverización en chorro y similares. Las técnicas para la cristalización o recristalización de estructuras cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen la evaporación del disolvente, la disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, la siembra en una mezcla de disolventes sobresaturados de la molécula y/o su sal, la liofilización de la mezcla de disolventes o la adición de un antidisolvente a la mezcla de disolventes y similares. Las estructuras cristalinas, incluidos los polimorfos, se pueden preparar utilizando técnicas de cristalización de alto rendimiento. Los cristales de fármacos que incluyen polimorfos, métodos de preparación y caracterización de cristales de fármacos se describen en Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer y J.G. Stowell, 2º, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

50 Además, como saben los expertos en la técnica, se añaden cristales semilla a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Por tanto, la presente invención también puede usar cristales semilla como un medio para controlar el crecimiento de una estructura cristalina particular o como un medio para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. Por consiguiente, como se describe en "Programmed cooling of batch crystallizers", JW Mullin y J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377, el cálculo de la cantidad de cristal semilla requerida depende del tamaño del cristal semilla disponible y el tamaño deseado de la partícula de producto promedio. En general, se necesitan especies de pequeño tamaño para controlar eficazmente el crecimiento de cristales en el lote. Los cristales de semillas de tamaño pequeño se pueden producir tamizando, moliendo o micronizando cristales más grandes, o mediante microcristalización en solución. Cabe señalar que la molienda o micronización de los cristales no puede dar como resultado ningún cambio en la cristalinidad de la estructura cristalina deseada (es decir, cambio a amorfo o a otro polimorfo).

60

65 Las estructuras cristalinas equivalentes a las estructuras cristalinas descritas o reivindicadas en la presente invención pueden exhibir propiedades analíticas similares pero no idénticas dentro de un rango de error razonable, dependiendo de las condiciones de prueba, pureza, equipo y otras variables comunes conocidas por los expertos en la materia. Los solicitantes pretenden que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren ejemplares, pero no limitativos de su alcance.

Como se usa en este documento, el término "temperatura ambiente" o "TA" se refiere a una temperatura ambiente de 20 a 25° C (68-77° F).

2. Materiales experimentales

Los reactivos usados en los ejemplos o los reactivos de la presente invención son reactivos de calidad industrial o analítica disponibles comercialmente. El compuesto seleccionado de fórmula I es un sólido amorfo que se prepara según el ejemplo 26 de la solicitud de patente PCT/CN2015/091189 presentada por Hanson.

3. Método analítico

3.1 Difracción de rayos X en polvo

Los expertos en la técnica reconocerán que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo con un error de medición que depende de las condiciones de medición utilizadas. En particular, se sabe generalmente que la intensidad en un patrón de difracción de rayos X en polvo puede fluctuar dependiendo de las condiciones del material utilizado. Debe entenderse además que la intensidad relativa también puede variar dependiendo de las condiciones experimentales y, en consecuencia, la intensidad exacta no debe tenerse en cuenta. Además, un error de medición de un ángulo de difracción de polvo de rayos X convencional es normalmente de aproximadamente 5% o menos, y dicho grado de error de medición debe considerarse como perteneciente al ángulo de difracción descrito anteriormente. Por lo tanto, debe entenderse que las estructuras cristalinas de la presente invención no se limitan a las estructuras cristalinas que proporcionan espectros de difracción de rayos X exactamente iguales a los espectros de difracción de rayos X en polvo representados en las Figuras aquí descritas. Cualquier estructura cristalina que proporcione espectros de difracción de rayos X en polvo sustancialmente iguales a los descritos en las Figuras cae dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de determinar sustancialmente los mismos espectros de difracción de rayos X en polvo está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Los expertos en la técnica conocen otras calibraciones estándar adecuadas. Sin embargo, la intensidad relativa puede variar según el tamaño y la forma del cristal.

Los polimorfos del compuesto de fórmula I se caracterizaron por sus espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD). Por lo tanto, el espectro de difracción de rayos X en polvo se recogió mediante un difractómetro de rayos X en polvo Rigaku Ultima IV utilizando radiación Cu K α (1,54 Å) en modo reflectante. El voltaje del tubo y la cantidad de corriente se establecieron en 40 kV y 40 mA respectivamente. En el rango de 2θ de 5,0° a 45°, la muestra se escaneó durante 5 minutos. Todos los análisis se llevaron a cabo normalmente a una temperatura ambiente de 20° C a 30° C. La muestra de XRPD se preparó de la siguiente manera: la muestra se colocó sobre una oblea de silicio monocristalino, luego el polvo de muestra se prensó con una hoja de vidrio o un equivalente para asegurar que la superficie de la muestra fuera plana y tuviera una altura adecuada. Luego, se colocó el portamuestras en el instrumento Rigaku Ultima IV y se recogió el espectro de difracción de rayos X en polvo utilizando los parámetros del instrumento anteriores. La diferencia medida relacionada con el resultado del análisis de la difracción de rayos X en polvo fue producida por varios factores que incluyen: (a) el error de preparación de la muestra (por ejemplo, altura de la muestra), (b) el error del instrumento, (c) el error de calibración, (d) error del operador (incluidos los errores que ocurren en la determinación de las posiciones de los picos), y (e) propiedades de la sustancia (por ejemplo, error de orientación preferido). El error de calibración y el error de altura de la muestra a menudo conducen a cambios de todos los picos en la misma dirección. En general, el factor de calibración hará que las posiciones de los picos medidos sean consistentes con las posiciones de los picos esperados y en el rango de 2θ valores esperados 6 0,2°.

Los valores de ángulo 2θ (°) y los valores de intensidad (% con respecto al valor de pico más alto) de cada polimorfo obtenido en los ejemplos de la presente invención se muestran en las tablas 1 a 22.

3.2 Análisis termogravimétrico (TGA)

Se realizaron experimentos de análisis termogravimétrico (TGA) en un instrumento TA Instruments™ modelo Q500. La muestra (aproximadamente 2-10 mg) se colocó en una bandeja de platino previamente pesada. El peso de la muestra se midió con precisión con el instrumento y se registró en una milésima de miligramo. El horno se purgó con nitrógeno a 100 ml/min. Los datos se recogieron entre temperatura ambiente y 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

3.3. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se realizaron experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en un instrumento TA Instruments™ modelo Q200. La muestra (alrededor de 2-10 mg) se pesó en una bandeja de aluminio y se registró con precisión a cien miligramos y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con nitrógeno a 50 ml/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y 300° C a una velocidad de calentamiento de 10° C/min. Los espectros se trazaron cuando los picos endotérmicos estaban hacia abajo. Sin embargo, los expertos en la técnica notarán que en la medición DSC, la temperatura inicial medida y la temperatura máxima varían en un cierto grado, dependiendo de la velocidad

de calentamiento, la forma y pureza del cristal y otros parámetros medidos.

Los siguientes ejemplos específicos se utilizan para describir más los aspectos particulares de las soluciones de la invención, pero estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Preparación de la forma cristalina I de la base libre del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 mL, se añadieron 100 μ L de propanol como disolvente positivo en cada paso, la mezcla se agitó verticalmente y se sonicó hasta que el sólido se disolvió por completo, y luego se detuvo la adición del disolvente positivo. En condiciones de agitación, se añadió lentamente agua como antidisolvente a temperatura ambiente hasta que precipitó una gran cantidad de sólido. Una vez que se detuvo la precipitación, se continuó agitando durante veinte minutos. Se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina I de la base libre del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 2: Preparación de la forma cristalina II de la base libre del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadió formiato de etilo como disolvente positivo. La mezcla se agitó verticalmente, el sólido se disolvió primero y luego se recristalizó rápidamente para formar un sólido. Se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina II de la base libre del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 3: Preparación de la forma cristalina III de la base libre del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 mL, se añadieron 100 μ L de metanol como disolvente positivo en cada paso, la mezcla se agitó verticalmente y se sonicó hasta que el sólido se disolvió por completo, y luego se detuvo la adición del disolvente positivo. En condiciones de agitación, se añadió lentamente agua como antidisolvente a temperatura ambiente hasta que precipitó una gran cantidad de sólido. Una vez que se detuvo la precipitación, se continuó agitando durante veinte minutos. Se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina III de la base libre del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 4: Preparación de la forma cristalina I de una sal de hidrocloreuro del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ L de acetonitrilo como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió ácido clorhídrico equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar la agitación durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina I de la sal de hidrocloreuro del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 5: Preparación de forma cristalina I de una sal de sulfato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ L de metanol como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió ácido sulfúrico equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina I de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 6: Preparación de la forma cristalina II de una sal de sulfato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ L de acetonitrilo como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió ácido sulfúrico equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina II de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 6.

Ejemplo 7: Preparación de la forma cristalina III de una sal de sulfato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ L de acetona como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió ácido sulfúrico equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina III de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 7.

Ejemplo 8: Preparación de la forma cristalina IV de una sal de sulfato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ l de etanol como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió ácido sulfúrico equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar la agitación durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina IV de la sal de sulfato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 8.

Ejemplo 9: Preparación de la forma cristalina I de una sal de fosfato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ l de acetonitrilo como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió ácido fosfórico equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina I de la sal de fosfato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 9.

Ejemplo 10: Preparación de forma cristalina I de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ l de dioxano como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadieron al vial 2,5 ml de ácido metanosulfónico a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina I de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 10.

Ejemplo 11: Preparación de la forma cristalina II de una sal de mesilato del compuesto I de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ l de isopropanol como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadieron al vial 2,5 ml de ácido metanosulfónico a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina II de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 11.

Ejemplo 12: Preparación de la forma cristalina III de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ l de diclorometano como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadieron al vial 2,5 ml de ácido metanosulfónico a temperatura ambiente. Después de continuar la agitación durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina III de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 12.

Ejemplo 13: Preparación de forma cristalina IV de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg de una sal de mesilato sólida del compuesto de fórmula I y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 0,5 ml de metil terc-butil éter. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina IV de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 13.

Ejemplo 14: Preparación de forma cristalina V de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg de una sal de mesilato sólida del compuesto de fórmula I y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 0,5 ml de tetrahidrofurano. Después de continuar la agitación durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina V de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 14.

Ejemplo 15: Preparación de forma cristalina VI de una sal de mesilato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg de una sal de mesilato sólida del compuesto de fórmula I y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 0,5 ml de isopropanol. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina VI de la sal de mesilato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 15.

Ejemplo 16: Preparación de forma cristalina I de un compuesto de sal de fumarato de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ l de acetonitrilo como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió ácido fumárico equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina I de la sal de fumarato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 16.

Ejemplo 17: Preparación de la forma cristalina II de un compuesto de sal de fumarato de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ l de acetona como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió ácido fumárico equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina II de la sal de fumarato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 17.

Ejemplo 18: Preparación de la forma cristalina I de una sal de maleato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ l de acetonitrilo como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió un ácido maleato equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina I de la sal de maleato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 18.

Ejemplo 19: Preparación de la forma cristalina II de una sal de maleato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 μ l de acetato de etilo como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió un ácido maleato equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina II de la sal de maleato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 19.

Ejemplo 20: Preparación de la forma cristalina III de una sal de maleato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 400 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 20 ml, y luego se agregaron 4 ml de acetato de etilo como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió un ácido maleato equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina III de la sal de maleato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 20.

Ejemplo 21: Preparación de la forma cristalina I de una sal de acetato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 ml de acetonitrilo como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió ácido acético equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar la agitación durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina I de la sal de acetato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 21.

Ejemplo 22: Preparación de la forma cristalina II de una sal de acetato del compuesto de fórmula I

Se pesaron aproximadamente 20 mg del sólido de base libre del compuesto de fórmula I (amorfo) y se colocaron en un vial de 1,5 ml, y luego se añadieron 200 ml de acetato de etilo como disolvente positivo para disolver el sólido. En condiciones de agitación, se añadió ácido acético equimolar al vial a temperatura ambiente. Después de continuar agitando durante 24 horas, se llevó a cabo una separación sólido-líquido para obtener la forma cristalina II de la sal de acetato del compuesto de fórmula I. El espectro de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 22.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polimorfo de base libre o sal ácida de un compuesto de fórmula (I), es decir, N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida, en la que la sal de ácido comprende una sal de ácido inorgánico o una sal de ácido orgánico.
- 10 2. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de ácido inorgánico se selecciona del grupo que consiste en hidrocloreuro, sulfato, hidrobromuro, hidrofloreuro, hidroyoduro y fosfato; la sal de ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en acetato, propionato, hexanoato, caprilato, fumarato, maleato, malonato, succinato, glutarato, adipato, sebacato, dicloroacetato, tricloroacetato, acetohidroamato, salicilato, 4-aminosalicilato, benzoato, 4-acetilaminobenzoato, 4-aminobenzoato, caprato, cinamato, citrato, aspartato, canforato, gluconato, glucuronato, glutamato, eritorbato, lactato, aspartato, malato, mandelato, piroglutamato, tartrato, lauril sulfato, dibenzoiltartrato, 2,5-dihidroxibenzoato, 1-hidroxi-2-naftoato, mesilato, etil-1,2-disulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, 4-clorobencenosulfonato, p-toluensulfonato, ciclohexilsulfamato, canforsulfonato, 1,5-naftalenodisulfonato, naftalen-2-sulfonato, formiato, galactonato, gentisato, 2-cetoglutarato, glicolato, hipurato, isetionato, lactobionato, ascorbato, aspartato, laurato, canforato, nicotinato, oleato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, estearato, tiocianato, undecilenato, trifluoroacetato y succinato.
- 20 3. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de ácido inorgánico se selecciona del grupo que consiste en hidrocloreuro, sulfato y fosfato; la sal de ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en mesilato, fumarato, maleato y acetato.
- 25 4. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el polimorfo de sal ácida es un polimorfo de sal de mesilato.
- 30 5. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en el que un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la sal de mesilato comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $19,1\pm 0,2^\circ$, $25,6\pm 0,2^\circ$, $15,0\pm 0,2^\circ$ y $25,0\pm 0,2^\circ$.
- 35 6. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en el que un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I de la sal de mesilato comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $20,5\pm 0,2^\circ$, $10,2\pm 0,2^\circ$, $19,7\pm 0,2^\circ$, $24,4\pm 0,2^\circ$ y $23,0\pm 0,2^\circ$.
- 40 7. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en el que un espectro de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina I de la sal de mesilato comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $9,4\pm 0,2^\circ$, $16,3\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $21,2\pm 0,2^\circ$ y $22,6\pm 0,2^\circ$.
- 45 8. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en el que un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de la sal de mesilato comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $24,3\pm 0,2^\circ$, $20,1\pm 0,2^\circ$, $11,0\pm 0,2^\circ$ y $20,6\pm 0,2^\circ$.
9. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8, en el que un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de la sal de mesilato comprende además picos en ángulos de difracción (2θ) de $17,4\pm 0,2^\circ$, $22,7\pm 0,2^\circ$, $23,8\pm 0,2^\circ$, $12,1\pm 0,2^\circ$ y $15,7\pm 0,2^\circ$.
- 50 10. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en el que un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina III de la sal de mesilato comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $24,5\pm 0,2^\circ$, $22,6\pm 0,2^\circ$, $6,1\pm 0,2^\circ$ y $18,8\pm 0,2^\circ$.
- 55 11. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en el que un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina IV de la sal de mesilato comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $21,0\pm 0,2^\circ$, $18,0\pm 0,2^\circ$, $25,1\pm 0,2^\circ$ y $13,6\pm 0,2^\circ$.
- 60 12. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en el que un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina V de la sal de mesilato comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $24,6\pm 0,2^\circ$, $23,3\pm 0,2^\circ$, $14,9\pm 0,2^\circ$ y $20,1\pm 0,2^\circ$.
13. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en donde un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina VI de la sal de mesilato comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $11,7\pm 0,2^\circ$, $19,8\pm 0,2^\circ$, $17,2\pm 0,2^\circ$ y $6,8\pm 0,2^\circ$.
- 65 14. Un método para preparar el polimorfo de sal de mesilato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el método comprende los siguientes pasos:
 paso 1: disolver o dispersar la base libre del compuesto en un disolvente acuoso o un disolvente orgánico

adecuado, y luego añadir un líquido o sólido o una solución de ácido metanosulfónico 2 al sistema anterior para preparar la sal de mesilato del compuesto de fórmula I; o añadir el sólido de base libre a una solución de ácido metanosulfónico para preparar la sal de mesilato del compuesto de fórmula I; y
 paso 2: enfriar la solución para precipitar el polimorfo o evaporar la solución clara del compuesto lentamente para precipitar el polimorfo.

15. El método para preparar el polimorfo de sal de mesilato del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, n-butanol, ciclohexano, diclorometano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, éter etílico, n-heptano, n-hexano, metiletilcetona, isooctano, pentano, dipropanol, tetrahydrofurano, dimetiltetrahydrofurano, tricloroetano, dimetilbenceno y una mezcla de los mismos.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo de sal ácida o base libre del compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. El polimorfo de base libre o sal ácida del compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 16, para uso en un método de tratamiento de un cáncer mediado por la actividad de un EGFR mutante o la actividad de un mutante activado por la delección del exón 19.

18. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el mutante de EGFR se selecciona del grupo que consiste en mutante EGFR-L858R y mutante EGFR-T790M.

19. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer mediado por la actividad de un mutante de EGFR comprende un cáncer mediado solo o parcialmente por la actividad de un mutante de EGFR.

20. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, linfoma no Hodgkin, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), cáncer de tiroides, colangiocarcinoma, cáncer de endometrio, cáncer renal, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma.

21. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

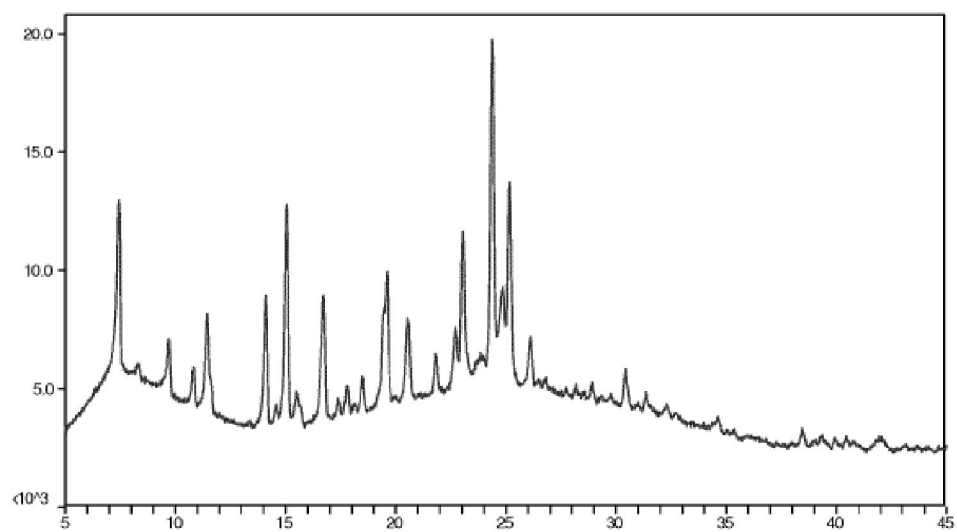


Figura 1

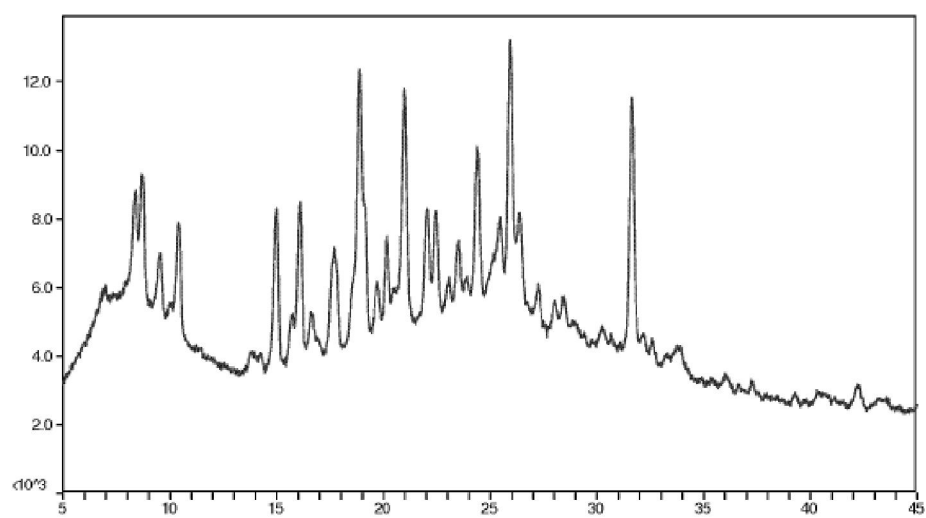


Figura 2

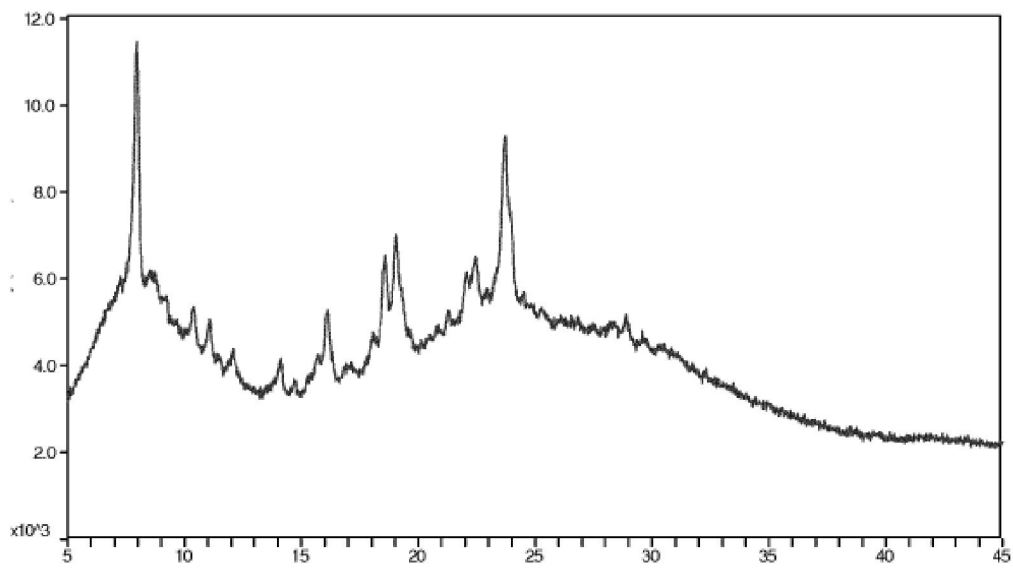


Figura 3

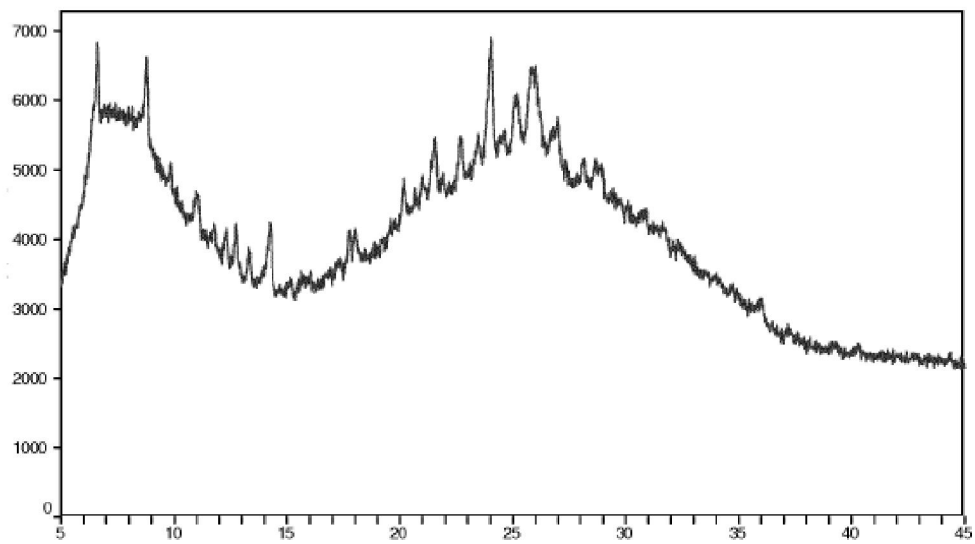


Figura 4

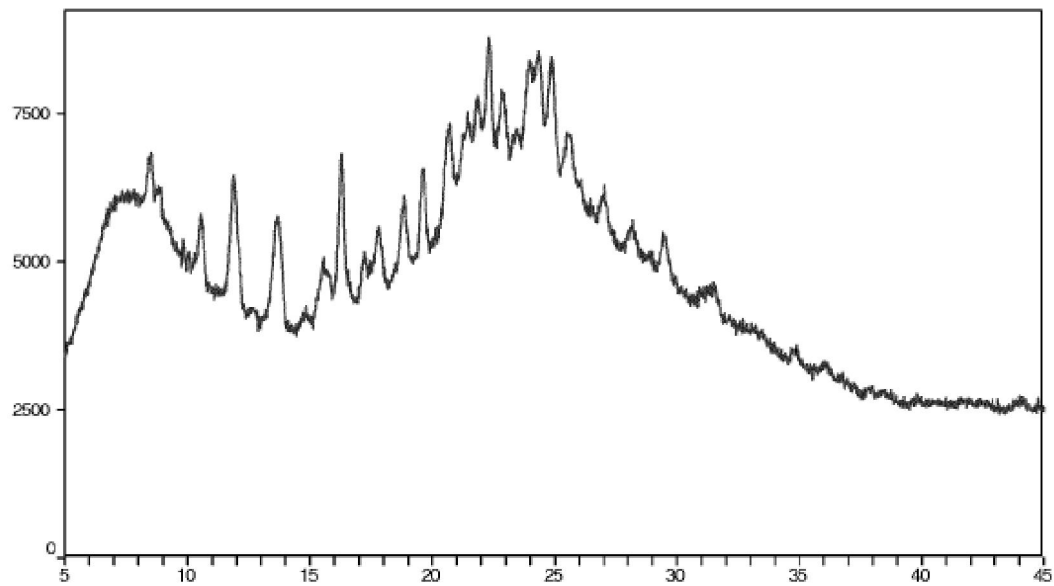


Figura 5

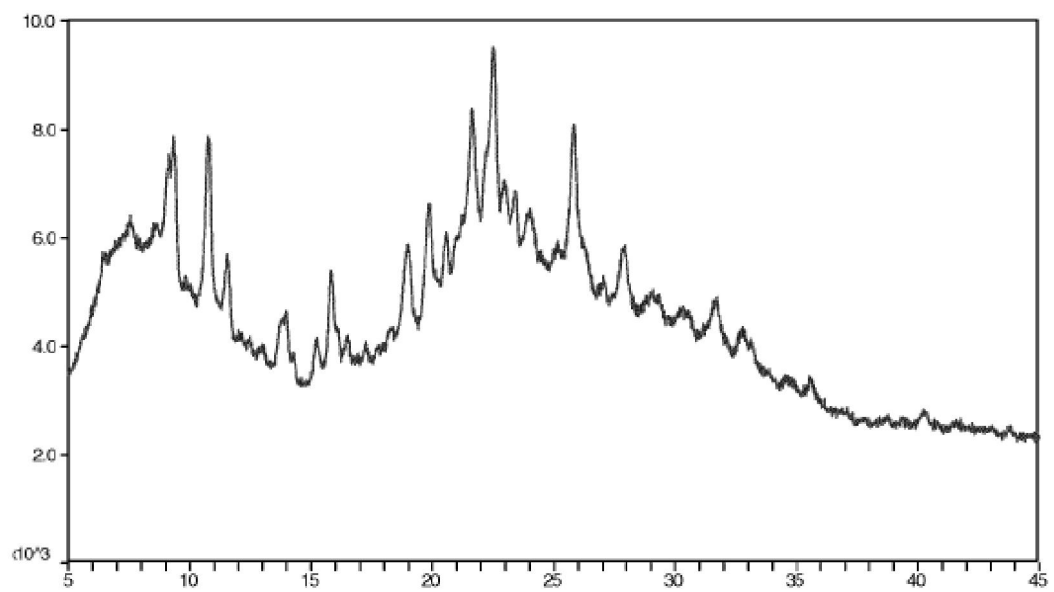


Figura 6

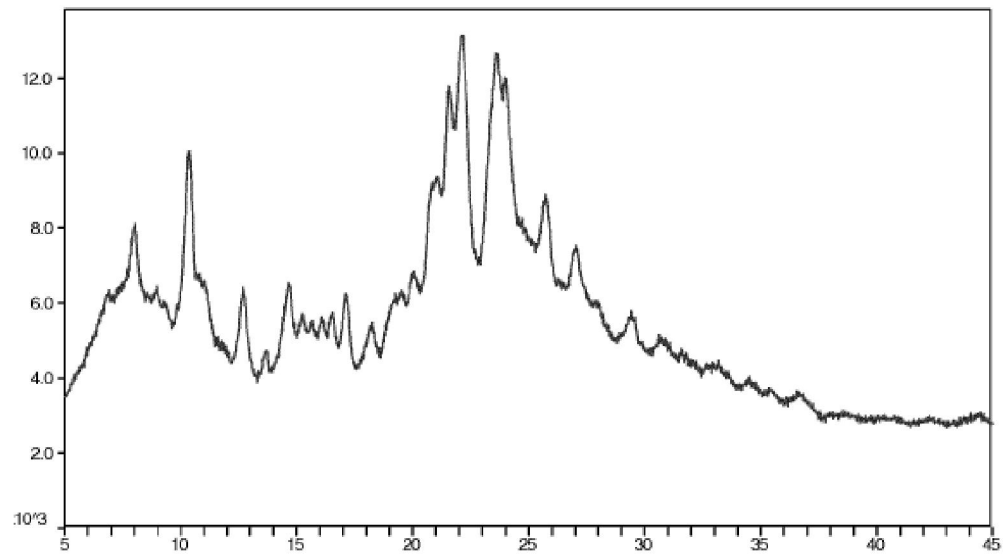


Figura 7

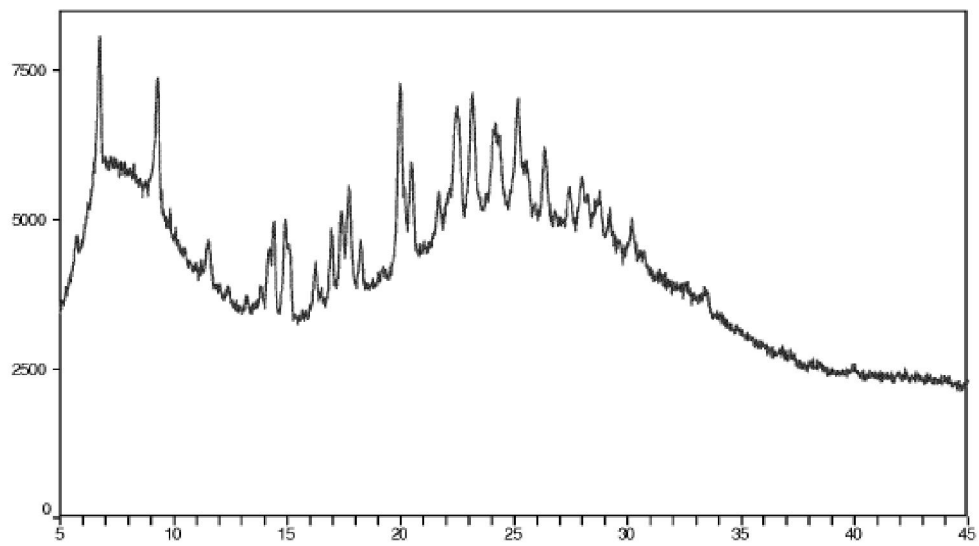


Figura 8

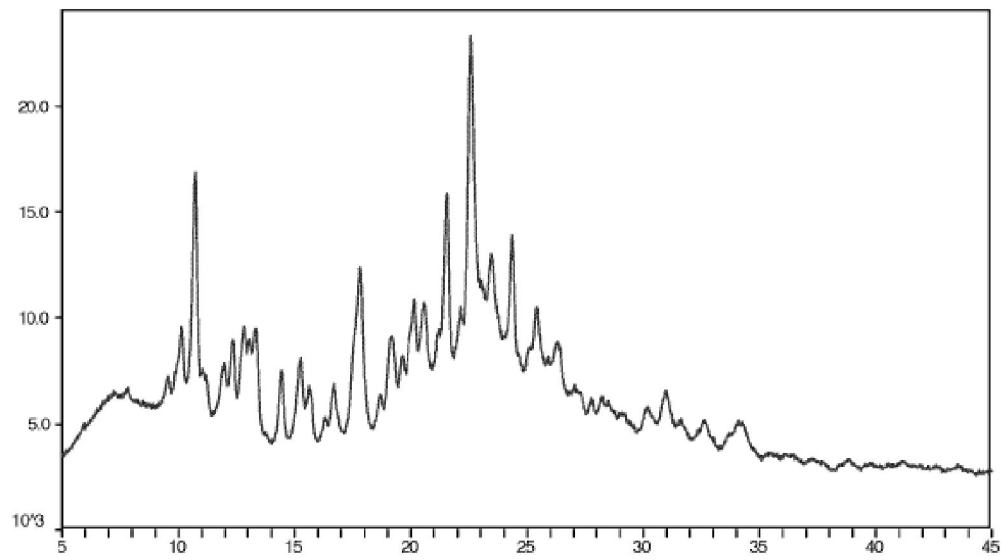


Figura 9

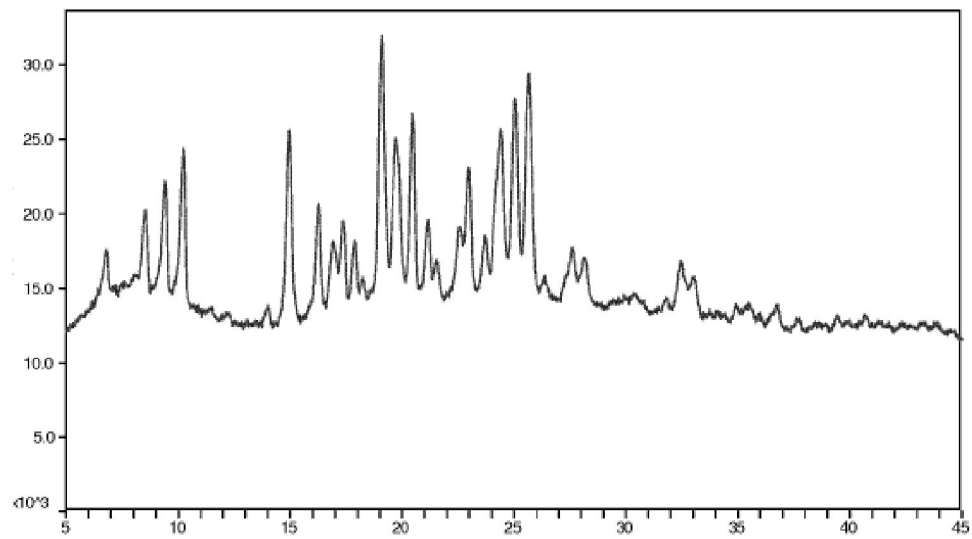


Figura 10

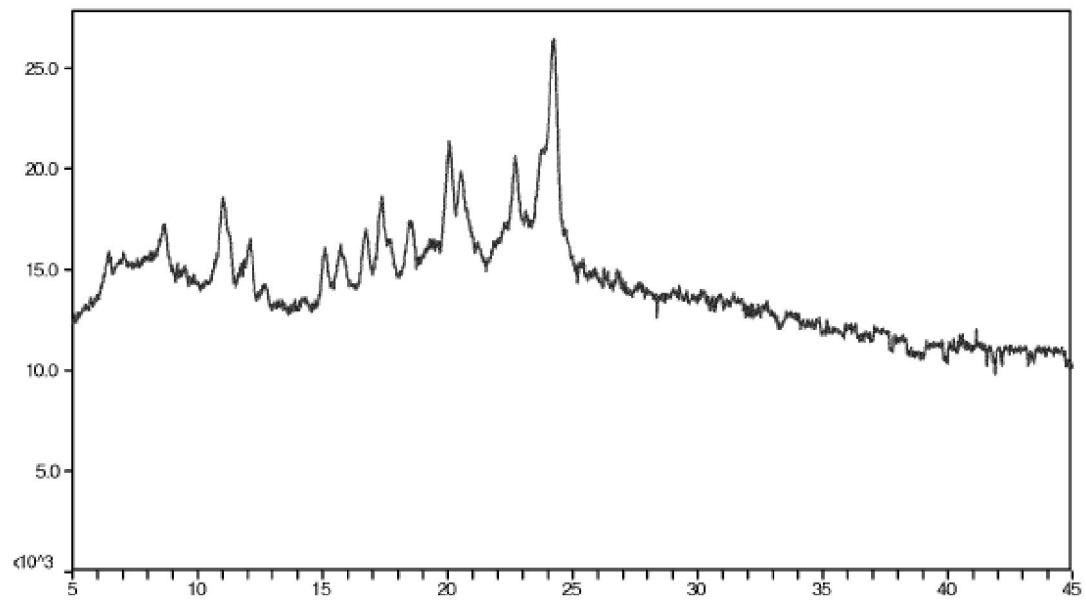


Figura 11

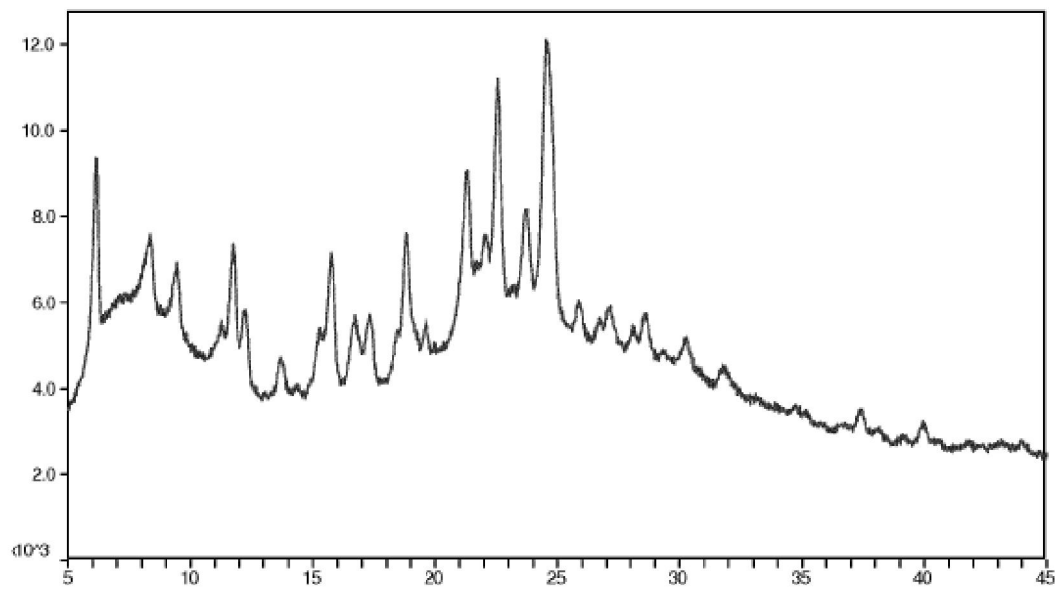


Figura 12

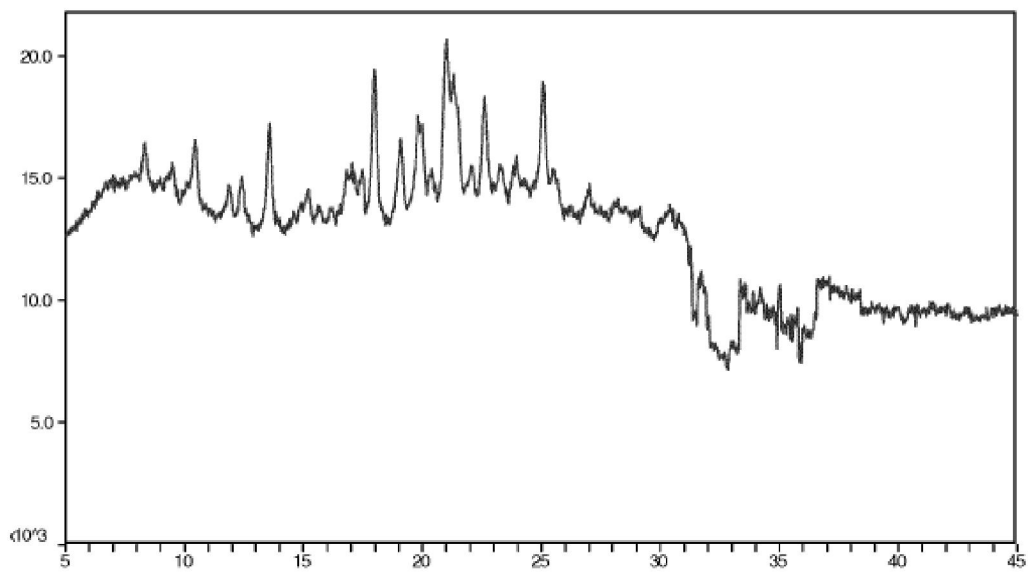


Figura 13

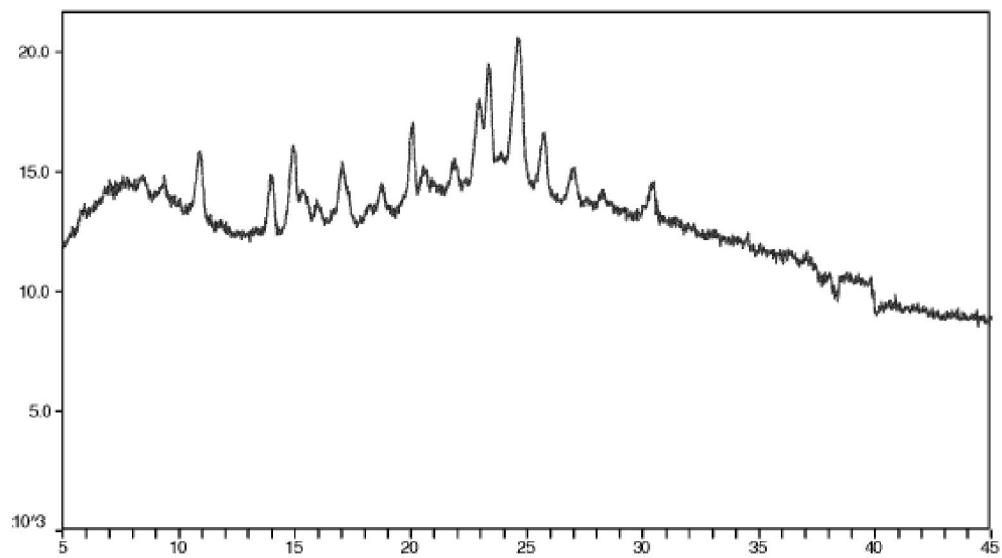


Figura 14

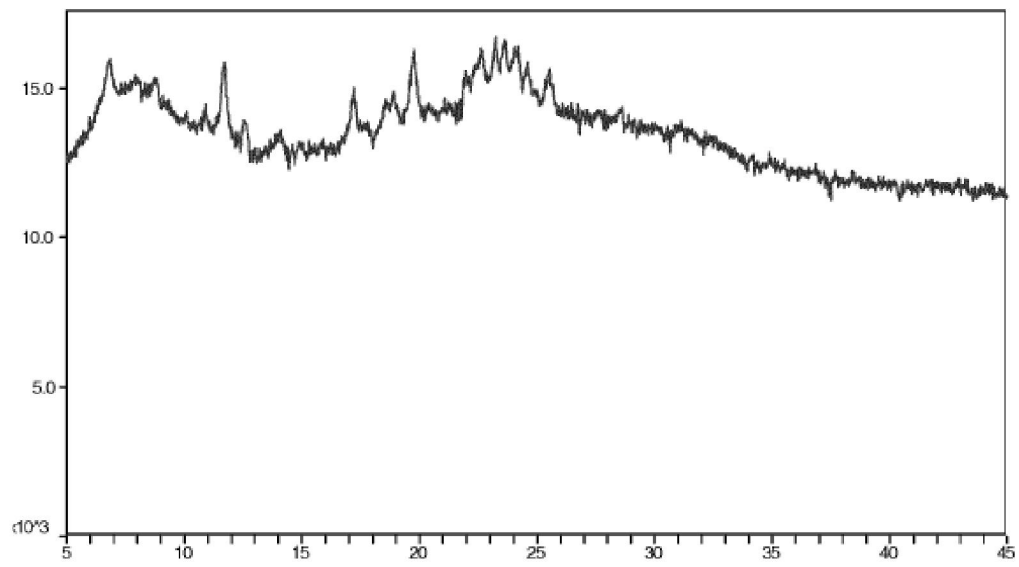


Figura 15

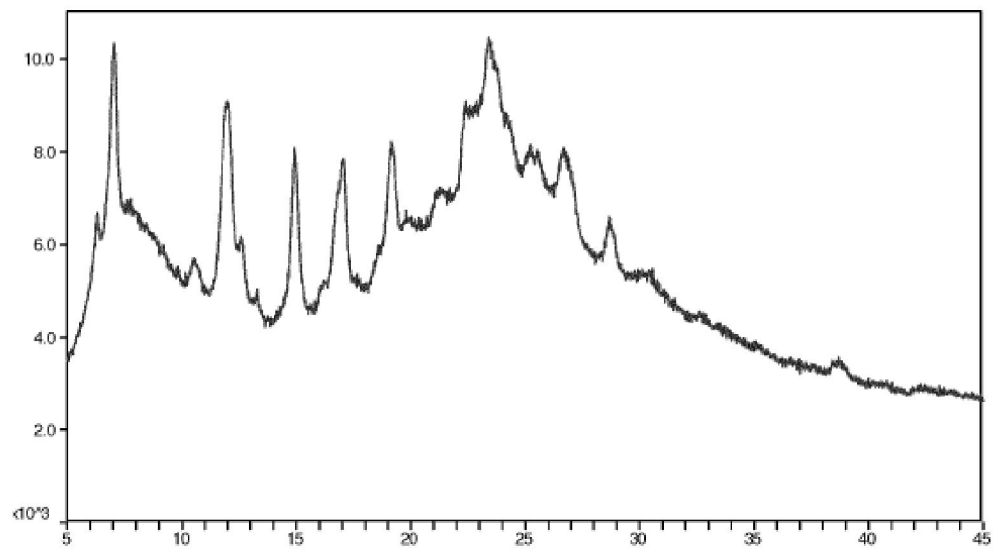


Figura 16

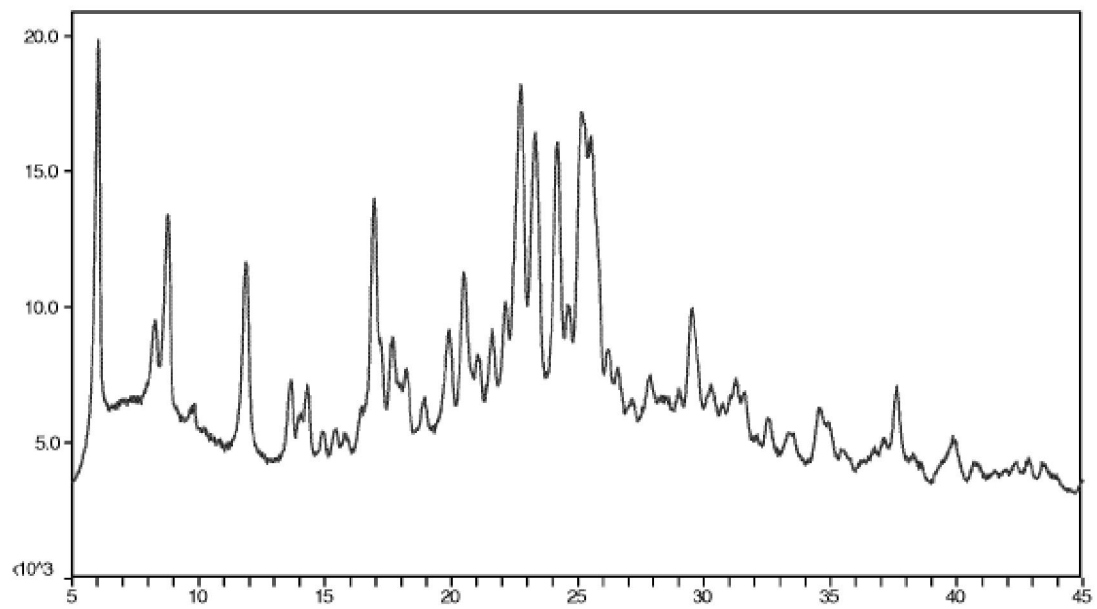


Figura 17

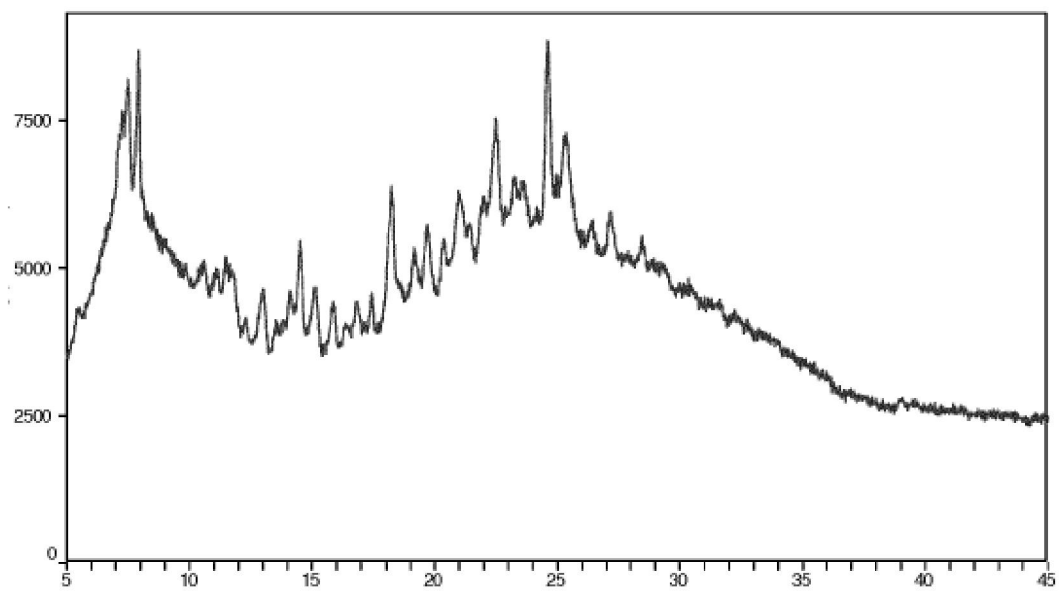


Figura 18

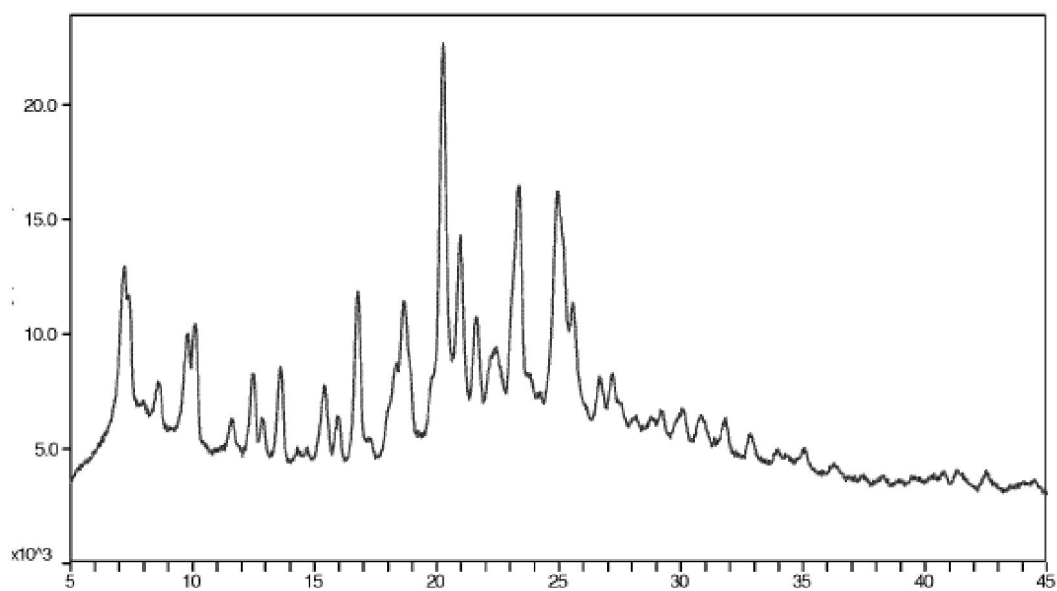


Figura 19

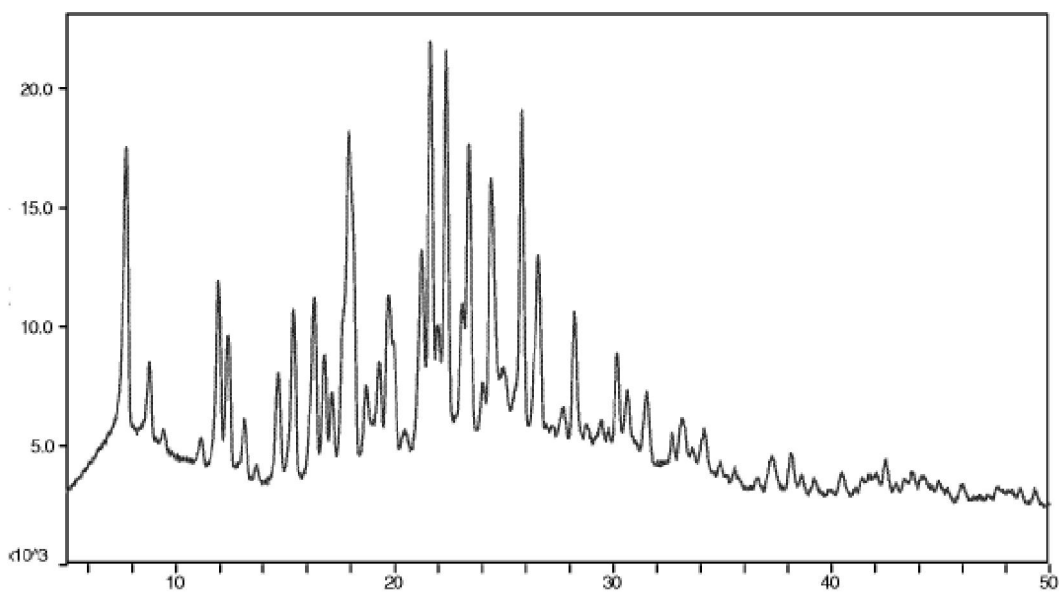


Figura 20

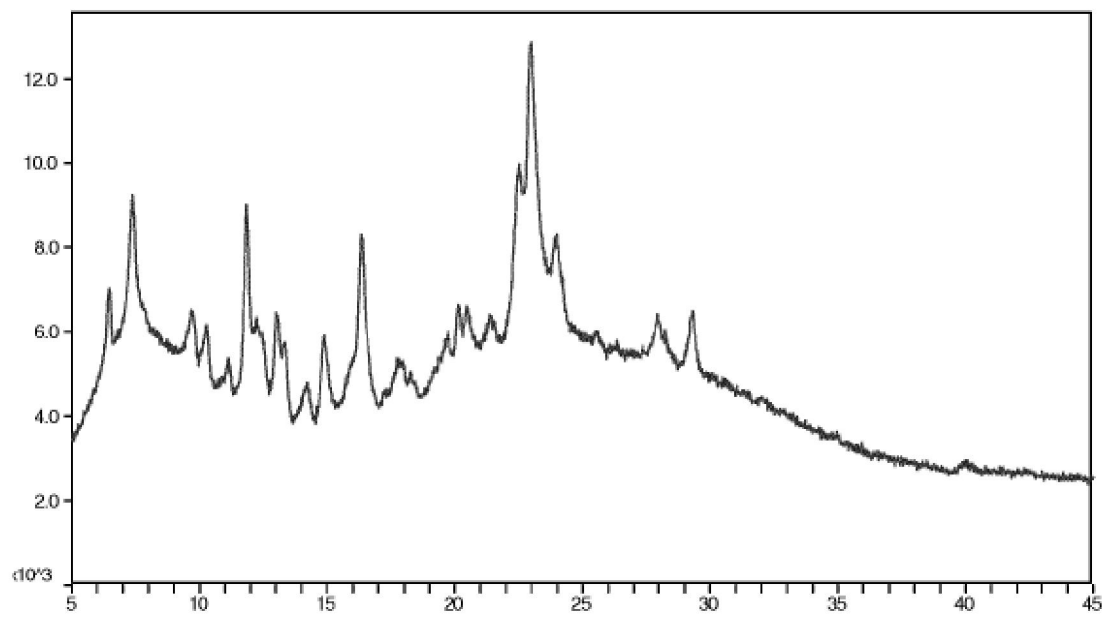


Figura 21

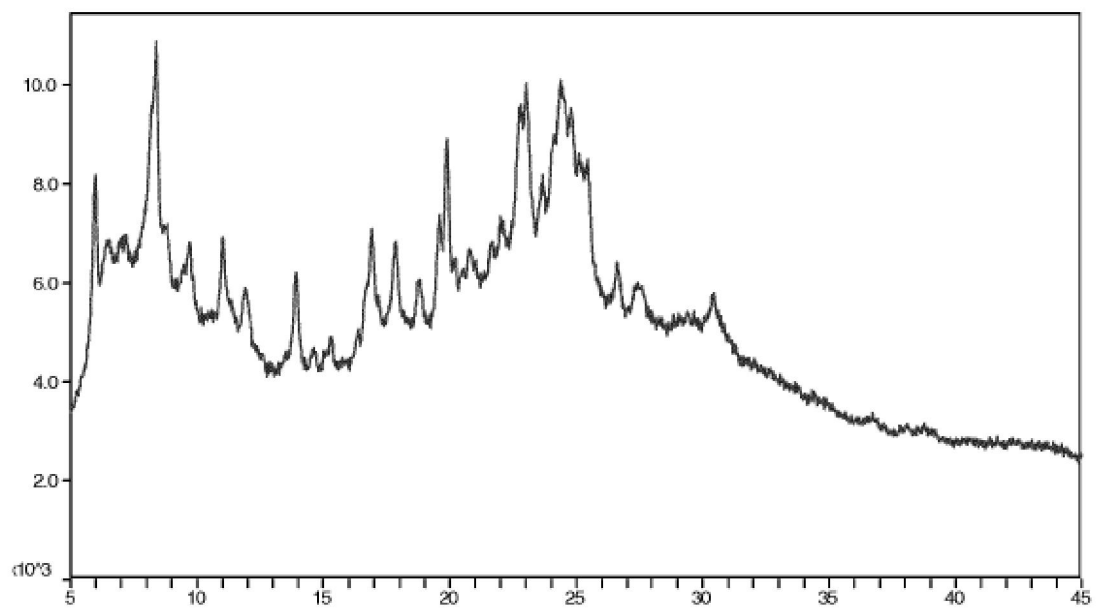


Figura 22