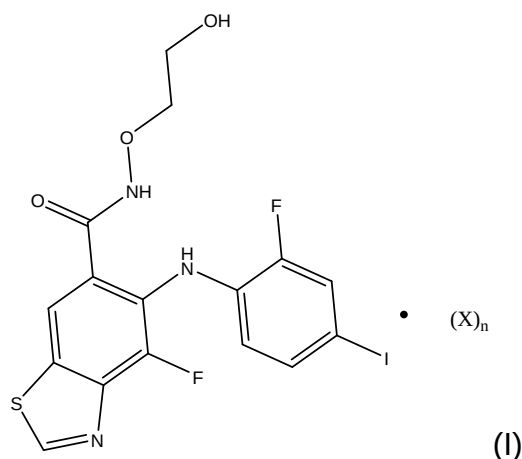


REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo de fórmula (I)



en donde n es 0 o 1, X es acetonitrilo, agua, 1,4-dioxano, etanol, metanol, dimetilformamida, acetona o una mezcla de los mismos.

2. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 0.
3. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 0; X es acetonitrilo, agua, 1,4-dioxano o etanol.
4. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 0 y el polimorfo es la forma cristalina I, caracterizado porque el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma I comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $16,71^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,82^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, y $23,75^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, utilizando radiación Cu-K α .
5. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina I comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $7,48^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $22,36^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
6. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina I comprende picos de difracción

característicos en las siguientes posiciones 2θ : $5,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,57^\circ \pm 0,2^\circ$ y $27,08^\circ \pm 0,2^\circ$.

7. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina I también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $11,81^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,83^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,92^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,95^\circ \pm 0,2^\circ$ y $19,17^\circ \pm 0,2^\circ$.
8. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina I comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $5,30^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,48^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,81^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,85^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,83^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,71^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,92^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,95^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,17^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,43^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,14^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,82^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,36^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,75^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,57^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,08^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,83^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,88^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,20^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,92^\circ \pm 0,2^\circ$, $32,40^\circ \pm 0,2^\circ$, $33,91^\circ \pm 0,2^\circ$, $35,83^\circ \pm 0,2^\circ$, $37,51^\circ \pm 0,2^\circ$ y $39,04^\circ \pm 0,2^\circ$.
9. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina I es sustancialmente como se muestra en la Figura 3.
10. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la forma cristalina I tiene un termograma TGA y /o un termograma DSC como se muestra en la Fig. 4.
11. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 1, X es acetonitrilo y el polimorfo es la forma cristalina II, que se caracteriza porque el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina II comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $6,35^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,34^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,41^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,99^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,05^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,71^\circ \pm 0,2^\circ$, utilizando radiación Cu-K α .
12. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina II también comprende picos

de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $9,18^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,03^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,25^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,07^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $29,08^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $33,93^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

- 5 **13.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina II también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $14,44^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,64^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,41^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $32,27^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $32,68^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $37,07^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $39,51^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
- 10 **14.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 11, donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina II comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $6,35^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,18^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,91^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,44^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,03^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,25^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,77^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,34^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,81^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,41^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,60^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,84^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,64^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,99^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,43^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,05^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,43^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,05^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,41^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,07^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $28,71^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $29,08^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $29,81^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $31,16^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $31,57^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $32,27^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $32,68^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $33,93^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $34,19^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $35,42^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $37,07^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $37,56^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $38,69^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $39,51^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

15
- 20 **15.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina II es sustancialmente como se muestra en la Fig. 6.
- 16.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la forma cristalina II tiene un termograma TGA y /o un termograma DSC como se muestra en la Fig. 7.
- 25 **17.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 0 y el polimorfo es la forma cristalina IIIA, que se caracteriza porque el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma IIIA comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $6,59^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,69^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,32^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,62^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,91^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $24,15^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, utilizando radiación Cu-K α .

- 18.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IIIA también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $10,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,14^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,75^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,59^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,01^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 5 **19.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IIIA también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $18,71^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,97^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,54^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,13^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,59^\circ \pm 0,2^\circ$ y $30,51^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 10 **20.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IIIA comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $6,59^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,09^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,75^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,14^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,87^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,71^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,19^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,32^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,59^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,97^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,69^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,62^\circ \pm 0,2^\circ$,
15 $23,91^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,15^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,54^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,01^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,13^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,59^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,83^\circ \pm 0,2^\circ$, $29,24^\circ \pm 0,2^\circ$, $30,51^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,13^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,79^\circ \pm 0,2^\circ$, $33,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $34,14^\circ \pm 0,2^\circ$, $36,08^\circ \pm 0,2^\circ$, $36,67^\circ \pm 0,2^\circ$ y $37,26^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 21.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IIIA es sustancialmente
20 como se muestra en la Fig. 9.
- 22.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la forma cristalina IIIA tiene un termograma TGA y/o un termograma DSC como se muestra en la Fig. 10.
- 25 **23.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 0, el polimorfo es la forma cristalina IIIB, que se caracteriza porque el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma IIIB comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $6,53^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,69^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,19^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,52^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,64^\circ \pm 0,2^\circ$, utilizando radiación Cu-K α .

24. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IIIB también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $10,75^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,07^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,93^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,13^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,57^\circ \pm 0,2^\circ$ y $30,46^\circ \pm 0,2^\circ$.
25. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IIIB también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $13,05^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,63^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,82^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,01^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,55^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,79^\circ \pm 0,2^\circ$.
26. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IIIB comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $6,53^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,75^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,62^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,05^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,69^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,63^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,07^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,60^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,59^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,19^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,82^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,52^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,93^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,64^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,57^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,01^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,46^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,13^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,55^\circ \pm 0,2^\circ$, $30,46^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,04^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,79^\circ \pm 0,2^\circ$, $32,81^\circ \pm 0,2^\circ$, $33,54^\circ \pm 0,2^\circ$, $34,06^\circ \pm 0,2^\circ$ y $34,46^\circ \pm 0,2^\circ$.
27. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IIIB es sustancialmente como se muestra en la Fig. 13.
28. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la forma cristalina II tiene un termograma TGA y/o un termograma DSC como se muestra en la Fig. 14.
29. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 1 y X es 1,4-dioxano y el polimorfo es la forma cristalina IV, que se caracteriza porque el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IV comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $8,56^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,29^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,69^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,75^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,45^\circ \pm 0,2^\circ$, utilizando radiación

Cu-K α .

- 5 **30.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IV también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $5,26^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,29^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,83^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,68^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,86^\circ \pm 0,2^\circ$, $32,81^\circ \pm 0,2^\circ$ y $23,44^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 10 **31.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IV también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $126,57^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,52^\circ \pm 0,2^\circ$, $35,69^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,09^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,35^\circ \pm 0,2^\circ$ y $31,43^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 15 **32.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IV comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $5,26^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,56^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,85^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,29^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,69^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,29^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,75^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,35^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,09^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,45^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,86^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,44^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,44^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,68^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,57^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,52^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,44^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,68^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,57^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,52^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,40^\circ \pm 0,2^\circ$, $29,78^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,43^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,83^\circ \pm 0,2^\circ$, $32,81^\circ \pm 0,2^\circ$, $34,29^\circ \pm 0,2^\circ$, $35,69^\circ \pm 0,2^\circ$ y $37,72^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 20 **33.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina IV es sustancialmente como se muestra en la Fig. 17.
- 25 **34.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la forma cristalina IV tiene un termograma TGA y/o un termograma DSC como se muestra en la Fig. 18.
- 35.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 1 y X es 1,4-dioxano y el polimorfo es la forma cristalina V, que se caracteriza porque el

patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina V comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $6,21^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,47^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,62^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,73^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,53^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,94^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,05^\circ \pm 0,2^\circ$, utilizando radiación Cu-K α .

- 5 **36.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina V también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $9,61^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,55^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,25^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,22^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,12^\circ \pm 0,2^\circ$, $32,92^\circ \pm 0,2^\circ$ y $34,22^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 10 **37.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina V también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $9,06^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,07^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,49^\circ \pm 0,2^\circ$, $30,21^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,25^\circ \pm 0,2^\circ$, $35,47^\circ \pm 0,2^\circ$ y $38,94^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 15 **38.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina V también comprende picos de difracción característicos en las siguientes posiciones 2θ : $6,21^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,47^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,94^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,62^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,53^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,05^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,73^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,55^\circ \pm 0,2^\circ$, $32,92^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,12^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,22^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,25^\circ \pm 0,2^\circ$, $34,22^\circ \pm 0,2^\circ$,
20 $9,61^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,06^\circ \pm 0,2^\circ$, $38,94^\circ \pm 0,2^\circ$, $34,22^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,61^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,06^\circ \pm 0,2^\circ$, $38,94^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,25^\circ \pm 0,2^\circ$, $35,47^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,49^\circ \pm 0,2^\circ$, $30,21^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,07^\circ \pm 0,2^\circ$, $39,78^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,26^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,32^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,95^\circ \pm 0,2^\circ$, $32,33^\circ \pm 0,2^\circ$, $36,43^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,94^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,42^\circ \pm 0,2^\circ$ y $37,86^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 25 **39.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina V es sustancialmente como se muestra en la Fig. 20.
- 40.** El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 35, en donde la forma cristalina V tiene un termograma TGA y/o un termograma DSC como se muestra en la

Fig. 21.

41. El polimorfo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde el polimorfo está sustancialmente libre de impurezas (A).
- 5 42. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el polimorfo del compuesto 1 contiene menos del 0,15 % en peso de impurezas (A) con respecto al polimorfo.
43. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la forma cristalina I está sustancialmente libre de impurezas (A).
- 10 44. El polimorfo de acuerdo con la reivindicación 43, en donde la forma cristalina I contiene menos del 0,15 % en peso de impurezas (A) con respecto a la forma cristalina I.
45. Una composición farmacéutica que comprende una forma polimorfa de cualquiera de las reivindicaciones 1-44, así como un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 46. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el polimorfo es la forma cristalina I.
- 20 47. Un método para tratar tumores de mamíferos, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades de la piel, diabetes, enfermedades oculares, enfermedades asociadas con la angiogénesis o angiogénesis de mamíferos, enfermedades asociadas con el dolor crónico y otras enfermedades moduladas por la cascada Mek, el método comprende administrar el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1-44 al mamífero.
- 25 48. El polimorfo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-44, que se utiliza para tratar tumores en mamíferos, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades de la piel, diabetes,

enfermedades oculares, enfermedades asociadas con la angiogénesis o angiogénesis de mamíferos, enfermedades asociadas con el dolor crónico y otras enfermedades moduladas por la cascada Mek.

- 5 **49.** El uso del polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1-44 en la preparación del tratamiento de tumores, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades de la piel, diabetes, enfermedades oculares, enfermedades asociadas con la angiogénesis o angiogénesis de mamíferos, enfermedades asociadas con el dolor crónico y otras enfermedades moduladas por la cascada Mek.
- 10 **50.** Un método para preparar la forma cristalina I de la reivindicación 4, que comprende cualquiera de los siguientes:
- 15 a) la muestra amorfa del compuesto 1 se añade al disolvente y luego se calienta a una temperatura superior a aproximadamente 70 °C, el líquido transparente resultante se enfría a temperatura ambiente, que se mantiene a temperatura ambiente para continuar la agitación, la precipitación sólida, la filtración, el secado; o
- 20 b) la muestra amorfa del compuesto 1 se disuelve en un buen disolvente, se filtra para obtener una solución transparente, se agita la solución transparente mientras se añade un antidisolvente hasta que precipite el sólido; o
- 25 c) la muestra amorfa del compuesto 1 se disuelve en el disolvente, se agita a aproximadamente 50 °C, luego se filtra el filtrado, se enfría el filtrado resultante a aproximadamente 5 °C y se recoge el sólido precipitado.
- 51.** El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde la temperatura de calentamiento en el método 1) varía de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 100 °C; aproximadamente 80 °C a aproximadamente 90 °C; o aproximadamente 75 °C o aproximadamente 85 °C.
- 52.** El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde la temperatura

ambiente en el método 1) es de aproximadamente 20-25 °C.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el tiempo para agitación adicional en el método 1) es de aproximadamente 1-12 horas, aproximadamente 1-8 horas, aproximadamente 1-5 horas o más, o aproximadamente 24-96 horas o más.
54. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el líquido transparente del método 1) se enfría a temperatura ambiente en un plazo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 horas o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 horas.
55. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el método 1) después de mantener agitando la temperatura ambiente constante, la temperatura se puede reducir opcionalmente aún más a aproximadamente 0-10 °C, con agitación a temperatura constante.
56. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde se agita a aproximadamente 0-10 °C durante aproximadamente 1-12 horas, aproximadamente 1-8 horas, aproximadamente 1-5 horas o más.
57. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el disolvente del Método 1) es agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, metil isobutil cetona, 2-butanona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, éter de bencilo, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, m-xileno, n-hexano, n-pentano, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o su mezcla.
58. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el disolvente en el método 1) es etanol.
59. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el disolvente bueno en el método 2) es un disolvente en el que el compuesto 1 es soluble, y el antidisolvente en el método 2) es un disolvente en el que el compuesto 1 es

insoluble.

- 60.** El método de la reivindicación 50, en donde el disolvente bueno en el método 2) es MEK, 1-dioxano o DMSO; el antidisolvente en el método 2) es MTBE, EtOAc, CHCl₃, n-heptano, anisol, EtOAc, H₂O, IPAc, CPME, DCM o tolueno.
- 5 **61.** El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde la velocidad de enfriamiento del método 3) es 0,1 °C/min.
- 62.** El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el disolvente del método 3) es MIBK, acetato de metilo, 2-MeTHF o acetona/EtOH (1:1).
- 10 **63.** Un método para preparar la forma cristalina V de la reivindicación 35, en donde el método comprende: la muestra amorfa del compuesto 1 se añade al disolvente y luego se calienta a una temperatura inferior a aproximadamente 70 °C, y el líquido transparente obtenido se enfría a aproximadamente 0-10 °C, se mantiene a esa temperatura hasta que el sólido precipita y se seca.
- 15 **64.** El método de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el método se calienta a aproximadamente 70 °C, aproximadamente 60 °C o aproximadamente 50 °C.
- 65.** El método de acuerdo con la reivindicación 63, en donde la velocidad de enfriamiento es de aproximadamente 0,1-0,5 °C/min.
- 66.** El método de acuerdo con la reivindicación 63, en donde la velocidad de enfriamiento es 0,1 °C/min.
- 20 **67.** El método de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el líquido transparente obtenido se enfría a aproximadamente 5 °C.
- 68.** Un método para tratar cánceres con mutación en RAS o RAF en mamíferos, en donde el método comprende administrar ácido 4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1H-benzo[d]tiazol-6-carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida (compuesto 1) o su sal farmacéuticamente aceptable al mamífero.
- 25

- 69.** El método de acuerdo con la reivindicación 68, en donde el cáncer con mutación en RAS o RAF es, por ejemplo, cáncer con mutación en KRAS, cáncer con mutación en NRAS, cáncer con mutación en HRAS o cáncer con mutación en BRAF.
- 5 **70.** El método de acuerdo con la reivindicación 68 o 69, en donde el cáncer con mutación en RAS es cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, melanoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de vejiga o cáncer de cabeza y cuello, etc.
- 10 **71.** El método de acuerdo con las reivindicaciones 68 a 70, en donde el cáncer es un cáncer con mutación en NRAS.
- 72.** El método de acuerdo con la reivindicación 71, en donde el cáncer con mutación en NRAS es un melanoma con mutación en NRAS.
- 15 **73.** El método de acuerdo con la reivindicación 72, en donde KRAS comprende mutaciones en una o más posiciones seleccionadas entre los codones 12, 13, 59 y 61.
- 74.** El método de acuerdo con las reivindicaciones 68 a 70, en donde NRAS comprende mutaciones en una o más posiciones seleccionadas entre los codones 12, 13, 59, 61 y 146.
- 20 **75.** El método de acuerdo con las reivindicaciones 68 a 70, en donde la forma con mutación en NRAS tiene mutaciones en una o más ubicaciones de aminoácidos seleccionadas entre G12, G13, A59, Q61, K117, y A146.
- 25 **76.** El método de acuerdo con la reivindicación 75, en donde la forma con mutación en NRAS tiene una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas entre: G12C, G12R, G12S, G12A, G12D, G12V, G13C, G13R, G13S, G13A, G13D, G13V, A59D, A59T, Q61K, Q61L, Q61R, Q61H, K117N, K117R, K117E, A146P, A146T, y A146V.

77. El método de acuerdo con las reivindicaciones 68 a 70, en donde el cáncer es un cáncer en estadio temprano, intermedio o avanzado. El cáncer puede ser localmente avanzado o metastásico.
- 5 78. El método de acuerdo con las reivindicaciones 68 a 70, en donde el mamífero ha recibido previamente inmunoterapia.
79. El método de acuerdo con la reivindicación 78, en donde el mamífero ha recibido previamente inmunoterapia y padece melanoma avanzado con mutación en NRAS.
- 10 80. El método de acuerdo con las reivindicaciones 68 a 70, en donde el melanoma se selecciona entre: melanoma avanzado, melanoma irresecable, melanoma metastásico, melanoma con mutación en BRAF, melanoma con mutación en NRAS, melanoma cutáneo o melanoma intraocular.
81. El método de acuerdo con las reivindicaciones 68 a 80, en donde el compuesto 1 está en forma de cápsula.
- 15 82. El método de acuerdo con la reivindicación 81, en donde el compuesto 1 se administra en una dosis de 5-50 mg una o dos veces al día.
83. El método de acuerdo con la reivindicación 82, en donde el compuesto 1 se administra en una dosis de 12 mg dos veces al día.
- 20 84. El método de acuerdo con las reivindicaciones 68 a 83, en donde el compuesto 1 es cualquiera de las formas polimórficas desde la forma cristalina I hasta la forma cristalina VI.
85. El método de acuerdo con las reivindicaciones 68 a 83, en donde el compuesto 1 es la forma cristalina I.