

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Una sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona, en donde la sal fumarato está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X ($\text{CuK}\alpha=1.5418 \text{ \AA}$) que comprende 10 o más picos seleccionados de 4.6, 12.1, 13.2, 13.8, 14.5, 16.3, 16.6, 17.8, 18.5, 19.7, 21.1, 22.6, 23.0, 23.3 y 24.5, $\pm 0.2^\circ 2\theta$, en donde la medición de la forma cristalina es a temperatura ambiente.

2. La sal de fumarato cristalina de la reivindicación 1, designada como forma A, en donde la sal de fumarato cristalina se caracteriza por al menos uno de lo siguiente:

- a. un espectro ^1H NMR en d_6 DMSO sustancialmente como se describe en la figura 2;
- b. un espectro ^{13}C NMR en d_6 DMSO sustancialmente como se describe en la figura 3;
- c. un espectro ^{13}C NMR en estado sólido con tres o más picos seleccionados de 175,3, 173,6, 117,5, 155,5 y $153,5 \pm 0,2 \text{ ppm}$;
- d. un patrón de difracción de rayos X en polvo ($\text{CuK}\alpha \lambda=1,5418\text{\AA}$) que comprende tres o más valores de 2θ seleccionados de 4.6, 12.1, 13.2, 13.6, 14.5, 16.3, 16.6, 17.8, 18.5, 19.7, 21.1, 22.6, 23.0, 23.3 y $24.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, donde la medición de la forma cristalina es a temperatura ambiente;
- e. un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con el patrón que se muestra en la figura 10; y
- f. un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma en aproximadamente 239.6°C .

3. La sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona de la reivindicación 1, designada como forma A, en donde dicha sal se caracteriza por un espectro ^{13}C NMR en estado sólido con tres o más picos seleccionados de 175,3, 173,6, 117,5, 155,5 y $153,5 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

4. La sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona de la reivindicación 1, designada como forma A, en donde dicha sal se caracteriza por un patrón

de difracción de rayos X de polvo ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418\text{\AA}$) que comprende tres o más valores de 2θ seleccionados de 4.6, 12.1, 13.2, 13.6 and 14.5, , 16.3, 16.6, 17.8, 18.5, 19.7, 21.1, 22.6, 23.0, 23.3 y $24.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, en donde la medición de la forma cristalina es a temperatura ambiente.

5. La sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona de las reivindicaciones 1-4, en donde dicha sal tiene al menos 90 % en peso de la forma A, en función del peso de dicha sal.

6. Una composición farmacéutica que comprende la sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona de las reivindicaciones 1-4, designada como forma A; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un proceso para preparar la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A que comprende:

- i. agregar ácido fumárico disuelto en un disolvente a una mezcla del compuesto I disuelto en un disolvente para formar la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A; y
- ii. recoger los cristales resultantes de la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A.