



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34771 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/12; A61K 31/506; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **03.12.2013**

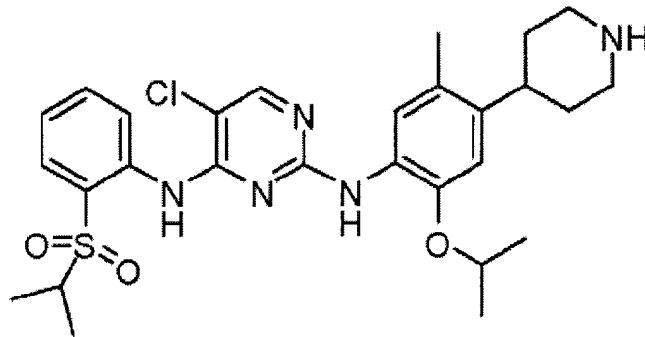
-
- (21) N° Dépôt : **36066**
- (22) Date de Dépôt : **28.06.2013**
- (30) Données de Priorité : **17.12.2010 US 61/424,194**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2011/065030 15.12.2011**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **FENG, Lili ; GONG, Baoqing ; KARPINSKI, Piotr H. ; WAYKOLE, Liladhar Murlidhar**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **FORMES CRISTALLINES**

- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formes cristallines spécifiques de la 5 -chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine. La présente invention concerne en outre des procédés de préparation desdites formes cristallines, des compositions pharmaceutiques comprenant lesdites formes cristallines, et des procédés d'utilisation desdites formes cristallines et des compositions pharmaceutiques pour traiter une maladie.

ABREGE

FORMES CRISTALLINES DE LA 5-CHLORO-N2-(2-ISOPROPOXY-5-METHYL-4-PIPERIDIN-4-YL-PHENYL)-N4-[2-(PROPANE-2-SULFONYL)PHENYL]PYRIMIDINE-2,4-DIAMINE



La présente invention décrit des formes cristallines spécifiques de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-yl-phényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine. La présente invention concerne en outre des procédés de préparation desdites formes cristallines, des compositions pharmaceutiques comprenant lesdites formes cristallines, et des procédés d'utilisation desdites formes cristallines et les compositions pharmaceutiques servant à traiter la maladie.

FORMES CRISTALLINES DE LA 5-CHLORO-N2-(2-ISOPROPOXY-5-METHYL-4-PIPERIDIN-4-YL-PHENYL)-N4-[2-(PROPANE-2-SULFONYL)PHENYL]PYRIMIDINE-2,4-DIAMINE

5

Domaine de l'invention

La présente invention concerne des formes cristallines de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine, des procédés pour les fabriquer, des compositions pharmaceutiques les comprenant et des procédés de traitement utilisant ces formes cristallines.

10

Arrière-plan

Le polymorphisme désigne l'existence de plus d'une forme cristalline d'une substance. Cette faculté d'une substance chimique à cristalliser en plus d'une forme cristalline peut avoir une incidence considérable sur la durée de conservation, la solubilité, les propriétés de formulation et les propriétés de transformation d'un médicament. De plus, l'effet d'un médicament peut être affecté par le polymorphisme de la molécule médicamenteuse. Des polymorphes différents peuvent avoir des taux d'absorption différents dans l'organisme, conduisant à une activité biologique plus faible ou plus élevée que ce que l'on souhaite. Dans des cas extrêmes, un polymorphe non souhaité peut même présenter une toxicité. L'apparition d'une forme cristalline inconnue durant la fabrication peut avoir un impact significatif.

15

20

25

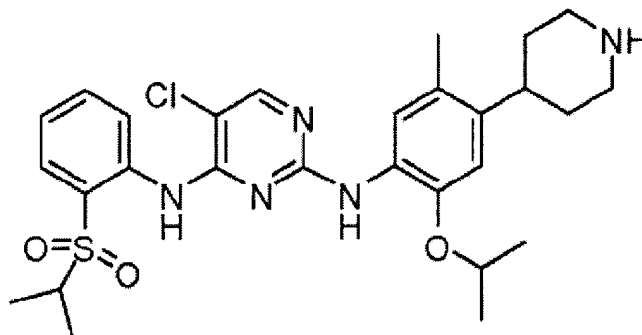
30

La compréhension et le contrôle du polymorphisme donnent donc un avantage décisif pour amener de nouveaux médicaments sur le marché. En premier lieu, la prédiction de tous les polymorphes possibles pour un produit médicamenteux donné peut être utilisée pour diminuer la possibilité d'une contamination par d'autres formes polymorphes durant la fabrication ou le stockage d'un médicament. L'incapacité à cerner la contamination peut avoir des conséquences pouvant engager le pronostic vital dans certains cas. La cristallisation d'un polymorphe inattendu au cours de la fabrication peut signifier des semaines, voire des mois d'arrêt de production avant que les scientifiques ne trouvent et ne corrigent la cause de la nouvelle forme cristalline ou ne se lancent dans une autre série d'essais pour obtenir l'approbation de la nouvelle forme cristalline.

35

Deuxièmement, le fait de savoir quelles formes cristallines d'un médicament sont possibles dans certains cas permet aux chercheurs de maximiser les propriétés souhaitées d'un composé, comme la solubilité, les propriétés de formulation, les propriétés de traitement, et la durée de conservation. La compréhension de ces facteurs tôt dans le développement d'un nouveau médicament peut signifier un médicament plus actif, plus stable ou moins cher à fabriquer.

Le composé 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine, sous la forme d'une base libre, de formule



(I)

5

est un inhibiteur de kinase de lymphome anaplasique (Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK), un membre de la superfamille de récepteurs de l'insuline des récepteurs tyrosine kinases. Le composé I était à l'origine décrit dans le document WO 2008/073687 A1 en tant qu'Exemple 7, composé 66.

Le document WO 2008/073687 A1 ne fournit cependant aucune information concernant les formes cristallines de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phényl]pyrimidine-2,4-diamine ni ses sels correspondants. On a découvert les formes cristallines de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine qui sont utiles dans le traitement des maladies répondant à l'inhibition de l'activité de la kinase de lymphome anaplasique, de la kinase de l'adhésion focale (FAK), de la protéine kinase associée à la chaîne zêta 70 (ZAP-70), du facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-1R) ou de l'une de leurs combinaisons. Les formes cristallines présentent de nouvelles propriétés physiques qui peuvent être exploitées pour obtenir de nouvelles propriétés pharmacologiques, et qui peuvent être utilisées dans le développement de produits médicamenteux à base de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine.

25

Résumé de l'invention

La présente invention fournit des formes cristallines substantiellement pures de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine.

La présente invention fournit également une composition pharmaceutique comprenant: (a) une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme cristalline substantiellement pure de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-

30

N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phényl]pyrimidine-2,4-diamine; et (b) au moins un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

La présente invention fournit également un procédé pour la préparation d'une forme cristalline substantiellement pure de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine, qui comprend l'étape consistant à: faire réagir du dichlorhydrate de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine dans un solvant avec au moins deux équivalents d'hydroxyde de sodium aqueux.

La présente invention fournit également un procédé pour la préparation d'une forme cristalline substantiellement pure de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine, qui comprend l'étape consistant à: chauffer un mélange de deux formes cristallines de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine dans un solvant.

La présente invention fournit également un procédé pour le traitement de troubles dépendants de la kinase de lymphome anaplasique, comprenant l'administration à un patient qui a besoin d'un tel traitement d'une quantité efficace d'une forme cristalline substantiellement pure de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine.

La présente invention prévoit également l'utilisation d'une forme cristalline substantiellement pure de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]-pyrimidine-2,4-diamine pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles dépendants de la kinase de lymphome anaplasique.

La présente invention fournit également un procédé pour le traitement des troubles choisis parmi une tumeur bénigne ou maligne; un cancer choisi parmi le lymphome anaplasique à grandes cellules; le lymphome non hodgkinien; une tumeur inflammatoire myofibroblastique; un neuroblastome; un sarcome; le cancer du poumon, le cancer du poumon non à petites cellules; le cancer des bronches, de la prostate, du sein (y compris les cancers sporadiques du sein et les personnes atteintes de la maladie de Cowden), du pancréas, le cancer gastro-intestinal, le cancer du côlon, du rectum, l'adénome colorectal; le cancer de la thyroïde, du foie, le cancer biliaire intrahépatique, hépatocellulaire, des glandes surrénales, de l'estomac, gastrique, le gliome, le glioblastome, le cancer de l'endomètre, le mélanome, le cancer du rein, du bassinnet du rein, de la vessie, du corps utérin, du col de l'utérus, du vagin, des ovaires, le myélome multiple, le cancer de l'œsophage, une leucémie, la leucémie myélogène aiguë, la leucémie myélogène chronique, la leucémie lymphocytaire, la leucémie myéloïde, le cancer du cerveau, un carcinome du cerveau, de la cavité buccale et du pharynx, du larynx, de l'intestin grêle, et

le mélanome, comprenant l'administration à un patient qui a besoin d'un tel traitement d'une quantité efficace d'une forme cristalline de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine.

Brève description des dessins

5 La figure 1 illustre le diagramme de diffraction des rayons X de poudre de la forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine.

La figure 2 illustre la courbe d'analyse calorimétrique différentielle de la forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-
10 (propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine.

La figure 3 illustre la courbe thermogravimétrique de la forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine.

La figure 4 illustre le diagramme de diffraction des rayons X de poudre de la
15 forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine.

La figure 5 illustre la courbe d'analyse calorimétrique différentielle de la forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-
20 (propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine.

La figure 6 illustre la courbe thermogravimétrique de la forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine.

Description détaillée de l'invention

Le composé 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-
25 (propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine est obtenu dans des formes cristallines distinctes. Ces "forme(s) cristalline(s)" (ou "modification(s) cristalline(s)" ou "forme(s) polymorphe(s)" ou "polymorphe(s)", tels que ces termes seront utilisés ici indifféremment) diffèrent en ce qui concerne la stabilité thermodynamique, les paramètres physiques, la structure aux rayons X et les procédés de préparation. De plus,
30 le terme "amorphe" se réfère à un état solide désordonné. Il est à noter que différents échantillons d'une forme cristalline particulière auront en commun les mêmes pics majeurs de diffraction des rayons X de poudre (XRPD), mais qu'il peut y avoir des variations dans les diagrammes de poudre en ce qui concerne les pics mineurs. De plus, en ce qui concerne les valeurs maximums des XRPD (en degrés), le terme "environ"
35 signifie généralement à plus ou moins 0,3° près, plus préférablement, à plus ou moins 0,2° près, et le plus préférablement, à plus ou moins 0,1° près de la valeur indiquée. En variante, le terme "environ" signifie (dans le présent contexte et dans tous les contextes) dans la limite d'une erreur type admise de la moyenne, lorsqu'elle est prise en considération par l'homme du métier. Tel qu'utilisé ici, le terme "substantiellement pur"

signifie que plus de 80% de l'une des formes cristallines de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine ou d'un sel de celle-ci est présente ou isolée, de préférence, au moins 85%, plus préférablement, au moins 90%, et le plus préférablement, au moins 95% de l'une des formes cristallines décrites ici est présente.

Dans l'un des modes de réalisation, on isole une forme cristalline substantiellement pure de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine désignée sous le nom de forme cristalline A. La forme A de la base libre est relativement non hygroscopique à une humidité relative (HR) de 84% et présente une augmentation mineure de l'absorption d'humidité à une HR de 93%. Elle a une bonne solubilité à pH 1, une assez bonne solubilité dans l'eau et une bonne solubilité dans les solvants organiques (11 mg/mL à pH 1, 0,21 mg/mL dans l'eau et 40 mg/mL dans le méthanol, respectivement). Elle est convertie en un sel chlorhydrate (non stœchiométrique) dans une solution à pH 1 (HCl 0,1N) en 72 heures. Le pH d'une suspension à 1% dans l'eau est de 6,86.

Le XRPD de la forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]-pyrimidine-2,4-diamine présente des pics de diffraction ayant des maximums aux angles de diffraction de 7,2°, 8,1°, 10,8°, 12,0°, 12,4°, 13,4°, 14,4°, 14,8°, 15,7°, 16,9°, 17,7°, 18,5°, 19,0°, 19,5°, 20,0°, 20,3°, 21,1°, 21,6°, 22,4°, 22,6°, 23,0°, 24,1°, 24,5°, 25,5°, 26,0°, 26,2°, 27,0°, 27,3°, 28,3°, 29,0°, 29,1°, 30,6°, 31,3°, 32,8°, 33,5°, 34,2° et 36,4° (2 θ degrés), comme le résume le diagramme de XRPD de la Figure 1.

La forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine présente les paramètres thermiques suivants : point de fusion, T_m (début) 174°C, déterminé par analyse calorimétrique différentielle à une vitesse de balayage de 10°C/min (Figure 2), point de décomposition, T > 250°C, et une perte de poids au séchage de 0,1% à 200°C, déterminée par l'analyse thermogravimétrique et résumée dans la Figure 3.

Le spectre infrarouge à transformée de Fourier (Fourier Transform Infrared, FT-IR) de la forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]-pyrimidine-2,4-diamine présente des bandes principales (en unités de nombres d'ondes, cm⁻¹) à 3440,4, 3318,9, 2973,7, 2931,3, 2921,7, 1596,8, 1562,1, 1498,4, 1442,5, 1409,7, 1382,7, 1311,4, 1284,4, 1270,9, 1251,6, 1224,6, 1139,7, 1126,2, 1139,7, 1126,2, 1105,0, 1081,9, 1049,1, 1020,2, 1012,5, 952,7, 937,3, 894,8, 877,5, 860,1, 848,5, 817,7, 798,4, 781,0, 763,7, 756,0, 732,8, 686,6, 665,3, 644,1, 586,3 et 543,8.

Dans un autre mode de réalisation, on isole une forme cristalline substantiellement pure de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-

(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine, désignée sous le nom de forme cristalline B.

Le XRPD de la forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]-pyrimidine-2,4-diamine présente des pics de diffraction ayant des maximums aux angles de diffraction de 5,1°, 5,5°, 5,6°, 9,5°, 9,6°, 10,1°, 11,0°, 11,8°, 12,1°, 12,6°, 13,7°, 14,5°, 14,9°, 15,2°, 16,1°, 16,6°, 16,7°, 17,0°, 17,1°, 17,5°, 17,7°, 18,0°, 18,8°, 19,0°, 19,3°, 19,5°, 20,5°, 20,9°, 21,5°, 21,9°, 22,1°, 22,4°, 22,8°, 23,2°, 23,7°, 23,9°, 24,3°, 24,5°, 24,8°, 25,1°, 25,4°, 25,9°, 26,4°, 26,8°, 27,8°, 28,1°, 28,6°, 29,1°, 29,6°, 29,8°, 30,6°, 31,6°, 32,7°, 33,5°, 34,2°, 35,4°, 35,6° et 36,8° (2 θ degrés), comme le résume le diagramme de XRPD de la Figure 4.

La forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine présente les paramètres thermiques suivants : point de fusion, T_m (début) 162°C, déterminé par analyse calorimétrique différentielle à une vitesse de balayage de 10°C/min (Figure 5), point de décomposition, T > 250°C, et une perte de poids au séchage de 0,05% à 200°C, déterminée par l'analyse thermogravimétrique et résumée dans la Figure 6.

Le spectre infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) de la forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine présente des bandes principales (nombres d'ondes, cm⁻¹) à 3418,7, 3309,5, 3202,3, 2976,2, 2936,3, 2806,9, 2731,8, 1683,9, 1652,8, 1598,4, 1568,9, 1507,0, 1483,5, 1447,1, 1411,0, 1314,9, 1288,1, 1261,1, 1220,8, 1195,7, 1170,8, 1140,1, 1124,6, 1083,2, 1053,3, 1010,1, 947,1, 874,5, 776,0, 758,7, 734,5, 706,5, 678,5, 652,1, 586,3, 544,7, 519,1, 472,6 et 456,8.

Dans un exemple de mode de réalisation, la présente invention fournit un procédé pour la préparation de formes cristallines substantiellement pures de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine. Les formes cristallines sont préparées à partir d'un solvant ou de mélanges de solvants comprenant un bon solvant, dans lequel le composé est facilement soluble, et un mauvais solvant, dans lequel le composé est plus difficilement soluble, et peuvent être également employées pourvu que la cristallisation à partir du mélange est possible en utilisant le mélange de solvants choisi. Parmi les exemples de bons solvants, on peut citer le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol, l'acide formique, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane et l'acétone. Un exemple d'un mauvais solvant est, par exemple, l'eau.

Dans l'un des modes de réalisation, la forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine est préparée en faisant réagir du dichlorhydrate de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-

sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine dans l'acétone aqueuse avec au moins deux équivalents d'hydroxyde de sodium aqueux. Le rapport acétone:eau employé utilement conformément à l'invention varie de 1:1 à 1:5 et 1:1 à 1:5 (volume:volume, v/v), notamment 1:1 et 3:1. La température réactionnelle varie de 20°C à 70°C, notamment 5 55°C.

Dans l'un des modes de réalisation, la forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine contient moins de 1% en poids d'impuretés totales. Dans un autre mode de réalisation, la forme polymorphe A contient moins de 10 0,5% en poids d'impuretés totales. Dans encore un autre mode de réalisation, la forme polymorphe A contient moins de 0,1% en poids d'impuretés totales.

Dans un autre mode de réalisation, la forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine est préparée en faisant réagir de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine avec de l'acide chlorhydrique aqueux et ensuite, en ajoutant de l'hydroxyde de sodium. La température réactionnelle varie de 20°C à 70°C. 15

Dans un autre mode de réalisation, la forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine est convertie en forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine par addition d'une petite quantité de la forme cristalline A (1% en poids ou moins, appeléeensemencement) à une suspension ou une solution de la forme B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine dans l'acétone aqueuse. La température utilement employée pour l'ensemencement varie de 20-40°C. 25

Tel qu'utilisé ici, le terme "germe" (en anglais "seed") peut être utilisé comme nom pour décrire un ou plusieurs cristaux d'un composé cristallin de formule I. Le terme "ensemencer" (le même terme "seed" en anglais) peut être également utilisé comme verbe pour décrire l'action qui consiste à introduire ledit ou lesdits cristaux d'un composé cristallin de formule I dans un environnement (y compris, mais sans limitation, par exemple, une solution, un mélange, une suspension ou une dispersion) conduisant ainsi à la formation de plusieurs cristaux du composé cristallin de formule I. 30

Dans un autre mode de réalisation, la forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine est convertie en forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine en chauffant une suspension ou une solution 35

contenant la forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine dans de l'acétone aqueuse. Parmi les solvants mixtes utilement employés, on peut citer par exemple, le mélange acétone/eau et éthanol/eau. Dans un mode de réalisation préféré, le rapport acétone:eau utilement employé varie de 1:1 à 5:1 (volume:volume, v/v), notamment 1:1 et 3:1. La température réactionnelle varie de 30 à 70°C, et est notamment de 50°C.

Dans un exemple de mode de réalisation, il est fourni une composition pharmaceutique comprenant: (a) une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme cristalline substantiellement pure de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine; et (b) au moins un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique. Dans un mode de réalisation préféré, la composition pharmaceutique comprend: (a) une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme cristalline substantiellement pure de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine; et (b) au moins un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

Ledit au moins un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique est sous forme de diluant, de véhicule ou d'excipient et peut être facilement choisi par l'homme du métier et sera déterminé par le mode d'administration souhaité. Des exemples illustratifs de modes d'administration appropriés incluent l'administration orale, nasale, parentérale, topique, transdermique et rectale. Les compositions pharmaceutiques de cette invention peuvent prendre n'importe quelle forme pharmaceutique pouvant être reconnue par l'homme du métier comme étant appropriée. Les formes pharmaceutiques appropriées incluent les formulations solides, semi-solides, liquides ou lyophilisées, comme les comprimés, les poudres, les capsules, les suppositoires, les suspensions, les liposomes et les aérosols.

Dans un exemple de mode de réalisation, l'utilisation d'une forme cristalline substantiellement pure de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de troubles dépendants de la kinase de lymphome anaplasique est prévue. Dans un mode de réalisation préféré, le médicament comprend: (a) une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme cristalline A substantiellement pure de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine. Le médicament est utile dans le traitement de maladies qui répondent à l'inhibition de l'activité de la kinase de lymphome anaplasique, de la kinase de l'adhésion focale (FAK), de la protéine kinase associée à la chaîne zêta 70 (ZAP-70), du facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-1R) et de leurs combinaisons. Les maladies sont choisies parmi une tumeur bénigne ou maligne; un cancer choisi parmi le lymphome anaplasique à grandes cellules, le lymphome non hodgkinien, une tumeur inflammatoire myofibroblastique, un neuroblastome, un

sarcome, le cancer du poumon, des bronches, de la prostate, du sein (y compris les cancers sporadiques du sein et les personnes atteintes de la maladie de Cowden); du pancréas, le cancer gastro-intestinal, le cancer du côlon, du rectum, le carcinome du côlon, l'adénome colorectal; le cancer de la thyroïde, du foie, le cancer biliaire intrahépatique, hépatocellulaire, des glandes surrénales, de l'estomac, gastrique, le gliome, le glioblastome, le cancer de l'endomètre, le mélanome, le cancer du rein, du bassin du rein, de la vessie, du corps utérin, du col de l'utérus, du vagin, des ovaires, le myélome multiple, le cancer de l'œsophage, une leucémie, la leucémie myélogène aiguë, la leucémie myélogène chronique, la leucémie lymphocytaire, la leucémie myéloïde, le cancer du cerveau, un carcinome du cerveau, de la cavité buccale et du pharynx, du larynx, de l'intestin grêle, et le mélanome. L'expression "quantité thérapeutiquement efficace" entend signifier la quantité de la forme cristalline de l'invention qui, une fois administrée à un sujet qui en a besoin, est suffisante pour permettre le traitement des états pathologiques soulagés grâce à l'inhibition de l'activité protéine kinase. La quantité d'un composé donné de l'invention qui sera thérapeutiquement efficace variera en fonction de facteurs tels que l'état pathologique et sa sévérité, l'identité du sujet qui en a besoin, etc., laquelle quantité peut être déterminée de façon routinière par l'homme du métier. De préférence, plus de 80%, plus préférablement, au moins 85%, encore plus préférablement, au moins 90%, et le plus préférablement, au moins 95%, de la forme cristalline administrée est parmi l'une des formes de l'invention. Comme indiqué ci-dessus, des modes d'administration illustratifs incluent l'administration orale, nasale, parentérale, topique, transdermique et rectale. On peut réaliser l'administration de la forme cristalline par l'administration d'une composition pharmaceutique de cette invention ou par le biais d'un autre moyen efficace quelconque.

Des modes de réalisation spécifiques de l'invention seront maintenant démontrés par référence aux exemples suivants. Il est entendu que ces exemples sont décrits uniquement à titre d'illustration de l'invention et ne doivent pas être considérés en aucune manière comme limitant le cadre de la présente invention.

30 EXEMPLE 1

Préparation de la Forme A de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine

Sel dichlorhydrate de 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine

35 Le composé dichlorhydrate de 2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-yl)aniline (33,00 g, 85,25 mmol) et la 2,5-dichloro-N-(2-(isopropylsulfonyl)phényl)pyrimidin-4-amine (32,53 g) sont ajoutés dans un ballon tricol à fond rond de 500 mL, équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermocouple, d'un condenseur à reflux et d'une entrée/sortie de N₂. On ajoute un solvant, le 2-propanol (255,0 g, 325 mL), et on chauffe le mélange

au reflux à $82 \pm 2^\circ\text{C}$ puis on l'agite pendant au moins 14 heures. Le mélange est refroidi à $22 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 1 heure et agité à $22 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 3 heures. Les solides résultants sont filtrés et rincés avec 3 x 40 g (3 x 51 mL) de 2-propanol. Les solides sont séchés à $50 \pm 5^\circ\text{C}/10$ mbar pendant 16 heures pour donner 44,63 g de sel dichlorhydrate de 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-

(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine. Pureté chimique (telle que déterminée par CLHP): 97,3%. Rendement corrigé: 71,6%. Perte à la dessiccation (LOD, Loss On Drying) = 11,60%. Le sel dichlorhydrate est recristallisé en utilisant un mélange acétone:eau (10:1, v/v). Pureté chimique (telle que déterminée par CLHP): 98,8%.

10 Forme A de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine

On ajoute 7,00 g de dichlorhydrate de 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-yl)phényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine et 21,0 g d'acétone:eau (3:1, v/v) dans un cristalliseur propre et sec à température ambiante. Le mélange est chauffé à $55 \pm 3^\circ\text{C}$ en environ 20 minutes pour obtenir une solution limpide. On filtre la solution chaude et on ajoute au mélange 2,6 g d'acétone et de l'eau. Tout en maintenant le chauffage, on ajoute 14,69 g (environ 58% en poids) d'une solution aqueuse de NaOH sur une période d'environ 0,5 heure. Le mélange réactionnel est maintenu à $55 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 2 heures supplémentaires pour donner une suspension blanc cassé. On ajoute à la solution chaude 10,82 g supplémentaires (environ 58% en poids) d'une solution aqueuse de NaOH sur une période de 1,5 heures pour obtenir une suspension épaisse blanc cassé. On refroidit la suspension à $20 \pm 3^\circ\text{C}$ sur une période d'environ 45 minutes et on ajoute 47,0 g d'eau désionisée (DI) pendant environ 30 minutes, puis on agite la suspension blanc cassé à $20 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 1 heure. La suspension est filtrée et rincée avec 2 x 25,0 g d'eau DI. Le gâteau humide est séché pendant environ 17 heures dans une étuve à vide à $50 \pm 3^\circ\text{C}$ et 10 mbar sous une purge de N_2 pour donner 6,06 g de solide blanc cassé ou ocre, 5,30 g de 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-yl)phényl)-N-(2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine.

Rendement: 87,5%. La Forme A est identifiée et confirmée grâce à son diagramme de XRPD, son FT-IR et ses paramètres thermiques correspondants.

EXEMPLE 2

Préparation de la Forme B de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine

35 On dissout 5,58 g de 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-yl)phényl)-N-(2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine dans 50 mL de HCl 1,0 N à $30-40^\circ\text{C}$ pour obtenir une solution limpide. On ajoute goutte-à-goutte à cette solution limpide, en l'espace de 20 minutes, à $20-23^\circ\text{C}$, 200 mL de NaOH 0,3 N. On obtient un mélange trouble qui est chauffé sous agitation à $40-42^\circ\text{C}$ pendant 2 heures et ensuite,

chauffé à 50-55°C pendant 2 heures. On refroidit la suspension résultante à température ambiante et on filtre la suspension. Le gâteau humide est lavé avec 3 x 20 ml d'eau et séché sous vide pour obtenir 5,30 g d'un solide blanc cassé. Rendement: 95%. La Forme B est identifiée et confirmée grâce à son diagramme de XRPD, son FT-IR et ses paramètres thermiques correspondants.

EXEMPLE 3

10 Préparation de la forme A de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine par ensemencement d'une suspension de la forme B de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)-phényl)-2,4-diamine avec la forme A

15 Une petite quantité de la forme cristalline A de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)-phényl)-2,4-diamine (0,1-1,0% en poids) est ajoutée à une suspension de la forme cristalline B de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine dans de l'acétone aqueuse sous agitation à température ambiante. La forme cristalline est analysée grâce à son profil de turbidité correspondant ou son XRPD. La quantité de la forme A substantiellement pure obtenue est influencée par le solvant, le rapport de l'acétone à l'eau en volume et la quantité de "germe" A utilisée, comme résumé dans le Tableau 1.

Tableau 1. Ensemencement de la forme cristalline B avec la forme A

Système de solvant Acétone:Eau (v/v)	"Germe" de la Forme A (% en poids)	XRPD après 24 heures
1:9	1,0	Forme A + Forme A
1:9	0,1	Forme B
3:7	1,0	Forme A
3:7	0,1	Forme B + Forme A
1:1	1,0	Forme A (à 2 heures)
1:1	0,1	Forme A (à 4 heures)

25 EXEMPLE 4

Conversion de la forme B de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine en la forme A de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phényl)-2,4-diamine par chauffage dans un solvant aqueux

30 Une suspension de la forme cristalline B de la 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-(pipéridin-4-ylphényl)-N-2-(isopropylsulfonyl)-phényl)-2,4-diamine est

5 chauffée dans un solvant aqueux sous agitation. La conversion de la forme cristalline B en forme cristalline A est analysée grâce à son profil de turbidité correspondant ou à son XRPD. La quantité de la forme A substantiellement pure obtenue et son temps de conversion correspondant sont influencés par le système de solvant et la température, comme le résume le Tableau 2.

Tableau 2. Conversion de la forme cristalline B en forme cristalline A

Système de solvant (v/v)	Temp. (°C)	Temps de conv. (heures)	Temps d'induction (heures)	Rendement (%)
acétone:eau 1:1	35	>3	-	-
acétone:eau 1:1	40	2	1	99,1
acétone:eau 1:1	50	1,5	0,1	97,6
éthanol:eau 1:1	35	2	38	>99
éthanol:eau 1:1	50	1	4	>99

Revendications:

1. Forme cristalline de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine présentant un ou plusieurs pics de diffraction des rayons X de poudre ayant des maximums aux angles de diffraction choisis parmi 7,2°, 8,1°, 10,8°, 12,0°, 12,4°, 13,4°, 14,4°, 14,8°, 15,7°, 16,9°, 17,7°, 18,5°, 19,0°, 19,5°, 20,0°, 20,3°, 21,1°, 21,6°, 22,4°, 22,6°, 23,0°, 24,1°, 24,5°, 25,5°, 26,0°, 26,2°, 27,0°, 27,3°, 28,3°, 29,0°, 29,1°, 30,6°, 31,3°, 32,8°, 33,5°, 34,2° et 36,4° (2θ degrés).
2. Forme cristalline selon la revendication 1, ayant un point de fusion de 174°C, tel que déterminé par l'analyse calorimétrique différentielle.
3. Forme cristalline selon la revendication 1, ayant un point de décomposition supérieur à 250°C et une perte de poids au séchage de 0,1% à 200°C, telle que déterminée par l'analyse thermogravimétrique.
4. Forme cristalline selon la revendication 1, ayant des bandes d'absorption infrarouge caractéristiques à 3440,4, 3318,9, 2973,7, 2931,3, 2921,7, 1596,8, 1562,1, 1498,4, 1442,5, 1409,7, 1382,7, 1311,4, 1284,4, 1270,9, 1251,6, 1224,6, 1139,7, 1126,2, 1139,7, 1126,2, 1105,0, 1081,9, 1049,1, 1020,2, 1012,5, 952,7, 937,3, 894,8, 877,5, 860,1, 848,5, 817,7, 798,4, 781,0, 763,7, 756,0, 732,8, 686,6, 665,3, 644,1, 586,3 et 543,8 (en unités de nombres d'ondes, cm⁻¹).
5. Forme cristalline selon la revendication 1, ayant moins de 1,0% en poids d'impuretés totales.
6. Forme cristalline selon la revendication 1, ayant moins de 0,5% en poids d'impuretés totales.
7. Forme cristalline selon la revendication 1, ayant moins de 0,1% en poids d'impuretés totales.
8. Forme cristalline de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine présentant un ou plusieurs pics de diffraction des rayons X de poudre ayant des maximums aux angles de diffraction choisis parmi 5,1°, 5,5°, 5,6°, 9,5°, 9,6°, 10,1°, 11,0°, 11,8°, 12,1°, 12,6°, 13,7°, 14,5°, 14,9°, 15,2°, 16,1°, 16,6°, 16,7°, 17,0°, 17,1°, 17,5°, 17,7°, 18,0°, 18,8°, 19,0°, 19,3°, 19,5°, 20,5°, 20,9°, 21,5°, 21,9°, 22,1°, 22,4°, 22,8°.

23,2°, 23,7°, 23,9°, 24,3°, 24,5°, 24,8°, 25,1°, 25,4°, 25,9°, 26,4°, 26,8°, 27,8°, 28,1°, 28,6°, 29,1°, 29,6°, 29,8°, 30,6°, 31,6°, 32,7°, 33,5°, 34,2°, 35,4°, 35,6° et 36,8° (2θ degrés).

- 5 9. Forme cristalline selon la revendication 8, ayant un point de fusion de 162°C, tel que déterminé par l'analyse calorimétrique différentielle.
10. Forme cristalline selon la revendication 8, ayant un point de décomposition supérieur à 250°C et une perte de poids au séchage de 0,05% à 200°C, telle que déterminée par l'analyse thermogravimétrique.
- 10 11. Forme cristalline selon la revendication 8, ayant des bandes d'absorption infrarouge caractéristiques à 3418,7, 3309,5, 3202,3, 2976,2, 2936,3, 2806,9, 2731,8, 1683,9, 1652,8, 1598,4, 1568,9, 1507,0, 1483,5, 1447,1, 1411,0, 1314,9, 1288,1, 1261,1, 1220,8, 1195,7, 1170,8, 1140,1, 1124,6, 1083,2, 1053,3, 1010,1, 947,1, 874,5, 776,0, 758,7, 734,5, 706,5, 678,5, 652,1, 586,3, 544,7, 519,1, 472,6 et 456,8 (en unités de nombres d'ondes, cm⁻¹).
- 15 12. Forme cristalline selon la revendication 8, ayant moins de 1,0% en poids d'impuretés totales.
- 20 13. Forme cristalline selon la revendication 8, ayant moins de 0,5% en poids d'impuretés totales.
- 25 14. Forme cristalline selon la revendication 8, ayant moins de 0,1% en poids d'impuretés totales.
- 30 15. Composition pharmaceutique comprenant une forme cristalline selon la revendication 1, et un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.
- 35 16. Composition pharmaceutique comprenant une forme cristalline selon la revendication 8, et un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.
17. Procédé de préparation d'une forme cristalline de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine, qui comprend l'étape consistant à: faire réagir le dichlorhydrate de 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine dans un solvant avec au moins deux équivalents d'hydroxyde de sodium aqueux.

18. Procédé selon la revendication 17, dans lequel le solvant est un mélange acétone:eau (3:1) en volume.
- 5 19. Procédé selon la revendication 18, comprenant en outre le chauffage des réactifs à une température allant de 30-70°C.
20. Procédé selon la revendication 18, comprenant en outre le chauffage des réactifs à une température de 55°C.
- 10 21. Procédé de conversion de la forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine en forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine par addition d'une petite quantité de la forme cristalline A à une suspension de la
- 15 forme B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine dans un solvant.
22. Procédé selon la revendication 21, dans lequel la quantité de forme A ajoutée est de
- 20 1,0% en poids ou moins.
23. Procédé selon la revendication 22, le solvant étant un mélange acétone:eau (1:1) en volume à une température allant de 20-40°C.
- 25 24. Procédé de conversion de la forme cristalline B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine en forme cristalline A de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine par chauffage d'une suspension de la forme B de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-
- 30 méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]-pyrimidine-2,4-diamine dans un solvant.
25. Procédé selon la revendication 24, le solvant étant un mélange acétone:eau à raison de 1:1 à 5:1 en volume à une température allant de 30 à 70°C.
- 35 26. Procédé selon la revendication 24, le solvant étant un mélange acétone:eau à 1:1 en volume à une température de 50°C.

27. Utilisation d'une forme cristalline substantiellement pure de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de troubles dépendants de la kinase de lymphome anaplasique.
28. Procédé pour le traitement de troubles dépendants de la kinase de lymphome anaplasique, comprenant l'administration à un patient ayant besoin d'un tel traitement, d'une quantité efficace d'une forme cristalline substantiellement pure de la 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-méthyl-4-pipéridin-4-yl-phényl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]-pyrimidine-2,4-diamine selon la revendication 1.
29. Procédé selon la revendication 28, dans lequel le trouble est un cancer choisi parmi le lymphome anaplasique à grandes cellules; le lymphome non hodgkinien; une tumeur inflammatoire myofibroblastique; un neuroblastome; un sarcome; le cancer du poumon, des bronches, de la prostate, du sein (y compris les cancers sporadiques du sein et les personnes atteintes de la maladie de Cowden), du pancréas, le cancer gastro-intestinal, le cancer du côlon, du rectum, le carcinome du côlon, l'adénome colorectal, le cancer de la thyroïde, du foie, le cancer biliaire intrahépatique, hépatocellulaire, des glandes surrénales, de l'estomac, gastrique, le gliome, le glioblastome, le cancer de l'endomètre, le mélanome, le cancer du rein, du bassinet du rein, de la vessie, du corps utérin, du col de l'utérus, du vagin, des ovaires, le myélome multiple, le cancer de l'œsophage, une leucémie, la leucémie myélogène aiguë, la leucémie myélogène chronique, la leucémie lymphocytaire, la leucémie myéloïde, le cancer du cerveau, un carcinome du cerveau, de la cavité buccale et du pharynx, du larynx, de l'intestin grêle, et le mélanome.

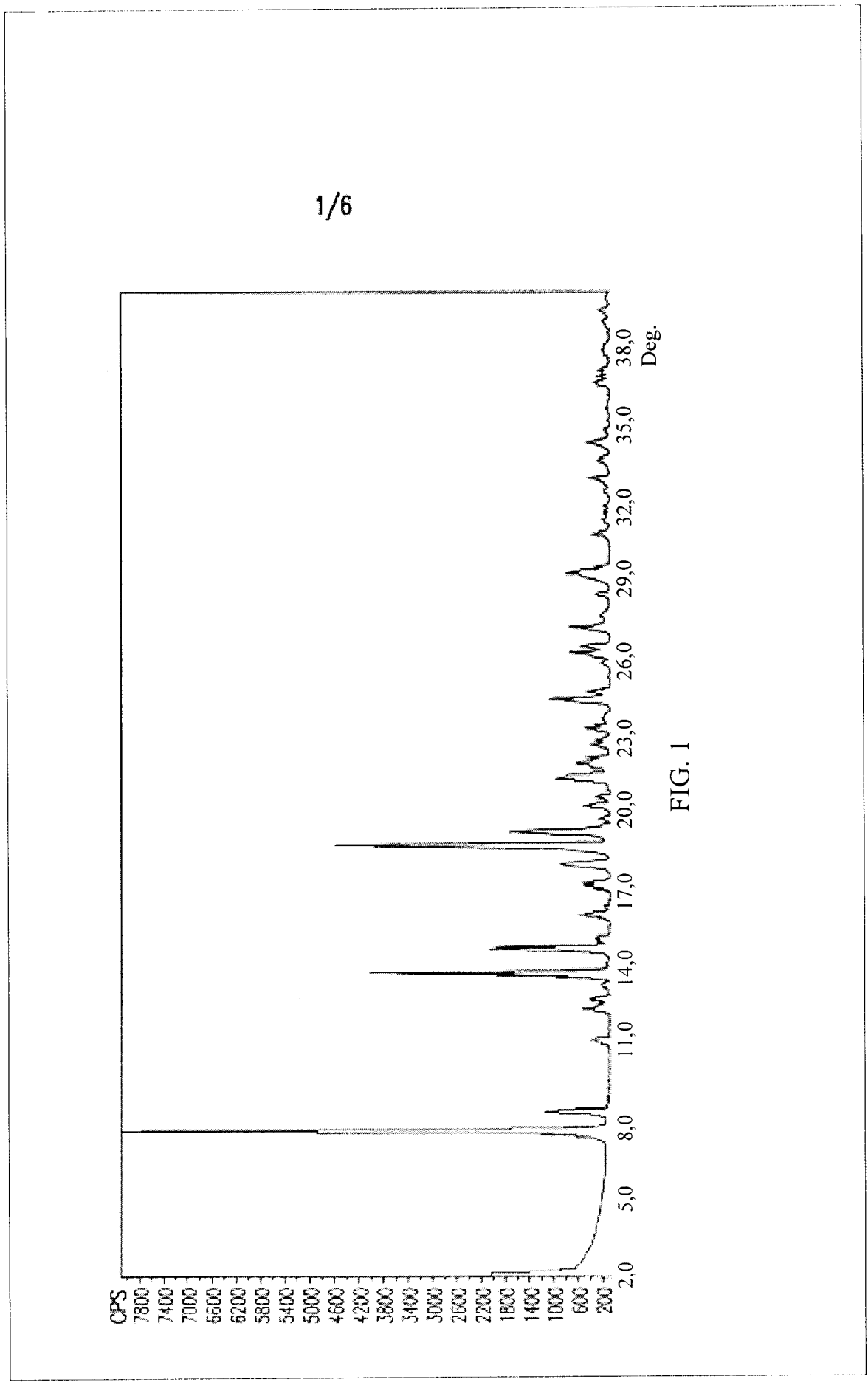


FIG. 1

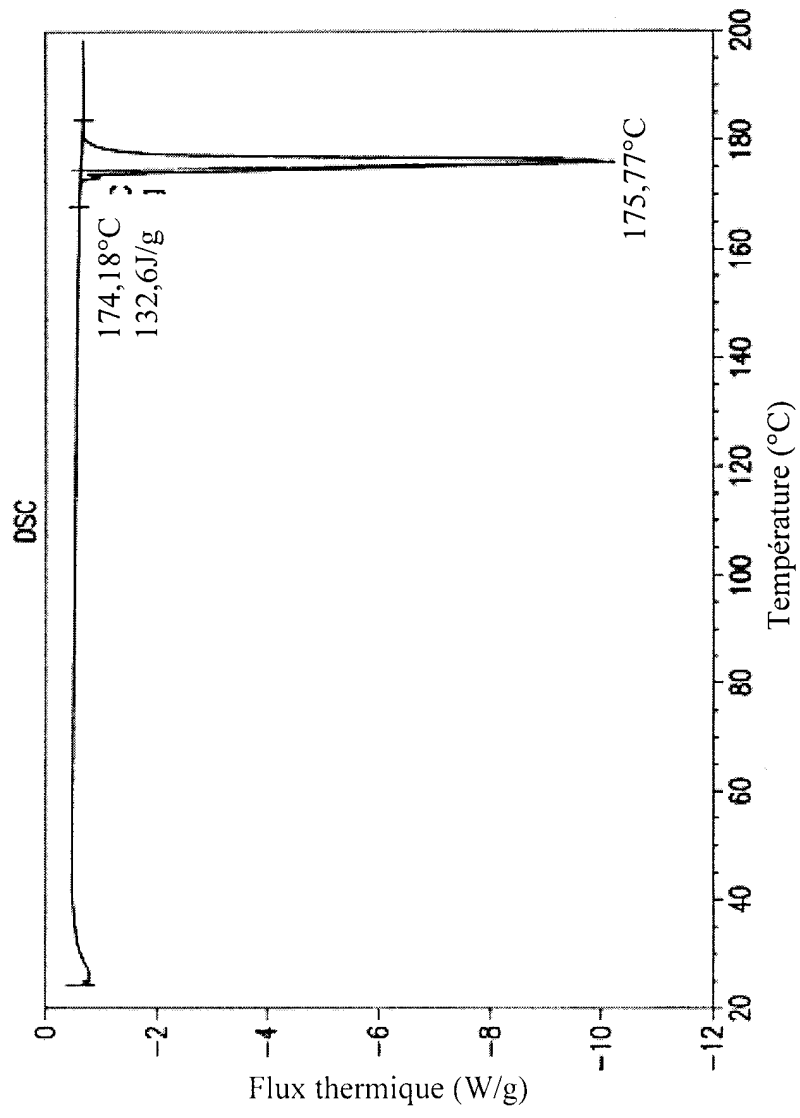


FIG. 2

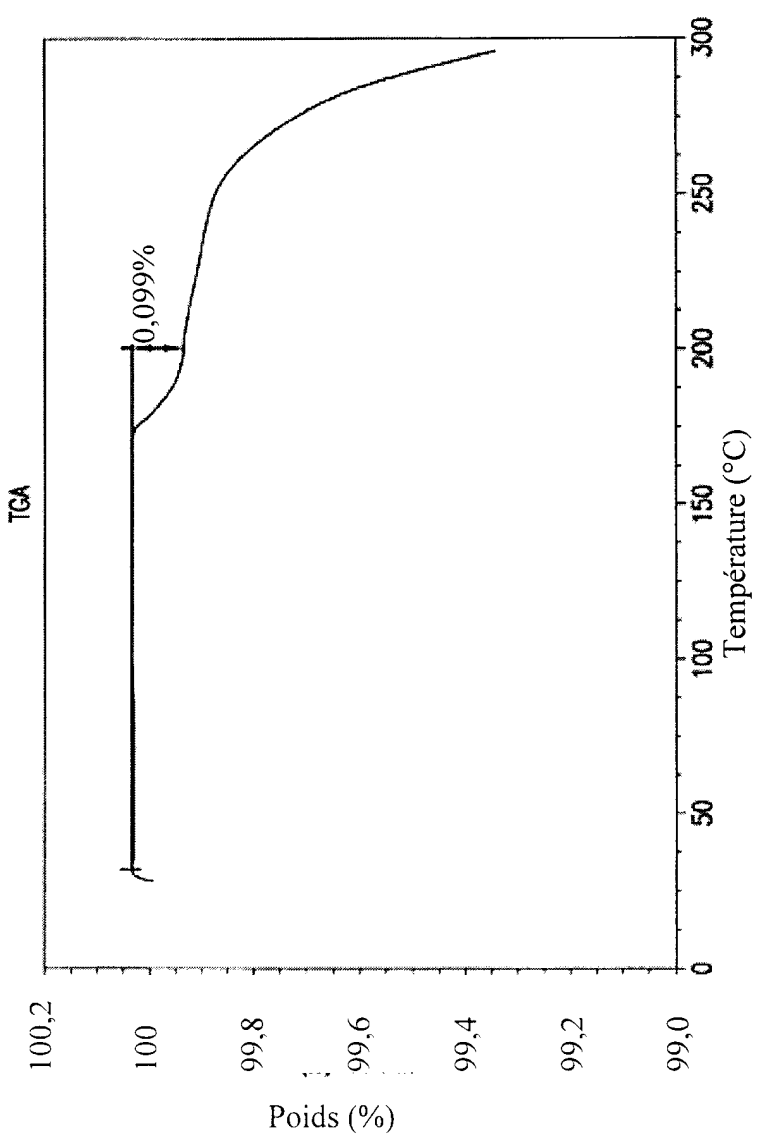


FIG. 3

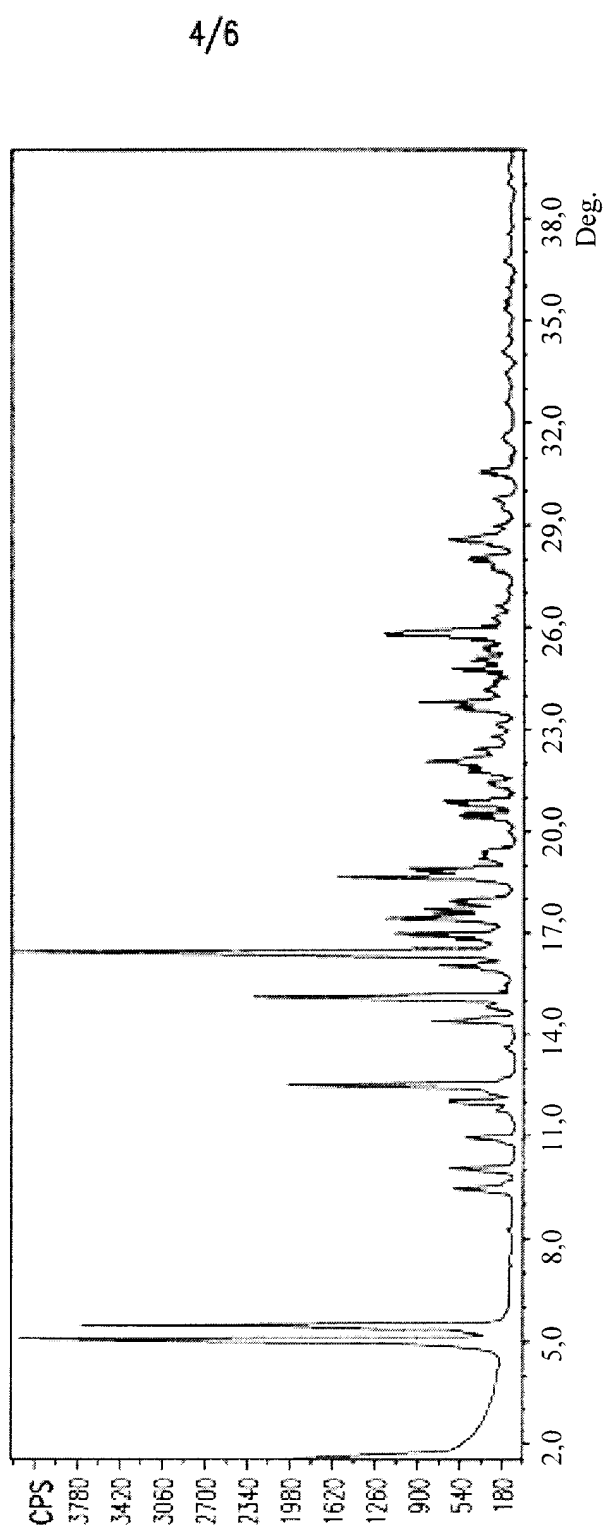


FIG. 4

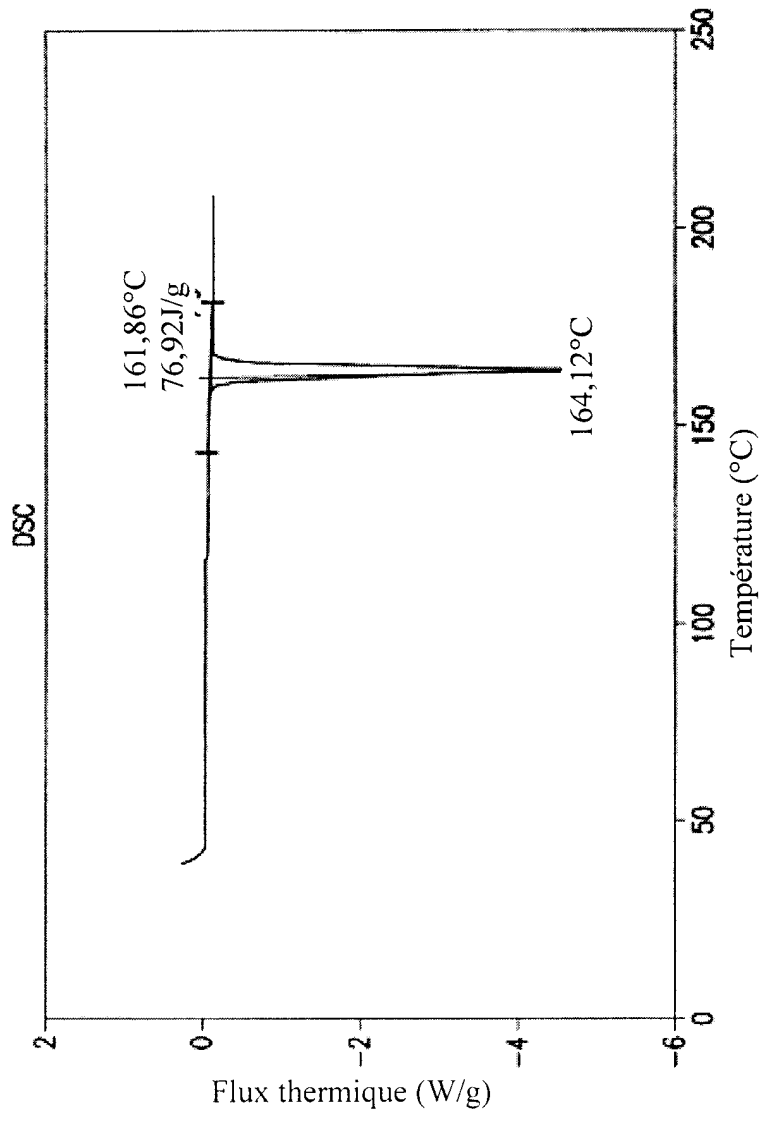


FIG. 5

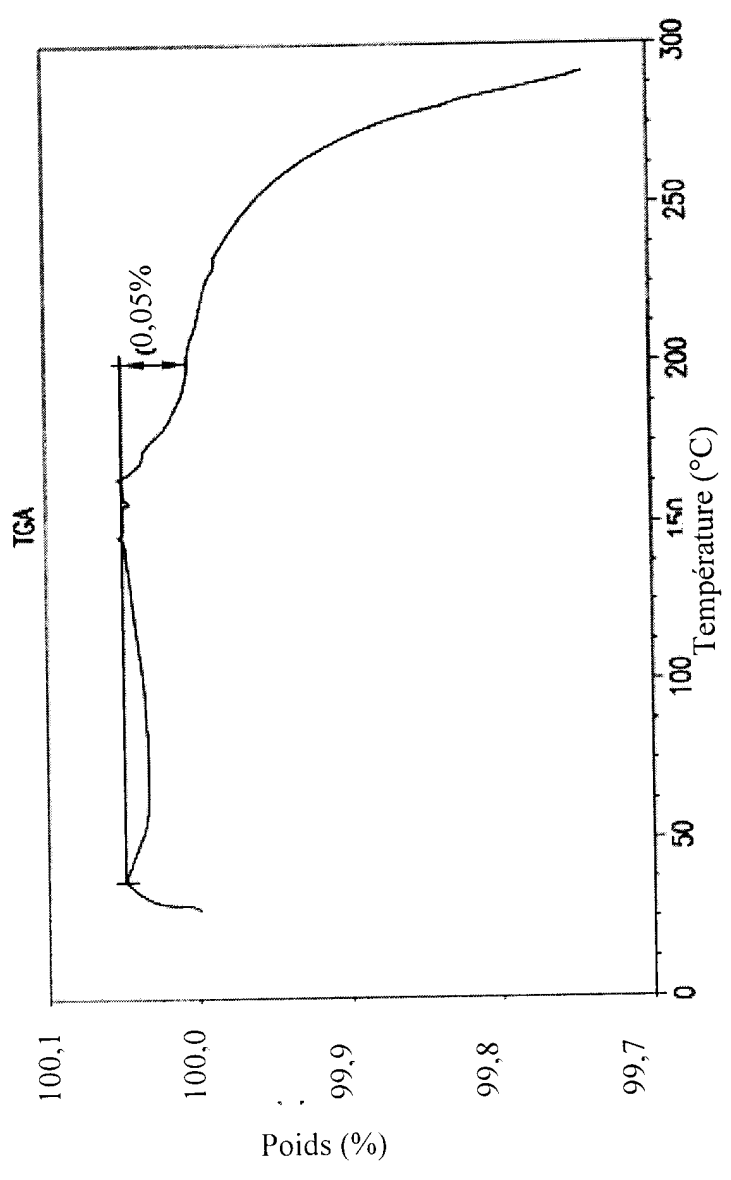


FIG. 6