

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 526**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2011** **E 16167355 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 3121171**

54 Título: **Formas cristalinas de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina**

30 Prioridad:

17.12.2010 US 201061424194 P

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

16.01.2019

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FENG, LILI;
GONG, BAOQING;
KARPINSKI, PIOTR H. y
WAYKOLE, LILADHAR MURLIDHAR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 696 526 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

Formas cristalinas de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

Campo de la invención

- 5 La presente invención está dirigida a las formas cristalinas de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, a los métodos para la elaboración de las mismas, a composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas, y al compuesto mencionado para uso en métodos de tratamiento.

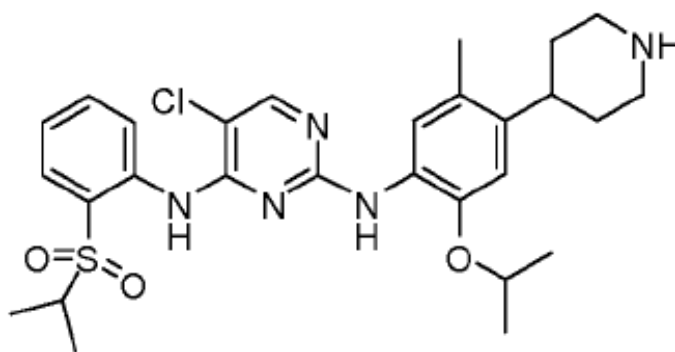
Antecedentes

- 10 El polimorfismo denota la existencia de más de una forma cristalina de una sustancia. Esta capacidad de una sustancia química para cristalizarse en más de una forma cristalina puede tener un profundo efecto sobre la vida útil, la solubilidad, las propiedades de la formulación, y las propiedades de procesamiento de un fármaco. En adición, la acción de un fármaco puede ser afectada por el polimorfismo de la molécula del fármaco. Diferentes polimorfos pueden tener diferentes tasas de absorción en el cuerpo, conduciendo a una actividad biológica más baja o más alta que la deseada. En los casos extremos, un polimorfo indeseado puede incluso mostrar toxicidad. La presentación de una forma cristalina desconocida durante la elaboración puede tener un impacto significativo.

- 15 El entendimiento y el control del polimorfismo, entonces, da una ventaja decidida en la introducción de nuevos fármacos en el mercado. Primero y más importante, se puede utilizar la predicción de cualesquiera posibles polimorfos para un producto de fármaco, con el fin de disminuir la posibilidad de contaminación durante la elaboración o el almacenamiento de un fármaco, por otras formas polimórficas. El fracaso para atrapar la contaminación puede tener consecuencias amenazantes de la vida en algunos casos. La cristalización de un polimorfo no pretendido durante la elaboración puede significar semanas o incluso meses de tiempo perdido de producción, mientras que los científicos encuentran y corrigen la causa de la nueva forma cristalina, o mientras pasan a través de otra ronda de pruebas para obtener la aprobación para la nueva forma cristalina.

- 20 En segundo lugar, el entendimiento de cuáles formas cristalinas de un fármaco son posibles en ciertos casos, permite a los investigadores maximizar las propiedades deseadas de un compuesto, tales como la solubilidad, las propiedades de la formulación, las propiedades de procesamiento, y la vida útil. El entendimiento de estos factores de una manera oportuna en el desarrollo de un nuevo fármaco puede significar un fármaco más activo, más estable, o más económicamente elaborado.

- 30 El compuesto de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, en la forma de una base libre, de la fórmula:



(I)

- 35 es un inhibidor de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK), un miembro de la súper-familia de receptores de insulina de las quinasas de tirosina receptoras. El compuesto I se describió originalmente en la Publicación Internacional Número WO 2008/073687 A1 como el Ejemplo 7, Compuesto 66.

- 40 La Publicación Internacional Número WO 2008/073687 A1, sin embargo, no proporciona información acerca de las formas cristalinas de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina o sus sales correspondientes. Se han descubierto formas cristalinas de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, las cuales son útiles en el tratamiento de las enfermedades que respondan a la inhibición de la actividad de quinasa de linfoma anaplásico, quinasa de adhesión focal (FAK), quinasa asociada con la cadena zeta de la proteína 70 (ZAP-70), factor de crecimiento tipo

insulina (IGF-1R), o una combinación de los mismos. Las formas cristalinas exhiben nuevas propiedades físicas que se pueden explotar con el objeto de obtener nuevas propiedades farmacológicas, y que se pueden utilizar en el desarrollo del producto de fármaco de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

5 Resumen de la invención

La presente invención proporciona formas cristalinas sustancialmente puras de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina sustancialmente pura de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina; y (b) al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción también proporciona un método para la preparación de una forma cristalina sustancialmente pura de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, el cual comprende el paso de: hacer reaccionar el diclorhidrato de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente con al menos dos equivalentes de hidróxido de sodio acuoso.

La presente descripción también proporciona un método para la preparación de una forma cristalina sustancialmente pura de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, el cual comprende el paso de: calentar una mezcla de dos formas cristalinas de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente.

La presente divulgación también proporciona 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina para uso en un método para el tratamiento de los trastornos mediados por la quinasa de linfoma anaplásico, el cual comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una forma cristalina sustancialmente pura de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

La presente invención también proporciona el uso de una forma cristalina sustancialmente pura de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos mediados por la quinasa de linfoma anaplásico.

La presente invención también proporciona el uso del compuesto mencionado para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos seleccionados a partir de tumor benigno o maligno; un cáncer seleccionado a partir de linfoma macrocelular anaplásico; linfoma no de Hodgkin; un tumor miofibroblástico inflamatorio; un neuroblastoma; sarcoma; cáncer de pulmón; cáncer de pulmón de células no pequeñas; bronquios; próstata; mama (incluyendo cánceres esporádicos de mama y los que padecen de enfermedad de Cowden); páncreas; cáncer gastrointestinal; colon; recto; carcinoma de colon; adenoma colo-rectal; tiroides; hígado; conducto biliar intrahepático; hepatocelular; glándula suprarrenal; estómago; gástrico; glioma; glioblastoma; endometrial; melanoma; riñón; pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cervix uterino; vagina; ovario; mieloma múltiple; esófago; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mielóide; cerebro; un carcinoma del cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; y melanoma, el cual comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una forma cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

Se divulgan aquí ítems adicionales:

1. Una forma cristalina de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2, 4-diamina que exhiben uno o más picos de difracción en polvo de rayos X que tienen máximos en los ángulos de difracción seleccionados 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° y 36.4° (grados 2 θ).

2. La forma cristalina del ítem 1, que tiene un punto de fusión de 174° C, como se determina por calorimetría de barrido diferencial.

3. La forma cristalina del ítem 1, que tiene un punto de descomposición mayor que 250° C y una pérdida de peso en el secado de 0.1% a 200° C, como se determina por análisis termogravimétrico.

4. La forma cristalina del ítem 1, que tiene bandas de absorción de infrarrojos característicos en 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,

ES 2 696 526 T3

- 817.7, 798.4, 781.0, 763.7, 756.0, 732.8, 686.6, 665.3, 644.1, 586.3 y 543.8 (en unidades de números de onda, cm^{-1}).
5. La forma cristalina del ítem 1, que tiene menos del 1.0 % en peso de impurezas totales.
6. La forma cristalina del ítem 1, que tiene menos del 0.5% en peso de impurezas totales.
- 5 7. La forma cristalina del ítem 1, que tiene menos del 0.1% en peso de impurezas totales.
8. Una forma cristalina de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2, 4-diamina que exhiben uno o más picos de difracción en polvo de rayos X que tienen máximos en los ángulos de difracción seleccionados 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°, 10 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° y 36.8° (grados 2θ).
9. La forma cristalina del ítem 8, que tiene un punto de fusión de 162° C, como se determina por calorimetría de barrido diferencial.
- 15 10. La forma cristalina del ítem 8, que tiene un punto de descomposición mayor que 250° C y una pérdida de peso en el secado de 0.05% a 200° C, como se determina por análisis termogravimétrico.
11. La forma cristalina del ítem 8, que tiene bandas de absorción de infrarrojos característicos en 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, y 456.8 (en unidades de números de onda, cm^{-1}).
- 20 12. La forma cristalina del ítem 8, que tiene menos del 1.0% en peso de impurezas totales.
13. La forma cristalina del ítem 8, que tiene menos del 0.5% en peso de impurezas totales.
14. La forma cristalina del ítem 8, que tiene menos del 0.1% en peso de impurezas totales.
15. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del ítem 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 16. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del ítem 8, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Un método para la preparación de una forma cristalina de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2, 4-diamina que comprende la etapa de: hacer reaccionar dihidrocloruro de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un 30 solvente con al menos dos equivalentes de hidróxido de sodio acuoso.
18. El método del ítem 17, en donde el solvente es acetona: agua (3:1) por volumen.
19. El método del ítem 18, que comprende además calentar los reactivos a una temperatura que varía de 30-70° C.
20. El método del ítem 18, que comprende además calentar los reactivos a una temperatura de 55° C.
21. Un método para convertir la forma cristalina B of 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2, 4-diamina a la forma cristalina A de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2, 4-diamina mediante la adición de una pequeña 35 cantidad de la forma cristalina A a una suspensión de la forma B de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2, 4-diamina en un solvente.
22. El método del ítem 21, en donde la cantidad de la forma A agregada es 1.0% en peso o menos.
- 40 23. El método del ítem 22, el solvente es acetona:agua (1:1) por volumen a una temperatura que va desde 20-40° C.
24. Un método para convertir la forma cristalina B of 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2, 4-diamina a la forma cristalina A de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2, 4-diamina calentando una suspensión de la forma B

de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2, 4-diamina en un solvente.

25. El método del ítem 24, el solvente es acetona:agua 1:1 a 5:1 por volumen a temperatura que va desde 30° a 70° C.

5 26. El método del ítem 24, el solvente es acetona:agua 1:1 por volumen a temperatura de 50° C.

27. Uso de una forma cristalina sustancialmente pura de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2, 4-diamina de acuerdo con el ítem 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por quinasa de linfoma anaplásico.

Breve descripción de los dibujos

10 La Figura 1 ilustra el patrón de difracción en polvo de rayos X para la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

La Figura 2 ilustra la curva de calorimetría de exploración diferencial para la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

15 La Figura 3 ilustra la gráfica termogravimétrica para la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

La Figura 4 ilustra el patrón de difracción en polvo de rayos X para la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

La Figura 5 ilustra la curva de calorimetría de exploración diferencial para la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

20 La Figura 6 ilustra la gráfica termogravimétrica para la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

Descripción detallada de la invención

El compuesto de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina se obtiene en distintas formas cristalinas. Estas "formas cristalinas" (o "modificaciones cristalinas" o "formas polimórficas" o "polimorfos", como se utilizarán los términos de una manera intercambiable en la presente) difieren con respecto a la estabilidad termodinámica, los parámetros físicos, la estructura de rayos X, y los métodos de preparación. En adición, "amorfo" se refiere a un estado sólido desordenado. Se debe observar que diferentes muestras de una forma cristalina particular compartirán los mismos picos mayores de difracción en polvo de rayos X (XRPD), pero que puede haber variación en los patrones del polvo con respecto a los picos menores. En adición, el término "aproximadamente" con respecto a los valores máximos de difracción en polvo de rayos X (XRPD) (en grados), en términos generales significa dentro de 0.3°, más preferiblemente dentro de 0.2°, y de una manera más preferible dentro de 0.1° del valor dado. De una manera alternativa, el término "aproximadamente" significa (en este y en todos los contextos) dentro de un estándar de error de la media aceptado, cuando es considerado por una persona de experiencia normal en la técnica. Como se utiliza en la presente, el término "sustancialmente pura" significa que está presente o aislada más del 80 % de una forma cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina o sal de la misma, de preferencia al menos el 85 %, más preferiblemente al menos el 90 %, y de una manera muy preferible está presente al menos el 95 % de una de las formas cristalinas descritas en la presente.

40 En una realización, se aísla una forma cristalina sustancialmente pura de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, referida como la forma cristalina A. La Forma A de la base libre es relativamente no higroscópica en una humedad relativa (RH) del 84 %, y exhibe un incremento menor en la absorción de humedad en una humedad relativa (RH) del 93 %. Tiene una buena solubilidad a un pH de 1, una solubilidad regular en agua, y una buena solubilidad en solventes orgánicos (11 miligramos/mililitro en un pH de 1, 0.21 miligramos/mililitro en agua, y 40 miligramos/mililitro en metanol, respectivamente). Se convierte hasta una sal de clorhidrato (no estequiométrica) en una solución (HCl 0.1N) a un pH de 1 durante 72 horas. El pH de la suspensión al 1 % en agua es de 6.86.

50 La difracción en polvo de rayos X (XRPD) de la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina exhibe picos de difracción que tienen la máxima en los ángulos de difracción 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° y 36.4° (grados 2 θ), como se resume por el patrón de difracción en polvo de rayos X en la Figura 1.

La forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina exhibe los siguientes parámetros térmicos: punto de fusión, Tm (establecimiento) 174 °C como se determina mediante calorimetría de exploración diferencial a una tasa de exploración de 10 °C/minuto. (Figura 2), punto de descomposición, T > 250 °C, y una pérdida de peso al secarse del 0.1 % a 200 °C, como se determina mediante el análisis termogravimétrico y como se resume en la Figura 3.

El espectro infrarrojo de transformación Fourier (FT-IR) de la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina exhibe las bandas principales (en unidades de números de onda, cm⁻¹) en 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 y 543.8.

En otra realización, se aísla una forma sustancialmente pura cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, referida como la forma cristalina B.

La difracción en polvo de rayos X (XRPD) de la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina exhibe picos de difracción que tienen la máxima en los ángulos de difracción 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° y 36.8° (grados 2θ), como se resume por el patrón de difracción en polvo de rayos X en la Figura 4.

La forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina exhibe los siguientes parámetros térmicos: punto de fusión, Tm (establecimiento) 162 °C como se determina mediante calorimetría de exploración diferencial a una tasa de exploración de 10 °C/minuto. (Figura 5), punto de descomposición, T > 250 °C, y una pérdida de peso al secarse del 0.05 % a 200 °C, como se determina mediante el análisis termogravimétrico y como se resume en la Figura 6.

El espectro infrarrojo de transformación Fourier (FT-IR) de la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina exhibe las bandas principales (números de onda, cm⁻¹) en 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, y 456.8.

En una realización de ejemplo, la presente invención proporciona un método para la preparación de las formas cristalinas sustancialmente puras de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina. Las formas cristalinas se preparan a partir de un solvente o de solventes mixtos, los cuales comprenden un buen solvente, en donde el compuesto sea fácilmente soluble, y también se puede emplear un solvente pobre, en donde sea más escasamente soluble, en el entendido de que sea posible la cristalización a partir de la mezcla utilizando la mezcla de solventes seleccionada. Los ejemplos de los buenos solventes incluyen metanol, etanol e isopropanol, ácido fórmico, ácido acético, acetato de etilo, tetrahidrofurano y acetona. Un ejemplo de un solvente pobre es, por ejemplo, agua.

En una realización, la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina se prepara mediante la reacción del diclorhidrato de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en acetona acuosa, con al menos dos equivalentes de hidróxido de sodio acuoso. La proporción de acetona:agua útilmente empleada de acuerdo con la invención está en el intervalo de 1:1 a 5:1 y de 1:1 a 1:5 (volumen:volumen, v/v), incluyendo 1:1 y 3:1. La temperatura de la reacción está en el intervalo de 20 °C a 70 °C, incluyendo 55 °C.

En una realización, la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina contiene menos del 1 % en peso de impurezas totales. En otra realización, la forma polimorfa A contiene menos del 0.5 % en peso de impurezas totales. En todavía otra realización, la forma polimorfa A contiene menos del 0.1 % en peso de impurezas totales.

En otra realización, la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina se prepara mediante la reacción de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina con el ácido clorhídrico acuoso y subsiguientemente se agrega hidróxido de sodio. La temperatura de la reacción está en el intervalo de 20 °C a 70 °C.

En otra realización, la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina se convierte hasta la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina mediante la adición de una pequeña cantidad de la forma cristalina A (1 % en peso o menos, referida como siembra) a una suspensión o solución de la Forma B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en acetona acuosa. La temperatura útilmente empleada para la siembra está en el intervalo de 20 °C a 40 °C.

Como se utiliza en la presente, el término "semilla" se puede utilizar como un nombre para describir uno o más cristales de un compuesto cristalino de la fórmula I. El término "semilla" también se puede utilizar como un verbo para describir el acto de introducir el uno o más cristales mencionados de un compuesto cristalino de la fórmula I en un medio ambiente (incluyendo, pero no limitándose a, por ejemplo, una solución, una mezcla, una suspensión, o una dispersión), dando de esta manera como resultado la formación de más cristales del compuesto cristalino de la fórmula I.

En otra realización, la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina se convierte hasta la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina mediante el calentamiento de una suspensión o solución que contenga la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en acetona acuosa. Los solventes mixtos útilmente empleados incluyen, por ejemplo, acetona/agua y etanol/agua. En una realización preferida, la proporción de acetona:agua útilmente empleada está en el intervalo de 1:1 a 5:1 (volumen:volumen, v/v), incluyendo 1:1 y 3:1. La temperatura de la reacción está en el intervalo de 30 °C a 70 °C, incluyendo 50 °C.

En una realización de ejemplo, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina sustancialmente pura de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina; y (b) al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina sustancialmente pura A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina; y (b) al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable está en la forma de un diluyente, portador o excipiente, y puede ser fácilmente seleccionado por una persona de experiencia normal en la técnica, y será determinado por el modo de administración deseado. Los ejemplos ilustrativos de los modos de administración adecuados incluyen administración oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica, y rectal. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden tomar cualquier forma farmacéutica que pueda ser reconocida por el experto como adecuada. Las formas farmacéuticas adecuadas incluyen las formulaciones sólidas, semi-sólidas, líquidas, o liofilizadas, tales como tabletas, polvos, cápsulas, supositorios, suspensiones, liposomas, y aerosoles.

En una realización de ejemplo, se proporciona el uso de una forma cristalina sustancialmente pura de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos mediados por la quinasa de linfoma anaplásico. En una realización preferida, el medicamento comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina sustancialmente pura A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina. El medicamento es útil en el tratamiento de las enfermedades que respondan a la inhibición de la actividad de quinasa de linfoma anaplásico, quinasa de adhesión focal (FAK), quinasa asociada con la cadena zeta de la proteína 70 (ZAP-70), factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1R), y combinaciones de los mismos. Las enfermedades se seleccionan a partir de tumor benigno o maligno; un cáncer seleccionado a partir de linfoma macrocelular anaplásico; linfoma no de Hodgkin; un tumor miofibroblástico inflamatorio; un neuroblastoma; sarcoma; cáncer de pulmón; bronquios; próstata; mama (incluyendo cánceres esporádicos de mama y los que padecen de enfermedad de Cowden); páncreas; cáncer gastrointestinal; colon; recto; carcinoma de colon; adenoma colo-rectal; tiroides; hígado; conducto biliar intrahepático; hepatocelular; glándula suprarrenal; estómago; gástrico; glioma; glioblastoma; endometrial; melanoma; riñón; pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cérvix uterino; vagina; ovario; mieloma múltiple; esófago; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; un carcinoma del cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; y melanoma. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de la forma cristalina de la invención que, cuando se administra a un sujeto que lo necesite, es suficiente para efectuar el tratamiento para las condiciones de enfermedad aliviadas mediante la inhibición de la actividad de la quinasa de proteína. La cantidad de un compuesto dado de la invención que sea terapéuticamente efectivo variará dependiendo de factores tales como la condición de enfermedad y la gravedad de la misma, la identidad del sujeto que lo necesite, etc., cuya cantidad puede ser rutinariamente determinada por los expertos de una experiencia ordinaria en este campo. De preferencia, más del 80 %, más preferiblemente al menos el 85 %, todavía más preferiblemente al menos el 90 %, y de una manera muy preferible al menos el 95 %, de la forma cristalina administrada es de una de las formas de la invención. Como se observa anteriormente, los modos de administración ilustrativos incluyen administración oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica, y rectal. La administración de la forma cristalina se puede llevar a cabo mediante la administración de una composición farmacéutica de esta invención o por cualquier otro medio efectivo.

Ahora se demostrarán las realizaciones específicas de la invención haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos se divulgan exclusivamente a manera de ilustración de la invención, y no deben tomarse de ninguna manera para limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de la Forma A de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-

2,4-diamina

Sal de diclorhidrato de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina

5 El compuesto de diclorhidrato de 2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)-anilina (33.00 gramos, 85.25 milimoles), y 2,5-dicloro-N-(2-(isopropil-sulfonilo)-fenil)-pirimidin-4-amina (32.53 gramos), se agregaron a un matraz de 500 mililitros, de fondo redondo, de 3 cuellos, equipado con agitación mecánica, termocople, condensador de reflujo, y entrada-salida de N₂. Se agregó un solvente de 2-propanol (255.0 gramos, 325 mililitros), y la mezcla se calentó hasta el reflujo a 82 °C ± 2 °C, y se agitó durante al menos 14 horas. La mezcla se enfrió a 22 °C ± 3 °C durante 1 hora, y se agitó a 22 °C ± 3 °C durante 3 horas. Los sólidos resultantes se filtraron y se enjuagaron 3 veces con 40 gramos (51 mililitros, 3 veces) de 2-propanol. Los sólidos se secaron a 50 °C ± 5 °C/10 mbar durante 16 horas, para proporcionar 44.63 gramos de la sal de diclorhidrato de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina. Pureza química (como se determinó mediante HPLC): 97.3 %. Rendimiento corregido: 71.6 %. LOD = 11.60 %. La sal de diclorhidrato se recrystalizó utilizando acetona:agua (10:1, volumen/volumen). Pureza química (como se determinó mediante HPLC): 98.8 %.

15 Forma A de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina

7.00 gramos de diclorhidrato de 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)-fenil)-N-(2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina y 21.0 gramos de acetona:agua (3:1, volumen/volumen), se agregaron a un cristizador limpio y seco a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C ± 3 °C en aproximadamente 20 minutos, para obtener una solución transparente. La solución caliente se filtró y se agregaron 2.6 gramos de acetona y agua a la mezcla. 20 Mientras se mantenía el calentamiento, se agregaron 14.69 gramos (aproximadamente el 58 % en peso) de una solución acuosa de NaOH durante un período de aproximadamente 0.5 hora. La mezcla de reacción se mantuvo a 55 °C ± 3 °C durante 2 horas adicionales, para proporcionar una pasta acuosa grisácea. Se agregaron 10.82 gramos adicionales (aproximadamente el 58 % en peso) de una solución acuosa de NaOH a la solución caliente durante un período de 1.5 horas, para proporcionar una pasta acuosa grisácea espesa. La pasta acuosa se enfrió a 20 °C ± 3 °C durante un período de aproximadamente 45 minutos, y se agregaron 47.0 gramos de agua desionizada (DI) durante aproximadamente 30 minutos, y la pasta acuosa grisácea se agitó a 20 °C ± 3 °C durante 1 hora. La pasta acuosa se filtró y se enjuagó 2 veces con 25.0 gramos de agua desionizada (DI). La torta húmeda se secó durante aproximadamente 17 horas en un horno al vacío a 50 °C ± 3 °C y 10 mbar bajo una purga de N₂, para proporcionar 6.06 gramos de un sólido grisáceo o bronceado, con 5.30 gramos de 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)-fenil)-N-(2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina. Rendimiento: 87.5 %. La Forma A se identificó y se confirmó por su patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) correspondiente, su FT-IR, y sus parámetros térmicos.

Ejemplo 2

Preparación de la Forma B de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina

35 5.58 gramos de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)-fenil)-N-(2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina se disolvieron en 50 mililitros de HCl 1.0 N a 30 °C-40 °C, para proporcionar una solución transparente. A esta solución transparente se le agregaron por goteo 200 mililitros de NaOH 0.3 N durante 20 minutos a 20 °C-23 °C. Se obtuvo una mezcla nebulosa, la cual se calentó con agitación a 40 °C-42 °C durante 2 horas, y subsiguientemente se calentó a 50 °C-55 °C durante 2 horas. La pasta acuosa resultante se enfrió a temperatura ambiente, y la pasta acuosa se filtró. La torta húmeda se lavó 3 veces con 20 mililitros de agua, y se secó al vacío, para obtener 5.30 gramos de un sólido grisáceo. Rendimiento: 95 %. La Forma B se identificó y se confirmó por su patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) correspondiente, su FT-IR, y sus parámetros térmicos.

Ejemplo 3

45 Preparación de la Forma A de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina mediante la siembra de una suspensión de la Forma B de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina con la Forma A

50 Una pequeña cantidad de la forma cristalina A de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina (del 0.1 al 1.0 % en peso), se agregó a una suspensión de la forma cristalina B de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina en acetona acuosa con agitación a temperatura ambiente. La forma cristalina se analizó mediante su perfil de turbiedad correspondiente o por su difracción en polvo de rayos X (XRPD). La cantidad de la Forma A sustancialmente pura obtenida es influenciada por el solvente, la proporción de la acetona al agua por volumen, y la cantidad de "semilla" A utilizada, como se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Siembra de la Forma Cristalina B con la Forma A.

Sistema de solvente Acetona: agua (v/v)	Forma A "Semilla (% en peso)	XRPD después de 24 horas
1:9	1.0	Forma B + Forma A
1:9	0.1	Forma B
3:7	1.0	Forma A
3:7	0.1	Forma B + Forma A
1:1	1.0	Forma A (a las 2 horas)
1:1	0.1	Forma A (a las 4 horas)

Ejemplo 4

5 Conversión de la Forma B de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina hasta la Forma A de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina mediante calentamiento en un solvente acuoso

10 Una suspensión de la forma cristalina B de la 5-cloro-N-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il-fenil)-N-2-(isopropil-sulfonil)-fenil)-2,4-diamina se calentó en un solvente acuoso con agitación. La conversión de la forma cristalina B hasta la forma cristalina A se analizó mediante su perfil de turbiedad correspondiente o por su difracción en polvo de rayos X (XRPD). La cantidad de la Forma A sustancialmente pura obtenida y su tiempo de conversión correspondiente, son influenciados por el sistema de solvente y por la temperatura, como se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Conversión de la Forma Cristalina B hasta la Forma Cristalina A

Sistema de solvente (v/v)	Temp. (°C)	Tiempo de Conv. (horas)	Tiempo de Inducción	Rendimiento (%)
1:1 acetona:agua	35	> 3	-	-
1:1 acetona:agua	40	2	1	99.1
1:1 acetona:agua	50	1.5	0.1	97.6
1:1 etanol:agua	35	2	38	> 99
1:1 etanol:agua	50	1	4	> 99

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)- fenil]-pirimidin-2,4-diamina.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Uso de una forma cristalina de 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por quinasa de linfoma anaplásico.
- 10 4. El uso de la reivindicación 3 en donde el trastorno es un cáncer seleccionado a partir de linfoma macrocelular anaplásico; linfoma no de Hodgkin; un tumor miofibroblástico inflamatorio; un neuroblastoma; sarcoma; cáncer de pulmón; cáncer de pulmón de células no pequeñas; bronquios; próstata; mama (incluyendo cánceres esporádicos de mama y los que padecen de enfermedad de Cowden); páncreas; cáncer gastrointestinal; colon; recto; carcinoma de colon; adenoma colo-rectal; tiroides; hígado; conducto biliar intrahepático; hepatocelular; glándula suprarrenal; estómago; gástrico; glioma; glioblastoma; endometrial; melanoma; riñón; pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; 15 cérvix uterino; vagina; ovario; mieloma múltiple; esófago; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; un carcinoma del cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; y melanoma.

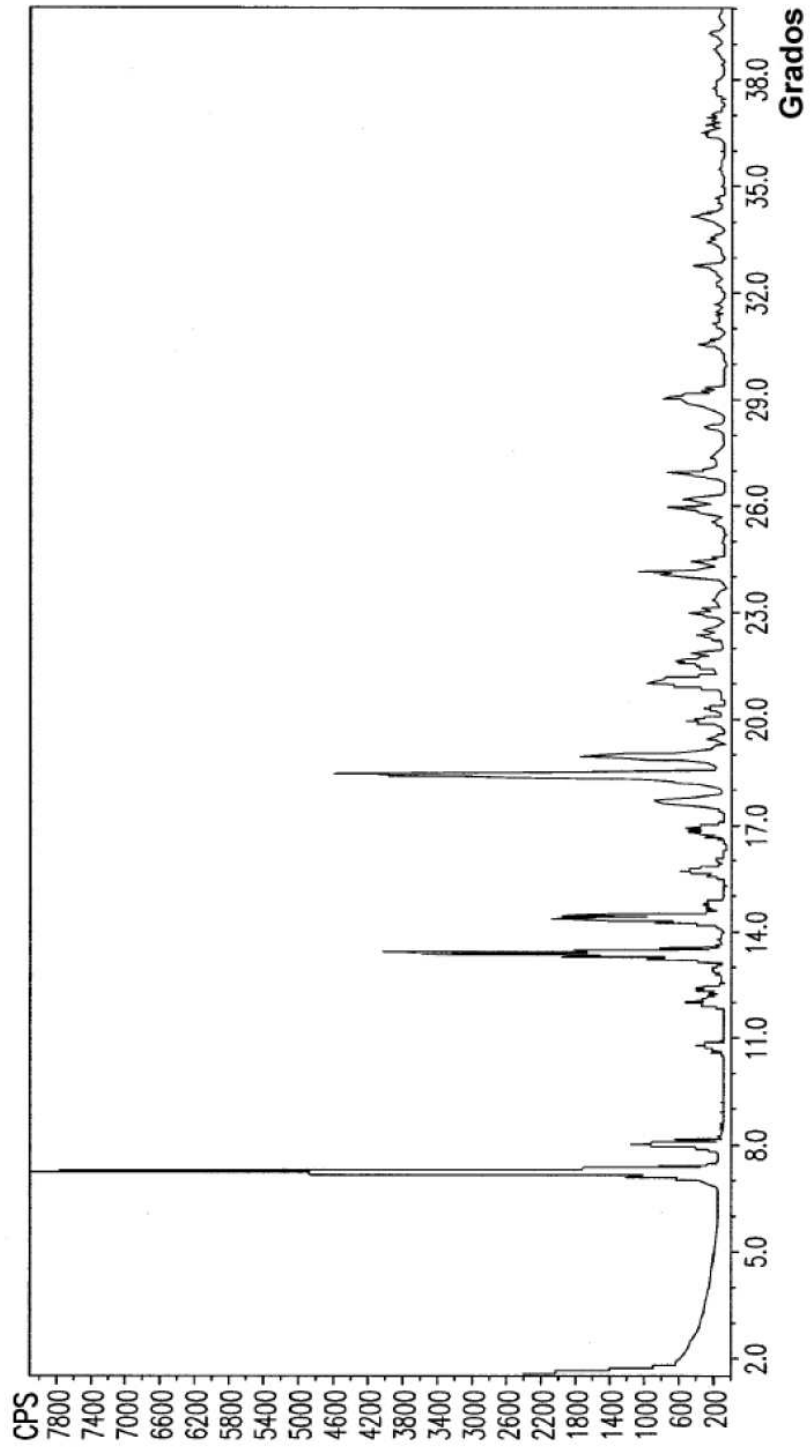


FIG. 1

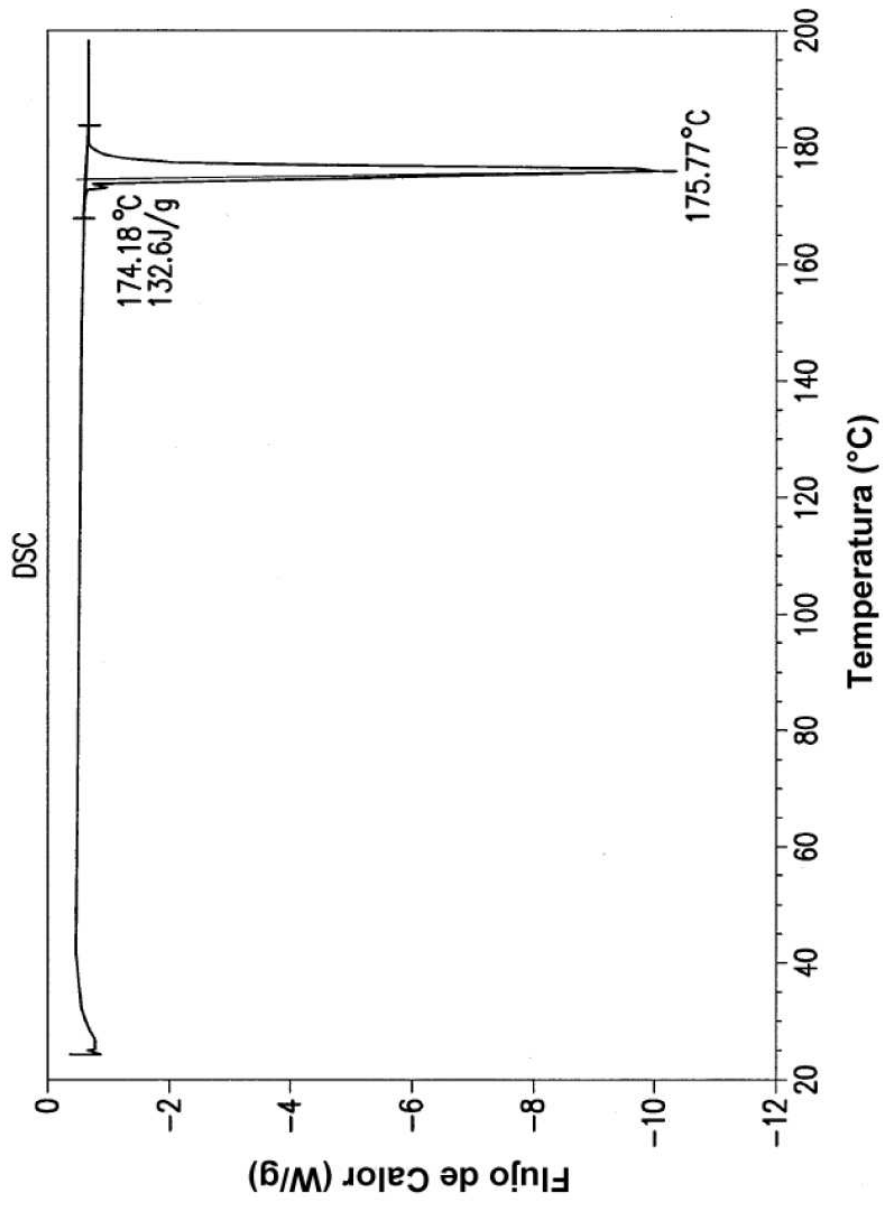


FIG. 2

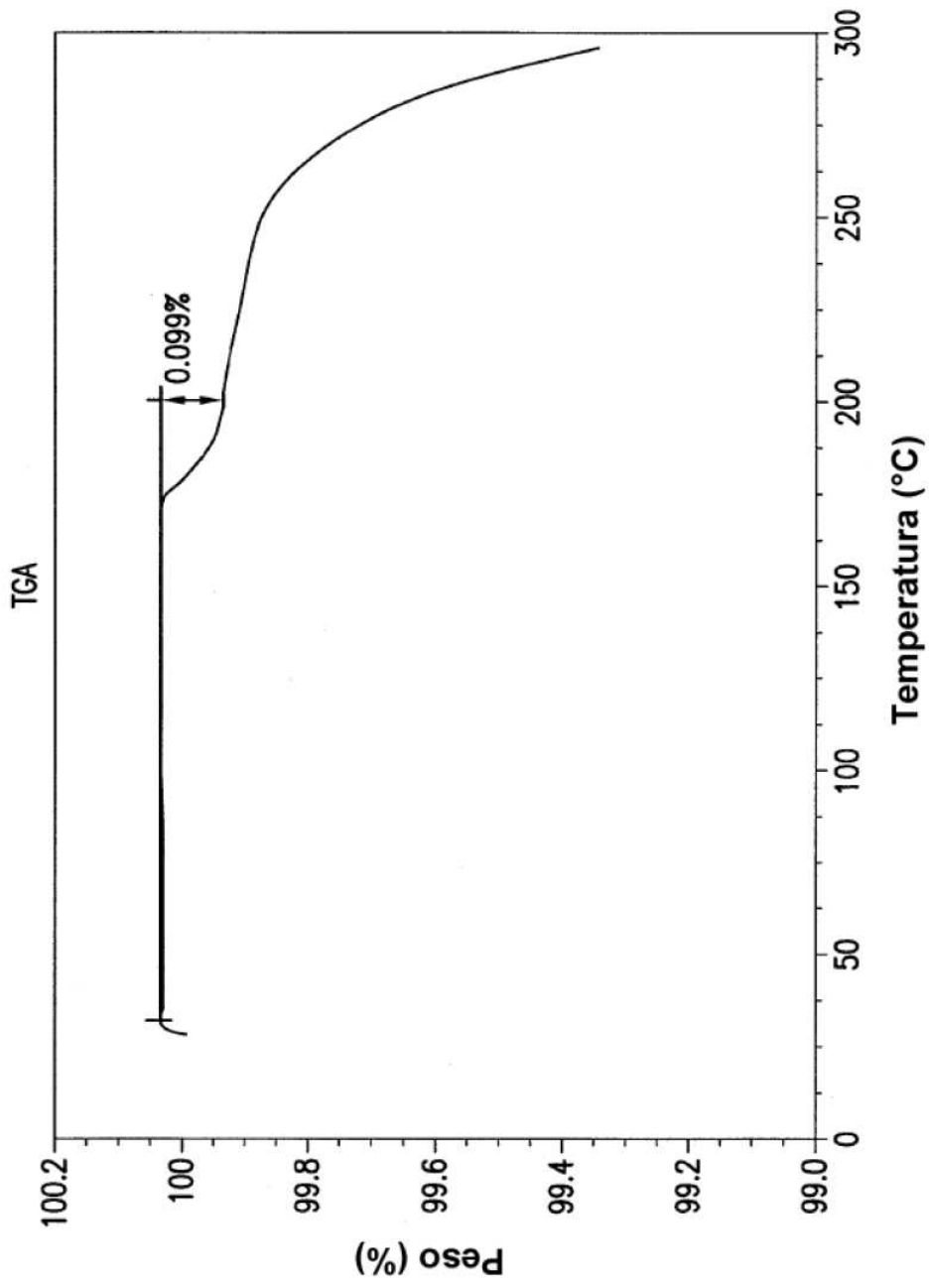


FIG. 3

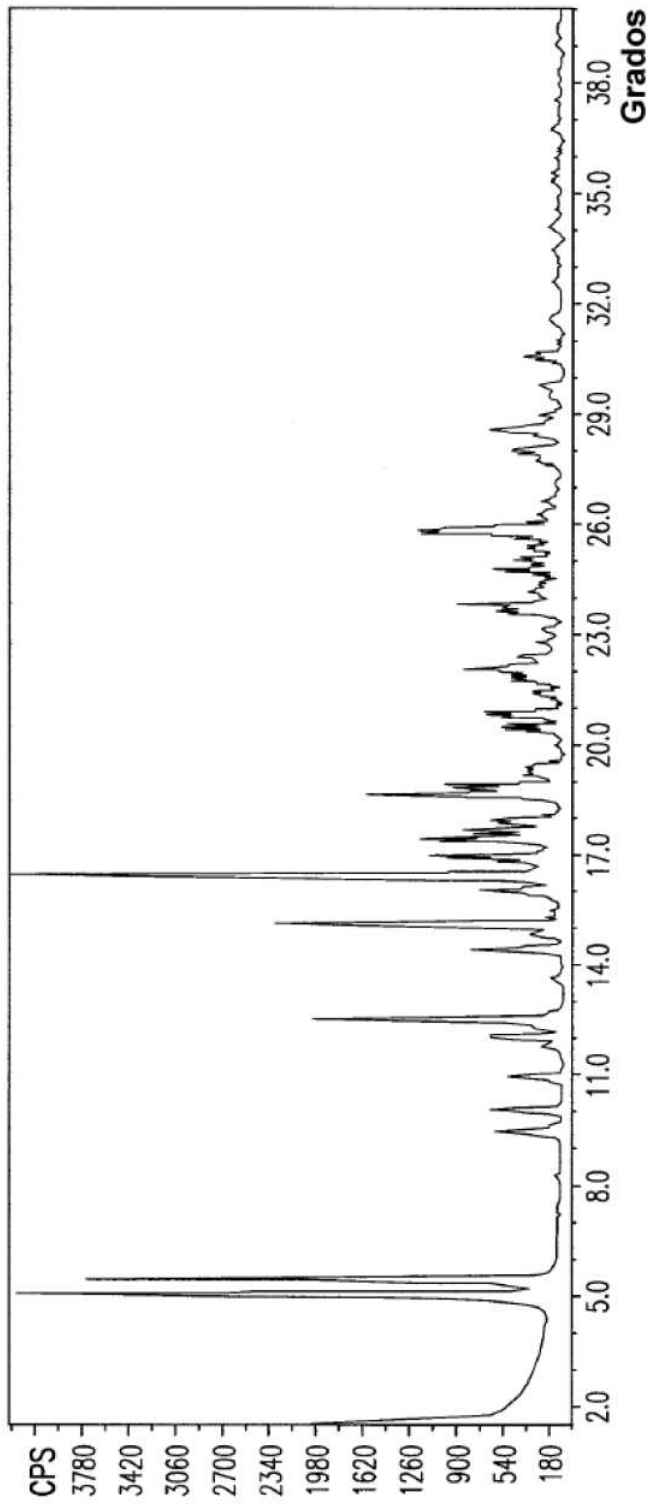


FIG. 4

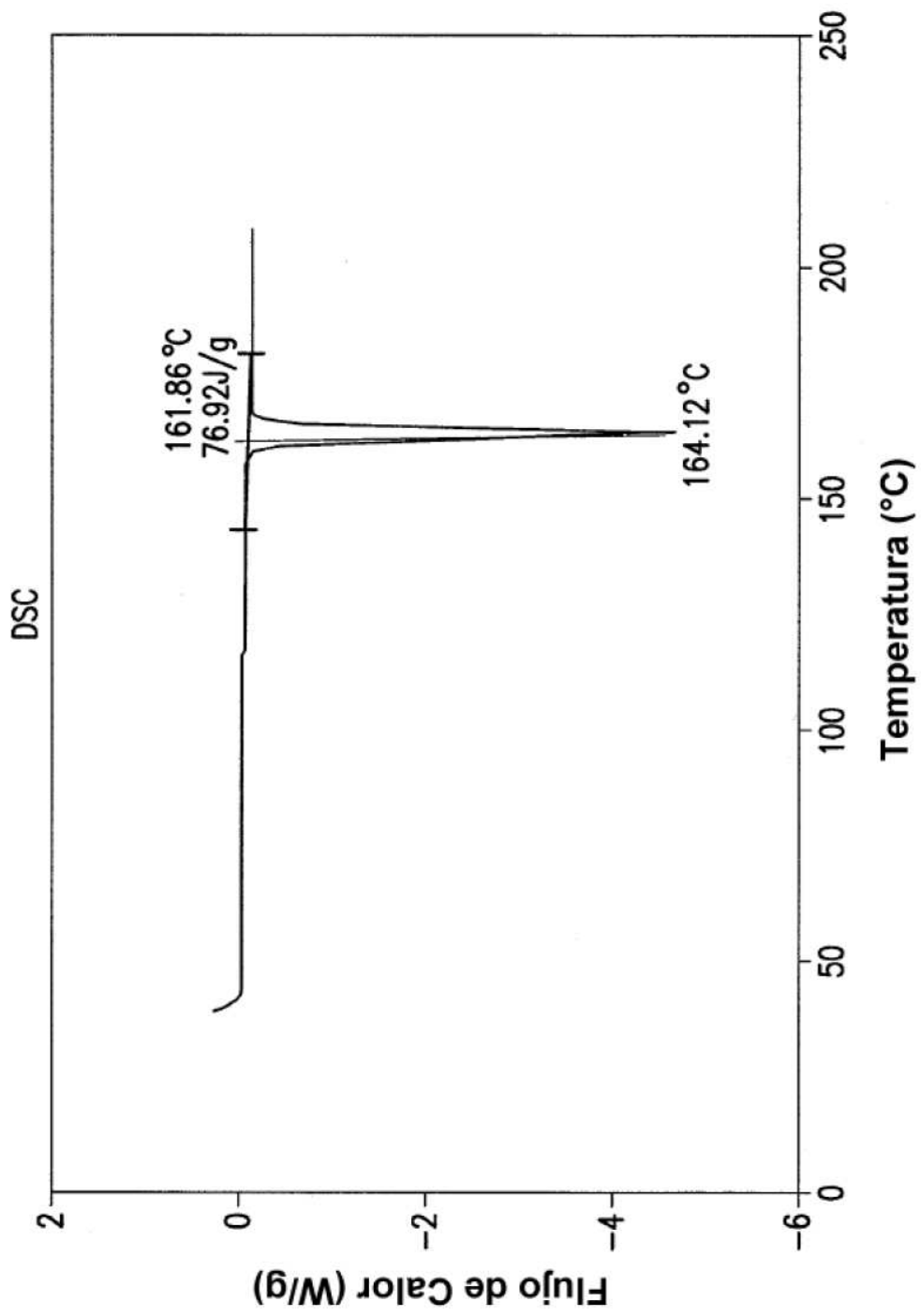


FIG. 5

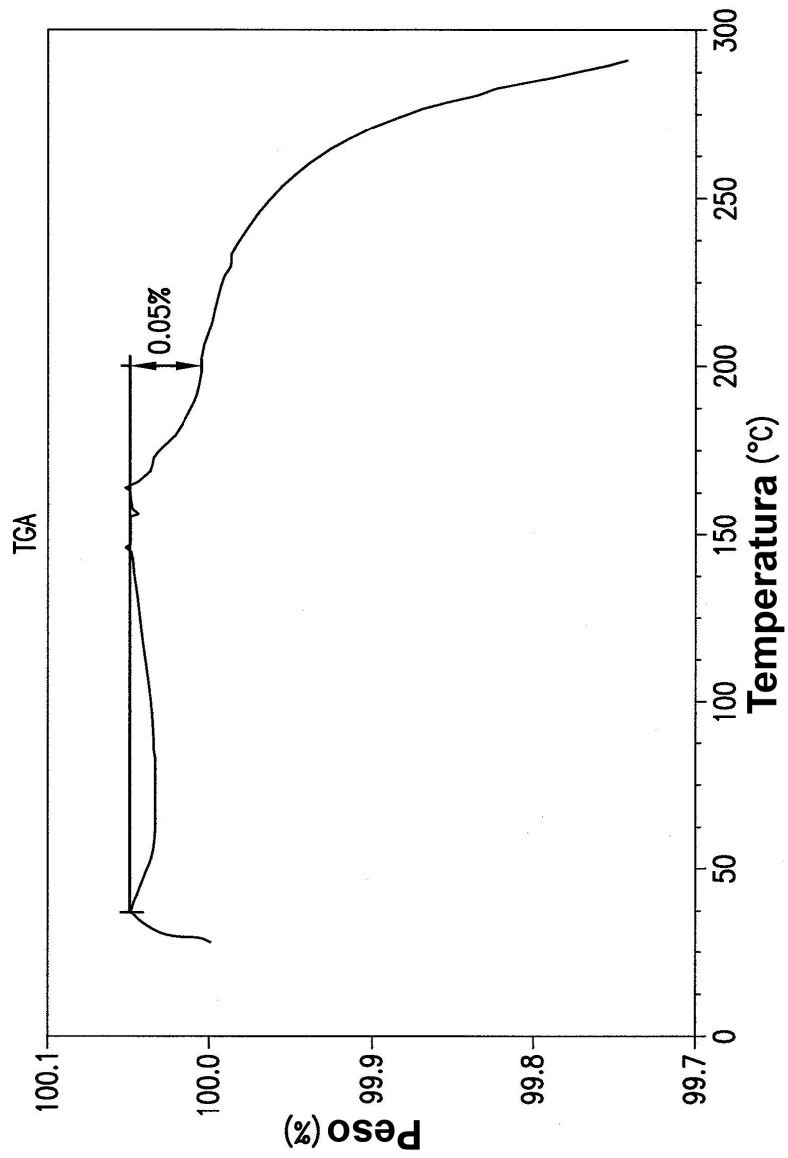


FIG. 6