



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 33666 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61P 35/00**

(43) Date de publication :
01.10.2012

(21) N° Dépôt :
34769

(22) Date de Dépôt :
10.04.2012

(30) Données de Priorité :
23.10.2009 US 61/254,323

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2010/053459 21.10.2010

(71) Demandeur(s) :
NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)

(72) Inventeur(s) :
SZCZUDLO, Tomasz ; WOODMAN, Richard ; YIN, Ophelia

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE TRAITEMENT DE TROUBLES PROLIFÉRATIFS ET D'AUTRES ÉTATS PATHOLOGIQUES À MÉDIATION PAR UNE ACTIVITÉ KINASE DE BCR-ABL, C-KIT, DDR1, DDR2 OU PDGF-R**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un régime pour l'administration d'un pyrimidylaminobenzamide de formule I tel que défini présentement pour le traitement de troubles prolifératifs, en particulier de tumeurs solides et liquides, et d'autres états pathologiques à médiation par l'oncoprotéine Bcr-Abl, le récepteur tyrosine kinase transmembranaire cellulaire c-Kit, DDR1 (récepteur du domaine discoïdine 1), DDR2 (récepteur du domaine discoïdine 2) ou l'activité kinase de PDGF-R (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes).

ABREGE

La présente invention se rapporte à un régime d'administration d'un pyrimidylaminobenzamide de formule I tel que défini dans la présente destiné au
5 traitement de troubles prolifératifs, tout particulièrement de tumeurs solides et liquides, et d'autres états pathologiques, provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, du récepteur tyrosine kinase c-Kit de la cellule transmembranaire, du DDR1 (récepteur à domaine discoïdine 1), du DDR2 (récepteur à domaine discoïdine 2) ou du PDGF-R (récepteur au facteur de
10 croissance dérivé des plaquettes).

(VINGT SEPT PAGES)

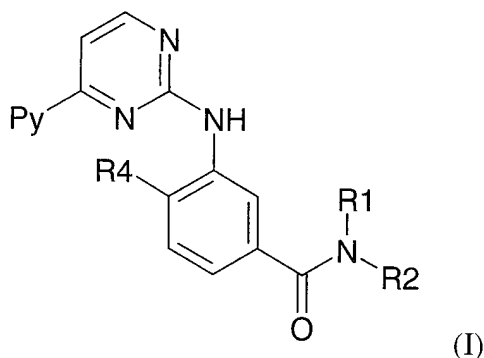
NOVARTIS AG.
P. P. SABA & CO., Casablanca

R134768

01 OCT 2012

5

La présente invention se rapporte à un régime d'administration d'un pyrimidylaminobenzamide de formule I



dans laquelle,

10 (a) Py désigne 3-pyridyle,

R₁ représente hydrogène, alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur), acyloxy-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), ou phényl-(alkyle inférieur) ;

15 R₂ représente hydrogène, alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R₃ identiques ou différents, cycloalkyle, benzocycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique comprenant zéro, un, deux ou trois atomes d'azote cycliques et zéro ou un atome d'oxygène et zéro ou un atome de soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ; et

20 R₃ représente hydroxy, alcoxy inférieur, acyloxy, carboxy, (alcoxy inférieur) carbonyle, carbamoyle, carbamoyle N-mono- ou N,N-di-substitué, amino, amino mono- ou di-substitué, cycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique comprenant zéro, un, deux ou trois atomes d'azote cycliques et zéro ou un atome d'oxygène et zéro ou un atome de soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ;

25

ou dans laquelle, R₁ et R₂ ensemble représentent alkylène avec quatre, cinq ou six atomes de carbone éventuellement mono- ou di-substitués par alkyle inférieur, cycloalkyle, hétérocyclyle, phényle, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, amino mono- ou di-substitué, oxo, pyridyle, pyrazinyle ou pyrimidinyle ; benzalkylène avec quatre ou cinq atomes de carbone ; oxaalkylène avec un atome d'oxygène et trois ou quatre atomes de carbone ; ou azaalkylène avec un atome d'azote et trois ou quatre atomes de carbone dans lequel azote est non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyle N-mono- ou N,N-di-substitué-(alkyle inférieur), cycloalkyle, (alcoxy inférieur)carbonyl, carboxy, phényle, phényle substitué, pyridinyle, pyrimidinyle, ou pyrazinyle ;

R₄ représente hydrogène, alkyle inférieur, ou halogène ;

ou

(b) Py désigne 5-pyrimidyle,

R₁ est hydrogène,

R₂ est [[(3S)-3-(diméthylamino)- 1-pyrrolidinyl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényle et

R₄ est méthyle ;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

destiné au traitement de troubles prolifératifs, tout particulièrement de tumeurs solides et liquides, et d'autres troubles pathologiques provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, du récepteur tyrosine kinase c-Kit de la cellule transmembranaire, du DDR1 (récepteur à domaine discoïdine 1), du DDR2 (récepteur à domaine discoïdine 2) ou du PDGF-R (récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes).

Le composé de formule I, dans laquelle Py désigne 3-pyridyle, R₁ représente hydrogène, R₂ représente 5-(4-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorométhyl)-phényle et R₄ représente méthyle, est connu sous la dénomination internationale commune de « nilotinib ». Le nilotinib (4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-N-[5-(4-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorométhyl)phényl]benzamide) est approuvé et commercialisé sous forme de son sel de

monochlorhydrate monohydraté sous le nom de marque Tassigna™. Le nilotinib est un inhibiteur compétitif de l'ATP pour Bcr-Abl et il inhibe également l'activité kinase de c-Kit, DDR1, DDR2 et PDGF-R à l'aide de concentrations cliniquement significatives. Tassigna™ est disponible sous forme de capsules dures de 200 mg destinées à une administration par voie orale afin de traiter la leucémie myéloïde chronique (LMC) Philadelphie positive lors de la phase chronique (PC) et de la phase accélérée (PA) chez des patients résistants, ou faisant preuve d'une intolérance, à au moins une thérapie antérieure, y compris l'imatinib. Une dose journalière de 800 mg de nilotinib destinée au traitement de la LMC est appliquée sous forme de deux doses de 400 mg chacune.

L'effet des aliments sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose orale de 400 mg de nilotinib dans la préparation mentionnée ci-dessus a été étudié sur des sujets humains. L'administration concomitante du nilotinib avec des aliments a accru de façon significative l'exposition des sujets, tout particulièrement lors de repas riches en graisses. Dans le cadre de ladite étude, l'exposition totale (AUC_{0-t}) était de 82 % et la C_{max} était de 112 % suite à un déjeuner riche en graisses, alors que l'augmentation au niveau de l'exposition totale (AUC_{0-t}) était de 29 % et la C_{max} était de 55 % suite à un déjeuner léger pris 30 minutes avant l'administration du dosage. En raison de ces découvertes, il est recommandé que le nilotinib ne soit pas pris avec un repas de façon à minimiser l'effet des aliments sur la biodisponibilité du nilotinib. Un constat à ce sujet est, par exemple, donné aux sections 4.2, 4.4 et 4.5 du paragraphe RCP (Résumé des caractéristiques du produit) de l'autorisation commerciale du Tassigna™ délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

La présente invention se base sur la conclusion selon laquelle l'administration une fois par jour au moment du coucher (QHS) du nilotinib est associée à une exposition systémique comparable à celle du dosage actuellement employé de 300 mg BID, de sorte que le dosage journalier total des produits médicamenteux comprenant le nilotinib peut être réduit comparativement à la dose requise dans les mêmes circonstances médicales lorsque l'on emploie un régime de traitement conventionnel.

Dans le cadre d'une étude réalisée sur des volontaires en bonne santé, tel que décrit dans les Exemples, un léger effet diurne sur les propriétés pharmacocinétiques (PK) du nilotinib a été confirmé. L'exposition au nilotinib s'est avérée être jusqu'à 20 % supérieure suite à la dose du soir que suite à la dose du

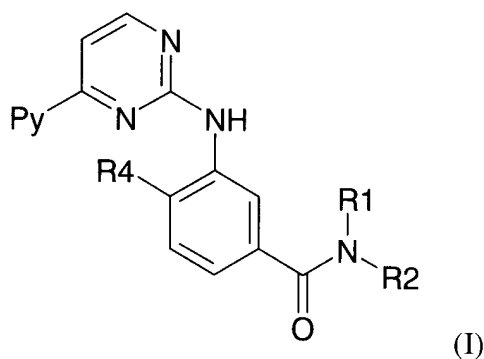
5 matin.

En outre, il a été découvert que lorsqu'un pyrimidylaminobenzamide de formule I est administré à un être humain une fois par jour, QHS, le risque d'interaction du produit avec les aliments est minimisé. Le présent régime de traitement procure aux patients un dosage adéquat une fois par jour, améliorant ainsi

10 l'observance du traitement par le patient. Le présent régime de traitement a pour bénéfice de maintenir l'efficacité du pyrimidylaminobenzamide de formule I tout en réduisant l'effet des aliments observé lors de l'utilisation d'un régime de traitement conventionnel.

Par conséquent, la présente invention se rapporte à l'utilisation de

15 pyrimidylaminobenzamides de formule I



dans laquelle, les radicaux possèdent les significations données ci-dessus, ou d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables seul ou en combinaison avec d'autres

20 composés actifs dans la préparation d'un médicament destiné au traitement de troubles prolifératifs et d'autres états pathologiques provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 ou PDGF-R, caractérisé en ce que le médicament est adapté de façon à être employé une fois par jour au moment du coucher (QHS).

Les termes généraux employés ci-dessus et ci-dessous possèdent de préférence dans le contexte de la présente description les significations suivantes, sauf indication contraire :

Le terme « inférieur » désigne un radical possédant jusqu'à et y compris un maximum de 7, tout particulièrement jusqu'à et y compris un maximum de 4, atomes de carbone, les radicaux en question étant soit linéaires, soit ramifiés avec une ramification unique ou multiple.

Lorsque la forme plurielle est employée pour les composés, sels, et analogues, celle-ci sous entend également un composé, sel, ou analogue unique.

Alkyle inférieur est, de préférence, alkyle possédant de et jusqu'à 1 jusqu'à et y compris 7, de préférence de et y compris 1 jusqu'à et y compris 4, et est linéaire ou ramifié ; de préférence, alkyle inférieur est butyle, tel que n-butyle, sec-butyle, isobutyle, tert-butyle, propyle, tel que n-propyle ou isopropyle, éthyle ou méthyle. De préférence, alkyle inférieur est méthyle, propyle ou tert-butyle.

Acyle inférieur est, de préférence, formyle ou (alkyle inférieur)carbonyle, tout particulièrement acétyle.

Un groupe aryle est un radical aromatique qui est lié à la molécule via une liaison située au niveau d'un atome de carbone cyclique aromatique du radical. Selon un exemple de réalisation préféré, aryle est un radical aromatique possédant de 6 à 14 atomes de carbone, tout particulièrement phényle, naphthyle, tétrahydronaphthyle, fluorényle ou phénanthrényle, et est non substitué ou substitué par un ou plusieurs, de préférence jusqu'à trois, tout particulièrement un ou deux substituants, tout particulièrement choisis parmi amino, amino mono- ou di-substitué, halogène, alkyle inférieur, alkyle inférieur substitué, alcényle inférieur, alkynyle inférieur, phényle, hydroxy, hydroxy étherifié ou estérifié, nitro, cyano, carboxy, carboxy estérifié, alcanoyle, benzoyle, carbamoyle, carbamoyle N-mono- ou N,N-di-substitué, amidino, guanidino, uréido, mercapto, sulfo, (alkyle inférieur)thio, phénylthio, phényl-(alkyle inférieur)thio, (alkyle inférieur)phénylthio, (alkyle inférieur)sulfinyle, phénylsulfinyle, phényl-(alkyle inférieur)sulfinyle, (alkyle inférieur)phénylsulfinyle, (alkyle inférieur)sulfonyle, phénylsulfonyle, phényl-(alkyle inférieur)sulfonyle, (alkyle inférieur)phénylsulfonyle, halogène-(alkyle inférieur)mercapto, halogène-(alkyle inférieur)sulfonyle, tel que tout particulièrement trifluorométhanesulfonyle,

dihydroxybora (-B(OH)₂), hétérocyclyle, un groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique et (alkylène inférieur)dioxy lié au niveau des atomes C adjacents du cycle, tel que méthylène dioxy. Aryle est de préférence encore phényle, naphtyle ou tétrahydronaphtyle, qui dans chacun des cas est soit non substitué ou
 5 indépendamment substitué par one ou deux substituants choisis à partir du groupe comprenant halogène, tout particulièrement fluor, chlore, ou brome ; hydroxy ; hydroxy étherifié par alkyle inférieur, p.ex. par méthyle, par halogéno-(alkyle inférieur), p.ex. trifluorométhyle, ou par phényle ; (alkylène inférieur)dioxy lié à deux atomes C adjacents, p.ex. méthylènedioxy, alkyle inférieur, p.ex. méthyle ou
 10 propyle ; halogéno-(alkyle inférieur), p.ex. trifluorométhyle ; hydroxy-(alkyle inférieur), p.ex. hydroxyméthyle ou 2-hydroxy-2-propyle ; alcoxy inférieur-(alkyle inférieur) ; p.ex. méthoxyméthyle ou 2-méthoxyéthyle ; (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), p.ex. méthoxycarbonylméthyle ; alkynyle inférieur, tel que 1-propynyle ; carboxy estérifié, tout particulièrement (alcoxy inférieur)carbonyle, p.ex.
 15 méthoxycarbonyle, n-propoxy carbonyle ou iso-propoxy carbonyle ; carbamoyle N-mono-substitué, tout particulièrement carbamoyle mono-substitué par alkyle inférieur, p.ex. méthyle, n-propyle ou iso-propyle ; amino ; (alkyle inférieur)amino, p.ex. méthylamino ; di-(alkyle inférieur)amino, p.ex. diméthylamino ou diéthylamino ; (alkylène inférieur)amino, p.ex. pyrrolidino ou pipéridino ;
 20 oxaalkylène inférieur-amino, p.ex. morpholino, azaalkylène inférieur-amino, p.ex. pipérazino, acylamino, p.ex. acétylamino ou benzoylamino ; (alkyle inférieur) sulfonyle, p.ex. méthylsulfonyle ; sulfamoyle ; ou phénylsulfonyle.

Un groupe cycloalkyle est, de préférence, cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle, et peut être non substitué ou substitué par un ou
 25 plusieurs, tout particulièrement par un ou deux, substituants choisis à partir du groupe défini ci-dessus en tant que substituants pour aryle, de préférence encore par alkyle inférieur, tel que méthyle, alcoxy inférieur, tel que méthoxy ou éthoxy, ou hydroxy, et également par oxo ou fusionné à un cycle benzo, tel que dans benzocyclopentyle ou benzocyclohexyle.

30 Alkyle substitué est alkyle tel que défini ci-dessus, tout particulièrement alkyle inférieur, de préférence méthyle ; dans lequel un ou plusieurs, tout particulièrement jusqu'à trois, substituants peuvent être présents, essentiellement à

partir du groupe sélectionné à partir d'halogène, tout particulièrement fluor, amino, N-(alkyle inférieur)amino, N,N-di-(alkyle inférieur)amino, N-(alcanoyle inférieur) amino, hydroxy, cyano, carboxy, (alcoxy inférieur)carbonyle, et phényl-(alcoxy inférieur)carbonyle. La préférence est tout particulièrement donnée à
5 trifluorométhyle.

Amino mono- ou di-substitué est tout particulièrement amino substitué par one ou deux radicaux sélectionnés indépendamment l'un de l'autre à partir d'alkyle inférieur, tel que méthyle ; hydroxy-(alkyle inférieur), tel que 2-hydroxyéthyle ; (alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), tel que méthoxy éthyle ; phényl-(alkyle
10 inférieur), tel que benzyle ou 2-phényléthyle ; alcanoyle inférieur, tel qu'acétyle ; benzoyle ; benzoyle substitué, dans lequel le radical phényle est tout particulièrement substitué par un ou plusieurs, de préférence par un ou deux, substituants choisis parmi nitro, amino, halogène, N-(alkyle inférieur)amino, N,N-di-(alkyle inférieur)amino, hydroxy, cyano, carboxy, (alcoxy inférieur)carbonyle, alcanoyle
15 inférieur, et carbamoyle ; et phényl-(alcoxy inférieur)carbonyle, dans lequel le radical phényle est non substitué ou tout particulièrement substitué par un ou plusieurs, de préférence par un ou deux, substituants choisis parmi nitro, amino, halogène, N-(alkyle inférieur)amino, N,N-di-(alkyle inférieur)amino, hydroxy, cyano, carboxy, (alcoxy inférieur)carbonyle, alcanoyle inférieur, et carbamoyle ; et
20 est, de préférence, N-(alkyle inférieur)amino, tel que N-méthylamino, hydroxy-(alkyle inférieur)amino, tel que 2-hydroxyéthylamino ou 2-hydroxypropyle, (alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), tel que méthoxy éthyle, phényl-(alkyle inférieur)amino, tel que benzylamino, N,N-di-(alkyle inférieur)amino, N-phényl-(alkyle inférieur)-N-(alkyle inférieur)amino, N,N-di-(alkyle inférieur)phénylamino, (alcanoyle
25 inférieur)amino, tel qu'acétylamino, ou un substituant choisi à partir du groupe comprenant benzoylamino et phényl-(alcoxy inférieur)carbonylamino, dans lequel le radical phényle, dans chacun des cas, est non substitué ou tout particulièrement substitué par nitro ou amino, ou également par halogène, amino, N-(alkyle inférieur)amino, N,N-di-(alkyle inférieur)amino, hydroxy, cyano, carboxy, (alcoxy inférieur)carbonyle, alcanoyle inférieur, carbamoyle ou aminocarbonylamino. Amino
30 di-substitué est également alkylène inférieur-amino, p.ex. pyrrolidino, 2-oxopyrrolidino ou pipéridino ; oxaalkylène inférieur-amino, p.ex. morpholino, ou

azaalkylène inférieur-amino, p.ex. pipérazino ou pipérazino N-substitué, tel que N-méthylpipérazino ou N-méthoxycarbonylpipérazino.

Halogène est tout particulièrement fluor, chlore, brome, ou iode, tout particulièrement fluor, chlore, ou brome.

5 Hydroxy étherifié est tout particulièrement (alkyle en C₈-C₂₀)oxy, tel que n-décyloxy, alcoxy inférieur (préféré), tel que méthoxy, éthoxy, isopropoxy, ou tert-butyloxy, phényl-(alcoxy inférieur), tel que benzyloxy, phényloxy, halogène-(alcoxy inférieur), tel que trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy ou 1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy, ou alcoxy inférieur qui est substitué par hétéroaryle mono- ou
10 bicyclique comprenant un ou deux atomes d'azote, de préférence alcoxy inférieur qui est substitué par imidazolyle, tel que 1H-imidazol-1-yle, pyrrolyle, benzimidazolyle, tel que 1-benzimidazolyle, pyridyle, tout particulièrement 2-, 3- ou 4-pyridyle, pyrimidinyle, tout particulièrement 2-pyrimidinyle, pyrazinyle, isoquinolinyle, tout particulièrement 3-isoquinolinyle, quinolinyle, indolyle ou thiazolyle.

15 Hydroxy estérifié est tout particulièrement (alcanoyle inférieur)oxy, benzoyloxy, (alcoxy inférieur)carbonyloxy, tel que tert-butoxycarbonyloxy, ou phényl-(alcoxy inférieur)carbonyloxy, tel que benzyloxycarbonyloxy.

Carboxy estérifié est tout particulièrement (alcoxy inférieur)carbonyle, tel que tert-butoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, méthoxycarbonyle ou
20 éthoxycarbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)carbonyle, ou phényloxycarbonyle.

Alcanoyle est essentiellement alkylcarbonyle, tout particulièrement alcanoyle inférieur, p.ex. acétyle.

Carbamoyle N-mono- ou N,N-di-substitué est tout particulièrement substitué par un ou deux substituants indépendamment sélectionnés à partir d'alkyle
25 inférieur, phényl-(alkyle inférieur) et hydroxy-(alkyle inférieur), ou alkylène inférieur, oxa-alkylène inférieur ou aza-alkylène inférieur éventuellement substitué au niveau de l'atome d'azote terminal.

Un groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique comprenant zéro, un, deux ou trois atomes d'azote cycliques et zéro ou un atome d'oxygène et zéro ou un atome de
30 soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou polysubstitués, se rapporte à un groupement hétérocyclique qui est insaturé dans le cycle liant le radical hétéroaryle au reste de la molécule dans la formule I et est, de

préférence, un cycle, caractérisé en ce que dans le cycle de liaison, mais éventuellement également dans le cycle annelé, au moins un atome de carbone est remplacé par un hétéroatome choisi à partir du groupe comprenant azote, oxygène et soufre ; caractérisé en ce que le cycle de liaison possède de préférence de 5 à 12, de préférence 5 ou 6 atomes cycliques ; et qui peut être non substitué ou substitué par un ou plusieurs, tout particulièrement par un ou deux, substituants sélectionnés à partir du groupe défini ci-dessus en tant que substituants pour aryle, de préférence par alkyle inférieur, tel que méthyle, alcoxy inférieur, tel que méthoxy ou éthoxy, ou hydroxy. De préférence, le groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique est choisi parmi 2H-pyrrolyle, pyrrolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, indazolyle, purinyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, 4H-quinolizinyle, isoquinolyle, quinolyle, phtalazinyle, naphtyridinyle, quinoxalyle, quinazolinyne, quinnolinyne, ptéridinyle, indolizinyle, 3H-indolyle, indolyle, isoindolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, furazanyle, benzo[d]pyrazolyle, thiényne et furanyle. De préférence, le groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique est choisi parmi le groupe comprenant pyrrolyle, imidazolyle, tel que 1H-imidazol-1-yle, benzimidazolyle, tel que 1-benzimidazolyle, indazolyle, tout particulièrement 5-indazolyle, pyridyle, tout particulièrement 2-, 3- ou 4-pyridyle, pyrimidinyle, tout particulièrement 2-pyrimidinyle, pyrazinyle, isoquinolinyne, tout particulièrement 3-isoquinolinyne, quinolinyne, tout particulièrement 4- ou 8-quinolinyne, indolyle, tout particulièrement 3-indolyle, thiazolyle, benzo[d]pyrazolyle, thiényne, et furanyle. Selon un exemple de réalisation préféré de l'invention, le radical pyridyle est substitué par hydroxy en position ortho par rapport à l'atome d'azote et par conséquent, il existe au moins partiellement sous forme du tautomère correspondant qui est pyridin-(1H)2-one. Selon un autre exemple de réalisation préféré, le radical pyrimidinyle est substitué par hydroxy à la fois en position 2 et 4 et par conséquent, il existe sous plusieurs formes tautomériques, p.ex. tel que pyrimidine-(1H, 3H)2,4-dione.

Hétérocyclyle est tout particulièrement un système hétérocyclique possédant cinq, six ou sept ramifications avec un ou deux hétéroatomes choisis à partir du groupe comprenant azote, oxygène et soufre, qui peuvent être insaturés ou entièrement ou partiellement saturés, et est non substitué ou substitué tout

particulièrement par alkyle inférieur, tel que méthyle, phényl-(alkyle inférieur), tel que benzyle, oxo, ou hétéroaryle, tel que 2-pipérazinyle ; hétérocyclyle est tout particulièrement 2- ou 3-pyrrolidinyle, 2-oxo-5-pyrrolidinyle, pipéridinyle, N-benzyl-4-pipéridinyle, N-(alkyle inférieur)-4-pipéridinyle, N-(alkyle inférieur)-
5 pipérazinyle, morpholinyle, p.ex. 2- ou 3-morpholinyle, 2-oxo-1H-azépin-3-yle, 2-tétrahydrofuranyle, ou 2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yle.

Les pyrimidylaminobenzamides dans le cadre de la formule I, dans laquelle py est 3-pyridyle et leur procédé de préparation sont décrits dans WO 04/005281, qui est incorporé à la présent demande par référence.

10 Le pyrimidylaminobenzamide de formule I dans lequel Py désigne 5-pyrimidyle, R₁ est hydrogène, R₂ est [[(3S)-3-(diméthylamino)-1-pyrrolidinyl]-méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényle et R₄ est méthyle est également connu sous le nom de INNO-406. Le composé, sa préparation et ses compositions pharmaceutiques convenant en vue de son administration sont décrits dans le brevet EP 1 533 304A.

15 Les sels pharmaceutiquement acceptables des pyrimidylaminobenzamides de formule I, dans laquelle py est 3-pyridyle, sont tout particulièrement ceux décrits dans WO2007/015871. Selon un exemple de réalisation préféré, le nilotinib est employé sous forme de son monochlorhydrate monohydraté. WO2007/015870 décrit certains polymorphes du nilotinib et leurs sels pharmaceutiquement acceptables
20 utiles dans le cadre de la présente invention. Une préparation convenant pour l'administration du monochlorhydrate monohydraté nilotinib est décrite dans WO2008/037716.

Telle qu'employée dans la présente, l'expression « troubles prolifératifs, tout particulièrement les tumeurs solides et liquides, et les autres troubles
25 pathologiques provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, du récepteur tyrosine kinase c-Kit de la cellule transmembranaire, du DDR1 (récepteur à domaine discoïdine 1), du DDR2 (récepteur à domaine discoïdine 2) ou du PDGF-R (récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes) » désigne le mélanome, tout particulièrement le mélanome abritant des mutations c-KIT, le
30 cancer du sein, le cancer du côlon, le cancer du poumon, le cancer de la prostate ou le sarcome de Kaposi, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), la leucémie myéloïde aiguë (LMA), la leucémie qui répond à une inhibition de l'activité de la

tyrosine kinase Abl, telle que la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la leucémie lymphoblaste aiguë Philadelphie positive (LLA Ph+), le mésothéliome, la mastocytose systémique, le syndrome hyperéosinophile (HES), la fibrose, tout particulièrement la fibrose hépatique et la fibrose rénale, l'arthrite rhumatoïde, la polyarthrite, la sclérodermie, le lupus érythémateux, les maladies du greffon contre l'hôte, la neurofibromatose, l'hypertension pulmonaire, tout particulièrement l'hypertension artérielle pulmonaire, la maladie d'Alzheimer, les séminomes et les dysgerminomes et le psoriasis. De préférence, le régime décrit dans la présente est appliqué dans le cas des troubles et états suivants : GIST, LMC, LLA Ph+, mastocytose systémique, HES, fibrose, sclérodermie, neurofibromatose, hypertension artérielle pulmonaire.

Selon un exemple de réalisation préféré de la présente invention, le trouble est choisi parmi la LMC et la LLA Ph+, de préférence, la LMC.

Selon un autre exemple de réalisation préféré de la présente invention, le trouble est choisi parmi les GIST et le mélanome, tout particulièrement le mélanome abritant des mutations c-KIT.

Selon un autre exemple de réalisation préféré de la présente invention, le trouble est choisi parmi la mastocytose systémique et le HES.

Selon un autre exemple de réalisation préféré de la présente invention, le trouble est choisi parmi la sclérodermie systémique, la neurofibromatose et l'hypertension artérielle pulmonaire.

Telle qu'employée dans la présente, l'expression « C_{max} » désigne un pic de concentration maximum dans le plasma.

Telle qu'employée dans la présente, l'expression « AUC » désigne l'aire sous la courbe de concentration plasmatique.

Telle qu'employée dans la présente, l'expression « QHS » signifie que le produit médicamenteux contenant un composé de formule (I) est pris par les sujets humains juste avant l'heure du coucher, de préférence le soir. Il est très important que le sujet n'ait pas ingéré de nourriture au moins pendant les deux heures qui précèdent la prise du produit médicamenteux. Le terme « heure du coucher » implique que le sujet prenne le produit médicamenteux avant de se reposer ou, de préférence, avant de dormir pendant 3 à 12 heures, de préférence pendant 5 à 10

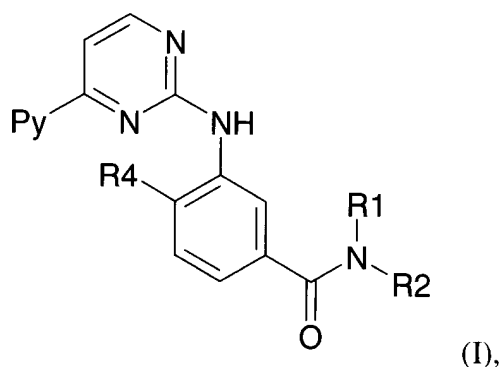


heures, de préférence encore entre 6 et 8 heures. Le terme « dormir » se rapporte à une nuit de sommeil (préféré) ou à toute période de repos durant la journée.

Dans le cadre de la présente invention, le nilotinib peut être appliqué selon une dose journalière totale de 400 à 1 000 mg en fonction, tout particulièrement de la maladie à traiter et du statut de la maladie affectant le patient suivant le traitement.

Selon un autre aspect de l'invention, le régime de traitement décrit dans la présente permet de diminuer la dose journalière totale administrée aux patients souffrant de la leucémie Philadelphie positive, tout particulièrement de la LMC PC, jusqu'à 500 à 700 mg/jour, tout particulièrement jusqu'à 600 mg/jour. Une dose inférieure réduit l'incidence des effets secondaires associés à la charge médicamenteuse totale.

La présente invention prévoit également un procédé de traitement ou de prévention de troubles prolifératifs et d'autres troubles pathologiques provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, du récepteur tyrosine kinase c-Kit de la cellule transmembranaire, du DDR1 (récepteur à domaine discoïdine 1), du DDR2 (récepteur à domaine discoïdine 2) ou du PDGF-R (récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes) chez un sujet le nécessitant consistant à administrer des dérivés de pyrimidylaminobenzamide de formule (I) :



20

dans laquelle,

(a) Py désigne 3-pyridyle,

R₁ représente hydrogène, alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur), acyloxy-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), ou phényl-(alkyle inférieur) ;

25

- 5 R₂ représente hydrogène, alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R₃ identiques ou différents, cycloalkyle, benzocycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique comprenant 0, 1, 2 ou 3 atomes d'azote cycliques et 0 ou 1 atome d'oxygène et 0 ou 1 atome de soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ; et
- 10 R₃ représente hydroxy, alcoxy inférieur, acyloxy, carboxy, (alcoxy inférieur) carbonyle, carbamoyle, carbamoyle *N*-mono- ou *N,N*-di-substitué, amino, amino mono- ou di-substitué, cycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle mono- ou bi-cyclique comprenant 0, 1, 2 ou 3 atomes d'azote cycliques et 0 ou 1 atome d'oxygène et 0 ou 1 atome de soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ; ou
- 15 R₁ et R₂, ensemble, représentent alkylène avec 4, 5 ou 6 atomes de carbone éventuellement mono- ou di-substitués par alkyle inférieur, cycloalkyle, hétérocyclyle, phényle, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, amino mono- ou di-substitué, oxo, pyridyle, pyrazinyle ou pyrimidinyle ; benzalkylène avec 4 ou 5 atomes de carbone ; oxaalkylène avec 1 atome d'oxygène et 3 ou 4 atomes de carbone ; ou azaalkylène avec 1 atome d'azote et 3 ou 4 atomes de carbone, dans lequel azote est non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyle *N*-mono- ou *N,N*-di-substitué-(alkyle inférieur), cycloalkyle, (alcoxy inférieur)carbonyle, carboxy, phényle, substitué phényle, pyridinyle, pyrimidinyl ou pyrazinyle ;
- 20 R₄ représente hydrogène, alkyle inférieur ou halogène ;
- 25 ou
- (b) Py désigne 5-pyrimidyle,
- R₁ est hydrogène,
- R₂ est [[(3*S*)-3-(diméthylamino)- 1-pyrrolidinyl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényle
- et
- 30 R₄ est méthyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, caractérisé en ce que le composé de formule I est administré une fois par jour, de préférence le soir, juste avant l'heure du coucher.

5 Selon un exemple de réalisation préféré de l'invention, le sujet n'est pas autorisé à ingérer des aliments au moins pendant les deux heures qui précèdent la prise du produit médicamenteux.

EXEMPLES

10 Exemple 1 : Etude auprès de patients souffrant d'une LMC recevant 400 mg de Nilotinib deux fois par jour

21 patients ont été traités avec 400 mg de nilotinib deux fois par jour. La concentration moyenne dans le temps est illustrée à la Fig. 1. Des échantillons de sang ont été prélevés préalablement à la dose matinale (C0) et préalablement à la dose du soir (C12). Il a été découvert que le rapport C0/C12 est de 1,7. En d'autres
15 termes, la concentration de nilotinib au matin était 60 à 80 % supérieure à celle observée en soirée.

Exemple 2 : Simulation de 600 mg QHS vs. 400 mg deux fois par jour

La simulation illustrée à la Fig. 2 se base sur l'hypothèse selon laquelle le
20 dosage QHS est associé à une biodisponibilité accrue du nilotinib. Sur base de cette supposition, C_{max} apparaît comme étant similaire pour les deux approches de traitement.

25 Exemple 3 : Etude des propriétés pharmacocinétiques (PK) chez des sujets volontaires en bonne santé

L'exposition accrue avec QHS a été confirmée à l'aide de l'étude étudiant les propriétés pharmacocinétiques du nilotinib chez des sujets volontaires en bonne santé (HV) comparativement à des cohortes recevant une dose de 600 mg le matin ou une dose de 600 mg QHS, respectivement. Lors d'une étude croisée à 4 voies menée
30 dans un seul centre (n = 16-24), le groupe A de sujets HV a reçu 300 mg de nilotinib (sous forme du monochlorhydrate monohydraté de nilotinib) le matin, 2 heures après le petit-déjeuner ; le groupe B de sujets HV a reçu 300 mg de nilotinib (sous forme

du monochlorhydrate monohydraté de nilotinib) le soir, 2 heures après le dîner ; le groupe C de sujets HV a reçu 600 mg de nilotinib (sous forme du monochlorhydrate monohydraté de nilotinib) le soir, 2 heures après le dîner ; et le groupe D de sujets HV a reçu 600 mg de nilotinib (sous forme du monochlorhydrate monohydraté de nilotinib) le soir, 4 heures après le dîner.

Tableau 1 – Résultats de l'étude – Résumés des paramètres PK

Paramètre	A (N =20)	B (N=18)	C (N = 22)	D (N = 22)	Moyenne géométrique (90% CIs)	
					B vs A	D vs C
t _{max} (h)	4,0 (3,0, 8,0)	4,0 (3,0, 10,0)	4,0 (3,0, 10,0)	4,0 (2,0, 10,2)	0,49 (-1,00, 6,00)	-0,49 (-5,96, 7,00)
C _{max} (ng/mL)	577 (35)	655 (18)	854 (29)	782 (46)	1,14 (1,01, 1,27)	0,92 (0,82, 1,02)
AUC _{0-tlast} (ng•h/mL)	13650 (27)	15556 (18)	20819 (22)	19591 (30)	1,14 (1,06, 1,23)	0,94 (0,88, 1,01)
AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	14920 (31)	16272 (19)	23216 (21)	21937 (34)	1,09 (1,00, 1,19)	0,94 (0,87, 1,03)
AUC ₀₋₁₂ (ng•h/mL)	4577 (33)	5537 (16)	7124 (29)	6650 (41)	1,21 (1,09, 1,34)	0,93 (0,85, 1,03)
AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)	7781 (30)	9435 (18)	11857 (26)	111064 (36)	1,21 (1,11, 1,32)	0,93 (0,86, 1,01)
t _{1/2} (h)	20,3 (38)	14,5 (21)	20,5 (39)	19,9 (38)	NA	NA

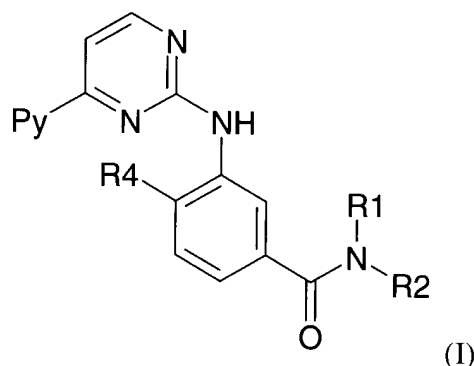
Les propriétés pharmacocinétiques du nilotinib ont été comparées lors d'une administration le soir *versus* une administration le matin (B vs. A) et l'effet potentiel des aliments résiduels sur l'absorption de nilotinib a été évalué (D vs. C).

Exemple 4 : Etude en phase III réalisée auprès de patients souffrant d'une LMC

Les bénéfices décrits dans la présente peuvent être confirmés lors d'une étude en phase III réalisée au hasard sur des patients à qui on a nouvellement diagnostiqué une LMC PC en comparant l'administration deux fois par jour de 300 mg de nilotinib avec l'administration de 600 mg QHS.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un pyrimidylaminobenzamide de formule I



5 dans laquelle,

(a) Py désigne 3-pyridyle,

R₁ représente hydrogène, alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur), acyloxy-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)-carbonyle-(alkyle inférieur), ou phényl-(alkyle inférieur) ;

10 R₂ représente hydrogène, alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R₃ identiques ou différents, cycloalkyle, benzocycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique comprenant zéro, un, deux ou trois atomes cycliques d'azote et zéro ou un atome d'oxygène et zéro ou un

15 atome de soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou polysubstitués ; et

R₃ représente hydroxy, alcoxy inférieur, acyloxy, carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, carbamoyle, carbamoyle N-mono- ou N,N-di-substitué, amino, amino mono- ou di-substitué, cycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle,

20 ou un groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique comprenant zéro, un, deux ou trois atomes d'azote cycliques et zéro ou un atome d'oxygène et zéro ou un atome de soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou polysubstitués ;

ou dans laquelle, R₁ et R₂ ensemble représentent alkylène avec quatre, cinq

25 ou six atomes de carbone éventuellement mono- ou di-substitués par alkyle inférieur, cycloalkyle, hétérocyclyle, phényle, hydroxy, alcoxy

5 inférieur, amino, amino mono- ou di-substitué, oxo, pyridyle, pyrazinyle ou pyrimidinyle ; benzalkylène avec quatre ou cinq atomes de carbone ; oxaalkylène avec un atome d'oxygène et trois ou quatre atomes de carbone ; ou azaalkylène avec un atome d'azote et trois ou quatre atomes de carbone dans lequel l'azote est non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyle N-mono- ou N,N-di-substitué-(alkyle inférieur), cycloalkyle, (alcoxy inférieur)carbonyle, carboxy, phényle, phényle substitué, 10 pyridinyle, pyrimidinyle, ou pyrazinyle ;

R₄ représente hydrogène, alkyle inférieur, ou halogène ; caractérisé en ce que le terme « inférieur » désigne un radical possédant jusqu'à et y compris un maximum de 7 atomes de carbone,

ou

15 (b) Py désigne 5-pyrimidyle,
R₁ est hydrogène,
R₂ est [[(3S)-3-(diméthylamino)-1-pyrrolidinyl]méthyl]-3-(trifluorométhyl) phényle et
R₄ est méthyle ;

20 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, respectivement, dans la préparation d'un médicament destiné au traitement de troubles prolifératifs et d'autres états pathologiques provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, du récepteur tyrosine kinase c-Kit de la cellule transmembranaire, du DDR1 (récepteur à domaine discoïdine 1), 25 du DDR2 (récepteur à domaine discoïdine 2) ou du PDGF-R (récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes), caractérisé en ce que le médicament est ajusté de façon à être pris juste avant l'heure du coucher (QHS).

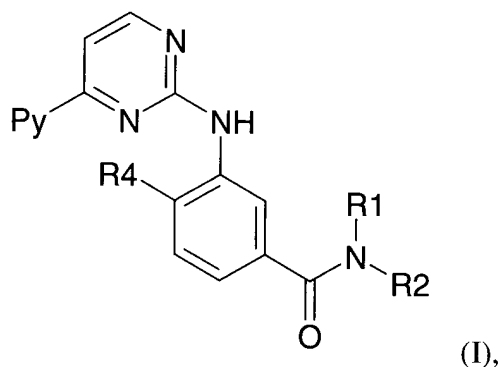
30 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le pyrimidylaminobenzamide de formule I est le 4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-

pyrimidinyl]amino]-*N*-[5-(4-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorométhyl)phényl] benzamide.

- 5 3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le pyrimidylaminobenzamide est employé sous forme de son chlorhydrate monohydraté.
- 10 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le trouble prolifératif, ou le tout autre état pathologique, est choisi parmi le mélanome, le cancer du sein, le cancer du côlon, le cancer du poumon, le cancer de la prostate ou le sarcome de Kaposi, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), la leucémie myéloïde aiguë (LMA), la leucémie qui répond à une inhibition de l'activité de la tyrosine kinase Abl, le mésothéliome, la mastocytose systémique, le syndrome hyperéosinophile
15 (HES), la fibrose, l'arthrite rhumatoïde, la polyarthrite, la sclérodermie, le lupus érythémateux, les maladies du greffon contre l'hôte, la neurofibromatose, l'hypertension pulmonaire, la maladie d'Alzheimer, les séminomes et les dysgerminomes et le psoriasis.
- 20 5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le trouble prolifératif, ou le tout autre état pathologique, est choisi parmi les GIST, la LMC, LLA Ph+, la mastocytose systémique, le HES, la fibrose, la sclérodermie, la neurofibromatose et l'hypertension artérielle pulmonaire.
- 25 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le trouble prolifératif est la leucémie Philadelphie positive et en ce que la dose appliquée est comprise entre 500 mg/jour et 700 mg/jour.
- 30 7. Procédé de traitement ou de prévention de troubles prolifératifs et d'autres états pathologiques provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, du récepteur tyrosine kinase c-Kit de la cellule transmembranaire, du DDR1 (récepteur à domaine discoïdine 1), du DDR2

^

(récepteur à domaine discoïdine 2) ou du PDGF-R (récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes) consistant à administrer des dérivés de pyrimidylaminobenzamide de formule (I) :



5

dans laquelle,

(a) Py désigne 3-pyridyle,

R_1 représente hydrogène, alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur), acyloxy-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), ou phényl-(alkyle inférieur) ;

R_2 représente hydrogène, alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R_3 identiques ou différents, cycloalkyle, benzocycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique comprenant 0, 1, 2 ou 3 atomes d'azote cycliques et 0 ou 1 atome d'oxygène et 0 ou 1 atome de soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ; et

R_3 représente hydroxy, alcoxy inférieur, acyloxy, carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyl, carbamoyl, carbamoyl *N*-mono- ou *N,N*-di-substitué, amino, amino mono- ou di-substitué, cycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle mono- ou bi-cyclique comprenant 0, 1, 2 ou 3 atomes d'azote cycliques et 0 ou 1 atome d'oxygène et 0 ou 1 atome de soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ; ou

R_1 et R_2 , ensemble, représentent alkylène avec 4, 5 ou 6 atomes de carbone éventuellement mono- ou di-substitués par alkyle inférieur, cycloalkyle,

5 hétérocyclyle, phényle, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, amino mono- ou di-substitué, oxo, pyridyle, pyrazinyle ou pyrimidinyle ; benzalkylène avec 4 ou 5 atomes de carbone ; oxaalkylène avec 1 atome d'oxygène et 3 ou 4 atomes de carbone ; ou azaalkylène avec 1 atome d'azote et 3 ou 4 atomes de carbone, dans lequel azote est non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyle *N*-mono- ou *N,N*-di-substitué-(alkyle inférieur), cycloalkyle, (alcoxy inférieur)-carbonyle, carboxy, phényle, phényle substitué, pyridinyle, pyrimidinyle ou pyrazinyle ;

R_4 représente hydrogène, alkyle inférieur ou halogène ;

ou

(b) Py désigne 5-pyrimidyle,

R_1 est hydrogène,

15 R_2 est [[[3*S*]-3-(diméthylamino)-1-pyrrolidinyl]méthyl]-3-(trifluorométhyl) phényle et

R_4 est méthyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé, caractérisé en ce que le composé de formule I est administré une fois par jour juste avant l'heure du coucher (QHS).

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le pyrimidylaminobenzamide est le 4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl] amino]-*N*-[5-(4-méthyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-(trifluorométhyl)phényl] benzamide.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le pyrimidylaminobenzamide est employé sous forme de son chlorhydrate monohydraté.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que le trouble prolifératif, ou le tout autre état pathologique, est choisi parmi

le mélanome, le cancer du sein, le cancer du côlon, le cancer du poumon, le cancer de la prostate ou le sarcome de Kaposi, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), la leucémie myéloïde aiguë (LMA), la leucémie qui répond à une inhibition de l'activité de la tyrosine kinase Abl, le

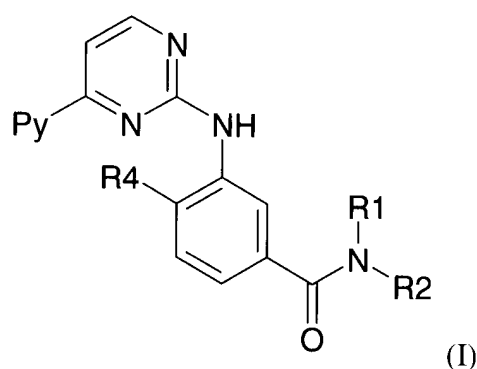
5 mésothéliome, la mastocytose systémique, le syndrome hyperéosinophile (HES), la fibrose, l'arthrite rhumatoïde, la polyarthrite, la sclérodermie, le lupus érythémateux, les maladies du greffon contre l'hôte, la neurofibromatose, l'hypertension pulmonaire, la maladie d'Alzheimer, les séminomes et les dysgerminomes et le psoriasis.

10

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que le trouble prolifératif est la leucémie Philadelphie positive et en ce que la dose administrée est comprise entre 500 mg/jour et 700 mg/jour.

15

12. Conditionnement commercial contenant une composition pharmaceutique comprenant un pyrimidylaminobenzamide de formule I



dans laquelle,

20

(a) Py désigne 3-pyridyle,

R₁ représente hydrogène, alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur), acyloxy-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), ou phényl-(alkyle inférieur) ;

25

R₂ représente hydrogène, alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R₃ identiques ou différents, cycloalkyle, benzocycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle, ou un groupe

hétéroaryle mono- ou bicyclique comprenant zéro, un, deux ou trois atomes d'azote cycliques et zéro ou un atome d'oxygène et zéro ou un atome de soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou polysubstitués ; et

5 R₃ représente hydroxy, alcoxy inférieur, acyloxy, carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, carbamoyle, carbamoyle N-mono- ou N,N-di-substitué, amino, amino mono- ou di-substitué, cycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique comprenant zéro, un, deux ou trois atomes d'azote cycliques et zéro ou un atome d'oxygène et zéro
10 ou un atome de soufre, ces groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou polysubstitués ;

ou dans laquelle, R₁ et R₂ ensemble représentent alkylène avec quatre, cinq ou six atomes de carbone éventuellement mono- ou di-substitués par alkyle inférieur, cycloalkyle, hétérocyclyle, phényle, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, amino mono- ou di-substitué, oxo, pyridyle, pyrazinyle
15 ou pyrimidinyle ; benzalkylène avec quatre ou cinq atomes de carbone ; oxaalkylène avec un atome d'oxygène et trois ou quatre atomes de carbone ; ou azaalkylène avec un atome d'azote et trois ou quatre atomes de carbone dans laquelle azote est non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyle N-mono- ou N,N-di-substitué-(alkyle inférieur), cycloalkyle, (alcoxy inférieur)carbonyle, carboxy, phényle, phényle substitué,
20 pyridinyle, pyrimidinyle, ou pyrazinyle ;

25 R₄ représente hydrogène, alkyle inférieur, ou halogène ; caractérisé en ce que le terme « inférieur » désigne un radical possédant jusqu'à et y compris un maximum de 7 atomes de carbone,

ou

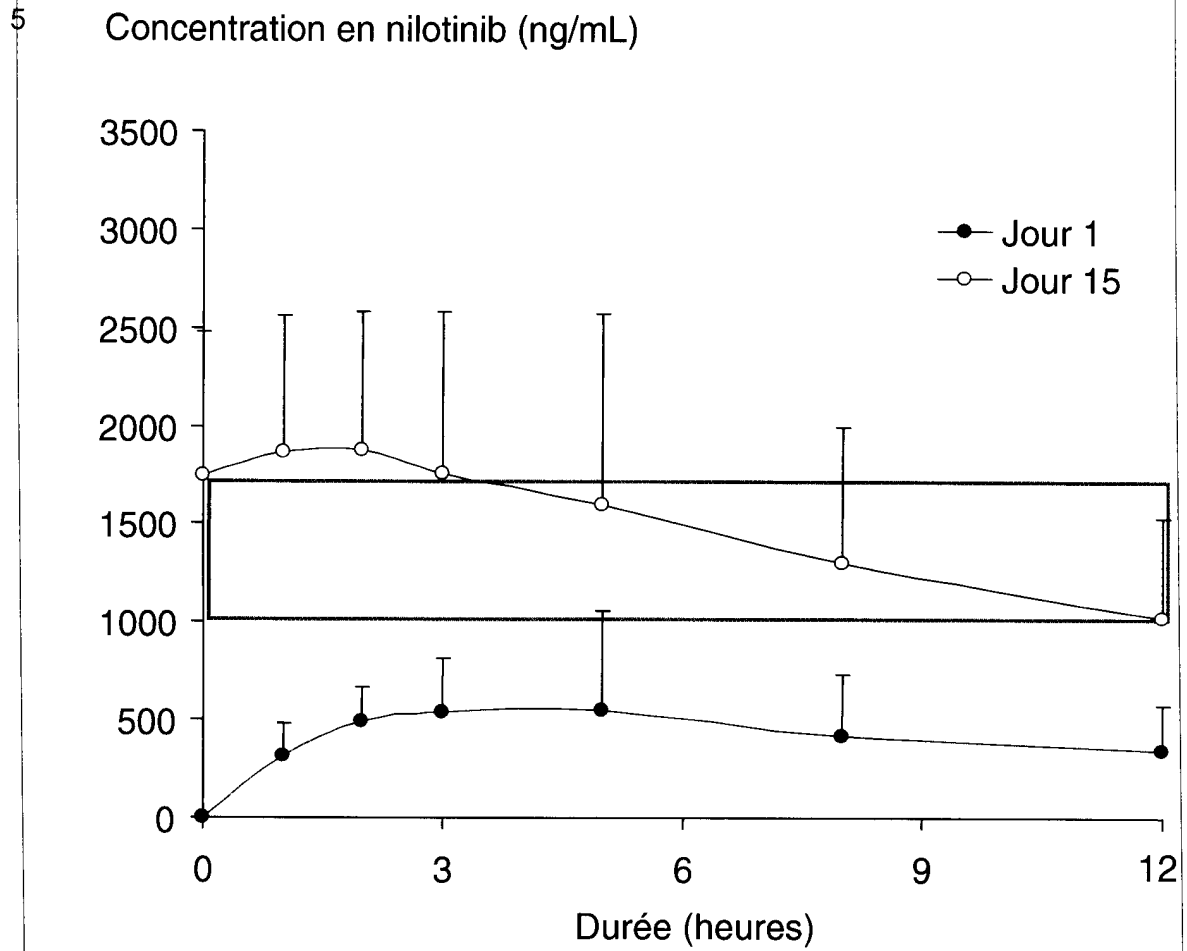
(b) Py désigne 5-pyrimidyle,

30 R₁ est hydrogène,

R₂ est [(3S)-3-(diméthylamino)- 1-pyrrolidinyl]méthyl-3-(trifluorométhyl) phényle et

R₄ est méthyle ;
ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, respectivement,
de pair avec les instructions d'utilisation destiné au traitement d'un trouble
prolifératif, ou d'un état pathologique, provoqué par l'intermédiaire de
5 l'activité kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, du récepteur tyrosine kinase c-Kit
de la cellule transmembranaire, du DDR1 (récepteur à domaine discoïdine 1),
du DDR2 (récepteur à domaine discoïdine 2) ou du PDGF-R (récepteur au
facteur de croissance dérivé des plaquettes), caractérisé en ce que le
médicament devra être employé une fois par jour juste avant l'heure du
10 coucher (QHS).

Fig. 1

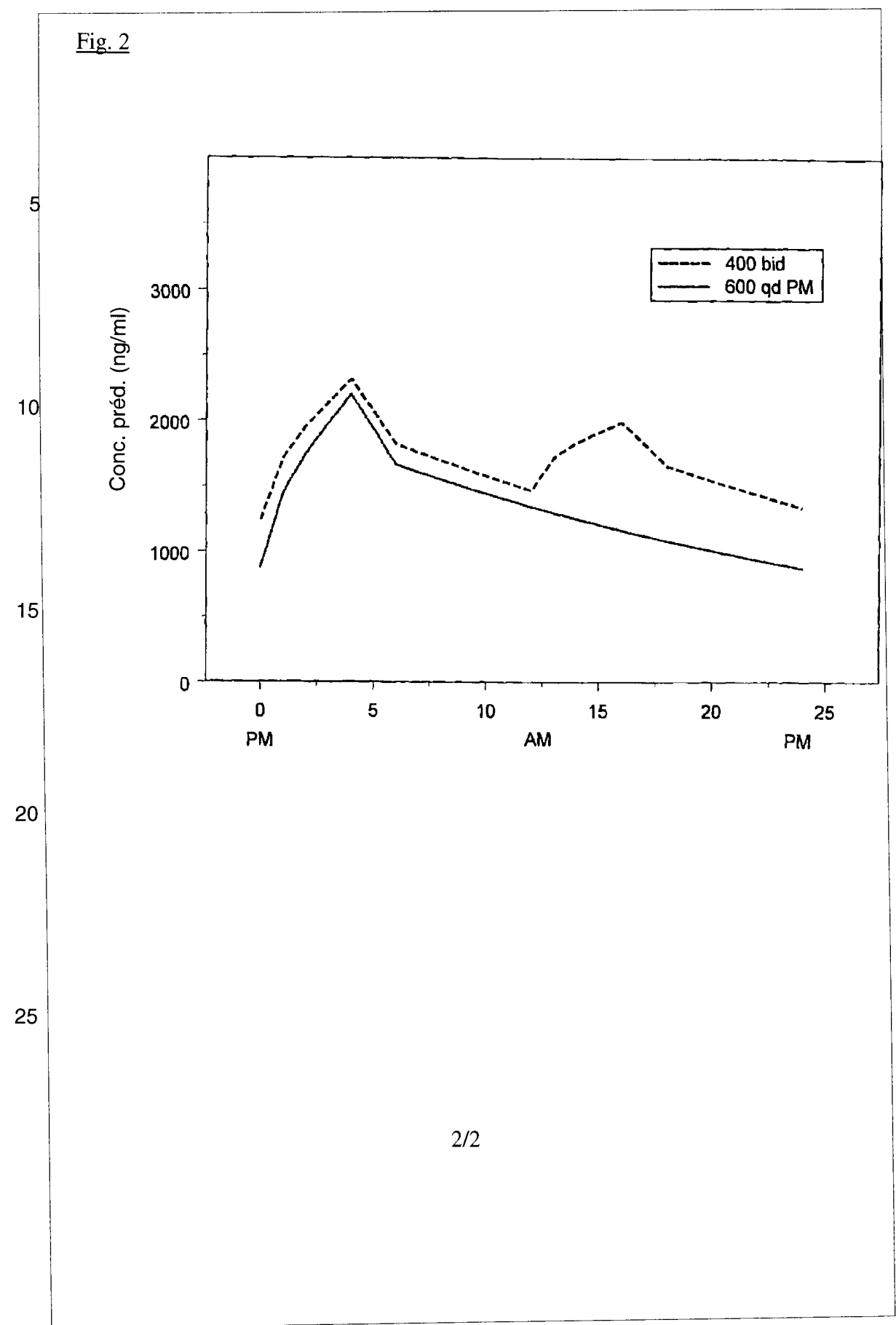


10

15

1/2

1



2/2