



## (12) FASCICULE DE BREVET

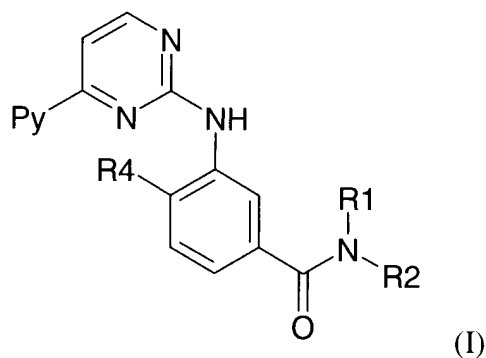
- (11) N° de publication : **MA 33738 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61P 35/00; A61K 9/00**
- (43) Date de publication : **01.11.2012**

- 
- (21) N° Dépôt : **34855**
- (22) Date de Dépôt : **11.05.2012**
- (30) Données de Priorité : **17.11.2009 US 61/261,812**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2010/056926 17.11.2010**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **GALLAGHER, Neil ; YIN, Ophelia**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**

- 
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE TRAITEMENT DE TROUBLES PROLIFÉRATIFS ET D'AUTRES AFFECTIONS PATHOLOGIQUES MÉDIÉS PAR BCR-ABL, C-KIT, DDR1, DDR2 OU L'ACTIVITÉ KINASE DU PDGF-R**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un régime d'administration d'un pyrimidylaminobenzamide de formule (I) dans laquelle les radicaux sont tels que définis dans ce document, ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour le traitement de troubles prolifératifs, particulièrement des tumeurs solides et liquides, et d'autres affections pathologiques médiées par l'oncoprotéine Bcr-Abl, le récepteur de tyrosine kinase de la membrane cellulaire c-Kit, DDR1 (le récepteur 1 du domaine discoïdine), DDR2 (le récepteur 2 du domaine discoïdine) ou l'activité kinase du PDGF-R (récepteur du facteur de croissance d'origine plaquettaire), le pyrimidylaminobenzamide de formule I et, éventuellement, des supports pharmaceutiquement acceptables, étant dispersés dans une préparation fruitée.

**ABREGE**

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



10 dans laquelle, les radicaux sont tels que définis dans la présente, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, destiné au traitement de troubles prolifératifs, tout particulièrement des tumeurs solides et liquides, et d'autres états pathologiques provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, du récepteur transmembranaire ayant une activité tyrosine kinase c-Kit, du DDR1 (récepteur à domaine de discoïdine 1), du DDR2 (récepteur à domaine de discoïdine 2) ou du PDGF-R (récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes), caractérisé en ce que le pyrimidylaminobenzamide de formule I et, éventuellement, 15 ses véhicules pharmaceutiquement acceptables, sont dispersés dans une préparation à base de fruits.

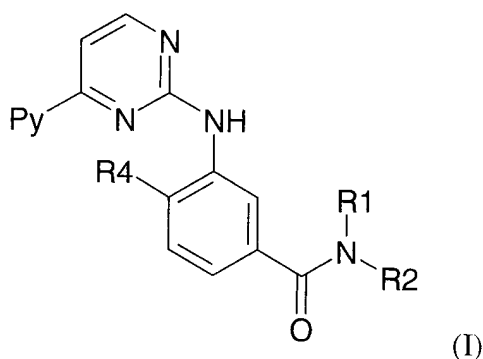
(VINGT HUIT PAGES)

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

01 NOV 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,

R<sub>1</sub> représente hydrogène, alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur), acyloxy-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), ou phényl-(alkyle inférieur) ;

15 R<sub>2</sub> représente hydrogène, alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R<sub>3</sub> 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, lesdits groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou polysubstitués ; et

20 R<sub>3</sub> représente hydroxy, alcoxy inférieur, acyloxy, carboxy, (alcoxy inférieur)carbonyle, caramoyle, caramoyle N-mono- ou N,N-disubstitué, amino, amino mono- ou disubstitué, 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, lesdits groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou polysubstitué ;
- ou dans laquelle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble représentent alkylène avec quatre, cinq ou six atomes de carbone éventuellement mono- ou disubstitués par alkyle inférieur,
- 5 cycloalkyle, hétérocyclyle, phényle, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, amino mono- ou disubstitué, 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
- 10 ou quatre atomes de carbone caractérisé en ce que l'atome d'azote non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur) N-mono- ou N,N-disubstitué, cycloalkyle, (alcoxy inférieur)carbonyle, carboxy, phényle, phényle substitué, pyridinyle, pyrimidinyle, ou pyrazinyle ;
- 15 R<sub>4</sub> représente hydrogène, alkyle inférieur, ou halogène ;
- ou
- (b) Py désigne 5-pyrimidyle, R<sub>1</sub> est hydrogène, R<sub>2</sub> est [[(3S)-3-(diméthylamino)- 1-pyrrolidinyl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényle et R<sub>4</sub> est méthyle ;
- ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- 20 destiné au 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 transmembranaire ayant une activité tyrosine kinase c-Kit, du DDR1 (récepteur à domaine de discoïdine 1), du DDR2 (récepteur à domaine de discoïdine 2) ou du PDGF-R (récepteur au facteur de
- 25 croissance dérivé des plaquettes).

Le composé de formule I, dans laquelle Py désigne 3-pyridyle, R<sub>1</sub> représente hydrogène, R<sub>2</sub> représente 5-(4-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorométhyl)-phényle et R<sub>4</sub> représente méthyle, est connu sous la dénomination internationale commune « nilotinib ». Le nilotinib (4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-N-[5-(4-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorométhyl)phényl]

30 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 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 capsule de gélatine dure de 5 200 mg destinées à une administration par voie orale en vue de traiter la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (LMC) en phase chronique (PC) et en phase accélérée (PA) auprès de patients faisant preuve d'une résistance ou d'une intolérance à au moins une thérapie antérieure comprenant l'imatinib. Afin de traiter la LMC, une dose journalière de 800 mg de nilotinib est appliquée en deux 10 doses de 400 mg chacun.

L'effet des aliments sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose orale de 400 mg de nilotinib dans la préparation mentionnée ci-dessus sous forme d'une capsule a été étudié sur des sujets humains. L'administration concomitante du nilotinib avec des aliments a accru de façon significative l'exposition des sujets. 15 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 20 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 prise simultanée d'un jus de pamplemousse a également donné lieu à une modeste augmentation au niveau 25 de l'absorption du nilotinib ; la valeur  $C_{max}$  a augmenté de 60% et la surface sous la courbe (AUC) a diminué de 29% (Yin OQ, Gallagher N, Li A, et al. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50:188-194).

Certains patients, par exemple des patients âgés et des patients se trouvant en pédiatrie, présentent parfois des difficultés à avaler les capsules de gélatine dure 30 en une seule fois. Pour ces patients, souffrant d'un troubles prolifératif, tout particulièrement d'une tumeur solide et liquide, ou d'autres états pathologiques

provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 ou PDGF-R, il est nécessaire d'employer une forme de dosage alternative contenant le nilotinib. Pour les patients se trouvant en pédiatrie, une flexibilité du dosage est également souhaitable de façon à permettre un ajustement du dosage conformément

5 au poids corporel.

Il a maintenant été découvert de façon surprenante que le problème décrit ci-dessus peut être résolu par l'administration par voie orale de nilotinib dispersé dans une préparation à base de fruits.

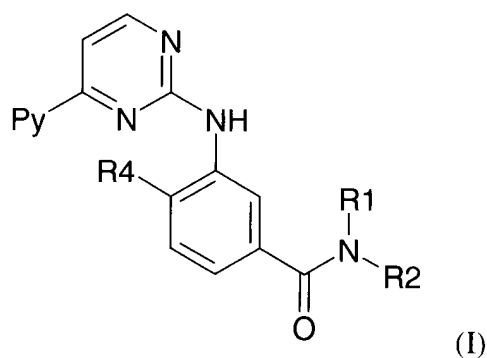
Plus précisément, tel qu'indiqué dans les Exemples, une administration

10 unique par voie orale de 400 mg de nilotinib (contenus de deux capsules de 200 mg de nilotinib), dispersés dans une cuillère à café de compote de pommes est bioéquivalente à une administration unique par voie orale de 400 mg nilotinib administrés sous forme de capsules intactes. Toutefois, la même quantité dispersée dans un yogourt écrémé nature ne s'est pas avérée être bioéquivalente.

Par conséquent, la présente invention se rapporte à procédé de traitement

15 d'un trouble prolifératif ou d'autres états pathologiques provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 ou PDGF-R comprenant l'administration par voie orale d'une dose efficace d'un pyrimidylaminobenzamide de formule I

20



dans laquelle, les radicaux possèdent les significations données ci-dessus, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et, éventuellement, d'autres de ses

véhicules pharmaceutiquement acceptables, dispersés dans une préparation à base de fruits, à un patient humain le nécessitant.

Les termes généraux employés ci-dessus et ci-dessous possèdent de préférence, dans le cadre de la présente description, les significations suivantes, sauf  
5 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.

10 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,  
15 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  
20 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  
25 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,  
30 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)<sub>2</sub>), hétérocyclyle, un groupe hétéroaryle mono- ou bicyclique  
 5 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 indépendamment substitué par one ou deux substituants choisis à partir du groupe comprenant halogène, tout particulièrement fluor, chlore, ou brome ; hydroxy ;  
 10 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 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-  
 15 (alkyle inférieur), p.ex. méthoxycarbonylméthyle ; alkynyle inférieur, tel que 1-propynyle ; carboxy estérifié, tout particulièrement (alcoxy inférieur)carbonyle, p.ex. méthoxycarbonyle, n-propoxy carbonyle ou iso-propoxy carbonyle ; carbamoyle N-mono-substitué, tout particulièrement carbamoyle mono-substitué par alkyle  
 20 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 ; oxa(alkylène inférieur)-amino, p.ex. morpholino, aza(alkylène inférieur)-amino, p.ex. pipérazino, acylamino, p.ex. acétylamino ou benzoylamino ; (alkyle inférieur)  
 25 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 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  
 30 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.

Alkyle substitué est alkyle tel que défini ci-dessus, tout particulièrement alkyle inférieur, de préférence méthyle ; dans lequel un ou plusieurs, tout  
5 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  
10 trifluorométhyle.

Amino mono- ou di-substitué est tout particulièrement amino substitué par un 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  
15 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  
20 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  
25 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  
30 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  
5 di-substitué est également (alkylène inférieur)-amino, p.ex. pyrrolidino, 2-oxopyrrolidino ou pipéridino ; oxa(alkylène inférieur)-amino, p.ex. morpholino, ou aza(alkylène 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  
10 particulièrement fluor, chlore, ou brome.

Hydroxy éthérifié est tout particulièrement (alkyle en C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>)oxy, tel que n-décyloxy, alcoxy inférieur (préféré), tel que méthoxy, éthoxy, isopropyloxy, ou tert-butylloxy, phényl-(alcoxy inférieur), tel que benzyloxy, phényloxy, halogène-(alcoxy inférieur), tel que trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy ou 1,1,2,2-  
15 tétrafluoroéthoxy, ou alcoxy inférieur qui est substitué par hétéroaryle mono- ou 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  
20 particulièrement 3-isoquinolinyle, quinolinyle, indolyle ou thiazolyle.

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  
25 que tert-butoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, méthoxycarbonyle ou 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  
30 substitué par un ou deux substituants indépendamment sélectionnés à partir d'alkyle 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 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-quinolizinyne, isoquinolyle, quinolyle, phtalazinyle, naphtyridinyle, quinoxalyle, quinazolinyle, quinnolinyle, ptéridinyle, indolizinyne, 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, isoquinolinyle, tout particulièrement 3-isoquinolinyle, quinolinyle, tout particulièrement 4- ou 8-quinolinyle, 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.

5 Hétérocyclyle est tout particulièrement un système hétérocyclique possédant cinq, six ou sept chaînons 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  
10 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)-pipérazinyle, morpholinyle, p.ex. 2- ou 3-morpholinyle, 2-oxo-1H-azépin-3-yle, 2-tétrahydrofuranyle, ou 2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yle.

15 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.

Le pyrimidylaminobenzamide de formule I dans lequel Py désigne 5-pyrimidyle, R<sub>1</sub> est hydrogène, R<sub>2</sub> est [(3S)-3-(diméthylamino)-1-pyrrolidinyl]-  
20 méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényle et R<sub>4</sub> 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.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des pyrimidylaminobenzamides de formule I, dans laquelle py est 3-pyridyle, sont tout particulièrement ceux décrits  
25 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 utiles dans le cadre de la présente invention. Une préparation convenant pour l'administration du monochlorhydrate monohydraté nilotinib est décrite dans  
30 WO2008/037716.

Telle qu'employée dans la présente, l'expression « un trouble prolifératif ou tout autre état pathologique provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 ou PDGF-R » désigne le mélanome, tout particulièrement le mélanome abritant des mutations c-KIT, le cancer du sein, le cancer du côlon, 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 avec un chromosome de Philadelphie positif (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 la surface sous la courbe de concentration plasmatique.

L'expression « administration par voie orale d'un pyrimidylaminobenzamide de formule I dispersé dans une préparation à base de fruits », telle qu'employée dans la présente, signifie de préférence que le composé de formule I, seul ou de pair avec au moins un véhicule pharmaceutique adéquat, est dispersé dans une préparation à base de fruits et est administré, de préférence manuellement, dans la bouche du patient humain à l'aide d'un dispositif adéquat, p.ex. une cuillère. Si souhaité, de 100 à 250 ml d'eau peuvent être consommés de pair avec la préparation à base de fruits.

Tel qu'employé dans la présente, le terme « préparation à base de fruits » désigne un jus, une compote ou une purée préparé à partir de fruits, de préférence à partir de pommes, de poires ou de pêches, de préférence encore à partir de pommes. Selon un exemple de réalisation préféré de l'invention, la préparation à base de fruits employée est une compote de pommes. La compote de pommes est disponible sous les noms de marque Andros® compote de pommes, Mott's® compote de pommes et Odenwald Apfelmus (Odenwald-Früchte GmbH, Allemagne). Le jus de pamplemousse est connu pour affecter les propriétés cinétiques de la prise du produit chez les patients humains. Par conséquent, le terme « préparation à base de fruits » ne comprend pas les jus, compotes ou purées préparés à partir de jus de pamplemousse.

Dans le cadre de la présente invention, la dose journalière totale de nilotinib peut être ajustée aux besoins des patients tout particulièrement en fonction de la maladie à traiter et du statut de la maladie dont souffre le patient recevant le traitement, mais dans aucun cas, elle ne dépassera une dose journalière totale de 800 mg.

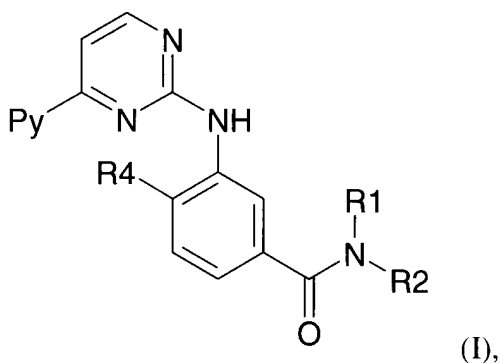
Selon un exemple de préparation de l'invention, les contenus de deux capsules de 200 mg de nilotinib, telles que décrites dans WO2008/037716, sont chacun dispersés dans une cuillère à café de compote de pommes ce qui résulte en une administration unique par voie orale de 400 mg de nilotinib.

De préférence, le mélange du composé de formule I dispersé dans une préparation à base de fruits devrait être pris immédiatement suite à sa préparation, caractérisé en ce que le terme « immédiatement », dans le cadre de la présente

invention, signifie dans un délai de 30 minutes, de préférence de 15 minutes, de préférence encore de 5 minutes et de préférence encore de 2 minutes suite à sa préparation.

La présente invention prévoit également un conditionnement commercial  
 5 contenant un pyrimidylaminobenzamide de formule I, p.ex. nilotinib, tel que défini dans la présente de pair avec les instructions permettant de disperser le pyrimidylaminobenzamide de formule I, p.ex. nilotinib, dans une préparation à base de fruits.

Selon un autre aspect, la présente invention se rapporte à un  
 10 pyrimidylaminobenzamide de formule I



dans laquelle,

(a) Py désigne 3-pyridyle,

$R_1$  représente hydrogène, alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur),  
 15 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  
 20 comprenant 0, 1, 2 ou 3 atomes d'azote cycliques et 0 ou 1 atome d'oxygène et 0 ou 1 atome de soufre, lesdits groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ; et

$R_3$  représente hydroxy, alcoxy inférieur, acyloxy, carboxy, (alcoxy inférieur)carbonyle, carbamoyle, carbamoyle *N*-mono- ou *N,N*-di-substitué,  
 25 amino, amino mono- ou di-substitué, cycloalkyle, hétérocyclyle, un groupe aryle,

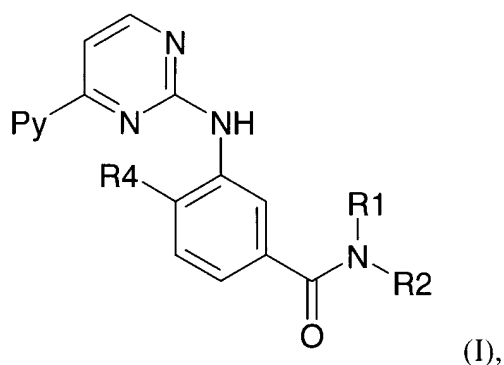
ou un groupe hétéroaryle mono- ou bi-cyclique comprenant 0, 1, 2 ou 3 atomes d'azote cycliques et 0 ou 1 atome d'oxygène et 0 ou 1 atome de soufre, lesdits groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ;  
ou

- 5 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, 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  
10 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, caractérisé en ce que l'atome d'azote est non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur) *N*-mono- ou *N,N*-di-substitué, cycloalkyle, (alcoxy inférieur)carbonyl,  
15 carboxy, phényle, phényle substitué, pyridinyle, pyrimidinyle ou pyrazinyle ;  
R<sub>4</sub> représente hydrogène, alkyle inférieur ou halogène ;  
ou

- (b) Py désigne 5-pyrimidyle, R<sub>1</sub> est hydrogène, R<sub>2</sub> est [[(3*S*)-3-(diméthylamino)- 1-pyrrolidinyl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényle et R<sub>4</sub> est méthyle ;  
20 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, destiné au traitement d'un trouble prolifératif ou 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 composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et, éventuellement, ses véhicules pharmaceutiquement acceptables, sont dispersés dans  
25 une préparation à base de fruits.

De plus, la présente invention se rapporte à l'utilisation d'un pyrimidylaminobenzamide de formule I





dans laquelle,

(a) Py désigne 3-pyridyle,

$R_1$  représente hydrogène, alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur),  
 5 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  
 10 comprenant 0, 1, 2 ou 3 atomes d'azote cycliques et 0 ou 1 atome d'oxygène et 0  
 ou 1 atome de soufre, lesdits groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou  
 mono- ou poly-substitué ; et

$R_3$  représente hydroxy, alcoxy inférieur, acyloxy, carboxy, (alcoxy  
 inférieur)carbonyle, carbamoyle, carbamoyle *N*-mono- ou *N,N*-di-substitué,  
 15 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, lesdits  
 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-substitué 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  
 20 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,

caractérisé en ce que l'atome d'azote est non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur) *N*-mono- ou *N,N*-di-substitué, cycloalkyle, (alcoxy inférieur)carbonyle, carboxy, phényle, phényle substitué, pyridinyle, pyrimidinyle ou pyrazinyle ;  
 5  $R_4$  représente hydrogène, alkyle inférieur ou halogène ;

ou

(b) Py désigne 5-pyrimidyle,  $R_1$  est hydrogène,  $R_2$  est [[(3*S*)-3-(diméthylamino)- 1-pyrrolidinyl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényle et  $R_4$  est méthyle ;

10 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,  
 dans la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'un trouble prolifératif ou 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 conçu pour être dispersé dans une  
 15 préparation à base de fruits, éventuellement de pair avec ses véhicules pharmaceutiquement acceptables, et être administré par voie orale à un patient humain le nécessitant.

### EXEMPLES

20 Exemple 1 : Tests de stabilité *in vitro*

Le contenu de capsules de nilotinib préparées tel que décrit dans WO2008/037716 est dispersé dans du yogourt ou de la compote de pommes. Il est indiqué que le nilotinib est stable à température ambiante pendant 15 minutes avec une récupération moyenne du nilotinib comprise entre 97,6 et 99,9 %.

25

Exemple 2 : Etude croisée randomisée, à cadre ouvert, réalisée en trois périodes dans un seul centre auprès de 48 sujets en bonne santé destinée à comparer la biodisponibilité du nilotinib lorsque celui-ci est administré en tant que capsule intacte ou lorsque le contenu de la capsule est mélangé avec du yogourt ou de la compote de pommes aux volontaires en bonne santé (HV)

30

Les volontaires en bonne santé (HV) âgés entre 18 et 65 ans ont reçu alors qu'ils étaient à jeun soit une administration unique par voie orale de 400 mg de nilotinib sous forme de deux capsules intactes de 200 mg de nilotinib (traitement A) ; soit une administration unique par voie orale de 400 mg de nilotinib - les contenus  
5 des deux capsules de 200 mg de nilotinib étaient dispersés dans une cuillère à café de yogourt écrémé nature (traitement B) ; soit une administration unique par voie orale de 400 mg de nilotinib - les contenus des deux capsules de 200 mg de nilotinib étaient dispersés dans une cuillère à café de compote de pommes (traitement C). Des  
10 prélèvements sanguin en série effectués de façon à déterminer la concentration sérique de nilotinib ont été effectués pendant une période allant jusqu'à 72 heures suite à chaque administration de nilotinib. Tous les traitements ont été administrés avec 240 mL d'eau, le matin, après une nuit de jeûne d'au moins 10 heures. Les sujets sont restés à jeun pendant 4 heures suite à l'administration. Des repas  
15 standardisés ont été servis 4 heures (dîner) et 10 heures (super) après l'administration de nilotinib. La consommation de pamplemousse, de jus de pamplemousse, ou de toute autre boisson caféinée a été interdite durant les 48 heures qui précédaient le début de l'étude.

Les concentrations sériques de nilotinib ont été déterminées à partir des échantillons de sang collectés pré-dose (heure 0) et 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24,  
20 36, 48, et 72 heures suite à l'administration du nilotinib au cours des jours 1, 13, et 25. A chaque fois, 2,5 mL de sang total ont été prélevés à l'aide d'un tube Serum Separator Vacutainer® (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, USA). Le tube est laissé au repos en position verticale à température ambiante pendant 30 minutes préalablement à une centrifugation à 5°C pendant 10  
25 minutes à 1 100 g. Immédiatement après la centrifugation, l'échantillon de sérum supérieur a été transféré et congelé pour stockage à  $\leq -15^{\circ}\text{C}$  jusqu'à ce qu'il soit transporté jusqu'au site d'analyse des échantillons.

Les concentrations sériques de nilotinib ont été mesurées à l'aide d'une analyse validée de chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem (CL-  
30 SM/SM), telle que décrite précédemment, légèrement modifiée (Larson RA, le Coutre PD, Reiffers J et al. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 6501)). Le

nilotinib et le standard interne, [M+4]nilotinib, ont été extraits à partir d'un échantillon de sérum de 100 µL avec 700 µL d'éther de méthyle tertiaire et de butyle (MTBE). La couche de MTBE a été transférée, évaporée jusqu'à ce qu'elle soit sèche, et reconstituée avec 400 µL d'un mélange d'acétonitrile et d'acide formique à 5 0,2% (40:60, v/v). Une chromatographie a été réalisée à l'aide d'une colonne Polar-RP, Phenomenex Synergi™ (taille des particules 4 µm, 50 mm x 2 mm i.d.) (Phenomenex, Inc, Torrance, Californie), maintenue à température ambiante. L'élution des substances à analyser a été réalisée à l'aide d'une élution isocratique selon une vitesse de flux de 0,5 mL/min avec des phases mobiles d'acide formique à 10 0,2% dans un mélange formate d'ammonium aqueux 10 mM:acide formique à 0,2% dans de l'acétonitrile (60:40, v/v). La détection a été réalisée par SM/SM selon un mode positif pour les ions sur un spectromètre de masse Sciex API4000 (Applied Biosystem, USA) avec un contrôle des réactions multiples de m/z 530→289 pour le nilotinib et 534→293 pour le standard interne. La limite inférieure de quantification 15 du nilotinib était de 2,50 ng/mL à l'aide d'un échantillon de sérum de 100 µL. La précision de l'analyse au niveau de chaque taux QC était <11% et l'exactitude était comprise dans la gamme allant de 95,2% à 104,3%.

Suite à l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de nilotinib sous forme de deux capsules intactes de 200 mg, le pic de concentration sérique de 20 nilotinib est apparu après un temps moyen ( $t_{max}$ ) de 4,0 heures, et les valeurs  $C_{max}$  étaient de 398 ng/mL. Le  $t_{1/2}$  moyen du nilotinib s'est avéré être de 19,8 heures. Ces résultats sont en accord avec ceux observés lors d'études précédentes réalisées sur des volontaires en bonne santé qui ont reçu une dose identique de 400 mg de nilotinib par voie orale sous forme de capsules intactes.

25 Comparativement à l'administration de 400 mg de nilotinib sous forme de deux capsules intactes de 200 mg (Traitement A), l'exposition systémique du nilotinib s'est avérée être généralement supérieure suite à l'administration des contenus de deux capsules de nilotinib (400 mg) mélangés à du yogourt (Traitement B). Les valeurs géométriques moyennes de  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$ , et  $AUC_{0-inf}$  du nilotinib 30 ont augmenté de 31%, 11%, et 8% respectivement. Les valeurs CI 90% du rapport

géométrique moyen (Traitement B vs A) du nilotinib  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  et  $AUC_{0-\infty}$  étaient de 1,22-1,41, 1,05-1,06, et 1,02-1,15, respectivement.

L'administration des contenus de deux capsules de nilotinib (400 mg) dispersés dans de la compote de pommes (Traitement C), fait preuve d'une exposition similaire comparativement à l'administration du nilotinib sous forme de capsules intactes (Traitement A). Le rapport géométrique moyen (Traitement C vs A) du nilotinib  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$ , et  $AUC_{0-inf}$  était de 0,95, 0,99, et 0,97 respectivement, et les valeurs CI 90% correspondantes étaient de 0,88-1,02, 0,94-1,04, et 0,90-1,03 respectivement.

10 Les résultats sont résumés au Tableau 1.

Tableau 1 : Résultats de l'étude

Paramètres pharmacocinétiques	Moyenne géométrique		Rapport et CI 90% B vs A
	Traitement A (capsule intacte)	Traitement B (mélange avec du yogurt)	
Tmax (h)	4,0	4,0	-0,02 (-8,0, 6,0)
Cmax (ng/mL)	398	525	1,31 (1,22 – 1,41)
AUC0-t (ng*h/mL)	11 223	12 559	1,11 (1,05 – 1,16)
AUC0-∞ (ng*h/mL)	11 965	13 655	1,08 (1,02 – 1,15)
t <sub>1/2</sub> (h)	19,7	21,0	NA
	Traitement A (capsule intacte)	Traitement C (mélange avec de la compote de pommes)	Rapport et CI 90% B vs A
Tmax (h)	4,0	3,0	-0,02 (-6,00, 6,07)
Cmax (ng/mL)	398	378	0,95 (0,88 – 1,02)
AUC0-t(ng*h/mL)	11 223	11 214	0,99 (0,94 – 1,04)
AUC0-∞ (ng*h/mL)	11 965	12 105	0,97 (0,90 – 1,03)
t <sub>1/2</sub> (h)	19,7	20,6	NA

Les études permettent les conclusions suivantes :

- 15
- L'administration unique par voie orale de 400 mg de nilotinib, à l'aide de deux capsules de 200 mg de nilotinib dont les contenus sont dispersés dans une cuillère à café de yogourt écrémé nature n'est pas bioéquivalente à

l'administration unique par voie orale de 400 mg de nilotinib sous forme de capsules intactes.

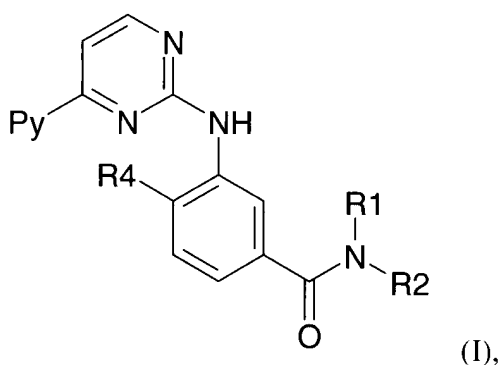
- L'administration unique par voie orale de 400 mg de nilotinib, à l'aide de deux capsules de 200 mg de nilotinib dont les contenus sont dispersés dans une cuillère à café de compote de pommes est bioéquivalente à l'administration unique par voie orale de 400 mg de nilotinib sous forme de capsules intactes.

Les études indiquent également que l'administration du nilotinib dans une préparation à base de fruits est sûre et bien tolérée par les sujets humains.

10

**REVENDICATIONS**

1. Procédé de traitement d'un trouble prolifératif ou d'autres états pathologiques provoqués par l'intermédiaire de l'activité kinase de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 ou PDGF-R comprenant l'administration par voie orale d'une dose efficace d'un pyrimidylaminobenzamide de formule (I) :



dans laquelle,

- (a) Py désigne 3-pyridyle,
- 10  $R_1$  représente hydrogène, alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur), acyloxy-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), ou phényle-(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
- 15 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, lesdits groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ; et
- 20  $R_3$  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 bicyclique comprenant 0, 1, 2 ou 3 atomes d'azote cycliques et 0 ou 1

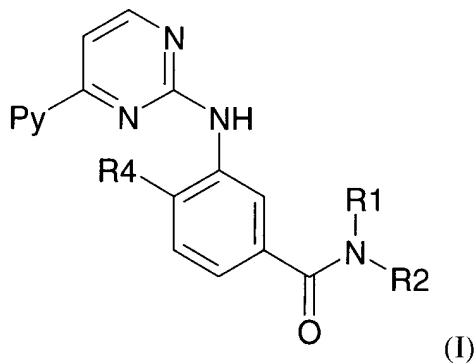
- atome d'oxygène et 0 ou 1 atome de soufre, lesdits groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ; ou
- $R_1$  et  $R_2$ , ensemble, représentent alkylène avec 4, 5 ou 6 atomes de carbone éventuellement mono- ou di-substitué par alkyle inférieur, cycloalkyle, hétérocyclyle, phényle, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, amino mono- ou di-substitué, oxo, pyridyle, pyrazinyle ou pyrimidinyle ;
- 5 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, caractérisé en ce que l'atome d'azote
- 10 est non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur) *N*-mono- ou *N,N*-di-substitué, cycloalkyle, (alcoxy inférieur)carbonyle, carboxy, phényle, phényle substitué, pyridinyle, pyrimidinyle ou
- 15 pyrazinyle ;
- $R_4$  représente hydrogène, alkyle inférieur ou halogène ;
- Ou
- (b) Py désigne 5-pyrimidyle,  $R_1$  est hydrogène,  $R_2$  est [[[3S)-3-(diméthylamino)-1-pyrrolidinyl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényle et  $R_4$
- 20 est méthyle ;
- ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et, éventuellement, ses véhicules pharmaceutiquement acceptables, dispersée dans une préparation à base de fruits, à un patient humain le nécessitant.
- 25 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le pyrimidylaminobenzamide est le 4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-*N*-[5-(4-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorométhyl)-phényl] benzamide.



3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le pyrimidylaminobenzamide est employé sous forme de son chlorhydrate monohydraté.
  
- 5 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le trouble prolifératif ou l'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 (AML), la leucémie qui  
10 répond à une inhibition de l'activité tyrosine kinase de Abl, le mésothéliome, la mastocytose systémique, le syndrome hyperéosinophile (HES), la fibrose, l'arthrite rhumatoïde, la polyarthrite, la sclérodermie, la lupus érythémateux, les maladies du greffon contre l'hôte, la neurofibromatose, l'hypertension pulmonaire, la maladie d'Alzheimer, les séminomes et les dysgerminomes et  
15 le psoriasis.
  
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le trouble prolifératif ou l'autre état pathologique est choisi parmi les  
20 GIST, la CML, la Ph+ ALL, la mastocytose systémique, le HES, la fibrose, la sclérodermie, la neurofibromatose et l'hypertension artérielle pulmonaire.
  
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le patient humain est un patient âgé ou en pédiatrie.
  
- 25 7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la préparation à base de fruits est un jus, une compote ou une purée préparé à partir de fruits.
  
8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la préparation à base de fruits est une compote de pommes.

30

9. Conditionnement commercial contenant un pyrimidylaminobenzamide de formule I



dans laquelle,

5 (a) Py désigne 3-pyridyle,

R<sub>1</sub> représente hydrogène, alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur), acyloxy-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), ou phényl-(alkyle inférieur) ;

10 R<sub>2</sub> représente hydrogène, alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R<sub>3</sub> 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, lesdits groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou polysubstitués ; et

15 R<sub>3</sub> représente hydroxy, alcoxy inférieur, acyloxy, carboxy, (alcoxy inférieur)carbonyle, carbamoyle, carbamoyle N-mono- ou N,N-disubstitué, amino, amino mono- ou disubstitué, 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, lesdits groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou polysubstitués ;

20 du, dans laquelle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble représentent alkylène avec quatre, 25 cinq ou six atomes de carbone éventuellement mono- ou disubstitués par

alkyle inférieur, cycloalkyle, hétérocyclyle, phényle, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, amino mono- ou disubstitué, oxo, pyridyle, pyrazinyle ou pyrimidinyle ; benzalkylène avec quatre ou cinq atomes de carbone ;

5 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 caractérisé en ce que l'atome d'azote est non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur) N-mono- ou

10 N,N-disubstitué, cycloalkyle, (alcoxy inférieur)carbonyl, carboxy, phényle, phényle substitué, pyridinyle, pyrimidinyle, ou pyrazinyle ; R<sub>4</sub> 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,

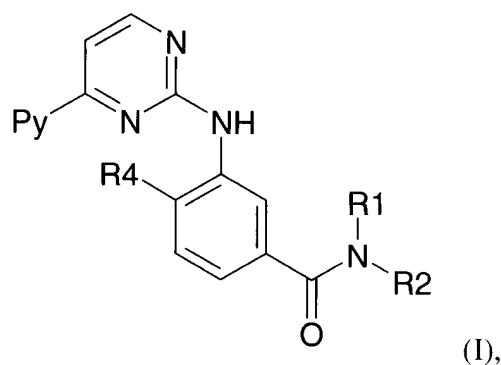
15 ou

(b) Py désigne 5-pyrimidyle, R<sub>1</sub> est hydrogène, R<sub>2</sub> est [[[3S)-3-(diméthylamino)- 1-pyrrolidinyl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényle et R<sub>4</sub> est méthyle ;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, respectivement,

20 de pair avec les instructions nécessaires pour disperser le composé de formule I ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans une préparation à base de fruits.

10. Pyrimidylaminobenzamide de formule I



25

dans laquelle,

(a) Py désigne 3-pyridyle,

5  $R_1$  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  
10 0 ou 1 atome d'oxygène et 0 ou 1 atome de soufre, lesdits groupes, dans chacun des cas, sont non substitués ou mono- ou poly-substitués ; et

$R_3$  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-  
15 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, lesdits 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  
20 carbone éventuellement mono- ou di-substitué 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  
25 d'azote et 3 ou 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'atome d'azote est non substitué ou substitué par alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), (alcoxy inférieur)carbonyl-(alkyle inférieur), carboxy-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur), carbamoyl-(alkyle inférieur) *N*-mono- ou *N,N*-di-substitué, cycloalkyle, (alcoxy inférieur)carbonyle,  
30 carboxy, phényle, phényle substitué, pyridinyle, pyrimidinyle ou pyrazinyle ;

R<sub>4</sub> représente hydrogène, alkyle inférieur ou halogène ;

ou

(b) Py désigne 5-pyrimidyle, R<sub>1</sub> est hydrogène, R<sub>2</sub> est [[[3S)-3-(diméthylamino)-1-pyrrolidinyl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)phényle et R<sub>4</sub> est méthyle ;

5

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, destiné au traitement d'un trouble prolifératif ou 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 composé de formule (I), ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et, éventuellement, ses véhicules pharmaceutiquement acceptables, sont dispersées dans une préparation à base de fruits.

10