

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-081907- -00000-0000

Fecha: 2012-05-17 16:47:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

**TITULO: MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS
PROLIFERATIVOS Y OTRAS CONDICIONES PATOLÓGICAS MEDIADAS POR
LA ACTIVIDAD DE CINASA DE BCR-ABL, C-KIT, DDR1, DDR2 O PDGF-R.**

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 17 de Mayo de 2012

P2012/000038



No. 12-081907- -00000-0000

Fecha: 2012-05-17 16:47:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000038

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Neil GALLAGHER; (2) Ophelia YIN.

Dirección: (1) Postfach, CH-4002 Basel Suiza; (2) 66 Henning Terrace, Denville, New Jersey 07834 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: (1) Irlandesa; (2) China

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/056926

Fecha Noviembre 17, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/062927 A1

Fecha Mayo 26, 2011

6

Título (54) MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PROLIFERATIVOS Y OTRAS CONDICIONES PATOLÓGICAS MEDIADAS POR LA ACTIVIDAD DE CINASA DE BCR-ABL, C-KIT, DDR1, DDR2 O PDGF-R.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/506; A61P 35/00; A61K 9/00.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 17, 2009

(31) Número de Solicitud

61/261,812

9

Comprobante de pago No. 12-0048271

Fecha Mayo 16, 2012



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102332



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



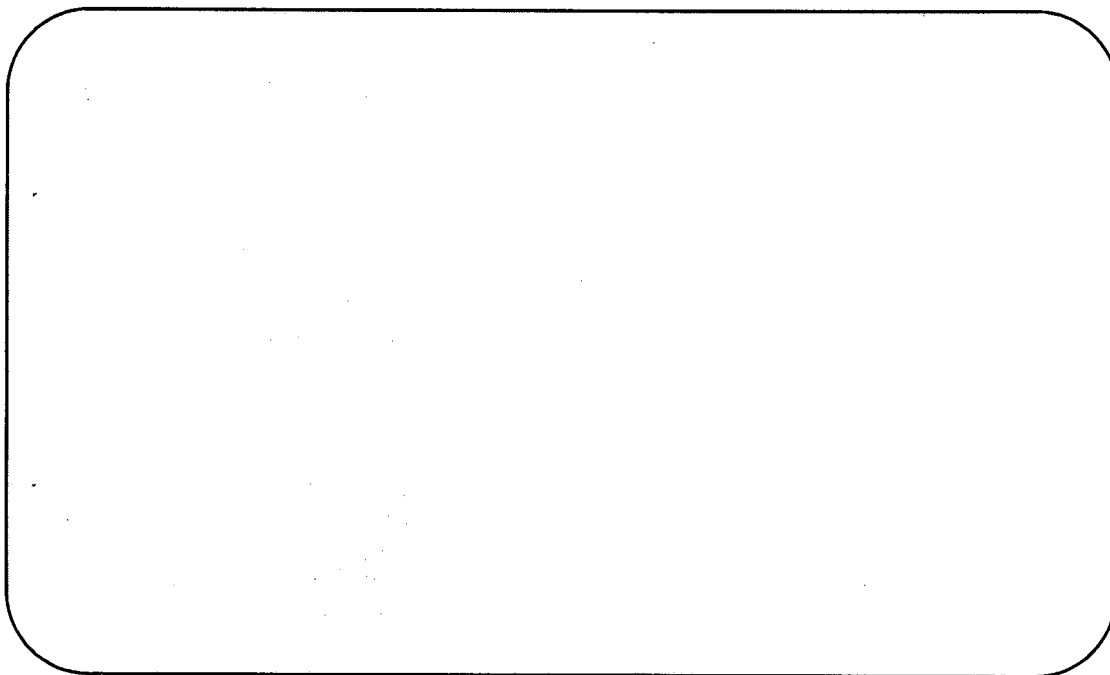
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0048271

Bogotá D.C., Mayo 16 de 2012 - 10:13:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455546254	15/05/2012	2.960.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-081907-00000-0000

Fecha: 2012-05-17 16:47:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 16 de 2012 - 10:13:14

A

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica

Pascal Traub

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. J. J. J.*

3. in his/her function as *off. not.*

4. and certified by the seal of the *Commune*

Certified *23. Aug. 2006*

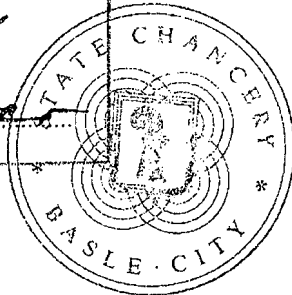
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *8'0491 18'584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 May 2011 (26.05.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/062927 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/506 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/056926

(22) International Filing Date:

17 November 2010 (17.11.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/261,812 17 November 2009 (17.11.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GALLAGHER, Neil** [IE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **YIN, Ophelia** [CN/US]; 66 Henning Terrace, Denville, New Jersey 07834 (US).

(74) Agent: **MULKEEN, Matthew**; Novartis, Patent Department, One Health Plaza, Bldg. 101, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

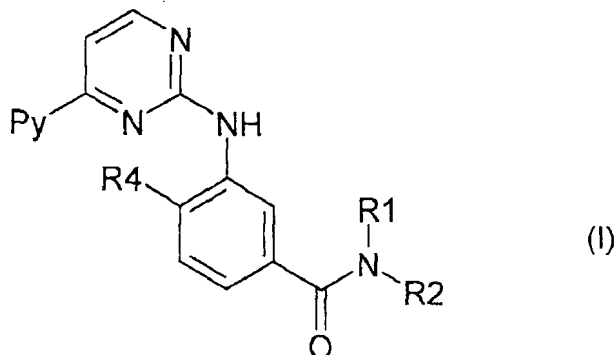
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

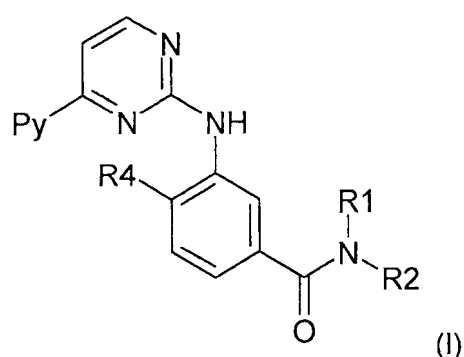
(54) Title: METHOD OF TREATING PROLIFERATIVE DISORDERS AND OTHER PATHOLOGICAL CONDITIONS MEDIATED BY BCR-ABL, C-KIT, DDR1, DDR2 OR PDGF-R KINASE ACTIVITY



(57) Abstract: The present invention relates to a regimen for the administration of a pyrimidinyl-aminobenzamide of formula (I) wherein the radicals as defined herein, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of proliferative disorders, particularly solid and liquid tumors, and other pathological conditions mediated by the Bcr-Abl oncoprotein, the cell transmembrane tyrosine kinase receptor c-Kit, DDR1 (discoidin domain receptor 1), DDR2 (discoidin domain receptor 2) or PDGF-R (platelet derived growth factor receptor) kinase activity, wherein the pyrimidinylaminobenzamide of formula I and, optionally, pharmaceutically acceptable carriers, are dispersed in a fruit preparation.

METHOD OF TREATING PROLIFERATIVE DISORDERS AND OTHER PATHOLOGICAL CONDITIONS MEDIATED BY BCR-ABL, C-KIT, DDR1, DDR2 OR PDGF-R KINASE ACTIVITY

The present invention relates to a regimen for the administration of a pyrimidinaminobenzamide of formula I



wherein

(a) Py denotes 3-pyridyl,

R₁ represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, or phenyl-lower alkyl;

R₂ represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted by one or more identical or different radicals R₃, cycloalkyl, benzcycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising zero, one, two or three ring nitrogen atoms and zero or one oxygen atom and zero or one sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or polysubstituted; and

R₃ represents hydroxy, lower alkoxy, acyloxy, carboxy, lower alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl, amino, mono- or disubstituted amino, cycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising zero, one, two or three ring nitrogen atoms and zero or one oxygen atom and zero or one sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or polysubstituted;

or wherein R₁ and R₂ together represent alkylene with four, five or six carbon atoms optionally mono- or disubstituted by lower alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, mono- or disubstituted amino, oxo, pyridyl, pyrazinyl or pyrimidinyl; benzalkylene with four or five carbon atoms; oxaalkylene with one oxygen and three or four carbon atoms; or azaalkylene with one nitrogen and three or four carbon atoms

wherein nitrogen is unsubstituted or substituted by lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, carbamoyl-lower alkyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl-lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxy-carbonyl, carboxy, phenyl, substituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl;

R₄ represents hydrogen, lower alkyl, or halogen;

or

(b) Py denotes 5-pyrimidyl, R₁ is hydrogen, R₂ is [(3S)-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl and R₄ is methyl;

or of a pharmaceutically acceptable salt thereof,

for the treatment of proliferative disorders, particularly solid and liquid tumors, and other pathological conditions mediated by the Bcr-Abl oncoprotein, the cell transmembrane tyrosine kinase receptor c-Kit, DDR1 (discoidin domain receptor 1), DDR2 (discoidin domain receptor 2) or PDGF-R (platelet derived growth factor receptor) kinase activity.

The compound of formula I, wherein Py denotes 3-pyridyl, R₁ represents hydrogen, R₂ represents 5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluoromethyl)-phenyl and R₄ represents methyl, is known under the International Non-proprietary Name "nilotinib". Nilotinib (4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-N-[5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluoromethyl)-phenyl] benzamide) is approved and marketed in the form of its monohydrochloride monohydrate salt under the brand name Tasigna™. Nilotinib is an ATP-competitive inhibitor for Bcr-Abl and also inhibits c-Kit, DDR1, DDR2 and PDGF-R kinase activity at clinically relevant concentrations. Tasigna™ is available as 200 mg hard gelatin capsule for oral administration for the treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukaemia (CML) in the chronic phase (CP) and accelerated phase (AP) in patients resistant to or intolerant of at least one prior therapy including imatinib. For the treatment of CML a daily dose of 800 mg of nilotinib is applied in two doses of 400 mg each.

The effect of food on the pharmacokinetic parameters of 400 mg oral dose of nilotinib in the capsule formulation mentioned above was studied in human subjects. The concomitant administration of nilotinib with food significantly increased subjects exposure. In said study the total exposure (AUC_{0-t}) was 82 % and C_{max} was 112 % after a high fat breakfast, whereas the increase in total exposure (AUC_{0-t}) was 29 % and C_{max} was 55 % after a light breakfast given 30 minutes prior to dosing. In view of these findings, it is recommended that nilotinib shall not be taken with a meal in order to minimize the effect of

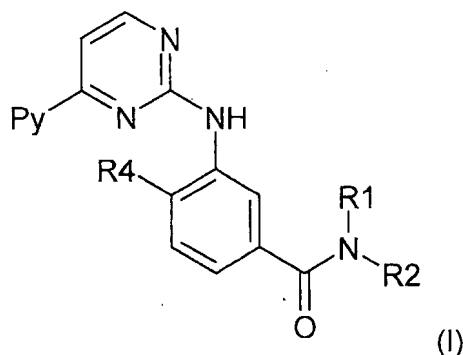
food on nilotinib bioavailability. A statement in this regard is, for instance, included in sections 4.2, 4.4 and 4.5 of the SPC (Summary of Product Characteristics) of the marketing authorization for Tasigna™ issued by the European Medicines Agency (EMA). Concurrent intake of grapefruit juice also resulted in a modest increase in nilotinib absorption; C_{max} increased by 60% and AUC increased by 29% (Yin OQ, Gallagher N, Li A, et al. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50:188-194).

Certain patients, for instance elderly patients and pediatric patients, sometimes have difficulties to swallow hard gelatin capsules as a whole. For those patients, suffering from a proliferative disorder, particularly a solid and liquid tumor disorder, or other pathological conditions mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity, an alternative dosage form for nilotinib is required. For pediatric patients also dosage flexibility is desirable in order to allow dosage adjustment in accordance with body weight.

It was now surprisingly found that the problem described above can be resolved by oral administration of nilotinib dispersed in a fruit preparation.

More specifically, as shown in the Examples, a single oral administration of 400 mg nilotinib (contents of two 200 mg nilotinib capsules), each dispersed in one teaspoon of applesauce is bioequivalent to a single oral administration of 400 mg nilotinib given as intact capsules. However, the same amount dispersed in plain non-fat yogurt is not found to be bioequivalent.

Hence, the present invention relates to a method of treating a proliferative disorder or other pathological conditions mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity comprising oral administration of an effective dose of a pyrimidinaminobenzamide of formula I



wherein the radicals have the meanings as provided above, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof, and, optionally, other pharmaceutically acceptable carriers, dispersed in a fruit preparation, to a human patient in need thereof.

The general terms used hereinbefore and hereinafter preferably have within the context of this disclosure the following meanings, unless otherwise indicated:

The prefix "lower" denotes a radical having up to and including a maximum of 7, especially up to and including a maximum of 4 carbon atoms, the radicals in question being either linear or branched with single or multiple branching.

Where the plural form is used for compounds, salts, and the like, this is taken to mean also a single compound, salt, or the like.

Lower alkyl is preferably alkyl with from and including 1 up to and including 7, preferably from and including 1 to and including 4, and is linear or branched; preferably, lower alkyl is butyl, such as n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, propyl, such as n-propyl or isopropyl, ethyl or methyl. Preferably lower alkyl is methyl, propyl or tert-butyl.

Lower acyl is preferably formyl or lower alkylcarbonyl, in particular acetyl.

An aryl group is an aromatic radical which is bound to the molecule via a bond located at an aromatic ring carbon atom of the radical. In a preferred embodiment, aryl is an aromatic radical having 6 to 14 carbon atoms, especially phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, fluorenyl or phenanthrenyl, and is unsubstituted or substituted by one or more, preferably up to three, especially one or two substituents, especially selected from

amino, mono- or disubstituted amino, halogen, lower alkyl, substituted lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl, hydroxy, etherified or esterified hydroxy, nitro, cyano, carboxy, esterified carboxy, alkanoyl, benzoyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, lower alkylthio, phenylthio, phenyl-lower alkylthio, lower alkylphenylthio, lower alkylsulfinyl, phenylsulfinyl, phenyl-lower alkylsulfinyl, lower alkylphenylsulfinyl, lower alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, phenyl-lower alkylsulfonyl, lower alkylphenylsulfonyl, halogen-lower alkylmercapto, halogen-lower alkylsulfonyl, such as especially trifluoromethanesulfonyl, dihydroxybora ($-B(OH)_2$), heterocyclyl, a mono- or bicyclic heteroaryl group and lower alkylene dioxy bound at adjacent C-atoms of the ring, such as methylene dioxy. Aryl is more preferably phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl, which in each case is either unsubstituted or independently substituted by one or two substituents selected from the group comprising halogen, especially fluorine, chlorine, or bromine; hydroxy; hydroxy etherified by lower alkyl, e.g. by methyl, by halogen-lower alkyl, e.g. trifluoromethyl, or by phenyl; lower alkylene dioxy bound to two adjacent C-atoms, e.g. methylenedioxy, lower alkyl, e.g. methyl or propyl; halogen-lower alkyl, e.g. trifluoromethyl; hydroxy-lower alkyl, e.g. hydroxymethyl or 2-hydroxy-2-propyl; lower alkoxy-lower alkyl; e.g. methoxymethyl or 2-methoxyethyl; lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, e.g. methoxycarbonylmethyl; lower alkynyl, such as 1-propynyl; esterified carboxy, especially lower alkoxycarbonyl, e.g. methoxycarbonyl, n-propoxy carbonyl or iso-propoxy carbonyl; N-mono-substituted carbamoyl, in particular carbamoyl monosubstituted by lower alkyl, e.g. methyl, n-propyl or iso-propyl; amino; lower alkylamino, e.g. methylamino; di-lower alkylamino, e.g. dimethylamino or diethylamino; lower alkylene-amino, e.g. pyrrolidino or piperidino; lower oxaalkylene-amino, e.g. morpholino, lower azaalkylene-amino, e.g. piperazino, acylamino, e.g. acetylamino or benzoylamino; lower alkylsulfonyl, e.g. methylsulfonyl; sulfamoyl; or phenylsulfonyl.

A cycloalkyl group is preferably cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl, and may be unsubstituted or substituted by one or more, especially one or two, substituents selected from the group defined above as substituents for aryl, most preferably by lower alkyl, such as methyl, lower alkoxy, such as methoxy or ethoxy, or hydroxy, and further by oxo or fused to a benzo ring, such as in benzocyclopentyl or benzocyclohexyl.

Substituted alkyl is alkyl as last defined, especially lower alkyl, preferably methyl; where one or more, especially up to three, substituents may be present, primarily from the

group selected from halogen, especially fluorine, amino, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, N-lower alkanoylamino, hydroxy, cyano, carboxy, lower alkoxy carbonyl, and phenyl-lower alkoxy carbonyl. Trifluoromethyl is especially preferred.

Mono- or disubstituted amino is especially amino substituted by one or two radicals selected independently of one another from lower alkyl, such as methyl; hydroxy-lower alkyl, such as 2-hydroxyethyl; lower alkoxy lower alkyl, such as methoxy ethyl; phenyl-lower alkyl, such as benzyl or 2-phenylethyl; lower alkanoyl, such as acetyl; benzoyl; substituted benzoyl, wherein the phenyl radical is especially substituted by one or more, preferably one or two, substituents selected from nitro, amino, halogen, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, hydroxy, cyano, carboxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkanoyl, and carbamoyl; and phenyl-lower alkoxy carbonyl, wherein the phenyl radical is unsubstituted or especially substituted by one or more, preferably one or two, substituents selected from nitro, amino, halogen, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, hydroxy, cyano, carboxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkanoyl, and carbamoyl; and is preferably N-lower alkylamino, such as N-methylamino, hydroxy-lower alkylamino, such as 2-hydroxyethylamino or 2-hydroxypropyl, lower alkoxy lower alkyl, such as methoxy ethyl, phenyl-lower alkylamino, such as benzylamino, N,N-di-lower alkylamino, N-phenyl-lower alkyl-N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylphenylamino, lower alkanoylamino, such as acetylamino, or a substituent selected from the group comprising benzoylamino and phenyl-lower alkoxy carbonylamino, wherein the phenyl radical in each case is unsubstituted or especially substituted by nitro or amino, or also by halogen, amino, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, hydroxy, cyano, carboxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkanoyl, carbamoyl or aminocarbonylamino. Disubstituted amino is also lower alkylene-amino, e.g. pyrrolidino, 2-oxopyrrolidino or piperidino; lower oxaalkylene-amino, e.g. morpholino, or lower azaalkylene-amino, e.g. piperazino or N-substituted piperazino, such as N-methylpiperazino or N-methoxycarbonylpiperazino.

Halogen is especially fluorine, chlorine, bromine, or iodine, especially fluorine, chlorine, or bromine.

Etherified hydroxy is especially C₈-C₂₀alkyloxy, such as n-decyloxy, lower alkoxy (preferred), such as methoxy, ethoxy, isopropoxy, or tert-butyloxy, phenyl-lower alkoxy, such as benzyloxy, phenyloxy, halogen-lower alkoxy, such as trifluoromethoxy, 2,2,2-

trifluoroethoxy or 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, or lower alkoxy which is substituted by mono- or bicyclic heteroaryl comprising one or two nitrogen atoms, preferably lower alkoxy which is substituted by imidazolyl, such as 1H-imidazol-1-yl, pyrrolyl, benzimidazolyl, such as 1-benzimidazolyl, pyridyl, especially 2-, 3- or 4-pyridyl, pyrimidinyl, especially 2-pyrimidinyl, pyrazinyl, isoquinolinyl, especially 3-isoquinolinyl, quinolinyl, indolyl or thiazolyl.

Esterified hydroxy is especially lower alkanoyloxy, benzoyloxy, lower alkoxycarbonyloxy, such as tert-butoxycarbonyloxy, or phenyl-lower alkoxycarbonyloxy, such as benzyloxycarbonyloxy.

Esterified carboxy is especially lower alkoxycarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, or phenyloxycarbonyl.

Alkanoyl is primarily alkylcarbonyl, especially lower alkanoyl, e.g. acetyl.

N-Mono- or N,N-disubstituted carbamoyl is especially substituted by one or two substituents independently selected from lower alkyl, phenyl-lower alkyl and hydroxy-lower alkyl, or lower alkylene, oxa-lower alkylene or aza-lower alkylene optionally substituted at the terminal nitrogen atom.

A mono- or bicyclic heteroaryl group comprising zero, one, two or three ring nitrogen atoms and zero or one oxygen atom and zero or one sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or polysubstituted, refers to a heterocyclic moiety that is unsaturated in the ring binding the heteroaryl radical to the rest of the molecule in formula I and is preferably a ring, where in the binding ring, but optionally also in any annealed ring, at least one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; where the binding ring preferably has 5 to 12, more preferably 5 or 6 ring atoms; and which may be unsubstituted or substituted by one or more, especially one or two, substituents selected from the group defined above as substituents for aryl, most preferably by lower alkyl, such as methyl, lower alkoxy, such as methoxy or ethoxy, or hydroxy. Preferably the mono- or bicyclic heteroaryl group is selected from 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, indazolyl, purinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 4H-quinoliziny, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalyl,

quinazolinyl, quinnoliny, pteridinyl, indoliziny, 3H-indolyl, indolyl, isoindolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furazanyl, benzo[d]pyrazolyl, thienyl and furanyl. More preferably the mono- or bicyclic heteroaryl group is selected from the group consisting of pyrrolyl, imidazolyl, such as 1H-imidazol-1-yl, benzimidazolyl, such as 1-benzimidazolyl, indazolyl, especially 5-indazolyl, pyridyl, especially 2-, 3- or 4-pyridyl, pyrimidinyl, especially 2-pyrimidinyl, pyrazinyl, isoquinolinyl, especially 3-isoquinolinyl, quinolinyl, especially 4- or 8-quinolinyl, indolyl, especially 3-indolyl, thiazolyl, benzo[d]pyrazolyl, thienyl, and furanyl. In one preferred embodiment of the invention the pyridyl radical is substituted by hydroxy in ortho position to the nitrogen atom and hence exists at least partially in the form of the corresponding tautomer which is pyridin-(1H)2-one. In another preferred embodiment, the pyrimidinyl radical is substituted by hydroxy both in position 2 and 4 and hence exists in several tautomeric forms, e.g. as pyrimidine-(1H, 3H)2,4-dione.

Heterocyclyl is especially a five, six or seven-membered heterocyclic system with one or two heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen, and sulfur, which may be unsaturated or wholly or partly saturated, and is unsubstituted or substituted especially by lower alkyl, such as methyl, phenyl-lower alkyl, such as benzyl, oxo, or heteroaryl, such as 2-piperazinyl; heterocyclyl is especially 2- or 3-pyrrolidinyl, 2-oxo-5-pyrrolidinyl, piperidinyl, N-benzyl-4-piperidinyl, N-lower alkyl-4-piperidinyl, N-lower alkyl-piperazinyl, morpholinyl, e.g. 2- or 3-morpholinyl, 2-oxo-1H-azepin-3-yl, 2-tetrahydrofuranyl, or 2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl.

Pyrimidylaminobenzamides within the scope of formula I, wherein py is 3-pyridyl and the process for their manufacture are disclosed in WO 04/005281, which is hereby incorporated into the present application by reference.

The pyrimidylaminobenzamide of formula I wherein Py denotes 5-pyrimidyl, R₁ is hydrogen, R₂ is [(3S)-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl and R₄ is methyl is also known as INNO-406. The compound, its manufacture and pharmaceutical compositions suitable for its administration are disclosed in EP1533304A.

Pharmaceutically acceptable salts of pyrimidylaminobenzamides of formula I, wherein py is 3-pyridyl, are especially those disclosed in WO2007/015871. In one preferred

embodiment nilotinib is employed in the form of its monohydrochloride monohydrate. WO2007/015870 discloses certain polymorphs of nilotinib and pharmaceutically acceptable salts thereof useful for the present invention. A suitable formulation for the administration of nilotinib monohydrochloride monohydrate is described in WO2008/037716.

As used herein, the expression "a proliferative disorder or other pathological conditions mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity" activity means melanoma, especially melanoma harboring c-KIT mutations, breast cancer, cancer of the colon, lung cancer, cancer of the prostate or Kaposi's sarcoma, gastrointestinal stromal tumors (GIST), acute myeloid leukemia (AML), leukemia which responds to an inhibition of the Abl tyrosine kinase activity, such as chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL), mesothelioma, systemic mastocytosis, hypereosinophilic syndrome (HES), fibrosis, especially hepatic fibrosis and renal fibrosis, rheumatoid arthritis, polyarthritis, scleroderma, lupus erythematosus, graft-versus host diseases, neurofibromatosis, pulmonary hypertension, especially, pulmonary arterial hypertension, Alzheimer's disease, seminomas and dysgerminomas and psoriasis. Preferably, the regime described herein is applied in the following disorders and conditions: GIST, CML, Ph+ ALL, systemic mastocytosis, HES, fibrosis, scleroderma, neurofibromatosis and pulmonary arterial hypertension.

In one embodiment of the present invention the disorder is selected from CML and Ph+ ALL, more preferably CML.

In another embodiment of the present invention the disorder is selected from GIST and melanoma, especially melanoma harboring c-KIT mutations.

In another embodiment of the present invention the disorder is selected from systemic mastocytosis and HES.

In a further embodiment of the present invention the disorder is selected from systemic scleroderma, neurofibromatosis and pulmonary arterial hypertension.

As used herein, the expression " C_{max} " means maximum peak concentration in plasma.

As used herein, the expression "AUC" means area under the plasma concentration curve.

The language "oral administration of a pyrimidylaminobenzamide of formula I dispersed in a fruit preparation" as used herein preferably means that the compound of formula I alone or together with at least one suitable pharmaceutical carrier is dispersed in a fruit preparation and administered, preferably manually, to the mouth of the human patient with a suitable device, e.g. a spoon. If desired, 100 to 250 ml of water can be consumed together with the fruit preparation.

As used herein, the term "fruit preparation" means a juice, sauce or puree prepared from fruits, more preferably from apples, pears or peaches, most preferably apples. In one preferred embodiment of the invention, the fruit preparation employed is applesauce. Suitable applesauce is available under the brands Andros® applesauce, Mott's® applesauce and Odenwald Apfelmus (Odenwald-Früchte GmbH, Germany). Grapefruit is known to affect the kinetics of drug up-take in human patients. Hence, the term "fruit preparation" does not encompass any juice, sauce or puree prepared from grapefruit.

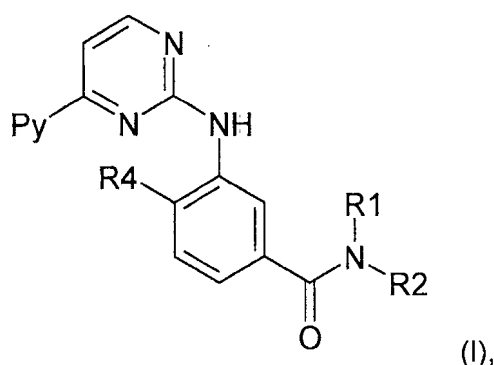
For the purposes of the present invention, the total daily dose of nilotinib can be adjusted to the needs of the patients depending, in particular on the disease to be treated and the disease status of the patient under treatment, but in any event will not exceed a total daily dose of 800 mg.

In one embodiment of the invention, the content of two 200 mg nilotinib capsules as disclosed in WO2008/037716 are each dispersed in one teaspoon of applesauce resulting in a single oral administration of 400 mg nilotinib.

Preferably, the mixture of the compound of formula I dispersed in fruit preparation should be taken immediately after its preparation, wherein "immediately" for the purpose of the present invention means within a time frame of 30 minutes, preferably within 15 minutes, more preferably within 5 minutes and most preferably within 2 minutes after preparation.

The present invention further provides a commercial package containing a pyrimidyl-aminobenzamide of formula I, e.g. nilotinib, as defined herein together with instructions to disperse the pyrimidylaminobenzamide of formula I, e.g. nilotinib, in a fruit preparation.

In a further aspect, the instant invention relates to a pyrimidylaminobenzamide of formula I



wherein

(a) Py denotes 3-pyridyl,

R₁ represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, or phenyl-lower alkyl;

R₂ represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted by one or more identical or different radicals R₃, cycloalkyl, benzocycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising 0-, 1-, 2- or 3-ring nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atom and 0 or 1 sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or poly-substituted; and

R₃ represents hydroxy, lower alkoxy, acyloxy, carboxy, lower alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-mono- or *N,N*-di-substituted carbamoyl, amino, mono- or di-substituted amino, cycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bi-cyclic heteroaryl group comprising 0-, 1-, 2- or 3-ring nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atom and 0 or 1 sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or poly-substituted; or

R₁ and R₂, together, represent alkylene with 4, 5 or 6 carbon atoms optionally mono- or di-substituted by lower alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, mono- or di-substituted amino, oxo, pyridyl, pyrazinyl or pyrimidinyl; benzalkylene with 4 or 5 carbon atoms; oxaalkylene with 1 oxygen and 3 or 4 carbon atoms; or azaalkylene with 1 nitrogen and 3 or 4 carbon atoms, wherein nitrogen is unsubstituted or substituted by lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, carbamoyl-

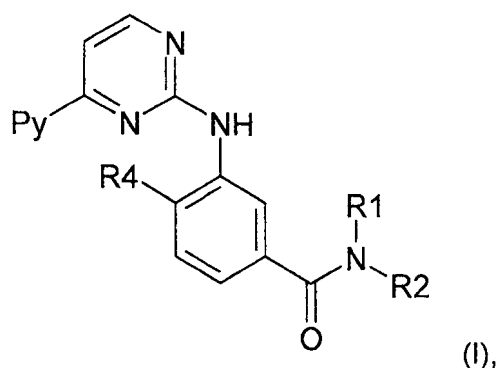
lower alkyl, *N*-mono- or *N,N*-di-substituted carbamoyl-lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxy-carbonyl, carboxy, phenyl, substituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl; R_4 represents hydrogen, lower alkyl or halogen;

or

(b) Py denotes 5-pyrimidyl, R_1 is hydrogen, R_2 is [[(3*S*)-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl and R_4 is methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of a proliferative disorder or other pathological conditions mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity, wherein the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and, optionally, pharmaceutically acceptable carriers, are dispersed in a fruit preparation,

Furthermore, the instant invention pertains to the use of a pyrimidinaminobenzamide of formula I



wherein

(a) Py denotes 3-pyridyl,

R_1 represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl, or phenyl-lower alkyl;

R_2 represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted by one or more identical or different radicals R_3 , cycloalkyl, benzocycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising 0-, 1-, 2- or 3-ring nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atom and 0 or 1 sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or poly-substituted; and

R_3 represents hydroxy, lower alkoxy, acyloxy, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl, *N*-mono- or *N,N*-di-substituted carbamoyl, amino, mono- or di-substituted amino, cycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bi-cyclic heteroaryl group comprising 0-, 1-, 2- or

3-ring nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atom and 0 or 1 sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or poly-substituted; or

R₁ and R₂, together, represent alkylene with 4, 5 or 6 carbon atoms optionally mono- or di-substituted by lower alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, mono- or di-substituted amino, oxo, pyridyl, pyrazinyl or pyrimidinyl; benzalkylene with 4 or 5 carbon atoms; oxaalkylene with 1 oxygen and 3 or 4 carbon atoms; or azaalkylene with 1 nitrogen and 3 or 4 carbon atoms, wherein nitrogen is unsubstituted or substituted by lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, carbamoyl-lower alkyl, *N*-mono- or *N,N*-di-substituted carbamoyl-lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxy-carbonyl, carboxy, phenyl, substituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl; R₄ represents hydrogen, lower alkyl or halogen;

or

(b) Py denotes 5-pyrimidyl, R₁ is hydrogen, R₂ is [[(3*S*)-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl and R₄ is methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

for the manufacture of a medicament for the treatment of a proliferative disorder or other pathological conditions mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity, wherein the medicament is designated to be dispersed in a fruit preparation, optionally together with pharmaceutically acceptable carriers, and orally administered to a human patient in need thereof.

EXAMPLES

Example 1: In vitro stability tests

The content of nilotinib capsules prepared as disclosed in WO2008/037716 is dispersed in yogurt or applesauce. It is shown that nilotinib is stable at room temperature for 15 minutes with mean nilotinib recovery between 97.6 to 99.9 %.

Example 2: Randomized, open label, three-period crossover single-center study in 48 healthy subjects comparing the bioavailability of nilotinib when administered as intact capsule or the capsule content mixed with yogurt or applesauce in healthy volunteers (HV)

19

The HV between 18 and 65 years obtain under fasted conditions either a single oral administration of 400 mg nilotinib with two intact 200 mg nilotinib capsules (treatment A); a single oral administration of 400 mg nilotinib with the content of two 200 mg nilotinib capsules each dispersed in one teaspoon of non-fat plain yogurt (treatment B); or a single oral administration of 400 mg nilotinib with the content of two 200 mg nilotinib capsules each dispersed in one teaspoon of applesauce (treatment C). Serial blood samples for serum nilotinib concentration determination are collected for up to 72 hours after each nilotinib administration. All treatments were administered with 240 mL of water, in the morning, after an overnight fast of at least 10 hours. Subjects continued to fast until 4 hours after administration. Standardized meals were served at 4 hours (lunch) and 10 hours (dinner) after nilotinib administration. Consumption of grapefruit, grapefruit juice, or any caffeinated beverages within 48 hours of study initiation was prohibited.

Serum nilotinib concentrations were determined from blood samples collected at pre-dose (0 hour) and 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, and 72 hours post-nilotinib administration on days 1, 13, and 25. At each time point, 2.5 mL of whole blood was drawn using a Serum Separator Vacutainer® (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, USA) tube. The tube was allowed to stand vertically at room temperature for 30 minutes prior to centrifugation at 5°C for 10 minutes at 1100 g. Immediately after centrifugation, the upper serum sample was transferred and stored frozen at $\leq -15^{\circ}\text{C}$ until shipped to the analytical site for sample analyses.

Serum concentrations of nilotinib were measured using a validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) assay as described previously, with slight modifications (Larson RA, le Coutre PD, Reiffers J et al. J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 6501)). Nilotinib and the internal standard, [M+4]nilotinib, were extracted from a 100 μL serum sample with 700 μL of methyl tertiary-butyl ether (MTBE). The MTBE layer was transferred, evaporated to dryness, and reconstituted with 400 μL of an acetonitrile and 0.2% formic acid mixture (40:60, v/v). Chromatography was carried out using a Phenomenex Synergi™ Polar-RP column (particle size 4 μm , 50 mm x 2 mm i.d.) (Phenomenex, Inc, Torrance, California) held at room temperature. Elution of the analytes was performed using a isocratic elution at a flow rate of 0.5 mL/min with mobile phases of 0.2% formic acid in 10 mM aqueous ammonium formate : 0.2% formic acid in acetonitrile (60:40, v/v). Detection was performed by MS/MS in positive ion mode on a Sciex API4000 mass spectrometer

(Applied Biosystem, USA) with multiple reaction monitoring of m/z 530→289 for nilotinib and 534→293 for the internal standard. The lower limit of quantification for nilotinib was 2.50 ng/mL using a 100 µL serum sample. Precision of the assay at each QC level was <11% and the accuracy ranged from 95.2% to 104.3%.

Following the administration of a single oral dose of 400-mg nilotinib as two 200-mg intact capsules, the peak serum concentration of nilotinib occurred at a median time (t_{max}) of 4.0 hours, and the C_{max} values averaged 398 ng/mL. The mean $t_{1/2}$ of nilotinib was found to be 19.8 hours. These results are in agreement with those observed in previous studies in healthy volunteers who received a same 400-mg oral dose of nilotinib as intact capsules. Compared with the administration of 400-mg nilotinib as two 200-mg intact capsules (Treatment A), the systemic exposure of nilotinib was found to be generally higher following the administration of nilotinib as two capsule contents (400 mg) mixed with yogurt (Treatment B). The geometric mean values of C_{max} , $AUC_{0-tlast}$, and AUC_{0-inf} of nilotinib were increased by 31%, 11%, and 8% respectively. The 90% CIs of the geometric mean ratio (Treatment B vs A) of nilotinib C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-∞}$ were 1.22-1.41, 1.05-1.06, and 1.02-1.15, respectively.

Administration of the contents of two nilotinib capsules (400 mg) dispersed in applesauce (Treatment C), showed similar exposure compared with administration of nilotinib as intact capsules (Treatment A). The geometric mean ratio (Treatment C vs A) of nilotinib C_{max} , $AUC_{0-tlast}$, and AUC_{0-inf} was 0.95, 0.99, and 0.97 respectively, and the corresponding 90% CIs were 0.88-1.02, 0.94-1.04, and 0.90-1.03 respectively.

The results are summarized in Table 1.

Table 1: Study Results

PK Parameter	Geometric mean		Ratio and 90% CIs B vs A
	Treatment A (intact capsule)	Treatment B (mixed with 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 _{1/2} (h)	19.7	21.0	NA
	Treatment A (intact capsule)	Treatment C (mixed with applesauce)	Ratio and 90% CIs C 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 _{1/2} (h)	19.7	20.6	NA

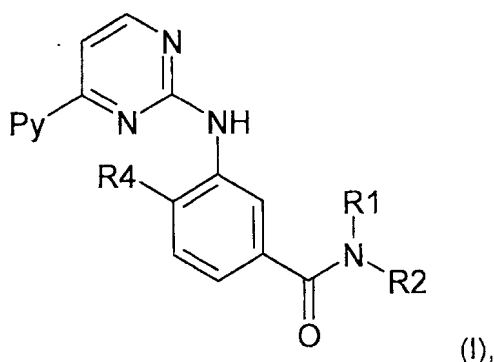
The studies allow the following conclusions:

- Single oral administration of 400 mg nilotinib, with two 200 mg nilotinib capsules content, each dispersed in one teaspoon of non-fat plain yogurt is not bioequivalent to a single oral administration of 400 mg nilotinib given as intact capsules.
- Single oral administration of 400 mg nilotinib, with two 200 mg nilotinib capsules content, each dispersed in one teaspoon of applesauce is bioequivalent to a single oral administration of 400 mg nilotinib given as intact capsules.

The studies also show that the administration of nilotinib in a fruit preparation is safe and well tolerated by human subjects.

We claim:

1. A method of treating a proliferative disorder or other pathological conditions mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity comprising oral administration of an effective dose of a pyrimidinaminobenzamide of formula (I):



wherein

(a) Py denotes 3-pyridyl,

R₁ represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, or phenyl-lower alkyl;

R₂ represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted by one or more identical or different radicals R₃, cycloalkyl, benzcycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising 0-, 1-, 2- or 3-ring nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atom and 0 or 1 sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or poly-substituted; and

R₃ represents hydroxy, lower alkoxy, acyloxy, carboxy, lower alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-mono- or *N,N*-di-substituted carbamoyl, amino, mono- or di-substituted amino, cycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bi-cyclic heteroaryl group comprising 0-, 1-, 2- or 3-ring nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atom and 0 or 1 sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or poly-substituted; or

R₁ and R₂, together, represent alkylene with 4, 5 or 6 carbon atoms optionally mono- or di-substituted by lower alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, mono- or di-substituted amino, oxo, pyridyl, pyrazinyl or pyrimidinyl; benzalkylene with 4 or 5 carbon atoms; oxaalkylene with 1 oxygen and 3 or 4 carbon atoms; or azaalkylene with 1 nitrogen and 3 or 4 carbon atoms, wherein nitrogen is unsubstituted or substituted by lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, carbamoyl-lower alkyl, *N*-mono- or *N,N*-di-substituted carbamoyl-lower alkyl, cycloalkyl,

lower alkoxy carbonyl, carboxy, phenyl, substituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl;

R₄ represents hydrogen, lower alkyl or halogen;

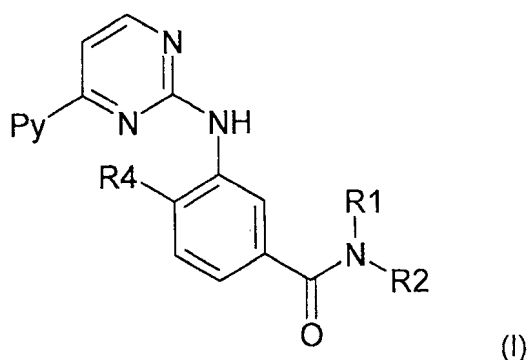
or

(b) Py denotes 5-pyrimidyl, R₁ is hydrogen, R₂ is [[[3S]-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl and R₄ is methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and, optionally, pharmaceutically acceptable carriers, dispersed in a fruit preparation, to a human patient in need thereof.

2. The method according to claim 1, wherein the pyrimidylaminobenzamide is 4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-N-[5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluoromethyl)-phenyl] benzamide.
3. The method according to claim 2, wherein the pyrimidylaminobenzamide is employed in the form of its hydrochloride monohydrate.
4. The method according to any one of claims 1 to 3, wherein the proliferative disorder or other pathological condition is selected from melanoma, breast cancer, cancer of the colon, lung cancer, cancer of the prostate or Kaposi's sarcoma, gastrointestinal stromal tumors (GIST), acute myeloid leukemia (AML), leukemia which responds to an inhibition of the Abl tyrosine kinase activity, mesothelioma, systemic mastocytosis, hypereosinophilic syndrome (HES), fibrosis, rheumatoid arthritis, polyarthritis, scleroderma, lupus erythematosus, graft-versus host diseases, neurofibromatosis, pulmonary hypertension, Alzheimer's disease, seminomas and dysgerminomas and psoriasis.
5. The method according to any one of claims 1 to 3, wherein the proliferative disorder or other pathological condition is selected from GIST, CML, Ph+ ALL, systemic mastocytosis, HES, fibrosis, scleroderma, neurofibromatosis and pulmonary arterial hypertension.
6. The method according to claim 1, wherein the human patient is a elderly or a pediatric patient.

7. The method according to claim 1, wherein the fruit preparation is a juice, sauce or puree prepared from fruits.
8. The method according to claim 1, wherein the fruit preparation is applesauce.
9. A commercial package containing a pyrimidinaminobenzamide of formula I



wherein

(a) Py denotes 3-pyridyl,

R₁ represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, or phenyl-lower alkyl;

R₂ represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted by one or more identical or different radicals R₃, cycloalkyl, benzcycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising zero, one, two or three ring nitrogen atoms and zero or one oxygen atom and zero or one sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or polysubstituted; and

R₃ represents hydroxy, lower alkoxy, acyloxy, carboxy, lower alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl, amino, mono- or disubstituted amino, cycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising zero, one, two or three ring nitrogen atoms and zero or one oxygen atom and zero or one sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or polysubstituted;

or wherein R₁ and R₂ together represent alkylene with four, five or six carbon atoms optionally mono- or disubstituted by lower alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, mono- or disubstituted amino, oxo, pyridyl, pyrazinyl or pyrimidinyl; benzalkylene with four or five carbon atoms; oxaalkylene with one oxygen and three or four carbon atoms; or azaalkylene with one nitrogen and three or four carbon atoms wherein nitrogen is unsubstituted or substituted by lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, carbamoyl-lower alkyl, N-mono- or N,N-

disubstituted carbamoyl-lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxy-carbonyl, carboxy, phenyl, substituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl;

R₄ represents hydrogen, lower alkyl, or halogen;

wherein the prefix "lower" denotes a radical having up to and including a maximum of 7 carbon atoms,

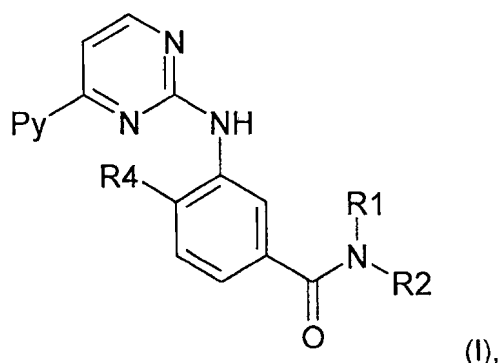
or

(b) Py denotes 5-pyrimidyl, R₁ is hydrogen, R₂ is [[[3S)-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl and R₄ is methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, respectively,

together with instructions to disperse the compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a fruit preparation.

10. A pyrimidinylaminobenzamide of formula I



wherein

(a) Py denotes 3-pyridyl,

R₁ represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl, or phenyl-lower alkyl;

R₂ represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted by one or more identical or different radicals R₃, cycloalkyl, benzocycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising 0-, 1-, 2- or 3-ring nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atom and 0 or 1 sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or poly-substituted; and

R₃ represents hydroxy, lower alkoxy, acyloxy, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl, *N*-mono- or *N,N*-di-substituted carbamoyl, amino, mono- or di-substituted amino, cycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bi-cyclic heteroaryl group comprising 0-, 1-, 2- or 3-ring nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atom and 0 or 1 sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or poly-substituted; or

R₁ and R₂, together, represent alkylene with 4, 5 or 6 carbon atoms optionally mono- or di-substituted by lower alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, mono- or di-substituted amino, oxo, pyridyl, pyrazinyl or pyrimidinyl; benzalkylene with 4 or 5 carbon atoms; oxaalkylene with 1 oxygen and 3 or 4 carbon atoms; or azaalkylene with 1 nitrogen and 3 or 4 carbon atoms, wherein nitrogen is unsubstituted or substituted by lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, carbamoyl-lower alkyl, *N*-mono- or *N,N*-di-substituted carbamoyl-lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxycarbonyl, carboxy, phenyl, substituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl;

R₄ represents hydrogen, lower alkyl or halogen;

or

(b) Py denotes 5-pyrimidyl, R₁ is hydrogen, R₂ is [[[3S)-3-(dimethylamino)- 1-pyrrolidinyl]-methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl and R₄ is methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of a proliferative disorder or other pathological conditions mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity, wherein the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and, optionally, pharmaceutically acceptable carriers, are dispersed in a fruit preparation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/506 A61P35/00 A61K9/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/005281 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BREITENSTEIN WERNER [CH];) 15 January 2004 (2004-01-15) * abstract page 2, line 11 - page 13 page 63; example 92 claims 1,12-14	1-11
X	WO 2006/119154 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; ALLAND LEILA [US]; FABBRO) 9 November 2006 (2006-11-09) * abstract page 2, line 5 - page 10, line 8 page 14, last paragraph claims 1-10	1-11
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 February 2011		Date of mailing of the international search report 21/02/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Garabatos-Perera, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056926

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAZARIKA MAITREYEE ET AL: "Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome--positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib.", CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 1 SEP 2008 LNKD-PUBMED:18765523, vol. 14, no. 17, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 5325-5331, XP002621031, ISSN: 1078-0432 * abstract page 5327, left-hand column, line 31 - right-hand column, line 30 page 5330, right-hand column, line 33 - line 48 -----	1-11
X	C. TANAKA, T. SMITH, H. KANTARJIAN, F. GILES, O. OTTMANN, K. BHALLA, K. GROUSS, V. SETHURAMAN, K. THOMAS AND H. SCHRAN: "Clinical pharmacokinetics (PK) of AMN107, a novel inhibitor of Bcr-Abl, in healthy subjects and patients with imatinib resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia (CML) or relapsed/refractory Ph+ acute lymphocytic leukemia (Ph+ALL)", J. CLIN. ONCOL. 2006 ASCO ANNUAL MEETING PROCEEDINGS PART. I, vol. 24, no. 18S, 2006, page 3095, XP009144277, * abstract -----	1-11
X	VAN ERP N P ET AL: "Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors", CANCER TREATMENT REVIEWS, SAUNDERS, US, vol. 35, no. 8, 5 September 2009 (2009-09-05), pages 692-706, XP026774941, ISSN: 0305-7372 [retrieved on 2009-09-05] the whole document ----- -/--	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056926

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	YIN OPHELIA Q P ET AL: "Effect of Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics of Nilotinib in Healthy Participants", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, LIPPINCOTT CO, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 50, no. 2, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 188-194, XP009144100, ISSN: 0091-2700, DOI: DOI:10.1177/0091270009336137 the whole document	1-11
X,P	YIN O ET AL: "EFFECT OF YOGURT AND APPLESauce ON THE ORAL BIOAVAILABILITY OF NILOTINIB IN HEALTHY SUBJECTS", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, LIPPINCOTT CO, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 50, no. 9, 1 September 2010 (2010-09-01), page 1089, XP009144158, ISSN: 0091-2700 the whole document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/056926

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004005281	A1	15-01-2004	AR 040390 A1	30-03-2005
			AT 414699 T	15-12-2008
			AU 2003249962 A1	23-01-2004
			BR 0312464 A	03-05-2005
			CA 2491632 A1	15-01-2004
			CA 2677313 A1	15-01-2004
			CA 2677315 A1	15-01-2004
			CN 1675195 A	28-09-2005
			CN 101045727 A	03-10-2007
			CO 5680432 A2	29-09-2006
			DK 1532138 T3	23-03-2009
			EC SP055525 A	10-03-2005
			EP 1532138 A1	25-05-2005
			EP 2100891 A1	16-09-2009
			ES 2318164 T3	01-05-2009
			HK 1077811 A1	24-07-2009
			JP 4110140 B2	02-07-2008
			JP 2005533827 T	10-11-2005
			JP 2008044968 A	28-02-2008
			KR 20050018952 A	28-02-2005
			KR 20060126847 A	08-12-2006
			MX PA05000328 A	31-03-2005
			NZ 537396 A	30-11-2006
			PE 06472004 A1	15-11-2004
			PT 1532138 E	25-02-2009
			RU 2348627 C2	10-03-2009
			SI 1532138 T1	30-04-2009
			US 2008188451 A1	07-08-2008
			US 2009286821 A1	19-11-2009
			US 2006167015 A1	27-07-2006
			US 2007093506 A1	26-04-2007
			ZA 200410322 A	26-07-2006

WO 2006119154	A1	09-11-2006	AU 2006242311 A1	09-11-2006
			BR PI0609296 A2	23-03-2010
			CA 2606716 A1	09-11-2006
			CN 101171013 A	30-04-2008
			EP 1879585 A1	23-01-2008
			JP 2008540420 T	20-11-2008
			KR 20080004563 A	09-01-2008
			US 2010210673 A1	19-08-2010
			US 2008176879 A1	24-07-2008

20

**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE
COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
26 de mayo de 2011 (26.05.2011)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/062927 A1

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patente:
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2010/056926

(22) Fecha de Presentación Internacional:
17 de noviembre de 2010 (17.11.2010)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad
61/261,812 17-noviembre-2009 (17.11.2009) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países)
designados excepto US): **NOVARTIS AG** [CH/CH];
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
GALLAGHER, Neil [IE/CH]; Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **YIN, Ophelia**
[CN/US]; 66 Henning Terrace, Denville, Nueva
Jersey 07834 (US).

(74) Agente: **MULKEEN, Matthew**; Novartis,
Departamento de Patentes, One Health Plaza, Bldg.
101, East Hanover, Nueva Jersey 07936 (US).

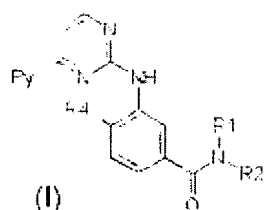
(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique
de otra manera, para cada tipo de protección nacional
disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique
de otra manera, para cada tipo de protección regional
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título : **MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PROLIFERATIVOS Y
OTRAS CONDICIONES PATOLÓGICAS MEDIADAS POR LA ACTIVIDAD DE
CINASA DE BCR-ABL, C-KIT, DDR1, DDR2 O PDGF-R**



(57) Resumen: La presente invención se refiere a un régimen para la administración de una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula (I), en donde los radicales como se definen en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento de trastornos proliferativos, en particular tumores sólidos o líquidos, y otras condiciones patológicas mediadas por la oncoproteína de Bcr-Abl, el receptor de cinasa

de tirosina transmembrana celular c-Kit, o la actividad de cinasa de DDR1 (receptor de dominio de discoidina 1), DDR2 (receptor de dominio de discoidina 2), o PDGF-R (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas), en donde la pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I y, opcionalmente, los vehículos farmacéuticamente aceptables, se dispersan en una preparación de fruta.

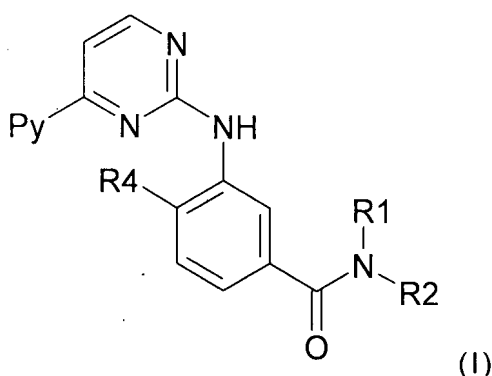
WO 2011/062927 A1

MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS
PROLIFERATIVOS Y OTRAS CONDICIONES PATOLÓGICAS
MEDIADAS POR LA ACTIVIDAD DE CINASA DE BCR-ABL, C-KIT,
DDR1, DDR2 O PDGF-R

5

La presente invención se refiere a un régimen para la administración de una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I

10



en donde:

(a) Py denota 3-piridilo,

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior;

15

R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más radicales R₃ idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzo-cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno del anillo, y cero o un átomo de oxígeno, y cero o un átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos; y

20

25

R₃ representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituído, amino, amino mono- o di-sustituído, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de

nitrógeno del anillo, y cero o un átomo de oxígeno, y cero o un átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos;

o en donde R_1 y R_2 representan juntos alquileo con cuatro, cinco o seis átomos de carbono opcionalmente mono- o di-sustituído por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- o di-sustituído, oxo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo; benzalquileo con cuatro o cinco átomos de carbono; oxa-alquileo con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono; o aza-alquileo con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono, en donde el átomo de nitrógeno está insustituído o sustituido por alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior N-mono- o N,N-di-sustituído, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno;

o

(b) Py denota 5-pirimidilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es [[[3S)-3-(dimetil-amino)-1-pirrolidinil]-metil]-3-(trifluoro-metil)-fenilo, y R_4 es metilo;

o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento de trastornos proliferativos, en particular tumores sólidos o líquidos, y otras condiciones patológicas mediadas por la oncoproteína de Bcr-Abl, el receptor de cinasa de tirosina transmembrana celular c-Kit, o la actividad de cinasa de DDR1 (receptor de dominio de discoidina 1), DDR2 (receptor de dominio de discoidina 2), o PDGF-R (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

El compuesto de la fórmula I, en donde Py denota 3-piridilo, R_1 representa hidrógeno, R_2 representa 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-

(trifluoro-metil)-fenilo, y R_4 representa metilo, se conoce bajo el Nombre Internacional No Patentado "Nilotinib". El Nilotinib (4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-amino]-*N*-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-fenil]-benzamida) está aprobado y se comercializa en la forma de su sal de monohidrato de monoclóridato bajo la marca Tasigna^{MR}. Nilotinib es un inhibidor competitivo de ATP para Bcr-Abl y también inhibe la actividad de cinasa de c-Kit, DDR1, DDR2, y PDGF-R en concentraciones clínicamente relevantes. Tasigna^{MR} está disponible como una cápsula de gelatina dura de 200 miligramos para su administración oral para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML) positiva para Filadelfia en la fase crónica (CP) y en la fase acelerada (AP) en los pacientes resistentes o intolerantes a cuando menos una terapia anterior que incluya imatinib. Para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML), se aplica una dosis diaria de 800 miligramos de nilotinib en dos dosis de 400 miligramos cada una.

Se estudió el efecto del alimento sobre los parámetros farmacocinéticos de la dosis oral de 400 miligramos de nilotinib en la formulación de la cápsula mencionada anteriormente en sujetos humanos. La administración concomitante de nilotinib con alimento aumentó de una manera significativa la exposición de los sujetos. En este estudio, la exposición total (AUC_{0-t}) fue del 82 por ciento y la C_{max} fue del 112 por ciento después de un desayuno alto en grasa, mientras que el incremento en la exposición total (AUC_{0-t}) fue del 29 por ciento y la C_{max} fue del 55 por ciento después de un desayuno bajo en grasa, dado 30 minutos antes de la dosificación. En vista de estos descubrimientos, se recomienda que el nilotinib no deberá tomarse con alimento, con el objeto de minimizar el efecto del alimento sobre la biodisponibilidad del nilotinib. Por ejemplo, se incluye una información en este aspecto en las secciones 4.2, 4.4 y 4.5 del SPC (Compendio de las Características de Producto) de la

autorización de comercialización para Tasigna^{MR} emitida por la Agencia de Medicina Europea (EMA). La ingestión concurrente de jugo de toronja también dio como resultado un incremento modesto en la absorción de nilotinib; la C_{max} se incrementó por el 60 por ciento y la AUC se incrementó por el 29 por ciento (Yin OQ, Gallagher N, Li A y colaboradores, *J Clin Pharmacol.* 2010; 50: 188-194).

Ciertos pacientes, por ejemplo los pacientes ancianos y los pacientes pediátricos, algunas veces tienen dificultades para tragar las cápsulas de gelatina dura como una totalidad. Para estos pacientes, que sufran de un trastorno proliferativo, en particular un trastorno de tumor sólido o líquido, u otras condiciones patológicas mediadas por la actividad de cinasa de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 o PDGF-R, se requiere una forma de dosificación alternativa para el nilotinib. Para los pacientes pediátricos, también es deseable la flexibilidad de la dosificación, con el objeto de permitir que la dosificación se ajuste de acuerdo con el peso del cuerpo.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que el problema descrito anteriormente se puede resolver mediante la administración oral de nilotinib dispersada en una preparación de fruta.

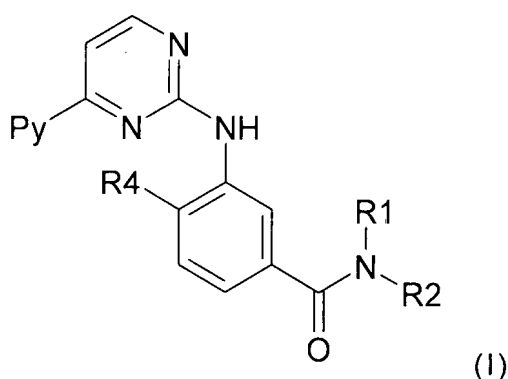
De una manera más específica, como se muestra en los Ejemplos, una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib (el contenido de dos cápsulas de 200 miligramos de nilotinib), dispersada en una cucharadita de compota de manzana es bioequivalente a una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib dada como las cápsulas intactas. Sin embargo, no se ha encontrado que la misma cantidad dispersada en yogurt simple sin grasa sea bioequivalente.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno proliferativo u otras condiciones

patológicas mediadas por la actividad de cinasa de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 o PDGF-R, el cual comprende la administración oral de una dosis efectiva de una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I:

5

10



en donde los radicales tienen los significados proporcionados anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y opcionalmente, otros vehículos farmacéuticamente aceptables, dispersados en una preparación de fruta, a un paciente humano que lo necesite.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

15

El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta, e incluyendo, un máximo de 7, en especial hasta, e incluyendo, un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificación individual o múltiple.

20

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto también significa un solo compuesto, sal, o similar.

25

Alquilo inferior es de preferencia alquilo con desde, e incluyendo, 1 hasta, e incluyendo 7, de preferencia desde e incluyendo 1 hasta, e incluyendo, 4, y es lineal o ramificado; de preferencia, alquilo inferior es butilo, tal como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, propilo, tal como propilo normal

o isopropilo, etilo, o metilo. De preferencia alquilo inferior es metilo, propilo o butilo terciario.

Acilo inferior es de preferencia formilo o alquilo inferior-carbonilo, en particular acetilo.

5 Un grupo arilo es un radical aromático que está enlazado con la molécula por medio de un enlace localizado en un átomo de carbono del anillo aromático del radical. En una modalidad preferida, arilo es un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en especial fenilo, naftilo, tetrahydro-naftilo, fluorenilo o fenantrenilo, 10 y está insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia hasta tres, en especial uno o dos sustituyentes seleccionados en especial a partir de amino, amino mono- o di-sustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanóilo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- o N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquilo inferior-tiofenilo, alquilo inferior-sulfinilo, fenil-sulfinilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, alquilo inferior-fenil-sulfinilo, alquilo inferior-sulfonilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfonilo, 15 alquilo inferior-fenil-sulfonilo, halo-alquilo inferior-mercapto, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como en especial trifluoro-metan-sulfonilo, dihidroxibora ($-B(OH)_2$), heterociclilo, un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico y alquilendioxilo inferior enlazados en los átomos de carbono adyacentes del anillo, tal como 20 metilendioxilo. Arilo es más preferiblemente fenilo, naftilo o tetrahydro-naftilo, que en cada caso está ya sea insustituido o independientemente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo que comprende halógeno, en especial flúor, cloro, o bromo; hidroxilo; hidroxilo eterificado por 25 alquilo inferior, por ejemplo, por metilo, por halo-alquilo inferior, por

ejemplo, trifluoro-metilo, o por fenilo; alquilendioxilo inferior
enlazado con dos átomos de carbono adyacentes, por ejemplo,
metilendioxilo, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, o propilo; halo-
alquilo inferior, por ejemplo, trifluoro-metilo; hidroxí-alquilo inferior,
5 por ejemplo, hidroxí-metilo, o 2-hidroxí-2-propilo; alcoxilo inferior-
alquilo inferior; por ejemplo, metoxi-metilo, o 2-metoxi-etilo; alcoxilo
inferior-carbonil-alquilo inferior, por ejemplo, metoxi-carbonil-metilo;
alquinilo inferior, tal como 1-propinilo; carboxilo esterificado, en
especial alcoxilo inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxi-carbonilo, n-
10 propoxi-carbonilo o iso-propoxi-carbonilo; carbamoilo N-mono-
sustituido, en particular carbamoilo mono-sustituido por alquilo
inferior, por ejemplo, metilo, propilo normal o iso-propilo; amino;
alquilo inferior-amino, por ejemplo, metil-amino; di-alquilo inferior-
amino, por ejemplo, dimetil-amino, o dietil-amino; alquilenio inferior-
amino, por ejemplo, pirrolidino o piperidino; oxa-alquilenio inferior-
amino, por ejemplo, morfolino, aza-alquilenio inferior-amino, por
ejemplo, piperazino, acil-amino, por ejemplo, acetil-amino, o benzoil-
amino; alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo, metil-sulfonilo;
sulfamoilo; o fenil-sulfonilo.

15 Un grupo cicloalquilo es de preferencia ciclopropilo,
ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, y puede estar insustituido o
sustituido por uno o más, en especial uno o dos sustituyentes
seleccionados a partir del grupo definido anteriormente como los
sustituyentes para arilo, más preferiblemente por alquilo inferior, tal
como metilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo o etoxilo, o hidroxilo,
20 y además por oxo, o está fusionado a un anillo benzo, tal como en
benzo-ciclopentilo o benzo-ciclohexilo.

Alquilo sustituido es alquilo como se define al final, en especial
alquilo inferior, de preferencia metilo; en donde uno o más, en
especial hasta tres sustituyentes pueden estar presentes,
25 primordialmente a partir del grupo seleccionado a partir de halógeno,

en especial flúor, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanoílo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcóxilo inferior-carbonilo, y fenil-alcóxilo inferior-carbonilo. En especial, se prefiere trifluoro-metilo.

5 Amino mono- o di-sustituido es en especial amino sustituido por uno o dos radicales seleccionados independientemente uno del otro, a partir de alquilo inferior, tal como metilo; hidroxil-alquilo inferior, tal como 2-hidroxil-etilo; alcóxilo inferior-alquilo inferior, tal como metoxil-etilo; fenil-alquilo inferior, tal como bencilo o 2-fenil-etilo; alcanoílo inferior, tal como acetilo; benzoílo; benzoílo
10 sustituido, en donde el radical de fenilo está en especial sustituido por uno o más, de preferencia uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de nitro, amino, halógeno, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcóxilo inferior-carbonilo, alcanoílo inferior, y carbamoílo; y fenil-alcóxilo inferior-carbonilo, en donde el radical de fenilo está insustituido o en especial sustituido por uno o más, de preferencia uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de nitro, amino, halógeno, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcóxilo inferior-carbonilo, alcanoílo inferior, y carbamoílo;
15 y es de preferencia N-alquilo inferior-amino, tal como N-metil-amino, hidroxil-alquilo inferior-amino, tal como 2-hidroxil-etil-amino, o 2-hidroxil-propilo, alcóxilo inferior-alquilo inferior, tal como metoxil-etilo, fenil-alquilo inferior-amino, tal como bencil-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-fenil-alquilo inferior-N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-fenil-amino, alcanoílo inferior-amino, tal como acetil-amino, o un sustituyente seleccionado a partir del grupo que comprende benzoil-amino y fenil-alcóxilo inferior-carbonil-amino, en donde el radical de fenilo en cada caso está insustituido o en especial sustituido por nitro o amino, o también por halógeno, amino,
20 N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo,
25 N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo,

ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, alcanoílo inferior, carbamoílo o amino-carbonil-amino. Amino di-sustituido también es alquileno inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino, 2-oxo-pirrolidino o piperidino; oxa-alquileno inferior-amino, por ejemplo, morfolino, o aza-alquileno inferior-amino, por ejemplo, piperazino o piperazino N-sustituido, tal como N-metil-piperazino o N-metoxi-carbonil-piperazino.

Halógeno es en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor, cloro, o bromo.

Hidroxilo eterificado es en especial alquilo xilo de 8 a 20 átomos de carbono, tal como decilo xilo normal, alcoxilo inferior (preferido), tal como metoxilo, etoxilo, isopropilo xilo, o terbutilo xilo, fenil-alcoxilo inferior, tal como bencilo xilo, fenilo xilo, halo-alcoxilo inferior, tal como trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo o 1,1,2,2-tetrafluoro-etoxilo, o alcoxilo inferior que está sustituido por heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, de preferencia alcoxilo inferior que está sustituido por imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, pirrolilo, bencilimidazolilo, tal como 1-bencilimidazolilo, piridilo, en especial 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidinilo, en especial 2-pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, en especial 3-isoquinolinilo, quinolinilo, indolilo o tiazolilo.

Hidroxilo esterificado es en especial alcanoilo xilo inferior, benzoilo xilo, alcoxilo inferior-carbonilo xilo, tal como terbutoxi-carbonilo xilo, o fenil-alcoxilo inferior-carbonilo xilo, tal como benciloxi-carbonilo xilo.

Carboxilo esterificado es en especial alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo, iso-propoxi-carbonilo, metoxi-carbonilo o etoxi-carbonilo, fenil-alcoxilo inferior-carbonilo, o fenilo xil-carbonilo.

Alcanoílo es primordialmente alquil-carbonilo, en especial alcanoílo inferior, por ejemplo, acetilo.

Carbamoílo N-mono- o N,N-di-sustituido está en especial sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo inferior, fenil-alquilo inferior e hidroxil-alquilo inferior, o alquilen inferior, oxa-alquilen inferior o aza-alquilen inferior opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno terminal.

Un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno del anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos, se refiere a una fracción heterocíclica que está insaturada en el anillo que enlaza el radical de heteroarilo con el resto de la molécula en la fórmula I, y es de preferencia un anillo, en donde, en el anillo de enlace, pero opcionalmente también en cualquier anillo empalmado, cuando menos un átomo de carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo de enlace de preferencia tiene de 5 a 12, más preferiblemente 5 ó 6 átomos del anillo; y el cual puede estar insustituído o sustituido por uno o más, en especial uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo definido anteriormente como los sustituyentes para arilo, más preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo, alcóxilo inferior, tal como metóxilo o etóxilo, o hidróxilo. De preferencia el grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico se selecciona a partir de 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, indazolilo, purinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinolinilo, pteridinilo, indolizínilo, 3H-indolilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo, benzo-[d]-pirazolilo, tienilo y furanilo. Más preferiblemente el grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico se selecciona a partir del grupo que

consiste en pirrolilo, imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, indazolilo, en especial 5-indazolilo, piridilo, en especial 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidinilo, en especial 2-pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, en especial 3-isoquinolinilo, quinolinilo, en especial 4- u 8-quinolinilo, indolilo, en especial 3-indolilo, tiazolilo, benzo-[d]-pirazolilo, tienilo, y furanilo. En una modalidad preferida de la invención, el radical de piridilo está sustituido por hidroxilo en la posición *orto* para el átomo de nitrógeno y por consiguiente existe cuando menos parcialmente en la forma del tautómero correspondiente, el cual es piridin-(1H)2-ona. En otra modalidad preferida, el radical de piridinilo está sustituido por hidroxilo tanto en la posición 2 como 4 y, por consiguiente, existe en diferentes formas tautoméricas, por ejemplo, como pirimidin-(1H, 3H)-2,4-diona.

Heterociclilo es en especial un sistema heterocíclico de cinco, seis o siete miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados a partir del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno, y azufre, el cual puede estar insaturado o total o parcialmente saturado, y está insustituido o sustituido en especial por alquilo inferior, tal como metilo, fenil-alquilo inferior, tal como bencilo, oxo, o heteroarilo, tal como 2-piperazinilo; heterociclilo es en especial 2- o 3-pirrolidinilo, 2-oxo-5-pirrolidinilo, piperidinilo, N-bencil-4-piperidinilo, N-alquilo inferior-4-piperidinilo, N-alquilo inferior-piperazinilo, morfolinilo, por ejemplo, 2- o 3-morfolinilo, 2-oxo-1H-azepin-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.

Las pirimidil-amino-benzamidas dentro del alcance de la fórmula I, en donde Py es 3-piridilo, y el proceso para su elaboración, se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 04/005281, la cual se incorpora a la presente solicitud como referencia.

La pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I, en donde Py

denota 5-pirimidilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es [(3S)-3-(dimetil-amino)-1-pirrolidinil]-metil]-3-(trifluoro-metil)-fenilo, y R_4 es metilo, también es conocida como INNO-406. El compuesto, su elaboración, y las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración, se dan a conocer en la Patente Europea Número EP1533304A.

Las sales farmacéuticamente aceptables de las pirimidil-amino-benzamidas de la fórmula I, en donde Py es 3-piridilo, son en especial aquéllas que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO2007/015871. En una modalidad preferida, el nilotinib se emplea en la forma de su monohidrato de monoclórhidrato. La Publicación Internacional Número WO2007/015870 da a conocer ciertos polimorfos de nilotinib y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo útiles para la presente invención. Una formulación adecuada para la administración del monohidrato de monoclórhidrato de nilotinib se describe en la Publicación Internacional Número WO2008/037716.

Como se utiliza en la presente, la expresión "un trastorno proliferativo u otras condiciones patológicas mediadas por la actividad de cinasa de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 o PDGF-R" significa melanoma, en especial melanoma que aloja mutaciones de c-KIT, cáncer de mama, cáncer del colon, cáncer de pulmón, cáncer de la próstata o sarcoma de Kaposi, tumores estromales gastro-intestinales (GIST), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia que responde a una inhibición de la actividad de cinasa de tirosina de Abl, tal como leucemia mieloide crónica (CML), y leucemia linfoblástica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+ALL), mesotelioma, mastocitosis sistémica, síndrome hiper-eosinofílico (HES), fibrosis, en especial fibrosis hepática y fibrosis renal, artritis reumatoide, poliartritis, esclerodermia, lupus eritematoso, enfermedades del injerto contra el huésped, neurofibromatosis, hipertensión pulmonar, en especial, hipertensión arterial pulmonar,

enfermedad de Alzheimer, seminomas y disgerminomas, y soriasis. De preferencia, el régimen descrito en la presente se aplica en los siguiente trastornos y condiciones: GIST, CML, Ph+ ALL, mastocitosis sistémica, HES, fibrosis, esclerodermia, neuro-
5 fibromatosis e hipertensión arterial pulmonar.

En una modalidad de la presente invención, el trastorno se selecciona a partir de leucemia mieloide crónica (CML) y Ph+ ALL, más preferiblemente leucemia mieloide crónica (CML).

En otra modalidad de la presente invención, el trastorno se
10 selecciona a partir de tumores estromales gastro-intestinales (GIST) y melanoma, en especial melanoma que aloja mutaciones de c-Kit.

En otra modalidad de la presente invención, el trastorno se selecciona a partir de mastocitosis sistémica y síndrome hiper-eosinofílico (HES).

En una modalidad adicional de la presente invención, el trastorno se selecciona a partir de esclerodermia sistémica, neurofibromatosis, e hipertensión arterial pulmonar.

Como se utiliza en la presente, la expresión " C_{max} " significa la máxima concentración pico en plasma.

Como se utiliza en la presente, la expresión "AUC" significa el
15 área bajo la curva de concentración de plasma.

En el texto "administración oral de una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I dispersada en una preparación de fruta", como se utiliza en la presente, de preferencia significa que el compuesto de la fórmula I, solo o junto con cuando menos un
20 vehículo farmacéuticamente adecuado, se dispersa en una preparación de fruta, y se administra, de preferencia manualmente, a la boca del paciente humano con un dispositivo adecuado, por ejemplo, una cuchara. Si se desea, se pueden consumir de 100 a 250 mililitros de agua junto con la preparación de fruta.

25 Como se utiliza en la presente, el término "preparación de

fruta" significa un jugo, compota o puré preparado a partir de frutas, más preferiblemente a partir de manzanas, peras, o duraznos, más preferiblemente manzanas. En una modalidad preferida de la invención, la preparación de fruta empleada es compota de manzana.

5 La compota de manzana está disponible bajo la marca Andros® Applesauce, Mott's® Applesauce y Odenwald Apfelmus (Odenwald-Früchte GmbH, Alemania). Se sabe que la toronja afecta la cinética de la absorción del fármaco en los pacientes humanos. Por consiguiente, el término "preparación de fruta" no abarca ningún

10 jugo, compota o puré preparado a partir de toronja.

Para los propósitos de la presente invención, la dosificación total de nilotinib se puede ajustar a las necesidades de los pacientes, dependiendo en particular de la enfermedad que se vaya a tratar y del estado de la enfermedad del paciente bajo tratamiento, pero en ningún caso se excederá una dosificación diaria total de 800 miligramos.

En una modalidad de la invención, el contenido de las dos cápsulas de nilotinib de 200 miligramos, como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO2008/037716, se dispersa cada una en una cucharadita de compota de manzana, lo cual da como

15 resultado una administración oral individual de nilotinib de 400 miligramos.

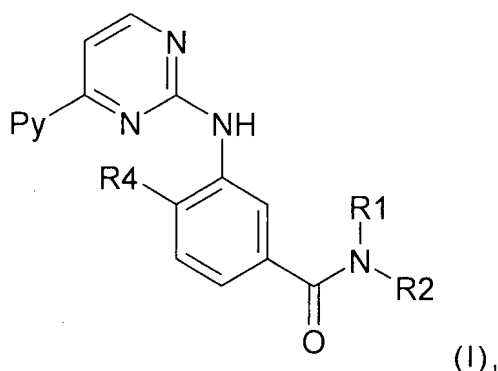
De preferencia, la mezcla del compuesto de la fórmula I dispersada en la preparación de fruta se podría tomar

20 inmediatamente después de su preparación, en donde "inmediatamente", para el propósito de la presente invención, significa dentro de un marco de tiempo de 30 minutos, de preferencia dentro de 15 minutos, más preferiblemente dentro de 5 minutos, y de una manera muy preferible dentro de 2 minutos después de su

25 preparación.

La presente invención proporciona además un paquete comercial que contiene una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I, por ejemplo, nilotinib, como se define en la presente, junto con las instrucciones para dispersar la pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I, por ejemplo, nilotinib, en una preparación de fruta.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I:



en donde:

(a) Py denota 3-piridilo,

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más radicales R_3 idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzo-cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende 0, 1, 2, ó 3 átomos del anillo de nitrógeno, y 0 ó 1 átomo de oxígeno y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos; y

R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituído, amino, amino mono- o di-sustituído, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende 0, 1, 2 ó 3 átomos del anillo de

nitrógeno, y 0 ó 1 átomo de oxígeno y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos; o

R_1 y R_2 , juntos, representan alquileo con 4, 5 ó 6 átomos de carbono opcionalmente mono- o di-sustituído por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- o di-sustituído, oxo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo; benzalquileo con 4 ó 5 átomos de carbono; oxaalquileo con 1 átomo de oxígeno y 3 ó 4 átomos de carbono; o azaalquileo con 1 átomo de nitrógeno y 3 ó 4 átomos de carbono, en donde el átomo de nitrógeno está insustituído o sustituído por alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior, *N*-mono- o *N,N*-di-sustituído carbamoil-alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituído, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

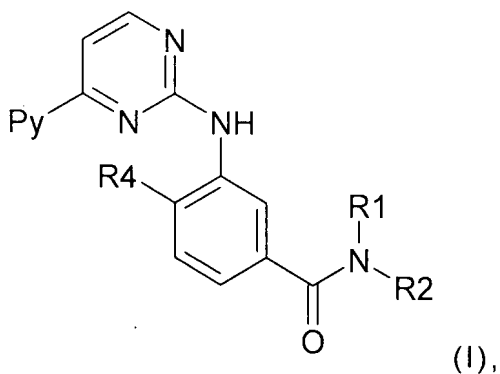
R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

o

(b) Py denota 5-pirimidilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es [[[3*S*)-3-(dimetil-amino)-1-pirrolidinil]-metil]-3-(trifluoro-metil)-fenilo, y R_4 es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento de un trastorno proliferativo u otras condiciones patológicas mediadas por la actividad de cinasa de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 o PDGF-R, en donde el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, los vehículos farmacéuticamente aceptables, se dispersan en una preparación de fruta,

Adicionalmente, la presente invención pertenece al uso de una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I:



en donde:

(a) Py denota 3-piridilo,

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más radicales R_3 idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzo-cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende 0, 1, 2 ó 3 átomos del anillo de nitrógeno y 0 ó 1 átomo de oxígeno y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos; y

R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituido, amino, amino mono- o di-sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende 0, 1, 2 ó 3 átomos del anillo de nitrógeno y 0 ó 1 átomo de oxígeno y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos; o

R_1 y R_2 , juntos, representan alquilenos con 4, 5 ó 6 átomos de carbono opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- o di-sustituido, oxo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo; benzalquilenos con 4 ó 5 átomos de carbono; oxa-

alquileno con 1 átomo de oxígeno y 3 ó 4 átomos de carbono; o aza-
 alquileno con 1 átomo de nitrógeno y 3 ó 4 átomos de carbono, en
 donde el átomo de nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo
 inferior, fenil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior,
 5 carboxi-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior, *N*-mono- o *N,N*-di-
 sustituido carbamoil-alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior-
 carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo o
 pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

10 o

(b) Py denota 5-pirimidilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es [(3*S*)-3-(
 (dimetil-amino)-1-pirrolidinil)-metil]-3-(trifluoro-metil)-fenilo, y R_4 es
 metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de
 un trastorno proliferativo u otras condiciones patológicas mediadas
 por la actividad de cinasa de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 o PDGF-R,

en donde el medicamento se diseña para ser dispersado en
 una preparación de fruta, opcionalmente junto con los vehículos
 farmacéuticamente aceptables, y se administra oralmente a un
 15 paciente humano que lo necesite.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Pruebas de estabilidad *in vitro*

El contenido de las cápsulas de nilotinib preparadas como se
 da a conocer en la Publicación Internacional Número WO2008/
 20 037716 se dispersa en yogurt o compota de manzana. Se muestra
 que el nilotinib es estable a temperatura ambiente durante 15
 minutos, con una recuperación promedio de nilotinib de entre el 97.6
 y el 99.9 por ciento.

Ejemplo 2: Un estudio cruzado de tres períodos, de un solo centro,
 25 de etiqueta abierta, de selección aleatoria, en 48 sujetos sanos, que

compara la biodisponibilidad del nilotinib cuando se administra como la cápsula intacta o bien el contenido de la cápsula mezclado con yogurt o con compota de manzana en los voluntarios sanos (HV)

Los voluntarios sanos de entre 18 y 65 años de edad obtienen, bajo condiciones en ayunas, cualquiera de: una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib con dos cápsulas de 200 miligramos de nilotinib intactas (Tratamiento A); una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib, dispersándose el contenido de cada una de las dos cápsulas de nilotinib de 200 miligramos en una cucharadita de yogurt simple sin grasa (Tratamiento B); o una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib, dispersándose el contenido de cada una de las dos cápsulas de nilotinib de 200 miligramos en una cucharadita de compota de manzana (Tratamiento C). Se recolectan muestras de sangre en serie para la determinación de la concentración en suero de nilotinib hasta 72 horas después de cada administración de nilotinib. Todos los tratamientos se administraron con 240 mililitros de agua, en la mañana, después de un ayuno durante la noche de cuando menos 10 horas. Los sujetos continuaron ayunando hasta 4 horas después de su administración. Se sirvieron alimentos estandarizados a las 4 horas (almuerzo) y a las 10 horas (cena) después de la administración de nilotinib. Se prohibió el consumo de toronja, jugo de toronja, o de cualquier bebida cafeinada dentro de 40 horas antes de iniciarse el estudio.

Las concentraciones en suero de nilotinib se determinaron a partir de las muestras de sangre recolectadas antes de la dosis (0 horas), y a las 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, y 72 horas después de la administración de nilotinib en los días 1, 13, y 25. En cada punto del tiempo, se extrajeron 2.5 mililitros de sangre entera utilizando un Tubo Separador de Suero Vacutainer® (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EUA). El

tubo se dejó reposar verticalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la centrifugación a 5°C durante 10 minutos a 1100 g. Inmediatamente después de la centrifugación, la muestra superior del suero se transfirió y se almacenó congelada a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ hasta embarcarse al sitio analítico para los análisis de las muestras.

Las concentraciones en suero de nilotinib se midieron utilizando un ensayo validado de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en fila (LC-MS/MS), como se describe anteriormente, con ligeras modificaciones (Larson RA, Le Coutre PD, Reiffers J y colaboradores, J Clin Oncol 28: 7s, 2010 (suplemento; extracto 6501)). El nilotinib y el estándar interno, [M+4]nilotinib, se extrajeron a partir de una muestra de 100 microlitros de suero con 700 microlitros de metil-terbutil-éter (MTBE). La capa de metil-terbutil-éter se transfirió, se evaporó a sequedad, y se reconstituyó con 400 microlitros de una mezcla de acetonitrilo y ácido fórmico al 0.2 por ciento (40:60, volumen/volumen). La cromatografía se llevó a cabo utilizando una columna Phenomenex Synergi^{MR} Polar-RP (tamaño de partícula de 4 micras, diámetro interno de 50 milímetros x 2 milímetros) (Phenomenex, Inc, Torrance, California) mantenida a temperatura ambiente. La elución de los analitos se llevó a cabo utilizando una elución isocrática a una velocidad de flujo de 0.5 mililitros/minuto con fases móviles de ácido fórmico al 0.2 por ciento en formato de amonio acuoso 10 mM : ácido fórmico al 0.2 por ciento en acetonitrilo (60:40, volumen/volumen). La detección se llevó a cabo mediante MS/MS en el modo iónico positivo en un espectrómetro de masas Sciex API4000 (Applied Biosystem, EUA) con monitoreo de reacción múltiple de m/z 530→289 para el nilotinib, y de 534→293 para el estándar interno. El límite inferior de cuantificación para el nilotinib fue de 2.50 nanogramos/mililitro utilizando una muestra de suero de 100 microlitros. La precisión del ensayo en cada nivel de QC fue del <11 por ciento, y la exactitud

estuvo en el intervalo del 95.2 por ciento al 104.3 por ciento.

En seguida de la administración de una sola dosis oral de 400-miligramos de nilotinib como dos cápsulas intactas de 200 miligramos, la concentración pico en suero de nilotinib se presentó en un tiempo medio (t_{max}) de 4.0 horas, y los valores C_{max} promediaron 398 nanogramos/mililitro. Se encontró que el $t_{1/2}$ promedio de nilotinib fue de 19.8 horas. Estos resultados están de acuerdo con los observados en los estudios previos en voluntarios sanos que recibieron la misma dosis oral de 400 miligramos de nilotinib como las cápsulas intactas.

Comparándose con la administración de 400 miligramos de nilotinib como dos cápsulas intactas de 200 miligramos (Tratamiento A), se encontró que la exposición sistémica de nilotinib es en general más alta en seguida de la administración de nilotinib que el contenido de dos cápsulas (400 miligramos) mezclado con yogurt (Tratamiento B). Los valores medios geométricos de C_{max} , $AUC_{0-tfinal}$, y AUC_{0-inf} de nilotinib aumentaron por el 31 por ciento, el 11 por ciento, y el 8 por ciento, respectivamente. Los intervalos de confianza (CIs) del 90 por ciento de la proporción media geométrica (Tratamiento B contra A) de C_{max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ de nilotinib fueron de 1.22-1.41, 1.05-1.06, y 1.02-1.15, respectivamente.

La administración del contenido de dos cápsulas de nilotinib (400 miligramos) dispersado en compota de manzana (Tratamiento C), mostró una exposición similar, comparándose con la administración de nilotinib como las cápsulas intactas (Tratamiento A). La proporción media geométrica (Tratamiento C contra A) de C_{max} , $AUC_{0-tfinal}$, y AUC_{0-inf} de nilotinib fue de 0.95, 0.99, y 0.97, respectivamente, y los intervalos de confianza (CIs) del 90 por ciento correspondientes fueron de 0.88-1.02, 0.94-1.04, y 0.90-1.03, respectivamente.

Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados del Estudio

5	Parámetro PK	Media Geométrica		Proporción y CIs del 90% B contra A
		Tratamiento A (cápsula intacta)	Tratamiento B (mezclado con yogurt)	
10	T _{max} (h)	4.0	4.0	-0.02 (-8.0, 6.0)
	C _{max} (ng/mL)	398	525	1.31 (1.22 – 1.41)
	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	11 223	12 559	1.11 (1.05 – 1.16)
	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	11 965	13 655	1.08 (1.02 – 1.15)
	t _{1/2} (h)	19.7	21.0	NA
15		Tratamiento A (cápsula intacta)	Tratamiento C (mezclado con compota de manzana)	Proporción y CIs del 90% C contra A
	T _{max} (h)	4.0	3.0	-0.02 (-6.00, 6.07)
	C _{max} (ng/mL)	398	378	0.95 (0.88 – 1.02)
	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	11 223	11 214	0.99 (0.94 – 1.04)
20				
25				

32

5

Parámetro PK	Media Geométrica		Proporción y CIs del 90% B contra A
	Tratamiento A (cápsula intacta)	Tratamiento B (mezclado con yogurt)	
AUC0-∞ (ng*h/mL)	11 965	12 105	0.97 (0.90 – 1.03)
t _{1/2} (h)	19.7	20.6	NA

10

Los estudios permiten sacar las siguientes conclusiones:

▪ Una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib, con el contenido de dos cápsulas de 200 miligramos de nilotinib, cada una dispersada en una cucharadita de yogurt simple sin grasa no es bioequivalente a una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib dada como las cápsulas intactas.

▪ Una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib, con el contenido de dos cápsulas de 200 miligramos de nilotinib, cada una dispersada en una cucharadita de compota de manzana es bioequivalente a una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib dada como las cápsulas intactas.

15

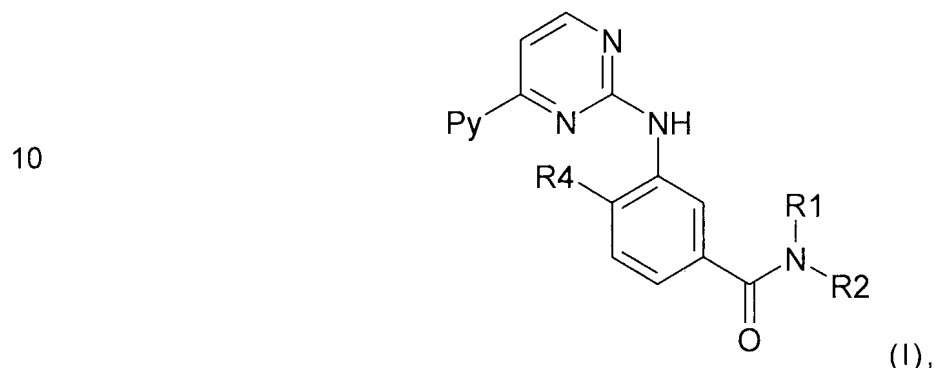
Los estudios también muestran que la administración de nilotinib en una preparación de fruta es segura y bien tolerada por los sujetos humanos.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento de un trastorno proliferativo u otras condiciones patológicas mediadas por la actividad de cinasa de Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 o PDGF-R el cual comprende la administración oral de una dosis efectiva de una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula (I):



en donde:

(a) Py denota 3-piridilo,

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior;

15 R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más radicales R₃ idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzo-cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende 0, 1, 2 ó 3 átomos del anillo de nitrógeno y 0 ó 1 átomo de oxígeno y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o

20 mono- o poli-sustituídos; y

R₃ representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituído, amino, amino mono- o di-sustituído, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo

25 mono- o bi-cíclico que comprende 0, 1, 2 ó 3 átomos del anillo de

nitrógeno y 0 ó 1 átomo de oxígeno y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos; o

R_1 y R_2 , juntos, representan alquileo con 4, 5 ó 6 átomos de carbono opcionalmente mono- o di-sustituído por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- o di-sustituído, oxo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo; benzalquileo con 4 ó 5 átomos de carbono; oxaalquileo con 1 átomo de oxígeno y 3 ó 4 átomos de carbono; o azaalquileo con 1 átomo de nitrógeno y 3 ó 4 átomos de carbono, en donde el átomo de nitrógeno está insustituído o sustituido por alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior, *N*-mono- o *N,N*-disustituído carbamoil-alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

o
(b) Py denota 5-pirimidilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es [[(3*S*)-3-(dimetil-amino)-1-pirrolidinil]-metil]-3-(trifluoro-metil)-fenilo, y R_4 es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y opcionalmente, vehículos farmacéuticamente aceptables, dispersados en una preparación de fruta, para un paciente humano que lo necesite.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la pirimidil-amino-benzamida es la 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-amino]-*N*-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-fenil]-benzamida.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la pirimidil-amino-benzamida se emplea en la forma de su monohidrato

de clorhidrato.

4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el trastorno proliferativo u otra condición patológica se selecciona a partir de melanoma, cáncer de
 5 mama, cáncer del colon, cáncer de pulmón, cáncer de la próstata o sarcoma de Kaposi, tumores estromales gastrointestinales (GIST), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia que responda a una inhibición de la actividad de cinasa de tirosina de Abl, mesotelioma, mastocitosis sistémica, síndrome hiper-eosinofílico (HES), fibrosis,
 10 artritis reumatoide, poliartritis, esclerodermia, lupus eritematoso, enfermedades del injerto contra el huésped, neurofibromatosis, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer, seminomas y disgerminomas, y soriasis.

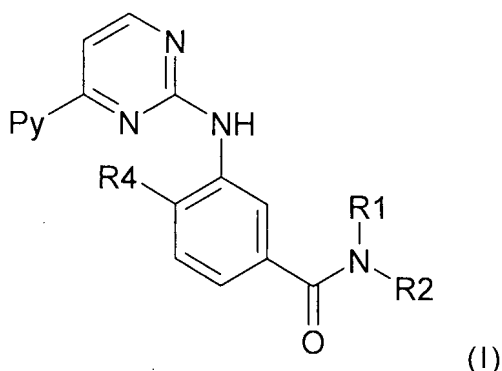
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el trastorno proliferativo u otra condición patológica se selecciona a partir de GIST, CML, Ph+ ALL, mastocitosis sistémica, HES, fibrosis, esclerodermia, neurofibromatosis e hipertensión arterial pulmonar.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente humano es un paciente anciano o pediátrico.

15 7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la preparación de fruta es un jugo, compota o puré preparado a partir de frutas.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la preparación de fruta es una compota de manzana.

20 9. Un paquete comercial que contiene una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I:



5

en donde:

(a) Py denota 3-piridilo,

10

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más radicales R_3 idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzo-cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno del anillo, y cero o un átomo de oxígeno, y cero o un átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos; y

15

20

R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituido, amino, amino mono- o di-sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno del anillo, y cero o un átomo de oxígeno, y cero o un átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos;

25

o en donde R_1 y R_2 representan juntos alquileno con cuatro, cinco o seis átomos de carbono opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- o di-sustituido, oxo,

piridilo, pirazinilo o pirimidinilo; benzalquileno con cuatro o cinco átomos de carbono; oxa-alquileno con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono; o aza-alquileno con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono, en donde el átomo de nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior N-mono- o N,N-di-sustituido, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo;

10 R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno;

en donde el prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7 átomos de carbono,

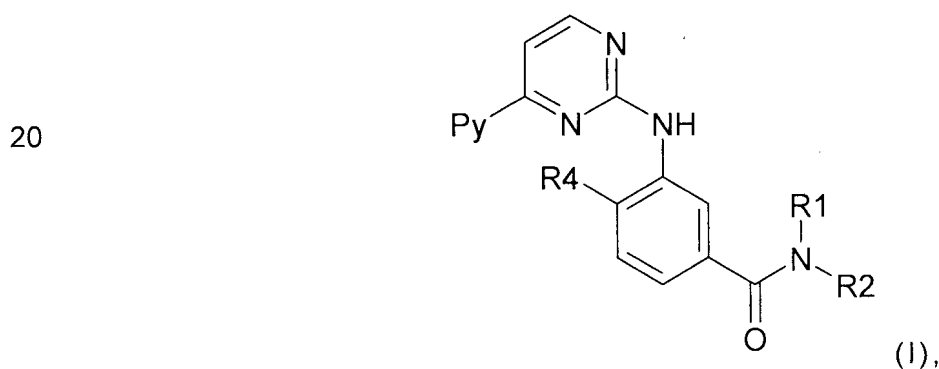
o

(b) Py denota 5-pirimidilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es [[(3S)-3-(dimetil-amino)-1-pirrolidinil]-metil]-3-(trifluoro-metil)-fenilo, y R_4 es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, respectivamente,

15 junto con instrucciones para dispersar el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una preparación de fruta.

10. Una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I:



en donde:

25 (a) Py denota 3-piridilo,

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior;

5 R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más radicales R_3 idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzo-cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende 0, 1, 2
10 ó 3 átomos del anillo de nitrógeno y 0 ó 1 átomo de oxígeno y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos; y

R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituido, amino, amino mono- o di-sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico, el cual comprende 0, 1, 2 ó 3 átomos del anillo de nitrógeno y 0 ó 1 átomo de oxígeno y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos; o

R_1 y R_2 , juntos, representan alquileno con 4, 5 ó 6
15 átomos de carbono opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- o di-sustituido, oxo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo; benzalquileno con 4 ó 5 átomos de carbono; oxa-
20 alquileno con 1 átomo de oxígeno y 3 ó 4 átomos de carbono; o aza-
alquileno con 1 átomo de nitrógeno y 3 ó 4 átomos de carbono, en donde el átomo de nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior, N-mono- o N,N-di-sustituido carbamoil-alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo o
25 pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

o

(b) Py denota 5-pirimidilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es
5 [[[3S)-3-(dimetil-amino)-1-pirrolidinil]-metil]-3-(trifluoro-metil)-fenilo,
y R_4 es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para
el tratamiento de un trastorno proliferativo u otras condiciones
patológicas mediadas por la actividad de cinasa de Bcr-Abl, c-Kit,
10 DDR1, DDR2 o PDGF-R, en donde el compuesto de la fórmula (I) o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente,
los vehículos farmacéuticamente aceptables, se dispersan en una
preparación de fruta.

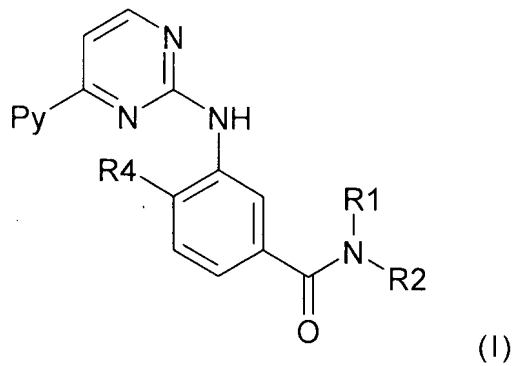
15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a un régimen para la administración de una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula (I):



en donde los radicales como se definen en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento de trastornos proliferativos, en particular tumores sólidos o líquidos, y otras condiciones patológicas mediadas por la oncoproteína de Bcr-Abl, el receptor de cinasa de tirosina transmembrana celular c-Kit, o la actividad de cinasa de DDR1 (receptor de dominio de discoidina 1), DDR2 (receptor de dominio de discoidina 2), o PDGF-R (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas), en donde la pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I y, opcionalmente, los vehículos farmacéuticamente aceptables, se dispersan en una preparación de fruta.

15

* * * * *

20

25

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2010/056926

International filing date (day/month/year)
17.11.2010

Priority date (day/month/year)
17.11.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/506 A61P35/00 A61K9/00

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Garabatos-Perera, J
Telephone No. +49 89 2399-5872



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/056926

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

128

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/056926

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-9, 11</u>
	No: Claims	<u>10</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-11</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item II

Priority

The validity of the priority has not been considered because the ISA does not have in its possession a copy of the priority application. This opinion, has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rule 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The present application relates to the use of a pyrimidylaminobenzamide of formula (I) (e.g. nilotinib) dispersed in a fruit preparation for treating disorders mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity (e.g. proliferative disorders).

1 Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1 WO 2004/005281 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BREITENSTEIN WERNER [CH];) 15 January 2004 (2004-01-15)
- D2 WO 2006/119154 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; ALLAND LEILA [US]; FABBRO) 9 November 2006 (2006-11-09)
- D3 HAZARIKA MAITREYEE ET AL: "Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome--positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib.", CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 1 SEP 2008 LNKD- PUBMED:18765523, vol. 14, no. 17, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 5325-5331, ISSN: 1078-0432

- D4 C. TANAKA, T. SMITH, H. KANTARJIAN, F. GILES, O. OTTMANN, K. BHALLA, K. GROUSS, V. SETHURAMAN, K. THOMAS AND H. SCHRAN: "Clinical pharmacokinetics (PK) of AMN107, a novel inhibitor of Bcr- Abl, in healthy subjects and patients with imatinib resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia (CML) or relapsed/refractory Ph + acute lymphocytic leukemia (Ph+ALL)", J. CLIN. ONCOL. 2006 ASCO ANNUAL MEETING PROCEEDINGS PART. I, vol. 24, no. 18S, 2006, page 3095, XP009144277,
- D5 VAN ERP N P ET AL: "Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors", CANCER TREATMENT REVIEWS, SAUNDERS, US, vol. 35, no. 8, 5 September 2009 (2009-09-05), pages 692-706, XP026774941, ISSN: 0305-7372 [retrieved on 2009-09-05]
- D6 YIN OPHELIA Q P ET AL: "Effect of Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics of Nilotinib in Healthy Participants", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, LIPPINCOTT CO, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 50, no. 2, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 188-194, XP009144100, ISSN: 0091-2700, DOI: DOI:10.1177/0091270009336137

Documents D1 and D6 have been cited by the applicant in the description.

2 Subject-matter under Rule 39 PCT.

Claims 1 - 10 relate to a subject-matter which is considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67(iv) PCT. The patentability of such matter in the regional/national phase may be dependent upon the formulation of the claims.

3 Novelty

The present application does not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 10 is not novel in the sense of Article 33(2) PCT.

- 3.1 Documents D1- D5 relate to the use of nilotinib in the treatment of disorders mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity (e.g. proliferative disorders) (see **D1**: abstract; page 2, line 11 - page 13; page 63; example 92; claims 1,12-14; **D2**: abstract; page 2, line 5 - page 10, line 8; page 14, last paragraph; claims 1-10; **D3**: abstract; page 5327, left-hand column, line 31 - right-hand column, line 30; page 5330, right-hand column, line 33 - line 48; **D4**: abstract; **D5**: the whole document); as a consequence the subject-matter of present claim 10 is not novel.

The applicant's attention is drawn to the fact that present claim 10 is directed to a commercial package containing a compound of formula (I) (e.g. nilotinib) and instructions for its use dispersed in a fruit preparation. It is particularly noted that "instructions for its use" are not considered as technical features which would distinguish the presently claimed kit from any previously known kit comprising a compound of formula (I) and therefore suitable for its use dispersed in a fruit preparation.

4 Inventive Step

In as far as the claimed subject-matter is new over the prior art, the following observations to the requirement of inventive step apply.

- 4.1 In the same technical field as the present application document D1 (or alternatively any of D2 or D3) is regarded to represent the closest prior art to the claimed subject-matter. This document refers to the use of nilotinib in the treatment of proliferative disorders (see abstract; page 2, line 11 - page 13; page 63; example 92; claims 1,12-14).

The presently claimed subject-matter differs therefrom in that nilotinib is administered dispersed in a fruit preparation, wherein said administration mode provides for higher dosage flexibility, fewer swallowing difficulties and bioequivalent therapeutic results (see present application: page 2, last paragraph - page 3, paragraph 4; examples).

- 4.2 The problem to be solved by the present application is therefore to provide improved dosage forms for nilotinib and derivatives thereof.
- 4.3 The applicant's attention is drawn to the fact that in order to fulfil the requirements of Article 33(3) PCT, according to the problem solution approach, all alternatives of a claim should solve the technical problem underlying the claimed invention.

In the present case, claims 1 - 11 relate to the use of compounds of formula (I) dispersed in a fruit juice, wherein said administration mode allows for bioequivalent therapeutic results. Nevertheless, the experimental data reported in the present application merely relates to the administration of **nilotinib dispersed in apple sauce**. The applicant is therefore invited to detail how the disclosed experiments show that this result has been achieved across the whole scope of the claims (the scope of the present claims covers any compound of formula (I) and any fruit juice). In the absence of such information an inventive step cannot be recognised.

In this context, the applicant's attention is drawn to the documents D3 - D6 which already show that the bioavailability of nilotinib is highly dependent to the timing of administration relative to food as well as to the type of food ingested (see **D3**: abstract; page 5327, left-hand column, line 31 - right-hand column, line 30; page 5330, right-hand column, line 33 - line 48; **D4**: abstract; **D5**: the whole document; **D6**: whole document). Furthermore, it is clear from D6 that not all fruit juices are suitable for the presently claimed use.

5 Industrial Applicability

The present claims 1 - 10 relate to the use of a pyrimidinylaminobenzamide of formula (I) (e.g. nilotinib) dispersed in a fruit preparation for treating disorders mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity (e.g. proliferative disorders). The subject-matter of these claims is therefore considered to be industrially applicable.

Re Item VI

Certain documents cited

- D7 YIN O ET AL: "EFFECT OF YOGURT AND APPLESAUCE ON THE ORAL BIOAVAILABILITY OF NILOTINIB IN HEALTHY SUBJECTS", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, LIPPINCOTT CO, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 50, no. 9, 1 September 2010 (2010-09-01), page 1089, XP009144158, ISSN: 0091-2700

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1.1 The statement "the term 'fruit preparation' does not encompass any juice, sauce or purée prepared from grapefruit" on page 10 implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity.
- 1.2 To meet the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, documents D1- D6 should be identified in the description and the relevant background art disclosed therein should be briefly discussed.
- 1.3 Superfluous expressions like "incorporated by reference" should be deleted (Rule 9.1(iv) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The present application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because the present claims are not clear.

- 1.1 It is not clear from the present wording of claim 11, whether said claim is directed to a compound of formula (I) **wherein said compound has to be administered dispersed in a fruit preparation** or to a fruit preparation comprising said compound; as a consequence the subject-matter of claim 11 is not clear.
- 1.2 Medical use claims 1 - 3, 6 - 10 are not acceptable under Article 6 PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action (i.e. pathological conditions mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity), which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease). Namely, the aforementioned functional definition does not allow to unambiguously define the scope of the claimed subject-matter as it is not evident which disorders may be comprised. In particular, such definition without any guidance as to what disorders are intended would leave the skilled person with the undue burden of determining whether any condition might fall within the claimed subject-matter.
- 1.3 Claims 1 - 10 are not supported by the description as required by Article 6 PCT, as their scope is broader than justified by the description.

Present claims 1 - 10 are directed to the use of compounds of formula (I) dispersed in a fruit preparation for treating disorders mediated by Bcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 or PDGF-R kinase activity, wherein said mode of administration does not increase subjects exposure to the drug (see application as filed: page 2, last-paragraph - page 3, second paragraph; examples). Support and disclosure in the sense of Article 5 and 6 PCT is to be found however, for only a very small proportion of the claimed subject-matter, namely administration of nilotinib dispersed in applesauce (see present examples), whereas no basis is evident for the generalizations in the present invention.

In fact, contrary to the present application, documents D3 - D6 show that the bioavailability of nilotinib is highly dependent to the timing of administration rel-

ative to food as well as to the type of food ingested (see **D3**: abstract; page 5327, left-hand column, line 31 - right-hand column, line 30; page 5330, right-hand column, line 33 - line 48; **D4**: abstract; **D5**: the whole document; **D6**: whole document). Furthermore, it is clear from D6 that not all fruit juices are suitable for the presently claimed use.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53925-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/056926	International filing date (day/month/year) 17/11/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17/11/2009
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/506 A61P35/00 A61K9/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/005281 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BREITENSTEIN WERNER [CH];) 15 January 2004 (2004-01-15) * abstract page 2, line 11 - page 13 page 63; example 92 claims 1,12-14 -----	1-11
X	WO 2006/119154 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; ALLAND LEILA [US]; FABBRO) 9 November 2006 (2006-11-09) * abstract page 2, line 5 - page 10, line 8 page 14, last paragraph claims 1-10 ----- -/--	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 2011

Date of mailing of the international search report

21/02/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Garabatos-Perera, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056926

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAZARIKA MAITREYEE ET AL: "Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome--positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib.", CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 1 SEP 2008 LNKD-PUBMED:18765523, vol. 14, no. 17, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 5325-5331, XP002621031, ISSN: 1078-0432 * abstract page 5327, left-hand column, line 31 - right-hand column, line 30 page 5330, right-hand column, line 33 - line 48	1-11
X	----- C. TANAKA, T. SMITH, H. KANTARJIAN, F. GILES, O. OTTMANN, K. BHALLA, K. GROUSS, V. SETHURAMAN, K. THOMAS AND H. SCHRAN: "Clinical pharmacokinetics (PK) of AMN107, a novel inhibitor of Bcr-Abl, in healthy subjects and patients with imatinib resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia (CML) or relapsed/refractory Ph+ acute lymphocytic leukemia (Ph+ALL)", J. CLIN. ONCOL. 2006 ASCO ANNUAL MEETING PROCEEDINGS PART. I, vol. 24, no. 18S, 2006, page 3095, XP009144277, * abstract	1-11
X	----- VAN ERP N P ET AL: "Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors", CANCER TREATMENT REVIEWS, SAUNDERS, US, vol. 35, no. 8, 5 September 2009 (2009-09-05), pages 692-706, XP026774941, ISSN: 0305-7372 [retrieved on 2009-09-05] the whole document ----- -/--	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056926

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	YIN OPHELIA Q P ET AL: "Effect of Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics of Nilotinib in Healthy Participants", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, LIPPINCOTT CO, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 50, no. 2, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 188-194, XP009144100, ISSN: 0091-2700, DOI: DOI:10.1177/0091270009336137 the whole document -----	1-11
X,P	YIN O ET AL: "EFFECT OF YOGURT AND APPLESAUCE ON THE ORAL BIOAVAILABILITY OF NILOTINIB IN HEALTHY SUBJECTS", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, LIPPINCOTT CO, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 50, no. 9, 1 September 2010 (2010-09-01), page 1089, XP009144158, ISSN: 0091-2700 the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/056926

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004005281 A1	15-01-2004	AR 040390 A1	30-03-2005
		AT 414699 T	15-12-2008
		AU 2003249962 A1	23-01-2004
		BR 0312464 A	03-05-2005
		CA 2491632 A1	15-01-2004
		CA 2677313 A1	15-01-2004
		CA 2677315 A1	15-01-2004
		CN 1675195 A	28-09-2005
		CN 101045727 A	03-10-2007
		CO 5680432 A2	29-09-2006
		DK 1532138 T3	23-03-2009
		EC SP055525 A	10-03-2005
		EP 1532138 A1	25-05-2005
		EP 2100891 A1	16-09-2009
		ES 2318164 T3	01-05-2009
		HK 1077811 A1	24-07-2009
		JP 4110140 B2	02-07-2008
		JP 2005533827 T	10-11-2005
		JP 2008044968 A	28-02-2008
		KR 20050018952 A	28-02-2005
		KR 20060126847 A	08-12-2006
		MX PA05000328 A	31-03-2005
		NZ 537396 A	30-11-2006
		PE 06472004 A1	15-11-2004
		PT 1532138 E	25-02-2009
		RU 2348627 C2	10-03-2009
		SI 1532138 T1	30-04-2009
		US 2008188451 A1	07-08-2008
		US 2009286821 A1	19-11-2009
		US 2006167015 A1	27-07-2006
		US 2007093506 A1	26-04-2007
		ZA 200410322 A	26-07-2006
WO 2006119154 A1	09-11-2006	AU 2006242311 A1	09-11-2006
		BR PI0609296 A2	23-03-2010
		CA 2606716 A1	09-11-2006
		CN 101171013 A	30-04-2008
		EP 1879585 A1	23-01-2008
		JP 2008540420 T	20-11-2008
		KR 20080004563 A	09-01-2008
		US 2010210673 A1	19-08-2010
		US 2008176879 A1	24-07-2008



No. 12-081907- -00000-0000

Fecha: 2012-05-17 16:47:01

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 44

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐