

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 128**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

C07D 239/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2010 E 10781781 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2501384**

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**

30 Prioridad:

17.11.2009 US 261812 P

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

30.05.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GALLAGHER, NEIL y
YIN, OPHELIA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

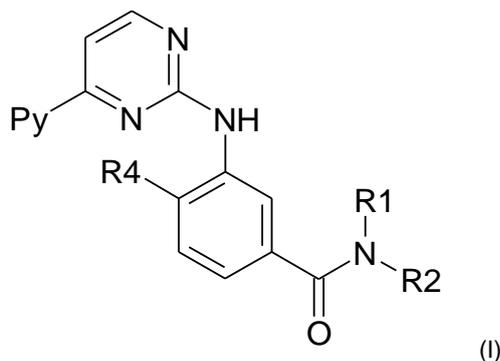
ES 2 572 128 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

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



en donde:

Py denota 3-piridilo,

R₁ representa hidrógeno,

10 R₂ representa 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-fenilo; y

R₄ representa metilo;

o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

15 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).

20 El compuesto de la fórmula I, en donde Py denota 3-piridilo, R₁ representa hidrógeno, R₂ representa 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-fenilo, y R₄ 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 monoclóhidrato 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 (véase M. Hazarika et al., Clin. Cancer Res. 2008; 14(17): 5325-5331, y N. P. van Erp et al., Cancer Treatment Reviews 2009; 35: 692-706)..
 25 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.

30 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 (véase C. Tanaka et al., J. Clin. Oncol. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, vol. 24, n.º. 18S, p. 3095) 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
 35 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

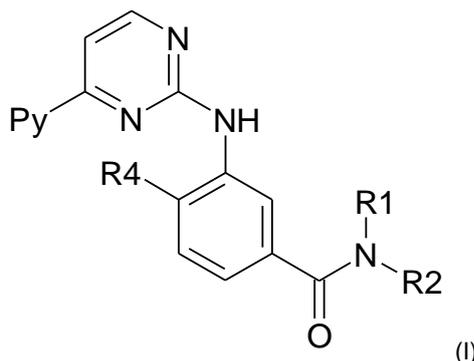
jugo de toronja también dio como resultado un incremento modesto en la absorción de nilotinib; la C_{max} se incrementó por el 60 por ciento y la AUC se incrementó por el 29 por ciento (Yin OQ, Gallagher N, Li A y colaboradores, *J Clin Pharmacol.* 2010; 50: 188-194).

5 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.

10 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.

15 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.

20 Por consiguiente, se dio a conocer en el presente documento 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 los radicales tienen los significados proporcionados anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y opcionalmente, otros vehículos farmacéuticamente aceptables, dispersados en compota de manzana, a un paciente humano que lo necesite.

25 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:

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

30 Las pirimidil-amino-benzamidas dentro del alcance de la fórmula I, en donde Py es 3-piridilo, y el proceso para su elaboración, composiciones farmacéuticas que contienen lo mismo así como el uso para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, en particular leucemia, se dieron a conocer en el documento WO 04/005281. El documento WO 2006/119154 da a conocer el uso de dicho compuesto para el tratamiento de mastocitosis sistémica.

35 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 monoclóhidrato. 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 monoclóhidrato de nilotinib se describe en la Publicación Internacional Número WO2008/037716.

40 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

5 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 psoriasis. De preferencia, el régimen descrito en la presente se aplica en los siguiente trastornos y condiciones: 10 GIST, CML, Ph+ ALL, mastocitosis sistémica, HES, fibrosis, esclerodermia, neuro-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 selecciona a partir de tumores estromales gastro-intestinales (GIST) y melanoma, en especial melanoma que aloja mutaciones de c-Kit.

15 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.

20 Como se utiliza en la presente, la expresión "AUC" significa el 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 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. 25 Si se desea, se pueden consumir de 100 a 250 mililitros de agua junto con la preparación de fruta.

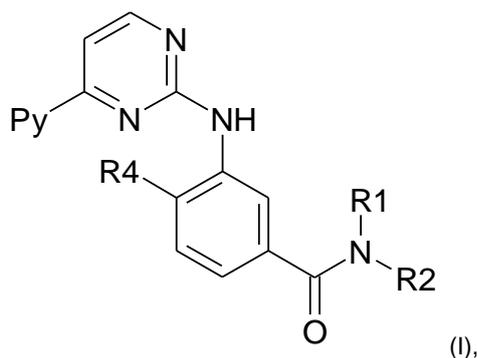
Como se utiliza en la presente, el término "preparación de fruta" significa un jugo, compota o puré preparado a partir de manzanas. En una modalidad preferida de la invención, la preparación de fruta empleada es compota de manzana. La compota de manzana está disponible bajo la marca Andros® Applesauce, 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 jugo, 30 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.

35 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 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 inmediatamente después de su preparación, en donde "inmediatamente", para el propósito de la presente invención, 40 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 preparación.

La presente invención se refiere a una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I:



en donde:

Py denota 3-piridilo,

R₁ representa hidrógeno,

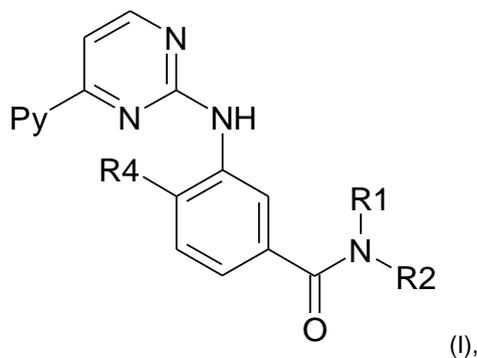
5 R₂ representa 5-(4-metil—1H-imidazol-1-il)3-(trifluoro-metil)-fenilo, y

R₄ representa 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 administra oralmente dispersados en compota de manzana,

10

Adicionalmente, se dio a conocer en el presente documento el uso de una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I:



en donde:

Py denota 3-piridilo,

15 R₁ representa hidrógeno,

R₂ representa 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-fenilo; y

R₄ representa metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

20

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 compota de manzana, opcionalmente junto con los vehículos farmacéuticamente aceptables, y se administra oralmente a un 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 WO2008/037716 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, 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 mg 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} , $\text{AUC}_{0\text{-}t_{\text{final}}}$, y $\text{AUC}_{0\text{-}\infty}$ 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} , $\text{AUC}_{0\text{-}t}$ y $\text{AUC}_{0\text{-}\infty}$ 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-t} final, y $AUC_{0-\infty}$ 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.

5 Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados del Estudio

Parámetro PK	Media Geométrica		Proporción y CIs del 90% B contra A
	Tratamiento A (cápsula intacta)	Tratamiento B (mezclado con yogurt)	
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)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	11 965	13 655	1.08 (1.02 – 1.15)
$t_{1/2}$ (h)	19.7	21.0	NA
Parámetro PK	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)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	11 965	12 105	0.97 (0.90 – 1.03)
$t_{1/2}$ (h)	19.7	20.6	NA

Los estudios permiten sacar las siguientes conclusiones:

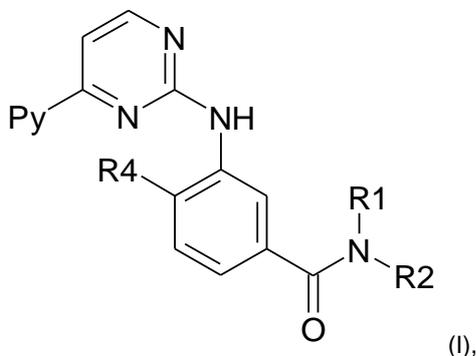
- 10
- Una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib, con el contenido de dos cápsulas de 200 miligramos de nilotinib, cada una dispersada en una cucharadita de yogurt simple sin grasa no es bioequivalente a una sola administración oral de 400 miligramos de nilotinib dada como las cápsulas 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.

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

REIVINDICACIONES

1. Pirimidil-amino-benzamida de la fórmula (I)



en donde:

5 Py denota 3-piridilo,

R₁ representa hidrógeno,

R₂ representa 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-fenilo; y

R₄ representa metilo;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento de un trastorno proliferativo u otras condiciones patológicas seleccionadas de 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), leucemia linfoblástica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+ALL), mesotelioma, mastocitosis sistémica, síndrome hiper-eosinofílico (HES), fibrosis, fibrosis hepática, fibrosis renal, artritis reumatoide, poliartritis, esclerodermia, lupus eritematoso, enfermedades del injerto contra el huésped, neurofibromatosis, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de Alzheimer, seminomas, disgerminomas, y psoriasis, en donde el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, los vehículos farmacéuticamente aceptables, se administra oralmente dispersados en compota de manzana,

20 2. Pirimidil-amino-benzamida de fórmula (I) para su uso según la reivindicación 1 en la forma de su sal de monohidrato de monoclóhidrato.

3. Pirimidil-amino-benzamida de fórmula (I) o pirimidil-amino-benzamida de fórmula (I) en la forma de su sal de monohidrato de monoclóhidrato para su uso según la reivindicación 1, en donde la condición patológica se selecciona de CML y Ph+ ALL.