

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 372**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2013 PCT/EP2013/002747**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14056566**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2013 E 13762992 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2906294**

54 Título: **Combinación de un derivado de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina que tiene actividad contra el cáncer con un inhibidor de MEK**

30 Prioridad:

11.10.2012 EP 12007039

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

24.08.2018

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BLADT, FRIEDHELM y
FRIESE-HAMIM, MANJA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 679 372 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

Combinación de un derivado de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina que tiene actividad contra el cáncer con un inhibidor de MEK.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la enfermedad de cáncer, que comprende un compuesto que tiene actividad contra el cáncer, es decir 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzotrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con un inhibidor de MEK, es decir, N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.

10 Antecedentes de la invención

La invención tenía el objeto de descubrir composiciones farmacéuticas novedosas que tuvieran propiedades valiosas, en particular aquellas que pudieran usarse para la preparación de medicamentos.

Además, son objeto de esta invención nuevas composiciones para la prevención y el tratamiento de malignidades neoplásicas incluyendo, cánceres de tumor sólido, cánceres del sistema linfático o sanguíneo.

- 15 Se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas tienen propiedades farmacológicas muy valiosas siendo a su vez bien toleradas.

- 20 Las terapias dirigidas inhiben selectivamente dianas específicas en los tumores. Combinando estas terapias dirigidas con patrones de cuidado (SoC, por sus siglas en inglés (standard of cares)) puede mejorarse la actividad de los SoC. Se ha descubierto que combinando 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzotrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo con N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, se mejora la actividad de los compuestos contra el cáncer en xenoinjertos.

- 25 La efectividad en los modelos de xenoinjerto de NSCLCL (cáncer pulmonar de células no microcíticas) se potencia en comparación con las monoterapias. La efectividad potenciada en el grupo de combinación se observa sin aumento en la toxicidad.

Técnica anterior

El 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzotrilo se ha descrito en el documento WO 2009/006959 A1.

- 30 El hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzotrilo se ha descrito en el documento WO 2009/007074 A1.

Una combinación del inhibidor de MEK N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida con un inhibidor de PI3K se describe en el documento WO 2012/078832 A1.

Sumario de la invención

- 35 La invención se refiere a una composición que comprende 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzotrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.

- 40 Además, la invención se refiere a una composición que comprende hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzotrilo y N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.

- 45 Además, la invención se refiere a una composición de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzotrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, para su uso para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon,

recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cérvix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores nacidos en sangre.

5 Además, la invención se refiere a 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso como un medicamento para el tratamiento de cáncer, seleccionado del grupo de colorrectal, pulmón, mama, riñón y glioblastomas, en el que el medicamento es para su uso en combinación con N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.

10 Además, la invención se refiere a hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo para su uso como un medicamento para el tratamiento de cáncer, seleccionado del grupo de colorrectal, pulmón, mama, riñón y glioblastomas, en el que el medicamento es para su uso en combinación con N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.

15 Además, la invención se refiere a 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso como un medicamento para el tratamiento de cáncer, seleccionado del grupo cáncer de pulmón de células microcíticas (SLCL), cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC), cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN),

20 en el que el medicamento es para su uso en combinación con N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.

Además, la invención se refiere al uso como se describe anteriormente, en el que 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo o

25 hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo

se administra a un paciente en una cantidad de 250 mg a 12500 mg a la semana, preferentemente en una cantidad de 800 mg a 8000 mg a la semana, en particular preferentemente en una cantidad de 500 mg a 2000 mg a la semana.

30 De acuerdo con la presente invención las composiciones terapéuticamente activas pueden proporcionarse también por medio de un kit farmacéutico que comprende un envase que comprende 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, en envases únicos o en recipientes separados.

35 La terapia con estas combinaciones puede incluir tratamiento opcionalmente adicional con radiación. La invención se refiere adicionalmente a una nueva forma de terapia que comprende el inicio de la administración de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo antes de la radioterapia.

40 En esta nueva forma de terapia que comprende el inicio de la administración de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo antes de la radioterapia, es un rasgo preferido que el 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo se administre antes y/o durante la administración del agente terapéutico de cáncer adicional, preferentemente al menos durante una parte significativa del régimen de tratamiento. En este contexto, de acuerdo con la presente invención, radiación, o, radioterapia, ha de entenderse preferentemente como un agente coterapéutico de cáncer.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

La invención también se refiere a los solvatos de las sales de los compuestos por ejemplo el mono- o el dihidrato del clorhidrato.

50 El término solvatos de los compuestos se toma para significar aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza atractiva mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

55 La expresión "cantidad eficaz" denota la cantidad de un medicamento o de un principio farmacéutico activo que provoca en un tejido, sistema, animal o ser humano una respuesta biológica o médica que se busca o se desea, por ejemplo, por un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" denota una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, queja, trastorno o efectos secundarios mejorados o también la reducción en el avance de una enfermedad, queja o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

5 Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de 3-(1-[3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se preparan para la mayor parte por métodos convencionales.

Si un compuesto contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluyendo hidróxido potásico, hidróxido sódico e hidróxido lítico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido bórico e hidróxido cálcico; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido potásico y propóxido sódico; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos se incluyen igualmente. En caso de ciertos compuestos pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato y otros ácidos orgánicos y las sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato. En consecuencia, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfato, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanolato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato. Adicionalmente, las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia al amonio; las sales de metal alcalino sodio y potasio y las sales de metal alcalinotérreo calcio y magnesio. Las sales de los compuestos que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, además aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambiador de iones básicos, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroxi metil)metilamina (trometamina). Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básicos pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, dimetil, dietil y diamil sulfato; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos tanto hidro- como liposolubles de acuerdo con la invención usando dichas sales.

Las sales farmacéuticas anteriormente mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina. Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en un cierto respecto de las formas salinas correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las formas de base libre respectivas de las

mismas.

Como se menciona, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en un cierto respecto de las formas salinas correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las formas de ácido libre respectivas de las mismas.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca múltiples sales. Las formas salinas múltiples incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato. Con respecto a lo indicado anteriormente, puede verse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión se toma a significar un principio activo que comprende un compuesto en forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas en el principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma salina del principio activo usado antes. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo la primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tuviera antes y puede incluso tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

La invención adicionalmente se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, en particular preferentemente 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, el peso y la condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis en partes, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración a través de cualquier método adecuado, por ejemplo por métodos oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Dichas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el excipiente o excipientes o el adyuvante o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Puede estar igualmente presente un sabor, un conservante, un dispersante y un tinte.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando con el mismo envueltas de gelatina con forma. Gelificantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietilenglicol en forma sólida, pueden añadirse a la mezcla en polvo antes de la función de carga. Un disgregante o un solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico, pueden añadirse igualmente para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que la cápsula se haya tomado.

- Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse a la mezcla igualmente aglutinantes, lubricantes y disgregantes así como tintes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos a partir de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras.
- 5 Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o presionando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y presionando la mezcla entera para dar comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente y opcionalmente con un aglutinante, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándolo a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse correr a través de una máquina de formación de comprimidos, dando terrones de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para prevenir que se peguen a los moldes de fundición de comprimido. La mezcla lubricada después se presiona para dar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de fluidez libre y después presionarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o presión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Los tintes pueden añadirse a estos recubrimientos para ser capaces de diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.
- 10
- 15
- 20
- 25 Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de manera que una cantidad dada comprende una cantidad pre-especificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse igualmente solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos del sabor, tales como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.
- 30
- Las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación sea extendida o retardada, tales como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material particulado en polímeros, cera. Los compuestos y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de transporte de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 35
- 40 Los compuestos y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos de medicamento dirigidos. Dichos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilspartamidofenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden acoplarse adicionalmente a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-ortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- 45
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse como escayolas independientes para contactar estrechamente de forma extendida con la epidermis del receptor. De esta manera, por ejemplo, el principio activo puede enviarse a partir de la escayola por iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- 50
- Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.
- 55 Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como pomada o crema tópica. En el caso de que la formulación dé una pomada, el principio activo puede emplearse bien con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica al ojo incluyen gotas oculares, en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en la que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en la que se aspira, es decir por inhalación rápida a través de los pasajes nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como pulverizador nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principio activo en agua o en aceite.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente particulados, que pueden generarse por diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizado.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los que la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas o no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de manera que solamente es necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

25 No es necesario decir que, además de los constituyentes en particular anteriormente mencionados, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; de esta manera, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender sabores.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto depende de un número de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y se determina en última instancia por el doctor o veterinario que trata. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y en particular típicamente en el intervalo de 1 a 35 mg/kg de peso corporal al día. De esta manera, la cantidad actual al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está habitualmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis única al día o habitualmente en una serie de dosis partidas (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de tal manera que la dosis diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal, solvato, tautómero y estereoisómero de los mismos puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención en sí mismo. Puede asumirse que las dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

40 Un tratamiento combinado de este tipo puede lograrse con la ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

45 El tratamiento contra el cáncer definido en el presente documento puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además de la composición de la invención, cirugía convencional o radioterapia.

50 "Tratamiento" como se usa en el presente documento, significa un alivio, completamente o en parte, de los síntomas asociados a un trastorno o una enfermedad, o ralentizar, o detener el avance adicional o el empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o la profilaxis de la enfermedad o el trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

La frase "cantidad eficaz" junto con un compuesto puede significar una cantidad capaz de aliviar, completamente o en parte, síntomas asociados a un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener el avance adicional o el empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o proporcionar profilaxis para la enfermedad o el trastorno en un

sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad desvelada en el presente documento, tal como cáncer.

La frase “terapéuticamente eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un fármaco eficaz para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en algún grado y preferentemente detener) la infiltración de las células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en algún grado y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en algún grado, el crecimiento tumoral; y/o mitigar en algún grado uno o más de los síntomas asociados al cáncer. Al grado en que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, la efectividad puede medirse, por ejemplo, evaluando el tiempo para el avance de la enfermedad (TTP) y/o determinar la tasa de respuesta (RR).

Preferentemente, erlotinib, cetuximab, aflibercept, bevacizumab se administran una vez a la semana, preferentemente de forma intravenosa como infusión. Preferentemente la dosis inicial es 100 a 1000 mg por m² de superficie corporal, en particular preferentemente entre 200 y 600 mg por m² de superficie corporal. Las dosis posteriores son 50 a 600 mg por m² de superficie corporal, en particular preferentemente entre 100 y 400 mg por m² de superficie corporal.

USO

Los presentes compuestos son adecuados como principios farmacéuticos activos para mamíferos, especialmente para humanos, en el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas moduladoras inmunes y de respuesta a estrés. Estas enfermedades incluyen malignidades neoplásicas incluyendo, cánceres de tumor sólido, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, la proliferación de células tumorales, neovascularización (o angiogénesis) patológica que promueve el crecimiento de tumores sólidos, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, trastornos de desmielinización del núcleo, esclerosis múltiple), trastornos relacionados con inmunología tales como artritis, psoriasis, lupus u otras enfermedades autoinmunes así como infecciones crónicas.

La presente invención abarca el uso de los compuestos y/o sales fisiológicamente aceptables y solvatos de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento se originan del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma pulmonar. Un grupo adicional de formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas pulmonares de células microcíticas, cáncer pancreático, glioblastomas, melanomas y carcinoma de mama. Un grupo adicional de formas preferidas de cáncer incluye, cáncer cervical, neuroblastoma, cáncer testicular, macroglobulinemia y sarcomas. La presente invención se refiere específicamente a compuestos y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para su uso para el tratamiento de malignidades neoplásicas (cánceres de tumor sólido, cánceres del sistema linfático o sanguíneo), de enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmune como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes así como infecciones crónicas.

Se da preferencia especial al uso para el tratamiento de una enfermedad donde la enfermedad es una malignidad neoplásica.

La malignidad neoplásica se selecciona preferentemente del grupo de tumores del pulmón, epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cérvix, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago y/o la laringe.

Lasa malignidad neoplásica se selecciona preferentemente de forma adicional del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células microcíticas, cáncer pancreático, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Se da preferencia adicionalmente al uso para el tratamiento de una malignidad neoplásica del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Los cánceres representativos para los que los compuestos son útiles para el tratamiento o la prevención incluyen, cáncer de la cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cérvix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores nacidos en sangre.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para su uso para el tratamiento y/o la

prevención de cáncer,
donde el cáncer a tratarse es un tumor sólido o un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para su uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, donde el tumor se origina del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para su uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, donde el tumor sólido se origina a partir del grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cérvix, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluyendo condrosarcoma y sarcoma de Ewing, células germinales, incluyendo tumores del tejido embrionario y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas de pulmón de células microcíticas, cáncer pancreático, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.

Los compuestos desvelados pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes contra el cáncer. Como se usa en el presente documento, la frase "agente contra el cáncer" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer para los fines de tratar el cáncer.

Combinación con el inhibidor de MEK N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida en modelos de un tumor pancreático KP-4 humano:

Método: Ratones desnudos BalB/c hembras (6-8 semanas de edad) se inyectaron subcutáneamente con células tumorales pancreáticas KP-4 humanas y se dividieron en grupos de tratamiento (diez animales en un grupo) después de que se establecieron los tumores. Los grupos respectivos se administraron oralmente con el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (100 mg/kg) o N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida (50 mg/kg) durante 5 días sí y 2 días no en monoterapia o en combinación. Al final del tratamiento se calcularon los valores T/C y se observó el recrecimiento tumoral. Los análisis estadísticos se han realizado con ANOVA de una vía. Resultados: el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y la N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida mostraron una actividad antitumoral con valores T/C del 35 % y el 42 %, respectivamente. Al combinar ambos agentes dio lugar a una actividad antitumoral potenciada significativa con un T/C del 14 % (P < 0,05). Todos los tratamientos se toleraron bien.

Combinación con el inhibidor de MEK N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida en 10 modelos de tumor pancreático derivado de pacientes:

Método: Ratones desnudos NMRI hembras (6-8 semanas de edad) se implantaron subcutáneamente con un fragmento de tumor pancreático derivado de paciente. Los animales se dividieron en grupos de tratamiento (diez animales en un grupo) después de que se establecieron los tumores. Los grupos respectivos se administraron oralmente con el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (100 mg/kg) o N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida (100 mg/kg, MDT) durante 5 días sí y 2 días no en monoterapia o en combinación. Al final del tratamiento se calcularon los valores T/C y se observó el recrecimiento tumoral. Los análisis estadísticos se han realizado con ANOVA de una vía. Resultados: el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo mostró actividad antitumoral en 2/10 modelos con valores T/C del 43 % y el 50 % mientras que la N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida mostró actividad antitumoral en los 10 modelos (valores T/C <55 %). La combinación de ambos agentes mostró actividad antitumoral potenciada en todos los modelos donde la monoterapia de hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo frente a la terapia de combinación fue estadísticamente significativa en 10/10 modelos (P < 0,01) y la monoterapia de N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida frente a la combinación fue estadísticamente significativa en 2/10 modelos (P < 0,05). Todos los tratamientos se toleraron bien.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 5 2. Una composición que comprende hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo y N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además excipientes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
- 10 4. Una composición de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, para su uso para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo cáncer de la cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cérvix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores nacidos en sangre.
- 15 5. 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso como un medicamento para el tratamiento del cáncer, seleccionado del grupo de colorrectal, pulmón, mama, riñón y glioblastomas, en el que el medicamento es para su uso en combinación con N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 20 6. Hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo para su uso como un medicamento para el tratamiento del cáncer, seleccionado del grupo de colorrectal, pulmón, mama, riñón y glioblastomas, en el que el medicamento es para su uso en combinación con N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 25 7. 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo o hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en el que el compuesto se administra a un paciente en una cantidad de 250 mg a 12500 mg a la semana.
- 30