

REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

- 5 1. Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación oral sólida que comprende:
- (a) N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este;
- 10 (b) un ácido orgánico; y
- (c) un tensioactivo.
- 15 2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, donde el ácido orgánico es ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, ácido sórbico o ácido tartárico.
- 20 3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, donde el ácido orgánico es ácido cítrico.
4. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende alrededor de 1 % en peso a 50 % en peso de ácido orgánico.
- 25 5. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende alrededor de 5 % en peso a alrededor de 40 % en peso de ácido orgánico.
- 30 6. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende alrededor de 5 % en peso a alrededor de 30 % en peso de ácido orgánico.

7. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende alrededor de 10 % en peso a alrededor de 20 % en peso de ácido orgánico.

5

8. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende alrededor de 10 % en peso o alrededor de 20 % en peso de ácido orgánico.

10

9. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende alrededor de 1 % en peso a alrededor de 20 % en peso del Compuesto I.

15

10. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende alrededor de 2 % en peso a alrededor de 15 % en peso del Compuesto I.

20

11. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende alrededor de 3 % en peso o alrededor de 12 % en peso del Compuesto I.

25

12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el tensioactivo es un poloxámero.

13. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el tensioactivo es poloxámero 407 o poloxámero 188.

30

14. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el tensioactivo es poloxámero 407.

15. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que

comprende alrededor de 1 % en peso a alrededor de 20 % en peso de tensioactivo.

16. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende alrededor de 5 % en peso a alrededor de 15 % en peso de tensioactivo.

5

17. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende alrededor de 5 % en peso a alrededor de 10 % en peso de tensioactivo.

18. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende alrededor de 1 % en peso a alrededor de 10 % en peso de tensioactivo.

10

19. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 que comprende adicionalmente un diluyente.

20. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, donde el diluyente es manitol.

15

21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19 o 20, que comprende alrededor de 40 % en peso a alrededor de 90 % en peso de diluyente.

20

22. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19 o 20, que comprende alrededor de 50 % en peso a alrededor de 80 % en peso de diluyente.

23. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19 o 20, que comprende alrededor de 50 % en peso a alrededor de 75 % en peso de diluyente.

25

24. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-23 que comprende adicionalmente un desintegrante.

25. La formulación farmacéutica de la reivindicación 24, donde el desintegrante es crospovidona.

30

26. La formulación farmacéutica de la reivindicación 24 o 25, que comprende alrededor 1 % en peso a alrededor de 10 % en peso de desintegrante.

5 27. La formulación farmacéutica de la reivindicación 24 o 25, que comprende alrededor 2 % en peso a alrededor de 5 % en peso de desintegrante.

28. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 que comprende adicionalmente un lubricante, deslizante o ambos.

10

29. La formulación farmacéutica de la reivindicación 28, donde el lubricante es ácido esteárico.

15 30. La formulación farmacéutica de la reivindicación 28 o 29, que comprende alrededor 1 % en peso a alrededor de 5 % en peso de lubricante.

31. La formulación farmacéutica de la reivindicación 28 o 29 que comprende alrededor 2 % en peso de lubricante.

20 32. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 28-31, donde el deslizante es sílice coloidal.

33. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 28-32, que comprende alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 5 % en peso de deslizante.

25

34. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 28-32, que comprende alrededor de 0,5 % en peso o alrededor de 1 % en peso de deslizante.

35. Una formulación farmacéutica que comprende:

30

(a) N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-

isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este;

(b) ácido cítrico; y

5

(c) un poloxámero.

36. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, donde la sal es maleato de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (maleato del Compuesto I).

10

37. La formulación farmacéutica de la reivindicación 36, que comprende alrededor de 1 % en peso a alrededor de 20 % en peso de maleato del Compuesto I.

15

38. La formulación farmacéutica de la reivindicación 36, que comprende alrededor de 2 % en peso a alrededor de 15 % en peso de maleato del Compuesto I.

39. La formulación farmacéutica de la reivindicación 36, que comprende alrededor de 3 % en peso a alrededor de 12 % en peso de maleato del Compuesto I.

20

40. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) alrededor de 2 % en peso a alrededor de 15 % en peso de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I) o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este.

25

(b) alrededor de 5 % en peso a alrededor de 30 % en peso de ácido cítrico; y

30

(c) alrededor de 5 % en peso a alrededor de 15 % en peso de un poloxámero.

41. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) alrededor de 2 % en peso a alrededor de 15 % en peso de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I) o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este.

(b) alrededor de 5 % en peso a alrededor de 30 % en peso de ácido cítrico;

(c) alrededor de 5 % en peso a alrededor de 15 % en peso de polómero 407;

(d) alrededor de 50 % en peso a alrededor de 80 % en peso de manitol;

(e) alrededor de 1 % en peso a alrededor de 5 % en peso de ácido esteárico; y

(f) alrededor de 2 % en peso a alrededor de 5 % en peso de crospovidona.

42. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) alrededor de 2 % en peso a alrededor de 15 % en peso de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4- tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I) o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este;

(b) alrededor de 5 % en peso a alrededor de 30 % en peso de ácido cítrico; y

(c) alrededor de 1 % en peso a alrededor de 10 % en peso de un poloxámero.

43. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) alrededor de 2 % en peso a alrededor de 15 % en peso de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4- tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I) o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este;

5

(b) alrededor de 5 % en peso a alrededor de 30 % en peso de ácido cítrico;

(c) alrededor de 1 % en peso a alrededor de 10 % en peso de polómero 407;

10

(d) alrededor de 50 % en peso a alrededor de 80 % en peso de manitol;

(e) alrededor de 1 % en peso a alrededor de 5 % en peso de ácido esteárico; y

(f) alrededor de 2 % en peso a alrededor de 5 % en peso de crospovidona.

15

44. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 40-43, donde la sal es maleato de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (maleato del Compuesto I).

20

45. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-44, donde el Compuesto I, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se encuentra en forma cristalina.

25

46. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, donde la forma de dosificación es una tableta o cápsula.

47. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, donde la forma de dosificación es una cápsula.

30

48. Un método para inhibir cinasas AXL y MER, dicho método comprende poner en

contacto las cinasas AXL y MER con una formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-47.

49. Un método para tratar un cáncer en un paciente, dicho método comprende:
5 administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-47.

50. El método de la reivindicación 49, en donde el cáncer se selecciona de cáncer
10 hepatocelular, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de piel, leucemia, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de linfocitos T adultos, linfoma de linfocitos B, leucemia mielógena aguda,
15 linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, glioblastoma, melanoma y rabdosarcoma.

51. El método de la reivindicación 49, donde el cáncer es un cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de
20 células renales, mieloma múltiple, cáncer gástrico o rabdomiosarcoma.

52. Un método para preparar una formulación farmacéutica adecuada para la administración oral que comprende mezclar N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-
25 tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este; un ácido orgánico; y un tensioactivo para formar la formulación farmacéutica adecuada para la administración oral.

53. El método de la reivindicación 52, que comprende adicionalmente la formulación
30 farmacéutica para proporcionar una cápsula.

54. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-47, preparada mediante el método de la reivindicación 52.