

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 38759 A1**
(43) Date de publication : **31.01.2018**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/4025; A61K 31/403;
C07D 417/14; A61P 35/00;
A61K 31/5377**

(21) N° Dépôt :
38759

(22) Date de Dépôt :
11.07.2014

(30) Données de Priorité :
12.07.2013 FR 13/56870

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/FR2014/051783 30.12.2015

(71) Demandeur(s) :
LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun F-92284 Suresnes (FR)

(72) Inventeur(s) :
LETELLIER, Philippe ; LE FLOHIC, Alexandre ; GUIDOTTI, Jérôme

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

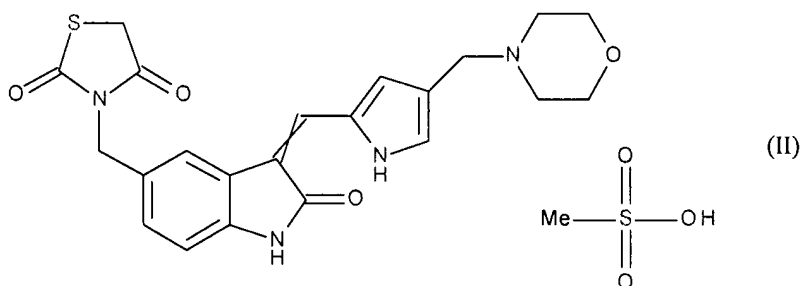
(54) Titre : **NOUVEAU SEL DE LA 3-[(3-[[4-(4-MORPHOLINYLMÉTHYL)-1H-PYRROL-2-YL]MÉTHYLÈNE}-2-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL]MÉTHYL]-1,3-THIAZOLIDINE-2,4-DIONE, SA PRÉPARATION, ET LES FORMULATIONS QUI LE CONTIENNENT**

(57) Abrégé : Nouveau sel de la 3-[(3-[[4-(4-morpholinylméthyl)-1

ABREGE

NOUVEAU SEL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORPHOLINYLMÉTHYL)-1H-PYRROL-2-
YL]MÉTHYLÈNE}-2-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)MÉTHYL]-1,3-
THIAZOLIDINE-2,4-DIONE,
5 SON PROCÉDE DE PRÉPARATION
ET LES FORMULATIONS QUI LE CONTIENNENT

Nouveau 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1H-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-
1H-indol-5-yl)méthyl] -1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate de formule (II) :



MA

38759A1

n° 38769

du 30.12.2015

000 1408

**NOUVEAU SEL DE LA 3-[(3-[[4-(4-MORPHOLINYLMÉTHYL)-1H-PYRROL-2-
YL]MÉTHYLÈNE]-2-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)MÉTHYL]-1,3-
THIAZOLIDINE-2,4-DIONE,
SA PREPARATION,
ET LES FORMULATIONS QUI LE CONTIENNENT**

LES LABORATOIRES SERVIER

35, rue de Verdun

92284 SURESNES Cedex

FRANCE

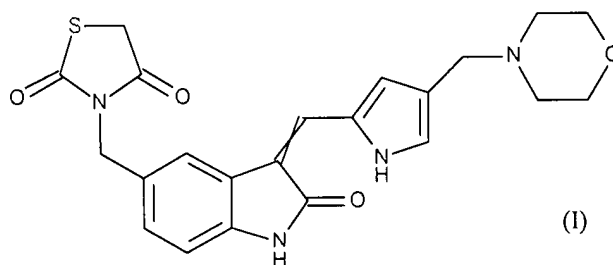
INVENTEURS : Alexandre LE FLOHIC

Jérôme GUIDOTTI

Philippe LETELLIER

A

La présente invention concerne un nouveau sel de la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione de formule (I) :



5 son procédé de préparation ainsi que les formulations pharmaceutiques qui le contiennent.

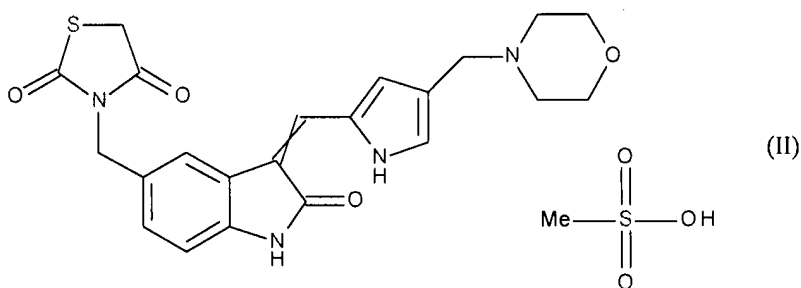
La 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione possède des propriétés pharmacologiques très intéressantes dans le domaine de la cancérologie. En effet il a été montré que la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione possède la capacité d'inhiber la migration des cellules cancéreuses ce qui la rend particulièrement utile pour le traitement des cancers et notamment des tumeurs solides métastatiques. Parmi les traitements des cancers envisagés on peut citer, sans s'y limiter, les cancers du colon, du sein, du foie, des reins, du cerveau, de l'œsophage, les mélanomes, les myélomes, les cancers de l'ovaire, les cancers du poumon non à petites cellules, les cancers du poumon à petites cellules, les cancers de la prostate et du pancréas, les sarcomes.

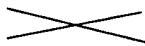
La préparation et l'utilisation en thérapeutique de la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits par exemple dans le brevet européen EP 2281822.

Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il est important de pouvoir disposer du principe actif avec d'excellents rendements, une grande pureté et une excellente reproductibilité. Il s'est rapidement avéré que le chlorhydrate qui était utilisé

posait des problèmes de purification et de recristallisation, ainsi qu'un rendement très difficile à optimiser. Par ailleurs, il a été noté des problèmes de reproductibilité et de constance du principe actif obtenu. Après de nombreux travaux de recherche, il a été possible de mettre en évidence un nouveau sel alliant divers avantages, notamment en matière de purification, de reproductibilité de son procédé d'obtention et de rendement, mais présentant également de façon inattendue l'avantage d'augmenter très significativement la solubilité du principe actif. Ce nouveau sel présente ainsi toutes les qualités indispensables à son utilisation en tant que médicament, tant sur le plan physicochimique que pharmacocinétique.

La présente invention concerne donc un nouveau sel de la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione et plus particulièrement le 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate de formule (II) :



dans laquelle la notation  signifie que la double liaison est de configuration Z ou E.

Préférentiellement, l'invention concerne l'isomère Z du 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate.

Ce nouveau sel présente les avantages suivants :

- un procédé d'obtention simple, reproductible, et avec un excellent rendement;

- une solubilité augmentée tant dans l'eau que dans les solvants organiques permettant d'envisager des étapes de purifications telles que des clarifications, afin d'en augmenter la pureté.

L'invention concerne également le procédé d'obtention du 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate et plus particulièrement de son isomère *Z*, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione, obtenue par exemple selon un procédé décrit dans le brevet EP 2281822. La dione est placée en solution dans un système binaire solvant/eau, puis 1 à 2 équivalents molaires d'acide méthane sulfonique sont ajoutés et le milieu agité jusqu'à précipitation du méthanesulfonate.

Le solvant sera avantageusement un solvant polaire comme par exemple l'acétonitrile, l'acétone, le 1,4-dioxane, le tétrahydrofurane, la *N,N*-diméthylformamide, la *N,N*-diméthylacétamide, le diméthylsulfoxyde, les alcools tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'eau ainsi les mélanges hydro-organiques de ces solvants. Préférentiellement le ratio solvant/eau sera de 0/100 à 100/0.

Une variante du procédé selon l'invention consiste à utiliser comme produit de départ le 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione chlorhydrate, dont l'obtention a été décrite par exemple dans le brevet EP 2281822. Le chlorhydrate est mis en solution dans un système binaire solvant/eau, et le pH du milieu est ramené à 8 par addition d'une base. Le sel formé est éliminé par filtration. Le filtrat est chauffé puis l'acide méthane sulfonique est ajouté. La température est ensuite lentement ramenée à l'ambiante, et le méthanesulfonate obtenu est filtré. Plus particulièrement le solvant utilisé est un solvant polaire comme l'acétonitrile, l'acétone, le 1,4-dioxane, le tétrahydrofurane, la *N,N*-diméthylformamide, la *N,N*-diméthylacétamide, le diméthylsulfoxyde, les alcools tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol. Préférentiellement le ratio solvant/eau sera de 70/30 et plus particulièrement 90/10. L'acide méthane sulfonique est utilisé en excès et plus préférentiellement 1 à 2 équivalents.

Le composé de formule (II) selon l'invention présente une excellente stabilité dans le temps même en conditions dénaturantes : à 25°C/60% d'humidité relative, à 25°C/90% d'humidité relative, à 30°C/65% d'humidité relative, à 40°C/75% d'humidité relative, ou à 50°C, le composé de formule (II) est inchangé au bout de 6 mois.

5 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif le composé de formule (II) selon l'invention et plus particulièrement son isomère Z, avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée),
10 nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

Les formes pharmaceutiques contenant le composé de formule (II) selon l'invention et plus particulièrement son isomère Z, seront utilisées pour le traitement des cancers et
15 notamment des tumeurs solides métastatiques. Parmi les traitements des cancers envisagés on peut citer, sans s'y limiter, les cancers du colon, du sein, du foie, des reins, du cerveau, de l'œsophage, les mélanomes, les myélomes, les cancers de l'ovaire, les cancers du poumon non à petites cellules, les cancers du poumon à petites cellules, les cancers de la prostate et du pancréas, les sarcomes.

20 La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 mg à 1 g par jour en équivalent base en une ou plusieurs prises.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1 : 3-[(3-{[4-(4-Morpholinylméthyl)-1H-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate, isomère Z

1,26 g de 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1H-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione sont introduits dans un ballon de 100 mL. Après addition de 20 mL d'une solution acétonitrile/eau (90/10), le mélange est chauffé à 70°C. Une solution contenant 2 mL d'acide méthanesulfonique et 50 mL d'un mélange acétonitrile/eau (90/10) est préparée. 5 mL de cette solution sont ajoutés au milieu réactionnel qui devient limpide. La solution est refroidie à 20°C (0,5°C/min, agitation 200rt/min). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le produit du titre est isolé par filtration, séché à 40°C sous vide (10 mbars).

Point de fusion : 270-274°C (fusion/dégradation)

Le produit du titre est caractérisé par son diagramme de poudre effectué sur 50 mg du composé de l'Exemple 1, placés entre 2 films Kapton® ou sur un support, et chargés dans un diffractomètre Panalytical Xpert-Pro MPD (anticathode de cuivre) en mode transmission avec un domaine angulaire 3-55° en 2θ, un pas de 0,017° et 35,5 s par pas, qui permet d'identifier les paramètres cristallins suivants:

- paramètres de maille : $a = 15.0958(5) \text{ \AA}$, $b = 18.4586(6) \text{ \AA}$, $c = 8.8269(2) \text{ \AA}$, $\beta = 94.074(1)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
- groupe d'espace : C 1 c 1 (9)
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2453.37600 \text{ \AA}^3$

Le produit du titre a également été caractérisé par diffraction X sur un monocristal du composé de l'Exemple 1, effectué sur un appareil Rigaku XtaLAB utilisant des radiations Mo-Ka monochromatiques du graphite. Les paramètres cristallins suivants ont été observés :

- paramètres de maille : $a = 14.995(4) \text{ \AA}$, $b = 18.302(4) \text{ \AA}$, $c = 8.850(2) \text{ \AA}$, $\beta = 93.528(7)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
- groupe d'espace : C 1 c 1 (9)
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2424.0 (9) \text{ \AA}^3$

Les légères différences observées avec les paramètres obtenus sur poudre proviennent de la température utilisée pour collecter les paramètres avec le monocristal (-100°C), qui induit une contraction le long des axes a et b.

5 Le produit du titre a également été caractérisé par son diagramme de diffraction X sur poudre représenté dans la Figure 1, et mesuré sur un diffractomètre Panalytical Xpert Pro MPD (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 θ (exprimés en $^{\circ}\pm 0,2$), et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta ($^{\circ}$) exp.	d (\AA) exp.	Intensité (%)
12,8678	6,87420	60,31
15,1323	5,85020	38,36
15,5005	5,71203	100,00
17,7050	5,00549	48,23
18,2579	4,85513	23,89
18,7110	4,73856	25,22
20,1109	4,41177	30,15
21,4617	4,13704	16,97
21,6776	4,09632	15,77
21,8970	4,05576	15,98
22,2971	3,98390	41,52
22,5852	3,93372	38,20
24,5702	3,62023	17,23
25,8231	3,44735	24,17
26,3301	3,38211	83,15

10 Angles de Bragg 2 θ (exprimés en $^{\circ}\pm 0,2$) caractéristiques du diagramme de diffraction X sur poudre : 12,86 ; 15,13 ; 15,50 ; 17,70 ; 18,25 ; 18,71 ; 20,11 ; 21,46 ; 21,67 ; 21,89 ; 22,29 ; 22,58 ; 24,57 ; 25,82 ; 26,33.

15 Le composé de l'Exemple 1 a également été caractérisé par son diagramme DSC, sur un échantillon de 5-10 mg chargé dans un appareil TA instruments DSC Q1000 et refroidi à 0°C. L'échantillon est ensuite chauffé jusqu'à 300°C à la vitesse de 10°C/min. Le diagramme obtenu est représenté dans la Figure 2.

Exemple 2 : Pureté et stabilité en conditions dénaturantes du 3-[(3-[[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate, isomère Z

	HPLC (% Exemple 1)	RX	DSC
t = 0	99.8%	Fig. 2	Fig.1
Après 6 mois			
25°C/60% humidité relative	99.8%	Diffractogramme inchangé	Thermogramme inchangé
25°C/90% humidité relative	99.8%	Diffractogramme inchangé	Thermogramme inchangé
30°C/65% humidité relative	99.8%	Diffractogramme inchangé	Thermogramme inchangé
40°C/75% humidité relative	99.8%	Diffractogramme inchangé	Thermogramme inchangé
50°C	99.8%	Diffractogramme inchangé	Thermogramme inchangé

5 **Exemple 3** : Solubilité du 3-[(3-[[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate, isomère Z

Une solution contenant 140 mg du composé obtenu dans l'Exemple 1 dans 7 ml d'eau est agitée pendant 24 heures à température ambiante. Après filtration sur un acrodiscs 0.45µm
10 GHP, la solution est analysée par HPLC. La solubilité du composé de l'Exemple 1 est de 14,7 mg /ml (ou 12,1 mg /ml en équivalent base).

Dans les mêmes conditions, la solubilité du chlorhydrate de la 3-[(3-[[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione, isomère Z, est de 4,3 mg /ml (ou 4 mg / ml en équivalent
15 base).

Exemple 4 : Cinétique de dissolution à pH 2 (pH gastrique) du 3-[(3-[[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate, isomère Z

La cinétique de dissolution à surface constante (ou cinétique de dissolution intrinsèque) du produit de l'Exemple 1 a été déterminée à température ambiante à pH 2 (10 mL d'HCl 0,01N) à l'aide d'un appareil de dissolution μ Diss sur des pastilles de $0,075 \text{ cm}^2$ préparées par compression à 90 bars pendant 2 min avec une vitesse d'agitation de 100 tr/min.

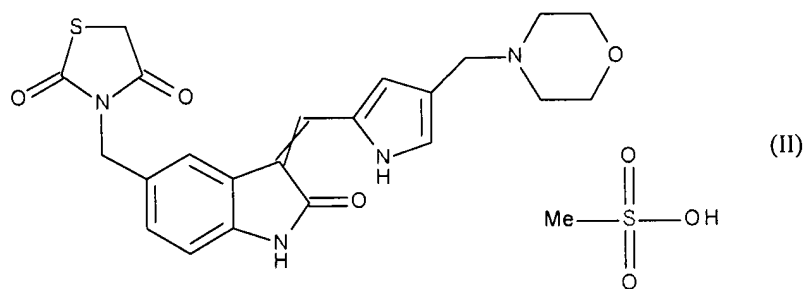
- 5 Le produit de l'Exemple 1 se dissout avec une cinétique de $23 \mu\text{g}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2} \pm 11\%$. A titre de comparaison, la cinétique de dissolution du chlorhydrate correspondant est de $1,6 \mu\text{g}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$. Le méthanesulfonate se dissout donc environ 14 fois plus rapidement que le chlorhydrate correspondant.

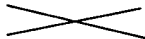
Exemple 5 : Compositions pharmaceutiques

10	1000 comprimés dosés à 5 mg du 3-[3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate, isomère Z (Exemple 1).....	5 g
	Amidon de blé.....	20 g
	Amidon de maïs.....	20 g
15	Lactose.....	30 g
	Stéarate de magnésium.....	2 g
	Silice.....	1 g
	Hydroxypropylcellulose.....	2 g

REVENDICATIONS

1. 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate de formule (II) :



dans laquelle la notation  signifie que la double liaison est de configuration Z ou E.

5

2. Composé selon la revendication 1 qui est l'isomère Z du 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate.

10

3. Composé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé par son diagramme de diffraction X sur poudre par les angles de Bragg 2θ (exprimés en $^{\circ}\pm 0,2$) 12,86 ; 15,13 ; 15,50 ; 17,70 ; 18,25 ; 18,71 ; 20,11 ; 21,46 ; 21,67 ; 21,89 ; 22,29 ; 22,58 ; 24,57 ; 25,82 ; 26,33.

15

4. Composé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé par les paramètres suivants, obtenus à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre Panalytical Xpert-Pro MPD (anticathode de cuivre) en mode transmission avec un domaine angulaire $3-55^{\circ}$ en 2θ , un pas de $0,017^{\circ}$ et 35,5 s par pas, qui permet d'identifier les paramètres cristallins suivants:

20

- paramètres de maille : $a = 15.0958(5) \text{ \AA}$, $b = 18.4586(6) \text{ \AA}$, $c = 8.8269(2) \text{ \AA}$, $\beta = 94.074(1)^{\circ}$, $\gamma = 90^{\circ}$
- groupe d'espace : C 1 c 1 (9)
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2453.37600 \text{ \AA}^3$

5. Procédé d'obtention du composé de formule (II) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione, qui est placée en solution dans un système binaire solvant/eau, dans lequel on
5 ajoute 1 à 2 équivalents molaires d'acide méthane sulfonique que l'on agite jusqu'à précipitation du méthanesulfonate qui est filtré.

6. Procédé d'obtention du composé de formule (II) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-
10 dione chlorhydrate, qui est mis en solution dans un système binaire solvant/eau, dont le pH est ramené à 8 par addition d'une base, le sel formé est éliminé par filtration, puis le filtrat chauffé et l'acide méthane sulfonique ajouté, le milieu agité et refroidi jusqu'à précipitation du méthanesulfonate qui est filtré.

7. Composition pharmaceutique contenant le composé de formule (II) selon l'une des
15 revendications 1 à 4 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 caractérisée en ce que le composé de formule (II) est l'isomère Z du 3-[(3-{[4-(4-morpholinyl méthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
20 méthanesulfonate.

9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 ou 8 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers du colon, du sein, du foie, des reins, du cerveau, de l'œsophage, les mélanomes, les myélomes, les cancers de l'ovaire, les cancers du poumon non à petites cellules, les cancers du poumon à petites
25 cellules, les cancers de la prostate et du pancréas, les sarcomes.

10. Association d'un composé de formule (II) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les

poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, ou les inhibiteurs de kinases.

11. Association selon la revendication 10 caractérisée en ce que le composé de formule (II) est l'isomère Z du 3-[(3-{[4-(4-morpholinyl méthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate.
- 5
12. Utilisation d'une association selon la revendication 10 ou 11 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers.
13. Utilisation d'un composé de formule (II) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 en association avec une radiothérapie dans le traitement des cancers.
- 10
14. Utilisation selon la revendication 13 caractérisée en ce que le composé de formule (II) est l'isomère Z du 3-[(3-{[4-(4-morpholinyl méthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate.

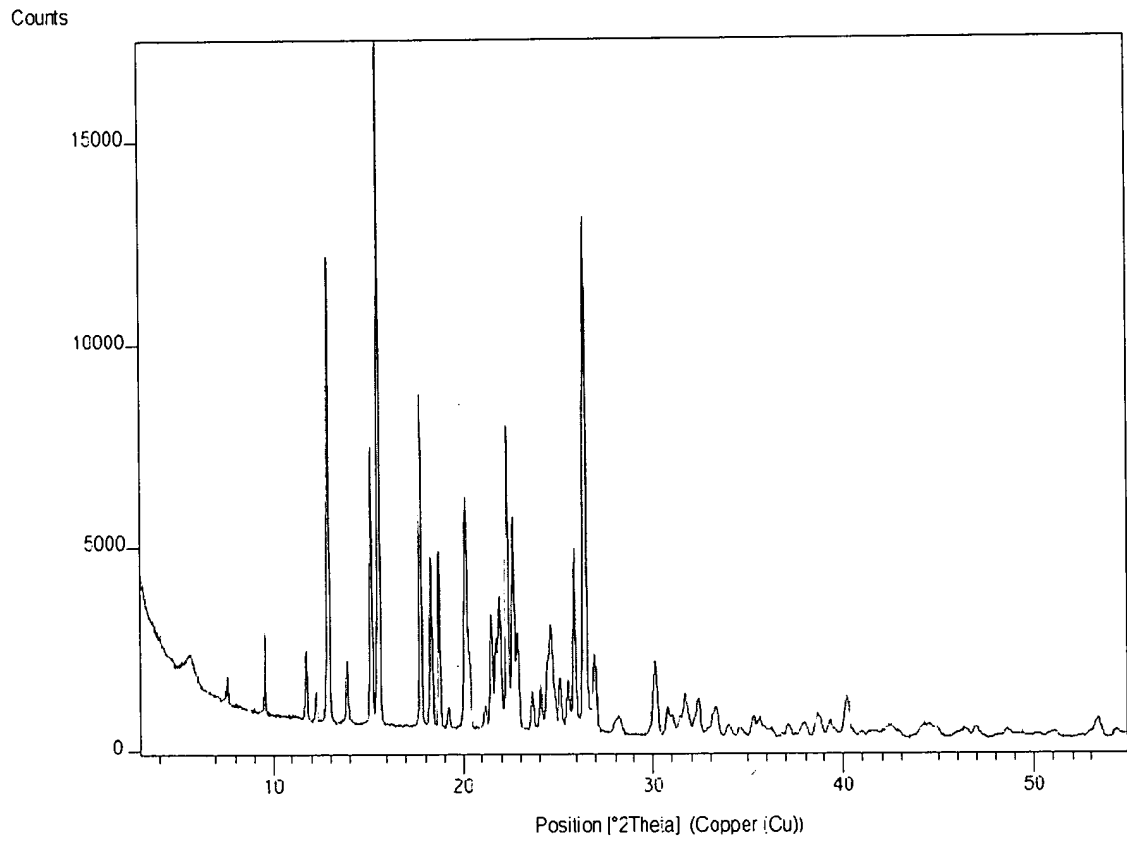


Figure 1

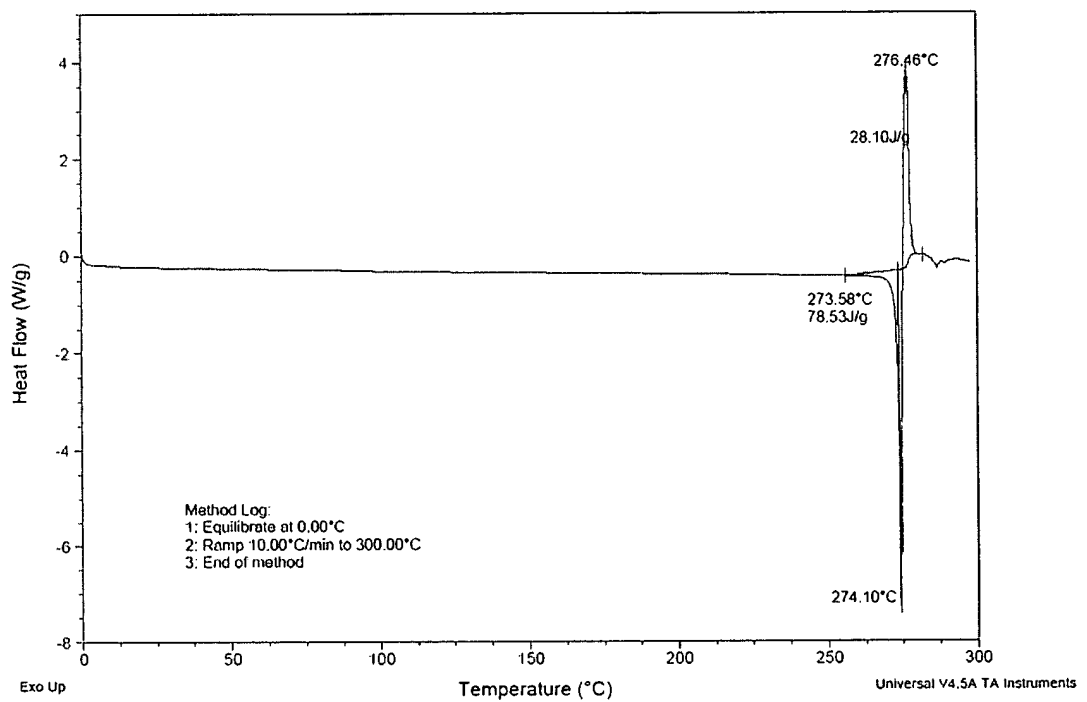


Figure 2

ROYAUME DU MAROC

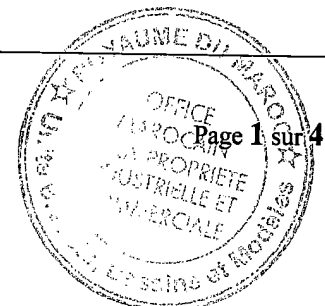
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية
المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 38759	Date de dépôt : 11/07/2014
	Date d'entrée en phase nationale : 30/12/2015
Déposant : LES LABORATOIRES SERVIER	Date de priorité: 12/07/2013
Intitulé de l'invention : NOUVEAU SEL DE LA 3-[(3-[[4-(4-MORPHOLINYLMÉTHYL)-1H-PYRROL-2-YL]MÉTHYLÈNE]-2-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)MÉTHYL]-1,3-THIAZOLIDINE-2,4-DIONE, SA PRÉPARATION, ET LES FORMULATIONS QUI LE CONTIENNENT	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 06/12/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	



Partie 1 : Considérations générales		
Cadre 1 : base du présent rapport		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 8 Pages • <u>Revendications</u> 14 • <u>Planches de dessin</u> 2 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : A 61K 31/4025, A 61K 31/403, A 61K 31/5377, A 61P 35/00, C 07D 417/14		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	EP 2 281 822 A 1; SERVIER LAB [FR]; 09/02/2011 page 14; exemples 1, lb page 42; revendication 1 page 47; revendication 20	1-12
*Catégories spéciales de documents cités :		
<p>-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs</p> <p>-« E » Eventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté</p>		

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

La revendication 12 (type suisse) devraient être reformulées dans une forme correcte "composé pour une utilisation médicale", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non

³Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : EP 2 281 822 A 1

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-12, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit le composé de formule (1) (page 42, revendication 1) ainsi que les sels d'addition à un acide. D1 décrit spécifiquement la 3-[(3-[[4-(4-morpholinylmethyl)-1H-pyrrol-2yl] méthylène]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl) méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione (page.14, exemple 1b) et son sel de chlorhydrate (page 14, exemple 1, stade E).

Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D1 par l'absence du sel de méthanesulfonate.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'autres sels de la 3-[(3-[[4-(4-morpholinylmethyl)-1 H-pyrrol-2yl] méthylène)-2-oxo-2,3-dihydro 1H- indol- 5-yl) méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione ayant des propriétés inattendues.

La solution proposée par le déposant est considérée inventive puisqu'il n'y a aucune incitation dans l'art qui mentionne que le dérivé sulfonates est plus soluble dans l'eau de chlorhydrate et aussi se dissout 14 fois plus rapidement à une température ambiante et à pH=2.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-12 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet des revendications 1-12 est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi

17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

L'objet des revendications 13-14 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.