



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39693 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/517; A61P 35/00; A61K 31/5377**
- (43) Date de publication : **31.07.2018**

---

(21) N° Dépôt : **39693**

(22) Date de Dépôt : **29.07.2016**

(30) Données de Priorité : **31.07.2015 FR 20150057412**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP16181821.6

(71) Demandeur(s) : **Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex / FR (FR)**

(72) Inventeur(s) : **BURBRIDGE, Michaël, Frank ; CATTAN, Valérie ; JACQUET-BESCOND, Anne**

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

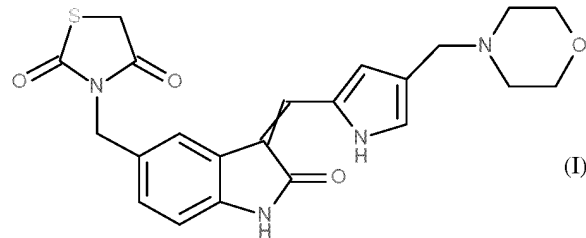
---

(54) Titre : **ASSOCIATION ENTRE LE 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 ET UN INHIBITEUR DE LA TYR KINASE DU EGFR**

(57) Abrégé : Association entre 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 de formule (I) : ou un de ses isomères Z ou E et/ou sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR), et son utilisation dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.

## REVENdicATIONS

1. Association entre 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 de formule (I) :



ainsi que ses isomères Z ou E et/ou sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR).

2. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que 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 est utilisé sous la forme de l'isomère Z.
3. Association selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que 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 est utilisé sous la forme d'un chlorhydrate.
4. Association selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que 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 est utilisé sous la forme d'un mésylate.
5. Association selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que l'inhibiteur de Tyrosine kinase du EGFR est le Géfitinib ou l'Erlotinib.
6. Association selon l'une des revendications 1 à 5 pour son utilisation dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.

7. Association selon l'une des revendications 1 à 5 pour son utilisation dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules chez les patients résistants à un inhibiteur de Tyrosine kinase du EGFR.
8. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif 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 ou un de ses isomères Z ou E et/ou sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, en association avec un inhibiteur de la Tyrosine kinase du EGFR selon l'une des revendications 1 à 7 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 pour son utilisation dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9 pour son utilisation dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules chez les patients résistants à un inhibiteur de Tyrosine kinase du EGFR.