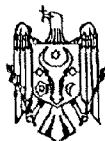




MD 4507 C1 2018.03.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4507** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 417/14* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

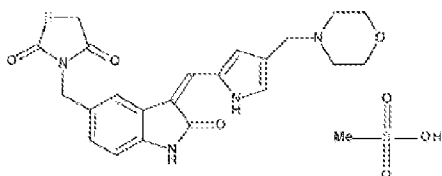
(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2016 0003 (22) Data depozit: 2014.07.11</p> <p>(31) Nr.: 13/56870 (32) Data: 2013.07.12 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2016.06.30, BOPI nr. 6/2016</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.08.31, BOPI nr. 8/2017</p> <p>(85) 2016.01.12 (86) PCT/FR2014/051783, 2014.07.11 (87) WO 2015/004395 A1, 2015.01.15</p>
<p>(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventatori: LE FLOHIC Alexandre, FR; GUIDOTTI Jerome, FR; LETELLIER Philippe, FR (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana</p>	

(54) Metansulfonat de 3-[[((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă, procedeu de obținere a lui și forme preparative care îl conțin

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la o sare nouă – metansulfonatul unui izomer Z, și anume 3-[[((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, cu formula:



2
care posedă proprietăți farmacologice în tratamentul maladiilor de cancer.

Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de obținere a sării sus-menționate și la compozițiile farmaceutice respective.

Revendicări: 10

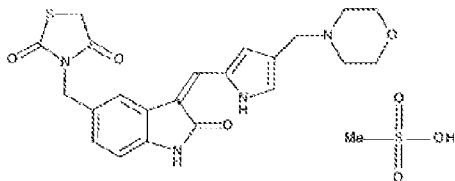
Figuri: 2

MD 4507 C1 2018.03.31

(54) 3-[[[(3Z)-3-{[4-(4-Morpholinylmethyl)-1H-pyrrol-2-yl]methylene}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)methyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dione methanesulfonate, preparation process thereof and formulations containing same

(57) Abstract:

1
The invention relates to a novel salt – the methanesulfonate of a Z isomer, namely 3-[[[(3Z)-3-{[4-(4-morpholinylmethyl)-1H-pyrrol-2-yl]methylene}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)methyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dione having the formula:



2
which has pharmacological properties in the treatment of oncologic diseases.

The invention also relates to a process for the preparation of this salt and to the corresponding pharmaceutical compositions.

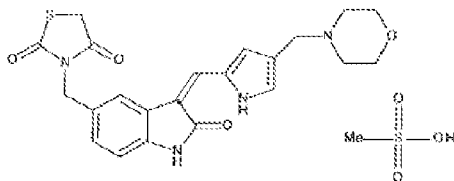
Claims: 10

Fig.: 2

(54) Метансульфонат 3-[[[(3Z)-3-{[4-(4-морфолинилметил)-1H-пиррол-2-ил]метилен}-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, способ его получения и препаративные формы его содержащие

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к новой соли – метансульфонату Z изомера, а именно 3-[[[(3Z)-3-{[4-(4-морфолинилметил)-1H-пиррол-2-ил]метилен}-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, с формулой:



2
который обладает фармакологическими свойствами для лечения онкологических заболеваний.

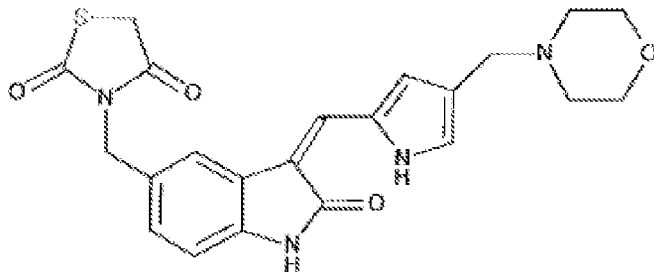
Изобретение также относится к способу получения упомянутой соли и к соответствующим фармацевтическим композициям.

П. формулы: 10

Фиг.: 2

Descriere:

Invenția se referă la un compus nou – metansulfonatul izomerului Z al 3-(((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionei cu formula:



care posedă proprietăți farmacologice în tratamentul maladiilor de cancer. Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de obținere a acestui metansulfonat și la compozițiile farmaceutice respective.

10

3-[[3-[[4-(4-Morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona posedă proprietăți farmacologice foarte valoroase în domeniul oncologiei. S-a demonstrat, de fapt, că 3-[[3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona are capacitatea de a inhiba migrația celulelor canceroase, fapt ce o face utilă în tratamentul cancerelor, îndeosebi al tumorilor metastatice solide. Printre tipurile de cancer prevăzute pentru tratament pot fi menționate, fără a se limita la ele: cancerul de colon, de san, de ficat, de rinichi, de creier și esofag, melanoamele, mieloamele, cancerul ovarian, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul de prostată și pancreas, sarcoamele.

15

20

Prepararea și utilizarea terapeutică a 3-[[3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionei și a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic, îndeosebi a hidrociorurii sale, au fost descrise, de exemplu, în brevetul european [1].

25

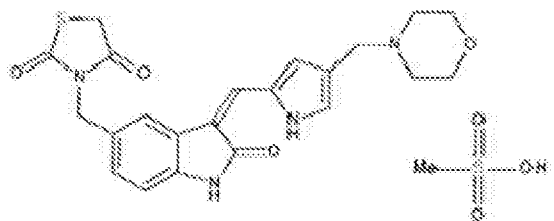
Având în vedere valoarea farmaceutică a acestui compus este important de a putea obține compusul activ cu randamente excelente, o puritate înaltă și reproductibilitate excelentă. S-a stabilit rapid că hidrociorura, care a fost folosită, prezenta probleme de purificare și recristalizare, precum și un randament foarte dificil de optimizat. În plus, au fost observate probleme legate de reproductibilitatea și consistența compusului activ obținut. După numeroase studii de cercetare, a fost posibilă identificarea unei sări noi, care combină diverse avantaje, în special legate de purificare, reproductibilitatea procesului de obținere a ei și de randament, dar și, în mod neașteptat, având avantajul de a îmbunătăți foarte semnificativ solubilitatea compusului activ. Prin urmare, această sare nouă are toate calitățile indispensabile pentru utilizarea ei în calitate de medicament, atât din punct de vedere fizico-chimic, cât și farmacocinetic.

30

35

Astfel, prezenta invenție se referă la o sare nouă a izomerului Z al 3-[[3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionei, în special metansulfonatul de 3-(((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă cu formula:

40



Această sare nouă are următoarele avantaje:

- un procedeu de obținere simplu și reproductibil cu un randament excelent;
 - solubilitate sporită atât în apă, cât și în solvenți organici, fapt ce permite de a
- 5 prevedea etapele de purificare, cum ar fi limpezirea, pentru a spori puritatea acestuia.

Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de obținere a metansulfonatului de 3-
 10 [[(3*Z*)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă, în care în calitate de material inițial se utilizează 3-[[3-
 {4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, obținută, de exemplu, conform unui procedeu descris în brevetul EP2281822. Diona se dizolvă într-un sistem binar de solvent/apă, apoi se adaugă 1...2 echivalenți molari de acid metansulfonic și amestecul se agită până la precipitarea metansulfonatului.

15 Solventul va fi, în mod avantajos, un solvent polar, cum ar fi, de exemplu, acetonitril, acetonă, 1,4-dioxan, tetrahidrofuran, N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, alcoolii, cum ar fi metanol, etanol și izopropanol, apă și, de asemenea, amestecuri apoase/organice de acești solvenți. De preferință, raportul solvent/apă va fi de 0/100... 100/0.

20 O variantă a procedurii conform invenției constă în utilizarea în calitate de material inițial a hidroclorei de 3-[[3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă; modul de obținere a acestui compus a fost descris, de exemplu, în brevetul EP 2281822. Hidroclorei se dizolvă într-un sistem
 25 binar de solvent/apă, pH-ul amestecului este ajustat până la 8 prin adăugarea unei baze. Se înlătură sarea formată prin filtrare. Filtratul se încălzește, apoi se adaugă acid metansulfonic. După aceasta temperatura este readusă lent la temperatura ambiantă, iar metansulfonatul obținut se filtrează. În special, solventul utilizat este un solvent polar, cum ar fi acetonitril, acetonă, 1,4-dioxan, tetrahidrofuran, N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid sau alcoolii, cum ar fi metanol, etanol și izopropanol. De preferință, raportul solvent/apă va fi de 70/30 și, în special, de 90/10. Acidul metansulfonic este utilizat în exces, în special de la 1 până la 2 echivalenți.

Invenția se explică prin figurile 1 și 2, care reprezintă:

- 35 - fig. 1, difractograma cu raze X pe pulbere a izomerului Z revendicat;
- fig. 2, diagrama DSC.

Compusul conform invenției are o stabilitate excelentă în timp, chiar și în condiții de
 40 denaturare: la 25°C/60% umiditate relativă, la 25°C/90% umiditate relativă, la 30°C/65% umiditate relativă, la 40°C/75% umiditate relativă, sau la 50°C, compusul cu formula de mai sus rămâne neschimbat după 6 luni.

Invenția se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice, care conțin în calitate de
 45 ingredient activ compusul conform invenției, adică izomerul Z, împreună cu unul sau mai mulți excipienți potriviți inerti și netoxici. Printre compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi menționate, în special, cele care sunt potrivite pentru administrare orală, parenterală (intravenoasă sau subcutanată) sau nazală, cum ar fi comprimatele sau drajeurile, granulele, comprimatele sublinguale, capsulele, dropsurile, supozitoarele, cremele, unguentele, gelurile dermice, preparatele injectabile, suspensiile buvabile și
 50 gumele de mestecat.

Formele farmaceutice, care conțin compusul cu formula de mai sus, anume izomerul Z, vor fi utilizate în tratamentul cancerelor, în special al tumorilor metastatice solide. Printre cancerele prevăzute pentru tratament pot fi menționate, fără a se limita la ele: cancerul de colon, de san, de ficat, de rinichi, de creier și esofag, melanoamele, mieloamele, cancerul ovarian, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul de prostată și pancreas, sarcoamele.

Dozarea utilă poate varia în funcție de natura și severitatea afecțiunii, calea de administrare, precum și ținând cont de vârsta și greutatea pacientului. Dozarea variază între 1 mg și 1 g per zi, în echivalent de bază, în una sau mai multe administrări.

Exemplele de mai jos ilustrează invenția, însă nu o limitează în niciun fel.

Exemplul 1: Metansulfonat de 3-[(3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă

Se introduc 1,26 g de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă într-un balon de 100 mL. După adăugarea a 20 mL de soluție de acetonitril/apă (90/10), amestecul se încălzește la 70°C. Se prepară o soluție ce conține 2 mL de acid metansulfonic și 50 mL de amestec de acetonitril/apă (90/10). La amestecul de reacție se adaugă 5 mL din soluția obținută, care devine limpede. Soluția se răcește până la 20°C (0,5°C/min, agitare la 200 rpm). După agitarea timp de o noapte la temperatura ambiantă, produsul din titlu se izolează prin filtrare și se usucă la 40°C sub vid (10 mbari).

Punctul de topire: 270...274 °C (topire/descompunere)

Produsul din titlu se caracterizează prin difractograma sa pe pulbere, efectuată pe 50 mg de compus din Exemplul 1, plasat între 2 benzi Kapton® sau pe un suport și încărcat într-un difractometru Panalytical Xpert-Pro MPD (anticatod de cupru) în mod de transmisie cu un interval unghiular de 3...55° exprimat în 2θ, un pas de 0,017° și 35,5 s pentru fiecare pas, fapt ce permite identificarea următorilor parametri cristalini:

- parametrii celulei elementare: a = 15,0958(5) Å, b = 18,4586(6) Å, c = 8,8269(2) Å, β = 94,074(1)°, γ = 90°
- grupul spațial: C 1 c 1 (9)
- volumul celulei elementare: V_{celulei elementare} = 2453,37600 Å³

Produsul din titlu a fost, de asemenea, caracterizat prin difracția cu raze X a unui monocristal al compusului din Exemplul 1, efectuată cu un aparat Rigaku XtaLAB, folosind radiația Mo-Kα monocromatică cu grafit. Au fost observați următorii parametri cristalini:

- parametrii celulei elementare: a = 14,995(4) Å, b = 18,302(4) Å, c = 8,850(2) Å, β = 93,528(7)°, γ = 90°
- grupul spațial: C 1 c 1 (9)
- volumul celulei elementare: V_{celulei elementare} = 2424,0 (9) Å³

Diferențele mici observate la parametrii obținuți pe pulbere se datorează temperaturii utilizate pentru obținerea parametrilor cu monocristalul (-100°C), fapt ce cauzează o contradicție de-a lungul axelor a și b.

Produsul a fost, de asemenea, caracterizat prin difractograma sa cu raze X pe pulbere, prezentată în Figura 1 și măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod de cupru) și exprimat în distanța interplanară d, unghiul Bragg 2 teta (exprimat în °±0,2) și intensitatea relativă (exprimată în procente în raport cu cea mai intensă linie):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
12,8678	6,87420	60,31
15,1323	5,85020	38,36
15,5005	5,71203	100,00

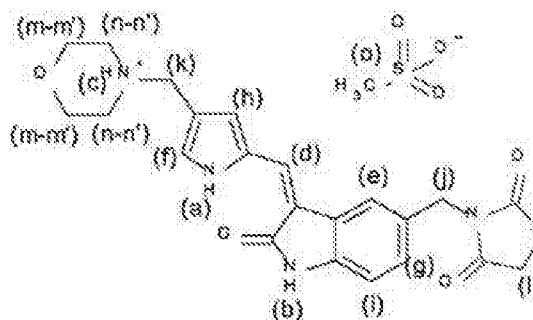
17,7050	5,00549	48,23
18,2579	4,85513	23,89
18,7110	4,73856	25,22
20,1109	4,41177	30,15
21,4617	4,13704	16,97
21,6776	4,09632	15,77
21,8970	4,05576	15,98
22,2971	3,98390	41,52
22,5852	3,93372	38,20
24,5702	3,62023	17,23
25,8231	3,44735	24,17
26,3301	3,38211	83,15

Unghiurile Bragg 2-teta (exprimate în $^{\circ}\pm 0,2$) caracteristice difractogramei de raze X pe pulbere: 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.

- 5 Compusul din Exemplul 1 a fost, de asemenea, caracterizat prin diagrama sa DSC, pentru o probă de 5...10 mg încărcată într-un aparat TA Instruments DSC Q1000 și răcită până la 0°C. Proba este apoi încălzită până la 300°C cu o viteză de 10°C/min. Diagrama obținută este prezentată în Figura 2.

- 10 Rezonanțele RMN ale spectrelor RMN 1D ^1H și ^{13}C ale compusului din Exemplul 1 au fost atribuite univoc prin combinarea experimentelor 2D RMN homonucleare și heteronucleare. Spectrele obținute corespund structurii chimice a izomerului Z a sării de metansulfonat.

Rezonanțele protonice pot fi atribuite în felul următor:



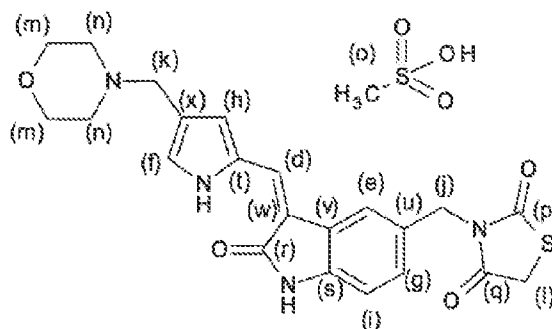
- (a) $\delta = 13.39$ ppm (1H; sb)
 (b) $\delta = 10.98$ ppm (1H; s)
 (c) $\delta = 9.72$ ppm (1H; sb)
 (d) $\delta = 7.76$ ppm (1H; s)
 (e) $\delta = 7.55$ ppm (1H; sb)
 (f) $\delta = 7.49$ ppm (1H; sb)
 (g) $\delta = 7.11$ ppm (1H; db) $J_{gh} = 8.1$ Hz
 (h) $\delta = 7.00$ ppm (1H; sb)
 (i) $\delta = 6.86$ ppm (1H; d)
 (j) $\delta = 4.66$ ppm (2H; s)
 (k) $\delta = 4.28$ ppm (2H; sb)
 (l) $\delta = 4.27$ ppm (2H; s)
 (m) $\delta = 3.98$ ppm (2H; db) $J_{mm'} = 12.1$ Hz
 (m') $\delta = 3.63$ ppm (2H; t) $J_{mm'} = 12.1$ Hz
 (n) $\delta = 3.34$ ppm (2H; db) $J_{nn'} = 12.1$ Hz
 (n') $\delta = 3.06$ ppm (2H; qb) $J_{n'n} = 12.1$ Hz
 (o) $\delta = 2.35$ ppm (3H; s)

15

20

25

Rezonanțele carbon C-13 pot fi atribuite în felul următor:



(d) = 126.2 ppm	(o) = 39.6 ppm
(e) = 118.6 ppm	(p) = 172.4 ppm
(f) = 127.7 ppm	(q) = 172.0 ppm
(g) = 127.3 ppm	(r) = 169.2 ppm
(h) = 121.8 ppm	(s) = 138.8 ppm
(i) = 109.7 ppm	(t) = 129.8 ppm
(j) = 44.5 ppm	(u) = 128.8 ppm
(k) = 52.1 ppm	(v) = 124.9 ppm
(l) = 34.0 ppm	(w) = 118.3 ppm
(m) = 63.3 ppm	(x) = 113.5 ppm
(n) = 50.2 ppm	

Rezultatele de mai sus atestă că produsul din Exemplul 1 are configurația Z.

5

Exemplul 2: Puritatea și stabilitatea în condiții de denaturare a metansulfonatului de 3-(((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă

	HPLC (% Exemplul 1)	RX	DSC
t = 0	99,8 %	Fig. 2	Fig. 1
După 6 luni			
25°C/60% umiditate relativă	99,8%	Difractograma neschimbată	Termograma neschimbată
25°C/90% umiditate relativă	99,8%	Difractograma neschimbată	Termograma neschimbată
30°C/65% umiditate relativă	99,8%	Difractograma neschimbată	Termograma neschimbată
40°C/75% umiditate relativă	99,8%	Difractograma neschimbată	Termograma neschimbată
50°C	99,8%	Difractograma neschimbată	Termograma neschimbată

10

Exemplul 3: Solubilitatea metansulfonatului de 3-(((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă

15 Se agită o soluție, care conține 140 mg de compus, obținut în Exemplul 1, în 7 mL de apă, timp de 24 ore la temperatura ambiantă. După filtrare, cu ajutorul unui Acrodisc 0,45 μ m GHP, soluția se analizează prin CLIP. Solubilitatea compusului din Exemplul 1 este de 14,7 mg/mL (sau 12,1 mg/mL exprimat în echivalent de bază).

20 În aceleași condiții, solubilitatea hidrocilurii de 3-(((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă este de 4,3 mg/mL (sau 4 mg/mL exprimat în echivalent de bază).

Exemplul 4: Cinetica dizolvării, la pH 2 (pH gastric), a metansulfonatului de 3-(((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă

5 Cinetica dizolvării pe suprafață constantă (sau cinetica dizolvării intrinseci) a produsului din Exemplul 1 a fost determinată la temperatura ambiantă la pH 2 (10 mL de HCl 0,01N) folosind un aparat de dizolvare μ Diss și pastile de 0,075 cm², preparate prin comprimare la 90 bari, timp de 2 min cu o viteză de agitare de 100 rpm.

10 Produsul din Exemplul 1 se dizolvă cu cinetica de 23 $\mu\text{g}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2} \pm 11\%$. Cu titlu comparativ, cinetica dizolvării hidroclorurii corespunzătoare este de 1,6 $\mu\text{g}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$. Prin urmare, metansulfonatul se dizolvă de circa 14 ori mai repede decât hidroclorura corespunzătoare.

Exemplul 5: Compoziții farmaceutice

15 1000 de comprimate, fiecare conținând o doză de 5 mg de metansulfonat de 3-(((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă (Exemplul 1)..... 5 g

20 Amidon de grau..... 20 g

Amidon de porumb..... 20 g

Lactoză..... 30 g

Stearat de magneziu..... 2 g

Silice..... 1 g

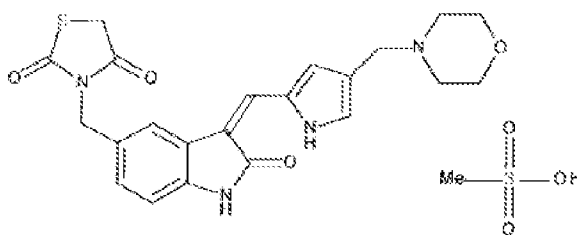
25 Hidroxipropilceluloză..... 2 g.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. EP 2281822 A1 2011.02.29

(57) Revendicări:

1. Metansulfonat de 3-(((3Z)-3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă cu formula:



2. Compus, conform revendicării 1, caracterizat prin difractograma sa de raze X pe pulbere prin unghiurile Bragg 2θ (exprimate în $^{\circ}\pm 0,2$) 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.

3. Compus, conform revendicării 1 sau 2, caracterizat prin următorii parametri obținuți pornind de la difractograma pe pulbere, efectuată cu un difractometru Panalytical Xpert-Pro MPD (anticatod de cupru) în mod de transmisie cu un interval unghiular de 3...55° exprimat în 2θ , un pas de 0,017° și 35,5 s pentru fiecare pas, fapt ce permite identificarea următorilor parametri ai rețelei cristaline:

- parametrii celulei elementare: $a = 15,0958(5)$ Å, $b = 18,4586(6)$ Å, $c = 8,8269(2)$ Å, $\beta = 94,074(1)^{\circ}$, $\gamma = 90^{\circ}$,
- grupul spațial: C 1 c 1 (9),
- volumul celulei elementare: $V_{\text{celulei elementare}} = 2453,37600 \text{ \AA}^3$.

4. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** în calitate de material inițial se folosește 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă, care se dizolvă într-un sistem binar de solvent/apă, la care se adaugă 1 - 2 echivalenți molari de acid metansulfonic, se agită până la precipitarea metansulfonatului, care se filtrează.

5. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** în calitate de material inițial se folosește hidroclorura de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă, care se dizolvă într-un sistem binar de solvent/apă, pH-ul căreia se ajustează până la 8 prin adăugarea unei baze, sarea formată se înlătură prin filtrare, apoi filtratul se încălzește și se adaugă acid metansulfonic, mediul se agită și se răcește până la precipitarea metansulfonatului, care se filtrează.

6. Compoziție farmaceutică, care cuprinde metansulfonat de 3-[(3Z)-3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-dionă în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

7. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 6, care include un agent anticanceros selectat dintre agenții genotoxici, toxinele mitotice, anti-metaboliți, inhibitori de proteazom și inhibitori de kinază.

8. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 6, pentru utilizarea în fabricarea medicamentelor destinate utilizării în tratamentul cancerului de colon, de san, de ficat, de rinichi, de creier, de esofag, precum și în cazul melanoamelor, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului pulmonar cu celule mici, cancerului de prostată și pancreas sau sarcoamelor.

9. Utilizarea compoziției, conform revendicării 7, în fabricarea medicamentelor pentru utilizarea în tratamentul maladiilor de cancer.

10. Utilizarea compusului, conform revendicării 1, în asociere cu radioterapia în tratamentul maladiilor de cancer.

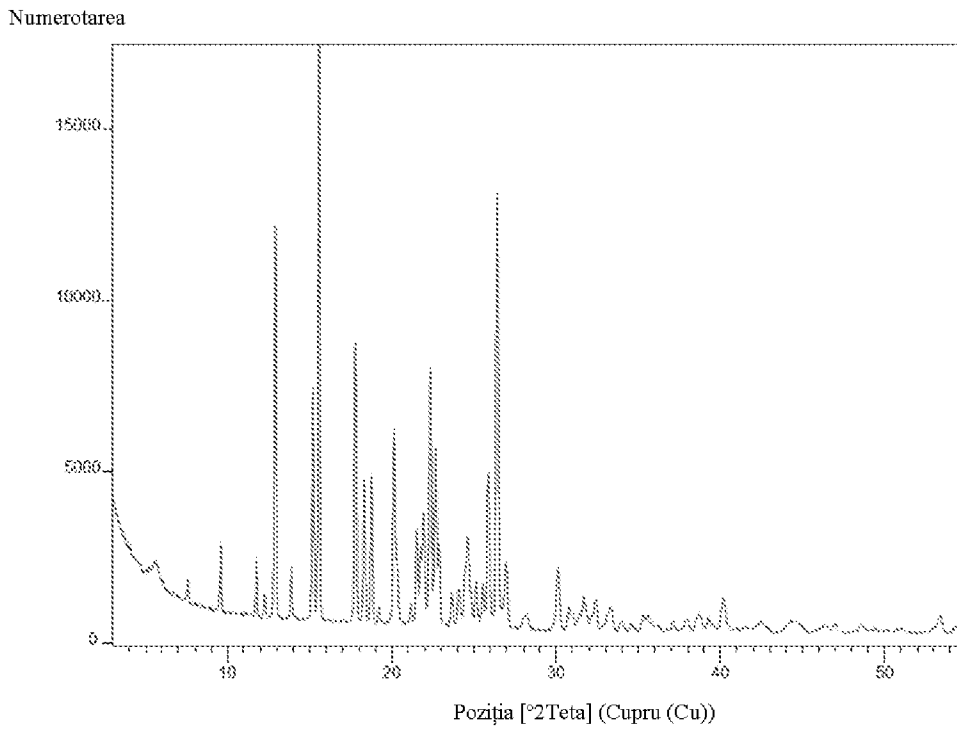


Fig. 1

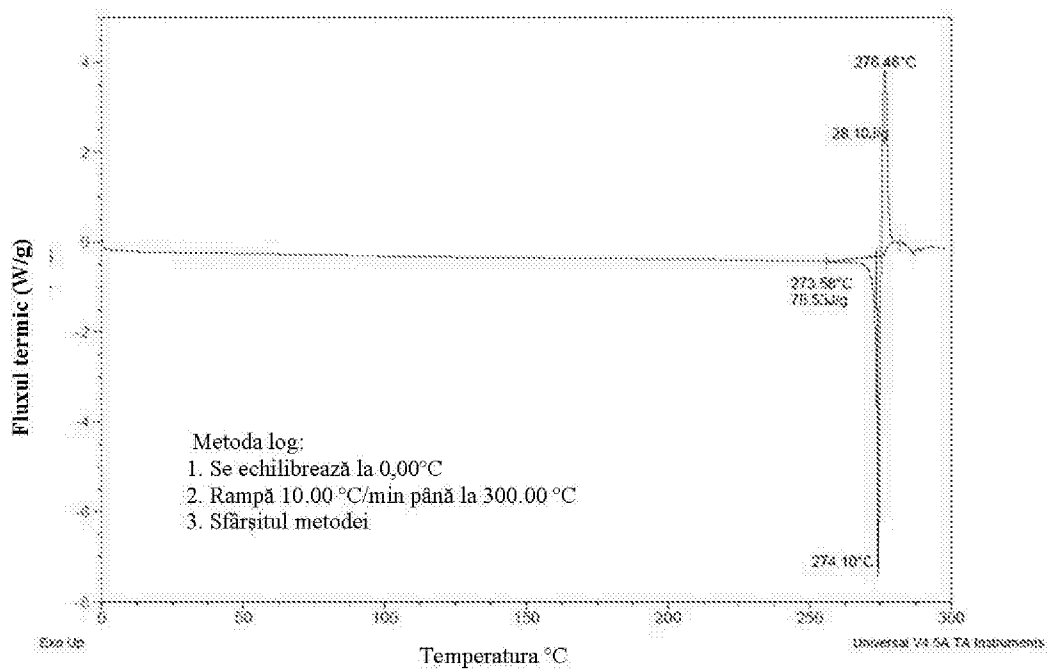


Fig. 2

RAPORT DE DOCUMENTARE SUPLIMENTAR LA CEL INTERNAȚIONAL (Additional to ISR search report)

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2016 0003	(32) Data de prioritate recunoscută: 2013.07.12	
(22) Data depozit: 2014.07.11	Raport de documentare internațională: da	
(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR		
(54) Titlul: Sare nouă de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidină-2,4-dionă, procedeu de obținere a ei și forme preparative care o conțin		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07D 417/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/403</i> (2006.01) <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/4025</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): solicitant= Servier ; izomerul Z ; "Worldwide" (Espacenet): «2 indolinone» ; «dihydroindolinone» ; «Z isomer» ; «E Z configuration» ; «E Z isomers» ; CPC= C07B2200/09 ; Alte BD –		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D, C	EP 2281822 A1 2011.02.29 &: EA 201001087 A1 2011-04-29	1-14
A	WO 0232681 A2 2002-04-25 Documentul integral	1-14
A	WO02066463 A1 2002-08-29 Claims 4	1-14
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior	T – document publicat după data depozitului sau	

general	a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerare de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării 2017.03.14	
Examinator JOVMIR Tudor	