



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103889409 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 25

(21) 申请号 201280041854. 3

M·切内尔 S·富利尔德

(22) 申请日 2012. 09. 07

S·巴拉苏布兰马尼安

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

11. 02727 2011. 09. 08 FR

代理人 隋晓平 黄革生

61/573, 585 2011. 09. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2014. 02. 27

A61K 31/138 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/343 (2006. 01)

PCT/FR2012/052004 2012. 09. 07

A61K 31/704 (2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 33/24 (2006. 01)

W02013/034863 FR 2013. 03. 14

A61P 35/00 (2006. 01)

(71) 申请人 瑟维尔实验室

地址 法国苏雷斯内

申请人 环系药物公司

(72) 发明人 I·克劳斯 R·罗伯特

A·雅凯 - 贝斯孔 S·德皮尔

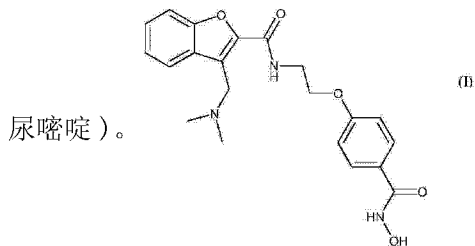
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

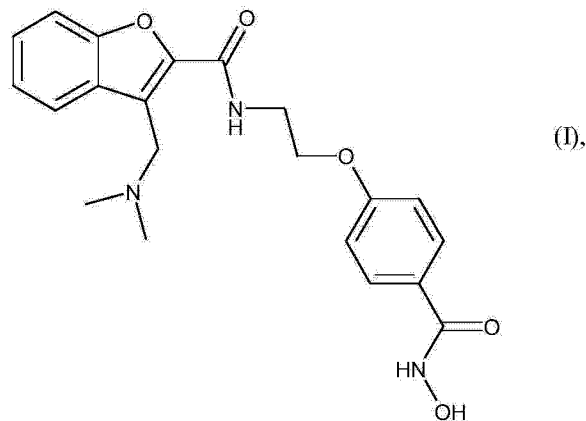
N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基) 苯并呋喃-2-基羰基氨基] 乙氧基} 苯甲酰胺的给药方案

(57) 摘要

本发明涉及给予式(I)的N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基) 苯并呋喃-2-基羰基氨基] 乙氧基} 苯甲酰胺或其药学上可接受的酸或碱的加成盐的新方案, 单独施用, 或者与手术、化疗、激素治疗或放疗联合施用, 用于治疗癌症, 其特征在于连续给药4天, 此阶段后是连续3天不给予任何式(I) 化合物, 前提是化疗不采用FOLFOX(奥沙利铂/亚叶酸/5-氟



1. 式 (I) 的 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基) 苯并呋喃-2-基羰基氨基] 乙氧基} 苯甲酰胺或其药学上可接受的酸或碱的加成盐:



单独施用, 或者与手术、化疗、激素疗法治疗或放疗联合施用, 用于治疗癌症, 其特征在于连续给药 4 天, 此阶段后是连续 3 天不给予任何式 (I) 化合物, 前提是化疗不采用 FOLFOX (奥沙利铂 / 亚叶酸 / 5-氟尿嘧啶)。

2. 权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其特征在于该化合物以盐酸盐的形式使用。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的式 (I) 化合物, 其特征在于该化合物连续 4 天以每天 2 次的频率给药, 此阶段后是连续 3 天不给予任何式 (I) 化合物。

4. 权利要求 1-3 中任一项的式 (I) 化合物, 与化疗或激素疗法治疗或放疗联合施用。

5. 权利要求 1-4 中任一项的式 (I) 化合物, 用于治疗癌症、肿瘤、赘生物、淋巴瘤、黑色素瘤、神经胶质瘤、肉瘤或胚细胞瘤。

6. 权利要求 1-5 中任一项的式 (I) 化合物, 用于治疗实体瘤。

7. 权利要求 1-5 中任一项的式 (I) 化合物, 用于治疗乳癌。

8. 权利要求 1-5 中任一项的式 (I) 化合物, 用于治疗卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

9. 权利要求 1-5 中任一项的式 (I) 化合物, 其特征在于所述化疗为顺铂、多柔比星或聚乙二醇化的脂质体多柔比星。

10. 权利要求 1-5 中任一项的式 (I) 化合物, 其特征在于所述激素疗法治疗为他莫昔芬。

11. 权利要求 1-3 中任一项的式 (I) 化合物或其药学上可接受的酸或碱的加成盐的单独施用的用途, 或者与手术、化疗、激素疗法治疗或放疗联合施用的用途, 该用途用于治疗癌症、肿瘤、赘生物、淋巴瘤、黑色素瘤、神经胶质瘤、肉瘤或胚细胞瘤。

12. 权利要求 11 的式 (I) 化合物的用途, 与化疗或激素疗法治疗或放疗联合施用。

13. 权利要求 11 的式 (I) 化合物的用途, 用于实体瘤治疗中。

14. 权利要求 11 的式 (I) 化合物的用途, 用于乳癌治疗中。

15. 权利要求 11 的式 (I) 化合物的用途, 用于卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌治疗中。

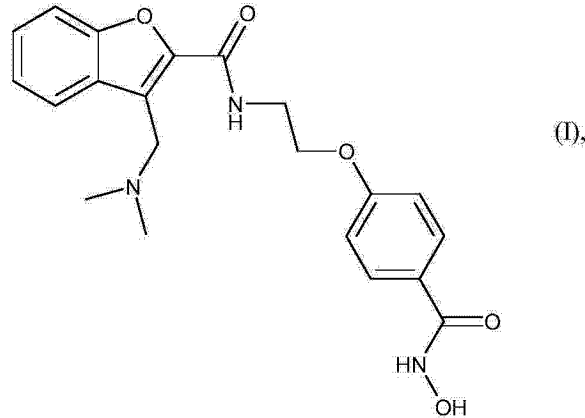
16. 权利要求 11 的式 (I) 化合物的用途, 其中所述化疗为顺铂、多柔比星或聚乙二醇化的脂质体多柔比星。

17. 权利要求 11 的式 (I) 化合物的用途, 其中所述激素疗法治疗为他莫昔芬治疗。

N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺的给药方案

[0001] 本发明涉及式 (I) 的 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺或其药学上可接受的酸或碱的加成盐的新给药方案：

[0002]



[0003] 该方案可以是单独施用,或者与手术、化疗、激素疗法治疗或放疗联合施用,用于治疗癌症。

[0004] N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺是强效组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂,描述于专利申请 W02004/092115。在体外肿瘤细胞培养中,它能够抑制细胞生长并诱导细胞凋亡,在体内异种移植物模型中它能够抑制肿瘤生长 (Buggy 等, Mol. Cancer Ther 2006 5(5)1309)。其药理学特性使其在癌症的治疗中具有重要的治疗价值。

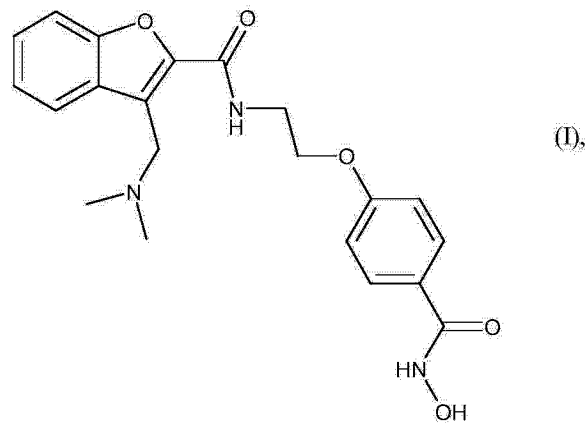
[0005] 在本发明中,已经确定的是:当连续给药 4 天并且随后的连续 3 天不给予任何的式 (I) 化合物时,式 (I) 的 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺在癌症的治疗中具有非常好的治疗指数。

[0006] 更具体地讲,当连续给药 4 天并且随后的连续 3 天不给予任何的式 (I) 化合物时,N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺的最大耐受剂量在癌症患者中具有明显的增加。该给药周期在癌症治疗中可以根据需要多次重复。或者,该以周为单位的给药周期可以定期地穿插没有任何治疗的一周。

[0007] 该给药方案有可能使得 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺获得更好的应用,因为它有可能将该产品固有的血小板毒性减少至最低程度,同时使得癌症治疗获得足够的接触。

[0008] 本发明涉及式 (I) 的 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺:

[0009]



[0010] 或其药学上可接受的酸或碱的加成盐的单独施用,或者与手术、化疗、激素疗法治疗或放疗联合施用,用于治疗癌症,其特征在于连续给药 4 天,此阶段后是连续 3 天不给予任何式 (I) 化合物,前提是化疗不采用 FOLFOX(奥沙利铂 / 亚叶酸 / 5-氟尿嘧啶)。

[0011] 在本发明中,优选采用 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺的盐酸盐形式。

[0012] N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺最好是每天给药 2 次连续给药 4 天,此阶段后连续 3 天不给予任何式 (I) 化合物。

[0013] 在某些实施方案中,采用本发明治疗方案治疗的癌可以是恶性癌 (carcinoma)、肿瘤、赘生物、淋巴瘤、黑素瘤、神经胶质瘤、肉瘤或胚细胞瘤。本发明的给药方案特别用于治疗实体瘤,更特别用于治疗乳癌。也特别靶向卵巢上皮癌、输卵管癌和原发性腹膜癌。

[0014] 根据本发明的给药方案,优选 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺与化疗、激素疗法治疗或放疗联合施用。

[0015] 在某些实施方案中,N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺连续给药 4 天,此阶段后连续 3 天不再给予该化合物,其与选自下列的化疗联合施用:多柔比星、聚乙二醇化的脂质体多柔比星、顺铂、环磷酰胺、紫杉醇、卡铂、卡铂 / 紫杉醇、顺铂 / 多柔比星 / 环磷酰胺、聚乙二醇化的脂质体多柔比星 / 顺铂。更优选联合化疗药物为多柔比星、聚乙二醇化的脂质体多柔比星或顺铂。

[0016] 或者,N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺连续给药 4 天,此阶段后连续 3 天不再给予该化合物,其与作为激素疗法治疗的他莫昔芬联合施用。

[0017] 在优选的实施方案中,N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺通过口服给药。

[0018] 采用的剂量取决于患者的性别、年龄和体重、给药途径、癌症的性质以及任何联合的治疗方法,剂量范围是每天给予 $30\text{mg}/\text{m}^2 - 210\text{mg}/\text{m}^2$ 的 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐。更为普遍的是,采用的剂量范围是每天给予以碱表示的 $20\text{mg} - 480\text{mg}$ 的 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺。

[0019] 临床研究 1:(N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺单一疗法)

[0020] 建立临床研究以试验 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基

羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐的毒性和疗效。该研究包含 36 个实体瘤患者,对其进行治疗。第一种给药方案试验周期为三周,连续给药 14 天,每天 2 次口服给药,每次间隔 4 小时,随后一周不治疗。采用 30 – 75mg/m²(以盐表示)的 4 个剂量水平、每天给药 2 次进行试验。

[0021] 在第一个周期结束时评价各个 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺的剂量水平的可接受性(特别是血液学毒性)。

[0022] 结果显示,限制剂量增加的所有毒性为 4 级血小板减少症(血小板水平低于 25 giga/升),当停止 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺治疗后可以逆转(见图 1)。第一种给药方案的最大耐受剂量确定为 75mg/m²,每天 2 次。

[0023] 为了避免采用该方案时观测到的血小板数目的大量减少,对该研究方案进行了修改,新的给药方案为:4 天连续给药,每天 2 次口服给药,间隔 4 小时,然后 3 天不治疗,该方案可以应用于每个 3 周的给药周期。该周期在癌症治疗中可以根据需要多次重复。与前述方案相比,该方案血小板毒性非常小,这样患者可以采用较高的剂量水平治疗(90 – 105mg/m²,每天 2 次)。作为比较,图 2 显示,以 75mg/m²的剂量每天给药 2 次,第二种给药方案与第一种给药方案相比,在血小板水平方面的损害显著小很多。在第二种给药方案中,推荐剂量和最大耐受剂量分别确定为 90mg/m²和 105mg/m²,每天 2 次。

[0024] 临床研究 2:(N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺与顺铂的联合疗法)

[0025] 在患有各种实体瘤的约 40 位患者中,进行了 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐与顺铂联合疗法的 I 期临床研究。患者接受了最多 6 个周期的联合疗法的治疗,每个周期采用下列模式:N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐连续给药 4 天,随后连续 3 天不治疗,采用上述模式进行 3 周的周期的前 2 周。在每个治疗周期的第 3 天给予顺铂。该周期的第 3 周不进行治疗。

[0026] 在给药期间,N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐的日剂量为 80 – 320mg(包括 80 和 320)(以碱表示),包括间隔 4 小时的 2 次口服给药。顺铂以固定剂量 75mg/m²给药。

[0027] 在一个治疗周期结束时,评估 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐和顺铂联合疗法的毒性。如果没有观察到禁止性毒性,那么可以对该患者继续进行治疗。每 2 个周期,通过肿瘤响应(CT 扫描、MRI 等)评价该治疗的疗效。也对可接受性进行评价(特别是血液学毒性和心脏毒性)。患者持续接受该联合治疗最多 6 个周期。

[0028] 临床研究 3:(N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺与多柔比星的联合疗法)

[0029] 在约 40 个晚期实体瘤患者治疗中,进行了 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐与表柔比星联合疗法的 I 期临床研究。患者接受了最多 6 个周期的联合疗法的治疗,每个周期采用下列模式:N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸

盐连续给药 4 天,随后连续 3 天不治疗,采用上述模式进行 4 周的周期的前 3 周。在每个治疗周期的第一个 3 周的第 3 天输入多柔比星。该周期的第 4 周不进行治疗。

[0030] 在给药期间,N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐的日剂量为 60—150mg(包括 60 和 150)(以盐表示),包括间隔 4 小时的 2 次口服给药。多柔比星以固定剂量 25mg/m² 给药。

[0031] 在一个治疗周期结束时,评估 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐和多柔比星联合疗法的毒性。如果没有观察到禁止性毒性,该患者可以继续进行治疗。每 2 个周期,通过肿瘤响应评价(CT 扫描、MRI 等)评估该治疗的疗效。也对可接受性进行评价(特别是血液学毒性和心脏毒性)。患者持续接受该联合治疗最多 6 个周期。

[0032] 临床研究 4:(N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺与聚乙二醇化的脂质体多柔比星的联合疗法)

[0033] 在约 70 位患者中,在主要为铂抗性和部分为铂敏感性卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的治疗中,对 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐与聚乙二醇化的脂质体多柔比星的联合疗法进行了 I 期临床研究。患者接受了治疗周期为 4 周的联合疗法。对两种方案进行了试验:

[0034] - 方案 1:N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐连续给药 4 天,随后连续 3 天不治疗,采用上述模式进行 4 周的周期的前 3 周。在每个治疗周期的第 1 周的第 3 天输入聚乙二醇化的脂质体多柔比星。该周期的第 4 周不进行治疗。

[0035] - 方案 2:在 4 周的周期的第 1 周,连续 4 天给予 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐,随后连续 3 天不治疗。在该治疗周期的第 1 周的第 3 天输入聚乙二醇化的脂质体多柔比星。该周期的最后一周不进行治疗。

[0036] 在给药期间,N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐的日剂量为 60—150mg(包括 60 和 150)(以盐表示),包括间隔 4 小时的 2 次口服给药。聚乙二醇化的脂质体多柔比星以固定剂量 40mg/m² 给药。

[0037] 在一个治疗周期结束时,评估 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐和聚乙二醇化的脂质体多柔比星联合疗法的毒性。如果没有观察到禁止性毒性,该患者可以继续进行治疗。每 2 个周期,通过肿瘤响应评价(CT 扫描、MRI 等)评估该治疗的疗效。也对可接受性进行评价(特别是血液学毒性和心脏毒性)。

[0038] 临床研究 5:(N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺与他莫昔芬的联合疗法)

[0039] 在约 40 个晚期乳癌患者治疗中,进行了 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐与他莫昔芬联合疗法的 I 期临床研究。患者接受了采用联合疗法的治疗周期,每个周期采用下列模式:N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺盐酸盐连续给药 4 天,随后连续 3 天不治疗。他莫昔芬在整个治疗周期内每天给药。

[0040] 在给药期间，N-羟基-4-[2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基]苯甲酰胺盐酸盐的日剂量为 160 – 320mg (包括 160 和 320) (以碱表示)，包括间隔 4 小时的 2 次口服给药。他莫昔芬以固定剂量 20mg 给药。

[0041] 在 2 个治疗周期结束时，评估 N-羟基-4-[2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基]苯甲酰胺盐酸盐和他莫昔芬联合疗法的毒性。如果没有观察到禁止性毒性，该患者可以继续进行治疗。每 2 个周期，通过肿瘤响应评价 (CT 扫描、MRI 等) 评估该治疗的疗效。也对可接受性进行评价 (特别是血液学毒性和心脏毒性)。

[0042] 在上文中的多个临床研究表明：其中 N-羟基-4-[2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并呋喃-2-基羰基氨基]乙氧基]苯甲酰胺连续给药 4 天随后连续 3 天无任何给药的治疗方案能够将该产品固有的血小板毒性降低至最小，从而提高了用于治疗癌症的治疗剂量。

(75mg/m²的 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺
盐酸盐每天给药两次, 连续 14 天, 然后停药 7 天)

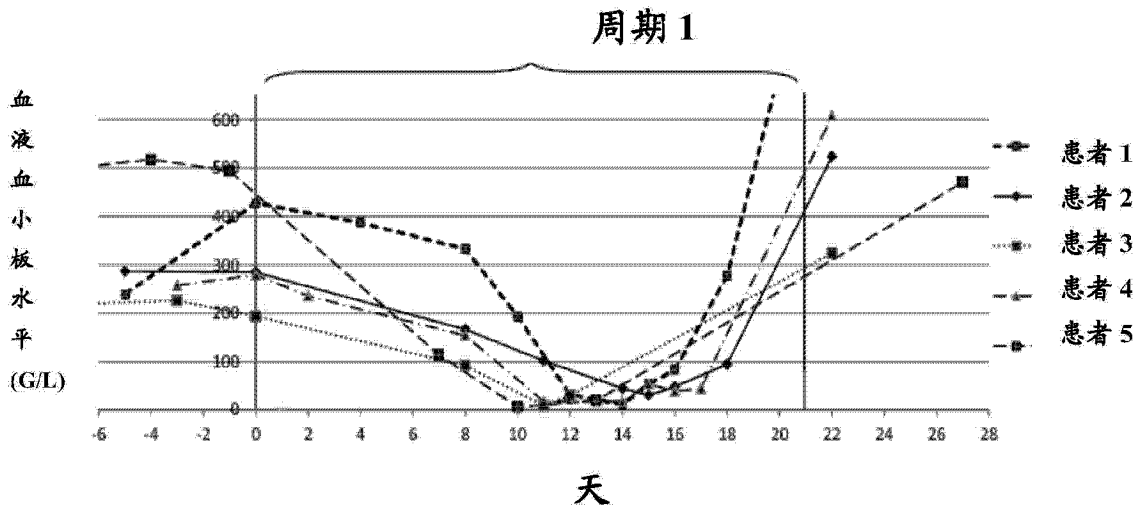


图 1:以方案 1 给药后血小板水平变化

(75mg/m²的 N-羟基-4-{2-[3-(N,N-二甲基氨基甲基)苯并咪唑-2-基羰基氨基]乙氧基}苯甲酰胺
盐酸盐每天给药两次, 连续 4 天, 然后停药 3 天)

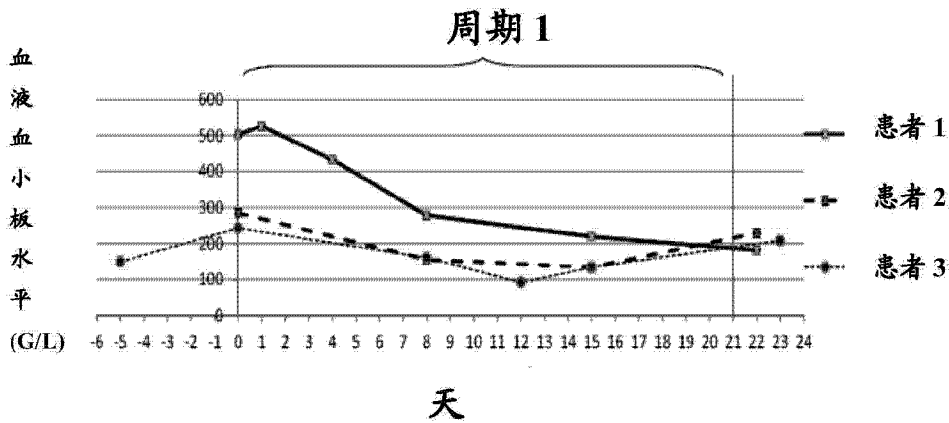


图 2:以方案 2 给药后血小板水平变化