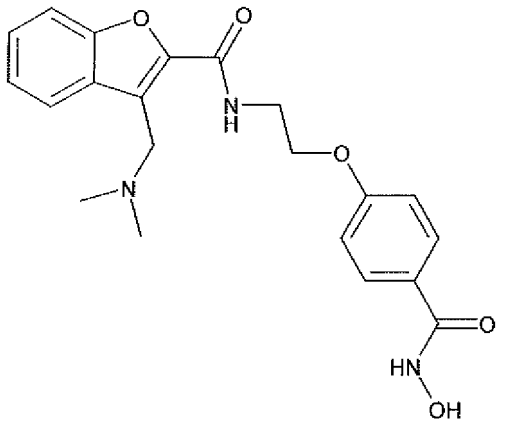
SCHEMA D'ADMINISTRATION DU N-HYDROXY-4-{2-[3-(N,N-DIMETHYLAMINOMETHYL)BENZOFURAN-2-YLCARBONYLAMINO]ETHOXY}BENZAMIDE

La présente invention concerne un nouveau schéma d'administration du *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N*,*N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide de formule (I) :



(I)

ou d'un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en association avec un traitement de chirurgie, de chimiothérapie, d'hormonothérapie ou avec la radiothérapie, pour le traitement du cancer.

Le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N*,*N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est un inhibiteur puissant des histones-déacétylases (HDAC) décrit dans la demande de brevet WO2004/092115. Il permet d'inhiber la croissance cellulaire et induit l'apoptose dans des cellules tumorales cultivées *in vitro*, et inhibe la croissance tumorale *in vivo* dans des modèles de xénogreffes (Buggy *et al Mol. Cancer Ther* **2006** 5(5) 1309). Son profil pharmacologique lui confère un intérêt thérapeutique majeur dans le traitement du cancer.

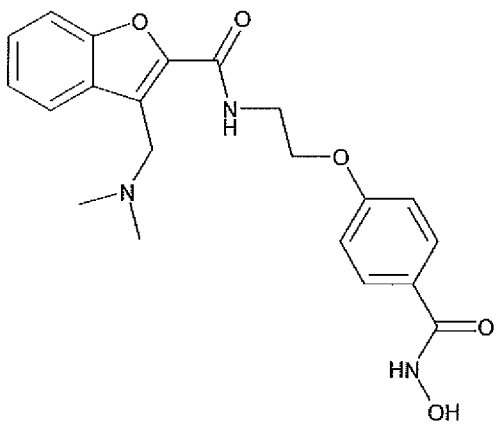
Dans la présente invention, il a été établi que le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N*,*N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide de formule (I) présentait un index thérapeutique très avantageux dans le traitement du cancer lorsqu'il

était administré pendant 4 jours consécutifs, cette période étant suivie de 3 jours consécutifs sans aucune administration du composé de formule (I).

Plus précisément, il a été montré que la dose maximale tolérée du *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide augmentait considérablement chez les patients atteints d'un cancer lorsqu'il était administré pendant 4 jours consécutifs, cette période étant suivie de 3 jours consécutifs sans aucune administration du composé de formule (I). Ce cycle d'administration est répété autant de fois que nécessaire pour le traitement du cancer. Alternativement, ces cycles hebdomadaires d'administration peuvent être périodiquement entrecoupés par une semaine sans aucun traitement.

Ce schéma d'administration permet d'envisager une meilleure utilisation du *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide dans la mesure où il permet de minimiser la toxicité plaquettaire inhérente au produit tout en maintenant une exposition suffisante pour le traitement du cancer.

La présente invention concerne le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl) benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide de formule (I) :



(I)

ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en association avec un traitement de chirurgie, de chimiothérapie, d'hormonothérapie ou avec la radiothérapie, pour le traitement du cancer, caractérisé en ce qu'il est administré pendant 4 jours consécutifs, cette période étant suivie de 3 jours consécutifs sans aucune

administration du composé de formule (I), étant entendu que le traitement de chimiothérapie n'est pas le FOLFOX (oxaliplatine/acide folinique/5-fluorouracil).

Préférentiellement, le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est utilisé sous la forme d'un chlorhydrate dans le cadre de l'invention.

Le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino] éthoxy}benzamide est avantageusement administré pendant 4 jours consécutifs au rythme de 2 prises quotidiennes, cette période étant suivie de 3 jours consécutifs sans aucune administration du composé de formule (I).

Dans certaines variantes, le cancer traité selon le schéma d'administration de l'invention peut être un carcinome, une tumeur, un néoplasme, un lymphome, un mélanome, un gliome, un sarcome, ou un blastome. Le schéma d'administration selon l'invention est particulièrement utile pour le traitement des tumeurs solides, et plus particulièrement encore pour le traitement du cancer du sein. Le carcinome épithélial de l'ovaire, le carcinome du tube fallopien et le carcinome primaire péritonéal sont aussi spécifiquement visés.

De manière préférentielle, le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino] éthoxy}benzamide est administré selon le régime d'administration de l'invention en association avec un traitement de chimiothérapie, d'hormonothérapie ou avec la radiothérapie.

Alternativement, le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino] éthoxy}benzamide est administré pendant 4 jours consécutifs, cette période étant suivie de 3 jours consécutifs sans aucune autre administration de ce composé, en association avec un traitement de chimiothérapie choisi parmi la doxorubicine, la doxorubicine liposomale pégylée, le cisplatine, le cyclophosphamide, le paclitaxel, le carboplatine, carboplatine/paclitaxel, cisplatine/doxorubicine/cyclophosphamide, et doxorubicine liposomale pégylée/cisplatine. Plus préférentiellement, le traitement de

chimiothérapie associé est la doxorubicine, la doxorubicine liposomale pégylée, ou le cisplatine.

De manière alternative, le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino] éthoxy}benzamide est administré pendant 4 jours consécutifs, cette période étant suivie de 3 jours consécutifs sans aucune autre administration de ce composé, en association avec le tamoxifène comme traitement d'hormonothérapie.

Dans un mode de réalisation préféré, le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est administré sous forme orale.

La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature du cancer et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 30 mg/m^2 et 210 mg/m^2 de chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzo-furan-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide par jour. Plus généralement, la posologie utile s'échelonne entre 20 mg et 480 mg de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy} benzamide exprimée en équivalent base par jour.

<u>Etude clinique 1:</u> *(N-hydroxy-4-{2-[3-(N,N-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide en monothérapie)*

Une étude clinique a été initiée pour tester la toxicité et l'efficacité du chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy} benzamide. 36 patients atteints de tumeurs solides ont été inclus et traités dans cette étude. Un premier schéma d'administration a été testé sur un cycle de trois semaines pendant 14 jours consécutifs, à raison de 2 prises *po* espacées de 4 h, suivi d'une semaine sans traitement. Quatre paliers de doses ont été successivement testés de 30 à 75 mg/m^2 (doses exprimées en sel de chlorhydrate) deux fois par jour.

Les profils d'acceptabilité des différents paliers de dose du *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide ont été évalués (toxicités hématologiques en particulier) à l'issue du premier cycle.

Les résultats ont montré que toutes les toxicités limitant l'augmentation de dose étaient des thrombopénies grade 4 (taux sanguin de plaquettes inférieur à 25 giga par litre), réversibles après l'arrêt du traitement du *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide (voir la Figure 1). La dose maximale tolérée suivant ce premier schéma d'administration a été établie à 75 mg/m^2 deux fois par jour.

Pour éviter les diminutions importantes du nombre de plaquettes observées avec ce schéma, le protocole d'étude a été amendé afin de proposer un nouveau schéma d'administration : 4 jours consécutifs, à raison de 2 prises *po* espacées de 4h, puis 3 jours sans traitement, ce schéma étant appliqué pour chacune des 3 semaines correspondant à un cycle d'administration. Ce cycle peut être répété autant de fois que nécessaire pour le traitement du cancer. Ce nouveau schéma a montré moins de toxicité plaquettaire que le schéma précédent et a permis de traiter des patients à des niveaux de doses supérieures (90 à 105 mg/m^2 deux fois par jour). A titre de comparaison, la Figure 2 montre que le deuxième schéma d'administration est nettement moins délétère que le premier du point de vue du taux sanguin de plaquettes à la dose de 75 mg/m^2 deux fois par jour. Dans le deuxième schéma d'administration, la dose recommandée et la dose maximale tolérée ont été établies à 90 mg/m^2 et 105 mg/m^2 deux fois par jour, respectivement.

Etude clinique 2: *(N-hydroxy-4-{2-[3-(N,N-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide en combinaison avec le cisplatine)*

Une étude clinique de phase I pour tester l'association du chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide avec le cisplatine est réalisée sur une quarantaine de patients atteints de diverses tumeurs solides. Les patients reçoivent au maximum six cycles de traitement en association, chacun des cycles se déroulant de la manière suivante : le chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est administré pendant 4 jours consécutifs, suivis de 3 jours consécutifs sans traitement, et ce pendant les deux premières semaines d'un cycle de trois semaines. Le cisplatine est administré le troisième jour de chaque cycle de traitement. Aucun traitement n'est administré pendant la troisième semaine du cycle.

Les jours concernés, la dose journalière de chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est comprise entre 80 et 320 mg (exprimée en équivalent base), à raison de deux prises *p.o.* espacées de 4 h. Le cisplatine est administré à la dose fixe de 75 mg/m^2.

Au bout d'un cycle de traitement, la toxicité du protocole associant le chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy} benzamide et le cisplatine est évaluée. Si aucune toxicité rédhibitoire n'est observée, le patient continue le traitement. Tous les deux cycles, l'efficacité du traitement est appréciée via l'évaluation de la réponse tumorale (CT-scan, IRM,...). Le profil d'acceptabilité est également évalué (toxicités hématologiques et cardiaques en particulier). Le patient continue le traitement en combinaison pendant six cycles au maximum.

Etude clinique 3: *(N-hydroxy-4-{2-[3-(N,N-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide en combinaison avec la doxorubicine)*

Une étude clinique de phase I pour tester l'association du chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide avec la doxorubicine dans le traitement de tumeurs solides avancées est réalisée sur environ quarante patients. Les patients reçoivent au maximum six cycles de traitement en association, chacun des cycles se déroulant de la manière suivante : le chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy} benzamide est administré pendant 4 jours consécutifs, suivis de 3 jours consécutifs sans traitement, et ce pendant les trois premières semaines d'un cycle de quatre semaines. La doxorubicine est infusée le troisième jour des trois premières semaines du cycle. Aucun traitement n'est administré pendant la quatrième semaine du cycle.

Les jours concernés, la dose journalière de chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est comprise entre 60 et 150 mg/m^2 (doses exprimées en sel de chlorhydrate), à raison de deux prises *p.o.* espacées de 4 h. La doxorubicine est administrée à la dose fixe de 25 mg/m^2.

Au bout d'un cycle de traitement, la toxicité du protocole associant le chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy} benzamide et la doxorubicine est évaluée. Si aucune toxicité rédhibitoire n'est observée, le

patient continue le traitement. Tous les deux cycles, l'efficacité du traitement est appréciée via l'évaluation de la réponse tumorale (CT-scan, IRM,...). Le profil d'acceptabilité est également évalué (toxicités hématologiques et cardiaques en particulier). Le patient continue le traitement en combinaison pendant six cycles au maximum.

Etude clinique 4: *(N-hydroxy-4-{2-[3-(N,N-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide en combinaison avec la doxorubicine liposomale pégylée)*

Une étude clinique de phase I pour tester l'association du chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide avec la doxorubicine liposomale pégylée est réalisée sur environ soixante-dix patients dans le traitement du carcinome épithélial de l'ovaire, du carcinome du tube fallopien ou du carcinome primaire péritonéal, ces carcinomes présentant une résistance primaire ou une sensibilité partielle au platine. Les patients sont soumis à des cycles de traitement en association. Deux schémas d'administration sont testés :

- Schéma 1 : le chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est administré pendant 4 jours consécutifs, suivis de 3 jours consécutifs sans traitement, et ce pendant les trois premières semaines d'un cycle de quatre semaines. La doxorubicine liposomale pégylée est infusée le troisième jour de la première semaine du cycle. Aucun traitement n'est administré pendant la quatrième semaine du cycle.
- Schéma 2 : le chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est administré pendant 4 jours consécutifs, suivis de 3 jours consécutifs sans traitement, et ce pendant la première semaine d'un cycle de quatre semaines. La doxorubicine liposomale pégylée est infusée le troisième jour de la première semaine du cycle. Aucun traitement n'est administré pendant les trois dernières semaines du cycle.

Les jours concernés, la dose journalière de chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est comprise

entre 60 et 150 mg/m^2 (doses exprimées en sel de chlorhydrate), à raison de deux prises *p.o.* espacées de 4 h. La doxorubicine liposomale pégylée est administrée à la dose fixe de 40 mg/m^2.

Au bout d'un cycle de traitement, la toxicité du protocole associant le chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy} benzamide et la doxorubicine liposomale pégylée est évaluée. Si aucune toxicité rédhibitoire n'est observée, le patient continue le traitement. Tous les deux cycles, l'efficacité du traitement est appréciée via l'évaluation de la réponse tumorale (CT-scan, IRM,...). Le profil d'acceptabilité est également évalué (toxicités hématologiques et cardiaques en particulier).

Etude clinique 5: *(N-hydroxy-4-{2-[3-(N,N-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide en combinaison avec le tamoxifène)*

Une étude clinique de phase I pour tester l'association du chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide avec le tamoxifène dans le traitement du cancer du sein avancé est réalisée sur environ 40 patients. Les patients sont soumis à des cycles de traitement en association, chacun des cycles se déroulant de la manière suivante : le chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est administré pendant 4 jours consécutifs, suivis de 3 jours consécutifs sans traitement. Le tamoxifène est administré quotidiennement pendant toute la durée du traitement.

Les jours concernés, la dose journalière de chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide est comprise entre 160 et 320 mg (exprimée en équivalent base), à raison de deux prises *p.o.* espacées de 4 h. Le tamoxifène est administré quotidiennement à la dose fixe de 20 mg.

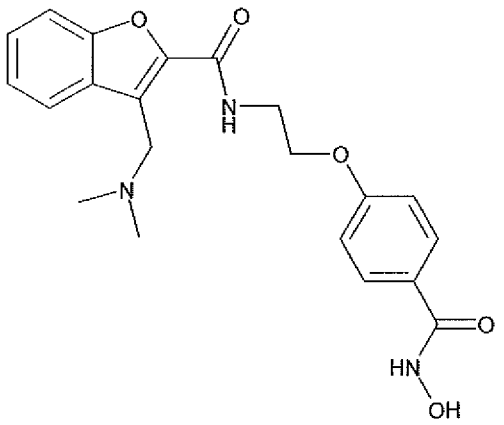
Au bout de deux cycles de traitement, la toxicité du protocole associant le chlorhydrate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy} benzamide et le tamoxifène est évaluée. Si aucune toxicité rédhibitoire n'est observée, le patient continue le traitement. Tous les deux cycles, l'efficacité du traitement est appréciée

via l'évaluation de la réponse tumorale (CT-scan, IRM,...). Le profil d'acceptabilité est également évalué (toxicités hématologiques et cardiaques en particulier).

Les diverses études cliniques ci-dessus montrent qu'un schéma d'administration dans lequel le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N*,*N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino] éthoxy}benzamide est administré pendant 4 jours consécutifs, cette période étant suivie de 3 jours consécutifs sans aucune administration, permet de minimiser la toxicité plaquettaire inhérente au produit et d'augmenter ainsi la dose thérapeutique pour le traitement du cancer.

REVENDICATIONS

1- *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N*,*N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino] éthoxy}benzamide de formule (I) :



(I)

ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en association avec un traitement de chirurgie, de chimiothérapie, d'hormonothérapie ou avec la radiothérapie, pour le traitement du cancer, caractérisé en ce qu'il est administré pendant 4 jours consécutifs, cette période étant suivie de 3 jours consécutifs sans aucune administration du composé de formule (I), étant entendu que le traitement de chimiothérapie n'est pas le FOLFOX (oxaliplatine/acide folinique/5-fluorouracil).

2- Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est utilisé sous la forme d'un chlorhydrate.

3- Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il est administré pendant 4 jours consécutifs au rythme de 2 prises quotidiennes, cette période étant suivie de 3 jours consécutifs sans aucune administration du composé de formule (I).

4- Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3 administré en association avec un traitement de chimiothérapie, d'hormonothérapie ou avec la radiothérapie.

5- Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4 pour son utilisation dans le traitement du carcinome, des tumeurs, du néoplasme, du lymphome, du mélanome, du gliome, du sarcome, ou du blastome.

6- Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5 pour son utilisation dans dans le traitement des tumeurs solides.

7- Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5 pour son utilisation dans le traitement du cancer du sein.

8- Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5 pour son utilisation dans le traitement du carcinome épithélial de l'ovaire, du carcinome du tube fallopien et du carcinome primaire péritonéal.

9- Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que le traitement de chimiothérapie est le cisplatine, la doxorubicine ou la doxorubicine liposomale pégylée.

10- Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que le traitement d'hormonothérapie est le tamoxifène.

11- Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en association avec un traitement de chirurgie, de chimiothérapie, d'hormonothérapie ou avec la radiothérapie, pour le traitement du carcinome, des tumeurs, du néoplasme, du lymphome, du mélanome, du gliome, du sarcome, ou du blastome.

12- Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11 en association avec un traitement de chimiothérapie, d'hormonothérapie ou avec la radiothérapie.

13- Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11 pour le traitement des tumeurs solides.

14- Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11 pour le traitement du cancer du sein.

15- Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11 pour le traitement du carcinome épithélial de l'ovaire, du carcinome du tube fallopien et du carcinome primaire péritonéal.

16- Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11 dans laquelle le traitement de chimiothérapie est le cisplatine, la doxorubicine ou la doxorubicine liposomale pégylée.

17- Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11 dans laquelle le traitement d'hormonothérapie est le tamoxifène.