

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 893 701**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2017 PCT/EP2017/050637**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.07.2017 WO17121838**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2017 E 17701646 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.07.2021 EP 3402474**

54 Título: **Inhibidores de IL-8 para su uso en el tratamiento de neuropatía periférica inducida por quimioterapia**

30 Prioridad:

15.01.2016 EP 16151618

27.09.2016 EP 16190871

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.02.2022

73 Titular/es:

DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via S. Martino Della Battaglia 12
20122 Milan, IT

72 Inventor/es:

BRANDOLINI, LAURA;
RUFFINI, PIER ADELCHI y
ALLEGRETTI, MARCELLO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 893 701 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de IL-8 para su uso en el tratamiento de neuropatía periférica inducida por quimioterapia

5 Campo técnico

La presente invención se define en las reivindicaciones anexas. Se refiere a inhibidores de IL-8 para su uso en la prevención y el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) y, en particular, de la alodinia asociada a los mismos.

10

Antecedentes de la técnica

La quimioterapia a menudo se asocia con efectos secundarios neurotóxicos, que constituyen los principales factores limitantes de la dosis para este tratamiento. En particular, se ha informado que la quimioterapia causa tanto neuropatía periférica como complicaciones oculares, tales como la neuropatía óptica.

15

"Neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN)" indica un efecto neurotóxico limitante de la dosis de la quimioterapia en los nervios periféricos. Varios síntomas diferentes se asocian con CIPN: hiperalgesia, alodinia y sensaciones espontáneas tales como ardor, dolor, entumecimiento, espasmos y escozor. En particular, aunque algunos de los síntomas inducidos por la neurotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos difieren de un paciente a otro, una alteración sensorial común que conduce a parestesias dolorosas es común a todos los pacientes afectados.

20

La CIPN ocurre en aproximadamente el 60 % de los pacientes con cáncer (Windebank y otros, J Peripher Nerv Syst 2008;13: 27-46) y puede conducir a la limitación de la dosis o incluso a la interrupción del tratamiento, por lo que en última instancia afecta la supervivencia del paciente (Mielke y otros, Eur J Cancer 2006; 42:24-30).

25

El amplio espectro de complicaciones oftálmicas inducidas por la quimioterapia citotóxica incluye trastornos agudos y crónicos reversibles e irreversibles. Las complicaciones oftálmicas de leves a moderadas son muy comunes y reversibles después de suspender el tratamiento contra el cáncer. Algunas toxicidades oculares importantes pueden requerir una reducción de la dosis o la interrupción de la quimioterapia citotóxica con el fin de prevenir la pérdida visual. Entre las complicaciones oculares, se ha informado neuropatía óptica inducida por quimioterapia en asociación con presión intracraneal elevada debido a neuropatía óptica isquémica anterior relacionada con el uso de algunos agentes quimioterapéuticos.

30

35

En particular, los agentes quimioterapéuticos que se asocian más comúnmente con la aparición de neuropatía incluyen fármacos basados en platino, por ejemplo cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; taxanos, por ejemplo paclitaxel, cabazitaxel y docetaxel; epotilonas, por ejemplo ixabepilona; alcaloides vegetales, por ejemplo vinblastina, vincristina, vinorelbina y etopósido; talidomida, lenalidomida y pomalidomida; carfilzomib y bortezomib; eribulina (Brewer y otros, Gynecologic Oncology 2016; 140:176-83).

40

Aunque se ha investigado una variedad de enfoques neuroprotectores tanto en estudios experimentales como en ensayos clínicos, por el momento no existe una estrategia preventiva disponible o un tratamiento efectivo para la CIPN o la neuropatía óptica inducida por quimioterapia, también porque sus etiologías aún no se han dilucidado por completo.

45

Se han propuesto múltiples mecanismos como base del desarrollo y mantenimiento de la neuropatía.

Alguna evidencia sugiere que las citocinas/quimiocinas inflamatorias y, en particular, TNF- α , IL-1 β , IL-6 y CCL2 pueden tener un papel en los síntomas de dolor inducidos por agentes quimioterapéuticos en CIPN (Wang y otros, Cytokine 2012; 59 (1): 3-9). Sin embargo, una fuerte evidencia también sugiere un efecto directo de los fármacos quimioterapéuticos sobre las neuronas sensoriales (Argyriou y otros, Crit Rev Onol Hematol 2012; 82(1): 51-77, Boyette-Davis y otros, Pain, 2011; 152: 308-13; Pachman y otros, Clin Pharmacol Ther 2011; 90: 377-387). En particular, se ha establecido que la mayoría de los fármacos quimioterapéuticos pueden atravesar fácilmente la barrera hematoneural (BNB) y unirse a los ganglios de la raíz dorsal (DRG) y axones periféricos (Wang y otros, ver más arriba). También hay evidencia de que estos fármacos luego dañan directamente la estructura de las células DRG y los nervios periféricos con la consiguiente degeneración de las fibras sensoriales y la pérdida de pequeñas fibras nerviosas en la capa epidérmica (Argyriou y otros, Cancer Manag Res. 2014; 6: 135-147).

50

55

A nivel celular, los agentes quimioterapéuticos neurotóxicos dañan los microtúbulos, interfieren con el transporte axonal basado en los microtúbulos (LaPointe y otros, Neurotoxicology 2013; 37: 231-9), afectan la dinámica de los microtúbulos, al inducir la acetilación de la α -tubulina, interrumpen la función mitocondrial o se dirigen directamente al ADN. Las biopsias de nervios de animales de experimentación y pacientes tratados con paclitaxel, oxaliplatino o vincristina muestran cambios morfológicos idénticos, lo que sugiere un mecanismo patogénico común subyacente.

60

65

La interleucina-8 (IL-8; CXCL8) se considera un mediador principal de reclutamiento de PMN (Neutrófilos Polimorfonucleares) y está involucrada en varias patologías que incluyen psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y lesión por reperusión en órganos trasplantados (Griffin y otros, Arch Dermatol 1988, 124: 216; Fincham y otros, J Immunol 1988, 140: 4294; Takematsu y otros, Arch Dermatol 1993, 129: 74; Liu y otros, 1997, 100: 1256; Jeffery, Thorax 1998, 53: 129; Pesci y otros, Eur Respir J. 1998, 12: 380; Lafer y otros, Br J Pharmacol. 1991, 103: 1153; Romson y otros, Circulation 1993, 67: 1016; Welbourn y otros, Br J Surg. 1991, 78: 651; Sekido y otros, Nature 1993, 365, 654). La actividad biológica de IL-8 está mediada por la interacción con dos receptores, CXCR1 y CXCR2, pertenecientes a la familia 7TM-GPCR, que se expresan en la superficie de PMN humanos. Mientras que CXCR1 es selectivo, se une con alta afinidad solo a dos quimiocinas, CXCL6 e IL-8, y muestra una afinidad mucho mayor por IL-8 (Wolf y otros, Eur J Immunol 1998, 28: 164), el CXCR2 humano es un receptor más promiscuo, que se une a varias citocinas y quimiocinas diferentes. Por lo tanto, CXCR2 media la actividad de varias moléculas biológicas diferentes.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que la inhibición de IL-8 es capaz de reducir o prevenir la aparición de síntomas asociados con la toxicidad de la quimioterapia anticancerosa sistémica que conduce a neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) y neuropatía óptica inducida por quimioterapia.

En consecuencia, un primer objeto de la presente invención es un inhibidor de IL-8, preferentemente un anticuerpo o una molécula de bajo peso molecular, preferentemente un inhibidor de CXCR1, con mayor preferencia un inhibidor dual de CXCR1/CXCR2, en el que dicho inhibidor de IL-8 es un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) que se define más abajo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de neuropatías inducidas por quimioterapia.

El segundo objeto de la presente invención es el inhibidor de IL-8 como se definió anteriormente para su uso en un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de CIPN y neuropatía óptica inducida por quimioterapia que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho inhibidor de IL-8.

El tercer objeto de la invención es una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de CIPN y neuropatía óptica inducida por quimioterapia que comprende un inhibidor de IL-8 de acuerdo con la invención y excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Descripción de las figuras

La Figura 1 representa el umbral de retirada de la pata, que indica la inducción de alodinia por estímulos mecánicos, medida en gramos (g), en animales no sometidos a ningún tratamiento con paclitaxel y/o vehículo/fármaco (Simulado), tratados con paclitaxel y vehículo (Control) o con paclitaxel y DF2726A (Tratado con DF2726A), antes (día 1) o después (días 5, 7, 10, 14) de la administración de paclitaxel en los grupos Control y DF2726A. Los datos se muestran como media \pm SEM de 10 animales por grupo. *** representa P <0,001 frente al grupo simulado; ### representa P <0,001 y # representa P <0,05 frente al grupo control.

La Figura 2 representa el número de retiradas de la pata, que indica la inducción de alodinia inducida por estímulos de frío, medida como el número de respuestas de retirada de la pata después de la aplicación de acetona en la superficie dorsal de la pata en un intervalo de 5 minutos evaluado en animales no sometidos a ningún tratamiento con paclitaxel y/o vehículo/fármaco (Simulado), tratado con paclitaxel y vehículo (Control) o tratado con paclitaxel y DF2726A (Tratado con DF2726A) antes (día-1) y después (días 5, 7, 10, 14) de la administración de paclitaxel en los grupos Control y DF2726A. Los datos se muestran como media \pm SEM de 10 animales por grupo. *** representa P <0,001 frente al grupo simulado; ### representa P <0,001 y # representa P <0,05 frente al grupo control.

La Figura 3 representa el umbral de retirada de la pata, que indica la inducción de alodinia por estímulos mecánicos, medida como gramos (g), en animales no sometidos a ningún tratamiento con paclitaxel y/o vehículo/fármaco (Simulado), tratados con paclitaxel y vehículo (Control) o con paclitaxel y DF1681B (Tratado con DF1681B), antes (día 1) o después (días 5, 7, 10, 14) de la administración de paclitaxel en grupos tratados con vehículo y con fármaco. Los datos se muestran como media \pm SEM de 10 animales por grupo. *** representa P <0,001 frente al grupo simulado y ** representa P <0,01 frente al grupo simulado; ### representa P <0,001 frente al grupo control y ## representa P <0,01 frente al grupo control.

La Figura 4 representa el número de retiradas de la pata, que indica la inducción de alodinia inducida por estímulos de frío, medida como el número de respuestas de retirada de la pata después de la aplicación de acetona en la superficie dorsal de la pata en un intervalo de 5 minutos evaluado en animales no sometidos a ningún tratamiento con paclitaxel y/o vehículo/fármaco (Simulado), tratado con paclitaxel y vehículo (Control) o tratado con paclitaxel y DF1681B (Tratado con DF1681B) antes (día-1) o después (días 5, 7, 10, 14) de la administración de paclitaxel a grupos tratados con vehículo y fármaco. Los datos se muestran como media \pm SEM de 10 animales por grupo. *** representa P <0,001 frente al grupo simulado; ### representa P <0,001 y ## representa P <0,01 frente al grupo control.

Las Figuras 5 y 6 representan el efecto de la reparixina disuelta en una solución acuosa de lisina para formar la sal in situ (DF1681B) en la alodinia inducida por oxaliplatino. Se evaluó la alodinia por frío (Figura 5) y mecánica (Figura 6) los días 0, 3, 5, 7, 10, 14, 21. Los datos se muestran como media \pm SEM de 5-10 animales por grupo. ***

representa $P < 0,001$, ** representa $P < 0,01$ y * representa $P < 0,05$ frente al grupo simulado; ### representa $P < 0,001$ y ## representa $P < 0,01$ frente al grupo control.

Las Figuras 7 y 8 representan el efecto de la administración oral de DF2726A sobre la alodinia inducida por oxaliplatino. Se evaluó la alodinia por frío (Figura 7) y mecánica (Figura 8) los días 0, 3, 5, 7, 10, 14, 21, una hora después de la administración oral. Los datos se muestran como media \pm SEM de 5-10 animales por grupo. *** representa $P < 0,001$, ** representa $P < 0,01$ y * representa $P < 0,05$ frente al grupo simulado; ### representa $P < 0,001$, ## representa $P < 0,01$ y # representa $P < 0,05$ frente al grupo control.

Descripción detallada de la invención

Como se divulgará en detalle en la Sección Experimental, los presentes inventores han encontrado que las moléculas que actúan como inhibidores de la actividad de IL-8 tienen eficacia terapéutica en modelos animales de dolor neuropático inducido por diferentes agentes quimioterapéuticos. Además, los presentes inventores también han encontrado que la inhibición de IL-8 es capaz de contrarrestar la actividad de los agentes quimioterapéuticos sobre los componentes del citoesqueleto y la organización que contribuye a sus efectos neurotóxicos.

En consecuencia, un primer objeto de la presente invención es un inhibidor de IL-8 para su uso en el tratamiento y/o prevención de neuropatías inducidas por quimioterapia, en el que dicho inhibidor de IL-8 es un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II).

Preferentemente, dicho inhibidor de IL-8 es para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) o neuropatía óptica inducida por quimioterapia.

De acuerdo con una realización más preferida, dicho inhibidor de IL-8 es para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la alodinia asociada a CIPN.

De acuerdo con otra realización preferida, dicho inhibidor de IL-8 es para su uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor óptico asociado a la neuropatía óptica.

El término "inhibidor de IL-8" de acuerdo con la presente solicitud se refiere a cualquier compuesto capaz de inhibir, parcial o totalmente, la actividad biológica de IL-8, en el que dicho inhibidor de IL-8 es un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II). Tal compuesto puede actuar con disminución de la expresión o actividad de IL-8 o con inhibición de la activación de la señalización intracelular activada por los receptores de IL-8. Se prefiere que dicho inhibidor de IL-8 sea capaz de inhibir al menos el 50 %, preferentemente al menos el 60 %, de la quimiotaxis inducida por IL-8 en los PMN a una concentración igual o inferior a 500 nM, preferentemente inferior a 100 nM.

De acuerdo con otra realización preferida, dicho inhibidor de IL-8 es para su uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor óptico asociado a la neuropatía óptica.

El tercer objeto de la presente invención es el inhibidor de IL-8 definido anteriormente para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía inducida por quimioterapia, que comprende la etapa de administrar al sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IL-8, como se definió más arriba.

Preferentemente, dicho procedimiento es para la prevención y/o el tratamiento de neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) o la neuropatía óptica inducida por quimioterapia. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, dicho procedimiento es para el tratamiento y/o la prevención de la alodinia asociada a la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

De acuerdo con una realización preferida adicional, dicho procedimiento es para el tratamiento y/o la prevención del dolor óptico asociado a la neuropatía óptica.

Como se usa en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para lograr el tratamiento o la prevención de la enfermedad. La determinación de las cantidades eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica sobre la base del logro de un efecto deseado. Una cantidad eficaz dependerá de factores que incluyen, entre otros, el peso de un sujeto y/o el grado de enfermedad o afección no deseada que padece un sujeto. Los términos "tratamiento" y "prevención" como se usan en la presente memoria se refieren a la erradicación/mejora o prevención/retraso en la aparición, respectivamente, del trastorno que bajo tratamiento o de uno o más de los síntomas asociados al mismo, a pesar del hecho de que el paciente puede todavía estar afligido por el trastorno subyacente.

El cuarto objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de IL-8, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de neuropatías inducidas por quimioterapia en asociación con excipientes farmacéuticamente adecuados, en el que dicho inhibidor de IL-8 es un compuesto de fórmula. (I) o Fórmula (II).

Preferentemente, dicha composición farmacéutica es para la prevención y/o el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) o la neuropatía óptica inducida por quimioterapia.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento y/o la prevención de la alodinia asociada a la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

De acuerdo con una realización preferida adicional, dicha composición es para su uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor óptico asociado a la neuropatía óptica.

De acuerdo con una realización preferida, el inhibidor de IL-8 de todos los objetivos de la presente invención inhibe la actividad de IL-8 mediada por el receptor CXCR1 o mediada por los receptores CXCR1 y CXCR2.

Preferentemente, de acuerdo con esta realización, dicho inhibidor de IL-8 es un inhibidor alostérico o un antagonista ortostérico del receptor CXCR1 o de los receptores CXCR1 y CXCR2.

Preferentemente, dicho inhibidor de IL-8 es selectivo para el receptor CXCR1 o es igualmente potente para los receptores CXCR1 y CXCR2.

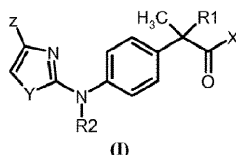
Por "selectivo para CXCR1" de acuerdo con la presente invención se entiende un compuesto que muestra un valor de IC_{50} de al menos 2, preferentemente 3, se registra más alto hacia CXCR1 que hacia CXCR2. (Bertini R. y otros, Proc. Nat. Acad. Sci. USA (2004), 101 (32), pp. 11791-11796).

Por "igualmente potente hacia CXCR1 y CXCR2" se entiende un compuesto que muestra un valor de IC_{50} en el intervalo de 10 picomolar ($10^{-11}M$) - 1 micromolar ($10^{-6}M$) hacia CXCR1 y CXCR2. (Bertini R. y otros, Br. J. Pharm. (2012), 165, pp. 436-454). Con mayor preferencia, el inhibidor de IL-8 de acuerdo con la invención tiene un valor de IC_{50} hacia el receptor CXCR1 en el intervalo nanomolar bajo, preferentemente en el intervalo 0,02-5 nanomolar.

Los inhibidores de IL-8 de acuerdo con la definición anterior, capaces de inhibir la actividad de IL-8 mediada por el receptor CXCR1 o mediada por los receptores CXCR1 y CXCR2, se conocen en la técnica.

Los inhibidores de IL-8 preferidos de acuerdo con la invención son seleccionados de derivados del ácido 1,3-tiazol-2-ilaminofenilpropiónico, derivados del ácido 2-fenil-propiónico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos anteriores, dicho derivado del ácido 1,3-tiazol-2-ilaminofenilpropiónico es preferentemente un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en el que

- R1 es hidrógeno o CH_3 ;
- R2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 lineal, preferentemente es hidrógeno;
- Y es un heteroátomo seleccionado de S, O y N; preferentemente es S;
- Z se selecciona de halógeno, alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, carboxilo, aciloxi C_1-C_4 , fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , benzoilo, alcanosulfonato C_1-C_8 lineal o ramificado, alcanosulfonamida C_1-C_8 lineal o ramificada, alquilsulfonilmetilo C_1-C_8 lineal o ramificado; preferentemente es trifluorometilo;
- X es OH o un residuo de fórmula NHR_3 ; en el que R_3 se selecciona de:
 - hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_8 , o fenilalquilo C_1-C_6 , en el que el grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno puede estar sustituido por un residuo COOH
 - un residuo de fórmula SO_2R_4 en el que R_4 es alquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 .

Preferentemente, en los compuestos anteriores, X es OH.

Entre los compuestos anteriores, se prefieren particularmente los compuestos de dicha Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R1 es CH_3 ;

R2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 lineal, preferentemente es hidrógeno;

Y es un heteroátomo seleccionado de S, O y N; preferentemente es S;

Z se selecciona de halógeno, alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, carboxilo, aciloxi C_1-C_4 , fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , benzoilo, alcanosulfonato C_1-C_8 , alcanosulfonamidas C_1-C_8 lineales o ramificadas, alquilsulfonilmetilo C_1-C_8 lineal o ramificado; preferentemente es trifluorometilo;

X es OH o un residuo de fórmula NHR_3 ; en el que R_3 se selecciona de:

- hidrógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$, o fenilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en el que el grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno puede estar sustituido por un residuo COOH
- un residuo de fórmula SO_2R_4 en el que R_4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

Preferentemente, en estos compuestos X es OH.

Entre los compuestos anteriores, también se prefieren particularmente compuestos de dicha Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que

R_1 es hidrógeno;

R_2 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, preferentemente es hidrógeno;

Y es un heteroátomo seleccionado de S, O y N; preferentemente es S;

Z se selecciona de halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_4$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxilo, carboxilo, acilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, benzoilo, alcanosulfonato $\text{C}_1\text{-C}_8$ lineal o ramificado, alcanosulfonamidas $\text{C}_1\text{-C}_8$ lineales o ramificadas, alquilsulfonilmetilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ lineal o ramificado; preferentemente se selecciona de trifluorometilo;

X es OH o un residuo de fórmula NHR_3 ; en el que R_3 se selecciona de

- hidrógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$, o fenilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en el que el grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno puede estar sustituido por un residuo COOH
- un residuo de fórmula SO_2R_4 en el que R_4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. Con mayor preferencia, X es NH_2 .

Preferentemente, en los compuestos anteriores, X es OH.

Entre los compuestos anteriores, también se prefieren particularmente los compuestos de dicha Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R_1 es hidrógeno o CH_3 ;

R_2 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, preferentemente es hidrógeno;

Y es un heteroátomo seleccionado de S, O y N; preferentemente es S;

Z se selecciona de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$; preferentemente se selecciona de metilo, metoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, con mayor preferencia es trifluorometilo; X es OH;

Entre los compuestos anteriores, también se prefieren particularmente los compuestos de dicha Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R_1 es CH_3 ;

R_2 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, preferentemente es hidrógeno.

Y es un heteroátomo seleccionado de S, O y N; preferentemente es S.

Z se selecciona de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$; preferentemente se selecciona de metilo, metoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, con mayor preferencia es trifluorometilo.

Entre los compuestos anteriores, también se prefieren particularmente compuestos de dicha Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que

R_1 es hidrógeno;

X es OH;

R_2 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, preferentemente es hidrógeno;

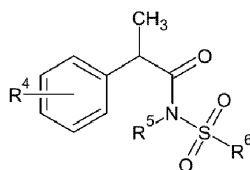
Y es un heteroátomo seleccionado de S, O y N; preferentemente es S;

Z se selecciona de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$; preferentemente es trifluorometilo.

Preferentemente, en todos los compuestos anteriores de Fórmula (I) en los que R_1 es hidrógeno. El átomo de carbono quiral del grupo fenilpropiónico está en la configuración S. Son particularmente preferidos los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención seleccionados de ácido 2-metil-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino} fenil]propanoico (en la presente memoria indicado también como DF2726Y) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente su sal de sodio (en la presente memoria indicada también como DF2726A) y ácido 2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino} fenil]propanoico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino} fenil]propanoico (también conocido como DF2755Y) y su sal de sodio, también conocida como DF2755A.

Los compuestos de Fórmula (I) se divulgan en el documento núm. WO2010/031835, que también divulga su procedimiento de síntesis, sus actividades como inhibidores de IL-8 así como sus usos en el tratamiento de patologías dependientes de IL-8 tales como isquemia cerebral transitoria, penfigoide ampuloso, artritis reumatoide, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y daños causados por isquemia y reperusión.

Entre los inhibidores de IL-8 anteriores, dicho derivado del ácido 2-fenil-propiónico es preferentemente un compuesto de Fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R⁴ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, benzoilo, fenoxi, trifluorometanosulfonilo; preferentemente se selecciona de benzoilo, isobutilo y trifluorometanosulfonilo. Además, de acuerdo con una realización preferida R⁴ está en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo, con mayor preferencia es 3-benzoilo, 4-isobutilo o 4-trifluorometanosulfonilo.

R⁵ es H o alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, preferentemente es H.

R⁶ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o trifluorometilo; preferentemente, es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, con mayor preferencia es CH₃.

Entre los compuestos anteriores, se prefieren los compuestos de Fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R⁴ es alquilo C₁-C₆ o benzoilo; preferentemente está en las posiciones 3 y 4, con mayor preferencia, es 3-benzoilo o 4-isobutilo.

R⁵ es H o alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, preferentemente es H,

R⁶ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o trifluorometilo; preferentemente es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, con mayor preferencia es CH₃.

Entre los compuestos anteriores, se prefieren los compuestos de Fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R⁴ es trifluorometanosulfonilo, preferentemente 4-trifluorometanosulfonilo,

R⁵ es H o alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, preferentemente es H,

R⁶ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o trifluorometilo; preferentemente es un alquilo C₁-C₁₆ lineal o ramificado, con mayor preferencia es CH₃.

Preferentemente, en el compuesto anterior de Fórmula (II), el átomo de carbono quiral del grupo fenilpropiónico está en la configuración R.

Los compuestos particularmente preferidos de Fórmula (II) de acuerdo con la invención se seleccionan de R(-)-2-(4-isobutilfenil)propionil metansulfonamida (también conocida como Reparixina) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Preferentemente, dicho compuesto es la sal de lisina *in situ* R(-)-2-(4-isobutilfenil)propionil metansulfonamida (indicada en la presente memoria también como DF1681B). Otros compuestos particularmente preferidos de Fórmula (II) de acuerdo con la invención son 2-(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]-N-metanosulfonil propionamida y sus sales farmacéuticas, preferentemente su sal de sodio preferentemente R(-)-2-(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]-N-metanosulfonil propionamida (también conocida como DF2156Y) y su sal de sodio (también conocida como Ladarixin o DF2156A).

Los inhibidores de IL-8 de Fórmula (II) se divulgan en el documento núm. WO0024710 y WO2005/090295, que también divulga sus procedimientos de síntesis, sus actividades como inhibidores de IL-8 así como también sus usos como inhibidores de la quimiotaxis y desgranulación de neutrófilos inducida por IL-8 y en el tratamiento de patologías dependientes de IL-8 como psoriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), penfigoide ampuloso, artritis reumatoide, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y daños causados por isquemia y reperfusión.

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia de acuerdo con la invención puede ser la inducida por cualquier agente quimioterapéutico que tenga efectos secundarios neurotóxicos. Preferentemente, dicho agente quimioterapéutico se selecciona de fármacos a base de platino, taxanos, epotilonas, alcaloides vegetales, talidomida, lenalidomida y pomalidomida, carfilzomib, bortezomib y eribulina. Con mayor preferencia, dicho agente quimioterapéutico se selecciona de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, paclitaxel, cabazitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, etopósido, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, carfilzomib, bortezomib y eribulinomib. De acuerdo con una realización preferida, la neuropatía periférica inducida por quimioterapia es la inducida por un taxano, con mayor preferencia por paclitaxel.

Ejemplos

Procedimientos

Modelo de inducción de neuropatía por paclitaxel u oxaliplatino

- 5 Se alojaron ratas Wistar macho (200-250 g, Harlan Italia) en una habitación con temperatura controlada (22 ± 1 °C), humedad (60 ± 10 %) y luz (12 h por día); comida y agua estaban disponibles a voluntad.

Las ratas recibieron:

- 10 1- cuatro inyecciones intraperitoneales (i.p.) una vez al día de paclitaxel (Tocris, Italia) (2 mg/kg/día i.p.; dosis acumulada de 8 mg/kg i.p.) o vehículo (solución salina, 1 ml/kg/día i.p.), administrado en días alternos (días 0, 2, 4 y 6), como se describe en Polomano y otros, Pain 2001, 94: 293-294. Se realizaron pruebas de comportamiento antes de la administración de paclitaxel/vehículo (día 1) y nuevamente los días 5-7-10-14 después de la inyección de paclitaxel/vehículo;
- 15 o
- 2- oxaliplatino (2,4 mg/kg) disuelto en solución de glucosa al 5 %, que se administró por vía intraperitoneal (i.p.) a un volumen de 0,5 ml/rata, durante 5 días consecutivos a la semana durante 3 semanas, como se describe en Cavaletti y otros, Eur. J. Cancer, 2001 37, 2457-63. Se realizaron pruebas de comportamiento antes de la administración de oxaliplatino/vehículo (día 1), y de nuevo los días 3-5-7-10-14-21 después de la inyección de oxaliplatino/vehículo.

Tratamiento farmacológico en los modelos anteriores

1. Administración de DF2726A y DF1681B en modelo de paclitaxel

- 25 En dos estudios separados, se administró sal sódica del ácido (2-metil-2-(4-[(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico (en la presente memoria indicado también como DF2726A) o R-(-)-2-(4-isobutilfenil)propionil metanosulfonamida (Reparixin, DF1681Y) disuelta en una solución acuosa de lisina para formar la sal *in situ* (indicada en la presente memoria como DF1681B) como se describe a continuación.

- 30 Se disolvió DF2726A (30 mg/kg) (5 mg/1 ml; 0,5 ml/os/rata) en SOLUTOL-HS15 al 10 % y N-metilpirrolidona (NMP) (SOLUTOL: NMP 2:1 p/v) y PBS 1X al 90 %, y se administró una vez al día desde el día -3 hasta el día 11 después de la administración de paclitaxel. Los efectos antialodínicos se evaluaron los días 5, 7, 10 y 14 después de la administración de paclitaxel. Los animales de control recibieron vehículo (SOLUTOL-NMP al 10 % 2:1 p/v y PBS al 90 %, 5 mg/1 ml; 0,5 ml/os/rata).

- 35 DF1681B se administró mediante infusión subcutánea de forma continua mediante el uso de las bombas osmóticas ALZET Modelo 2ML2 (Charles River). En detalle, se disolvió DF1681B (9,37 g) en solución salina estéril (25 ml) a una concentración de 375 mg/ml y se agitó en vórtex durante 10 min. Se implantaron bombas osmóticas bajo anestesia (100 mg/kg de ketamina y 10 mg/kg de xilacina i.p.) a través de una incisión quirúrgica entre las
- 40 escápulas. Las bombas se implantaron 3 días antes de la primera inyección de paclitaxel (día -3). La administración del fármaco se llevó a cabo de forma continua hasta el día +11. Los animales de control recibieron vehículo (solución salina estéril).

2. Administración de DF2726A y DF1681B en modelo de oxaliplatino

- 45 En dos estudios separados, se disolvieron sal sódica del ácido 2-metil-2-(4-[(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico (en la presente memoria indicado también como DF2726A) o R-(-)-2-(4-isobutilfenil)propionil metanosulfonamida (reparixina, DF1681Y) en solución acuosa de lisina para formar la sal *in situ* (indicada en la presente memoria como DF1681B) y se administraron como se describe a continuación.

- 50 Se disolvió DF2726A (30 mg/kg/os) en PBS y se administró durante 24 días consecutivos, se comenzó 3 días antes de la administración de oxaliplatino y se continuó durante otros 21 días después de la primera administración de oxaliplatino. Durante este período, el compuesto se administró 2 h después del tratamiento con oxaliplatino. Dado que DF2726A es una sal de sodio, se disolvió a una concentración de 16 mg/ml, para alcanzar la dosis de fármaco
- 55 activo de 30 mg/kg.

- DF1681B se administró mediante infusión subcutánea de forma continua mediante el uso de las bombas osmóticas ALZET Modelo 2ML2 (Charles River). Para obtener una velocidad de infusión de 8 mg/h/kg como se describe en Cavalieri y otros Int J Immunopathol Pharmacol, 2005, 18: 475-86, DF1681B (9,37 g) se disolvió en solución salina
- 60 estéril (25 ml) a una concentración de 375 mg/ml y se agitó en vórtex durante 10 min. Se implantaron bombas osmóticas bajo anestesia (100 mg/kg de ketamina y 10 mg/kg de xilacina i.p.). Las bombas se prepararon de acuerdo con la hoja de instrucciones de Alzet. Brevemente, las bombas se cargaron con 2 ml de solución o vehículo DF1681B mediante el uso de una jeringa estéril. Finalmente, las bombas se mantuvieron en baño de agua durante toda la noche en una estufa a 37 °C.

La bomba osmótica (modelo Alzet 2ML2; Charles River) se insertó a través de una incisión quirúrgica realizada en la espalda. Brevemente, se hizo una pequeña incisión en la piel entre las escápulas y se formó un bolsillo mediante separación de los tejidos conectivos subcutáneos, finalmente se suturaron las incisiones y se cerraron con suturas. Las bombas se implantaron 3 días antes de la inyección de oxaliplatino (día -3) y se reemplazaron por otras nuevas el día 14 después de la implantación.

Evaluación de la alodinia mecánica

Para evaluar el desarrollo de la alodinia mecánica, se midió la sensibilidad a la estimulación táctil mediante el uso del estesiómetro dinámico plantar (DPA, Ugo Basile, Italia). Los animales se colocaron en una cámara con un piso de malla metálica cubierta por una cúpula de plástico que permitía al animal caminar libremente, pero no saltar. A continuación, se administró el estímulo mecánico en la piel plantar media de la pata trasera. El valor de corte se fijó en 50 g. La prueba se realizó en ambas patas antes (día -1) y luego los días 5, 7, 10 y 14 después de la administración de paclitaxel/vehículo o los días 0, 3, 5, 7, 10, 14 y 21 después de la administración de oxaliplatino/vehículo.

Evaluación de la alodinia por frío

La sensibilidad al frío se midió como el número de respuestas de retirada del pie después de la aplicación de acetona en la superficie dorsal de la pata (2). Se aplicó una gota de acetona a la superficie dorsal de las patas con una jeringa conectada a un tubo delgado de polietileno mientras las ratas estaban de pie sobre una malla metálica. Una respuesta enérgica de retirada del pie, después de la aplicación de acetona sobre la superficie dorsal de la pata, se consideró como un signo de alodinia por frío. Las respuestas al frío se midieron en ambas patas antes (día -1) y luego 5, 7, 10 y 14 días después de la administración de paclitaxel/vehículo o los días 0, 3, 5, 7, 10, 14 y 21 después de la administración de oxaliplatino/vehículo.

Análisis estadístico

Todos los datos se presentaron como la media \pm SEM. La significación de las diferencias entre los grupos se determinó mediante análisis de varianza de dos vías (ANOVA) seguido de pruebas post hoc de Bonferroni para comparaciones múltiples. El nivel de significación se estableció en $P < 0,05$.

Ejemplo 1

Efecto de DF2726A en la alodinia mecánica y por frío inducida por paclitaxel

La alodinia mecánica y por frío se evaluó en tres grupos de animales: Grupo Simulado, que no recibió paclitaxel ni ningún otro tratamiento, Control, que recibió paclitaxel y vehículo, y Tratado con DF2726A, que recibió paclitaxel y DF2726A. La administración de los tratamientos se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo descrito en Procedimientos.

Después de la administración de paclitaxel, los animales en los grupos Control y Tratados con DF2726A mostraron una alodinia mecánica y por frío evidente en comparación con las ratas del grupo simulado (Figura 1 y Figura 2).

En particular, en el grupo control, en la prueba del Estesiómetro Dinámico Plantar, el umbral de retirada de la pata resultó significativamente reducido en los días 5, 7, 10 y 14, evidencia del inicio de la neuropatía (Figura 1, columnas negras).

En el mismo grupo, en la prueba de alodinia por frío, el número del umbral de retirada de la pata resultó significativamente aumentado a los días 5, 7, 10 y 14, lo que evidencia el inicio de la neuropatía (Figura 2, columnas negras).

Los animales tratados crónicamente con DF2726A (grupo tratado con DF2726A) mostraron una reducción significativa de la alodinia mecánica en los días 5 ($P < 0,05$), 7 ($P < 0,001$) y 10 ($P < 0,001$) en comparación con los animales tratados con vehículo. No se midió ningún efecto antialodínico significativo adicional el día 14 (Figura 1).

De manera similar, los animales del grupo tratado con DF2726A mostraron una reducción significativa de la alodinia por frío en los días 5 ($P < 0,05$), 7 ($P < 0,001$) y 10 ($P < 0,001$) en comparación con los animales tratados con vehículo. No se midió ningún efecto antialodínico adicional el día 14 (Figura 2).

Los resultados obtenidos muestran claramente que la administración oral crónica de DF2726A durante 14 días (desde el día -3 hasta el día 11) conduce a una reducción significativa de la alodinia mecánica y por frío a los 5, 7 y 10 días después de la administración de paclitaxel.

Desde el día +12 hasta el día +14 después de la administración de paclitaxel, las ratas no recibieron tratamiento farmacológico. Como se informa en las Figuras 1 y 2, el día 14 no se observó ningún efecto antialodínico adicional

en el grupo tratado con DF2726A, lo que confirma que la actividad antialodínica está directamente correlacionada con la administración del compuesto.

Ejemplo 2

Efecto de DF1681B en la alodinia mecánica y por frío inducida por paclitaxel

La alodinia mecánica y por frío se evaluó en tres grupos de animales: Grupo Simulado, que no recibió paclitaxel ni ningún otro tratamiento, Control, que recibió paclitaxel y vehículo y tratado con DF1681B, que recibió Paclitaxel y DF1681B. La administración de los tratamientos se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo descrito en Procedimientos.

Después de la administración de paclitaxel, los animales en los grupos Control y Tratados con DF1681B mostraron una alodinia mecánica y por frío evidente en comparación con las ratas del grupo simulado (Figuras 3 y 4). En particular, en el grupo control, en la prueba de DPA, el umbral de retirada de la pata resultó significativamente reducido en los días 5, 7, 10 y 14, evidencia de neuropatía (Figura 3).

Los animales tratados con DF1681B mostraron una reducción significativa de la alodinia mecánica en los días 5 ($P<0,01$), 7 ($P<0,001$) y 10 ($P<0,001$) en comparación con los animales tratados con vehículo. No se midió ningún efecto antialodínico adicional el día 14 (Figura 4). En los experimentos de alodinia por frío, en el grupo control, los números de umbral de retirada de la pata resultaron significativamente aumentados en los días 5, 7, 10 y 14, evidencia de neuropatía (Figura 3). Los animales tratados con DF1681B mostraron una reducción significativa de la alodinia por frío en los días 5 ($P<0,01$), 7 ($P<0,001$) y 10 ($P<0,001$) en comparación con los animales tratados con vehículo. No se midió ningún efecto antialodínico adicional el día 14 (Figura 4). Los resultados obtenidos muestran claramente que DF1681B conduce a una reducción significativa de la alodinia mecánica y por frío a los 5, 7 y 10 días después de la administración de paclitaxel. La implantación de bombas el día -3 antes del paclitaxel produce una actividad significativa hasta el día 10. El día 14, tres días después de la interrupción de la administración de DF1681B, no se observó ningún efecto que confirmara que la actividad antialodínica se correlaciona directamente con la administración del compuesto.

Ejemplo 3

Efecto de DF1681B en la alodinia mecánica y por frío inducida por oxaliplatino

La alodinia mecánica y por frío se evaluó en tres grupos de animales: Grupo Simulado, que no recibió oxaliplatino ni ningún otro tratamiento, Control, que recibió oxaliplatino y vehículo, y Tratado con DF1681B, que recibió oxaliplatino y DF1681B. La administración de los tratamientos se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo descrito en Procedimientos.

En experimentos de alodinia por frío, los animales tratados con vehículo mostraron un número de retiradas de la pata significativamente aumentado en todos los puntos de tiempo experimentales (3, 5, 7, 10, 14, 21 días) debido a neuropatía (Figura 5). DF1681B no mostró efecto antialodínico en el día 3 (Figura 5), mientras que en los días 5, 7, 10, 14, 21 mostró una reducción significativa de la alodinia por frío (Figura 5).

En los experimentos de alodinia mecánica, el umbral de retirada de la pata resultó significativamente reducido sólo en los días 14 y 21 (Figura 6); en estos días DF1681B mostró un efecto antialodínico significativo (Figura 6).

Ejemplo 4

Efecto de DF2726A en la alodinia mecánica y por frío inducida por oxaliplatino

La alodinia mecánica y por frío se evaluó en tres grupos de animales: Grupo Simulado, que no recibió oxaliplatino ni ningún otro tratamiento, Control, que recibió oxaliplatino y vehículo, y Tratado con DF2726A, que recibió oxaliplatino y DF2726A. La administración de los fármacos de tratamiento se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo descrito en los Procedimientos más arriba.

En experimentos de alodinia por frío, los animales tratados con vehículo mostraron un número de retiradas de la pata significativamente aumentado en todos los puntos de tiempo experimentales (días 3, 5, 7, 10, 14, 21) debido a neuropatía (Figura 7). DF2726A no mostró efecto antialodínico en el día 3, mientras que en los días 5, 7, 10, 14, 21 mostró una reducción significativa de la alodinia por frío (Figura 7). En los experimentos de alodinia mecánica, el umbral de retiradas de la pata resultó significativamente reducido sólo en los días 14 y 21 (Figura 8); DF2726A en estos días, mostró un efecto antialodínico significativo (Figura 8).

Ejemplo 5

Efecto de la reparixina en las modificaciones del citoesqueleto inducidas por paclitaxel

En este estudio, se evaluaron los efectos del paclitaxel, administrado solo o en combinación con reparixina (DF1681Y; R-(-)-2-(4-isobutilfenil)propionil metanosulfonamida) disuelta en una solución acuosa de lisina para formar la sal *in situ*, sobre los componentes y organización del citoesqueleto. Como modelo experimental, se usó una línea celular F-11, un producto de fusión de células de la línea celular N18TG-2 de neuroblastoma de ratón con neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal de rata embrionaria. Estas células se seleccionaron debido a la presencia de marcadores neuronales y propiedades que son exclusivas de las neuronas sensoriales de las ratas parentales.

Cultivo celular y tratamientos

Se cultivaron células F11 (ECACC, Salisbury, Reino Unido) en medio DMEM (Euroclone, MI, Italia) suplementado con FBS al 10 %, origen de EE.UU. (Sigma-Aldrich St. Louis, CO, EE.UU.), penicilina/estreptomicina al 1 % (Euroclone) y glutamina al 1 % (Euroclone). Después, las células se diferenciaron con NGF de ratón (mNGF) disuelto en DMEM con 1 % de penicilina/estreptomicina y 1 % de glutamina (libre de FBS) a la concentración final de 50 ng/ml. El medio se reemplazó cada 3 días hasta que la diferenciación completa se produjo, después de 7 días. Las neuronas no se trataron (controles) ni se trataron durante 24 horas con reparixina [concentración final 10 μ M], paclitaxel (Sigma-Aldrich) [concentración final 10 nM] y la combinación de las dos moléculas.

Inmunofluorescencia

Las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % en PBS durante 20 min a TA y se permeabilizaron en metanol durante 5 min a -20 °C. A continuación, las células se bloquearon con PBS que contenía BSA al 4 % durante 30 min y se incubaron con anticuerpos primarios diluidos en la solución de bloqueo durante toda la noche a 4 °C: β -tubulina de conejo (Abcam, Cambridge, Reino Unido) 1:500; α -tubulina de ratón (Abcam) 1:200 y α -tubulina acetilada de ratón (Abcam) 1:1000. A continuación, las células se enjuagaron en PBS varias veces antes de la incubación con anticuerpos secundarios, conjugado de cabra anti-conejo con Alexafluor 633 (1:2000) y conjugado de cabra anti-ratón con Alexafluor 488 (1:2000), (Life Technologies, CA, EE. UU.) durante 30 min a TA. Después de un lavado extenso, se montaron cubreobjetos con medio de montaje Vectashield con DAPI (Vector Laboratories Burlingame, CA, EE.UU.) y luego se observaron en un microscopio láser confocal.

Resultados

En las neuronas de control sometidas a sondas para la α -tubulina anti-acetilada (marcador de microtúbulos estables), la tubulina acetilada apareció moderadamente presente. Se evaluó el mismo marcador en las neuronas tratadas con paclitaxel. De acuerdo con la literatura, el paclitaxel aumentó la α -tubulina acetilada, lo cual afectó la dinámica de los microtúbulos y provocó la estabilización y maduración de las espinas dendríticas. De hecho, la intensidad de la fluorescencia en las neuritas parece más intensa y es evidente un aumento del diámetro de las neuritas y de la organización del citoesqueleto.

En el experimento que usa una combinación de paclitaxel y reparixina, la α -tubulina acetilada parece similar al control, lo que indica que la presencia de reparixina puede contrarrestar los efectos del paclitaxel que provocan un aumento de la estabilidad de los microtúbulos al aumentar la α -tubulina acetilada y el espesor de la neurita. A continuación, las células se analizaron con anti- α -tubulina y anti- β -tubulina tanto en condiciones de control como tratadas y se evaluó la inmunofluorescencia simple y doble. Cuando las neuronas se trataron con paclitaxel, se observó una disminución de la intensidad de fluorescencia de la β -tubulina. También en este experimento con α - y β -tubulina, la combinación de paclitaxel con reparixina fue capaz de contrarrestar el efecto del paclitaxel solo sobre la formación de dímeros y las células parecían más similares a las células de control.

Los resultados demuestran que la inhibición de IL-8 es capaz de prevenir el efecto de la quimioterapia sobre la alodinia (tanto mecánica como por frío) en modelos de rata, así como también contrarrestar los efectos del paclitaxel sobre la estabilidad de los microtúbulos y la organización del citoesqueleto en una línea celular neuronal quimérica.

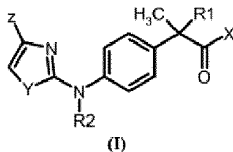
Un conjunto de hallazgos proporciona evidencia de que las citocinas y quimiocinas proinflamatorias están involucradas en la patogénesis del dolor periférico agudo y crónico [Wang XM y otros, Cytokine 2012; 59:3-9; Ramesh G. 2014; Inflamm Cell Signal 1(3)]. En respuesta a la lesión inducida por quimioterapia, la infiltración de macrófagos conduce a una producción subsiguiente de una plétora de mediadores entre los cuales las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) juegan un papel esencial en el inicio y progresión de CIPN. En particular, la quimiocina IL-8 se ha implicado en la contribución directa a la degeneración de las neuronas motoras [De Paola M y otros, Neuroimmunomodulation 2007;14(6):310-6].

Con respecto a los mecanismos de atenuación de CIPN por inhibidores de IL-8, los estudios *in vitro* revelan que la reparixina fue capaz de contrarrestar los efectos sobre los componentes del citoesqueleto y la organización inducidos por paclitaxel. En particular, el compuesto fue capaz de abolir la inducción de la acetilación de α -tubulina, un marcador de la estabilidad de los microtúbulos y el aumento del grosor de las neuritas inducido por el tratamiento con paclitaxel, y así contribuir a restaurar la dinámica fisiológica de los microtúbulos.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de IL-8 para su uso en la prevención y/o tratamiento de la neuropatía inducida por quimioterapia, en el que dicho inhibidor de IL-8 es:

un compuesto de Fórmula (I)

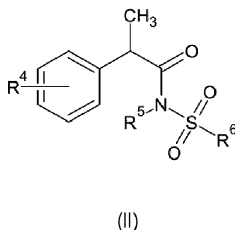


en el que

- R¹ es hidrógeno o CH₃;
- R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal, preferentemente es hidrógeno;
- Y es un heteroátomo seleccionado de S, O y N; preferentemente es S;
- Z se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, carboxilo, aciloxi C₁-C₄, fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, benzoilo, alcanosulfonato C₁-C₈ lineal o ramificado, alcanosulfonamida C₁-C₈ lineal o ramificada, alquilsulfonilmetilo C₁-C₈ lineal o ramificado; preferentemente es trifluorometilo;
- X es OH o un residuo de fórmula NHR₃; en la que R₃ se selecciona de:
 - hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₅, o
 - fenilalquilo C₁-C₆, en el que el grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo puede estar sustituido con un residuo COOH, o
 - un residuo de fórmula SO₂R₄ en la que R₄ es alquilo C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₃;

o

un compuesto de Fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que:

- R⁴ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, benzoilo, fenoxi, trifluorometanosulfonilo; preferentemente se selecciona de benzoilo, isobutilo y trifluorometanosulfonilo.
- R⁵ es H o alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, preferentemente es H;
- R⁶ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o trifluorometilo; preferentemente, es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, con mayor preferencia es CH₃.

2. Un inhibidor de IL-8 para su uso según la reivindicación 1 en la prevención y/o el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia o la neuropatía óptica inducida por quimioterapia.
3. Un inhibidor de IL-8 para su uso según la reivindicación 2 en la prevención y/o el tratamiento de la alodinia asociada a la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.
4. Un inhibidor de IL-8 para su uso según las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho inhibidor de IL-8 es un inhibidor de la actividad de IL-8 mediada por el receptor CXCR1.
5. Un inhibidor de IL-8 para su uso según las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho inhibidor de IL-8 es un inhibidor de la actividad de IL-8 mediada por los receptores CXCR1 y CXCR2.
6. Un inhibidor de IL-8 para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho inhibidor de IL-8 es un compuesto de Fórmula (I), en el que:

- R¹ es hidrógeno o CH₃;
- X es OH;
- R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal,
- Y es un heteroátomo seleccionado de S, O y N;
- Z se selecciona de alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, haloalquilo C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₃.

7. Un inhibidor de IL-8 para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho inhibidor de IL-8 es un compuesto de Fórmula (I), en el que R1 es hidrógeno, el átomo de carbono quiral del grupo fenilpropiónico está en la configuración S.
- 5 8. Un inhibidor de IL-8 para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho compuesto se selecciona de ácido 2-metil-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil]propanoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente su sal sódica.
- 10 9. Un inhibidor de IL-8 para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho compuesto es ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil]propanoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente su sal sódica.
- 15 10. Un inhibidor de IL-8 para su uso según la reivindicación 1, en el que en dicho compuesto de Fórmula (II), el átomo de carbono quiral del grupo fenilpropiónico está en la configuración R.
11. Un inhibidor de IL-8 para su uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de R-(-)-2-(4-isobutilfenil)propionil metanosulfonamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente la sal de lisina *in situ*.
- 20 12. Un inhibidor de IL-8 para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho compuesto es R-(-)-2-(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]-N-metanosulfonil propionamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente su sal sódica.
- 25 13. Un inhibidor de IL-8 para su uso según las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicha neuropatía inducida por quimioterapia es inducida por un agente quimioterapéutico seleccionado de fármacos basados en platino, taxanos, epotilonas, alcaloides vegetales, talidomida, lenalidomida y pomalidomida, carfilzomib, bortezomib y eribulina, preferentemente dicho agente quimioterapéutico se selecciona de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, paclitaxel, cabazitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, etopósido, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, carfilzomib, bortezomib y eribulzomida.
- 30 14. Un inhibidor de IL-8 para su uso según la reivindicación 13, en el que dicho agente quimioterapéutico se selecciona de taxanos y fármacos basados en platino, preferentemente el taxano es paclitaxel y el fármaco basado en platino es oxaliplatino.

Figura 1

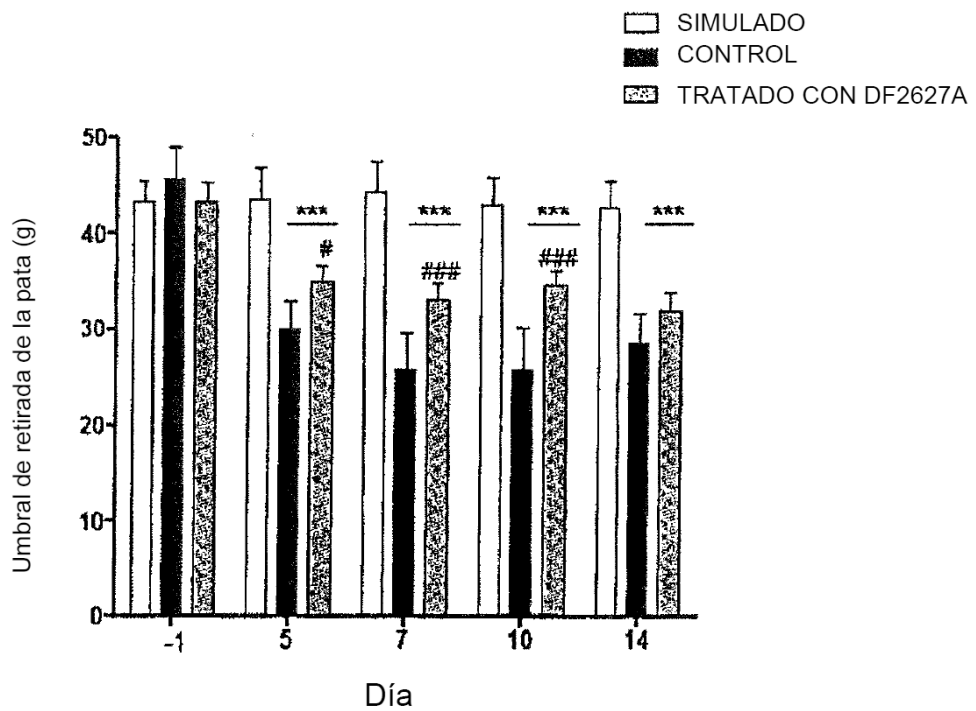


Figura 2

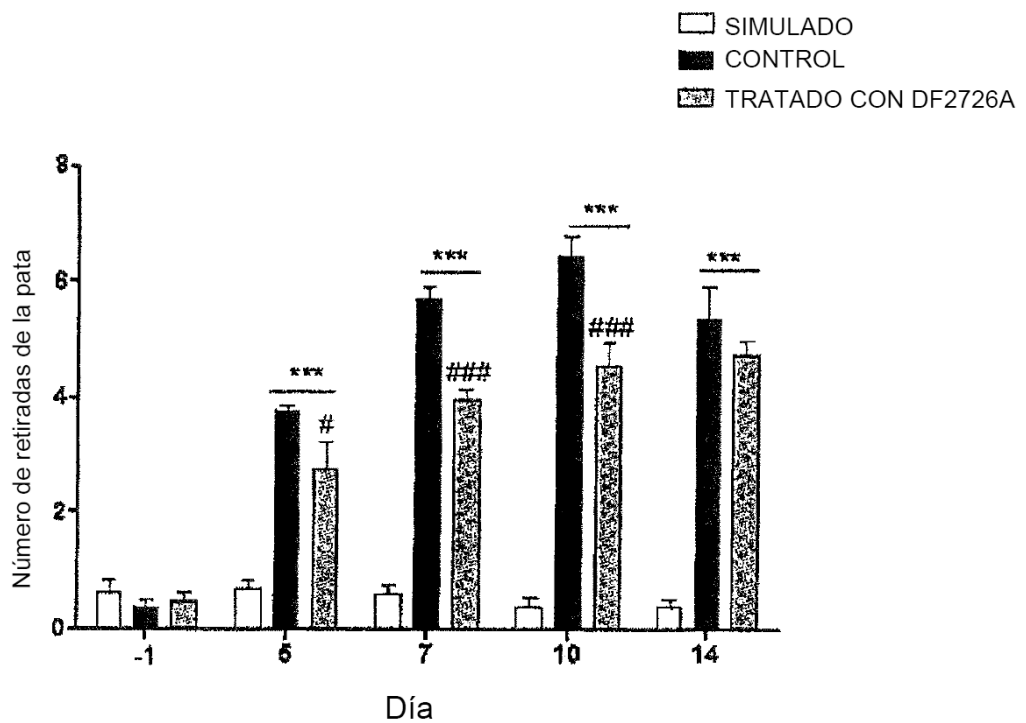


Figura 3

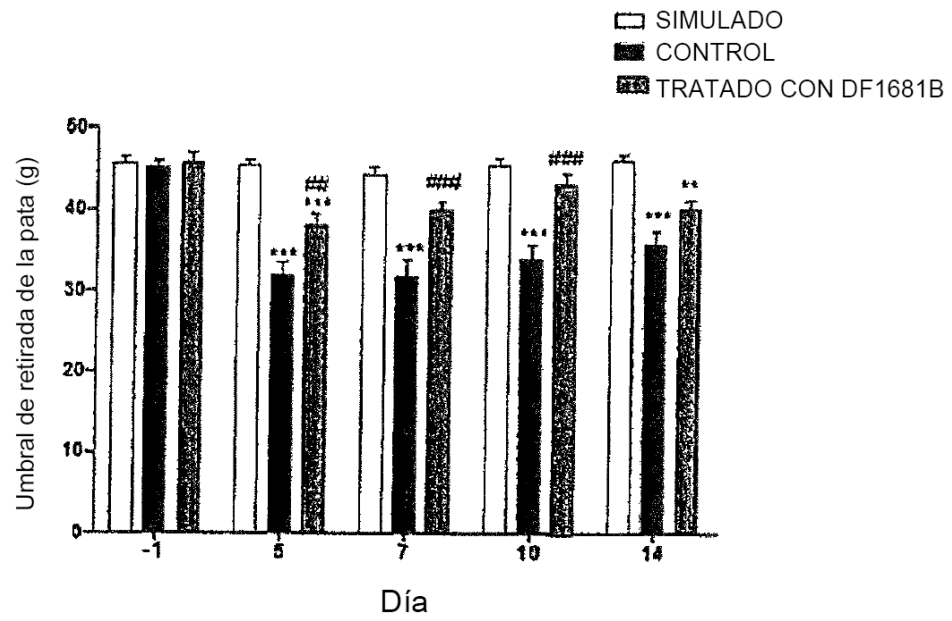


Figura 4

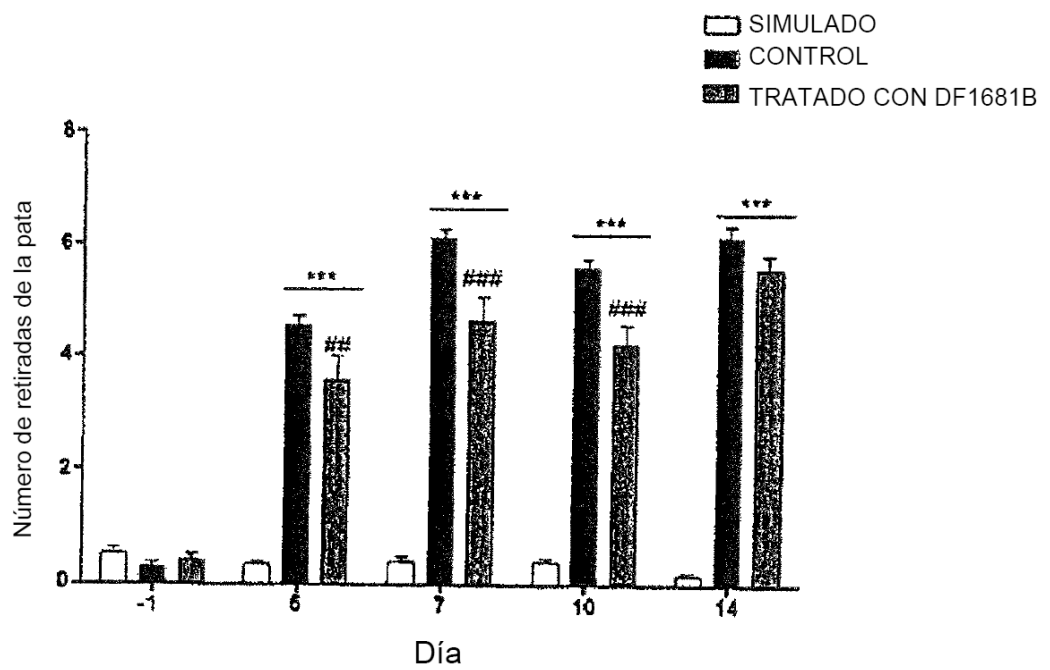


Figura 5

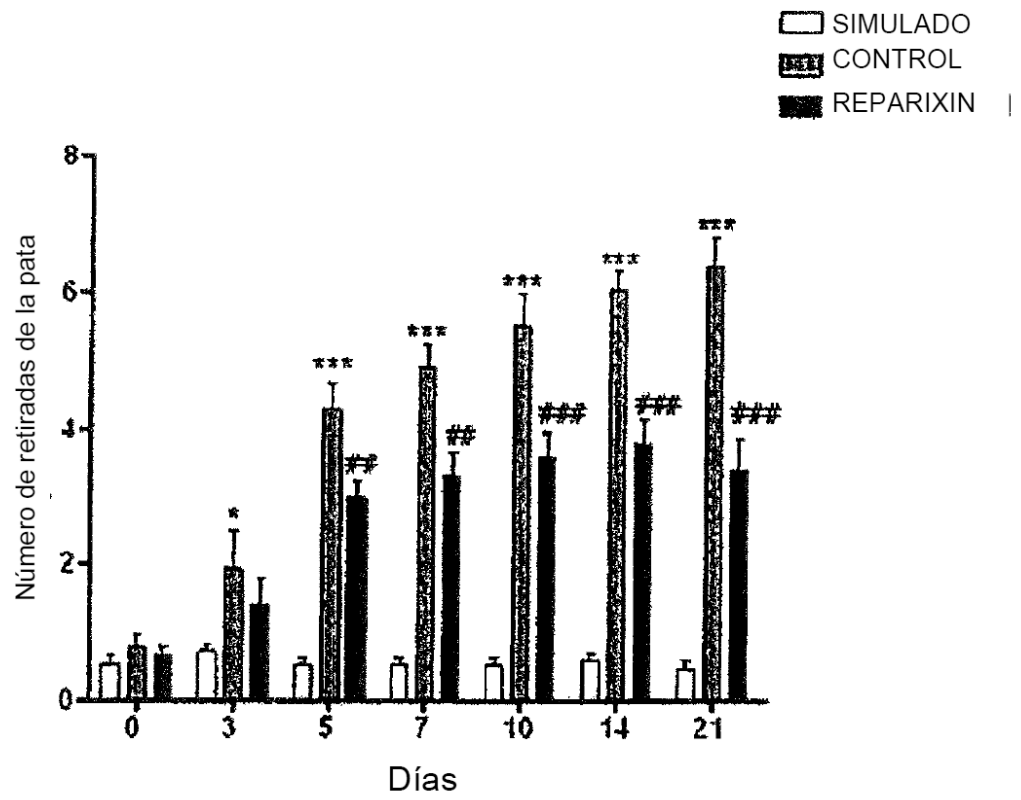


Figura 6

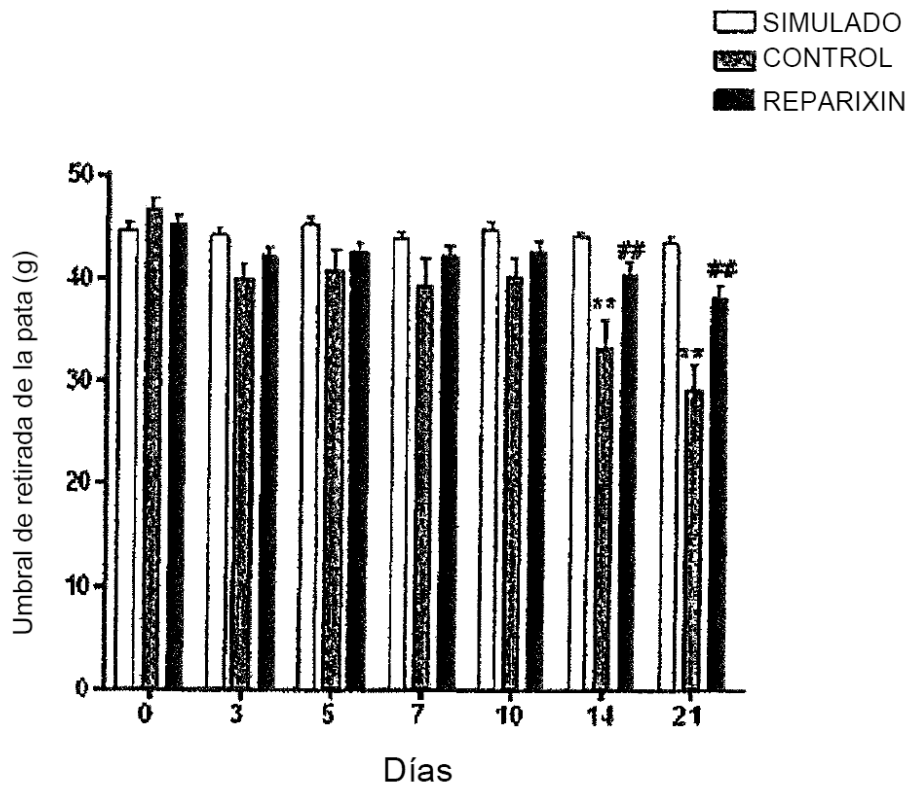


Figura 7

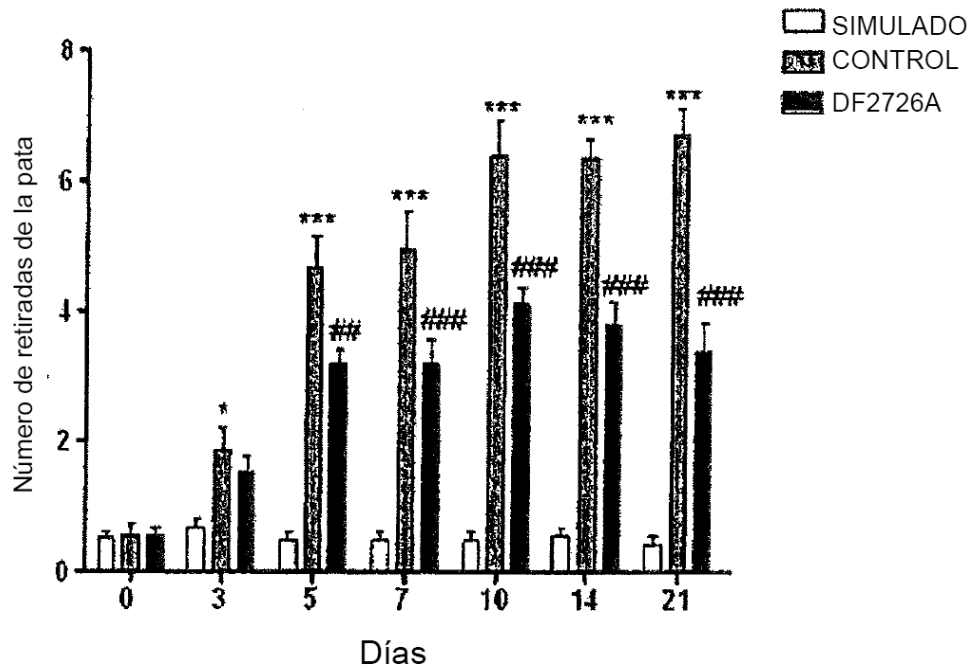


Figura 8

